

〔原 著〕

## 化学物質過敏症可能性例の検討

### —アレルギ—の観点から—

<sup>1)</sup>独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床環境医学センター

<sup>2)</sup>同 臨床研究センター

長谷川真紀<sup>1)</sup> 大友 守<sup>1)</sup> 三田晴久<sup>2)</sup> 秋山一男<sup>2)</sup>

【背景】“シックハウス症候群”は室内環境要因—アレルゲン、病原菌、揮発性化学物質など—によって惹起される健康被害と考えられているが、その病態、病因についてはまだ確立していない。また“シックハウス症候群”は微量の揮発性化学物質によって起こる化学物質過敏症と重なる部分が大きいと考えられる。

【方法】我々の施設を訪れた患者の中から、4つの仮のクライテリア（①化学物質への曝露歴、②多臓器の症状、③症状を説明するような他の疾患の除外、④慢性の症状）によって、化学物質過敏症の可能性例を選び出し、その臨床像を調べた。

【結果】130名余りの患者のうち、50名が可能性例と判定された。女性が38名、男性が12名、年齢は15歳から71歳であった。そのうち42名(84%)の患者がなんらかのアレルギー性疾患の既往、または合併を持っていた。これは本邦一般人口中のアレルギー疾患の有病率よりずっと大きい。アレルギー疾患の中ではアレルギー性鼻炎が最も多かった。総IgE値は比較的低値で32名(64%)が200IU/ml未満であった。抗ホルムアルデヒドIgE抗体が陽性の患者はいなかった。化学物質負荷試験後の末梢血ヒスタミン遊離反応では、reactivityもsensitivityも低下していた。

【結論】化学物質過敏症がアレルギー的機序によって惹起されるとは考えられないが、化学物質過敏症がアレルギー疾患を持っている患者に起こりやすい、またはアレルギー疾患を顕在化させる可能性が考えられた。

**Key words :** allergic rhinitis — multiple chemical sensitivity — sick house syndrome

はじめに

化学物質過敏症(multiple chemical sensitivity-MCS)は「大量の化学物質に曝露されたあと、あるいは長期間慢性的に化学物質に曝露されたあと、次の機会に通常では何ら影響のないごく低濃度の同種あるい

は多種類の化学物質に曝露されたとき、多臓器にわたって様々な不快な症状を呈する疾患」とされている<sup>1)</sup>。1999年のコンセンサス<sup>2)</sup>では①症状の再現性があること、②微量の化学物質に反応すること、③関連性のない多種類の化学物質に反応すること、④原因物質の除去で改善、または治癒すること、⑤慢性的状態であること、⑥症状が多臓器にまたがること、の6条件を満たすものとなっている。その症状は多臓器にわたる<sup>3)</sup>、不定愁訴に近く、様々な訴えを裏付ける客観的所見に乏しいため、診断に苦慮することが少なくない。化学物質過敏症がその大きな部分を占めると考えられるシックハウス症候群が近年社会問題化している。我々の施設には、国として医療面からの対策を取るため、化学物質過敏症を専門に診療する施設が作られた。施設内は化学的にクリーンな環境となっている。

Received : September 22, 2004

Accepted : February 9, 2005

**Abbreviations :** MCS mutiple chemical sensitivity ; VOC volatile organic compound ; QEESI Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory

長谷川真紀 : (独)国立病院機構相模原病院〔神奈川県相模原市桜台 18-1〕

E-mail : m-hasegawa@sagamihara-hosp.gr.jp

そこにおいて化学物質過敏症を疑われる患者を診療し始めてから2年半が経過したが、受診した患者のうち、化学物質過敏症の可能性があると考えられた患者のアレルギーのプロフィールを報告する。

## 方 法

1. 対象：当院臨床環境医学センターを受診した患者のうち、化学物質過敏症の可能性があると考えられた患者である。化学物質過敏症には石川らが提唱した診断クライテリア<sup>4)</sup>があるが、臨床検査が神経眼科的なものに偏っており、普通の医療機関でルーチンにできるものとは言い難い。そのため、我々は仮のクライテリアとして、以下の4条件を定め、この4条件を全て満たす例を可能性例とした。

