

表 5 SBS 症状の有無と狭義の SHS 診断基準該当経験の有無

	狭義の SHS 該当経験あり	狭義の SHS 該当経験なし	合計
SBS 症状あり	13 (33.3%)	26 (66.7%)	188(100%)
SBS 症状なし	14 (7.4%)	174(92.6%)	39(100%)
合計	27	200	

P < 0.001 by  $\chi^2$  test

表 6 症状スコアと狭義のSHSに該当する経験の有無

症状スコア	狭義のSHS n (%)	
	経験なし	経験あり
0	174 (92.6)	14 (7.4)
1	17 (77.3)	5 (22.7)
2	5 (71.4)	2 (28.6)
3	2 (33.3)	4 (66.7)
4	1 (50.0)	1 (50.0)
5	0 (0.0)	1 (100.0)
8	1 (100.0)	0 (0.0)
合計	200 (88.1)	27 (11.9)

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理対策総合研究事業）  
研究報告書

「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及び症例の考察

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

化学物質曝露により発症する狭義のシックハウス症候群は、建物内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あり、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定義されている。一方、化学物質、例えば、建物内における化学物質曝露が、既存のアレルギー疾患の再発、再燃や増悪と関係しうることは、臨床的にもしばしば経験される。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。こうした背景から、昨年につき、化学物質曝露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ため、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、さらなるレビューを実践した。また、実際のアレルギー疾患、シックハウス症候群の症例についても考察を加えた。

文献的検討によれば、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、phthalate、triclosan、trichloroethylene 等がアレルギー疾患の病態を悪化しうるということが報告されている。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。

症例の考察によれば、主訴をいかなる症状ととらえるかにより、また、特に経過の長い症例においては、発症後の時間経過や時期によっても、狭義のシックハウス症候群とアレルギーの悪化を厳密に判別することが難しい場合があることも示唆された。また、狭義のシックハウス症候群とアレルギー疾患の悪化は共存しうることも想定された。一方、職場における揮発性有機化合物の使用と曝露に起因するシックハウス症候群症例が存在する可能性も示された。

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。少なくとも部分的には、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、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。特に、アレルギー疾患に関連する症状の悪化をシックハウス症候群や、いわゆる‘シックハウス’状態と関連付けて考えることにより、シックハウス症候群を早期に診断できる可能性があることは、非常に重要な点と考えられる。一方、職場における揮発性有機化合物の使用と曝露に起因するシックハウス症候群に対する考え方についても、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、昨年度に引き続き、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新たな研究論文を検索し、文献的検討を実施した。さらに、実際のアレルギー疾患、シックハウス症候群の症例についても考察を加えた。

## B. 研究方法

関連論文の検索方法としては、邦文の文献は、医中誌 (<http://search.jamas.or.jp/index.php>) を用いて、最近1年間の間に公表されている論文について行った。「シックハウス、アレルギー」、「シックハウス、アトピー」、「シックスクール、アレルギー」、「シックスクール、アトピー」のキーワードで検索したところ、適当な論文は認められなかった。

英文の文献検索は、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて、最近1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」、「allergic diseases, environment」で検索を行い、キーワードにより検索された383件の論文のうち、抄録や本文から、化学物質とアレルギー疾患の発症・病態や免疫応答に関する論文を抽出した。その内訳は、ヒトを対象とした研究論文が12件、実験的研究論文が5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。

症例の考察については、分担者が担当する R クリニック、シックハウス外来の受診者を対象に行った。

## C. 研究結果

### a) ヒトを対象とした研究

昨年につき、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。

Chae ら[1]は、韓国に居住する 6~7 歳の子供を対象として、室内環境が喘息や喘鳴性疾患に及ぼす影響について調査した。3810 人の子の保護者が参加した。オッズ比によると、両親のアレルギー疾患既往歴、地下室等への居住、12 カ月以内にリフォームした住宅への居住、といった因子は、喘鳴性疾患の発症と相関が認められた。両親のアレルギー疾患の既往歴、性別（男児）といった因子や、吸入アレルゲンに対する皮膚プリックテストの陽性反応は、喘息の発症と相関が認められた。従って、室内環境は、喘鳴性疾患と喘息の発症にそれぞれ異なる影響を与え、特に、地下室等への居住、12 カ月以内にリフォームした住宅への居住等の室内環境要因、因子は、喘鳴性疾患の発症と相関があることを示唆している。

