

化学物質に高感受性を示す集団の宿主感受性要因の検討

分担研究者 加藤貴彦 熊本大学大学院生命科学研究部 公衆衛生学分野 教授
研究協力者 盧 溪 熊本大学大学院生命科学研究部 公衆衛生学分野 助教
東 賢一 近畿大学医学部 環境医学・行動科学教室 准教授
谷川真理 公益財団法人レイ・パストゥール医学研究センター 室長
内山巖雄 公益財団法人レイ・パストゥール医学研究センター 上席研究員

研究要旨

空気質に起因する健康障害としてシックハウス症候群があるが、類似した疾患概念として化学物質過敏症がある。化学物質過敏症 (Multiple chemical sensitivity: MCS) の文献レビューを行うとともに、原因解明と治療につながる手がかりを得るために、前年度実施したメタボローム解析結果の確認実験を行った。また、調査票 Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) を用いた化学物質過敏性集団の頻度調査を行った。

1. 化学物質過敏症に関するレビュー —シックハウス症候群との関連性を含めて—

化学物質過敏症の定義を含めた歴史、疫学、そして病態に関する知見を整理した。シックハウス症候群との関連性について、以下のように整理できる。

1990年代以降、室内空気質が社会的な問題となって以来、シックハウス症候群の定義は、「建物内の健康障害」という極めて広範囲であった。そこで、2007年、相澤らは厚生労働省研究班の報告書のなかで以下のように定義(狭義)を行った。すなわち、「建物内環境における、化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」である。日本における化学物質過敏症の定義は、相澤らのシックハウス症候群の定義に近く、かつ「建物内環境における」を除いた、「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義することが妥当だと考えられた。

2. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症の症例・対照研究

前年度に実施したメタボローム解析によって得られたAcetylcarnitineの有意な減少という結果について確認実験を行った。残存血漿を別の分析機器を用いてL-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineの分析を行い、ロジスティック回帰分析による年齢、食事時間に関する調整を試みた。その結果、食後群のみを対象とした場合(症例群4名、対照群4名)と全例を対象とした場合(症例群4名、対照群9名)のいずれのモデルにおいても、L-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineとの有意な低下は認められず、前年度の得られた結果の確認ができなかった。

3. 化学物質過敏性集団の実態調査

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 QEESI を用いて、化学物質に対し感受性の高い人々を“化学物質過敏性集団”(Chemical Sensitive Population: 以下 CSP と略)と定義した。2015年、九州内 IT 製造工場で働く従業員 667 名に対し、無記名の QEESI 調査票を用いた調査が行われた。QEESI 調査票に関し、北條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、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は 1.8%であった。

A.

研究目的

身近に存在する化学物質の種類増加やオフィス・住宅の建材の変化・気密性の増加などによって様々な症状を訴える人が増加している。空気質に起因する健康障害としてシックハウス症候群があるが、類似した疾患概念として化学物質過敏症がある。化学物質過敏症の概念のスタートは、1987年、化学物質に曝露される機会の多い労働者を診察していたカレンが、過去に大量の化学物質に一度に曝露された後、または長期間慢性的に化学物質の曝露を受けた後、非常に微量の化学物質に再接触した際に見られる不快な臨床症状を、MCS (Multiple chemical sensitivity, 多種化学物質過敏状態) と提唱したことによる [1]。わが国では、固有の名称として「化学物質過敏症」と呼ぶことが多いが、カレンの提唱した概念と同一であるとは必ずしも言えず、「シックハウス症候群は化学物質過敏症の一つの病態」、「化学物質過敏症はシックハウス症候群の重症化した病態」などの説明がなされている。しかし、住環境とは無関係に化学物質過敏症のような健康障害が一定数存在することは事実であり、患者と向き合う臨床現場では、患者からも医師からも、その客観的診断方法の確立、治療法の開発、病態の解明が望まれている。

Multiple Chemical Sensitivity のスクリーニングには、Millerらによって開発された調査票 Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) が広く使われている [2]。我々は化学物質への曝露に対し感受性の高い人々をQEESI調査票に基づき“化学物質過敏性集団”(Chemical Sensitive Population: 以下CSPと略)と定義し (Fig.1), その感受性要因について検討してきた。

本年度は、1. 混沌としている化学物質過敏症に関する定義について、一次資料を用いてレビューを行い、シックハウス症候群との関連性について整理した。また、2. 前年度、化学物質過敏症の病態解明を目的として実施したメタボローム解

