

厚生科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合事業)
分担研究報告書

室内環境中微量化学物質による人の健康影響に関する分子疫学研究

分担研究者	加藤貴彦	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	教授
研究協力者	崔 笑怡	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	
	盧 溪	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	
	日浦瑞枝	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	
	小田政子	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	
	宮崎 航	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生・医療科学	助教

研究要旨

化学物質過敏症患者の診断・治療のためにMillerらによって開発された調査票Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) を用いて，“化学物質に対し感覚性の高い人々を“化学物質過敏性集団” (Chemical Sensitive Population: 以下CSPと略) を定義し、その実態・経年的変化と遺伝的感覚性要因について検討した。調査は九州内に所在する2つの企業の従業員を対象者とし、2003年、2006年、2011年に実施した。また健診時の余剰血液を用いてゲノムDNAを抽出し、先行研究をふまえ化学物質との関連が推定される薬物代謝酵素の代表的な遺伝子多型を分析した。本研究は、熊本大学大学院生命科学研究部「倫理審査」において承認されたうえで行われた。

1. 化学物質過敏性集団の実態・経年的変化

2003年時点で「化学物質過敏症と診断されたことがある」と回答した人はA社(832人)0.4%、B社(333人)0.3%であり、「シックハウス症候群と診断されたことがある」と回答した人は、それぞれ0.1%、0.3%であった。化学物質に対して過敏性を示すと考えられるMillerらの設定したカットオフ値(症状 ≥ 40 、化学物質曝露による反応 ≥ 40 、他の化学物質曝露による反応 ≥ 25)を満たした人の割合は、A社1.1%、B社2.4%であった。同様の解析を2006年、2011年にかけて実施したが、A社、B社ともにMillerらの設定したカットオフ値を満たす人の割合について統計学的に有意な変化は認められなかった。また北条らが日本人向けに開発したカットオフ値(症状 ≥ 20 、化学物質曝露による反応 ≥ 40 、日常生活の障害程度 ≥ 10)を満たした人の割合も、A社において、2006年3.3%、2011年4.2%であり、統計学的に有意な変化は認められなかつた。

2. 化学物質過敏性集団の遺伝的感覚性要因の検討

昨年度(H23年度)は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等の代謝に関与するアセトアルデヒド脱水素酵素(Aldehyde dehydrogenase, ALDH)2、グルタチオンS-

トランスフェラーゼ(Glutathione S-transferase, GST) M1, T1、有機リン系化学物質の代謝酵素である Paraoxonase 1 (PON1)、それぞれの代表的な遺伝子多型を分析した (1084人)。北條らが日本人向けに開発した診断基準に基づき（日常生活障害を除く）、調査対象者をケース群 (CSP) とコントロール群 (非ケース) の2群に分け、*ALDH2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *PON1* の遺伝子多型頻度を比較検討した。その結果 *ALDH2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *PON1* 遺伝子多型頻度に関し、2群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

本年度は北條らの設定したカットオフ値に基づき（日常生活障害を除く）、調査対象者 (751人) をケース群 (CSP) とコントロール群 (非ケース) の2群に分け、抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (SOD2) と芳香族化合物の代謝酵素である N-acetyltransferase 2 (NAT2) の代表的な遺伝子多型頻度を比較検討した。その結果 *SOD2*, *NAT2* 遺伝子多型頻度に関し、2群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

A. 研究目的

身辺に存在する化学物質の種類の増加やオフィス・住宅の建材の変化・気密性の増加などによって種々な症状を訴える人が増加している。我々は2003年に加えて2006年、2011年の合計3回、九州に所在する2つの企業従業員を対象として、Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) を用いて健康調査を実施した。また昨年度同様に、化学物質への曝露に対し、感覚性の高い人々を“化学物質過敏性集団”(Chemical Sensitive Population: 以下 CSP と略) と定義し (Fig.1)、その遺伝的感覚性要因について検討した。

この分担研究報告書では、QEESI 調査票によって定義された化学物質過敏性集団の経年的変化と遺伝的感覚性要因の解析結果をまとめた。遺伝的感覚性要因に関する候補遺伝子としては、抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (SOD2) と芳香族化合物の代謝酵素である N-acetyltransferase 2 (NAT2) とし、それぞれの代表的遺伝子多型の頻度を比較検討した。

B. 研究方法

1. 調査対象者および調査時期

QEESIによる質問票による調査は、九州内の2つの企業、紙パルプ製品を主な生産品とするA社と自動車を生産品とするB社を対象とした。調査時期は、A社は平成15年8月～10月 (832人)、平成15年8月～10月 (729人)、平成24年1月～3月 (144人) の3度実施し、B社は平成15年8月～10月 (333人)、平成24年1月～3月 (426人) の2度実施した。いずれの調査票も回収率は90.0%以上であった。一方、QEESIの調査結果が得られ、遺伝子解析に関する同意が得ることができ、かつ解析可能なゲノムDNAが得られた対象数は、C社 (IC基盤を主な生産品とする) の751人 (男性586人、女性142人) であった。このC社は、昨年度の遺伝子分析した企業A社に該当し、良好なゲノムDNAを得るために再採取を行い、QEESIの調査が実施された対象数とリンクした結果、昨年度報告書の対象者数 (1084人) より減ることになった。

2. 調査内容および研究方法

QEESI は、Millerらがカレンらによって提唱された Multiple Chemical Sensitivity

(MCS) のスクリーニングのための調査票として開発したものである [1]。CSPの特徴に関する調査項目は、石川らが日本人向けに翻訳し、さらに内山らが改良を加えたものを参考に作成した。Millerらが開発したオリジナルの QESI は、“Chemical Exposure (化学物質曝露による反応)”、“Other exposure (その他の化学物質曝露による反応)”、“Symptoms (症状)”、“Masking Index (症状の偽装)”、“Impact of Sensitivities (日常生活の障害の程度)”の 5 項目であり、Impact of Sensitivities を除き各 10 間から成っている。調査結果は 4 項目の 10 間それぞれについて 0 から 10 段階で回答を依頼し、各項目の合計を 0 から 100 のスコアとして算出した。また同時に、シックハウス症候群・化学物質過敏症・アレルギー疾患診断の有無についても調査を行った。

