

表4 単変量解析による「新規・持続群」における化学物質によるリスク

	OR (95%CI)	<i>p</i>
Formaldehyde	1.17 (0.76-1.80)	0.482
Acetaldehyde	1.55 (1.02-2.37)	0.040
Acetone	1.19 (0.77-1.85)	0.439
Acrolein	1.10 (0.32-3.76)	0.879
Propionaldehyde	3.87 (0.35-43.06)	0.236
Crotonaldehyde	0.85 (0.54-1.33)	0.471
n-Butyraldehyde	0.96 (0.28-3.24)	0.946
Benzaldehyde	0.54 (0.07-4.18)	0.553
iso-Valeraldehyde	1.22 (0.35-4.20)	0.753
Valeraldehyde	0.96 (0.12-7.75)	0.969
Tolualdehyde	0.85 (0.45-1.61)	0.621
Hexaldehyde	0.71 (0.28-1.82)	0.474
2,5-Dimethylaldehyde	constant	
n-Hexane	0.73 (0.48-1.13)	0.161
2,4-Dimethylpentane	1.28 (0.15-10.77)	0.818
n-Heptane	1.18 (0.77-1.81)	0.442
n-Octane	1.08 (0.70-1.66)	0.725
n-Nonane	1.50 (0.99-2.29)	0.054
n-Decane	1.50 (0.93-2.42)	0.094
n-Undecane	1.49 (0.88-2.52)	0.134
Benzene	0.97 (0.64-1.47)	0.877
Toluene	0.86 (0.56-1.32)	0.490
Ethylbenzene	0.59 (0.39-0.89)	0.012
Xylene	0.68 (0.44-1.04)	0.077
Styrene	2.41 (1.58-3.67)	<0.001
Trimethylbenzene	1.13 (0.72-1.77)	0.608
α-Pinene	1.07 (0.70-1.62)	0.762
Limonene	0.72 (0.47-1.09)	0.120
Chloroform	1.69 (1.11-2.57)	0.013
1,2-Dichloroethane	not calculated for small number	
1,1,1-Trichloroethane	1.45 (0.42-5.08)	0.556
Carbon tetrachloride	1.28 (0.15-10.77)	0.818
1,2-Dichloropropane	constant	
Chlorodibromomethane	2.39 (1.55-3.69)	<0.001
Trichloroethylene	0.70 (0.09-5.44)	0.728
Tetrachloroethylene	1.60 (0.78-3.26)	0.196
p-Dichlorobenzene	1.02 (0.67-1.55)	0.922
Ethylacetate	1.43 (0.90-2.26)	0.129
Buthylacetate	0.60 (0.39-0.91)	0.017
2-Butanone	1.15 (0.73-1.80)	0.555
2-Pentanone	0.88 (0.55-1.41)	0.581
n-Butanol	0.68 (0.39-1.18)	0.168
TVOC	0.71 (0.47-1.08)	0.106

OR = odds ratio; CI = confidence interval; TVOC = total volatile organic compounds.

表5 多変量解析による「新規・持続群」における化学物質による調整リスク

	OR (95%CI)	<i>p</i>
Acetaldehyde	2.64 (1.47-4.76)	0.001
Acetone	1.65 (0.92-2.96)	0.095
Propionaldehyde	19.98 (1.39-286.16)	0.027
Ethylbenzene	0.41 (0.24-0.70)	0.001
Styrene	2.60 (1.08-6.26)	0.032
<i>p</i> -Dichlorobenzene	1.60 (0.97-2.63)	0.066
Buthylacetate	0.52 (0.31-0.89)	0.017
<u>n-Butanol</u>	<u>0.35 (0.17-0.71)</u>	<u>0.004</u>

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Adjusted for area code, sex, age, tobacco smoking, time spent at home, alcohol drinking, mental stress, condensation, fungi reported, pet, and passive smoking, allergic diseases, use of moth repellent and use of air freshener.

化学物質とシックハウス症状の経年変化に関する全国データの解析と化学物質外来診療

研究分担者 瀧川 智子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 助教

研究要旨

1. 化学物質とシックハウス症状の経年変化に関する全国データの解析

平成 16～18 年の全国調査（環境測定・アンケート調査）に参加した新築家屋を対象として、家屋内の化学物質濃度と居住者におけるシックハウス症候群関連症状の経年変化を検討した。解析対象は日本国内の 6 都市（札幌・福島・名古屋・大阪・岡山・北九州）から無作為に抽出された 5,709 軒の新築戸建住宅のうち 3 年とも調査に参加し、また測定・アンケートデータに欠損のなかった 175 軒、551 名の居住者である。

自宅の環境によるものと考えられるシックハウス症状がいつも、または時々、少なくとも 1 つあった場合を SHS と定義した。平成 16、17、18 年度の SHS 該当者はそれぞれ 13.1%（72 名）、12.3%（68 名）、12.5%（69 名）であった。個々の化学物質については、3 年ともホルムアルデヒドが最も高濃度で、16 年度から 18 年度にかけて概ね全体的に濃度は減少傾向にあったが、揮発性有機化合物では変動が見られた。測定した化学物質を性質の類似した 7 分類に分け、他の調整因子と共に一般化推定方程式を用いて解析して SHS 症状の発生との関連を検討したところ、室内の化学物質が SHS 症状のリスクを上げる可能性は示唆されなかったが、個別の症状群については、眼症状においてアルデヒド類が、鼻症状において脂肪族炭化水素が、喉症状において芳香族炭化水素が、オッズ比は低いもののいずれも症状と有意に正の関連を示していた。

2. 化学物質外来の運営

平成 21 年 5 月より月に 1 回、岡山大学病院（総合診療内科）にて化学物質外来を開設している。平成 22 年 11 月現在で総受診者数は 30 名（男性 7 名、女性 23 名）であった。受診者の大半が化学物質過敏症（21 名）・シックハウス症候群（3 名）が疑われる症例で、主に面談、生活指導を行っている。これらの疾患についてはいまだに有用な診断法・治療法がなく、1 日でも早い開発が望まれる。

研究協力者

荻野 景規	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 教授
小出 典男	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科総合診療内科 教授
井上 清美	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 大学院生
増満 えみ	岡山大学薬学部薬学科 学生

我々はシックハウス症候群（SHS）に関係する自覚症状と、住居の環境や住まい方との関連を明らかにすることを目的として、全国 6 地域（札幌・福島・名古屋・大阪・岡山・福岡）における統一プロトコールに基づいた環境測定（化学物質、真菌、ダニアレルゲン）およびアンケート調査を実施してきた。そこで平成 16～18 年の結果を用いて、環境因子のうち化学物質濃度の経年変化とシックハウス症状の経年変化との関連性について検討した。