①化学物質曝露の既往があること（家屋の新築、増改築、新しい家具の購入など、また職場や学校での同様の事態）

②症状が多臓器にわたること

③症状を説明するような他の疾患が除外できること

④慢性の症状であること

がその4条件である。喫煙者は③の条件に準ずるとして除外した。また希望する患者には化学物質負荷試験を施行した。

2. 化学物質負荷試験：化学物質負荷試験は化学物質過敏症を診断するための有力な手段であると考えられる。しかし国内でも負荷試験を施行できるクリーンルームをもった施設は数少なく、化学物質負荷試験のプロトコルも統一されたものはない。つまり、負荷物質に何をを使うか、負荷濃度は、負荷時間はどうか、アンマスキングの時間をどの程度とるか、そして何よりも何をもちて陽性と判定するかが決定されていない。我々はアンマスキングの時間を1時間とし、負荷物質はホルムアルデヒドを原則とし、負荷濃度は居住環境指針値の1/10から開始し、次いで1/2, 最高濃度でも指針値までとしている。負荷時間は各濃度10～15分であり、その時間内に症状の誘発がなければ次の濃度に移っている。負荷試験の前後で心電図、呼吸機能、ヒスタミン遊離反応を含む血液検査、イリスコーダーによる瞳孔反応検査を施行しているが、これらの客観的指標は有意の変化を示さないため、症状の誘発をもって陽性と判定している。負荷がブラインドではないため心因反応が除外できず、陽性と判定しても確

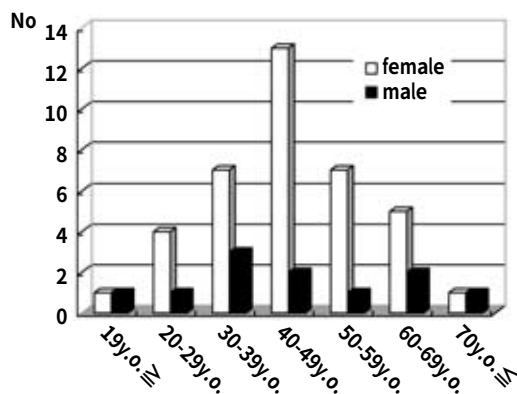


Fig. 1. The age distribution of possible cases of MCS.

定診断とはできないが、有力な根拠の一つと考えている。

3. ヒスタミン遊離試験：ヘパリン採血した血液(約10ml)に1/10量の4.5%デキストランを加えて室温で45分放置し、上層を分離して、400×g, 5分遠沈して白血球ペレットを得た。白血球ペレットを生理食塩水に懸濁し遠沈して洗浄した後、0.1%ヒト血清アルブミンを含むTyrode液に懸濁した。抗ヒトIgE抗体を0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 5μg/mlの濃度になるように加えて37℃, 40分間インキュベートし、上清に遊離されたヒスタミンをオートアナライザーで測定した。抗IgE抗体を添加していない場合のヒスタミンの自然遊離量を同時に測定し、次の式によりヒスタミン遊離率を計算した。

(抗IgE抗体によるヒスタミン遊離量－ヒスタミンの自然遊離量)×100/(全ヒスタミン量－ヒスタミンの自然遊離量)

4. 統計処理：負荷試験の前後でのヒスタミン遊離反応のreactivity(最大遊離率), sensitivity(50%遊離に必要な抗IgE抗体濃度)の有意差検定にはWilcoxon t testを使用した。

## 結 果

1. 平成14年4月から平成16年4月までの2年間に臨床環境医学センターを受診した患者は130名余であり、その中で上記4条件を満たし、可能性例と考えられたのは50名であった。女性38名(76%), 男性12

名 (24%) で、女性は 19 歳から 71 歳、平均 45.2 歳、男性は 15 歳から 70 歳、平均 42.8 歳であった (Fig. 1). 化学物質過敏症、あるいはシックハウス症候群に圧倒的に女性が多いのはこの疾患を診療している施設に共通することである<sup>5)</sup>.

