

化学物質過敏症

石川 哲*

はじめに

欧米諸国では化学物質過敏症 (Chemical Sensitivity)、または多種化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity: MCS) についていくつかの総説がみられる^(1,10)。

さて、本邦では本疾患の報告は過去にまだないので、ここに外国の報告と教室の若干の研究をも含めて紹介する。本症は将来、多方面の医学面から検討する必要があり、たとえば教室で行っている自律神経に関する non-invasive な研究等がその解決の鍵を握っている可能性があると思うからである。

1987年、エール大学内科の Cullen らは工場労働者の中に、多種化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity) 患者として、喘息発作を中心とした肺・肝の機能異常を訴える数例の報告を行った。その後、主にエール大学グループが中心となり、臨床研究を行ってモノグラフを出版した⁽⁴⁾。最近 MIT (マサチューセッツ工科大) の疫学・法学専門の Ashford らは、工場労働者のみでなく一般市民にもこれらの症例は存在するとして、広範囲なデータを集め、“微量化学物質への暴露と化学物質過敏症” というモノグラフを出版した⁽¹⁾。患者の症状は、主に“アレルギー様症状”と、“神経系主に自律神経系”を主とするが、通常知られている既知のアレルゲンに反応する疾患とはまったく異なり、ごく微量の化学物質に生体組織が反応することによって、症状が出現してくるのが本症の特徴である。これらの微量な化学物質による疾患の記載は全米、とくに古典的な中毒学を主張していた学者、および日本では環境庁にあたる EPA の役人に大変な影響を与えた。これらの微量有害化学物質は、われわれの周辺に有りふれているものであり、その微量な中毒による慢性中毒にはほとんどデータがないからである。それらは、活性酸素を形成しやすく、患者側は有害活性酸素に対する防御機構が種々なる理由から低下している例が多いこと、さらにその活性酸素に対し生体の防御機構を高める治療法で、ある程度

症状が改善するのが特徴である。1990年から、臨床面と、研究面で米国でもやっと国家レベルで詳しい研究が行われるようになったわけである⁽¹⁰⁾。さらにカリフォルニア大学サンフランシスコの職業病研究学部からの報告も興味があるのでまずそれを紹介し臨床像を把握し、その後少し重複する面もあるが臨床的な検査法などを紹介してみることにする。

多種化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity: MCS)

患者の悩みと特徴

ここではカリフォルニア大学職業保健クリニックにおける患者の悩みを紹介してみよう。産業保健医は診断が困難であったり治療上のジレンマに陥っている患者に出くわすことがある。これらの患者はしばしば医師に“ヒステリー”、“過敏症”“アレルギー”“感受性亢進”“環境病”であるといわれたり、自分でそう考えている。多くの患者は働けないほど身体の具合が悪いのだが、今日の診断法の欠陥、とくに産業衛生面からの診断法の欠陥、および障害の程度の評価手段の不十分さのため、就労障害、作業能力低下の誘因、原因の評価は困難となっている。このような状態は産業保健医にとっても不満であるが、患者側の問題は一般的には神経症、心身症とか単に原因不明といった判断になってしまう点にある。

患者の立場からすれば医療、精神社会的、あるいは経済的な援助を求めたいので、患者は面倒な症状、ストレスと不安が同時に起こったり、状態が明らかに増悪する環境で仕事を続けることができないなどという問題に直面している。そしてどんな頭痛、注意散漫、吐き気、強い疲労感、腹痛、めまい等症状が重くてもほかの人には分かってもらえず、悩みかつそれに耐え続けている。しかし周囲からの社会的圧力に気づくとともに収入減少と医療という経済的圧迫に直面し、悩みきっているのである。

* Satoshi Ishikawa : 北里大学医学部眼科学教授

患者自身が本来安楽の場であるはずの家庭や職場が潜在的な症状悪化の原因となっていることがあるので、潜在意識下で中毒物質、アレルゲンへの暴露を避けるため生活様式、習慣、社会関係たとえば離婚などの劇的な環境変化を求めることもある。離婚は配偶者の使用する化粧品という化学物質を避けるためである。

また患者はさまざまな医学的検査を求め、医師から多くの矛盾する意見を聞かされる可能性がある。これは一般の臨床医のこの問題に対する認識不足による。従来通りの医師のこの問題に対する興味のなさに対する不満で、患者はホメオパシスト、針師、漢方医といった他の治療にも受診こととなる。そういった患者は時に複雑な免疫学的検査、チャレンジテストといった高価な診断的検査を受けることもある。また rotation diet (同一種の食物をとり続けず、次から次へとメニューを回転していく食事法) や、症状の誘因因子の回避といったことを指導されるかも知れない。

これらの症状の自然経過はどのようなものか? 産業健康障害者に適切な方法を用いたら診断が可能だろうか? この病気の臨床的な多彩さはなになのか? サンフランシスコ大学での研究を通して考えてみたい。

多種化学物質過敏症 (MCS) のケースに適合するかどうかが判断するために、850人の患者の記録を再検討し、その中心となった点は下記の2点であった。

1. 職場での暴露に引続き多臓器にわたる症状発現の既往。
2. 低レベルの多種環境刺激物質暴露後の多臓器に渡る症状再発の既往。

そして、それらの症例の解析を通じて、以下の問診を詳しくとることが診断に必要であることがわかった。

職業歴、個人歴 (アルコールとタバコの消費)、分るなら特殊な化学物質暴露の既往、家族歴、最初の発症のエピソードや期間症状の起り方、再発の既往とそれに関係する暴露の形式、既往歴 (アレルギーと治療を含む)、以前の検査、診断、勧められた治療法。

患者の内訳

この一連の症例のうち、診断基準に当てはまる典型的な症例は全体で13患者、女9人、男4人であった。これらの症例の特徴を以下に記す。発症年齢は29~46才にわたり、多くの症例は30~40才で発症している。平均年齢は42.8才である。平均では女性は男性 (平均40才) よりやや高齢である (平均44才)。職業には教師、清掃業、電子部品組立工が多かった。しかし郵便局長、病院カフェ

テリア勤務といった他の仕事もある。全体で5人の製造業従事者、3人の教職員、2人の熟練技術者、1人の病院職員、2人の役所勤めであった。次にそこに記載してあった典型的な症例をみてみよう。

典型的な症例

症例1: 30才の男性ペンキ塗装業。主訴として背下部痛と季節性鼻炎。5年間は問題なく現在の職場で働いていた。エポキシ、ラテックスといった多くの種類のエナメルをスプレーで用いていた。最近多量のラッカースプレーへの暴露に引続きかなり激しい頭痛、めまい、視力低下、動悸、息切れ、ひどい眠気、四肢のしびれ、発汗、いらいら、強い疲労感といったひどい症状が出現した。