Jeong ら[2]は、韓国における化学物質過敏症の罹患状況を調査した。446 人の患者を対象とし、職業、環境、アレルギー疾患を確認したほか、Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI<sup>®</sup>)を用いて調査した。そのうち、379 人から回答を得た。化学物質過敏症の患者は、アレルギー疾患を発症している場合が多かった。オッズ比によると、30-39、40-49

年代層は、30 歳以下と比較して、化学物質過敏症の発症と相関が認められた。この他にも、女性、新築住宅への居住、アトピー性皮膚炎の罹患といった因子が化学物質過敏症の発症と相関があった。従って、これらの因子が、化学物質に対して高感受性を示す要因になりうることを報告している。

Bekö ら[3]は、デンマークに居住する 3~5 歳の子供を対象として、フタル酸塩 (diethylphthalate (DEP)、di (isobutyl) phthalate (DiBP)、di (n-butyl) phthalate (DnBP)、benzylbutylphthalate (BBzP)、di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)) への曝露がアレルギー疾患に及ぼす影響について調査した。質問票を送付し、300 人の対照者、200 人の喘息、鼻・結膜炎、あるいは、アトピー性皮膚炎患者（家庭）から回答を得た。また、ダニ、ネコ、イヌなどの室内アレルゲン、草、カビなどの室外アレルゲン、卵、牛乳などの食物アレルゲンを含め、合計 20 アレルゲンに対する血中 IgE 量を調べた。その結果、室内環境におけるフタル酸塩曝露と喘息、鼻・結膜炎、アトピー性皮膚炎の発症には相関は認められなかった。しかしながら、これらの疾患に罹患している子供では、室内環境におけるフタル酸塩曝露 (DnBP、BBzP、DEHP) と血中 IgE 量には相関が認められた。一方、尿中のフタル酸塩代謝物濃度と血中 IgE 量には相関が認められなかったことを報告している。

Hahm ら[4]は、韓国に居住する 6~7 歳の子供を対象として、鼻炎発症について調査した。3084 人のデータを解析したところ、過去 12 カ月の鼻炎およびアレルギー性鼻炎の子供の有症率は、それぞれ、43.4%と 22.1%であった。喘息あるいは湿疹を伴って

発症した割合は、鼻炎が 2.5%、アレルギー性鼻炎が 1.9%であった。性別（男児）、両親のアレルギー疾患既往歴、新築住宅への居住といった因子は、鼻炎およびアレルギー性鼻炎の発症に影響を与えた。特に、生後 12 カ月以内の新築住宅への居住といった要因・因子が、鼻炎およびアレルギー性鼻炎の発症に影響を及ぼすことを示している。

Callesen ら[5]は、デンマークに居住する 3~5 歳の子供を対象として、8 種の尿中フタル酸代謝物とアレルギー疾患の関係について調査した。440 人の子供の尿を回収した。内訳は、222 人の健常児、68 人の喘息、76 人の鼻・結膜炎、81 人のアトピー性皮膚炎の患児であった（1 疾患以上の疾病を有する患者もそれぞれ重複してカウントした）。オッズ比によると、尿中 mono-ethyl phthalate (diethyl phthalate 代謝物) 濃度とアトピー性皮膚炎の発症に弱い相関が認められたことを報告している。

Spanier ら[6]は、アメリカに居住する湿疹の既往歴のある 6~18 歳の子供を対象として、尿中 triclosan、paraben 濃度、アレルギー感作と喘息の発症について調査した。その結果、オッズ比によると、尿中 triclosan、methyl-、propyl-paraben 濃度と吸入アレルギーによる感作成立には、相関が認められた。また、尿中 triclosan 濃度と両親の喘息既往歴や食物アレルギーによる感作にも関連が認められた。以上より、triclosan と paraben の曝露は、アレルギー感作と喘息リスクを増加させることを示している。

Perečinský ら[7]は、1990-2011 年にスロバキアにおいて、職業性鼻炎を罹患する

患者を対象として、その実態について調査した。70 症例のうち、50%が食品工場の勤務者に認められ、その多くは小麦が原因であった。その他のアレルゲンとして、合成繊維、ウール、綿、カビが挙げられた。また、化学物質の取扱いがアレルギー性や刺激性の鼻炎の発症と関連があった。平均取扱い期間は、14.8 年であった。鼻炎と共に気管支喘息に罹患している症例は、13 症例であったことを報告している。

