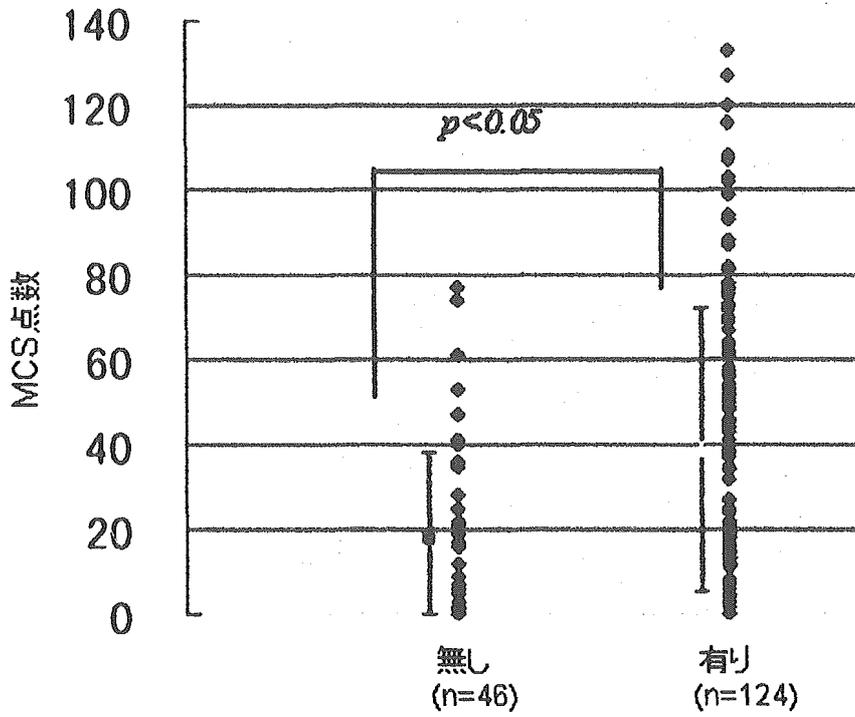
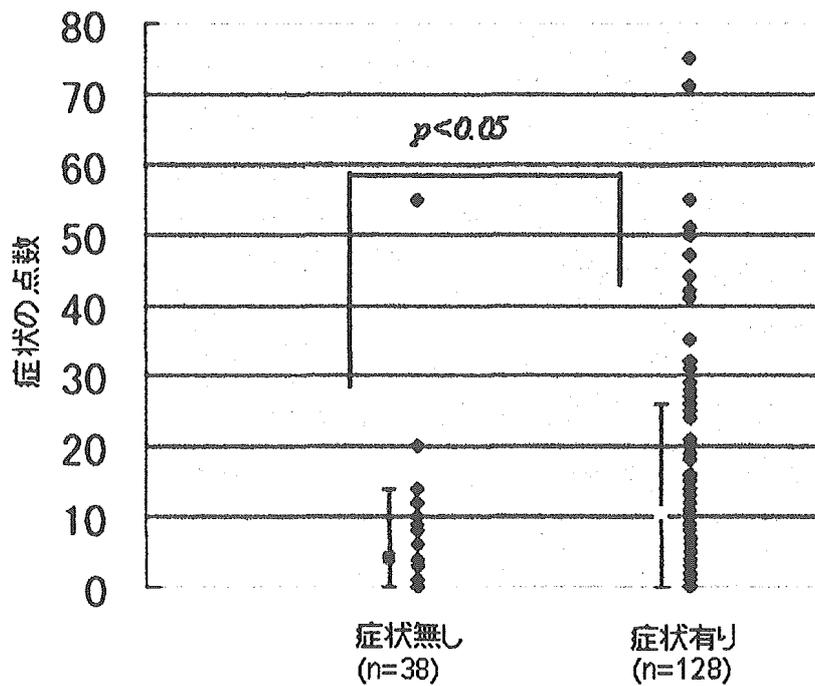


アレルギー有無別のMCS点数



アレルギー有無別の症状点数



平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断、治療対策に関する研究」
分担研究報告書

**シックハウス症候群における嗅覚異常：
fMRI を用いた新しい嗅覚検査法による検討**

分担研究者 糸山 泰人（東北大学大学院医学系研究科神経科学講座
神経内科学分野教授）

研究協力者 武田 篤（同講師）
斎藤 尚宏（東北大学大学院医学系研究科システム生理
現：ペンシルバニア大精神神経科）

研究要旨：

fMRI を用いた新しい嗅覚検査装置を開発した。これまで手動に頼っていた嗅覚刺激を MRI 装置に接続した PC 制御下に完全に自動的に行える様に改良した。また電磁シールドルーム内でも的確に作動する高圧空気制御による切り替え弁を用いることにより、被検者マスクの近くでの刺激オン・オフを実現した。バニラ・トルエンによる嗅覚刺激ガスを作成するためにこれまでのトラップボトル法からパーミエーターを用いる方法に改良して、刺激濃度の調節性・再現性を向上させた。また回路網の検討により、刺激がパルス状に投与される様にした。以上の改良を加えた結果、正常被検者による嗅覚刺激下のシグナル検出力は向上し、これまで不可能であった一例毎での確実な脳賦活状態の検出が可能となった。

この新しい fMRI システムを用いてシックハウス症患者 7 名と年齢対照 10 名について嗅覚刺激による脳賦活の違いを検討した。その結果、バニラでは患者群でむしろ賦活の程度が少ない以外、大きな相違を認めなかったが、トルエン刺激では健常者ではバニラ刺激と類似の広範な大脳皮質主体の賦活パターンが得られたのに対して、患者群に於いては大脳皮質賦活の程度が少ない一方で、脳幹、小脳、間脳、大脳辺縁系付近で強い賦活が見られた。これらは最近の報告でパニック障害などの疾患における恐怖反応の責任病巣として報告されている部位にも近い。現時点では未だ検査症例数が限られており確定的なことは言えないが、以上の結果は、シックハウス症候群に於いて、特定の物質による嗅覚刺激が強い不安を生じさせる結果、一連の症状を引き起こすことを示唆する。シックハウス症候群の病態を理解する上で極めて興味深い結果であると考えられた。

A 研究目的

シックハウス症候群 (SHS) の病態機序については不明の点が多いが、同一環境に居住する家族内でも発症者と未発症者が存在することから、その基礎として何等かの化学物質に対する過敏性が想定されている。近年欧米では、こうした症候群を化学物質一般に対する過敏症候群 (MCS; Multiple Chemical Sensitivity) あるいは特発性環境耐性不良症

(Idiopathic Environmental Intolerance) として捉える考えが提出されて来ている。これらの化学物質に対する過敏性を規定している個体因子が何であるかが最大の解明されるべき命題であると言える。

我々は以前の調査に於いて、本症患者者に多い訴えである嗅覚過敏を定量的に検討し、発症メカニズムに嗅覚系が関与しているかどうかについて検討したが、患者群と正常対照群との間で明らかな差異を指摘できなかった。これは以前の他施設からの報告とも一致する。そこで特に建材等から発生する一連の嗅覚刺激により、脳内の異常な反応が生じている可能性を検討するために fMRI による脳機能画像を検討した。preliminary な検討として、マニュアル刺激調節による簡便な検査装置 (図 1) を開発し検査を行った結果、バニラを刺激とした場合、両群間で大きな差異は認めなかったが、トルエンを刺激物質として用いた場合、広範な脳内領域での異常な血流増加を患者群で認めた。しかしこのマニュアル刺激による fMRI を用いた嗅覚検査法には以下の

