

## E . 呼吸器検査

打聴診、および胸部X線検査では器質的疾患はまったく認められなかった。

スパイロメーター測定では平成11年度以来の通算41症例について結果が得られた。結果を表Eに示す。実測値/予測値の値を示している。予測値よりも20%以上減少している値にはシャドウを、低下はしているが20%以内の低下値は太字で示した。各患者の予測値に対して低下を示す結果が、中間呼気流量、ピークフロー、50%肺活量流量、25%肺活量流量で得られた。特に25%肺活量流量では、ほとんどの患者で低下を示している。末梢性の気道閉塞を意味する結果が得られた。喘息ではないが、何らかの呼吸機能異常を患者は有していると考えられた。平成13年度の症例2は1年加療後の平成14年度の症例3であるが、加療により呼吸機能は好転してきている。症例2、5も好転してきている。このように再入院検査者で異常が軽減している結果、本年度の結果は昨年度よりも異常が少ない傾向が出ていた。

### (1) 小考察

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いきいている。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関する展望もなされているが (Bascom R: Multiple chemical sensitivity: a respiratory disorder. Toxicol & Indust Health 8: 221-228) また本態性多種化学物質過敏状態とアレルギー疾患の類似性は指摘されているが、本態性多種化学物質過敏状態患者の末梢性気道閉塞についての報告は検索した範囲ではいまだ見出されなかった。今後本症確定診断のための参考事項の一つとして、今回の結果が利用できるかも知れない。しかし、ガス負荷試験時の悪化症状としての検査項目に挙げることは、平成12年度の報告からも、無理と思われた。

表 E スパイロメーター測定結果  
(実測値/予測値)

症例	肺活量	努力性肺活量	1秒量	一秒率	中間呼気流量	ピークフロー	50%肺活量流量	25%肺活量流量	
14年度	1	3.68/3.23	3.51/3.23	<b>3.04/3.27</b>	86.6/85.59	<b>3.29/4.16</b>	<b>6.55/6.73</b>	<b>3.49/4.95</b>	<b>1.5/2.9</b>
	2	4.76/3.78	4.6/3.78	3.84/3.29	83.47/76.12	4.41/4.32	9.51/8.57	<b>5.18/5.36</b>	<b>1.69/2.57</b>
	3	6.31/4.11	6.31/4.11	5.01/3.80	79.39/78.36	4.85/4.78	<b>7.81/9.22</b>	<b>5.66/5.78</b>	<b>1.99/2.95</b>
	4	5.05/3.96	5.04/3.96	3.99/3.59	79.16/78.36	<b>3.78/4.66</b>	11.05/8.88	<b>4.64/5.62</b>	<b>1.25/2.86</b>
	5	3.44/3.03	3.36/3.03	3.00/2.95	89.28/83.24	3.99/3.77	6.83/6.46	<b>4.36/5.67</b>	<b>1.82/2.56</b>
	6	<b>2.38/2.78</b>	<b>2.35/2.78</b>	<b>2.23/2.57</b>	94.89/81.93	3.45/3.44	<b>5.71/6.05</b>	<b>4.28/4.33</b>	<b>1.73/2.3</b>
	7	4.17/3.01	4.06/3.01	3.47/2.92	85.46/82.98	4.42/3.74	7.60/6.44	5.08/4.65	<b>1.74/2.52</b>
	8	4.03/2.92	4.0/2.92	3.43/2.79	85.75/82.71	4.36/3.63	6.55/6.28	4.8/4.53	<b>7.93/2.45</b>
	9	5.26/4.16	5.26/4.16	4.17/3.92	<b>79.3/81.35</b>	<b>3.78/5.07</b>	9.66/9.18	<b>4.39/5.92</b>	<b>1.46/3.22</b>
	10	4.32/4.02	4.32/4.02	3.97/3.66	91.89/77.24	6.17/4.62	8.37/9.09	5.82/5.66	3.19/2.81
	11	4.86/4.51	4.86/4.51	<b>4.27/4.43</b>	87.86/83.21	<b>5.05/5.50</b>	<b>7.20/9.87</b>	<b>5.40/6.33</b>	<b>2.51/3.57</b>
	12	4.21/2.69	4.19/2.96	3.72/2.84	88.78/81.67	4.44/3.59	8.09/6.42	4.91/4.58	<b>2.03/2.37</b>
	13	5.03/3.93	5.02/3.93	3.69/3.54	<b>73.5/78.74</b>	<b>2.71/4.66</b>	10.19/8.77	<b>3.07/5.59</b>	<b>0.99/2.87</b>
	14	3.31/2.92	3.31/2.92	2.8/2.79	84.59/82.45	<b>3.17/3.61</b>	7.12/6.3	<b>3.7/4.53</b>	<b>1.18/2.43</b>
	15	4.02/2.94	3.92/2.94	3.26/2.81	83.16/82.98	<b>3.44/3.67</b>	7.14/6.3	<b>3.72/4.55</b>	<b>1.45/2.49</b>
13年度	1	3.84/2.93	<b>3.69/2.93</b>	<b>3.06/2.81</b>	82.9/84.0	<b>3.06/3.75</b>	<b>5.06/6.22</b>	<b>3.47/4.54</b>	<b>1.32/2.59</b>
	2	4.80/4.09	4.74/4.09	3.81/3.77	80.3/77.6	<b>3.06/4.71</b>	<b>7.99/9.23</b>	<b>3.80/5.74</b>	<b>1.07/2.88</b>
	3	3.48/3.04	3.43/3.04	3.04/2.97	88.6/83.5	<b>3.56/3.81</b>	<b>4.95/6.48</b>	<b>3.72/4.69</b>	<b>1.87/2.59</b>
	4	6.32/4.13	6.28/4.13	4.89/3.83	<b>78.1/78.7</b>	<b>4.50/4.82</b>	<b>7.14/9.24</b>	<b>5.10/5.81</b>	<b>1.94/2.99</b>
	5	<b>2.88/2.89</b>	2.84/2.89	<b>1.93/2.76</b>	<b>68.0/84.0</b>	<b>1.42/3.72</b>	<b>2.60/6.15</b>	<b>1.43/4.50</b>	<b>0.85/2.57</b>
	6	5.39/4.23	5.38/4.23	<b>3.65/3.97</b>	<b>67.8/78.0</b>	<b>2.52/4.85</b>	<b>8.44/9.54</b>	<b>2.50/5.90</b>	<b>1.16/2.99</b>
	7	4.81/3.78	4.77/3.78	3.93/3.29	82.4/76.1	<b>4.19/4.32</b>	9.20/8.57	<b>5.10/5.36</b>	<b>1.57/2.57</b>
	8	4.15/2.99	4.12/2.99	3.58/2.89	86.9/83.0	4.49/3.72	7.35/6.40	5.32/4.62	<b>2.06/2.52</b>
	9	3.40/3.04	3.35/3.04	3.03/2.97	90.4/83.5	3.88/3.81	6.87/6.47	<b>4.42/4.69</b>	<b>1.69/2.59</b>
	10	<b>2.36/2.78</b>	<b>2.29/2.78</b>	<b>2.15/2.57</b>	93.9/81.9	3.57/3.44	<b>5.45/6.05</b>	<b>3.65/4.33</b>	<b>2.14/2.30</b>
	11	3.27/3.09	3.32/3.09	3.09/3.06	93.1/84.5	5.17/3.94	8.34/6.51	6.03/4.76	<b>2.30/2.72</b>
	12	3.20/2.80	3.20/2.80	2.74/2.60	85.6/82.5	<b>2.84/3.49</b>	<b>5.57/6.05</b>	<b>4.22/4.36</b>	<b>1.14/2.36</b>
	13	6.81/4.31	6.66/4.31	4.82/4.10	<b>72.4/79.1</b>	<b>3.66/5.01</b>	<b>9.18/9.66</b>	<b>3.96/6.02</b>	<b>1.44/3.13</b>
	14	5.16/4.13	5.15/4.13	4.39/3.86	85.2/80.6	5.25/4.97	11.62/9.14	6.51/5.86	<b>2.03/3.14</b>
	15	3.59/3.23	3.59/3.23	3.09/3.27	86.1/85.6	<b>3.51/4.16</b>	<b>5.23/6.73</b>	<b>4.17/4.95</b>	<b>1.55/2.90</b>
12年度	1	4.95/4.17	4.9/4.17	<b>3.60/3.93</b>	<b>73.46/80.6</b>	<b>2.59/5.01</b>	9.79/9.25	<b>3.34/5.91</b>	<b>0.88/3.17</b>
	2	5.38/3.97	5.25/3.97	3.88/3.62	<b>73.9/79.48</b>	<b>2.94/4.76</b>	9.48/8.84	<b>3.61/5.66</b>	<b>1.20/2.96</b>
	3	4.49/4.12	4.48/4.12	4.02/3.83	89.73/79.11	4.88/4.85	<b>8.11/9.21</b>	<b>5.59/5.81</b>	<b>2.31/3.02</b>
	4	<b>3.29/2.92</b>	3.25/2.92	2.98/2.79	91.69/82.98	3.96/3.65	6.42/6.26	<b>4.49/4.52</b>	<b>1.84/2.48</b>
	5	<b>2.94/2.95</b>	<b>2.69/2.95</b>	<b>2.60/2.87</b>	96.65/85.32	<b>3.63/3.88</b>	<b>4.00/6.20</b>	<b>3.49/4.59</b>	2.84/2.73
	6	3.85/2.93	3.84/2.93	3.20/2.81	83.33/83.24	<b>3.41/3.69</b>	<b>5.63/6.27</b>	<b>4.07/4.54</b>	<b>1.55/2.51</b>
	7	6.35/4.15	6.27/4.15	80.38/79.11	80.38/79.11	<b>4.70/4.87</b>	<b>8.13/9.27</b>	<b>5.10/5.84</b>	<b>2.55/3.03</b>
	8	3.4/2.95	3.39/2.95	3.07/2.84	90.56/82.98	3.88/3.81	<b>6.27/6.33</b>	<b>4.19/4.57</b>	<b>1.86/2.5</b>
11年度	1	3.03/2.9	3.00/2.9	<b>2.66/2.79</b>	88.66/84.8	<b>3.27/3.79</b>	<b>4.89/6.13</b>	<b>3.44/4.52</b>	<b>1.48/2.66</b>
	2	3.24/3.02	3.04/2.97	2.73/2.85	<b>81.5/82.37</b>	<b>3.35/3.89</b>	<b>5.23/6.41</b>	<b>3.32/4.58</b>	<b>1.62/2.71</b>
	3	<b>2.65/2.83</b>	<b>2.64/2.83</b>	<b>2.58/2.74</b>	97.72/86.89	4.25/3.92	<b>5.58/5.92</b>	4.60/4.46	<b>2.30/2.84</b>

