

別添 4

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

建築工学的見地から見た患者居住環境の解析とガイドライン作成に 有益な建築工学的知見の提供

研究分担者 田辺 新一 早稲田大学創造理工学部建築学科 教授
研究協力者 金 炫兌 山口大学工学部感性デザイン工学科 助教

研究要旨

有効なガイドライン作成には、建築学的対応に関する知見が重要である。本研究では、床表面に堆積するSVOC物質や真菌数に着目し、様々な掃除方法を用いて床面の汚染物質の除去率に関する測定を行った。掃除方法は、一般家庭で使用している雑巾、真空掃除機、真空掃除機と雑巾、スチームクリーナーなどの条件であった。SVOC表面濃度の場合、雑巾、掃除機、掃除機と雑巾の条件では、掃除前のSVOC表面濃度に比べ、大きな削減はできなかった。掃除前の表面DEHP濃度は11000 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$]であり、雑巾のみの場合は初期のDEHP濃度より約30%削減されていることが分かった。また、掃除機のみの場合には他の掃除方法よりDEHP濃度の削減が最も少なかった。一方、スチームクリーナーの条件の表面DEHP濃度は4500 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$]で、除去率が約60%を示した。表面真菌数の結果もSVOC濃度と同じ傾向が見られた。掃除機のみの場合、他の掃除方法より最も低い除去率を示した。今回の実験により、掃除機のみで床面に付着しているSVOCや真菌を削減することは難しいと考えられた。また、床面に堆積しているダストのみではなく、表面に堆積したSVOC物質を除去するためには、掃除機と雑巾を一緒に使用するか、スチームクリーナーなどを用いた方がより効果的であると考えられる。

A. 研究目的

シックハウス症候群の要因となる室内には多くの汚染物質が存在する。その汚染物質には外部から侵入してくる花粉やカビなどの微生物、浮遊粉塵などがある¹⁻²⁾。また、室内の仕上げ材から放散する化学物質などが指摘されている。準揮発性有機化合物(SVOC)は気中ではほとんど検出されないが、ハウスダストに付着することが報告されている³⁻⁶⁾。ハウスダスト中に多く含まれているSVOC物質はDEHP(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)であることが分かっている⁷⁾。子供がハウスダストの摂取によってフタル酸エステルを摂取しており、

ハウスダスト中のフタル酸の濃度と子供の喘息やアレルギーには相関があると報告されている⁸⁻¹⁶⁾。

最近では床にPVC建材を使用する住宅が多くなっている。また、日本は西洋とは生活習慣が異なり、床に座ったり乳幼児が床を這ったりすることが多いため、床面の汚染物質濃度は在室者の健康に大きな影響を与えると考えられる。

本研究では、床表面に堆積するSVOC物質や真菌数に着目し、様々な掃除方法で掃除を行い、掃除後の床上に残ったSVOC濃度と真菌数を測定した。

B. 研究方法

図1に実験室平面図を示す。測定場所は山口大学内の実験棟である。実験室の床面積は51 m²、容積は122 m³である。実験室の換気回数は約16.4回/hとして測定を行った。

1)測定条件

図2に床面の測定イメージを、表1に測定条件を示す。実験室にPVC床材を敷き、0日目に床面を綺麗に掃除し、3日後、様々な掃除方法を用いてPVC建材の表面を掃除した。その後、床面表面に残留するSVOC濃度や、真菌のコロニー数を測定した。以下にSVOC濃度測定方法と表面真菌測定方法の詳細を述べる。

SVOC濃度測定法

図3にPVC試験材の表面を拭き取る様子と石英ウール

をマイクロチャンバーに入れた様子を示す。表2にチャンバー加熱脱着条件を示す。各条件の掃除を行った後、石英ウールを用いてPVC試験材の表面を拭き取った。0.1m×0.1mの四角枠を床材の上に設置し、その内側の面を綺麗に拭き取った。拭き取った後の石英ウールは、そのままマイクロチャンバーに入れ、加熱脱着装置を用いて加熱することで、SVOC物質を捕集した。捕集管はTenax TA管を用いた。加熱脱着装置はMSTD-258M-B (GLサイエンス社)を用いた。

表面真菌測定方法

図4にスタンプ培地を用いた表面真菌採集の様子と培養の様子を示す。試験用のPVC床材の表面に付着している真菌の初期濃度を最低化するため、0日目に実験用PVC床材の上をエタノールで綺麗に掃除した。3日後、試験体の表面を各掃除方法により掃除した後、スタンプ式培地を用いて表面に付着している真菌を捕集した。真菌は25℃で3~5日間培養し、各培地に発育したコロニーを数えた。培地表面

積は25 cm²である。

2)SVOCの分析条件

分析対象物質は、各種樹脂添加剤のDBP (フタル酸ジ-n-ブチル)、DEHP (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)、DEP (フタル酸ジエチル)、TBP (リン酸トリブチル)、TCEP (リン酸トリス)、TPP (リン酸トリフェニル)、D6 (シロキサン6量体)、C16 (ヘキサデセン)、BHT (ブチル化ヒドロキシトルエン)、DBA (アジピン酸ジブチル)、DOA (アジピン酸ジオクチル)のSVOC10物質とSVOCより沸点が低く、DEHPの加水分解物質である2E1H (2-エチル-1-ヘキサノール)の合計12物質である。表3にGC/MSの加熱脱着の条件を、表4にGC/MSの分析条件を示す。

C. 結果

1)表面SVOC濃度

今回の実験で分析した化学物質は12物質であるが、検出頻度が高いDBP、TPP、DEHPの3物質のみ考察することとした。

図5にDBP濃度を示す。掃除前の表面DBP濃度は4 [μg/m²]であった。雑巾、掃除機、掃除機 (ブラシあり)、掃除機+雑巾と①スチームクリーナーの表面DBP濃度は掃除前の表面濃度とほぼ同じであった。

