

## 多種類化学物質過敏症における神経炎症性および 神経内分泌性機構の関与

### Einfluss neuroinflammatorischer und neuroendokriner Mechanismen bei MCS

B Knabenschuh, F Bartram, WP Bieger

#### まとめ

長期罹患の多種類化学物質過敏症患者40名について、神経炎症性および神経内分泌性機能を、19名の健康対照者の機能と比較した。患者では細胞免疫調節の変化として炎症原性サイトカインガンマーインターフェロンの優位性が認められた。神経炎症性、および神経内分泌性因子の役割を議論すべきである。これまでに多種類化学物質過敏症の病因としてサブスタンスPがしばしば挙げられている。NF- $\kappa$ Bとは独立して、サブスタンスPは炎症性のモノカインの産生を活性化するのみでなく、免疫細胞に直接接触して $\gamma$ -インターフェロン産生を活性化する。多種類化学物質過敏症患者ではサブスタンスPが増加していないとの報告もあるが、驚いたことに間違いなく減少を示していた。IFN- $\gamma$ はサブスタンスPのジーンの表現を抑え、ニューロカインの合成を抑えるために、二次的な神経内分泌炎症性の合併症を伴った免疫機構の障害があると思われる。この問題は将来の研究を待たねばならない。視床下部-下垂体前葉-副腎軸の変化は、副腎皮質ホルモン放出因子、ACTH、コルチゾールレベルの変動をきたし、化学的ストレスに対しての反応性の低下を多種類化学物質過敏症患者にもたらすが、免疫炎症性の所見に比べるとほとんど診断的な価値は低いと思われる。

#### 緒言

多種類化学物質過敏症の定義は1980年代に初めて米国でなされた<sup>6)</sup>。年とともに米国の研究者のテーマとなり、一連の研究が発表されてきている<sup>3,1)</sup>。多種類化学物質過敏症は強い症状、そしてその症状が種々の器官にまたがることを特徴としている。また極めて微量の化学物質により再現性をもって症状が出現してくるのも特徴である。主要な発症因子としては、殺虫剤、金属、有機溶媒、排気ガス、また有害物質の総量も問題となる<sup>19)</sup>。しかし種々な努力にも関わらず、多種類化学物質過敏症確定診断のための臨床検査結果は得られていない。そしてこのことが多種類化学物質過敏症を一つの疾患としての像を作り上げる障害

となっている<sup>31)</sup>。ドイツでは最初この疾患は、精神病様症候群とか、環境症候群、一種の化学物質恐怖症として扱われていた<sup>2,33)</sup>。今日まで、本症の病因に二つの流れが出来ている。一つは免疫学的(免疫中毒学的)障害によるとする考え、今一つは神経的(神経中毒的)障害とするものである<sup>34)</sup>。しかしこの両説とも、確実な診断的なデータは出ていない。われわれは、すでに確立している免疫学的、内分泌学的、そして酸化ストレスのパラメーターを多種類化学物質過敏症患者に応用して、診断的な概念確立を試みてきた。多種類化学物質過敏症患者の免疫、中毒、および炎症性の結果および酸化ストレス状態に関する報告に関しては過去の報告を参照されたい<sup>18,4)</sup>。

今回の研究の目的は神経内分泌的研究結果を提示して、考察を加えることである。

## 方法

### 対象と誘発テストの方法

すべての対象者に詳細な問診票を渡し<sup>21)</sup>、そこには既往歴、発症原因、曝露歴、症状、環境の危険度について質問されており、Millerが開発したQUEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory) の評価票に従って分類された。この問診票により、40名の患者(27名の女性; 24~64歳、平均年齢42.9歳、13名の男性; 21~55歳、平均年齢43.4歳)が選出された。罹病期間は平均で5.6年(2.5~8年)であり、症状スコアはMillerの問診票スコアで最低でも80%に達していた。すべての患者に研究の詳細を説明し、同意を得てから調査対象者とした。対照群として、19名の健常者が用いられた(11名の女性; 21~53歳、平均38.4歳、8名の男性; 18~45歳、平均36.7歳)。対照者はすべて問診から既往に急性または慢性疾患やアレルギー疾患を有せず、問診票で特に異常を示さない人間に限った。

