

# 本態性多種化学物質過敏状態 (Multiple Chemical Sensitivities)

疾病概念, 発現機序, およびアレルギー, 中毒, 心因疾患等との異同について

アラキ ショウイチ サカイ タカシ サトウ ハジメ  
 荒記 俊一\* 坂井 公<sup>2\*</sup> 佐藤 元\*  
 カネヨ テツヤ<sup>3\*</sup> サカイ リョウジ<sup>3\*</sup> コヤマ カズヒト\*  
 金子 哲也<sup>3\*</sup> 酒井 亮二\* 横山 和仁\*

**Key words** : 本態性多種化学物質過敏状態 (MCS), 疾病概念, 発現機序, 化学物質過敏症, 本態性環境不寛容状態 (IEI), 環境保健

## はじめに

中毒の発現閾値以下の極めて微量の多種類の化学物質により2臓器以上の臨床症状が誘発される病態生理不明の非アレルギー性の過敏症と考えられる疾病が<sup>1</sup>, Cullen (1987)<sup>1)</sup>により Multiple Chemical Sensitivities (MCS, 本態性多種化学物質過敏状態<sup>2)</sup>) と概念化され, 注目を集めている<sup>3)</sup>。最近, 屋内および屋外の一般環境中の微量の化学物質への暴露により精神神経系, 免疫系の症状や体調不良を訴える人が増加しているとの指摘がある<sup>2~6)</sup>。

米国政府の保健・ヒューマンサービス省 (Department of Health and Human Services) の Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) は, 1995年に MCS に関する3回にわたる学術集会を開き, その成果をまとめた大部の報告書を出版している<sup>7)</sup>。さらに, 国際化学物質安全性計画会議 (IPCS-UNEP, ILO & WHO) とドイツ連邦政府関係の専門家との合同会議 (1996) は, このような病態の存在は確定していないとして, MCS の代わりに Idiopathic Environmental Intolerances<sup>8)</sup> (IEI, 本態性環境不寛容状

態または本態性環境不耐性状態) と呼ぶことを提議した。最近, この概念がより妥当との見解が少なくない<sup>9)</sup>。わが国では, 眼科学的立場から石川ら<sup>5,6)</sup>が北里大学病院で蓄積された多数の症例を「化学物質過敏症」と概念化し, 厚生省のアレルギー研究班で作成した診断基準を公表している<sup>10,11)</sup>。

筆者の1人 (筆頭著者) は, 環境庁の研究班<sup>2)</sup>で MCS をめぐる問題点のうちその発現機序とアレルギー, 中毒等との関連を担当し文献調査研究を行った<sup>12)</sup>。さらに, MCS に関する環境庁の米国視察調査団のメンバーとして Staudenmayer<sup>13,14)</sup>, Bell<sup>15~19)</sup>, Rea<sup>4)</sup>, Miller<sup>20)</sup>らの研究者と MCS の疾病概念と本体に関する討議を深める機会を得た<sup>21)</sup>。これらの経験をふまえて MCS の疾病概念, 発現機序およびアレルギー, 中毒, 心因疾患等との異同を環境保健学的見地から整理する。

## I MCS の定義, 概念, 他疾患との鑑別および診断法について

### 1. 定義

MCS の定義は Cullen<sup>1)</sup>によるものが基本 (原義) であるが<sup>5)</sup>, その後いくつかの追加報告がある (表1)<sup>1,3,7,22,23)</sup>。特徴は, これまでの中毒学の概念をこえた極めて微量の化学物質の暴露に起因する疾病で, 多種類の化学物質で多臓器にわたる類似の症状が誘発されることにある。これに対し, 上述の IPCS/ドイツ政府の合同会議による IEI の定義<sup>8)</sup>は, ①複数の反復する症状を示す獲得性の

\* 東京大学大学院医学系研究科・医学部公衆衛生学教室

<sup>2\*</sup> 東京労災病院健康診断センター

<sup>3\*</sup> 杏林大学保健学部環境保健学教室

連絡先: 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
 東京大学大学院医学系研究科・医学部公衆衛生学教室 荒記 俊一

表1 多種化学物質過敏状態 (MCS) の定義\*

Cullen MR (1987) <sup>1)</sup>	US National Research Council (1992) <sup>2)</sup>	Nethercott JR (1993) <sup>23)</sup>	US ATSDR (Mitchell FL, 1995) <sup>7)</sup>
環境因子の暴露が証明できる	低濃度の暴露により症状が誘発される	暴露により症状が再現できる	健康状態の変化がある
2臓器以上の症状がある	2臓器以上の症状がある	慢性である	多種の刺激により症状が誘発される
想定される刺激物質による症状の再発と軽快がある	暴露により症状が増悪および軽減する	低濃度暴露で誘発される	症状が6カ月以上持続する
多種類の化学物質により症状が誘発される		暴露からの隔離により症状が改善される	これまで報告された一連の症状がある
暴露テストで症状が誘発される		複数の化学物質の反応がある	3臓器以上の症状がある
極めて低濃度の暴露により症状が誘発される			他の疾患が除外される
症状を説明できる単一の検査法がない			

