

平成 28 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。」と言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する可能性が示されている。例えば、phthalate、triclosan、bisphenol A、chloroform、formaldehyde、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。

症例とその考察によれば、多彩な症状の中で、主訴を何と捉えるかにより、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が示された。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推定された。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、職場における何らかの化学物質曝露が誘因と考えられた症例も複数存在した。

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、有用であることが期待される。また、自宅のみならず、職場における化学物質曝露にも留意する必要があることも示唆された。

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」、

「asthma, chemical」, 「atopic dermatitis, chemical」を用いて検索を行い、キーワードにより検索された 995 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 15 件（内、1 件は、実験的内容も含む）、実験的研究論文が 18 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。

症例とその考察については、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、27 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。

Yu ら [2] は、韓国において、妊娠前の家屋の改修が、臍帯血中の IgE 量に及ぼす影響、臍帯血由来単核球中の遺伝子発現に及ぼす影響、母体のアレルギー反応(皮膚プリックテスト)に及ぼす影響を調査した。妊娠前の家屋の改修は、アレルギー陽性反応の母体から出生した新生児の臍帯血において高い IgE 量と酸化ストレスに関わる nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) および Glutathione-S-transferase P1 (GSTP1) 遺伝子の一塩基多型が認められた。妊娠前の家屋の改修は、アレルギーの母体から出生した子のアレルギーを悪化させる可能性を示している。

Wang ら [3] 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 [4] 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)- 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- 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。

Hoppin ら [5] は、米国ノースカロライナ州およびアイオワ州に居住する農夫を対象とし、アレルギー性及び非アレルギー性の喘鳴症状と農薬使用との関連を調査した。19 種類の農薬はアレルギー性喘鳴と相関が認められた (18 種が正の相関、1 種が負の相関)、21 種類の農薬は非アレルギー性喘鳴と相関が認められた (19 種が正の相関、2 種が負の相関)。これらのうち、11 種類の農薬はアレルギー性・非アレルギー性喘鳴の両方と相関が認められた。オッズ比による解析では、7 種類の農薬 (除草剤: 2, 4-D、simazine、殺虫剤: carbaryl、dimethoate、disulfoton、zeta-cypermethrin、防カビ剤 pyraclostrobin) は、正や負のアレルギー性・非アレルギー性喘鳴症状との関連が認められた。また、除草剤 2, 4D、glyphosate、殺虫剤 permethrin、carbaryl、殺鼠剤 warfarin は、喘鳴症状と量反応関係が認められた。従って、農業や居住環境で使用される農薬は、アレルギー性を含む呼吸器疾患に影響を及ぼすことが報告されている。

Meng ら [6] 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 [7] 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。

Mendes ら [8] は、ポルトガルに居住する 65 歳以上の高齢者を対象とし、介護施設の室内環境が、呼吸器疾患に及ぼす影響について調査した。143 名のうち、23% が咳、12% が喀痰、22% が自覚症状としてアレルギー性鼻炎の症状を示した。冬と夏の室内環境中の PM_{2.5} 濃度は基準値以上であった。ピーク時の Particulate matter (PM) 10、総 Volatile Organic Compounds (VOC)、一酸化炭素、微生物、真菌濃度は、基準値を超えていた。オッズ比によると、基準値以上の室内環境の PM₁₀ の曝露とアレルギー性鼻炎症状には、正の相関が認められたことを示している。

Tsuji ら [9] 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。

Buttazzo ら [10] は、イタリアにおいて、ゴムの加硫促進剤と接触性皮膚炎との関連を調査した。その結果、パッチテストにおいて、23774 人の対象のうち、carbamates が

3.4%、benzothiazole が 0.65%、thiurams が 1.75%、isopropyl phenyl paraphenylamine diamine が 0.83%の陽性を示した。オッズ比によると、carbamates と thiurams に対する陽性反応が医療従事者と関連が認められた。また、thiurams に対する陽性反応は、家政婦や飲食店従事者、美容師、小売店の店員、建設従事者、運転手と関連が認められた。従って、ゴムの加硫促進剤は、接触性皮膚炎に影響を及ぼし、手袋の使用や、化学物質の取り扱いをする職業と正の関連が認められたことを報告している。