A. 研究目的

1. 化学物質とシックハウス症状の経年変化に関する全国データの解析

2. 化学物質外来の運営

SHS や化学物質過敏症など特殊な疾患（症

候群）に対応する外来は全国に数箇所存在している。しかし、採算が取れないなどの理由で閉鎖・規模縮小した施設もあるため、患者を受け入れる態勢は悪化している。平成 21 年 10 月より化学物質過敏症が病名登録されたものの、状態は改善しているとは言い難い。そこで、この現状を少しでも改善するため、また将来的に病態解明のための研究に寄与するため、平成 21 年 5 月より本外来を開設している。

B. 研究方法

1. 化学物質とシックハウス症状の経年変化に関する全国データの解析

3 年間の調査概要は下記である。

1) 対象者と家屋の選定

平成 16 年度：予備調査として、平成 15 年度に建築確認申請を元に築 5 年以内（回答時に築 6 年以内であるものを含む）であった家屋 5,709 軒を無作為に抽出し、6 都市（札幌 1,240 軒・福島 910 軒・名古屋 1,070 軒・大阪 885 軒・岡山 906 軒・福岡 698 軒）において、住環境と健康状態に関する質問紙調査を実施した。2,298 軒（札幌 577 軒・福島 428 軒・名古屋 278 軒・大阪 318 軒・岡山 337 軒・福岡 360 軒）の家庭から返答があり（回収率 40.3%）、その中の 444 軒、1,522 名に対し、平成 16 年秋季（主に 9～11 月）に調査を実施した。各対象家庭には事前に調査内容の説明文書を送付し、個別に電話連絡をした。

平成 17 年度（追跡調査 1）：平成 16 年度の調査に参加した家庭を対象として研究参加を依頼した。そのうち 270 軒、935 名（札幌 64 軒、212 名・福島 29 軒、93 名・名古屋 40 軒、137 名・大阪 68 軒、253 名・岡山 49 軒、170 名・福岡 20 軒、70 名）より参加に同意を得られたので、平成 17 年秋季（主に 9～10 月）に調査を実施した。

平成 18 年度（追跡調査 2）：平成 17 年度の調査に参加した家庭を対象として研究参加を依頼した。そのうち 184 軒、622 名（札幌 41 軒、134 名・福島 21 軒、66 名・名古屋 28

軒、91 名・大阪 56 軒、200 名・岡山 22 軒、83 名・福岡 16 軒、48 名）より参加に同意を得られたので、平成 18 年秋季（主に 10～11 月）に調査を実施した。

2) 室内環境測定

気中化学物質濃度の測定は居間で実施した。測定対象物質はアルデヒド類（13 種類）と揮発性有機化合物（VOC、29 種類）である（異性体のあるものは合計して 1 種類とした）。測定方法はパッシブサンプラー用いたパッシブ法で、アルデヒド類は DSD-DNPH（Supelco 社製）、VOC は VOC-SD（Supelco 社製）を使用した。サンプラーを室内の床から 100～150 cm の位置に設置して 24 時間捕集した。同時に温度・湿度を 15 分間隔で測定（Thermo Recorder TR-72U、ティアンドデイ社製）し、24 時間の平均温湿度を算出した。輸送時のサンプラー汚染を除去するため、フィールドブランクサンプルも同時に採取し、分析結果より減算した。アルデヒド類は高速液体クロマトグラフィ・UV 検出器で、VOC はガスクロマトグラフィ・質量分析計を用いて分析した。これらの測定物質は日本の住宅において高頻度に検出されるものである。総揮発性有機化合物（TVOC）濃度は検出された VOC 濃度を合計して算出した。

3) アンケート調査

環境測定のために家庭訪問した時に居住者全員分の自記式質問紙を持参し、測定器材回収時まで留め置いて記入してもらった。本人が読み書きできない場合は他の人に代理記入を依頼した。質問内容は、基本属性（性別、年齢、喫煙習慣、受動喫煙、在宅時間、飲酒習慣、精神的ストレスレベル、アレルギー性疾患の有無）、室内環境（結露の発生、カビの発生、室内飼いのペット、芳香剤や防虫剤の使用の有無）、自覚症状についてである。症状に関する質問は SHS 症状の疫学的評価に用いられている質問紙「MM040EA」の日本語版の一部を使用した。SHS 症状には眼症状（目がかゆい・あつい・チクチクする）、

鼻症状（鼻水・鼻づまり、鼻がムズムズする）、喉症状（声がかすれる、のどが乾燥する、せきができる、ヒューヒュー・ゼーゼーいう）、皮膚症状（顔が乾燥したり赤くなる、頭や耳がかさつく・かゆい、手が乾燥する・かゆい・赤くなる）、全身症状（とても疲れる、頭が重い、頭が痛い、はきけやめまいがする、物事に集中できない）が含まれる。これらの症状が過去3ヶ月間に起きる頻度を尋ね、「いつも（少なくとも週3回）」、「時々（週1、2回）」、「まったくない」のいずれかの回答を得た。またその症状が自宅の環境によるものかどうかを尋ねた。いずれか1つの症状が連続してあるいは断続的にあり、それが室内環境によるものと考えた場合をSHSとした。

4) 統計解析

解析対象は3年とも調査に参加し、測定・アンケートデータに欠損のなかった175軒の家屋、551名の居住者（札幌41軒、125名・福島18軒、54名・名古屋27軒、81名・大阪56軒、185名・岡山20軒、67名・福岡13軒、39名）である。各家屋の化学物質濃度は個人曝露環境因子としてそれぞれ居住者に割り当てた。定量限界（ $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）以下の化学物質濃度は限界値の1/2（ $0.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）を付与して用いた。

化学物質濃度の3年間の差の検定にはFriedman testを用いた。3年間のSHS症状の経年変化に関係する危険因子を検討するため、それぞれのSHS症状（SHS症状と個別のSHS症状群；眼、鼻、喉、皮膚、全身症状）について一般化推定方程式（generalized estimating equations; GEE）を用いた。GEEのモデルには二項分布を用いたロジット関数をリンク関数とし、作業相関行列は交換可能型作業相関行列、分散共分散行列は頑健推定量を指定した。化学物質濃度は類似の性質のものを7種類（aldehydes, aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons, terpenes, halogens, esters, ketones & alcohols）に分類、それぞれの合計値を投入、

温度・湿度は測定値を投入した。また対象者の基本属性（性別、年齢、居住地、喫煙習慣、環境喫煙、在宅時間、飲酒習慣、ストレスレベル、アレルギー性疾患の有無）と室内環境因子（結露の発生、カビの発生、室内飼いのペット、受動喫煙、芳香剤や防虫剤の使用の有無）も投入した。解析はすべてPASW Statistics 18（SPSS社）で行い、 $p < 0.05$ の場合を有意とした。

2. 化学物質外来の運営

平成21年5月より月に1回（現在は第2木曜日の14:00～16:00）、岡山大学病院（総合診療内科）に開設した。対象はシックハウス症候群・化学物質過敏症とその疑い例、職業性の化学物質曝露者などで、面談を行っている。また北里大学で用いている自記式の「アレルギー科・環境医学外来 質問票」に回答してもらっている。

