

付録

Ann NY Acad Sci vol 933 2001 要訳

The role of neural plasticity in chemical intolerance

化学物質不耐性における神経の可逆性

編集兼学会組織委員

Barbara A. Sorg and Iris R. Bell

この巻はニューヨークのロックフェラー大学で2000年6月16日から19日間かけて Newyork Acsdemy of Science により「The role of neural plasticity in chemical intolerance」の名称で行われた結果である

序文

不思議さは知らないことの娘であり、不思議さの対象が大きいほど不思議さが増す。VICO

化学物質不耐性は低濃度環境化学物質で引き起こされる病気の感じを表現する時に使用され、しばしば多種類化学物質と互換性をもって使用される状態である。化学物質不耐性は多種類化学物質過敏症の極印である。とはいえ、化学物質不耐性は多種類化学物質過敏症、湾岸戦争症候、慢性疲労症候群、線維筋痛症、有機溶媒暴露作業者を含めたもっと幅広い患者群を表現する時に使用される。化学物質不耐性は環境医学で生じている重要問題であり、米国での有病率は5%にのぼっている。ただこの調査値はほんの少数の論文を下にしたものであり、もっと調査が必要であるが人件費の関係で難しい。化学物質不耐性の患者はもはや通常の世界には住めなくなってしまう。なぜなら、多彩な症状が一般的な化学物質や食物に反応して出現してくるからである。これらの患者は身体的にも情緒的にも孤立し、またその経過はよく分かっておらず、さらに明確な一般に受け入れられるような治療法がない。

論議が多い疾患のために、化学物質不耐性や多種類化学物質過敏症の単一の定義は存在していない。研究者達や臨床医達の間には統一した見解はない。しかしすべての関係者が同意していることは、化学物質不耐性や多種類化学物質過敏症患者は非常に患っていることである。確実な障害としての化学物質不耐性や多種類化学物質過敏症の真実についての議論が今後も続くことは間違いない。

本シンポジュームの目的は討論をまとめることではない。化学物質不耐性や前記の疾患に関する多くの可能性が出てくるであろう。症状が非常に多岐にわたるために、特定の仮説をテストする要点を見つけようとしての努力がなされてきている。これら疾患の原因決定のために前進し続ける最善の方法は焦点を絞り込むことである。患者集団が異なっているとしても、一番多い症状は神経症状であることが最近の研究で示されている。本シンポジュームのオーガナイザー達は、化学物質不耐性に起きていると考えられている神経生物学的な変化の基盤となっている機序を明らかにする方向へ研究が向かうべきと考えている。

本シンポジュームは、神経系機能、または神経の可塑性の変化が化学物質不耐性の起因展開や持続に重要な役割を果たしているとする仮説の発展に焦点を合わせた。これらの仮説を明かにするために、われわれはこの消耗を強いる症状の説明を行い得るような基礎神経科学者のトップを集めた。本シンポジュームの主要テーマは、(1)ヒト化学物質不耐性；(2)化学物質不耐性の実験モデルと神経の可塑性の役割；(3)病的疼痛における神経可塑性；(4)サイトカイン、慢性疲労状態、そして病気の動態；(5)身体的なストレスと神経内分泌軸；そして(6)神経の条件付けである化学物質不耐性。

本学会では学会中およびセッション間に多くの実り多い議論のための素晴らしい機会が得られた。すべての分野で興味あるデータ - が示された。今回の会の大きな収穫は、疲労状態、慢性の痛み、身体・精神的なストレスに反応する脳、そしてその基盤となる神経回路の変化についての生物学的な変化について基礎科学者が臨床医と意見の交換を行ったことである。さらに、基礎科学者達の一部は、この問題はこれまで気付いていなかった領域で

あり、これからの生物学の新しい展開の窓口を開くきっかけとなると述べていた。

全体としてみると、このシンポジウムは科学者と臨床医との意見交換の場となり、さらに神経科学者の訓練のうちに終えられた。このような興味をそり、しかし議論の多い疾患は理論的に、また可能性のある方法で始められるべきであり、臨床医が治療法を確立しようとするならばなおさらである。種々の領域の神経科学者が集まったが、ある程度の情報が得られたと思う。しかしさらに情報を積み重ねる必要があることは明白である。本会の進行とともに、関係者の認識は増し、それは(1)物質不耐性患者が経験している多数の系にまたがる問題、(2)この領域の系統だった、そして相互に情報を交換できる研究の必要性である。過敏性獲得、睡眠/疲労、痛み、条件付け、そしてストレスのような臨床の現象は、一見体の各所に広がり、重複しているが、この広がりが全体としてみると化学物質不耐性の現象を解読する役に立つであろう。将来の研究では、個人差、経過を追っての状態、繰り返しての診察計画を考慮すべきだろう。中枢神経の可塑性はこの研究の出発点である。

今回の発表者 ME Gilbert が述べたように、われわれは「これら疾患が確実に存在しているかという点を越えたところで討論した。本会が多種類化学物質過敏症の存在を確実に証明することにはほとんど役に立たなかったかもしれないが、この疾患やその関連疾患が重大な神経生物学問題であるとして健全な討論を発展させた。」

化学物質不耐性やその関連疾患の基盤にある原因についてはわれわれは知識が足りないが、知識の少なさで患者の症状を幻覚であるなどとして見過ごすべきではない。これら疾患の不可解な性質は逆に興味をわれわれに引き起こし、そして神経の可塑性の機構についての理解を深めるものであろう。各演者はそれぞれの領域から正しい内容を用意した。それらの発表はわれわれに臨床の症状と基礎的な科学的知識を結びつける方向へ誘導してくれた。この基金で、化学物質不耐性やその関連疾患の原因や治療についての新しい問題へと進むことができるであろう。