様ないくつかの欠点があった。

a) 嗅覚刺激が安定しない

嗅覚刺激の on/off を回路途中の刺激物質を入れたボトルからの三方活栓の開閉で行っていたため、on 直後の刺激濃度が必然的に高くなり、その後低下していくという経過を辿っていた。実測で on 時のトルエン刺激は概ね 4-20ppm 程度の間で変化していた。

b) on/off を手動で行うことによる誤差

三方活栓の開閉は MRI 室内の研究助手が MRI 撮影タイミングに併せて手動で行っていたが、必然的に誤差が伴っていた。

c) 刺激濃度が調節できない

刺激は綿球に染み込ませた刺激物質からの自然放散に依ったが刺激濃度を調節する系を持たないため、閾値など基本的な検討が出来なかった。

d) 刺激切り替え部とマスク間のチューブに存在する dead space により刺激切り替えとマスク内ガス濃度の変化の間にタイムラグが生じてしまう。

e) 刺激の on/off が必ずしも吸気呼気のタイミングと合致しない

こうした欠点も一因として、患者群全体としてはトルエンに対する過敏反応を示したものの、結果の個体差が非常に大きく、測定法としての信頼性にはやや不十分な部分があった。そこで本研究ではこれらの欠点を改良してより信頼性の高い嗅覚刺激系を確立し、症例毎に本検査法を用いた新しい SHS 診断法を開発する

ことを目標とした。

B 方法

以前の方法では、刺激物質としてバニラとトルエンを用いたが、バニラは 10% ポリプロピレンに希釈、トルエンは 0.1ml を綿球に染み込ませて、それぞれ刺激マスクに至るラインに三方活栓を介して接続されたボトルに入れた。別室に設置された空気ポンプからの空気は毎分 2ℓ で被検者マスクに送られた (図 1)。しかし手動による刺激タイミングには必然的に誤差を含むなどの欠点があった。また嗅覚刺激物質の濃度が一定しないのは最大の欠点であった。これまでの嗅覚刺激系の欠点を克服するために以下の改善を行った (図 2～4)。

a) 刺激生成系としてパーミエーター (ガステック社) を用いる。

パーミエーターは基準ガス発生装置としても広く用いられる装置であるが、基本的には恒温装置と空気流量調製装置からなる。

恒温槽の温度と拡散チューブの口径変更、空気流量の調節により、揮発性物質について目的とする濃度の基準ガスを作成することが出来る。ガス濃度は以下の式で規定される。

$$C \text{ (ppm)} = (K \times D_r \times 10^3) \div F \text{ (l/min)}$$

ここで C は生じるガス濃度、K と Dr は目的とする希発物質と拡散チューブで規

定される定数、F は空気流量を示す。

パーミエーターと標準的な拡散チューブを用いることにより、トルエンの場合、概ね 1～50 ppm の濃度の刺激ガスを 1～4 ml/min の流量で連続して得ることができる。

b) 刺激の on/off を MRI 室内の被検者マスク近くの空気弁で切り替える。さらにその空気弁は MRI 室外の電磁弁を介した圧縮空気により遠隔操作する。電磁弁は最終的に PC で制御されるが、この PC は MRI 装置と接続することにより、撮影との誤差のない刺激タイミングの同期を保証できる。直接のガス刺激切り替えを極力、被検者マスクの近くに持つことにより、マスクとの間の dead space を細小にして刺激タイミングのずれを防ぐ。

c) 嗅覚刺激 on の空気と off の空気ともに常に解放系として、マスクへの接続の有無により圧変化が生じて、回路内ガス濃度に変動が生じない様にする。

マスクは活性炭フィルター付きのものを用い、検査毎の使い捨てとした。マスクの対側には吸引ラインを接続し、検査室内が嗅覚刺激物質で汚染されることを予防した。一種類の刺激物質につき、30 秒間の嗅覚刺激を 30 秒間の休止を挟んで 6 回繰り返し、fMRI 撮影を施行した。トルエンとバニラによる刺激の順序は被検者毎にランダムに変えた。被検者は目を閉じて、臭いがするかどうかだけに集中する様に説明され臥位のまま安静を保った。

以上の改良を加えた検査系を作成し、以下の fMRI の条件設定を行った。試行錯誤の上で、以下の様な条件設定を行い、比較的安定した結果を得ることができた。機種は Siemens 社の 1.5T の静磁場を持つ MRI 装置 (Symphony) であり、標準の whole-head coil を使用した。頭部の運動をできるだけ制限するために、頭部をスポンジや布で外部指示装置から軽く圧迫し、頸部にはカラーを装着した。機能画像は T2-weighted gradient echo-planar imaging で撮影された。この方法で得られるシグナルは特に血液中酸素レベルに依存する (BOLD 強調、blood oxygenation level-dependent contrast)。さらに詳細な条件は別に示す通りである (表)。

解析に使用したソフトウェアは MRICro (Rorden C and Brett M, 2000) と SPM99 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) である。120 image volume の機能画像は一次画像に変換され、各種の補正後に EPI template (12 parameter affine and nonlinear cosine basis function transformation) に従って標準座標軸に変換された。スムージングは Gaussian kernel (10 mm, full-width at half-maxima) に依った。それぞれのセッションはシグナル平均値が 100 になる様に調整された。Statistical parametric map (SPM) 法による検定は HDF (hemodynamic delay function) を規範として行われた。

C 研究結果

刺激のオン・オフ時間、繰り返し回数などを様々検討したが、結局のところ、これまでの条件が一番再現性良くシグナル検出を可能とすることが判明した。改良された本刺激装置を用いることにより、これまでの検査法と異なり、被検者毎に嗅覚刺激による確実なシグナル捕捉が可能となり、嗅覚検査法としての精度は明らかに向上していた。また同一被検者における再現性も良好であった。検査装置が安定して稼動することを確認した上で、症例での検討を始めた。

SHS 患者 7 例と健常対照者 10 例における結果を示す (図 5・6)。バニラでは患者群でむしろ賦活の程度が少ない以外、大きな相違を認めなかったが、トルエン刺激では健常者ではバニラ刺激と類似の広範な大脳皮質主体の賦活パターンが得られたのに対して、患者群に於いては大脳皮質賦活の程度が少ない一方で、脳幹、小脳、間脳、大脳辺縁系付近で強い賦活が見られた。これらは最近の報告でパニック障害などの疾患における恐怖反応の責任病巣として報告されている部位 (NeuroReport 16:927, 2005) にも近い。現時点では未だ検査症例数が限られており確定的なことは言えないが、以上の結果は、シックハウス症候群に於いて、特定の物質による嗅覚刺激が強い不安を生じさせる結果、一連の症状を引き起こす様な発症メカニズムの存在を示唆する。こうした仮説はシックハウス症候群の病態を理解する上で極めて興味深いと思われた。