近くの内科医を受診し、数週間暴露から隔離された。

①その間初めの症状はほとんど治った。②しかし再び仕事に戻ろうとしたとき、ほんの短期間極めて少量の暴露の後に症状が再発した。③それに引続き家庭用クレンザー、自動車の排気ガス、ガスこんろ、香料、汚い空気に曝された後に、前述した不安感、頭痛、脱力、視力低下、注意散漫、疲労感といった症状を呈するようになった。めまいのため神経耳鼻科医を受診し、治療を受けたが改善は見られなかった。

そこで、心身症外来を受診し、グループ療法とトランキライザー治療を受けたが症状は増悪した。その後サンフランシスコ総合病院の職業保健クリニックを受診した。以下その治療内容である。身体的検査は正常であった。精神科的検査により不安、パニック発作の既往が認められ、軽いが明白な短期の記憶喪失の所見がみつけられた。いろいろな刺激物への暴露を避け、有機溶媒にも暴露しないように命じたところ彼の発作は1年半の間に頻度、重症度ともに軽快した。

症例2: 34才の女性で、オフセット印刷の技術者で10年間印刷機の洗浄や印刷用のインクに用いられる溶媒に暴露されていた。トリクロールエチレン、シンナーなどの印刷機洗浄用溶媒に暴露された後、①尋麻疹、ひどい頭痛、見当識喪失、情緒過敏、短期の記憶障害が起こった。初めこれらの症状は仕事での暴露に続いてのみ起こり、仕事から離れるとよくなった。②しかし8年の暴露の後に、家庭用の洗浄剤、ガソリン、新しい建築物、新しい出版物、新しいカーペットやフェルトペンに曝されたことに関連して頭痛、吐き気、短期記憶喪失、失見当識、咽頭痛、息切れといった症状が再発するようになった。

彼女は数人の医者を受診したが、明確な診断や治療を受けられなかった。ひどい症状のため仕事を辞めた後、われわれのもとを受診した。彼女は慢性副鼻腔炎、非特異的尿道炎、交通事故の既往があった。家族歴としては兄弟の子どもにアレルギーがあるぐらいである。身体所見は正常であった。十分な神経精神科学的検査によって見当識喪失、情緒過敏、不安の存在が確認された。

そこで有機溶媒にこれ以上暴露することを避けるよう指示した。その後彼女は他の方面での仕事をみつけ、生き生きと勤務し症状は徐々に軽減した。

症例3：50才の電気部品組立工である。電器会社でハンダごてでプリント基盤のハンダづけをペーストで行ったり、その基盤をフッ化炭化水素の溶媒で洗浄したりするまで、季節性の気管支喘息の既往がある以外は健康であった。作業開始数週後 ①腹満、空咳、息切れ、食欲不振、だるさを呈した。それ以来 ②空調の効いた建物、オーデオロン、マニキュア、ペンキ、新しい印刷物、コピー機、雑貨屋の洗剤コーナーに暴露された時は必ず注意散漫、震え、動悸といった症状を再発するようになった。身体所見は軽い安静時の振戦をのぞいては正常であり、強制呼吸法では喘鳴は聞こえなかった。肺機能検査で肥満に伴う軽い換気障害が認められた。職場から離れるよう指導し、警備員として仕事を続けることができるようになった。しかし極微量の有機溶媒に触れるたびごとに約2週間続く再発を引き起こした。そこで有機溶媒や空調された建物へ入ること、つまり微量の化学物質による暴露を避けるように指導したところ健康になっている。

症例4：34才男性で学校の清掃管理人である。①黒板消しや床洗浄、掃除用ワックスの化学物質への暴露に関連してひどい頭痛、吐き気、めまいが徐々に起こってきたのに気づく。それまでは季節性の鼻炎の既往以外は健康であった。彼はまた記憶障害、気分変動、疲労も感じていた。②症状は都市ガスによるストーブで暖房された建物にはいると再発・悪化した。

近くの開業医を受診し、環境によるアレルギーと診断され、食事の注意、針、ホメオパシー式の治療をした。職場での化学物質の暴露から避けるように指導された。

身体所見は強制呼吸時にかすかな喘鳴があり、収縮期雑音が胸骨左縁で聞かれたが、神経学的所見は正常であった。精神科的な検査で正常の集中力、記憶、認識、運動機能を持っていたが、強い抑鬱状態にあることが確認された。患者の化学物質暴露に関する調査から、多種類の有機溶媒、とくにエチレングリコール、モノブチル

エーテル、キシレン、塩化炭化水素に暴露されていたことが分かった（これ以上詳しくは分からなかった）。

彼は有機溶媒への暴露のない他の分野に転職をしており、数年の間に発作の頻度は減少した。

以上一応典型的と考えられる症状を有する症例を紹介した。

これらの症例に対して考えると、有機溶媒が最も一般的な暴露形態であり、今回紹介した職業病の患者では11例中11例の発症に関与している。さらに、他の2例は殺虫剤・防炎剤成分として有機溶媒を含んでいるカーペットとの接触があった。多くは基本となる化学物質と溶媒の複合物の暴露であった。発症に関連した暴露の期間は最低数分から数日、最長10年に亘っている。

発症時の症状

発症と関連した最も一般的な症状は頭痛（10例）、吐き気（5例）、喉の痛みと脱力がそれぞれ4例であった。

発症に関連した化学物質：症状再発に関連した暴露物質はつぎの通りである。有機炭化水素溶媒、新化学物質、燃焼産物、芳香剤、洗剤といったものを含んでいる。

既往歴：4例は発症時あるいはそれ以前に甲状腺障害の既往があり、そのうち3例は甲状腺切除術を施行されていた。2人が高血圧のため利尿剤で治療され、1人が喘息で、テオフィリンや気管支拡張剤の吸入を受けていた。7人が臨床環境医を、4人がアレルギー専門医を受診し、多岐に渡る診断的検査、投薬、食事療法をされていた。

検査室検査：臨床検査の結果を retrospective にみたり、他の医師が最初に検査したものを後で参照したところ、標準的な結果は得られなかった。記憶喪失、性格変化、注意散漫も認められた。3例には計算困難、失空間識を伴う軽～中程度の短期記憶障害の形式を示していた。2例には不安やパニック障害があった。1例は認識障害を伴わない抑鬱があった。

これまでのまとめ

“アレルギー”という言葉は1905年 Von Pirquet によって創られ、普通の人では影響されないような環境要因に対し、異常な反応や応答性を示す状態を述べたものである。

呼吸器、皮膚、消化器症状を起こすいわゆる“食物過敏症”はそれに引き続いて報告され、主として小児期に認められていた。1931年、Albert Rowe は特殊な食物による多臓器障害について詳しく記載した書物を出版した。

