

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09287

研究課題名（和文）化学物質過敏症に対する漢方薬による根治療法の開発と機序の解明

研究課題名（英文）Development of radical treatment with kampo medicine for multiple chemical sensitivity and elucidation of mechanism

研究代表者

大澤 稔 (Ohsawa, Minoru)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：60790631

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：化学物質過敏症患者（CS患者、n=8）の主症状である“頭痛”を主軸とした症状改善の方法として五苓散を見出した。CS患者の五苓散投与前後で診断・重症度問診票（QEESI）の各項目（Q1-Q5）の変化を調べたところ、Q3（症状）について有意減少を確認した（ $p=0.016$ ）。また未治療のCS患者と頭痛を持つ非患者（Non-CS患者、n=20）との間で比較したところQ1（化学物質不耐性）とQ2（その他の物質不耐性）Q3（症状）Q5（日常生活支障）でそれぞれ前者が有意に高値であった。水滯スコアもCS患者の五苓散投与前後ならびに、Non-CS患者比較で前者が有意に高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学物質過敏症（CS）は環境中にある微量な化学物質の曝露で日常生活に支障を来すレベルで自律神経様・アレルギー様症状を引き起こす疾病概念であり、これまでの主な治療法の報告は化学物質から回避という受動的なもののみであった。本研究では能動的な治療法の開発を模索した。その結果、治療の主軸となる“頭痛”には五苓散が有効であり診断ならびに重症度問診票であるQEESIの点数からも軽快が期待できることが分かった。本疾患の症状特性から類似症状（多（不定）愁訴）の更年期症候群患者に潜む可能性も高く、疑われた場合は早急に五苓散を用いることで社会的損失を免れると考えられた。

研究成果の概要（英文）：We found goreisan to improve symptoms centered on "headache," which is the main symptom of multiple chemical sensitivity patients (CS patients, n = 8). When we examined the changes in each item (Q1 to Q5) of the diagnosis/severity questionnaire (QEESI) before and after the administration of goreisan in CS patients, a significant decrease was confirmed in Q3 (symptoms) ($p = 0.016$). In addition, when comparing untreated CS patients and non-CS patients with headaches (Non-CS patients, n = 20), the former was significantly higher in Q1 (chemical intolerance), Q2 (other substance intolerance), Q3 (symptoms), Q5 (disturbance of daily life). The fluid retention score was also significantly higher in the former before and after administration of goreisan in CS patients and in comparison with Non-CS patients.

研究分野：東洋医学

キーワード：化学物質過敏症（CS） 根治療法開発 漢方薬 QEESI問診票 多（不定）愁訴 CSとNon-CS患者の違い

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

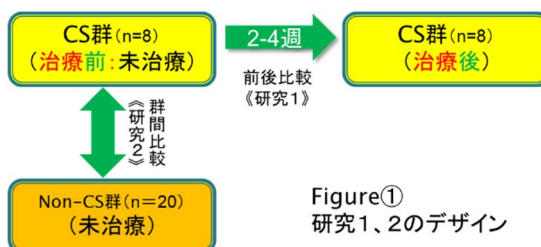
「化学物質過敏症」は「特定の化学物質に接触し続けることにより後にわずかなその化学物質に接触するだけで、頭痛などの様々な症状に悩まされる疾患」であり、病態としてアレルギー症状と自律神経症状を併せ持つ。本疾患の有病率は日本で推計 600 万人(5.8%)と報告されており、就学や就労困難となり生活の質を著しく損なうことから社会的問題となっている。現在のところ、治療法は原因物質回避と対症療法であり根治療法は存在しない。しかしながら、申請者らは本疾患に対して漢方治療が奏功し、根治できた症例を複数経験しており、漢方的知見と適切な漢方薬の選択により新たな根治療法を開発可能と考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は漢方薬による「化学物質過敏症」の根治療法を開発することである。また更年期不定愁訴患者との違いを見つけることにも主眼を置いた。