雑巾 (水あり) の場合は掃除後のDBPの表面濃度が1.8 [μg/m²]で、掃除前の濃度より低くなっていることがわかった。

図6にTPP濃度を示す。掃除前の表面TPP濃度は8.9 [μg/m²]であった。雑巾 (水なし) の表面TPP濃度は18 [μg/m²]で、約2倍となっている。これは雑巾に付着していたものが表面に付着して濃度が高くなったと考えられる。雑巾 (水あり)、掃除機 (ブラシなし)、掃除機+雑巾の条

件で検出された表面 TPP 濃度は 8.1 ~ 9.1 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] の範囲で測定され、掃除前の表面濃度とほぼ同じであった。一方、掃除機(ブラシあり)、スチームクリーナーを用いた条件では 5.6 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] で、他の掃除条件に比べて約 40% 削減されていることが分かった。

図 7 に DEHP 濃度を示す。掃除前の表面 DEHP 濃度は 11000 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] であった。雑巾(水あり)の場合は 7600 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] で、初期の DEHP 濃度より約 30% 削減されていることが確認出来た。また、掃除機(ブラシあり)の条件は 5300 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$]、掃除機+雑巾の条件は 6100 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] であった。雑巾(水なし)、掃除機(ブラシなし)の場合は表面 DEHP 濃度が 9000 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$]、9300 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] で、掃除前の条件に比べ、約 15% しか削減出来なかった。一方、スチームクリーナーの条件の表面 DEHP 濃度は 4500 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] で、除去率約 60% を示した。

2) 表面真菌コロニー数

表 5 に表面真菌濃度を、図 8 にスタンプ式培地の培養の様子を示す。除菌後の表面濃度はスタンプ式の培地 (25 cm^2) から 0 ~ 2 コロニーが培養された。

除菌後から 3 日目の掃除前の条件では、面積当たり平均値で 87200 コロニーであった。この結果は各掃除方法による掃除後の結果と比較を行う際、初期の表面真菌濃度として取り扱うこととした。掃除機(ブラシなし)の場合は初期真菌濃度に比べ、20% しか削減できず、表面真菌の除去率が低く測定された。しかし、掃除機(ブラシあり)と掃除機+雑巾はそれぞれ 90 ~ 97% まで除去されている。また、雑巾(水なし)、スチームクリーナーの場合は滅菌後の初期真菌濃度とほぼ同じ数値であった。

D. 考察

今回の実験により、雑巾水なしより水ありの方が汚染物質をよく除去できると考えられる。また、掃除機のみで床面に付着している SVOC 汚染物質を削減することは難しいが、掃除機ブラシなしよりブラシありの方が削減できると考えられる。さらに、床面に堆積しているダストのみではなく、表面にブリードアウトされた SVOC 物質を除去するためには、掃除機と雑巾を一緒に使用するか、スチームクリーナーなどを用いるとより効果的であると考えられる。表面真菌数の結果も SVOC 濃度と同じ傾向が見られた。掃除機のみの場合、他の掃除方法より最も低い除去率を示した。

E. 結論

本研究では、床表面に堆積する SVOC 物質や真菌数に着目し、様々な掃除方法を用いて試験体の表面を掃除し、掃除後の床上に残留する SVOC 濃度と真菌数を測定した。

1) 表面 DBP 濃度の場合、掃除前の濃度と雑巾(水なし)、掃除機(ブラシなし)、掃除機(ブラシあり)、掃除機+雑巾とスチームクリーナーの表面 DBP 濃度はほぼ同じで、雑巾(水あり)の条件は掃除前の濃度より低く検出された。

2) 掃除前の表面 TPP 濃度 8.9 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] に対して、雑巾(水なし)の表面 TPP 濃度は 18 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$] で、掃除前の濃度より高く検出された。雑巾(水あり)、掃除機(ブラシなし)、掃除機+雑巾の条件で検出された表面 TPP 濃度は掃除前の表面濃度とほぼ同じであった。一方、掃除機(ブラシあり)、スチームクリーナーを用いた条件では、他の掃除条件に比べて約 40% 削減されていることが分かった。

3) 掃除前の表面 DEHP 濃度は 11000

[$\mu\text{g}/\text{m}^2$]であった。雑巾(水あり)の場合は初期の DEHP 濃度より約 30% 削減されていることが確認されたが、雑巾(水なし)、掃除機(ブラシなし)の場合は他の掃除方法より DEHP 濃度の削減が少なかった。一方、スチームクリーナーの条件の場合、表面 DEHP 濃度は 4500 [$\mu\text{g}/\text{m}^2$]で、除去率が約 60%を示した。

4) 今回の測定では、表面真菌数の結果も SVOC 濃度の結果と同様の傾向が見られた。掃除機(ブラシなし)の条件の場合、他の掃除方法より低い除去率を示した。

5) 今回の実験により、掃除機のみで床面に付着している SVOC や真菌を削減することは難しいと考えられる。また、床面に堆積しているダストのみではなく、表面に堆積した SVOC 物質を除去するためには、掃除機と雑巾を一緒に使用するか、スチームクリーナーなどを用いた方がより効果的であると考えられる。