Lipińska-Ojrzanowska ら[8]は、清掃員のアレルギー疾患の実態を調査した。142 人のポーランド人の清掃員に、質問票を送付し、皮膚プリックテスト、総 IgE 抗体量、消毒薬に対する特異的 IgE 抗体量等を測定した。清掃員の 59%が、呼吸困難、喘鳴、鼻・結膜炎などのアレルギー疾患を示唆する自覚症状を経験し、呼吸器症状が最も多かった。また、身体検査により、5.6%（8 症例）で喘鳴が確認され、このうちの 5 例が、肺機能検査において、閉塞性パターンを示した。ダニ、植物、カビなどのアレルゲンに対する皮膚プリックテストを実施したところ、少なくとも 1 つの陽性反応を示した患者は、19%であった。総 IgE 抗体量の平均は、 $90.6 \pm 6.5$  IU/mL であり、100 IU/mL 以上を示した患者は、16%であった。一方、全ての患者において、清掃時に使用する化合物（chloramine T, chlorhexidine, formaldehyde, glutaraldehyde, benzalconium chloride) に対する皮膚プリックテストの陽性反応は認められず、特異的 IgE 抗体量も、検出されなかった。以上より、清掃員のアレルギー性疾患の症状誘発要因として、非特異的な刺激物の影響を考慮する必要があることを示している。

Kim ら[9]は、Trichloroethylene (TCE) による症例報告を行っている。29歳の男性が、コンピューター修理センターの鉛溶接作業に携わっており、その際、TCE を使用していた。過去2カ月の間に、咳、寝汗、体重減少が認められ、職歴や胸腔鏡検査により、TCE による過敏性肺臓炎が疑われた。ステロイドパルス療法と職業の変更で、症状が改善されたことを示している。

Urbanček ら[10]は、スロバキアにおいて、金属加工油によって引き起こされた職業性皮膚疾患の実態を調査した。その結果、422人の皮膚疾患患者のうち、64人は、金属加工油が要因であった。そのうち、41人が男性、23人が女性であった。また、金属加工油に対するパッチテストを実施したところ、39人に陽性反応が認められ、アレルギー性接触性皮膚炎であった。また、残りの25人が刺激性の接触性皮膚炎であった。次に、金属加工油の構成成分に対するパッチテストを51人の患者に実施したところ、23名が、methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone、formaldehyde、1,2-benzisothiazoline-3-one、abietic acid、chloroxylenol、triclosan、amerchol L101、dichlorophene、propylenglycol、methylene (bis-methyl oxazolidine)、monoethanolamine、diethanolamine の何れかの化学物質に陽性を示したことを報告している。

Fathi ら[11]は、イランにおいて、様々な工場勤務する3061人の労働者の接触性皮膚炎について調査した。その結果、271人に接触性皮膚炎患者が認められた。そのうち、内科医の診断あるいは、パッチテス

トにより、91.1%が、刺激性、残りがアレルギー性であることが示された。また、洗剤製造工場、塗装工場、機械工場、化学工場に勤務する労働者は、高い罹患率を示したことを報告している。

一方で、化学物質による免疫抑制を介したアレルギー症状抑制作用についても報告されている。Okada ら[12]は、妊娠中の perfluoroalkyl acids 曝露が幼児のアレルギー疾患に及ぼす影響について検討した。日本に居住する妊娠28~32週の妊婦から血漿を採取し、11種類の perfluoroalkyl acids の濃度と出生した子のアレルギー症状の関係を調査した。その結果、妊婦の血漿中 perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) 濃度が高いほど、24カ月齢の幼児の湿疹発症オッズ比が低下した。また、妊娠期間中の高い PFTrDA、perfluoroundecanoic acid (PFUnDA) は女兒のみにおいて湿疹発症オッズ比が低下した。perfluoroalkyl acids の胎児期曝露により出生後の児の免疫発達を抑制した結果、湿疹発症リスクが低下した可能性が考えられ、女兒に特異的に影響を及ぼすことを示唆している。

