第26回日本臨床環境医学会学術集会

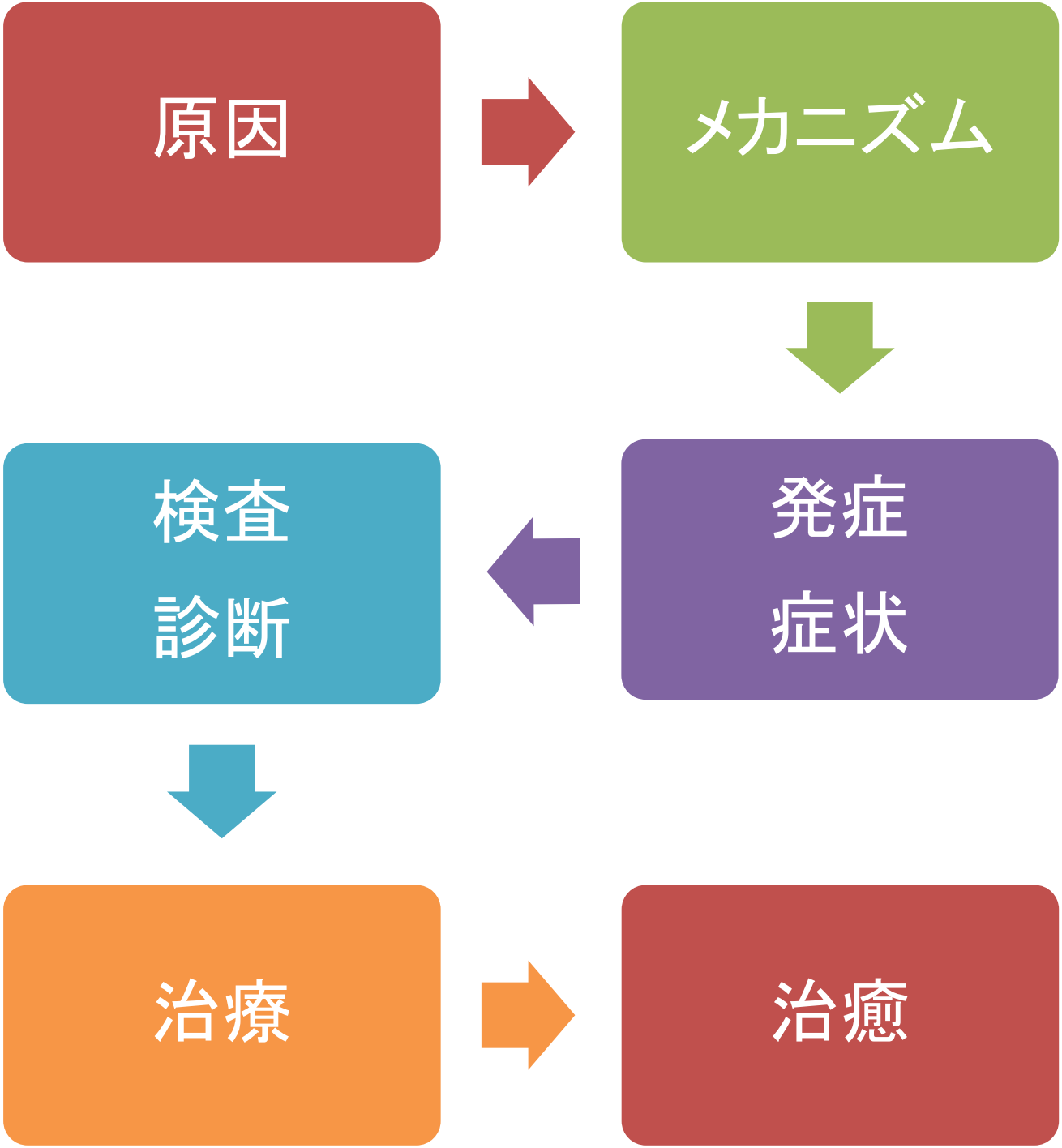
6月25日（日）一般講演 6

O-29

バイオマーカーを用いた電磁過敏症診断の可能性

上田昌文

NPO法人市民科学研究室


原因
メカニズム
発症
症状
検査
診断
治療
治癒

●原因

原因要素／検出方法／量的指標

①環境曝露（曝露因子の種類と濃度・頻度）

問診

計測？　（被験者同意のもとの）実験的照射・曝露・投与

②遺伝的素因（遺伝子型）

分子遺伝学的研究

③生育成長段階ならびに成人後の生活（習慣）由来の不健康要因

既往歴調査　問診

→①と③のからみで、QEESIを用いた調査は重要（ミラー博士のTITL理論の「マスキング」の実態把握にもつながる）

●生物学的影響ならびに疾病の発生メカニズム

・部分的にしか知られていない
・不十分な仮説の域を出ない

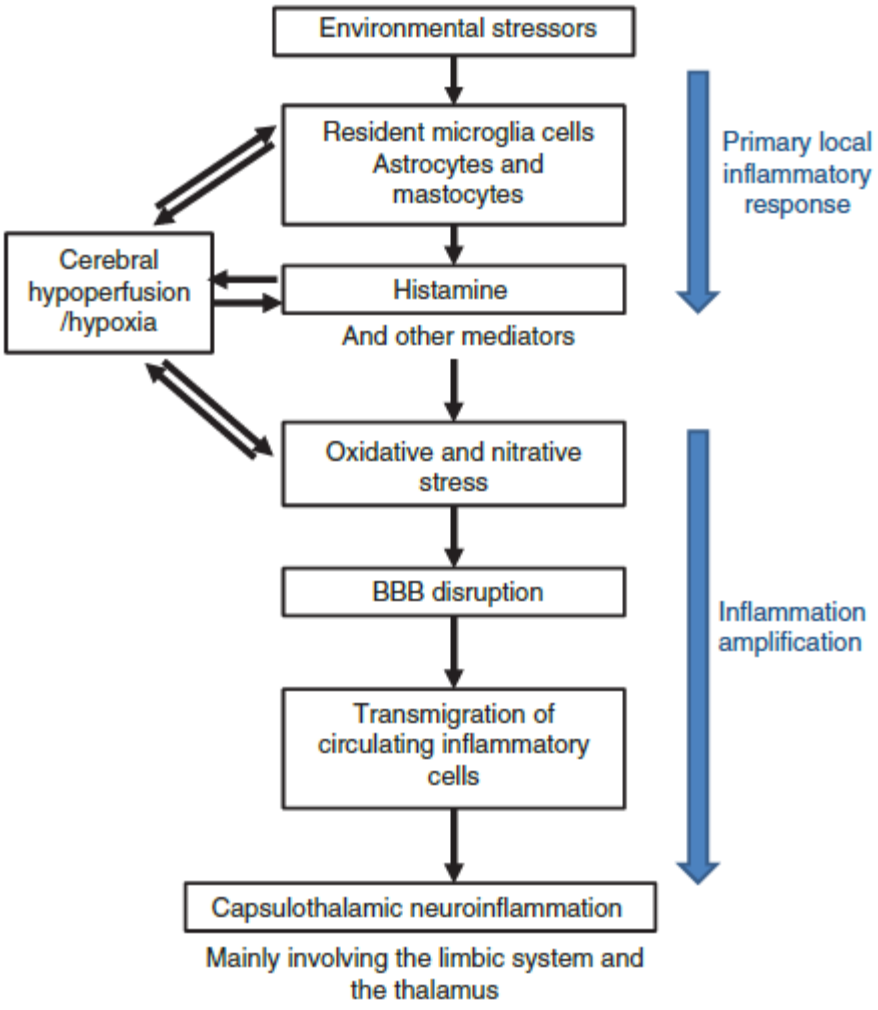


Figure 5: Proposed hypothetic EHS/MCS common pathogenic model based on EHS/MCS induced-neuroinflammation, cerebral hypoperfusion, histamine release, oxidative/nitrosative stress and BBB disruption.

http://www.ehs-mcs.org/fichiers/1454070991_Reliable_biomarkers.pdf より

●症状

・MCS

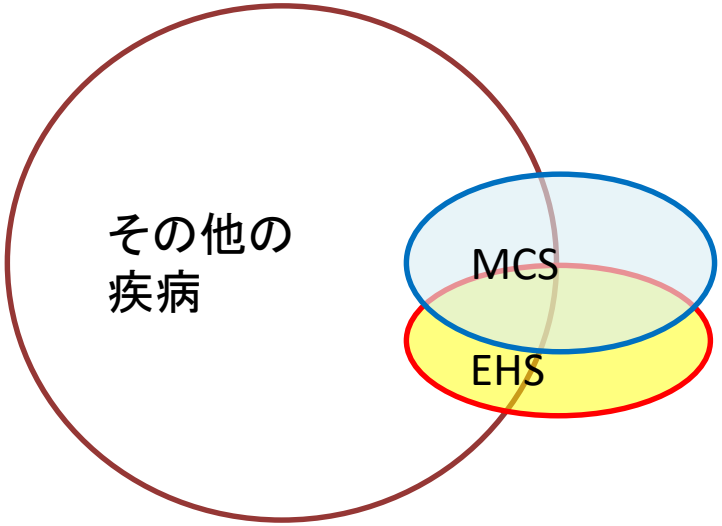
・EHS

・それら以外の疾病

・症状だけをもって、MCSあるいはEHSと断定できる特異的症状は存在しない。

・曝露のあるなしと、それに（すぐさまあるいは多少時間をおいて）「発症する」「収まる」が呼応する場合、MCSもしくはEHSとほぼ診断できる

・自己申告はあるが、曝露状況と発症の対応がつかみきれないので、問診と診断を行って確定する。



●診断

・現時点で世界共通の統一された診断法は確立していない。

・CMSについては経験的・実験的に蓄積された主として眼を調べる数種類の他覚的検査が用いられている。

滑動性眼球追従運動検査／重心動揺検査／コントラスト感度・視覚空周波数特性検査／瞳孔検査／青色刺激による瞳孔の反応／近赤外線脳血管酸素モニター

・CMSの他覚的検査がEHSにも適用されている傾向があるが、そのEHSに特異的な有効性の根拠ははっきりしない

・ドイツ環境病研究所のルノー医師による検査プログラムもある

血球数測定／有機酸の総合分析／ポルフィリン・テスト／フタル酸塩測定／検便／MRIなど・

・メタボロミクスを用いた診断方法の確立の可能性が研究されている
