

心身医学の見地から

他の特集項目

シックハウス症候群・化学物質過敏症 総論	(p.9)
シックハウス症候群と化学物質過敏症 ～オーバービュー～	(p.15)
アレルギーの見地から	(p.20)
呼吸器科の見地から	(p.26)
皮膚科学の見地から	(p.43)
シックハウス症候群と シックスクール症候群 ～小児科の見地から～	(p.53)
環境工学の見地から	(p.63)
シックビルディング症候群と シックハウス症候群 ～労働衛生学の見地から～	(p.68)
診療の実際	(p.74)

Tsujiuchi Yuko

辻内 優子*

Saito Mariko

齊藤麻里子*

Kumano Hiroaki

熊野 宏昭*¹⁾

Tsujiuchi Takuya

辻内 琢也#

Kuboki Tomofusa

久保木富房*²⁾

*東京大学大学院ストレス防御心身医学 助教授 教授
#早稲田大学人間科学部助教授

Summary

シックハウス症候群は、建築用材などに含まれる化学物質により中毒症状・アレルギー症状・化学物質過敏症などの病態を惹き起こす混合疾患群である。そのうち、発症機序が解明されていない化学物質過敏症の概念に注目し、心身医学的観点から2つの研究を行ったところ、発症や経過に特徴的な性格傾向などは関与していないが、発症後には多様な心身の機能異常や自覚症状を呈すること、精神疾患の合併が多いことが分かった。一方、サブグループの存在や異質なケースが紛れ込む可能性も示唆され、今後診断基準をさらに特異性の高いものにするための検討課題について考察を加えた。

Key Words

シックハウス症候群
化学物質過敏症 (MCS ; multiple chemical sensitivities)
心身医学
ストレス
EMA (ecological momentary assesment)

はじめに

シックハウス症候群は、1987年に Cullen が提唱した multiple chemical sensitivities (MCS; 化学物質過敏症) として捉えられる病態と、建築用材などによる中毒症状やアレルギー症状を含む病態の混合疾患群と考えられる。MCS とは、Cullen によると、極めて微量な化学物質により多臓器にわたって臨床症状が発現すると考えられる機序不明の病態であり、症状は多彩で、主に、アレルギー様症状、自律神経症状、精神症状、消化・呼吸・循環症状、免疫・内分泌・感覚・運動系症状などが出現するとされている^{1), 2)}。その発症機序は、ある物質に大量に暴露されて感作され、2 度目以降はごく少量の物質でも症状が出現するというアレルギー様の反応が想定されているが、定説となる発症機序は解明されていない。原因物質と症状との明らかな因果関係が見出される、中毒症状やアレルギー症状を呈しているシックハウス症候群の診断はそれ程困難なことではないかもしれない。しかし、MCS の疾患概念で捉えられるシックハウス症候群は、その症状が多彩で不定愁訴的なものであることから、受診する診療科によって多種多様な診断名がつけられているのが現状であろう。本稿では、筆者らが行った2種類の研究をもとに、MCS の病態を心身医学的観点から解明し、既存の精神疾患や心身症との異同を問うとともに、今後の検討課題について述べたい。

I. MCS とストレス性要因との関わり
の解明^{3), 4)}

1. 研究の目的

MCS の発症には化学物質の暴露が必要条件であるという前提に立って、精神的葛藤や行動様式が体の状態に影響を与えて病気を作り、逆に体の状態が心の働きに影響を及ぼすという心身相関が、発症のメカニズムおよび発症後の病態において成立しているという心身医学的観点から、図1に示したようなストレスモデルを仮定した。これは、1) 発症に先立つ心理社会的ストレスの影響 2) 発症および経過に関わる個人差要因 3) 発症後の状態における心身相関という3つの観点から、「MCS の発症には、化学物質の暴露の他に心理社会的ストレスや、パーソナリティやストレス対処スタイルなどの個人差要因が関与しており、発症後の病態には身体面と心理面の間に密接な関連が認められる」という仮説を検証するものである。

