

研究実施担当者

総括 坂部 貢 (社) 北里研究所・北里研究所病院臨床環境医学センター一部長
北里大学薬学部・公衆衛生学教室教授 (現本務先・役職)
(社) 北里研究所・北里研究所病院臨床環境医学センター長 (現兼
務先・役職)

遠乗 秀樹 北里大学医学部衛生学公衆衛生学助手

尾島 正幸 北里大学医学部衛生学公衆衛生学研究員

齋藤麻里子 東京大学大学院ストレス防御・心身医学研究員

鈴木 幸男 (社) 北里研究所・北里研究所病院呼吸器内科部長

田中館明博 北里大学医療衛生学部医療工学科助教授

I. 目的

本態性多種化学物質過敏状態（いわゆる化学物質過敏症）については、平成9年より研究班が設置され、微量化学物質に対して過敏性を有すると判断された被験者に対して平成12年度8名、平成13年度15名、平成14年度15名の計38名について、二重盲検方法による微量ホルムアルデヒド曝露負荷試験を施行、年度毎に結果を評価し検討を重ねてきた。しかしながら、曝露負荷試験後の自覚症状の増強が医学統計学的、即ち、科学的評価に耐えうる一定の傾向を示さなかったこと、また神経学的検査を中心とした他覚的検査においても曝露前後の生理学的変動を十分に捉えることが出来なかった。

そこで本年度は、これまでの研究結果・検討会において今後の課題としてあげられた種々の指摘・示唆を踏まえ、複数化学物質混合同時負荷・負荷時間の延長を中心として、負荷前後の自覚症状、バイタルサイン、各種神経学的検査等を記録・検討した。

II. 方法

本態性多種化学物質過敏状態を有する被験者に微量ガス曝露負荷試験を、化学的に正常な空間（クリーンルーム）で二重盲検法により施行し、それによって引き起こされる自覚的症状および他覚的所見の変動を検討した。

（1）施設

使用施設はこれまでと同様、化学的清浄空間の準備が可能な社団法人北里研究所・北里研究所病院内に設置されている臨床環境医学センターとした。

（2）対象

平成15年度の被験者は、本態性多種化学物質過敏状態と判断された9名（以下、本態性多種化学物質過敏状態患者という）とした。

また被験者の年齢はこれまでと同様に、20歳から40歳までとし、社会生活が極めて制限されている者は対象としなかった。本態性多種化学物質過敏状態の診断は、北里研究所病院臨床環境医学センターに所属する医師が行い、第三者の医師により、本態性多種化学物質過敏状態の診断基準に合致しているかどうかの判定を得て選択した。この第三者の医師としての診断は、今回もこれまで同様に呼吸器内科専門医に委任した。

また精神疾患患者を除外するために、精神科専門医の診察を受けた。すなわち、研究開始時の対象選定にあたり、精神疾患の有無についての判定を行い、精神疾患を除外した。その詳細はこれまでと同様である。

またすべての被験者に、本微量ガス負荷試験の目的と方法を詳しく説明し、十分なインフォームドコンセントを得た後にガス負荷試験を行うこととした。被験者

は、負荷試験後の体調等によっては、任意にプログラムから離脱出来る事とした。また本研究の実施については、事前に北里研究所病院倫理委員会の承認を得た。

(3) 曝露実施施設

使用施設は、前回と同様に化学的に清浄な空間の準備が可能な北里研究所病院臨床環境医学センターとした。

(4) 負荷ガス条件

負荷物質はホルムアルデヒドおよびトルエンの混合負荷とした。
負荷濃度は下記の通りである。

ホルムアルデヒド 20ppb およびトルエン 18ppb
プラセボ : 0ppb

ホルムアルデヒドおよびトルエンの設定濃度は、室内における揮発性有機化合物に関する厚生労働省ガイドライン値の1/4の濃度である。これらの物質負荷は1日1回とした。負荷条件は、ガス負荷室入室後5分間安静、20分間負荷、さらに5分間の観察とした。ホルムアルデヒドおよびトルエンの混合ガス負荷については、再現性の評価のため、曝露1回目、曝露2回目として、計2回の負荷試験を施行した。

