

原 著

化学物質過敏症患者の症状発現時の行動および 症状と化学物質への曝露との関係

篠原直秀 柳沢幸雄

東京大学大学院新領域創成科学研究科

Responsible chemicals and behaviors for hypersensitive symptoms in patients with multiple chemical sensitivity

Naohide Shinohara Yukio Yanagisawa

Graduate School of Frontier Science, The University of Tokyo

要約

化学物質過敏症患者38人を対象として、active sampling法とpassive sampling法を併用したAS/PS試験によって、過敏症状を誘発する化学物質とその濃度を測定した。行動や症状の記録も同時に行い、過敏症状を誘発した化学物質との関連を探った。4分の1以上の患者において過敏症状を誘発する化学物質となったのは、ホルムアルデヒド、トルエン、アセトアルデヒドであった。主な症状は、頭痛、喉痛、吐き気、目の違和感、めまいであり、その際の行動は、排気ガス臭がした、閉めきった部屋にいた、タバコ臭がした、印刷物を読んだ、物置/押入れを開けたというものであった。過敏症状を誘発した化学物質と症状の比較からは、両者の関係が患者ごとに大きく異なることが示唆された。過敏症状を誘発した化学物質と行動の関係では、p-ジクロロベンゼンおよびm/p-キシレンと物置/押入れを開けるという行動との間に有意な関係が認められた。さらに患者の通常生活時の曝露濃度は、どの物質に関しても同居している健常者より有意に低い範囲に分布しており、患者の日常生活が不自由なものであることが明らかになった。
(臨床環境13:93~101, 2004)

Abstract

The volatile chemicals responsible for inducing hypersensitivity in 38 multiple chemical sensitivity (MCS) patients were identified by the Active sampling/Passive sampling (AS/PS) method. The active sampling method was used to obtain the exposure levels during suffering from the hypersensitivity, while the passive sampling method was used to measure the patient's personal exposure levels for the entire periods of monitoring.

These responsible chemicals were compared with the kinds of symptoms and their activities during

受付:平成16年2月16日 採用:平成16年6月30日

別刷請求宛先:篠原直秀

〒305-8569 つくば市小野川16-1 独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター

Received: February 16, 2004 Accepted: June 30, 2004

Reprint Requests to Naohide Shinohara, Research Center for Chemical Risk Management, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Onogawa 16-1, Tsukuba, Ibaraki 305-8569 Japan

which the patient had hypersensitivity symptoms. The exposures of those not suffering from MCS (non-MCS individuals) and those living with patients (N=15) were also measured at the same time.

For more than one-quarter patients, formaldehyde, toluene and acetaldehyde were identified as the responsible chemicals for the symptoms. Major symptoms were headache, throat pain, nausea, eye irritation, and dizziness. The hypersensitivity of the patients were associated with the exposure such as the exhaust gas and the tobacco smoke, the activities such as staying in a room without ventilation, reading a printed sheet, and opening the closet or drawer. The causal relationship between the responsible chemicals for symptoms and the kinds of symptoms was suggested to be widely different among patients. Chi-square test showed that opening the closet or drawer was significantly related to the patients whose responsible chemicals were p-dichlorobenzene and m/p-xylene. Wilcoxon's matched pairs rank test showed that the weekly exposure levels of MCS patients were statistically lower than those of non-MCS individuals who lived with MCS patients for the almost chemicals.

(Jpn J Clin Ecol 13 : 93~101, 2004)

《Key words》 multiple chemical sensitivity (MCS), behavior, symptoms, volatile chemicals, AS/PS method

I. 緒言

化学物質過敏症 (MCS) は、これまで毒性症状が引き起こされないと考えられてきたような極めて低濃度の化学物質への曝露によって、さまざまな過敏症状が誘発されるものである。Cullen は“一度に大量の化学物質に曝露して急性中毒症状を示した後、もしくは低濃度の化学物質に繰り返し曝露した後に、ごく微量の化学物質への曝露によって症状が引き起こされるもの”と MCS を定義した¹⁾。近年注目されることの多いシックハウス症候群の患者の一部は、化学物質過敏症であると考えられるが、化学物質過敏症の発症のメカニズムについては未解明の部分が多い。

化学物質過敏症の症状としては、記憶力の低下、気道の刺激、憂鬱感、頭痛、関節痛、筋肉痛、無気力・倦怠感、吐き気、めまい、不眠、近方視困難等^{2~4)}が報告されている。しかし、これらの症状と、それらを誘発した化学物質の種類や濃度との関係は、これまではっきりと解明されていない。また、MCS 患者が現在どのような環境で生活を行い、どのような環境で過敏症状が誘発されているかに関して定量的な研究は少ない^{5,6)}。本研究は MCS 患者の過敏症状を誘発させる化学物質およびその濃度と症状の種類や行動との関係を明らかにすることを目的としている。