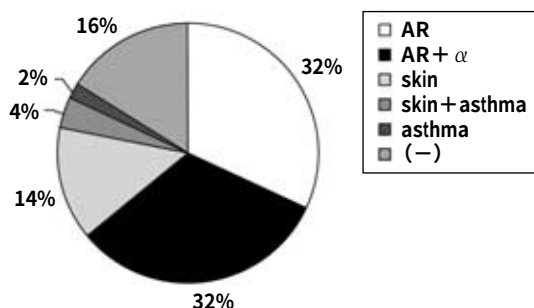


Fig. 2. Allergic complications in the possible cases of MCS. The most common allergic disease was allergic rhinitis.

AR : allergic rhinitis

α : allergic diseases other than allergic rhinitis.

skin : atopic dermatitis, urticaria, and/or eczema

(-) : no allergic diseases.

2. 50 名の可能性例のうち、42 名 (84%) に何らかのアレルギー疾患の既往、または合併をみた. 特にアレルギー性鼻炎 (花粉症を含む) が多く、アレルギー性鼻炎単独例が 16 名 (32%)、アレルギー性鼻炎 + α (アレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患) が 16 名 (32%) で 64% に上った. その他、皮膚アレルギー (ア

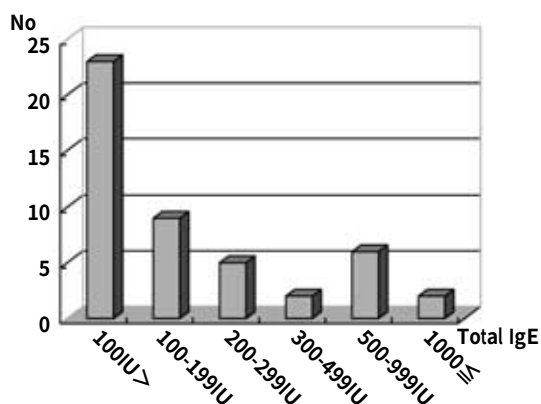
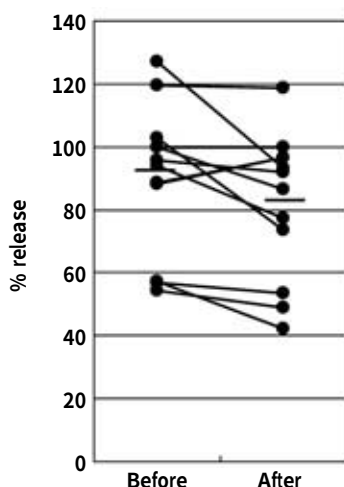


Fig. 3. Distribution of total IgE in the possible cases.

Peak histamine release (positive cases)



Peak histamine release (all cases)

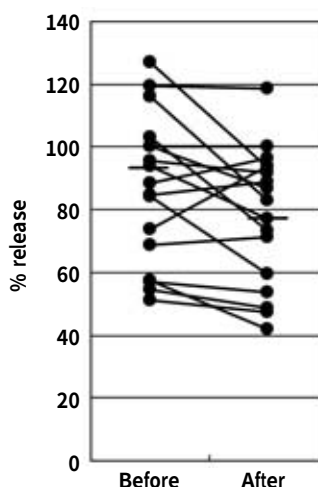


Fig. 4. Changes of maximum histamine release (reactivity) between before and after the provocation tests. The left panel shows the data from the patients who were positive in the chemical compound exposure provocation tests. The right panel shows the data from all patients who underwent provocation tests. Horizontal bars represent average values. Changes were not statistically significant.

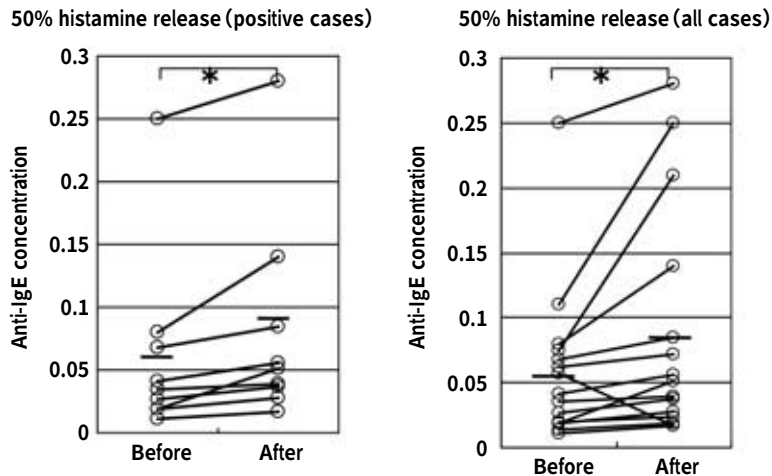


Fig. 5. Changes of 50% histamine release (sensitivity) between before and after the provocation tests. The left panel shows the data from the patients who were positive in the chemical compound exposure provocation tests. The right panel shows the data from all patients who underwent provocation tests. Horizontal bars represent average values.

