

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 9 月 23 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25340050

研究課題名(和文)「化学物質過敏症」を訴える集団における微量化学物質影響のリアルタイムモニタリング

研究課題名(英文) In-situ Real-Time Monitoring of Volatile Organic Compound Exposure for Patients with Multiple Chemical Sensitivity

研究代表者

坂部 貢 (SAKABE, Kou)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：70162302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：「いわゆる化学物質過敏症」患者を対象として、化学物質曝露と身体症状出現の相関性の有無について、自律神経機能の変動を主としてリアルタイム測定した。また、本症の主症状である「嗅覚過敏」の病態解析について、脳科学的な解析を行った。1) 総揮発性有機化合物(TVOC)変動と自律神経機能の変動は、統計学的に強く相関した。しかし、TVOCの変動と自覚症状については相関は認めなかった。2) 脳科学的解析では、嗅覚刺激による前頭前野の活動が、本症では対照群に比して活発化していることがわかった。本症は、化学物質の毒性学的影響というよりも、「臭い刺激」が契機となる、心身相関を主体とした状態であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：In-situ real-time monitoring of volatile organic compound (VOC) exposure and autonomic nervous function (ANSF) were conducted for eight multiple chemical sensitivity (MCS) patients. 1) VOC exposure, and ANSF seemed well related in some symptoms. Based on these characteristics, prevention measures of symptoms for each subject may be proposed. 2) We observed significant activations in the prefrontal cortex (PFC) during olfactory stimulation using several different odorants in patients with MCS by NIRS imaging. The study also included a subjective assessment of the physical and psychological status and of the perception of irritating and hedonic odors.

研究分野：環境生命医学

キーワード：化学物質過敏症 自律神経機能 揮発性有機化合物 条件づけ 嗅覚過敏 心身相関 不安障害 不定愁訴

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 日常を取り巻く生活環境因子の中でも、化学物質曝露は健康維持増進の観点から重要な問題となっている。例えばフタル酸エステル、ベンゾピレン、ビスフェノールA等の一部の化学物質と、多様な症状の誘発や増悪との関連性が専門家から指摘されており、いわゆる化学物質過敏症等の環境中の微量な化学物質による健康影響について、これまで以上に国民の関心が高まってきている。

しかし、このような環境中の微量な化学物質による健康影響については、健康影響を訴える集団は存在するものの、その病態や発症メカニズム等未解明な部分も多く、その科学的知見を基盤とした実態はよく分かっていない。

そこで健康資本への影響を明らかにし、医療政策のための情報を収集することは非常に有益と考えられている。

(2) 化学物質、特に微量健康影響を評価する場合、既存の中毒の概念との相違、共通点を明確にする必要がある。すなわち、微量化学物質の健康影響を、化学物質の「量反応関係」・「量影響関係」等、既存の毒性学的概念で説明できるのか、あるいはこの既存の関係では説明が困難であり、あらたな概念で説明する必要があるのか、という点が極めて重要である。また、微量化学物質曝露と精神疾患に関してその関連性について重要性が指摘されている。即ち、既存の精神疾患との類似性が指摘されている等が問題点としてあげられている。想定される原因化学物質と健康影響(症状)との間に客観的な因果関係が証明されず、それ故、一疾患単位として考えるべきなのか、あるいは病因を一元化して考えるべきなのかといった影響概念が定まらない状況にあるため、微量化学物質曝露と心身相関に関する情報は非常に重要な位置を占めることだと考えられている。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、いわゆる化学物質過敏症状を訴える集団において、日常生活の空気質の変動に対して自律神経機能がどのように応答するのかについてリアルタイムモニタ

リングを行うことにより、化学物質曝露と精神・身体症状出現の相関性の有無について、自律神経機能の変動を主として解析することを目的とした。(2) さらに、本症は「嗅覚過敏」を主体とすることから、脳科学的手法を用いてその病態に迫ることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 携帯型揮発性有機化合物(TVOC)連続モニター装置並びに自律神経機能を連続評価するためのホルター心電計を被験者に午前8時(起床時)~午後10時(就寝時)まで装着し、TVOCの変動並びに自律神経機能の変動(交感神経/副交感神経比)をモニタリングした。同時に、被験者に何らかの自覚症状が出現した場合には、その時間と場所を記入してもらった。

(2) 被験者に数種類の標準臭素(JIS規格)を嗅いでもらい、その間の脳活動について近赤外線酸素モニタリング装置(NIRS)及びfMRIを用いて評価した。

## 4. 研究成果

(1) 総揮発性有機化合物(TVOC)変動と自律神経機能のパワースペクトル解析結果(変動)は、統計学的に強く相関した。特にTVOCの変動率の大きなピークに一致して自律神経機能の変動が認められた。しかし、TVOCの大きな変動と自覚症状の出現に関しては、統計学的に有意差を有する相関性は認めなかった。

(2) NIRSによる解析では、症例群(化学物質過敏症有訴者)において、匂い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。眼窩前頭領域は、嗅覚刺激の高次中枢といわれているが、症例群は、この領域の活動が匂い提示によって活発化しており、臭いによる負荷に対して嗅覚中枢が過剰に反応しやすくなっていることが明らかになった。また、同じ被験者の追跡評価でも、嗅覚負荷試験での脳血流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。嗅覚刺激による前頭前野の活動が、本症では対照群に比して活発化していることがわかった。本症は、化学物質の毒性学的影響というよりも、「臭