#### b) 実験的研究

Anderson ら[13]は、triclosan 曝露が皮膚炎に及ぼす影響を検討した。マウス耳介に triclosan を28日間塗布したところ、リンパ節におけるB細胞、T細胞、樹状細胞、NK細胞、NK細胞数は増加した。また、リンパ節における樹状細胞比率の増加が確認された。さらに、低濃度の triclosan 曝露により、脾細胞や血清において、腹腔内投与したヒツジ赤血球に対する Plaque Forming Cell や抗体の産生増加が認められた。以上

のことから、triclosan の皮膚曝露は、免疫応答を活性化させる可能性を報告している。

Bae ら[14]は、化学物質が接触性皮膚炎時の血管形成やリンパ管形成に及ぼす影響を検討するため、正常ヒト表皮角化細胞を用いて、化学物質による血管内皮増殖因子 (VEGF) 産生能を調べた。正常ヒト表皮角化細胞に 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one /2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI/MI)、2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)、4-phenylenediamine, cobalt chloride、2-mercaptobenzothiazole、citral、hexyl cinnamic alcohol (HCA)、cinnamic alcohol、imidazolidinyl urea、nickel chloride、avobenzene、formaldehyde、urushiol を曝露すると、VEGF の産生が上昇した。また、formaldehyde、DNCB、urushiol を処理すると、リンパ管新生に関与する VEGF-C 遺伝子発現を増加させるが、血管新生に関与する VEGF-A、-B 遺伝子については、変化が認められなかった。従って、一部の化学物質は、VEGF-C 遺伝子発現を介して VEGF を産生させ、接触性皮膚炎感作時のリンパ管新生に関与する可能性を示唆している。

Nayak ら[15]は、Toluene diisocyanate (TDI) がアレルギー疾患に及ぼす影響を検討した。Balb/c の耳介に TDI を塗布したところ、TDI-ハプテンに対する抗体は、角質層、毛包、皮脂腺に局在し、さらに、CD11b(+) (integrin  $\alpha$  M/Mac-1)、CD207(+) (langerin)、CD103(+) (integrin  $\alpha$  E) 細胞と共局在していた。従って、TDI は、角質層、毛包、皮脂腺より体内に侵入し、樹状細胞が集積することでアレルギー疾患を

引き起こす可能性を示唆している。

Li ら[16]は、dibutyl phthalate (DBP) による Th2 型接触性皮膚炎増悪効果について検討を行っている。DBP をマウス皮膚(背部)に40日間塗布し、続いて、fluorescein isothiocyanate (FITC) をハプテンとして2日間塗布した。その後、マウス耳介にDBP および FITC を塗布したところ、血清中 Total IgE、耳介中サイトカイン (IL-4、IL-17)、耳介腫脹、耳介重量、炎症性細胞の浸潤、マスト細胞の脱顆粒、好酸球カチオン性蛋白質の上昇等により、皮膚炎症状が増悪し、さらに、耳介中 TSLP の上昇が確認された。従って、DBP は耳介からの TSLP 産生を介して Th2 サイトカイン産生を促進し、皮膚炎を増悪する可能性を示している。

一方で、化学物質による免疫抑制を介したアレルギー症状抑制作用についても報告されている。Maiellaro ら[17]は、妊娠期における低濃度の formaldehyde 曝露がアレルギー疾患に及ぼす影響を検討した。ラットの妊娠期間中に低濃度のホルムアルデヒド (0.75ppm、1h/day、5days) を曝露し、出生 30 日後に仔ラットを卵白アルブミン (OVA) および水酸化アルミニウムゲル (Alum) にて感作した。妊娠中のホルムアルデヒド曝露は仔ラットの体重減少を誘導し、OVA および Alum によるアレルギー性肺炎症 (気管支肺胞洗浄液中、血液中、骨髄中の免疫細胞数を指標) と気道過敏の増悪を抑制した。さらに、受身皮膚アナフィラキシー反応、気管支肺胞洗浄液中の IL-6 および TNF- $\alpha$  産生の抑制を伴っていたが、炎症抑制性サイトカイン IL-10 は上昇した。一方、出産後の母体子宮中の遺伝子発現を調べたところ、COX-1 の発現上昇、cNOS お

よび SOD-2 発現の減少が認められた。従って、妊娠期間中の formaldehyde 曝露がアレルギー性炎症を抑制する要因として、胎仔期の酸化ストレスが関与している可能性を示している。