3. 研究の方法

研究全体の立案に基づき倫理申請を東北大学病院倫理委員会に申請を行った (Figure)。倫理申請承認後、疑い患者のリクルートのため、本研究対象疾患の特徴と本研究の趣旨をまとめた情報を、東北大学病院漢方内科外来、婦人科女性漢方・健康外来に掲示した。また通常外来診療内でも不定愁訴の症例の中に紛れている対象患者を常にピックアップすることを心がけ、研究の趣旨を説明しその都度同意を得た。「化学物質過敏症」の確定診断については、本疾患の原因として塗料やインクに含まれる多種の揮発物質、排気ガス、殺虫剤、芳香剤などが挙げられるが、原因物質をまとめたスクリーニングシートを作成 (生活環境と健康に関する調査票《生活環境と健康研究会：代表北條祥子》を元に作成) し、また米国コンセンサス 1999 も参考に確定診断をつけた。結果 8 名の患者をリクルートした (CS 群)。その患者について漢方を専門とする申請者並びに研究分担者により漢方的診断方法である寒熱や気血水の分類を用いて漢方診断を確定し、これに基づいて漢方薬を選択したが、8 名全員に“水滯”の徴候を認めたため、この 8 名には五苓散エキスを投与した。8 名に共通する症状に頭痛があり、この五苓散エキスには“頭痛”の効能もあるため倫理的にも問題ないとされた。女性の場合の月経周期を鑑み観察期間は 2~4 週とした。



Figure①
研究1, 2のデザイン

【研究 1】五苓散エキス投与前後で既出の調査票で点数化し、その効果を確認した。また婦人科女性漢方・健康外来で同世代の更年期症候群 (化学物質過敏症と類似な愁訴を持つ) の患者 20 名 (Non-CS 群) をコントロール群として同様のスクリーニングシートを用いて症状を点数化、

【研究 2】Non-CS 群と五苓散エキス投与前の CS 群とで群間比較し統計学的に評価した。【研究 3】寺澤の気虚、気鬱、気逆、血虚、瘀血、水滯の各スコアを計算し、患者特性を調査した。なおデータ解析は CS 群投与前 vs Non-CS 群については Wilcoxon 順位和検定、CS 群 (五苓散エキス投与前後差) については Wilcoxon 符号付き順位検定を施行した (有意水準 $p < 0.05$)。なお解析は WDB 臨床研究株式会社に依頼し中立性を担保した。

4. 研究成果

【研究 1】《結果》Q1 化学物質曝露による反応 (化学物質不耐性) では、CS 群に対して、車の排ガス、タバコの煙、殺虫剤ほか、ガソリン臭、ペンキ・シンナー、消臭剤・漂白剤ほか、特定の香水・芳香剤ほか、コールターールやアスファルト臭、マニキュア・除去剤ほか、新しい絨毯・新車の臭、の各項目について五苓散エキス投与前後で有意に改善した項目は無かった。

Q2 その他の物質に対する反応では CS 群に対して、塩素消毒水を飲んだとき、特定の食物 (卵・牛乳、小麦・・・) を食べたとき、食べないと体調不良となる特別な食べ物を食べないでいるとき、食後、一定時間気持ち悪い、コーヒー、紅茶などカフェインを含むものを摂ると気持ち悪くなる、逆に を取らないと気持ち悪くなる、少量のビール、ワインの様な軽いアルコール飲料で気持ち悪くなる、皮膚に触れるもの (繊維もの、メタルの装飾品など) による反応、医療用物質 (抗生物質、麻酔薬、鎮痛薬・・・など) を使ったとき、アレルギーを起こす生物的なもの (樹木、草、花粉、ハウスダスト・・・) によるぜんそく、鼻炎、蕁麻疹ほか、の各項目について五苓散エキス投与前後で有意に改善した項目は無かった。

Q3 症状では CS 群に対して、筋肉・関節痛、けいれんほか (筋・関節・骨) 眼の刺激、やける感じ、しみる感じほか (粘膜・呼吸器) 動悸、不整脈、胸の不安感ほか (心・循環) お腹の痛み、胃けいれん、膨満感ほか (胃腸) 集中力、記憶力ほか (認識) 緊張しすぎ、あ

がりやすい、判断力の低下（情緒）、めまい、立ちくらみなどの平衡覚の不調ほか（神経・末梢神経）、頭痛、頭の圧迫感ほか（頭部）、発疹、じんま疹ほか（皮膚）、外陰部のかゆみ・または痛み、排尿困難ほか（泌尿器・生殖器）の各項目について五苓散エキス投与前後で胃腸（ $p=0.0313$ ）、神経・末梢神経（ $p=0.0156$ ）の症状において有意差を認めた。

