

た。

1) 角田による近赤外線光脳内酸素モニターを用いた解析[6]

角田[6]は、シックハウス症候群、化学物質過敏症を疑った症例に NIRS (near infrared spectroscopy 近赤外線脳内酸素モニター) を用いて脳内の血流状態を経時的に観察する手法を用いて、化学物質負荷試験や起立試験との組み合わせによる所見の検討や、また症例の投薬による症状改善と脳血流の変化の関連を探った。NIRS は、組織に近赤外線を照射し、反射した近赤外線の減衰を測定し、組織内の酸素化ヘモグロビンの変化を計測することにより、組織内の酸素状態として脳内の血流状態を経時的に観察するものである。

この研究の症例は、新築一戸建て家屋に転居した直後より、頭痛・吐き気・めまい・立ちくらみなどの神経系の症状を繰り返した男児で、有機リン系シロアリ駆除剤、揮発性有機化合物によるシックハウス症候群と判断された。シックハウス症候群とする所見は、化学物質吸入曝露により正常者では酸素化ヘモグロビン濃度の変化は見られないが、シックハウス症候群患者または化学物質過敏症患者では、酸素化ヘモグロビン濃度が変化（低下または上昇）するというものである。起立試験では、正常者は起立直後または座位直後に一過性に低下するものの、10 数秒で元に戻るのに対して、シックハウス症候群患者または化学物質過敏症患者では、起立後、酸素化ヘモグロビン濃度は低下したままになる。この男児は、化学物質吸入により、頭痛などの症状が出現し、スマトプリタン（5-HT 受容体選択的

作用性頭痛薬）投与により、酸素化ヘモグロビン濃度の変化が改善したとし、他に選択的セロトニン再取り込み阻害薬、ビタミン B6 でも NIRS 所見と症状の改善が見られたとしている。

この著者は 2001 年から 6 年間、シックハウス症候群または化学物質過敏症を疑った 65 症例に対し、NIRS を用いた化学物質吸入負荷試験と起立試験を行っており、その結果をこの論文で報告している。化学物質（ガス）吸入負荷試験では、シックハウス症候群及び化学物質過敏症疑い症例の多くが陽性所見を呈し（エタノール 44.4%、イソプロパノール 42.9%、キシレン 60.0%、トルエン 55.0%、ホルムアルデヒド 65.6%、2-エチル-1-ヘキサノール 87.5%）、症状が誘発されたとし、起立試験では、58%が陽性を示したと報告している。

2) 小川、他による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用性の検討[7]

小川、他[7]は今までシックハウス症候群の診断に補助的に用いられた滑動性追従眼球運動 (smooth pursuit eye movement, SPEM) と瞳孔検査について、WHO 欧州事務局及び米国環境保護庁が示した定義を参考に設定した診断基準で、シックハウス症候群と診断された患者と対照群に対して実施した。診断基準として 1. 新築に入居後やリフォーム後に症状が出現する、2. 当該建物を離れると症状が軽減する、3. 症状は眼、鼻、喉の痛みなどの粘膜刺激症状や頭痛が多い、4. 空気質調査を実施している場合には室内濃度指針値を参考に明らかな上昇がある、5. 空気質調査を実施していない

場合には、臭いなどの化学物質の存在を認め、かつ在室者の多数が症状を訴える、の項目を設定し診断した。患者群の人数は男性9名、女性13名、合計22名であり、対照群として年齢、性別を調整し問診によりシックハウス症候群様症状がない者合計66名（男性27名、女性39名）とした。SPEM検査については、0.3Hz及び0.5Hzの水平及び垂直眼球運動を15秒計測し、そのうち2.5周期を記録した眼球電位図からサッケード値としてSPEM中の階段状サッケードの混入率(%)を求め、サッケード値は2.5周期分の振幅に対する追従できなかった高さの占める割合とした。瞳孔検査については、測定項目を、暗室で15分間の暗順応の後、初期状態の瞳孔直径、光刺激後の瞳孔最小径、縮瞳率、瞳孔が最小になるまで要した時間、最大縮瞳地点から散瞳し63%まで回復するのに要した時間の5項目とした。その結果、シックハウス症候群患者群と対照群とで、SPEM検査で0.3Hz及び0.5Hzそれぞれの水平及び垂直方向のサッケード値に有意差が認められなかった。なおSPEM検査にはばらつきが大きいことも示されている。瞳孔検査に関しても、全ての検査項目について両群で有意差がなかったと報告した。なお、瞳孔検査に関してはVDT作業など眼精疲労をもたらす作業により影響されることも示された。

3) 吉田、他によるシックビル症候群の集団発生事例における瞳孔反応検査、視標追跡検査の検討[8]

吉田、他[8]は、金融業のオフィスに勤務している労働者が、新設した耐火金庫塗装工事終了後9日目に業務開始以後、集団で

頭痛、倦怠感、眼の刺激、咳などの体調不良を訴え、環境測定の結果（塗装工事終了後27日の時点で金庫内のトルエン濃度が室内濃度指針値の11倍、キシレン濃度が指針値の3倍、総揮発性有機化合物 total volatile organic compounds が指針値の18倍）から、シックビルディング症候群と診断された患者11名（男性2名、女性9名）について、血液生化学検査、肺機能検査、瞳孔反応検査、視標追跡検査を検討した。これらの検査に患者群で異常が見られず、特に瞳孔反応検査、視標追跡検査においては全員が正常範囲であったと報告している。

D. 考察

シックハウス症候群は現在のところ日本独自の概念であるためもあり、文献は多くなく、特に客観的診断法に関しては近年の論文は極めて少なく、今回記述した例のように限られていたものであった。

角田[6]は近赤外線脳内酸素モニターによる脳血流量の測定を、化学物質吸入負荷試験または起立試験と組み合わせる方法をシックハウス症候群の客観的診断法として有効としている。但し2001年から行った症例の、この方法における陽性率は吸入試験で、吸入物質により44~88%にとどまり、起立試験では58%であり、この方法が診断的価値を有するとは評価できない現状である。また血流の変化に関しても、血流の増加または減少を変化としており、健常者の変化なしとの比較となるため、病態メカニズムの面から言っても、まだ検討が必要な段階と考える。

小川、他[7]、吉田、他[8]の研究では、今までの有用とされてきた滑動性追従眼球運

動、瞳孔反応などの検査が、シックハウス症候群と対照群で有意な差がなかったとするものであり、これらの検査について更なる検討は必要であるものの、診断法としては、補助的検査にとどまるものなのかもしれない。