### C) 症例の考察

症例 1 : 50 歳、女性

既往歴 : 花粉症 (春季)

現病歴 : 平成 24 年頃より、職場の建物内でイソプロピルアルコールを扱う作業に従事するようになり、時に咳を自覚するようになった。平成 25 年 11 月頃より、咳や喀痰が出現し、それらは職場で特に顕著に出現した。近医や K 大学付属病院呼吸器内科で呼吸機能検査や胸部 X 線を含む諸検査を受けるも異常は指摘されず、気管支喘息に対する吸入薬をはじめとする諸薬物治療も無効であった。その後、香水やボンドの臭いでも咳が誘発されるようになったため、平成 26 年 1 月に R クリニック、シックハウス外来初診となった。

現症 : 特記事項なし。

経過 : K 大学付属病院耳鼻科に紹介するも、上咽頭の軽度発赤のみで、顕著な異常は指摘されなかった。その後、次第に、洗剤、柔軟剤、ガソリン、自動車排ガス、芳香剤、ゴム、タバコ等でも、咳、咽頭痛、嘔気、ふらつき、集中力低下等の症状を認めるようになった。しかし、その後、休業と生活用品の調整 (合成製品→自然由来製品)、前述の要因の曝露機会を可能な限り減ずること等を心がけることにより、自覚症状は改善傾向を示した。

同年、3 月、S 診療所を紹介、受診。神経生理的検査で自律神経失調、滑動性眼球

追従運動障害が明瞭に検出され、問診とあわせ、化学物質過敏症 (いわゆる multiple chemical sensitivity) の診断を受けた。

考察 : 職場建物内の作業現場における揮発性有機化合物濃度に関する測定データは得ることができず、実際の曝露濃度は不詳であった。しかし、手元に換気機器がない場所で有機溶剤に関連する作業に従事していたとのことであり、職場建物内における有機溶剤の曝露を原因とするシックハウス症候群と推定される症例と考えられる。また、有機溶剤関連業務以外への配置転換が、契約上不可能であったために、曝露が長期に及び、いわゆる multiple chemical sensitivity にいたった症例とも推定される。

アレルギー疾患として花粉症の既往はあるが、主訴はこれに関する症状ではなく、花粉が飛散し、過去に自覚症状が出現していた春以外に、アレルギー疾患との関連が濃厚とは考えにくい諸症状が発現していたため、狭義のシックハウス症候群の範疇にある症例と考えられた。

症例 2 : 51 歳、女性

既往歴 : 花粉症、食物アレルギー、金属アレルギー (house dust、スギ、コメ、ダイズ、等に対する IgE 抗体陽性、ニッケル、水銀に対する DLST (リンパ球刺激試験) 陽性)

生活歴 : 元来家業が染色関連であり、種々の物質への曝露の存在が推定された。青少年期より、既往歴にあげた種々のアレルギー疾患に関連すると考えられる症状があり、看護実習時のホルマリン使用等でそれらが悪化することを自覚していた。看護師として勤務中に、頭痛やのどの違和感を自覚す

ることもあった。

現病歴：47歳時、住居の下階のリフォームを契機に、勤務時同様、頭痛やのどの違和感を自覚し、アレルギー専門医を受診した。その後、次第に、臭いに対する過敏性が増強し、めまい、頭痛、思考力低下なども加わったため、平成26年11月にRクリニック、シックハウス外来初診となった。

現症：特記事項なし。

経過：S診療所を紹介、受診。神経生理的検査で自律神経失調、滑動性眼球追従運動障害が明瞭に検出され、問診とあわせ、化学物質過敏症の診断を受けた。

考察：47歳時のリフォームを契機とする症状に関しては、現地における測定データは得られず、実際の曝露濃度は不詳であった。しかし、典型的な報告事例が多いリフォームを契機としていることから、自宅建物内におけるリフォームに由来する化学物質の曝露を原因とするシックハウス症候群と推定される症例と考えられる。また、この時点では、アレルギー疾患との関連が濃厚とは考えにくい諸症状が発現しており、狭義のシックハウス症候群の診断も可能な症例と考えられた。