（加藤貴彦ら「化学物質過敏症研究へのメタボロミクスの応用」日衛誌(Jpn. J. Hyg.)，71，94–99（2016））

メタボロームとは？ → 動物・植物が自ら作る出す低分子（質量1,000 以下，脂肪酸，アミノ酸など）の化学物質

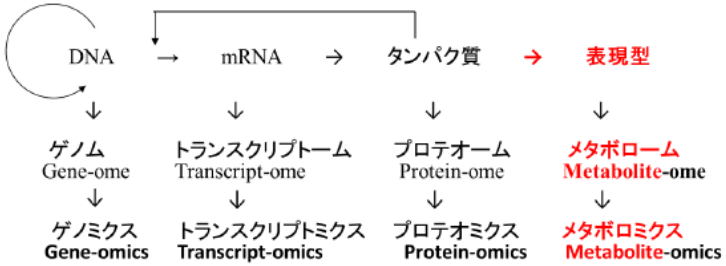


表２　症例群と対照群の属性

変数	症例群	対照群
	Mean±SD	Mean±SD
女性（割合）	9（100%）	9（100%）
年令（範囲）	44.2±8.8 47–62	41.1±9.1 46–62
身長（cm）	158.8±8.0	157.3±4.4
体重（kg）	51.9±8.3	52.8±4.1
Body Mass Index （体重(kg)/身長(m)^2）	20.5±2.1	21.3±1.0

Value is mean±SD. A *P*-value of 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using the Statistical Package SPSS Version 21.

表３　症例群と対照群の血液・生化学検査の結果

変数	症例群	対照群
	Mean±SD	Mean±SD
白血球数（×10^2/μl）	51.1±20.0	49.0±11.3
赤血球数（×10^4/μl）	441.7±22.6	451.9±35.7
ヘモグロビン量（g/dl）	13.1±0.6	13.5±1.4
血小板数（×10^4/μl）	24.6±6.3	28.2±6.0
総蛋白（g/dL）	7.5±0.3	7.5±0.4
アルブミン（g/dL）	4.5±0.3	4.6±0.3
LDLコレステロール（g/dL）[a]	123.8±19.1	125.6±32.6
HDLコレステロール（g/dL）[a]	79.0±24.3	78.4±16.4
中性脂肪（g/dL）[a]	92.2±44.3	122.6±81.9
AST（GOT）（U/L）[b]	18.6±6.5	19.2±4.5
ALT（GPT）（U/L）[b]	14.2±6.6	17.7±7.0
γ-GT（γ-GTP）（U/L）[b]	20.6±13.8	22.2±7.5
クレアチニン（mg/dL）	0.5±0.1	0.6±0.1

Value is mean±SD. A *P*-value of 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using the Statistical Package SPSS Version 21.
If variables were not normally distributed, the statistical analyses were performed after variables transformed [a]Square root and [b]log-transformed.