第一章 ヒト化学物質不耐性

化学物質不耐性の動かしがたい異常

The compelling anomaly of chemical intolerance

CS Miller

科学においては、異常な事実を見出した場合には、その時に存在している範例の限界を明らかにして、新しい範例を作成する研究に駆り立てるものである。1880年代晩期は、医者はある種の疾患が熱性疾患の患者と接触した人に発症することに気付き、疾患の病原菌説の道を切り開いた。病原菌説は、すべての器官にわたる一見無関係かと思われる多くの疾病に、やや粗野ではあるが、素晴らしい定型化した考えを示した。今日、われわれは多くの国々で、これまでと異なった医学的異常に直面している。すなわち化学物質に暴露して、多種類の症状を示し、新たに、化学物質、食物および薬剤に不耐性になってしまう独特の患者達である。これらの不耐性は、ちょうど熱発が感染症の目印となったように、新しい疾患の過程や範例となるかも知れない。発症はかたまっても起きてくるわけではなく、最初の化学物質暴露が共通項であること以外は特にまとまった傾向がないことは、本疾患

が新しい疾患概念であることを示唆しており、化学物質誘発の耐性喪失(toxicant induced loss of tolerance)とも呼ばれている。また、化学物質誘発の耐性喪失は、ある種の喘息、偏頭痛、うつ、また慢性疲労、線維筋痛症、また湾岸戦争症候群の有力な説明材料ともなり得る。2段階で発症してくると考えられている。(1)開始、急性または慢性の化学物質暴露(殺虫剤、有機溶媒、室内空気汚染など)による普通の化学物質に対する耐性の極端なまでの喪失。(2)症状がそれまで耐えてこられた微量化学物質により誘発される。それらの中には、排気ガス、香料、ガソリンなどがある。さらに食物、薬剤、食物と薬剤との混合物(アルコールやカフェイン)によっても誘発される。発症機序はなぞのままであるが、これまでの患者の診察から、患者は化学構造がまったく異なる多種類の化学物質に反応し、さらにその化学物質に対して、刺激症状や離脱症状をしめしており、薬物嗜癖と平行して考え得る状態である。そしてこのことは、多種類の神経伝達路が侵されている可能性を示している。

過敏性患者群に対する揮発性有機化合物の対照を置いた曝露

Controlled exposure to volatile organic compounds in sensitive groups

N Fiedler, HM Kipen

化学物質に対しての過敏性は低濃度化学物質暴露に反応して多種類の器官に症状が出現することを特徴としている。本論文は発臭物質および揮発性有機化合物混合物暴露の対照を置いた研究のレビューである。過敏性を示す群としては、Cullenの1987年の本態性多種化学物質過敏状態に適応する患者(MCS)、慢性疲労症候群や化学物質過敏症を示す湾岸戦争症候群(CFS/CS)、ガソリン中のメチルテトラブチルエーテルニ特異的に反応している患者(MTBE)が含まれる。すべての研究で、性、年齢をマッチさせた健常者を置いた。嗅覚検査では、MCS患者で嗅覚閾値が低下しているとされてきた過敏性は示されなかった。しかし、用量依存性に閾値以上の濃度でのフェニールエチルアルコールによる症状の出現が認められた。盲検で、清浄空気、ガソリン、11%MTBE混入ガソリン、および15%MTBE混入ガソリン試験で、MTBE感受性群では、閾値の効果が認められ、ガソリン15%MTBE混入曝露で症状が有意に増加した。化学物質混合物の臭いに対する反応を自律神経機能(心拍数、呼吸数、正常呼吸時の終末呼気のCO₂濃度)を測定した。一般の多種類化学物質に反応する患者では症状に変動を与える傾向があったが、特定の物質にのみ反応を示す患者では変動を示さなかった。例えば、CFS/CSの湾岸戦争症候群退役軍人群では、ジーゼル排気ガス負荷に対して終末呼気CO₂が減少したが、MTBE過敏性群では精神身体的な変化を示さなかった。対照を置いた嗅覚試験では、特にマスキング除去のための脱順応を行わなくても、化学物質に過敏性を示す患者では有意に反応を示すことが明らかにあった。とはいえ、これらの研究は、症状が必ずしも身体的な所見とは一致しないことを示していた。結果には患者個々人の特性が決定的な役割を果たしていた。

化学物質不耐性患者の過敏性獲得の研究：個人差の関わりの研究

Sensitization studies in chemically intolerant individuals: Implications for individual difference research

I Bell, CM Baldwin, GER Schwartz

化学物質不耐性は個人差を特徴とするが、化学構造的に無関係な環境微量化学物質に反応する多彩な症状を示す疾患である。本論文では最初の化学物質暴露後に生じる微量化学物質に反応し多彩な症状を示し、症状が進行、増大して行く傾向を示す神経系の過敏性獲得について考察を加える。過敏性獲得のモデルは、環境化学物質、身体的ストレス、および精神的ストレスの負荷を受けている一群の人達の化学物質不耐性の始まりや、その症状の発症の種々な仮説を提供する。われわれの研究室での最近の成果では、化学物質不耐性患者では脳波や拡張期血圧のような関連する因子の経過を追って過敏性獲得を供覧してきた。精神病的な不調のみではこのような所見を説明することは不可能である。化学物質不耐性患者や、過敏性を容易に獲得する人には一定の傾向がある。例えば、女性、ある種の遺伝的背景(アルコール好きの両親からの出生)、砂糖の取り過ぎや炭水化物取り過ぎなどである。全体的にみると、高度に化学物質不耐性となっている人々の15~30%は非常に過敏性を獲得しやすい。過敏性を獲得しやすいことは、不良環境に対して、情報処理が適正に行われてはいないが、適応や警戒に役立っていると思われる。とはいえ、過敏性獲得は徐々に外部状況に適正に反応する点からずれてしまうために、この反応は慢性の、多症状の不健康状態を生み出し、その例としては多種類化学物質過敏症、線維筋痛症などを上げることが出来る。原因物質の種類によるのではなく、個人の反応性の特性や常同症のような繰り返し刺激が、中枢神経、自律神経、および末梢神経系の機能障害の症状の出現をむしろ規制しているように思われ、その機能障害も臨床症状を示したり、それ以下の軽微な症状を示したりする。