2. 研究の対象と方法

対象は、北里研究所病院臨床環境医学センターの化学物質過敏症外来を受診し、MCS と診断された27名(男性9名・女性18名)を患者群とした。コントロール群は、20～70歳の健康男女、過去3年以内の自宅新改築、現在医療機関にて内服治療を受けていない、シックハウス症候群と診断されていない、という条件で募集した36名(男性7名・女性29名)とした。方法は、研究①として患者群とコントロール群との比較を行い、研究②として、患者群を化学物質暴露とMCS発症との因果関係が不明

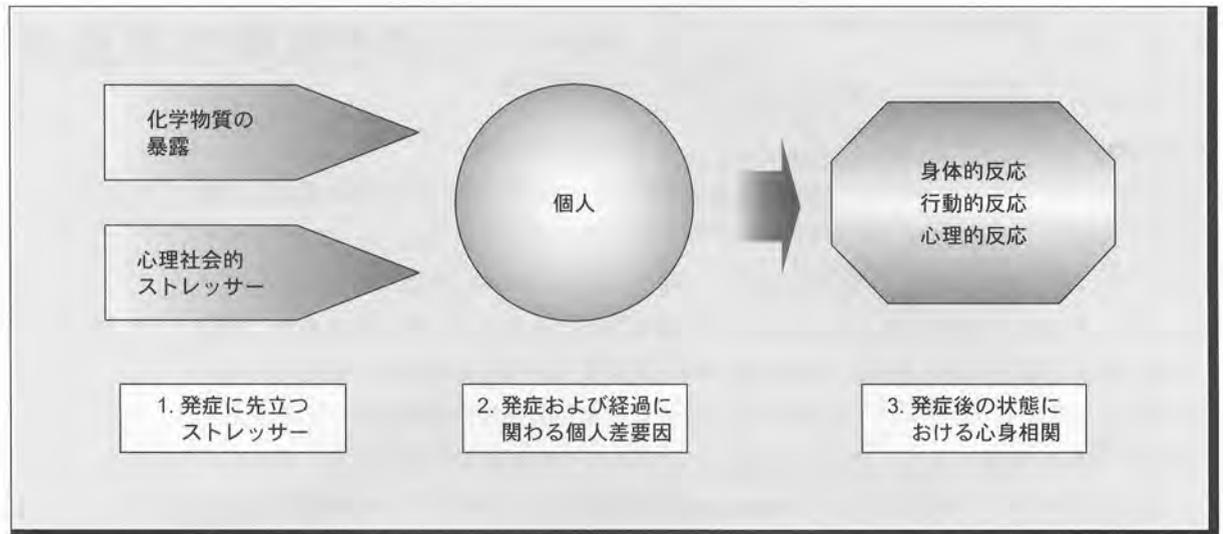


図1 化学物質過敏症におけるストレスモデルの仮説

心身医学的観点から、化学物質過敏症を解明するために、上記図のようなストレスモデルを仮定し、1. 2. 3. の3つの観点からそれぞれ検証を行なった。

確なグループ（因果関係（-）群）と、明確なグループ（因果関係（+）群）の2つのサブグループに分け、コントロール群との比較を行った。尚、解析方法は、上記の項目のうち数量データは分散分析を、カテゴリーデータは χ^2 乗検定およびフィッシャー直接確率検定を行った。

3. 研究①：患者群とコントロール群との比較

1) 発症に先立つ心理社会的ストレス

生活健康調査表(LHQ)⁵⁾において、過去1年間のライフイベントの両群間の主効果に有意傾向($p = 0.079$)を認め、日常の苛立ち事では有意差を認めなかった。

2) 発症および経過に関わる個人差要因

パーソナリティ傾向を検討するために3つの質問紙を施行し、ストレス対処を検討するために2つの質問を使用した。いずれの項目についても両群間に有意差を認め

なかった。過去1カ月間に喫煙および飲酒をしなかった者は、コントロール群女性に比べて患者群女性に有意に多かったが、これは事後調査により発症以前からの特徴ではないことが分かった。