彼の患者はすべての年齢層にわたり、広範囲の呼吸器と神経症状を示していた。そして初期治療法としての消去食事療法を作りだした。

家族性非レアギン性食物アレルギーの概念は Arthur Coca によって1940年につくられた。また、食物による多症候的障害の患者についても記載されたがおそらく非免疫学的機構によるとされていた。特殊な食物のチャレンジに対する心血管系の反応の測定方法として pulse test が作り出された。

原因食物のチャレンジテスト（負荷試験）の考え方は1950年 Rinkel によってより精巧なものとした。rotation diet（回転拡散食事法）はある食品を発症することなく食べられるようにすることを目的として考えられた。

Theron Randolph は食物アレルギーの考え方を環境的暴露に含めるよう広く取ることに大きく貢献した。特異的適応の概念は Randolph によって食物あるいは環境化学物質常用症候群を記載する際に用いられ、食物と化学物質暴露に慢性的な異常適応を示す症候群に対し用いられた。そして暴露物質の周期的な漸減、消去パターンで起因物質への再暴露においても症状の一時的な軽減をもたらすことができた。Randolph のみるところでは医師の眼に最初にとまるのはこういった患者である。

慢性的な MCS 症候群と特殊な化学物質暴露との明らかな因果関係をみるため Randolph は environmental control unit あるいは ecologic unit を作り出した。注意深く作り出された短期の居住施設で汚染あるいは合成化学物質がほとんどない環境で、人をすべての有害物から遠ざけることを目的としている。

入所数日後患者は起因食物、ガス、ゴム、プラスチック、合成物質その他症状を悪化させると報告されている物質に対し、チャレンジテストをされる。負荷後の反応は症状の観察と患者の報告に基づき注意深い吟味の後、記録される。

Randolph は室内空気汚染と精神的症候群との関係、役割についても記載した。炭化水素やその他の石油起因物質が主たる有害物質である。最近大脳の過敏症について論評し、室内空気暴露物質に起因する“アレルギー”の症例報告に関する書物が出版された。

米国臨床環境医学協会は1960年代中ごろ創設された。広義の臨床環境医学は環境に対する個人の反応について研究するものである。“アレルギー”は知られていない特殊な免疫メカニズムに基づく“特異反応”と考えられている。Randolph は最近臨床環境医学の歴史について要約をし、この主題の総括、批評を2冊の本にまとめた。

環境病の概念は工業化社会において潜在的な有害物質に対する特異反応を示す人を表すのに使われる。患者支援団体が創られ、自助の指導がされるようになった。

一方、最近臨床環境医学とその患者評価法に関する論評がいくつか出た。カリフォルニア医学協会の特殊任務を受けた団体が臨床環境医学者によって治療されてきた患者は必ずしも同一の認識可能な症候群ではなく、また行われた診断的検査が有効で正確でもなく、治療も有効であるといったハッキリした証拠があるわけでないかとまとめている。また、Terr が16人の異なる臨床環境医学者によって環境病と診断された50人の患者について記載した。病歴や化学物質への暴露は伝えられるところによると大変まちまちで、症候学的なパターンは見つけられなかった。50例中たった2例がその治療法で症状が改善されたことも報告されている。このように反対の立場の医師もあることは事実である。

それはそれとして MCS を理解するためには免疫中毒学についても理解しておく必要がある。なぜなら、多種化学物質過敏症は極めて微量な化学物質に反応して発症するが、免疫中毒も微量な化学物質を媒体としているからである。

免疫中毒学 (immunotoxicology)

環境の毒物や職業上の暴露に関連した免疫機能の研究は最近幅広く行われるようになった。他の中毒学的手法で無毒と分かっている低レベルの暴露で発症したときは化学物質の毒性効果は一般に免疫反応と最も関連がある。化学物質による免疫機構の変化を同定するのは困難で多くの場合矛盾が生じる。一般的な多くの要素が免疫反応に影響を与えることが動物実験で分かってきた。

この免疫中毒学を考えるとときには同時にホルモン要因、免疫抑制剤、アジュバント、ストレス、栄養状態、年齢、感染などについても考慮が必要である。方法論的問題も同時に述べられるべきである。たとえば量、時間関係、直接細胞毒性の効果も考えられなければならない。複雑な免疫系からみれば多変解析法は免疫反応の主な要因を適切に評価するのに適している。化学物質起因性免疫毒性の評価の適切な免疫学的パラメーターは米国国立環境健康化学研究所によりつくられている。

ハロゲン化芳香族、重金属、有機塩素殺虫剤は急性毒性について、動物で最もよく研究され、それぞれ一定の濃度で一定の決まった反応を示している。特定の物質に対する免疫機能の検査でも、細胞レベルでの毒性を同定するのに関係する付加的なデータやその後の基準設定に

役立つ一定のデータを与えてくれるようである。しかし、個々人の検査結果は一定でなく、その点で診断に用いるほど臨床的に非常に特徴的であるというわけにはいかない。

さらに人間での疫学的データは相対的に不足している。塩化ビニルのように特別な物質に対する免疫生物学的検査は有効な情報を与えてくれるかも知れない。

多種化学物質過敏症の可能性のある患者は潜在的に免疫中毒と関連した状態に曝されているかも知れない。しかし現在、潜在的に低レベルの暴露による免疫機能の異常に関する人間のデータはほとんどなく、報告されている多くは2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin や tetrachlorodibenzofuran によるものである。

このように MCS、アレルギー、免疫中毒学との境界は難しいものであるが話を MCS とアレルギーに戻そう。

特異反応の検査

多くの特異反応の検査が患者の診断に用いられてきた。主として、食物アレルギーの診断に関係する皮内滴定は膨疹形成を誘発する最高希釈濃度を知るために段階希釈水溶液を皮内に注射することである。この試験はアレルギー治療での最初と至適濃度を知る手段として Rinkel によって提唱された。ぶたくさ花粉による枯草熱の患者の評価においてアレルギー感受性を見るには役立つことが証明されているが、MCS の評価での役割はまだ不明である。

IgE 抗体に対する RAST 滴定は Wide により創られ、その変法が免疫学的治療の dose を決めるために商業的に提供されている。これは一般的な皮内反応よりかなり高価で、しかも今日では十分多くの情報が得られるかどうかははっきりしていない。

皮下-皮内誘発テスト、中和テストは Rinkel の皮内滴定法に付け加えられる形で創られた。これらは初め食物アレルギーの診断に用いられ、後に吸入性物質のアレルギーの診断にも用いられた。この方法の二重盲検法により確かめた報告はないが、これを評価する報告が2つある。ひとつは皮内誘発試験陽性者を経口食物チャレンジテストを用い検査した。193人の皮内誘発陽性者の内、62%は経口食物チャレンジテストで確認されたが、38%はそうではなかった。食物アレルギー診断法としてのこれらの方法の再現性と正確性は Bronsky によって確認された。喘息で入院していた患者に皮膚テストを行い、一定期間症状との比較を行った研究について報告した。