D 考察

これまでの研究からも明らかな通り、シックハウス症候群患者の症状は化学物質過敏症（MCS, Multiple Chemical Sensitivity）や特発性環境不耐性症（IEI, Idiopathic Environmental Intolerance）で報告されている症候と、発症後嗅覚過敏を訴える点も含めて、類似している面が多く、両者の少なくとも一部は同一概念でとらえることのできる症候群である可能性がある。すなわちシックハウス症候群の少なくとも一部は、気密性が極めて高い一方で、最新の工業化建材を多用して建築されるわが国の一般住居で発生した MCS / IEI であると捉えることには異論がないと思われる。わが国で特に多発し問題となっている理由は、1) 新築住宅が多い、2) 工業化住宅が多い、点が挙げられるであろう。

同一環境でも発症者と非発症者が存在する一方で、非常に高い VOC 濃度の暴露下ではすべての個体で急性毒性症状を示すこと、また VOC 濃度がある程度以下の環境でのシックハウス症候群発生は稀であることから、シックハウス症候群とは、環境 VOC 濃度と個人の感受性との相対関係で生じていると考えられる。すなわちシックハウス症候群の対策には、建材や居住環境の整備と言った環境因子の改善とともに、個体側に MCS / IEI を生じる機序が解明されなければ真の解決をもたらすことはできないことが容易に予想される。

本症候群患者の大多数で発症後の嗅覚過敏の自覚が認められた。嗅覚過敏症状は MCS / IEI で広く見られる愁訴である。

過敏を示す嗅覚刺激物質の対象は、必ずしも発症原因となった化学物質のみではなく、日常生活でそれまで何等問題なく接してきた嗅覚刺激物であることが多い。実際の回答をみると、実に幅広い対象が過敏対象になっていることがわかり、特定の原因物質を特定することは困難である。しかしながら一般的には有機溶媒に関連した芳香物質が多い様に思われる。通常の嗅覚テストによるこれまでの検討では我々を含めて、患者群と非患者群との間に明らかな差異を見出せなかったことから、少なくとも患者に特異的な嗅覚過敏は確認できなかったと結論される。

そこで fMRI を用いて脳内の嗅覚情報処理系を直接検討することを試みたところ、トルエンに対する反応性は患者群で異常亢進を示した。もし SHS 患者において、微量の室内汚染物質によりこれらの脳内部位の異常興奮が継続するとすれば、精神機能や自律神経機能に極めて重大な変調を来たしたとしても不思議ではないであろう。しかしながら以前の検査法では症例毎の安定した検査結果を得ることが困難であった。

今回の改善により、更に安定した嗅覚刺激系の確立がなされた。fMRI に特化したこの嗅覚刺激系はパーミエーターと言う汎用性の基準ガス発生装置と組み合わせることにより様々な化学物質に応用可能である。今後、結果の安定性ととも、刺激閾値の問題、多種化学物質に対する過敏性の問題を検討していく予定である。本研究によりこれまでと全く異なったアプローチによるシックハウス症候群・化学物質過敏症の病態理解が進むものと思

われる。今回は限られた症例数ではあったが、特にトルエンの刺激により、患者群では健常者と異なり、脳幹、辺縁系、小脳、間脳などが賦活される傾向が示された。この結果は最近報告されたパニック障害患者に於いて脳代謝が亢進している脳部位とも類似している。すなわち、シックハウス症の病態メカニズムの一つの仮説として、建材等の臭い刺激により、パニック障害類似の不安発作が惹起されている可能性が示唆され極めて興味深いと結果であると思われた。

E 結論

シックハウス症候群はわが国の住宅事情の特異性により特に発生率が上昇した MCS / IEI の一つの表現形であると考えられる。主要症候は、入転居後、数ヶ月を経て生じ、しかも同時に出現した嗅覚過敏症状により、必ずしも当初の住居環境のみでなく、複数の嗅覚刺激を受ける環境下で再現される。こうした調査結果は、特定の住宅環境での建材等から放出された化学物質の暴露を繰り返されるうちに、類似の有機系芳香物質に対する過敏反応が生じ、異常な中枢神経系の反応性が獲得され一連の症候が生じていることを示唆する。こうした、中枢神経系が特定の化学物質により感作され、過敏反応を獲得する (neuronal sensitization) という考えは、これまで仮説として提出されていたものの、実際にそれを裏付ける証拠に乏しかった。のみならず SHS を含めた MCS / IEI 一般を精神疾患や心身症の一型であると捉える考え方も根強く残っている。