本研究対象者(多種類化学物質過敏症患者および対照健常者とも)全員に次の化学物質負荷を標準として行った。すなわち酢酸エチルエステル(10%)、アセトン(5%)、フオルムアルデヒド(0.5%)水溶液を30秒間の深呼吸である。負荷前、負荷後60分および180分に採血を行った。免疫学的検査および酸化ストレスのパラメータ測定以外に、次の神経伝達物質とホルモンを測定した: TSH、ACTH、IGF-1 (Insulin-like growth factor)、DHEAS (Dehydroepiandrosterones)、CRF (副腎皮質ホルモン放出因子)、トランスコルチン、そしてサブスタンスPである。

測定法はイムノアッセイによった。遊離IGF-1は抽出後にRIAで(DSL)、トランスコルチンはRIA (Bioresearch)、副腎皮質ホルモン放出因子はRIA (Immunodiagnostik)でサブスタンスPはEIA (Elisa Design INC)で、DHEASおよびコルチゾール、TSHはElecys (Roche)によった。

得られた検体はすぐ凍結し、同時に測定した。

## 結果

### サブスタンスP

化学物質受容器または痛みなどの障害受容器の神経終末は化学物質による刺激で炎症性の神経ペプチド、例えばサブスタンスP、ニューロキニン、カルシトニン-遺伝子-関連タンパク(Calcitonin-gene-related protein)、を局所や遠く離れた部位に遊出させ、神経原性炎症を引き起こす。そして、この化学物質過敏症の症状の原因としての神経原性炎症の問題についてはすでに他の所で議論を加えてある<sup>20, 5, 14)</sup>。サブスタンスPの遊出はタバコの煙、エーテル、カプサイシン、ニコチンなどで引き起こされる<sup>24)</sup>。神経原性炎症が神経原性のスイッチ現象で他に波及していくことは、関節リウマチ、偏頭痛、線維筋痛症、シックビルディング症候群、偽アレルギー、うつ、分裂病、不安症、じんま疹、食物不耐性、鼻炎、喘息など多くの疾患に関して議論されている。Russelは線維筋痛症の脊髄液中のサブスタンスPが健常者に比べて3倍上昇していることを報告している<sup>29)</sup>。化学刺激物質が直接末梢の化学物質受容器に結合してサブスタンスPのような神経ペプチドを遊出させる一方、アレルギーは間接的にマスト細胞からヒスタミンのようなメディエーターを遊出して知覚神経を活性化し、末梢での炎症反応と同様な状態を中枢系に引き起こす可能性がある。

鼻での化学物質受容器の刺激は(図1)同様に求心神経でのサブスタンスPのような神経伝達物質の遊出をきたし、痛み、平滑筋の収縮そして血管拡張などを伴う<sup>24)</sup>。さらに可能性のある効果は、ヒスタミンの遊出を伴うマスト細胞の神経原性脱顆粒と、免疫系の活性化がある。サブスタンスPはアラキドン酸炎症カスケードトリポキシゲナーゼを刺激する位置にあり、炎症性のプロスタグランジンE2の合成を呼び起こす<sup>10)</sup>。サブスタンスPの免疫学的作用はインターロイキン1、6、8のようなサイトカインやTNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子)の誘導がある。このような炎症原性の作用は、

もちろん核トランスファクター NF- $\kappa$ B に対するものではなく、P38プロテインキナーゼに対して発揮するものである<sup>7,28)</sup>。さらに、多分抗原を介するものではなく、サブスタンスP受容器を介してのものであると思われるが、神経ペプチドはT細胞の活性化閾値に影響し、TH1細胞にIL-4 (IL-10) のようなTH2特異的サイトカイン分泌を、またはTH2細胞にTH1細胞のIFN- $\gamma$  (IL-2) を分泌させる<sup>16,30)</sup>。このように、免疫系の調整への神経ペプチドの協同作用はさらに炎症性反応の誘発へと進み、そして神経-免疫軸の中核機構となる<sup>27)</sup>。

今回の研究では、鼻腔刺激後のサブスタンスPを経時的にみた。患者群、対照群とも、時間を追った測定値には有意差が認められなかった。しかし、患者群のサブスタンスPの値が、対照群に比べて全体として50%低値であったのが特徴的であった(図2)。