Gündüz ら[11]は、トルコにおいて、接触性皮膚炎の発症と人口学的特性や職業、パッチテストの結果との関連を調査した。その結果、330人の皮膚科受診患者のうち、126人(38%)は女性、204名は男性であり、平均年齢は、 36.12 ± 13.13 年であった。アレルギーの陽性反応は182人(55%)に認められた。パッチテストの結果では、女性は硫酸ニッケルに、男性はニクロム酸カリウムに最も抗原性を示した。女性では、家事、男性では製造業に従事しているものが多かったことを報告している。

接触性皮膚炎(CD)の高い罹患率と呼吸器病変は建設業従事者によく見られ、刺激物質やアレルゲンの広範囲な曝露が原因である。Filaggrin 遺伝子 (FLG) の変異は湿疹や喘息のリスク上げることが知られている。そこで、Timmerman ら[12]は、オランダの建設業従事者を対象とし、CD患者のFLG変異と呼吸器病変との関係を明らかにすることを目的とした。506人の内、6.3%は少なくとも1つのFLG変異を持っていた。専門医によって、軽症CDは34%、重症CDは24.3%と診断された。295人のCD患者のうち、282

人が、仕事との関連が推察された。FLG変異体を持っている人は、そうでない人と比較してCDのリスク増加をもたらした(軽症CD:オッズ比5.71、重症CD:オッズ比8.26)。また、FLG変異やCDは、呼吸器病変やアトピーとは関連性がなかった。結論、建設業従事者のCD罹患率は高く、FLG変異はCDのリスクをより増加させる。また、FLG変異と呼吸器病変やアトピーとは関連がなかったことを報告している。

ヒ素は土壌や飲み水にも多く含まれ、肺や血管・免疫・内分泌・神経などあらゆる臓器や組織に悪影響を与えることが、明らかになっている。全米において小児は飲み水を介してヒ素の曝露を受け、後に肺へ悪影響を及ぼすことが報告されている。Club cell secretory protein (CC16) は気道の炎症や毒性物質により産生され、肺内の恒常性を保つうえでも重要なタンパク質である。このCC16タンパク質レベルの低下は、肺がんのリスクレベルを上昇させる。また、職業性ヒ素の曝露を受ける成人において、CC16の減少が関連することが明らかになっている。喘息の子供は、喘息ではない子供と比較して尿中CC16レベルの低下が報告されている。Beamer ら[13]は、小児の尿中CC16レベルと家屋環境中のヒ素濃度との関連について検討した。サンプルは34の家から採取した庭・ハウスダスト・水道水を用いた。また、68人の子供の尿と爪を回収した。その結果、庭土・飲料水・ハウスダストにおけるヒ素濃度と尿中CC16レベルに負の関連があった。また、重回帰分析によると、土壌中のヒ素濃度とCC16に負の相関があった。肺へのヒ素曝露が、気道上皮にダメージを与え、子供の肺機能を弱くさせることを

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。Goudarzi ら [14] は、出生前の長鎖 perfluoroalkyl acid 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 perfluorododecanoic acid (PFDoDA) と perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) 濃度が高いほど、幼児のアレルギー発症オッズ比が低下した。PFDoDA や PFTrDA などの長鎖 perfluoroalkyl acids の出生前曝露により、出生後の子において、アレルギー症状の抑制作用を示すことを報告している。

b) 実験的研究

平成 25-26、27 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 [15] 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、TNF- α の産生が増大し、IL-25、IL-33、IL-1 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 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 産生や免疫担当細胞の活性化が抑制された。従って、アレルギーの存在下、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 [16] 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。ダニアレルギー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。

He ら [17] は、bisphenol A (BPA) がアレルギー性肺炎症に及ぼす影響を報告している。BPA は、肺胞や気道粘膜下層において、Ovalbumin (OVA) による好酸球の浸潤を増強した。また、OVA による気管支肺胞洗浄液中の interleukin (IL)-13、IL-5、C-C motif chemokine ligand (CCL)2 産生量を増大させたり、血清中 OVA 特異的 IgG1 産生を誘導させた。RAW264.7 細胞を用いた検討では、IL-1、IL-6、CCL2、CCL3 mRNA 発現を誘導