一方、遺伝的感覚性要因の検討においては、北条らの基準を用いた。ただし C 社 (H23 年度 A 社) においては、“日常生活の障害の程度”が実施されていないため、昨年度同様に“化学物質曝露による反応”、“症状”的 2 項目のみで、Case 群を定義した。解析した遺伝子は、抗酸化酵素である *Superoxide dismutase 2* (*SOD2*) (*rs4880*) と芳香族化合物の代謝酵素である *N-acetyltransferase 2* (*NAT2*) の遺伝子多型 (Rapid, intermediate, slow) 頻度を比較検討した [2, 3]。統計解析にはロジスティック回帰分析を行い、解析には SPSS ver 19 を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究では、調査票による調査に加え、調査協力を得た従業員からはゲノム DNA も収集している。従って、本研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うことを表明し、平成 15 年 4 月 9 日 (受付番号 82) に宮崎大学医学部、平成 23 年 5 月 11 日 (受付番号 168) に熊本大学

生命科学研究部倫理委員会において承認されている。そして記述内容に基づき、すべての研究協力者から、遺伝子解析に関する文書による研究協力の同意を得ている。調査票を使用するにあたっては、調査に関し同意を得ること、その解析は集団で行い個人情報は保持されることを表明している。

C. 研究結果

1. シックハウス症候群・化学物質過敏症・アレルギー疾患診断の有無

(1-1) 調査開始時点 (2003年) の結果

A社では、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は 1 人 (0.1%)、“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人は 3 人 (0.4%) であった。また、気管・呼吸器・皮膚・目・鼻・喉等のアレルギー疾患と診断されたことがあると回答した人は、192 名 (23.1%) であった (Fig 2)。B社では、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は 1 人 (0.3%)、“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人は 1 人 (0.3%) であった。また、気管・呼吸器・皮膚・目・鼻・喉等のアレルギー疾患と診断されたことがあると回答した人は、80 名 (24.0%) であった (Fig. 2)。

(1-2) 経年的変化

各疾患診断例に関し、A社とB社の経年的変化を Table 1 と Table 2 に示した。A社では、“シックハウス症候群”と診断されたことがある人と回答した人は 2006 年 1 人 (0.1%)、2011 年 3 人 (2.1%)、“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人は 2006 年 5 人 (0.7%)、2011 年 1 人 (0.7%) であった。また、気管・呼吸器・皮膚・目・鼻・喉等のアレルギー疾患と診断されたことがあると回答した人は、2006 年 151 人 (20.7%)、2011 年 57 人 (39.6%) であった (Table 1)。

B社では、“シックハウス症候群”と診断されたことがある人と回答した人は 2011 年

2人（0.5%），“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人は2011年2人（0.5%）であった。また、気管・呼吸器・皮膚・目・鼻・喉等のアレルギー疾患と診断されたことがあると回答した人は、2011年125人（29.3%）であった（Table 2）。

2. QEESIの調査結果

(2-1) Millerらのカットオフ値によるスクリーニング：調査開始時点である2003年の結果

Millerらは、本調査に用いた“Chemical Exposure（化学物質曝露による反応）”、“Other exposure（その他の化学物質曝露による反応）”、“Symptoms（症状）”、の3項目を用いて、各項目の合計スコアについてそれぞれ、 ≥ 40 、 ≥ 25 、 ≥ 40 をhigh cutoff point（以下カットオフ値とする）に設定し、このカットオフ値を満たした人を化学物質に対して感覚性の高い群としてスクリーニングし得るとした[1]。今回の我々の調査開始時点である2003年調査において、3つの基準を満たしていた人は、A社1.1%、B社2.4%であった。また2つの基準を満たしていた人は、A社2.9%、B社4.2%であった（Fig. 3）。

(2-2) Millerらのカットオフ値による基準値該当者の経年的変化

A社とB社の経年的変化をFig 4、Fig 5、Fig 6に示した。A社では、3つの基準を満たしていた人は2006年調査において1.1%、2011年調査において1.4%であった。また2つの基準を満たしていた人は、2006年調査において1.6%、2011年調査において0%であった。B社では、3つの基準を満たしていた人は2011年調査において1.6%であった。また2つの基準を満たしていた人は、2011年調査において6.1%であった。

(2-3) 北條らのカットオフ値によるスクリーニング

2009年、北條らが日本人データに基づき、QEESIを用いたシックハウス症候群に関する

る新たなカットオフ値を提案した。その結果によると、日本人を対象とした場合、QEESIの3つの下位尺度（化学物質曝露による反応、症状、日常生活障害）の3項目が信頼性と妥当性が高く、微量化学物質によるシックハウス症候群や化学物質過敏症の補助診断やスクリーニング用問診票として有効だったと報告している[4]。北條らのスクリーニングのカットオフ値は、化学物質曝露による反応 ≥ 40 、症状 ≥ 20 、日常生活障害 ≥ 10 と設定された。

我々の2003年時点の調査では、“日常生活障害”については回答を得ていないため、北條の基準値該当者を特定できない。しかしA社では、2006年と2011年には“日常生活障害”に関する調査を実施しており、北條のカットオフ値の該当者について解析を試みた（Fig. 7）。その結果、A社では3つの基準を満たしていた人は2006年調査において3.3%であったが、2011年調査において4.2%であった。また2つの基準を満たしていた人は、2006年調査において9.5%であったが、2011年調査において9.7%であった。

4. QEESI調査結果と遺伝子多型の分析結果

“Chemical Exposure（化学物質曝露による反応）”、“Other exposure（その他の化学物質曝露による反応）”、“Symptoms（症状）”、の3項目のスコアを全く症状の無いと回答した群（スコア0）、そして残りを2群にわけ、全体を3群として、各スコア群とSOD2遺伝子多型(rs4880)とNAT2遺伝子多型（Rapid, intermediate, slow）の各頻度との関連について解析を行った（Table 3, 4, 5）。3つの下位尺度項目すべてのスコア群について、2つの遺伝子多型頻度に統計学的に有意な差は認められなかった。

3. 北條らの定義によるケース（CSP）群に関するケース・コントロール研究

北條らの設定したカットオフ値に基づき(日常生活障害を除く)、調査対象者(751人)をケース群(CSP, 23人)とコントロール群(非ケース, 728人)の2群に分け、*SOD2*(rs4880)と*NAT2*遺伝子多型(Rapid, intermediate, slow)の頻度を比較検討した。Case群に、有意に50歳以上の割合が高く、喫煙者が低かった。しかし2つ遺伝子の遺伝子多型頻度に関し、ケース群とコントロール群間で統計学的に有意な差は認められなかった(Table 6, 7)

D. 考察

居住環境における化学物質による健康障害は1990年代から注目され、我が国では旧厚生省で対策が検討され、2002年には13物質の室内濃度指針値が策定された。特に居室を有する建築物へのクロルピリホスを含んだ建材の使用は、建築基準法の改正により2003年から禁じられた。こうして健康障害の主要な原因と考えられた化学物質の使用制限や換気設備の設置による環境改善が進められた。しかし代替化学物質の使用が進み、必ずしも健康被害は減少していないとの報告もある[5]。