「参考文献」

- 1) 日本空気清浄協会、「室内空気清浄便覧」、オーム社、2000
- 2) M. Wensing · E. Uhde · T. Salthammer : Plastics additives in the indoor environment-flame retardants and plasticizers; Science of the Total Environment, Vol.339, pp.19-40, 2005
- 3) 金炫兌, 田辺新一, 岡田厚太郎, 日本・韓国の住宅におけるハウスダスト中 DEHP 濃度の測定, 日本建築学会環境系論文集, Vol.75, No.654, pp . 713-720, 2010.8
- 4) 岡田厚太郎, 金炫兌, 金勲, 柏原誠一, 吉田和之, 吉野博, 田辺新一, 半揮発性有機化合物(SVOC)の測定法に関する研究, その 10 日本国内の住宅におけるハウスダスト中 SVOC 濃度測定, 日本建築学会大会学術講演梗概集, D-2, pp.785-786, 2009.9
- 5) 金炫兌, 岡田厚太郎, 金勲, 田辺新一, 半揮発性有機化合物(SVOC)の測定法に関する研究, その 11 韓国住宅におけるハウスダスト中 SVOC 濃度測定, 日本建築学会大会学術講演梗概集, D-2, pp.787-788, 2009.9
- 6) 川村聡宏, 岡田厚太郎, 金炫兌, 田辺新一, 半揮発性有機化合物(SVOC)の測定法に関する研究, その 12 日本の実住宅におけるハウスダスト中 SVOC 濃度測定結果の比較, 日本建築学会大会学術講演梗概集, D-2, pp.913-914, 2010.9
- 7) 金炫兌, 川村聡宏, 岡田厚太郎, 田辺新一, 半揮発性有機化合物(SVOC)の測定法に関する研究, その 13 拭き取り法を用いた床面付着 SVOC 濃度測定に関する研究, 日本建築学会大会学術講演梗概集, D-2, pp.915-916, 2010.9
- 8) 川村聡宏, 井口侑香, 金炫兌, 田辺新一, 半揮発性有機化合物(SVOC)の測定法に関する研究, その 17 マイクロチャンバー法と海外測定法比較, 日本建築学会大会学術講演梗概集, D-2, pp.643-644, 2011.8
- 9) H. Fromme · T. Lahrz · M. Piloty · H Gebhart · A. Oddoy · H. Ruden : Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin(Germany), Indoor air Vol.14, pp.188-195,2004
- 10) C. Bergh · R. Torgrip · G. Emenius · C. Östman : Organophosphate and phthalate esters in air and settled dust – a multi- location indoor study, Indoor Air,Vol.21, pp.67-76, 2010
- 11) Fay, M · Donohue, J.M. and De Rosa, C: ATSCR evaluation of health effects of chemicals. VI. Di(2-ethylhexyl) phthalate. Agency for toxic substances and disease registry,

Toxico. *Ind. Health*, 15, pp. 651–746, 1999.

12) Guo, Y. and Kannan, K: Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States, *Environ. Sci. Technol*, Vol.45, pp.3788–3794, 2011

13) Langer, S · Weschler, C.J · Fischer, A · Beko, G · Toftum, J. and Clausen, G: Phthalate and PAH concentrations in dust collected from Danish homes and daycare centers, *Atmos. Environ.*, 44, pp.2294–2301, 2010.

14) Abb, M · Heinrich, T · Sorkau, E. and Lorenz W: Phthalates in house dust, *Environ. Int.*, Vol.35, pp.965–970, 2009.

15) Bornehag, C.G · Lundgren, B · Weschler, C.J · Sigsgaard, T · Hagerhed-Engman, L. and Sundell,

J: Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics, *Environ. Health. Perspect.*, Vol.113, pp.1399–1404, 2005.

16) Becker, K · Seiwert, M · Angerer, J · Heger, W · Koch, H.M · Nagorka, R · Roskamp, E · Schluter, C · Seifert, B. and Ullrich, D: DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, Vol.207, pp.409–417, 2004.

F . 研究発表

- 1 . 論文発表
- 2 . 発表論文

G . 知的所有権の取得状況

- 1 . 特許取得
- 2 . 実用新案登録
- 3 . その他

表一覧

表1 測定条件

項目	掃除前	雑巾	雑巾w *	掃除機	掃除機B *	掃除機 + 雑巾w	スチームクリーナー
SVOC物質	1か所	1か所	1か所	1か所	1か所	1か所	1か所
カビ	3か所	2か所	3か所	3か所	2か所	3か所	3か所

* W...水で濡らして絞ったもの、B...ブラシあり

表2 チャンバー加熱脱着条件

加熱脱着温度	30 (5min)-(20 /min)-220 (40min)
供給ガス流量(He)	90 ml/min
吸引流量	60 ml/min
サンプリング時間	60 min
捕集管	Tanex TA(60/80 mesh)

表3 Tenax TA捕集管の加熱脱着装置と条件

使用機器	GERSTEL TDS A
加熱脱着条件	280 °C(10 min)
トラップ温度	-60 °C
注入温度	325 °C(5 min)

表4 GC/MSの分析条件

使用機器(GCMS)	Agilent 6890N / 5973 inert
カラム	Inert Cap 1MS 30m×0.25mm×0.25µm
GC オープン温度	50°C(2min)→10°C/min→320°C(5min)
スプリット比	低濃度 : splitless、高濃度 : 50 : 1
測定モード	SCAN
SCANパラメータ	m/z 29(Low)-550(High)
検出器温度	230°C

表5 表面真菌濃度

測定箇所	1回目	2回目	3回目	平均値	[CFU/m ²]
除菌後	2	0	1	1	0 ~ 400
掃除前	240	223	191	218	87200
雑巾	1	0		0.5	0 ~ 200
雑巾w	20	22	25	22	8800
掃除機	180	160	177	172	68800
掃除機B	5	5		5	2000
掃 + 雑巾w	7	7	3	6	2400
スチーム	1	0	0	0	0 ~ 400