シックハウス症候群は日本独自の概念であるために、研究は日本で行われたものに限られるという問題がある。シックハウス症候群とオーバーラップが指摘される疾患として、化学物質過敏症がある。現時点でさえ化学物質過敏症についての文献を参考にすることも必要であろう。Hiller et al. [9] は、化学物質過敏症患者と対照群の比較に positron emission tomography (PET) を用いた研究を行い、5-HT_{1A} 受容体の脳の部位における結合能を、放射性物質でラベルされたリガンドである [¹¹C]WAY100 を静注し、脳の 10 部位における 5-HT_{1A} 受容体の結合能について PET を用いて評価を行い、5-HT_{1A} 受容体の脳の 10 部位における結合能について、患者群の小脳扁桃、前帯状皮質などにおける結合能が、対照群より有意に低下していることを画像的に示した。この研究についても診断的価値を有するとまでは評価できないが、このような化学物質過敏症患者を対象とした研究がシックハウス症候群の客観的診断法の開発の手がかりとなる可能性がある。

以上、現時点では、シックハウス症候群の客観的診断に資する手法に関するエビデンスは不十分である。

E. 結論

シックハウス症候群の客観的診断法に関して、近赤外線光脳内酸素モニターによる

脳血流量の測定を、化学物質吸入負荷試験または起立試験と組み合わせる方法が有効とする報告、滑動性追従眼球運動、瞳孔反応などの検査が有用とは言えない報告などがあるが、研究は十分ではなく、現時点ではシックハウス症候群の客観的診断法に資する手法に関するエビデンスは不十分である。

F. 参考文献

- [1]相澤好治 (2004) シックハウス症候群の総論. 生活と環境、4、9-13.
- [2]室内空気質健康影響委員会. 室内空気質と健康影響. 東京:ぎょうせい;2004. p. 4-18.
- [3]角田正史 (2006) 化学物質汚染と室内環境について 健康影響の視点から. ビルと環境、112、23-26.
- [4]坂部貢、清野正子 (2009) “ケミレス”環境医学—化学物質を削減した社会づくり シックハウス症候群—診断治療の最新動向. 医学のあゆみ、228、754-757.
- [5] Miki, T., Inoue, Y., Miyajima, E., Kudo, Y., Tsunoda, M., Kan, S., Sakabe, K. and Aizawa Y. (2010) Enhanced brain images in the limbic system by functional magnetic resonance imaging (fMRI) during chemical exposures to patients with multiple chemical sensitivities. The Kitasato Medical Journal, 40, 27-34.
- [6]角田和彦 (2010) 第 13 回活性アミンに関するワークショップ シックハウス症候群とセロトニン—NIRS(near infrared spectroscopy 近赤外線光脳内酸素モニター)を用いた解析. 分子精神医学、10、165-167.
- [7]小川真規、横沢册子、小川真規 (2010) 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. 日本職業・災害医学会
会誌、58, 65-69.

[8] 吉田辰夫、小川真規、後藤浩之、大下
歩、黒瀬直子、横沢册子、平田衛、圓藤陽
子 (2011) シックビル症候群患者の臨床所
見並びに環境測定結果について. 産業衛生
学雑誌、53, 25-32.

[9] Hillert, L., Jovanovic, H., Ahs, F. and
Savic, I. (2013) Women with multiple chemical
sensitivity have increased harm avoidance and
reduced 5-HT_{1A} receptor binding potential in
the anterior cingulate and amygdala. PloS
ONE, 8, e54781.

「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」

シックハウス症候群、化学物質とアレルギー疾患に関する文献的検討

研究分担者 高野 裕久 京都大学大学院工学研究科 教授

研究要旨

化学物質により発生する狭義のシックハウス症候群は、建物内環境における、化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や、頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症候群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除くとされている。一方、化学物質、特に建物内に存在する化学物質によると考えられる既存のアレルギー疾患の再燃、再燃や増悪は、臨床的にもしばしば経験される事象である。しかし、「明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。」という立場を取ると、アレルギー疾患患者や既往者における、アレルギー症状の再燃や増悪は、アレルギー疾患そのものによる症状であり、建物内の化学物質との関係の有無は問われない可能性が残る。換言すれば、「アレルギー疾患患者や既往者には、狭義のシックハウス症候群は起こりえない。」という考え方にもつながりうる。こうした背景から、化学物質、特に建物内に存在する化学物質とアレルギー疾患の関連、特にアレルギー疾患の再燃や増悪について、情報・知識を共有し、コンセンサスを得る必要があるものと考えられる。そこで、本年度は、シックハウス症候群とアレルギー疾患、化学物質とアレルギー疾患に関する研究論文を検索し、レビューすることとした。

本レビューに寄れば、ヒトを対象とした研究においても、実験的研究においても、化学物質が種々のアレルギー疾患を増悪しうる可能性が示されている。例えば、接着剤や塗料に用いられるホルムアルデヒド、プラスチック可塑剤であるフタル酸エステル類や合成樹脂、界面活性剤の原料となるアルキルフェノール類、溶剤類がアトピー性皮膚炎や気管支喘息の病態を悪化しうることで複数報告されている。また、その増悪メカニズムも細胞・分子レベルで示されつつある。

以上より、ある種の化学物質やいわゆる‘シックハウス’の状態は、アレルギー疾患を増悪しうると考えられる。また、少なくとも部分的には、その事象に内在する分子生物学的メカニズムも明らかにされつつある。今後、化学物質とアレルギーに関する研究を益々進めてゆくと共に、いわゆる‘シックハウス’におけるアレルギー疾患の再燃、増悪について、どのように考え、言及、診断するか、検討、討議し、コンセンサスを得る必要があるものと考えられる。

A. 研究目的

厚生労働科学研究（健康安全・危機管理対策総合研究事業）シックハウス症候群診療マニュアルによれば、シックハウス症候群の患者は4型に分類される。すなわち、1型は化学物質による中毒症状、2型は新・改築などで化学物質曝露の可能性が大きいもの（狭義のシックハウス症候群）、3型は化学物質曝露が考えにくく、心理・精神的関与が考えられるもの、4型はアレルギー疾患や他の疾患による症状である。また、次のような記載も存在する。「シックハウス症候群の概念は前述したように広範囲の病態を含むため、中毒、アレルギーなどの疾患以外で、微量の化学物質により発生する病態未解明の状態を、狭義のシックハウス症候群として扱うことを、2007年に厚生労働科学研究費補助金による合同研究班（秋山と相澤主任研究者）で合意した。化学物質により発生する狭義のシックハウス症候群は、建物内環境における、化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や、頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。」