前回までと同様、ガス負荷は、0レベルから徐々にガス濃度を上げ、約8分後に設定濃度に到達する。徐々にガス濃度を上げるために、この濃度では被験者がガス臭を感じることはない。負荷の順序は第三者の立会い医師による阿弥陀クジにより決定した。このガス負荷試験では、被験者、および診療および検査を行う医師にはまったく負荷の順序は知らされず、立会い医師のみがクジの内容を知り、ガス負荷装置を操作した。

また、ガス負荷室の汚染の影響を防ぐために、ガス濃度変更の前には必ずガス負荷室のオゾン薫蒸を行い、壁材への負荷ガスのシンク効果除去を図った。薫蒸時間は2時間とし、薫蒸後はオゾンの消失を待つために、さらに2時間の換気時間を置くこととした。

(5) 検査項目

自覚症状

自覚症状の記入方式は、国内外で報告されている自覚症状を参考に、25項目を選定し、曝露前後で被験者が「ない」から「最も強い」まで直線上に自由にプロットできるように設定し、その症状の程度を直線上の長さからスコア化した。

検査項目

- ・ 脈拍数
- ・ 血圧
- ・ 体温
- ・ 指先の酸素飽和度
- ・ 重心動揺検査
- ・ 呼吸機能検査

(6) 検査実施手順

化学的清浄空間を有する病室に入院する期間は、前年度同様、6日間とした。マスク（汚染環境に馴化し、汚染物質負荷により症状が誘発されにくい状態）除去のために、入院第1日目、2日目はガス負荷検査を施行しなかった。

第1日目：マスク除去

第2日目：マスク除去

- ・ 問診
- ・ 一般検査
- ・ 脈拍
- ・ 体温 鼓膜温度を測定（テルモ耳式体温計 ミミッピ[®]H テルモ株）
- ・ 血圧 座位で測定
- ・ sPO₂ 測定（Onyx Nonin 社 ミネアポリス 米国）

- ・ 自覚症状票記入
- ・ 胸部診察および胸部X線検査、呼吸機能検査
- ・ 呼吸器内科専門医師による診断基準に該当するかの確認作業。
- ・ 精神科医診察
- ・ 自覚症状記入票の自己記入と実際の症状の一致性と精神疾患除外のための確認作業

第3日目：ガス負荷

- ・ 負荷前問診
- ・ 負荷前一般検査（脈拍、体温、血圧、sPpO₂）
- ・ 負荷前自覚症状票記入
- ・ ガス負荷（プラセボあるいは混合ガス）
- ・ 負荷後一般検査（脈拍、体温、血圧、sPO₂）

- ・ 負荷後自覚症状票記入
- ・ 負荷後問診
- ・ 病室に帰宅

第4日目：ガス負荷

- ・ 第3日目と同じ

第5日目：ガス負荷

- ・ 第3日目と同じ。

第6日目：退院前検査

退院前検査として以下の検査を行う。

- ・ 一般検査（脈拍、体温、血圧、sPO₂検査を含む）
- ・ 症状票記入
- ・ 問診
- ・ 退院

(7) 症例の要約

被験者9名の概要をまとめて次に示す。

被験者概要

症例	年齢・性	主要発症推定原因・場所
1	24歳男性	大学の化学研究室。アレルギー歴あり。
2	27歳女性	化粧品会社勤務から発症
3	27歳男性	新築ビルにおける勤務。アレルギー歴あり。
4	25歳男性	大学の化学研究室。
5	35歳女性	主要発症要因不明。アレルギー歴あり。(平成14年度症例5)
6	26歳女性	新築住居。
7	32歳男性	組織ホルマリン固定作業。アレルギー歴あり。
8	30歳男性	大学の化学研究室
9	37歳男性	建材作業で発症。中毒後遺症状と本症の境界型。 アレルギー歴あり。(平成14年度症例3)