析の結果について確認実験を試みた。さらに、3. 2015年度に九州内IT製造工場で働く従業員667名に対し実施されたQEESI調査票を用いて実態を調査し、過去の頻度データと比較検討を行った。

B. 研究方法

1. 化学物質過敏症に関するレビュー—シックハウス症候群との関連性を含めて—

定義を含めた歴史、疫学、そして病態に関する知見を整理する。引用文献についてはできる限り原著論文を引用する。

2. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症の症例・対照研究

対象者は、京都市内の病院にて化学物質過敏症と診断された症例群 (女性) 4名と年齢と性がマッチング (± 2 歳) された対照群 (女性) 9名である。化学物質過敏症の診断は、化学物質過敏症を専門とする医師が、診察と質問票のスコアを参考に診断し、一般的検査で明らかな合併症を有したり、精神疾患が疑われる人は除外している。対照群は、一般的健康診断で異常値の認められなかった健常者 (女性) 9名である。症例群はすべて食後採血であり、対照群は5名が食前採血、4名が食後採血であった。対象者から、EDTA-2Kが入った採血管にて採血後、すぐに遠心分離し、得られた血漿は測定まで -80°C に保存した。本年度は、これらの条件で前年度に分析を終えた余剰検体を用い、機器はACQUITY UPLC H-Class (Waters), カラムはACQUITY UPLC BEH Amide 2.1 \times 100 mm, 1.7 μl , MSはXevo G2-XS QToF (Waters) を用いて確認実験を行った。分析は同時解析で、症例と対照はランダムに測定した。

また、これらの対象者は食事摂取時間が同一ではないため、新たな被験者 (患者、対照、それぞれ10人) に協力を依頼し、絶食条件でサンプリングを実施した (現在、分析中)。

3. 化学物質過敏性集団の実態調査

2015年、九州内IT製造工場で働く従業員667名に対し、無記名のQEESI調査票、パーソナリティ調査票、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を実施した。

Millerらが開発したオリジナルのQEESI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問から成っている。調査結果は4項目の10問それぞれについて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。

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新たなカットオフ値を提案した[2]。本研究では、北條らによって提案された「化学物質曝露による反応 ≥ 40 、症状 ≥ 20 、日常生活障害 ≥ 10 」のスクリーニングのためのカットオフ値を用いてCSPを定義した。

（倫理面への配慮）

本研究では、調査票による調査に加え、調査協力を得た対象者からはゲノム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、2011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。また、財団法人ルイ・パストゥール医学研究センターの倫理委員会の承認を得ている。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保持されることを表明している。また、協力企業のデータ利用に関しては、2017年7月12日（受付番号1405）、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。

C. 研究結果

1. 化学物質過敏症に関するレビュー—シックハウス症候群との関連性を含めて—

定義を含めた歴史、疫学、そして病態に関する知見を整理した。その結果、日本における化学物質過敏症の定義は、相澤らのシックハウス症候群の定義に近く、かつ「建物内環境における」を除いた、「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義することが妥当だと考えられた。別の表現をすれば、「建物内環境という場だけに限定せず、様々な環境から曝露された化学物質による健康障害であるが、中毒、免疫系、心因性の要因を除外してもなお説明ができない健康障害」という定義である。

2. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症の症例・対照研究

13検体の血漿検体について、L-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineの分析を行った。年齢、食前食後および食後経過時間にばらつきが認められたため、ロジスティック回帰分析で調整を試みた。食後群のみを対象とした場合（症例群4名、対照群4名）と全例を対象とした場合（症例群4名、対照群9名）のいずれのモデルにおいても、L-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineに関し、偏回帰係数は有意ではなかった。

3. 化学物質過敏性集団の実態調査

対象者667人に対し、回収551人、解析対象数431人であった。QEESI調査票に関し、北條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、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。

D. 考察

空気質の状態に起因し、シックハウス症候群との関連性が言われている疾患概念として化学物質過敏症がある。1987年、Cullenに

よって提唱された多種化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity, 以下 MCS) は, 自覚症状が基本であり, 特異的な症状はなく, 倦怠感, 疲労感, 頭痛, 関節痛, 咽頭痛, 筋肉痛, 不眠, 皮膚炎など多彩な自律神経系や精神神経症状が主体である [1]。

1987年, CullenによりMCSの概念が提唱されて以来, さまざまな研究者や臨床家によって, 定義や診断基準の見直しが行われてきた。従って, Cullenの診断基準 (Table 1) が幅広く用いられているというわけではない。