Q4 はマスクング（日常的に少しずつ微量の化学物質を取り込んでいると、最初は症状が出にくくなる《=マスクングされる》が、一旦症状が出始めると、今まで可能であった喫煙やカフェイン・アルコールなどを摂取すると症状が出てしまうため、回避せざるを得なくなること）に関する質問でCS群に対しては、週1回以上の喫煙、アルコール飲料を週1回以上摂る、コーヒー計飲料を週1回以上摂る、香水、ヘアスプレーほか、週1回以上使用、過去数年以來に殺虫剤、防かび処理を家や職場で行う、最近、仕事や趣味で週1回以上化学物質やガス・煙にさらされた、あなた以外にいつも喫煙する人が家族や同居人にいる、家で燃焼したガスが部屋の中に出るガスストーブや石油ファンヒーターを使用している、洗濯時に柔軟剤を使用、ステロイド剤、鎮痛剤、抗うつ剤、精神安定剤、睡眠薬などいずれかを使っている、の各項目において五苓散エキス投与前後でマスクング行動に有意な変化は認めなかった。

Q5 日常生活の支障とその程度ではCS群に対して、毎日の食事が支障なく摂れますか、支障なく毎日職場・学校に通えますか、新しい家電・調度品を支障なく使えますか、着ると皮膚がかゆい・湿疹が出るなど、衣類による師匠がありますか、遠方への旅行や日常のドライブに支障はありますか、化粧品や政官財の使用に支障はありますか、支障なく集会やレストランなどへの外出や、人と交わる社会的活動に参加できますか、支障なく趣味やスポーツなど気晴らしの行為ができますか、支障なく配偶者など家族とコミュニケーションが取れますか、支障なく家事労働ができますか、の各項目について五苓散エキス投与前後で有意に改善した項目は無かった。

《考察》化学物質過敏症における誘発物質（Q1：～、Q2：～、Q5：～）については、“曝露物質”個々について「この物質に対する過敏反応は止める」という特別な物質の存在はない可能性が示唆された。このことはこのスクリーニングシートに記された曝露物質に留まらず、ありとあらゆる空气中に漂う化学物質が化学物質過敏症誘発原因となり得る、すなわち“個々の化学物質からの曝露回避（化学物質を避けた暮らし）”では患者状態の改善に見通しが立たないことを意味した。そこでどんな曝露物質と対峙したとしても、症状を改善させる薬物を見つけなければならないことになる。経験的にその薬物が五苓散エキスであった（Altern Ther Health Med. 2021 May;27(3):54-58）。そこで症状ベースでみたQ3：～について、五苓散エキスは胃腸症状と、神経・末梢神経症状を改善したことは特筆に値する。特に含まれる“頭痛”については、もうひとつの本邦の診断基準である（石川らによる化学物質過敏症の診断基準（1999））にも記されている主症状のひとつであり、今回のCS群の患者8名も全員頭痛ないしは頭重を訴えていた。残りの五苓散エキスで有意な改善を示さなかった症状についても個々では異なるが柴胡剤というグループのエキス剤を併用すると改善傾向を認めたが、症例が少ないため結論としては避けておきたい。この五苓散エキス（+柴胡剤エキス）で症状改善（曝露耐性を得た）減量できた患者が数名居ることから、最終的にはこの組み合わせで化学物質過敏症への根治療法の第一歩に繋がると考えている。なおQ4：～については投与後2～4週で変化を出すのは流石に期間が短すぎて差が出なかったものと思われた。

【研究2】《結果》Q1について、五苓散エキス投与前のCS群とNon-CS群患者との間で比較すると、（ $p=0.0001$ ）（ $p=0.0016$ ）（ $p=0.0001$ ）（ $p=0.0016$ ）（ $p=0.0009$ ）（ $p=0.0004$ ）（ $p=0.0011$ ）（ $p=0.0001$ ）（ $p=0.0008$ ）（ $p=0.0012$ ）と全ての項目で有意差を認めた。

Q2について同様に、（ $p=0.0187$ ）（ $p=0.0035$ ）（ $p=0.0205$ ）（ $p=0.0003$ ）（ $p=0.0016$ ）（ $p=0.0009$ ）で有意差を認めた。