\* Harrison R (1997)<sup>3)</sup>に一部補筆。

疾患で、②大多数の人々は耐性がある多種類の環境因子の暴露と関連し、さらに③これまで知られているいかなる医学的、精神科学のおよび心理学的疾病では説明できない疾患となっている。

## 2. 疾病概念と他疾患との鑑別

MCSとして報告されている症候 (Symptoms and Signs) は多彩であり、粘膜刺激症状 (眼球結膜炎、鼻炎、咽頭炎、気管支炎、喘息)、皮膚炎、循環器症状 (動悸、不整脈)、消化器症状 (胃腸症状)、自律神経障害 (異常発汗)、精神症状 (不眠、不安、鬱状態、記憶困難、集中困難、価値観や認識の変化)、中枢神経障害 (痙攣)、さらに頭痛、発熱、疲労感などがある<sup>24,25)</sup>。これらの症候は、Cullenの定義<sup>1)</sup>に従うと、同時にもしくは交互に出現する。

MCSの報告事例で最も特徴的なことは、女子に多いという点である。さまざまな報告があるが、いずれも70%から80%が女子である。一般に、思春期と閉経前後の女子は内分泌系の変化により化学物質の影響を受け易いと考えられる。MCSの好発年齢は40代から50代と言われるが<sup>26)</sup>、思春期の女子の発生頻度は不明である。

MCSは以下の疾患と臨床症候が類似し、鑑別診断が必要になる。すなわち、アレルギー疾患、慢性中毒、シックビルディング症候群 (Sick building syndrome)、外傷後ストレス症候群 (PTSD)、湾岸戦争症候群 (ペルシャ湾岸戦争の

退役軍人)、東京スモッグの重症例 (集団の心因性全身疾患)<sup>27,28)</sup>、パニック病、慢性疲労症候群 (Chronic fatigue syndrome)<sup>26,29)</sup>、更年期障害、心因疾患など。

さらに、Chemical sensitivity (化学物質過敏症)<sup>4~6)</sup>との異同が問題になる。石川は最近の総説<sup>6)</sup>中の冒頭の要約で、“化学物質過敏症は有害環境化学物質による微量・慢性中毒である”と記述し、化学物質過敏症の本体を中毒と概念化している。石川らの長年の共同研究者である米国のReaらがダラスの民間施設で診察したChemical Sensitivityの症例の内訳は、化学物質によるアレルギーが15%、急性中毒が20%、慢性毒性が65%であるとのことであった<sup>21)</sup>。一方、Cullen<sup>1)</sup>の定義に従うとMCSは中毒やアレルギーと異なる非アレルギー性の過敏性と考えられ、石川らの化学物質過敏症 (Chemical sensitivity) は本質的にMCSとは別の疾患と考えられる。

## 3. 診断法について

現在、MCSの診断法は確立していない。その根拠となる病態生理学的な所見が明らかにされていないためである。現状では、微量の化学物質への暴露があったと考えられる状況下でみられた種々の症状から、Cullen<sup>1)</sup>の定義により化学物質への過敏状態 (Sensitivity) が疑われた場合にMCSの診断がなされている。理論的には、化学物質のマスクング効果をコントロールした暴露室

(Environmental medical unit, EMU) で二重盲検法により低濃度の化学物質の暴露により症状を誘発することが確定診断法と考えられる。ただし、Staudenmeyerら<sup>30)</sup>は、多種類の化学物質への過敏を訴える20人の患者に二重盲検法による誘発試験を行ったが症状の有意な誘発を証明できなかったと報告している。これまでの報告でも、症状が環境中のごく微量の化学物質の暴露によることを証明した事例はほとんどなく、むしろ心因疾患や心身症との鑑別が困難であることを強調する論文が多い<sup>31~38)</sup>。

## II MCSの発現機序

MCSの発現機序について以下の2段階の過程が仮説として提示されている<sup>39~42)</sup>。①単一または多種類の化学物質への1回の高濃度暴露または低濃度暴露の反復による多種類の化学物質に対する耐性の喪失 (Toxicant-induced loss of tolerance, TILT)、②その後の低濃度暴露による多臓器にわたる症状の発現。

### 1. 化学物質に対する耐性の喪失

化学物質に対する耐性の喪失過程は時間依存的な過程 (Time dependent sensitization, TDS) と言われ、動物のキンドリング (Kindling) 現象がこのモデルとしてあげられている<sup>43)</sup>。キンドリングとは、脳、主に扁桃体に軽度の反復刺激を与えると、当初は痙攣が起きない程度のもので、時間経過に伴い完全な痙攣が起こるようになる現象である。これは低レベルの電気的または化学的反復刺激が、初めはほとんど生体影響を起こさなくても10-14日後には電気生理学的または行動上の発作を誘発することを示唆するもので、ヒトの側頭葉癲癇の動物モデルと考えられる。

