としては、MM040NA の質問票から過去 3 ヶ月の粘膜症状、皮膚症状、一般症状を定義した。また、職員の non-invasive break-up time (NIBUT)、 self-reported break- up time (SBUT)、nasal patency (acoustic rhinometry)、 eosinophil cationic protein (ECP)、myeloperoxidase (MPO)、 lysozyme and albumin の眼、鼻の粘膜症状の指標およびアトピーの指標として血中総 IgE と IgE 抗体が測定された。室内環境要因として室温、相対湿度、CO_2 濃度、PM_{10} 等が測定されている。"problem building" と "control building"の各 2 棟の職員の SBS、バイオマーカー、室内環境要因との関連について、problem building は職員の SBS の一般症状と皮膚症状のリスクを上げるが、室温、相対湿度、CO_2 濃度、PM_{10} 等の室内環境要因においてはその差は認められていない。一方で、夜間の室温および相対湿度が高いと NIBUT と SBUT の上昇が認められている(Bakke et al., 2008)。

また、中国の大気汚染レベルが高い地域の学校の学童を対象にした研究報告があった(Zhang et al., 2014; Zhang et al., 2011a; Zhang et al., 2011b)。詳細は「d. 子どもを対象とした研究」で述べる。

c. 住居における研究

①集合住宅

集合住宅とその住人の SBS を対象とした研究を表 3 に示す。スウェーデン、ストックホルムの集合住宅 609 棟、14235 軒の住居を対象とした研究が 3 編ある。SBS のリスク要因として個人属性および住居特徴(Engvall et al., 2000)、住居のダンプネス(Engvall et al.,2001)および換気や暖房設備、気密性(Engvall et al., 2003)が検討され、対象者はいずれも 18 歳以上で、1931～1960 年に建てられた集合住宅が 25%と最も多く、次いで 1976～1984 年が 24%、1961～1975 年が 19%、1930 年以前が 17%、1985～1990 年が 15%と築年が 70 年近くの比較的古い集合住宅に関する研究であった。SBS は MM040NA の Weekly SBS および Building-related SBS として定義され、眼症状 4%、鼻症状 6%、喉症状 5%、皮膚症状 4%であった。SBS の眼、鼻、喉、皮膚、一般症状のいずれにおいても女性の有症率の方が高く、女性であること、アトピーを有することが SBS のリスク要因であることが報告されていた(Engvall et al., 2000)。また、住居の特長に関しては、ダンプネスがあることが SBS の眼、鼻、喉、皮膚、一般症状の全ての症状のリスクを上げた(Engvall et al., 2000)。機械換気が眼や鼻の SBS 症状のリスクを下げること、一方で複射電熱器や薪ストーブの使用が SBS 症状のリスクを上げることが報告されていた(Engvall et al., 2003)。

②一戸建て住居

一戸建て住居とその住人の SBS を対象とした研究を表 4 に示す。主に、築年数の比較的新しい一戸建てを対象にした研究が 10 編で、いずれも日本で行われた研究であった(Kanazawa et al., 2010a; Kanazawa et al., 2010b; Kishi et al., 2009; Saijo et al., 2011; Saijo et al., 2004; Takeda et al., 2009; Takigawa et al., 2010; Wang et al., 2007)。MM040EA 調査票により、居住者の Building-related SBS が定義されており、SBS の有症率は、眼症状 3.4%、鼻症状 7.8%、喉症状 6.9%、皮膚症状 4.1%、一般症状 2.0%で、これらのいずれかの症状を有する者は 14.2%であった(Saijo et al., 2011)。リスク要因として室内の空気中揮発性有機化合物（VOC: Volatile Organic Compound）やアルデヒド類、真菌類、真菌由来 VOC の濃度、およびハウスダスト中のダニアレルゲンの濃度や居間のダンプネスの有無との関連が検討され、これらの室内濃度が高いこと、またダンプネスがあることが眼、鼻、喉、一般症状のいずれかの SBS のリスクを上げることが報告されていた(Saijo et al., 2011; Saijo et al., 2004; Takeda et al., 2009; Takigawa et al., 2010)。住居の建材や内装材やその難燃剤に使用される準揮発性有機化合物（SVOC）の室内気中とダスト中のフタル酸エステル類濃度およびリン酸トリエステル類濃度との関

連について検討され、ダスト中のDi(2-ethylhexyl)phthalate および Tributyl phosphate 濃度が高いことが SBS の粘膜症状のリスクを上げることが報告されている(Kanazawa et al., 2010b)。また、対象者の尿中VOC濃度と住居寝室の気中VOC濃度が測定され、トルエン、o-キシレン、p-ジクロロベンゼンにおいて尿中濃度と気中濃度との間に強い正の相関が認められ、職業曝露とは異なる低濃度曝露においてもこれらの尿中濃度が室内の曝露指標となるということを報告している(Wang et al., 2007)。また、室内要因のみならず、睡眠不足、男性の飲酒、女性の短時間の勤務等の住居者のライフスタイルがSBS 症状のリスク要因となることが報告されていた(Nakayama and Morimoto, 2007)。

d. 子どもを対象とした研究

子どものSBSに関する研究について表5に示す。研究対象とされた建物は自宅の他、学校の教室や幼稚園であった(Li et al., 2015; Wang et al., 2012; Wang et al., 2013; Zhang et al., 2011b)。学校における児のSBSについては、中国で大気汚染レベルが最も高い都市の１つであるTaiyuan市の中学校10校の学童を対象にした研究報告がある。教室や屋外のSO_2、 NO_2、CO_2濃度や湿度環境、ダスト中のダニアレルゲンやエンドトキシン、βグルカン、fungal DNAの測定が行われ、教室のSO_2濃度が高いことがSBSの粘膜、皮膚、一般症状のリスク、NO_2濃度が高いことがSBSの粘膜症状のリスクとなることが報告されており、NO_2については教室を離れることでその症状が改善することが報告されている。一方、CO_2濃度、相対湿度、絶対湿度が高いとSBSの粘膜および一般症状のリスクを下げるという報告があるが、これは、大気汚染レベルの高い地域であるため、換気により外気の有害物質が室内へ取り込まれるため、逆に、換気量の低下、すなわち、CO_2濃度が高いことがSBSのリスクを下げる結果となったのだと考察されている (Zhang et al., 2011b)。

同じく中国で幼稚園児を対象に高速道路や幹線道路の近くに住むことと児のSBSとの関連が検討され、高速道路や幹線道路の近くに住んでいることがSBSの皮膚、粘膜、一般症状のいずれかのリスクを上げることが報告されている(Li et al., 2015)。

中国の幼稚園へ通う2歳から6歳の児のSBS症状と自宅環境についての横断研究では、オイルベースの塗料が施されている内装材や母親のアレルギー、児のアレルギー、粉ミルク栄養が児のSBSの皮膚、粘膜のいずれかの症状のリスク要因となることが報告されている(Wang et al., 2012)。

(2) 症例対照研究

症例対照研究について表６に示す。WHOの定義により診断された SBS 患者 188 名とその対照群 401 名の血中 Neuropathy target esterase (NTE)に寄与する遺伝子多型の分布の差を比較した症例対照研究がある。SBS 患者はコントロール群と比較して有意に NTE が高く、Only one SNP、 PNPLA6 遺伝子の 21 配列 rs480208 の SNP だけが SBS 患者群とコントロール群で異なった分布が認められ、さらに、AA genotype を有する者は rs480208 の NTE 活性の激減が認められたことが報告されている(Matsuzaka et al., 2014)。