した。従って、BPA は、Th2 反応を介してアレルギー性肺炎症を悪化させ、それには、マクロファージの活性化が関与することを示している。

Mahemuti ら [18] は、胎児性肺繊維芽細胞を用いて、bisphenol A (BPA) が estrogen receptor (ER) 関連因子に及ぼす影響を調べることで、出生前の BPA 曝露が出生後の子供の喘息リスクを上げるかどうかを検討した。その結果、100 $\mu\text{mol/L}$ の BPA 曝露は、細胞質画分における ER タンパク発現や、核画分における G-protein coupled estrogen receptor 30 タンパク発現を増加させ、さらに、growth differentiation factor-15 タンパクを増加させた。一方、NF- κ B のリン酸化減少、endothelin-1 (ET-1)・interleukin (IL) -6・interferon gamma-induced protein 10 の発現を減少させた。また、ER 遮断薬は BPA が誘導する ET-1 発現減少に影響を示さなかった。以上の結果より、BPA 曝露は、免疫や成長分子やその受容体の発現を変化させることで胎児の発達・成熟・環境ストレスへの感受性に悪影響を与え、喘息リスクを上昇させる可能性を示唆している。

Kang ら [19] は、diisononyl phthalate (DINP) が fluorescein isothiocyanate (FITC) 誘導接触性皮膚炎に及ぼす影響について検討を行った。DINP をマウスに3週間経口曝露し、続いて、FITC をハプテンとして皮膚(背部)に塗布した。その後、耳介に FITC を塗布したところ、耳介中 mast 細胞の増加、耳介腫脹の上昇等により、FITC 単独曝露と比較して皮膚炎症状が悪化した。血清中 IgE 抗体と耳介中 IL-4, IL-5 の上昇も認められた。また、DINP は、酸化ストレ

スと NF- κ B の活性化を誘導した。さらに、thymic stromal lymphopoietin (TSLP) と signal transducer and activator of transcriptions (STAT)-3, -5, -6 上昇が確認された。これらの免疫反応は、NF- κ B 阻害剤によって抑制された。従って、経口曝露された DINP は NF- κ B の活性化を介して接触性皮膚炎を悪化させる可能性を示している。

Kang ら [20] は、diisononyl phthalate (DINP) が接触性皮膚炎を悪化させるメカニズムを調査した。DINP の経口曝露は、fluorescein isothiocyanate (FITC) 誘導接触性皮膚炎を悪化させ、それには、Transient receptor potential channels (TRP) A1 の発現の上昇や IgG1, IL-6, IL-13 の増加が確認された。TRPA1 の阻害剤を処理すると、皮膚炎症状の緩和が認められた。また、NF- κ B の阻害剤によって、TRPA1 の発現は抑制された。従って、DINP による接触性皮膚炎の悪化には、NF- κ B の活性化と TRPA1 の発現が関与している可能性を示している。

Lee ら [21] 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大、悪化させる可能性を示唆している。

Koike ら [22] 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。

室内空気汚染物質である Formaldehyde (FA) は喘息を悪化させる。例えば、動物モデルにおいてアレルゲンによる気道過敏性亢進 (AHR) の誘導に相乗的に作用する。しかし、FA を介した AHR のメカニズムは、あまりわかっていない。そこで、Jude ら [23] は、FA による AHR のメカニズムを調べた。FA は、ヒト気道平滑筋 (HASM) 細胞中の Rho-kinase 活性や、myosin light-chain phosphatase (MYPT1) のリン酸化を促進させた。さらに、FA は HASM 細胞内で、Nrf-2 依存的な抗酸化反応を誘導した。しかし、MYPT1 のリン酸化は Nrf-2 に非依存であった。HASM 細胞と共培養したヒト気道上皮細胞に FA を曝露すると、アゴニスト誘導

[Ca²⁺]_i や MYPT1 のリン酸化への影響は、あまりなかったが、FA は precision-cut human lung slices において carbachol 誘導気道反応性を亢進させた。従って、HASM 細胞において、FA は MYPT1 のリン酸化を亢進させ、それは、Nrf-2 非依存であることを明らかにした。以上の結果より、Rho-kinase 依存的 Ca²⁺ 活性経路が FA による AHR に重要な役割を果たすことが報告されている。

Ryu ら [24] 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 [25] 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。

