

表7 狭義のシックハウス症候群該当別に見た MM040 質問紙票から判断されるシックハウス症候群症状の有無の関連

	狭義のシックハウス症候 群基準該当	該当しない	合計
シックハウス症候群症状有り	28人(82.4%)	11人(42.3%)	39人
シックハウス症候群症状なし	6人(17.6%)	15人(57.7%)	21人
合計	34人(100.0%)	26人(100.0%)	60人

注) P < 0.001 by χ^2 検定

表8 患者群における狭義のシックハウス症候群診断基準該当かつ発症のきっかけが新築や転居などであった者の、MM040 質問紙票で判断されるシックハウス症候群症状の有無

	狭義のシックハウス症候 群診断基準該当かつ発症 のきっかけが新築や転居	該当しない	合計
シックハウス症候群 症状有り	15人(83.3%)	24人(57.1%)	39人
シックハウス症候群 症状なし	3人(16.7%)	18人(42.9%)	21人
合計	18人(100.0%)	42人(100.0%)	60人

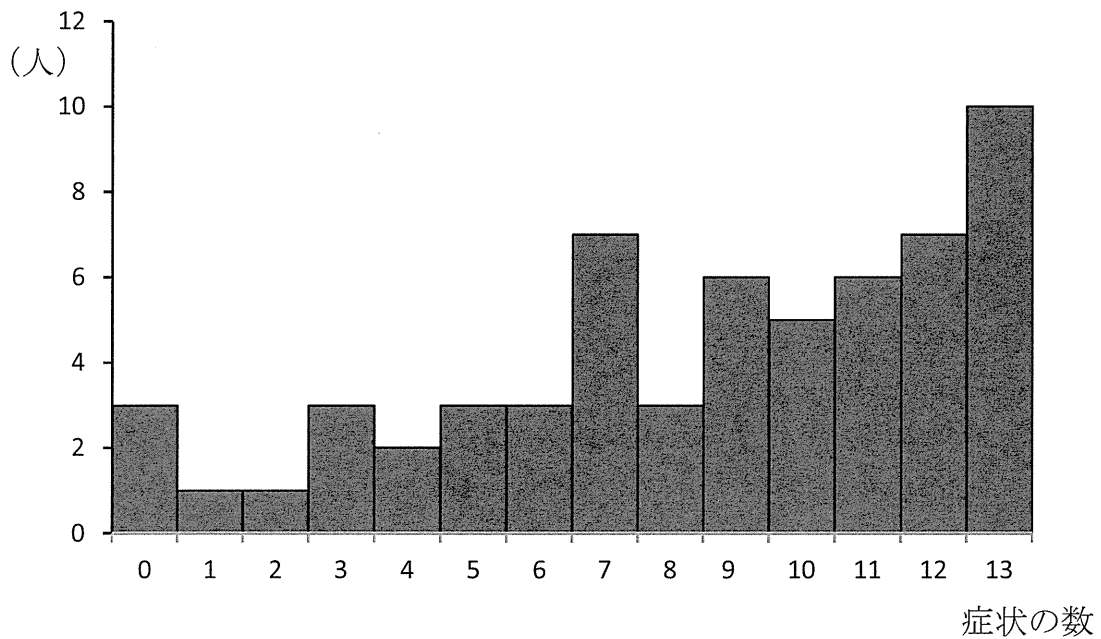


図1 患者群全体のMM040質問紙票におけるSHS関連症状13項目の分布

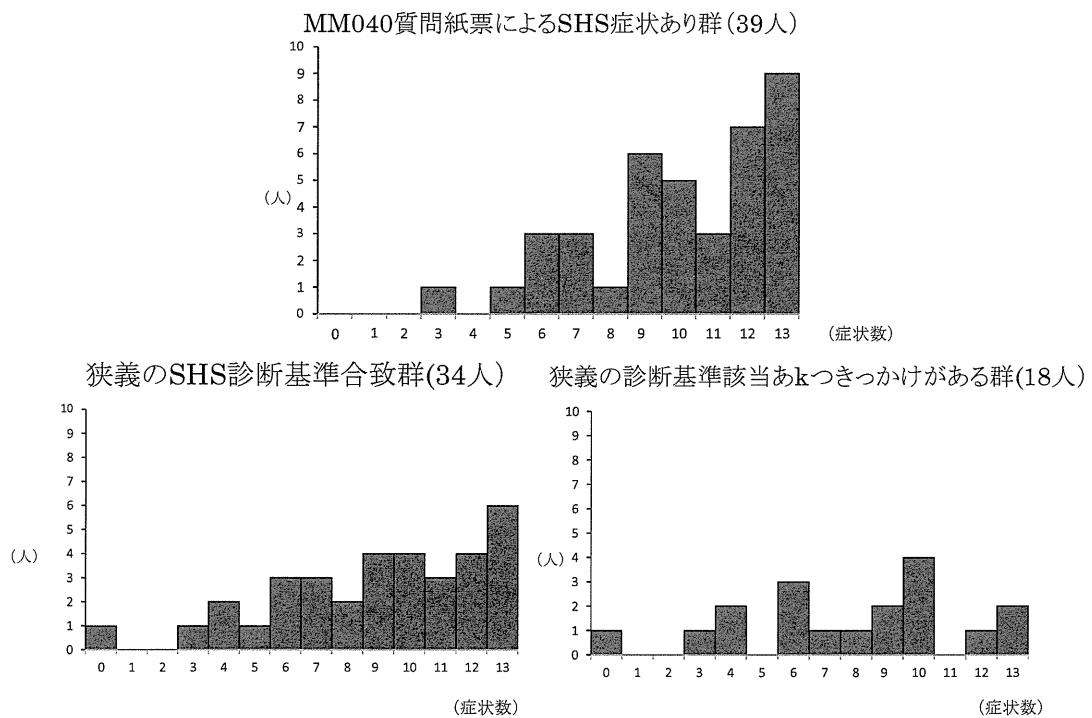


図2 MM040質問紙票によるSHS症状あり群、狭義のSHS診断基準合致群、狭義の診断基準にきつかけがある群におけるSHS関連症状の数

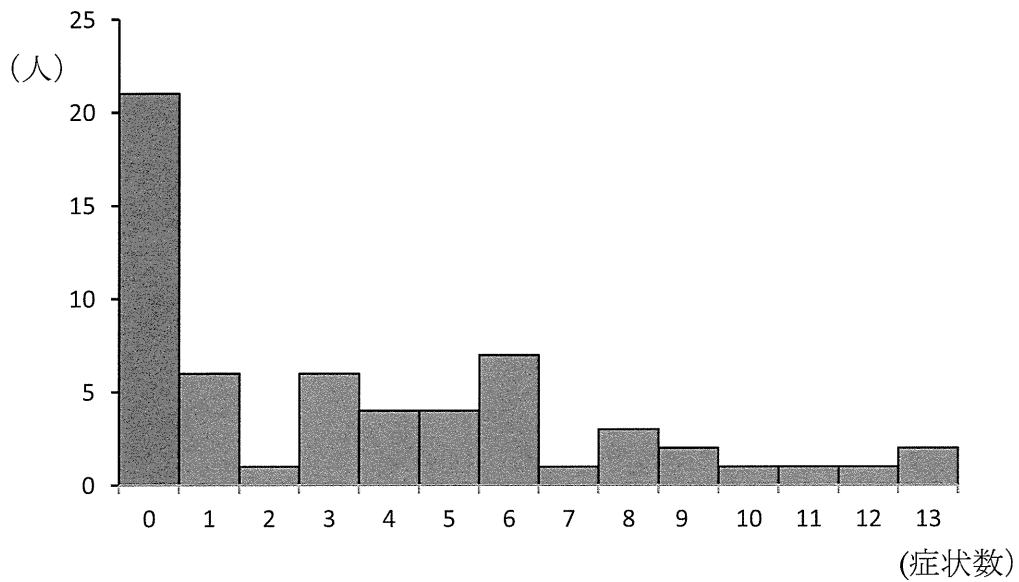


図3 MM040質問紙票におけるSHS関連症状のうち、場所と関連する症状該当数(全患者)

