

NPO法人ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 年次総会2016

〈記念講演〉

においと化学物質過敏症

——嫌なにおいを嗅いだとき、脳では何が起きているか？

東海大学医学部生体構造機能学領域教授・同医学部長
北里大学北里研究所病院臨床環境医学センター長(兼任) **坂部貢氏** (文責: 広報委員会)

外部環境因子と 健康障害

我々が生活する中で、心理社会的要因、物理的要因、化学的要因、生物的要因など一般的にストレスターと言われる外部環境因子と、遺伝的生化学的個人差や栄養因子、基礎疾患などの個体側の内的因子が、綱引きをしています。外部環境因子であるストレスターがあっても、多くの場合は適応・馴化により日常生活が成り立ちます。しかし、外部環境に起因した急性、あるいは慢性の健康障害が出てくる場合もあります。今日は、外部環境因子のうち、化学的要因がストレスターとして加わったときに、我々の体で何が生じるのかということをお話したいと思います。

私は、環境省の請負業務研究である「平成27年度環境中の微量な化学物質による健康影響に関する調査研究業務」を終えたばかりですが、この研究では化学的要因による健康障害を訴える患者さんの評価方法や、その標準化をどうするかということを対象としました。今日の話は、基本的にこの研究成果に基づくものです。

標準化が難しい 化学物質過敏症

化学物質過敏症は、極めて微量の化学物質に反応性(過敏性)を有し、多器官にわたる多彩な自覚症状を呈することと一般的

には理解されています。しかし、病態生理学的に不明な点が多いため、統一された疾患概念の確立がとても困難です。また、微量影響であるために、量が増えれば反応が増えるという中毒の概念、つまり量-反応関係の概念により病態を説明することが困難な場合が非常に多くあります。

例えば、お弁当を食べた次の日、お弁当を食べた人みんながお腹をこわしたのであれば、中毒の概念で説明できます。あるいは、地下鉄サリン事件とか、松本サリン事件も量-反応関係で病態を説明することが可能です。

アルコールも、大量に飲めばみんな千鳥足になって倒れてしまいますので、急性アルコール中毒という概念で説明できます。ところが、極めて微量なアルコールの摂取であれば、平気な人もいれば、真っ赤になる人もいます。陽気になる人もいれば、眠くなる人もいます。つまり個人差要因が強く影響し、飲酒者が一定の傾向を示しません。これは医師の立場からすると、影響の評価、すなわち診断治療の標準化が極めて難しいことになります。

化学物質過敏症も同じように個人差が大きく、illness(病い)としては確立されていますが、disease(疾患)としては現時点では標準化が困難です。これらの理由から、化学物質過敏症に対して医学的に多く



坂部貢氏

の疑問や懐疑的な見方が生じている、あるいは生じてきたという歴史は、みなさんもお存じのとおりです。

化学物質過敏症は 独立した疾患カテゴリーか

糖尿病やインフルエンザといった疾患概念がありますが、同様に化学物質過敏症を一つの疾患概念としてよいかどうかは重要な問題です。この点については、次の5つのことがよく問題となります。

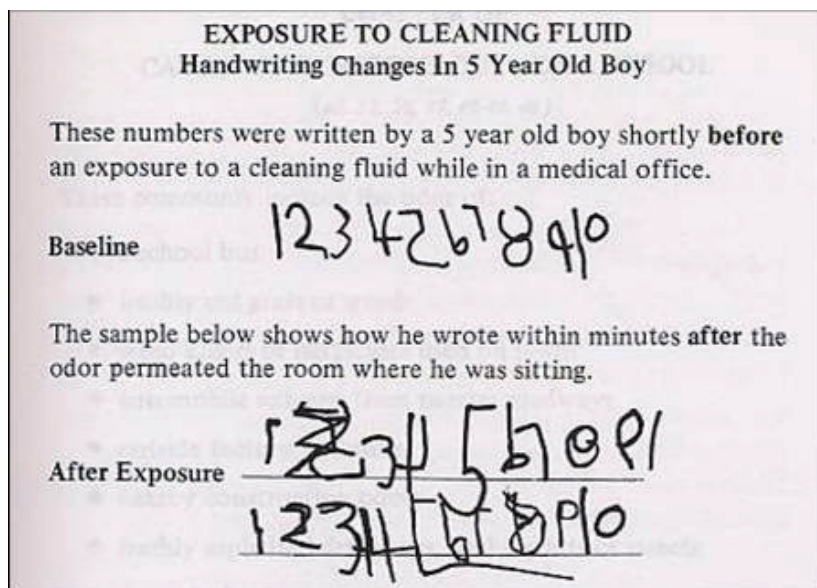
1つ目は、化学物質過敏症というのは化学物質の影響ではなくて精神疾患ではないか。2つ目は、化学物質ばく露と自覚症状の出現はマッチするのか。3つ目は、化学物質の影響が出ることを、アレルギー機序で説明できるのかどうか。シックハウス症候群の方などもアレルギーを合併していることが非常に多くて、化学物質の影響が強く出ることをアレルギーの機序で説明できるのかどうか問題とされます。4つ目は、遺伝子解析で差が出るものなのか。5つ目に、化学物質に対して非常に感受性の高い集団のみの問題なのかどうかという点です。