Nishino ら [26] は、trimellitic anhydride

(TMA) による呼吸器アレルギー反応について、2 系統のマウスを用いて調査した。Balb/c と NC/Nga マウスに、TMA の経皮感作に次いで、直径 2 μm の粒子として TMA を吸入惹起させた。両系統のマウスともに、TMA の曝露は、アレルギー症状を誘導した。特に、NC/Nga マウスの方に、顕著に認められた。肺胞洗浄液中のサイトカイン産生量・発現量によると、Th2 反応は、Balb/c マウスで認められた。一方、マスト細胞数、マスト細胞関連サイトカインの産生量、ヒスタミン産生量は、NC/Nga マウスで強く認められた。TMA は、NC/Nga マウスにおいて、特に、アレルギーを誘導し、その発症には、マスト細胞の活性化が深く関与している可能性を報告している。

Wisniewski ら [27] 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 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 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 [28] 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。

Broström ら [29] 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。

Devos ら [30] は、Toluene-2,4-diisocyanate (TDI) が気道過敏性を亢進 (AHR) させるメカニズムを調査した。Transient receptor potential channels (TRP) A1 と TRPV1 を発現する CHO ハムスターの卵巣細胞において、TDI 刺激は TRPA1 を活性化させた。TDI 感受性 C57B1/6 マウス系統の TRPA1 や TRPV1 ノックアウトマウスに、TDI 刺激したところ、AHR を誘導しなかった。野生型マウスに、TRPA1 遮断薬やサブスタンス P 受容体拮抗薬を前処理したところ、AHR は変化しなかった。Kit^{Wsh/Wsh} マスト細胞欠損マウスやマスト細胞安定薬の ketotifen (抗ヒスタミン薬) で前処理した野生型マウスにおいて、TDI は、AHR を誘導しなかった。以上の結果より、TRPA1 や TRPV1、そしてマスト細胞は TDI 誘導 AHR に

必要不可欠な役割を持つことを報告している。

2,4-toluene diisocyanate (TDI) は、職業性喘息を引き起こす。近年は、頑強な免疫制御能力を持つ制御性 T 細胞 (Treg) が発見され、アレルギー疾患の調節機能を持つことがわかってきた。しかしながら、TDI 誘導感作に Treg が及ぼす影響については、まだ明らかにされていない。Long ら [31] は、BALB/c マウスの耳介に TDI を曝露し、TDI 感作が Treg に及ぼす影響を評価した。4% TDI 曝露後、4, 7, 9 日後にリンパ節に有意な Treg 細胞集団が確認され、それら細胞に、CD103, C-C chemokine receptor (CCR) 6, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein (CTLA) 4, inducible T-cell co-stimulator (ICOS), Neuropilin (NP)-1 の発現増加が認められた。TDI 感作マウスから採取した Treg は、コントロールと比較して、より免疫抑制性が強くなった。TDI は、Treg の免疫抑制性を介して (Th1 反応の抑制等)、喘息を誘導する可能性を示している。

Pollaris ら [32] は、気管支喘息を誘導する TDI と methylene diphenyl diisocyanate (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。

C) 症例とその考察

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。

今年度は当該クリニックを受診していない。

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（ハウスダスト、スギ、コメ、ダイズ、等に対する特異的 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、消毒剤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3：47歳、男性

既往歴：シックハウス症候群（平成2年：新築家屋への転居を契機に発症、原因はホルムアルデヒド、転居により症状は消失したとのこと。）

現病歴：平成28年9月、改築・改装や塗装を伴う職場事務所の移転を契機に、発疹、かゆみ、粘膜刺激感、頭痛、視力低下等が出現した。近医を経て、F大学附属病院を受診。皮膚科、耳鼻科、呼吸器内科等で諸検査を施行された。この際、ハウスダスト、ネコ上皮、オオアワガエリ、スギ、ヒノキ、シラカンバ等に対する特異的 IgE の高値を指摘されている。また、V50/V25 高値（末梢気道閉塞の可能性）、呼気 NO 高値を指摘されるも、特定の気道疾患は想定されないとの見解を得

