

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号：74329

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590568

研究課題名（和文） 化学物質過敏症の病態解明と疾患概念の確立に関する基礎的研究

研究課題名（英文） Fundamental study on pathologic conditions of multiple chemical sensitivity

研究代表者

内山 巖雄（IWAU UCHIYAMA）

財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター・上席研究員

研究者番号：20151897

研究成果の概要（和文）：医療法人社団医聖会百万遍クリニック・シックハウス外来の化学物質過敏症患者を対象に、居住環境調査、免疫機能評価、臭い物質による嗅覚負荷評価を実施した。その結果、症例群では自然免疫系の機能が高めであるにも関わらず、Th2 優位の傾向はみられなかった。居住環境調査の結果、症例群では室内空気中の化学物質濃度が抑制されており、清浄な室内環境で日常生活を行うよう心掛けていることがうかがえた。嗅覚負荷評価では、症例群は前頭前皮質において臭い刺激に対して脳の活動が活発化した。化学物質過敏症患者では、臭い刺激に対して嗅神経系が過剰に反応しやすくなっていること、免疫機能に変化がみられることなどの特徴を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We investigated indoor environmental quality, immunological status, and response to olfactory stimulus regarding patients with Multiple Chemical Sensitivity (MCS) in Hyakumanben clinic “Sick house outpatient”. MCS patients lived at very clean indoor environmental spaces in their houses. The immunological status of MCS is not Th2 dominant and different from allergy. Prefrontal cortex (PFC) area of MCS patients activated by olfactory stimuli. The excess responses of PFC to odorous substances, specific changes of immune system were indicated as characteristics of MCS.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2012年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・衛生学

キーワード：化学物質過敏症・シックハウス・ストレス・免疫学・環境

1. 研究開始当初の背景

【医学的および社会的背景】

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、あるいは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く、医学上原因不明の病態 (Medically Unexplained Diseases) とされている。

本研究の代表者（内山）らが化学物質過敏症をスクリーニングする目的で、米国で開発された Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) という調査票をもとに日本で実態調査を行ったところ、回答を得た 2851 人の成人のうち、0.74% が化学物質に過敏な状態と判定されており、このような過敏状態にある一般住民が少なからず存在する実態が明らかになっている。国民生活センターや化学製品 PL 相談センターに寄せられる健康危害やクレーム情報によると、化学物質過敏症を訴える事例が引き続き報告されている。また、平成 21 年度版の医師国家試験の出題範囲には、化学物質過敏症が新たに採用された。さらに、2009 年 10 月 1 日からは、カルテや診療報酬明細書(レセプト)に記載するための病名リストに化学物質過敏症が登録され、「詳細不明の物質の毒作用」に分類された。

従って、早急に化学物質過敏症の病態を解明し、その疾患概念や診断指針を明確にする必要がある。

【病態解明に関する学術的背景】

化学物質過敏症の病態解明については、磁気共鳴映像法(MRI)を用いた脳の画像解析や遺伝子型を調査した研究がなされており、脳シグナルの強度や遺伝子型の相違などが報告されている。オーストラリアでは、2008 年 11 月に、化学物質過敏症に関して総合的にレビューを行った報告書が保健高齢省(DHA)から公表されている。その中で、免疫系の障害に関する研究の必要性が提唱されている。

一方、化学物質過敏症は、このような生物学的な違いのみならず、心理的な影響の関与も疑われている。この点については、本研究の分担者（高野）によると、抗うつ剤が有効に症状低減に作用する場合も見受けられている。

デンマークでは、環境省による資金援助のもと、2006 年に化学物質過敏症研究センター（以下、デンマーク MCS センター）が設置され、病態解明や疫学調査に関する研究が進められている。本研究のメンバー（内山、東）は、昨年このセンターを訪問し、化学物質過敏症に関するさまざまな情報交換を行った。このセンターでは、生物学的メカニズム及び心理的な側面から化学物質過敏症の研究を進めている。

従って、化学物質過敏症の病態解明については、これら両方の側面から総合的に研究することが重要である。

2. 研究の目的

本研究では、このような社会的および学術的背景を踏まえて、化学物質過敏症を訴える患者の病態解明に着目し、生物学的メカニズ

ムや精神的な問題に関わる場所を整理し、それぞれがどのように寄与しているか、あるいはそれらをどのように見極めるかについて検討を行う。

3. 研究の方法

本研究の代表者（内山）が担当医を務める医療法人社団医聖会百万遍クリニック・シックハウス外来の患者 19 名、外部リクルートで協力を得た健常者 23 名の合計 42 名に対して、(1)免疫機能の評価、(2)嗅覚負荷試験による脳血流の評価、(3)質問票を用いた心理検査を実施した。初年度は、このうち患者群 10 名、健常者 10 名に対して、(4)尿中微量化学物質評価と居住環境の実態調査を実施した。

嗅覚負荷試験では、匂いカードを閉眼で 10 秒間鼻の前に提示し、前頭前野の脳皮質の血流変化を近赤外分光法（島津製作所社製 OMM-3000）で 42 チャンネル同時計測した。

4. 研究成果

(1)免疫機能評価

症例群では NK 細胞活性が有意に高く、リンパ球サブセットでも NK と NKT の割合が高かった。また INF- α 産生能も良い値にあることから、症例群では自然免疫系の機能が高めであることが示唆された。また、症例群では、IL-2、IL-13、GM-CSF の産生能が有意に低かったが、IL-4 や IL-5 の産生能も症例群で低い傾向にあることから、症例群ではむしろ炎症性サイトカイン、特に Th2 タイプのサイトカイン産生が低めであることが示唆された。