一方、47歳以前より、花粉症、食物アレルギー、金属アレルギー等のアレルギー疾患は存在していた。また、47歳より遡ると、看護師として勤務中に、化学物質曝露によると考えられるアレルギー関連症状の悪化や頭痛、のどの違和感といった症状も出現しており、この時点でも、既にシックハウス症候群の診断が可能であった可能性も考慮される。このように、アレルギー症状の悪化をシックハウス症候群と関連付けて考えることは、シックハウス症候群の早期診

断に寄与できる可能性も考慮される。

この症例に関しても、家業やその後の職業との関連から、種々の化学物質曝露が長期に及び、いわゆる multiple chemical sensitivity にいたった症例とも推定される。

症例1,2共にアレルギー疾患を既往歴や現病歴に有する症例である。この二症例のみの経験からでさえも、主訴をいかなる症状ととらえるかにより（特に、アレルギー疾患でしばしば認められる症状か否か）、また、特に経過の長い症例においては、発症後の時間経過や時期によっても、狭義のシックハウス症候群とアレルギーの悪化を厳密に判別することが難しい場合があることが想定された。また、狭義のシックハウス症候群とアレルギー疾患の悪化は共存しうることも示唆された。さらに、アレルギー症状の悪化をシックハウス症候群と関連付けて考えることにより、シックハウス症候群の早期診断に寄与できる可能性もあることが示された。

一方、リフォーム等、過去からの典型的なシックハウス症候群発症事例とともに、職場に存在する揮発性有機化合物の長期的な曝露が、シックハウス症候群とそれに続くいわゆる multiple chemical sensitivity を惹起したと考えられる症例が、今回の二症例以外にも複数存在した。今後、職場における揮発性有機化合物の使用と曝露に起因するシックハウス症候群に対する考え方についても、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。

#### D. 結論

今回の結果から、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。特に、アレルギー疾患に関連する症状の悪化をシックハウス症候群や、いわゆる‘シックハウス’状態と関連付けて考えることにより、シックハウス症候群を早期に診断できる可能性があることは、非常に重要な点と考えられる。一方、職場における揮発性有機化合物の使用と曝露に起因するシックハウス症候群に対する考え方についても、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] Chae Y, Hahm MI, Ahn K, Kim J, Kim WK, Lee SY, Park YM, Han MY, Lee KJ, Kwon HJ. Indoor environmental factors associated with wheezing illness and asthma in South Korean children: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Asthma*. 2014;51(9):943-9.
- [2] Jeong I, Kim I, Park HJ, Roh J, Park JW, Lee JH. Allergic diseases and multiple chemical sensitivity in Korean adults. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(5):409-14.
- [3] Bekö G, Callesen M, Weschler CJ, Toftum J, Langer S, Sigsgaard T, Høst A, Kold Jensen T, Clausen G. Phthalate exposure through different pathways and allergic sensitization in preschool children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Environ Res*. 2015;137:432-9.
- [4] Hahm MI, Chae Y, Kwon HJ, Kim J, Ahn K, Kim WK, Lee SY, Park YM, Han MY, Lee KJ, Lee HY, Min I. Do newly built homes affect rhinitis in children? The ISAAC phase III study in Korea. *Allergy*. 2014;69(4):479-87.
- [5] Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Brive L, Clausen G, Toftum J, Sigsgaard T, Høst A, Jensen TK. Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(6):645-52.
- [6] Spanier AJ, Fausnight T, Camacho TF, Braun JM. The associations of triclosan and paraben exposure with allergen sensitization and wheeze in children. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):475-81.
- [7] Perečinský S, Legáth L, Varga M, Javorský M, Bátorá I, Klimentová G. Occupational rhinitis in the