Ⅲ. 結果

各検査項目とも、結果資料が膨大であるため、本年度の研究の目的と結論が理解できるように必要十分な結果のみを記載し、必要に応じて、各検査項目の方法、結果、小考察、および小括を含めて記載する。

各検査項目は下記の通りである。

- A. 自覚症状スコア
- B. バイタル検査

A. 自覚症状スコア

プラセボあるいはホルムアルデヒド+トルエン混合負荷（1回目・2回目）した前後で、症状に差が認められるかどうかを、独自に作成した自覚症状スコアを用いて検討した。スコア記入票の詳細は、表 A-1 を参照のこと。

本年度の曝露検査は、昨年度と同様に化学物質過敏状態を有すると判断された被験者のみの9名で施行された。従って対照との比較は行っていない。

解析方法は以下の通りである。

（1）症例ごとの検討

各患者のスコアは、以下の方法で解析した。

- (1) 曝露条件ごとに、曝露直前と曝露直後の自覚症状のスコアを、症状ごとに対応させた上で比較する（Wilcoxon signed-rank test）。（以下、曝露前後比較）
- (2) 全条件での曝露後の症状スコアを、症状ごとに対応させた上で、3群間比較する（Freidman test）。（以下、3群比較）
- (3) 昨年度報告書と同様、曝露前後の自覚症状を比較した解析の結果をもとに9名の被験者を以下の4型に分類できる。

Type 1: プラセボでは自覚症状の増強がなく、混合曝露（1回目・2回目）のみで自覚症状増強が認められた者

Type 2: プラセボ、混合曝露（1回目・2回目）ともに、自覚症状増強が認められた者

Type 3: プラセボ、混合曝露（1回目・2回目）ともに、自覚症状増強が認められなかった者

Type 4: プラセボのみで自覚症状の増強が認められた者

(2) 平成 15 年度症例の曝露試験結果 (表 A-1 参照)

- ・ 症例 1 について

負荷の順序は：曝露 1 → プラセボ → 曝露 2 とした。

プラセボ負荷前後、曝露 1 負荷前後では、有意な症状の変化は認められなかった。曝露 2 負荷前後では、負荷後に有意な症状の増強が認められた ($p=0.028$) (不完全な Type 1)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、Freidman 検定では、3 群間に差が認められていたが ($p=0.041$)、ボンフェローニの不等式で訂正した場合、3 群間の症状に差は認められなくなった。

- ・ 症例 2 について

負荷の順序は：プラセボ → 曝露 1 → 曝露 2 とした。

プラセボ負荷前後、曝露 2 負荷前後では、症状の強さに有意な差は認められなかった。曝露 1 負荷前後の比較では、曝露後に有意な症状の増強が認められた ($p=0.011$) (不完全な Type 1)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較しても、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 3 について

負荷の順序は：曝露 1 → プラセボ → 曝露 2 とした。

プラセボ負荷試験前後、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較しても、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 4 について

負荷の順序は：曝露 1 → 曝露 2 → プラセボとした。

プラセボ負荷試験前後、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較しても、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 5 について

負荷の順序は：プラセボ→曝露 1 →曝露 2 とした。

プラセボ負荷前後では、有意な症状の変化は認められなかった。曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後では、有意な症状の増強が認められた(曝露 1 ・ $p=0.017$ 、曝露 2 ・ $p=0.030$)。この被験者では、プラセボに反応せず、曝露で症状が強くなるパターンを呈している (Type 1)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較しても、3 群間の症状に強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 6 について

負荷の順序は：曝露 1 →プラセボ→曝露 2 とした。

プラセボ負荷試験前後、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較しても、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 7 について

