

総合：厚生科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)  
分担研究報告書

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 公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター 室長  
内山巖雄 公益財団法人ルイ・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、化学物質過敏症の病態解明を目的としてメタボローム解析を行った。また、無記名の調査票 Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI)、パーソナリティー調査票、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を用い、頻度に関する現状とパーソナリティーの観点から宿主感受性要因について検討した。

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の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候群で、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候群で、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

財団法人ルイ・パストゥール医学研究センターにおいて化学物質過敏症と診断された症例群 9名と年齢がマッチング(±2歳)された健常対照者群 9名の血漿を用いてメタボローム解析を行った。その結果、症例群においてアセチルカルニチンの有意な減少が認められた。再現性の確認のため残存血漿を別の分析機器を用いてL-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineの分析を行ったが、同様の結果が得られなかった。

### 3. 化学物質過敏性集団の頻度に関する調査とパーソナリティー要因の検討

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、パーソナリティー調査票、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を実施した。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 $\geq 20$ , 化学物質曝露による反応 $\geq 40$ , 日常生活の障害程度 $\geq 10$ ) 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。

CSPとパーソナリティーを測定するTemperament and Character Inventory (TCI), 仕事の疲労度等の関連を共分散構造分析によって検討した。Cloninger の理論によれば、パーソナリティーは生まれつき持っている「気質 (Temperament)」と後天的に獲得していく「性格 (Character)」二つに分かれて評価できるとされる。本研究の結果では、「気質」は直接 CSP に影響しなかったが、「性格」は有意に CSP に影響していた。また、疲労蓄積度に関して、勤務状況はCSPに影響しなかったが、ストレスの自覚症状はCSPに強く影響を与えた。CSP は生まれつき持っているその人の気質というより、後天的に得ていく性格の影響が大きいことが示唆された。

#### 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同一とは言えず、「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。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。

化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity: MCS) 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。

本研究では、2年間で以下の3点の研究を実施した。

1. 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に関する定義をレビューする。
2. 化学物質過敏症の病態解明を目的として、

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

### 3. 化学物質過敏性集団の頻度に関する調査とパーソナリティー要因の検討

## 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)9名と年齢と性がマッチング(±2歳)された対照群(女性)9名であり、年齢は46歳～62歳の範囲である(Table 1)。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。今回の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。薬剤の服用歴については、症例群のうち1名が抗うつ薬と精神安定剤を常用し、対照群では1名が精神安定剤を常用していた。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。採取された検体は、一部は株式会社エスアールエルに依頼し臨床検査を実施した。両群のあいだに、末梢血液一般検査値、一般生化学検査値に関し、症例群と対照群のあいだに統計学的に有意な差は認められなかった。メタボロミクス解析については、ヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社(以下、HMT)に分析を依頼した。HMTでは、18検体の血漿検体について、“キャピラリー電気泳動装置(Capillary electrophoresis: CE)を飛行時間型質量分析装置

(Time-of-flight mass spectrometry: TOFMS)に接続した分析装置(CE-TOFMS)を用いて解析を行った。分析は同時解析で、症例と対照はランダムに測定した。

2年目は、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 2.1×100 mm, 1.7 μl, MSはXevo G2-XS QToF (Waters)を用いて確認実験を行った。

また、これらの分析対象者は食事摂取時間が同一ではなかったため、新たな被験者(患者、対照はそれぞれ10人)に協力を依頼し、絶食条件下でサンプリングを実施した(現在、分析中である)

### 3. 化学物質過敏性集団の頻度に関する調査とパーソナリティー要因の検討

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、パーソナリティー調査票、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を配布した。回収551人名、解析対象数431人であった。

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[3]。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 $\geq 40$ 、症状 $\geq 20$ 、日常生活障害 $\geq 10$ 」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。

パーソナリティーについては、現在の2大研究手法の一つであるCloningerによって

1993年に開発された自記式質問票 Temperament and Character Inventory (TCI) を用いた。Cloninger 理論によれば、パーソナリティーは生まれつき持っている「気質 (Temperament)」と後天的に獲得していく「性格 (Character)」二つに分かれて評価できるとされる [4]。そして、気質の要素として「新奇性探求」「損害回避」「報酬依存」「固執」の4つを、性格の要素として「自己志向」「協調」「自己超越」の3つを抽出している (Fig.2)。我々は、妥当性の評価された日本語版TCIを用いてパーソナリティーを評価した。解析方法としては、AMOSを用いて共分散構造分析を行った。