アイオワ州化学物質過敏症患者の追跡調査

The Iowa Follow-up of Chemically Sensitive Persons

Donald W Black, Christopher Okishi, Steven Schlosser

多種類化学物質過敏症患者の臨床症状と患者の自己申告による健康状態の9年間の追跡調査である。1988年に面接した患者26名のうち、1997年に追跡可能であった患者が18名(69%)について、組織だった面接と自己記入問診票調査を行った。精神科的な診断では、DSM-IV判定で15名(83%)、15名(83%)が終生気分障害、10名(56%)終生不安障害、10名(56%)が終生身体型障害であった。自己記入疾患行動問診票90年型では、1988年とほとんど変わっていなかった。もっとも頻発する10症状としては、頭痛、記憶喪失、忘れっぽい、のどの痛み、関節痛、思考の混乱、息切れ、背部痛、筋肉痛、および吐き気であった。全体としての評価では、2名(11%)が軽快、8名(45%)が相当にまたは非常に改善、6名(35%)が改善、そして2名(11%)が不変または悪化であった。SF-36健康調査での平均スコアでは、患者はUSの人間に比べて、自己申告での一般的身体機能、身体痛、一般健康度、社会的機能、情緒的な働きの障害または精神的な健康度は良好であった。すべての対象者は多種類化学物質過敏症であると考え続けている。そして16名(89%)は診断が議論の多いものであることを認

めている。結論として、対象者は多種類化学物質過敏症の診断を強く受け入れている。ほとんどの調査対象者は最初の面接時よりも改善されているが、なお多くの対象者は症状が残存しており、生活スタイルの変更を模索し続けている。

第二章 化学物質不耐性の動物モデル 中枢神経系可塑性の役割

多種類化学物質過敏症の動物モデルに対する反復ホルムアルデヒド負荷の効果

Repeated Formaldehyde Effects in an Animal Model for Multiple Chemical Sensitivity
BA Sorg, ML Tschirgi, et al

化学物質不耐性とは多種類化学物質過敏症で認められる症状であるが、揮発性有機化合物曝露により引き起こされるヒトの定義しにくい症状である。多種類化学物質過敏症の患者の症状の増幅は、げっ歯類で見られる精神刺激物質誘発の過敏性獲得やストレス誘発の過敏性獲得と類似している。我々は最近反復化学物質は中枢神経回路に感作状態を誘導することを明らかにし得た。我々の研究室での多種類化学物質過敏症モデルとしてのラットの実験では、反復したホルムアルデヒド曝露（毎日1時間、週5日間、4週間）後の中枢神経系の種々な変動を観察した。反復ホルムアルデヒド曝露は、後にコカイン注射に対する行動の過敏性獲得を示し、メゾ辺縁系のドパミン作動性神経の感度の変調を示唆していた。ホルムアルデヒド反復曝露ラットはフットショックと組み合わせた。

MCSのモデル動物におけるホルムアルデヒドの反復曝露の生体効果

Repeated Formaldehyde Effects in an animal model for multiple chemical sensitivity

Barbara A. Sorg, Matthew L. Tschirgi, Samantha Swindell, Lichao Chen, and Jidong Fang

化学物質不耐性は、揮発性有機化合物に曝露されたヒトにおける本態不明の疾病異常であるMCS症候群で観察される現象である。MCS患者においてその症候が時間とともに増幅していく現象は、げっ歯類において心理的刺激・ストレスで惹起される過敏化の現象と類似している。我々は最近、ラットを用いて、化学物質への反復曝露が中枢神経系の神経回路の過敏化を誘発するという仮説を検証している。我々の研究施設では、MCSモデルラットを用いて、反復性のホルムアルデヒド曝露（1時間/日×5日/週×4週）の後に、中枢神経系機能のいくつかの指標を調べた。その結果、反復性の曝露によって、曝露後に実施したコカイン注射による行動学的変化の過敏化が観察され、このことから、曝露により大脳辺縁系中心部におけるドパミン神経の過敏性が変化することが示唆された。曝露ラットではまた、足への電撃ショックと対呈示された匂いへの恐怖条件づけが強化されたが、このことは条件づけられた匂いに対して恐怖反応を誘導する神経回路が増強されたことを意味している。ホルムアルデヒドへの連日曝露が曝露中の自発行動に与える効果を調べた最近の研究では、曝露12～15日目での立ち上がり行動の減少が見られている。さらに、連日曝露からの離脱後1週間でのEEG記録では、睡眠構築の変化が観察されている。この睡眠の変化のいくつかは、その翌日の短時間（15分間）再曝露により消失した。これ

らの所見をまとめると、低濃度の化学物質への反復曝露が、MCS 患者に見られるものと類似した行動変化、例えば、曝露に対しての不安感の増大として表れる化学物質への感受性増加、あるいは睡眠・疲労感の変化などを動物に誘発できることを意味している。それらの動物の中樞神経系に生じる変化を調べることは、MCS の作用機序に基づいた動物モデルの開発につながるであろう。

てんかんのキンドリングモデルは本態性多種化学物質過敏状態の理解に貢献するか？

Does the kindling model of epilepsy contribute to our understanding of multiple chemical sensitivity?

ME Gilbert

本態性多種化学物質過敏状態(MCS)は、環境中に低濃度存在する化学物質に対して感受性が増加する現象である。キンドリングはシナプス可塑性のモデルであり、低いレベルの電気刺激を繰り返すことにより、てんかん発作の感受性が持続的に増加する。臨床的な発作にはいたらないような低い閾値の電気刺激を繰り返し与えた場合、一定の期間を過ぎるとその刺激は完全な運動発作を誘発するようになる。キンドリングは化学的な刺激によっても誘発することができる。ある種の農薬に繰り返し曝露されると行動異常を示すようになるが、連続曝露は電気キンドリングを促進し、扁桃体において臨床閾値下の過剰興奮性を示す電気的な活動を誘導する。MCS にはいろいろな症状があり、MCS の患者の中には不安に関係している大脳辺縁系が変化している人がいる。大脳辺縁系は、キンドリングで誘導された発作に対して最も感受性の高い部位であり、ヒトの側頭葉てんかん(TLE)患者や動物のキンドリングモデルで認知や情動に関する持続する変化が示されてきた。このように、キンドリングと MCS という現象の間には多くの類似点があり、MCS がキンドリングのメカニズムによって起こるものではないかと推察された。しかし、キンドリングには電気的な発作放電が必要で、だからこそ TLE のモデルとして使われている。臨床的な発作に至る前の最初の変化というのはほとんど研究されていないが、これらの変化こそが、MCS に特徴的な化学物質への反応性増強をうまく説明するのもかも知れない。キンドリングは、恐怖に関する神経回路の感受性を選択的に増加させるツールとして有効で、MCS の発達や発現における不安の役割に関係することかも知れない。

コリン系過敏反応の遺伝的ラットモデル：化学物質不耐性、慢性疲労、喘息への関連性

A Genetic Rat Model of Cholinergic Hypersensitivity: Implications for Chemical Intolerance, Chronic Fatigue, and Asthma.

