

令和元年5月27日現在

機関番号：74329

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09116

研究課題名(和文) 化学物質に対する非特異的な過敏状態の解明とその改善方法に関する研究

研究課題名(英文) Non-specific physical symptoms in multiple chemical sensitivity: an intervention study on the physiological status and the improvement.

研究代表者

内山 巖雄(Uchiyama, Iwao)

公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター・その他部局等・研究員(移行)

研究者番号：20151897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ベースライン調査として、化学物質過敏症の患者群10名および性別と年齢を患者群と一致させた健常者群9名に対し、においスティックによる臭い負荷を行い、負荷時および負荷前後の前頭前皮質の脳血流状態を近赤外光脳機能イメージング装置で計測した。また上記検査と同時に末梢動脈血酸素飽和度、自律神経状態をモニタリングして計測データを得た。その後の1年間のうちの約2ヶ月半、これらの患者群のうち6名に対してLカルニチンを投与、1名は酸素療法を試み、3名は非介入群とし、同様の嗅覚負荷検査等を実施した。その結果、総じて化学物質過敏状態について、明白な改善はみられなかったが、比較的症状が重い一部では改善傾向がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学物質過敏症は、その疾患概念や診断指針、症状等の改善方法が明確でなく病態も未解明な部分が多い。本研究では、臭い負荷時における末梢組織における酸素の取り込み状態や自律神経系の動きに着目し、脳血流変化を同時に評価したうえで、組織内の細胞への酸素の取り込みを活性化させる効果を有するLカルニチンや運動療法等による酸素状態や過敏状態の改善効果を客観的に検証した。その結果、総じて介入群に大きな改善効果はみられなかったが、症状が比較的重い一部の患者では改善傾向がみられたことから、末梢組織における酸素の取り込み状態の改善が症状改善に寄与する可能性と、今後のさらなる研究の必要性を示唆することができた。

研究成果の概要(英文)：As a baseline study, we investigated the regional cerebral blood flow (rCBF) in the prefrontal area using near-infrared spectroscopic (NIRS) imaging, the peripheral arterial blood oxygen saturation (SpO₂) level, and autonomic nervous activity during olfactory stimulation with some odorants in ten patients with MCS and nine controls. After one year, six patients were treated with L-carnitine administration, one patient was treated with exercise therapy, and three patients were not treated as a non-intervention group. As the results, the significant improvements in their physiological parameters were not found in the intervention group overall. However, slight improvement tendencies were found in some patients with their severe symptoms. Further study on the intervention effects appropriate for the level of the physical symptoms in multiple chemical sensitivity is required.

研究分野：臨床環境医学

キーワード：化学物質過敏症 臭い 脳血流 酸素 自律神経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化学物質過敏症は、最初にある程度の量の化学物質に曝露されるか、低濃度の化学物質に長期間反復曝露されて一旦過敏状態になると、その後極めて微量の同系統の化学物質に対しても過敏症状をきたす病態とされている。しかしながら、未だに化学物質との因果関係や発生機序については未解明な部分が多い。

化学物質に対して過敏な状態にあるものは、健常者に比べて臭いに対する過敏状態を引き起こしているものが多くみられ、さまざまな臭いに対して敏感に反応する。本研究者は、この状態に着目し、既往の研究等で使用されてきた機能的磁気共鳴画像法(fMRI)と比べ、検査対象者への身体的及び精神的負担が少なく、より簡便な脳機能検査法である近赤外分光法(fNIRS)を用い、臭い負荷に対する前頭前皮質の脳血流(酸素化Hb)変化(大脳皮質の神経活動)を比較したところ、化学物質過敏症有訴者ではこの領域で有意に脳血流が強く反応することを明らかにしてきた。スウェーデン等欧州の研究者らも、外的ストレスに対する大脳辺縁系を介した作用機序に着目しており、臭い負荷等外的ストレスに対する脳の反応と各種症状との関係に関するさらなる研究が必要であると考えられる。