これらの問題に対する答えを探すために、化学物質過敏症を訴える集団の特性について脳科学からアプローチしました。次に脳科学に関する研究をご紹介します。

において 中枢神経

アメリカの小児アレルギー専門医のドリス・ラップ先生が書かれた『ありえない子ども (The Impossible Child)』という本があります。この本の中に、5歳の子どもがクリーニング液にばく露される前と後に書いた数字があります (図1)。通常時 (Baseline)、つまり比較的何も症状を出していないときには整った字で「1234……」と書けるのですが、ばく露を受けた後 (After Exposure) はめっちゃくちゃな字になっています。つまりこの子は、クリーニング液にさらされたことによって、何らかの過敏性の反応を発症し、字に変化が起

図1 | クリーニング液のばく露前後の文字の比較



こってしまいました。

これは、クリーニング液にばく露されたことにより、何らかの中枢神経系に対する影響が出現したと考えられます。

において 化学物質過敏症

こういった知見から、何らかのにおい刺激が、化学物質過敏症の患者さんの中枢神経系の働きに影響を与えるだろうと推測できます。例えば私のところに来る患者さんたちは、「病院が臭くて受診できません」「電車の中の香料のにおいがすごくて、途中の駅で降りて休みました。それ以来体調が悪くて……」などとよく言います。「隣のお家の洗濯物の柔軟剤のにおいがすごくて、毎日気分が悪いです」「マンションの外壁塗装が始まって、そのにおいで化学物質過敏症が悪化しました」という声も最近多くなっています。

において化学物質過敏症の症状には深い関係があります。においが一つの大きな引き金になっていることは間違いありません。

において心身相関という考え方はとても大事です。においの分子は人間のにおいの受容体に対して刺激を与えますが、化学的因子に対する個体側の応答として動悸や頭痛、高血圧などの身体的な応答が出たり、イライラ、不安、不眠など心理的な応答が

出たりすることがあります。

化学的因子がなくても、条件づけ、つまり心理的な因子によって、身体的な応答や心理的な応答が出る場合があります。条件づけというのは、例えば前に実際においにおいがしたり気持ちが悪くなったりした部屋があって、その部屋に再び入らなくてはならなくなったときに、実際はきれいになっていても動悸とか高血圧とか頭痛とかが非常に起きるというようなものです。前のエピソードが一つの心理的なトラウマになって、同じような状況のときに、同じような症状が出るのがよくあるわけです。

患者さん側、つまり個体側から見れば、外部環境因子が化学的因子であろうと心理的因子であろうと、一定程度の身体的症状または心理的症状が出ることに変わりはありません。患者さんにとっては、ある症状によって不快になるということで、外部環境因子の区別はできないわけです。

一般的には、心理的な因子によって高血圧や頭痛、糖尿病の悪化など身体的な応答がある場合は心療内科で見てもらうことになります。心理的な影響によって不安や不眠、イライラのように精神症状が主に出た場合は精神科の範疇になります。もちろん両方が重なることも多々あります。

患者さんに症状が出るのは、外部環境因子であるおいの化学的因子の影響なのか、心理的因子の影響なのか、あるいは両方混ざっているのかは、その後の患者さんへの対応に非常に重要になります。

においと脳

人間は基本的には鼻から空気を取り入れて呼吸をしています。外鼻腔から空気が入って行って、鼻の中を通り抜けていきます。鼻は、冷たい空気を吸ったときに加温・加湿し、集塵し、きれいで温かい空気を咽頭・喉頭・気管・気管支を通して肺に送る役割をしています。