こうした中で今後、嗅覚の脳内信号処理系に着目した我々の検討は新たな局面からの病態解明の一助となるものと思われる。

謝辞

嗅覚刺激装置の開発に御指導御協力頂きました。東北大学流体科学研究所・佐藤岳彦先生に深謝致します。

SHS 患者検診についてご協力を頂いた東北大学工学部・吉野博先生、かくた子どもクリニック・角田和彦先生、尚絅女子大学・北條祥子先生に深く感謝致します。

fMRI の施行にあたっては中江病院院長・泉山昌洋先生の全面的な御協力を頂きましたことを併せて感謝致します。

図 1

Apparatus system

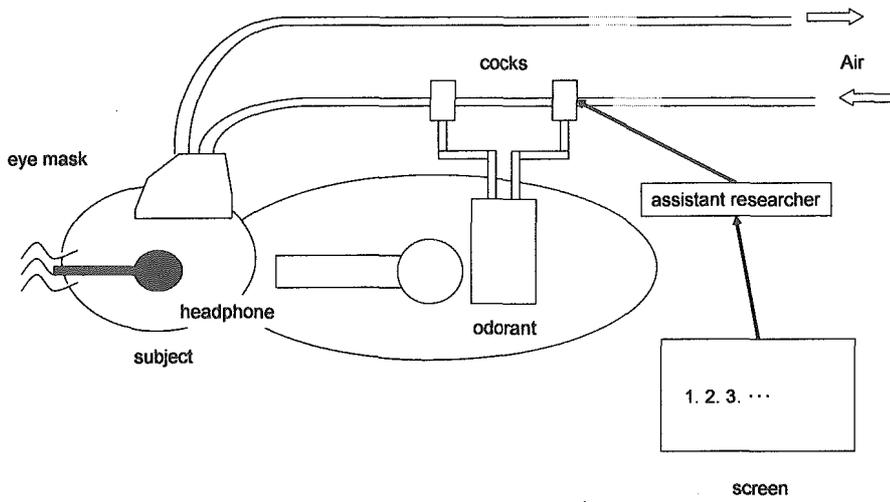


図 2

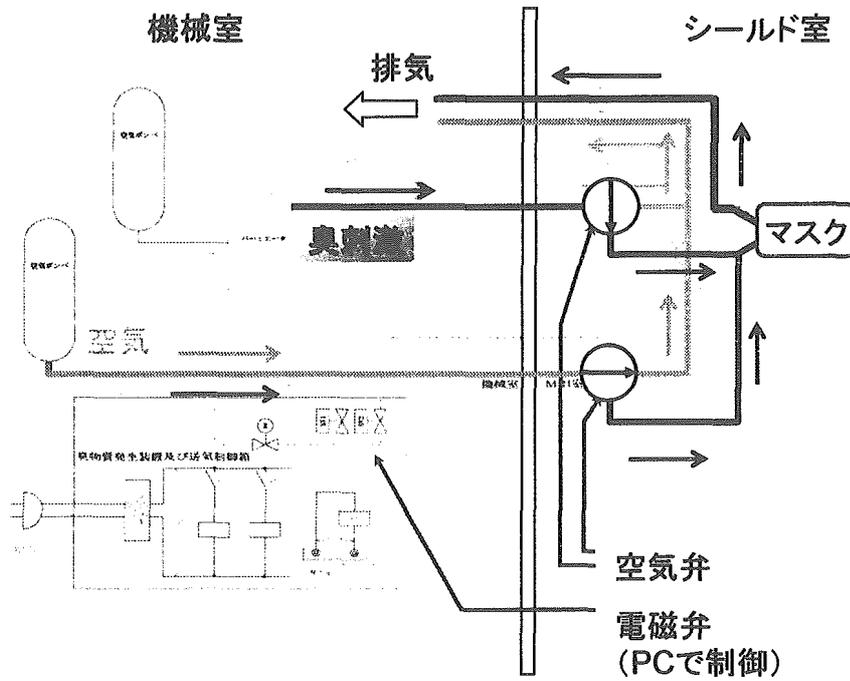


図 3

MRIシールド室

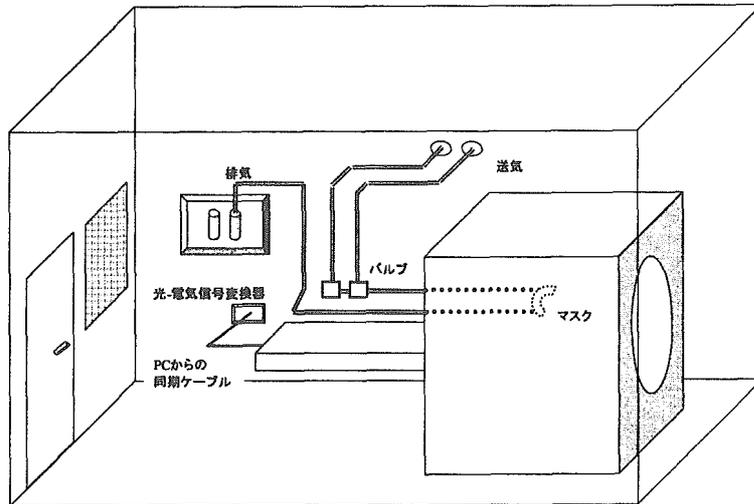
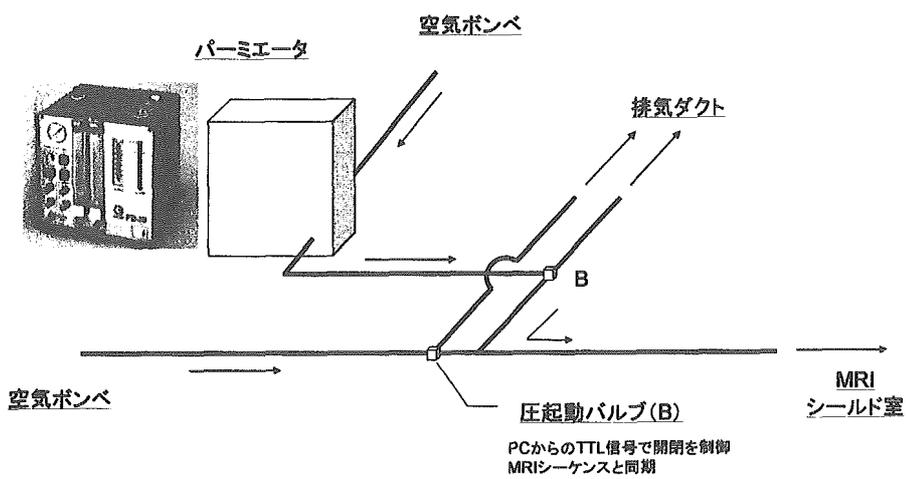