1996年, ベルリンで開催された国際化学物質安全性計画 (International Programme on Chemical Safety: IPCS) では, 化学物質と臨床症状との因果関係が不明であり, 疾病として認められていないなどの理由から, MCSを本態性環境不寛容状態 (Idiopathic Environmental Intolerances: IEI) と呼ぶことを提唱し, Table 2のように定義した [3]。

1999年, 米国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) 主催のアトランタ会議において, MCSを定義するための6項目 (Table 3) が臨床環境医らによる合意基準として設けられた [4]。しかし, この合意さえも標準的な基準として広く認識されるには至っておらず, MCSの明確な定義を欠いているのが現状である。

MCSに対する考え方の違いも, 名称の違いを生んでいる。Staudenmayerらは, 心理学的アプローチからMCSの研究を進めている [5]。彼らはMCS患者20名を対象として二重盲検法による化学物質誘発試験を行い, 化学物質に対する偽陽性, 偽陰性反応が多数認められたとしている。彼らはMCSを心因反応に基づく反応であると捉え, 本態性環境不寛容状態の名称を用いている。

Bellらの研究グループでは, 化学物質不寛容状態 (Chemical Intolerance) の名称を用い, 嗅覚 - 神経系の観点から研究を続けている [6]。化学物質不寛容状態では, 化学物質に対して異常反応を示すすべての人々が患者対象となるため, 慢性疲労症候群や線維筋痛症, 湾岸戦争症候群, そして妊娠している人々の一部も化学物質不寛容状態の患者となり得る。また, Reaらは, MCSの”M”を除いた化学物質過敏症 (Chemical Sensitivity,

以下 CS) の名称を用いている [7]。MCSは頭痛や倦怠感, 吐き気といった自覚症状だけであっても診断名として用いられるのに対し, CSは何らかの化学物質に対する誘発試験で必ず陽性となることが条件である。CS患者群には, IgEアレルギー患者が15%, 急性中毒患者が20%, そして慢性中毒患者が60~65%であるという。アレルギーや中毒を除外しないなど, Reaらの病態概念は, 従来のMCS, 本態性環境不寛容状態, 化学物質不寛容状態からは少し離れた概念となっている。

一方, 日本においては, 石川らによって独自に診断基準 (1999年) (Table 4) が設けられ, 固有の名称として「化学物質過敏症 (Chemical sensitivity, 石川らは略称としてCSを用いている)」と呼ぶことが多い [8]。しかし, Cullenの提唱したMCSやReaらが用いたCSの概念と同一であるとは言えず, 「シックハウス症候群は化学物質過敏症の一つの病態」, 「化学物質過敏症はシックハウス症候群の重症化した病態」などの説明がなされている。実際, わが国の化学物質過敏症患者の約60%はシックハウス症候群を契機に発症することや, アトピー性皮膚炎や喘息などのアレルギー疾患保有者の発症リスクが高いことが報告されている [9]。

1990年代以降, 室内空気質が社会的な問題となって以来, シックハウス症候群の定義は, 「建物内の健康障害」という極めて広範囲であった。そこで, 2007年, 相澤らは厚生労働省の研究班のなかで, 狭義のシックハウス症候群を以下のように定義している [10]。すなわち, 「建物内環境における, 化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で, 明らかな中毒, アレルギーなど, 病因や病態が医学的に解明されているものを除く」である。今回のレビューの結果, 日本においては, 化学物質過敏症をこのシックハウス症候群の狭義の定義に近いが, さらに「建物内環境における」を除いた, 「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で, 明らかな中毒, アレルギーなど, 病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義することが妥当だという考えに至った [11]。

前年度, 我々は初めてメタボローム解

析を化学物質過敏症の研究へ応用した。メタボロームは代謝の実態および細胞、組織、器官、個体、種の各階層でそれぞれ微妙に異なる代謝経路の多様性の総体をバイオインフォマティクスの手法をもとに研究する方法論である。細胞の代謝物質の網羅的解析（メタボローム解析）は、機序が未知な疾患・症状の解明に有効であることが推察される。前年度の分析結果では、症例群においてAcetylcarnitineの統計学的に有意な低値が認められた。そこで、本年度は再度、結果の再現性の確認のために余剰検体を用いて分析を行った。しかし、L-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineに関し、症例群において有意な低下を確認することができず、メタボローム解析を症例・対象研究に用いることの難しさを痛感する結果となった。分析費用の点から十分なサンプル数を確保できないことが主な原因であるが、その他にも分析機器の精度や個人内変動や時間変動の大きい代謝物を対象とするメタボローム解析では、通常の症例・対照研究よりも、厳格に食事やサンプリング条件をそろえることが重要だと考えられた。