Bellら<sup>44~46)</sup>は、MCSの症状が化学物質による嗅球 (Olfactory bulb)-大脳辺縁系 (Limbic system) に特異的な過敏反応 (Neural sensitization) の結果であり、齧歯類の大脳辺縁系キンドリングがMCSのモデルになるとしている。実際、殺虫剤、トルエンなどの化学物質が動物で化学的キンドリングまたは部分的キンドリングを起こしたり<sup>47,48)</sup>、扁桃体の電気キンドリングを促進することが知られている<sup>49)</sup>。また、卵巣嚢胞は扁桃体の病巣または視床下部の障害と関係があり多嚢胞性卵巣疾患が側頭葉癲癇の婦人に多いが、これは

MCS患者で生殖ホルモンのバランスの乱れがみられることと類似する<sup>50)</sup>。さらに、若年および中年女性で化学物質臭気不耐性 (Chemical odor intolerance, cacosmia) のヒトは、通常のヒトに比べて体性知覚、行動、記憶障害等の側頭葉癲癇の症状の程度を示すMcLean Limbic Symptom Checklistの得点が高いとの成績がある<sup>24,51)</sup>。嗅覚系、辺縁系、中間辺縁系とそれに関連する中枢神経伝導路<sup>44)</sup>は、神経シグナル (臭気-嗅覚刺激-三叉神経) と物質輸送により辺縁系を直接刺激<sup>25)</sup>、刺激の反復により感作が起こると推定されている<sup>44)</sup>。

異なった種類の化学物質が同時に複数の反応を起こす場合、低濃度の化学物質の反応が隠れ、TILTの評価が難しくなることがある。これをマスキング (Masking, 隠蔽) と呼ぶ。マスキングには少なくとも3つの要素 (馴化、並置、嗜癖) が関連している<sup>39)</sup>。この内、馴化 (Acclimatization) は、刺激が近接して繰り返されると症状が軽減する現象である。並置 (Apposition) は、他物質による症状のために目的物質の症状が判別できなくなる状態をいう。嗜癖 (Addiction) は、禁断症状を避けるために当該物質を繰り返し常用する現象である。原因物質の同定のために、低濃度の化学物質を暴露する時これらマスキングによる干渉が問題となる。マスキングの制御は騒音研究におけるバックグラウンドの制御に似ており、この影響を除くための適切な設備が必要になる。

### 2. 多臓器症状の発現機序

アレルギー疾患の患者では、局所的な刺激が全身症状を引き起こす場合がしばしばあるが、こうした症例の発現にあたって神経系の反応が関与すると考えられている<sup>52~54)</sup>。神経原性スイッチング (Neurogenic switching) がこれである。例えば、化学物質が呼吸器などのレセプターを介してC-神経繊維 (C-fiber nerve) を刺激すると、末梢軸索反射に加え、中枢神経系への求心的なシグナルにより中枢神経過程および自律神経反射が影響を受ける<sup>54~56)</sup>。また、C-神経繊維への刺激や損傷が起こると免疫効果細胞 (Immune effector cell)、上皮、腺、血管などに作用するニューロペプチドが放出される<sup>57)</sup>。この神経原性スイッチング機構がMCSの多臓器症状の発現にも関与すると考えられている<sup>53,58)</sup>。MCS患者では感作組織

中のC-神経繊維の密度が増加していること、またこれに関連する中枢自律神経系反射が増大していることが、三叉神経反射の上顎枝と眼枝で報告されている<sup>55)</sup>。また、低レベルのカプサイシン(トウガラシの成分で幼若動物の知覚神経を障害する)や刺激物質に暴露した際に産出されるニューロペプチドやプロスタノイドの量がMCSで多くなっているとの報告がある<sup>54)</sup>。

### Ⅲ MCSとアレルギーとの異同

上記のとおり、MCSでは低濃度の化学物質が長期間、もしくは大量に人体に暴露して過敏性を獲得し、その後ごく少量の化学物質に暴露しただけで臨床症状が発現すると考えられている。この過程はアレルギーと類似しており、この現象のみから両者を区別することは困難である。

アレルギーは、刺激物となるアレルゲンが体内に進入後、免疫が成立し、免疫系の異常反応によって発症する過敏症である。一方、MCSの発現機序の説明としてあげられている嗅覚神経-大脳辺縁系のキンドリング(耐性喪失)、神経原性のスイッチングなどはいまだMCSで証明されたとは言えない。すなわちアレルギーと異なる過敏状態の確証はいまだ得られていない。

これまで報告されているMCSの診断の多くは、問診により微量と思われる化学物質への暴露と症状の確認を行うことによりなされている。すなわち、アレルギーと異なりその臨床症状の類型から診断がなされているに過ぎない。発症機序の解明が進んでいるアレルギーの場合は、血清中IgEの増加やそれに伴うインターロイキンなどサイトカインの上昇、ヒスタミンの異常放出などの客観的な診断指標があるが、MCSの場合はこれに相当する指標がない。唯一の確定診断法と考えられる二重盲検法に基づく誘発試験は、日本では最近民間の研究所で暴露室の設置が進められているがいまだ実施に至っていない。

アレルギーとMCSの両者に共通した検査に、被疑物質を暴露または排除し経過を観察する方法がある。アレルギー検査におけるパッチテストがその一例で、容易に実施できるためアレルゲンの特定に有効である。MCSの場合は、原因物質の特定のために化学物質を完全に制御した環境下での誘発試験が必要となるが、上記のとおり実施が