本研究では、2003年に加えて、2006年と2011年のシックハウス症候群、MCS、アレルギー疾患の診断歴、QEESI調査を行い、その経年的変化について検討を行った。シックハウス症候群、MCSは、2つの会社のいずれにおいても大きな変化は認められなかった。一方、アレルギー疾患は、両社とも2011年では、2003年と比較し増加していた。アレルギー疾患は、他の調査でも増加傾向が報告されており、我々の調査結果は日本全体の増加傾向と一致した結果であった[6]。

Millerらの1999年にアメリカで実施された調査では、MCSが非常に疑わしい人の割合は7.1%であったと報告されている[7]。最も大規模な調査はKreutzerらによって1999年に報告されている。この調査は1995年米カリフォルニア州での4046人(>17歳)

を対象とした電話による無作為調査である。この調査結果によれば、“医師によって環境病あるいはMCSという診断をうけた人”は6.3%であり、“日常の化学物質に対してアレルギー様あるいは異常に過敏である”と答えた人は15.9%であった[8]。

QEESIを用いたアンケート調査は、2003年に加えて、2006年と2011年に実施した。2003年の調査結果では、Millerの3つの基準を満たしていた人は、A社1.1%、B社2.4%であった。また2つの基準を満たしていた人は、A社2.9%、B社4.2%であった(Fig. 3)。Millerらは、1999年のアメリカでの調査で、コントロール群の6.6%が3つのカットオフ値を、15.8%が2つのカットオフ値を満たしていたと報告している[7]。

日本で実施された調査としては、2000年の内山らと2002年の北条らの報告がある[9, 10]。内山らは全国の20歳以上の男女4000人以上(有効回答数2851(71.3%))を対象にMillerらの調査票を石川らが翻訳した質問票による調査を行っている。その報告によれば、設定したカットオフ値を満たし、化学物質に対して高感覚性を持つと考えられる人は全体で0.74%であり、米国における頻度の約10分の1であった。また北条らは、一般人420名(女子大生、母親、その他群)に対し同様の調査を行い、各項目の合計スコアがそれぞれ1.7%、3.7%、2.8%だったと報告している。内山らの報告と同様に我々の調査結果でも、米国人と比較し日本人の化学物質高感覚性者の割合が低いという結果が示された。カットオフ値の問題、質問票の日本人への適正性の問題はあるものの、我々日本人が米国人と比較し化学物質高感覚性を有する人の頻度が低いと考えられる。

本報告では、2003年に加えて、2006年と2011年のQEESIの調査結果を示している。Millerの3つの基準を満たしている人の割合は、A社、B社ともに統計学的に有意な増加は認められなかった。また、日本人によ

り適したカットオフ値として提案された北条の基準を用いて、A社の解析を試みたが、統計学的に有意な増加は観察されていない。これらの結果から、労働者においてはシックハウス症候群頻度やMCS頻度、そしてQESI調査による調査結果では、化学物質による健康障害が疑われる人は増加していないと考えられた。ただ、本調査の対象者は大企業労働者であり、ヘルシーワーカー効果のような選択バイアスが想定され、解釈には注意が必要である。また化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断された割合が低いことは、単純に罹患者が低いことと同一ではなく、化学物質過敏症、シックハウス症候群に関して、診断する医師、住民の病気の存在に関する認識の差を反映している可能性も否定できない。2012年1月、本研究班の分担研究者の一人である東らが、WEBを用いた調査（対象者数7245人）を実施している。この調査結果によればMillerの3項目の基準を満たしている人の割合は4.4%、2項目の基準を満たしている人の割合は7.7%であり、内山らの2000年の対面調査の結果である3項目の基準を満たしている人の割合0.7%、2項目の基準を満たしている人の割合2.1%よりも増加している結果を得ている。WEBバイアスの可能性を考慮しながら、我々の調査結果と合わせて、慎重に解釈していく必要があろう。

本分担研究においては、本年度も化学物質に対する高感覚性要因の一つとして、遺伝子多型の違いに焦点を合わせて研究を実施した。解析対象とした遺伝子は、抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (SOD2) と、芳香族化合物の代謝酵素である N-acetyltransferase 2 (NAT2) であり、代表的遺伝子多型である SOD2 (*rs4880*)、NAT2 (*Rapid, intermediate, slow*) の遺伝子多型頻度を比較検討した [2, 3]。

SOD は、スーパーオキシドアニオン ($\cdot\text{O}_2^-$) を酸素と過酸化水素へ不均化する酸化

還元酵素である。活性中心に銅(II)イオンと亜鉛(II)イオン(Cu, ZnSOD)、またはマンガン(III)イオン(MnSOD)や鉄(III)イオン(FeSOD)のように二価または三価の金属イオンを持った酵素で、細胞質 (Cu, ZnSOD) やミトコンドリア (MnSOD) に多く局在している。ヒトでは3種のSODが存在し、SOD1は細胞質、SOD2はミトコンドリア、SOD3は細胞外空間に存在する。SOD1は2つのユニットからなる二量体であるが、他の2種は4つのユニットからなる四量体である。SOD1とSOD3は銅と亜鉛を含むのに対し、SOD2はマンガンを活性中心に持つ。そして生成された過酸化水素はカタラーゼやペルオキシダーゼなどによって分解される。環境中化学物質には、酸化ストレスを増加させるものがあり、SODは40歳をすぎるころから急激に減少することから、がんや老化との関連を報告されている [11, 12]。

SOD2とシックハウス症候群との関連については、Wiesmüllerらがドイツにおいて、Self-reportによって MCS と診断された症例群と対照群との研究 [13] や、DeLucaらがイタリアにおいて、Cullenの診断基準によって診断された MCS 症例群と対照群との研究 [14] があるが、いずれの研究においても統計学的に有意な関連は認められていない。

NAT2は、抗結核薬イソニアジドの副作用の原因酵素として有名であるが、芳香族アミンの代謝酵素としても重要な酵素である。その酵素活性には個人差があり、NAT2の活性が高い表現型は Rapid Acetylator、低い表現型は Slow Acetylatorと呼ばれており、遺伝的多型に起因することが知られている。日本人では野生型 NAT2*4 を含む4種類の多型 (NAT2*4、NAT2*5、NAT2*6、NAT2*7) が存在しており、変異アレル (5、*6、*7) のホモ接合体は Slow Acetylator、複合ヘテロ接合体を有する人は Intermediate Acetylatorの可能性