ている。この後、シックハウス症候群の疑いで、F大学附属病院からS診療所を紹介され、11/23に、同診療所で化学物質過敏症に係る諸検査を受けた。この際、シックハウス症候群の診断を得ている。そして、同年11/29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：休業により、当該事務所を離れることにより症状は改善したという。しかし、当該事務所における勤務から、店舗（主に大型商業施設とのこと）における勤務に異動となるも、店舗によっては、同様に症状が誘発されることがあるとのことであった。

考察とその後の経過：当該事務所におけるホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレンの室内空気濃度は指針値内とのことであった。しかし、報告事例が多い改築・改装や塗装を伴う職場事務所の移転を契機に症状が発現していることから、職場の改築・改装や塗装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、かなり以前ではあるが、ホルムアルデヒドが原因と考えられたシックハウス症候群の既往もあり、環境化学物質の曝露を少なからず受けていた可能性がある症例といえるかもしれない。S診療所の検査結果の詳細に関するデータの提供は受けていないが、神経生理的検査、滑動性眼球追従運動検査を施行され、有所見とのことでもあり、multiple chemical sensitivity に移行している症例とも推察される。

アレルギー疾患の明らかな既往歴はないが、今回、種々のアレルゲンに対する特異的 IgE 抗体が陽性とのことであり、アレルギー

ー・アトピー素因を有する症例と考えられる。また、V50/V25、呼気 NO の結果から、気道炎症(アレルギー性気道炎症も含め)の潜在が疑われる症例でもある。自覚症状に関しては、発疹、かゆみ、粘膜刺激感等、アレルギー疾患でも発現しうる症状もある一方、頭痛、視力低下等、アレルギー疾患では非典型的な症状も呈した症例といえよう。

以上、症例 1,2 は、アレルギー疾患を既往歴や現病歴に有する症例である。また、症例 3 も、アレルギー・アトピー素因を有する症例であった。この三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。直近にも、派遣業務変更に伴う、新勤務先で、喘息の再燃を見た 28 歳女性の症例も経験している。アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎とともに喘息を既往歴に有し、新勤務先における香料や喫煙に由来する化学物質への曝露がその原因として推定される症例であった。また、その後、柔軟剤や自動車排ガス等で嘔気や動悸、冷汗も惹起されるようになっているとのことでもあった。

以上の症例の経験より、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。

また、シックハウス症候群の命名にもかかわる自宅よりも、職場の室内環境に存在する何らかの化学物質が発症の原因と考えられる症例が続けて経験されたことから、より対象を広げた大規模な調査が必要とも考えられた。

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’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、有用であることが期待される。また、自宅のみならず、職場における化学物質曝露にも留意する必要があることも示唆された。

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] Yu J, Ahn K, Shin YH, Kim KW, Suh DI, Yu HS, Kang MJ, Lee KS, Hong SA, Choi KY, Lee E, Yang SI, Seo JH, Kim BJ, Kim HB, Lee SY, Choi SJ, Oh SY, Kwon JY, Lee KJ, Park HJ, Lee PR, Won HS, Hong SJ; COCOA study group. The Interaction Between Prenatal Exposure to Home Renovation and Reactive Oxygen Species Genes in Cord Blood IgE Response is Modified by Maternal Atopy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(1):41-8.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Hoppin JA, Umbach DM, Long S, London SJ, Henneberger PK, Blair A, Alavanja M, Freeman LE, Sandler DP. Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers. *Environ Health Perspect.* 2017;125(4):535-543.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.

- [10] Buttazzo S, Prodi A, Fortina AB, Corradin MT, Larese Filon F. Sensitization to Rubber Accelerators in Northeastern Italy: The Triveneto Patch Test Database. *Dermatitis*. 2016;27(4):222-6.
- [11] Gündüz Ö, AYTEKIN A, TUTKUN E, YILMAZ H. Comparison of European Standard Patch Test Results of 330 Patients from an Occupational Diseases Hospital. *Dermatol Res Pract*. 2016;2016:9421878.
- [12] Timmerman JG, Heederik D, Spee T, van Rooy FG, Krop EJ, Koppelman GH, Rustemeyer T, Smit LA. Contact dermatitis in the construction industry: the role of filaggrin loss-of-function mutations. *Br J Dermatol*. 2016 Feb;174(2):348-55.
- [13] Beamer PI, Klimecki WT, Loh M, Van Horne YO, Sugeng AJ, Lothrop N, Billheimer D, Guerra S, Lantz RC, Canales RA, Martinez FD. Association of Children's Urinary CC16 Levels with Arsenic Concentrations in Multiple Environmental Media. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(5).
- [14] Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen CJ, Ito S, Araki A, Matsuura H, Ito YM, Kishi R. Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children. *Environ Int*. 2016;94:124-32.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] He M, Ichinose T, Yoshida S, Takano H, Nishikawa M, Shibamoto T, Sun G. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:16.
- [18] Mahemuti L, Chen Q, Coughlan MC, Zhang M, Florian M, Mailloux RJ, Cao XL, Scoggan KA, Willmore WG, Jin X. Bisphenol A exposure alters release of immune and developmental modulators and expression of estrogen receptors in human fetal lung fibroblasts. *J Environ Sci (China)*. 2016;48:11-23.