(3) 前向きコーホート研究

前向きコーホート研究について表 7 に示す。日本の研究では、築年の比較的新しい一戸建を対象に、ベースラインとその翌年の室内の気中アルデヒド類および VOC 類、真菌類濃度およびダストダニアレルゲン濃度を測定し、住居者の SBS との関連を検討している。ベースライン時と比較しての１年後のアルデヒド類濃度は有意に低下していた。一方、脂肪族炭化水素類およびハロゲン類では有意に濃度が上昇し、さらにこれらは SBS 発症リスクとなることが報告されている(Takigawa et al., 2012)。また、クロロホルム、ベンゼン、カビ、Aspergillus は、濃度が低下しても引き続き住居者の SBS のリスクとなることが報告されている(Takigawa et al., 2009)。

一方、中国では、大気汚染レベルが最も高い都市の１つである Taiyuan 市の中学校 10

校において、学童のSBS症状と教室や屋外のSO_2、NO_2、CO_2濃度や湿度環境、ダスト中のダニアレルゲンやエンドトキシン、β グルカン、fungal DNA等を2年間追跡している。ベースライン時の教室のSO_2、NO_2、CO_2濃度と2年後のフォローアップ時のSBSその発症にはいずれも関連は認められなかったが(Zhang et al., 2011b)、ダスト中のエンドトキシン、β グルカン濃度などの微生物量が高いほど SBS の一般症状および粘膜症状の新規発症のリスク低下が認められ、症状の寛解との関連が認められた(Zhang et al., 2011a)ことが報告されている。また、ベースライン時の教室内の PM_{10} が高いことがSBSの皮膚、粘膜、一般症状の新規発症のリスクを上げることが報告されている(Zhang et al., 2014)。

スウェーデン、ウプサラ市における the Uppsala part of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) の対象者20-44歳の住民3600名の中から無作為に男女400名ずつが抽出され、自宅やオフィスの室内環境と SBS に関してベースライン調査が 1992 年（n=562）に、そのフォローアップが10年後の2002年（n=452）に行われた。ベースライン時とフォローアップ時に自宅およびオフィスの室内環境要因として築年、換気システム、ペット、ダンプネス等に関する項目、また、アレルギーや過去3ヶ月の SBS に関する項目がそれぞれ調査票により収集されている。また、アレルギーと炎症のバイオマーカーとして血中総 IgE、特異的IgE、CRP、IL-6の測定や肺機能検査もベースラインとフォローアップで測定が実施されている(Sahlberg et al., 2012; Zhang et al., 2012)。住居の室内環境要因と住居者の SBS 有症率の変化については、10年間でSBSの粘膜症状の有症率は減少していたが、皮膚、一般症状には変化がなかった。また、フォローアップ期間中の粘膜、皮膚、一般症状の新規発症率はそれぞれ 12.7%、 6.8%、 8.5%であった。ベースライン時のダンプネスやカビの発生、女性であること、アレルギー歴があること、炎症マーカーが高いこと、フォローアップ期間中に室内の塗装をすることが特に SBS の粘膜症状の新規発症のリスク要因となることが報告されている(Sahlberg et al., 2012)。また、オフィスビルの室内環境要因と労働者のSBS有症率の変化については、10年間で労働者の SBS の皮膚、粘膜、一般症状の有症率の低下、オフィスビルのダンプネスの改善が認められた。ダンプネスやカビの発育がSBSの発症増加および症状持続、気管支反応性の増加との関連が認められ、SBSはダンプネスによる微生物の増殖および化学物質の発生が SBS 発症に関与していることが示唆されている(Zhang et al., 2012)。

この他、スウェーデンの 3 都市の 20-65歳を対象に自宅の室内環境と SBS との関連について1989年のベースライン調査と1997年のフォローアップ調査が行われている。ベースライン調査から8年後のスウェーデンの住居の室内環境は、室内の水漏れやカビの発育などのダンプネスの改善および喫煙者の減少が認められた。一方、ベースライン時での喫煙者、およびフォローアップ期間中に室内の塗装をした者は SBS を新規に発症した割合が多く、喫煙および室内の塗装がSBSの発症の要因となることが示唆されている(Sahlberg et al., 2009)。

デンマーク住民登録システムから無作為に抽出された18-59歳の対象者に2001年とその1年後の2002年にオフィスビルの室内環境とストレスと健康に関する質問紙調査が実施されている。室内環境として室温、臭い、ETS、乾燥、騒音、照明などの項目、SBSは過去4週間の眼、鼻、喉、倦怠感、頭痛、集中困難の症状が、粘膜症状と一般症状に分類定義され、それぞれベースライン時の有症と、フォローアップ時点の新規発症、また症状の持続について検討が行われている。粘膜症状について、有症のリスクは高温、乾燥であるのに対し、発症のリスクは換気、乾燥、騒音であり、また、症状の持続は室内の空気が悪いことがリスクとなっていた。また一般症状については、有症のリスクはムッとした空気と乾燥、発症のリスクは換気、症状の持続についてはいずれの室内環境要因もリスク要因

と認められず、SBS の有症と発症との間には一致した要因が認められなかった(Brauer et al., 2006)。

換気システム設備のあるオフィスビルへの移動の 6 ヶ月後に労働者の SBS 有症率が移動前の 40−50%低下したカナダのオフィスビルにおいて、移動後 3 年経過後の SBS 有症率、室内温度、湿度、CO_2濃度が維持を検討した研究がある(Bourbeau et al., 1997)(Bourbeau et al., 1996)。ベースライン時と 3 年後のフォローアップ調査において労働者の眼、鼻・喉、呼吸器、皮膚、頭痛、疲労、集中困難について職場での weekly symptoms が SBS として定義されていた。3 年後の労働者の SBS 有症率は、呼吸器症状以外の症状で有意に有症率の低下が維持しており、室内温度、湿度、CO_2濃度も維持もしくは減少が認められ、換気設備の重要性が示唆されている。

(4) 介入研究

介入研究について表 8 に示す。スウェーデンの技術系大学の学生 355 名を対象にした介入研究では、コンピューター室の換気率を高換気率と低換気率に調整した教室に一重盲検法で学生を割り付け、教室内の室温、相対湿度、ホルムアルデヒド、CO_2、NO_2、O_3濃度、PM_{10} 等の環境測定が行われた。学生は教室内にいた 1 時間の症状を 7 段階のスケールで評価し、換気率との関連が検討されている。眼、鼻、喉、呼吸器、頭痛、疲労の症状は高濃度の CO_2 と高温と有意な関連が認められたことが報告されている(Norback and Nordstrom, 2008)。

②いわゆる化学物質過敏症に関する世界の動向

(1) 化学物質負荷試験

化学物質過敏症の症状と化学物質曝露との因果関係を検討する目的で実施される研究で、その因果関係証明に一番説得力がある研究とされているのは「二重盲検(ダブルブラインド)法」で割りつけた疫学研究である。これまでに、化学物質の負荷試験を実施した研究は米国で 1 編、ドイツで 1 編、日本からは 4 編報告されている。

最も古くは、Staudenmayer による米国の研究が 1993 年に報告されている(Staudenmayer et al., 1993)。Bornschein によるドイツの研究は被験者もテストをする側も曝露の有無が知らされない「二重盲検法」で負荷試験が行われた(Bornschein et al., 2008)。化学物質過敏症を訴えるケース 20 名と化学物質過敏症のない健康なコントロール 17 人に混合溶媒を含む化学物質負荷と含まない空気の両方をランダムに曝露させた。血圧または心拍数の 10%以上の変化、発疹、低酸素、あるいは症状の悪化が見られた場合に反応ありと定義して、化学物質に曝露した場合の反応と化学物質に曝露させていないのに生じた反応を検討したところ、ケースとコントロールの反応には全く差は見られなかった。即ち、科学的には化学物質曝露と患者の反応には関連はなく、過敏状態が化学物質曝露によることは説明できなかった。なお、対象者は全員ベースライン時に精神科医による構造化診断面接法 Structured Clinical Interview for DSM-4(SCID) を受け、ケースには全員、気分障害、身体表現性障害不安障害など 1 つ以上の精神疾患の診断に該当した。