（倫理面への配慮）

本研究は分担研究者が所属する岡山大学大学院医歯学総合研究科内に設置された疫学研究倫理審査委員会の承認を受けている。実施にあたってヘルシンキ宣言の趣旨に則り、被験者に対しては研究の目的、方法、予想される得失、および自由意志による参加等について、書面による十分な説明に基づく同意（インフォームドコンセント）を行った上で実施した。また、本研究の過程で得られた検査データ等の個人情報に関わるものについては厳格な秘密保持に努めるものとする。

C. 研究結果, D. 考察

1. 化学物質とシックハウス症状の経年変化に関する全国データの解析

対象者の平成16年時（ベースライン）の年齢分布や性別などの基本属性を表1に示す。対象者の平均年齢（範囲）は34.3（0—90）歳、対象家屋の平均築年数（範囲）は3.1（1.2—6.3）年であった。対象者の男女比はわずかに女性が多いものの、ほぼ同等であった。3年間のSHS該当者・非該当者数を図1

に示す。16、17、18年度のSHSはそれぞれ13.1%（72名）、12.3%（68名）、12.5%（69名）であった。

3年間の室内化学物質濃度を表2に示す。全体的に低濃度であったが、中央値で比較すると、3年ともアルデヒド類が高く、特にホルムアルデヒドが最も高濃度で、以下、アセトン、アセトアルデヒドと続いた。多くの物質において16年度から18年度にかけて有意に濃度が減少している傾向にあったが、VOCは比較的、濃度の変動が見られた。またTVOCも17年度がもっとも高くなっていた。温度と湿度とも3年間で18年度が最も低かった。

GEEを用いてSHSと個別のSHS症状群における化学物質による調整リスクを検討した（表3）。SHSと有意に関連している化学物質群は認められず、各症状群では眼症状においてアルデヒド類が、鼻症状において脂肪族炭化水素が、喉症状において芳香族炭化水素が、オッズ比は低いもののいずれも症状と有意に正の関連を示していた。

2. 化学物質外来の運営

平成21年5月（開設）から平成22年11月までの総受診者数は30名（男性7名、女性23名）であった。そのうち質問票を記入した24名の受診者を解析対象とし、その属性を表4に示した。対象者の平均（範囲）年齢は49.7（22-78）歳、対象者の住居の平均（範囲）築年数は27.3（5-85）年、住居への平均（範囲）居住年数は13.3（0.08-60）年であった。男女比は女性が約8割を占めており、喫煙率は過去の我々の疫学調査の対象者集団より低い傾向にあったものの、飲酒率はほぼ同等と考えられた。自覚症状としては倦怠感、不安感、頭痛など精神・神経症状が多く見られた（表5）。

化学物質不耐性評価国際問診票（QEESI）によると「化学物質曝露による反応」については化学物質過敏症の目安とされる40点以上の対象者は13名（54.2%）であった。また化学物質過敏症が疑われた対象者の中にも点

数の低いものが見られた（表6）。

E. 結論

1. 化学物質とシックハウス症状の経年変化に関する全国データの解析

平成16～18年度の室内化学物質濃度の経年変化とSHS症状の経年変化との関連性について検討したが、SHSと有意に関連している化学物質群は見られず、眼・鼻・喉症状において、それぞれアルデヒド類・脂肪族炭化水素・芳香族炭化水素といった物質との関係が見られた。SHSの発生にはダニ・カビなどを含む他の環境因子も関与している可能性があり、それらについても検討する必要があると考えられた。

2. 化学物質外来の運営

開設以来、受診者した30名の患者の大半が化学物質過敏症・シックハウス症候群が疑われる症例であった。現在のところは主に面談、生活指導を行っているが、これらの疾患についてはいまだに有用な診断法・治療法がなく、1日でも早い開発が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takigawa T, Wang BL, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Tanaka M, Shibata E, Yoshimura T, Chikara H, Ogino K, Kishi R. Relationship between indoor chemical concentrations and subjective symptoms associated with sick building syndrome in newly-built houses in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 83: 225-35, 2010.
2. Araki A, Kawai T, Eitaki Y, Kanazawa A, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, Takigawa T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi R. Relationship between selected indoor volatile organic compounds, so-called microbial VOC, and the prevalence of mucous membrane symptoms in single

- family homes. *Sci Total Environ* 408: 2208-15, 2010.
3. 金澤文子、西條泰明、田中正敏、吉村健清、力寿雄、瀧川智子、森本兼曩、中山邦夫、柴田英治、岸玲子. シックハウス症候群についての全国規模の疫学調査研究—寒冷地札幌市と本州・九州の戸建住宅における環境要因の比較—. *日本衛生学雑誌* 65: 447-58, 2010.
 4. Saijo Y, Kanazawa A, Araki A, Morimoto K, Nakayama K, Takigawa T, Tanaka M, Shibata E, Yoshimura T, Chikara H, Kishi R. Relationships between mite allergen levels, mold concentrations, and sick building syndrome symptoms in newly-built dwellings in Japan. *Indoor Air* (in printing).
 5. Takeuchi A, Takigawa T, Wang BL, Chikara H, Yamamoto S, Ogino K, Kishi R. Comparison between urinary *p*-dichlorobenzene and 2,5-dichlorophenol as biomarkers of low-level exposure to *p*-dichlorobenzene in indoor environments. (in preparation)
2. 学会発表
 1. 瀧川智子、王炳玲、坂野紀子、汪達紘、萩野景規、岸玲子. 新築家屋におけるシックハウス症候群に関する環境リスク因子についての縦断研究. 第 80 回日本衛生学会学術総会 仙台 (2010 年 5 月)
 2. アイトバマイゆふ、荒木敦子、西條泰明、森本兼曩、中山邦夫、瀧川智子、田中正敏、柴田英治、吉村健清、力寿雄、岸玲子. 喫煙者の有無別にみた室内環境化学物質濃度とシックハウス症候群の自覚症状. 第 80 回日本衛生学会学術総会 仙台 (2010 年 5 月)
 3. 中山邦夫、森本兼曩、岸玲子、竹田誠、西條泰明、田中正敏、柴田英治、瀧川智子、吉村健清、力寿雄. ストレスとライフスタイルに関する予防医学研究 53 シックハウス症状と居間・寝室の VOC 研究. 第 80 回日本衛生学会学術総会 仙台 (2010 年 5 月)
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
(予定を含む。)
なし

表1 ベースライン（平成16年度）の対象者属性（n = 551）

	n	%
Sex		
Male	265	48.1
Female	286	51.9
Age		
< 20	173	31.4
20 - 39	139	25.0
40 - 59	165	30.0
≥ 60	74	13.6
Current smoker	54	9.8
Environmental tobacco smoking	122	22.1
Alcohol habit (once per week and more)	188	34.1
Time spent at home (20 h per day and more)	85	15.4
Mental stress level (high)	141	25.6
Allergic disease	82	14.9
Pets in the house	156	28.3
Dew condensation	354	64.2
Mold growth	383	69.5
Use of moth repellent	333	60.4
Use of air freshener	270	49.0