- [19] Kang J, Song J, Shen S, Li B, Yang X, Chen M. Diisononyl phthalate aggravates allergic dermatitis by activation of NF- κ B. *Oncotarget*. 2016;7(51):85472-85482
- [20] Kang J, Ding Y, Li B, Liu H, Yang X, Chen M. TRPA1 mediated aggravation of allergic contact dermatitis induced by DINP and regulated by NF- κ B activation. *Sci Rep*. 2017;7:43586.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Jude J, Koziol-White C, Scala J, Yoo E, Jester W, Maute C, Dalton P, Panettieri R Jr. Formaldehyde Induces Rho-Associated Kinase Activity to Evoke Airway Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(4):542-553.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Nishino R, Fukuyama T, Watanabe Y, Kurosawa Y, Koasaka T, Harada T. Detection of respiratory allergies caused by environmental chemical allergen via measures of hyper-activation and degranulation of mast cells in lungs of NC/Nga mice. *J Immunotoxicol*. 2016;13(5):676-85.
- [27] Wisnewski 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Devos FC, Boonen B, Alpizar YA, Maes T, Hox V, Seys S, Pollaris L, Liston A, Nemery B, Talavera K, Hoet PH, Vanoirbeek JA. Neuro-immune interactions in chemical-induced airway hyperreactivity. Eur Respir J. 2016;48(2):380-92.
- [31] Long CM, Marshall NB, Lukomska E, Kashon ML, Meade BJ, Shane H, Anderson SE. A Role for Regulatory T Cells in a Murine Model of Epicutaneous Toluene Diisocyanate Sensitization. Toxicol Sci. 2016;152(1):85-98.
- [32] 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

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
2017	Hoppin et al.	ヒト	アレルギー性喘鳴・非アレルギー性喘鳴	-	(pesticide)
2016	Beamer	ヒト	呼吸器疾患	-	ヒ素
2016	Timmerman et al.	ヒト	接触性皮膚炎・喘鳴	-	(occupational environmental factors)
2016	Gündüz et al.	ヒト	接触性皮膚炎	nickel sulphate, potassium dichromate	nickel sulphate, potassium dichromate
2016	Buttazzo et al.	ヒト	接触性皮膚炎	ゴムの加硫促進剤	ゴムの加硫促進剤
2016	Mendes et al.	ヒト	アレルギー性鼻炎	-	indoor PM10
2016	Yu et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	(home renovation)
2016	Buttazzo et al.	ヒト	接触性皮膚炎	carbamates, thiurams	carbamates, thiurams
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	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
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
2017	Kang et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	diisononyl phthalate
2016	Long et al.	BALB/c mouse	アレルギー疾患	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2016	Devos et al.	CHO cells, mice	気管支喘息	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2016	Jude et al.	human airway smooth muscle cell	呼吸器疾患	-	formaldehyde
2016	Nishino et al.	mouse	アレルギー性呼吸器疾患	trimelitic anhydride	trimelitic anhydride
2016	Kang et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	diisononyl phthalate
2016	Mahemuti et al.	human fetal lung fibroblasts	気管支喘息	-	bisphenol A
2016	He et al.	mouse	気管支喘息	OVA	bisphenol A
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)

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	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
2015	Devos et al.	mice	アレルギー疾患	methylisothiazolinone	methylisothiazolinone
2015	Wisnewski et al.	mice	気管支喘息	methylene-diphenyl diisocyanate	methylene-diphenyl diisocyanate
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	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- <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