

原 著

## 特発性環境不耐症（いわゆる「化学物質過敏症」）患者に対する 単盲検法による化学物質曝露負荷試験

吉田 辰夫<sup>1)</sup>, 平田 衛<sup>1)</sup>, 小川 真規<sup>2)</sup><sup>1)</sup>関西労災病院環境医学研究センター・シックハウス診療科<sup>2)</sup>自治医科大学保健室

(平成 23 年 5 月 11 日受付)

**要旨：**【目的】シックハウス症候群と混同されることもある特発性環境不耐症 (IEI, 所謂「化学物質過敏症」) の患者における化学物質曝露との関係を明らかにする目的で, トルエン (T) とホルムアルデヒド (FA) の曝露負荷試験をおこなった。

【方法】来院した IEI 患者のうち, 同意を得られた 7 名 (女性 5 名, 男性 2 名) に FA を, 11 名 (女性 9 名, 内 1 名は FA にも曝露, 男性 2 名) に T を単盲検法で曝露した。影響指標として, 自覚症状, 瞳孔反応検査, 視標追跡眼球運動検査 (ETT), および症状に伴う血圧, 脈拍数, SPO<sub>2</sub> の変化を観察した。

【結果】FA 曝露および T 曝露において, 何らかの症状を示した患者は皆無であり, 症状に伴うバイタル検査の変動は観察されなかった。また, 陽性評価基準を超えて瞳孔反応検査指標が変動し, あるいは ETT においてサッケードが 25% を超えて増加し, かつ 0ppb 曝露での有意な増加が観察されないなどの矛盾がない患者は皆無であった。

【結論】IEI 患者の症状等が化学物質によらない可能性が示唆された。このことは海外の先行研究と一致していた。国内の先行研究でも用いられた瞳孔反応検査は, 測定値が個人間, 個人内で大きく変動する検査であり, 慎重な取扱が必要である。

(日職災医誌, 60: 11-17, 2012)

### —キーワード—

特発性環境不耐症, 単盲検負荷試験, 化学物質曝露

### はじめに

シックハウス症候群 (SHS と略) はシックビルディング症候群 (SBS と略) の一般住居版と見なされ, 省エネを目的とした住宅の高気密化によって, 建材に用いられた化学物質などにより発症し, 中毒学的にも理解し得るものである。

一方, 「化学物質過敏症」は, 1987 年に米国の M R Cullen<sup>1)</sup> が職業曝露による症例から「過去の曝露で急性中毒症状の後に, 化学物質に再接触した場合に不快な臨床症状を示す」人達の病態を Chemical sensitivity (以下 CS と略) として提唱し, 日本においては当時北里大学眼科の石川らが「化学物質過敏症」として一般向けに紹介したものである<sup>2,3)</sup>。本症は, 労災認定基準の申請によって認定された事例もあり, 労災認定基準も設けられる<sup>4)</sup> など, 職業医学上の課題ともなっている。

CS の患者は通常の人には影響を及ぼし得ないレベル

の化学物質あるいは香料等の臭気によって様々な臓器に関連する症状を呈するが, 各種の臨床検査では陽性所見を示さず, 病像が曖昧である。SHS に続発することもあり, 同一視するものもいるなど一部に混乱がある。CS の診断基準は, わが国では石川らの厚生労働科学研究班により示された<sup>5)</sup> が, 自覚症状に依存しており, 検査としては瞳孔反応検査や化学物質への曝露負荷試験を重視しているものの, 負荷試験を盲検法とは定めていない。

1996 年に世界保健機関 (WHO) の化学物質安全性国際プログラム (IPCS) が開催した会議では, 化学物質とのかかわりが不明確なために Chemical sensitivity という名称は不適當で, 特発性環境不耐症 Idiopathic Environmental Intolerance (以下 IEI と略) という名称が提案され, 定義を明らかにした。本論文では, いわゆる「化学物質過敏症」を以後は IEI と表記して述べる。

先に触れた曝露負荷試験については, 二重盲検法による Staudenmayer ら<sup>6,7)</sup>, 環境省研究班<sup>8)~11)</sup>, 宮田・石川

表 1 曝露負荷試験被験者

患者	性	年齢	曝露物質	負荷試験セッション数
A	女性	52	ホルムアルデヒド	2
B	女性	41	ホルムアルデヒド	1
C	男性	29	ホルムアルデヒド	2
D	女性	33	ホルムアルデヒド	1
E	女性	34	ホルムアルデヒド	2
F	男性	41	ホルムアルデヒド	2
G	女性	37	トルエン, ホルムアルデヒド	各1, 計2
H	男性	67	トルエン	2
I	女性	31	トルエン	1
J	女性	39	トルエン	2
K	女性	30	トルエン	2
L	女性	43	トルエン	2
M	女性	64	トルエン	2
N	男性	58	トルエン	2
O	女性	56	トルエン	2
P	女性	53	トルエン	2