難しい。さらに、MCSの場合、原因物質の暴露があっても症状がマスクされて現れず、原因物質の消失で初めて発症することがある。これは生体が外部環境に適応し、生体内での恒常性が保たれているためであるといわれているが、診断と原因物質の特定が困難なもう一つの理由である。

アレルギーは、蛋白質等の高分子が非自己と認識されて免疫が成立し、その後の過剰な免疫反応により引き起こされる。直接アレルゲンとして作用する物質は分子量が数千以上のものであるといわれている。しかし、低分子の物質が間接的にアレルギーの発現に関与する機序もある。そのひとつがハプテンの形成である。例えば、金属アレルギーでは、金属原子(もしくは金属イオン)が生体の高分子と結合し、抗原性を持ったハプテンとなってアレルゲンになると考えられている。また、直接アレルゲンを形成せず、アレルゲンの侵入を容易にしたり、IgE生成を増幅したりしてアレルギー反応を促進する機序もある。この例にディーゼル車の排気ガスがあり、そのパーティクルがIgE生成を促進するアジュバント効果を持ち<sup>59,60)</sup>、同時に排出されるNO<sub>2</sub>が鼻粘膜を薄弱化させて抗原侵入を容易にするという報告がある<sup>61)</sup>。同じく、ラットを用いた実験では、NO<sub>2</sub>がチリダニ抗原の生成を助長したという報告もある<sup>62)</sup>。そのほか、モルモットを用いた実験で、クロロホルムや、p-ジクロロベンゼン、有機燐系殺虫剤等が実験的アレルギー性結膜炎を増強させたという報告があり、長期間にわたる症状の継続にそれらの物質の特性である脂溶性という性質が関与する可能性が示唆されている<sup>63,64)</sup>。以上のように、アレルギーでは、基本的に生体との反応性を有する高分子化合物が原因物質となるが、低分子化合物も間接的にアレルギーの発現に関与する。一方、MCS発現物質として報告された物質は比較的低分子のものが多く分子量が数十以下のものも少なくない。この点でアレルギーとMCSとの相違点と共通点がある。

MCSの発症は化学物質の経気道吸入によると思われる例が多く、アレルギーは局所の皮膚症状のみの症例が多いことと対照的である。シックビルディング症候群の原因物質として重視されているホルムアルデヒドや低沸点有機塩素化合物も気化物として体内に吸入され主婦のMCSの原因に

なると考えられている。そのほか、密閉した屋内では多くの気化物質が充満し、屋外と比べ比較的高濃度の暴露を招く可能性がある。屋内のスミングプールがその好例であり、高濃度の揮発性有機化合物が気中およびプール水中に存在し、呼吸によって泳者らの体内に吸収されている<sup>65,66)</sup>。このような場所では MCS の発症の可能性があり、実際に塩素処理されたプール水との接触で症状が悪化したという報告がある<sup>67)</sup>。殺菌灯や OA 機器などから放出されるオゾンも屋内に充満しやすい。モルモットに対するオゾンの急性暴露の実験では、気管平滑筋神経受容体における機能変化が観察され、化学物質に対する過剰反応過程で重要な役割をはたしていると報告されている<sup>68)</sup>。他方、屋外環境における例では、工場排気ガスや農薬散布、気化ガソリンの経気道吸入の報告がある。地下のトンネル工事で気化ガソリンを吸入した一部の作業者に新たな過敏症状の発現と既存の症状の増悪が報告されている<sup>69)</sup>。あるパルプ工場の例では、周辺住民の頭痛、咳等の症状が還元型硫黄化合物による過敏症である可能性が示唆されている<sup>70)</sup>。以上のように、屋内および屋外環境で MCS の原因物質または増強物質として呼吸器より吸収され全身症状を発現すると考えられる化学物質は広範にわたっている。

一方、呼吸器より吸収されアレルギー症状を起こす化学物質と生物学的因子もある<sup>71)</sup>。気管支喘息を起こすトルエンジイソシアネート、硬質金属、白金、クロム、生物系洗剤、松ヤニなど、および綿肺症 Byssinosis を起こす綿、亜麻、大麻などである。さらに農夫肺 Farmer's lung (干し草)、小鳥飼い病 Bird fanciers' lung、換気装置肺炎 Ventilation neumonitis なども綿肺症と同様に外因性アレルギー性肺炎としてそれぞれ生物学的な因子で発症する。

ある化学物質が MCS とアレルギー (または免疫反応) の両者に関与していると考えられる場合がある。Ziem と McTamney<sup>67)</sup> の報告によると、23人の MCS 患者のうち77%に NK 細胞機能の異常が、また60%以上に T 細胞の異常があり、ある患者では刺激物質への暴露により免疫機能の低下が認められたという。同様に、ノースキャロライナ州の住民を無作為に抽出し、電話調査を行った Meggs ら<sup>72)</sup> の報告では、対象者の16.9%でアレル