日本では、患者のみが曝露の有無が知らされない単盲検法の研究デザインで、3 つの研究がなされている。北里大学の宮田らの報告によると、化学物質過敏症を訴える患者 38 名を対象とし、専門のクリーンルームにおいて 40 ppb、8 ppb のホルムアルデヒド、およびプラシーボとしてホルムアルデヒドを含まない（0ppm）に曝露させる誘発試験を実施した(宮田ら 2002)。7 名がホルムアルデヒドのみに反応したが、他の 31 名は反応しないかまたはプラシーボにも反応したことから、ホルムアルデヒド曝露と被験者の症状誘発は偶然で、両者の間に関連はなかった。同様に、国立相模原病院の長谷川らはこれまで 51 名の患者にのべ 59 回、ホルムアルデヒドまたはトルエンによる負荷試験を行った(長谷川ら 2009)。実際に負荷試験を実施した 40 名のうち、陽性例は 18 名だったが、11 名は

症状が誘発されず、また 11 名は実際の負荷が始まる前に症状が出たために陰性例とされた。加えて、 11 名には単盲検法で負荷試験を実施し、陽性が 4 名、陰性が 7 名だった。さらに、関西労災病院の吉田らは来院した患者 7 名にホルムアルデヒドを、10 名にトルエンを、被験者のみにどの濃度かを知らせない方法で曝露させた(吉田ら 2012)。しかし、自覚症状、一般的生理指標、神経眼科的生理指標において、明らかな曝露による変化を認めなかった。以上のことから、内外のいずれの研究においても患者の症状等は化学物質によらないで出現していることを示している。

(2) 環境化学物質に対する遺伝的感受性（遺伝子多型）との関係

化学物質に関する遺伝的な感受性に関する論文は 7 編あった（表 9)。自記式調査票を用いて化学物質への反応が高いと答えたケースとコントロールとの間で、化学物質や薬物の代謝に関与する代表的な遺伝子（*CYP2D6*、*NAT1*、*NAT2*、*PON1*、*PON2*、*GSTT1*、*GSTP1*、*GSTM1* など）について、遺伝子多型 SNPs の分布頻度を比較した論文が 6 編報告されている。このうち 3 編(Cui et al., 2013; McKeown-Eyssen et al., 2004; Schnakenberg et al., 2007)では、*SOD2*、*CYP2D6*、*NAT2*、*GSTM1*、*SGTT1* の変異の分布に有意な差がある（$p<0.05$）とされたが、複数の統計学的な比較検定を行っているにもかかわらず、多重比較では必須な P 値の補正はされておらず、結果の意味付けは難しいと考えられる。

最近の Cui らの報告では SOD2（スーパーオキシドディスムターゼ）の活性が高い型をもつと QEESI 高得点群になるリスクが高いと報告している(Cui et al., 2013)。SOD2 の活性が高いと酸素ストレスを生じやすく、これが化学物質への過敏性と関係している可能性を示唆していると著者らは述べている。しかし、この研究ではケースの数は 11 人と少なく、QEESI 得点との量－反応関係は認められなかった。よりサンプルサイズが大きい Fujimori や Berg の論文では、ケースとコントロールの遺伝子多型の頻度分布には差が見られず、著者らは化学物質過敏症における遺伝子の役割は小さいのではないかと結論づけている(Berg et al., 2010; Fujimori et al., 2012)。

一方、化学物質過敏症を訴える患者は、精神神経疾患の合併率が（42～100%）と高いことが報告されている(Black et al., 2000; 平田ら、 2015)。不安障害、気分障害、身体表現性障害であるため、いわゆる化学物質過敏症の発症には、環境要因、特に心理社会的ストレスの関与が示唆されると心身医学の専門家は記述している(Skovbjerg et al., 2015; Skovbjerg et al., 2012b)。たとえば、*CYP2D6* は薬物代謝酵素の遺伝子であるとともに、神経伝達物質であるモノアミンやセロトニン代謝にも関与する。しかし、職場環境のような比較的高濃度の化学物質曝露のもとでもこのようなモノアミンやセロトニン代謝そのものに影響がでることはまずない。もしもこれらの遺伝子多型が化学物質過敏症に関係していた場合は、化学物質よりもむしろ脳内神経伝達物質の分泌量の違い（異常）によっておこるという説明も示唆される(McKeown-Eyssen et al., 2004)。Binkley らの研究では、化学物質過敏症を訴える患者では CCK-B 受容体アレル 7 を持つ者がコントロールよりも有意に多いという結果が得られた(Binkley et al., 2001)。CCK-B はパニック症候群との関連が報告されている遺伝子で、化学物質過敏症の方々の症状のうち、「不安」を引き起こす要因として、パニック障害などの疾病と（神経遺伝学的な）共通点があるのではないかと著者らは考察している(Binkley et al., 2001)。しかし、実際、この研究もケース、コントロールともに対象者は 11 人と少なく、著者らは化学物質過敏症への遺伝子の影響は少ないのではないかと結論付けている(Binkley et al., 2001)。このように現在までの内外の研究では化学物質過敏症を遺伝的感受性で説明するのは難しい状況である。

(3) 化学物質学過敏症へのケア

これまでに、化学物質過敏症の症状緩和に向けた介入研究が 4 編報告されている（表10)。近年デンマークの Hauge らは、マインドフルネス認知療法と呼ばれる、「気づき」や「注意コントロール」に基礎をおいた心理療法による治療（介入研究）を報告している(Hauge et al., 2015; Skovbjerg et al., 2012a)。この研究では 69 人の化学物質過敏症患者を2 群に割付け、介入群には 2 時間半のマインドフルネス認知療法を 8 週間実施し、コントロール群はそれまでの生活を継続したのち 1 年後まで追跡を行った。この結果、マインドフルネス認知療法による症状への効果や症状による社会的影響に対する効果は得られませんでしたが、「認知」や「感情」に対しては前向きな、よい変化が見られた。つまり、マインドフルネス認知療法によって恐怖に対する認知をかえて、病気への対応力を向上させることは可能であると北欧諸国では考えられている。

また、研究分担者らは、非盲倹化クロスオーバー試験としてアロマセラピー介入を隔週で 4 回実施した(Araki et al., 2012)。コントロール時は普段の生活を継続した。アロマセラピーは化学物質過敏症状態への効果はなかったが、短期的な気分の改善には効果があった。さらに、多くの化学物質過敏症患者が香水の臭いを不快としているにもかかわらず、アロマセラピーで用いる精油は許容された。これは、精油が天然(自然)な香りであるという認知が影響していたのではないかと考えられる。

この他、ランダム化比較試験として、ヒアルロン酸鼻スプレー（対照は生理食塩水）を 30 日間投与したところ、MCS 患者の嗅覚不快に対して有効であったという報告がある(Alessandrini et al., 2013)。

D. 考察

①シックハウス症候群・シックビルディング症候群に関する疫学研究

オフィスビルにおける SBS に関する研究では、職場の空調設備、VDT が SBS の有症のリスク要因となることが報告されていた。ストレスや残業、また最近の研究では酸化ストレスマーカーの測定も行われ、ストレスなど個人的要因もリスクとなることが報告されていた。また、学校については、およそ 100 年前に建てられた大学や中国の大気汚染レベルの高い地域における学校において、その職員や児童を対象に行われた研究があるのみで、比較的新しい学校に関する研究や一般環境下における学校を対象にした研究はなかった。今後はより一般化しやすい環境下の学校においての検討が必要であると考えられる。