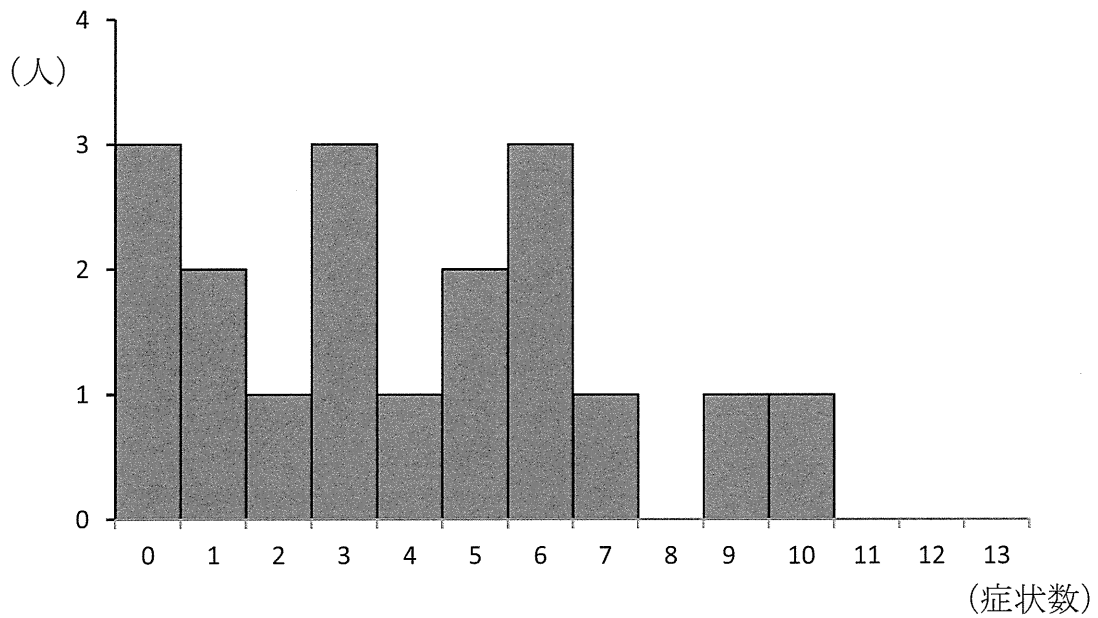


図4 狭義のSHSの診断基準に該当し、かつ発症のきっかけが新築等の者のMM040質問該当項目数

「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、再燃や悪化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悪化は、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悪化について、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た。さらに、今年度は、アレルギー疾患の中でも、気管支喘息、あるいは、アトピー性皮膚炎に関する研究論文も加えて検索し、レビューを継続した。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その後の経過も加えつつ考察した。

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悪化しうる可能性が示されている。例えば、phthalate、triclosan、bisphenol A、chloroform、hexabromocyclododecane、perfluorooctanoic acid 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、その悪化メカニズムも細胞・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、シックハウス症候群から、いわゆる multiple chemical sensitivity へと進展が疑われた症例も複数あった。

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、アレルギー疾患を悪化しうると考えられる。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、悪化について、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。もちろん、その後のいわゆる multiple chemical sensitivity への進展を防ぐことにも、有用であることも期

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、再燃や悪化は、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悪化は、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悪化について、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、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た。さらに、今年度は、アレルギー疾患の中でも、気管支喘息、あるいは、アトピー性皮膚炎に関する研究論文も加えて検索し、文献的検討を継続して実施した。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、その後の経過を含め考察を加えた。

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、これまでの「allergic disease, chemical」、「allergic diseases, environment」、に加え、「asthma, chemical」、「atopic dermatitis, chemical」を追加して検索を

行い、キーワードにより検索された 619 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。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 7 件(内、1 件は、実験的内容も含む)、実験的研究論文が 10 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

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)研究「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」で調査した文献に続き、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。

Takaoka ら[1]は、日本に居住する 12-15 歳の中学生を対象として、シックビルディング症候群と住宅、学校の環境要因あるいは人的要因の関連について調査した。対象とした集団において、ネコアレルギー(8.8%)、イヌアレルギー(6.1%)、カビアレルギー(6%)、花粉アレルギー(25.7%)が認められた。アトピー、住宅における窓ガラスの結露、床の湿気、臭い、そして、教室の湿度は、シックビルディング症候群の症状と正の相関が認められた。以上より、先に挙げたアトピーを含む因子がシックビルディング症候群のリスクを増加させる可能性を指摘している。

Wang ら[2]は、台湾に居住する 3 歳の子供を対象とし、bisphenol A (BPA) がアレルギー疾患に及ぼす影響について、3 年間追跡調査を行った。3 歳児の尿中 BPA 代謝物濃度は、3 歳児の血清中総 IgE 濃度と正の相関が認められ、特に女兒に顕著であった。また、3 歳児の尿中 BPA 代謝物濃度は、3 および 6 歳児の気管支喘息の発症と正の相関が認められ、特に女兒に顕著であった。従って、BPA 曝露は、特に、女兒において、血清中 IgE 濃度の上昇と関連があり、アレルギー疾患を増加・悪化しうることが報告されている。