い刺激」が契機となる、心身相関を主体とした状態であることがわかった。

(3) 心地よい匂いと不快な臭いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な臭いが安静時の脳活動に与える影響を調べた結果、不快条件で背外側前頭前野 (DLPFC) の活動が有意に高くなっていた。また fMRI 画像の各 voxel に存在する低周波数領域(0.01-0.1Hz) の信号を定量化した ALFF を用いて評価した場合、両側の前島皮質 (anterior insula) の活動が認められた。前島皮質は、痛みなどの情動反応と関連している領域であり、嫌いな臭いが有訴者の不快な持続的情動反応として生じていることが示唆された。

#### 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4件)

坂部 貢他：化学物質過敏症、免疫症候群 II、日本臨床、Vol.2、2015、pp. 458-461 査読あり

Atsushi Mizukoshi, Kazukiyo, Kumagai, Naomichi Yamamoto, Miyuki Noguchi, Kazuhiro Yoshiuchi, Hiroaki Kumano, Kou Sakabe and Yukio Yanagisawa:  
In-situ Real-Time Monitoring of Volatile Organic Compound Exposure and Heart Rate Variability for Patients with Multiple Chemical Sensitivity,  
Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, DOI:10.3390/ijerph121012 査読有

Kennichi Azuma, Iwao Uchiyama, Mari Tanigawa, Ikuko Bamba, Michiyo Azuma, Hirohisa Takano, Toshikazu Yoshikawa, Kou Sakabe: Assessment of cerebral blood flow in patient with multiple chemical sensitivity using NIRS-recovery after olfactory stimulation: a case-control study.  
Environ. Health Prev. Med. Vol.20, 2015, 185-194. DOI:10.1007/S12199-015-0448-4 査読有

Eriko MIYAJIMA, Masashi TSUNODA, Yumiko SUGIURA, Keika HOSHI,

Takamasa KIDO, Yasutoshi SAKAMOTO, Kou SAKABE, and Yoshiharu AIZAWA :

The Diagnosis of Sick House Syndrome: the Contribution of Diagnostic Criteria and Determination of Chemicals in an Indoor Environment, Tokai J Exp Clin Med., Vol. 40, No. 2, 2015, pp. 69-75 査読有

[学会発表](計7件)

宮島江里子、角田正史、杉浦由美子、坂部 貢：一般労働者・患者集団で化学物質過敏症が疑われる人の不耐性物質の検討 第89回日本産業衛生学会 2015年5月13日-16日 大阪府大阪市

坂部 貢：日常環境因子による健康影響 子どもの脳に対する影響を中心として 第58回日本小児神経学会学術集会 2015年5月28日-30日 大阪府大阪市

坂部 貢：化学物質過敏症 診断と治療の最前線 第24回日本臨牀環境医学会学術集会 2015年6月6日-7日 東京都港区

宮島江里子、角田正史、杉浦由美子、坂本 泰理、堀口兵剛、坂部 貢：一般集団における化学物質過敏症潜在の可能性と喫煙曝露を含めた化学物質曝露歴に関する研究 第24回日本臨牀環境医学会学術大会 2015年6月6日-7日 東京都港区

杉野雅浩、畑中 朋美、野瑛里奈、従二和彦、青山 謙一、内堀 雅博、太田 嘉英、今川 孝太郎、宮坂 宗男、坂部 貢、木村 穰：シックハウス症候群における NTE の役割に関する研究—フタル酸エステルの経皮吸収に及ぼす役割 II 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会 2015年12月1日-4日 兵庫県神戸市

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による嗅覚刺激が脳血流変化に及ぼす影響 - その3 - 第85回日本衛生学会学術総会 2015年3月26日-28日 和歌山県和歌山市

北條祥子、秋山一男、水城まさみ、宮田幹夫、石川 哲、坂部 貢、相澤好治、熊野宏昭：アレルギー疾患、シックハウス症候群、化学物質過敏症、電磁過敏症の相互関係

-QEESI 問診票を用いた症状、化学物質不  
耐性、日常生活障害の比較-  
第 23 回日本臨床環境医学会学術集会 2014  
年 6 月 14 日-15 日 京都府京都市

〔図書〕(計 1 件)

坂部 貢 他、医学書院、環境・職業性因子  
による疾患 最近の動向

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂部 貢 (SAKABE, Kou)  
東海大学・医学部医学科・教授  
研究者番号：70162302

### (2) 研究分担者

研究者番号：

### (3) 連携研究者

角田 正史 (TSUNODA, Masashi)  
北里大学・医学部医学科・准教授  
研究者番号：00271221

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

櫛田 尚樹 (KUNUGITA, Naoki)  
国立保健医療科学院・環境衛生部長  
研究者番号：90178020

立道 昌幸 (TATEMICH, Masayuki)  
東海大学医学部医学科・教授  
研究者番号：00318263

松田 哲也 (MATSUDA, Tetsuya)  
玉川大学脳科学研究所・教授  
研究者番号：30384720