一般住居における研究では、集合住宅、一戸建ともに室内にダンプネスがあること、燃焼性暖房器具の使用、アルデヒド類や VOC 類等の化学物質がリスクを上げ、一方で、機械換気の使用が SBS 症状を下げることが報告されており、建物の種類によるリスク要因には差が見られなかった。過去に我々が実施した新築一戸建住居の住居者を対象に実施した調査の SBS 有症率は、スウェーデンの集合住宅の住居者の Building-related SBS の有症率（眼症状 4%、鼻症状 6%、喉症状 5%、皮膚症状 4%）と同程度の有症率であった。

子どものSBSに関する研究では、中国の大気汚染レベルが最も高い都市において自宅、学校の教室や幼稚園の室内外のSO_2、NO_2、CO_2濃度、また、高速道路の近くに住むことが児のSBSのリスクとなることが報告されていたが、ダンプネスはリスク要因とはなっていなかった。中国以外の子どものSBSに関する研究はなく、今後は一般汚染レベルにおける子どものSBSに焦点を当てた研究が必要である。

前向きコーホート研究では、ベースライン時とフォローアップ時で、室内の VOC 類やCO_2等の化学物質濃度、真菌量、ハウスダスト中ダニアレルゲン濃度の測定、また、血中総 IgE、特異的 IgE、CRP、IL-6 の測定や肺機能が測定されていた。経年により室内 VOC 類、カビ、真菌類濃度は低下しているが、低下してもなお SBS のリスクとなることが報告されており、今後も適正な室内濃度管理が重要である。一方で、ダスト中のエンドトキシン、β グルカン濃度が高いほど SBS 発症の

リスクの低下が認められたことに関しては、未だ科学的知見が乏しく更なる研究が必要とされている。また、ほとんどのフォローアップ調査でSBS有症率の減少、室内のダンプネスの改善、喫煙者の減少等が認められていた。人々の室内環境および健康への関心が高まった結果である可能性が考えられる。

介入研究は、換気に関する研究が1編あったのみであるが、換気率の低下による CO_2 濃度および室温の上昇が SBS のリスク要因となることが示され、換気の重要性が示唆されている。

1990年代以降、アルデヒド類、VOC類濃度やダンプネス等の室内環境の悪化によるSBSへの影響が明らかとなり、化学物質に関しては室内空気指針値が定められ、室内のアルデヒド類、VOC類濃度は低下した。しかし、近年新しく製造され、建材や内装材に用いられるようになった合成化学物質による SBS への影響に関しては、ほとんど検討がされておらず未だ知見が乏しい。例えば、建材や内装材に用いられるフタル酸エステル類やリン酸トリエステル類のような準揮発性有機化合物（SVOC）は、揮発性が低いため換気をしてもダスト中濃度は下がらず、長く室内に留まる可能性がある。今後は、このような化学物質の SBS への影響を解明し、製品へのSVOC使用規制や室内空気指針値の必要性の検討に用いる科学的知見が必要とされる。

②いわゆる化学物質過敏症に関する世界の動向

いわゆる「化学物質過敏症」（多種化学物質過敏状態、Multiple Chemical Sensitivity; MCS）という概念は、1987年にMark Cullenによって提唱された病態である(Cullen、1987)。「過去に大量の化学物質に一度曝露された後、または長期間慢性的に化学物質の曝露を受けた後に、極く微量の化学物質に接触した時に反応して見られる症状」と説明されている。しかし症状が出るのは過去に一度曝露したことがある物質と同じものとは限らない。種々の多種類の化学物質に対して、ふつうの人であれば全く症状が出ないようなごく微量の化学物質に反応して種々の多彩な症状を訴える。その病態について多くの解説がされているが、これまでに書かれているものは解説であって科学的な原著論文はない。即ち、症状が化学物質曝露で生じたという過去の記載はすべて「解説」であることに注意が必要である。化学物質曝露の種類や濃度については環境中のどの化学物質が症状の原因であるとエビデンスに基づき書かれている論文は一つもない。つまり、化学物質過敏症がシックハウス症候群の一部である、あるいはシックハウス症候群が先にあり、そのあと化学物質過敏症に移行するように書かれている解説はあるが(Ashford and Miller, 1996; Miller, 1996)、それらは仮説であって、科学的な証明がなされたものではない。

シックビルディング症候群・シックハウス症候群は室内環境化学物質あるいは生物学的要因や物理環境に由来する健康障害であり、その原因がなくなると症状はなくなるので予防対策が可能である。原因となったとされる環境曝露が全くなくなってからも症状が続くことは、従来の中毒症やシックハウス症候群とは病像が異なる。従って患者の治療や予防を考える上で化学物質過敏症とシックハウス症候群は別の疾病概念と考えられる。

いわゆる「化学物質過敏症」に関して、アレルギーぜん息&免疫学会、米国内科学会、米国カリフォルニア医学協会は過去の論文をレビューし、症状が化学物質曝露によるという誘発試験にはすべて対照群がなく、プラセボとの比較もなく、無作為化も行われていない。免疫学的試験についてはサンプル数が少なく対象者の抽出方法が不明確である。治療として用いる環境化学物質からの隔離、ミネラルやビタミン剤の投与、少量の原因物質投与による中和療法（neutralization）等は、対照群を用いて有効性を確認した研究がない。化学物質過敏症を中毒性の身体疾患とする考えには明確な批判があり、また極微量でも一定の量が体に進入し続けると身体反応を示すようになるいわゆる「総身体負荷量説」や免疫不全によって生じるという説についても、それらを支持する科学的論文はみつからなか

ったと報告する意見表明を発表している。(The American Academy of Allergy, and Clinical Immunology, 1985; The California Medical Association, 1986; American College of Physicians, 1989 The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 1999)。その後、米国医学会(American Medical Association, 1992)、米国科学界(The US National Academy of Sceinces, 1992)、米国健康科学会(The American Council on Science and Health, 1994)、米国職業環境医学会（American College of Occupational and Environmental Medicine, 1999)、カナダオンタリオ州厚生省(The Ministry of Health of the Province of Ontario, 1985)、英国王立医師協会(The Royal College of Physicians and Royal College of Pathologists in Great Britain, 1995）なども、化学物質過敏症の定義、診断法や治療法には科学性な根拠がないとする意見表明や報告を発表している。国際保健機関（World Health Organization; WHO）と国際化学物質安全性計画（International Programe on Chemical safety; IPCS）は、化学物質との因果関係には根拠がないとして「化学物質過敏症（multiple chemical sensitivity; MCS)」ではなく「本態性環境不耐症（Idiopathic Environmental Intolerance ; IEI)」とよんでいる。(WHO/IPCS 1997)。

このように、アメリカ、イギリス、カナダでは化学物質過敏症の問題に各学会が批判的な吟味を行っていることを念頭において、一方で日本ではどうすべきであろうか？

日本では、1990年台後半に「微量の化学物質に反応して、さまざまな症状を呈する状態」として、シックハウス症候群とともにマスコミにより用語が先行して広まった。自覚症状だけで化学物質過敏症と診断されうることになっているが(石川ら 1998; 1999)、辻内らが患者への精神科医による構造化面接では83%が何らかの精神疾患を合併していること、対照に比べて発症に先立つ心理社会ストレスが多いことを報告した（辻内ら 2002)。従って、科学的な根拠がない解毒療法などではなく、心理社会ストレスやそれと関わる精神疾患の検討、精神心理的な治療を発展させることが重要であると平田らが報告している（平田ら 2015)。また、北欧で行われているマインドフルネス認知療法などは、症状を和らげて患者の生活の質を向上させるためは役立つのではないかと勧められている（Hauge et al., 2015; Skovbjerg et al., 2012)。