#### (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、財団法人レイ・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候群で、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

HMT 代謝物質ライブラリー及びKnown-Unknown ピークライブラリーに登録された物質から904のアノテーション(機能について注釈がある)がある物質が得られ、そのなかで183物質が検出限界以上であった。得られた代謝産物に関し、HMTによって開発されたSample Stat ver3.14を用いて解析を行った。

その結果、アセチルカルニチンの症例群における、統計学的に有意な低値が認められた。

再現性の確認のために13検体の余剰血漿検体について、L-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineの解析を行った。また、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頻度に関する調査とパーソナリティー要因の検討

対象者667人に対し、回収551人、解析対象数431人であった(2015年)。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 $\geq 20$ 、化学物質曝露による反応 $\geq 40$ 、日常生活の障害程度 $\geq 10$ )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。

CSP とパーソナリティーを測定する

Temperament and Character Inventory (TCI), 仕事の疲労度等の関連を共分散構造分析によって検討した。Cloninger の理論によって, パーソナリティーは, 生まれつき持っている「気質 (Temperament)」と後天的に得て行く「性格 (Character)」二つに分かれ評価される。本研究の結果, 「気質」は直接 CSP に影響しなかったが, 「性格」は有意に CSP に影響することが判明した (Fig.3)。また, 疲労蓄積度に関して, 勤務状況は CSP に影響しなかったが, ストレスの自覚症状は CSP に強く影響を与えた。化学物質過敏症は生まれつき持っている気質というより, 後天的に得ていく性格の影響が大きいことが示唆された。

#### 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, わ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。しかし代替化学物質の使用が増え, 必ずしも健康被害は減少していないとの報告もある [5]。

2017年, 室内濃度指針値に関しキシレン, エチルベンゼン, フタル酸ジ-n-ブチル, フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの値が見直され, 2-エチル-1-ヘキサノール, テキサノール, 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールイソブチレートが追加された。

本研究では, まず, 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。

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: IED) と呼ぶことを提唱し, Table 3 のように定義した [6]。

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

4) が臨床環境医らによる合意基準として設けられた [7]。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 [8]。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 [9]。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 [10]。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 5) 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 [11]。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 [12]。

1990 年代以降、室内空気質が社会的な問題となつて以来、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 [13]。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。我々は、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考えている。すなわち、「建物内環境という場だけに限定せず、様々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 [14]。

今回、我々は初めてメタボローム解析を化学物質過敏症研究への利用を試みた。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的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、機序な未知な疾患・症状の解明に有効であることが推察される。

初回の分析では、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。しかし、再度、結果の確認のために余剰検体を用いて分析を行ったが、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なかった。

メタボローム解析は、ハイスルーブットの魅

力的な分析方法であるが、食事摂取や日内変動など個人的な生活状況によって大きな影響を受けやすい課題を抱えている。実際、実験条件をそろえやすい培養細胞や動物実験を除くと、人の研究では個人間のばらつきが大きく、同一人をつかった介入研究以外、十分な成果が得られているとはいえない。また人の代謝物とライフスタイルとの関連などの基本的な情報も少ない。従って、個人間変動を包括した症例・対照研究への利用には、少なくとも、年齢、性別、食事や採血時間を可能な限りマッチングする必要がある。今後、我々もこれらの条件をできる限りそろえ、化学物質過敏患者の症例・対照研究デザインやケース・クロスオーバーデザインによってメタボローム解析を実施していきたいと考えている。

今回の2015年の調査では、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 $\geq 20$ 、化学物質曝露による反応 $\geq 40$ 、日常生活の障害程度 $\geq 10$ )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 [15]。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%であった。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。

化学物質過敏症の発症には心理社会的ストレスが関与している可能性があり、これまでにいくつかの報告がある。Friedman は、ストレスを受けることによってうけた PTSD の機序が化学物質過敏症にあてはまる可能性を報告している [16]。Bell らは、女性の化学物質過敏症患者とうつ病患者を比較し、化学物質過敏症患者において人生早期のストレス(虐待や両親との希薄な人間関係)などが認められたことを報告している [17]。人格傾向や精神疾