\*  $p < 0.01$  (Wilcoxon t-test)

トピー性皮膚炎, 湿疹, じんま疹) 単独が 7 名 (14%) に認められた (Fig. 2). 総 IgE 値の分布は, 200IU/ml 未満が 32 名, 64% であり, アトピー性皮膚炎合併例に一部高値を示す患者がいたものの, 全体として高いわけではなかった (Fig. 3). 可能性例 50 名のうち, RAST 施行例は 31 例であり, 24 例が何らかのアレルゲンにクラス 2 以上の陽性を示した. 24 例全例がスギに対して陽性であり, その他, ハウスダスト・ダニ (HD・M) に対して 10 例, 他の花粉類 (ヒノキ, カモガヤ, ブタクサ) に対して陽性を示した患者も 7 例みられた. アレルギー性鼻炎合併例 32 例中 25 例が RAST を施行しており, 24 例がスギに陽性であり, スギに陰性例は 1 例のみであった.

3. 抗ホルムアルデヒド IgE 抗体が検出された例は無かった.

4. 負荷試験の前後でヒスタミン遊離試験を施行した結果を示す. reactivity (最大ヒスタミン遊離率) は負荷試験施行例全例 (19 例) では負荷前 87.6% (平均値, 以下同様), 負荷後 80.2% であり, 負荷試験陽性例 (12 例) では負荷前 90.4%, 負荷後 81.5% であった (Fig. 4). 負荷後に reactivity は下がる傾向を示したが統計的には有意ではなかった. sensitivity (50% ヒスタミン遊離に必要な anti-IgE 濃度) は全例 (15 例) で負

荷前 0.053 $\mu$ g/ml, 負荷後 0.088 $\mu$ g/ml であり, 陽性例 (9 例) で負荷前 0.061 $\mu$ g/ml, 負荷後 0.081 $\mu$ g/ml で, 有意に sensitivity が低下していた (Fig. 5). 症例数が sensitivity で減少しているのは, maximum release が 50% に達せず, 除外した例があったためである.

## 考 察

我々の施設の臨床環境医学センターには, 平成 14 年 4 月の開設以来, 2 年間に 130 名余りの新患患者が受診した. 当施設が国のシックハウス症候群対策の一環として設置されたこともあり, 受診した患者は自己診断, もしくは他の医療機関でシックハウス症候群を疑っている患者である. シックハウス症候群はしかし, 未だ疾患概念も確立していない. 医療面から問題にされることよりも先に社会問題化し, むしろ, 建築, 内装といった室内環境を作る業界において責任追及の矢面に立たされたこともあり, いろいろと対策が立てられた<sup>6)</sup>. また厚生労働省でも建築・内装材料に主にホルムアルデヒドの発散量を基準にして, 規制を掛けるようになった. しかし医療面からみると, “シックハウス症候群” という言葉は定義もはっきりしておらず,

極端に言うとその言葉を使用する人ごとに、違う意味で使っているという面もある。

“シックハウス症候群”とは室内環境に起因する体の不調を指すというのは一応皆が納得することであろう。体の不調の原因になる室内環境として想定されるのは①室内アレルゲン、②病原微生物、微生物由来の物質、③化学物質、の3者が主であろうが、①と②に関してはそれぞれ、既存のアレルギー学、免疫学・微生物学・感染症学で扱うことができ、ことさらに“シックハウス症候群”という言葉を使うこともない。最も問題となるのは、室内環境中の化学物質、特に揮発性有機化合物 (volatile organic compound-VOC) が原因となった疾患であり、しかもほとんどのヒトが何らかの症状を示さないような微量の化学物質で体の不調を訴える化学物質過敏症の患者であろう。しかし、化学物質過敏症についても概念は提唱されてかなり受け入れられてはいるものの、診断クライテリアや、そもそも疾患の存在そのものについても医療界でのコンセンサスは得られていないものと思われる。そこで我々は方法のところで述べた4つの仮のクライテリアを定めて可能性例を抽出して、化学物質過敏症の病像、病態にアプローチすることとした。