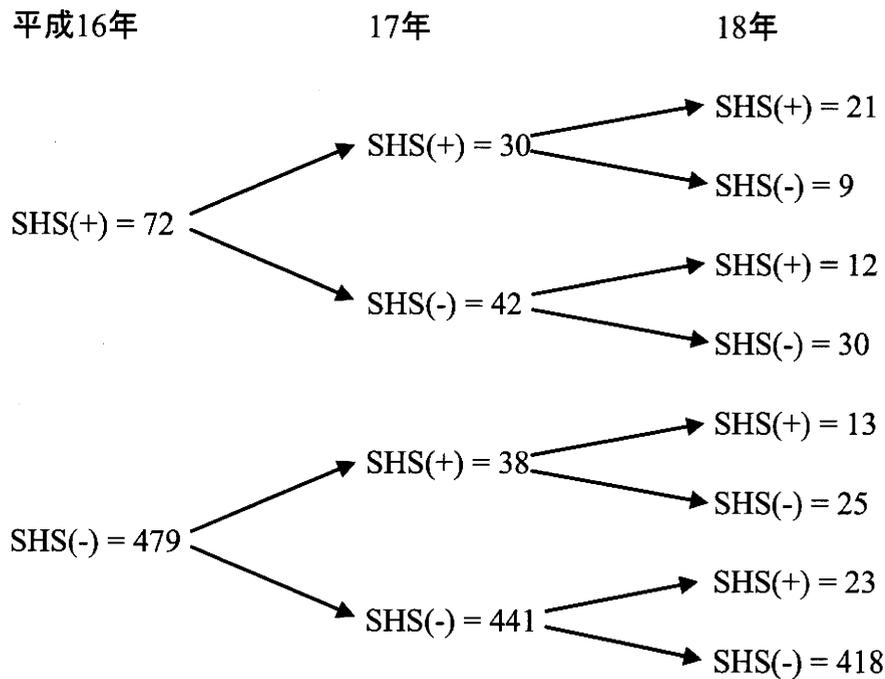


図1 SHS 該当者数の年次推移（n = 551）

表2 居間の気中化学物質濃度 (n = 175)

	16年			17年			18年			p ^a
	25%	Median	75%	25%	Median	75%	25%	Median	75%	
Formaldehyde	25.7	37.9	56.5	21.5	31.4	49.8	21.3	32.8	46.6	<0.001
Acetaldehyde	12.8	21.1	33.2	7.9	15.9	23.6	11.0	16.5	25.4	<0.001
Acetone	21.7	32.3	53.5	12.9	22.8	33.9	15.8	20.8	29.9	<0.001
Acrolein	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	9.6	<0.001
Propionaldehyde	4.0	7.7	13.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
Crotonaldehyde	0.5	2.4	8.6	0.5	1.7	3.1	0.5	0.5	0.5	<0.001
n-Butyraldehyde	0.5	2.1	5.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
Benzaldehyde	0.5	3.4	9.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
iso-Valeraldehyde	0.5	2.3	8.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
Valeraldehyde	0.5	3.7	8.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
Tolualdehyde	1.0	1.0	3.6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	<0.001
Hexaldehyde	4.9	9.8	19.2	0.5	0.5	3.5	0.5	0.5	7.3	<0.001
2,5-Dimethylaldehyde	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.006
n-Hexane	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2.0	0.5	0.5	0.5	<0.001
2,4-Dimethylpentane	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
n-Heptane	0.5	0.5	2.0	0.5	1.2	2.0	0.5	0.5	0.5	<0.001
n-Octane	0.5	0.5	2.2	0.5	1.2	2.7	0.5	0.5	0.5	<0.001
n-Nonane	0.5	0.5	3.9	0.5	1.5	4.6	0.5	0.5	0.5	<0.001
n-Decane	0.5	0.5	3.6	1.4	5.1	14.9	0.5	0.5	12.6	<0.001
n-Undecane	0.5	0.5	2.2	2.0	4.1	12.0	0.5	11.2	19.4	<0.001

Units: µg/m³; TVOC = total volatile organic compounds. ^aFriedman test

(続き)

表2 居間の気中化学物質濃度 (n = 175)

	16年			17年			18年			p ^a
	25%	Median	75%	25%	Median	75%	25%	Median	75%	
Benzene	0.5	1.1	2.3	1.1	1.5	2.1	0.5	0.5	0.5	<0.001
Toluene	8.1	11.2	21.3	7.9	10.3	18.1	0.5	0.5	13.5	<0.001
Ethylbenzene	1.5	2.6	4.5	1.9	3.3	5.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
Xylene	2.7	5.1	10.6	2.9	5.6	10.3	1.0	1.0	1.0	<0.001
Styrene	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.7	0.5	0.5	0.5	<0.001
Trimethylbenzene	1.5	2.4	4.9	2.4	3.5	7.3	1.5	1.5	1.5	<0.001
α-Pinene	2.6	7.8	27.9	2.5	8.7	20.4	0.5	0.5	16.9	<0.001
Limonene	3.3	7.5	18.2	3.5	9.3	19.1	0.5	10.2	18.6	0.001
Chloroform	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.6	0.5	0.5	0.5	<0.001
1,2-Dichloroethane	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.044
1,1,1-Trichloroethane	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.176
Carbon tetrachloride	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.050
1,2-Dichloropropane	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.607
Chlorodibromomethane	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
Trichloroethylene	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.041
Tetrachloroethylene	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.014
p-Dichlorobenzene	0.5	2.0	21.9	1.1	3.7	17.4	0.5	0.5	26.7	<0.001
Ethyl acetate	0.5	0.5	5.1	3.7	6.7	14.6	0.5	0.5	0.5	<0.001
Butyl acetate	1.1	2.6	5.4	1.6	2.9	5.3	0.5	0.5	0.5	<0.001
2-Butanone	0.5	0.5	1.6	1.2	2.1	3.7	0.5	0.5	0.5	<0.001
2-Pentanone	0.5	0.5	1.4	0.5	0.5	1.6	0.5	0.5	0.5	<0.001
n-Butanol	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.001
TVOC	68.2	101.0	195.7	70.7	134.8	214.5	35.7	76.2	146.8	<0.001