Wang ら[3]は、台湾に居住する子供を対象として、phthalate が気管支喘息に及ぼす影響について、出生から 18 年間追跡調査を行った。尿中の phthalate 代謝物と tumor necrosis factor (TNF)- α の DNA メチル化に負の相関が認められた。phthalate が気管支喘息を悪化するメカニズムとして、TNF- α の DNA メチル化の抑制が寄与する可能性が報告されている。

Tsuji ら[4]は、日本に居住する 4 歳以下の子供を対象とし、PCB がアレルギー疾患に及ぼす影響について調査した。気管支喘息を罹患している小児において、血清中の PCB 同族体の濃度と血液細胞中 IL-8 mRNA 発現の間に、正の相関が認められた。また、牛乳や卵のアレルゲンに対して高 IgE 抗体を有する小児において、PCB 同族体濃度と IL-22 mRNA 発現の間に、正の相関が認められた。以上より、IL-8 と IL-22 mRNA 発現は、PCB が関連するアレルギー疾患のバイオマーカーとなりうることを示している。

Meng ら[5]は、中国に居住する 3-6 歳の子供を対象とし、室内環境中のダストに含

まれる残留性有機汚染物質が気管支喘息に及ぼす影響について調査した。p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene 濃度と喘息の発症には正の相関が認められたことを報告している。

Carreiro-Martins ら[6]は、ポルトガルに居住する未就学児を対象とし、保育園の室内環境が、アレルギー疾患に及ぼす影響について調査した。オッズ比によると、喘息の診断と CO₂ 濃度には、正の相関が認められた。室内中総 volatile organic compounds 濃度の上昇、あるいは、ダニアレルゲンの増加と過去 1 年における喘鳴の発症には、正の相関が認められた。また、総 volatile organic compounds 濃度は、喘息予測指数 (API) に関わらず、喘鳴の発症と正の相関が認められたことを示している。

b) 実験的研究

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)研究「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」で調査した文献に続き、表 2 に対象とした疾患と化学物質の一覧を示した。

Marshall ら[7]は、triclosan 曝露によるアレルギー性皮膚炎の悪化メカニズムについて検討を行った。OVA により感作されたマウスの耳介に triclosan を塗布したところ、皮膚において、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)、Interleukin (IL)-1 β 、TNF- α の産生が増大し、IL-25、IL-33、IL-1 α は減少した。三次元培養ヒト皮膚細胞モデルを用いた検討においても、TSLP および IL-1 β の増大と IL-33 の減少が確認された。また、マウスリンパ節において、

CD86⁺GL-7⁺B 細胞、CD80⁺CD86⁺樹状細胞、GATA-3⁺OX-40⁺IL-4⁺IL-13⁺Th2 細胞と IL-17A⁺CD4⁺T 細胞の活性化が確認された。マウスに抗 TSLP 抗体を投与すると、triclosan によって誘導された IL-1 β 産生や免疫担当細胞の活性化が抑制された。従って、アレルゲンの存在下、triclosan を塗布して生じるアレルギー性皮膚炎症状には、TSLP が関与することが示唆されている。

Sadakane ら [8] は、benzalkonium chloride (BZK)、povidone-iodine (PVP-I)、ethanol (Et-OH)、chlorhexidine gluconate (CHG) がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響を検討した。ダニアレルゲンをマウス耳介に皮下投与し、BZK や PVP-I を塗布したところ、アトピー性皮膚炎様病態の重症化の他、好酸球あるいはマスト細胞の浸潤、サイトカインの産生、総 IgE 抗体産生の増大が確認された。EtOH は、病態の重症化、好酸球やマスト細胞の浸潤の増加は認められたが、血清中の IgE 抗体濃度には影響を及ぼさなかった。一方、CHG は、コントロールと同様の結果を示した。従って、検討を行った消毒薬の中では、CHG がアトピー性皮膚炎様病態を悪化させるリスクが低いことを示している。

Lee ら[9]は、chloroform 曝露が皮膚炎に及ぼす影響を検討した。ヒト角化細胞に chloroform を曝露したところ、TSLP の発現増大が確認された。また、転写因子である early growth response-1 (Egr-1) の発現増大と、シグナル伝達分子である c-JUN N-terminal kinase (JNK) と extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化が確認された。一方、Egr-1 siRNA を処理したところ、chloroform による TSLP の発