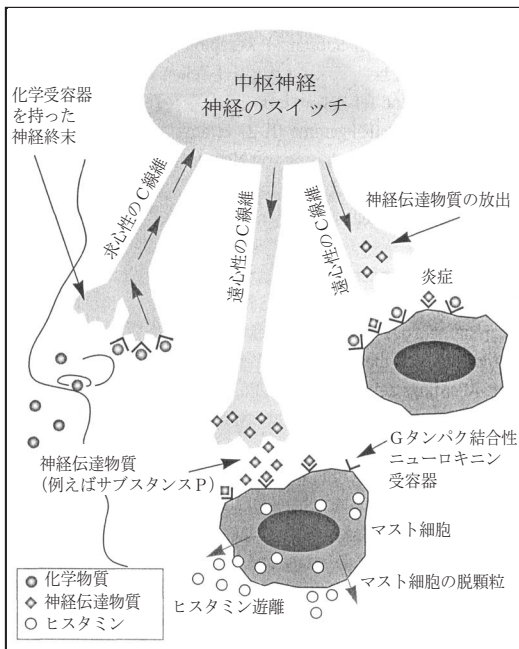


図1 神経性スイッチ

化学物質はC線維の化学物質受容器に結合して、求心性のシグナルとして中枢神経に送られる。遠心性の神経に情報は伝えられ、特にマスト細胞の脱顆粒を起こしたり、効果器を有する細胞(エフェクター細胞)に直接作用して炎症を引き起こす。

慢性炎症疾患モデルとして、関節炎について簡略に示してみよう。末梢神経系機能の特徴には2相性がある。最初の段階では、神経原性炎症が神経線維の神経ペプチドの遊出亢進と合成促進を伴って、感受性の亢進と被刺激性の亢進を示す。しかし、さらに炎症が持続すると、神経線維の破壊と作動性の神経ペプチドの欠乏をきたし、その結果炎症反応が消退する。そして、消退期に神経線維は再生し、ふたたび症状出現と消退の繰り返しが始まる<sup>5)</sup>。今回の患者群での血清サブスタンスPの低下は、その意味で神経ペプチド産生の消耗を伴った神経原性慢性炎症の結果を示しているのかもしれない。また一方われわれは多種類化学物質過敏症患者の神経ペプチドがどうなっているかについては、ほとんど知らない。基本的には健常人とは異なるかも知れないが、化学物質過敏症患者は最初は(体質が関係しているかも知れないが)、神経ペプチドの大量の遊出、そして発病に引き続いての機能消耗状態に移行して行くのであろうか? さらに問題となるのは、化学物質に対する過敏反応の非常な迅速性は、この神経原性反応という条件下では説明がほとんど不可能なのである。それとも、頻回にわたる化学物質との接触という器官への過重負荷と、ますます加わる耐性喪失(Toxicant induced loss of tolerance<sup>21)</sup>)が、神経ペプチド合成について言えば減退機能性の過敏性獲得の固定化と言うべき状態

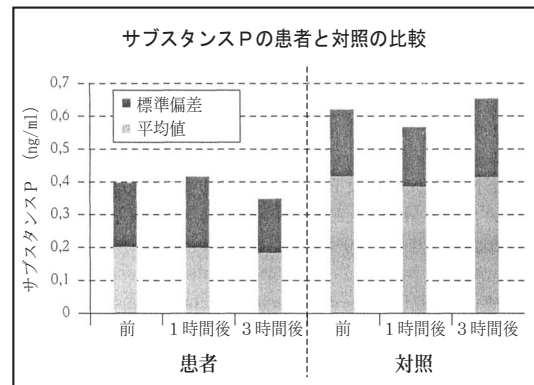


図2 サブスタンスP

誘発試験後の患者と対象者との比較。サブスタンスP値は、患者群では対照に比べて著明に低下している。



に移行するのであろうか？

今回の結果と異なり、Kuklinski は多種類化学物質過敏症発症者で血清サブスタンス P 値の高値を短くではあるが報告している<sup>14)</sup>。そのために本検査を将来可能であれば、患者の出来るだけ発症初期に行なわれればと考えている。

#### 下垂体前葉-副腎皮質-軸:コルチゾール、ACTH、トランスコルチン

コルチゾールは下垂体前葉で作られる ACTH の刺激で副腎で作られ、分泌される。ACTH 自体は視床下部の副腎皮質ホルモン放出因子 (Corticoid releasing factor) の制御下にあり、そして血中コルチゾール濃度を規制していることとなる (図 3)。