図一覧

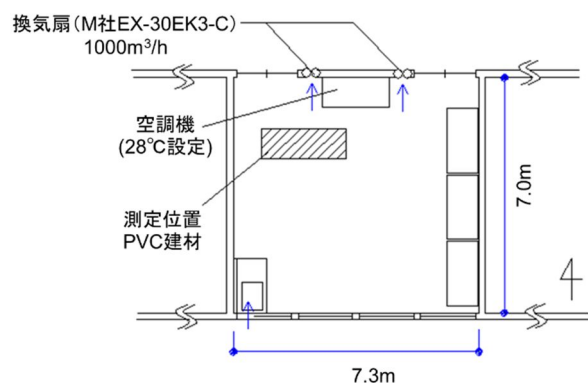


図 1 実験室の平面図

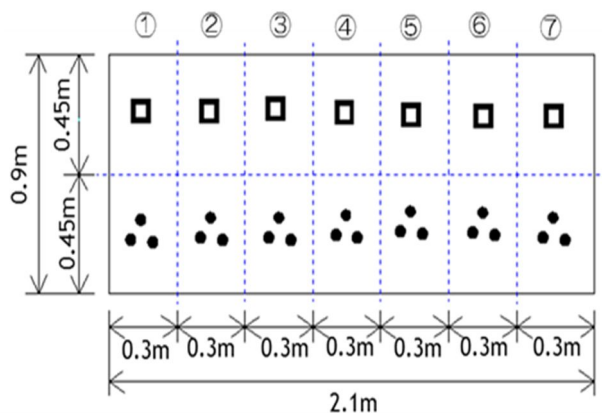


図 2 床面の測定イメージ図

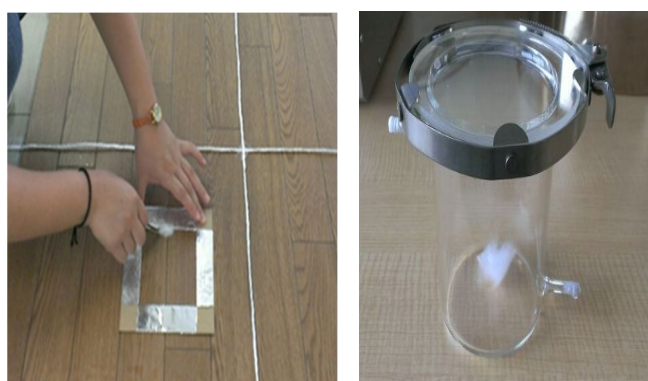


図 3 PVC 試験材の表面を拭き取る様子
と石英ウールをマイクロチャンバーに入れた様子



図4 スタンプ培地を用いた表面真菌採集の様子と培養の様子

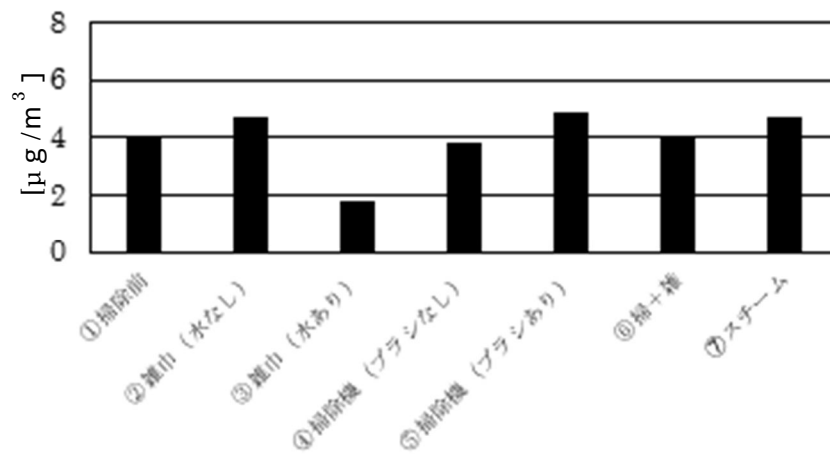


図5 PVC表面におけるDBP濃度

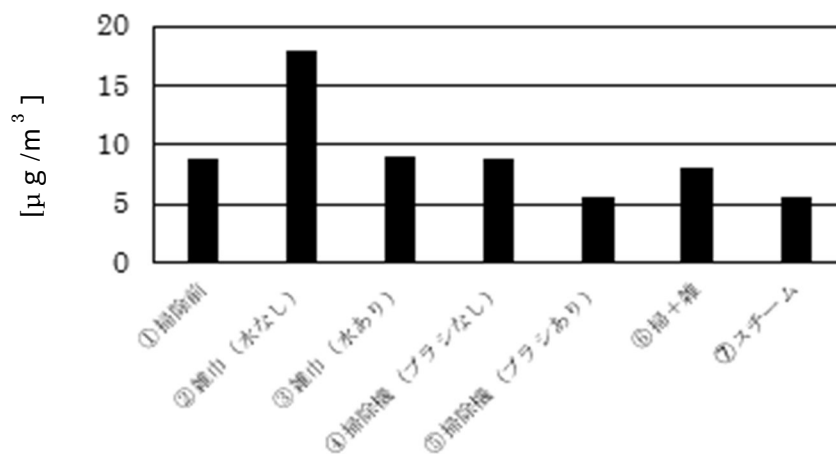


図6 PVC表面におけるTPP濃度

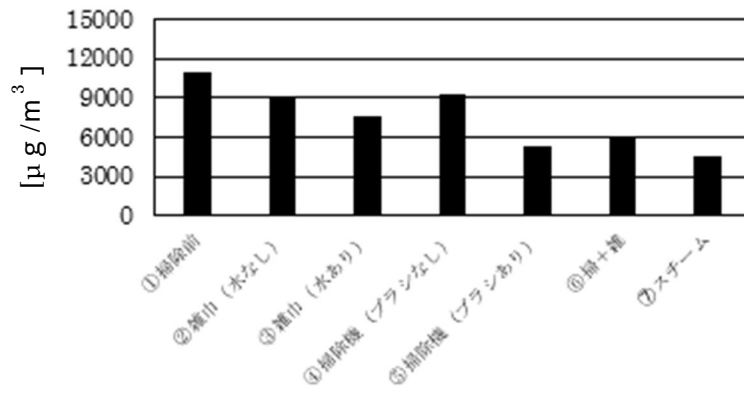


図7 PVC表面におけるDEHP濃度

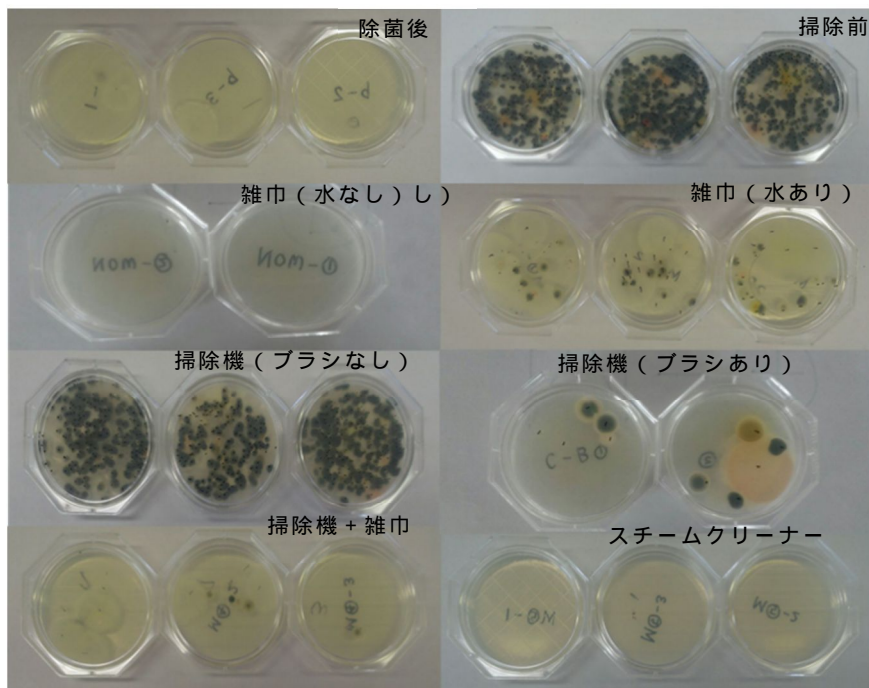


図8 スタンプ式培地の培養の様子

別添 4

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

シックハウス症候群とアレルギーの基本的な考え方

研究分担者 高野 裕久 京都大学大学院地球環境学堂 教授

研究要旨

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への曝露が、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。」という定義を取る限りにおいては、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基づく症状であり、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、シックハウス症候群とアレルギーの関連について基本的な考え方を整理するため、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・知識を収集、共有し、コンセンサスを得ることを企図した。具体的には、シックハウス症候群とアレルギー疾患、化学物質とアレルギー疾患に関する研究論文を検索、収集し、レビューを実施、継続した。論文は、ヒトを対象とした研究と実験的研究の両者を対象とし、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観察と考察を継続した。

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、室内に存在しうる種々の化学物質が、アレルギー疾患を悪化する可能性が多々示されていた。具体的には、phthalate、triclosan、bisphenol A、perfluorooctanoic acid等の化学物質がアレルギー疾患の病態を悪化しうることが報告されていた。また、それらのアレルギー悪化メカニズムも細胞・分子レベルで示されつつある。加えて、建材に関連する化学物質や農薬とともに、化学物質を含有するパーソナルケア製品や芳香剤、清掃用品等によるアレルギー悪化に関する報告も見られた。

症例検討によれば、多彩な症状の中で、主訴を何と捉えるかにより、また、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疾患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。加えて、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とも示唆された。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や、職場における何らかの化学物質曝露が発症の誘因と考えられた症例も複数存在した。