現誘導は抑制された。従って、chloroform は、Egr-1 やシグナル伝達の活性化を介して TSLP を誘導し、アトピー性皮膚炎などを増加、悪化させる可能性を示唆している。

Koike ら[10]は、hexabromocyclododecane (HBCD) と tetrabromobisphenol A (TBBPA) が気道に及ぼす影響について検討を行った。気道上皮細胞において、HBCD は、ICAM-1 の発現、IL-6、IL-8 の産生を誘導した。TBBPA は、ICAM-1 発現と IL-6 の産生を誘導したが、IL-8 には、影響を及ぼさなかった。HBCD と TBBPA は、EGF 産生および EGF のリン酸化を促進した。EGFR-選択的 tyrosine kinase と mitogen-activated protein kinase の阻害は、HBCD と TBBPA による催炎症性タンパクの発現を抑制した。HBCD は、NF- κ B や c-Jun を活性化した。また、TBBPA は、thyroid hormone receptor (TR) のリガンド活性を示した。TR アンタゴニストは、TBBA 誘導の ICAM-1 と IL-6 の発現を抑制した。従って、HBCD と TBBPA は、気道上皮細胞において、EGFR シグナル伝達や、核内レセプターを介して、催炎症性タンパクの発現をかく乱し、気道炎症を引き起こすことを示唆している。

Ryu ら [11] は、過フッ素化合物 (perfluorooctanoic acid ;PFOA、perfluorooctanesulfonic acid ;PFOS) が、アレルゲン誘導の気道過敏と気道炎症に及ぼす影響について検討を行った。妊娠 2 日目から出生後のマウスの仔が 12 週齢になるまで、過フッ素化合物の曝露を行った。OVA による非感作時で、PFOA は、マクロファージの増加を伴い、気道過敏性を亢進させた。PFOS には、そのような作用は認められなかった。一方、OVA 誘導の肺炎症に対

し、PFOA は影響を及ぼさなかった。PFOS は、逆に抑制した。従って、PFOA は、アレルゲン非存在下において、気道過敏性に影響を及ぼすことを示している。

Devos ら[12]は、Methylisothiazolinone が免疫応答に及ぼす影響について検討を行った。マウス耳介に methylisothiazolinone を塗布した後、鼻腔内投与したところ、耳介リンパ節において、リンパ球の増加、IFN- γ の産生増加、穏やかな血清中総 IgE 濃度の増加が確認された。一方、肺炎症や気道過敏性の亢進は認められなかった。従って、methylisothiazolinone は、気道に対する影響よりも、皮膚感作性や皮膚刺激性の方が強い可能性を示している。

Wisniewski ら[13]は、methylene-diphenyl diisocyanate (MDI) が気管支喘息を引き起こすメカニズム解明について検討を行った。非感作時において、MDI-glutathione (GSH) 複合体を鼻腔内投与したところ、マウス気管支肺胞洗浄液中の chitinase YM-1 や IL-12/IL-23 β の産生を増加させた。また、MDI をマウス背部に塗布することで感作させ、MDI-GSH 複合体を鼻腔内投与したところ、気道において、好酸球の浸潤、粘液の産生、chitinase YM-1 や IL-12/IL-23 β 産生を示した。気管支肺胞洗浄液中の MDI を検出すると、アルブミンの 414 Lys と結合している可能性が考えられた。従って、MDI は、GSH と反応後、生体内のアルブミンと結合することによって、気道炎症を誘導する可能性を示唆している。

Haenen ら[14]は、toluene diisocyanate (TDI) が気管支喘息を引き起こすメカニズム解明として、B 細胞に及ぼす影響を検討した。TDI をマウス耳介に塗布した後、耳

介リンパ節を摘出し、B細胞を単離した。B細胞中タンパク質の網羅的解析を行ったところ、TDIの曝露により、cyclophilinAとcofilin1の発現増大が確認された。TDIは、B細胞に発現する走化性因子であるcyclophilinAと細胞骨格を形成するcofilin1に影響を及ぼし、気管支喘息を誘導する可能性が示されている。