不幸にもこの重要な発表は細かいデータのない abstract の形で発表されたため、評価は困難である。

舌下誘発テストと、脱感作療法は19世紀ホメオパシストによって初めて用いられた。その後2つの研究がこれの有用性を確かめた。最初は King により、精神症状の食物抗原による舌下誘発の効果をプラセボと比較検討した。症状スコアは伝えられるところによると抗原暴露後統計学的に有意に高かったという。2つめのは Mandell によるもので、食物抗原舌下誘発テスト、および吸入抗原とプラセボの関節炎での痛みの誘発について研究した。食物と吸入物について、有為な反応が得られた。しかし、多施設、二重盲検法による研究では食物アレルギーの診断における有用性をはっきりさせることはできなかった。これらの研究は原因が分からないこと、すでに分かっている抗原に対する検査がないこと、プラセボでの高い反応率（1研究で50%）に対する説明がつかないことから批判された。ほかにひとつ否定的なレポートが editor への手紙の形で示された。

白血球毒性テスト、すなわち白血球細胞融解がアレルギー検査法として提唱された。生理的なメカニズムは不明で、テストの結果と臨床的な食物アレルギーの発症との間にははっきりとした関係は示されていない。

これらの方法は Grieco と米国アレルギー協会によって論評されており、さらにもっと検討する必要がある。

免疫学的検査

McGovern は食物と化学物質過敏症の患者の研究で、免疫系反応の測定を進めてきた。T 細胞亜分画測定、helper/supressor 比、免疫グロブリン、免疫複合体の検査などである。しかし MCS の臨床病態と免疫反応の個人での異常の関連は知られていないし、説得力のあるデータを示したレポートの著者もない。

国際免疫学会は WHO との協同研究として免疫検査の実施を勧告した。これは Ritts によりまとめられた。免疫学的検査は特定の異常が予想される病気の比較的小数にのみ、臨床的に有効なのである。T-, B-リンパ球サブセットは疫学的見地からは非常に役立つものかも知れないが、この MCS の患者では診断に役立つとみるべきではない。

免疫反応検査は高価であり、またわれわれの見地からすると時に誤解を招くことすらある。食物アレルギーの患者評価には役立つかも知れないが、一般に、MCS の可能性の患者のルーチンの検査としては確固たる役割はない。

環境チャレンジテスト (負荷テスト)

さきに述べたように、environmental unit は汚染物質や合成化学物質がない状態で、生活環境の化学刺激物質で患者にチャレンジテストを行うために作られたものである。William Rea は環境物質に起因した患者に関するいくつかの出版物を出した。いくつかの食物や殺虫剤、揮発性物質、芳香剤、色素、合成繊維といった化学物質や天然ガスが関連すると考えられている徴候や症状は非常に多い。そのような患者は起因物質に暴露されたときやホルムアルデヒド、有機塩素化合物、フェノールといった化学物質を吸入したときに症状が再発する。個々の例ではチャレンジテストにおいて血清補体価、好酸球、Tリンパ球、免疫グロブリンの異常が認められる。

しかし、現在の環境チャレンジテストは十分計画、コントロールされた臨床試験に比べ特異性、敏感性の点で、十分有効とはいえない。検査物質の暴露量と患者の吸収量はよく分からないし、これらの物質に暴露された個々の患者における免疫学的パラメータの意義がはっきりしない。この形式での環境チャレンジテストは研究用プロトコール的一部分として以外は現在の所個々の患者の評価には向かないように思われる。

MCS 診断法のまとめ

では、MCS の患者確定診断にはどんな方法が有効か？かかる患者の問題の本体を決めるには詳しい病歴、身体所見、いくつかの特異的検査法により、多くの場合は可能である。アレルギー、アトピー、喘息の既往は見つけ出さなくてはならない。しかし13例の調査ではたった3例しかはっきりしたアトピーの既往があったに過ぎない。これはアレルギーの素因は一般大衆と比べてこれらの疾患とくに多いというわけでないことを示している。

詳しい職業歴および環境歴は当然のことながら化学物質暴露の評価に重要である。産業衛生上のデータがもし得られれば暴露の広がり方を証明するのに役立つこととなる。しかしまた、明らかに現在の職業上暴露制限値内の低レベルでありながら、症状の再発があればその低濃度レベルでの暴露量で十分といわざるを得ない。

身体所見はとくに皮膚、頭、耳、眼、鼻、喉、呼吸器、消化器、神経系(詳しい精神状態の検査を含む)にとくに注意して所見をとる必要がある。しかししばしばわれわれの例では身体所見は正常であることが多い。

しばしば病歴と身体所見はアレルギー疾患や古典的な職業病の可能性を除外するのに十分であることが多い。特異的な症状の病歴や身体所見から、ヒスタミンやメタ

コリンによる気道チャレンジテストも一層の検索では必要になるかも知れない。標準抗原抽出物の皮内テストは一般的な環境アレルゲンに対して予想される反応を確固たるものにするのに役立つかも知れないが、皮内反応陽性のみで職業または環境病の同定とはならない。熟練した臨床神経精神科医による神経精神的検査は中枢神経症状の病歴のあるときや精神状態の検査で認知・運動障害を示唆する所見のあるときは患者の診断に有効である。

診断サブセット

MCS の患者の中で、予後・治療に関して有効ないくつかの診断的サブセットが同定されている。その内の主なものを、すなわち精神身体症候群、化学性頭痛、後天性溶媒不耐症を以下に記す。

精神身体症候群 (POS)

19世紀の終わりより、急性中毒症状を示す有機溶媒の存在が知られていた。そしてスカンジナビアにおける一連の研究で低レベルの溶媒への慢性的な暴露状態にある労働者の神経精神的機能障害が発見された。ペンキ屋の中に大脳萎縮や一般的な神経精神的検査の反応が異常を示すといった慢性中毒脳症を示すものも発見された。

慢性的な職業上の溶媒への暴露といった病歴をもった3例のMCSの患者で、客観的な神経精神的検査の異常とともに疲労、記憶力低下、攻撃型或は抑鬱型への個性変化、頻回の頭痛といった精神身体症候群を認めている。これらの患者は精神科的なカウンセリングやバイオフィードバック形式の治療によく反応するかも知れない。

化学性頭痛

化学性頭痛はRaskinによって化学物質暴露と関連した頭痛と定義され概して片頭痛や血管性頭痛の特徴をもち、拍動性であり、吐き気、めまい、下痢、顔のこわばり、腹部けいれんといった症状を伴う。化学性頭痛に関連した化学物質は有機溶媒、グルタミン酸ソーダ、硝酸塩、チラミン、フェニールエチルアミンなどを含む。