症例群において中鎖脂肪酸の統計学的に有意な高値とアセチルカルニチンの統計学的に有意な低値が認められた。

加藤貴彦ら「化学物質過敏症研究へのメタボロミクスの応用」日衛誌(Jpn. J. Hyg.)，71，94–99（2016）

DE GRUYTER Rev Environ Health 2015; 30(4): 251–271

Dominique Belpomme, Christine Campagnac and Philippe Irigaray*

Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder

ARTAC : L'Association pour la Recherche Thérapeutique Anti-Cancéreuse 抗癌治療研究協会
ECERI : European Cancer and Environment Research Institute
欧州癌及び環境機関
EHS & MCS Research and Treatment European Group
電磁過敏症と化学物質過敏症 研究と治療ための欧州グループ

以下、スライド9からスライド14までの表は標題の論文より（翻訳は上田）
http://www.ehs-mcs.org/fichiers/1454070991_Reliable_biomarkers.pdf　より

MCSならびにEHSの前向きコホート患者群を選定する基準

1）観察された臨床的兆候がこれまでの病理診断では説明がつかないこと

2）その発生・発信源が何であれ、電磁波や複数の化学物質に曝露することでその症状が繰り返し生じること

3）曝露をもたらす因子（電磁波や複数の化学物質）が除去されれば、症状は緩和するか消失すること

4）症状は慢性的に進行すること

5）頭痛、軽度あるいは重度の感覚障害、皮膚炎、交感神経障害、短期記憶の喪失や集中力低下といった認知機能の低下、不眠症、慢性疲労や鬱傾向というような症状は、これまでの医学の知見では、どんな病気にもみられる一般的な症状だとみなされているが、これらをまとまって発症するような場合には臨床的にEHSだと判定できる可能性があること

6）アテローム性動脈硬化症、糖尿病、ガンといった深刻な疾患をすでに患っていたり、神経変性疾患や精神疾患などを発症しているとしてEHS や MCSに関連付けられてしまったり、判定時に取り違えられてしまったりする場合であったとしても、そのことでEHS や MCSと判定するための症状やバイオマーカーの結果の解釈ができなくなる、ということはないだろうこと

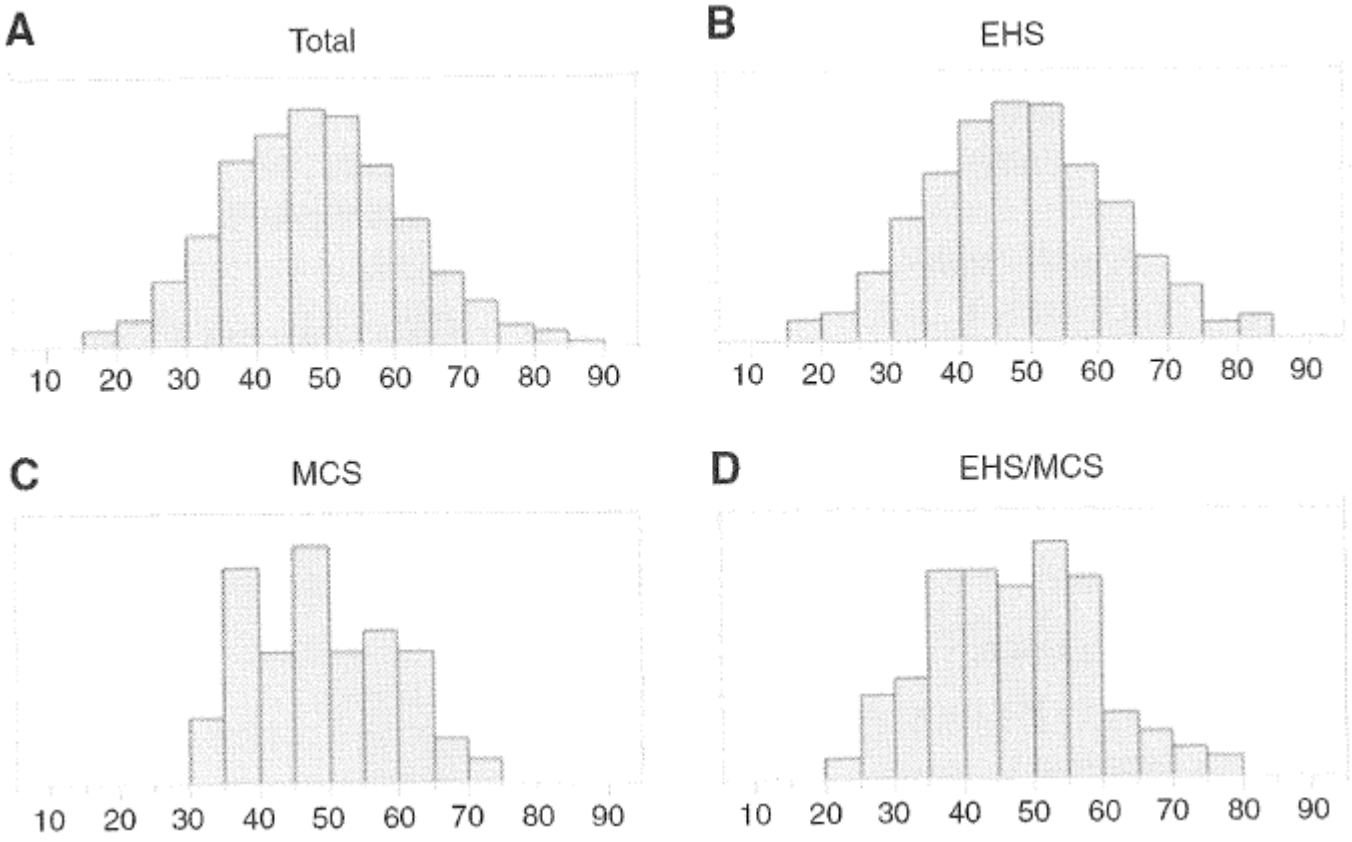
7）どの患者に対してもインフォームド・コンセントをとること

EHS または MCS であると自己申告した患者を対象にしての、現在進行中の前向き研究の患者数

患者グループ	合計（人）	EHS	MCS	EHS かつ MCS
調査総数	1216			
分析対象の総数	839			
EHS でも MCS でもない人	29			
判定不能の人	83			
判定可能の人	727	521	52	154
性比（W 女性／M 男性）	495 W/232 M	344 W/177 M	34 W/18 M	117 W/37 M
	68%/32%	66%/34%	65%/35%	76%/24%
平均年齢	47.9±12.4	48.2±12.9	48.5±10.3	46.7±11.2
年齢の中央値 [最小-最高]	47 [16–83]	48 [16–83]	47 [31–70]	46 [22–76]