がある。これまでの報告では、2004年Eyssenら[15]が、MCSに関する症例・対照研究を実施し、NAT2遺伝子多型との関連を報告した。対象は女性白人（症例203人、対照162人）であり、症例はトロント大学健康調査によってMCSに関する過去6つの論文によって提示された症状とリンクした171症候と85曝露情報、そして9つの特徴に関する質問票にもとづき定義されている。その結果、NAT2 Rapid typeが、MCSのhigh risk (OR 4.14; 95%CI 1.36-12.64)と有意な関連があることが報告している。一方2008年、Wiesmüllerらがドイツで実施した、Self-reportによってMCSと診断された症例群と対照群との研究[13]では、NAT2との有意な関連は認められなかつたことを報告している。

本研究では、Millerらが開発したQEESIの翻訳版を用い、2009年に北條らによって日本人向けに設定されたカットオフ値を用いて、対象集団をケース群(CSP群)と非ケース群の2群に分け、それぞれの遺伝子多型の頻度について解析した。しかし今回の我々の分析結果では、SOD2(rs4880)とNAT2遺伝子多型との関連は認められなかつた。すなわち、日本人においてはこれら2つの遺伝子多型がCSPの遺伝的背景の一つであることを証明することはできなかつた。しかしながら本研究のcase群は、北条らの基準値のなかで“日常生活の障害の程度”をはずして定義された集団であり、感度が低下しており、的確にcaseを確保できていない可能性がある。現在、我々は確実に北条の3つの基準を満たし、かつゲノムが採取できた対象者の絞り込みを開始しており、次年度には未解析なGSTP1、CYP2E1の代表的な遺伝子多型も含めて、分子疫学的解析をすすめて行く予定である。

E. 結論

シックハウス症候群、MCSの診断例そしてQEESIの調査を、2003年、2006年、

2011年と九州内2つの企業社員の協力を得て実施した。シックハウス症候群、MCSの診断例やQEESI調査のMiller、北条らが設定しカットオフ基準値を満たす人の割合に統計学的に有意な変化は認められなかつた。

また化学物質に対し高い感授性を示す“化学物質高感授性集団”(Chemical Sensitive Population: CSP)と定義し、その個体の感授性要因の同定を目的として抗酸化酵素であるSuperoxide dismutase 2(SOD2)と芳香族化合物の代謝酵素であるN-acetyltransferase 2(NAT2)の遺伝子多型頻度を比較検討した。CSPとSOD2(rs4880)とNAT2(Rapid, intermediate, slow)とのあいだに、統計学的に有意な関連は認められなかつた。

健康危険情報
なし

研究発表

1. 論文発表：

Fujimori S, Hiura M, Cui XY, Lu X, Katoh T. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. Environ Health Prev Med. (2012) 17: 357-363.

2. 学会発表

1) QEESI調査票によって定義された化学物質過敏性集団の経年的変化, 加藤貴彦, 大森久光, 宮崎航, 盧渓, 崔笑怡, 日浦瑞枝, 小田政子, 日本産業衛生学会、九州地方会, 2012年7月14日、福岡

2) QEESI調査票によって定義された化学物質過敏性集団の経年的変化と感授性要因の解析, 加藤貴彦, 宮崎航, 崔笑怡, 盧渓, 日浦瑞枝, 小田政子, 松尾佳奈, 樺田尚樹, 第83回日本衛生学会学術総会, 2013年3月予定、金沢

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当せず

参考文献

- 1) Miller C: The compelling Anomaly of Chemical Intolerance. The role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance. The New York Academy of Sciences, p1-23, 2001.
- 2) Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, Bowman E, Vena JE, Marshall JR, Graham S, Laughlin R, Nemoto T, Shields PG. Manganese superoxide dismutase (Mn SOD) genetic polymorphisms, dietary, antioxidants and risk of breast cancer. *Cancer Res.* 1991; 59: 602-606.
- 3) Katoh T, Kaneko S, Boissy R, Watson M, Ikemura K, Bell DA. A pilot study testing the association between N-acetyltransferases 1and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people. *Carcinogenesis.* 1998; 19: 1803–1807.
- 4) Hojo S, Sakabe K, Ishikawa S, Miyata M, Kumano H. Evaluation of subjective symptoms of Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI((c)). *Environ Health Prev Med.* 2009; 14: 267-75.
- 5) 東賢一, 内山巖雄. 室内環境汚染と健康リスク. 公衆衛生. 2010; 74: 289-294.
- 6) 赤澤晃ら. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業研究報告書（免疫アレルギー疾患分野）第 3 分冊 総括研究報告書—アレルギー疾患の全国全年齢有症率および治療ガイドライン普及効果等疫学調査に基づく発症要因・医療体制評価に関する研究, 245-250, 2011.
- 7) Miller C, Prihoda T. The environmental exposure and sensitivity inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol. Ind. Health.* 1999; 15: 370-385.
- 8) Kreutzer R, Neutra RR, Lashay N: Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1-12.
- 9) 内山巖夫, 村山留美子, 平成 11 年度厚生科学研究費補助金報告書—公衆衛生学的立場から見た化学物質過敏症, 1-5, 2000.
- 10) 北條祥子, 日本における QEESI を使った疫学的研究, 平成 11 年度厚生科学研究費補助金報告書—シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究, 134-152, 2002.
- 11) Mitrunen, K., Sillanpaa, P., Kataja, V., Eskelinen, M., Kosma, V. M., Benhamou S, Uusitupa M, Hirvonen A. Association between manganese superoxidedismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis.* 2001; 22: 827-829.
- 12) Rosenblum, JS, Gilula, NB, Lerner, RA. On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A;* 93: 4471-4473.
- 13) Wiesmüller GA, Niggemann H, Weissbach W, Riley F, Maarouf Z, Dott W, et al. Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS): a case-control study. *J Toxicol Environ Health.* 2008; 71: 786-94

- 14) De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maiani G, et al. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic -metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 248: 285-92.
- 15) McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaj V. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol.* 2004; 33: 971-8.