II. 方法

1. 対象

1) 対象患者の選択

調査の対象は、1999年秋から2003年春の間に、北里大学研究所病院において、問診で化学物質過敏症の定義に当てはまり⁴⁾、神経眼的検査⁷⁾によって化学物質過敏症と診断された患者のうち、本調査の目的、方法などについて口頭および文書により十分説明をした上で、調査への協力を口頭で同意してくれた38人とした。また、その中のさらに15人に関しては、患者と同居している非化学物質過敏症患者 (12人) の一週間の曝露量測定も、本人の同意を得たうえで行った。

2) 対象患者の属性および発症要因

患者の属性および発症要因を Fig. 1 に示す。

男性は14人で女性は24人であった。年齢は、10代3人、20代3人、30代18人、40代10人、50代3人、60代1人で、平均年齢は37.2歳であった。患者の職業は、主婦 (N=13)、学生 (N=5)、会社員 (自営業も含む) (N=11)、デザイナー/イラストレーター (N=2)、研究職 (検査士を含む) (N=4)、その他 (N=3) であった。非患者の平均年齢は43.4歳、職業は主婦 (N=6)、会社員 (N=4)、その他 (N=2) であった。

化学物質過敏症の発症要因は、新築の家に入居 (N=20)、研究所等での化学実験 (N=4)、職場

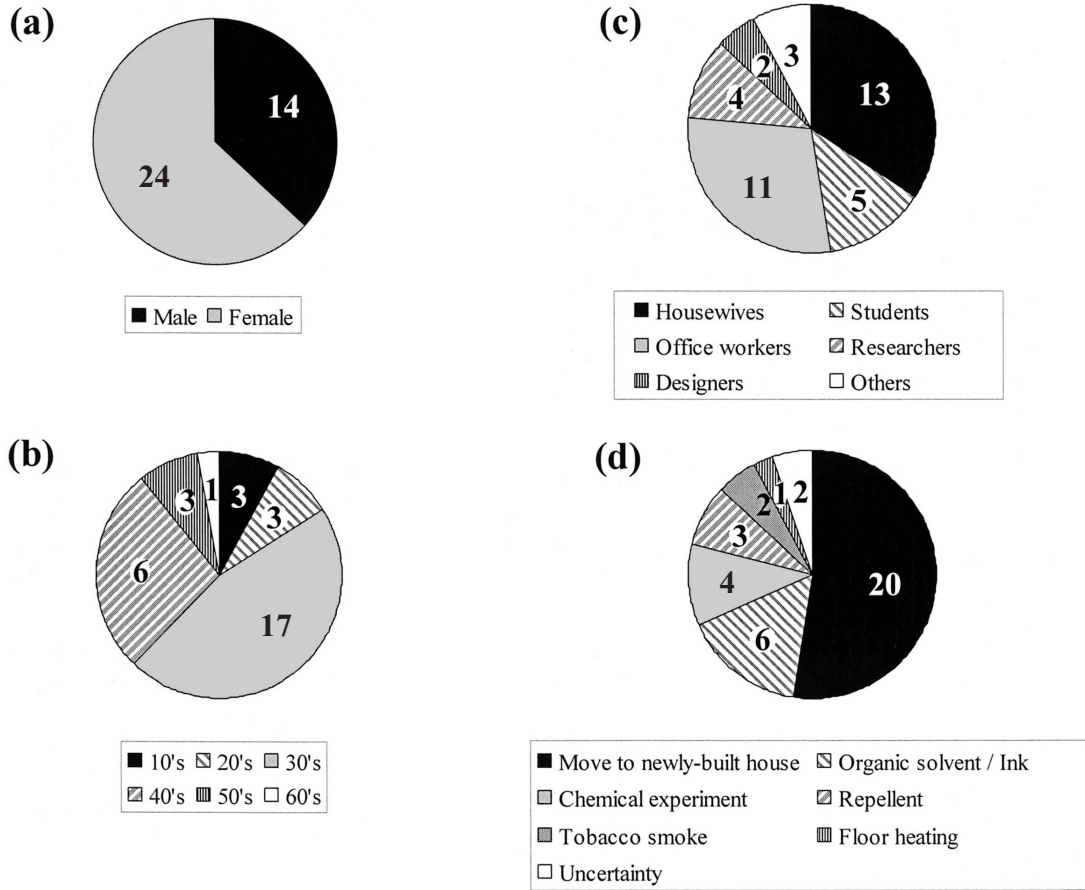


Fig. 1 Characteristics of subjects: (a) Sex, (b) Age, (c) Occupation, (d) Possible factor of MCS onset.

