

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：74329

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10439

研究課題名(和文) 化学物質への非特異的過敏状態に関する脳の神経活動の評価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: evaluation of the neural activity in brain and the improvement

研究代表者

内山 巖雄 (Iwao, Uchiyama)

公益財団法人イ・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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：患者群と健常者群に対して嗅覚負荷検査(fNIRS検査、SPEM検査)、嗅覚検査、生活・心理調査を実施し、1年後には同じ集団に対してその経過をSPEM検査等で評価した。SPEM検査では患者群の状態を継続して高い品質で表現できる可能性が示唆され、さらなるデータの解析中である。においの評価結果では、メントールでは患者群がより不快側に、にんにくでは健常者がより快側に変化し、においの種類による傾向に違いがみられ、においの認知が特異的である可能性が示唆された。認知行動療法のプロトコル作成に向けて、約1700名を対象に、化学物質過敏症と心理面に関してWebを用いたアンケート調査を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学物質に対する過敏状態の解明においては、脳機能イメージングを用いた評価に主眼がおかれていた。しかし、化学物質過敏症の診療における客観的な検査方法が確立されていない現状を踏まえれば、簡易的な検査方法に関する研究が必須となる。本研究は、臭い負荷によるfNIRSの研究で得られた知見をもとに、嫌悪刺激応答に関わると考えられる臭い負荷SPEM検査との関係を把握し、化学物質過敏状態の解明とともに、簡易的な検査法の開発に寄与する基礎データを得るとともに、脳における記憶や認知に着目した評価を行う。本研究で得られる成果に対しては、学術的な進歩とともに、診療技術の向上に対する医学的貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：Olfactory stimulation test with some odorants in patients with MCS and healthy controls was conducted using near-infrared spectroscopic (NIRS) imaging and smooth pursuit eye movement (SPEM) measurement. Olfactory test and questionnaire survey on the living and psychological status were also conducted. SPEM measurement, olfactory test, and questionnaire survey were followed one year. The result suggested that SPEM test could describe the continued MCS status at high quality. Olfactory test suggested that patients with MCS felt more discomfort in menthol, while controls felt more comfort in garlic. The result suggested that MCS has specific olfactory cognition compared with controls. Web-based questionnaire survey was conducted to approximately 1,700 people, including person with MCS status, for developing a protocol of cognitive behavioral therapy (CBT).

研究分野：衛生・公衆衛生学

キーワード：化学物質過敏症 臭い ストレス応答 認知 行動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化学物質に対して過敏な状態(いわゆる化学物質過敏症)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。この状態に着目し、これまでの研究においては、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機能的近赤外分光法(fNIRS)を用いて臭い負荷に対する前頭前皮質の脳血流変化(大脳皮質の神経活動)を比較したところ、化学物質過敏症患者では、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。近年、北欧の研究者らによっても、外的ストレスに対する大脳辺縁系を介した作用機序が着目されており、このことに関する研究は進歩してきた。

一方、化学物質過敏状態の簡易補助検査法としては、無負荷状態における滑動性追従眼球運動(SPEM)測定装置を用いた神経眼科的検査が臨床現場で用いられてきた。但し、眼球運動の追従性に対する異常は発達障害や感情障害、健常者では疲労時や集中困難時等、化学物質過敏状態ではないものでも観察されるため、この方法だけでは化学物質過敏状態を高い感度や特異度で識別できない。しかしながら、随意的な眼球運動に関与する大脳の領域は前頭前皮質の前頭眼窩野にもあり、サルの実験では嫌悪刺激への応答がみられ、中枢からの刺激が眼球運動に関わる。従って、臭い負荷時の脳の神経活動と滑動性追従眼球運動との関係が明らかになれば、化学物質過敏状態の作用機序の解明に寄与するとともに、臭い負荷 SPEM 検査が化学物質過敏状態の簡易検査法として有用となる可能性がある。

2. 研究の目的

化学物質への過敏状態に関しては、過去の曝露時における脳への認知や記憶が重要であり、その後の曝露による臭いのトップダウン処理から大脳辺縁系を通じてさまざまな症状が出現すると考えられる。これまでの研究は fMRI、SPECT、fNIRS 等の脳機能イメージングが主体であり、脳における機能評価に主眼がおかれていた。しかし、化学物質過敏症を診療する医療機関が全国に散在するにも関わらず、客観的な検査方法が確立されていない現状を踏まえれば、簡易検査法に関する研究が必須となる。本研究は、臭い負荷による fNIRS の研究で得られた知見をもとに、嫌悪刺激応答に関わると考えられる臭い負荷 SPEM 検査との関係を把握し、化学物質過敏状態の作用機序の解明と、簡易検査法に寄与する基礎データを得る。また、脳における認知や記憶に着目し、認知(行動)療法等の効果を検討するために、そのプロトコル作成に向けた基礎的な調査を行う。