太字 は予測値(身長、年齢、体重からの)の20%以上の減少  
太字20%には達しないが予測値より低値

## F. 心療内科検査

### (質問紙・構造化面接および心拍変動による検討)

#### (1) 研究目的

MCS の発症には化学物質の曝露が必要条件であるという前提に立って、心身相関 (mind-body correlation) すなわち「精神的葛藤や行動様式が体の状態に影響を与えて病気を作り、逆に体の状態が心の働きに影響を及ぼすこと (心身医学用語辞典; 1999)」が、発症に関わるメカニズムおよび発症後の病態においても成立しているという心身医学的観点から研究を進めていくこととした。そこで、化学物質の曝露のほか心理社会的要因も含む様々なストレスや、パーソナリティ、ストレス対処スタイルなどの個人差要因が MCS の発症と経過にどのように関わっているか、発症後の病態には身体面と心理面の間にどのような関連が認められるかという検討を行うために、図 F-1 に示したようなストレスモデルを仮定した。このストレスモデルに従って、以下の観点から MCS とストレス性要因との関わりを解明していくことを目的とした。

##### 1) 患者背景

- a) 発症に先立つ心理社会的ストレス
- b) 発症および経過に関わる個人差要因

##### 2) 発症後の身体・心理・行動的反応

#### (2) 研究方法

<対象> (表 F-1)

##### 1) 患者群

各種質問紙は入院時に手渡し、入院後 3 日目または 4 日目に回収し、同センターの病室 (クリーンルーム) で医師による精神疾患構造化面接を行ったあと、安静 15 分間の心電図を記録した。

##### 2) コントロール群

20~70 歳の健康男女 過去 3 年以内の自宅新改築 現在医療機関にて内服治療を受けていない シックハウス症候群と診断されていない、という条件に加え 5,000 円の謝金を支払うという内容で、家庭用情報誌首都圏版計 25 万部に平成 13 年 2 月 8 日~2 月 22 日の期間応募広告を掲載した。33 名が参加し、そのうち自宅新築を契機に化学物質過敏症の診断基準に合致する症状が出現したもの 1 名を除外した。また、上記条件を満たす北里大学の学生 4 名をコントロール群に加えた。合計 36 名 (男性 7 名・女性 29 名) に対して予め研究の同意書および心理テストを送付し、東京大学附属病院心療内科外来にて患者群と同様の検査を施行した。

##### 3) 倫理面への配慮

患者には、化学物質過敏症の化学物質曝露試験の検査の一環として各種心理テストおよび自律神経機能検査を行うことを説明し、文書にて別途同意を得た。コントロールについても上記各条件と調査内容を説明した後、文書で参加の同意を得た。

## < 評価 >

### 1) 患者背景

#### a) 発症に先立つ心理社会的ストレス

生活健康調査票 (LHQ; Life health Questionnaire) [1]を用いて A. 過去 1 年間のライフイベント、B. 日常の苛立ち事 (daily hassles) の 2 項目を評価した。

#### b) 発症に関わる個人差要因

パーソナリティ傾向を検討するものとしてアイゼンク人格質問紙 (EPQ-R; Eysenck Personality Questionnaire-Revised) [2,3]、トロントアレキシサイミアスケール (TAS-20R; The Twenty-Item Tronro Alexithymia Scale Revised) [4,5]、身体感覚増幅尺度 (SSAS; Somatosensory Amplitude Scale) [6,7]を、ストレス対処を検討するものとして TAC-24 (The Tri-Axial Coping Scale) [8]および LHQ の項目のうち C. ストレス対処スキルを、さらにその他の個人差要因として、D. ソーシャルサポート、F. 過去 1 ヶ月間の喫煙量、G. 過去 1 ヶ月間の飲酒量の 4 項目を評価した。

### 2) 発症後の身体・心理・行動的反応

化学物質過敏症によって出現した身体症状および心理症状の相互関係を検討するために、CMI 健康調査表 (Cornell Medical Index health questionnaire) ([9,10]、感情プロフィール検査 (POMS; Profile of Mood States) [11,12]および LHQ のうち A. 現在感じているストレス度、E. 最近の行動変化、H. 最近の心理状況、I. 最近の身体状況、の各項目について評価した。また精神疾患の有無を調べるために精神疾患簡易構造化面接 (M.I.N.I.; Mini International Neuropsychiatric Interview) [13]および精神疾患構造化面接 (SCID; Structured Clinical Interview for DSM-) [14,15]から身体表現性障害の項目を抜粋して行った。また自律神経機能を評価するために心拍変動 [16]の測定を行った。

## < 解析方法 >

### 1) 年齢差について

患者群とコントロール群の年齢の平均は、t 検定において有意差を認めないことを確認した。

### 2) 性差について

患者群とコントロール群の性別の母比率は、<sup>2</sup>検定の結果において有意差を認めため、次項のように性差を考慮した解析をおこなった。

### 3) 各種質問紙・精神疾患構造化面接

数量データについては、患者群とコントロール群という“グループの違い”の要因と“性の違い”の要因の 2 要因を含む 2 元配置の分散分析にて検討した。そこで交互作用の認められた項目に関しては、男女別に患者群とコントロール群の比較を t 検定により行った。喫煙や飲酒の有無、各精神疾患の有無といったカテゴリデータについては、患者群およびコントロール群をそれぞれ男女に分けて 4 群とし、2×4 のクロス集計表を作成し <sup>2</sup>検定および Fisher の直接確率検定を行った。そこで有意差が認められた項目について、患者群のみ・コントロール群のみ・男性のみ・女性のみ の 4 条

件で比較するために、4通りの2×2のクロス集計表を作成してさらに<sup>2</sup>検定およびFisherの直接確率検定を行った。

#### 4) 心拍変動

心拍変動は、15分間の安静仰臥位の心電図記録からR-R間隔の周波数解析を行った。患者群とコントロール群の比較は、PNS indicator(HF/Total)、SNS indicator(LF/HF)に関してそれぞれヒストグラムを作成し、どちらも正規性が認められなかったため、Mann-Whitney U検定を行った。

### (3) 研究結果

#### 1) 患者背景

##### a) 発症に先立つ心理社会的ストレス(表 F-2)

生活健康調査表(LHQ)：過去1年間のライフイベント、日常の苛立ち事に両群間に有意差を認めなかった。

##### b) 発症および経過に関わる個人差要因

アイゼンク人格質問表(EPQ-R)(Table 3.)：両群間に有意差はなかった。

トロント・アレキシサイミア・スケール(TAS-20R)(Table 3.)：アレキシサイミア傾向について、下位尺度およびトータルスコアのどちらにおいても両群間に有意差を認めなかった。

身体感覚増幅尺度(SSAS)(表 F-3)：両群間に有意な差はなかったが、患者群で高い傾向を認めた。

ストレス対処スタイル(TAC-24)(表 F-3)：両群間に有意な差はなかった。

生活健康調査表(LHQ)：ストレス対処スキル、ソーシャルサポートにおいて両群間に有意差はなかった(表 F-3)。過去1ヶ月間に飲酒をしなかった者の母比率は、有意差はないもののコントロール群に比べて患者群が大きい傾向を認めた。(p=0.054)。過去1ヶ月間の喫煙については有意差を認めなかった(表 F-4)。

#### 2) 発症後の身体・心理・行動的反応

CMI健康調査表(表 F-5)：身体的自覚症状のうち「呼吸器系」「心臓脈管系」「疲労度」「疾病頻度」「既往歴」と「総点」は患者群で有意に高かった。精神的自覚症状では両群に有意差を認めなかった。

感情プロフィール(POMS)(表 F-5)：患者群において「活力」が有意に低かった。

生活健康調査表(LHQ)(表 F-5)：現在感じているストレス度は患者群において有意に高かった。ストレス反応としての身体症状、心理症状および行動変化に両群間に有意差は認められなかった。

DSM- (米国精神疾患の分類と診断)(表 F-6)：何らかの精神疾患の診断がつくものは、男女とも患者群で明らかに多かった(p=0.000)。M.I.N.I.で現在の精神疾患の診断がつくものは患者群で有意に多く(男性：p=0.010、女性：p=0.002)、M.I.N.I.で生涯の診断のつくものは患者群とコントロール群とで有意差は認めなかった。主診断カテゴリーの内訳では、身体表現性障害の診断は患者群の男女