IL-4、IL-5、IL-10 などの血中サイトカインの結果も踏まえると、症例群で Th2 優位の傾向はみられなかった。

(2)嗅覚負荷試験による前頭前野の反応

化学物質過敏症有訴者及び健常者のうち、投薬を行っているもの、喫煙者、基礎疾患を有するものを除外し、実験当日の体調や化学物質に対する感受性の調査結果を考慮して症例群と対照群を比較した。

測定値の標準化値を前頭葉領域 42 チャンネルでマッピングしたところ、症例群では匂いカード提示で眼窩前頭領域における脳の活動が対照群よりも活発化した。しかしコントロール（匂い提示なし）の提示では、いずれの群でも前頭葉領域における脳の活動は活発化しなかった。

5 名の追跡評価では、標準化値の低下がみられたものがあり、全体的にこの間の主治医の所見とほぼ同様の傾向であった。

(3)心理調査

化学物質過敏症有訴者では、健常者群と比較して、自律神経系の知覚、否定的感情、感

情同定困難のスコアが有意に高かった。

(4) 室内及び個人曝露状況

患者群の尿中からは、メチルエチルケトンなど、厚生労働省が指針値を策定していない化学物質が検出された。

居住環境調査の結果、症例群では室内空気中の化学物質濃度が抑制されており、清浄な室内環境で日常生活を行うよう心掛けていることがうかがえた。

以上の結果より、化学物質過敏症患者は、前頭前皮質の領域の活動が匂い提示によって活発化しており、匂いによる負荷に対して嗅神経系が過剰に反応しやすくなっている可能性が示唆された。また、同じ患者の追跡評価でも、嗅覚負荷試験での検査値の変化と主治医の所見の傾向がほぼ同様となり、本法による客観的な検査の可能性が示唆された。

症例群の免疫反応において、自然免疫系の機能が高めであるにも関わらず、Th2 タイプのサイトカイン産生が低めであったことから、症例群の免疫状態は、アレルギーとは異なっていることを示唆している。今後はさらに、生体内の恒常性のバランスの変化や、ライフイベントや生活歴などを含めて調査を進める必要がある。

前頭前皮質は、認識、記憶、自律神経系との関わりが報告されている。この領域が臭い刺激で活発化することは、刺激のトップダウンによって、自律神経系の知覚、感情、各臓器に対するさまざまな症状を起こしていることが考えられ、心理調査でもその兆候が認められた。

本研究では、臭い刺激による脳の活動の変化や、免疫機能の変化において、既往の研究ではみられなかった化学物質過敏症の特徴を明らかにすることができた。今後は、これらの機能や活動への影響について、さらに調査を進め、化学物質過敏症の病態学的意義を明らかにしていく予定である。また、近赤外分光法を用いた嗅覚負荷試験は、化学物質過敏症の特徴を客観的にあらわすことができる可能性が示唆された。今後は、非侵襲で簡易的な検査法としての条件を研究することにより、化学物質過敏症の診断・検査法の確立に貢献できると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① 東 賢一、内山巖雄：化学物質過敏症の実態について—全国規模の調査と臨床の現場から—。AROMA RESEARCH, 査読なし, No. 54, pp. 107-110, 2013.

[学会発表] (計4件)

- ① 東 賢一、内山巖雄、高野裕久、谷川真理、東 実千代、萬羽郁子、井上正雄、四方田聡、吉川敏一：化学物質過敏症有訴者に対する匂いによる嗅覚刺激が脳血流変化に及ぼす影響。第82回日本衛生学会(於京都大学吉田キャンパス), 2012年3月25-26日。
- ② 東 賢一、内山巖雄、高野裕久、谷川真理、宇野賀津子、広瀬 恢、鍵 直樹、吉川敏一：化学物質過敏症有訴者の免疫機能評価と居住環境調査。第21回日本臨床環境医学会学術集会(於新潟県南魚沼市民会館), 2012年6月1-2日。
- ③ Tanigawa M, Azuma K, Uno K, Azuma M, Banba I, Takano H, Uchiyama I: Profiles of immunological function tests among patients with the so-called multiple chemical sensitivity. 第41回日本免疫学会学術集会(於神戸国際会議場), 2012年12月5-7日。
- ④ 東 賢一、内山巖雄、高野裕久、谷川真理、東 実千代、萬羽郁子、井上正雄、四方田聡、吉川敏一：化学物質過敏症有訴者に対する匂いによる嗅覚刺激が脳血流変化に及ぼす影響(その2)。第83回日本衛生学会(於金沢大学鶴間・宝町キャンパス), 2013年3月25日。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内山 巖雄 (UCHIYAMA IWAO)

財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター・シックハウス医科学研究室・上席研究員

研究者番号：20151897

(2) 研究分担者

吉川 敏一 (Yoshikawa Toshikazu)

京都府立医科大学・学長

研究者番号：60128725

(3) 研究分担者

高野 裕久 (Takano Hirohisa)

京都大学大学院工学研究科・教授

研究者番号：60281698

(4) 研究分担者

谷川 真理 (Tanigawa Mari)

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：50291018

(5) 研究分担者

東 賢一 (Azuma Kenichi)

近畿大学医学部・講師

研究者番号：80469246

(6) 研究分担者

村山 留美子 (Murayama Rumiko)

京都大学大学院工学研究科・助教

研究者番号：20280761

(7)研究協力者

東 実千代 (Azuma Michiyo)

畿央大学健康科学部・准教授

研究者番号：10314527

(8)研究協力者

萬羽 郁子 (Banba Ikuko)

近畿大学医学部・助教

研究者番号：20465470