負荷の順序は：曝露 1 →曝露 2 →プラセボとした。

プラセボ負荷前後では、負荷後、有意な症状の増強が認められた($p=0.045$)。この被験者では、プラセボのみで症状が強くなるパターンを呈している (Type 4)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較しても、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 8 について

負荷の順序は：曝露 1 →プラセボ→曝露 2 とした。

プラセボ負荷前後では、負荷後、有意な症状の増強が認められた($p=0.046$)。この被験者では、症例 7 と同様、プラセボのみで症状が強くなるパターンを呈している (Type 4)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較しても、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 9 について

負荷の順序は：プラセボ→曝露 1 →曝露 2 とした。

プラセボ負荷前後、曝露2負荷前後では、症状の強さに有意な差は認められなかった。曝露1負荷前後の比較では、曝露後に有意な症状の変動が認められた(p=0.001)(不完全な Type 1)。プラセボ負荷後、曝露1負荷後、曝露2負荷後の症状の強さを比較すると、Freidman 検定では、3群間に有意の差が認められていた(p=0.0000004)。ボンフェローニの不等式で訂正しても、有意差が認められ、プラセボ負荷後は、他の2つの曝露負荷後に比べ、症状が強いことが認められた。ただし、この結果は負荷前の状態を反映しているものと考えられ、考慮出来ない結果と判断される。

表 A-1 曝露負荷前後における自覚症状の変化について

症例	年齢	性別	発症要因	プラセボ負荷前後の症状	曝露1負荷前後の症状	曝露2負荷前後の症状	Type
1	24	男性	化学研究室	×	×	○	1 不完全
2	27	女性	化粧品会社	×	○	×	1 不完全
3	27	男性	新築ビル	×	×	×	3
4	25	男性	化学研究室	×	×	×	3
5	35	女性	不明	×	○	○	1
6	26	女性	新築住居	×	×	×	3
7	32	男性	組織固定作業	○	×	×	4
8	30	男性	化学研究室	○	×	×	4
9	37	男性	建材作業	×	○	×	1 不完全

○：有意差あり

×：有意差なし

各症例の自覚症状スコアとその比較解析結果については表 A-2-1 ～A-2-9 を参照。

(3) 平成15年度症例の曝露検査結果：まとめ・小考察

本年度における混合負荷曝露前後の自覚症状の解析では、9名中、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露1回目、曝露2回目のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type1」に相当するのは、症例5の1名のみであった。また、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露1回目あるいは曝露2回目のどちらかで、自覚症状スコアの有意な差が認められる、いわば「不完全な Type 1」が、症例1、症例2、症例9の3名、プラセボ負荷のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type 4」に相当したものは、症例7、症例8の2名、症例3、症例4、症例6については、いずれの負荷においても自覚症状スコアに有意な差が認められない「Type 3」に相当した。よって、プラセボ負荷においては、症状の出現・悪化は認めないが、混合負荷においてのみ自覚症状の出現・悪化が認められた症例が存在したものの（曝露1回目・曝露2回目の再現性に乏しい不完全な症例も含めて）、日常的に化学物質に対し

て過敏性を有すると自覚している被験者の特徴を捉えるのに、前年度まで施行したホルムアルデヒド単独負荷と比較して、ホルムアルデヒド+トルエン混合負荷が、より有利であるという結果を得ることは出来なかった。

即ち、日常的に化学物質に対して過敏性を有すると自覚している多種多様な愁訴を呈する集団から、それらの愁訴が、微量化学曝露がどの程度関与しているかについて、高い信頼性をもって評価するのは、曝露負荷前後における自覚症状の比較のみでは、困難であるということを今回の結果は示していると判断できる。