ともに有意に多く(男性： $p=0.010$ ，女性： $p=0.001$ )、不安障害および気分障害は有意差を認めなかった。患者群における精神疾患の診断率は、何らかの精神疾患の診断が80%、M.I.N.I.(現在)66%、M.I.N.I.(生涯)27%、主診断カテゴリーの内訳では身体表現性障害60%、不安障害20%、気分障害33%であった。

心拍変動係数(HRV)(表 F-7)：自律神経機能に関して、副交感神経機能(HF/total)は有意差は認められなかったが、交感神経機能(LF/HF)は患者群で有意に高かった。

#### (4) 小考察

##### 1) 患者背景

##### a) 発症に先立つ心理社会的ストレス

発症に先立つ心理社会的ストレスとして、LHQのライフイベント項目のうち、最近1年間に起こった生活上の出来事について感じたストレス度の合計点、耐えられるストレス度の2項目と、日常の苛立ち事(daily hassles)を評価した。本研究ではいずれの項目においても患者群とコントロール群とに統計学上の明らかな有意差は見られなかった。

過去に心理社会的ストレスとMCSとの関連については様々な研究がなされており、PTSD(posttraumatic stress disorder)とストレスとの関連について神経生理学・神経薬理学などの視点から言及しているFriedmanは、ストレスを受けることによって神経生理学的に過敏性を獲得し様々な身体精神症状を発現するPTSDのメカニズムが、MCSにも当てはまる可能性を報告している[17]。また、女性の化学物質過敏症(chemical intolerance; CI)患者とうつ病患者と健常者を比較したBellらは、CI患者においてより人生早期のストレス(幼少期の虐待や両親との希薄な関係など)が認められたと報告し、先のFriedmanと同様のストレスによる神経感作モデル(neural sensitization model)仮説を支持する結果とした[18]。本研究で過去1年間のストレス度の合計点に有意差が出なかった理由として、発症前のストレス評価が過去1年間のみに限られており人生早期のストレスは評価できていないこと、また初診時より1年以上たっている再診患者も含まれているため、厳密には発症前のストレスを評価できていない可能性が考えられる。LHQを用いてバセドウ病の発症とストレスとの関連を調べたYoshiuchiらは、日常の苛立ち事との間には関連がなかったがライフイベントとは関連が認められたとしている[19]。ストレス関連疾患の中でも、人生早期に受けたストレスによって発症する疾患群と、急性期に受けたストレスによって発症する疾患群とがあるとすれば、ストレスの評価方法をさらに工夫する必要があった。

##### b) 発症および経過に関わる個人差要因

本研究では、個人差要因としてのパーソナリティの特徴をEPQ-R、TAS-20R、SSAS(身体感覚増幅尺度)にて評価した。EPQ-Rは、喫煙、ストレス、性格と癌の発症との関連の研究[20]などを精力的に実施したイギリスの心理学者、アイゼンクが作成した一連の性格検査の一つで、Psychoticism(P; 非協調性・攻撃性)、Extraversion/Introversion(E; 外向性, 内向性)、Neuroticism(N; 神経質さ)、Lie

(L;虚構性、律儀さ)のそれぞれ12項目からなる4因子にわけて、性格傾向をみる。結果では患者群とコントロール群との間に有意差は認められず、双方ともEPQ-Rの正常範囲内に入っていた。TAS-20Rはアレキシサイミア(失感情症)傾向、すなわち想像力が乏しく心的葛藤を言語化できない、情動を感じ言語表現することが困難、事実関係を述べるがそれに伴う感情を表出しない、面接者との交流が困難、というような性格傾向をF1;感情を識別することの困難さ、F2;感情を他者に語ることの困難さ、F3;外面性志向の思考という3因子構造で評価する質問紙である。この傾向は心身症患者によく認められるが、本研究ではコントロール群との間に有意差は認められなかった。SSASは不快な身体感覚に対する関心の高まりを評価する10項目の質問紙で、頻度や程度が強くないにも関わらず、特定の身体感覚へ選択的に注意が集中する傾向、あるいは出現した感覚を病的なものと感じる感情・認知面の傾向を評価する。心気症などの身体表現性障害の患者においてこの傾向が高いと言われている[21]が、結果はコントロール群と有意差はなかった。先行研究では、妥当性尺度・臨床尺度・追加尺度から被験者の人格障害傾向や精神疾患傾向を身体諸機能・行動傾向・習慣・興味・社会的態度など550項目によって評価するMMPI-2(Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2)を使用している報告がいくつかあり[22-24]、MCS患者では発症後に心気症・ヒステリー尺度が高くなり、病像が進行すると共に心気症・ヒステリー・抑うつ・精神衰弱・精神分裂病尺度が高くなるとしている報告もある[24]。本研究ではMCS患者の発症に関わるパーソナリティ傾向を評価することが目的であったため、上記3つの質問紙を使用し、これらが評価できる範囲内ではMCSの発症に特徴的なパーソナリティの関与は認められないという結果を得た。つまり、偏った性格やアレキシサイミア、身体に生じた感覚を病的に感じる誤った認知などの問題と、化学物質による症状発現には明らかな関わりはないということが示唆された。これらの患者が、病像の進行と共にどのようにパーソナリティが変化していくのかを調べていくことは、今後の課題である。

次に、何らかの心理ストレスを体験したときの対処方法の傾向を調べた。ストレス対処とは、なんらかの心理的ストレスを体験した個人が、嫌悪の程度を弱め、また問題そのものを解決するために行う、さまざまな認知的・行動的試みのことである。TAC-24では対処法略の次元として、問題焦点-情動焦点軸;具体的問題解決によって対処しようとするか情動調整を行おうとするか、接近-回避軸;積極的に関わる態度か回避あるいは無視して距離を置こうとする態度か、反応系軸;認知系か行動系か、という3つの側面を組み合わせた8通り(情報収集、放棄・諦め、肯定的解釈、計画立案、回避的思考、気晴らし、カタルシス、責任転嫁)のストレス対処スタイルを評価する。今回の患者群は、自己の症状の原因を化学物質であると認知し専門外来を受診するという行動をしたものであり、問題焦点型の傾向、問題に接近する傾向、行動系の傾向があるのではないかと推測していたが、コントロール群との間に有意差は認められなかった。LHQのストレス対処スキルの項目(問題解決、時間解決型、情動焦点型)でも有意差はなかったことから、本患者群が特徴的な対処スタイルに起因した受療行動を取ったとは言えないことが示唆された。ソーシャルサポートの項目も

有意差を認めず、少なくとも今回調査した範囲内では発症や経過に関わる個人差要因として患者群に特徴的な心理行動特性は認められないと考えられた。

また、個人差要因としての過去1ヶ月間の喫煙および飲酒の有無は有意差は認められなかった。

## 2) 発症後の身体・心理・行動的反応

MCSを発症して出現した身体症状および心理症状の相互関係を検討するために、質問紙としてはCMI健康調査票、POMS、LHQのうちストレス反応としての身体症状・行動変化・心理症状を評価した。CMIは、個人の身体面と精神面の両方にわたる自覚症状を比較的短時間で調査でき、深町の神経症判別基準により個人の神経症傾向も評価出来る。結果では、身体的自覚症状のうち「呼吸器系」「心臓脈管系」「疲労度」「疾病頻度」「既往歴」と「総点」は患者群で有意に高かった。精神的自覚症状では両群に有意差を認めなかった。POMSは一過性の変化しやすい情動的状态を迅速に評価する質問紙で、緊張-不安(Tension-Anxiety)・抑うつ-落胆(Depression)・怒り-敵意(Anger-Hostility)・活力-積極性(Vigor)・疲労-無気力(Fatigue)・混乱-物怖じ(Confusion)の6つの因子で評価する。患者群は、「活力」が有意に低かった。LHQにおいても、ストレス反応としての身体・行動・心理いずれの症状も有意差は認められなかった。LHQで患者群に高かった「現在感じているストレス度」は発症後のものと考えられ、本症による身体的苦痛のほか化学物質を避けるためにライフスタイルそのものの変化(転職や転居など)を余儀なくされるなど、心理的苦痛を伴うことが多いのではないかと推測された。これまでの報告では、先述のMMPI-2を使用して特徴的な結果が得られたというものや心理症状が多いとする報告もあるが、MCS患者はストレス反応として心理症状よりも身体症状を多く出現させるという報告もある[23]。本研究では、POMSで認められた項目もMCS発症後の身体的症状により引き起こされているものと考えられ、不安や抑うつなどの心理症状よりも主に身体症状が認められたと考えてよい。

精神疾患の診断は、欧米の精神科医と一般臨床医が共同で作成した短時間で施行可能な構造化面接であるM.I.N.I.と、DSM- (精神疾患の分類と診断の手引き;米国精神医学会)の軸および軸の主要な障害の診断を下すための構造化面接であるSCIDの一部を使用した。本研究ではM.I.N.I.のうち、大うつ病エピソード(現在・過去)、気分変調症、躁病・軽躁病エピソード(現在・過去)、パニック障害(現在・生涯)、広場恐怖、社会恐怖、強迫性障害、精神病性障害(現在・生涯)、神経性無食欲症、神経性大食症、全般性不安障害の項目を選択し、SCIDからはMCSとの合併が多いと言われている[25]身体表現性障害の項目を抜粋して施行した。この結果、何らかの精神疾患の診断率が80%と患者群で明らかに多く、特に身体表現性障害が60%と明らかに多かった。これまでの報告では、Blackのreviewでも12の研究でMCS(IEI)の42%から100%に精神疾患の合併を認めたと述べられており[26]、本研究も含め非常に高い精神疾患の合併率を示している。その内訳は各報告によって若干異なるが、ほとんどが身体表現性障害、不安障害、気分障害の3つである。この考察にはいろいろな意