でのインク・有機溶剤等への曝露 (N=6)、防虫・防蟻剤 (N=3)、タバコ (N=2)、床暖房の使用 (N=1)、不明 (N=2) であった。

2. 調査・解析方法

被験者の化学物質への曝露量測定および症状／行動の記録調査を被験者ごとに以下のような方法で一週間行った。

1) 症状を誘発させる物質と濃度 (AS/PS 試験)

Shinohara *et al.* が確立した、化学物質過敏症状発現時の化学物質の種類・濃度の特定方法を用いた^{5,6)}。以下にその手法について簡単に述べる。

化学物質過敏症患者に、アクティブ法としてポンプにつないだ2種類のサンプラー (VOC 類捕集用の有機ガスサンプラー用活性炭チューブ (柴田科学) とカルボニル捕集用のDNPHカートリッジ XPoSure (Waters 社)) とパッシブ法の二種

類のサンプラー (XPoSure (同上) および活性炭パッシブガスチューブ (柴田科学)) を常時身につけて一週間普段の生活を送ってもらった。症状を感じた時のみポンプのスイッチを入れてアクティブサンプリングを行ってもらったため、パッシブ法による測定値が通常生活時の濃度、アクティブ法による測定値が症状発現時の濃度を示す。Fig. 2 に本法における結果の解釈法の概念図を示す。アクティブ法で得られた濃度がパッシブ法で得られた濃度より高かった場合 (Fig. 2 化学物質 A)、その化学物質および濃度により過敏症状が誘発されている可能性があると考えられる。

本研究では、結果の大小の判定に分析精度が及ぼす影響を考慮して、以下の式

$$C_{AS} \times (100 - RSD_{AS}) > C_{PS} \times (100 + RSD_{PS})$$

を満たしている時に、アクティブ法の結果がパッシブ

ブ法の結果より高いと定義した。ここで、 C_{AS} [ppb] および C_{PS} [ppb] はアクティブ法およびパシブ法から得られた濃度、 RSD_{AS} [%] および RSD_{PS} [%] はアクティブ法およびパシブ法の捕集/分析に関わる精度を表す。測定精度は、既往の研究で報告されている結果を用いた^{5,6)}。

測定対象物質は、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド等のカルボニル類13種と、トルエンやキシレン等 VOC 類35種とした。用いた捕集/分析方法、試薬の種類等は既報の通りである^{5,6)}。

Otto *et al.* や Molhave は、Total VOCs (TVOCs) 濃度が、臭気や鼻の粘膜の刺激と関連があったと報告している^{14,15)}。過敏症状の発現と TVOCs の関連について明らかにするために、症状発現時の TVOCs 濃度と平常時の TVOCs 濃度を比較した。ここで TVOCs とは、HPLC と GC-MS によって検出されるすべての物質の合計濃度を指す。検量線のない物質に関してはそれぞれ

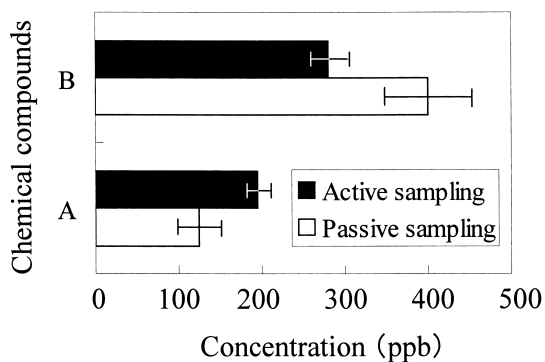


Fig. 2 Conceptual results in this sampling methodology; A is responsible but B is not.

れホルムアルデヒド換算値とトルエン換算値を用い、単位は $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で統一して計算を行った。

2) 症状発現時の行動および症状の記録

一週間の測定中の症状や、その症状が発現時の時の行動/場所などを把握するために、時間軸のついた行動記録表に、過敏症状が誘発されるたびに、その場で場所/行動/症状の種類を記録することを被験者に依頼した。

3) 原因化学物質と行動/症状の関係解析

化学物質過敏症患者の特定の症状や行動が、過敏症状を誘発した特定の化学物質と関係があるかどうかを明らかにするために、以下の解析を行った。

ある化学物質が過敏症状を誘発した物質であるかどうかと、ある症状を一週間のうちに感じたことがあったかどうかを、化学物質および症状ごとに 2×2 の分割表を作成して、カイ二乗検定を行った。過敏症状の誘発化学物質としては AS/PS 試験の結果を、症状は行動記録表の記述を用いた。また同様に、調査期間中の症状発現時にある行動をしたことがあったかどうかと、ある物質が過敏症状の誘発化学物質であるかどうかとの関係も、物質および行動ごとに分割表を作成して、カイ二乗検定を行った。それらの分割表の例を Table 1 に示す。

ただし、過敏症状発現時間が短く物質の特定ができなかった患者 6 人、およびアンケートが回収できなかった患者 2 人は除外した。

4) 患者と非患者の曝露量の比較

同居の非患者が調査に協力してくれた被験者を対象に、患者と非患者の一週間の曝露量を比較した。ここで、患者が職場で症状を発現していた 2 組については、症状の発現場所が非患者の生活空

Table 1 Two-by-two contingency table: (a) MCS patients' symptoms and the responsible chemicals for their symptoms, (b) The responsible chemicals for their symptoms and their activity when they felt symptoms.