Units: μg/m³; TVOC = total volatile organic compounds. ^aFriedman test

表3 SHS と個別の SHS 症状群における化学物質による調整リスク

	Families ^a	OR	95% CI		p
			Lower	Upper	
SHS	Aldehydes	1.002	0.999	1.004	0.138
	Aliphatic hydrocarbons	1.002	0.998	1.006	0.372
	Aromatic hydrocarbons	1.000	0.995	1.005	0.952
	Terpenes	1.000	0.999	1.001	0.944
	Halogens	1.000	0.999	1.001	0.705
	Esters	0.994	0.984	1.005	0.295
	Ketones & alcohol	0.998	0.996	1.000	0.074
Eye	Aldehydes	1.005	1.001	1.009	0.012
	Aliphatic hydrocarbons	0.990	0.979	1.001	0.081
	Aromatic hydrocarbons	1.000	0.992	1.008	0.934
	Terpenes	1.000	0.999	1.002	0.657
	Halogens	1.000	0.999	1.002	0.369
	Esters	1.012	0.995	1.029	0.161
	Ketones & alcohol	0.999	0.996	1.002	0.655
Nose	Aldehydes	1.001	0.997	1.004	0.676
	Aliphatic hydrocarbons	1.005	1.000	1.009	0.044
	Aromatic hydrocarbons	0.997	0.991	1.003	0.334
	Terpenes	0.999	0.997	1.002	0.539
	Halogens	1.000	0.999	1.001	0.610
	Esters	1.000	0.989	1.010	0.941
	Ketones & alcohol	0.999	0.997	1.000	0.105
Thoroat	Aldehydes	0.998	0.995	1.001	0.227
	Aliphatic hydrocarbons	0.998	0.993	1.003	0.407
	Aromatic hydrocarbons	1.008	1.001	1.014	0.026
	Terpenes	0.998	0.995	1.001	0.184
	Halogens	1.000	0.999	1.000	0.312
	Esters	1.000	0.990	1.011	0.979
	Ketones & alcohol	0.999	0.998	1.000	0.085

表3 SHS と個別の SHS 症状群における化学物質による調整リスク (続き)

	Families ^a	OR	95% CI		p
			Lower	Upper	
Throat	Aldehydes	0.998	0.995	1.001	0.227
	Aliphatic hydrocarbons	0.998	0.993	1.003	0.407
	Aromatic hydrocarbons	1.008	1.001	1.014	0.026
	Terpenes	0.998	0.995	1.001	0.184
	Halogens	1.000	0.999	1.000	0.312
	Esters	1.000	0.990	1.011	0.979
	Ketones & alcohol	0.999	0.998	1.000	0.085
Skin	Aldehydes	1.002	0.997	1.006	0.479
	Aliphatic hydrocarbons	1.006	0.999	1.012	0.090
	Aromatic hydrocarbons	0.998	0.989	1.007	0.658
	Terpenes	1.000	0.995	1.004	0.881
	Halogens	0.995	0.989	1.001	0.084
	Esters	0.997	0.985	1.010	0.662
	Ketones & alcohol	0.998	0.996	1.000	0.118
General	Aldehydes	0.998	0.991	1.005	0.532
	Aliphatic hydrocarbons	0.992	0.975	1.010	0.386
	Aromatic hydrocarbons	0.992	0.975	1.009	0.347
	Terpenes	1.000	0.996	1.005	0.875
	Halogens	0.999	0.998	1.001	0.508
	Esters	0.999	0.982	1.017	0.905
	Ketones & alcohol	1.000	0.999	1.002	0.697

SHS = sick house syndrome; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Adjusted for area code, sex, age, tobacco smoking, time spent at home, alcohol drinking, mental stress, condensation, fungi reported, pet, and passive smoking, allergic diseases, use of moth repellent and use of air freshener.

a Aldehydes included formaldehyde, acetaldehyde, acrolein, propionaldehyde, crotonaldehyde, n-butyraldehyde, benzaldehyde, iso-valeraldehyde, valeraldehyde, tolualdehyde, hexaldehyde, and 2,5-dimethylaldehyde. Aliphatic hydrocarbons included n-hexane, 2,4-dimethylpentane, n-heptane, n-octane, n-nonane, n-decane, and n-undecane. Aromatic hydrocarbons included benzene, toluene, ethylbenzene, xylene, styrene, and trimethylbenzene. Terpenes included α -pinene and limonene. Halogens included chloroform, 1,2-dichloroethane, 1,1,1-trichloroethane, carbontetrachloride, 1,2-dichloropropane, chlorodibromomethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene, and p-dichlorobenzene. Esters including ethyl acetate and butyl acetate; ketones & alcohols included acetone, 2-butanone, 2-pentanone, and n-butanol.

表4 化学物質外来受診者の属性 (n = 24)

	n	%
性別		
男性	5	20.8
女性	19	79.2
年齢		
20 - 39	7	29.2
40 - 59	9	37.5
≥ 60	8	33.3
喫煙者	1	4.2
飲酒習慣	8	33.3
冷房の使用	21	87.5
暖房の使用	20	83.3
ペットの飼育（現在）	8	33.3
ペットの飼育（過去）	10	41.7
日常的な薬剤の使用		
殺虫剤	4	16.7
除草剤	2	8.3
芳香剤	5	20.8
漂白剤	11	45.8
アレルギー		
カビ	7	29.2
ほこり	17	70.8
気温・湿度	7	29.2
化学薬品	14	58.3
化学物質過敏症（疑い含む）	19	79.2
シックハウス症候群（疑い含む）	3	12.5
その他	2	8.3

表 5 対象者の自覚症状 (n = 24)

	n	%
倦怠感	15	62.5
不安感	15	62.5
嗅覚過敏	15	62.5
頭痛	13	54.2
呼吸困難	11	45.8
咳嗽	10	41.7
ふらつき	10	41.7
めまい	8	33.3
胸痛	8	33.3
むくみ	7	29.2
不眠	7	29.2
眼の痛み	7	29.2
咽頭痛	6	25.0
喀痰	6	25.0
うつ状態	6	25.0
腹痛	5	20.8
皮膚炎	5	20.8
便秘	4	16.7
発汗異常	4	16.7
下痢	3	12.5

表 6 化学物質不耐性評価国際問診票 (QEESI) (点)

	All (n = 24)			MCS (n = 19)			SHS (n = 3)		
	平均	最小	最大	平均	最小	最大	平均	最小	最大
化学物質曝露による反応	48.3	14	83	52.3	14	83	43.3	26	73
その他の化学物質曝露による反応	19.7	0	48	19.6	0	48	16.3	2	40
マスクング	3.3	0	7	3.4	0	7	2.7	2	4
日常生活の障害の程度	41.0	0	87	44.8	0	87	19.0	3	44
現在の症状	43.3	3	82	43.8	3	82	36.7	15	65
過去の症状	20.0	0	71	17.9	0	71	17.0	9	33