EHS ならびに MCS の患者の年齢分布

A は総患者数（727 人）、B は EHS のみの患者（521 人）、C は MCS のみの患者（52 人）、D はその両方を患う患者（154 人）のそれぞれの年齢構成



●EHS または MCSを発症するのは、男性より女性が多い（約3分の2が女性）

●EHSとMCSについてそれぞれを単独でみると、発症する男女の比率に差がない（両方共に約3分の2が女性）

●EHSとMCSを両方発症する人でみると、4分の3が女性になっている

●年齢の平均や中央値をみると、どれをとっても47歳前後ということで変わりがないが、年齢の構成数をみると、EHS発症者（自己申告）はMCS発症者（自己申告）に比べて、若い人の割合が大きい

表 1　電磁過敏症（EHS）と化学物質過敏症（MCS）の自己申告患者に対して調べた疾病バイオマーカー別にみた正常値

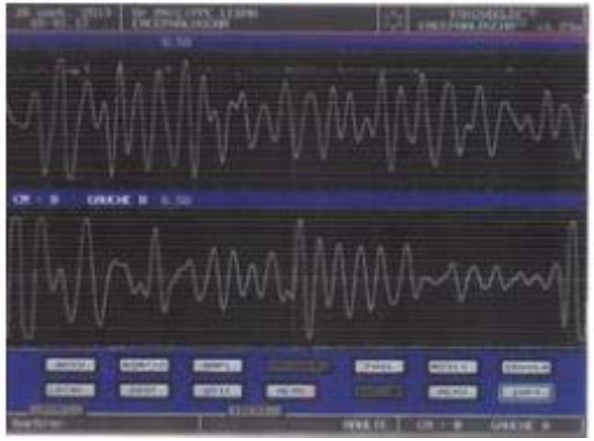
バイオマーカーの種類	平常値
High-sensitivity C reactive protein (hs-CRP)　高感度 C 反応蛋白質	≤3 mg/L
Vitamin D2-D3　ビタミン D2 と D3	≥30 ng/mL
Histamine ヒスタミン	≤10 nmol/L
IgE 免疫グロブリン E	≤100 UI/mL
Protein S100B　S100B タンパク質	≤0.105 μg/L
Nitrotyrosine (NTT)　ニトロチロシン	≥0.6 μg/L and ≤0.9 μg/mL
Heat shock protein 70 (HSP70)　熱ショック蛋白質 70	≤5 ng/mL
Heat shock protein 27 (HSP27)　熱ショック蛋白質 27	≤5 ng/mL
Anti-O-myelin autoantibodies　o-ミエリン自己抗体	Negative（非検出）
Hydroxy-melatonin sulfate (6-OHMS)　メラトニン代謝物	≥5 ng/L and ≤40 ng/L
6-OHMS/creatinine メラトニン代謝物のクレアチニンの量比	≥0.8 and ≤8

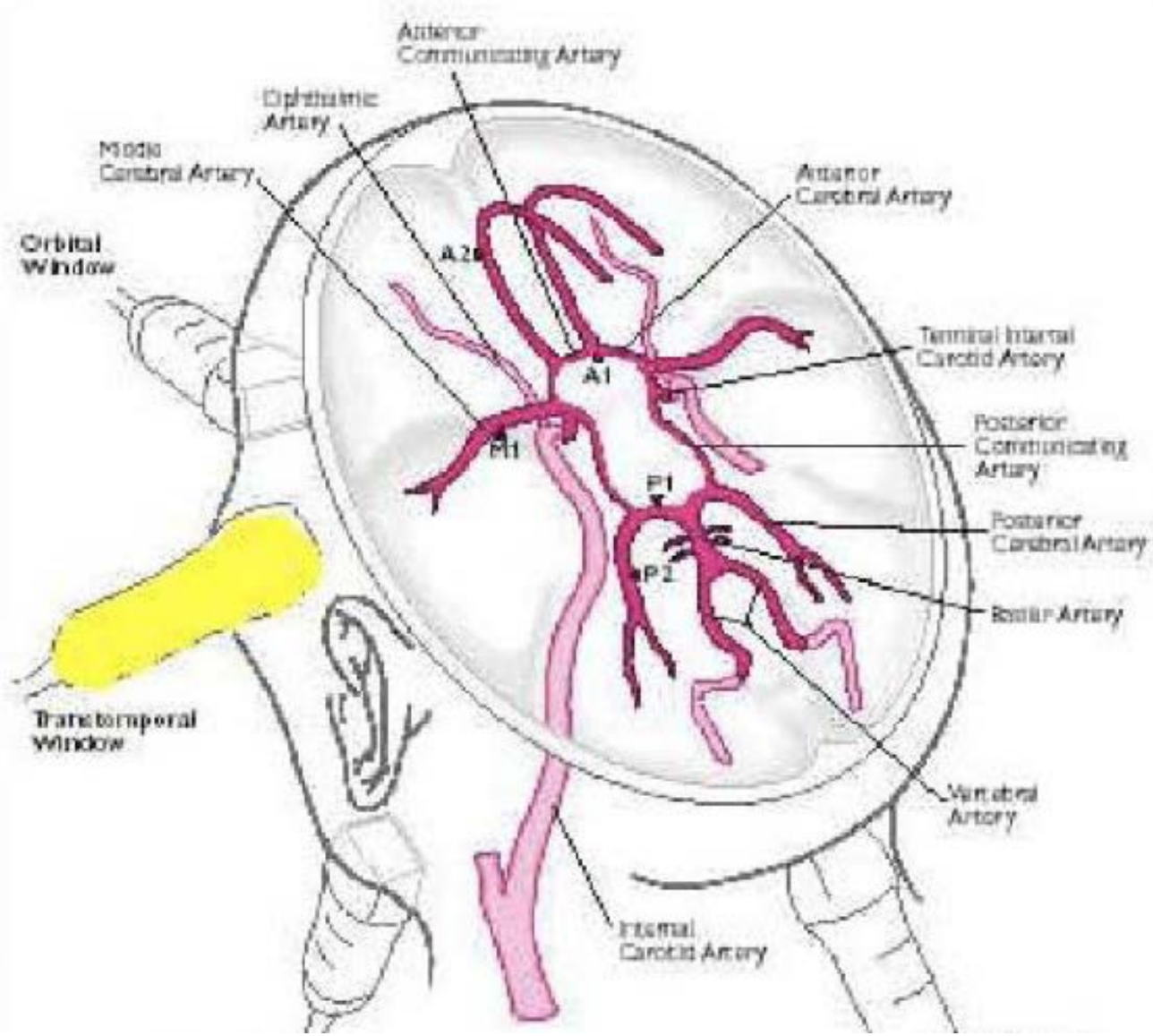
表 3　それぞれのバイオマーカーの計測値帯における自己申告患者の数と割合
（[　]内の数字は当該の計測値帯において自己申告患者が示した最小値と最大値）