(a)	Toluene+	Toluene-	TOTAL
Dizziness+	8	2	10
Dizziness-	6	14	20
TOTAL	14	16	30

(b)	p-dichlorobenzene+	p-dichlorobenzene-	TOTAL
Closet+	5	4	9
Closet-	1	20	21
TOTAL	6	24	30

間と異なっていたことから、対象外とした。

曝露量の分布に対して、Kolmogorov-smirnov 検定により正規性の検定を行い、正規分布でなかったことから、対応ある Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて患者と非患者の曝露濃度に有意な差があるかどうかを検定した。定量下限値以下および検出下限値以下のデータは、それぞれの値の1/2としてプロットおよび計算を行った。

Ⅲ. 結果

1. 症状の原因物質・濃度

AS-PS 試験の結果、患者1は40.9ppb のホルムアルデヒド、6.16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のアセトアルデヒド、73.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のトルエン、48.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の m/p-キシレン、20.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のエチルベンゼン、308 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の p-ジクロロベンゼン、20.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のデカン、14.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のウンデカン、18.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のリモネンにより、過敏症状が誘発されている可能性があることが分かった。すべての患者に関して、過敏症状を誘発した可能性のある物質およびその濃度を平常時の曝露濃度とあわせて Table 2 に示す。過敏症状を誘発していた物質とその濃度範囲は、ホルムアルデヒド (N=19, 9.44-136ppb)、トルエン (N=14, 6.31-770 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、アセトアルデヒド (N=13, 6.41-30.7ppb)、アセトン (N=8, 12.9-130ppb)、m/p-キシレン (N=8, 7.60-340 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、エチルベンゼン (N=5, 19.3-218 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、デカン (N=8, 7.80-70.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、p-ジクロロベンゼン (N=6, 7.40-308 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 等であった。

TVOCs への曝露濃度の比較では、半数近くの患者 (14人) において、平常時の TVOCs 曝露濃度が症状発現時の TVOCs 濃度を上回っていた。このことから、TVOCs 濃度は化学物質過敏症状出現の可能性を表す指標としてすべての患者に対して用いることは難しいと思われる。

2. 症状発現時の行動および症状

行動記録表を解析した結果、調査期間中の患者の主な過敏症状は、頭痛 (N=22)、喉の違和感/痛み (N=15)、吐き気 (N=15)、目の違和感/痛

み (N=13)、めまい (N=11)、息苦しさ (N=7)、筋肉痛/関節痛 (N=7)、倦怠感/脱力感/憂鬱感 (N=5)、手足の痛み (N=3)、動悸 (N=3) 等であった。これらの症状は既往の研究で報告されているもの^{2~4)}と一致していた。

調査期間中に上記の過敏症状を誘発していたと考えられる行動や原因としては、車の臭い/排気ガス臭がした (N=13)、閉めきった部屋にいた (N=12)、タバコ臭がした (N=9)、印刷物を読んだ/インクの臭いがした (N=9)、物置/押入れ/たなを開けた (N=9)、整髪料/化粧品/香料等の匂いがした (N=7)、店に行った (N=7)、暖房/ストーブをつけた/料理をした (N=5)、有機溶剤/塗料の使用/臭いがした (N=5)、新築の家に行った (N=4)、農薬の臭いがした (N=2) 等であった。この結果から、日常生活のごく一般的な行動でも症状が引き起こされていることが分かった。

3. 患者と非患者の曝露量

ホルムアルデヒドへの一週間の平均曝露濃度は、パッシブ法を使用して求めた。患者で8.66-43.4ppb (mean:17.8ppb)、非患者で6.95-61.0ppb (mean:23.8ppb) だった。トルエンに関しては、患者の曝露量は N.D. (<3.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)-54.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (mean:34.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、非患者の曝露量は11.9-229 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (mean:148.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。その他の物質もあわせて、患者および非患者の曝露量を Fig. 3 に示す。

Ⅳ. 考察

1. 症状の原因物質・濃度

同じ物質・濃度でも、症状を起こす人と起こさない人がおり、過敏症状を誘発していた可能性のある化学物質の濃度は、人によって大きく異なる結果となった (Table 2)。例えば、患者6は61.2 ppb のホルムアルデヒドに対しても症状が発現していなかったが、患者38は13.3ppb のホルムアルデヒドに対して症状が発現していた。また、患者の中には症状発現時に非常に高濃度の曝露を示している患者もおり、アンケートから非患者による防虫剤の大量使用や有機実験による溶剤への曝露

Table 2 Exposure levels of each MCS patient measured by the AS/PS method. Bold and underline figures indicates identified "responsible chemical" levels.