B. バイタル所見、および呼吸機能検査（ピークフロー）

すべてのバイタル検査は入室30分間を過ごして、安定化した後に実施した。

(1) 脈拍数

負荷前後の脈拍数を表B-1に示した。プラセボを含めて、ガス負荷後に脈拍数の変動は被験者間で一定の傾向は認めず、負荷後の脈拍数の変動について、t検定を用いて比較したが、各群間には有意差は認められなかった。ガス負荷による自覚症状の出現は、この負荷に対する緊張よりも高いときに、初めてスコアに表現されることを示していると考えられた。

(2) 血圧

プラセボを含めてすべてのガス負荷で、負荷後に血圧の低下を示している傾向が認められた（表B-2）。その血圧の変動値をt検定で比較を行ったが有意差が認められなかった。被験者がガス負荷に対して緊張感をもって臨んでいることが分かる。

(3) 体温

表B-3に示すように、負荷後体温の低下を示す患者は、プラセボ負荷で9名中3名であり、曝露1回目では3名、曝露2回目では2名であった。その体温の低下値を比較したが、t検定で有意差が認められなかった。体温上昇は、プラセボでは9名中4名、曝露1回目では5名、曝露2回目では2名であった。いずれにせよ、一般生理学的変動の範囲内であり、本負荷試験において体温解析が有用であるという結果は、今回得られなかった。

(4) 経皮的動脈酸素飽和度（SPO₂）

表B-4に示すように、各群間のt検定ではまったく有意差が認められなかった。しかし、本態性多種化学物質過敏状態の患者に負荷試験を行い、肺機能、PCO₂、PO₂を測定した結果では、過換気が生じ、PCO₂が減少したが、PO₂は変化を示さなかったとの報告(Leznoff A: Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. J Allergy & Clinical Immunol 99: 438-442, 1997)があり、不安からの過換気によるものとしているが、本年度の結果では過換気を呈したと判

断できる例は認めなかった。

(5) 呼吸機能検査（ピークフロー）

ガス負荷前後における気道抵抗変動の評価としてピークフロー値を評価した。表 B-5 に示すように、プラセボ負荷も含め負荷後低下する傾向が認められた。特に曝露 1 回目では、9 名中 6 名において低下が認められた。しかし、統計学的群間比較では（t 検定）、有意な差は認めなかった。

本態性多種化学物質過敏状態の呼吸器症状については、すでに関心が持たれてきている。上部気道に関しては、反応性気道機能障害症候群（reactive airway dysfunction syndrome）や反応性上部気道機能障害症候群（reactive upper airway dysfunction syndrome）と本態性多種化学物質過敏状態が重なり合うところが多い疾患であることが報告されている（Meggs WJ: Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. Environ Health Perspective 105: Suppl 2: 473-478, 1997）。上気道の粘膜上皮の障害、末梢神経線維の増殖などを報告している。その他にも、本態性多種化学物質過敏状態の呼吸器障害についての展望もなされている（Bascom R: Multiple chemical sensitivity: a respiratory disorder. Toxicol & Indust Health 8: 221-228）。

IV. 考察

本態性多種化学物質過敏状態の発症機序、本態、さらにはその存在についてさえ、なお議論が続けられている。本研究は前年度までの（平成 12 年～平成 14 年度）の二重盲検曝露負荷研究の結果・検討会における討議・本症に関する内外の研究動向を踏まえて、微量化学物質負荷による被験者の症状誘発を確認するために行われた。可能な限り前年度における研究協力者の再入院検査を行う予定であったが、種々の都合で 2 名のみが可能であった（症例 5、症例 9）。

本年度は、これまで検討されていなかった混合曝露負荷試験としたところが、研究デザインの特徴である。また、これまでの研究結果から、解析が煩雑であり、かつ、現時点での科学的評価・一定のコンセンサスに耐えることの難しい検査項目は評価せず、「自覚症状の誘発の有無」に最大重点をおいて検討を加えた。

自覚症状の単純な総スコアの集計・統計学的解析では、これまでのホルムアルデヒド単独負荷と同様、混合曝露負荷が、プラセボ負荷に比べて悪化を示す症例が認められたものの、微量化学物質負荷が被験者の自覚症状を悪化させているという十分な証拠を提出するには十分な結果を得ることは出来なかった。