患傾向を多面的に評価する MMPI-2 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2) を使用した研究では、化学物質過敏症患者では、発症後に心気症が高く、病状の進行とともにヒステリーや抑うつ尺度が高くなると報告されている [18]。一方、わが国において、熊野らはパーソナリティーの特徴を外向性や神経症性などの一般性の高い次元で評価する EPQ-R, アレキサイノミヤ評価する TAS-20R, 心身症などを評価する SSAS を用いて評価しているが、化学物質過敏症患者群と対照群とのあいだに有意な差は認められなかったと報告している [19]。化学物質過敏症の発症において、基盤となるパーソナリティーや病像の進行、そしてパーソナリティーがどのように変化していくかに関する調査は十分ではなく今後の研究課題である。

#### 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. 化学物質過敏症と診断された症例群9名と年齢がマッチング (±2歳)された健常対照者群9名の血漿を用いてメタボローム解析を行った。しかし、再現性をもって、症例群の有意な代謝物の変化は認められなかった。
3. 2015年、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 $\geq$ 20, 化学物質曝露による反応 $\geq$ 40, 日常生活の障害程度 $\geq$ 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。
4. 化学物質過敏症の発症には、生まれつき持っている「気質 (Temperament)」よりも、後天的に獲得していく「性格 (Character)」の影響が大きいことが示唆された。

健康危険情報

なし

研究発表

#### 1. 論文発表:

- 1) 加藤貴彦, 藤原悠基, 中下千尋, 盧溪, 久田文, 宮崎航, 東賢一, 谷川真理, 内山巖雄, 樺田尚樹. 化学物質過敏症研究へのメタボロミックスへの応用. 日衛誌, 71: 94-99, 2016.
- 2) 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

- 1) 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(招待講演), 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

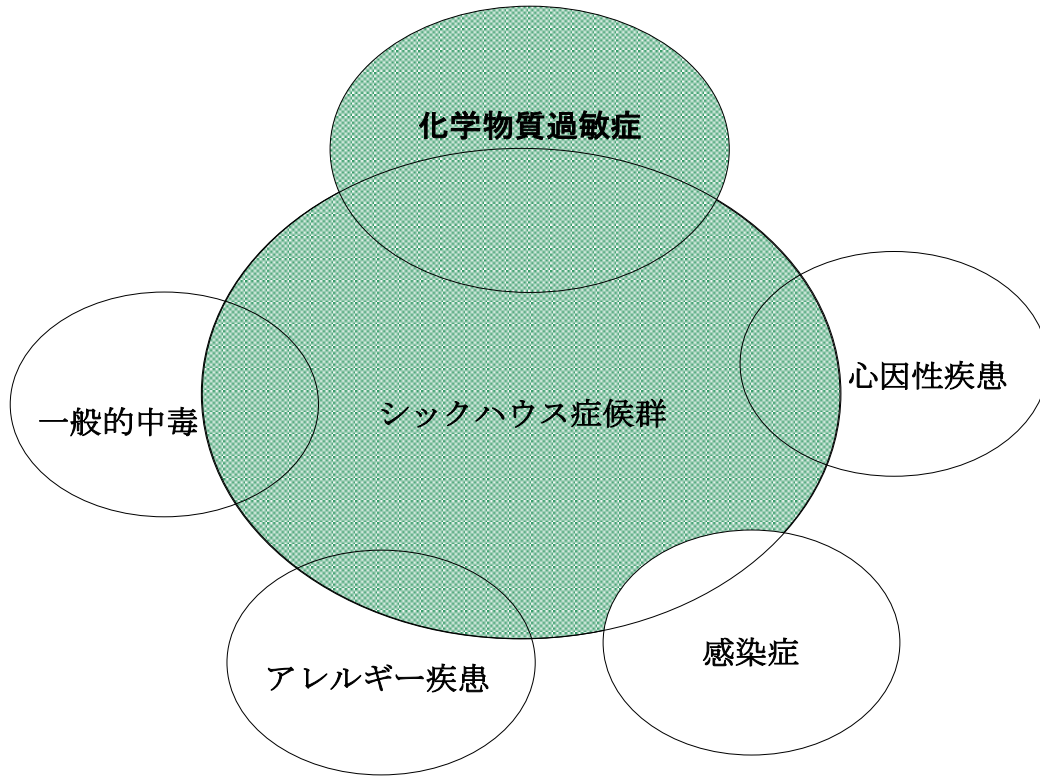
- 1) Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: An overview, *Occup Med.* 1987; 2: 655-661.
- 2) Miller C: The compelling Anomaly of Chemical Intolerance. The role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance. *The New York Academy of Sciences*, p1-23, 2001.
- 3) Hojo S, Sakabe K, Ishikawa S, Miyata M, Kumano H. Evaluation of subjective symptoms of Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI((c)). *Environ Health Prev Med.* 14: 267-75, 2009.
- 4) Cloninger CR<sup>1</sup>, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 975-990.
- 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) 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.
- 7) Editorials. Multiple Chemical Sensitivity: A 1999 Consensus. Arch of Environ Health 1999;54:147-149.
  - 8) 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.
  - 9) Bell IR, Schwartz 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.
  - 10) 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.
  - 11) 石川 哲. 化学物質過敏症. 医学のあゆみ 1999;188:785-788.
  - 12) 市辺義章, 宮田幹夫. 化学物質過敏症: 眼科医の立場から. Current Therapy 1999;17:503-509.
  - 13) 相澤好治. 「シックハウス症候群の診断・治療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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) Freedman MJ. Neurobiological sensitization models of post-traumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity Syndrome. Toxicol Ind Health 1994; 10: 449-462.
  - 17) Bell IR, Baldwin CM, Russek LG, Schwartz GE, Hardin EE. Early life stress, negative paternal relationships, and chemical intolerance in middle-aged women: support for a neural sensitization model. J Womens Health 1998; 7: 1135-1147.
  - 18) Davidoff AL, Fogarty L, Keyl PM. Psychiatric inferences from data on psychologic/psychiatric symptoms in multiple chemical sensitivities syndrome. Arch Environ Health 2000; 55: 165-165.
  - 19) 室内空気質健康影響研究会, 室内空気質と健康影響, ぎょうせい, p300-317, 2004.