見があり、ある研究者は MCS の病態がすなわち身体化障害そのものであると位置付けている [27]。MCS 発症以前から身体化障害の診断基準に当てはまっているものがあるという判断であるが、発症の時期が断定できない患者については MCS と身体化障害のどちらが先に発症したのかという議論は困難であろう。さらに、身体表現性障害の診断基準の捉え方および MCS の病態の不確かさにも問題があると考えられる。つまり、MCS が既知の一般身体疾患ではないという前提のもとでは、MCS によるさまざまな身体症状が身体表現性障害として診断されてしまい、MCS が既知の一般身体疾患とすれば、ほとんどの患者に身体表現性障害の診断がつかなくなるのである。この点に関して慢性疲労症候群の研究を行った Johnson らは、身体表現性障害という概念は原因が確定していない病態に対しては限られた有用性しか持たないと述べている [28]。MCS の病態が解明されていない現時点では、MCS を既知の一般身体疾患としない前提で身体表現性障害の診断をする必要があり、MCS と身体表現性障害との関連は今後課題を残している。

次に不安障害についても様々な報告があり、中でも Binkley らの最近の報告では IEI 患者の DNA に、パニック障害患者に認められる cholecystokinin B (CCK-B) receptor allele 7 がコントロールに比べて有意に多く認められたとしている [29]。先の Black は、患者が発症とともに強めていく「毒物恐怖 (化学物質恐怖)」を広場恐怖と区別することは実質的に困難で、化学物質の曝露によってパニック発作を疑わせるような症状を発現するために、不安障害の診断率が高くなるのではないかとしている。本研究でも、不安障害の内訳では「パニック発作の既往のない広場恐怖」が認められ、化学物質に曝露されると様々な症状が起こるという恐怖から特定の場所 (例えば新築の家、衣料品売り場、書店など) を避けたり、苦痛や不安を伴うということが考えられ、通常のパニック障害患者が避けようとする場所 (電車、バス、映画館など) とは若干異なる印象を受けた。

気分障害は、MCS の診断基準のうち副症状にも抑うつ状態・精神の不安定さという項目があるように、MCS 患者に多く合併すると言われている。MCS 患者と他の疾患に罹患している眼科外来患者と比較して不安と抑うつの検討を行った Tonori らは、MCS 患者群において不安も抑うつも明らかに高いという結果を報告しており、MCS 患者に不安障害と気分障害の合併率が高いことと一致していると結論付けている [30]。本研究では、不安障害、気分障害ともに高い診断率であったが、質問紙では心理症状としての不安や抑うつに有意差を認めなかった。この理由としては、MCS 発症の結果として起こる行動面の障害によって診断に至ることが多い一方で、自覚的な認知・感情面の障害は目立たない可能性が考えられる。

以上のように、今回患者群に認められた精神疾患の大部分は、MCS 発症に関連して診断されたものと考えられた。面接時のインタビューから M.I.N.I. で生涯 (過去) の診断がついた者は明らかに MCS 発症前の診断であることが分かっているが、生涯 (過去) の診断率のみでは有意差を認めおらず、元々精神疾患を有していた者が MCS を発症したとは言えない。

最後に、自律神経機能がどのような影響を受けているかを調べるために心拍変動の

測定を行った。心拍変動とは自律神経入力の変動によって変動する心拍周期のゆらぎであり、心電図波形のRR間隔(RRI)のゆらぎをさす。RRIを周波数解析すると呼吸性の変動成分、血圧変動が反映された変動成分、フラクタル成分の3要素が分離される。欧米の心臓病学会の(暫定的)分類基準[16]に従って、心拍変動を連続した4つの間隔に分けると、High frequency(HF;0.15-0.40Hz)は呼吸入力による副交感神経系のバックグラウンド活動の変調、Low frequency(LF;0.04-0.15Hz)は血圧のフィードバック調節に伴う交感・副交感神経系活動の変調によるものとされている。そしてHF成分は副交感神経機能、LF/HFは交感神経機能を表す指標として利用される。今回、安静時の心拍変動では患者群でLF/HFが有意に高かった。このことからMCS患者では賦活されなくてもよい安静時に賦活されてしまうという交感神経系の不安定性が示唆された。

#### (5) 小結論

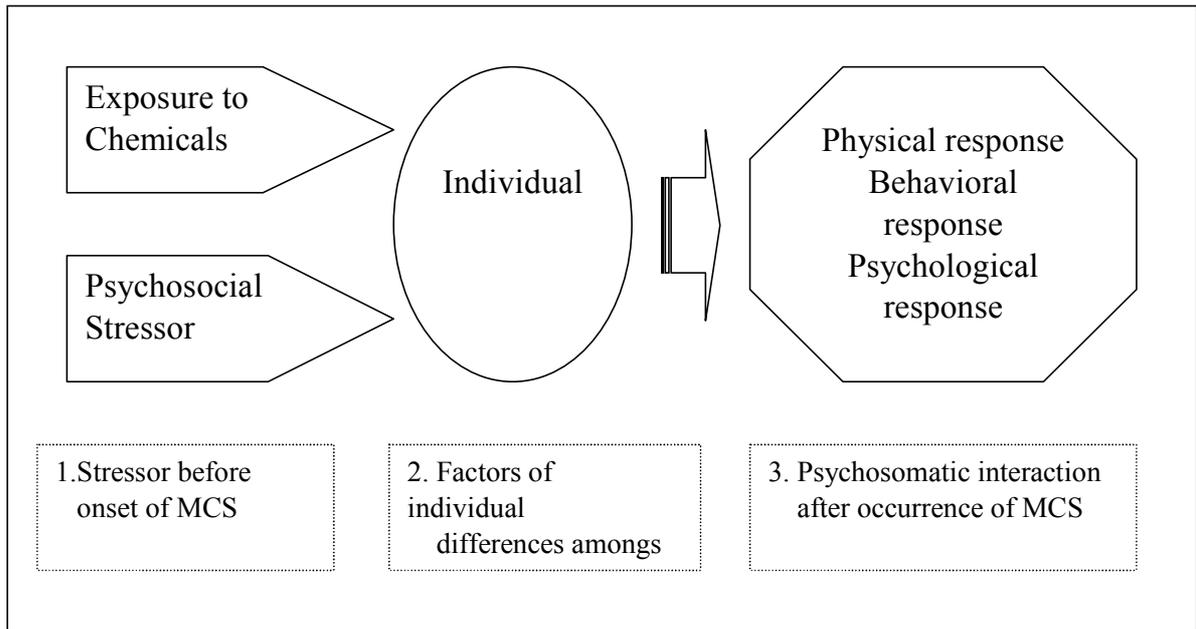
以上より、MCSの発症に関わるメカニズムおよび発症後の病態において心身相関が成立しているという心身医学的観点からストレスモデルを仮定した。1)患者背景 a)発症に先立つ心理社会的ストレス、b)発症および経過に関わる個人差要因、2)発症後の身体・心理・行動的反応という観点から研究を行った。その結果、発症への心理社会的ストレスの関与はあるとはいえなかったが、発症後には様々な身体精神症状が認められ、精神疾患の合併も増えることが分かった。発症及び経過に関わる特徴的なパーソナリティやストレス対処スタイルは認められなかった。以上より、特徴的なパーソナリティやストレス対処スタイルとは関係なく、化学物質の曝露という身体的ストレスによってMCSが発症するという可能性が考えられた。

#### 心療内科検査参考文献

- 1) 野村忍.: 新しいストレス評価質問紙法(生活健康調査表)の信頼性と妥当性に関する研究. 東京大学医学部学位論文, 1996.
- 2) Eysenck HJ. et.al. : A revised version of the Psychoticism scale. Personality and Individual Differences 6:21-29, 1985.
- 3) Toru H. Masahiro O.: Reliability and Validity of a Japanese Version of the Short-Form Eysenck Personality Questionnaire-Revised. Psychological Report 72:823-832, 1993.
- 4) Bagby, R.M. et.al. : The Twenty-Item Toronto Alexithymia Scale-. Item selection and cross-validation of the factor structure. J Psychosomatic Research 38: 23-32, 1994a.
- 5) Greame JT.他著, 福西勇夫監訳:アレキシサイミア 感情制御の障害と精神・身体疾患、星和書店. 1998.
- 6) Barsky AJ, et.al. : The amplification of somatic symptoms. Psychosomatic Medicine, 50:510-519, 1988.
- 7) 中尾睦宏、熊野宏昭、久保木富房、他:身体感覚増幅尺度日本語版の信頼性・妥