一方、化学物質、特に建物内に存在する化学物質によると考えられる既存のアレルギー疾患の再発、再燃や増悪は、臨床的にもしばしば経験される事象である。しかし、「明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。」という立場を取ると、アレルギー疾患患者や既往者における、アレルギー症状の再燃や増悪は、アレルギー疾患そのものによる症状であり、建物内の化学物質との関係の有無は問われない可能性が残る。換言

すれば、「アレルギー疾患患者や既往者には、狭義のシックハウス症候群は起こりえない。」と言う考え方にもつながりうる。こういった背景から、化学物質、特に建物内に存在する化学物質とアレルギー疾患の関連、特にアレルギー疾患の再燃や増悪について、症例や研究等の情報・知識を共有し、コンセンサスを得る必要があるものと考えられる。そこで、本年度は、シックハウス症候群とアレルギー疾患、化学物質とアレルギー疾患に関する研究論文を検索し、レビューすることとした。

B. 研究方法

関連論文の検索において、邦文の文献検索は、医中誌 (<http://search.jamas.or.jp/index.php>) を用いた。シックハウスとアレルギーあるいはアトピー、シックスクールとアレルギーあるいはアトピーで検索したところ、該当論文は9件であった。

英文の文献検索は、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて、最近5年間の間に公表されている論文について行った。検索は、allergic disease chemical あるいは allergic diseases environment で検索を行い、キーワードにより検索された877件の論文のうち、抄録や本文から論文を抽出し、総説の参考文献、筆者らの研究グループの成果も含め、ヒトを対象とした研究の該当論文は、10件、実験的研究の該当論文は36件であった。なお、化学物質の中でも、治療薬に関する論文は、対象から外した。

C. 研究結果

a) ヒトを対象とした研究

表 1-1、1-2 に対象とした疾患と化学物質の一覧を示した。

水城ら〔1〕は、小学校の全面改修工事に伴い、学校に行くと頭痛、吐き気、皮疹が起り、学校を離れると改善傾向となる児童が認められたことを報告し、全校の 1-2 割に認められた症状が、転校による原因物質からの回避、転校した学校側の配慮およびグルタチオン製剤、抗アレルギー薬内服により徐々に症状が改善したことを示している。

小川ら〔2〕は、ホルムアルデヒドに対するアレルギー反応（蕁麻疹）を主症状としたシックハウス症候群について症例報告を行っている。35 歳女性が、新築マンションに入居後 10 ヶ月間に、足・頸部を中心とした膨疹が生じ、その後膨疹の頻度が増加し、口唇の腫脹や息苦しさといった呼吸器症状も出現するようになった。血液検査を行ったところ、総 IgE は高値を示し、ホルムアルデヒドに対する IgE 抗体価も上昇していた。ホルムアルデヒドでのパッチテストにおいても、陽性反応を示した。空気質調査ではホルムアルデヒドが比較的高濃度であったことを示している。

井上ら〔3〕は、シックハウス症候群とアレルギー性結膜疾患との関係、並びにアレルギー学的解析について報告している。シックビルディング症候群の定義のうち、眼粘膜刺激症状が特定の場所で出現する 12 例をシックハウス症候群とし、比較対象としてアレルギー性結膜疾患 49 例を検索した。シックハウス症候群では、アレルギー性結膜疾患よりも結膜病変が軽度で角膜病変が強い傾向があった。小児の全 2 例において、角結膜病変に加え輪部病変があった。

涙液中サイトカインでは IL-4 の濃度が対照よりも有意に高かった。従って、シックハウス症候群での眼病変には、アレルギーの機序が関与するものの、結膜と角膜病変の解離があり、通常のアレルギー性結膜疾患とは異なる可能性を示している。

池田ら〔4〕は、シックハウス症候群・化学物質過敏症の精査目的でアレルギー外来受診者について、検討を行った。76 名中 58 名が女性で、主訴は眼・鼻・咽頭の刺激症状の他、頭痛、眩暈、全身倦怠感、呼吸困難、発疹などの不定愁訴が多くみられた。検討した 66 名のうち 68%の患者で何らかの Radio Allergo Sorbent Test (RAST) -IgE 陽性であったが、ホルムアルデヒド IgE 検査を実施した 61 名のうち陽性例はなかった。また 65 名で鼻汁好酸球検査を施行し、陽性率は 34%であった。60 名で State Trait Anxiety Inventory (STAI) 問診票記入（不安の程度を評価）が行われ、不安段階別の割合をみると、不安特性の高い人が患者になりやすいのではなく、シックハウス症候群・化学物質過敏症の症状を呈することで不安度が増していることが分かった。受診した 70 名にアンケート調査を行い、返信の得られた 32 名うち 50%の患者がアレルギー疾患の既往を有していたことを示している。

富川ら〔5〕は、小児におけるシックハウス症候群の疫学調査を報告している。東京都港区内の公立小中学校 29 校（7014 人）と、新潟県中魚沼郡津南町の全公立小中学校 10 校（1142 人）の児童・生徒を対象とした。東京都におけるシックハウス症候群の疑い例は 1.7%、新潟県では 0.8%で有意差を認めた。東京都と新潟県において有訴率の差が認められたのは、住宅の形態、築年

数・リフォーム年数の差に起因することを示唆しており、また、有訴者におけるアレルギー疾患有病率は 70～95%と高率であったことを示している。

川内ら〔6〕は、学生や教員から刺激臭などの訴えがあった新築校舎におけるシックハウス症候群を明らかにするため、教室で講義を受けている学生 149 名と研究室を使用している教員 11 名へのアンケート調査を実施し、さらに、9 ヶ月間にわたり月 1 回、校舎内数ヶ所の空気をガスクロマトグラフ法と検知管法により測定し、シックハウス症候群と化学物質の関係について検討を行った。学生の 26.2%と教員の 36.4%が「ムカムカする」「頭痛」など体に異常を感じたことがあると回答し、アレルギー体質の者に訴えが多かった。また、校舎内の空気測定の結果、多くの化学物質が検出され、それらは経時的に低減していたが夏季の高温時には高くなる傾向が認められたことを報告している。