ら<sup>12)</sup>, Bornschein ら<sup>13)</sup>, 単盲検法による長谷川ら<sup>14)</sup>の先行研究がある。その結論は, Staudenmayer ら, Bornschein らは化学物質との関係が認められないとした。環境省研究班は, 瞳孔反応検査については「曝露条件で反応が逆転を示す例があることは, 患者の自律神経機能が不安定性を示しているに過ぎない<sup>8)</sup>」, 症状については「微量化学物質負荷が患者の自覚症状を悪化させているという十分な証拠を提出するには不十分<sup>9)</sup>」などとして, 化学物質との関係を明確にし得ていない。長谷川ら<sup>14)</sup>は, 単盲検法で11名の患者にホルムアルデヒド8ppb, 40ppb, 80ppbを曝露したが, 瞳孔反応を含む各種臨床検査には有意の変化を認めず, 陽性は4名に留まったことを示したが, 化学物質との関係については触れていない。

一方, 宮田ら<sup>12)</sup>は, 環境省研究班の2001年度分データ<sup>9)</sup>の大部分を用いた論文において, 8ppbという「極めて微量のホルムアルデヒド曝露で自律神経機能が変動する」結果を得たとし, 「多種化学物質過敏症患者は極めて微量な化学物質に反応することを, 客観的に明らかとなし得た」と結論づけている。

著者らが属する診療科はSHSおよびSBSを診療するのが本来業務であるが, 以前にはこれらに加えてIEIも対象としていた。IEIの診断に化学物質の曝露負荷試験が有用と言われていた<sup>4)</sup>ため, 当科においてもIEI患者について同様な試験を試みてきた。同試験においては, 単盲検法でホルムアルデヒド(以下FAと略)およびトルエン(以下Tと略)の両方の曝露をおこない, 影響指標には一般生理指標以外に, IEIの診断には有用で客観的な方法<sup>4)</sup>とされる瞳孔反応検査と視標追跡眼球運動検査を用いてきた。なお, 視標追跡検査は盲検法による曝露負荷試験の先行研究では用いられていず, 当科がおこなってきた曝露負荷試験の特徴である。

本研究の目的は, 化学物質曝露負荷試験の結果を示して, 仮説「化学物質曝露により, IEIの患者には自覚症状,

各種生理検査, 特にIEIの診断に有用とされた検査の変化があらわれる」ことを検証し, 併せてIEIおよび関連検査について検討することにある。

## 対象と方法

### 対象

当科外来患者として来院したIEI患者のうち, 曝露負荷試験の同意を得られた女性13名(42.3±10.7歳, 30~64歳), 男性4名(48.8±17.0歳, 29~67歳)について曝露負荷試験を行った。うち7名(女性5名, 男性2名)にFAを, 11名(女性9名, 内1名はFAにも曝露, 男性2名)にTを曝露した。被験者の年齢, 性別などを表1に示す。

対象者の選択におけるIEIの診断は, 概ねCullen<sup>1)</sup>あるいは1999年の米国での合意事項<sup>15)</sup>に従い, 複数臓器に関連する自覚症状, 極微量の化学物質曝露で症状を呈すること, 曝露から離れると症状が消失すること, 過去に曝露歴があること, 既知の身体疾患・精神疾患によって説明できないこと, を基準にした。

問診により, 患者における過去の曝露, 発症経過, 各種の自覚症状の出現と消失などを把握するとともに既知の精神疾患を除外し, 血液一般および肝機能や甲状腺機能を含む生化学検査, 免疫機能検査, 肺機能検査などにより, 既知の身体疾患を除外することにより診断した。

被験者の同意は, 医師(当院前環境医学研究センター長の後藤医師)が文書に基づき検査の目的・意義・方法・危険について説明した後, 患者自身による同意文書への署名によって得られた。

### 方法

#### 1. 曝露負荷試験

1) 基本的なプロトコルは以下の通りである。(1)来院後1時間にわたりクリーンルームである当科外来の空気に順応させた後に, (2)クリーンルーム曝露検査室(以

下、曝露室と略)に入る前に自覚症状を調べ、体温、血圧、脈拍数、パルスオキシメータによる指先動脈血酸素飽和度(以下SPO<sub>2</sub>と略)のバイタル検査の測定、および瞳孔反応検査と視線追跡眼球運動検査を各1回おこない(20分)、(3)その終了後に、空気のみ(プラセボ)、FAまたはTが既に設定濃度に達している曝露室に入室し、曝露を10分行い、(4)曝露終了後退室して負荷前の(2)で行った諸検査及び自覚症状調査を行う(20分)、(5)その終了後休憩時間を40分取り、(6)再度曝露室に入り曝露負荷を10分行い、(7)曝露終了後に曝露室を退室して(2)で行った諸検査及び自覚症状調査を行う。1日に上記の2回の曝露を行うことを1セッションとした。したがって、曝露あるいはプラセボ曝露は、(3)または(6)であった。