ダニアレルゲン、気中真菌濃度とシックビルディング症状

研究分担者 西條 泰明 旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 教授

研究要旨

本研究は築年数の浅い戸建て住宅におけるダニアレルゲンと気中真菌曝露のシックビルディング症候群(SBS)との関連を明らかにすることを目的としている。対象は日本の6地区の425軒、1479人の居住者で質問票調査と、居間におけるダニアレルゲン(Der 1)、気中真菌濃度、化学物質の測定を行った。ステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析で、Der 1は鼻症状のオッズ比を有意に上昇した。また、*Rhodotorula* はいずれかの症状、*Aspergillus* は眼症状のオッズ比を有意に上昇した。しかしながら、総コロニー数(総CFU)は、喉・呼吸器症状のオッズ比を有意に低下させ、*Eurotium* は皮膚症状のオッズ比を有意に低下した。以上より、ダニアレルゲン、*Rhodotorula*、*Aspergillus* は築年数の浅い住宅でのSBS症状の出現に關与する可能性が考えられた。

研究協力者

吉田 貴彦 旭川医科大学健康科学講座人間環境保健分野 教授
伊藤 俊弘 旭川医科大学健康科学講座人間環境保健分野 講師
杉岡 良彦 旭川医科大学健康科学講座人間環境保健分野 講師
中木 良彦 旭川医科大学健康科学講座人間環境保健分野 助教

A. 研究目的

シックビルディング症候群(SBS)は皮膚粘膜症状や全身症状が主にオフィスビルで生じるものとして報告されてきたが(1)、SBSは住居でも生じることが報告されている(2)。住居でのSBSは特に日本で問題となり、1990年代から新築や改築での症状出現が問題となり、シックハウス症候群と呼ばれ特に化学物質曝露が注目された(3)。

しかしながら、SBSは化学物質以外の様々な原因で生じ、生物学的要因(かび、ダニアレルゲン)も原因となる。我々は以前、北海道の戸建て住宅で湿度環境の悪化がSBS症状関連することを報告してきた(4,5)。本研究の前段階の日本の6地域の研究でも、同様の結果を得ている(6)。

湿度環境の悪化が原因となることについていくつかのメカニズムが考えられる。高湿度はかびの生育を促進し(7)、ダニアレルゲンも増加する(8-10)。

気中真菌濃度とSBS症状や喘息との関連が報告されている(11,12)。しかしながら、小学校の報告では気中濃度の上昇が症状の減少と関連すると逆の報告も認める(13)。以上のように、気中真菌のSBS症状の関連は結論が得られておらず、特に築年数の浅い住宅での報告もない。

ダニアレルゲン曝露は感作によりアレルギー症状を引き起こすため、建物内の症状出現の誘引となり(14)、特に喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎の原因となる(15)。これらは、SBS関連病としてとらえられている(16)。その中で症状があり明確に診断されていない人はSBSとしてとらえられている可能性があり(17)、ダニアレルゲンのSBS症状への影響を明らかにする必用がある。

本研究ではSBS症状はMM040EA日本語版を用い(18,19)、築年数の浅い住宅でのダニアレルゲン、気中真菌のSBSへの影響を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

本研究の前段階として(6)、築6年以内の戸建て住宅5709軒を建築確認申請から抽出した(北海道(1240軒)、福島(910軒)、愛知(1070軒)、大阪(885軒)、岡山(906軒)、福岡(698軒))。質問票調査には2298軒(回答率40.3%)が参加した。その中の444軒の1522住人が本研究に参加し、欠損値を除いて425

軒の1479 住人が解析対象となった。

質問票は、全住居者用と世帯主もしくはそのパートナー用があり、全住居者用では、年齢、性、喫煙、家で過ごす時間、労働時間、喘息・アレルギー治療の既往を質問した。また、SBS 症状は妥当性の検証されているMM040EA 日本語版を用いた(18, 19)。症状は最近3ヶ月について、以下の症状を質問した：一般症状（倦怠感、頭重感、頭痛、嘔気・めまい、集中困難）、眼症状（かゆみ、あつい、ちくちくする、鼻症状（鼻水・鼻づまり、鼻がズムズする）、喉・呼吸器症状（声がかすれる、のどが乾燥する、咳）、皮膚症状（顔が乾燥したり赤くなる、頭や耳がかさつく・かゆい、手が乾燥する・かゆい・赤くなる）。それぞれの質問に、「はい、よくあった（毎日）」、「はい、ときどき」、「いいえ、まったく」があり、さらに「はい」の場合は、その症状は自宅の環境によるものと思いますかと質問した。本研究では、「はい、よくあった（毎日）」、「はい、ときどき」、で「その症状は自宅の環境によるものと思う」としてものをSBS 症状とした。

住居については、湿度環境（窓や壁の結露、カビの発生、カビ臭、風呂でのぬれタオルの乾きにくさ、住んでからか5年以内の水漏れ）を質問し、5つの項目の陽性数を湿度環境指数とした(6)。

気中真菌濃度はDG-18 培地をSAS エア・サンプラー (AINEX BIO-SAS International Pbi, Italy)に装着し、床から150cmの高さで、100 Lの居間の空気を100 L/minにて吸引した。

居間の床の塵をハンドクリーナー(HC-V15, National, Japan)で0.5 m²/min吸引し、ELISA法にてDer p1 と Der f1 を測定した。定量限界はそれぞれ、0.1 µg/g fine dust で、定量限界以下の場合は、解析で定量限界の半値を割り当てた。

居間のアルデヒド、アセトン、揮発性有機化合物（VOCs）気中濃度については、床から100-150 cmの高さでDSD-DNPH サンプラー (Supelco, Japan)をアルデヒドとアセトン用に、VOC-SD サンプラー(Supelco) を

VOCs用として24時間設置した。定量限界は、それぞれの化学物質に1.0 µg/m³である。総VOC (TVOC) は測定した全てのVOCs濃度を合計した。本研究では、化学物質は交絡要因のためホルムアルデヒド濃度とTVOC濃度のみ利用した(20)。それらは、偏った分布のため常用対数変換をおこなった。

統計解析

多変量ロジスティック回帰分析を用い、最初に、居住者の要因や住宅の要因、それぞれの気中真菌濃度、Der 1濃度のSBS症状出現への粗オッズ比と95%信頼区間(OR, 95%CI)を求めた。気中真菌濃度とDer 1も偏った分布のため常用対数変換を行った。

続いて調整オッズ比を求めた。Der 1 と総CFUとそれぞれの気中真菌濃度は、個別に投入し、年齢、性、地域さらにそれぞれの症状毎に粗解析で有意な関連のあった居住者や住宅の要因を投入した。湿度環境指数は真菌発生の大きな要因であるため投入せず、また喫煙は症状と負の関連があるため投入しなかった（いわゆる因果の逆転現象）。

さらに以上でP<0.2であった、Der 1、総CFU、各真菌濃度をステップワイズ法にて投入した解析も行った。

（倫理面への配慮）

本研究は北海道大学医学研究科・医学部医の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

居住者の平均年齢は33（範囲：0-90）歳であった。女性は、家で過ごす自家感が長く、喫煙率も低かった(Table 1)。約80%が木質系住宅で、そのほとんどが在来工法が2×4による(Table 2)。SBS症状は女性に多く、鼻症状の頻度が最も高かった(Table 3)。