子安ら〔7〕は、シックハウス症候群の定義が同じ地域の対象者 1456 人を対象に、シックハウス症候群の診断及び治療に結びつくと考えられた特異的なライフスタイルの特徴と症状を捉えるために疫学的検討結果を報告している。調査対象をシックハウス症候群、疑い群、非シックハウス症候群の 3 群に分別し、因子分析を行った結果、不定愁訴、粘膜刺激症状、睡眠障害の 3 因子が抽出された。さらにシックハウス症候群の発症要因を解明するため重回帰分析の手法を用いて、性別、住居の築年数、睡眠時間、ストレスの有無、喫煙状況、建材、ヒーター、ペット、アレルギーの有無について分析を行なった結果、アレルギー疾患を

有しているものに最も関連が強く、次に睡眠時間が短く、ストレスを強く感じているものにシックハウス症候群の発症が多かった。また、住居の建材は症状発現に有意に影響していることが認められた。従って、シックハウス症候群の予防ならびに症状の改善のためには、規則正しい生活、ストレスの回避、アレルギー疾患の治療、環境原因因子を除去することが大切であることを示唆している。

吉野ら〔8〕は、シックスクール症候群が疑われた中学生 3 例を対象に、症状の発現経緯と経過、学校や自宅の室内空気中の化学物質濃度について調査を行った。その結果、それぞれ 3 名の生徒の症状は、新築校での高濃度の化学物質曝露による発症、シックハウス症候群とシックスクール症候群を併発し化学物質過敏症になった可能性、授業中に使用した薬品がトリガーとなり発症した可能性が示唆された。また、3 例ともにアレルギー体質が共通して認められ、アレルギー体質の子どもは化学物質に対しても敏感で、発症する危険性が高いことも推察している。

山川ら〔9〕は、ホルムアルデヒドによって、アトピー性皮膚炎が増悪する症例報告を行っている。アトピー性皮膚炎の既往歴の認められる 29 歳女性が、1995 年 10 月新築マンション購入、転居 2 ヶ月頃より全身の痒みを伴って、眼、顔が腫脹する症状が認められた。1996 年 10 月、初診時、顔面全体に浮腫性紅斑と掻破痕を、またほぼ全身に紅斑、苔癬化を認め、紅皮症状態であった。マンションから古い一戸建ての実家に移って治療したところ、皮疹は軽快し、その後、実家から自宅のマンションに戻る

と皮疹は急速に悪化するが、実家に戻ると数日で皮疹が軽快する、ということを反復した。マンションを検査したところ、台所と下駄箱ではホルムアルデヒドが検出されたことを示している。

Bertelsen ら [10] は、歯磨き粉、マウスウォッシュ、デオドラント、石鹸等に含まれている抗菌作用を有する triclosan によるアレルギー感作への影響を検討した。ノルウェーの 10 歳の子供を対象とし、鼻炎を罹患している患者の尿中 triclosan 濃度と、吸入アレルギーに対する皮膚プリックテストの陽性反応や、IgE 抗体量に相関が認められ、triclosan がアレルギー感作を引き起こす可能性を報告している。

Shu ら [11] は、フローリングの可塑剤として使用されている polyvinylchloride と子供の気管支喘息について検討したところ、1～5 歳の幼児の家庭に、polyvinylchloride を含むフローリングがあった場合、その 10 年後、気管支喘息を罹患している子供が多いことを示している。しかも、子供部屋よりも、両親の部屋が polyvinylchloride を含むフローリングである方が、気管支喘息との相関がよいことから、妊娠中の polyvinylchloride 曝露が子供に気管支喘息を引き起こす可能性を示唆している。

Takigawa ら [12] は、新築（築 6 年以下）単身住宅のリビングにおける aldehydes、volatile organic compounds の濃度とシックビルディング症候群症状を調査した。その結果、集団のおおよそ 12-14% にシックビルディング症候群が認められ、また、シックビルディング症候群症状と化学物質（aldehydes と aliphatic hydrocarbon）の

濃度には相関が認められたことを報告している。

Jia ら [13] は、trichloroethylene によって誘導される過敏性皮膚炎患者、trichloroethylene に曝露される労働者、および健常人における血清中の IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 量について、検討を行った。その結果、trichloroethylene に感受性が高く、皮膚炎を罹患している患者において、血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α の上昇が認められたことから、これらサイトカインと trichloroethylene が引き起こす皮膚炎と関連が認められることを示している。

D'Erme ら [14] は、dimethyl fumarate に関する症例報告を行った。37 歳の女性が新しい靴を購入し、着用したところ、熱、頭痛、悪寒を伴う発疹が足に確認された。dimethyl fumarate のパッチテストにおいて、陽性反応が認められたことから、靴由来の dimethyl fumarate が、接触性皮膚炎を引き起こしている可能性が示唆された。

Savage ら [15] は、6-18 歳の子供の尿中 bisphenol A、triclosan、benzophenone-3、propyl, methyl, butyl, ethyl parabens の濃度とアレルギーに対する血清中 IgE 濃度の関係を調査したところ、吸入アレルギーによる感作は、尿中 triclosan と propyl, butyl parabens の上昇と相関が認められた。食物アレルギーによる感作は、男児における尿中 triclosan 濃度と相関が認められたことから、triclosan と paraben は、アレルギー疾患に影響を及ぼすことを示している。

Hashemi ら [16] は、美容院に勤務する女性を対象に、呼吸器症状を調査したとこ

ろ、咳、息切れ、喘鳴、痰などの呼吸器症状が認められ、努力肺活量、最大呼気中間流量、最大呼気流量などの肺機能検査は低い値を示した。従って、bleaching powder や hair spray に含まれる化学物質が呼吸器に影響を与える可能性を示している。

Grandjean ら [17] は、子供を対象とし、授乳期間と気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の関連について、調査を行った。7 歳の子供の血清中総 IgE 量は、血清中 polychlorinated biphenyls や授乳期間と相関を示した。Phleum pratense (植物) に対する IgE 量の上昇は、授乳期間とは正の相関を示したが、出生前の methylmercury 曝露とは負の相関を示した。また、アトピー性皮膚炎を罹患している子供は、出生前の polychlorinated biphenyls 曝露が少ない結果が得られたが、気管支喘息やアトピー性皮膚炎の既往歴と授乳期間には、相関がなかった。従って、一部の指標では、授乳期間中の化学物質等の曝露が、アレルギー疾患に関与している可能性を示した。