化学性頭痛と精神身体症候群の症例の違いは暴露期間が化学性頭痛では短いこと(1~4年)(POSの例では5~10年)と、作業能力低下または喪失の期間がPOSの例の1~4年というのにくらべて短いこと(0~1年)である。化学性頭痛の例では神経精神的障害のないこと、症状の形が少ないことによっても分けることができる。また化学性頭痛では非喫煙者が多いのに対し、POSの例では喫煙者が多い。これらの患者は大抵反復する片頭

痛様頭痛の対症療法によく反応する。

後天性溶媒不耐症

最近後天性溶媒不耐症候群として、Gyntelberg によってデンマークの労働者の症例について記載がなされた。これらの労働者は有機溶媒への暴露の既往があり、その後超低レベルの溶媒に対し、めまい、吐き気、脱力といった多くの症状の超過敏性を示す。

後天性溶媒不耐症の診断基準に当てはまる6人の患者が暴露期間は最短2ヵ月から7年以上にわたる。6人中4人はサービス業で働いていた。明らかな起因物質を除去し、時が経つと多くの場合反応性は弱くなるか、消失した。一層の研究が必要である。

私はこれら症例の中で MCS の定義に当てはまる暴露と症状、状態の種類について述べようとしてきた。将来 prospective な科学的な調査によって MCS の患者の診断、治療、長期予後に関するもっと多くの知見が得られるようになることを期待している。

一方職業医学者は一般的な環境刺激物質への低レベルの暴露に起因する多症状を示す患者に直面している。症状が身体的な基礎を持つ患者に対して、従来の一部の医師がしてきたような単純な否定では患者の興味を引かないばかりか今まで以上の強い不満を助長するだけである。反対に、患者が MCS の特異的な診断サブセットの基準に1つでも当てはまるかどうか見極めることは治療の役に立つかも知れないし、予後の良い人を同定する役にも立つ。

MCS のプロフィール

基本的に後天的な疾患である。その症状は再発を繰り返す(季節、ストレス、化学物質との接触、その他)。たとえばベーチェット病の反復する発作を思い出すとよい。化学物質が一応疑われる場合でもその量は想像できないほどの微量、たとえば、ppm、ppb のオーダーである。障害の発現は多臓器性である。したがって一つの検査で、簡単に診断を決定できるような代物ではない。性差はあまり明確ではないが、比較的教養のある女性に多い傾向があるとされ、たとえば、カナダのオンタリオ州では人口の2~10%に認められるといわれている。米国でも州によって差があるがテキサス州では、1~2%に認められるとされている。ニュージャージー州では10%近いという人もある^(1,12)。

MCS 診断と検査の実際

これらの患者の臨床症状はじつに多彩である。しかしこれらの症状を詳しく問診を行いながら観察していくと、①神経系 ②免疫系 ③内分泌系 ④消化器系 ⑤その他の異常に大別できる。患者診断には、詳しい問診およびアンケートで、とくに化学物質との因果関係を聞くことが最も大切である。一例を挙げると、家は新築か、新しいジュータンを敷いているか、カーテンも新品か、床下に白アリ駆除剤(スミチオン)などを使ったか、家で園芸などを行うか、油絵を描くか、その絵具はシンナーか、新しいエレクトロニクス器具は、スイッチを入れるとフェノール臭はないか等々である。さらに自分の住んでいる周囲は?。など100項目近くのアンケート調査が行われ、これで大体の薬物の見当をつける。そこで疑わしい物質が出た場合、血中、尿中の検出のみでなく特殊なチェンバーに患者を入れて、ごく微量の化学物質と active に接触させるチャレンジテストを行う。たとえば、芳香族化合物に MCS との因果関係が疑われた場合には、Rea によると、①都市ガス、②エチルアルコール、③フェノール、④塩素ガス、⑤ホルマリン、⑥有機塩素系殺虫剤(たとえば BHC 等)、⑦フェノキシ系除草剤(2,4-D など)、⑧水蒸気(都市水道、井戸水、ミネラルウォーター)、などの物質と接触させて患者の反応を外から見る。その量はたとえば農業では、0.003ppm 以下で、他は0.025ppm 前後でチャレンジを行っている。このテストにより MCS とそうでない psychogenic な患者とは完全に識別され、診断を設定し治療が行われることとなる⁽²⁹⁾。

次に、Galland⁽¹⁰⁾の報告している症例を見ることにする。彼は化学物質過敏症患者を主に診察している毒物学・生化学専門の内科医師である。化学物質過敏症状と判断できるケースを400人の疑わしいケースから選ぶ。たとえば主訴に極めて微量の揮発性物質などに耐えられないことが判明した場合、その例を第一の選択として化学物質過敏症患者の疑いとした。さらに化学物質に接しているも、関連する生化学的パラメーターに異常でないものは除外した。「対照群」には一般的な疲れ、だるさ等が主訴で訪れ、治療されているアレルギー患者で、大切なことは自分の職場、または家庭での化学物質との接触は否定されている群を選んだ。患者の既往で臨床経過中に医師による長期薬物投与を受けた人、さらに、精神的な問題のある人は除外した⁽⁹⁾。そこで、以下の生化学的パラメーターを分析した。

1. 血清自己抗体

2. 血算
3. T3, T4, TSH, 甲状腺抗体
4. 血清および赤血球中のマグネシウム, 亜鉛, 銅, 鉄, カルシウム, クローム^(18,19)
5. 赤血球 SOD 活性 (ESOD)^(7,10)
6. 赤血球グルタチオン過酸化酵素活性 (EGPO)^(19,21,27)
7. 血中ビタミンレベル (A, B₁, B₂, パントテン酸, B₆, C, 葉酸, B₁₂, 活性型ビタミン D)
8. 尿中必須アミノ酸
9. 血清, 磷脂質, 定量的脂肪酸分析
10. 血中脂肪酸化物質⁽³⁹⁾
11. Epstein-Barr ウイルス抗体

これらの分析は Smith-Kline-Bioscience、その他で行われた。

さて詳細な問診と検査から、前述の400人の患者から、56人の患者が化学物質過敏症と診断された。その内訳は男性10人、女性46人である。年齢分布は13~61歳(平均46歳)である。

患者は多くの食物、一般的なアレルギー原因物質、殺虫剤・除草剤などの環境汚染化学物質に対する過敏症で強く悩んでいた。すべての患者は慢性的に具合が悪く、活気がなく、よく眠れず、その一部の例は原因となりうる物質から遠ざかっても治らなかった。