- 当性の検討 - 心身症患者への臨床的応用について - . 心身医 41 : 539-547、2001
- 8) 神村栄一他.: 対処方略の三次元モデルの検討と新しい尺度 (TAC-24) の作成. 教育相談研究, 33:41-47, 1995.
  - 9) Brodman, K. et.al. : Cornell Medical Index-Health Questionnaire Manual (revised 1955). The New York Hospital and the Department of Medicine (Neurology) and Psychiatry. Cornell University Medical College.
  - 10) 金久卓也、深町 健著 : 日本版コーネル・メディカル・インデックスその解説と資料、三京房、1983 .
  - 11) McNair D.M. et.al. : Manual for the Profile of mood states (POMS). Educational and industrial testing service, 1971.
  - 12) 横山和仁他. : 日本語版 POMS 手引き、金子書房、1994 .
  - 13) David V. et.al. : The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM- and ICD-10. J Clin Psychiatry 59[suppl 20]: 22-33, 1998.
  - 14) 高橋三郎他. : Structured Clinical Interview for DSM- R 使用の手引き . 医学書院 , 1991 .
  - 15) 岡野禎治他. : Structured Clinical Interview for DSM- (未発刊)
  - 16) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.: Heart rate variability : standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation Vol.93, pp.1043-1065, 1996.
  - 17) Friedman MJ. : Neurobiological sensitization models of post-traumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity syndrome. Toxicol Ind Health 10(4-5): 449-62, 1994.
  - 18) Bell IR. Baldwin CM. Russek LG. et.al. : Early life stress, negative paternal relationships, and chemical intolerance in middle-aged women: support for a neural sensitization model. J Womens Health 7(9): 1135-47, 1998.
  - 19) Yoshiuchi K. et.al. Stressful life events and smoking were associated with Graves' disease in women, but not in men. Psychosomatic Medicine 60:182-5, 1998
  - 20) Eysenck HJ 著, 清水義治, 水沼寛, 永島克彦訳/監訳 : たばこ・ストレス・性格のどれが健康を害するか, 星和書店, 1993 .
  - 21) Barsky AJ, et.al. : The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. J Psychiat Res 24:323-334,1990.
  - 22) Fiedler N, Kippen HM, DeLuca J, et.al. : A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. Psychosomatic Medicine 58: 38-49, 1996.
  - 23) Fiedler N, Kippen H, DeLuca J, et.al. : Neuropsychology and Psychology

- of MCS. *Toxicol Ind Health* 10(4-5) : 545-54, 1994.
- 24) Davidoff AL, Forgarty L, Keyl PM.: Psychiatric inferences from data on psychologic/psychiatric symptoms in multiple chemical sensitivities syndrome. *ArchEnviron Health* 55(3): 165-75, 2000.
  - 25) Bell IR, Hardin EE, Baldwin CM, Schwartz GE. : Increased limbic system symptomatology and sensitizability of young adults with chemical and noise sensitivities. *Environ Res*70(2): 84-97, 1995.
  - 26) Black DW. : The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *J Occup Med* 15(3):557-70, 2000.
  - 27) Gothe CJ, Molin C, Nilson CG.: The environmental somatization syndrome. *Psychosomatics* 36:1-11, 1995.
  - 28) Johnson SK. et.al. Assessing somatization disorder in the chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine* 58:50-57, 1996.
  - 29) Binkley K, King N, Poonai N, et.al. : Idiopathic environmental intolerance: increased prevalence of panic disorder-associated cholecystokinin B receptor allele 7. *J Allergy Clin Immunol* 107(5):887-90, 2001.
  - 30) Tonori H, Aizawa Y, Ojima M, et.al. : Anxiety and depressive states in multiple chemical sensitivity. *Tohoku J Exp Med* 193(2):115-26, 2001.



☒ F -1 Understanding of idiopathic multiple chemical hypersensitivity (MCS) as stress

表 F-1 Subject Characteristics

Group		Patients	Controls
Number		15	36
Sex	Male	7	7
	Female	8	29
Age	Min.~Max.	23y.o.~42y.o.	21y.o.~48y.o.
	Mean±SD	34.3±5.3	31.7±6.6
Education	University	9	13
	College	2	9
	High school	2	8
	Student	2	6
Occupation	(+)	9	21
	(-)	6	15
Marriage	(+)	7	20
	(-)	8	16

表 F-2 Stressors before Onset of MCS

Scale	Patients		Controls		Main Effect of Group			Main Effect of Sex			Interaction of Group x Sex		
	Mean	SD	Mean	SD	F	p		F	p		F	p	
LHQ A. Life events													
Total stress scores during past one years	105.60	126.35	120.53	141.13	0.153	0.698	N.S.	0.275	0.602	N.S.	0.391	0.535	N.S.
Endurable highest stress scores	71.53	25.82	79.19	12.59	1.135	0.292	N.S.	0.710	0.404	N.S.	2.061	0.158	N.S.
LHQ B. Daily hassles													
	26.00	10.97	25.56	10.40	0.083	0.774	N.S.	0.484	0.490	N.S.	1.081	0.304	N.S.

LHQ; Life Health Questionnaire

表 F-3 Factors of Individual Differences

Scales	Patients		Controls		Main Effect of Group			Main Effect of Sex			Interaction of Group & Sex		
	Mean	SD	Mean	SD	F	p		F	p		F	p	
EPQ-R Psychoticism (P)	3.27	1.71	3.36	1.85	0.000	0.997	N.S.	2.362	0.131	N.S.	2.874	0.097	N.S.
Extraversion/Introversion (E)	5.73	2.31	6.08	3.66	0.148	0.702	N.S.	0.001	0.982	N.S.	0.060	0.808	N.S.
Neuroticism (N)	6.53	3.66	6.00	3.35	0.828	0.368	N.S.	0.098	0.756	N.S.	1.146	0.290	N.S.
Lie scales (L)	4.40	3.33	4.92	2.70	0.444	0.509	N.S.	1.745	0.193	N.S.	2.044	0.159	N.S.
TAS-20I ① Difficulty identifying feelings	14.53	6.61	15.83	5.98	0.079	0.780	N.S.	0.160	0.691	N.S.	0.478	0.493	N.S.
② Difficulty describing feelings	14.00	3.48	13.06	3.93	0.724	0.399	N.S.	0.022	0.884	N.S.	0.225	0.637	N.S.
③ Externally oriented thinking	20.47	3.00	20.47	2.48	0.033	0.857	N.S.	0.006	0.939	N.S.	0.208	0.650	N.S.
④ Total	49.00	11.01	49.50	9.90	0.006	0.939	N.S.	0.036	0.850	N.S.	0.249	0.620	N.S.
SSAS Total	27.60	6.61	30.86	5.52	3.632	0.063		0.404	0.528	N.S.	0.066	0.798	N.S.
TAC-24 ① Getting information	10.07	2.31	9.39	2.75	0.570	0.454	N.S.	0.066	0.798	N.S.	0.041	0.841	N.S.
② Giving up	6.73	1.83	6.03	2.26	1.246	0.270	N.S.	0.225	0.637	N.S.	0.003	0.953	N.S.
③ Positive interpretation	10.60	2.26	10.78	2.85	0.049	0.827	N.S.	0.656	0.422	N.S.	0.523	0.473	N.S.
④ Plan drafting	12.00	2.36	10.56	2.79	0.860	0.358	N.S.	0.440	0.510	N.S.	2.488	0.121	N.S.
⑤ Avoidance-like thinking	6.93	2.49	7.58	2.60	0.309	0.581	N.S.	1.644	0.206	N.S.	0.194	0.662	N.S.
⑥ Distractive recreation	9.07	2.60	8.08	2.63	1.620	0.209	N.S.	3.409	0.071	N.S.	1.224	0.274	N.S.
⑦ Catharsis	9.93	2.84	10.36	2.97	0.009	0.927	N.S.	8.662	0.005		0.512	0.478	N.S.
⑧ Evading one's responsibility	4.73	1.79	5.14	1.81	0.847	0.362	N.S.	0.397	0.532	N.S.	0.062	0.804	N.S.
LHQ C. Stress coping skills													
f1. Problem-focused coping	9.00	2.67	7.81	1.89	1.112	0.297	N.S.	0.664	0.419	N.S.	7.502	0.009	
f2. Waiting-for-time-to-pass coping	4.13	6.12	4.00	2.27	0.064	0.801	N.S.	5.335	0.025		2.050	0.159	N.S.
f3. Emotion-focused coping	4.80	1.78	4.39	1.76	0.582	0.449	N.S.	5.419	0.024		3.178	0.081	N.S.
D. Social support	16.00	3.18	14.78	4.58	0.279	0.600	N.S.	0.035	0.851	N.S.	1.279	0.264	N.S.

EPQ-R; Eysenck Personality Questionnaire Revised, TAS-20R; Toronto Alexithymia Scale, SSAS; Somatosensory Amplitude Scale

TAC-24; Tri-Axial Coping Scale, LHQ; Life Health Questionnaire

表 F-4 The Number of Subjects Having Smoking or Drinking Habit

Category	Patients			Controls		
	Male(n=7)	Female(n=8)	TOTAL(n=15)	Male(n=6)	Female(n=30)	TOTAL(n=36)
Smoking habits	3	1	4	3	7	10
Before onset	3	1	4			
Drinking habits	4	3	7	5	21	26
Before onset	5	6	11			