我々の施設を受診した患者のうち、可能性例と判定されたのは半数以下の50名であった。特に他疾患の合併があって除外される例が多かった。男女比はどの報告とも一致するが圧倒的に女性に多く、特に中・高年の女性に多かった。

互いに関連のない多種類の化学物質に反応するようになるという化学物質過敏症が、特異抗原に対する反応を基礎とする、アレルギー的機序で惹起されているとは考えられない。抗ホルムアルデヒドIgE抗体も検出されなかった。高濃度のホルムアルデヒドに曝露される医学生の解剖実習においても抗ホルムアルデヒドIgE抗体が陽性になる例は数少ないといわれている<sup>7)</sup>。しかし何らかのアレルギー疾患の既往、あるいは合併をもっている患者が可能性例の84%を占めるというのは、一般人口の中のアレルギー疾患保有率よりも明らかに高率と思われ、化学物質過敏症がアレルギー疾患を持っている人に起こりやすい、あるいは化学物質過敏症が既存のアレルギー疾患を顕在化させるという可能性が考えられる。アレルギー疾患の中でもアレルギー性鼻炎を持つ患者が多いのは空気中の化学物質と最初に接触する生体粘膜が鼻粘膜であることを考えると示唆的である。アレルギー性鼻炎のアレルゲ

ンとしてはスギ花粉が圧倒的であり、近年のスギ花粉症患者の増大と、化学物質過敏症の社会問題化が何らかの関連をもっている可能性を示唆している。

動物実験では、ホルムアルデヒドを作用させることにより、アレルギー反応を増大させるという報告がある<sup>8)–10)</sup>。しかし我々の施行した負荷試験により喘息症状を惹起した例や、アトピー性皮膚炎が増悪した例、著明な鼻炎反応を呈した例はなく、またデータには示さなかったが負荷試験の前後で好酸球数に有意の変化もなかった。末梢血からのヒスタミン遊離反応はむしろ、負荷後に reactivity, sensitivity とともに減弱していた。この機序は今のところ不明である。ヒトと動物の種差、あるいは実際のヒトの曝露と、動物実験に使われるホルムアルデヒドの濃度と曝露時間の違いなどが原因と考えられる。我々が負荷試験に使用しているような低濃度、短時間の化学物質曝露でヒトにアレルギー症状を増悪させることはなかった。しかし実際の化学物質曝露は長時間にわたるものであり、負荷試験の限界と言うべきであろう。

化学物質過敏症は、QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory)<sup>3)</sup>にもみられるように多臓器に、様々な訴えをもっている患者であり、アレルギー科を受診することも多いと考えられる。我々の施設でも明らかな気管支喘息、アトピー性皮膚炎などを持ち、訴えのほとんどがこれらの疾患で説明できる患者がかなりみられた。アレルギー疾患にはガイドラインも出ており、治療手段が確立している。室内環境によってそれらの疾患が悪化するという病歴があった場合でもそれは化学物質過敏症、あるいはシックハウス症候群という前にそれらの疾患として診断・治療を行うべきである。そしてその治療によって症状が軽快し、訴えが良くなれば、それは現時点では化学物質過敏症・シックハウス症候群と診断するべきではないと考えている。

化学物質過敏症は診断クライテリアがはっきりせず、現時点では病歴と訴えに基づき、除外診断をしたうえで可能性があると考えられる疾患であろう。我々の使っている仮のクライテリアも、どの程度に specificity, sensitivity があるかまだはっきりせず、むしろ false negative ができるだけ少なくなるように当てはめている。まだこの中から実は化学物質過敏症ではなかったとされる患者も出てくる可能性は高い。しかし脱落例が出てアレルギー疾患、とくにアレルギー性鼻炎の合併、既往のある例が多いという特徴は残るも