Helmig ら [18] は、繊維化や炎症を伴う肺疾患を有する患者と健常人の白血球における CYP2E1 発現を検討し、asbestos、silica、organic dust、chemical irritating particle と CYP2E1 遺伝子との関連を調査した。その結果、繊維化、炎症を伴う肺疾患を有する患者は、CYP2E1 の減少が認められ、さらに、asbestos、organic dust、chemical irritating particle の曝露もまた、CYP2E1 の減少と相関が認められた。

Ikeda ら [19] は、ホルムアルデヒドや揮発性有機化合物に曝露された作業者に対して、シックハウス症候群の自覚症状について検討した。作業場の室内空気のホルム

アルデヒド、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレンの環境濃度を測定し、さらに、個人の特性と 10 種の臓器症状(目、鼻、咽頭、皮膚などへの症状)の質問項目を含めた質問票を用いて、化学物質の濃度と臓器症状について解析した。男女では、それぞれ 7 種、2 種の臓器症状の発症率が非曝露群より有意に高かった。化学物質曝露は 4 種の臓器症状と正の関係があった。アレルギー、ストレス、喫煙、不快な空気はすべての臓器症状と有意な正の相関があったことを示している。

b) 実験的研究

アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、気管支喘息などの疾患を増加、増悪する可能性がある化学物質としてプラスチック可塑剤であるフタル酸エステル類や合成樹脂、界面活性剤の原料となるアルキルフェノール類、溶剤類が挙げられた(表 2)。中でも、化学物質が上皮由来 Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) に及ぼす影響に関する論文が複数認められた。TSLP は、胸腺細胞の培養上清より同定されたサイトカインで、B 細胞や CD11c 陽生樹状細胞の活性化を介して Th2 細胞遊走性ケモカインの発現を誘導したり、ナイーブ CD4 陽生 T 細胞に作用して Th2 細胞への分化を促したりすることから、気管支喘息やアトピー性皮膚炎の発症機序において注目されている。Bleck ら [20] は、健常人から採取した気道上皮細胞や培養ヒト気道上皮細胞 (16HBE14o-) に、diesel exhaust particle (DEP) を曝露し、気道上皮細胞と樹状細胞を共培養した後、樹状細胞を単離し、T 細胞と共培養したところ、Th2 細胞が誘導されることを

見出している。また、その生体応答には、気道上皮細胞における酸化的ストレスや樹状細胞における Jagged-1 および OX40 リガンドの発現増加が関与することを見出している。さらに、この他にも、TSLP の活性を上昇させる化学物質として、alkylphenols 4-nonylphenol、4-tert-octylphenol、4-tert-butylphenol [21]、fatty acid [22]、xylene [23]、dibutyl phthalate [24]、[25]、12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate [26]、diisonoyl phthalate [27]、cigarette smoke extract [28] が挙げられている。

プラスチック可塑剤であるフタル酸エステル類については、4 件の報告が認められた。diisononyl phthalate と di-(2-ethylhexyl) phthalate については、アトピー性皮膚炎の増悪効果に関する検討がなされている。Sadakane ら [29] は、ダニアレルゲンをマウス耳介に皮下投与し、さらに、既報告より得られた最大無毒性量より低い濃度の diisononyl phthalate あるいは di-(2-ethylhexyl) phthalate を経口投与したところ、マウス耳介に好酸球浸潤、マウス細胞の脱顆粒、IL-13 や macrophage inflammatory protein-1 などのサイトカインの産生が確認されることを示している。この他にも、Guo ら [30] は、di-(2-ethylhexyl) phthalate が ovalbumin (OVA) による気管支喘息を増悪すること、Ito ら [31] は、di-(2-ethylhexyl) phthalate をマウス末梢血由来の樹状細胞に曝露すると、樹状細胞の分化、成熟が阻害されることを示す一方、代謝物である mono-(2-ethylhexyl) phthalate は、影響は認められないことを報告している。Koike

ら [32] は、di-(2-ethylhexyl) phthalate が、マウス骨髄由来樹状細胞の分化、成熟に影響を与えることを示している。一方、脾細胞に曝露すると、T 細胞の活性化並びに IL-4 の産生が確認されることから、di-(2-ethylhexyl) phthalate が、アレルギー疾患を増悪する可能性を示唆している。

界面活性剤や合成樹脂の原料とされるアルキルフェノール類に関する研究は、3 件認められた。Sadakne ら [21] は、alkylphenols 4-nonylphenol、4-tert-octylphenol、4-tert-butylphenol の腹腔内投与が、マウス耳介に皮下投与したダニアレルゲンによるアトピー性皮膚炎を増悪することを示している。また、IL-4 や TSLP といった Th2 サイトカインの産生が認められることから、Th2 型の免疫応答を介してアレルギー反応を増強する可能性を示唆している。Kennedy ら [33] は、4-tert-octylphenol が IgE を介したマスト細胞の脱顆粒を増強することを示している。Hung ら [34] は、ヒトより単離・培養したミエロイド系樹状細胞に、nonylphenol、4-octylphenol を曝露すると、エストロゲンレセプター、MKK3/6-p38 MAPK シグナル、ヒストン修飾を介した TNF- α の誘導が確認されることを示している。さらに、nonylphenol を曝露したミエロイド系樹状細胞と T 細胞を共培養したところ、IL-13 の産生が確認され、nonylphenol、4-octylphenol は、ミエロイド系樹状細胞に作用し、続いて、T 細胞のサイトカイン産生にも影響を及ぼすことを示唆している。

有機塩素系溶剤である trichloroethylene に関する研究は、2 件認められた。Kobayashi ら [35] は、

trichloroethylene の飲水投与によって、active systemic anaphylaxis 反応の誘導、脾細胞増殖、OVA 特異的 IgE 抗体の誘導が確認されることを報告している。また、Jia ら [13] は、human keratinocyte cell line (HaCaT) において、trichloroethylene の代謝物である trichloroethanol が、IL-1 α と IL-6 の産生を上昇させ、しかも、IL-6 の産生は、NF- κ B を介して行われることを報告している。従って、trichloroethylene およびその代謝物がアレルギー疾患を増悪する可能性が示唆されている。

歯磨き粉、マウスウオッシュ、デオドラント、石鹸等に含まれている抗菌作用を有する triclosan については、2件認められ、相反する結果が得られている。Palmer ら [36] は、rat basophilic leukemia cells を用いて、triclosan が、細胞の脱顆粒に及ぼす影響について検討した。その結果、DNP-BSA による抗原刺激、IgE レセプターへの刺激、カルシウムイオノフォアの刺激による脱顆粒は、何れも triclosan によって抑制されることを示したことから、アトピー性皮膚炎の抑制に triclosan が有用である可能性を示している。一方、Anderson ら [37] は、マウスの耳介に triclosan を塗布したところ、OVA による気管支喘息症状が増悪することを示している。triclosan のアレルギー疾患への影響は、今後、更なる研究が必要と考えられる。