表 F-5 Psychosomatic Interaction after Occurrence of MCS

Scales	Patients		Controls		Main Effect of Group			Main Effect of Sex			Interaction of Group & Sex				
	Mean	SD	Mean	SD	F	p		F	p		F	p			
CMI															
Physical symptoms	A. Eyes and ears	3.00	2.17	1.75	1.76	1.814	0.184	N.S.	1.738	0.194	N.S.	0.789	0.379	N.S.	
	B. Respiratory system	5.73	4.54	2.83	2.85	4.567	0.038		0.531	0.470	N.S.	0.278	0.601	N.S.	
	C. Cardiovascular system	3.13	2.90	1.64	1.76	5.699	0.021		4.372	0.042		0.911	0.345	N.S.	
	D. Digestive tract	4.93	3.58	3.08	2.47	2.662	0.109	N.S.	0.322	0.573	N.S.	0.191	0.664	N.S.	
	E. Musculoskeletal system	1.27	0.96	1.14	0.99	0.110	0.742	N.S.	0.559	0.458	N.S.	0.581	0.450	N.S.	
	F. Skin	3.07	2.63	2.47	1.73	1.030	0.315	N.S.	0.606	0.440	N.S.	0.034	0.855	N.S.	
	G. Nervous system	2.80	2.54	1.53	1.78	3.843	0.056		0.280	0.599	N.S.	0.009	0.926	N.S.	
	H. Genitourinary system	2.13	2.03	2.31	2.04	0.596	0.444	N.S.	13.440	0.001		0.028	0.867	N.S.	
	I. Fatigability	2.00	1.60	1.00	1.22	4.301	0.044		0.038	0.847	N.S.	0.038	0.847	N.S.	
	J. Frequency of illness	2.27	2.76	0.33	0.76	14.240	0.000		0.120	0.731	N.S.	0.169	0.683	N.S.	
	K. Miscellaneous diseases	1.60	1.24	0.89	1.21	5.269	0.026		5.679	0.021		0.229	0.635	N.S.	
	L. Habits	2.73	1.49	2.06	1.57	2.165	0.148	N.S.	0.059	0.809	N.S.	0.509	0.479	N.S.	
	Total	34.67	18.28	21.03	12.24	8.257	0.006		0.540	0.466	N.S.	0.221	0.640	N.S.	
Psychological symptoms	M. Inadequacy	2.40	2.87	1.78	2.02	0.900	0.348	N.S.	0.346	0.559	N.S.	0.001	0.975	N.S.	
	N. Depression	0.87	1.55	0.44	0.65	2.537	0.118	N.S.	0.340	0.563	N.S.	0.281	0.599	N.S.	
	O. Anxiety	1.87	1.46	1.28	1.72	1.988	0.165	N.S.	1.913	0.173	N.S.	0.012	0.912	N.S.	
	P. Sensitivity	2.20	2.46	1.33	1.60	2.283	0.137	N.S.	1.591	0.213	N.S.	0.367	0.548	N.S.	
	Q. Anger	2.13	2.45	2.36	2.44	0.052	0.820	N.S.	0.013	0.908	N.S.	0.052	0.820	N.S.	
	R. Tension	1.13	1.81	1.11	1.12	0.013	0.910	N.S.	0.001	0.971	N.S.	0.259	0.613	N.S.	
	Total	10.60	10.62	8.31	7.31	0.945	0.336	N.S.	0.563	0.457	N.S.	0.014	0.907	N.S.	
POMS	Tension-Anxiety	11.27	8.88	10.78	6.62	0.010	0.920	N.S.	0.018	0.893	N.S.	0.150	0.700	N.S.	
	Depression	13.67	14.39	13.31	11.95	0.397	0.532	N.S.	1.040	0.313	N.S.	0.621	0.435	N.S.	
	Anger-Hostility	9.27	8.60	12.58	9.55	0.958	0.333	N.S.	0.295	0.590	N.S.	0.437	0.512	N.S.	
	Vigor	8.20	5.33	12.86	6.00	7.714	0.008		0.007	0.935	N.S.	1.200	0.279	N.S.	
	Fatigue	11.47	7.16	9.97	6.26	0.672	0.416	N.S.	1.266	0.266	N.S.	0.244	0.623	N.S.	
	Confusion	10.00	6.65	7.69	4.33	2.118	0.152	N.S.	0.510	0.479	N.S.	0.046	0.830	N.S.	
LHQ															
A. Life events	Present stress scores	48.47	27.73	36.89	26.91	4.422	0.041		3.480	0.068	N.S.	0.675	0.415	N.S.	
	Stress responses	E. Behavioral change	22.67	8.08	22.08	6.93	0.000	0.993	N.S.	1.268	0.266	N.S.	0.051	0.823	N.S.
		H. Psychological symptoms	16.20	10.91	15.50	10.04	0.336	0.565	N.S.	0.957	0.333	N.S.	0.108	0.744	N.S.
		I. Physical symptoms	21.93	10.95	16.61	9.48	2.757	0.104	N.S.	0.799	0.376	N.S.	0.259	0.613	N.S.

CMI; Cornet Medical Index, POMS; Profile of Mood State, LHQ; Life Health Questionnaire

表 F-6 The Number of Subjects Having Psychiatric Diseases

Category		Patients			Controls			
		Male(n=7)	Female(n=8)	TOTAL(n=15)	Male(n=6)	Female(n=30)	TOTAL(n=36)	
Anxiety Disorders	TOTAL	3	2	5	0	3	3	
	Present	Agoraphobia without History of Panic Disorder	1	0	1	0	0	0
		Limited Symptom Panic Attack	0	0	0	0	2	2
		Panic Disorder With Agoraphobia	0	1	1	0	0	0
		Generalized Anxiety Disorder	0	0	0	0	0	0
		Social Phobia	1	0	1	0	0	0
		Obsessive-Compulsive Disorder	0	1	1	0	0	0
		Lifetime Panic Disorder	1	0	1	0	1	1
Mood Disorders	TOTAL	3	4	7	0	2	2	
	Present	Major Depressive Episode Melancholic Features !	0	0	0	0	0	0
		Dysthymic Disorder	1	1	2	0	0	0
		Major Depressive Episode	1	1	2	0	1	1
		Mood Disorder With Psychotic Disorder				0	0	0
	Lifetime	Hypomanic Episode	0	1	1	0	1	1
		Manic Episode	0	0	0	0	1	1
		Major Depressive Episode	1	1	2	0	0	0
Somatoform Disorders	TOTAL	4	4	8	0	0	0	
	Present	Somatization Disorder	1	3	4	0	0	0
		Undifferentiated Somatoform Disorder	3	1	4	0	0	0

表 F-7 Heart Rate Variability

	Patients		Controls		Main Effect of Group			Main Effect of Sex			Interaction of Group & Sex		
	Mean	SD	Mean	SD	F	p		F	p		F	p	
HF/Total	0.14	0.07	0.13	0.15	0.537	0.467	N.S.	0.745	0.393	N.S.	0.285	0.596	N.S.
LF/HF	2.00	1.02	0.75	1.16	9.715	0.003		0.013	0.909	N.S.	0.134	0.716	N.S.

LF; Low frequency power: 0.040-0.150 hz, HF; High frequency power: 0.150-0.400 hz

HF/Total; PNS (parasympathetic nervous system) indicator, LF/HF; SNS (sympathetic nervous system) indicator

## G . 症例ごとの検討

患者に個人差が大きく、事前に設定した検査項目の平均値では理解し得ない点もある。そのために、各症例毎に改めて検討を加えた。

### 症例 1

本人の子供の症状は自律神経失調である。本人は精神的には不安定な状態であると思われた。

外来時一般血液検査で、MCV が高値を示していた。本症患者、特に女性患者では MCV の高値がしばしば観察されている（遠乗秀樹：2002 年臨床環境医学会抄録）。

体温はプラセボ負荷では低下、40ppb ホルムアルデヒド負荷で上昇がみられた。

瞳孔検査では、プラセボでは異常無く、ホルムアルデヒド負荷では異常が出現していたが、昨年度と異なり、変化は軽かった。体調がやや回復してきたとの自覚症状の反映かも知れない。

呼吸機能検査では、末梢性気道閉塞を示唆する低値を示していた。

### 症例 2

診療を行っていても非常に常識的な患者であるが、昨年度ガス負荷ではヤマを掛けた傾向があった。本年度は 2 日間のマスク除去と馴らし検査で、特に緊張無く検査は推移したようである。

本年度の症状スコアはプラセボでスコア減少を示していた。一見精神的に安定化と思われても、ガス負荷には緊張をもって臨んでいる様である。一方 8ppb、40ppb とも、負荷終了後もスコアの増加を示していた。

体温はプラセボでは低下、8ppb、40ppb では負荷後に上昇を示していた。昨年度もプラセボで体温低下、40ppb 負荷では体温上昇を示していた。間違いなく体温は反応を示しているようである。

瞳孔検査ではプラセボを含めて負荷後にまったく変動は生じなかった。

呼吸機能検査では V25 のみが低値であった。

### 症例 3

中毒症から多種類化学物質過敏状態に移行してきた患者である。平成 13 年度の入院検査患者で、なお休職加療中のために、今年度も入院ガス負荷試験に応じてくれた。過去 2 年間に点滴、酸素補充療法により自覚症状は非常に好転しており、顔の表情も非常に明るくなっていた。下肢末端の知覚障害も軽減し、肝機能も正常化している。しかし職場に顔を出すと、早期から頭痛などが出現するために、いまだ復職出来ない。

自覚症状では、プラセボ負荷後に改善、ホルムアルデヒドではスコアの増加を認めた。前回と同様に、今回も後日の診療では、40ppb 負荷日を見事に言い当てていた。引き起こされる体調の変化から分かるということである。

体温検査ではプラセボでは低下、ホルムアルデヒドでは上昇を明らかに示していた。

瞳孔検査ではすべてに反応せず、13年度と大きな差を示した。前年度よりも体調が回復してきていることを示唆していた。

#### 症例 4

新築オフィスに移転してから発症した患者である。加療と旧オフィスに戻ることに  
より、徐々に体調の回復をみている。

自覚症状では、40ppb で差はわずかであるが、スコアの増加を認めた。

体温も 40ppb のみに反応性の上昇を認めていた。

瞳孔検査ではプラセボで反応せず、8ppb ではわずかに、40ppb では強く反応を示し  
ていた。この患者にとっては 40ppb には反応しても、8ppb ではあまり反応しないのか  
もしれない。