本研究者は、最近の研究において、臭い負荷時における末梢動脈血酸素飽和度をモニタリングしたところ、症例群では健常者群と比較してサチュレーションのベースの上昇や臭い負荷後の回復の遅れが観察された。これらの変化は正常値の範囲内であり、臨床的に意義のあるものではないが、症例群は臭い負荷時に体の組織中への酸素の取り込みが弱く十分供給されていない可能性があり、頭痛やめまい、手足のしびれ等の症状に結びついている可能性が考えられる。既往の報告でも、化学物質過敏症有訴者は末梢静脈血で酸素分圧の低下がみられることが報告されており、実際に、化学物質過敏症患者を診療する医療機関では、酸素療法等が対症療法的に行われている。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの結果を踏まえ、特に酸素の取り込み状態に着目し、臭い負荷時の脳血流変化と末梢組織における酸素状態の関係をより明確化し、組織内の細胞への酸素の取り込みを活性化させる効果を有するサプリメントや運動療法等による酸素状態や過敏状態の改善効果を客観的に検証する。

3. 研究の方法

初年度にベースライン調査として、化学物質過敏症の患者群と健常者群に対して、臭い負荷による脳血流と末梢血酸素状態および自律神経活動の状態を評価した。その後の1年間のうちの後半の約2ヶ月半の間、Lカルニチン投与、運動療法、非介入の条件を患者群に対して実施した。そして、同様の嗅覚負荷検査等を実施し、介入等の効果を評価した。

研究実施にあたっては、公益財団法人レイ・パストゥール医学研究センター(LPC.18)と医療法人社団医聖会百万遍クリニック(倫HB28-2)の倫理審査委員会で承認を得て実施した。

4. 研究成果

初年度において、公益財団法人レイ・パストゥール医学研究センターに隣接する医療法人社団医聖会百万遍クリニックの外来患者のうち、本研究への参加に同意していただいた患者群10名に対して、嗅覚負荷検査を実施した。また、患者群と性別と年齢を一致させた健常者群9名に対して同様の検査を実施した。

本研究では、化学物質過敏症有訴者と健常者に対して、においスティック(第一薬品産業株式会社製)による臭い負荷を行い、負荷時および負荷前後の前頭前皮質の脳血流状態(OxyHb、DeoxyHb、TotalHb)を近赤外光脳機能イメージング装置(株式会社島津製作所社製LABNIRS)で計測した。また上記検査と同時に末梢動脈血酸素飽和度、自律神経状態をモニタリングして計測データを得た。次年度は、これらの患者群のうち、6名に対してLカルニチンを約2ヶ月半服用していただき、1名は酸素療法を試み、3名は非介入群とし、同様の嗅覚負荷検査を実施した。そしてLカルニチン服用と運動療法による介入効果として、介入による脳機能、末梢組織の酸素状態、自律神経活動への影響や化学物質過敏状態との関係を評価した。解析の結果、Lカルニチン服用による血中カルニチン濃度は服用量に応じて服用前より適正に上昇したが、総じて化学物質過敏状態については、運動療法を適用したものを含めて、脳機能評価、自律神経機能評価、末梢動脈血酸素飽和度において明白な改善はみられなかった。ただし、化学物質過敏状態が比較的重い一部の患者においては、改善傾向がみられたことから、化学物質過敏状態によっては、カルニチンによる症状改善が見込まれる可能性があることから、今後の詳細な研究が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9件)

Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, Yoshikawa T, Sakabe K. Association of odor thresholds and responses in cerebral blood flow of the prefrontal area during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity. PLoS ONE 2016;11(12):e0168006. doi:10.1371/journal.pone.0168006. (査

読有)

東 賢一. 脳科学的見地からみた化学物質過敏症. アレルギーの臨床. Vol.36(6), pp. 21-25, 2016. (査読無、依頼有)

Sakabe K, Kimura M, Terayama H, Tsunoda M, Kiyajima E, Takano H, Azuma K, Mizukoshi A, Matsuda T, Mori C, Miyata M, Ishikawa S, Aizawa Y. Chemical Sensitivity-The Frontier of Diagnosis and Treatment. 臨床環境医学. Vol. 25, No. 2, pp. 49-54, 2016.