DH Overstreet and V Djuric

環境中化学物質の曝露を受けた人の中でも化学物質不耐性に進行するのはごく一部であるという事実は、遺伝的要因が寄与している可能性を示している。本報告では、コリン性システムの異常が遺伝的要因により起こりうることを示唆するコリン系強反応状態の遺伝的動物モデルからの結果を要約する。FSL (Flinders 感受性ライン) ラットは有機リン化合物への反応が増加したものを選択繁殖することで確立された。通常の対照ラットや FRL (Flinders 耐性ライン) と比較すると、FSL ラットはムスカリン系の直接的作動剤に対しても感受性が高いこと、ムスカリン性受容体が多くなっていたことが次々に明らかとな

った。コリン系薬剤に対する反応増強はいくつかの人間集団でも観察されており、その中には化学物質不耐性の患者も含まれている。確かに、FSL ラットは睡眠異常、活動性異常、摂食異常など、これらの人間集団に類似した行動特性を示す。加えて、FSL ラットはその他の化学物質に対しても強い感受性を示すことが報告されている。腸や気道の平滑筋などの末梢組織はコリン性薬剤や抗原、卵白アルブミンに対してより強い感受性をもつと思われる。中枢性の反応である低体温症は、ニコチンやアルコール、ドーパミン系およびセロトニン系の選択的薬剤投与により FSL ラットでより顕著に現れる。いくつかのケースでは、感受性の増強が見られる際に、他の受容体（ニコチン受容体）は変化するが、その薬剤が作用する受容体（ドーパミン受容体）の変化を伴わない。すなわち、FSL ラットにおける多種化学物質過敏状態 - 化学物質不耐性には複数のメカニズムが関与すると考えられる。これらのメカニズムの解明は、人間の化学物質不耐性についての有用な手がかりを提供できるだろう。

化学物質に対する反復発作的な曝露：化学物質不耐性に何が関連するか？

Episodic Exposures to Chemicals: What Relevance to Chemical Intolerance?

R. C. Macphail

反復発作的な曝露(episodic exposures)とは、種々の化学物質に対する断続的な急性曝露のことであり、通常急に起こり、短期間の影響を引き起こすものである。曝露実験を行う行動薬理的領域においては、個々の個体について量-反応関係を確立するために episodic exposure のパラダイムを検討するという長い伝統がある。これらの実験においては、行動上の安定したベースラインがまず求められ、次に種々の量の薬が断続的に、例えば週に1回とか2回とかで投与される。この方法はうまく作られており、例えば被験者内実験デザイン (within-subjects design) (すなわち同一被験者内反復測定) は、エラーを低減し、有効量 (effective dose) の全範囲において外挿可能となり、さらに薬剤感受性の個体差を見出すことに使用することもできる。もちろん、この方法は可逆的な反応を示す物質についてだけ適用可能であり、別の曝露量に対する先に投与された曝露によって一回曝露量の効果が影響をされないということを確認しておく必要がある。われわれは、成熟の雄ラットおよびマウスにおける行動に対する殺虫剤および溶剤の影響について検討するために、ベースライン・アプローチを使用している。さらに、そのデータを用いた新しい確率論による耐性用量分析 (dose-tolerance analysis) は、化学物質に対する感受性に個体差があり、しばしばその個体差の大きさは何桁にも及ぶことを示唆した。これらの結果より、化学物質感受性における個体差は以前から知られていたよりはるかに大きい可能性が示唆された。

環境リスクと公衆衛生

Environmental Risks and Public Health

Bernard D. Goldstein

環境保健の役割について考察し、また再定義することを目的とした多くの先駆的な動きがみられている。これには、環境保健への Institute of Medicine Roundtable や American Schools of Public Health の後援の下での活動が含まれている。両者ともに本報告書のも

ととなった " The role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance " の NYAS の会議と同じ月に開かれた会議である。環境保健の分野へのわれわれのアプローチとその定義についての疑問点が、環境リスクと公衆衛生の問題点を考えるうえでの背景となっており、NYAS 会議の主催者からわたしに与えられた課題である。わたしの講演では、神経系に関連し、しかも本学会の課題である説明できない症状とも関連する問題、環境保健を取り巻く広い意味でのいくつかの問題についても触れようと考えている。

第三章 病的疼痛における神経の可塑性

過敏性獲得、自覚的健康の訴え、および持続する覚醒

Sensitization, subjective health complains, and sustained arousal

H Ursin, HR Eriksen

本論文の目的は過敏性獲得は多種類化学物質過敏症だけではなく、もっと多くの自覚的健康障害とされる一連の疾患も、精神的基礎にあることを明かにすることである。これらの状態では、持続する覚醒や持続するストレス反応が重要な発症因子である。他覚的所見もなく、自覚症状のみを示す患者に対して「適当な診断名」や「説明不能の症候群」としてこれらの状態が扱われている。多種類化学物質過敏症、流行性疲労、慢性疲労症候群、消耗、ストレス、複合中毒、環境病、放射線、食物不耐性、機能性消化不良、過敏性腸炎、筋痛性脳炎、ウイルス感染後症候群、ユッピー - 感冒、生体消耗症のような名前が付けられている。これらが一つの関連疾患か、それとも別個の疾患群かが問題である。今一つの問題は、過敏性獲得はこれらすべての疾患の精神生物学的な機序であるかである。さらに持続する覚醒は、神経回路に過敏性獲得の発症を促進する可能性があるのであろうか？。本展望では、筋痛、骨格痛に主眼を置いた。この痛みというものは、病気の補償行為や、作業不能性のための最もしばしば認められ、また最も贅沢なものである。とはいえ、他の訴えもこの範疇に入るであろう。

ヒト中枢神経における急性および持続性疼痛の出現：本態性多種化学物質過敏状態の強力な説明

Representation of acute and persistent pain in the human CNS: Potential implications for chemical intolerance