Patients	Carbonyl compounds [ppb]												Volatile Organic compounds [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]											
	Formaldehyde		Acetaldehyde		Acetone		Toluene		m/p-Xylene		Ethylbenzene		p-Dichlorobenzene		Decane		Undecane		Limonene		Tridecane			
	AS	PS	AS	PS	AS	PS	AS	PS	AS	PS	AS	PS	AS	PS	AS	PS	AS	PS	AS	PS	AS	PS		
1	40.9	16.2	6.16	2.40	14.0	24.5	73.6	54.7	48.2	29.6	20.1	16.9	308****	100	20.2	4.94	14.3	<5.2	18.9	16.1	2.65	<15		
2	Short*	11.4	Short*	10.3	Short*	23.8	Short*	292	Short*	14.2	Short*	9.48	Short*	25.8	Short*	<5.2	Short*	<5.2	Short*	Short*	Short*	<2.4		
3	12.4	13.6	4.25	4.76	7.10	31.4	66.7	58.2	20.1	17.9	7.58	8.94	67.5	30.3	7.80	<5.2	4.46	5.69	7.36	4.60	<5.3	<15		
4	15.0	15.7	4.33	4.97	14.4	64.8	294****	65.8	17.7	15.8	22.0	9.43	82.1	63.7	9.40	<5.2	5.00	<5.2	<10	208	1.55	<15		
5	12.0	16.1	4.55	6.58	42.8	74.1	245	49.5	15.2	22.3	19.3	9.89	214	114	8.38	4.13	4.83	<5.2	<10	349	<4.5	<15		
6	43.2	61.2	10.6	20.9	13.1	<14	21.3	22.9	5.04	4.58	3.96	3.96	17.8	29.1	17.8	12.3	<1.9	<2.3	21.4	27.9	2.53	<15		
7	9.44	8.66	<0.41	<0.88	<0.99	<14	6.31	<3.5	<0.92	<1.2	<0.73	<0.91	<1.6	<6.7	<1.1	<1.8	<1.4	<2.3	<1.7	<2.2	<1.3	<2.4		
8	46.4	15.1	12.3	13.5	12.6	17.7	28.9	36.2	7.34	7.51	4.64	5.17	72.4	21.4	17.6	7.67	<2.1	<5.1	5.35	<2.1	<5.1	<2.3		
9	33.8	18.3	15.3	<4.6	22.4	<14	77.5	15.5	<4.5	<1.0	<3.6	<0.79	<80	3.57	<5.5	<1.6	<6.9	<2.0	<8.3	4.14	<6.3	<2.1		
10	136****	15.9	30.7****	<4.6	115	<14	<13	Lost**	<15	Lost**	<12	Lost**	<27	Lost**	<19	Lost**	<23	Lost**	<28	Lost**	<21	Lost**		
11	11.9	9.55	4.94	2.25	10.6	18.6	35.8	36.1	7.26	8.65	7.12	9.26	33.6	43.0	27.8	20.5	2.26	<5.2	<3.7	<2.2	<2.9	<15		
12	31.1	17.5	8.84	11.6	12.6	<14	11.3	9.08	13.8	8.85	<6.1	<0.91	<14	<6.7	<9.4	<1.8	<12	<2.3	16.5	7.42	<11	<2.4		
13	28.4	43.4	18.3	19.8	14.0	102	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**		
14	14.5	8.04	8.25	5.49	12.9	<14	770****	109	208	17.5	130	8.23	7.40	<6.7	8.55	11.1	<1.3	<2.3	6.49	8.46	<1.2	<2.4		
15	33.9	30.3	5.83	3.52	13.0	24.2	48.6	27.5	<0.85	14.7	<0.68	11.9	<1.5	<6.7	<1.0	<1.8	<1.3	<2.3	<1.6	<2.2	<1.2	<2.4		
16	15.5	6.74	13.5	4.00	35.1	22.0	14.3	16.8	<7.3	28.7	<0.58	18.3	<13	<6.7	<8.9	<1.8	<11	<2.3	<1.3	<2.2	48.3	<15		
17	25.8	20.1	9.14	6.66	19.8	20.1	27.5	22.9	<5.0	<1.2	<4.0	<0.91	<8.8	<6.7	<6.1	<1.8	<7.6	<2.3	<9.1	<2.2	<7.0	<2.4		
18	9.53	8.73	19.8	23.8	9.53	28.4	20.5	3.91	<5.3	<1.2	<4.2	<0.91	<9.4	<6.7	<6.1	<1.8	<8.1	<2.3	<9.7	<2.2	<7.4	<2.4		