#### 症例 5

患者の自覚症状は過去 1 年間で相当改善し、一番苦痛であった頭痛も減少してきて  
いる。

自覚症状スコアでは、13年度と同様に非常に安定していた。プラセボ負荷では変動  
なく、ホルムアルデヒド負荷では用量依存性にスコアが上昇していた。

体温はすべてにわたって低下を示していたが、プラセボで最も低下が著明で、用量  
依存性に低下の幅が小さくなっていた。

瞳孔検査では、プラセボで反応せず、8ppb、40ppb 負荷では僅かなな変動を示した。  
40ppb ではまったく変動を示さなかった。

スパイロメーター検査結果での異常は軽微である。

#### 症例 6

極めて普通の印象の患者である。体調がやや安定化しているために、就職する予定  
とのことである。平成 13 年度負荷検査で反応を示したが、今回反応性の確認のため  
に、再度のガス負荷試験に応じてくれた。

自覚症状総スコアでは用量依存性にスコアの上昇を示していた。昨年度も同様に用  
量依存性にスコアの上昇を示していた。

体温は 8ppb のみで上昇を認めたが、40ppb では認められなかった。

最高血圧はプラセボで最も低下、8ppb では軽度低下、40ppb ではさらに軽度低下と  
用量依存性が認められた。

s P02 も同様の傾向で、プラセボでは上昇、8ppb、40ppb と用量依存性に末梢の酸  
素濃度の低下が認められた。

瞳孔検査では、昨年度はホルムアルデヒド負荷では変動を示したが、今回ではプラ  
セボを含めて、まったく異常を示さなかった。

呼吸機能検査では、特に異常を示さなかった。

NIRO 検査でも負荷による変動はなかった。

症例 4 もそうであったが、積極的な入院治療を行うと、反応が鈍くなるようである。

## 遅発症状

今回の負荷後の特徴的所見は、40ppb 負荷後 5 時間目頃から自覚的にも熱発し、検温で 38.5 度を示した。特に処置をせずに経過観察したところ、翌朝 9 時には 36.8 度、昼には 36.6 度の平熱へ復した。これまで、体温測定をガス負荷直後に行ってきたが、さらに時間を追って測定する必要があるかもしれない。なおこの異常体温上昇はスコアには反映されていない。さらに、40ppb 負荷翌朝には皮膚に小皮下出血斑が出現していた。この点もスコアには入っていない。

## 症例 7

実験室勤務の常識的な人物である。女性で化粧品が使えないという状況に至っている。また、食物アレルギーも併存しているようである。

自覚症状の総スコアでは、8ppb では増加を示したが、40ppb ではプラセボより増加が少なかったために、判定不能とした。

体温でも 8ppb では上昇を示したが、40ppb ではプラセボ以下であり、同様の傾向を示したと言える。最高血圧でも同様の傾向が認められた。

瞳孔検査でも、プラセボおよび 40ppb で変動を示しており、この結果は 13 年度も同様であり、判定には利用できない症例であった。

スパイロメーターでの異常は非常に軽微であった。

## 症例 8

職場の新築入居と同時に発症した。尿潜血が 2 + である。

自覚症状総スコアでは 40ppb より 8ppb が高値を示したが、いずれもプラセボよりも高い値を示した。

体温はプラセボで低下し、8ppb、40ppb では変動を示さなかった。

最高血圧は一定の傾向を示さなかった。

瞳孔検査では 40ppb のみに異常を示した。

スパイロメーターでの異常は非常に軽微であった。

## 症例 9

実験室で発症した患者である。

自覚症状スコアでは、すべての検査日で変動が少なく、非常に安定していた。

体温は 40ppb では上昇を示した。

最高血圧は 8ppb、40ppb と濃度に応じて上昇を示した。

瞳孔検査では、プラセボ、8ppb では変動なく、40ppb 負荷では変動を示した。

スパイロメーター検査ではピークフローでは異常が認められなかったが、末梢性の気道閉塞を明らかに示していた。

## 症例 10

職場の空気汚染から発症。同僚にも患者が発生しており、急性中毒から発症した本

態性多種類化学物質過敏状態である。しかし、積極的な加療により自覚症状は非常に好転しており、検査所見も変動を示すとはいえ、徐々に好転してきている。

自覚症状スコアでは、プラセボでは減少、ホルムアルデヒド負荷では増加を示した。しかし用量依存型ではなかった。

体温は 8ppb で上昇を示したが、プラセボ、40ppb では低下を示しており、一定の傾向を示さなかった。

瞳孔検査では、プラセボ、40ppb で変動を示し、一定の傾向を示さなかった。

呼吸機能ではまったく正常であった。

#### 遅発症状

40ppb 負荷の夜より、全身にかゆみが出現。そのかゆみは退院後も数日続いた。また頭痛、筋肉痛が 40ppb 負荷日の夜より出現した。その後の検査はがまんをして受けたが、一応以前の状態に戻るのに約 1 ヶ月を要した。これらの所見は症状スコアにはまったく反映されていない。なお患者はもう 2 度と負荷試験は行いたくないとのことであった。

#### 症例 1 1

本人は古着からの発症を気にしているが、問診からは相当以前からの発症であり、直接の発症原因は不明と言ってよい。

自覚症状スコアはすべてに渡り高い値を示しており、プラセボが最もスコアが高く、8ppb、40ppb の順でスコアが低くなっていた。

体温はプラセボで低下、8ppb、40ppb と上昇を示していた。

最高血圧の負荷後の低下は、プラセボが最も大きく、8ppb、40ppb の順であった。

瞳孔検査はプラセボで変動を示したが、ホルムアルデヒド負荷ではまったく変動を示さなかった。

呼吸機能では末梢性気道閉塞の傾向を示していた。

#### 症例 1 2

改装で発症しているが、職歴の衣料品販売も関与していると思われる。

尿に潜血が出ている。

自覚症状スコアは用量依存性に増加を示した。

体温はすべてにわたり、同等に上昇を示した。

最高血圧はむしろ 40ppb が最も低下している。

瞳孔検査では、8ppb でわずかに変動を示したのみであった。

#### 症例 1 3

実験室発症である。

自覚症状スコアが、現在落ち着いているために、0 の連続に終始していた。

体温上昇も認められなかった。

最高血圧の低下がプラセボで最も大きかった。

瞳孔検査では、プラセボ、8ppb、40ppb でわずかづつ変動を示した。  
呼吸機能検査では、末梢性の気道閉塞の傾向を示した。  
以上の結果は、全体としても一貫性のない結果と言えた。

#### 症例 1 4

転居の繰り返しと新築家屋の入居から発症。

尿潜血 1 +

自覚症状スコアではプラセボ、ホルムアルデヒドのいずれにも変動差がほとんど認められず、判定不能であった。

体温はホルムアルデヒド負荷後に、プラセボに比べて明かに上昇を示していた。

遅発症状

8ppb、40ppb 負荷時に、夜遅くに頭痛が出現していた。しかしプラセボの日にはむしろ快適であった。この状態はスコアに反映されていない。自覚症状からどの日がプラセボであったかが分かったと、見事に言い当てていた。ともかく、全体の傾向としては空気清浄な ECU に入院して、これまでにないほど頭はスッキリしたとのことであった。

#### 症例 1 5

小児期よりの発症である。

この症例も尿潜血 1 + である。

症状総スコアでは 40ppb で非常に増加が認められている。

体温はプラセボで低下、ホルムアルデヒドで上昇を示している。

最高血圧も 40ppb では上昇している。

瞳孔検査では 40ppb で変動が出現した。

遅発症状

40ppb 負荷時には負荷中に泣きはじめ、情緒的に非常に不安定となる。何とか検査を終了する。またその夕刻より皮膚に発疹が増悪し、赤い点状疹が多数出現する。この遅発性の症状はスコアには反映していない。

#### 小 括

今回と前回の検査で最も注意が必要な点は、症状には即時に出現するものと、遅発性に出現してくるものがあることである。今回は症状スコアを従前と同じにすることを前提にして症例数を増やしたが、将来は症状スコア、他覚的所見についても、負荷後どの時点で症状が出現するかについても注意して行く必要があると思われた。

## ・考察

本年度の研究は前年度の研究を踏まえて、検査対象患者数を増やし、微量化学物質負荷による患者の症状誘発を確認するために行われた。また、平成 13 年度と同様に前年度患者の再入院検査を行い、前年度負荷試験結果の再現性についても検討を加えた。すなわち本方法の信頼性の確認を行うことも一つの目標とした。その結果、本年度の再検査患者は昨年度の 1 名でなく、5 名が可能であった。また、平成 13 年度ではマスク除去のための日数を 1 日としたが、平成 14 年度は 2 日に増やした。マスク除去は、空気清浄室に入室してから 5 日目ごろまでは徐々に進行して、微量化学物質に反応性を高めるも、逆にその後は化学物質に対する反応性が低くなると言われている。またマスク除去は、軽症では速く、重症では遅いと言われている。日々変転し続ける身体の下で、プラセボ、ガス負荷をダブルブラインドで行っても必ずしも同一条件での負荷とは言い得ないかもしれないが、症例数を増やすことで、この欠点を防ぐ必要があると思われた。今回、平成 12 年度からの調査研究での資料を含めて検討したために、検査項目によっては、通算 38 症例となった。症例数が増えたことで、一応この問題点は避け得ると思われた。

本年度の対象患者には前年度と同様に比較的男性が多い。女性は家事の都合で入院検査を受けづらいのに対して、実質的に就業不能となっている男性患者にとっては入院検査を受けることが容易であったためである。また室内空気の指針値が設定されてから、シックハウス症候群の患者が外来の印象として多少軽症化してきたことも一因かも知れない。すなわち、主婦が家庭に長時間滞在してシックハウスの被害者になることがやや少なくなり、男性では職場環境からの発症が含まれているからかも知れない。