従って、患者が訪ねる第1線の一般病院や診療所においては、患者が自らの症状と化学物質曝露との関連を訴えて受診した場合、まずは患者の訴える症状に耳を傾けながら、職場環境など、ストレスによる体調不良を起こしている可能性など、医学的に他の疾患を除外診断することは、患者への適切な治療を行うためにも必須である。平田と吉田は、化学物質過敏症の発症過程における精神心理要因の関与について面接調査を行い、発症前の心理負荷を明らかにしている。この結果、発症には心理的因子がかかわる可能性を示唆し、心理社会ストレスやそれと関連する疾患として、化学物質過敏症の患者と接し、ストレス要因への精神心理的な治療を丁寧に行い、症状の緩和に発展させることが重要であると説いている。

E. 結論

①シックハウス症候群・シックビルディング症候群に関する疫学研究

日本および各国でのSBSの疫学研究について、特に研究対象の建物、対象者、研究デザインに着目し文献検索をした。オフィスビルにおける労働者のSBSに関しては主に北欧で検討され、換気装置やVDTの使用、ストレスなどがSBSのリスク要因であった。学校における職員のSBSについては築年の古い学校や大気汚染レベルの高い地域の学校に限定されており、今後は比較的新しい学校における研究も必要である。集合住宅および一般住居については欧米や日本において多くの研究があり、共に、ダンプネスがあること、燃焼性暖房器具の使用、アルデヒド類やVOC類等の化学物質がリスクを上げ、一方で、機

械換気の使用が SBS 症状を下げるという共通の結果が得られていた。子どもを対象に行われた研究は、中国の大気汚染レベルの高い地域に限定されており、一般環境レベルでの研究が必要とされる。換気装置の導入や使用、ダンプネスの改善が SBS 有症率の低下につながると考えられる。一方、換気をしても排出されない SVOC のような新規の化学物質による SBS への影響に関する知見は乏しく、今後はこのような化学物質に着目した検討が必要であると考えられる。

②いわゆる化学物質過敏症に関する世界の動向

化学物質過敏症を訴える患者の身体不調と住宅やシックハウス症候群との関連を逐次検討するうえで、患者の住む住宅や勤務先における化学物質曝露に関する実際の測定データや情報があまりない場合は、近隣の保健所や衛生研究所、労働衛生機関などの相談機関を紹介する必要がある。曝露を推定できるデータがないとき、あるいはすでに環境が改善されているにもかかわらず症状が続くときには、本当に化学物質が問題なのかどうかを検討する必要がある。過去の報告では、実際に自宅などを測定しても厚生労働省のガイドラインを下回るケースが多く、症状が化学物質によるものとは判断できないことがあるとされる。その場合には化学物質ではなくカビやダニアレルゲンなどの生物学的要因、あるいは湿度環境が原因のこともありうる。掃除や換気などの住まい方の改善により症状が良くなることも考えられる。その上で、北欧で行われているマインドフルネス認知療法は（化学物質そのものに対する治療ではないが）、症状を和らげて患者の生活の質を向上させるためには役立つのではないかと勧められる(Hauge et al., 2015; Skovbjerg et al., 2012a)。

F. 研究発表

英語論文

1) Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Yoshioka E, Kanazawa A, Cong S, Kishi R; Comparisons of urinary phthalate metabolites and daily phthalate intakes among Japanese families. International Journal of Hygiene and Environmental Health; 2015;218(5):461-70. 2015.

その他（解説など）

1) 荒木敦子, アイツバマイゆふ, 岸玲子. 乳幼児のアレルギーと胎児期・小児期の可塑剤、難燃剤曝露. 公衆衛生. 医学書院. 2015.79(11).

2) 荒木敦子, アイツバマイゆふ, 岸玲子. 環境化学物質の曝露実態(4)短半減期化学物質の曝露実態. 公衆衛生. 医学書院. 2015.79(7).

国際学会発表

1) Araki A, Ait Bamai Y, Kishi R. Allergic diseases in relation to phthalates in house dust and urine. 27th Conference of the International society for environmental epidemiology. Sao Paulo, Brazil (2015.9)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

引用文献

Alessandrini M, Micarelli A, Bruno E, Ottaviani F, Conetta M, Cormano A, et al.,.. Intranasal administration of hyaluronan as a further resource in olfactory performance in multiple chemical sensitivity syndrome. Int J Immunopathol Pharmacol 2013; 26: 1019-25.

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Board of Directors. Position statement: itiopathic environmental intolerances. J Allergy Clin Immunol; 113:36-40. 1999.

American Academy of Allergy and Clinical Immunology Executive Committee. Position statement: Clinical ecology. J Allergy Clin Immunol; 78:269-271. 1986.

American College of Physicians. Clinical ecology. Ann Intern Med 1989; 111: 168-78.

American Medical Association, Council on Scientific Affairs. Clinical ecology. JAMA 1992; 268: 3465-7.

Araki A, Watanabe K, Eitaki Y, Kawai T, Kishi R. The feasibility of aromatherapy massage to reduce symptoms of Idiopathic Environmental Intolerance: a pilot study. Complement Ther Med 2012; 20: 400-8.

Ashford NA, Miller CS. Low-level chemical sensitivity: current perspectivew. International Archives of Occupational and Environmental Health 1996; 68: 367-376.

Azuma K, Ikeda K, Kagi N, Yanagi U, Osawa H. Prevalence and risk factors associated with nonspecific building-related symptoms in office employees in Japan: relationships between work environment, Indoor Air Quality, and occupational stress. Indoor Air 2015; 25: 499-511.

Bakke JV, Norback D, Wieslander G, Hollund BE, Florvaag E, Haugen EN, et al., Symptoms, complaints, ocular and nasal physiological signs in university staff in relation to indoor environment - temperature and gender interactions. Indoor Air 2008; 18: 131-43.

Barrett S. MCS: multiple chemical sensitivity. New York: American Council on Science and Health 1994.

Berg ND, Berg Rasmussen H, Linneberg A, Brasch-Andersen C, Fenger M, Dirksen A, et al., Genetic susceptibility factors for multiple chemical sensitivity revisited. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2010; 213: 131-139.

Binkley K, King N, Poonai N, Seeman P, Ulpian C, Kennedy J. Idiopathic environmental intolerance: increased prevalence of panic disorder-associated cholecystokinin B receptor allele 7. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 887-90.

Black DW, Doebbeling BN, Voelker MD, Clarke WR, Woolson RF, Barrett DH, et al., Multiple chemical sensitivity syndrome - Symptom prevalence and risk factors in a military population. Archives of Internal Medicine 2000; 160: 1169-1176.

Bourbeau J, Brisson C, Allaire S. Prevalence of the sick building syndrome symptoms in office workers before and after being exposed to a building with an improved ventilation system. Occup Environ Med 1996; 53: 204-10.

Bourbeau J, Brisson C, Allaire S. Prevalence of the sick building syndrome symptoms in office workers before and six months and three years after being exposed to a building with an improved ventilation system. Occup Environ Med 1997; 54: 49-53.

Brauer C, Kolstad H, Orbaek P, Mikkelsen S. No consistent risk factor pattern for symptoms related to the sick building syndrome: a prospective population based study. Int Arch Occup Environ Health 2006; 79: 453-64.