表2 MCS と依存、アレルギーおよび中毒との共通点と相違点 (Miller CS, 1996)<sup>39)</sup>

特 徴	MCS <sup>a</sup>	嗜癖 (依存) <sup>a</sup>	アレルギー <sup>a</sup>	中毒 <sup>a</sup>
化学物質/薬物不耐性	+	+	+	+
気中有害物質	+		+	+
食物不耐性	+		+	
アルコール不耐性	+	+		
カフェイン不耐性	+	+		
離脱症状	+	+		
渴望, 耽溺	+	+		
	(食物)	(薬物)		
感作	+		+	
化学物質による発症	+		+	+
生物学的因子による発症			+	
多臓器症状	+	+	+	+
中枢神経症状の頻発	+	+		+
メカニズムの解明			+	+
遺伝的感受性	+	+	+	+
量-反応関係	+ <sup>b</sup>		+ <sup>b</sup>	+

<sup>a</sup> それぞれのカテゴリーはオーバーラップすることがある。例えば、中毒物質のハプテン化により免疫反応が誘発されることがある。また脳と肝の中毒がアルコール依存に伴件することがある。

<sup>b</sup> アレルゲンに対する量-反応関係が存在する。最初の感作では量-反応関係が存在し、感作後は量-反応関係が存在するがもっと低い量で反応する様になる (Waddell, 1993)<sup>74)</sup>。同様の量-反応関係は MCS でも存在する可能性があるが、まだ検証されていない。ただし、MCS 患者の暴露期間が長くなるほどより重篤な症状がみられることは量-反応関係の存在を示唆する。

+ = 有り。無印 = なし。

ギーと MCS の併発が認められたという。これらは MCS とアレルギー (または免疫反応) の両者を発症させる機序を有する化学物質があることを示唆する。

アレルギーは免疫系の異常反応でありその現われ方は多様である。即時型アレルギーの代表である花粉症<sup>73)</sup>は、近年急激に患者数が増大しているが、その症状は眼、鼻、上気道の粘膜症状が中心となり個人差が大きい。逆にアトピー性皮膚炎は症状の個人差は小さいが、原因となるアレルゲンが多様である。これに対し、MCS で発現する症状はアレルギーよりさらに多様である。MCS が

中枢神経系の異常であるとの考えがこの点より支持される。

Miller<sup>39)</sup>はMCSとアレルギー、中毒および依存(嗜癖)との異同を表<sup>239,74)</sup>のようにまとめている。MCSの特徴は頭痛、悪心、めまい、集中力障害などの多様な精神神経症状を呈することである。さらにアルコール、カフェイン等の日常的な嗜好品にも過敏な反応を示すことがある。またアレルギーとは異なり原因物質の摂取や暴露を中止した時に離脱症状や渴望を示すことがある。逆に、アレルギーに多い生物学的因子による発症はMCSでは報告されていない。

#### Ⅳ MCSと中毒および依存(嗜癖)との異同

##### 1. 中毒

多くの化学物質は一定量以上が体内に吸収されると必ず中毒が起こる。この意味で中毒は化学物質の生体影響の最も一般的な形である。したがって、MCSは常に中毒との異同が問題になる(表2)。中毒は、原因物質と生体影響との間に定性的にも定量的にも明確な対応がある。例えば、原因物質の暴露量と生体影響の発現率との間に①閾値(Threshold)と②量-反応関係(Dose-response relationship)が存在し、通常はS字状曲線をとる<sup>71)</sup>。これに対しMCSは、中毒発現の閾値よりはるかに低い暴露量で発症し、原因物質と症状がともに多様で、個人差が大きい特徴がある<sup>29)</sup>。さらに、釣り鐘状(暴露量が多くなると逆に症状が出なくなる)の量-反応曲線がある場合も報告されている。

##### 2. 依存(嗜癖)

MCSと考えられた患者には、以下のように強い刺激症状と離脱症状を伴う薬物、アルコール、コーヒーなどの依存と類似の症状を示す例が報告されている<sup>38)</sup>。コーヒーを飲んだ後、活動亢進、神経過敏、おしゃべり、神経質、不安となり、恐怖症状を経験する(刺激相)。数時間から数日後に、疲労、あくび、錯乱、優柔不断、興奮性、抑鬱症、熱意喪失、目のかすみ、頭痛、流感様症状、暑寒発作、四肢の重量感を訴える(離脱相)。同様の離脱症状は少量ないし中等度のカフェインを飲用する正常者でも報告されている(表2)。さらに、MCS患者や湾岸戦争の退役軍人では一

杯の飲酒で酩酊や二日酔いを訴えた例が報告されている。このような増幅反応はこれらの患者が発症前にもっていた生来の化学物質への耐性が喪失し、多数の微量の化学物質に対する過敏性が獲得されたことを示唆する。依存は、通常食物や大気中の物質では起こらず、感作や誘導も生じない。むしろ薬物の常用により症状の発現閾値が上がる傾向があることがMCSと異なる。逆に、離脱症状、渴望、多彩な神経症状を生じる点がMCSと類似する。