Pollarisら[15]は、気管支喘息を誘導するTDIとmethylenediphenyldiisocyanate(MDI)に、交差反応性があるかどうかを検討した。マウス耳介にTDIあるいはMDIを塗布して感作させた後、TDIあるいはMDIを中咽頭投与した。TDIあるいはMDIの皮膚感作は、総IgE抗体濃度の上昇、耳介リンパ節におけるT細胞およびB細胞の増殖を誘導した。また、リンパ球は、Th2およびTh1サイトカインを産生した。感作後のマウスにTDIあるいはMDIを中咽頭投与したところ、好中球性の肺炎症を伴い、気道過敏性が亢進した。一方、TDIの皮膚感作およびMDIの中咽頭投与の組み合わせ、または、MDIの皮膚感作およびTDIの中咽頭投与の組み合わせで曝露したところ、肺炎症および気道過敏性の亢進ともに認められなかった。以上より、TDIやMDIは、喘息様の反応を誘導するが、交差反応性は認められないことが示唆されている。

Broströmら[16]は、TDIが呼吸器疾患を誘導するメカニズム解明として、肺炎症に関与する生理活性物質リゾホスファチジン酸(LPA)を産生するオートタキシン(ATX)に注目した。TDIを気道上皮細胞に曝露したところ、ATXが誘導された。TDIの取り扱いがある労働者の尿中TDI濃度と血清中のLPA濃度に、正の相関が認められた。TDIに

よる健康影響に、ATX-LPA経路が関与している可能性が示されている。

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。神経生理学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。

考察とその後の経過：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の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た。

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。

その後、退職し、症状は軽減傾向にあった。しかし、種々の化学物質の曝露を契機にすると考えられる体調不良は時に出現し、いわゆる multiple chemical sensitivity の状態が継続していると考えられた。

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。

考察とその後の経過：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た。

その後も、柔軟剤、化粧品、排ガス、タバコをはじめとする身の回りの化学物質の曝露により、体調不良が惹起されている。

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。もちろん、その後のいわゆる multiple chemical sensitivity への進展を防ぐことにも、有用であることも期待された。

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

ルギー疾患を悪化しうると考えられる。また、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’ おけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、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。もちろん、その後のいわゆる multiple chemical sensitivity への進展を防ぐことにも、有用であることが期待される。

E. 参考文献

- [1] Takaoka M, Suzuki K, Norbäck D. Sick Building Syndrome Among Junior High School Students in Japan in Relation to the Home and School Environment. *Glob J Health Sci.* 2015;8(2):165-77.
- [2] Wang IJ, Chen CY, Bornehag CG. Bisphenol A exposure may increase the risk of development of atopic disorders in children. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219(3):311-6.
- [3] Wang IJ, Karmaus WJ, Chen SL, Holloway JW, Ewart S. Effects of phthalate exposure on asthma may be mediated through alterations in DNA methylation. *Clin*

- Epigenetics. 2015;7(1):27.
- [4] Tsuji M. Useful biomarkers for assessing the adverse health effects of PCBs in allergic children: pediatric molecular epidemiology. *Environ Health Prev Med.* 2015;20(1):3-11.
- [5] Meng G, Nie Z, Feng Y, Wu X, Yin Y, Wang Y. Typical halogenated persistent organic pollutants in indoor dust and the associations with childhood asthma in Shanghai, China. *Environ Pollut.* 2016;211:389-98.
- [6] Carreiro-Martins P, Papoila AL, Caires I, Azevedo S, Cano MM, Virella D, Leiria-Pinto P, Teixeira JP, Rosado-Pinto J, Annesi Maesano I, Neuparth N. Effect of indoor air quality of day care centers in children with different predisposition for asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015.
- [7] Marshall NB, Lukomska E, Long CM, Kashon ML, Sharpnack DD, Nayak AP, Anderson KL, Jean Meade B, Anderson SE. Triclosan Induces Thymic Stromal Lymphopoietin in Skin Promoting Th2 Allergic Responses. *Toxicol Sci.* 2015;147(1):127-39.
- [8] Sadakane K, Ichinose T. Effect of the hand antiseptic agents benzalkonium chloride, povidone-iodine, ethanol, and chlorhexidine gluconate on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int J Med Sci.* 2015;12(2):116-25.
- [9] Lee H, Bae HC, Kim J, Jeong SH, Ryu WI, Son SW. Chloroform upregulates early growth response-1-dependent thymic stromal lymphopoietin expression via the JNK and ERK pathways in human keratinocytes. *Int J Dermatol.* 2015;54(12):e521-6.
- [10] Koike E, Yanagisawa R, Takano H. Brominated flame retardants, hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A, affect proinflammatory protein expression in human bronchial epithelial cells via disruption of intracellular signaling. *Toxicol In Vitro.* 2016;32:212-9.
- [11] Ryu MH, Jha A, Ojo OO, Mahood TH, Basu S, Detillieux KA, Nikoobakht N, Wong CS, Loewen M, Becker AB, Halayko AJ. Chronic exposure to perfluorinated compounds: Impact on airway hyperresponsiveness and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307(10):L765-74.
- [12] Devos FC, Pollaris L, Van Den Broucke S, Seys S, Goossens A, Nemery B, Hoet PH, Vanoirbeek JA. Methylisothiazolinone: dermal and respiratory immune responses in mice. *Toxicol Lett.* 2015;235(3):179-88.