Patients groups 患者グループ 患者の種類	EHS 電磁波過敏症	MCS 化学物質過敏症	EHS/MCS 併発 両者を併発
人数	521	52	154
①hs-CRP >3 mg/L	78 (14.97%)	3 (13.46%)	22 (14.28%)
	[3.27–51.91]	[3.5–10]	[3.27–21.61]
②Vitamine D <10 ng/mL	33 (6.33%)	5 (9.62%)	16 (10.39%)
	[4.81–9.70]	[4.80–8.00]	[7.10–9.90]
③Vitamine D ≥10 ng/mL and <30 ng/mL	300 (57.58%)	25 (48.07%)	92 (59.74%)
	[10.40–29.70]	[10.70–27.90]	[15.00–28.60]
④Histamine >10 nmol/L	182/491 (37%)	18/44 (36.7%)	59/142 (41.5%)
	[10.08–360.00]	[10.80–90.00]	[10.10–1797.50]
⑤IgE >100 UI/mL	115 (22.07%)	8 (15.38%)	38 (24.68%)
	[101–1387.60]	[131.10–294.87]	[103.30–1200.00]
⑥S100B >0.105 μg/L	73/495 (14.7%)	6/51 (19.7%)	28/142 (10.7%)
	[0.105–2.090]	[0.110–0.500]	[0.110–0.470]
⑦NTT >0.9 μg/mL	77/259 (29.7%)	6/29 (26%)	22/76 (28.9%)
	[0.92–8.20]	[1.10–3.10]	[0.91–3.10]
⑧Increased S100B and/or NTT	133/250 (53.2%)	12/22 (54.5%)	46/73 (63%)
⑨Increased histamine, S100B and/or NTT	220/327 (71.8%)	27/36 (75%)	91/125 (79.1%)
⑩Hsp 70 >5 ng/mL	91/486 (18.7%)	4/52 (7.7%)	36/142 (7.6%)
	[5.90–11.20]	[7.10–7.70]	[5.20–32.20]
⑪Hsp 27 >5 ng/mL	123/476 (25.8%)	6/52 (11.5%)	42/132 (11.5%)
	[5.20–11.20]	[5.90–9.20]	[5.10–25.00]
⑫Hsp70 and/or Hsp27	162/487 (33.3%)	9/52 (25%)	56/142 (39.4%)
⑬Anti-O-myelin autoantibodies	109/477 (28.8%)	8/47 (17%)	33/140 (23.4%)

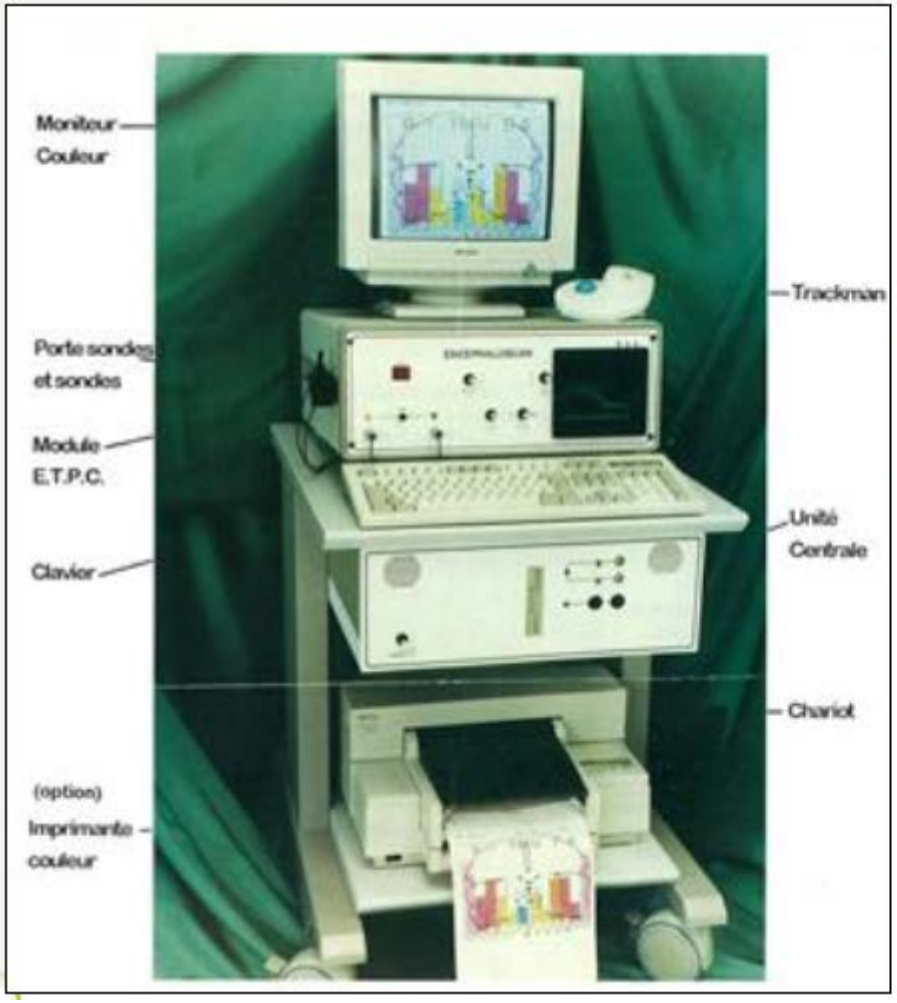
スライド15から22の図表はすべて以下の第5回パリ会議でのベルポム氏のプレゼン資料より
http://appel-de-paris.com/wp-content/uploads/2015/05/1-5th-Paris-Appeal-Congress-Belpomme.pdf