19	24.0	16.5	12.1	8.99	13.6	8.85	20.8	22.6	<1.9	9.73	<1.5	<0.91	13.5	72.5	13.1	105	<2.9	<2.3	24.4	24.3	<2.6	<2.4		
20	20.2	9.66	10.4	4.97	12.9	11.0	28.6	20.7	<5.0	3.39	<4.0	<0.91	<8.9	<6.7	<6.1	<1.8	<7.7	<2.3	<9.2	<2.2	<7.0	<2.4		
21	13.8	5.44	6.41	<4.6	8.62	10.6	26.0	6.88	22.3	15.4	<5.1	4.37	<11	<6.7	<7.8	6.74	24.2	9.78	<12	<4.1	41.6	<15		
22	20.9	40.6	22.6	8.71	130	6.99	<5.9	<3.5	<6.8	20.0	<5.4	<0.91	<12	<6.7	70.5	33.1	<10	<2.3	<12	<2.2	<9.5	<2.4		
23	71.3	50.6	12.4	28.2	12.6	43.9	21.9	46.8	10.9	24.4	10.5	16.4	<1.3	32.9	<0.86	<1.8	<1.1	<2.3	<1.3	24.3	<0.99	<2.4		
24	13.6	23.5	5.03	18.4	17.1	42.4	36.0	47.6	10.5	22.2	11.9	21.7	7.52	24.8	<0.37	<1.8	<0.46	<2.3	5.69	<2.2	<0.42	<2.4		
25	71.4	19.0	14.1	23.7	87.4	229	9.53	24.8	<6.4	13.0	<5.1	6.22	<11	15.8	<7.9	<1.8	<9.9	<2.3	<12	26.8	<9.0	<2.4		
26	13.4	13.3	3.30	8.33	3.52	202	<4.9	17.3	<5.6	4.81	<4.5	<3.9	<10	17.8	<6.9	<1.8	<8.6	<2.3	<10	<2.2	<7.9	<2.4		
27	11.3	24.5	4.26	<0.88	14.3	21.3	<1.4	34.8	<1.6	10.1	<1.3	5.58	<2.8	38.2	<2.0	<1.8	<2.5	<2.3	<2.9	<2.2	<2.2	<2.4		
28	Short*	9.46	Short*	7.19	Short*	6.61	Short*	36.5	Short*	31.1	Short*	10.0	Short*	<6.7	Short*	<1.8	Short*	<2.3	Short*	13.4	Short*	<2.4		
29	Short*	21.0	Short*	18.4	Short*	42.4	Short*	4.09	Short*	<4.0	Short*	<0.91	Short*	<6.7	Short*	<5.2	Short*	<2.3	Short*	9.37	Short*	13.8		
30	Short*	9.16	Short*	8.56	Short*	39.9	Short*	13.6	Short*	12.6	Short*	7.42	Short*	<10	Short*	9.25	Short*	10.0	Short*	16.4	Short*	11.9		
31	Short*	11.7	Short*	4.95	Short*	11.3	Short*	36.6	Short*	14.9	Short*	6.14	Short*	<6.7	Short*	<1.8	Short*	<2.3	Short*	12.9	Short*	<2.4		
32	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**	Short*	Lost**		
33	23.6	16.5	13.3	12.3	17.2	13.1	16.2	32.9	7.60	6.42	3.87	5.26	<4.2	<6.7	<2.9	<1.8	<3.7	<5.2	<4.4	<4.1	<3.3	<2.4		
34	16.5	34.7	27.7	41.2	27.8	22.5	60.9	96.5	12.6	15.1	7.88	32.7	68.7	1150	<2.5	10.0	<3.2	<5.2	21.2	178	<4.9	<2.4		
35	5.67	50.2	3.33	10.7	3.89	10.1	8.49	9.08	<3.5	3.93	<3.8	3.19	<7.7	<6.7	<5.3	<1.8	<6.6	<2.3	<7.3	<4.1	<6.1	<2.4		
36	23.3	37.3	14.0	39.3	17.7	25.1	716****	135	340	66.5	218	38.5	<17	<10	<6.7	<5.2	<3.0	<2.3	67.2	92.3	<2.7	<2.4		
37	9.91	15.1	6.80	12.3	4.51	10.4	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**		
38	13.3	7.35	4.25	9.75	4.00	5.56	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**	Lost**		
Indoor Air Guideline Value***	80	—	30	—	—	—	260	870	3800	240	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