Committee on Environmental Hypersensitivities. Ministry of Health TO. Report of the ad hoc committee on environmental hypersensitivities disorders.

1985.

California Medical Association Scientific Board Task Force on Clinical Ecology. Clinical ecology—a critical appraisal. West J Med 1986; 144.

Cui X, Lu X, Hiura M, Oda M, Miyazaki W, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. PLoS One 2013; 8: e73708.

Cullen MR. Multiple chemical sensitivities: summary and directions for future investigators. Occupational Medicine 1987; 2: 801-4.

Engvall K, Norrby C, Bandel J, Hult M, Norback D. Development of a multiple regression model to identify multi-family residential buildings with a high prevalence of sick building syndrome (SBS). Indoor Air 2000; 10: 101-10.

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.

Engvall K, Norrby C, Norback D. Ocular, nasal, dermal and respiratory symptoms in relation to heating, ventilation, energy conservation, and reconstruction of older multi-family houses. Indoor Air 2003; 13: 206-11.

Fujimori S, Hiura M, Yi CX, Xi L, Katoh T. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. Environ Health Prev Med 2012; 17: 357-63.

Hauge CR, Rasmussen A, Piet J, Bonde JP, Jensen C, Sumbundu A, et al.,.. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) for multiple chemical sensitivity (MCS): Results from a randomized controlled trial with 1 year follow-up. Journal of Psychosomatic Research 2015; 79: 628-634.

Idiopathic environmental intolerances. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1999; 103: 36-40.

Jaakkola JJ, Miettinen P. Type of ventilation system in office buildings and sick building syndrome. Am J Epidemiol 1995a; 141: 755-65.

Jaakkola JJ, Miettinen P. Ventilation rate in office buildings and sick building syndrome. Occup Environ Med 1995b; 52: 709-14.

Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? Am J Epidemiol 1999; 150: 1223-8.

Jaakkola MS, Yang L, Ieromnimon A, Jaakkola JJ. Office work exposures [corrected] and respiratory and sick building syndrome symptoms. Occup Environ Med 2007; 64: 178-84.

Jung CC, Liang HH, Lee HL, Hsu NY, Su HJ. Allostatic load model associated with indoor environmental quality and sick building syndrome among office workers. PLoS One 2014; 9: e95791.

Kanazawa A, Saijo Y, Tanaka M, Yoshimura T, Chikara H, Takigawa T, et al.,.. Nationwide study of sick house syndrome: comparison of indoor environment of newly built dwellings between Sapporo city and Southern areas including those in Honshu and Kyushu. Nihon Eiseigaku Zasshi 2010a; 65: 447-58.

Kanazawa A, Saito I, Araki A, Takeda M, Ma M, Saijo Y, et al., Association

between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. Indoor Air 2010b; 20: 72-84.

Katerndahl, D.A., Bell, I. R., Palmer, R. F., Miller, C. S.., Chemical intolerance in primary care settings: prevalence, comorbidity, and outcomes. Ann Fam Med, 2012. 10(4): p. 357-65.

Kishi R, Saijo Y, Kanazawa A, Tanaka M, Yoshimura T, Chikara H, 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; 19: 243-54.

Kubo T, Mizoue T, Ide R, Tokui N, Fujino Y, Minh PT, et al.,.. Visual display terminal work and sick building syndrome--the role of psychosocial distress in the relationship. J Occup Health 2006; 48: 107-12.

Li L, Adamkiewicz G, Zhang Y, Spengler JD, Qu F, Sundell J. Effect of Traffic Exposure on Sick Building Syndrome Symptoms among Parents/Grandparents of Preschool Children in Beijing, China. PLoS One 2015; 10: e0128767.

Marmot AF, Eley J, Stafford M, Stansfeld SA, Warwick E, Marmot MG. Building health: an epidemiological study of "sick building syndrome" in the Whitehall II study. Occup Environ Med 2006; 63: 283-9.

Matsuzaka Y, Ohkubo T, Kikuti YY, Mizutani A, Tsuda M, Aoyama Y, et al.,.. Association of sick building syndrome with neuropathy target esterase (NTE) activity in Japanese. Environ Toxicol 2014; 29: 1217-26.

McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, et al., Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. Int J Epidemiol 2004; 33: 971-8.

Miller CS. Chemical sensitivity: symptom, syndrome or mechanism for disease? Toxicology 1996; 111: 69-86.

Mizoue T, Andersson K, Reijula K, Fedeli C. Seasonal variation in perceived indoor environment and nonspecific symptoms in a temperate climate. J Occup Health 2004; 46: 303-9.

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.

Multiple Chemical Sensitivities: Idiopathic Environmental Intolerance. Journal of Occupational and Environmental Medicine 1999; 41: 940-942.

Nakayama K, Morimoto K. Relationship between, lifestyle, mold and sick building syndromes in newly built dwellings in Japan. Int J Immunopathol Pharmacol 2007; 20: 35-43.

National Research Council. Multiple chemical sensitivities. . National Academy Press, Washington (DC) 1992.

Norback D, Nordstrom K. Sick building syndrome in relation to air exchange rate, CO(2), room temperature and relative air humidity in university computer

classrooms: an experimental study. Int Arch Occup Environ Health 2008; 82: 21-30.

Report of multiple chemical sensitivities (MCS) workshop: International Programme on Chemical Safety (IPCS) German Workshop on Multiple Chemical Sensitivities - Berlin, Germany, 21-23 February 1996. International Archives of Occupational and Environmental Health 1997; 69: 224-226.

Royal College of Physicians and Royal College of Pathologists. Good allergy practice—standards of care for providers and purchasers of allergy services within the National Health Service. Clin Exp Allergy 1995; 25.

Runeson R, Wahlstedt K, Wieslander G, Norback D. Personal and psychosocial factors and symptoms compatible with sick building syndrome in the Swedish workforce. Indoor Air 2006; 16: 445-53.

Sahlberg B, Mi YH, Norback D. Indoor environment in dwellings, asthma, allergies, and sick building syndrome in the Swedish population: a longitudinal cohort study from 1989 to 1997. Int Arch Occup Environ Health 2009; 82: 1211-8.

Sahlberg B, Norback D, Wieslander G, Gislason T, Janson C. Onset of mucosal, dermal, and general symptoms in relation to biomarkers and exposures in the dwelling: a cohort study from 1992 to 2002. Indoor Air 2012; 22: 331-8.

Saijo Y, Kanazawa A, Araki A, Morimoto K, Nakayama K, Takigawa T, et al., Relationships between mite allergen levels, mold concentrations, and sick building syndrome symptoms in newly built dwellings in Japan. Indoor Air 2011; 21: 253-63.

Saijo Y, Kishi R, Sata F, Katakura Y, Urashima Y, Hatakeyama A, et al., Symptoms in relation to chemicals and dampness in newly built dwellings. Int Arch Occup Environ Health 2004; 77: 461-70.

Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, Strobl N, Lustig M, Fabig N, et al., A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. Environ Health 2007; 6: 6.

Skovbjerg S, Christensen KB, Ebstrup JF, Linneberg A, Zachariae R, Elberling J. Negative affect is associated with development and persistence of chemical intolerance: a prospective population-based study. J Psychosom Res 2015; 78: 509-14.

Skovbjerg S, Hauge CR, Rasmussen A, Winkel P, Elberling J. Mindfulness-based cognitive therapy to treat multiple chemical sensitivities: a randomized pilot trial. Scand J Psychol 2012a; 53: 233-8.