- Slovak Republic--a long-term retrospective study. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22(4):257-61.
- [8] Lipińska-Ojrzanowska A, Wiszniewska M, Świerczyńska-Machura D, Wittczak T, Nowakowska-Świrta E, Pałczyński C, Walusiak-Skorupa J. Work-related respiratory symptoms among health centres cleaners: a cross-sectional study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2014;27(3):460-6.
- [9] Kim YJ, Hwang ED, Leem AY, Kang BD, Chang SY, Kim HK, Park IK, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Chung KS. A case of occupational hypersensitivity pneumonitis associated with trichloroethylene. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(2):75-9.
- [10] Urbanček S, Kuklová-Bieliková M, Fetisovová Ž, Klimentová G, Vilček R. Occupational dermatoses caused by contact with metalworking fluids in the region of central slovakia from 2000 to 2012. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22(3):189-95.
- [11] Fathi F, Jafarpoor M. Matching evaluation between occupational contact dermatitis and various jobs in Yazd in during 2007-2012. *Acta Med Iran*. 2013;51(11):793-8.
- [12] Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S, Itoh K, Ikeno T, Tamakoshi A, Kishi R. Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int*. 2014 ;65:127-34.
- [13] Anderson SE, Meade BJ, Long CM, Lukomska E, Marshall NB. Investigations of immunotoxicity and allergic potential induced by topical application of triclosan in mice. *J Immunotoxicol*. 2015 27:1-8.
- [14] Bae ON, Ahn S, Jin SH, Hong SH, Lee J, Kim ES, Jeong TC, Chun YJ, Lee AY, Noh M. Chemical allergens stimulate human epidermal keratinocytes to produce lymphangiogenic vascular endothelial growth factor. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;283(2):147-55.
- [15] Nayak AP, Hettick JM, Siegel PD, Anderson SE, Long CM, Green BJ, Beezhold DH. Toluene diisocyanate (TDI) disposition and co-localization of immune cells in hair follicles. *Toxicol Sci*. 2014;140(2):327-37.
- [16] Li J, Li L, Zuo H, Ke C, Yan B, Wen H, Zhang Y, Yang X. T-helper type-2 contact hypersensitivity of Balb/c mice aggravated by dibutyl phthalate via long-term

- dermal exposure. PLoS One. 2014;9(2):e87887.
- [17] Maiellaro M, Correa-Costa M, Vitoretti LB, Gimenes Júnior JA, Câmara NO, Tavares-de-Lima W, Farsky SH, Lino-dos-Santos-Franco A. Exposure to low doses of formaldehyde during pregnancy suppresses the development of allergic lung inflammation in offspring. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;278(3):266-74.

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
2014	Bekö et al.	ヒト	気管支喘息、鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎	室内・室外アレルゲン 食物アレルゲン	phthalate
2014	Hahm et al.	ヒト	鼻炎	-	(indoor environmental factors)
2014	Callesen et al.	ヒト	気管支喘息、鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎	-	mono-ethyl phthalate
2014	Spanier et al.	ヒト	気管支喘息	吸入アレルゲン 食物アレルゲン	triclosan, paraben
2014	Perečinský et al.	ヒト	鼻炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Jeong et al.	ヒト	気管支喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎	-	(indoor environmental factors)
2014	Chae et al.	ヒト	気管支喘息、喘鳴性疾患	吸入アレルゲン	(indoor environmental factors)
2014	Lipińska-Ojrzanowska et al.	ヒト	気管支喘息	-	(occupational environmental factors)
2014	Kim et al.	ヒト	過敏性肺臓炎	-	trichloroethylene
2014	Urbanček et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Fathi et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Okada et al.	ヒト	湿疹、喘鳴、アレルギー性鼻炎	-	perfluorooctanoic acid

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）（続き）

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
2015	Anderson et al.	mouse	皮膚炎	-	triclosan
2015	Bae et al.	normal human keratinocytes	接触性皮膚炎	-	5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one/2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI/MI)、2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)、4-phenylenediamine, cobalt Chloride、2-mercaptobenzothiazole、citraI、hexyl cinnamic alcohol (HCA)、cinnamic alcohol、imidazolidinyl urea、nickel chloride、avobenzene、formaldehyde、urushiol
2014	Maiellaro et al.	rat	気管支喘息	OVA	formaldehyde
2014	Nayak et al.	mouse	アレルギー疾患	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2014	Li et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate

表 2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究 (続き)

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

表2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究 (続き)