Fig 1 我々が定義した化学物質過敏性集団

■ : 化学物質過敏性集団 ( CSP )



**Table 1** 症例群と対照群の属性

変数	症例群	対照群
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
女性 (割合)	9 (100%)	9 (100%)
年齢 (歳) (範囲)	44.2 $\pm$ 8.8 47-62	41.1 $\pm$ 9.1 46-62
身長 (cm)	158.8 $\pm$ 8.0	157.3 $\pm$ 4.4
体重 (kg)	51.9 $\pm$ 8.3	52.8 $\pm$ 4.1
Body Mass Index (体重(kg) / 身長(m) <sup>2</sup> )	20.5 $\pm$ 2.1	21.3 $\pm$ 1.0

Value is mean  $\pm$  SD. A *P*-value of 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using the Statistical Package SPSS Version 21.

Fig 2 Cloningerのパーソナリティー理論

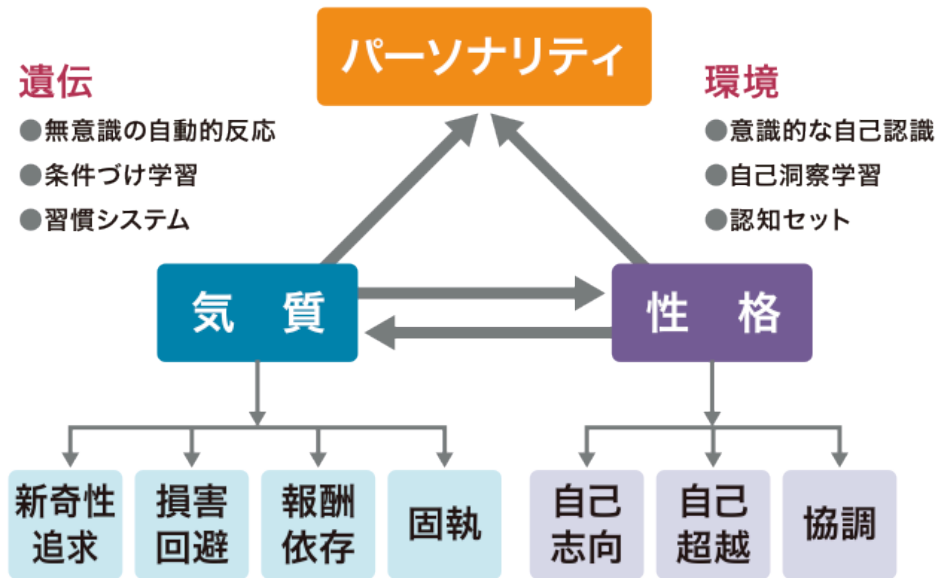
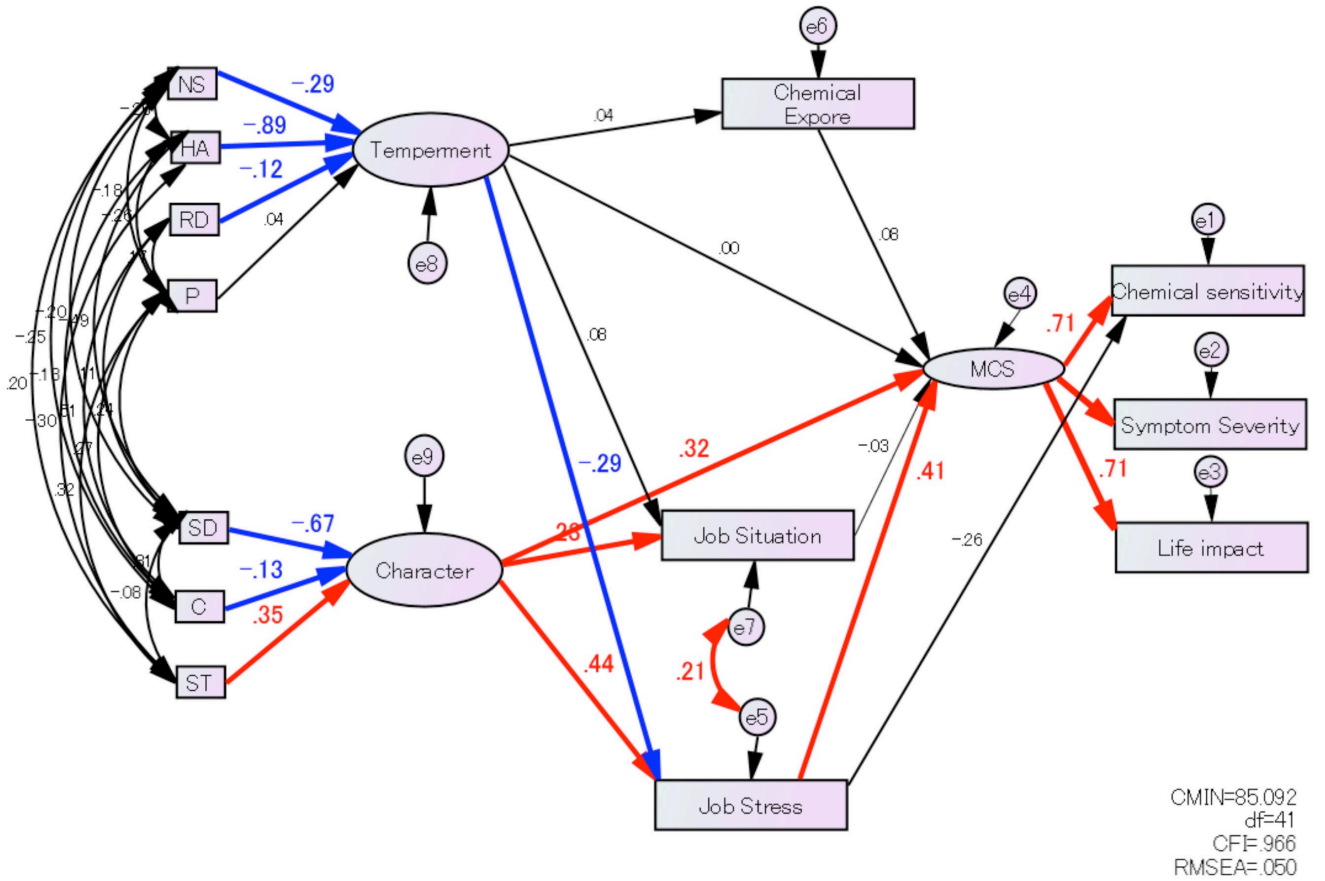


Fig 3 共分散構造分析



**Table 2** 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.	通常的身體機能検査では症状が説明できない

**Table 3** 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 4 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 5 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

## 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。

よろしく願いいたします。

# 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。それぞれについて、その程度を 0~10 の数字でお答えください。

全く何とも  
ない

中程度の症状

動けなくなったり  
寝込むほどの症状

回答例:

- (A) 車の排気ガス -----
- (B) タバコの煙 -----
- (C) 殺虫剤・除草剤 -----
- (D) ガソリン -----
- (E) ペンキ・シンナー -----
- (F) 洗剤類 (消毒剤・漂白剤・風呂用洗剤・床用洗剤) ---