3. 研究の方法

初年度においては、化学物質過敏症患者の外来診療を行っている医療法人悠仁会百万遍クリニックで患者群をリクルートし、患者群と年齢と性別を一致させた健常者群を被験者募集代行会社でリクルートした。それぞれの群に対して、OSIT-J(第一薬品産業株式会社製)のにおいスティックを用いて臭い負荷試験(fNIRS 検査、SPEM 検査)を実施した。また、あわせて同じにおいスティックを用いて嗅覚検査を実施した。加えて、環境過敏、自律神経系の知覚、感情や不安、ストレス、ライフイベント等に関して生活・心理調査票を配布して日常生活の状態を調査した。次年度においては、初年度と同様の試験を SPEM 検査、嗅覚検査、生活・心理調査票で行い、1年後の経過を追跡した。最終年度は、認知(行動)療法等のプロトコルを検討するために、化学物質過敏症と心理面に関して化学物質過敏症を呈するものを含む一般集団に対して質問紙調査を実施した。

4. 研究成果

初年度においては、患者群9名と健常者群8名に対して嗅覚負荷検査、嗅覚検査、生活・心理調査を実施した。嗅覚負荷検査では、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 Light NIRS)で計測し、同時に SPEM 検査を実施した。次年度は、1年後の追跡調査として、SPEM による嗅覚負荷検査、嗅覚検査、生活・心理調査を患者群8名(内新規1名)、性別と年齢を患者群と一致させた健常者群10名(内新規4名)に対して実施した。調査結果はまだ解析中であるが、追跡調査の一部を解析したところ、眼球運動検査の結果がほぼ同様となっており、本検査が患者群の状態を継続して高い品質で表現できる可能性が示唆された。においの評価の結果、多くのにおいについて快・不快度また容認度のいずれかで有意差がみられ、患者群は健常者に比べてより不快側で容認度が低かった。但し、臭気強度については違いがみられなかった。また、メントールとにんにくの快・不快度に交互作用がみられ、メントールでは患者群がより不快側に、にんにくでは健常者がより快側に变化し、被験者群とにおいの種類によってその傾向に違いがみられた。そのため、患者群では、においの認知が特異的である可能性が示唆された。その他、最終年度において、認知行動療法のプロトコル作成に向けて、約1700名を対象に、化学物質過敏症と心理面に関して Web を用いたアンケート調査を実施した。Web 調査の結果については、現在解析中であ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 東 賢一	4. 巻 33
2. 論文標題 職域におけるオフィスの室内環境に関連する症状とそのリスク要因：いわゆるシックビルディング症候群	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産業医学レビュー	6. 最初と最後の頁 263-278
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.34354/ohpf.rev.33.3_263	査読の有無 有
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 東 賢一
2. 発表標題 室内空気環境対策総論 - 室内環境における健康リスク要因とその対策について -
3. 学会等名 第32回日本産業衛生学会全国協議会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 萬羽郁子、東 賢一、東実千代、水越厚史、谷川真理、内山巖雄
2. 発表標題 化学物質過敏症患者の嗅覚特性：同定能力とにおいの種類の告知がにおい評価に及ぼす影響
3. 学会等名 第30回日本臨床環境医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 萬羽郁子、東 賢一、東 実千代、水越厚史、谷川真理、内山巖雄
2. 発表標題 化学物質過敏症患者の嗅覚同定能力に関する特性
3. 学会等名 2021年室内環境学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 東 賢一 (分担執筆)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針 2023年版 [デスク判]	

1. 著者名 東 賢一 (分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 三共出版	5. 総ページ数 218
3. 書名 新版 生活健康科学 (第2版)	

〔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	谷川 真理 (Tanigawa Mari) (50291018)	公益財団法人レイ・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) (74329)	
研究分担者	東 賢一 (Azuma Kenichi) (80469246)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	
研究分担者	東 実千代 (Azuma Mchiyo) (10314527)	畿央大学・健康科学部・教授 (34605)	

6. 研究組織（つづき）

	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	青野 明子 (Aono Akiko) (70368398)	大阪国際大学・人間科学部・教授 (34429)	
研究分担者	萬羽 郁子 (Bamba Ikuko) (20465470)	東京学芸大学・教育学部・准教授 (12604)	

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