ポリウレタン原料として使用される toluene 2,4-diisocyanate については、1件報告が認められた。Anderson ら [38] は、toluene 2,4-diisocyanate を耳介塗布したマウスの耳下腺リンパ節より RNA を抽出したところ、micro RNA の発現変動が認めら

れることを報告しており、toluene 2,4-diisocyanate による感作に micro RNA が関与している可能性を示している。

塗料や接着剤などに使用される acetaldehyde について、1件の報告が認められた。Kawano ら [39] は、acetaldehyde 単独鼻腔内投与されたマウスでは、影響は認められなかったが、腹腔内ダニアレルゲン投与と鼻腔内 acetaldehyde 投与の併用によって、気道過敏と気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加が認められることを報告している。また、血清中の総 IgE 量およびダニアレルゲン特異的 IgE 量については、ダニアレルゲン単独群、ダニアレルゲンおよび acetaldehyde の併用群ともに、その値の上昇が認められたが、両群で差は認められなかった。しかし、気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン IL-5 と GM-CSF の濃度は、ダニアレルゲンおよび acetaldehyde の併用によって有意に上昇したことから、acetaldehyde が気管支喘息の増悪に関与することが示されている。

樹脂の原料に使用される bisphenol A について、1件の報告が認められた。Nakajima ら [40] は、妊娠前より母体マウスに bisphenol A を飲水投与し、出生した新生仔を bisphenol A 投与母体マウスあるいは、未処置の母体マウスのもと、授乳させた。その新生仔に OVA を投与し、気道過敏と気管支肺胞洗浄液中の好酸球の定量を行った。その結果、子宮内および授乳を介して bisphenol A に曝露された仔、子宮内のみ bisphenol A に曝露された仔ともに、気道炎症が認められたが、授乳を介してのみ曝露された仔は、影響は認められなかった。従って、胎仔期の bisphenol A 曝露が新生

仔の気管支喘息に影響を及ぼす可能性を示している。

臭素系難燃剤について 1 件の報告が認められている。Koike ら [41] は、pentabromodiphenyl ether mixture、octabromodiphenyl ether mixture、decabromodiphenyl ether mixture、hexabromocyclododecane、tetrabromobisphenol A をマウス脾細胞や、骨髄由来樹状細胞に曝露したところ、各臭素系難燃剤は、脾細胞における CD86、MHC Class II、IL-4 発現を増加させ、また、pentabromodiphenyl ether mixture、hexabromocyclododecane、tetrabromobisphenol A は、脾細胞の TCR 陽性細胞率を増加させた。骨髄由来樹状細胞については、pentabromodiphenyl ether mixture、octabromodiphenyl ether mixture、decabromodiphenyl ether mixture、hexabromocyclododecane が DEC205 の発現を増加させ、hexabromocyclododecane は、MHC class II、CD80、CD86、CD11c の発現を上昇させた。従って、これら臭素系難燃剤は、免疫、アレルギー反応を増悪する可能性を示唆している。

有機ゴム添加剤である diphenylthiourea について、1 件の報告が認められた。Samuelsson ら [42] は、diphenylthiourea が皮膚に存在する CYP によって代謝されることで、アレルギー反応を引き起こす可能性を示している。

D. 結論

今回のレビュー結果から、ある種の化学物質やいわゆる‘シックハウス’の状態は、アレルギー疾患を増悪しうると考えられる。

また、一部では、その事象に内在する分子生物学的メカニズムも明らかにされつつある。今後、化学物質とアレルギーに関する研究を益々進めてゆくと共に、いわゆる‘シックハウス’におけるアレルギー疾患の再燃、増悪について、どのように考え、言及、診断するか、検討、討議し、コンセンサスを得る必要があるものと考えられる。

E. 参考文献

- [1] 水城まさみ, シックハウス症候群の子供について, アレルギーの臨床, 2012; 32 (2), 157-161.
- [2] 小川 真規, 西中川 秀太, 横沢 冊子, 後藤 浩之, 川本 俊弘, 圓藤 陽子, ホルムアルデヒドへのアレルギーを主症状としたシックハウス症候群の 1 例, 産業衛生学雑誌, 2008; 50 (3), 83-85.
- [3] 井上 浩利, 門之園 一明, 内尾 英一, シックハウス症候群の眼症状の臨床的・アレルギー学的解析, 臨床眼科, 2008; 62 (5), 719-722.
- [4] 池田 浩己, 竹田 浩子, 富岡 公子, 榎本 雅夫, 山下 敏夫, アレルギー外来におけるシックハウス症候群・化学物質過敏症の経験, 耳鼻咽喉科免疫アレルギー, 2007; 25 (2) 239-240.
- [5] 富川 盛光, 勝沼 俊雄, 柴田 淳, 衛藤 義勝, 学童期におけるシックハウス症候群実態解明の試み, 日本小児科学会雑誌, 2005; 109 (5) 638-643.
- [6] 川内 ツルキ, 後東 美代子, 鈴木 泰夫, 西山 敬太郎, 新築校舎におけ