鼻の奥の天井部にある嗅粘膜には、嗅覚受容体（におい分子の受容細胞）が糸のよ

うに垂れ下がっています。嗅覚受容体でキャッチされたおいの情報は、嗅細胞（ニューロン）の神経線維を介して、脳の先端の嗅球と呼ばれる最初の情報処理中枢に伝わります。嗅覚受容体が結合することができる化学構造を持つにおい分子は1種類。個々の嗅細胞はそれぞれ1種類のにおい分子だけを認識します。ヒトの場合、嗅覚受容体遺伝子は約350種類あります。

においは記憶を誘発させ、情動的な種々の反応の引き金となることが知られています。例えば、良質な香りは喜びの気持ちや唾液分泌を、反対に腐った卵の臭いは嫌悪感や吐気、場合によっては嘔吐をそれぞれもたらします。また、ある種の香料は性的情動を高ぶらせ（嗅覚の根源的意義）、特定の臭いが遠い記憶を呼び起こします。子どものころ嗅いだことのあるにおいを何十年後に嗅いだとき、子どものころ記憶がよみがえってくるという経験をみなさんもされたことがあるのではないのでしょうか。においの記憶というのは、人間が持っている記憶の中で最も原始的（本能的）なもののひとつで、最も長期間保持するものです。そのため、人間にものすごく強い影響を与えることがあります。

なぜ、においは情動的な反応を引き起こすのでしょうか。嗅覚路と言われる嗅覚の刺激の伝導路の最終的な到達部位が脳辺縁系と呼ばれるところです。脳辺縁系は、生き物の本質的な働きを司っている場所です。嗅細胞の神経線維は、最終的に全部視床下部に集まります。視床下部は嗅覚、味覚、情緒の統合センターですので情動が刺激されます。手綱核は喜び・恐怖に深く関わりとされる脳の部位ですが、ネズミの脳の実験により、嗅球と手綱核を直接結ぶ神経の存在が初めて明らかになり、におい刺激のゴールのひとつが手綱核にあることがわかりました。におい刺激はいろいろなところに伝わりますが、喜びや恐怖の場所にもにおい刺激が伝わるということが非常に重要です。

性格、判断、予測、行為の知的、感情的側面の作用が化学物質により抑制されると、性格や判断、感情等の障害が起こります。つまり、人間らしさを表現する非常に大切な場所に、においの影響が及んでいくということです。

また、視床下部は、自律神経系の最高中枢部位としての役割も果たします。つまり、視床下部に何らかの変調が起こると、自律神経の最高中枢の指揮官としての働きが悪くなり、自律神経機能障害が起きます。におい刺激で体に不調が起こるので、いろんな症状を起こす化学物質過敏症の病態生理をある程度は医学的、科学的に説明できると思います。

においを不快と感じたとき 何が脳に生じているのか

まずは、健常者におけるにおいの脳科学を見ます。冒頭にご紹介した環境省の請負研究で、分担研究者の玉川大学の松田哲也教授が行った研究をご紹介します。健常な大学生19名を被験者として、安静時の脳活動を測定して不快なおいが安静時の脳活動に与える影響を調べ、化学物質の不耐性や過敏の要因を探るものです。フレッシュミントやザクロなど9種類の香料を使って被験者の好みを評価し、脳活動への影響を見ました。

心地良いにおいの場合、内側前頭葉、後部帯状回、前頭前野や島皮質に活動が見られますが、不快なおいの場合には、内側前頭葉の活動が低下したり、活動のパターンが異なったりすることがわかってきました。心地良いにおいと嫌なおいとでは、脳の反応する場所が違うということです。結論は、心地良いにおいは、においを嗅いでいない状態と比較して違いは認められなかったけれども、不快なおいを嗅いでいるときは前頭前野の活動が強くなって、内側前頭葉の活動は低下することがわかりました。また、不快なおいを嗅いだときのにおいのシグナルは、大脳辺縁系に留まらずに、大脳新皮質により投射されることが

わかりました。

化学物質過敏症の患者さんに実際に協力してもらい、においの刺激が脳の血流にどのような影響を及ぼすかを見ると、前頭葉の周りの部分が強く反応することがわかりました。また、化学物質過敏症の患者群では特に前頭葉の高位脳中枢にある眼窩前頭領域の血流が健常者の対照群よりも活発化することが明らかになりました。化学物質過敏症の患者さんは、日常生活で普通に感じるにおいに対して、健常者に比べて非常に身体が強く反応し、繰り返しばく露を受けると、悪化した状態が持続することから、化学物質を避けて生活しなければならないという耐え難い状況にあるといえます。