即ち、これらの結果は、多種化学物質に対して過敏状態を有すると自覚している集団では、個々において身体的・精神的に非常に不安定な状態にあり、自覚症状の群間比較から一定の傾向・知見を得ることが困難であることを示している。

一方、負荷前後における他覚的検査においては、これら被験者の状況に多くの示唆

を示す情報が得られたものの、結果のごとく、微量化学物質曝露により生理学的パラメータが有意に変動するという解釈は困難であった。しかしながら、昨年度までの結果と同様に、被験者がガス負荷に対して非常に緊張をもって臨んでいること、プラセボ負荷終了後、混合曝露負荷後ともに、血圧・脈拍数は変動する傾向を示し、化学物質負荷により引き起こされる反応が、化学物質負荷試験に対する緊張からの反応より強い時にのみ変動が検出され得ることは継続して示唆された。また、体温の変動に関しては、本年度の結果は、生理的変動の範囲であると解釈された。

負荷前後の気道抵抗値の変動（ピークフロー検査）に関しては、昨年までと同様、負荷後に気道抵抗の増加が認められる傾向は存在したが、統計学的有意差は見出せなかった。しかし今後の病態解析の一助となる検査項目ではあるとは判断された。

本態性多種化学物質過敏状態を有する被験者の多様性と不安定性のために、本年度はじめて施行した混合曝露負荷においても、各自覚症状スコアの変動に科学的に有意な結論は見出せなかった。微量化学物質曝露で自覚症状を呈する集団が存在することに間違いはないが、被験者の内容は非常に変化に富んでおり、曝露負荷試験のみで、本症の病態解析を行うことの難さが再度浮き彫りになった。

V. 結論と今後の課題

本年度の研究は、昨年度までの研究を踏まえ、ごく微量の混合化学物質曝露による症状誘発の有無を確認するために施行した。

昨年度の結論と同様、本態性多種化学物質過敏状態と診断された集団の中には、様々な状態の患者が混在し均一な集団ではなく、今回の結果からも、ごく微量（混合曝露でガイドライン値の半分以下）のホルムアルデヒド+トルエンの曝露と被験者の症状誘発との間に、統計学的に有意差をもった関連性は、確認出来なかった。

次年度は、これまでの研究結果の総括として、集団の詳細な臨床的分類を行った上での曝露負荷試験結果の再評価、本研究以外で施行された被験者の検査結果（薬物代謝酵素の遺伝子多型性、神経学的検査、負荷前後における血中タキキニン（サブスタンス-P）濃度変化、生活環境調査など）を加味した再評価を施行し、二重盲検法における本症の病態解析に関わる有用性について最終的結論を出したいと考えている。

VI. 本研究に関連した本年度（平成 15 年度）の研究発表

- 1) 坂部 貢、宮田幹夫、石川 哲：化学物質過敏症の見方・考え方（1）—環境化学物質感受性のジェネティクスとエピジェネティクス—、神経眼科、20（3）：350-354、2003
- 2) 坂部 貢、宮田幹夫、石川 哲：化学物質過敏症の見方・考え方（2）—神経内分泌免疫学からみた化学物質過敏症—、神経眼科、20（4）：457-460、2003

- 3) 坂部 貢 : 環境化学物質の免疫毒、科学、74 (1) : 50-52、2003
- 4) 坂部 貢 : シックハウス症候群と化学物質過敏症—オーバービュー—、アレルギー・免疫、10 (12) : 15-19、2003
- 5) 坂部 貢、宮田幹夫、石川 哲 : 化学物質過敏症の治療と対策、アレルギー科、16 (2) : 163-165、2003
- 6) 石川 哲、坂部 貢、宮田幹夫、鈴木幸男 : Sick house syndrome、呼吸器科、4 (4) : 363-368、2003