図 4

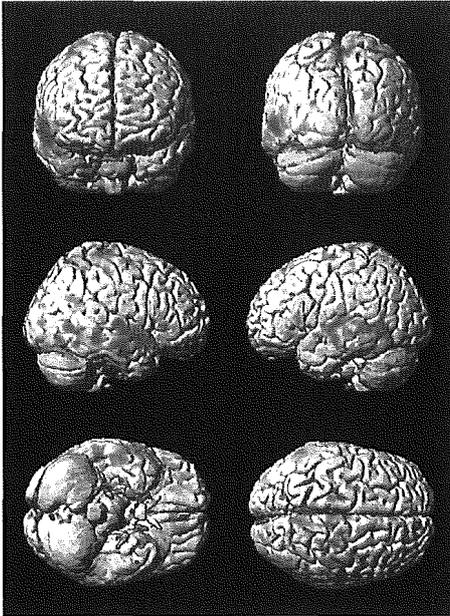
臭物質発生装置および送気装置



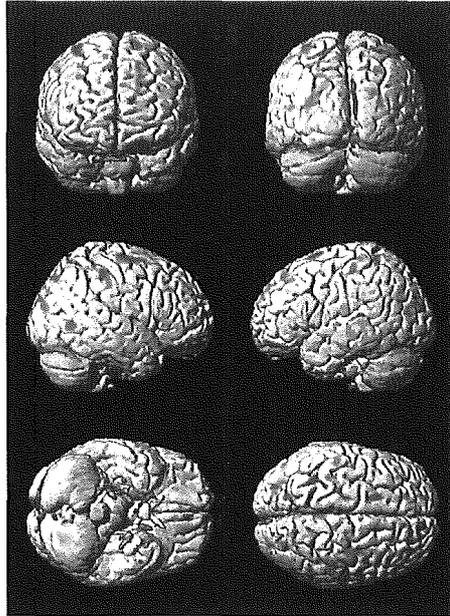
☒ 5

Control

toluene



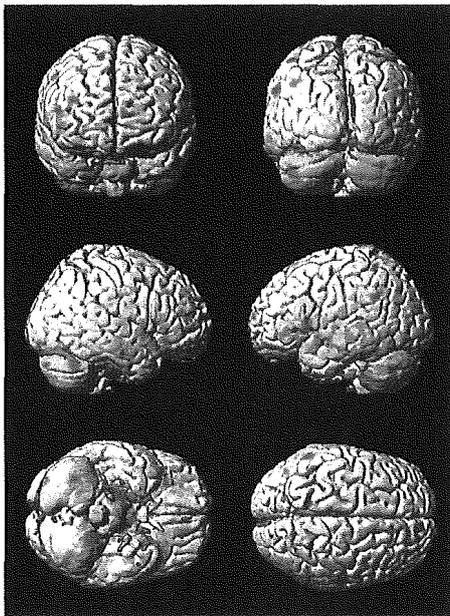
vanillin



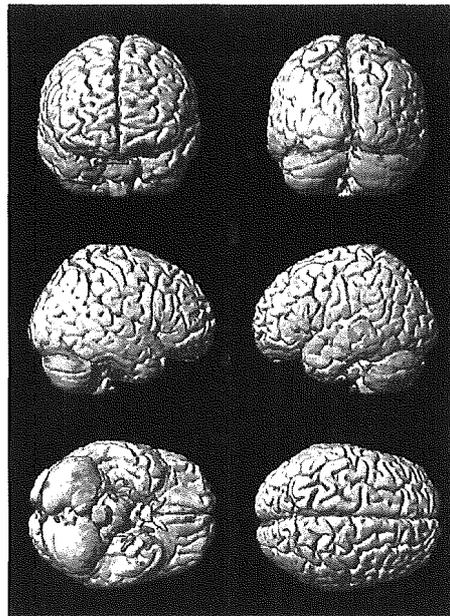
☒ 6

SHS

toluene



vanillin



シックハウス症候群の臨床分類と fMRI 脳画像解析

～MCS 脳画像解析～

分担研究者：相澤好治（北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授）

研究協力者：和田耕治（北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学）
三木猛生（北里大学医学部衛生学公衆衛生学 助手）
石橋美生（北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学）
拝野貴之（北里大学特別研究生・厚木保健福祉事務所）
宮島江里子（北里大学特別研究生・いすゞ自動車株式会社）
小林和也（北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学）
井上葉子（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）
杉浦由美子（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）
角田正史（北里大学医学部衛生学公衆衛生学 助教授）
菅 信一（北里大学医学部放射線科学 教授）
坂部 貢（北里大学薬学部公衆衛生学 教授）
宮田幹夫（北里研究所病院臨床環境医学センター）
石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター）

研究要旨

シックハウス症候群の病態解明、診断にあたって我々はシックハウス症候群のなかで化学物質過敏症（multiple chemical sensitivities, 以下 MCS）と診断された患者と健常対照者に健常者では匂いを感じない程度の微量の揮発性有機化合物（トルエン）と、通常は芳香と感じる化学物質（フェニルエチルアルコール）を吸入してもらい、脳の局所賦活化を磁気共鳴撮像（functional magnetic resonance imaging, 以下 fMRI）にて観察した。

A. 研究目的

近年、シックハウス症候群や MCS として、診療や治療を受ける患者が数多くみられているが、未だこれらの病態解明に至っておらず、明確な診断方法や治療法が確立されていないのが現状である。

われわれはシックハウス症候群の中で MCS と診断された患者と健常対照者に、通常では匂いを感じ

ない程度の微量濃度の揮発性有機化合物（トルエン）と、対照物としてフェニルエチルアルコール（phenylethyl alcohol, 以下 PEA）を吸入してもらい、脳の賦活化を fMRI で観察し、MCS では化学物質曝露により情動反応が亢進しているという作業仮説を立て、病態解明への糸口を見つけることを研究目的とした。

B. 研究方法

a) 曝露方法の確立

曝露に用いるガスの作成に関して、重松製作所との共同開発により超低濃度ガス希釈装置を作成した。

装置の概要

1) 装置の概要

純空気 (G-3) を 2 流路に分け、一方をパーミエーターに送り、一定濃度の有機溶剤蒸気を生じさせる。その後他方の流路に合流させ、混合器で希釈させるという原理である。希釈の調整はマスフローコントローラーで切り換えを行なうようにした。(図 1, 2)

2) パーミエーター部

パーミエーター (ガステック社製 PD-1 B 型) を搭載している。トルエンをディフージョンチューブに入れ、パーミエーションチューブとともに恒温槽内に保持し、30℃ に保つと、単位時間に管壁を浸透拡散するガス量および管内のトルエンが蒸発拡散する量が一定となる。そこに純空気を一定量送ることにより、長時間安定した任意の低濃度の標準ガスを発生させることができる。

3) 設定値

以下のように定めた。

K : ガス重量を容積変換するための係数

$$K = (22.4 / M) \times ((273 + T) / 273) \times (760 / P)$$

M = 92.14 (トルエン分子量)

$$T = 30^{\circ}\text{C}$$

$$P = 760\text{mmHg}$$

従って、K = 0.2698 となる。

D_R : 拡散速度 9.4 $\mu\text{g/mL}$ (30℃ の場合)

F : 希釈ガス量

9000mL/min

4) パーミエーターによるトルエン蒸気発生濃度 C_G の算出

$$C_G = (K \times D_R \times 10^3) / F = 0.2818\text{ppm}$$

5) 試験ガスの調製

希釈のために混合器へ送気する純空気の流量は 0.50L/min と設定した。パーミエーターからの含トルエン空気の流量切り換えをすることにより、3 種類の超低濃度トルエン蒸気を得られる。

$$C_T = C_G \times (0.50 / (0.50 + Q_D))$$

より表 1 のごとく濃度 C_T が得られる。

b) MRI 室の環境測定

fMRI の検査を行う部屋の内部に本研究で使用するトルエンの発生がないことを確認するために環境測定を行った。アクティブサンプラーを用いて 24 時間の空気捕集を行い、ガスクロマトグラフィーにて分析したところトルエンの濃度は 2ppb であり、本実験を行うにあたっては問題がないことを確認した。

c) 曝露と fMRI について

1) 実施方法 (図 3, 4, 5)

前述の低濃度ガス希釈装置により発生させた低濃度トルエン (5ppb、10ppb、25ppb、) を、にいないことが確認されているフッ素樹脂バッグ 100L (グローバルチェンジ、東京) に充填し、テフロンチューブとガラス鼻管を用いて、fMRI 装置に臥する被験者の鼻部に用手的に送気した。(図 6)

曝露の時間については、各濃度において 30 秒間の曝露、30 秒間の休止を 5 回繰り返すよう設定した。濃度については低濃度から高

濃度へと行い、それぞれの間には5分間の休憩取った。また、各濃度での最初と最後は純空気を送気することにより、チューブ内の曝露物質をチューブ内に残さない様にした。

また10ppmのPEAとコントロールとして通常の空気を同様の方法にて曝露を行った。トルエン、PEA、空気の曝露の順はランダムとすると説明を行い、被験者は物質を特定などすることなくリラックスするように説明した。

2) 実験設備

fMRIの撮像は医療用に認可されたMRI装置を用いて行われた。機種はGeneral Electric社のSigna CV/I 1.5T Ver9.1、Q/D HeadCoilを使用した。頭部の動きを可能な限り制限するために頭部をスポンジや布で軽く圧迫し、頸部にはカラーを装着した。詳細な条件は以下の通りである。

パルスシーケンス: Single shot gradient echo planar imaging
Repetition Time (TR) = 3000msec
Echo Time (TE) = 50msec
Flip Angle (FA) = 90°
Number of excitation (NEX) = 1
Field of view (FOV) = 240 X 240mm²
Matrix = 128 X 128
Slice thickness = 5mm
Slice gap = 1.5mm
Slice 枚数 = 4X110

解析に使用したソフトはGE社のAdvantage Workstation Ver 4.0を用いた。

曝露に同期して、fMRIにて頭部を撮影した。画像は一人の放射線専門医によって読影され、タスク(曝露負荷)に対応してシグナル増強した部位を個々に確認し細静脈の影響を排除したものを脳賦活化と判断した。

d) 参加者について

対象者は北里研究所病院にて熟練医に2005年8月5日までにMCSと診断された患者の中から実験協力に同意を得た6名(男性5名、女性1名)と、原則として公募により得た非喫煙健常者11名(男性4名、女性7名)を対照群とした。