#### おわりに

Cullen<sup>1)</sup>のMCSの概念化以来12年が経過したが、MCSと思われる患者に共通する確実な病態生理学的所見は明らかになっていない。発現機序も仮設の域を出ていない。また、特定の化学物質と症状の発現との因果関係も証明されたとは言えない。一方、精神生理学的研究が進み、MCSの心因および心理的ストレスによる発現機序と化学物質の影響との違いが以前より不明確になりつつある<sup>14)</sup>。

このように、多臓器症状を訴える患者の原因が化学物質であるとの客観的な証拠もまたその病態生理学的データも無い現在、化学物質を原因と特定するMCSの用語に科学的に十分な根拠があるとは言えない。したがって、現時点ではドイツでのIPCS専門家会議(1996)の提言通りIEIの用語がより正確な疾病概念であると考えられる。

今後の課題は、①極めて微量の化学物質の暴露と症状の発現との因果関係を確定すること、および②MCS患者に共通の客観的な病態生理学的所見を明らかにすることである。さらに前者については、①二重盲検法を用いたマスキング効果をコントロールした暴露室(EMU)での化学物質による誘発試験の実施と、②精神生理学的機序を介する心因および心理的ストレスによる身体症状の発現と化学物質による非アレルギー性の過敏症の発現との比較研究が重要である。

最後に、MCSに関する研究の最大の意義は、①従来の中毒ともアレルギーとも異なる非アレルギー性の過敏症の獲得(MCS)という化学物質による第3の健康影響の発現機序が実際に存在するか否かの検証にある。さらに、②このような研究の過程で微量の化学物質による健康影響の発現

機序に関する知見が質的、量的に深まることが予想されることである。今後の研究の発展を期待したい。

(受付 '98.10.30)  
(採用 '99. 6.29)

## 文 献

- 1) Cullen MR. The Worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 1987; 2: 655-661.
- 2) 環境庁環境保健部環境安全課, 編. 本態性多種化学物質過敏状態に関する研究班報告書. 東京: 日本公衆衛生協会, 1999 (印刷中).
- 3) Harrison R. Multiple Chemical Sensitivity. LaDou, J. (Ed). *Occupational and Environmental Medicine*, 2nd Ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1997; 752-758.
- 4) Rea WJ. *Chemical Sensitivity*, Volumes 1-4. Florida: CRC Press, 1992-1997.
- 5) 石川 哲. 化学物質過敏症. *自律神経* 1994; 29: 3-8.
- 6) 石川 哲. 化学物質過敏症. *医学のあゆみ* 1999; 188: 785-788.
- 7) Mitchell FL (Ed). *Multiple Chemical Sensitivity: A Scientific Overview*, I. Multiple Chemical Sensitivities: A Workshop (NRC), II. Advancing the Understanding of Multiple Chemical Sensitivity: Proceeding of the Association of Occupational and Environmental Clinics (AOEC) Workshop on Multiple Chemical Sensitivity (AOEC/ATSDR), III. Proceedings of the Conference on Low-Level Exposure to Chemicals and Neurobiologic Sensitivity (ATSDR). Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1995.
- 8) International Programme on Chemical Safety (IPCS)/German Workshop on Multiple Chemical Sensitivity. Report on Multiple Chemical Sensitivities Workshop, Berlin, Germany, 21-23, February 1996. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69: 224-226.
- 9) AAAI Board of Directors. Idiopathic environmental intolerances. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 36-40.
- 10) 石川 哲 (長期慢性疾患総合研究事業アレルギー研究班). 診断基準パンフレット. 東京: 厚生省, 1997.
- 11) 石川 哲, 宮田幹夫, 難波龍人, 他. 化学物質過敏症診断基準について. *日本医事新報* 1998; 3857: 25-29.
- 12) 荒記俊一, 坂井 公, 金子哲也, 他. 本態性多種化学物質過敏状態とアレルギー, 中毒等との関連について. 環境庁環境安全課, 編. 本態性多種化学物質過敏状態に関する研究班報告書. 東京: 日本公衆衛生協会, 1999 (印刷中).
- 13) Staudenmayer H. Multiple chemical sensitivities or idiopathic environmental intolerances: psychophysiologic foundation of knowledge for a psychogenic explanation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 434-437.
- 14) Staudenmayer H. *Environmental Illness: Myth and Reality*. Florida: CRC Press, 1999.
- 15) Bell IR, Miller CS, Schwartz GE, et al. Neuropsychiatric and somatic characteristics of young adults with and without self-reported chemical odor intolerance and chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 1996; 51: 9-21.
- 16) Bell IR, Schwartz GE, Bootzin RR, et al. Time-dependent sensitization of heart and blood pressure over multiple laboratory sessions in elderly individuals with chemical odor intolerance. *Arch Environ Health* 1997; 52: 6-17.
- 17) Bell IR, Kline JP, Schwartz GE, et al. Quantitative EEG patterns during nose versus mouth inhalation of filtered room air in young adults with and without self-reported chemical odor intolerances. *Int J Psychophysiology* 1998; 28: 23-35.
- 18) Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 105: 74S-82S.
- 19) Baldwin CM, Bell IR. Increased cardiopulmonary disease risk in a community-based sample with chemical odor intolerance: implications for women's health and health-care utilization. *Arch Environ Health* 1998; 53: 347-353.
- 20) Ashford NA, Miller CS. *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*, Second edition. New York: John Wiley and Sons, 1998.
- 21) 荒記俊一. 本態性多種化学物質過敏状態 (MCS) に関する米国視察調査報告. 環境庁環境安全課, 編. 本態性多種化学物質過敏状態に関する研究班報告書. 東京: 日本公衆衛生協会, 1999 (印刷中).
- 22) National Research Council. *Addendum to Biologic Markers in Immunotoxicology*. Washington DC: National Research Council, 1992.
- 23) Nethercott JR, Davidoff LL, Curbow B, et al. Multiple chemical sensitivities syndrome: toward a working case definition. *Arch Environ Health* 1993; 48: 19-26.
- 24) Bell IR. Individual differences in neural sensitization and the role of contact in illness from low-levels of environmental chemical exposures. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 257-266.
- 25) Bell IR, Bootzin RR, Davis T, et al. Time-dependent sensitization of plasma beta-endorphin in community elderly with self-reported environmental chemical odor intolerance. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 134-