2015年に実施されたQEESI調査では、北條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、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。2006年と2011年に、我々は別の会社で同様の調査を行っている [12]。その結果によれば、3つの基準を満たしていた人は、2006年調査では3.3%、2011年調査では4.2% あった。これらの結果だけを比較すると、労働者において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、今後も継続的な疫学調査が必要だと考えている。

E. 結論

1. 化学物質過敏症に関するレビューを

行い、シックハウス症候群との関連性について整理した。

2. 前年度に実施したメタボローム解析結果に関する確認実験を行った。しかし、Acetylcarnitineの有意な低下は認められず、サンプル数の確保、分析機器の精度、個人内変動や時間変動の大きい代謝物を対象とするメタボローム解析では、通常の症例・対照研究よりも、厳格に食事やサンプリング条件をそろえる重要性が示唆された。

3. 2015年のQEESI調査票の結果によれば、北條らが設定したカットオフ値（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、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。

健康危険情報
なし

研究発表

1. 論文発表：

加藤貴彦. 化学物質過敏症 -歴史, 疫学と機序. 日衛誌, 73: 1-8, 2018.

2. 学会発表

加藤貴彦. 環境・人の多様性と健康障害, 第87回日本衛生学会学術総会, 2017年3月, 宮崎

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) Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: An overview, *Occup Med.* 1987; 2: 655-661.
- 2) Miller CS, Prihoda TJ. 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.
- 3) Report of Multiple Chemical Sensitivities (MCS) Workshop: International Programme

- on Chemical Safety (IPCS)/German Workshop on Multiple Chemical Sensitivities: Berlin, Germany, 21–23 February 1996. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:224–226.
- 4) Editorials. Multiple Chemical Sensitivity: A 1999 Consensus. *Arch of Environ Health* 1999;54:147–149.
 - 5) Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP. Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with “Multiple Chemical Sensitivity”. *Reg Toxicol Pharmacol* 1999;18:44–53.
 - 6) Bell IR, Schwartzs GE, Baldwin CM, Hardin EE, Klimas NG, Kline JP, et al. Individual differences in neural sensitization and the role of context in illness from low-level environmental chemical exposures. *Environ Health Perspect* 1997;105 (Suppl 2):457–466.
 - 7) Rea WJ, Ross GH, Johnson AR, Smilley RE, Sprague DE, Fenyves EJ, et al. Confirmation of chemical sensitivity by means of double-blind inhalant challenge of toxic volatile chemicals. *Bol Asoc Med P R* 1991;83:389–393.
 - 8) 石川 哲. 化学物質過敏症. *医学のあゆみ* 1999;188:785–788.
 - 9) 市辺義章, 宮田幹夫. 化学物質過敏症 : 眼科医の立場から. *Currenr Therapy* 1999;17:503–509.
 - 10) 相澤好治. 「シックハウス症候群の診断・治療法および具体的方策に関する研究」, 厚生労働科学研究費補助金, 地域健康危機管理研究事業総括分担報告書 2008;1–7.
 - 11) 加藤貴彦. 化学物質過敏症 -歴史, 疫学と機序. *日衛誌*, 73: 1-8, 2018.
 - 12) Cui X, Lu X, Hiura M, Oda M, Hisada A, Miyazaki W, Omori H, Katoh T . Prevalence and interannual changes in multiple chemical sensitivity in Japanese workers. *Environ Health Prev Med.* 2014;19: 215-219.

■: 化学物質過敏性集団 (CSP)