Skovbjerg S, Rasmussen A, Zachariae R, Schmidt L, Lund R, Elberling J. The association between idiopathic environmental intolerance and psychological distress, and the influence of social support and recent major life events. Environ Health Prev Med 2012b; 17: 2-9.

Skyberg K, Skulberg KR, Eduard W, Skaret E, Levy F, Kjuus H. Symptoms prevalence among office

employees and associations to building characteristics. Indoor Air 2003; 13: 246-52.

Staudenmayer H, Selner J, Buhr M: Double-blinded provocation camber challenges in 20 patients presenting with "multiple chemical sensitivity". Regul Toxicol Pharmcol 1993; 18:44-53.

Sparks PJ. Idiopathic environmental intolerances: overview. Occup Med 2000; 15: 497-510.

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. Int Arch Occup Environ Health 2009; 82: 583-93.

Takigawa T, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, et al., 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: 61-7.

Takigawa T, Wang BL, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Tanaka M, et al., Relationship between indoor chemical concentrations and subjective symptoms associated with sick building syndrome in newly built houses in Japan. Int Arch Occup Environ Health 2010; 83: 225-35.

Takigawa T, Wang BL, Sakano N, Wang DH, Ogino K, Kishi R. A longitudinal study of environmental risk factors for subjective symptoms associated with sick building syndrome in new dwellings. Sci Total Environ 2009; 407: 5223-8.

Teculescu DB, Sauleau EA, Massin N, Bohadana AB, Buhler O, Benamghar L, et al., Sick-building symptoms in office workers in northeastern France: a pilot study. Int Arch Occup Environ Health 1998; 71: 353-6.

Wang BL, Li XL, Xu XB, Sun YG, Zhang Q. Prevalence of and risk factors for subjective symptoms in urban preschool children without a cause identified by the guardian. Int Arch Occup Environ Health 2012; 85: 483-91.

Wang BL, Takigawa T, Takeuchi A, Yamasaki Y, Kataoka H, Wang DH, et al.,.. Unmetabolized VOCs in urine as biomarkers of low level exposure in indoor environments. J Occup Health 2007; 49: 104-10.

Wang J, Li B, Yang Q, Yu W, Wang H, Norback D, et al., Odors and sensations of humidity and dryness in relation to sick building syndrome and home environment in Chongqing, China. PLoS One 2013; 8: e72385.

Zhang X, Li F, Zhang L, Zhao Z, Norback D. A longitudinal study of sick building syndrome (SBS) among pupils in relation to SO2, NO2, O3 and PM10 in schools in China. PLoS One 2014; 9: e112933.

Zhang X, Sahlberg B, Wieslander G, Janson C, Gislason T, Norback D. Dampness and moulds in workplace buildings: associations with incidence and remission of sick building syndrome (SBS) and biomarkers of inflammation in a 10 year follow-up study. Sci Total Environ 2012; 430: 75-81.

Zhang X, Zhao Z, Nordquist T, Larsson L,

Sebastian A, Norback D. A longitudinal study of sick building syndrome among pupils in relation to microbial components in dust in schools in China. Sci Total Environ 2011a; 409: 5253-9.

Zhang X, Zhao Z, Nordquist T, Norback D. The prevalence and incidence of sick building syndrome in Chinese pupils in relation to the school environment: a two-year follow-up study. Indoor Air 2011b; 21: 462-71.

石川哲. 化学物質過敏症. アレルギー,2001；50(4)：361-364.

厚生労働科学研究「シックハウス症候群の実態解明および具体的対応方策に関する研究」研究班. シックハウス症候群に関する相談と対策マニュアル. (財)日本公衆衛生協会,2009 年 9 月.

辻内裕子,熊野宏昭,吉内一浩,辻内琢也,中尾睦宏,久保木富房,岡野禎治. 化学物資過敏症における心身医学的検討. 心身医学,2002;42:206-216.

長谷川 眞紀, 大友 守, 水城 まさみ, 秋山一男. 化学物質過敏症の診断　化学物質負荷試験 51 症例のまとめ. アレルギー, 2009. 58(2): p. 112-118.

平田 衛, 吉田 辰. 特発性環境不耐症患者(いわゆる「化学物質過敏症」)の発症における心理負荷. 日本職業・災害医学会会誌, 2015; 63: 109-115.

宮田 幹夫, 坂部 貢, 松井 孝子, 遠乗 秀樹, 石川 哲.【環境医学と神経眼科】 多種類化学物質過敏症患者の二重盲検ホルムアルデヒド負荷試験と瞳孔. 神経眼科, 2002. 19(2): p. 155-161.

吉田 辰夫, 平田 衛, 小川 真規. 特発性環境不耐症(いわゆる「化学物質過敏症」)患者に対する単盲検法による化学物質曝露負荷試験. 日本職業・災害医学会会誌, 2012. 60(1): p. 11-17.

表 1. オフィスビルにおける研究

著者	年	国	デザイン	対象・年齢	調査票	曝露因子・測定物質	結果
Jaakkola	1995	Finland	cross-sectional	399 workers from 14 mechanically ventilated office buildings	SBS の 9 症状 at least weekly, work related	Ventilaiton rate	ORs for ocular (1.27, 1.11 to 1.46), nasal (1.17, 1.06 to 1.29), skin symptoms (1.18, 1.05 to 1.32), and lethargy (1.09, 1.00 to 1.19) increased significantly by a unit decrease in ventilation from 25 to 0 l/s per person.
Jaakkola	1999	Finland	cross-sectional	2,678 workers in 41 office buildings	SBS の 9 症状 at least weekly, work related	office equipment and supplies	Work with self-copying paper was significantly related to weekly work-related eye, nasopharyngeal, and skin symptoms, headache and lethargy, as well as to the occurrence of wheezing, cough, mucus production, sinusitis, and acute bronchitis.
Jaakkola	1995	Finland	cross-sectional	399 workers from 14 office buildings	SBS の 9 症状 at least weekly, work related:(previous year)	ventilation type (airflow) and other building characteristics	The ORs for ocular, nasal, skin symptoms, and lethargy increased significantly by a unit decrease in ventilation from 25 to 0 l/s per person.
Jaakkola	2007	Finland	cross-sectional	342 office workers	独自の調査票：SBS-related の 6 症状	carbonless copy paper (CCP), paper dust, and fumes from photocopiers and printers (FPP)	・All three exposures were related to a significantly increased risk of general symptoms. ・A dose-response relations was observed between the number of exposures and occurrence of headache. The risk of tonsillitis and sinus infections also increased with increasing number of exposures.
Teculescu	1998	France	cross-sectional	Personnel of air conditioned building (n=425), and of a naturally ventilated building (n=351)	独自の調査票:Burge et al., (1990)	Air-conditioning Air temperature and humidity, bacterial and fungal densities	Air-conditioning was associated with an increased prevalence of symptoms (odds ratios-OR-between 1.54 and 2.84). A significant increase in sickness absence was also found among subjects working in air-conditioned offices.
Mizoue	2001	Japan	cross-sectional	1281 workers	MM040EA	working conditions	Both ETS exposure and extensive amounts of overtime work contribute to the development of SBS symptoms and that the association between overtime and SBS can be explained substantially by the work environment and personal lifestyle correlated with overtime.