- [13] Wisniewski AV, Liu J, Colangelo CM. Glutathione reaction products with a chemical allergen, methylene-diphenyl diisocyanate, stimulate alternative macrophage activation and eosinophilic airway inflammation. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(4):729-37.
- [14] Haenen S, Vanoirbeek JA, De Vooght V, Schoofs L, Nemery B, Clynen E, Hoet PH. Proteomic Alterations in B Lymphocytes of Sensitized Mice in a Model of Chemical-Induced Asthma. *PLoS One.* 2015 ;10(9):e0138791.
- [15] Pollaris L, Devos F, De Vooght V, Seys S, Nemery B, Hoet PH, Vanoirbeek JA. Toluene diisocyanate and methylene diphenyl diisocyanate: asthmatic response and cross-reactivity in a mouse model. *Arch Toxicol.* 2015
- [16] Broström JM, Ye ZW, Axmon A, Littorin M, Tinnerberg H, Lindh CH, Zheng H, Ghalali A, Stenius U, Jönsson BA, Högberg J. Toluene diisocyanate: Induction of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis and its association with airways symptoms. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;287(3):222-31.

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
2016	Takaoka et al.	ヒト	シックビルディング症候群、アトピー	-	(indoor environmental factors)
2016	Meng et al.	ヒト	気管支喘息	-	p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene
2015	Wang et al.	ヒト	気管支喘息	-	bisphenol A
2015	Wang et al.	ヒト	気管支喘息	-	phthalate
2015	Tsuji	ヒト	アレルギー疾患	牛乳、卵	poly chlorinated biphenyl
2015	Carreiro-Martins	ヒト	気管支喘息、喘鳴性疾患	-	volatile organic compounds
2015	Broström et al.	ヒト	呼吸器疾患(気管支喘息)	-	toluene diisocyanate
2014	Bekó 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	Perežinský 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
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	Marshall et al.	mice, human epidermis tissues	アレルギー疾患(皮膚)	OVA	triclosan
2015	Lee et al.	human keratinocytes	アトピー性皮膚炎	-	chloroform
2015	Anderson et al.	mouse	皮膚炎	-	triclosan
2015	Koike et al.	human airway epithelial cells	呼吸器疾患(気管支喘息)	-	hexabromocyclododecane, tetrabromobisphenol A
2015	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	benzalkonium chloride (BZK), povidone-iodine (PVP-I), ethanol (Et-OH), chlorhexidine gluconate (CHG)
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(DNCE)、4-phenylenediamine, cobalt Chloride、2-mercaptobenzothiazole、citral、hexyl cinnamic alcohol (HCA)、cinnamic alcohol、imidazolidinyl urea、nickel chloride、avobenzene、formaldehyde、urushiol
2015	Devos et al.	mice	アレルギー疾患	methylisothiazolinone	methylisothiazolinone
2015	Wisniewski et al.	mice	気管支喘息	methylene-diphenyl diisocyanate	methylene-diphenyl diisocyanate

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
2015	Haenen et al.	mice	気管支喘息	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2015	Pollaris et al.	mice	気管支喘息	toluene diisocyanate methylene diphenyl diisocyanate	toluene diisocyanate、methylene diphenyl diisocyanate
2015	Broström et al.	human airway epithelial cells	気管支喘息	-	toluene diisocyanate
2014	Ryu et al.	mice	気管支喘息	OVA	perfluorooctanic acid
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 organic chemical components of diesel exhaust particles
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	alkylphenols 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol, 4-tert-butylphenol
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	
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	アレルギー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- <i>O</i> -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

「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。