Fig 1 我々が定義した化学物質過敏性集団

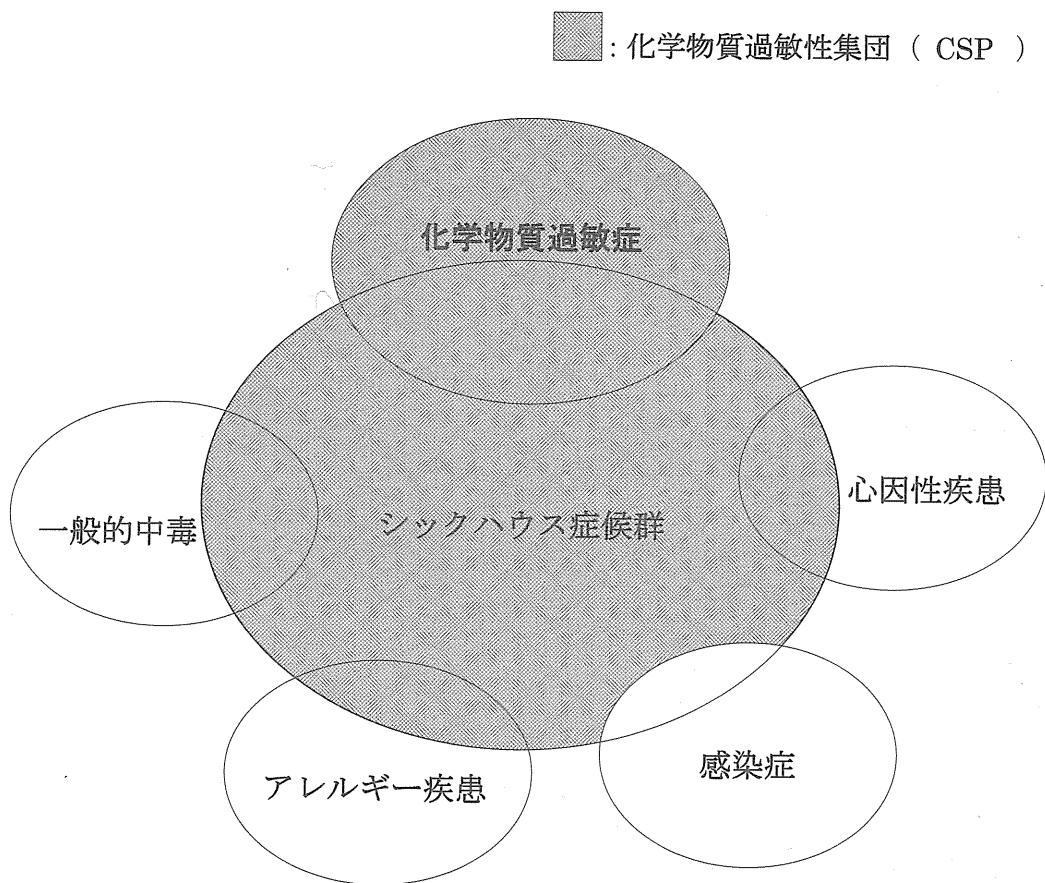


Fig 2 診断されたことがある人の割合 (2003年)

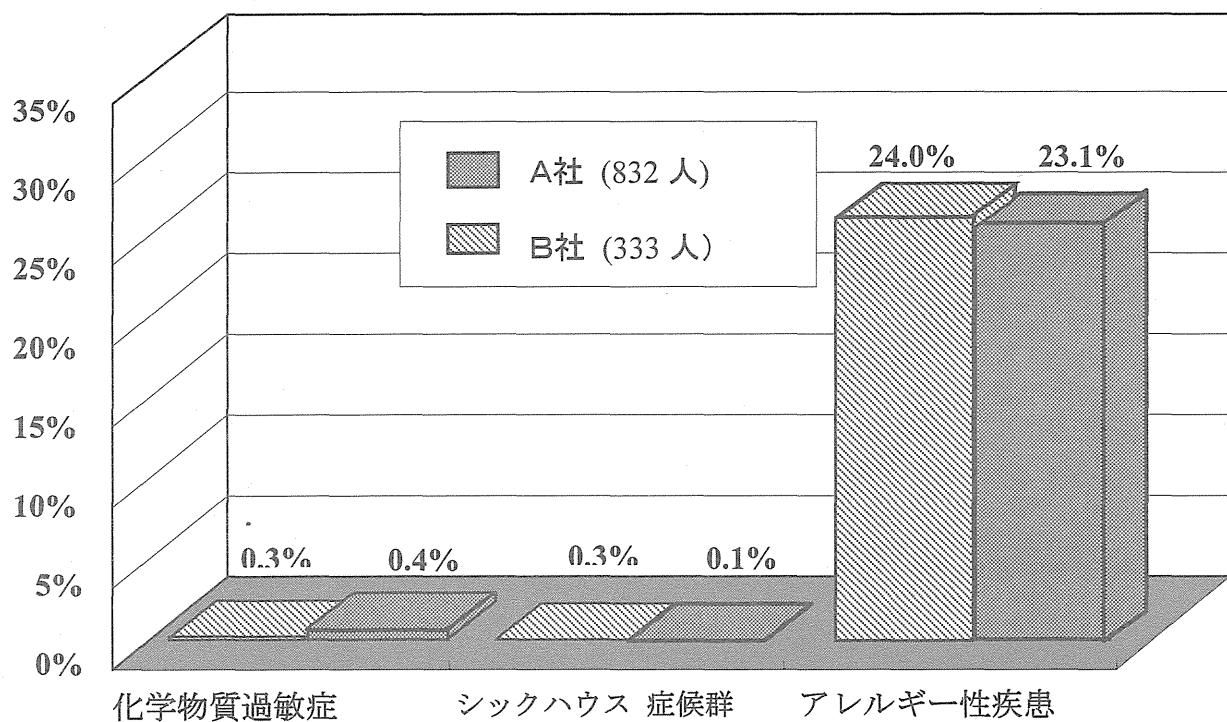


Table 1 A社の医療機関での診断

	2003年	2006年	2011年
MCS	3 (0.4%)	5 (0.7%)	1 (0.7%)
シックハウス	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (2.1%)
アレルギー疾患	192 (23.1%)	151 (20.7%)	57 (39.6%)
どれもなし	567 (68.1%)	577 (79.1%)	86 (59.7%)
回答なし	71 (8.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
合計	832 (100%)	729 (100%)	144 (100%)

Table 2 B社の医療機関での診断

	2003年	2011年
MCS	1 (0.3%)	2 (0.5%)
シックハウス	1 (0.3%)	2 (0.5%)
アレルギー疾患	80 (23.1%)	125 (29.3 %)
どれもなし	225 (68.1%)	283 (66.4%)
回答なし	29 (8.5%)	20 (4.7%)
合計	333 (100%)	426 (100%)

Fig 3 Miller のカットオフ値を超えた人の割合 (2003)