居間のDer 1中央値は1.26 µg/g dustであった(Table 4)。Table 5では居間の気中真菌濃度を示し、*Cladosporium* が最も多かった。Table 6は居間のホルムアルデヒドとTVOC濃度を示し、中央値はそれぞれ、40.6と112.3 µg/m³であった。

粗解析(Table 7)では、Der 1 が眼と鼻症状のオッズ比を有意に上昇した。総 CFU と *Cladosporium* は呼吸器症状のオッズ比を有意に低下させた。*Penicillium* は皮膚症状のオッズ比を有意に上昇した。*Aspergillus* は眼症状のオッズ比を有意に上昇し、*Rhodotorula* はいずれかの症状のオッズ比を有意に上昇した。*Candida* と *Cryptococcus* は鼻症状のオッズ比を有意に上昇した。

調整した解析では(Table 8)、Der 1 が眼と鼻症状のオッズ比を有意に上昇した。総 CFU と *Cladosporium* は呼吸器症状のオッズ比を有意に低下させた。*Penicillium* は眼症状のオッズ比を有意に上昇した。*Aspergillus* は眼症状のオッズ比を有意に上昇し、*Rhodotorula* はいずれかの症状のオッズ比を有意に上昇した。*Eurotium* は有意に皮膚、喉・呼吸器症状のオッズ比を低下した。

ステップワイズ解析 (Table 9) では Der 1 は鼻症状のオッズ比を有意に上昇した (OR = 1.47; 95% CI: 1.14–1.88)。*Aspergillus* は眼症状のオッズ比を有意に上昇し (OR = 2.38; 95% CI: 1.29–4.39)、*Rhodotorula* はいずれかの症状のオッズ比を有意に上昇した (OR = 0.68; 95% CI: 1.09–2.58)。しかし、総 CFU 呼吸器症状のオッズ比を有意に低下させ、*Eurotium* 有意に皮膚症状のオッズ比を低下した。

D. 考察

本研究では交絡要因を調整しても SBS 症状と Der 1、*Aspergillus* と *Rhodotorula* が有意に関連していた。しかしながら、総 CFU と *Eurotium* の上昇で SBS 症状が減少する方向で関連を認めた。

ドイツの研究では居間で3回測定した Der 1 の中央値が 0.184、0.224、0.480 $\mu\text{g/g dust}$ であったと報告されている (21)。イタリアでは、Der r pl と Der fl の幾何平均がそれぞれ 0.15 と 0.83 $\mu\text{g/g dust}$ であったと報告している (22)。さらに韓国では Der r pl と Der fl の幾何平均がそれぞれ 0.11 と 7.5 $\mu\text{g/g dust}$ と報告され(23)、タイでは Der 1 の幾何平均が

2.43 $\mu\text{g/g dust}$ と報告している(24)。本研究の Der 1 レベルはやや低めだが、これまでの研究と整合性のある値と考える。

先に述べたように、ダニアレルゲン曝露は建物内の人々の自覚症状を惹起したり悪化させる (14)。本研究では、Der 1 が鼻症状に有意に関連していた。日本はアレルギー性鼻炎の罹患率が高く、それにはスギ花粉やダニアレルゲンが関与することが報告されている (25)。日本の花粉症は春から初夏が中心で、秋に行った本研究への影響は少ないと考えられる。

本研究では、ダニアレルゲンは喉・呼吸器症状に有意の関連を認めなかった。ダニアレルゲンは気管支喘息の主要なアレルゲンであるので (26)、喘息症状がある場合かなりダニアレルゲン曝露軽減の意識が高いかもしれない。そのことが、今回の横断的検討では有意な結果が得られないことに影響したことも考えられる。

2つの日本の研究で、日本の室内で最も多い真菌は *Cladosporium*、次に *Penicillium* もしくは *Aspergillus* と報告されている(27, 28)。さらに、室内の DG-18 を使用した総 CFU の幾何平均は以下のように報告されている：138/ m^3 (横浜)、301 と 237/ m^3 (名古屋、夏)、88 と 79/ m^3 (名古屋、冬)。ゆえに、今回の我々の濃度は、これまでの研究に矛盾しないと考える。

本研究の最終モデルでは、*Aspergillus* 濃度は眼症状に有意に関連していた。室内 *Aspergillus* は SBS の原因の1つと報告され (11)、第一にアレルギー反応がメカニズムとして考えられている (29)。本研究では *Aspergillus* と喉・呼吸器症状に有意な関連を認めなかったが、*Aspergillus* のアレルギーは呼吸器症状がメインとなる。症状の強さも症状を報告する際に影響するので(30, 31)、比較的低レベル曝露の *Aspergillus* アレルギー症状についてさらなる検討が必要と考える。また、*Rhodotorula* 濃度もいずれかの症状に有意に関連していた。アレルギーを介して影響する可能性が報告されているが(32, 33)、室

内 *Rhodotorula* 濃度と自覚症状についての報告はこれまでにはなかった。

本研究では総 CFU と *Eurotium* が喉・呼吸器症状減少の方向に有意に関連していた。スウェーデンの学校の研究では総 CFU の上昇が喘息症状減少の方向に関連し、機序として総 CFU の上昇は換気率が良いことを反映しているため、喘息へ保護的にはたらく可能性が述べられていた (13)。外気の総 CFU は室内より高いことが報告されている (27, 28, 34, 35)。外気の *Cladosporium* も室内より高く (27, 28, 34, 35)、*Cladosporium* は総 CFU に最も影響する。もし、室内 *Cladosporium* や総 CFU の上昇が換気の良さを反映しているなら、室内が原因となる化学物質濃度は低下の方向に働くため、これらの上昇が SBS へ保護的に関連する結果が得られたのかもしれない。しかし、喉・呼吸器症状の関連のみであるため、偶然の可能性も否定出来ない。

Cladosporium 濃度と乳児の感作が報告されており (36)、エンドトキシンが Th2 抑制に働くことが想定されているが (37)、小児やそれ以降への影響等は不明である。

Eurotium は好乾性カビで、外気より室内濃度が高いと報告されている (28)。*Eurotium* もアレルギーを惹起する可能性が報告されており (38)、本研究では *Eurotium* が SBS 症状を減少する方向に関連していた理由は不明である。*Eurotium* は外気にも存在はするので、換気の良さの反映、あるいは好乾性なので、他の典型的なカビの発育は抑えられていること等も考えられる。

本研究の限界としては、最初に参加率がやや低いことがあり、参加者はより症状が強いことが報告されており (39)、本研究の有訴率は過大評価されている可能性がある。

2 つめに横断研究のため、参加者のそれまでの健康問題が家の清掃や換気などの習慣を変化させていることによる影響があるかもしれない。

3 つめに社会経済要因を評価していないが、新築の戸建て住宅を購入する層として考えることができる。

4 つめに真菌の発生源は特定できていないことがあげられる。報告では外気、ペット、カーペット、湿損した建材等があげられる (40, 41)。新しい建材でも発生源となる可能性はあり (40)、本研究の比較的新しい住宅でも結露、カビの発生、かび臭、水漏れが報告されている。