ACTH の分泌は急性のストレス環境で上昇する。慢性のストレスは ACTH/コルチゾール分泌水準を高めて、ストレスに対して補償するように働いている。補償不能 (燃え尽き症候群) の際に

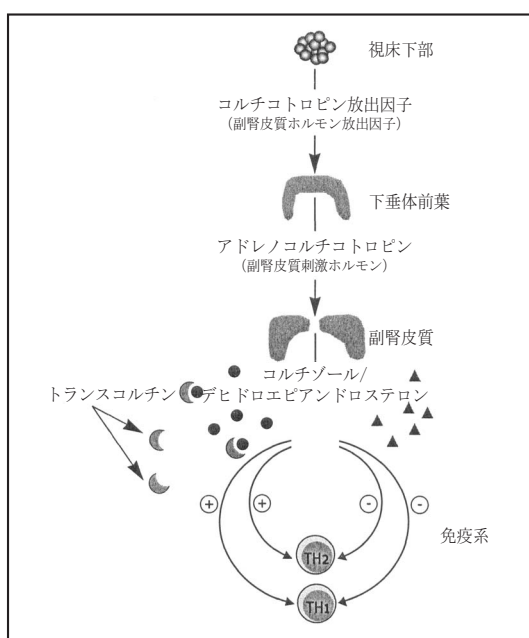


図 3 視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系の軸と免疫系

コルチゾール/デヒドロエピアンドロステロンの分泌はホルモンカスケードにより制御され、そして炎症原性の IL6 またはインターロイキン 2 の分泌へ進む。

は、これと逆に ACTH/コルチゾール水準は朝のピークで先行して低下し、適切なコルチゾールに達しないままでストレスは残存する。うつ病は高いコルチゾールレベルを伴う<sup>11,9)</sup>。慢性疲労症候群では、これに反して、朝のコルチゾールレベルが低く、また、ストレスによる適度のコルチゾールレベルの上昇が認められない<sup>28)</sup>。多種類化学物質過敏症患者ではコルチゾール基準レベルは正常より低いところにあるが、負荷 3 時間まではすべての患者で低下が認められた (図 4)。誘発試験は患者にとっては、相当のストレス負担が生じており、その際にストレスに対する事前の不安がコルチゾール分泌を高めている可能性がある<sup>13)</sup>。また ACTH も誘発試験で低下し、負荷後 3 時間で

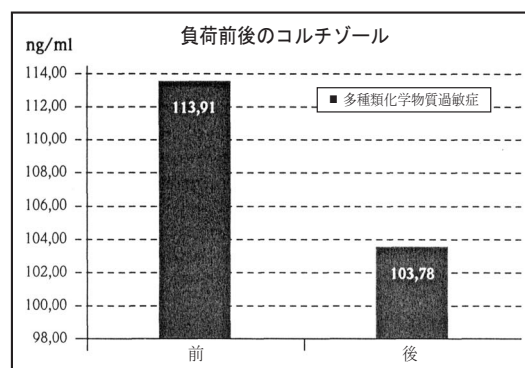


図 4 コルチゾール

多種類化学物質過敏症患者では、負荷後に約 10% の低下が認められた。

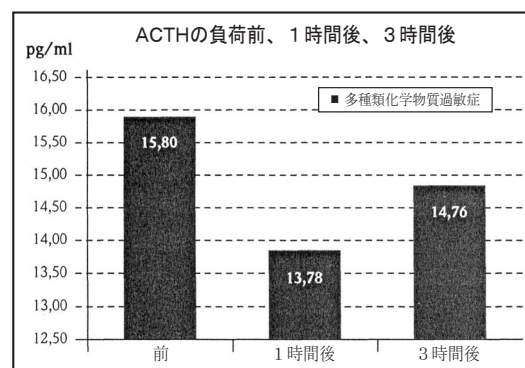


図 5 ACTH (副腎皮質刺激ホルモン)