*Short: Active sampling duration was too short to analyze.

**Lost: Patients lost sampler.

***Indoor air guideline values of Japan Ministry of Health, Labor and Welfare.

****Above indoor air guideline values.

等の特異的な曝露環境がその原因だったと考えられる。

しかし多くの場合、患者の過敏症状が誘発された時の濃度は、世界保健機構 (WHO) の Guideline value⁸⁾ や厚生労働省の室内濃度指針値^{9~12)} と比べて、はるかに低かった (Table 2)。このことから、患者の生活環境は健常者用の指針値とは別の基準で検討・実現することが必要である。しかし、症状を誘発する化学物質・濃度の個人差を考えると、画一的な基準を設けることは困難だと考えられる。

2. 症状の原因物質と症状/行動の関係

5人以上で症状を誘発した化学物質として挙げられた8物質と、7人以上に共通して見られた7つの症状と、症状を感じた時にとっていた行動で7人以上に当てはまった7つの項目の結果を用いて、それらの間の関係について解析を行った。

1) 症状の誘発化学物質と症状の種類の関係

ほとんどすべての組で、原因物質の種類とある症状の発現の間に有意な関係はなかった。これは、過敏症状の誘発化学物質・濃度や症状の種類だけでなく、曝露による症状発現の過程も患者間で大きく異なっている可能性を示唆している。

トルエンによって過敏症状が引き起こされていた群とそうでない群の間では、めまいの発現に5%

以下の有意水準で差が見られた ($P=0.010$)。めまいは、トルエンによって引き起こされる最も一般的症状の一つであるが¹⁵⁾、今回の患者の曝露濃度は、一般的に症状を起こすとされている濃度よりはるかに低い濃度だった。症状の記述方法が被験者の主観的なものであり、また解析した分割表が全部で49組あることを考え合わせると、偶発的に有意になったと考えることもできる。

2) 症状の誘発化学物質と行動の関係

過敏症状を誘発していた化学物質と行動との関係では、p-ジクロロベンゼンが過敏症状の誘発物質である群とない群の間では、物置や押入れを開けた際の症状の有無において有意な関係がみられた ($P=0.001$)。m/p-キシレンについても同様の結果が得られた ($P=0.046$)。押入れの中では、防虫剤としてp-ジクロロベンゼンが用いられていることが多いことから、押入れを開けた時に曝露して症状が誘発されていると考えられる。症状の記述と違い、行動の記録にはより客観性が期待できるために、関連が見えたものと考えられる。

3. 患者と非患者の曝露量

P-ジクロロベンゼン以外の物質では、(患者曝露量)/(非患者曝露量)比は8割以上の患者で1.0以下であった。1.0を超える場合も、最大でも1.3程度であり、患者が非患者の曝露濃度を大き

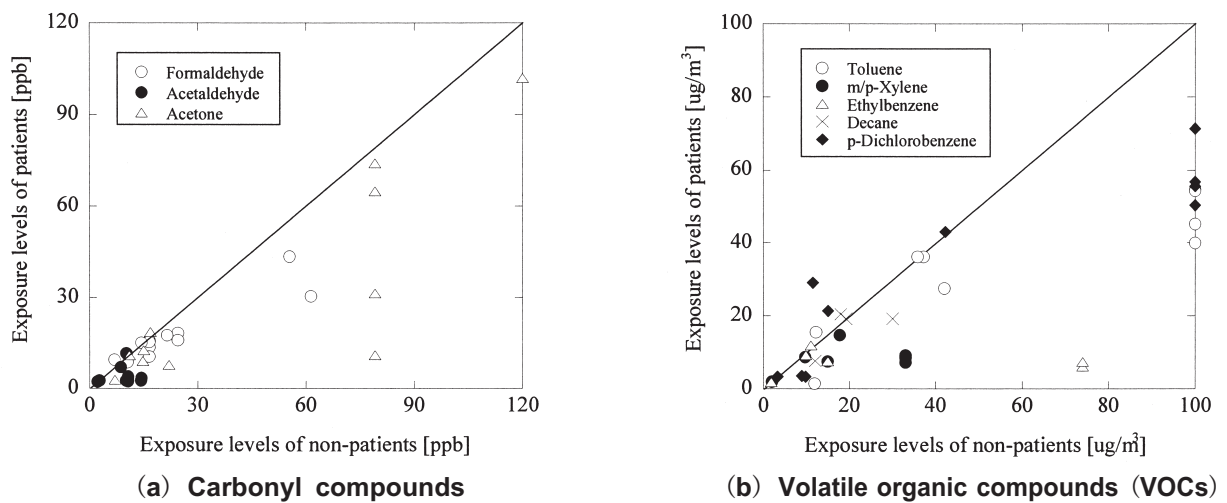


Fig. 3 Weekly exposure levels to volatile chemicals (MCS patients vs. non-MCS individuals): Straight line in the figure shows that (exposure levels of patients)=(exposure levels of non-patients).