2) いずれの曝露においても、患者の主観が関係することが疑われる本症において、患者に化学物質の曝露を知らせるオープン法では客観性が保てないためにオープン法を用いず、患者に化学物質あるいはプラセボ曝露を知らせないが検査者側は知っている単盲検法とした。人員不足により二重盲検法を採用できず、単盲検法でもオープン法の問題点を超えられるという考えで単盲検法を採用した。

1週間以上間隔をおいた2日に、各1回、計2回のセッションを行うことを基本とした。

3) 曝露濃度は、先行研究を参考にして<sup>8)~11)14)</sup>、厚労省の室内環境汚染物質の指針値、その半量、および空気曝露、すなわちプラセボとした。したがって、FA濃度は0・40・80ppb、T濃度は0・35・70ppbであった。Tのヒトにおける嗅覚閾値濃度は3,343μg/m<sup>3</sup>(0.9ppm)<sup>16)</sup>、FAの嗅覚や刺激閾値は0.5ppm<sup>17)</sup>とされていることから、これらの曝露濃度はいずれも臭いや刺激を感じない程度の濃度である。なお、曝露の順は固定せずに適宜変更して曝露を行った。

使用した曝露室は、後藤ら<sup>18)</sup>が報告したものを、曝露レベルの確認は付属モニタリングシステムによりおこなった。曝露濃度のモニタリングは、曝露検査室設置時にアクティブサンプリングして加熱脱着サンプラー(PerkinElmer製)に吸着させ、自動加熱脱着器ATDで脱着させて、ガスクロマトグラフィに導入して測定することによって行われた。

なお、本研究で用いた曝露室(新菱冷熱工業、新宿区)は、換気量が10m<sup>3</sup>/分であり、活性炭による化学物質の除去については気中揮発性有機化合物を10μg/m<sup>3</sup>以下にする能力があった。

## 2. 指標とした検査項目

1) 影響指標として、患者が訴える症状の有無を調べた。また、瞳孔反応試験にはイリスコーダC7364(浜松ホトニクス、浜松市)を、視線追跡眼球運動検査(Eye Tracking Test, ETTと略)にはメディスターVOG-CD8001

(松下電工・現パナソニック電工、門真市)を用いた。また、血圧、脈拍数、SPO<sub>2</sub>の検査も影響指標とした。

2) 陽性の判断は、FAあるいはT曝露によって、曝露前と異なる症状の発現、これまでに患者が訴えていた自覚症状の出現によった。瞳孔反応検査およびETTが化学物質曝露によりどのように変動するかが先行研究では明示されていないが、石川ら<sup>5)</sup>は、IEI患者においては瞳孔反応検査における縮瞳および散瞳速度の低下、散瞳時間の延長を、ETTでは滑動性追従運動の階段状変化を認めるとしている。このことから、陽性の基準を次のように設定した。瞳孔反応検査においては、石川<sup>19)</sup>が示した正常者のデータ2種のうち多人数のデータの年代毎の平均値+2標準偏差を超えることとした。例えば、最小縮瞳潜時(T3)が1,400msec、および/または63%回復潜時(T5)が2,600msecを新たに超える場合、曝露前から既に超えている患者ではT3、T5は200msec以上延長する場合は陽性とした。ETTにおいては、衝撃性眼球運動(サッケード)が新たに25%を超える<sup>20)</sup>場合、および曝露前検査で既に超えていて曝露によって10ポイント以上の増加する場合は陽性とした。これらの増加が0ppb曝露においても生じるなど、矛盾がある場合は陽性とはせず、2回のセッションの検査を行った患者で異なる場合は陽性とはしなかった。血圧、脈拍数、SPO<sub>2</sub>は、症状を伴って前二者は10%以上、SPO<sub>2</sub>は5%以上変化した場合を陽性とする事とした。

倫理委員会：関西労災病院院内倫理委員会の審査を経て承認された。

## 結 果

FA曝露の7人中4人は2セッションの曝露負荷試験を受け、既にT曝露負荷試験をうけた1人を含む3人は1セッションで終了した。T曝露の10人中8人は2セッションの曝露負荷試験を受け、2人だけ1セッションで終了したが、うち1人は後日FA曝露負荷試験を受けた。