3) 発症後の状態における心身相関

CMI健康調査表⁶⁾で、身体的自覚症状のうち「心臓脈管系・疾病頻度・消化器系(女性のみ)・総点」が患者群で有意に高く、精神的自覚症状では「不適応」(p 値 = 0.089)で低い傾向がみられたものの、神経症レベルは女性患者群においてのみ高かった。感情プロフィール検査(POMS)⁷⁾では、患者群は「活力」が有意に低く「混乱」が有意に高いほか、「疲労」が高い傾向が認められた。LHQでは「現在感じているストレス度」が患者群で高かったが、ストレス反応としての身体・行動・心理いずれの症状も有意差はなかった。先行研究では、より心理症状

が多いとする報告や、より身体症状が多いという報告⁸⁾など様々であるが、本研究ではPOMSの結果もMCS発症後の身体的症状により引き起こされたものと考えられ、主に身体症状が中心だったと考えてよい。

精神疾患の診断については、精神疾患簡易構造化面接(M.I.N.I.)⁹⁾、および精神疾患構造化面接(SCID)^{10),11)}から抜粋した身体表現性障害項目を施行した。その結果、何らかの精神疾患の診断率が89%と患者群で明らかに多く、特に身体表現性障害が63%と明らかに多かった。不安障害(48%)と気分障害(40%)は統計学的には女性のみ有意に多かった。これまでの報告はMCSの42~100%に精神疾患の合併を認めたとしており¹²⁾、その内訳はほとんどが身体表現性障害、不安障害、気分障害の3つである。中でも、身体表現性障害の診断についてはさまざまな異論がある。MCSが既知の一般身体疾患ではないという前提では、MCSによるさまざまな身体症状が身体表現性障害として診断されてしまい、MCSが既知の一般身体疾患だとすれば、ほとんどの患者に身体表現性障害の診断がつかなくなる。この点に関して慢性疲労症候群の研究を行ったJohnsonらは、身体表現性障害という概念は原因が確定していない病態に対しては限られた有用性しか持たないと述べている¹³⁾。MCSの病態が解明されていない現時点では、MCSを既知の一般身体疾患としない前提で身体表現性障害の診断をする必要があり、MCSと身体表現性障害との関連は今後課題を残している。

最後に、自律神経機能に関して心拍変動

係数(HRV)を評価したが、交感神経機能および副交感神経機能のどちらも両群間で有意な差は認められなかった。これは、患者群の測定条件が、化学物質をほぼ完全に除去できるというクリーンルーム内で行ったために有意差が認められなかった可能性があり、日常生活における自律神経機能を測定する必要を次の研究課題として残した。

4. 研究②：サブグループ別の検討

男性の因果関係(-)群の人数が少なく統計学的な解析ができないため、女性のみを対象とし、女性因果関係(-)群(11名)・女性因果関係(+)群(7名)・女性コントロール群(29名)の3群に分けて分散分析による解析を行った。

その結果、発症に先立つ心理社会的ストレスにおいて、有意差は認められなかったものの、因果関係(-)群において、よりストレス耐性が低い可能性が示唆された。発症および経過に関わる個人差要因における全ての調査項目に有意差は認められなかった。発症後の状態における心身相関に関しては、因果関係(-)群はより多くの身体症状および精神症状を自覚し、精神疾患の合併も身体表現性障害・不安障害・気分障害ともに多く有意差が認められたのに対し、因果関係(+)群は身体症状のみで、精神疾患の合併では身体表現性障害・気分障害のみ有意差が認められた。以上よりMCS患者には、身体精神症状および精神疾患の合併が多い因果関係が不明確な群と、身体症状が主で因果関係が明確な群の、大きく2つのサブグループが存在することが示唆された。

5. 結論

MCSの発症には心理社会的ストレスが関与している可能性が示唆され、発症後には身体症状を主とする様々な自覚症状が認められ、精神疾患の合併も多いことが分かった。しかし、発症および経過に関わる特徴的なパーソナリティやストレス対処スタイルなどの個人差要因は認められず、特別な傾向をもたない誰もがMCSを発症しうることがわかった。

一方、MCS患者の中には化学物質の暴露と発症との因果関係が明確な群と不明確な群の2つのサブグループが存在することが示唆され、因果関係が不明確な群の中には、化学物質の暴露により症状が発現していない患者も含んでいる可能性が示唆された。