Explore 60% of the hemisphere

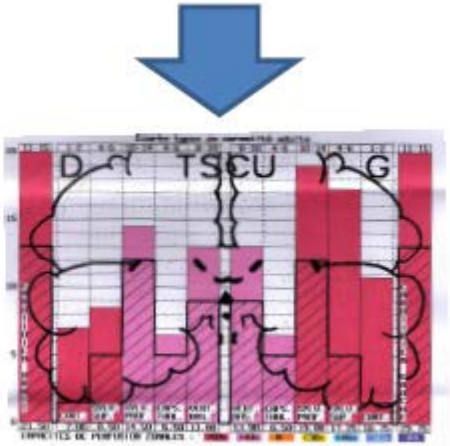


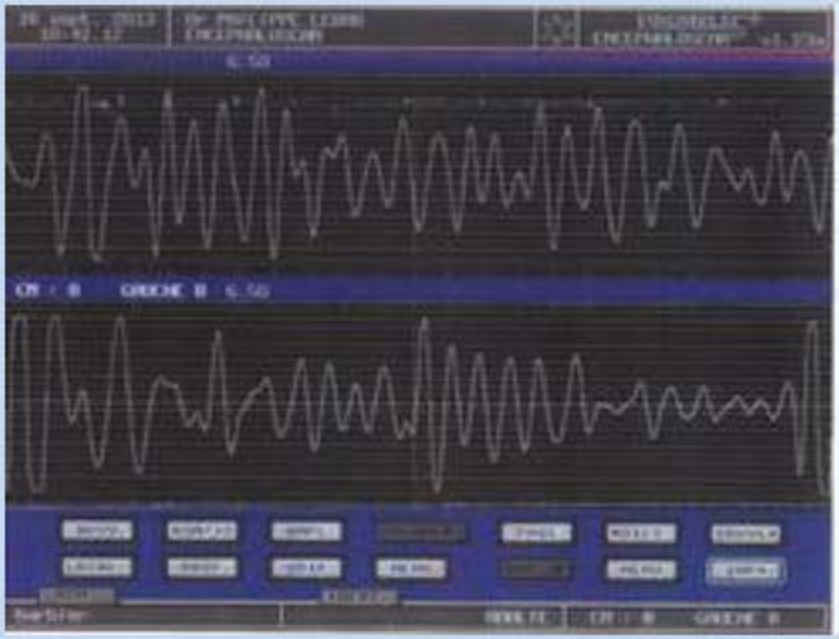


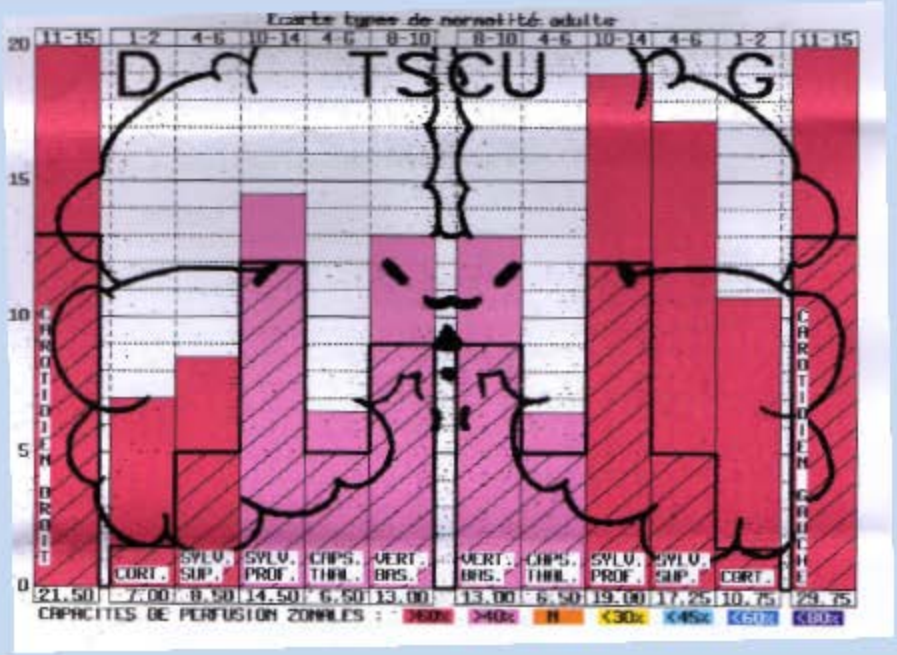
Ultrasonographic cerebral tomosphygmography「超音波脳内脈流断層撮影」