ACTH 水準は負荷後にやや低下し、その後 3 時間でやや上昇するが、元には戻っていない。

基準線に戻った(図5)。同様の傾向が副腎皮質ホルモン放出因子(CRF)は51.23から、39.12を経由して36.63pg/mlに低下した(図6)。

コルチゾール輸送タンパク質であるトランスコルチンはすべての測定点で変動がなかった。そしてなによりも患者群では正常群に比べて経過中に低値を保っていた。

### IGF-1(インシュリン様成長因子1)

IGF-1は成長ホルモンの多くの仲介作用を有している。血清半減期が長いために、成長ホルモンの実効を測るためには、成長ホルモンとして同定してよい。血清水準は成長ホルモンのほかにも、肝機能、インスリン、ACTH、デヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone)、TSH、LH、FSHによっても影響される。

患者群では対照群に比べて(やや若い)IGF-1は低い値を示したが、正常範囲内で年齢別の中央値から女性では+1%の変動、男性では+7%の変動を示した。誘発試験では、患者群、対照群とも有意の変動を循環血液中のIGF-1には示さなかった。

### DHEAS

デヒドロエピアンドロステロン(Dehydroepiandrosterone)についても負荷誘発前および3時間後まで測定した。患者群でも対照群でも負荷後に有意の変動は認められなかった。女性患者の

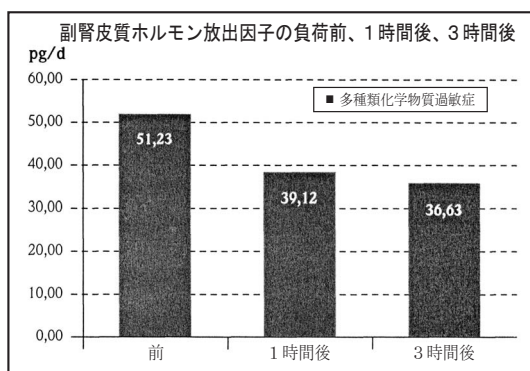


図6 副腎皮質ホルモン放出因子  
負荷後、時間経過とともに低下している。

値は168 $\mu$ g/dlであり、同年令の正常値より高く、男性患者群では211 $\mu$ g/dlで同年代の正常値252 $\mu$ g/dlより16%低値であった。

DHEASはステロイドホルモンの循環血液中の前駆物質であるが、同時に多くの点で生理作用を発揮しており、他にも抗コルチゾール作用の側面も持っている。DHEASは細胞免疫学的にも働き、NK細胞機能を刺激したり、T細胞機能を高めたりし、なによりも細胞性免疫応答(TH1細胞)を刺激する。

### 考察

長期罹患中の多種類化学物質過敏症患者40名について、神経炎症性および神経内分泌機能障害を研究した。既報に示したように<sup>18)</sup>、患者ではTH1優位の細胞性免疫制御の変調が確認されており、in vivo、in vitroともに炎症の元となる $\gamma$ -インターフェロンが優位であった。多種類化学物質過敏症患者での特有な過剰炎症反応状態の病態生理学的基礎の門戸が開かれたといつてよい。多種類化学物質過敏症の病因の基本としてのサブスタンスPの役割を含めての神経炎症性の機序については多くの議論が重ねられてきている<sup>20, 5, 35, 14)</sup>。サブスタンスPは化学的刺激で末梢または中枢神経に遊出し、内分泌、免疫的すなわち炎症反応を引き起こす。NF- $\kappa$ Bとは関係なく、サブスタンスPは免疫細胞に直接接触して、IL-1、IL-6、IL-8、そしてTNF- $\alpha$ のような炎症性サイトカインだけでなく、インターフェロン- $\gamma$ の分泌を活性化する<sup>7, 32, 30)</sup>。

このように多種類化学物質過敏症では、重症化した免疫-炎症性の変調を起こす神経炎症性の経路の慢性化した活性化が存在している可能性がある。サブスタンスP分泌過剰の原因としてソマトスタチンの欠乏が考えられる。このソマトスタチンはサブスタンスPの直接的拮抗作用を有しており、その他にもINF- $\gamma$ の分泌を抑制する<sup>30)</sup>。サブスタンスPは以前の報告のように上昇しているのではなく、逆に有意に低下していた。多種類化学物質過敏症患者ではサブスタンスPが上昇しているという過去の報告<sup>14)</sup>を考慮に入れると、この