対照者、患者とも除外基準としては、

- ①生活習慣病などで治療中である。
- ②MCSの症状が重篤であると考えられる。
- ③アレルギー疾患で治療中である。とした。

e) 倫理的配慮

本研究内容は北里大学医学部倫理委員会ならびに北里研究所病院の倫理委員会にて承認を得た後に行われた。

C. 研究結果

各曝露群の脳賦活化されたfMRIによる脳画像の結果のまとめを表2に示した。上段から11名が対照群で、残り6名が患者群である。横軸に曝露物質を示し、患者ごとに物質により賦活化された部位を示した。

気体別に、脳賦活化の見られた部位を特定せずに反応の有無のみで得られた人数を算出し、それらを各群の総人数で割ることで、気体別反応率(有意差なし)(表3)を算出しグラフとした。(図7)

$$\text{気体別反応率(\%)} = \frac{\text{反応のみられた人数}}{\text{各群総人数}} \times 100$$

曝露に反応して脳賦活化が見られた部位1箇所につき1点とし、異なる3部位で同時に賦活化が見られたとする場合を3点、同じ部位で3箇所同時に賦活化が見られ

た場合は1点とした。各気体で部位別反応率を算出しグラフとした(図8、9、10、11、12)。

$$\text{部位別反応率(\%)} = \frac{\text{反応個所数}}{\text{全個所数}(8 \times n)} \times 100$$

代表的な患者群のfMRI脳画像を図14に示した。

D. 考察

空気、5ppbトルエンにより対照群で反応率の高い傾向がみられたことは、送気方法や条件(他の思考やsniffingなどの要因の削減)の改善を考慮すべき結果となったが、10ppbと25ppbについてはMCS群で反応率が高い傾向がみられる(図7)。また部位別反応率については、10ppbと25ppbから側頭葉や小脳に患者群が対照群に比して反応率が高い傾向がみられた(図10、11)。小脳は嗅覚系神経経路と異なっており今後、症例数を重ねることにより小脳と本病態との関連性についての解明が期待される。

今回の実験結果では、被験者数が少ないことより統計的有意差をもってfMRIを用いた微量化学物質曝露時の画像上の傾向を見出すには至らなかった。しかし、化学物質曝露による臨床症状を呈さない状況下で、曝露に同期した脳賦活化傾向を認めたことは化学物質の脳への影響を示す可能性があり、その機序の解明への糸口となるものである。

微量な化学物質が脳に何らかの影響を及ぼすと考えた場合、既知の経路からは以下の3つが挙げられる、①化学物質が嗅覚系神経経路を介して電気信号に変換され脳に伝わる。②鼻腔粘膜中毛細血管より化学物質自身が体内に移送さ

れ脳に直接影響を及ぼす。③肺を経由して全身的に脳に影響を及ぼす。今回の実験ではトルエンは匂いの検知閾値を下回る濃度であるにも関わらず、部位別脳賦活化をみると、患者群では10ppbと25ppbの曝露で考慮しない場合、前頭葉、側頭葉、小脳に多く脳賦活化の部位が認められる。Zatorreらはポジトロン断層法を用いて、ヒトのにおいによる脳血流の増加部位を調べたところ、梨状皮質と前頭葉眼窩回で脳血流が増加したと報告している。今回認められた脳賦活化部位をより詳細に分類し嗅覚経路との関連性を明確にすることは、今後のfMRIでの画像補助診断の有用性を検討するうえでも重要であると考えられる。

F. 結論

今回われわれは微量化学物質曝露時のfunctional MRIによる脳画像解析を行ったが、統計的有意差をもって画像上の傾向を見出すには至らなかった。しかし、今後、被験者数を増やし検討することによってその有用性、病態解明の可能性が示唆された。

8. 参考文献

- 1) Ojima M, Tonori H, Ssto T, Sakabe K, Miyata M, Ishikawa S, Aizawa Y: Odor perception in patients with multiple chemical sensitivity. *Tohoku J Exp Med* 198:163-173, 2002.
- 2) Tonori H, Aizawa Y, Miyata M, Ishikawa S, Sakabe K: Anxiety and depressive states in multiple chemical sensitivities. *Tohoku J Exp Med* 193:115-126, 2001.
- 3) Ross HL: The behavioral effects of indoor air pollutants.

Cccup Med State Art Reviews 10:
147-166, 1995.

4) Miller CS and Prihoda TJ: The environmental exposure and sensitibity inventory(QEESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Indust Health* 15:370-385, 1999.

5) 熊野宏昭、斉藤麻里子、久保木富房、柳沢幸雄ら：シックハウス症候群とは心身医学的にどのような病気か。平成15年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断、治療対策に関する研究」報告書、2004.

6) Fiedler N and Kipen H: Chemical sensitivity: the scientific literature. *Environ Health Perspect* 105:409-415, 1997.

7) Zatorre RJ, James-Gotman M, Evans AC, et al: Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360:339-340, 1992.

8) Onoda N, Imamura K, Obata E, et al: Response selectivity of neocortical neurons to specific odors in the rabbit. *J Neurophysiol* 52:638-652, 1984.

表 1

Q _D	C _T	
5 L / m i n	0. 0 2 5 p p m	2 5 p p b
1 3 L / m i n	0. 0 1 0 p p m	1 0 p p b
2 5 L / m i n	0. 0 0 5 p p m	5 p p b

表 2 f MRI シグナル増強部位

	年齢	性別	空気	トルエン			PEA*
				5ppb	10ppb	25ppb	
対照群	28	F	視、小、側	中、小	—	—	視、小
	26	F	視	—	—	小	—
	36	F	小	前、側、視、小	基	前	視、小、基、中
	44	F	—	側、基	—	—	—
	40	F	前、側	側、視	小	小	前
	27	M	前、小	前、側、小	前、小	—	—
	42	M	—	—	—	—	前
	31	F	基	側、視	小	—	—
	30	F	小、前、側	側、島、前	側	—	前、側
	30	M	—	前、中、小、基、視	—	橋	—
	59	M	—	—	—	—	—
患者群	55	M	—	基	小、前	小	前
	37	M	前	—	—	側	前
	54	M	側、小	—	—	—	—
	39	M	—	前、側、基	—	—	前
	34	M	前	前	前、側、小	小	前
	33	F	—	前、小、中	—	側	側