FA曝露およびT曝露において、何らかの症状を示した患者は皆無であり、症状に伴うバイタル検査の変動は観察されなかった。また、前述の陽性評価基準を超えた瞳孔反応検査指標の変動、あるいはETTにおいてサッケードが25%を超える増加をきたし、0ppb曝露での大幅な増加が観察されず矛盾がない患者は皆無であった。図1と図2に、石川によれば「安定している」<sup>19)</sup>とされる瞳孔反応検査T5潜時の曝露前と曝露直後における変動を示し、図3に2セッションを実施し得た患者13名の2セッションの曝露前のT5潜時の変動を示す。

## 考 察

単盲検法でFA曝露された7人とT曝露された11人において、自覚症状、一般的生理指標、神経眼科的生理指標を用いて曝露の影響を調べたが、明らかな変化を認

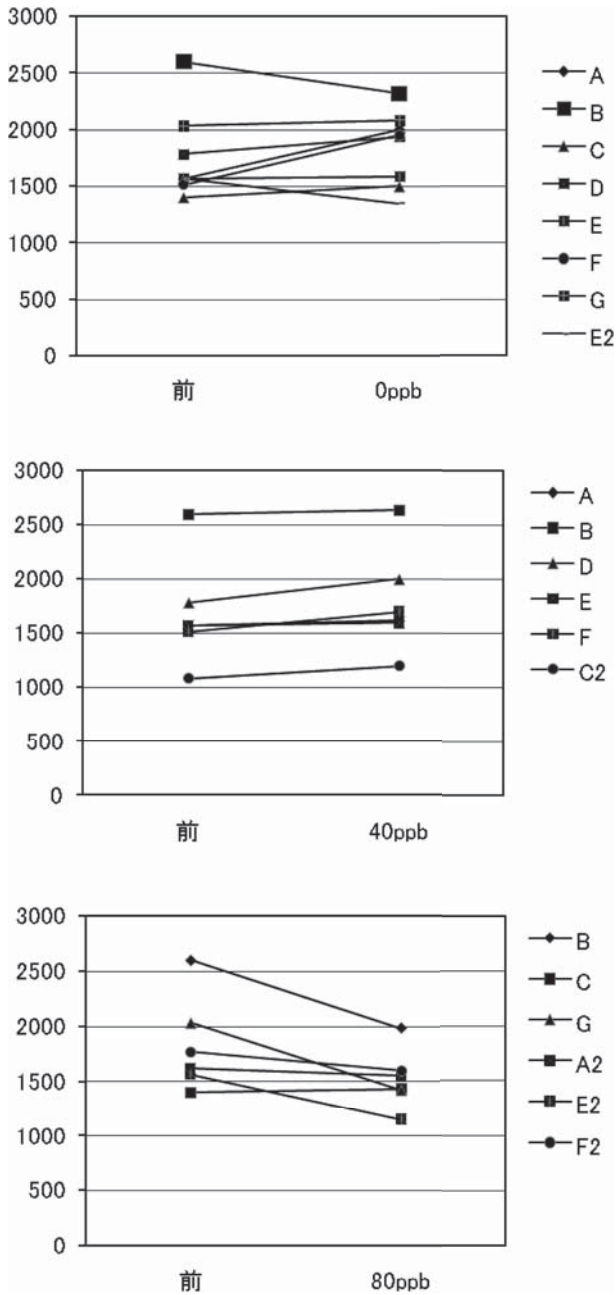


図1 ホルムアルデヒド曝露前後における瞳孔反応試験の散瞳潜時 T5 の推移. 上段は 0ppb 曝露, 中段は 40ppb, 下段は 80ppb. 患者のアルファベットに 2 が付く場合は第 2 回セッションの曝露を指す.

めることはできなかった. このことは, 仮説「化学物質曝露により, IEI の患者には自覚症状, 各種生理検査, 特に IEI の診断に有用とされた検査の変化があらわれる」は棄却され, IEI 患者の症状等が化学物質によらない可能性を示唆する.

石川らは IEI の発症機序の考え方や治療法などを米国 Environmental Health Center-Dallas の W J Rea らから導入した<sup>21)</sup>が, Rea らの IEI の診断や治療には科学的根拠がないという批判が米国内では以前から存在している<sup>22)23)</sup>. 米国の Staudenmayer は<sup>24)</sup>は「CS」の身体疾患説