以上、「ある種の化学物質やいわゆる『シックハウス』の状態は、実験的にも臨床的にも、アレルギー疾患を悪化しうる」と考えられ、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、**シックハウス症候群におけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、考察、診断するにあたっては、「ある種の化学物質やいわゆる『シックハウス』の状態は、実験的にも臨床的にも、アレルギー疾患を悪化しうる。」という考え方を基本とし、検討、討論を進め、コンセンサスを得る必要がある**と考えられる。また、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、極めて重要と考えられる。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待される。一方、今後は、芳香剤やパーソナルケア製品、職場における化学物質の曝露等にも留意し、より広い視野で、室内環境中の化学物質とアレルギーの関連について、広く研究を進める必要がある。

A . 研究目的

厚生労働科学研究（健康安全・危機管理対策総合研究事業）シックハウス症候群診療マニュアルによれば、シックハウス症候群の患者は4型に分類される。すなわち、1型は化学物質による中毒症状、2型は新・改築などで化学物質曝露の可能性が大きいもの（狭義のシックハウス症候群）、3型は化学物質曝露が考えにくく、心理・精神的関与が考えられるもの、4型はアレルギー疾患や他の疾患による症状である。また、次のような記載も存在する。「シックハウス症候群の概念は前述したように広範囲の病態を含むため、中毒、アレルギーなどの疾患以外で、微量の化学物質により発生する病態未解明の状態を、狭義のシックハウス症候群として扱うことを、2007年に厚生労働科学研究費補助金による合同研究班（秋山と相澤主任研究者）で合意した。化学物質により発生する狭義のシックハウス症候群は、建物内環境における、化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や、頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。」

一方、化学物質、特に建物内に存在する化学物質によると考えられる既存のアレルギー疾患の再発、再燃や悪化は、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。」という定義に従うと、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、シックハウス症候群とアレルギーの関連について基本的な考え方を整理するため、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・知識を収集、共有し、コンセンサスを得ることを企図した。具体的には、シックハウス症候群とアレルギー疾患、化学物質とアレルギー疾患に関する研究論文を検索、収集し、レビューを実施、継続した。論文は、ヒトを対象とした研究と実験的研究の両者を対象とし、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観察と考察を継続した。

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3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3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1657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48件、実験的研究論文が13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 (表1)