く上回るような例はみられなかった (Fig. 3)。逆に、非患者が高い曝露量を示している場合にも、患者の曝露濃度は低い場合が多かった。対応ある Wilcoxon の符号付順位和検定の結果、患者の曝露量が有意に低くなったのは、ホルムアルデヒド ($P=0.010$)、アセトアルデヒド ($P=0.008$)、アセトン ($P=0.004$)、トルエン ($P=0.028$)、 m/p -キシレン ($P=0.018$)、エチルベンゼン ($P=0.034$)、デカン ($P=0.040$) であった。

同じ家に住んでいるなどで生活環境が類似している患者と非患者の曝露濃度を比較した時に、明らかに患者の曝露濃度が低いということは、患者が非患者よりも化学物質の濃度の低い場所で生活していることになる。つまり、患者は経験的に、あるいは曝露を感じるにより、濃度の低い場所を選んでいく可能性がある。このことは、化学物質過敏症患者の行動が大きく制限されていることを曝露濃度の観点からも示唆する結果だといえる。

V. 結論

38人の化学物質過敏症患者を対象として、AS/PS 試験により化学物質過敏症患者の症状を誘発している可能性のある化学物質および濃度の測定を行い、以下の結論を得た。

- ・患者の過敏症状を誘発する化学物質や濃度は、個人間で大きく異なる。
- ・患者の多くは、WHO や厚生労働省の室内濃度指針値より低い濃度の化学物質への曝露によって過敏症状が誘発されており、その濃度は健常者の通常生活時の濃度と同程度であった。しかし、室内濃度指針値程度でも症状の発現がみられない患者もいた。
- ・過敏症状を誘発した可能性のある化学物質と症状の関係では、ほとんどの組み合わせが統計的に有意ではなく、それらの関係も患者ごとに大きく異なることを示唆する結果となった。
- ・過敏症状を誘発した可能性のある化学物質と症状発現時の行動の関係では、 p -ジクロロベンゼンおよび m/p -キシレンへの曝露による症状の誘発と物置/押入れを開けるといった行動の間に有意な関係がみられた。

- ・化学物質過敏症患者の通常生活時の曝露濃度は、健常者のそれと比べて低い濃度域に分布していた。

今後は、曝露と症状/行動の関係を同一患者内で追跡し、それぞれに対して明らかにしていくべきである。その際に、曝露と症状/行動の関係をより明確にするために、それらの記録を選択式にすることも必要だと考えられる。また、発症からの時間経過とその症状の関係についても同一患者を繰り返し測定する中で検討していくことが必要である。

謝辞

症状に苦しみながらも被験者となってくださいました患者のみなさまには、深く感謝の意を表します。また、研究の細部までいろいろと議論を重ねてくださいました東京大学の吉永淳先生、化学物質過敏症患者の測定に協力くださいました北里大学の石川哲先生、宮田幹夫先生、坂部貢先生、松井孝子先生、東京大学の熊野宏昭先生、齋藤麻里子先生に深く感謝致します。

文献

- 1) Cullen MR: The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occupational Medicine-State of the Art Reviews*-2 (4): 656-661, 1987
- 2) Miller CS: White paper. Chemical sensitivity: history and phenomenology. *Toxicology and industrial health* 10: 253-276, 1994
- 3) Ziem G, McTamney J: Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environmental Health Perspective* 105: 417-436, 1997
- 4) 石川哲、宮田幹夫、et al: 化学物質過敏症診断基準について。日本医事新報 3857: 25-29, 1998
- 5) Shinohara N, Mizukoshi A, et al: Identification of responsible volatile chemicals that induce hypersensitive reactions to multiple chemical sensitivity patients. *Journal of Exposure Analysis and*

- Environmental Epidemiology 14: 84-91, 2004
- 6) Shinohara N, Yanagisawa Y: A new methodology to identify responsible carbonyl compounds inducing hypersensitivity. *Indoor Air*: (in press)
 - 7) Shirakawa S, Rea WJ: Evaluation of the autonomic nervous system response by pupillographical study in the chemically sensitive patients. *Environmental Medicine* 8: 121-127, 1991
 - 8) World Health Organization: Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications European Series. Regional Office for Europe, Copenhagen, 1999
 - 9) 厚生労働省：シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会中間報告書—第1回～第3回、厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室、2000
 - 10) 厚生労働省：シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会中間報告書—第4回～第5回、厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室、2000
 - 11) 厚生労働省：シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会中間報告書—第6回～第7回、厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室、2001
 - 12) 厚生労働省：シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会中間報告書—第8回～第9回、厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室、2002
 - 13) Otto D, Molhave L, et al: Neurobehavioral and sensory irritant effects of controlled exposure to a complex mixture of volatile organic compounds. *Neurotoxicology & Teratology* 12: 649-652, 1990
 - 14) Molhave L: Indoor climate, air pollution, and human comfort. *Journal of Exposure Analysis & Environmental Epidemiology* 1: 63-81, 1991
 - 15) World Health Organization: Environmental health criteria for Toluene (EHC 52): International Program on Chemical Safety 1987