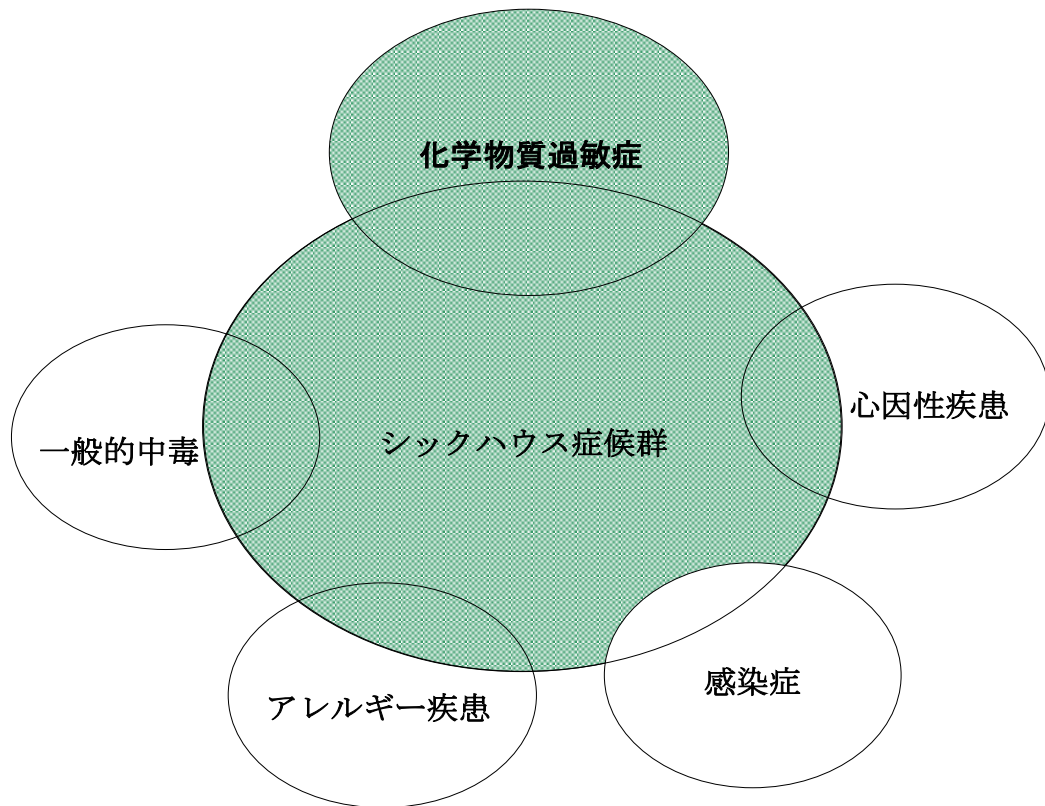


Fig 1 我々が定義した化学物質過敏性集団

Table 1 Cullen による「多種化学物質過敏症」に関する 7 項目の診断基準 (1987 年)

1.	証明可能な環境由来の化学物質の曝露に関連して発現する
2.	複数臓器に症状が発現する
3.	原因と思われる化学物質と、症状の再発あるいは軽減との間に関連性がある
4.	構造の異なる化学物質の曝露により症状が誘発される
5.	低レベルではあるが、検出可能な化学物質曝露により症状が生じる
6.	極めて低濃度の曝露、人体に有害な反応を起こすことが知られている“平均”曝露量よりも数標準偏差値以上も低い曝露により症状が生じる
7.	通常 of 身体機能検査では症状が説明できない

Table 2 国際化学物質安全性計画の「本態性環境非寛容状態」の定義（1996年）

1.	多発性・再発性症状をもつ後天的疾患
2.	一般の人では問題とならない多様な環境的因子により発症する
3.	既知の医学的・精神的疾患によって説明ができない

*2. における「多様な環境的因子」とは、化学的要因のみではなく、物理的、精神的因子も含んでいる。

Table 3 多種化学物質過敏症を定義するための臨床環境医による合意基準（1999年）

1.	化学物質に繰り返し曝露されると、症状が再現される
2.	健康障害が慢性的である
3.	過去に経験した曝露や、一般的には耐えられる曝露よりも低い曝露量によって症状が現れる
4.	原因物質の除去により、症状が改善または治癒する
5.	関連性のない多種類の化学物質に対して反応が生じる
6.	症状が多種類の器官にわたる

Table 4 化学物質過敏症の診断基準（石川哲ら）（1999年）

まず他の疾患を除外し、症状と検査所見を合わせて判定する	
A 主症状：	1 持続あるいは反復する頭痛 3 持続する倦怠感、疲労感 2 筋肉痛あるいは筋肉の不快感 4 関節痛
B 副症状：	1 咽頭痛 2 微熱 3 下痢・腹痛・便秘 4 羞明・一過性暗点 5 興奮・精神不安定・不眠 6 皮膚のかゆみ、感覚異常 7 月経過多など
C 検査所見：	1 副交感神経刺激型の瞳孔異常 4 SPECTによる大脳皮質の明らかな機能低下 2 視空間周波数特性の明らかな閾値低下 5 誘発試験の陽性反応 3 眼球運動の典型的な異常
診断	主症状 2項目 + 副症状 4項目、または主症状 1項目 + 副症状 6項目 + 検査所見 2項目