Belachew ら[1]は、エチオピア、ゴンドールにおけるシックビルディング症候群(SBS)の有病率とその関連因子を調査した。SBS有病率は21.7%であり、このうち粘膜症状が64%、全身症状が54%、皮膚症状が10%であり、44%が二つ以上の症状を示した。頭痛(15.7%)、喘息(8.3%)、鼻炎(8.0%)、めまい(7.5%)が最も一般的な症状であった。また、SBSは室内での真菌の増殖、不潔な家屋、窓のない家屋、換気扇のない部屋、炊事燃料として炭の使用、居住区域での炊事、香料・線香の使用と正の関連が認められたことを報告している。

Apel ら[2]は、家庭環境が、出生から6歳までの子供のアレルギー疾患に及ぼす影響を調査した。喘鳴/咳と出生後の自宅改装、湿疹や喘鳴、咳の混合症状と塗装に正の関連が認められたことを報告している。

Huang ら[3]は、中国において、家庭環境とライフスタイルが小児の気管支喘息、アレルギー疾患に及ぼす影響を調査した。喘息は、出生時低身長、カーペットが敷かれた床、父親のアレルギーと正の関連が認められた。鼻炎は、妊娠中の母親の喫煙、父親のアレルギー、工業地域への居住が、喘鳴は、カーペットが敷かれた床、出生時の低身長、母親のアレルギーと正の関連が認められた。

その他の因子として、ハイウェイや川の近くへの居住、共有ベッドルーム、ガスを用いた調理、ペット、ゴキブリ、香料、プリンタ/写真複写機、TV、湿気、窓の結露が挙げられた。中国の都市化、工業化に伴うライフスタイルや室内環境の変化は、小児の喘息、鼻炎、喘鳴と関連が認められることを報告している。

Gallant ら[4]は、2歳児を対象に、出生前および出生後早期の7つの室内空気室に影響を及ぼす要素 (air fresheners, 蝋燭, カビ, ネコ, イヌ, カーペット, タバコ) がアレルギー感作に及ぼす影響を調査した。妊娠期の蝋燭への曝露、生後6か月間のネコへの接触、2歳時点でのタバコ副流煙への曝露は、それぞれの皮膚プリック試験陽性結果を有意に上昇させた。皮膚プリック試験陰性の子供と比較して、陽性の子供は、より多くの要素の曝露を受けていた。曝露要素が増えると、皮膚プリックテストの陽性率が上昇した。室内環境は、アレルギーに影響を及ぼし、複合曝露による影響は、単独曝露に比べてアレルギーの悪化に、より影響を及ぼす可能性を報告している。

Virost ら[5]は、小児と成人を対象として、ダニが関連するアレルギー性鼻炎および気管支喘息に室内環境が及ぼす影響について調査した。クラスター解析を行ったところ、クラスター1では、全ての鼻炎、32%の喘息の発症は、都市部の生活と関連が認められた。クラスター2,3では、喘息の発症と、芳香剤、清掃用品、タバコの煙との間に関連が認められた。ダニの感作と室内環境化学物質の曝露は、アレルギー疾患と関連が認められることを報告している。

Mikeš ら[6]は、0 - 5歳の子供を対象とし

て、家庭用化学物質の曝露と、喘鳴フェノタイプとの関連を調査した。家庭用化学物質を曝露した時のオッズ比は、intermediate onset transient (OR 1.27, 95% CI 1.10-1.47), intermediated onset persistent (OR 1.23, 95% CI 1.03-1.46), early onset persistent phenotypes (OR 1.36, 95% CI 1.04-1.77)であった。家庭用化学物質の使用は、5歳までの子供の喘息に影響を及ぼすことを示している。

Svanes ら[7]は、自宅や職場の長期の清掃が、肺機能低下と気道閉塞に及ぼす影響を調査した。自宅や職場の清掃は、女性のFEV1(1秒間の努力呼気量)やFVC(努力肺活量)を低下させた。クリーニングスプレーや他の洗浄剤の使用は、FEV1の低下を促進した。清掃は、男性の肺機能低下と気道閉塞に有意に関連しなかった。清掃活動に関連する物質の曝露が女性の呼吸器に悪影響を及ぼす可能性があることを示している。

Li ら[8]は、中国の学校・家庭の環境と呼吸器症状の関係を調査した。喘鳴、息切れ(昼間)、夜間の咳、夜間の喘鳴/息切れと呼吸器感染の発症は、それぞれ、14.3%、23.2%、15.4%、4.7%、37.3%であった。喘鳴の発症は、家庭の副流煙(ETS)、湿気/カビ、教室のオゾンと関係していた。昼間息切れの発症は、家庭の改装と湿気/カビと、教室のCO₂と相対湿度と関連が認められた。夜間の咳の発症は、家庭の湿気/カビ、教室のPM10、CO₂、相対湿度と、屋外のPM10、SO₂、NO₂と関連していた。夜間の喘鳴/息切れの発症は、家庭の湿気/カビと教室の相対湿度、PM10と関連していた。呼吸器感染症は、屋外の高濃度PM10の時に確認された。大気汚染と教室の不十分な換気、家庭

での副流煙、湿気・カビ、改装による化学物質の放出は、呼吸器症状の発症を増加させることを報告している。

Takaoka ら[9]は、4つの学校の日本人学生(12歳~15歳)を対象に、教室の温度、相対湿度、生徒密度、ほこりなどのデータを調査し、喘息や呼吸器症状、気道感染との関連を分析した。その結果、高い相対湿度、高い生徒密度及び浮遊アレルゲンは気道感染リスクを高める可能性を、家庭内の室内塗装、新しい床材、臭い、湿気、結露及び猫をペットとして飼うことは呼吸器系疾患の発症と関連していることを報告している。

Hu ら[10]は、中国の小児を対象に、室内環境がアレルギー疾患に及ぼす影響を調査した。室内のCO₂、Di(2-ethylhexyl) phthalate、dibutyl phthalate、PM2.5、Cladosporium、Aspergillus、Penicillium濃度の増加は、アレルギーのリスクを増加させる可能性を報告している。