P Rainville, M C Bushnell, GH Duncan

痛みの研究は種々な意味で本態性多種化学物質過敏状態の研究の助けになると思われる。他覚的な所見が得にくい症状であるが、痛みは本態性多種化学物質過敏状態ではしばしば認められる症状であり、他の多くの症状と同様に自覚的な症状として挙げられている。しかしさらに、持続する痛みや異常な痛覚反応の発生の基盤となっている中枢神経の可塑性変化は環境化学物質に過敏に反応する症状の発生との類似性もある。ヒトの機能性脳画像の研究では、痛覚刺激により引き起こされた急性の痛みの感覚は大脳の広範囲のネットワークの活性化を伴うことが分かってきた。その部位としては、視床、体性感覚の、Reil島の、そして前帯状領域の脳が含まれる。この領域の異常な活動は、多数の患者で末梢や中枢の障害時に痛みを伴ってくる（神経症痛）。正常人でも、この領域の活動は自覚的な痛

みの感覚に関係しており、催眠や注意集中のような認識力の大きいに干渉され、情緒によっても影響される。その他、期待のような認識力を伴う要因は痛覚に強大な影響を及ぼす(例えばプラセボによる無痛化)。これらの効果は、高次大脳構造と脊髄下降性の痛みの活動に依存しているように思われる。これらの精神的な過程は、臨床での痛みを軽減をさそい、急性の痛みから持続性の痛みへの移行での中枢神経の役割を減らしたり、促進したりして痛みを軽減できるかもしれない。自覚的な症状に対する中枢神経の研究は、持続性の疼痛状態の発症に高次中枢神経/心理学的過程が変動や変質を加えている可能性を追求することが必須である。これらの因子がまた本態性多種化学物質過敏状態の症状出現に関与しているかもしれない。

痛みの反応の過敏性獲得における神経伝達物質の役割

Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses

W D Willis JR

キャプサイシン(トウガラシの成分 訳者注)の皮内注射は痛みを引き起こす。一次的な熱や、機械的刺激に対する痛覚過敏、そして二次的な異疼痛(普通は痛くない刺激で痛みを感じることー訳者注)や痛覚過敏が生じる。二次的な異疼痛や痛覚過敏が生じている部分の感覚受容器は障害されていない。そのために、この二次的な感覚器の変化は、キャプサイシン注射により引き起こされた最初の強力な痛みを受容できるような中枢神経の刺激放出によるに違いない。脊髄 視床路神経の反応の中枢神経の感受性獲得は数時間持続する。しかし、この過敏性は非 NMDA(N-methyl-D-aspartate 訳者注)や NMDA glutamate 受容器拮抗薬、そして NK1 サブスタンス P 受容器拮抗薬の脊髄投与によって予防できる。脊髄 視床路の細胞の長期に持続する刺激性亢進は、種々な二次的なメッセンジャーのカスケード反応系(PKC、PKA、そして NO/PKG 信号伝達経路)の活性化によるものである。また、被刺激性の変化はカルシウム/カルモデュリン依存性カイン-ス II の活性化にもよる。この酵素は中枢神経の感受性獲得の長期持続性であることの確実な証拠となっている。

中枢神経系の可塑性と病的疼痛

Central neuroplasticity and pathological pain

R Melzack, TJ Coderra, J Katz, A Vaccarino

痛覚の従来の説は痛みは体の受容器から脳への直接の伝達により生じるとされてきた。受信された痛みの量は、末梢の障害の程度に直接比例するとされてきた。しかし、最近の研究ではさらに複雑な機構が関わっていることが明らかになってきている。臨床的な、また実験的な研究では、有害な刺激は、痛覚に関与する中枢神経機構を感作するかもしれないことが明らかになってきている。この臨床的な好適な例として、四肢の切断患者が、切断する前と類似した、または同様な感覚を示す痛みの幻影を感じることや、手術時に術前の鎮痛剤が術中に起きる痛みをブロックしたりする中枢神経作用を挙げることができる。実験的な例としては、感作の発生、ワインドアップ、中枢神経の感受性領域の拡大、さらには障害組織のブロック後に生じる屈曲反射の増大や痛みや痛覚過敏が生じることなどを挙げることができる。痛みの感覚は瞬間瞬間の有害刺激の知覚の単純な結果ではなく、過去

の経験の効果によって影響されるものである。感覚の刺激とは、過去の入力に影響され、行動という出力は過去の事件の「記憶」によって大いに影響されるものである。末梢の障害や有害な刺激によって引き起こされる中枢神経の変化の理解が将来進むと、病的疼痛の予防や治療に新しい展開がもたらされるであろう。

反復するオピオイド暴露による脊髄の神経可塑性と病的痛みへの関係

Spinal cord neuroplasticity following repeated opioid exposure and its relation to pathological pain

J Mao, DJ Mayer

脊髄に反復してオピオイドに暴露すると神経の可塑的变化が起きることが確実となってきた。そのような可塑的变化は細胞レベルでも、細胞間レベルでも引き起こされる。N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体の活性化が、反復したオピオイド暴露による神経可塑性の展開に中心的役割を果たしていることは一般的に受け入れられている。細胞内のカスケイド反応は、また NMDA 受容体の活性化に続いて活性され得る。特にプロテインカイネ - ス C は神経可塑性変化の行動表現の細胞内キー要素であることが示されてきている。さらに、NMDA とオピオイド受容体の相互干渉が、オピオイド耐性の発達に伴って脊髄に神経の強力な不可逆的変成をきたし得る。興味あることに、末梢神経損傷でも同様の脊髄細胞レベルおよび細胞間レベルの変化が認められる。これらの所見は、一見なんの関連もない二つの条件、すなわち慢性オピオイド暴露と病的な疼痛状態の間に、脊髄内では神経構築に相互作用が発揮されていることを示している。これらの結果は化学物質不耐性、本態性多種化学物質過敏状態、さらにはオピオイド鎮痛剤の疼痛療法の臨床的応用の機構の理解するために有用と思われる。