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
2012	Nakajima et al.	mouse	気管支喘息	OVA	bisphenol A
2012	Palmer et al.	rat basophilic leukemia mast cells (RBL-2H3)	アレルギー性皮膚炎	DNP-BSA	triclosan
2012	Satou et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	xylene
2012	Sibilano et al.	mouse and human mast cells	-	-	6-formylindolo[3,2-b]carbazole
2012	Wagner et al.	rat	気管支喘息	OVA	ambient, concentrated PM2.5
2012	Yoshida et al.	pregnant mouse	気管支喘息	OVA	urban particulate matter
2011	Samuelsson et al.	mouse	皮膚炎	-	diphenylthiourea
2010	Antonios et al.	human dendritic cells	接触性皮膚炎	-	nickel sulfate
2010	Bleck et al.	human bronchial epithelial cells-myeloid dendritic cell	気管支喘息	-	diesel exhaust particles
2010	Hung et al.	dendritic cells (mDCs) from five subjects	-	-	nonylphenol, 4-octylphenol
2010	Inoue K et al.	mouse, bone marrow-derived dendritic cells	気管支喘息	OVA	single-walled nanotubes
2010	Kobayashi et al.	mouse	-	OVA	trichloroethylene
2010	Koike et al.	mouse, bone-marrow-derived dendritic cells, splenocytes	アトピー性皮膚炎	Dp	diisonoyl phthalate
2010	Larson et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate
2010	Smelter et al.	human airway smooth muscle	呼吸器疾患(気道収縮)	-	cigarette smoke extract
2010	Stefaniak et al.	mouse peritoneal monocytesartificial、lung surfactant	接触性皮膚炎、呼吸器疾患	-	tungsten, tungsten carbide, cobalt, tungsten carbide and cobalt powders, spray dryer, post-sintered chamfer grinder powders

表 2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究 (続き)

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
2009	Hirasawa et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate
2009	Inoue K et al.	mouse, bone marrow-derived dendritic cells	気管支喘息	OVA	multi-walled nanotubes
2009	Koike et al.	mouse splenocytes, bone marrow-derived dendritic cells	アレルギー疾患	—	di-(2-ethylhexyl) phthalate
2009	Shigeno et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate
2009	Zhang et al.	rat	気管支喘息	-	trimellitic anhydride aerosol

OVA : ovalbumin, PICL : picryl chloride, FITC : fluorescein isothiocyanate, Dp : Dermatophagoides pteronyssinus, Df : Dermatophagoides farina, DNP : dinitrophenyl, BSA : bovine serum albumin

研究報告書

「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」

匂いが安静時脳活動に及ぼす影響に関する研究

研究分担者 松田 哲也 玉川大学脳科学研究所 教授

研究要旨

シックハウス症候群（sick house syndrome: SHS）の発生原因としては、化学的要因、生物学的要因、物理的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されているが、その要因の1つとして匂いの影響も考えられる。これまで、匂いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂いが持続的に脳にどのような影響をあたるかという観点からの研究はなかった。そこで、心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、SHSの要因を探る予備的な検討をおこなった。

被験者に9種類のアロマオイルに対する好み（好き-嫌い）をVASで評価してもらい、その中で、最も評価の高いものを好きな匂い、最も評価が低いものを嫌いな匂いとした。課題条件は、匂い刺激なし条件（コントロール）、好きな匂い条件（快条件）、嫌いな匂い条件（不快条件）の3条件とした。それぞれの条件中の安静時脳活動をfMRIで測定し、SPM12を用いて解析を行った。安静時脳活動を求めるVOIは内側前頭葉(MPFC)とした。

その結果、コントロール時の安静時脳活動は、内側前頭葉(MPFC)に加えて、線条体、後部帯状回(PCC)、前頭眼窩野、前頭前野背外側部などの脳活動がみられた。一方、快条件では、MPFCに加え、PCC、前頭前野、島皮質などの活動がみられ、不快条件では、MPFC、PCC、上前頭回などの活動がみられた。快条件、不快条件ともにコントロール条件と比較すると、脳活動は低下していた。また、快条件とコントロール条件を比較し、快条件により強く活動している領域を求めたところ、有意な領域は認められなかった。不快条件とコントロール条件を比較し、不快条件により強く活動している領域を求めたところ、前頭前野背外側部の活動が認められた。さらに、コントロール条件で不快条件と比較しより強く活動している領域を求めたところMPFCの活動が認められた。

これらの結果から、快な匂いは、匂いを嗅いでいない状態と比較し違いは認められなかったが、不快な匂いを嗅いでいる時は、前頭前野の活動がより強くなり、MPFCの活動は低下していた。これらのことから、不快な匂いは安静にしている脳に何らかしらの影響を与えていることが明らかになった。今後この不快な匂いが安静時脳活動にどのような影響を与えているかについて、より詳細な検討ができるように新しい解析法を導入し検討することが必要である。