Shi ら[11]は、上海の小児を対象に、phthalate 曝露がアレルギー疾患に及ぼす影響について調査した。Mono-n-butyl phthalate (MnBP)の曝露は、喘鳴、鼻炎、湿疹の発症と正の関連が認められた。Mono-isobutyl phthalate (MiBP)の曝露は、鼻炎、湿疹の発症と正の関連が認められた。mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate (MEHHP) と mono-2-ethyl-5-oxohexyl phthalate (MEOHP)の曝露は、湿疹の発症と正の関連が認められた。phthalate は、小児のアレルギー疾患に悪影響を及ぼす可能性を報告している。

Tsuji ら[12]は、妊婦の金属曝露が妊婦のアレルギー反応に及ぼす影響を調査した。

ダニと動物の毛に特異的な IgE 量は、血中 Hg、Mn 濃度と負の相関が認められた。スギ花粉特異的 IgE 量は、血中 Hg、Se 濃度と正の相関が認められたことを報告している。

Zhou ら[13]は、中国の小児を対象に、出生前の bisphenol A (BPA) 曝露が、アレルギー疾患に及ぼす影響について調査した。アレルギー疾患を有する小児の母親の尿中 BPA 量は、アレルギー疾患を発症していない小児の母親と比較して高値を示し、この結果は、男児よりも女児に強く影響が認められた。出生前の BPA 曝露は、女児のアレルギー疾患のリスクを上げることを報告している。

Yang ら[14]は、小児を対象に、BPA による気管支喘息有病率の上昇に DNA メチル化が関与するかどうかを調査した。尿中の BPA グルクロニドは、mitogen-activated protein kinase(MAPK)1 プロモーター・メチル化と逆相関が認められた。MAPK1 メチル化は、気管支喘息を発症していない小児よりも、発症した小児において低かった。小児の BPA が関連する喘息に、MAPK1 メチル化の変動が寄与する可能性を報告している。

Kvalem ら[15]は、perfluoroalkyl 物質 (PFASs)の曝露が、小児のアレルギー疾患、気管支喘息、気管支炎に及ぼす影響について調査した。小児の 70%の血清において、PFASs (perfluoroheptanoate (PFHpA), perfluorooctanoate (PFOA) , perfluorounonanoate (PFNA), perfluorodecanoate (PFDA), perfluoroundecanoate (PFUnDA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluoroheptane sulfonate (PFHpS) ,

perfluorooctane sulfonate (PFOS)) が検出された。女児の喘息発症と PFHpA 曝露との間に正の関連が認められた。PFNA、PFDA、PFUnDA 曝露は、女児のアトピー性皮膚炎の発症と逆相関が認められた。PFNA と PFHpS は、女児の鼻炎と正の関連が認められた。PFHpA, PFOA, PFHpS,PFOS の曝露は、下気道感染と正の関連が認められたことを報告している。

Dusefante ら[16]は、殺生物効果を有する Methylchloroisothiazolinone (MCI)/methylisothiazolinone (MI)が、接触性皮膚炎を誘導することを示した。MCI/MI 感作による有病率は、4.2%であり、特に 25 歳未満の女性に多く認められた。MCI/MI 感作は、アトピー性湿疹、手/前腕/顔面皮膚炎と正の関連が認められたことを報告している。

Linauskienė ら[17]は、プラスチック眼鏡フレームに使用される塗料 Solvent Orange (SO) 60 (perinone 塗料) が接触性皮膚炎を誘導することを報告し、10 例中 4 例が、アトピーの既往歴を有したことを報告している。

Fasth ら[18]は、デンマークにおいて、ホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド放出剤が接触性皮膚炎に及ぼす影響を、10 年に渡り調査した。ホルムアルデヒド 1%に対する接触性皮膚炎の有病率は、1.5%であった。10 年では、減少している傾向で、有病率は、0.97%—2.3%の間で変動した。ホルムアルデヒドに対してアレルギーを有する患者は、同時にホルムアルデヒド放出剤 Quaternium-15 に対しても、パッチテスト陽性を示した (36%)。ホルムアルデヒドに対してアレルギーを有する患者は、ホルム

アルデヒド放散剤を含む製品を使用し、その製品として、化粧品が最も多かったことを報告している。

Bennike ら[19]は、香水が接触性皮膚炎に及ぼす影響について調査した。香水による接触性皮膚炎は、患者の生活の質(QOL)の低下を招き、特に、酸化型 linalool の影響が著しいことが報告されている。

Helm ら[20]は、米国女性によって使われるヘアケア製品に含有される内分泌攪乱物質や気管支喘息と関連する化学物質について調査した。cyclosiloxanes, parabens, diethyl phthalate が多くの製品に含まれていた。毛根刺激剤、ヘアローション、relaxers は、nonylphenols, parabens, 芳香剤がしばしば含まれていた。anti-frizz 製品は、cyclosiloxanes を含んだ。子供向けの Hair relaxers は、California's Proposition 65 あるいは EU cosmetics 規制で禁止されている5つの化学物質が含まれていた。これらの化学物質は、製品表示に掲載されていないことを報告している。

Berger ら[21]は、妊娠中のパーソナルケア製品に含有される化学物質が、子供の喘息やアレルギー疾患に影響を及ぼすかどうかを調査した。妊娠中女性から収集した尿中の phthalate 代謝物、paraben および phenols 濃度を定量化した。また、2、5 および7歳の子供の血液中Tヘルパー1(Th1) および T ヘルパー2(Th2) 細胞を測定し、7歳で喘息、aeroallergy、湿疹、および肺機能を評価した。その結果、Mono-n-butyl phthalate は、高い Th2 (%) と、methyl paraben は低い Th1 (%) と、Monoethyl phthalate は低い努力呼気流量と関連があったことを報告している。