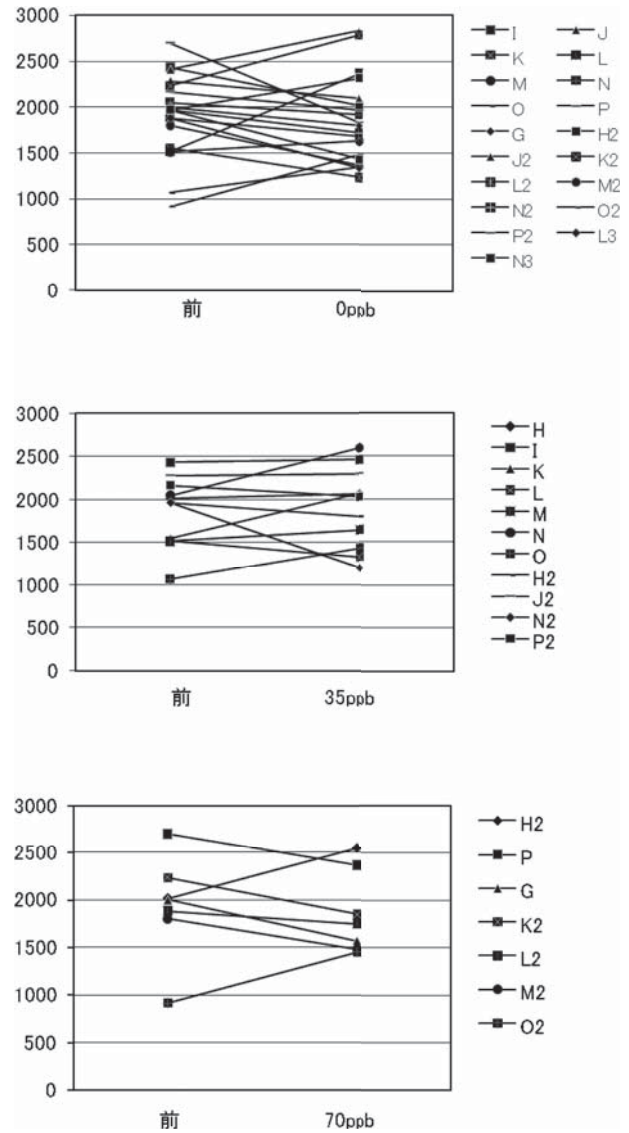


図2 トルエン曝露前後における瞳孔反応試験の散瞳潜時 T5 の推移. 上段は 0ppb 曝露, 中段は 35ppb, 下段は 70ppb. 患者のアルファベットに 2 が付く場合は第 2 回セッションの曝露を指す.

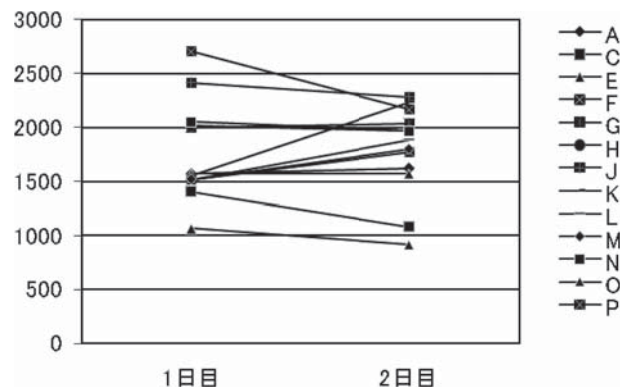


図3 第 1 回セッションと第 2 回セッションの曝露前における瞳孔反応試験の散瞳潜時 T5 の推移

を厳しく批判して精神疾患としての理解を強調している. また, 彼は, 20 人の患者に二重盲検法によって最

で10回、少なくとも5回曝露し、患者の反応の真陽性、偽陽性、偽陰性、真陰性から、個々の患者における特異度、感度、有効度と、全体のそれらを算出し、全体で感度33.3%、特異度64.7%、有効度52.4%と著しく低いことを示した<sup>6)</sup>。また臭いにより「てんかん」様症状を呈するという患者に香水を曝露して脳波を記録し「てんかん」に関わる電気活動が出ないことを確認して、身体疾患でないことを示している<sup>7)</sup>。免疫学的な研究においても関係が認められず<sup>25)</sup>、米国では本症は不安障害の一つとされている<sup>26)</sup>。

ドイツではBornscheinら<sup>13)</sup>がIEI患者に曝露負荷試験を二重盲検法で行ったが、化学物質曝露による血圧、脈拍数などの生理指標の有意な変化が認められず、「IEIは化学物質と関係がある」という仮説を棄却している。

台湾のLeeら<sup>27)</sup>は、トルエンの職業的曝露があった労働者で自動車排気ガスや塗料を嗅いだ時やガソリンスタンドに行った時に動悸や頭痛、めまいを起こすようになった患者にトルエンを曝露した。脈拍数の軽度増加以外には血圧、呼吸数、動脈血二酸化炭素分圧や酸素分圧、酸素飽和度には変化を認めなかったことから、彼らは「CS」を精神疾患との関連があると考えた。