- るシックハウス症候群に関する研究, 四国公衆衛生学会雑誌, 2005; 50 (1) 109-114.
- [7] 子安 ゆうこ, 津村 智恵子, 神田 晃, 川口 毅, 酒井 菜穂, 今井 孝成, 小田島 安平, シックハウス症候群の疫学調査, 昭和医学会雑誌, 2004; 64 (3) 301-309.
- [8] 吉野 博, 高田 美紀, 瀧澤 のりえ, 角田 和彦, 北條 祥子, 石川 哲, 学校における室内環境と児童・生徒の健康に関する調査研究, シックスクール症候群が疑われる生徒の症例調査, 臨床環境医学, 2004; 13 (1) 35-50.
- [9] 山川 有子, 相原 道子, 林 正幸, 池澤 善郎, アトピー性皮膚炎の悪化をきたしたシックハウス症候群の1例, 皮膚科の臨床, 2000; 42 (12) 1903-1906.
- [10] Bertelsen RJ, Longnecker MP, Løvik M, Calafat AM, Carlsen KH, London SJ, Lødrup Carlsen KC. Triclosan exposure and allergic sensitization in Norwegian children. *Allergy*. 2013;68 (1) :84-91. doi: 10.1111/all.12058.
- [11] Shu H, Jönsson BA, Larsson M, Nånberg E, Bornehag CG. PVC flooring at home and development of asthma among young children in Sweden, a 10-year follow-up. *Indoor Air*. 2013. doi: 10.1111/ina.12074.
- [12] Takigawa T, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, Yoshimura T, Chikara H, Kishi R. A longitudinal study of aldehydes and volatile organic compounds associated with subjective symptoms related to sick building syndrome in new dwellings in Japan. *Sci Total Environ*. 2012; 417-418:61-67. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.12.060.
- [13] Jia Q, Zang D, Yi J, Dong H, Niu Y, Zhai Q, Teng Y, Bin P, Zhou W, Huang X, Li H, Zheng Y, Dai Y. Cytokine expression in trichloroethylene-induced hypersensitivity dermatitis: an in vivo and in vitro study. *Toxicol Lett*. 2012; 215 (1) :31-39. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.018.
- [14] D'Erme AM, Bassi A, Lotti T, Gola M. Dimethyl fumarate contact dermatitis of the foot: an increasingly widespread disease. *Int J Dermatol*. 2012; 51 (1) :42-45. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04916.x.
- [15] Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130 (2) :453-460. e7. doi:

- 10.1016/j.jaci.2012.05.006.
- [16] Hashemi N, Boskabady MH, Nazari A. Occupational exposures and obstructive lung disease: a case-control study in hairdressers. *Respir Care*. 2010; 55 (7) :895-900.
- [17] Grandjean P, Poulsen LK, Heilmann C, Steuerwald U, Weihe P. Allergy and sensitization during childhood associated with prenatal and lactational exposure to marine pollutants. *Environ Health Perspect*. 2010; 118 (10) :1429-1433. doi: 10.1289/ehp.1002289.
- [18] Helmig S, Döhrel J, Schneider J. Decreased Cyp2E1 mRNA expression in human leucocytes in patients with fibrotic and inflammatory lung diseases. *Int J Mol Med*. 2010; 26 (1) :143-149.
- [19] Ikeda M, Hosoi K, Miyajima E, Kudo Y, Miki T, Satoh T, Aizawa Y. Symptoms of workers exposed to formaldehyde and volatile organic compounds in workplaces. *The Kitasato Medical Journal*. 2008; 38 (2) , 98-106.
- [20] Bleck B, Tse DB, Gordon T, Ahsan MR, Reibman J. Diesel exhaust particle-treated human bronchial epithelial cells upregulate Jagged-1 and OX40 ligand in myeloid dendritic cells via thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol*. 2010; 185 (11) :6636-6645. doi: 10.4049/jimmunol.1000719.
- [21] Sadakane K, Ichinose T, Takano H, Yanagisawa R, Koike E, Inoue KI. The alkylphenols 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol and 4-tert-butylphenol aggravate atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *J Appl Toxicol*. 2013. doi: 10.1002/jat.2911.
- [22] Yamashita S, Segawa R, Satou N, Hiratsuka M, Leonard WJ, Hirasawa N. Induction of thymic stromal lymphopoietin production by nonanoic acid and exacerbation of allergic inflammation in mice. *Allergol Int*. 2013; 62 (4) : 463-471. doi: 10.2332/allergolint.13-0A-0552.
- [23] Satou N, Ishihara K, Hiratsuka M, Tanaka H, Endo Y, Saito S, Iwakura Y, Leonard WJ, Hirasawa N. Induction of thymic stromal lymphopoietin production by xylene and exacerbation of picryl chloride-induced allergic inflammation in mice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 157 (2) :194-201. doi: 10.1159/000327545.
- [24] Shigeno T, Katakuse M, Fujita T, Mukoyama Y, Watanabe H. Phthalate ester-induced thymic stromal lymphopoietin mediates allergic

- dermatitis in mice. *Immunology*. 2009; 128 (1 Suppl) :e849-e857. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03094.x.
- [25] Larson RP, Zimmerli SC, Comeau MR, Itano A, Omori M, Iseki M, Hauser C, Ziegler SF. Dibutyl phthalate-induced thymic stromal lymphopoietin is required for Th2 contact hypersensitivity responses. *J Immunol*. 2010; 184 (6) :2974-2984. doi: 10.4049/jimmunol.0803478.
- [26] Hirasawa N, Ohsawa Y, Ishihara K, Seyama T, Hong J, Ohuchi K. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: establishment of a modified allergic dermatitis model in mouse ear lobes by application of 12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetate: putative involvement of thymic stromal lymphopoietin and roles of histamine. *J Pharmacol Sci*. 2009; 110 (3) :245-250.
- [27] Koike E, Yanagisawa R, Sadakane K, Inoue K, Ichinose T, Takano H. Effects of diisononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunologic responses in vitro. *Environ Health Perspect*. 2010; 118 (4) :472-478. doi: 10.1289/ehp.0901255.
- [28] Smelter DF, Sathish V, Thompson MA, Pabelick CM, Vassallo R, Prakash YS. Thymic stromal lymphopoietin in cigarette smoke-exposed human airway smooth muscle. *J Immunol*. 2010; 185 (5) :3035-3040. doi: 10.4049/jimmunol.1000252.
- [29] Sadakane K, Ichinose T, Takano H, Yanagisawa R, Koike E. Effects of oral administration of di-(2-ethylhexyl) and diisononyl phthalates on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014; 36 (1) :61-69. doi:10.3109/08923973.2013.866678.
- [30] Guo J, Han B, Qin L, Li B, You H, Yang J, Liu D, Wei C, Nanberg E, Bornehag CG, Yang X. Pulmonary toxicity and adjuvant effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate in ovalbumin-immunized BALB/c mice. *PLoS One*. 2012; 7 (6) :e39008. doi: 10.1371/journal.pone.0039008.
- [31] Ito T, Inoue K, Nishimura N, Takano H. Phthalate esters modulate the differentiation and maturation of mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells. *J Appl Toxicol*. 2012; 32 (2) :142-148. doi: 10.1002/jat.1652.
- [32] Koike E, Inoue K, Yanagisawa R, Takano H. Di-(2-ethylhexyl)

