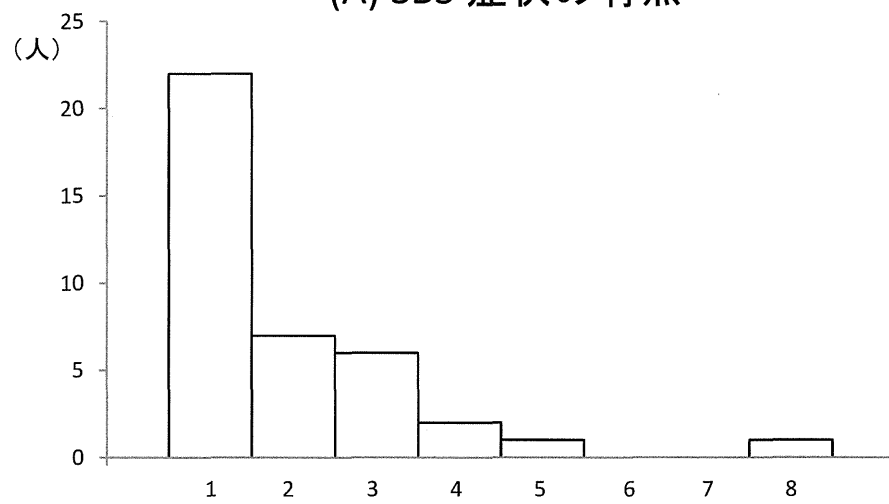


(A) SBS 症状の有無



(B) SBS症状ありのうちの症状スコアの分布

図1 SBS 症状の有無と症状スコアの分布

表3 SBS症状ありの人の症状の生じる特定の場所と症状

	SBS症状あり* (複数回答あり)	SBS症状ありのうち、各症状について場所の記載のあったもの										合計
		会社	職場	工事 (内装)	会議室	エレベーター	家や建物の中	ほこりっぽい所	学校	エアコン	緊張する場所	
とても疲れる	14	1	3	1								5
頭が重い	8		1	1	1							3
頭が痛い	5			1								1
吐き気がする	2											0
めまいがする	3			1		1						2
物事に集中できない	2			1								1
目がかゆい・あつい・チクチク	6						1	2				3
鼻水・鼻づまり・鼻がむずむず	20		3					4	1			8
声がかすれる、のどが乾燥	6		1							1		2
咳が出る	9		4								1	5
顔の皮膚が痛い・やけどしたような感じ・乾燥したり赤くなる	1											0
頭や耳がかさつく・かゆい	1							1				1
手が乾燥・かゆい・赤くなる	1											0
合計	78	1	12	5	1	1	1	7	1	1	1	31

表 4 狭義の SHS 基準該当経験者の症状発症場所 (N=27)

住居	学校	職場	住居+学校 +職場	住居+職場	新車	車のお い	記載なし
12	2	4	1	2	2	1	3

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 χ^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 25～26 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)
総合研究報告書

「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燃、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、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、新築や改装建築物への入居や日常生活で利用される化学物質の曝露が、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。具体的には、接着剤や塗料に用いられるホルムアルデヒド、キシレン、アセトアルデヒド等の揮発性有機化合物、可塑剤であるフタル酸エステル類やポリ塩化ビニル、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、ビスフェノール A、石鹼や化粧品等に含まれる抗菌作用を有するトリクロサン、パラベン、溶剤であるトリクロロエチレン、臭素系難燃剤等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。

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。」とい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、本研究では、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、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、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、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6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1260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。抽出された総説論文にある参考文献や、筆者らのグループの研究論文も検討対象とした。その内訳は、ヒトを対象とした

研究論文が 22 件、実験的研究論文が 41 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

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。

池田ら [2] 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 [3] 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 [4] 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 [5] 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 [6] 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 [7] 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搔破痕を、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。

小川ら [8] 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 [9] 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

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。

Hahm ら[10]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。

Chae ら[11]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[12]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[®])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関連が認められた。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。

Shu ら [13] 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 [14] 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。

Ikeda ら [15] 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員に対して、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。

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。

Bekö ら [17] 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ギー、草、カビなどの室外アレルギー、卵、牛乳などの食物アレルギーを含め、合計 20 アレルギーに対する血中 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。

Spanier ら [18] 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

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。

Bertelsen ら [19] は、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、吸入アレルゲン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。

Savage ら [20] は、6-18 歳の子供の尿中 bisphenol A, triclosan, benzophenone-3, propyl, methyl, butyl, ethyl parabens の濃度とアレルゲンに対する血清中 IgE 濃度の関係を調査したところ、吸入アレルゲンによる感作は、尿中 triclosan と propyl, butyl parabens の上昇と相関が認められた。食物アレルゲンによる感作は、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。

Callesen ら [21] 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。

Grandjean ら [22] 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、アレルギー疾患に關与している可能性を示した。

Perečinský ら [23] 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 [24] 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 ± 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[25]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[26]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[27]は、イランにおいて、様々な工場で勤務する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。

Jiaら[28]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[29]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。

Helmig ら [30] 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。

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 [31] 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

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 [32] 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 [33]、fatty acid [34]、xylene [35]、dibutyl phthalate [36]、[37]、[38]、12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate [39]、diisonoyl phthalate [40]、cigarette smoke extract [41] 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、3 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 [42] 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 [43] は、di-(2-ethylhexyl) phthalate が ovalbumin (OVA) による気管支喘息を増悪すること、Koike ら [44] 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。Sadakane ら [33] 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 [45] 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 [46] 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 [47] 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 [28] 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 については、2 件認められた。Anderson ら [48] 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。同様に、Anderson ら [49] 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も示している。

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 [50] 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 [51] 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 [52] 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。

ポリウレタン原料として使用される toluene diisocyanate については、2 件報告が認められた。Nayak ら [53] 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 α M/Mac-1)、CD207(+) (langerin)、CD103(+) (integrin α 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。Anderson ら [54] 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。

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 [55] 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。

Bae ら [56] 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。

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 [57] 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- α 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。

Ito ら [58] 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している。また、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。

Palmer ら [59] 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。

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は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] 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] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 小川 真規, 西中川 秀太, 横沢 册子, 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