見：視床、小：小脳、前：前頭葉、側：側頭葉、基：基底核、中：中脳

*PEA：フェニルエチルアルコール 1 0 ppm

表 3 気体別反応率

	空気	5ppb	10ppb	25ppb	PEA
対照者	64.0	73.0	45.0	36.0	36.0
患者	50.0	37.0	50.0	67.0	83.0

* 数字は%

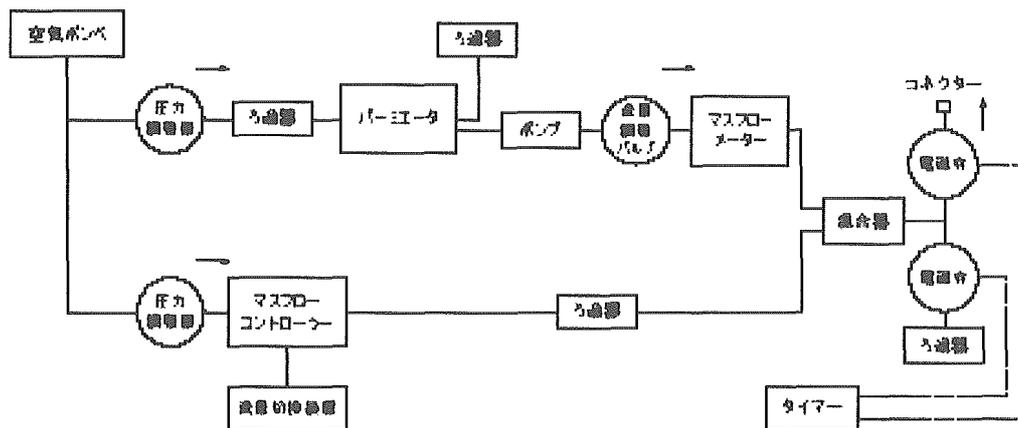


図 1 トルエン微量発生装置の模式図

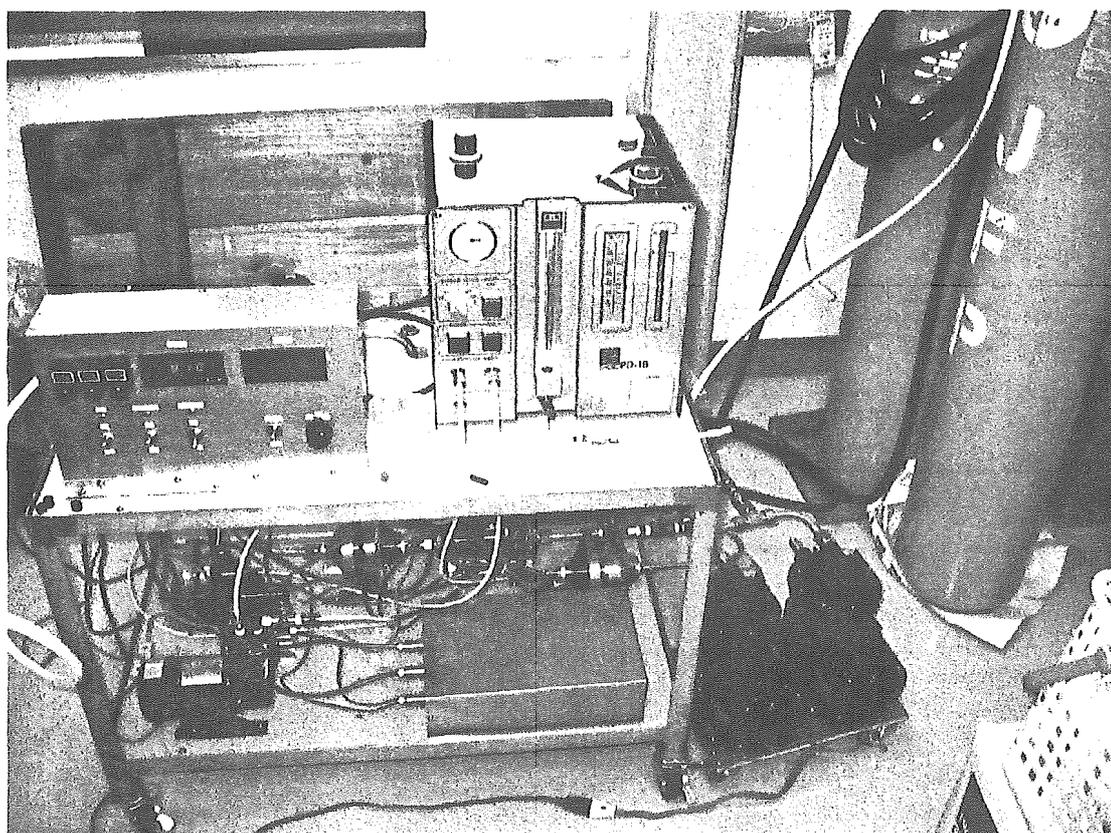


図 2 トルエン微量発生装置の写真

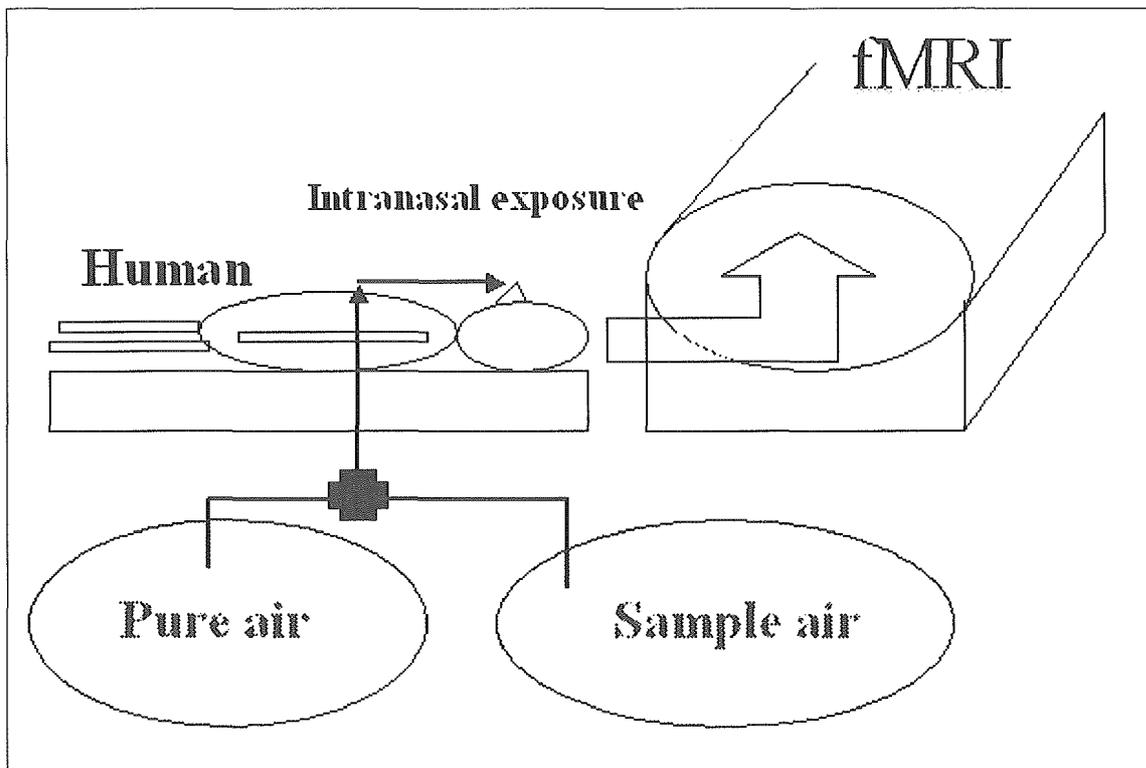