第四章 サイトカイン、慢性疲労症候群、および疾病行動

サイトカインと慢性疲労症候群

Cytokines and chronic fatigue syndrome

R Patarca

慢性疲労症候群患者は免疫系の活性化が認められる。すなわち、cytotoxic T cell を含めた活性 T リンパ球数増加、そして循環サイトカインレベルの上昇である。とはいえ、慢性疲労症候群患者の免疫細胞機能の情報は貧しいもので、natural killer 細胞細胞毒性 (NKCC) の低値、マイトゲンに対する培養リンパ球反応の欠乏、そして時に IgG1 と IgG3 の欠乏が最も多い免疫グロブリンの欠乏がしばしば認められという程度である。いわゆる T ヘルパー細胞 type2 や、炎症起因性サイトカインの増加を示すという慢性疲労症候群の免疫異常は、一時的であったり、また潜在性のウイルスや細菌感染症による身体的および精神的機能障害の原因や結果であったりする。これら因子の相互作用が緩和と悪化を繰り返す本症の恒久化に関係しているのかもしれない。ヘルパー T 細胞 type2 の優位は湾岸戦争症候群患者に認められている。また本態性多種化学物質過敏状態のような関連疾患でも認められるかもしれない。この視点からの治療への介入法は、サイトカインを好ましい状態に、そして免疫系を望ましい状態に導くこととなる。

炎症のメディエーターおよびそれらの睡眠との相互作用

慢性疲労症候群やそれと関係する疾患に対する関連性

Mediators of inflammation and their interaction with sleep

Relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions

JA Mullington, D Hinze-Selch, T Pollmaecher

ヒトでは、一次的な防衛機能の活性化は非 REM 睡眠の質の増加や減少が生じる。そしてそれは初期の免疫機能の活性化の程度による。ある種の炎症性サイトカインの軽度の上昇はヒトの実験的睡眠欠乏で認められ、さらに、精神科的治療薬で中枢神経作動性の clozapine、これは免疫調整機能を有することが知られているが、この投薬の継続とともに、サイトカインの軽度の上昇が認められる。TNF- α やその可溶性受容体、そして IL-6 のようなサイトカインは末梢にも中枢神経系にも存在し、末梢の免疫刺激と中枢神経系に仲介される行動や、睡眠、眠気そして疲労のような感じとリンクしている。慢性疲労症候群では生じている衰弱するほどの疲労や、それと関連してくる疾患はサイトカインの変動と関係しているかもしれない。

生理的睡眠の調整におけるサイトカインの役割

The role of cytokines in physiological sleep regulation

JM Krueger, F Obal Jr, J Fang, T Kubota, P Taishi

種々な成長因子(Gfs)が睡眠の調整の連携している。これらの成長因子は神経活動の反応して生成され、その作られた神経回路の中での入出力の関係に影響して、その局所の状況を左右していると考えられている。これらの Gfs は神経シナプシスの効果に影響している。最近同定された睡眠の調整に連携しているすべての Gfs はまたシナプシスの可塑性に連携している。これらの物質のうちで、睡眠調節に関係していることが最も研究されているのは、IL-1 (interleukin-1 α) と TNF (tumor necrosis factor) である。IL-1 や TNF の注射はノンレム睡眠を増強する。IL-1 または TNF のどちらを抑制しても、自然の睡眠を障害し、また睡眠欠乏後の睡眠のリバウンドを抑制する。IL-1 および TNF の内部産生の刺激はノンレム睡眠を増強する。IL-1 および TNF 脳内レベルは睡眠傾向と関連している。例えば、睡眠欠乏後にはこれらのレベルが増大している。IL-1 および TNF は睡眠を調整している複雑な生化学的なカスケード反応の一部である。カスケード反応の流れの中には、NO、成長ホルモン放出ホルモン、神経成長因子、核因子カッパ B、そして多分アデノシンやプロスタグランディンも含まれている。IL-1 および TNF の効果を調整している内因性の物質としては、IL-4、IL-10、そして IL-13 のような抗炎症性サイトカインが含まれている。IL-1 および TNF の活性を変動させ得る臨床的な条件としては睡眠の変化を伴ってくるが、その例としては感染性疾患や睡眠時無呼吸を上げることができる。睡眠の生化学的調整知識が進歩すれば、睡眠問題はさらによく理解され、多くの臨床症状も改善され得るであろう。

サイトカインにより誘発される疾病行動：機構と連携

Cytokine-induced sickness behavior: Mechanisms and implication

R Dantzer

疾病行動 (sickness behavior) とは感染症の経過中に病気になっている患者に起きる一連の同調してくる行動の変化を意味している。分子レベルで見れば、この変化は IL-1 (interleukin-1) や TNF- α (tumor necrosis factor alpha) のような炎症性のサイトカインの脳への影響によるものである。末梢で放出されたサイトカインは、炎症の起きている部分を支配している求心神経線維の速い伝達経路を介して脳に働く。また遅い伝達経路としては、脈絡叢や脳室周囲の部位から生じて、脳実質に大量にサイトカインが拡散される経路がある。行動的なレベルで見れば、疾病行動とは感染病原菌と戦う組織を認識する中枢神経の動機付け状態の表現として考えられ得る。疾病の動機付けの状態は他の動機付けと干渉しあい、そして過敏性獲得とか古典的な条件付けといわれるような非免疫的な刺激に反応することが知られてきている。とはいえ、この疾病の動機付けの状態の可塑性に関する機構に関してはいまだ分かっていない。

化学物質不耐性と関連した症状の説明可能な機構

Potential mechanisms in chemical intolerance and related condition

DJ Clauw

化学物質不耐性の症状はそれのみの孤立した症状としても起きるが、しばしば他の疼痛、疲労、記憶障害などの慢性症状と一緒に起きてくる。このため、個々人にしばしば起きるこの多彩な症状は、多種類化学物質過敏症、線維筋痛症、慢性疲労症候群、そして湾岸戦争症候群のような種々の慢性の多くの症状を抱えた症候群として定義されてきた。これら症候群の研究を集めてみると、これら症状を引き起こす何らかの統一した機構が存在していることが示唆される。種々な方面からの研究結果は、自律神経系、および視床下部・下垂体系のような非常に多くの遠心性神経経路の機能異常がある範囲のこれら患者にあることを示している。多数の感覚器刺激に対して「不快の閾値」が低いという、感覚情報処理の異常についての証拠が最も多数集まっているといえる。これら疾患の発症や慢性化に精神的な、また行動的な因子が重要な役割を果たしていることが知られている。痛覚研究の分野では、症状の発現に身体と精神との間に緊密な関係があることが知られている。すでに確立している方法や新しい方法により、警戒や期待のような精神因子が線維筋痛症のほとんどの患者では小さな役割しか果たしていないこと、そして感覚器の刺激性が精神的な意味でなく身体的な意味で増大していることが明快に示されている。これらの研究はさらに多くの感覚器について推し進め、またもっと多数の患者を対照に推し進める必要がある。とはいえ、もし症状のみを基盤とした考え方でなく、例えば化学物質暴露を避けたがるというような行動によってこの疾患を定義しようとすると、精神的な関与が非常に大きく評価されるようになる可能性があることには注意しておいた方がよい。