- phthalate affects immune cells from atopic prone mice in vitro. *Toxicology*. 2009 ;259 (1-2) :54-60. doi: 10.1016/j.tox.2009.02.002.
- [33] Kennedy RH, Pelletier JH, Tupper EJ, Hutchinson LM, Gosse JA. Estrogen mimetic 4-tert-octylphenol enhances IgE-mediated degranulation of RBL-2H3 mast cells. *J Toxicol Environ Health A*. 2012; 75 (24) :1451-1455. doi: 10.1080/15287394.2012.722184.
- [34] Hung CH, Yang SN, Kuo PL, Chu YT, Chang HW, Wei WJ, Huang SK, Jong YJ. Modulation of cytokine expression in human myeloid dendritic cells by environmental endocrine-disrupting chemicals involves epigenetic regulation. *Environ Health Perspect*. 2010; 118 (1) :67-72. doi: 10.1289/ehp.0901011.
- [35] Kobayashi R, Ikemoto T, Seo M, Satoh M, Inagaki N, Nagai H, Nagase H. Enhancement of immediate allergic reactions by trichloroethylene ingestion via drinking water in mice. *J Toxicol Sci*. 2010; 35 (5) :699-707. doi: 10.2131/jts.35.699.
- [36] Palmer RK, Hutchinson LM, Burpee BT, Tupper EJ, Pelletier JH, Kormendy Z, Hopke AR, Malay ET, Evans BL, Velez A, Gosse JA. Antibacterial agent triclosan suppresses RBL-2H3 mast cell function. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012; 258 (1) :99-108. doi: 10.1016/j.taap.2011.10.012.
- [37] Anderson SE, Franko J, Kashon ML, Anderson KL, Hubbs AF, Lukomska E, Meade BJ. Exposure to triclosan augments the allergic response to ovalbumin in a mouse model of asthma. *Toxicol Sci*. 2013; 132 (1) :96-106. doi: 10.1093/toxsci/kfs328.
- [38] Anderson SE, Beezhold K, Lukomska E, Richardson J, Long C, Anderson K, Franko J, Meade BJ, Beezhold DH. Expression kinetics of miRNA involved in dermal toluene 2,4-diisocyanate sensitization. *J Immunotoxicol*. 2013; 1-10. doi:10.3109/1547691X.2013.835891.
- [39] Kawano T, Matsuse H, Fukahori S, Tsuchida T, Nishino T, Fukushima C, Kohno S. Acetaldehyde at a low concentration synergistically exacerbates allergic airway inflammation as an endocrine-disrupting chemical and as a volatile organic compound. *Respiration*. 2012; 84 (2) :135-141. doi: 10.1159/000337112.
- [40] Nakajima Y, Goldblum RM, Midoro-Horiuti T. Fetal exposure to bisphenol A as a risk factor for

- the development of childhood asthma: an animal model study. *Environ Health*. 2012; 11:8. doi: 10.1186/1476-069X-11-8.
- [41] Koike E, Yanagisawa R, Takigami H, Takano H. Brominated flame retardants stimulate mouse immune cells in vitro. *J Appl Toxicol*. 2013; 33 (12) :1451-9. doi: 10.1002/jat.2809.
- [42] Samuelsson K, Bergström MA, Jonsson CA, Westman G, Karlberg AT. Diphenylthiourea, a common rubber chemical, is bioactivated to potent skin sensitizers. *Chem Res Toxicol*. 2011; 24 (1) :35-44. doi: 10.1021/tx100241z.

表 1-1 化学物質の曝露影響に関するヒトを対象とした研究（邦文）

出版年	著者	対象	対象とした疾患	アレルゲン	化学物質
2012	水城	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2008	小川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	ホルムアルデヒド
2008	井上ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2007	池田ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2005	富川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2005	川内ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2004	子安ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2004	吉野ら	ヒト	シックスクール症候群	-	-
2000	山川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	ホルムアルデヒド

表 1-2 化学物質の曝露影響に関するヒトを対象とした研究（英文）

出版年	著者	対象	対象とした疾患	アレルゲン	化学物質
2013	Bertelsen et al.	ヒト	鼻炎	吸入アレルゲン	triclosan
2013	Shu et al.	ヒト	気管支喘息	-	polyvinylchloride
2012	Takigawa et al.	ヒト	シックビルディング	-	aldehydes, volatile organic compounds
2012	Jia et al.	ヒト	過敏性皮膚炎	-	trichloroethylene
2012	D'Erme et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	dimethyl fumarate
2012	Savage et al.	ヒト	アレルギー疾患	吸入アレルゲン、 食物アレルゲン	triclosan, parabens
2010	Hashemi et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	bleaching powder, hair spray
2010	Grandjean et al.	ヒト	気管支喘息、アトピー性皮膚炎	-	polychlorinated biphenyls, methylmercury
2010	Helmig et al.	ヒト	繊維化、炎症を伴う肺疾患	-	asbestos, silica, organic dust, chemical irritating particle
2008	Ikeda et al.	ヒト	シックハウス症候群	-	formaldehyde, volatile organic compounds

表 2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2014	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	di-(2-ethylhexyl), diisononyl phthalates
2013	Yamashita et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	OVA/PICL	fatty acid
2013	Anderson et al.	mouse	接触性皮膚炎	-	toluene 2,4-diisocyanate
2013	Anderson et al.	mouse	-	-	dimethyl carbonate
2013	Anderson et al.	mouse	気管支喘息	OVA	triclosan
2013	Givi et al.	mouse bone-marrow-derived mast cells	COPD	-	cigarette smoke medium
2013	Koike et al.	mouse splenocytes, bone marrow-derived dendritic cells	アレルギー疾患	—	pentabromodiphenyl ether mixture、 octabromodiphenyl ether mixture、 decabromodiphenyl ether mixture、 hexabromocyclododecane, tetrabromobisphenol A
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	organic chemical components of diesel exhaust particles
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	alkylphenols 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol, 4-tert-butylphenol
2012	Franko et al.	mouse	気管支喘息	-	furfuryl alcohol
2012	Guo et al.	mouse	気管支喘息	OVA	di-(2-ethylhexyl) phthalate
2012	Ito et al.	mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells	—	—	di-(2-ethylhexyl) phthalate, mono-(2-ethylhexyl) phthalate
2012	Jia et al.	human keratinocyte cell line (HaCaT).	皮膚炎	-	trichloroethylene とその代謝物
2012	Kawano et al.	mouse	気管支喘息	Df	acetaldehyde
2012	Kennedy et al.	rat cell line derived from basophilic leukemia cells (RBL-2H3)	-	?	4-tert-octylphenol