特徴があったのは、これら不明の疾患のため56人中36人は何回も仕事をやめたり変更したりして、定職についていなかった。まず心臓機能の種々なる検査から、とくに心エコー検査にて僧帽弁逸脱症が11人(22%)に発見された。その内訳は10人の女性と1人の男性である。甲状腺機能低下が9人の女性(20%)に発見され、さらにそのうち5人は甲状腺抗体の明らかな上昇が認められた。また、4名の患者血清から慢性EBウイルス感染が認められた。そのうち2名は白血球減少症を呈していた。トランスアミナーゼの軽度上昇が5名に認められた。

対照群では男性17名、女性37名であり年齢は15~60歳に分布しており平均は48歳であった。これらの患者は一例も健康を理由に仕事をやめたり変えたりしていない。これは大切な点である。僧帽弁逸脱症は3名の女性に認められ、5名の女性に甲状腺機能低下症が、また甲状腺炎が2名にみつかった。

これらの所見を認めたのは、どちらのグループでも女性患者が圧倒的に多い。女性の相対的割合はやや化学物質過敏症グループが有意に多い。化学物質過敏症患者グ

ループの女性は僧帽弁逸脱症、甲状腺機能低下症、甲状腺炎における割合が有意に上昇している。対照群の患者のうち2名はEBウイルスの慢性感染が血清学的に認められた。そのうち2名は白血球減少症が認められたが、トランスアミナーゼの上昇を示すものは1名も認められなかった。以上の所見が通常の内科的な検査で見いだし得た所見である。化学物質過敏症の研究には栄養学的パラメーターが非常に重要であり、次に項を改めて述べる。

栄養学的パラメータ:

これを2つのグループで比較すると相違がある。全員に測定がされたが、最も有意な差異は磷酸ピリドキサル(B₆)とマグネシウムの血中レベルでの低下である。血清脂肪酸、赤血球磷脂質の分析は各々のグループの9名の患者で施行された。6名の化学物質過敏症患者、5名の対照群の患者に於てエイコサペンタエン酸(EPA)値の低下が観察された。6名の化学物質過敏症患者、3名の対照群患者においてはアラキドン酸(AA)の上昇が認められた。

29名の化学物質過敏症患者、20名の対照患者の尿中必須アミノ酸を定量的にダイエット後に測定した。両者の日常でのダイエットは両群に特に差異はなかった。最も興味深い点は化学物質過敏症患者では41%と非常に高率に必須アミノ酸の排泄の減少が認められるが対照群ではわずかに5%の患者にしかそれが認められなかった($t=8.54$ $p<0.01$)。必須アミノ酸排泄低下を示した化学物質過敏症患者のうちの2名は正当な理由がないにもかかわらず低アルブミン血症を呈していた。一人のアルブミンは3.1gm%でもうひよりは1.9gm%であった。さらにどちらの患者も消化吸収障害や蛋白尿、肝疾患は一切認められなかった。

両方の患者とも数人ずつ非特異性の腸障害を訴えていた。しかしこれは他の排泄障害患者、さらに正常排泄をしている患者でもしばしば同じ事を訴えているので意味はないと思う。

赤血球活性酸素分解酵素(ESOD)を27名の化学物質過敏症患者と19名の対照者において測定している。24名(89%)の化学物質過敏症患者と、15名(79%)の対照群患者においては前者で有意に酵素活性低下が示唆された。ちなみにESODの平均値は化学物質過敏症群で7.40 + 2.44units/mg Hbであり対照群では7.85 + 3.43units/mg Hbである。

ESOD活性と血清中、赤血球中、尿中、毛髪中銅レベルでは関連はなかった。

赤血球グルタチオン過酸化酵素 (EGPO) 活性を23名の化学物質過敏症患者と14名対照群患者において測定した。化学物質過敏症群の低EGPOを呈したものの割合と対照群でのそれを比べると48%と36%で明らかに化学物質過敏症患者が多い。しかしこの差は有意ではなかった。脂質過酸化物を6名の化学物質過敏症患者2名の対照群患者で測定した。4名の化学物質過敏症患者と1名の対照群患者において上昇が認められた^(24,28)。

これらの結果から Galland は次の考察を行っている。すなわち、まず大切なことは、化学物質過敏症の問題は職業の定着性に関係がある。対象にした患者の64%が健康を理由に仕事を止めたり変えたりした。しかし対照群ではそれはまったくなかった。周知のごとく化学物質過敏症患者は高い確率で体力に何らかの障害を認める。約1/5に甲状腺疾患があり、重なってはいるものの1/5に症候性僧冒弁逸脱症が認められた。これらの頻度は対照群よりもやや化学物質過敏症群に多い。さらに一般のうつ病患者の10%以上に潜在的な甲状腺機能低下症があるといわれる。甲状腺疾患の既往は恐怖心患者 (cardio-phobic patients) では同じように一般的である⁽²²⁾。僧冒弁逸脱症もパニック患者 (panic disorder) では15%前後に認められる^(17,23,38)。症候性弁逸脱症は自律神経の異常に関連があり⁽⁵⁾、それは過大な運動によって発作を引き起こすことがある。したがって、潜在する甲状腺疾患や自律神経系異常の証明は化学物質過敏症患者に対しては症状を説明するという意味では最も価値のあるものと思う。一般的に、化学物質から離れると、過敏状態が減少してきたと告げる必要もなく患者達は徐々に健康に戻っていく。

化学物質過敏症患者は複雑しかも多種類の生化学的な異常を呈する。しかしそのほとんどはアレルギー疾患患者と同様で、特定の化学物質過敏症であるとする起因物質による特別な生化学的特徴は少ない。ここが診断の難しいところでもある。

磷酸ピリドキサールの低下は化学物質過敏症に少し多かった。喘息患者で磷酸ピリドキサールの低下はしばしば見られる⁽³⁰⁾。ダイエット喘息とは関係なかった。しかしそのような喘息患者に、ピリドキシン200mg/dayを投与すると回復するという報告もある。今回の症例で、喘息はなくても、ビタミンB₆の大量投与は化学物質過敏症患者の訴えを明らかに改善させた。とくに磷酸ピリドキサールの低下のある患者ではそれが顕著であった。

マグネシウムの低下は化学物質過敏症で認められた。これはアトピー患者の1/3がマグネシウム欠乏症である

こととよく一致する⁽⁸⁾。マグネシウムは免疫システムの重要なモデュレーターである⁽¹²⁾。その効果はアレルギー過敏状態の実験動物でも確認されている。マグネシウムの補足は僧冒弁逸脱症患者の自律神経失調症状を和らげるのにも効果があった⁽¹³⁾。

化学物質過敏症患者の内の10名 (18%) に経口的、または注射によりマグネシウム塩を投与したところ倦怠感、頻脈、不安、不眠症、知覚異常、筋肉の痙攣等の種々の症状が改善した。