第五章 生理的ストレスと神経内分泌軸

視床下部□下垂体□副腎軸におけるガス状神経伝達物質の役割

Role of gaseous neurotransmitters in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis

C Rivier

一酸化窒素 (NO) は、脳、特に神経内分泌機能に重要な役割を演じる不安定なガスである。NO は正中隆起 下垂体軸内では脳内と反対の効果を発揮することを示した。即ち、[前炎症性サイトカインやバソプレッシン (VP) の全身投与にみられる] 血行性シグナルに対する ACTH の反応は抑制する。脳室内投与では、血液 脳関門により脳内に留まり、NO は視床下部ペプチドである副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) や VP の合成を促進する。神経終末からペプチドが放出され、視床下部の室旁核を活性化する (例えば緩やかな避けることの出来ない フットショックの様な) 刺激が動物に負荷されると、NO はその 2 つの効果のバランスを取り、ACTH の放出に関わる。我々は、ラットを用いた実験で、以下のことを提唱する。弱いショックの少なくとも初期では、NO と VP との相互作用に依存して ACTH の放出が起る (この作用は、NO 形成を阻害する薬剤により促進される)。より強いショックでは、NO と視床下部との相互作用により ACTH の放出が起る (すなわち、NO 形成を阻害する薬剤により抑制される)。

海馬の可塑性：慢性的なストレスに対する適応と Allostatic Load

Plasticity of the Hippocampus: Adaptation to chronic stress and allostatic load.

Bruce S. McEwen

海馬は記述的および空間的記憶にとって重要な部位で、慢性的な痛みの認知に関係している。海馬体は、発作や虚血や頭部外傷などに対して非常に脆弱性をもち、日内リズムや慢性ストレスの時に分泌される副腎グルココルチコイドの影響に対して特に感受性がある。副腎ステロイドは短期間においては適応の効果を持つが、ストレスが繰り返されたり HPA 軸の調節がうまくいかない機能不全があるような時には病的状態に陥る。そのような状況下において障害を与えるようなグルココルチコイドの作用は Allostatic Load と呼ばれてきた。それは副作用に対する体の適応障害に関係している。副腎ステロイドは、海馬においては防御的でもあり障害を与えるものでもある。副腎ステロイドは、海馬の神経細胞の興奮を二相性に調節し、高いレベルのグルココルチコイドや重篤な急性ストレスは、可逆的に記述的記憶を障害する。海馬は構造的な可塑性をも示し、歯状回において引き続き起こる neurogenesis、CA1 領域でエストロゲンのコントロール下でおこるシナプス生成、そして繰り返されるストレスや外来性のグルココルチコイドによって起こる CA3 領域の樹状突起リモデリングがそれに該当する。3 つの構造的可塑性すべてにおいて、ステロイドホルモンと興奮性アミノ酸が共に働く。グルココルチコイドとストレスは、歯状回においては neurogenesis を抑制する。それらはまた、虚血や発作によっておこる障害を増強する。さらに高齢ラットの海馬では、急性ストレスの間に放出される興奮性アミノ酸レベルが非常に高く長く続く。我々の作業仮説では、連続ストレスに反応する構造的可塑性は適応や防御という反応で始まるが、そのキーマディエータの調節による非平衡が解決さ

れなければ障害となる。いろいろな種類の Allostatic Load によってもたらされる海馬の形態的な再構築は、記憶機能に関係する海馬の関与を変え、それはおそらく慢性痛覚の認知において重要な役割をすると考えられる。

第六章 神経の条件付け

臭いに対する反応での学習された症状：多種類化学物質過敏症についての学習の関与

Acquiring symptoms in response to odors: A learning perspective on multiple chemical sensitivity

O van den Bergh, S Devriese, W Winters, H Veulemans, B Nemery, P Ellen, K van de Woestijne

本論文では多種類化学物質過敏症の症状の有力な説明として、学習の関与を論議する。臨床的な証拠は少なく、またあっても科学的ではあまりない。実験的なモデルが確実な結果を提示している。炭酸ガス濃度の高い空気呼吸を条件付けでない呼吸ガスとし、それに無害な有臭物質を含むガスを条件付けのガスとして、数呼吸すると、有臭ガスでのみ自覚症状が誘発され、呼吸の状態が変化する。また、精神的な心象が自覚症状の引き金を引く条件付け刺激となり得る。学習効果は反応の偏見 (bias) や s 条件付けられた興奮により説明出来るものではない。臭いと炭酸ガスの吸入との関係を知っているという認識と重複しない基礎的な連想的な過程が存在しているように思われる。学習して身についた症状は新しい臭いに拡がり、さらにパプロフの消失過程で消滅しえるかもしれない。臨床的な所見と一致して、神経過敏な人や、神経病的な人は臭いに反応する際に、より敏感になりやすい。学習の関与を考えると、認識 - 行動学的治療の技術が臨床例に有用な結果をもたらすと思われる。本項ではさらに学習の機構の重要な役割に関する種々な批判や未解決な疑問をあわせて議論した。

嗅覚と文脈的刺激に対する情動反応のパプロフ様条件付け

- 化学物質不耐性の発生と発現のための有力なモデル

Pavlovian Conditioning of Emotional Responses to Olfactory and Contextual Stimuli.

A Potential Model for the Development and Expression of Chemical Intolerance.