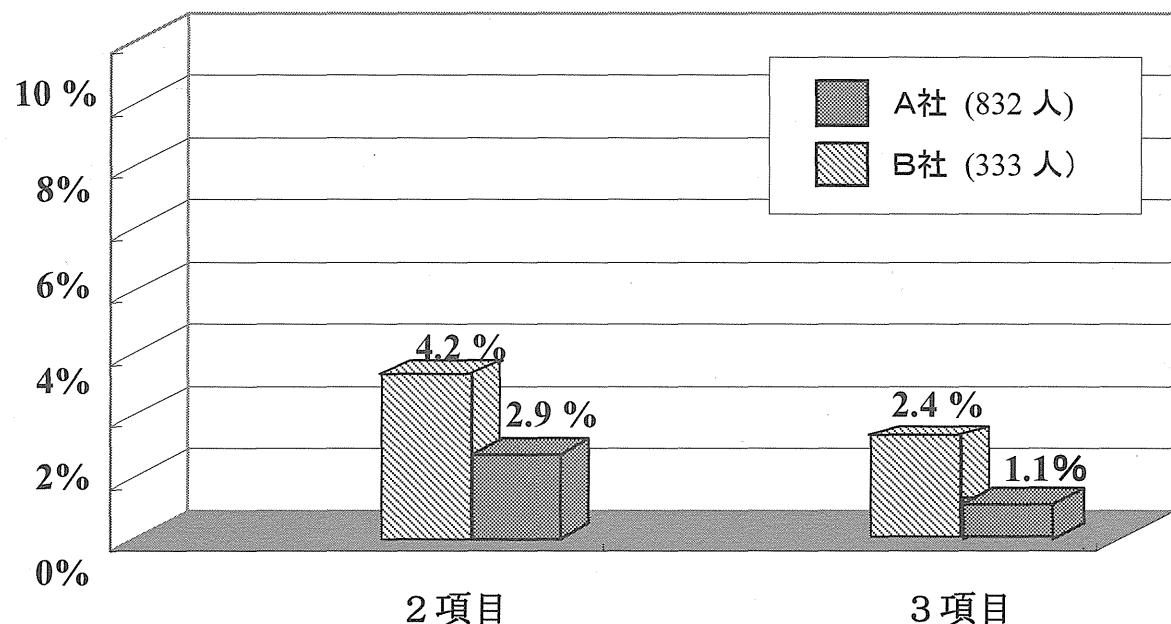


Fig 4 Miller の基準: A 社の経年変化

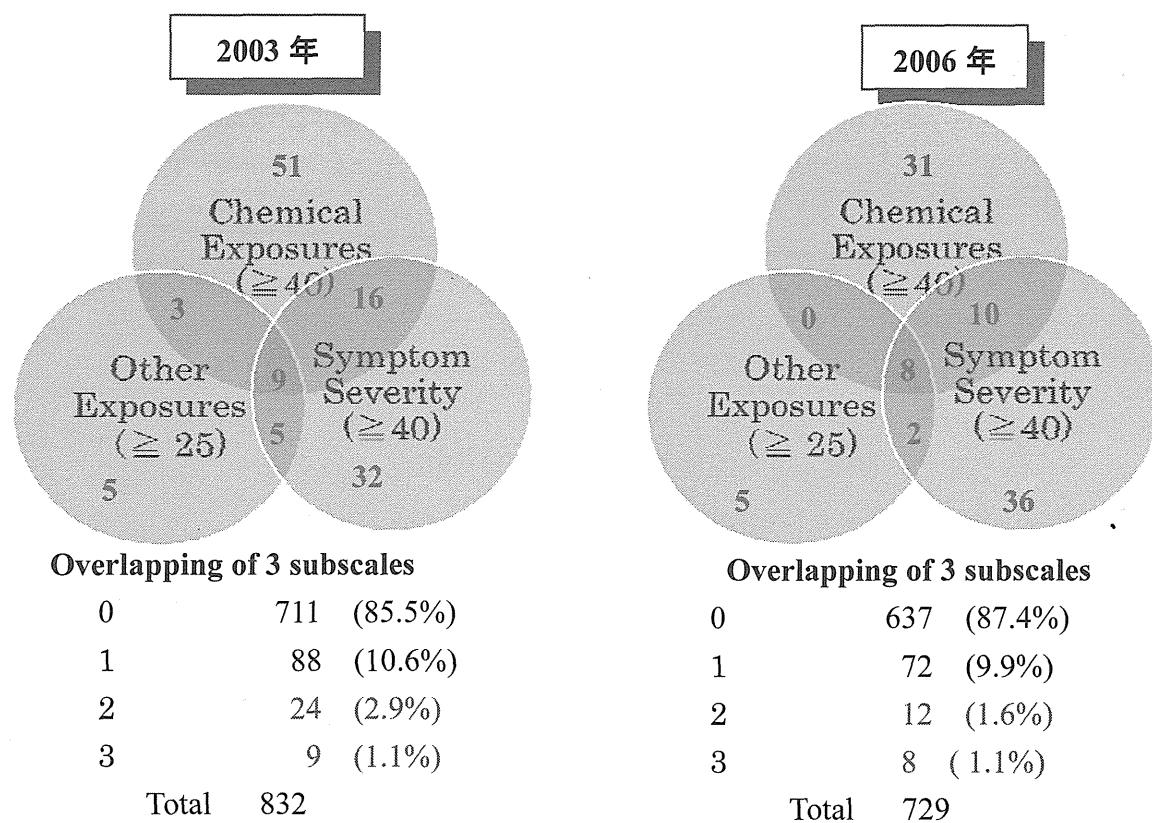


Fig 5 Miller の基準: A 社の経年変化