図3 曝露検査の模式図

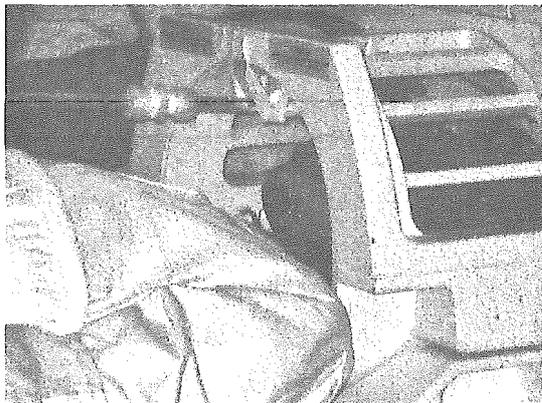


図4 曝露の写真

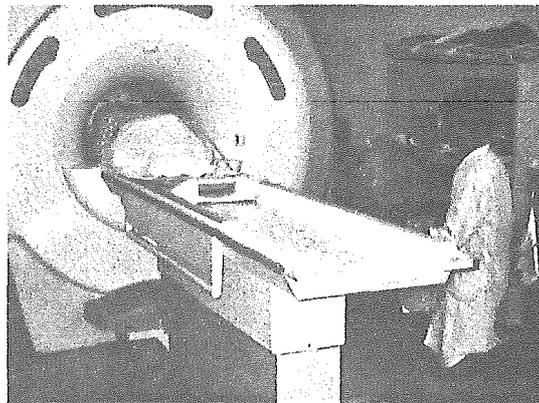


図5 曝露の様子

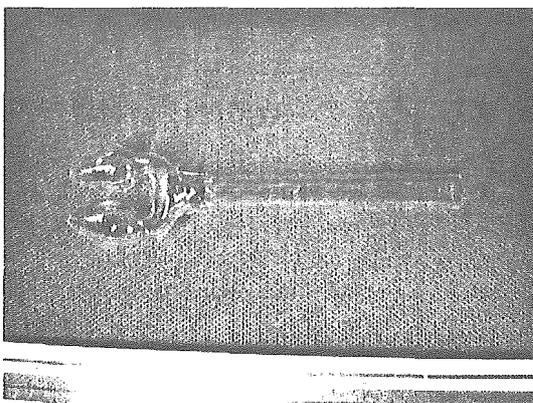
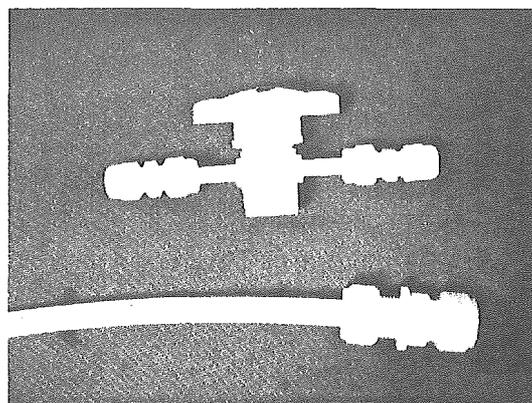


図6 ガラス鼻管・テフロンチューブ



氣體別反應率

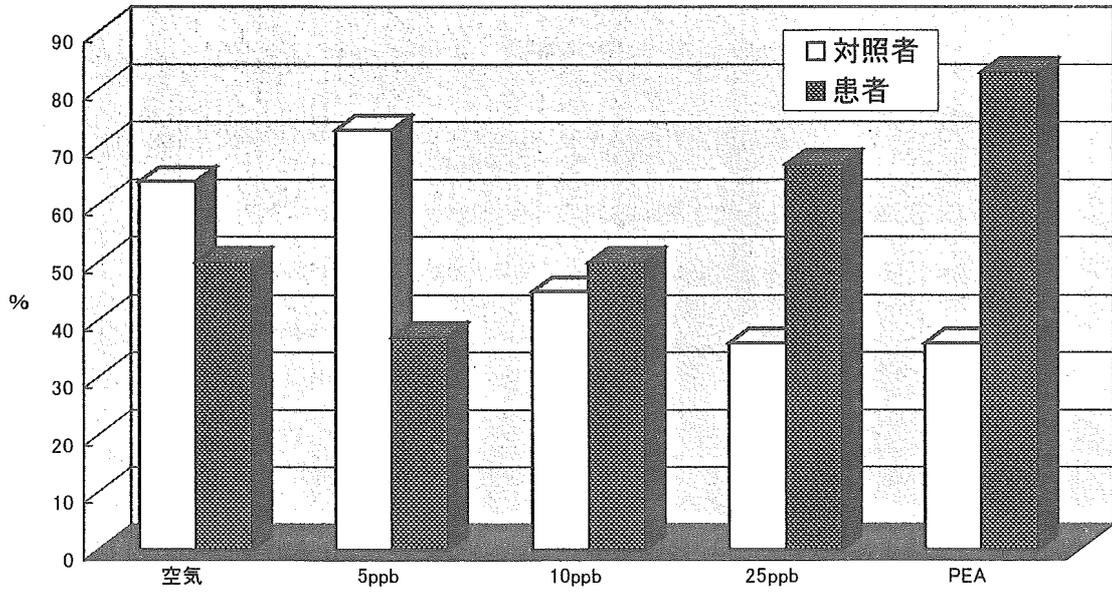


图 7 氣體別反應率

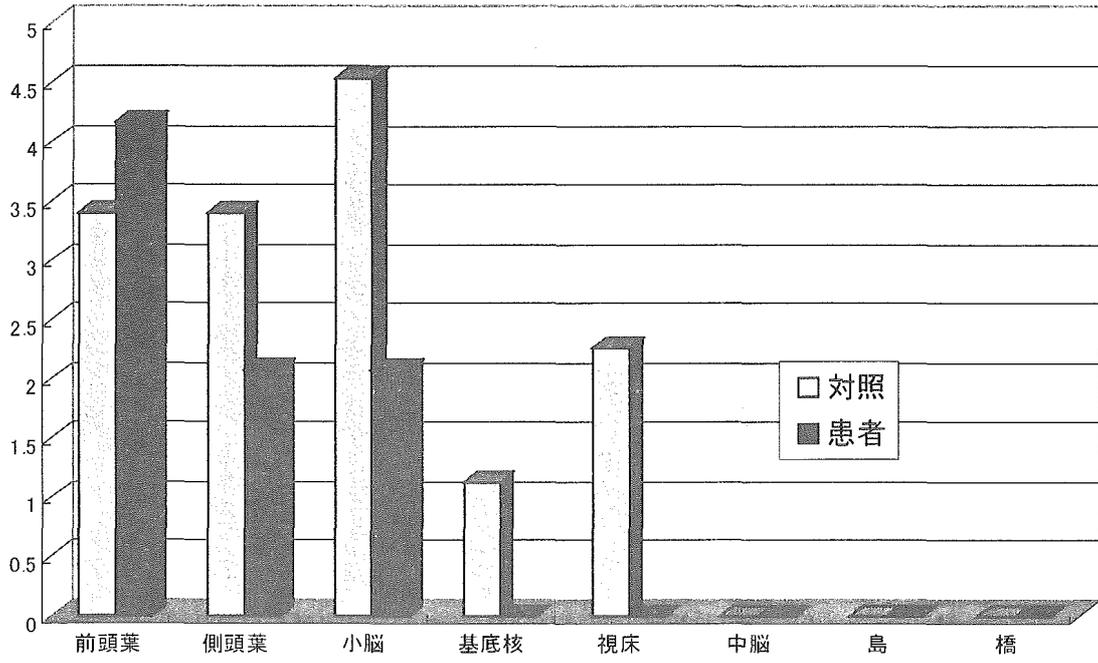


図8 部位別反応率—空気—