表 1. オフィスビルにおける研究（つづき）

著者	年	国	デザイン	対象・年齢	調査票	曝露因子・測定物質	結果
Mizoue	2004	Japan	cross-sectional	116 workers	MM040EA	4 seasons	Symptoms in the mucous membrane and skin increased considerably in the winter and spring.
Kubo	2006	Japan	cross-sectional	1881 office workers	MM040EA	VDT work	・The OR for SBS was significantly2.5 times higher for men engaged in VDT work for 4 or more hours a day compared with less than 1 hour a day, showing a significant trend association.
Azuma	2014	Japan	cross-sectional	3335 employees	United States Environmental Protection Agency (USEPA) Questionnaire	Office indoor quality and Occupational Stress	SBS was associated with multiple factors, including work environment, Indoor Air Quality, and occupational stress. Improving the physical office environment appears to be important for the health of employees, and it may be best achieved by providing appropriate air-condi- tioning and a clean and uncrowded workspace.
Skyberg	2003	Norway	cross-sectional	3562 employees in 32 buildings	16 on specific symptoms The Swedish Indoor Air Questionnaire (Stenberg et al., 1993)	floor surface materials, ventilation, cleaning procedures, heating and cooling. individual factors	Women reported symptoms more frequently than men. Employees with allergy had a 1.8-2.5 times risk of reporting a high score for general, skin, or mucosal symptoms. The risk of a high symptom score increased with VDU work time. Passive smoking and psychosocial load were also relatively strong predictors of symptoms.
Runeson	2006	Sweden	cross-sectional	532 general population aged 20-65yrs.	16 different SBS symptoms, used in earlier investigations (Norbäck and Edling 1991).	demand-control-support (DCS), personal factors	Female gender, low age, asthma, atopy and psychosocial work environment are associated with SBS.
Jung	2014	Taiwan	cross-sectional	143 office workers (≧20 yrs.)in 21 Office spaces	WHO の定義:SBS standard questionnaire	8-OHdG (8-hydroxydeoxyguanosine)	The risks for SBS syndromes were related with euroendocrine and metabolic system of the AL.
Marmot	2006	UK	cross-sectional	4052 participants aged (42-62 years) in 44 buildings	独自の調査票“Have you had any of the following symptoms in the last 14 days?”.	physical and psychosocial work environment	・No significant relation was found between most aspects of the physical work environment and symptom prevalence. ・Only psychosocial work characteristics and control over the physical environment were independently associated with symptoms .
Bourbeau	1996	Canada	cross-sectional	1390 workers in 5 buildings	独自の調査票	new building with an improved ventilation system.	The prevalence of most symptoms decreased when workers moved to the new building: skin (54%), respiratory system (53%), nose and throat (46%), fatigue (44%), headach e (37%), eyes (23%).

表 2.　学校における研究

著者	年	国	デザイン	対象・年齢	調査票	曝露因子	バイオマーカー	結果
Bakke	2008	Norway	cross-se ctional	173 employees in four university buildings	MM040 NA	Room temperature, humidity, C02, PM10, Air velocity , lightining, Noise	BUT, selfreported-BU T, NAL, ECP, MPO, Total serum IgE, specific IgE	Thermal climate in university buildings may be associated with both perceptions and physiological signs. Reduced night time air temperature, increased difference in air temperature between day and night, and fast changes in air temperature might impair indoor environment.
Zhang	2014	China	prospecti ve	2134 pupils	junior high school	16 symptoms compatible with SBS: (Bjornsson et al., 1998)	-	At baseline, both indoor and outdoor SO2 were found positively associated with prevalence of school-related symptoms. Indoor O3 was shown to be positively associated with prevalence of skin symptoms. At follow-up, indoor PM10 was found to be positively associated with new onset of skin, mucosal and general symptoms.CO2 and RH were positively associated with new onset of mucosal, general and school-related symptoms.
Zhang	2011	China	prospecti ve	1143 school children (11–15 yrs.)	School	16 symptoms compatible with SBS(Bjornsson et al.,, 1998 ; Sahlberg et al.,, 2012).	Airborne pet al.,lergens, fungal DNA 30, Stachybotrys DNA 30, and Asp/Pen DNA in the dust	・Bacterial compounds (LPS and MuA) seem to protect against the development of mucosal and general , but fungal exposure mea- sured as fungal DNA could increase the incidence of school-related .
Zhang	2011	China	prospecti ve	1143 school children (11–15 yrs.)	Classro om	16 symptoms compatible with SBS(Bjornsson et al., 1998 ; Sahlberg et al., 2012).	SO2, NO2, CO2,Temperatur e, Relative humidity	・The prevalence study indicated that NO2 and SO2 might be related to various of the SBS type. ・Parental asthma and allergy (heredity) and to some extent own atopy were consistent risk factors for both prevalence and incidence of SBS ,

表 3. 集合住宅における研究

著者	年	国	デザイン	対象・年齢	調査票	曝露因子	結果
Engvall	2000	Sweden	cross-sectional	609 multi-family buildings with 14,235 dwellings	MM040NA: Weekly symptoms	personal factors and building age	SBS is related to personal factors, building age, and ownership of the building. To identify multi-family buildings with more SBS than expected, it is necessary to adjust for ownership and population characteristics.
Engvall	2001	Sweden	cross-sectional	9808 participants in the dwellings in Stockholm	MM040NA: Weekly symptoms	Dampness	A combination of mouldy odour and signs of high air humidity was related to an increased occurrence of all types of symptoms. A combination of mouldy odour and water leakage.
Engvall	2003	Sweden	cross-sectional	4815 inhabitants in 231 multi-family buildings built before 1961	MM040NA Weekly symptoms	heating, ventilation, energy conservation, and reconstruction	・Subjects in buildings with a mechanical ventilation system had less ocular and nasal symptoms. ・Heating by electric radiators, and wood heating was associated with an increase of most symptoms. ・Major reconstruction of the interior of the building was associated with an increase of most symptoms.

表４．新築一戸建て住居における研究

著者	年	国	デザイン	対象・年齢	調査票	曝露因子	測定物質	結果
Saijo	2004	Japan	cross-sectional	317 residents	MM040EA	VOCs and Dampness	17 VOCs	・VOCs were related to the symptoms, and TVOC was related to throat and respiratory symptoms, although the concentrations of VOCs were relatively low.
Wang	2007	Japan	cross-sectional	24 subjects in 13 houses	MM040EA	VOCs in air and urine	Toluene, ethylbenzene, xylene isomers, styrene and p-dichlorobenzene in the air and urine	Only air VOCs in the bedroom influenced the morning urinary VOC concentrations.
Nakayama	2007	Japan	cross-sectional		MM040EA	Mold, lifestyle	-	presence of Penicillium sp. in females and Alternaria alternata in males increases the risk of SBS, whereas sufficient sleep, moderate alcohol consumption for males, and fewer working hours for females might alleviate SBS symptoms.
Takeda	2009	Japan	cross-sectional	343 residents in 104 houses	MM040EA	Dampness and indoor chemicals	Formaldehyde, acet al., dehyde, VOCs, airborne fungi, and dust mite allergen	Dampness, formaldehyde, and alpha-pinene had significantly higher ORs for SBS symptoms.
Takigawa	2010	Japan	cross-sectional	1,479 residents in 425 houses	MM040EA	Indoor aldehydes and VOCs	-	Formaldehyde dose-dependently showed to be a significant risk factor for SBS.
Kanazawa	2010	Japan	cross-sectional	134 occupants	MM040EA	SVOCs (PFRs and phthalates) in indoor air and dust	-	TBP was strongly and directly associated with mucosal symptoms of SBS. DEP and TBEP were inversely associated with SBS.
Saijo	2011	Japan	cross-sectional	1479 residents in 425 houses	MM040EA	mite allergen and airborne fungi	mite allergen (Der 1), airborne fungi, aldehydes, and VOCs	・Der 1 had a significantly high OR for nose symptoms. ・*Rhodotorula* had a significantly high OR for any symptoms, and Aspergillus had significantly high OR for eye symptoms.