II. EMA (ecological momentary assessment) 研究

1. 研究の目的

通常、MCS症状の聴取や検査は診察室やクリーンルーム内で行われ、実際の日常生活における状態とは異なっている。より具体的に詳細なMCSの特徴を得るためには、患者の実生活における状態を把握することが必要であろう。そこで、実生活における化学物質の暴露と症状との関係、研究①で残した課題でもある日常生活での自律神経機能を評価することを目的に、EMAという手法を用いて検討を行うことにした。EMAは1994年Stoneらにより、日常生活場面における症状の経時的変化を評価できるように考案されたものであり¹⁰⁾、質問紙または小型コンピュータを携帯するこ

とにより、症状が出現した際などにその場で質問に答えてもらう手法である。本研究では、実生活場面における個人の症状発症に関する化学物質と暴露量を測定するActive Sampling法とPassive Sampling法とを組み合わせ、心拍変動・体動の1週間連続記録、そして症状出現時を含めて1日4回程度の生活活動内容・症状の強さ・感情状態・認知機能を、腕時計型の評価装置(ラピュータ;セイコー製)により評価を行った。

2. 研究の対象と方法

対象は、北里研究所病院臨床環境センターのアレルギー科化学物質過敏症外来を受診し、MCSと診断された16名(男性8名、女性8名)を患者群、コントロール群は、研究①のコントロール群対象者のうち12名(男性2名、女性10名)とした。両群ともに機材の装着に先立ちM.I.N.I.を施行し、1週間連続で機材一式の装着を行った。ラピュータに関しては、患者群は午前午後1回アラーム鳴動時と症状出現時に回答、コントロール群は1日4~5回の回答を指示した。

3. 研究の結果と考察

精神疾患の合併については、身体表現性障害の項目が含まれておらず評価出来ないが、患者群の5名にパニック障害・社会不安障害・大うつ病・強迫性障害などの「過去」の診断がついた。「現在」の診断では、9名にパニック発作の基準を満たす症状が認められたが、これらは微量ガスサンプリングの結果から化学物質の関与による発作の可能性が判明し、パニック障害の診断はつかないものと考えられた。

微量ガスサンプリングの結果では、患者群の13名にPassive Sampling法よりもActive Sampling法で高い濃度を示す物質が認められ、これらのうち12名ではカルボニル類とVOC (volatile organic compounds; 揮発性有機化合物)類双方に反応している可能性が示された。患者群における症状・認知機能の変化は、症状がない状態でアラームが鳴った時と症状が出た時の各指標の得点差についてt検定を行ったところ、10名の患者で身体症状が、8名の患者で抑うつ症状が有意に変化していた。また、化学物質の関与が認められていた12名の患者のうち10名で身体症状と抑うつ気分の得点に高い相関を認めた。

心拍変動について、患者16名とノイズの少なかった健常者6名を比較したところ、覚醒時の交感神経系の指標LF/HFが患者群で有意に低かった。また、Active Sampling法で化学物質の関与が示された患者13名と健常者を比較したところ、さらに有意に患者群の覚醒時LF/HFの低下が認められた。単位時間あたりの体動をその前後の体動の値との自己相関を計算することによって活動の持続性を見るDetrended Fluctuations Analysis¹⁵⁾による解析では、患者群に活動が持続していない、つまりすぐ休んでしまう傾向が認められた。

4. 結論

Active Sampling法で化学物質の関与が示された者では、身体症状・抑うつ気分においてアラーム時と症状出現時との間に有意差が認められる傾向にあり、さらに身体症状と抑うつ気分との間に高い相関が認め

られた。一方で、パニック障害の診断がついた1名の患者では化学物質の関与が示唆されず、アラーム時と症状出現時との間に有意差が認められたのが精神症状のみであったことから、MCSでない可能性が考えられた。以上より、MCS患者の症状自覚時には、化学物質の負荷のない問診時と異なり、抑うつ気分の自覚が著しいことが明らかになった。さらに、化学物質への反応が示唆された患者では、症状自覚時に身体症状・抑うつ気分の双方が同時に高くなっており、交感神経系が機能不全を示し、体動が持続しないことが示された。