本研究の結果も、前述の先行研究と同様に「化学物質曝露によってIEI患者に反応が生じる」という仮説を否定する。宮田ら<sup>12)</sup>は、瞳孔反応検査を曝露前後で各眼4回両眼計8回おこない、その各項目の平均値と標準偏差によるt検定をおこなった。本研究では、検査回数とデータ処理法が異なるが、より高濃度曝露にもかかわらず、宮田らと同様な結論を得ることができなかった。なお、宮田・石川らは、従来IEI患者においては散瞳潜時が延長するとしていたが<sup>5)</sup>、8ppb曝露での患者の反応を「(延長と短縮の双方を含む)変動」<sup>12)</sup>とした。

患者に化学物質の曝露を教えるオープン法で自覚症状等の変化を示すこと<sup>28)</sup>、二重盲検法では本研究同様に曝露の影響が不明確であることから、患者が曝露を認識しないと症状が生じないことを示唆している。これらは、IEIを精神心理的背景で捉えることの重要性を示唆し、ドイツのBailerら(Central Institute of Mental Health Mannheim)<sup>29)~32)</sup>やデンマークのSkovbjergら<sup>33)~36)</sup>(Danish Chemical Sensitivity Centre)によって、精神心理学的な視点からの研究が進められていることに留意する必要がある。

曝露負荷試験の評価について、長谷川らはプロトコルが決まってないことを問題にしているが、本研究における曝露濃度、その安定性、影響指標などについての我々の考えを以下に述べる。

本研究における濃度設定は、国内の先行研究とはほぼ同等である。当初はより高い濃度を企図したが、患者の安全性を優先して、通常では影響が出ないレベルである指針値とそれ以下に設定した経緯がある。この曝露濃度は

ヒトの嗅覚閾値以下であり、臭いではなくて化学物質曝露によって患者の症状が生じるならば、先行研究の結果を考慮すると、症状を生じ得る可能性があるレベルと考えられる。

本研究における曝露濃度の安定性について、後藤らの既報<sup>18)</sup>に示したように、安定した濃度が維持されていて問題はないと考えられた。本研究における曝露負荷試験のプロトコルでは、計20分間の曝露に対して休憩を40分入れ、全行程で2時間をかけた。長谷川らの曝露負荷試験の所要時間40~50分に比べて余裕があり、患者の負担によるバイアスを避けることはできたと考えられる。

影響指標については、多くの先行研究は自覚症状と血圧、脈拍などの生理指標を重視しているが、本研究では石川らが重視している神経眼科的な検査を加えた。しかし、瞳孔反応検査については、長谷川ら<sup>14)</sup>は有意な差を認めず、小倉ら<sup>28)</sup>は一定の傾向を得られないとし、本研究においても先行研究同様に有意な変化を示さなかった。

本研究において影響指標とした瞳孔反応検査は、環境省研究班も用いているが、小川ら<sup>37)</sup>は、変動が大きく、定量的な臨床検査としての信頼性には疑問があることを述べている。本研究においても、曝露前と0ppb、2セッションの曝露前でT5の200msを超える大きな変動が見られ(図3)、反復測定した際の個人内変動が大きいことが示唆された。

石川<sup>19)</sup>は、神経眼科誌に瞳孔反応検査の正常値について述べているが、2種の集団から得られたデータである表1と表2において、縮瞳率CR、縮瞳速度の最高値VC、散瞳速度の最高値VD、T2の数値が著しく異なっている。須藤ら<sup>38)</sup>は、同じ機器を用いて、肺気腫患者における自律神経機能を調べる目的で瞳孔反応検査をおこなったが、健常人のT5は概ね700~1,000台で外れ値を含めて平均1,157msであり、石川<sup>19)</sup>が述べている1,500ms前後(表1)とも1,600ms前後(表2)とも異なる。彼らが示した健常人のT3は600ms前後で、石川が述べている表1の650ms前後に近いが、表2の950ms前後とは大きく異なる。

このように、本法は同じ機器を用いながら個人間、個人内でも大きく変動する検査であることから、検査結果の慎重な取扱いが必要である。

## 結 論

FA曝露およびT曝露において、何らかの症状あるいは神経眼科的検査で陽性の所見を示した患者は皆無であり、仮説「化学物質によりIEIの患者は自覚症状、各種生理検査、特にIEIの診断に有用とされた検査に変化があらわれる」は棄却された。このことはIEI患者における症状等が化学物質によらない可能性を示唆している。また、瞳孔反応検査は個人間、個人内でも大きく変動する検査

であり、検査結果の慎重な取扱いが必要である。

謝辞：本研究は、労災疾病 13 研究のうち「化学物質の曝露による産業中毒」分野「シックハウス症候群の臨床的研究・開発、普及」（平成 16～20 年）の研究として実施された。