(査読有)

東 賢一. 本態性環境不耐症 いわゆる化学物質過敏症の疾病概念・疫学・病態解明について. PASKEN JOURNAL. No. 26-29, pp. 26-34, 2017. (査読無、依頼有)

東 賢一. 室内環境汚染による健康リスクと今後の課題. 臨床環境医学. Vol. 26, No. 2, pp. 82-86, 2017. (査読有)

内山巖雄. 化学物質過敏症. 日本医師会雑誌. Vol. 146, pp. 264-266, 2017. (査読無、依頼有)

東 賢一. シックハウス(室内空気汚染)問題に関する国内での取り組みについて. ビルと環境. 第161号, pp. 51-55, 2018. (査読無、依頼有)

萬羽郁子, 東 賢一, 東 実千代, 谷川真理, 内山巖雄. 化学物質過敏症患者の嗅覚知覚に関する検討. におい・かおり環境学会誌. Vol 50, No.1, pp. 27-39, 2019. (査読有)

東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. 室内環境. Vol. 22, No. 2, 印刷中, 2019. (査読有)

[学会発表](計 7件)

東 賢一, 内山巖雄, 谷川真理, 東 実千代, 萬羽郁子, 高野裕久, 吉川敏一, 坂部 貢. 化学物質過敏症有訴者に対する匂い刺激が脳血流と末梢血酸素飽和度に及ぼす影響. 第86回日本衛生学会(於 旭川市民文化会館, 旭川市), 2016年5月11-13日.

内山巖雄. わが国の環境汚染と健康被害 - 補償行政から未然防止へ -. 第25回日本臨床環境医学会学術集会(於 郡山商工会議所, 郡山市), 2016年6月17日.(招待講演)

東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. 第25回日本臨床環境医学会学術集会(於 郡山商工会議所, 郡山市), 2016年6月17日.(招待講演)

東 賢一. 健康リスク学から見た現状と今後の展望 人の健康の保護と持続可能な発展. 第26回日本臨床環境医学会学術集会市民公開講座(於 東海大学高輪キャンパス), 2017年6月25日.(招待講演)

Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, Yoshikawa T, Sakabe K. Effects of olfactory stimulus by odor on cerebral blood flow and peripheral blood oxygen levels in multiple chemical sensitivity. The 32nd International Congress on Occupational Health, Dublin, Ireland, 2018年4月29日-5月4日.(招待講演)

東 賢一. 脳科学的見地からみた環境過敏症. 第27回日本臨床環境医学会学術集会シンポジウム(於 三重大学環境・科学情報館, 津市), 2018年7月7日.(招待講演)

東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. 平成30年度室内環境学会学術大会環境過敏症分科会セミナー(於 東京工業大学大岡山キャンパス), 2018年12月6日.(招待講演)

[図書](計 1件)

内山巖雄. 診断と治療社, 環境による健康リスク(日本医師会生涯教育シリーズ), 2017, 368.

6. 研究組織

(1)研究分担者

谷川 真理(Tanigawa Mari)

公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター・臨床免疫機能研究室・室長

研究者番号: 5 0 2 9 1 0 1 8

(2)研究分担者

東 賢一(Azuma Kenichi)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号: 8 0 4 6 9 2 4 6

(3)研究分担者

東 実千代(Azuma Michiyo)

畿央大学・健康科学部・教授

研究者番号: 1 0 3 1 4 5 2 7

(4)研究分担者

萬羽 郁子 (Bamba Ikuko)
東京学芸大学・教育学部・講師
研究者番号：20465470

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。