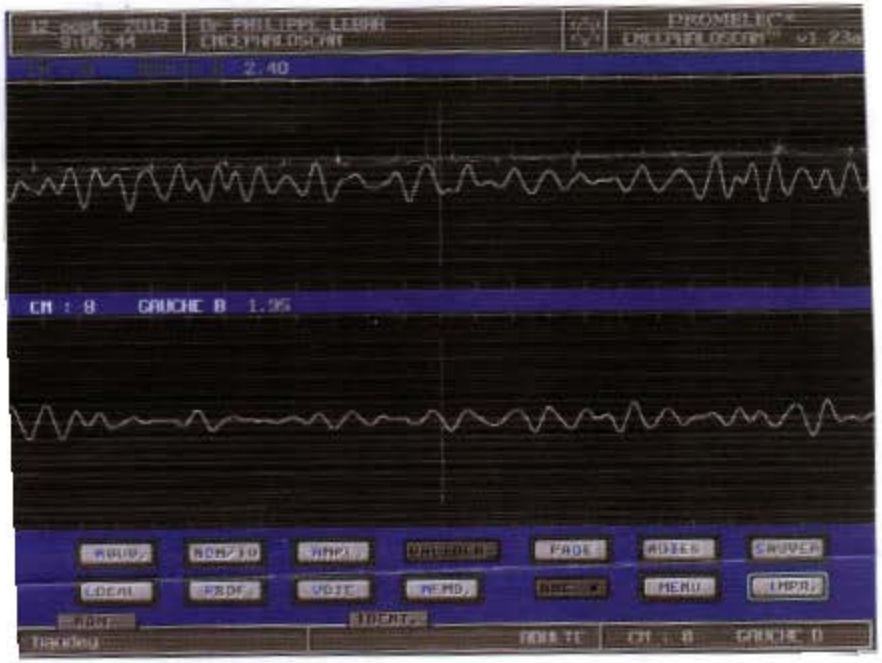


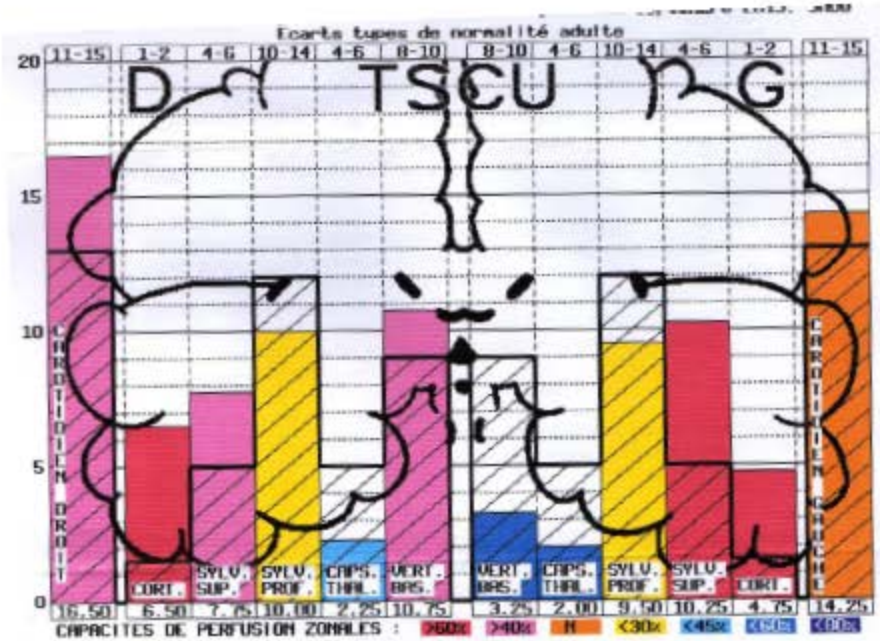
- Combination of a computer with a cerebral tomosphygmograph
- Source emitting pulsed ultrasounds
- Explore the temporal lobes






Ecarts types de normalité adulte
D TSCU G
CORT.
SYLV. SUP.
SYLV. PROF.
CAPS. THAL.
VERT. BAS.
CAPACITES DE PERFUSION ZONALES :

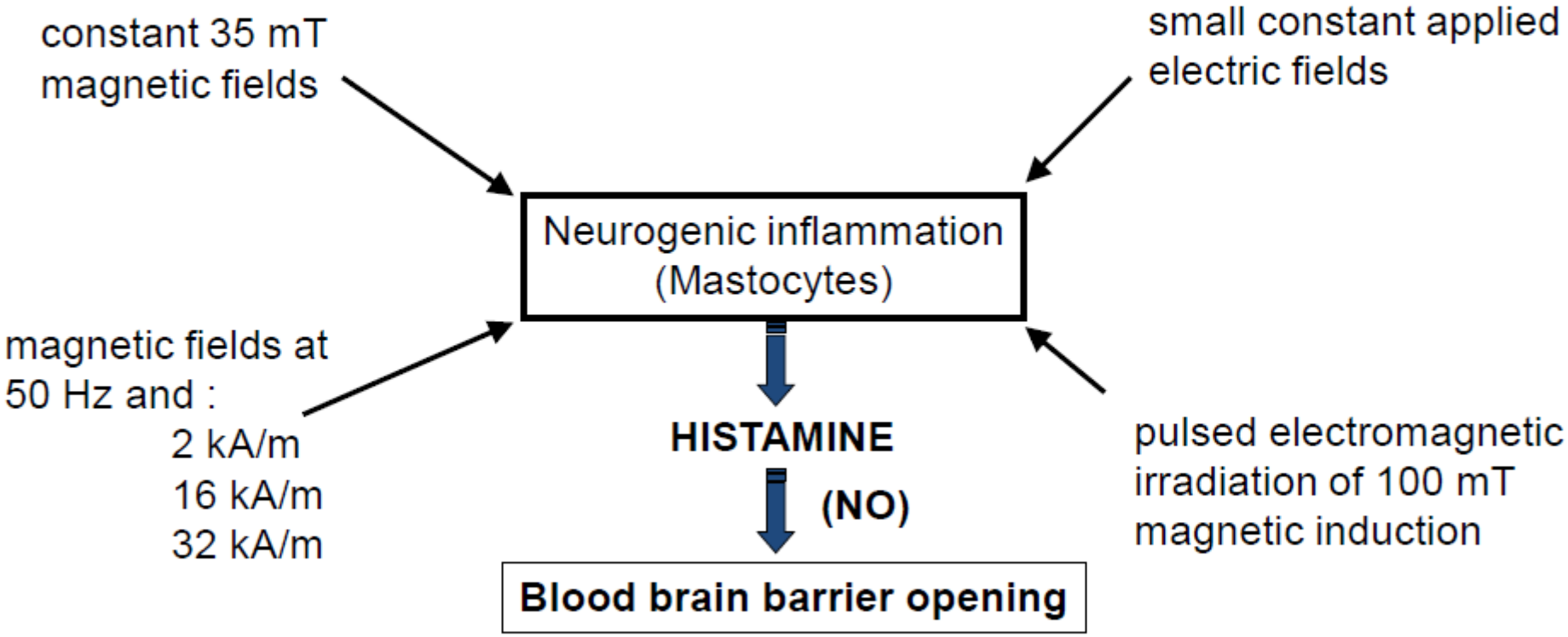



Ecarts types de normalité adulte
D TSCU G
CORT.
SYLV. SUP.
SYLV. PROF.
CAPS. THAL.
VERT. BAS.
CAPACITES DE PERFUSION ZONALES :

	EHS	MCS	EHS/MCS
N	521	52	154
Histamine >10 nmol/l	182/491 (37%)	18/44 (36.7%)	59/142 (41.5 %)

Stress-induced neurogenic inflammation

involving histamine synthesis by inflammatory cells and mast cell degranulation - Histamine release as a key mechanism in Electromagnetic field intolerance syndrome (EMFIS)



W.G. Mayhan. Role of nitric oxide in histamine-induced increases in permeability of the blood-brain barrier. Brain Research 1996, 743 , 70-76

S. Gangi and O. Johansson. A theorical model based upon mast cells and histamine to explain the recently proclaimed sensitivity to electric and/or magnetic fields in Humans. Medical Hypotheses. 2000, 54, 663-671.