本態性多種化学物質過敏状態の患者が微量化学物質に反応して症状が出現すると、症状が 1 日以内に消失することもあるが、さらに長期にわたることがあることもあり、また症状出現が即時でなく、数日遅れて出現してくる可能性があることは、既報の通りである（宮田幹夫 他：多種類化学物質過敏症患者のホルムアルデヒド負荷試験と瞳孔 神経眼科 19: 155 161, 2002 年）。昨年度の結果から、患者によっては、遅発性に症状が出現していたり、また自覚各症状スコアに表出していない症状も出ていた。今後の自覚症状検討には、スコアの負荷後時間を置いての記入も必要と考えられた。

一方この 3 年間で再曝露試験を行った患者についても、自覚症状スコアから患者をみた場合、同じ本態性多種化学物質過敏状態患者でも負荷物質への反応は必ずしも同じとは言えず、大きく 4 つの反応型にわかれると考えられた。この中には、両年度通して一貫した反応を示す症例が認められ、今後、これら症例を引き続き検討することにより、新たな知見が得られる可能性がある。特に、症例 5 のように微量な化学物質に反応している可能性がある患者については、更に一貫性を確認しつつ、生化学や免疫、遺伝子等の多方面からの解析が継続されることが望まれる。さらに、曝露検査におけるホルムアルデヒドをはじめとする負荷物質至適濃度設定は重要課題と思われる。すなわち、真にホルムアルデヒドに反応しないのか、負荷濃度がその患者の

症状を誘発する濃度に達していないから反応しないのかの判別ができない。これらの点は、今後の曝露試験検査で検討すべき課題と思われる。また両年度を通して、本態性多種化学物質過敏状態患者中には、様々な状態の患者が混在し、均一な集団ではないことがわかった。それと同時に、自覚症状の変化を目安にしながら、統制された曝露試験を行うことで、混在した集団をより均一な集団にしていくことが可能であることが示唆された。より均一な集団が得られることで、今後の研究においては、より精度の高い、一貫した結果が得られる可能性が高くなると考えられた。

一方、バイタルサイン検査という他覚的検査では、患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が示された。また体温が 40ppb で有意に上昇を示したとはいえ、同様の傾向を示すべき他の測定値に有意の差が生じなかったために、体温のみの変動で、他覚的検査所見陽性とすべきではないと考えられた。

瞳孔検査では、本年度は測定機器の思わぬ不調があり、検査眼数が減り、そのために有意差を示す項目が減少したように思われる。しかし、ほぼ前年度同様の結果が得られた。

NIRO の基線の動揺は、サンプリング時間を 0.5 秒として、本態性多種化学物質過敏状態患者判定には利用しがたいことが判明した。サンプリング時間は短いほど、beat 信号のような周波数の一つの波の遅れを拾いこむことが少なくなるために、今後も出来るだけサンプリング時間の短い測定が望ましいと思われた。しかし、サンプリング時間を短くすると、測定時間が短時間しか出来なくなり、ガス負荷が実際上測定困難になる欠点がある。そのために、止むを得ず今回は従前通りの測定条件とした。

NIRO 検査でのゆらぎ検討のためのフーリエ解析結果は、一応の結果を示しているが、ブラインドで行ったとは言え、判断者の主観的判断であるために、今後の判定のためには、結果の数値化が求められる。これも前記と同様にサンプリングタイムの問題があり、いまだよい解決法が得られていない。

呼吸機能検査では、本態性多種化学物質過敏状態患者の末梢性気道閉塞を示す結果が前年度同様に再度確認された（表 E）。

今回の報告書の特徴は心療内科学的知見を加え得た点である。その中には患者背景としての発症に先立つ心理社会的ストレスと、発症および経過に関わる個人差要因について先ず検討が加えられた。患者群とコントロール群とに統計学上の明らかな有意差は見られなかった。一方発症後の身体・心理・行動的反応についての検討では患者群は、「活力」が有意に低かった。高かった「現在感じているストレス度」は発症後のものと考えられ、本症による身体的苦痛のほか化学物質を避けるためにライフスタイルそのものの変化（転職や転居など）を余儀なくされるなど、心理的苦痛を伴うことが多いのではないかと推測された。また何らかの精神疾患の診断率が 80% と患者群で明らかに多く、特に身体表現性障害が 60% と明らかに多かった。発症の時期が断定できない患者については本態性多種化学物質過敏状態と身体化障害のどちらが先に発症したのかという議論は困難であろう。また、本態性多種化学物質過敏状態の病態が解明されていない現時点では、本態性多種化学物質過敏状態を既知の一般身体疾患としない前提で身体表現性障害の診断をする必要があり、本態性多種化学物質過敏状

態と身体表現性障害との関連は今後に課題を残している。本態性多種化学物質過敏状態は最初から精神症状を中心した疾患である、当然の結果であろう。また中毒の後遺症としての外因性の精神疾患の記載があるように、外因性精神疾患との重複部分も考慮していく必要がある。いずれにしてもこの問題は、本態性多種化学物質過敏状態患者の精神症状に大脳辺縁系の関与がこれまでも取り上げられていることを裏付けているとも言えた。さらに、自律神経機能がどのような影響を受けているかを調べるために心拍変動の測定が行われた。その結果本態性多種化学物質過敏状態患者では賦活されなくてもよい安静時に賦活されてしまうという交感神経系の不安定性が示唆された。この結果は、これまでの瞳孔対光反射分析からの患者の自律神経失調が認められている結果とも、また今回のバイタルサイン検査でも容易に測定値が変動することとも類似した結果を示しているとも考えられた。いずれにしても、本症患者が精神症状をともなっていることは特徴でもあり、米国の精神科医が本症の主要侵襲部位に大脳辺縁系を挙げている理由もそこにある。今後も精神症状、自律神経症状が大きな特徴である本症の研究には、精神科医および心療内科医の協力が必要であることが明かであると考えられた。

今後、他疾患と鑑別するためには、他覚的マーカーを多数揃えることも、診断の参考になるのかも知れない。本態性多種化学物質過敏状態の他覚的マーカーとして使用し得る可能性のあるものとして報告されているものを以下に列記する。

一般的他覚的所見

- ・眼球追従運動異常:宮田幹夫、難波龍人:多種類化学物質過敏症(multiple chemical sensitivity)の臨床 自律神経 33:257-261、1996
- ・瞳孔対光反応での自律神経異常:宮田幹夫、難波龍人:多種類化学物質過敏症(multiple chemical sensitivity)の臨床 自律神経 33:257-261、1996
- ・視覚感度低下:宮田幹夫、難波龍人:多種類化学物質過敏症(multiple chemical sensitivity)の臨床 自律神経 33:257-261、1996
- ・調節機能異常:菊池裕美、市辺義章、難波龍人、宮田幹夫、石川哲:化学物質過敏症患者の神経学的および眼科学的所見 臨床環境医学 9:22-27, 2000
  - ・重心動揺計での異常:厚生労働省石川研究班2002年度報告書 pp31-55
  - ・脳 SPECT での血流低下:TR Simon et al: Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivity. Toxicology Industrial Health 10: 573-577, 1994
  - ・Positron CTによる脳機能異常(大脳皮質の機能低下と辺縁系の興奮): G Heuser, JC Wu: Deep subcortical(including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: Human PET studies. The role of neural plasticity in chemical intolerance Ann NY Acad Sci vol 933 2001
- ・サブスタンス P の低値(病期により高値を示す時期もある): MCSB Knabenschuh, F Bartram, WP Bieger: Einfluss neuroinflammatorischer und neuroendokriner

Mechanischen. Zeitschrift für Umweltmedizin 11: 30-35, 2003

・グルタチオンパーオキシダーゼの遺伝子的特異性(本態性多種類化学物質過敏状態患者の解毒機能の遺伝的個人差で、グルタチオン S 転移酵素とアセチル転移酵素について): NS Prang, Vvon Baehr, WP Bieger: Erhoeet genetisce Suszeptibilitaet gegennuiber Umbertgiften bei Schadestoffbelasten Patienten mit chronischem Erschoepfungssyndrom Zeitschrift fuir Umbeltmedizin 9:38-45, 2001

今回の結果から、微量ホルムアルデヒド曝露と被験者の症状誘発との間には関連はみいだせなかった。そして、今後の課題として複数化学物質混合同時負荷の検討が挙げられ、併せて、負荷時間延長の検討、症状の重み付けの必要性、負荷後遅発症状検討の必要性、患者を4群に分けて考えることが適切かどうかの検討、再現性があり整合性のある患者への再負荷試験の検討、本態性多種化学物質過敏状態自体の存否、今回の結果をさらに細かく分析することの必要性、などの問題を含め、今後の研究の方向性をさらに検討する必要があると思われた。

## 結論と今後の課題

本年度の研究は、平成13年度の研究を踏まえて被験者数を増やし、ごく微量の化学物質曝露による症状誘発の有無を確認するために行った。また、平成13年度の被験者の一部について再検査を行い、再現性についても検討した。

本態性多種類化学物質過敏状態と診断された者の中には、様々な状態の患者が混在し、均一な集団ではなく、今回の結果からは、ごく微量(指針値の半分以下)のホルムアルデヒドの曝露と被験者の症状誘発との間に関連はみいだせなかった。

また、自覚症状以外の所見においても、ガス曝露により著明に変化したものは無かった。ガス負荷試験時の悪化症状としての検査項目に挙げることは無理と思われた。

今後は、複数化学物質の混合同時負荷における検討を含め、研究の方向性をさらに検討する必要があると思われた。