結果の差は、罹病期間が長引いた時のサブスタンスP反応経路の消耗として議論されるべきであろう。刺激物質負荷試験でのサブスタンスPが上昇しないことも、この問題と重ねて言及しておいた。さらに、炎症性のサイトカインはサブスタンスP産生に関与しており、IFN- $\gamma$ はサブスタンスP遺伝子の発現やサブスタンスP合成を抑制する位置にある<sup>17)</sup>。このように、多種類化学物質過敏症の問題点の中心に、異常な免疫制御とそれに引き続いて起きてくる神経内分泌的症状が存在している。この問題の解明には広範な研究が必要と思われる。

唾液中には高濃度のサブスタンスPがあり、また外界からの影響からの変動が容易に測定できるために、唾液のような体液中のサブスタンスPの測定は新しい知見を提供してくれるであろう。慢性の疼痛を訴える患者では、唾液中のサブスタンスP濃度は血漿中の3倍の濃度になっている<sup>8)</sup>。そのために、将来は唾液中のサブスタンスPの測定が行われるべきであろう。

直接の化学的刺激後に、INF- $\gamma$ が刺激を受けて変動するということが(試験管内ではあるが)、少なくとも他のメカニズムが多種類化学物質過敏症の問題に関与していることを示していると言える。われわれの過去の結果は<sup>4)</sup>、酸化ストレスが重要であることを証明してきた。種々な事実から、多種類化学物質過敏症患者の酸化ストレスに対する抵抗性の有意の低下が確認されている。このことは、NF- $\kappa$ Bのような酸化還元系に感受性のある細胞機能の関与していることが真実であることを示している。細胞内の酸化還元平衡の障害は、NF- $\kappa$ Bや他の核トランスファクターの活性化を引き起こし、これらは、細胞種や作動物質にもよるが、種々の核内要素を活性化し得る。特にNF- $\kappa$ Bを含めた炎症原性のサイトカインの遺伝子ではそうである<sup>15, 25)</sup>。多種類化学物質過敏症でNF- $\kappa$ Bのような酸化還元系に感受性のある因子が発症機序に関係しているかどうかはさらなる研究が必要である。

副腎皮質ホルモン放出因子-ACTH-コルチゾール系の活性低下を伴った下垂体前葉-副腎

皮質軸の変調や普通の化学的刺激時の反応性低下は(これは多種類化学物質過敏症患者で認められているが)、免疫-炎症性の所見に比べれば診断的な価値がほとんど無いと言える。例えば慢性疲労症候群<sup>26)</sup>のような他の多くの疾患でも、たいてい下垂体前葉-副腎皮質機能不全が認められている。多種類化学物質過敏症の病因理解のためには、これもしかに関与すると思われる。

## 文献

- 1) AAAAI Board of Directors: Idiopathic environmental intolerances, J Allerg Clin Immunol 1999; 103: 36-40
- 2) Altenkirch H: Multiple Chemical Sensitivity (MCS) - Differential Diagnosis in Clinical Neurotoxicology: A German Perspective. NeuroToxicology 2000; 21: 589-598
- 3) Bartha et al: Multiple Chemical Sensitivity: A 1999 Consensus. Arch Environ Health 1999; 54: 147-149
- 4) Bieger WP, Bartram. F, Knabenschuh, B, Penz, M, Neuner-Kritikos, A, Mayer, W: MCS / Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit - Ein diagnostisches Dilemma. Z Umweltmedizin eingereicht
- 5) Cerinic, MM, Konttinen, Y. Generinin, S, Cutolo, M: Neuropeptides and steroid hormones in arthritis. Curr Opin Rheumatol 1998; 10: 220-235
- 6) Cullen MR: Workers with multiple chemical sensitivities. Occup Med State Art Rev 1987; 2: 655-661
- 7) Fiebich B, Schleicher S, Butcher RD, Craig A, Lieb K: The Neuropeptide Substance P activates p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Resulting in IL-6 Expression Independently from NF- $\kappa$ B. J Immunology 2000; 165: 5606-5611
- 8) Fischer HP, Eich W, Russel IJ: A Possible Role for Saliva as a Diagnostic Fluid in Patients with Chronic Pain. Semin Arthr