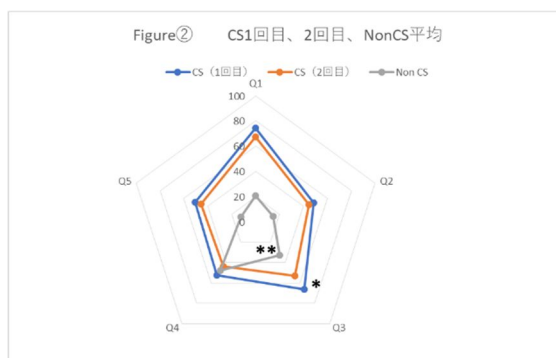
Q3について同様に、（ $p=0.0005$ ）（ $p=0.0057$ ）（ $p=0.0109$ ）（ $p=0.0072$ ）（ $p=0.0032$ ）（ $p=0.0285$ ）で有意差を認めた。

Q4について同様に、（ $p=0.0263$ ）（ $p=0.0029$ ）で有意差を認めた。

Q5について同様に、（ $p=0.0002$ ）（ $p=0.0019$ ）（ $p=0.0119$ ）（ $p=0.0012$ ）（ $p=0.0094$ ）（ $p=0.0149$ ）（ $p=0.0096$ ）（ $p=0.0428$ ）

で有意差を認めた。

《考察》Q1～Q5において、CS群とNon-CS群とで有意差の出た項目がこれだけ多いと言うことは、症状が多彩（いわゆる多・不定愁訴）なことは似ていても、明らかに異なる母集団であることが分かった。このことは、化学物質過敏症とは気付かず外来受診をする（例えば）更年期障害患者の中にCS患者が含まれていることを意味し、外来で今回用いたスクリーニングシートを用いてCS患者をピックアップし、適切な対応をすることが



望まれる。なお Figure は、CS 群においては五苓散エキス投与前後（それぞれ 1 回目、2 回目と表記）と Non-CS 群の平均値をプロットしたレーダーチャートである。Q3（症状）において、五苓散エキス投与により有意差をもって症状は低下（* $p=0.0156$ ）し、Non-CS 群との比較でも大きく有意差があったことを示すものである（** $p=0.0041$ ）。

【研究 3】《結果》CS 群に対して、気血水スコア（寺澤）を用いて患者特性を数値化したところ、気鬱、気逆、血虚、水滯の各スコアについて、各々（ $p=0.0391$ ）（ $p=0.0078$ ）（ $p=0.0391$ ）（ $p=0.0078$ ）の有意水準で、五苓散エキス投与前後で低下した。また五苓散エキス投与前の CS 群と Non-CS 群患者との間で同様に数値化したところ、水滯スコアのみ有意差を認めた（ $p=0.018$ ）。

《考察》化学物過敏症患者において、気鬱、気逆、血虚、水滯による症状が、症状並びにスコア的にも五苓散エキス投与で改善されることが分かった。ただ一般更年期障害患者との有意差は無かったことから、一般の更年期障害患者も気鬱、気逆、血虚、水滯の病態は潜在化していることが示唆された。また気虚と瘀血は CS 群、また五苓散エキス投与前の CS 群と Non-CS 群との間で有意差が無かったことから、化学物質過敏症に特化した病態では無いことが分かった。一方で水滯は CS 群における五苓散投与前後の有意な改善のみならず、Non-CS 群との間でも大きな有意差が出ていた（それぞれ、 $p=0.0078$ 、 $p=0.0180$ ）。つまり化学物質過敏症患者は、一般更年期障害患者が持つ水滯以上に、より重症な水滯を抱えやすいことが示唆された。その証のひとつとして五苓散エキス投与が有益であり、本研究の更なる発展により化学物質過敏症の根本療法への道筋が今後立つものと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 大澤稔	4. 巻 38
2. 論文標題 化学物質過敏症に対する医科としての今後の展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 57,62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大澤稔
2. 発表標題 化学物質過敏症に対する治療法の開発～治療効果から至適漢方薬を探る～
3. 学会等名 第28回日本臨床環境医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大澤稔
2. 発表標題 化学物質過敏症に対する漢方治療の開発について
3. 学会等名 第70回日本東洋医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大澤稔
2. 発表標題 化学物質過敏症に対する治療経験～漢方薬の応用について～
3. 学会等名 第27回日本臨床環境医学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	菊地 章子 (Kikuchi Akiko) (00400325)	東北大学・医学系研究科・講師 (11301)	
研究分担者	沼田 健裕 (Numata Takehiro) (20748678)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	
研究分担者	金子 聡一郎 (Kaneko Soichiro) (60749266)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	
研究分担者	高山 真 (Takayama Shin) (80579954)	東北大学・大学病院・准教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------