- 143.
- 26) Fiedler N, Kipen H. Chemical sensitivity: the scientific literature. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (Suppl 2): 409-415.
- 27) 荒記俊一, 阿万忠之, 牛尾耕一, 他. いわゆる「光化学スモッグ(東京スモッグ)症」の集団発生病例にみられた呼吸性アルカローシス. *日本公衆衛生学雑誌* 1974; 21: 75-80.
- 28) Araki S, Honma T. Mass Psychogenic systemic illness in school children in relation to the Tokyo photochemical smog. *Arch Environ Health* 1986; 41: 159-162.
- 29) Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, et al. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosomat Med* 1996; 58: 38-49.
- 30) Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP. Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with "multiple chemical sensitivity". *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1993; 18: 44-53.
- 31) Simon GE, Katon WJ, Sparks PJ. Allergic to life: psychological factor in environmental illness. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 901-906.
- 32) Terr AI. Environmental illness: a critical reviews of 50 cases. *Arch Intern Med* 1989; 146: 145-149.
- 33) Black DW, Rathe A, Goldstein RB. Environmental illness: a control studies of 26 subjects with "20th century disease". *JAMA* 1990; 264: 3166-3170.
- 34) Staudenmayer H, Selner JC. Neuropsychology during relaxation in generalizad, universal "allergic" reactivity to the environment: a comparison study. *J Psychosom Res* 1990; 34: 259-270.
- 35) Shottenfeld RS, Cullen MR. Occupation induced post-traumatic stress disorders. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 198-202.
- 36) Dager SR, Holland JP, Cowley DS, et al. Panic disorder precipitated exposure to organic solvents in the work place. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1056-1058.
- 37) Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP. Post-traumatic stress syndrome (PTSS): escape into the environment. *J Clin Psychol* 1987; 43: 156-157.
- 38) Miller CS, Mitzel HC. Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 1995; 50: 119-129.
- 39) Miller CS. Chemical sensitivity: symptom, syndrome or mechanism for disease? *Toxicology* 1996; 111: 69-86.
- 40) Miller CS. Toxicant-induced loss of tolerance-an emerging theory of disease? *Environ Health Perspect* 1997; 105: 445-453.
- 41) Miller C, Ashford N, Doty R, et al. Empirical approaches for the investigation of toxicant-induced loss of tolerance. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 515-519.
- 42) Benignus VA. Systematic consideration in the area of multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 485.
- 43) Rossi J. Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology* 1996; 111: 87-100.
- 44) Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationship to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 218-242.
- 45) Bell IR, Schwarts GE, Baldwin CM, et al. Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 24: S39-S47.
- 46) Bell IR, Rossi J, Gilbert ME, et al. Testing the neural sensitization and kindling hypothesis for illness from low levels of environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 539-547.
- 47) Kay LM. Support for the kindling hypothesis in multiple chemical sensitivity syndrome (MCSS) induction. *Soc Neuroscience* 1996; 22: 1825.
- 48) Gilbert ME. Repeated exposure to lindane leads to behavioral sensitization and facilitates electrical kindling. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 131-141.
- 49) Monroe R. Episodic behavioral disorders and limbic ictus. Doane K, Livingstone K. *The Limbic System: Functional Organization and Clinical Disorders*. New York: Raven Press, 1986; 251-266.
- 50) Bell IR, Peterson JM, Schwarts GE. Medical histories and psychological profiles of middle-aged women with and without self-reported illness from environmental chemicals. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 151-160.
- 51) Teicher MH, Glod CA, Surrey J, et al. Early childhood abuse and limbic system ratings in adult psychiatric outpatients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5: 301-306.
- 52) Nielsen GD. Mechanisms of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals. *CRC Crit Rev Toxicol* 1991; 21: 183-208.
- 53) Meggs WJ. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for switching site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 54-56.
- 54) Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, et al. Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ Health Perspect* 1997; 105:

- 531-537.
- 55) Lundberg JM, Saria A, Lundblad L, et al. Bioactive peptides in capsaicin-sensitive C-fiber afferents of the airways: functional and pathophysiological implications. Kaliner MA (Ed). *The Airways*. New York: Marcel Dekker, 1988; 417-446.
- 56) Dusser D, Djokic T, Borson D, et al. Cigarette smoke induces bronchostrictror hyperresponsiveness to substance P and inactivates airway neutral endopeptidase in the guinea pig. *J Clin Invest* 1989; 84: 900-906.
- 57) Baraniuk J, Kaliner M. Neuropeptides and nasal secretion. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 620-627.
- 58) Meggs WJ. Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 473-478.
- 59) Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 616-623.
- 60) Takafuji S, Suzuki S, Koizumi K et al. Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 79: 639-645.
- 61) 内山敏雄. NO<sub>2</sub> 暴露によるスギ花粉アレルギーへの影響. 兜 真徳, 鈴木継美, 編. *花粉アレルギーと大気汚染*. 東京: 篠原出版, 1995; 42-49.
- 62) Gilmour MI, Park P, Selgrade MJ. Increased immune and inflammatory responses to dust mite antigen in rats exposed to 5 ppm NO<sub>2</sub>. *Fundament Appl Toxicol* 1996; 31: 65-70.
- 63) 難波龍人, 本間啓蔵, 堀内浩史, 他. 環境科学物質の実験的アレルギー性結膜炎への影響. *日眼会誌* 1993; 97: 297-303.
- 64) 花井義道, 宮田幹夫, 李 勤, 他. 環境中有機塩素化合物の実験的アレルギー性結膜炎への影響. *日本眼科紀要* 1994; 45: 475-480.
- 65) Aggazzotti G, Funtuzzi G, Tantonì PL., et al. Plasma chloroform concentration in swimmers using indoor swimming pools. *Arch Environ Health* 1990; 45: 175-179.
- 66) Aggazzotti G, Funtuzzi G, Right E, et al. Chloroform in alveolar air of individual attending indoor swimming pools. *Arch Environ Health* 1993; 48: 250-254.
- 67) Ziem G, McTamney J. Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 417-436.
- 68) Van Hoof HJM. Changes in neuroreceptor function of tracheal smooth muscle following acute ozone exposure of guinea pigs. *Toxicology* 1997; 120: 159-169.
- 69) Davidoff AL, Keyl PM, Meggs W. Development of multiple chemical sensitivities in laborers after acute gasoline fume exposure in an underground tunneling operation. *Arch Environ Health* 1998; 53: 183-189.
- 70) Partti-Pellinen K, Marttila O, Vikka V, et al. The South Karelia air pollution study: effects of low-level exposure to malodorous sulfur compounds on symptoms. *Arch Environ Health* 1996; 51: 315-320.
- 71) 荒記俊一. 職業医学—理論と実践へのアプローチ. 東京: サイエンス社, 重版, 1987; 35-38, 115-116.
- 72) Meggs WJ, Dun KA, Bloch RM et al. Prevalence and nature of allergy and chemical sensitivity in a general population. *Arch Environ Health* 1996; 51: 275-282.
- 73) Tanigawa T, Araki S, Nakata A, et al. Effects of smoking and Japanese cedar pollinosis on lymphocyte subpopulations. *Arch Environ Health* 1999; 54: 119-123.
- 74) Waddell WJ. The science of toxicology and its relevance to MCS. *Regul Toxicol Pharmacol* 1993; 18: 13-22.

## MULTIPLE CHEMICAL SENSITIVITIES: CASE DEFINITION, ETIOLOGY AND RELATIONS TO ALLERGY, POISONING, PSYCHOGENIC ILLNESS ETC.

Shunichi ARAKI\*, Tadashi SAKAI<sup>2\*</sup>, Hajime SATO\*,  
Tetsuya KANEKO<sup>3\*</sup>, Ryoji SAKAI\*, Kazuhito YOKOYAMA\*

**Key words:** Multiple chemical sensitivities (MCS), Case definition, Etiology, Chemical sensitivity, Idiopathic environmental intolerances (IEI), Environmental health

Multiple Chemical Sensitivities (MCS) have been defined as an acquired disorder characterized by recurrent symptoms, referable to multiple organ systems, occurring in response to demonstrable exposure to many chemically unrelated compounds at doses far below those established in the general population to cause harmful effects; no single widely accepted test of physiologic function can be shown to correlate with symptoms (Cullen MR, 1987). The etiology of MCS is hypothesized as a toxicant-induced loss of tolerance to multiple chemicals with subsequent manifestation of multiple-organ symptoms triggered by low-level exposure to such chemicals. The involvement of multiple organs might be attributed to a neurogenic switching mechanism. The final diagnosis of MCS is to rely on provocation of symptoms in a exposure chamber by a double-blind method. Relations of MCS to allergy, poisoning, psychogenic illness, chemical sensitivity, idiopathic environmental intolerances etc. are discussed in terms of case definition and etiology of these disorders.

---

\* Department of Public Health and Occupational Medicine, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo

<sup>2\*</sup> Center of Occupational Medicine, Tokyo Labour Accident Hospital

<sup>3\*</sup> Department of Environmental Health, School of Health Sciences, Kyorin University