必須脂肪酸の代謝異常は免疫異常の性質を持つアトピー性疾患の生化学異常で見られることがある⁽¹¹⁾。エイコサペンタエン酸の低下は両グループの一般的な共通の特徴であった。化学物質過敏症患者の一般的でない所見としてプロスタグランディン、ロイコトリエンの前駆物質成分であるアラキドン酸の回路レベルでの上昇がある。魚類の油から抽出したエイコサペンタエン酸の栄養学的供給は片頭痛、関節痛、喘息、無月経などの過剰なprostanoidに関連した症状抑制に効果があるとされる⁽¹¹⁾。ここで紹介した化学物質過敏症患者の治療にも非常に有益である。その理由は脂肪酸の利用は化学物質過敏症患者で低下しているトレースエレメントである銅⁽⁶⁾、セレンウム⁽¹¹⁾などが栄養学的な正常摂取時に必要とするからである。赤血球SODは銅を含んだ酵素である。その活性は人間や実験動物において銅の動態の指標となる^(26,32)。SODは障害された陰イオン活性酸素から炎症を限局化したり過酸化水素への変換作用がある。その最大防御活性には過酸化水素から水への変換作用があるEGPOの助けが必要である⁽⁷⁾。銅欠乏はSOD活性を下げ代償的にEGPO活性を増加させるからである。EGPOはセレンウム動態の敏感な指標でもある⁽²⁶⁾。

周知のごとくEGPOは関節リウマチや炎症性皮膚疾患患者で欠乏している^(34,35)。対症的なセレンウム投与は上述した炎症性疾患の改善をきたす⁽³³⁾。化学物質過敏症患者ではSOD、EGPOともに一般的に低値である。しかしその両者とも治療的な投与により改善可能で経口投与により常に正常値に近付き症状も改善する。

銅の欠乏状態では人間や動物で組織中や血中のアラキドン酸上昇を示すのは最も珍しい状態の一つである^(6,25,29)。低SODレベルとアラキドン酸上昇は銅の欠乏が特に化学物質過敏症患者で著明である。セレンウム欠乏 (EGPOによって示されたが) はやはり両者のグループで有意差があった。セレンウムの低下は重金属その他の環境汚染物質による中毒時に多いが、一般に真菌感染の罹病率を増加させるといわれている^(2,25,31)。化学物

質過敏症患者と対照群患者間の決定的な相違は必須アミノ酸の異常な低排泄にあり、尿中アミノ酸分析の行われた40%の化学物質過敏症患者に異常を認めた。これはきわめて重要であり、最近の若者たちが、冷凍食品や、ハンバーグ等を多くとる現代社会では、一見高蛋白ダイエットにもかかわらずアミノ酸低排泄を見ることがあるのにはいくつかの原因が考えられる。

- (1) 体液成分からの蛋白漏出
- (2) 障害されているシステム、臓器の修復、再生、成長等によるアミノ酸利用の増加
- (3) 吸収不良、消化不良
- (4) 腎での再吸収増加

代謝の過程でこれら化学物質過敏症の患者は蛋白の異常な損失、何故生体が高蛋白需要が存在するのかははっきりしないがコリン作動性のため腸管のぜんどうの亢進がこれら患者にあるかも知れず、そのための吸収の障害かも知れない。

硫黄を含んだアミノ酸は炎症において活性酸素に抵抗する重要な役割を果たす⁽⁸⁾。芳香族アミノ酸は遊離基の消滅、神経伝達物質の先駆物質の役割を演ずる。以上から、化学物質過敏症の病態生理学的な追求は蛋白質代謝の障害という点にフォーカスを合わせねばならない。つまりアミノ酸の排泄が化学物質過敏症患者と対照群とで明確に区別されることは極めて重要な事実であるとしている。

以上は主に内科学的な面からの化学物質過敏症に対する紹介であるが、感覚系の異常を訴える患者も多い。それは、手や足先のしびれ、嗅覚の低下、眼のかすみ、ピンボケ、眼痛、まぶしさなどである。そこでわれわれは次の研究を行なった。

化学物質過敏症と瞳孔反応—自律神経異常—

すでに、1971~73年頃に著者、宇尾野らは、微量のマラチオン空中散布による長期間にわたる、微量の有機燐摂取の患者にコリン性の自律神経症状と、瞳孔反応に異常があること、とくに収縮系の瞳孔括約筋の機能に異常があることを報告した^(14,15,37)。最近、白川らは有機塩素系殺虫剤、除草剤による中毒患者の瞳孔反応では、臨床的な自律神経系の異常とともに光刺激前瞳孔面積、散瞳系の速度因子の低下を報告した⁽³¹⁾。辻沢は184人の化学物質過敏症であるとダラス環境医学研究所で診断された患者の瞳孔反応を詳細に調査している⁽³⁶⁾。コントロールは年齢のはほぼマッチした200名の正常者である。得られた結果は次の通りである。

- 1) 暗順応15分後の瞳孔の大きさは、対照と比較して有意に小さいもの26名(14%)、大きいもの22名(22%)。
- 2) 収瞳系(瞳孔括約筋)機能では36名(19.6%)が遅く、5名(3.3%)が遅い。
- 3) 散瞳系(散大筋)機能では、56名(30.4%)が遅く、10名(5.4%)が速かった。
- 4) 散瞳時間は75名(40.8%)で遅延していた。

以上から化学物質過敏症患者は、交感神経系の機能不全が多く、副交感神経系の異常を有するものの存在も考えられた。

いずれにしろ対光反応の分析は、本症の診断に極めて重要である。

まとめ

今回の総説では、本邦ではまだ余り知られていない化学物質過敏症の臨床所見の外国例を紹介し、臨床症状、生化学的所見、さらに non-invasive method として注目されている赤外線電子瞳孔計の瞳孔反応所見等について簡単に紹介した。

今回の症例では従来概念で中毒性疾患を考えていたよりもはるかに微量な化学物質により、MCS という疾患が発現することはもはや疑いもない事実となってきた。今後薬物の毒性評価基準等を作る際にも大いに検討されるべき重要な問題を含んでいることは明かであるし、医学会においても基礎および臨床においてもこの疾患の分類、診断、治療等をわが国でも確立する必要がある。そしてそれらの患者を治療する施設の設置が強く望まれる。

文 献

- 1) Ashford, N. & Miller, C.: Chemical exposures—Low levels and high stakes. Van Nostrand Reinhold, New York. 1991.
- 2) Boyne, R. & Arthur, J. R.: The response of selenium-deficient mice to *Candida albicans* infection. *J. Nutr.*, 116 : 816-822, 1986.
- 3) Brodsky, C. M.: Allergic to everything : A medical subculture. *Psychosomatics*, 24: 731-742, 1983.
- 4) Cullen, M.: The worker with multiple chemical sensitivities, An Overview, Hanley & Buffes, Philadelphia, 1987.
- 5) Coghlan, C., Phares, P., Cowley, M., et al.: Dysautonomia in mitral valve prolapse. *Amer. J. Med.* 67:

- 236-244, 1979.
- 6) Cunnane, S. C., Horrobin, D. F. & Manku M. S.: Contrasting effects of low or high copper intake on rat tissue lipid essential fatty acid composition. *Ann. Nutr. Metab.*, 29 : 103-110, 1985.
 - 7) Das, S. K. & Nair, R. C.: Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and lipid peroxidation of normal and sickled erythrocytes, *Br. J. Haematol.*, 44 : 87-92, 1980.
 - 8) Durlach, J.: Rapports expérimentaux et cliniques entre magnésium et hypersensibilité, *Rev. Fr. Allerg.* 5 : 133-146, 1975.
 - 9) Feldman, R. G., Ricks, N. L. & Baker, E. L.: Neuropsychological effects of industrial toxins. *Am. J. Indust. Med.*, 1 : 211-227, 1980.
 - 10) Forman, H. J., Rotman, E. I. & Fisher, A. B.: Role of selenium and sulfur-containing aminoacids in protection against oxygen toxicity. *Lab. Invest.*, 49 : 148-153, 1983.
 - 11) Calland, L.: Increased requirements for essential fatty acids in atopic individuals : A review with clinical descriptions. *J. Amer. Coll. Nutr.* 5 : 213-228, 1986.
 - 12) Galland, L.: Biochemical abnormalities in patients with multiple chemical sensitivities. pp. 713-720, in Reference 4).
 - 13) Galland, L., Baker, S. M. & McLellan, R.: Magnesium deficiency in the pathogenesis of mitral valve prolapse. *Magnesium*, 5 : 165-174, 1986.
 - 14) Ishikawa, S.: Eye injury by organic phosphorus insecticides. *Jap. J. Ophthalmol.*, 15 : 60-68, 1971.
 - 15) Ishikawa, S.: The influence of anticholinesterase pesticides on visual motor function : A possible acceleration in aging. pp. 209-217, "The effect of aging and environment on vision" ed. Armstrong, D., Plenum Press, New York, 1991.
 - 16) Juhlin, L., et al : Blood glutathione peroxidase levels in skin diseases : Effects of selenium and vitamin E treatment. *Act. Dermatol-Venereol.*, 62 : 211-214, 1982.
 - 17) Kantor, J. S., Zitrin, C. M. & Zeldis, S. M.: Mitral valve prolapse syndrome in agoraphobic patients. *Am. J. Psychiatr.*, 137 : 467-469, 1980.
 - 18) Laseter, J. L., DeLeon, I. R., Rea, W. J. & Butler, J. R.: Chlorinated hydrocarbon pesticides in environmentally sensitive patients. *Clin. Ecol.*, 11 : 3-12, 1983.
 - 19) Levine, S. A.: Oxidants/anti-oxidants and chemical hypersensitivities (Part one). *Int. J. Biosocial Res.*, 4 (1): 51-54, 1983.
 - 20) Levine, S. A.: Oxidants/anti-oxidants and chemical hypersensitivities (Part two). *Int. J. Biosocial Res.*, 4 (2) : 102-105, 1983.
 - 21) Levine, S. A. & Reinhardt, J. H.: Biochemical pathology initiated by free radicals, oxidant chemicals, and therapeutic drugs in the etiology of chemical hypersensitivity disease. *J. Orthomol. Psychiatr.*, 12 : 166-183, 1983.
 - 22) Lindemann, C. G., Zitrin, C. M. & Klein, D. F.: Thyroid dysfunction in phobic patients. *Psychosomatics*, 25 : 603-606, 1984.
 - 23) Mavisasakalian, M., Salerni, R., Thompson, M. E. & Michelson, L. : Mitral Valve prolapse and agoraphobia, *Am. J. Psychiatr.*, 104 : 1612-1614, 1983.
 - 24) McCay, P. B., Gibson, D. D., Fong, K. L. & Hornbook, K. R.: Effect of glutathione peroxidase activity on lipid peroxidation in biological membranes. *Biochem. Biophys. Acta*, 431 : 459-469, 1976.
 - 25) Mercurio, S. D. & Combs, G. F.: Selenium dependent glutathione peroxidase inhibitors increase toxicity of prooxidant compounds in chicks. *J. Nutr.*, 116 : 1720-1726, 1986.
 - 26) Okabata, S., Nishi, Y., Hatano, S., et al.: Changes in erythrocyte superoxide dismutase in a patient with copper deficiency. *Eur. J. Pediatr.*, 134 : 121-124, 1980.
 - 27) Pagila, D. E. & Valentine, W. N.: Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, 70 : 158-169, 1967.
 - 28) Perona, G., et al.: In vivo and vitro variations of human erythrocyte glutathione peroxidase activity as result of cells aging, selenium availability and peroxide activation. *Br. J. Haematol.*, 39 : 399-408, 1978.
 - 29) Rea, W. J., Butler, J. R., Laseter, J. L. & Delson, I. R.: Pesticides and brain-function changes in a controlled environment. *Clin. Ecol.*, 2(3) : 145-150, 1984.
 - 30) Reynolds, R. D. & Natta, C. L.: Depressed plasma pyridoxal phosphate concentrations in adult asthmatics. *Am. J. Clin. Nutr.*, 41 : 684-688, 1985.
 - 31) 白川慎爾, 他 : 有機塩素系殺虫剤中毒における自律

- 神経障害の検討, 日眼会誌, 94 : 418-423, 1990.
- 32) Solomons, N. W.: Biochemical, metabolic and clinical role of copper in human nutrition. *J. Amer. Coll. Nutr.*, 4 : 83-105, 1985.
- 33) Tappel, A. L.: Selenium-glutathione peroxidase and vitamin E. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 27 : 960-965, 1979.
- 34) Tarp, U., et al.: Low selenium level in severe rheumatoid arthritis, *Scand. J. Rheumatol.*, 14 : 97-101, 1985.
- 35) Terr, A. I.: Environmental illness: A clinical review of 50 cases. *Arch. Intern. Med.*, 146: 145-149, 1986.
- 36) Tsuzisawa, I., et al.: Pupillographic study of patients with chemical sensitivity. *Clin. Ecology.*, in press.
- 37) 宇尾野公義: 農薬眼症. *日本医事新報*, 2447 : 48-51, 1971.
- 38) Venkatesh, A., Pauls, D. L. & Crowe, R.: Mitral valve prolapse in patients with anxiety neurosis, *Clin. Res.*, 26 : 656, 1978.
- 39) Yagi, K.: Assay for serum lipid peroxide level and its clinical significance. Yagi, K. (ed.): *Lipid Peroxides in Biology and Medicine*, 1983. pp. 223-242.