のと思われる。

### 結 語

シックハウス症候群の診療を求めて我々の施設を受診した患者のうち、化学物質過敏症の可能性例のアレルギー的側面を報告した。アレルギー疾患、とくにアレルギー性鼻炎の合併、既往例が多くみられ、可能性例の64%に、アレルギー疾患全体では84%にみられた。RASTではスギ陽性例が多く、抗ホルムアルデヒドIgE抗体陽性例はみられなかった。化学物質曝露が既にあるアレルギー疾患を増悪させる、あるいは顕在化させる可能性が考えられた。

### 文 献

- 1) Cullen, M.R. : Multiple chemical sensitivities : summary and direction for future investigators. *Occup. Med.* **2**, 801-804, 1987.
- 2) Editorial ; Multiple chemical sensitivity : A 1999 Consensus. *Arch. Environ. Health* **54**, 147-149, 1999.
- 3) Miller, C.S. and Prihoda, T.J. : The environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI) : a standardized approach for measuring chemical intolerance for research and clinical applications. *Toxicol. Ind. Health* **15**, 373-385, 1999.
- 4) 石川 哲, 宮田幹夫 : 化学物質過敏症—診断基準・診断に必要な検査法. アレルギー免疫 **6**, 990-998, 1999.
- 5) 水城まさみ : 化学物質過敏症における環境要因の影響. 医療 **58**, 399-407, 2004.
- 6) シックハウス [完全対策] バイブル : 建築知識 **43(3)**, 123-202, 2001.
- 7) 水城まさみ, 津田富康 : 人体解剖実習中のホルムアルデヒド曝露による身体症状発現とアトピー性素因との関連について. アレルギー **50**, 21-28, 2001.
- 8) 秋山一男 : シックハウス症候群の病態におけるアレルギーの関与及び微量化学物質の呼吸器系・免疫系への影響について. 平成12年度~14年度旺盛労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業, シックハウス症候群の病態解明, 診断治療に関する研究, 総括・分担研究報告書(主任研究者 石川哲). pp. 251-268, 2003.
- 9) Tarkowski, M. and Gorski, P. : Increased IgE antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **106**, 422-424, 1995.
- 10) Kita, T., Fujimura, M., Myou, S., Ishiura, Y., Abo, M., et al. : Potentiation of allergic bronchoconstriction by repeated exposure to formaldehyde in guinea-pigs *in vivo*. *Clin. Exp. Allergy* **33**, 1747-1753, 2003.
- 11) Riedel, F., Hasenauer, E., Barth, P.J., Kozirowski, A. and Riegar, C.H.L. : Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea-pig. *Allergy* **51**, 94-99, 1996.

CLINICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH MCS  
—FROM THE STANDPOINT OF ALLERGY—

Maki Hasegawa, Mamoru Ohtomo, Haruhisa Mita and Kazuo Akiyama  
*National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital*

**Background** : “ Sick House Syndrome ” is thought to be an illness caused by indoor environments such as allergens, bacteria and chemical compounds. But it is not yet an established clinical entity. “ Sick House Syndrome ” overlaps in part with Multiple Chemical Sensitivity (MCS) whose symptoms are induced by very small amount of volatile chemical compounds.

**Methods** : We selected possible cases of MCS from patients who visited our specially built facility for “ Sick House Syndrome ” by tentative criteria as follow. ① histories of chemical compounds exposure, ② multi-organ symptoms, ③ exclusion of other disease(s) which may be responsible for symptoms, ④ chronic symptoms. Clinical aspects of the possible cases were examined.

**Results** : Fifty out of about 130 patients were the possible cases of MCS, 38 females and 12 males, aged 15 to 71 years old. Forty two out of 50 patients (84%) had a history and/or a complication of allergic diseases. This rate is much higher than the rate of prevalence of allergic diseases in Japanese population. Allergic rhinitis was the most popular allergic disease in the possible cases. Total IgE values were relatively low, 32 patients (64%) showed the IgE value below 200 IU/ml. No patients showed anti-formaldehyde IgE antibody. Decreased reactivity and decreased sensitivity of histamine release from peripheral blood were observed after challenge tests with chemical compounds.

**Conclusion** : Allergic reactions can not be the causative mechanism(s) of the MCS, which is induced by multiple and different chemical compounds. Our results, however, suggest that patients having allergic diseases may be easily suffered from MCS or MCS may strengthen symptoms of allergic diseases.

---