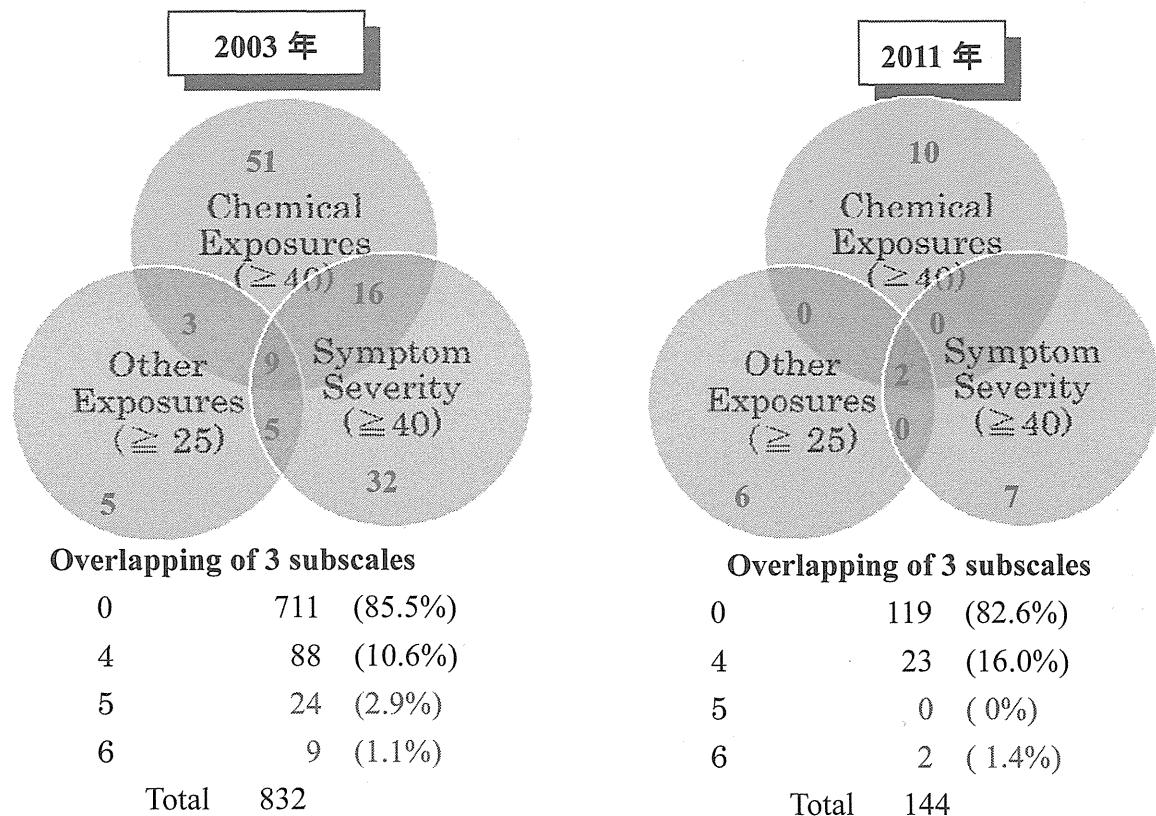


Fig 6 Miller の基準: B 社の経年変化

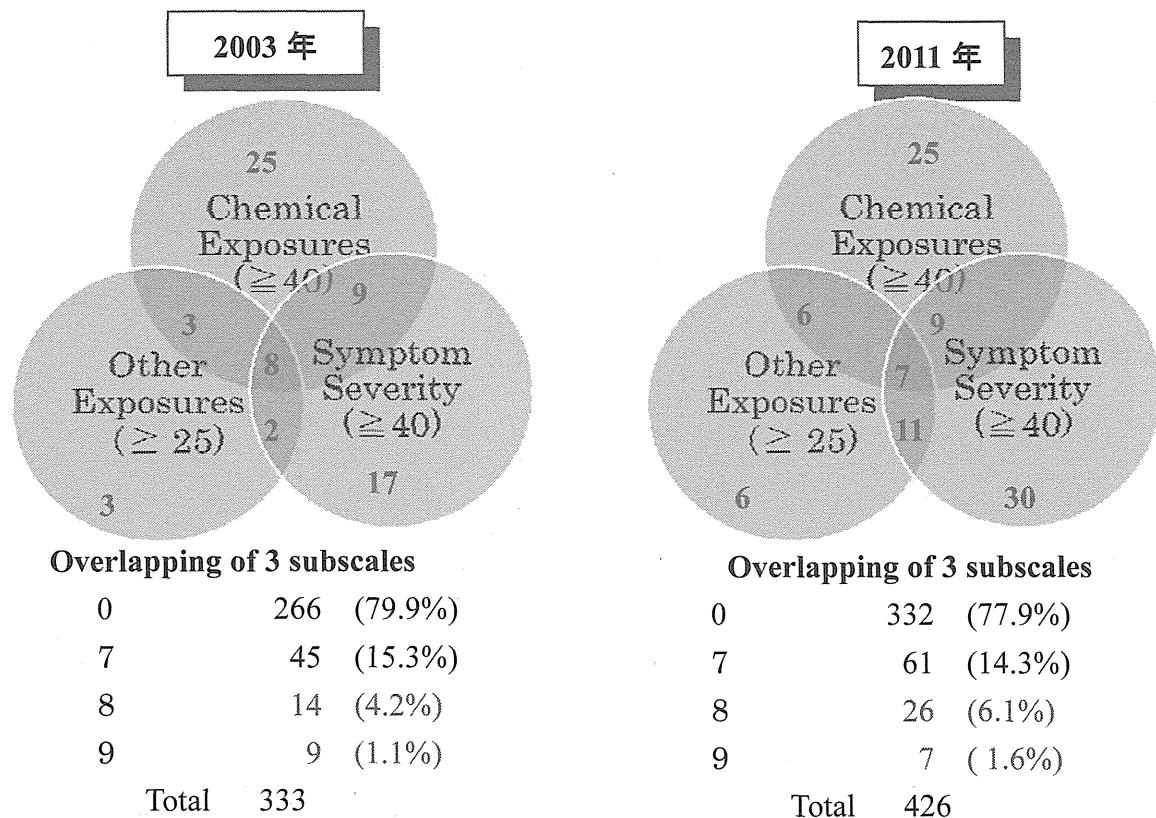
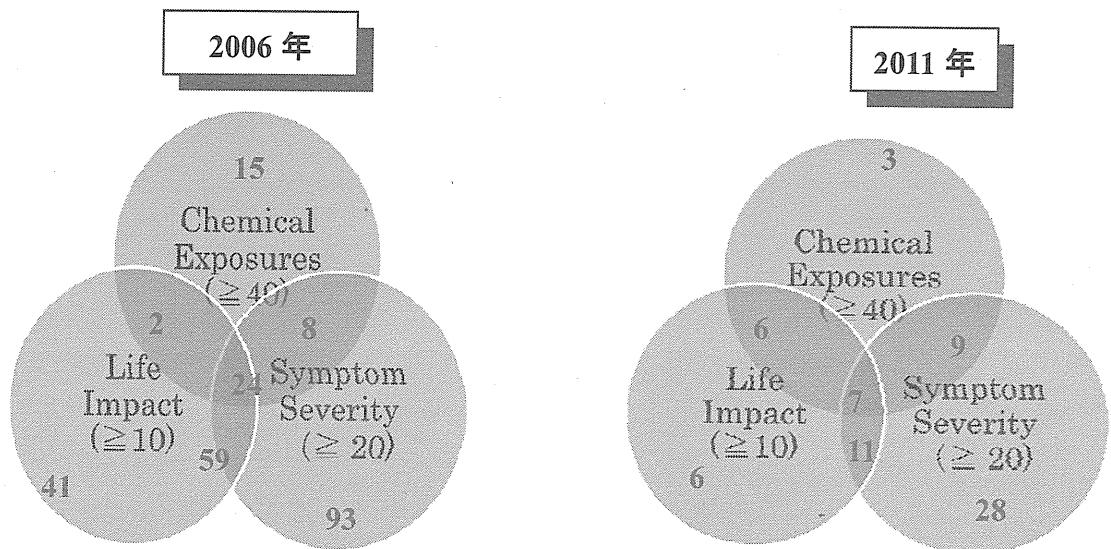