- Rheum, 1998; 27: 348-359
- 9) Galard R, Catalan R, Castellanos JM, Gallart JM: Plasma corticotropin-releasing factor in depressed patients before and after the dexamethasone suppression test. *Bio. Psychiatry* 2002; 51: 463-468
  - 10) Gecse A, Kis B, Mezei Z, Telegdy G: Effects of Inflammatory Neuropeptides on the arachidonate Cascade of Platelets. *Int. Arch Allergy Immunol* 1999;118:166-170
  - 11) Gold PW, Chrousos GP: Organisation of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high versus low CRH/NE. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 254-275
  - 12) Khorram O, Vu L, Yen SS : Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 51: M1-M7
  - 13) Kirschbaum C, Pirke, KM, Hellhammer DH: The 'Trier Social Stress Test' - a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993;18 (1-2):76-81
  - 14) Kuklinski B, Beyer H: Neurogene Entzündung und Xenobiotika-Suszeptibilität – eine Literaturübersicht und erste eigene Ergebnisse. *Z Umweltmedizin* 2002; 10: 29-35
  - 15) Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Naxh PR, Willoughby DA: Possible new role for NFkB in the resolution of inflammation. *Natur Med*; 2001; 7: 1291-1297
  - 16) Levite M, Chowdhury Y: Nerve-driven immunity: neuropeptides regulate cytokine secretion of T cells and intestinal epithelial cells in a direct, powerful and contextual manner. *Ann Oncology* 2001; 12: 519-525
  - 17) Maes M, Song C, Lin A, Dejong R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, DeMeester I, Benoy I, Neels H, Demedts P, Janca A, Scharpe S, Smith RS: The effects of psychological stress on humans: increased production of cytokines and a Th-1 like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 1998; 10: 313-318
  - 18) Maschewsky W: MCS – Chemophobie oder chemisches Trauma? *Allergologie* 1999; 22: 699-708
  - 19) Mayer WR, Bartram F, Bieger WP: MCS – eine chronische Entzündung? *Z Umweltmedizin* 2002; 10: 88-96
  - 20) Meggs WJ: A Hypothesis for a Mechanism for Shifting the Site of Inflammation in Allergy and Chemical Sensitivity *Environ Health Perspect* 1995; 103: 54-56
  - 21) Miller CS, Toxicant-Induced Loss of Tolerance – An Emerging Theory of Disease? *Environ Health Perspect* 1997;105:445-453
  - 22) Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen, SS: Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360-1367
  - 23) Nicolson NA, van Diest R: Salivary cortisol patterns in vital exhaustion. *J Psychosom Res* 2000; 49: 335-342
  - 24) Nielsen GD: Mechanisms of Activation of the Sensory Irritant Receptor by Airborne Chemicals. *Toxicology* 1991; 21: 183-208
  - 25) Pall ML: Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Medical Hypotheses* 2001; 57: 139-145
  - 26) Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ: The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001; 31: 1331-1345
  - 27) Petrovsky N: Towards a unified model of



- neuroendocrine-immune interaction. Immunol Cell Biol 2001; 79: 350-357
- 28) Prang N, Mayer WR, Bartram F, Bieger WP: Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit: Folge einer Dysregulation der immunologischen Signalübertragung? Neue Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass es sich bei MCS um einen chronischen Entzündungsprozess handelt, der durch NF-kB getriggert wird. (in Vorbereitung)
- 29) Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipriao GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F: Elevated Cerebrospinal Fluid Levels of Substance P in Patients with the Fibromyalgia Syndrome. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 1593-1601
- 30) Ten Bokum AMC, Hofland LJ, van Hagen PM: Somatostatin and somatostatin receptors in the immune system: a review. Eur Cytokine Netw 2000; 11: 161-176
- 31) Triendl C, Borelli S, Rakoski J, Herschbach P, Behrendt H, Ring J: Das „Öko-Syndrom“ („Multiple Chemical Sensitivity“): Allergologisch-umweltmedizinisches Management. Allergologie 1999; 22: 744-760
- 32) Weinstock JV, Elliot D: The somatostatin immunoregulatory circuit present at sites of chronic inflammation. Eur J Endocrinol 2000; 143: 15-19
- 33) Weiss B: Neurobehavioral Properties of Chemical Sensitivity Syndromes. Neurotoxicology 1998; 19: 259-268
- 34) Wiesmüller GA, Hornberg C: Multiple Chemikalienüberempfindlichkeiten (MCS). Eine Herausforderung moderner Diagnostik und Therapie. Allergologie 2001; 24: 507-514
- 35) Winder C: Mechanisms of multiple chemical sensitivity. Review. Toxicol Lett 2002; 128: 85-9

**翻訳責任**

石川哲、坂部貢、宮田幹夫  
(北里研究所病院)