- (G) 香水, 芳香剤, 清涼剤 -----
- (H) コールタール, アスファルト --
- (I) マニキュア・マニキュアの  
除光液・整髪剤・オーデコロン --
- (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 ----

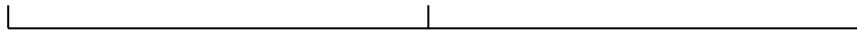


Q2. あなたは、この1年くらいの間に、次にあげた(A)～(J)のようなことを経験されたことがありますか。それぞれについて、その程度を0～10の数字でお答えください。

全く何とも  
ない

中程度の症状

動けなくなったり  
寝込むほどの症状



回答例:

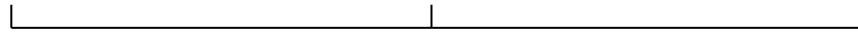
- (A)水道のカルキ臭などで体調が悪くなる(シャワー, お風呂, お湯の使用時など) -----
- (B)特定の食品を食べると体調が悪くなる -----
- (C)ある食品が異常なほど食べなくなったり, または食べてしまったりする。  
あるいはその食品がないと体調不良になる -----
- (D)食後, 一定時間体調が悪い -----
- (E)コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョコレートなどを食べると体調が悪くなる ----
- (F)コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョコレートなどを食べないと体調が悪くなる ----
- (G)ハンバーガー, カップラーメンなどを食べると体調が悪くなる -----
- (H)ハンバーガー, カップラーメンなどを食べないと体調が悪くなる -----
- (I)少量のビールやワインのような少量のアルコールでも体調が悪くなる -----
- (J)皮膚に触れる布製品, 金属の装飾品, 化粧品などで体調が悪くなる -----
- (K)医薬品, インプラント(人口品の体への埋め込み), 入れ歯, 避妊器具などで  
体調が悪くなる -----
- (L)樹木, 草, 花粉, 家の塵(ちり), カビ, 動物のあか, 虫さされ, 特定の食物などで  
ぜん息, 鼻炎, じんましん, 湿しんのようなアレルギー反応が起きる -----

Q3. あなたは、この1年くらいの間に、次にあげた(A)～(J)のような症状を経験されたことがありますか。それぞれについて、その程度を0～10の数字でお答えください。

全く何とも  
ない

中程度の症状

動けなくなったり  
寝込むほどの症状



回答例:

- (A) 筋肉、関節の痛み、けいれん、こわばり、力が抜ける -----
- (B) 眼の刺激、やける感じ、しみる感じ。息切れ、咳のような気管や呼吸症状。たん、鼻汁がのどの奥の方に流れる感じ。風邪にかかりやすい -----
- (C) どうき、脈のみだれ、胸の不安感などの心臓や胸の症状 -----
- (D) 腹痛、胃けいれん、膨満感、吐き気、下痢、便秘のような消化器症状 -----
- (E) 集中力、記憶力、決断力の低下、無気力などを含む思考力の低下 -----
- (F) 緊張しすぎる、上がりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きたくなったり激情的になつたりする。以前興味があったものに興味が持てないなどの気分の変調 -----
- (G) めまい、立ちくらみなど平衡感覚の不調、手足の動きがぎこちない、手足のしびれ、手足のチクチク感、目のピントが合わない -----
- (H) 頭痛、頭の圧迫感、一杯に詰まった感じなどの頭部症状 -----
- (I) 発疹、じんま疹、アトピー、皮膚の乾燥感 -----
- (J) トイレが近い、排尿困難、尿失禁、外陰部のかゆみまたは痛みなどの泌尿器・生殖器症状 (女性の場合：生理時の不快感、苦痛などの症状) -----

Q4. あなたは医療機関で次のような診断をされたことがありますか。あてはまるものすべてに丸を付けてください

- 1 化学物質過敏症
- 2 シックハウス症候群
- 3 気管・呼吸器、皮膚、目、鼻、のど等のアレルギー性疾患
- 4 どれもなし

Q5. お宅では、最近10年以内に、次のようなことがありましたか。あてはまるものすべてに丸を付けてください。

- 1 家の新築、またはリフォーム (外壁工事、ペンキの塗り替えなども含む)
- 2 新しい家具、カーペット、カーテンなどの購入
- 3 新車の購入
- 4 引越経験 (1～2回)
- 5 引越経験 (3～4回)
- 6 引越経験 (5回以上)