Fig 7 北条の基準: A 社の経年変化



Overlapping of 3 subscales

0	487	(66.8%)
10	149	(20.4%)
11	69	(9.5%)
12	24	(3.3%)
Total	729	

Overlapping of 3 subscales

0	87	(60.4%)
10	37	(25.7%)
11	14	(9.7%)
12	6	(4.2%)
Total	144	

Table 3 Association of Chemical Sensitivity in the QEESI score with the variants of *SOD2* and *NAT2*

Gene	Genotype	QEESI score			<i>P</i> value ^a
		0	1-39	40-100	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<i>SOD2</i>	<i>CC or CT</i>	43 (19.6)	107 (21.7)	7 (17.5)	157 (20.9)
	<i>TT</i>	176 (80.4)	385 (78.3)	33 (82.5)	594 (79.1) 0.70
<i>NAT2</i>	<i>Rapid</i>	108 (49.3)	237 (48.2)	17 (42.5)	362 (48.2)
	<i>Intermediate</i>	111 (50.7)	255 (51.8)	23 (57.5)	389 (51.8) 0.73
	<i>or slow</i>				

P value: chi square test

Table 4 Association of Other Chemical Sensitivity in the QEESI score with the variants of *SOD2* and *NAT2*

Gene	Genotype	QEESI score			Total	<i>P</i> value ^a
		0	1-24	25-100		
		n (%)	n (%)	n (%)		
		266	471	14	751	
<i>SOD2</i>	<i>CC or CT</i>	64 (24.1)	91 (19.3)	2 (14.3)	157 (20.9)	
	<i>TT</i>	202 (75.9)	380 (80.7)	12 (85.7)	594 (79.1)	0.26
<i>NAT2</i>	<i>Rapid</i>	123 (46.2)	232 (49.3)	7 (50.0)	362 (48.2)	
	<i>Intermediate</i>	143 (53.8)	239 (50.7)	7 (50.0)	389 (51.8)	0.73
	<i>or slow</i>					

P value: chi square test

Table 5 Association of Symptom Severity in the QEESI score with the variants of *SOD2* and *NAT2*

Gene	Genotype	QEESI score			Total	<i>P</i> value ^a
		0 n (%) 103	1-19 n (%) 427	20-100 n (%) 221		
<i>SOD2</i>	<i>CC or CT</i>	21 (20.4)	90 (21.1)	46 (20.8)	157 (20.9)	0.99
	<i>TT</i>	82 (79.6)	337 (78.9)	175 (79.2)	594 (79.1)	
<i>NAT2</i>	<i>Rapid</i>	44 (42.7)	221 (51.8)	97 (43.9)	362 (48.2)	0.08
	<i>Intermediate or slow</i>	59 (57.3)	206 (48.2)	124 (56.1)	389 (51.8)	

P value: chi square test

Table 6 Characteristics of case and control

Variables		Case	Control
Sex	Males	14 (60.9%)	586 (80.5%)
	Females	9 (39.1%)	142 (19.5%)
Age	<40	11 (47.8%)	471 (64.7%)
	40-49	8 (34.8%)	210 (28.8%)
	≥50	4 (17.4%)*	47 (6.5%)
Smoking status	>once / week	7 (30.4%)*	378 (51.0%)
Drinking status	>once / week	9 (39.1%)	489 (67.2%)

*

P value: chi square test. P<0.05; The difference was significant.

Table 7 Association of case-control defined by the QEESI score with the variants of *SOD2* and *NAT2*

Gene	Genotype	Cases (CSP)	Controls	Adjusted OR ^a	P value ^b
		% (23)	% (728)		
<i>SOD2</i> ^d	<i>CC or CT</i>	21.7% (5)	20.9% (152)	1.0	
	<i>TT</i>	78.3% (18)	79.1% (576)	0.95 (0.34-2.64)	0.93
<i>NAT2</i> ^e	<i>Rapid</i>	47.8% (11)	48.2% (351)	1.0	
	<i>Intermediate or slow</i>	52.2% (12)	51.8% (377)	1.08 (0.46-2.49)	0.87

^aOdds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI).

^bP value: chi square test. P<0.05; The difference was significant.

^cORs were adjusted for age (continuous) and sex.

^d**TT* against *CC* or *CT*

^e*Intermediate or slow* against *Rapid*

化学物質への過敏反応に関する質問票

- これらの質問票は、化学物質で過敏反応を示す方々の環境要因を調査、整理する目的でおこなわれるものです。
- この質問票の結果は、化学物質に苦しむ患者さんの診断・治療に役立つのみでなく、国際比較にも使われ、治療法の進歩に役立ちます。ぜひ、空欄を残すことなく、お答えください。
- なお、各個人の秘密は厳守されます。
- 質問は Q1～Q11 (ページ 2～7) まであります。
よろしくお願ひいたします。

調査票

職業

1 農林漁業 〔家族従業を含む〕	2 商工・サービス業 〔家族従業を含む〕	3 事務職	4 労務職	5 自由業 管理職	6 無職の主婦	7 学生	8 その他 無職
------------------------	----------------------------	----------	----------	-----------------	------------	---------	----------------

性別

1 男	2 女
--------	--------

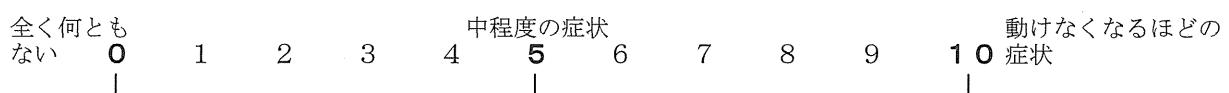
年齢

--	--

歳

氏名

Q1. ここ1年間についてお聞きします。あなたは、(A)～(J)にあげたものに反応して、頭痛、胃の不調、呼吸が苦しくなる、体がふらふらする、ものが考えられなくなるなどの症状を感じたことがありますか。それについて、その程度を0～10の数字でお答えください。



- (A) 車の排気ガス (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (B) タバコの煙 (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (C) 殺虫剤・除草剤 (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (D) ガソリン (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (E) ペンキ・シンナー (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (F) 洗剤類(消毒剤・漂白剤・風呂用洗剤・床用洗剤) (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (G) 香水・芳香剤・清涼剤 (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (H) コールタール・アスファルト (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (I) マニキュア・マニキュアの徐光剤・オーデコロン (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
 (J) 新しいじゅうたんや新しいカーテンなどの新しい家具、または新車とその内装など (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)