前関西労災病院環境医学研究センター長である後藤浩之先生（現、ごとう内科クリニック）、当院シックハウス診療科看護師である大下 歩、三浦千香子の両看護師に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Cullen MC: The worker with multiple chemical sensitivities: An overview. *Occup Med* 2: 655—661, 1987.
- 2) 石川 哲, 宮田幹夫：あなたも化学物質過敏症？ 東京, 農山漁村文化協会, 1993.
- 3) 石川 哲, 宮田幹夫：化学物質過敏症—ここまできた診断・治療・予防法(生命と環境 21). 京都, かもがわ出版, 1999.
- 4) 労働調査会出版局編：業務上疾病の認定資料集. 東京, 労働調査会, 2005, pp 171—182.
- 5) 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.
- 6) Staudenmayer H, Selner J, Buhr M: Double-blinded provocation chamber challenges in 20 patients presenting with “multiple chemical sensitivity”. *Regu Toxicol Pharmacol* 18: 44—53, 1993.
- 7) Staudenmayer H, Kramer RE: Psychogenic chemical sensitivity: Psychogenic pseudo-seizure elicited by provocation challenges with fragrance. *J Psychosoma Res* 47: 185—190, 1999.
- 8) 大井 玄, 相澤好治, 荒記俊一, 他：二重盲検法による微量化学物質曝露試験, 平成 12 年度本態性多種化学物質過敏状態の調査研究報告書. 東京, 財団法人公衆衛生協会, 2001, pp 3—231.
- 9) 大井 玄, 相澤好治, 荒記俊一, 他：二重盲検法による微量化学物質曝露試験, 平成 13 年度本態性多種化学物質過敏状態の調査研究報告書. 東京, 財団法人公衆衛生協会, 2002, pp 3—312.
- 10) 宮田幹夫, 遠乗秀樹, 尾島正幸, 他：二重盲検法による微量化学物質曝露試験, 平成 14 年度本態性多種化学物質過敏状態の調査研究報告書. 東京, 財団法人公衆衛生協会, 2003, pp 5—177.
- 11) 坂部 貢, 遠乗秀樹, 尾島正幸, 他：二重盲検法による微量化学物質曝露試験, 平成 15 年度本態性多種化学物質過敏状態の調査研究報告書. 東京, 財団法人公衆衛生協会, 2004, pp 3—32.
- 12) 宮田幹夫, 坂部 貢, 松井孝子, 他：他種類化学物質過敏症患者の二重盲検ホルムアルデヒド負荷試験と瞳孔. *神経眼科* 19: 155—161, 2002.
- 13) Bornschein S, Hausteiner C, Römmelt H, et al: Double-blind placebo-controlled provocation study in patients with subjective MCS and matched control study. *Clinical Toxicology* 46: 443—449, 2008.
- 14) 長谷川真紀, 大友 守, 水城まさみ, 秋山一男：化学物質過敏症の診断—化学物質負荷試験 51 症例のまとめ. *アレルギー* 58: 112—118, 2009.
- 15) Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Arch Environ Health* 54: 147—149, 1999.
- 16) 悪臭法令研究会：ハンドブック悪臭防止法. 東京, ぎょうせい, 2001.
- 17) 永田好男, 竹内教文：三点比較式臭袋法による臭気物質の閾値測定結果. 日本環境衛生センター所報 17 号. 川崎市, 日本環境衛生センター, 1990, pp 77—89.
- 18) 後藤浩之, 吉田辰夫, 国戸千薫子, 他：化学物質負荷試験に用いるクリーンルームにおける化学物質濃度の安定性に関する検討. *職業災害医学会誌* 55: 80—84, 2007.
- 19) 石川 哲：正常瞳孔反応データ. *神経眼科* 18: 154—156, 2001.
- 20) 坂部 貢, 宮田幹夫, 鈴木幸夫：シックハウス症候群の補助的診断法としての眼球運動検査と重心動揺検査の臨床的意義, 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金(がん予防等健康科学総合研究事業)分担研究報告書. 東京, 北里研究所, 2004, pp 161—179.
- 21) 熊野宏昭, 齋藤麻里子, 辻内優子, 他：心療内科的知見, 室内空気質と健康影響. 室内空気質健康影響研究会編, 2004, pp 300—317.
- 22) Weaver VM: Medical management of the multiple chemical sensitivity patient. *Regu Toxicol Pharmacol* 24: S111—115, 1996.
- 23) Terr AI: Multiple chemical sensitivities. *Occupational skin diseases*. Adams RM, editor. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 269—278.
- 24) Staudenmayer H: Clinical consequences of the EI/MCS “diagnosis”: Two path. *Regu Toxicol Pharmacol* 24 (1 Pt 2): S96—110, 1996.
- 25) Terr AI: Environmental illness. A clinical review of 50 cases. *Arch Intern Med* 146: 145—149, 1986.
- 26) Cullen MC: The perplexing problem of multiple chemical sensitivities: A perspective for toxicologists. *衛生学会誌* 64: 172—173, 2009.
- 27) Lee YL, Pai JH, Chen JH, Guo YL: Central neurological abnormality and multiple chemical sensitivity caused by toluene exposure. *Occup Med* 53: 479—482, 2003.
- 28) 小倉英郎, 中村陽一, 真鍋亜希子, 林 博英：化学物質過敏症の病態解明を目的とした同患者と健常者の臨床的・基礎医学的比較検討に関する研究, 平成 17 年度厚生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疾患概念に関する臨床的・基礎医学的比較検討に関する研究. 総括・分担研究報告書. 2006, pp 59—67.
- 29) Bailer J, Witthöft M, Paul C, et al: Evidence for overlap between idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychosomatic Med* 67: 921—929, 2005.
- 30) Bailer J, Witthöft M, Bayerl C, Rist F: Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychol Med* 37: 271—281, 2007.
- 31) Bailer J, Witthöft M, Bayerl C, Rist F: Trauma experience in individuals with idiopathic environmental intolerance and individuals with somatoform disorders. *J psychosomatic Res* 63: 657—661, 2007.
- 32) Bailer J, Witthöft M, Rist F: Psychological predictors of short- and medium term outcome in individuals with idiopathic environmental intolerance (IEI) and individuals with somatoform disorders. *J Toxicol Environ Health Part A* 71: 766—775, 2008.
- 33) Skovbjerg S, Johansen JD, Rasmussen A, et al: General practitioners’ experiences with provision of healthcare to