5 つめに、真菌による健康障害のメカニズムはアレルギー、微生物由来有機化学物質 (MVOC)、炎症性物質の発生 (グルカン) (40) が考えられるが、本研究で明らかにすることはできない。

E. 結論

築年数の浅い住宅の室内のダニアレルゲンレベル、気中 *Aspergillus* と *Rhodotorula* 濃度は SBS 症状に有意に関連していた。SBS 対策にダニアレルゲンレベルや真菌濃度の減少を考慮すべきである。

参考文献

1. Burge PS. Sick building syndrome. *Occup Environ Med* 2004;61:185-90.
2. Engvall K, Norrby C, Norback D. Sick building syndrome in relation to building dampness in multi-family residential buildings in Stockholm. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:270-8.
3. Torii S. Sick house syndrome. *Nippon Rinsho* 2002;60 Suppl 1:621-7 (in Japanese).
4. Saijo Y, Kishi R, Sata F, et al. Symptoms in relation to chemicals and dampness in newly built dwellings. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:461-70.
5. Takeda M, Saijo Y, Yuasa M, Kanazawa A, Araki A, Kishi R. Relationship between sick building syndrome and indoor environmental factors in newly built Japanese dwellings. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2009;82:583-93.
6. Kishi R, Saijo Y, Kanazawa A, et

- al. Regional differences in residential environments and the association of dwellings and residential factors with the sick house syndrome: a nationwide cross-sectional questionnaire study in Japan. *Indoor Air* 2009.
7. Garrett MH, Rayment PR, Hooper MA, Abramson MJ, Hooper BM. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children. *Clin Exp Allergy* 1998;28:459-67.
8. Bemt L, Vries MP, Knapen L, et al. Influence of mattress characteristics on house dust mite allergen concentration. *Clin Exp Allergy* 2006;36:233-7.
9. Garrett MH, Hooper BM, Hooper MA. Indoor environmental factors associated with house-dust-mite allergen (Der p 1) levels in south-eastern Australian houses. *Allergy* 1998;53:1060-5.
10. Hirsch T, Range U, Walther KU, et al. Prevalence and determinants of house dust mite allergen in East German homes. *Clin Exp Allergy* 1998;28:956-64.
11. Cooley JD, Wong WC, Jumper CA, Straus DC. Correlation between the prevalence of certain fungi and sick building syndrome. *Occup Environ Med* 1998;55:579-84.
12. Ross MA, Curtis L, Scheff PA, et al. Association of asthma symptoms and severity with indoor bioaerosols. *Allergy* 2000;55:705-11.
13. Kim JL, Elfman L, Mi Y, Wieslander G, Smedje G, Norback D. Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools--associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. *Indoor Air* 2007;17:153-63.
14. Bornehag CG, Sundell J, Bonini S, et al. Dampness in buildings as a risk factor for health effects, EUROEXPO: a multidisciplinary review of the literature (1998-2000) on dampness and mite exposure in buildings and health effects. *Indoor Air* 2004;14:243-57.
15. Tupker RA, de Monchy JG, Coenraads PJ. House-dust mite hypersensitivity, eczema, and other nonpulmonary manifestations of allergy. *Allergy* 1998;53:92-6.
16. Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. Sick-building syndrome. *Lancet* 1997;349:1013-6.
17. Laumbach RJ, Kipen HM. Bioaerosols and sick building syndrome: particles, inflammation, and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:135-9.
18. Andersson K. Epidemiological approach to indoor air problems. *Indoor Air* 1998;8 (supple 4):32-9.
19. Mizoue T, Reijula K, Andersson K. Environmental tobacco smoke exposure and overtime work as risk factors for sick building syndrome in Japan. *Am J Epidemiol* 2001;154:803-8.
20. Takigawa T, Horike T, Ohashi Y, Kataoka H, Wang DH, Kira S. Were volatile organic compounds the inducing factors for subjective symptoms of employees working in newly constructed hospitals? *Environ Toxicol* 2004;19:280-90.
21. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356:1392-7.
22. Moscato G, Perfetti L, Galdi E, Pozzi V, Minoia C. Levels of house-dust-mite allergen in homes of nonallergic people in Pavia, Italy. *Allergy* 2000;55:873-8.
23. Nam HS, Siebers R, Lee SH, et al. House dust mite allergens in domestic

- homes in Cheonan, Korea. *Korean J Parasitol* 2008;46:187-9.
24. Trakultivakorn M, Krudtong S. House dust mite allergen levels in Chiang Mai homes. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22:1-6.
25. Sakashita M, Hirota T, Harada M, et al. Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;151:255-261.
26. Richardson G, Eick S, Jones R. How is the indoor environment related to asthma?: literature review. *J Adv Nurs* 2005;52:328-39.
27. Sakai K, Tsubouchi H, Mitani K. Airborne concentrations of fungal and indoor air pollutants in dwellings in Nagoya, Japan. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2003;50:1017-29 (in Japanese).
28. Takahashi T. Airborne fungal colony-forming units in outdoor and indoor environments in Yokohama, Japan. *Mycopathologia* 1997;139:23-33.
29. Schwab CJ, Straus DC. The roles of *Penicillium* and *Aspergillus* in sick building syndrome. *Adv Appl Microbiol* 2004;55:215-38.
30. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1429-38.
31. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:936-44.
32. Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Nermes M, et al. IgE, IgA, and IgG responses to common yeasts in atopic patients. *Allergy* 1998;53:506-12.
33. Greenberger PA. Mold-induced hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:219-23.
34. Lee T, Grinshpun SA, Martuzevicius D, et al. Relationship between indoor and outdoor bio-aerosols collected with a button inhalable aerosol sampler in urban homes. *Indoor Air* 2006;16:37-47.
35. Shelton BG, Kirkland KH, Flanders WD, Morris GK. Profiles of airborne fungi in buildings and outdoor environments in the United States. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:1743-53.
36. Osborne M, Reponen T, Adhikari A, et al. Specific fungal exposures, allergic sensitization, and rhinitis in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:450-7.
37. Niven R. The endotoxin paradigm: a note of caution. *Clin Exp Allergy* 2003;33:273-6.
38. Akiyama K. Fungal allergy -clinical aspect-. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2001;42:109-11 (in Japanese).
39. Bornehag CG, Sundell J, Sigsgaard T, Janson S. Potential self-selection bias in a nested case-control study on indoor environmental factors and their association with asthma and allergic symptoms among pre-school children. *Scand J Public Health* 2006;34:534-43.
40. Li DW, Yang CS. Fungal contamination as a major contributor to sick building syndrome. *Adv Appl Microbiol* 2004;55:31-112.
41. Ren P, Jankun TM, Belanger K, Bracken MB, Leaderer BP. The relation between fungal propagules in indoor air and home characteristics. *Allergy* 2001;56:419-24.