おわりに

以上2種類の心身医学的研究の結果、MCSという疾患は特徴的な性格傾向を持たず、誰にも起こり得る病態で、化学物質の暴露によって多様な心身の機能異常と自覚症状が引き起こされるものであり、既存の精神疾患や心身症などとは異なった病態であると考えられた。一方、MCSの診断には以下のような問題点があることも示された。①厚生省研究班の診断基準¹⁶⁾は「他の慢性疾患の除外」を前提としているが、どこまでの範囲内の疾患を除外する必要があるのかが不明確である。身体表現性障害や慢性疲労症候群などの診断基準は既知の身体疾患の除外を前提としており、立場によってどちらにも診断される可能性がある。②発症要因が明らかでないMCS、遅延反応として症状が出現するMCS、慢性症状のみが残存するMCSでは、特に他の疾患と区別して診断することが難しい。③化学物質暴露との関連が特定できるグルー

ブに限定したとしても、条件付けによる病態を除外する方法が二重盲検法以外にはない。すなわち、ある化学物質が存在する特定の環境下で条件付けが成立した場合、同一環境下で症状が誘発されるようになる可能性があるが、二重盲検法による負荷試験では症状の誘発を見ないはずである。

したがって、今後 MCS の疾患概念を明らかにし、診断基準を確定していく過程では、まず発症や増悪に関して化学物質との因果関係が明確なサブグループのみを対象にし、二重盲検法による負荷試験を行って、診察・検査所見との照合を通してより特異性が高い診断項目を絞り込んでゆくことが必要であろう。その後、化学物質との因果関係が必ずしも明確でないグループの検討を進めて行くべきだと提言できるだろう。

本稿では、シックハウス症候群の中でも MCS と考えられる病態の心身医学的観点からの解明に焦点を当てて論じた。今後のさらなる多角的・学際的な研究が望まれる。

文 献

- 1) Cullen MR : The worker with multiple chemical sensitivities : an overview. *Occup Med* 2 : 655-661, 1987
- 2) Cullen MR : Workers with multiple chemical sensitivities. *Occup Med* 2 (4) : State of Art Review 1989. Hanley & Belfus, Philadelphia.
- 3) 辻内優子, 熊野宏昭, 吉内一浩ほか : 化学物質過敏症における心身医学的検討. *心身医学* 42 : 3, 2002
- 4) 辻内優子 : 化学物質過敏症とストレス性要因との関わり. 東京大学医学部学位論文, 2002
- 5) 野村忍 : 新しいストレス評価質問紙法 (生活健康調査表) の信頼性と妥当性に関する研究. 東京大学医学部学位論文, 1996
- 6) Brodman K et al : Cornell Medical Index-Health Questionnaire Manual (revised 1955). The New York Hospital and the Department of Medicine (Neurology) and Psychiatry. Cornell University Medical College.
- 7) McNair DM et al : Manual for the Profile of mood states (POMS). Educational and industrial testing service, 1971
- 8) Fiedler N, Kipen H, Deluca J et al : Neuropsychology and Psychology of MCS. *Toxicol Ind Health* 10 (4-5) : 545-54. 1994
- 9) David V et al : The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 [suppl 20] : 22-33. 1998
- 10) 高橋三郎ほか : Structured Clinical Interview for DSM-III R 使用の手引き. 医学書院, 1991
- 11) 岡野禎治ほか : Structured Clinical Interview for DSM-IV (未発刊)
- 12) Black DW : The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *J Occup Med* 15 (3) : 557-70, 2000
- 13) Johnson SK et al : Assessing somatization disorder in the chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine* 58 : 50-57, 1996
- 14) Stone AA et al : A comparison of coping assessed by ecological momentary assessment and retrospective recall. *Journal of Personality & Social Psychology* 74 (6) : 1670-80, 1998
- 15) Peng CK et al : Mosaic organization of DNA nucleotides. *Physical Review E. Statistical Physics, Plasmas, Fluids & Related Interdisciplinary Topics* 49(2) : 1685-9, 1994
- 16) 石川哲 : 不定愁訴と微量化学物質 - 化学物質過敏症診断基準について -. *心身医学* 38 (2) : 96-102, 1998