- patients with self-reported multiple chemical sensitivity. *Scand J Prim Health Care* 27: 148—152, 2009.
- 34) Skovbjerg S, Brorson S, Rasmussen A, et al: Impact of self-reported multiple chemical sensitivity on everyday life: a qualitative study. *Scand J Public Health* 37: 621—626, 2009.
- 35) Skovbjerg S, Zachariae R, Rasmussen A, et al: Attention to bodily sensations and symptom perception in individuals with idiopathic environmental intolerance. *Environ Health Prev Med* 15: 141—150, 2010.
- 36) Skovbjerg S, Zachariae R, Rasmussen A, et al: Repressive coping and alexithymia in idiopathic environmental intolerance. *Environ Health Prev Med* 15: 299—310, 2010.
- 37) 小川真規, 横沢册子, 吉田辰夫: シックハウス症候群にお

- ける滑動性追従眼球運動と瞳孔反応の有効性の検討. *日本職業・災害医学会誌* 58: 65—69, 2010.
- 38) 須藤哲雄, 田中直彦, 石川 均, 他: 赤外線電子瞳孔計による慢性肺気腫患者の自律神経機能評価. *北里医学* 34: 7—11, 2004.

---

**別刷請求先** 〒660-8511 尼崎市稲葉荘 3-1-69  
 関西労災病院環境医学研究センター・シックハウス診療科  
 吉田 辰夫

**Reprint request:**  
 Tatsuo Yoshida  
 Environmental Health Research Centre, Kansai Rousai Hospital, 3-1-69, Inabasou, Amagasaki, 660-8511, Japan

### Single-blind Provocation Test Including Exposure to Formaldehyde and Toluene for Patients with Idiopathic Environmental Intolerance

Tatsuo Yoshida<sup>1)</sup>, Mamoru Hirata<sup>1)</sup> and Masanori Ogawa<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Environmental Health Research Centre, Kansai Rousai Hospital

<sup>2)</sup>Health Care Section, Jichi Medical University

In order to clarify the effect of chemicals in patients with idiopathic environmental intolerance (IEI) which is confused with sick house syndrome, we conducted a single-blind provocation test in the patients by using exposure to formaldehyde (FA) and toluene (T).

Of all the outpatients with IEI, 7 (5 women and 2 men) and 11 (9 women and 2 men) patients agreed to be exposed to FA (0, 40, and 80 ppb) and T (0, 35, and 70 ppb) by the single-blind method, respectively. Indicators of the effect due to exposure were subjective symptoms and their associated changes in blood pressure, pulse rate and SPO<sub>2</sub>, and the results of neuro-ophthalmologic tests, including pupil function tests (PFT) and eye tracking test (ETT) which are considered to be useful for IEI diagnosis.

In the provocation tests, no patients developed any symptoms and showed significant excess of positive criteria of articles of PFT, and/or increase in the saccade rate exceeding 25% in ETT without contradiction of changes in the 0 ppb exposure.

The results of the present study suggested that symptoms of patients with IEI were not caused by the low level of chemical exposure. This is consistent with the results of foreign studies. Because the PFT data used in previous Japanese studies showed wide intra- and inter-individual variability, we suggest that PFT data should be analyzed very carefully.

(JJOMT, 60: 11—17, 2012)