	EHS	MCS	EHS/MCS
N	521	52	154
S100B >0.105 µg/L	73/495 (14.7%)	6/51 (19.7%)	28/142 (10.7%)
NTT* >0.9 µg/ml	77/259 (29.7%)	6/29 (26%)	22/76 (28.9%)
Increased S100B and/or NTT	133/250 (53.2%)	12/22 (54.5%)	46/73 (63%)
Increased histamine, S100B and/or NTT	220/327 (71.8%)	27/36 (75%)	91/125 (79.1%)

*Nitrotyrosin is a marker of peroxinitrite ($ONOO^-$) production :

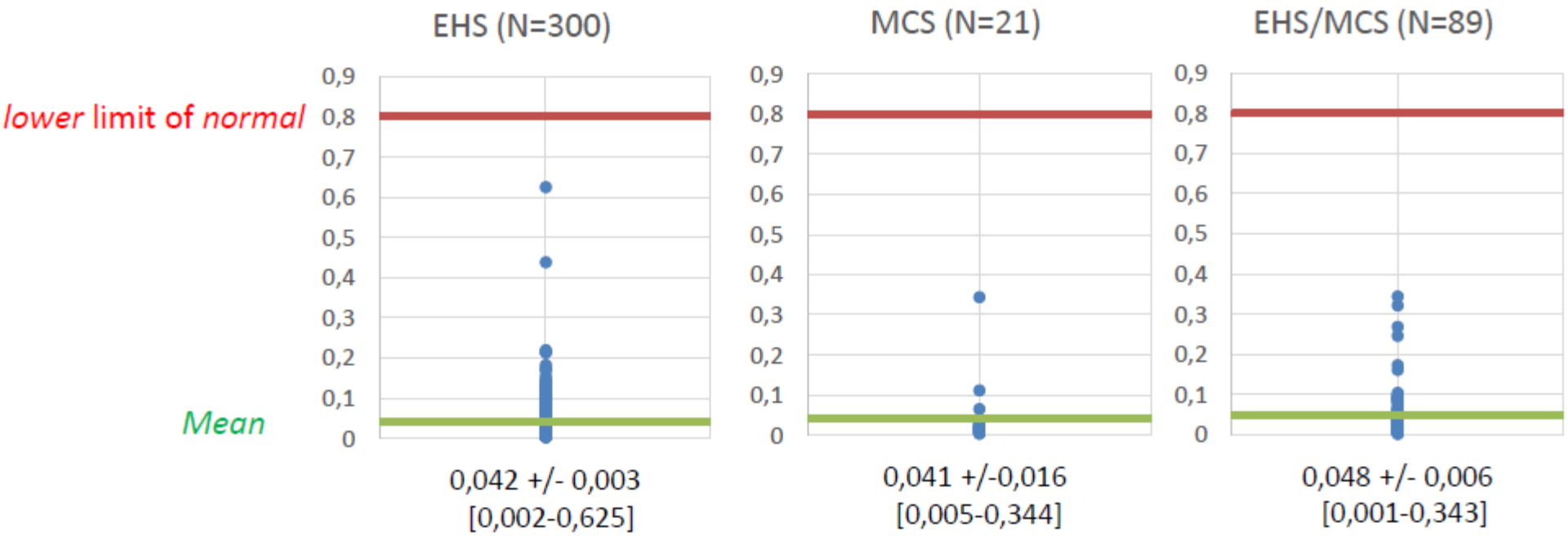
$$O_2^{\bullet -} + NO^{\bullet} \longrightarrow ONOO^-$$

DATA	interpretation
S100B	BBB opening* (cerebral hypoperfusion)
NTT	BBB opening** (oxidative stress)

*Marchi N et al. Clin Chim Acta. 2004 Apr;342(1-2):1-12;
Koh SX and Lee JK. Sports Med. 2014 Mar;44(3):369-85.

**Tan KH et al. Neurochem Res. 2004 Mar;29(3):579-87.
Phares TW et al. J Immunol. 2007 Jun 1;178(11):7334-43;
Pacher P. Physiol Rev. 2007 Jan;87(1):315-424;
Yang S. J Mol Neurosci. 2013 Oct;51(2):352-63.

24H urine melatonin/creatinine ratio in EHS and/or MCS patients



●40%近くの患者で血中のヒスタミンの増加がみられ（とりわけEHSとMCSを併発している患者では）、そうした患者では慢性的な炎症反応が生じている

●S100Bタンパク質は、15%の患者でその増加がみられた

●ミエリンに対する自己抗体（血中に含まれて循環している）が23%の患者で検出された

●Hsp27 あるいは／かつHsp70（熱ショックタンパク質27と70）の増加が33%の患者においてみられた」

●患者の尿中のメラトニン代謝物（6-hydroxymelatonin sulphate；(6-OHMS)、検査ではクレアチニンの量との比をとって調べる）の濃度を調べると、すべての患者でメラトニン分泌の低下が示された

●U.C.T.S（Ultrasonographic cerebral tomosphygmography「超音波脳内脈流断層撮影」によって、「脳の視床において血流の低灌流が生じていることを示しており、これは炎症反応が大脳辺縁と視床をも巻き込んで生じていることを示唆している。」

電磁過敏症ならびに化学物質過敏症は、客観的に特徴づけることができる疾患であり、商業的に利用可能な簡便な検査によっていつでも診断ができる。

その特徴は、ヒスタミンの放出増加に関連した炎症反応、酸化ストレス、自己免疫反応、脳血流の低灌流、脳血液関門の開き、そしてメラトニン代謝の低下である。

これらが、慢性的な神経変性疾患のリスクをもたらしているのである。

そして、電磁波過敏症と化学物質過敏症の併発がよくみられることはこの2つの病理のメカニズムが共通していることを強く示している。

EHSの研究の方向性

●曝露の実態を把握する

①電磁波曝露の履歴の把握（特にどの特定の周波数の電磁波がトリガーになったか）
②環境中の曝露の変化と症状の増悪や寛解との関連性を経時的に調査する

●メカニズムを探る

①酸化ストレス、神経的異変、アレルギー、自己免疫疾患……など関連するだろうテーマでの実験研究から得られた知見を総合して推測する
②治療や緩和措置が働く事実からメカニズムの一部を推測する
③多くのメディエーター（発症発現寄与因子）には疾病特異性がないが、その類型化と相互関連性の把握を行う

●診断方法を確立する

①現在用いられている診断検査方法の検証を行う
　診断結果について「自己申告」患者と症状を持たない非患者との比較を、統計的に信頼性できる規模で行い、有意差を見出す（非患者群の結果は、「平常値」が既知である場合はそれと比較する）。
②すでに提案されているバイオマーカーによる有意差を追試で検証する