Tim Otto and Nicholas D. Giardino

ヒトにおける化学物質不耐性(CI)は病因論的にはほとんど理解されていない現象の一つである。これは、おそらく、患者間では、あるいは同じ患者でも様々な因子により影響を受けているためと思われる。幾つかのケースでは、CIの発生はパプロフの条件付けに類似の過程に部分的にはあるが依存しているらしい。すなわち、ある物質に対する強い症状の発現は嗅覚と文脈的刺激に対する古典的条件付けの反映であると指摘されている。この論文では、動物実験で示された、嗅覚と文脈的条件付けとの有力な因果関係を述べ、さらにヒトにおけるCIの発生と発現について言及する。また、最近の研究の進展によりこれらの条件付けに関わる学習反応を司る脳の部位について詳細な記載がある。そこで、特に、嗅覚と文脈的刺激に対する恐怖条件付けには扁桃体と嗅脳溝周囲皮質が関わっているとい

う最近の研究をレビューする。

ポスター論文

末梢作用性コリンエステラ - ゼ阻害剤の中樞神経系への効果： ストレス、遺伝的素因との相互作用

Central Nervous System Effects from A peripherally acting cholinesterase inhibiting agent: Interaction with stressor **Genetics**

Kevin D. Beck, Guanping Zhu, Dawn Beldowicz, Francis X. Brennan, John E. Ottenweller, Roberta L. Moldow, and Richard J. Servatius

多くの薬剤はある特定の作用部位を持つように開発される。しかしながら、生理学（遺伝）的な個体差により、あるいは環境条件によって生理学的に個体に変化（化学的感受性の増大など）することにより、作用部位の分布が変異する場合がある。末梢作用型コリンエステラ - ゼ阻害剤である Pyridostigmine bromide (PB) は、遺伝的素因および環境条件の違いに基づいて異なった作用発現部位を示す化合物とみなされている。疫学研究では、湾岸戦争時に PB 注射によって薬効が遷延するのを経験したヒト個体の一部が、PB に対して過剰な反応を見せるヒト表現型と似た遺伝的素因を持っている可能性について示されている。ストレス状態を引き起こし、急性もしくは持続性の生理学的変化をもたらす環境状況が、薬物作用部位の分布を変える可能性を示す他の研究もある。PB の作用部位の順応的变化に関する基礎的研究では、ストレス状態にある個体に PB を注射するとその作用部位が変化することが示されている。以下に示すのは、PB の行動学的・生理学的作用に関する二つの仮説（個体差の関与、および環境ストレスの役割）を検証した一連の研究を短く要約したものである。

臭い負荷呼吸器学習試験における臭いに対する反応の症状の学習効果

A symptom learning in response to odors in a single odor respiratory learning paradigm

W Winter, S Devriese, P Eelen, H Veulemans, B Nemery, O van den Bergh

多種類化学物質過敏症発症の説明中で、古典的な条件付け (conditioning) が提唱されており、その説明付けが正しいことが実験的にも積み重ねられてきている。その実験的な方法はほとんどが、条件付けとしての臭い刺激と、条件付けでない負荷としての CO₂ 高濃度 (例えば 7.5% 濃度) の呼吸気体条件により行われている。この作業条件での研究法は、有毒物質暴露の効果や、臭いのある環境でしばしば見られる過換気 (ストレス誘引のものであるが) の状態を模擬したものである。この実験計画では、臭いに対して症状の増加が認められている。本実験では 50 名の精神科新入医局員を対象に 2 分間 10 呼吸の負荷試験を行った。臭いの型としてアンモニアと niaouli の 2 種類を、実験的および明かな対照なしの 4 型の負荷試験を行った。空気での試行では差が認められなかった。一方 CO₂ 混入での試行では、症状の増加が認められた。これらの結果を論議、考察した結果、予測的なヒントとして臭いを目立たせる処置はすべて臭いの条件付けの可能性を高めるかも知れず、また、それが 1 種類の臭いの例でも起こり得ることが考えられた。

化学物質不耐性患者の深い皮質下（大脳辺縁系を含む）の代謝亢進：ヒト PET の研究

Deep subcortical(including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: Human PET studies

G Heuser, JC Wu

神経中毒的な傷害は記憶、認識機能、共同運動、バランス、また行動に障害をもたらすことが知られている。さらに患者は化学物質に対して過敏性を獲得することもある。化学物質に対する反応には広範囲のものがあり、苛立ちや、パニック障害を含めた非合理的な行動を伴った情緒的な不安定性までである。Bell、Sorg 等は大脳辺縁系の関与を示唆しているが、その際にはキンドリング（閾値以下の刺激でも繰り返した刺激で反応を引き起こすこと——訳者注）を伴い、上記反応の機構を説明可能のものである。7名の成人患者を PET で検査した。これら患者は有機溶媒、殺虫剤や各種神経毒暴露後に発症し慢性の経過をたどっている患者である。PET には F-18 deoxyglucose を使用した。性、年齢をマッチさせた健常者のデータと比較した。大脳皮質の多くの部分で有意な代謝低下が認められた。過去の SPECT による大脳皮質血流障害の結果と一致するものである。一方扁桃核を含めた大脳辺縁系やその近傍では代謝亢進が証明された。代謝亢進は小脳、視領野、さらには下方の脳幹にも及んでいた。代謝亢進は発作を意味し、片縁系の発作はパニック発作を意味している。結論として、化学物質不耐性の患者の行動学異常や認識力の異常のような臨床症状は前記の所見で説明出来るということである。われわれの PET の所見は 1999 年に報告したが、印刷はしていない。化学物質不耐性の他の側面は、化学物質暴露が肥満細胞を活性化し、極端な場合には mastocytosis を引き起こすことは、これまでのわれわれの過去の所見で説明できるであろう。

本態性多種化学物質過敏症・慢性疲労症候群・心的外傷ストレスの共通の病因に関係する、一酸化窒素、ペルオキシナイトライト上昇機序

Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder.

Martin L. Pall and James D. Satterlee

MCS や化学物質不耐性において、多くの証拠が一酸化窒素や酸化体や、おそらくペルオキシナイトライトとの関与を示唆している。以前慢性疲労症候群でいわれてきた正のフィードバック機構により、いくつかの報告されている特質だけでなく、MCS (CI) の慢性的な特徴を説明できるであろう。以前に Miller は、「我々は新たな疾病理論の出発点に立っているのだろうか。」と問いかけたが、今回の研究で、一酸化窒素、ペルオキシナイトライト上昇機序は、新たな疾病の枠組みから成る機序であるという可能性を高めていると思われ、その問いに答えるものなのかもしれない。