Berger ら[22]は、パーソナルケア製品およびプラスチックに使用される高分子量の phthalate や BPA の妊婦への曝露が、子の呼吸器疾患に及ぼす影響を調査した。Monocarboxyisooctyl phthalate は、喘息の発症、1秒間の努力呼気量や努力性呼気流量の低下等と関連していたことを報告している。

Choi ら[23]は、韓国成人を対象に、家庭用品(洗剤、コーティング剤、接着剤、芳香製品、塗料、消毒薬、防腐剤等23品目)がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響について調査した。使用された平均家庭用品数は、23品目中13.44であった。使用頻度平均は、1か月3.52回であった。家庭用品を多く使用している人は、低い使用頻度の人と比較すると、アトピー性皮膚炎の診断を受ける可能性が高いことを報告している。

Carder ら[24]は、1989年から2017年にかけて、英国 The Health and Occupation Research(THOR)ネットワークを用いて、洗剤が呼吸器疾患に及ぼす影響を調べた。呼吸器症例の約6%(779症例)は、洗剤が起因しており、診断は、主に喘息(58%)と吸入事故(27%)であった。その化学物質の内訳はアルデヒド(30%)と塩素(26%)であったことを報告している。

Fan ら[25]は、中国において、学校及び家庭でのPM10曝露と、呼吸器症状の有病率及び学生の自己申告による呼吸器感染症との関連を調査した。その結果、家庭での湿気、改装、たばこ副流煙、換気不足、学校での高い相対湿度とPM10濃度は、呼吸器の健康に影響を与える可能性があることを報告している。

Raherison ら[26]は、農薬散布が小児の気

管支喘息と鼻炎に及ぼす影響を調査した。Dithiocarbamates 系農薬の尿中バイオマーカーとして、ethylenethiourea (ETU)を測定し、尿中 ETU 濃度は、気管支喘息、鼻炎症状と正の関連が認められたことを報告している。

Díaz-Criollo ら[27]は、コロンビアの農業者において、paraquat とその他の農薬混合物の長期曝露と呼吸器症状との関係を調査した。農業労働者は、paraquat の他に、profenofos 及び methamidophos の使用が高かった。慢性のパラコート曝露は、喘息の発症をわずかに増加させた。農薬混合物への曝露は、インフルエンザ、胸郭痛、アレルギー性鼻炎の発症、肺活量の低下と関連が認められたことを示している。

Maesano ら[28]は、農業従事者において、粒子状物質や Volatile Organic Compound(VOC)の屋内曝露が呼吸器に及ぼす影響を調査した。VOCs 濃度は、職場よりも住居において高値を示した。農場(住居+職場)における濃度を考慮すると、喘息の発症(9.3%)は、benzene、trichloroethylene、halogenated hydrocarbons と正の関連が認められた。初期の気道閉塞(29.8%)は、農場における 2-butoxyethylacetate、glycol ethers、穀倉/厩舎における PM2.5 濃度と正の関連が認められることを報告している。

Kudagammana ら[29]は、農薬と人工肥料が、就学前児童のアレルギー疾患の罹患率に及ぼす影響を検討した。喘鳴は、有機農園の子供の 41.2%と農薬と人工肥料を用いた農園の 59.8%で認められた。アレルギー性鼻炎の割合は、それぞれ、37.7%と 82.5%、湿疹は 17.5%と 20.28%だった。2

つの母集団のうち、600/mm³を超える好酸球増加症の割合は、それぞれ 26.1%および 34.1%だった。アレルギー性疾患は、農薬と化学肥料に曝露されている就学前児童により多く認められたことを示している。

Caridi ら[30]は、米国の医療従事者の作業が喘息に影響を及ぼしうるかを調査し、看護師業務(例えば、消毒)や掃除作業は、喘息や気道過敏性の亢進症状と正の関連が認められたことを報告している。

Collins ら[31]は、toluene diisocyanate (TDI)製造施設の労働者の喘息リスクを調査し、TDI 曝露が喘息の発症と関連していることを示し、喘息患者は TDI の臭気に過敏に反応することを報告している。

Sartorelli ら[32]は、使い捨て飲料容器に使用される Polyethylene terephthalate (PET) (terephthalic acid, dimethyl terephthalate)の化学工場に勤務する労働者が、過敏性肺臓炎を発症したことを報告した。なお、この患者は、アスベストに曝露された経歴を有した。

Suojalehto ら[33]は、3-(Bromomethyl)-2-chloro-4-(methylsulfonyl)-benzoic acid (BCMBA)製造工場において、BCMBA が関連する職業性喘息、アレルギー性鼻炎、接触性蕁麻疹について調査した。85名の BCMBA 曝露労働者、9名の非曝露労働者のうち、9名の労働者において呼吸、皮膚症状を示し、BCMBA に対する皮膚プリックテストにおいて、陽性を示した。職業性喘息、鼻炎、接触性蕁麻疹は、BCMBA 負荷試験で確認された。負荷試験における喘息誘発濃度は0.03%あるいは0.3%BCMBAであり、非常に低かったことを報告している。

Schwensen ら[34]は、デンマークにおい

て、防腐剤が接触性皮膚炎に及ぼす影響について調査した。職業性接触性皮膚炎を発症しているもののうち、14.2%は防腐剤によるものであった。防腐剤ではない接触性皮膚炎患者と比較すると、顔面皮膚炎が特徴的であり、40歳以上の成人が多かった。塗装工に発症者が多く、主に、methylisothiazolinone、formaldehydeが原因であったことを報告している。

Fanら[35]は、2,4-dichloro-5-methylpyrimidine (DCP)誘導の接触性皮膚炎の臨床症状について報告している。DCP工場に勤務する労働者で接触性皮膚炎を発症したものは、DCP曝露後、1~10分後に症状が認められた。接触部位は、浮腫を伴い、紅斑性皮膚病変であった。他の症状として、灼熱感、かゆみ、頭痛、悪心/嘔吐、失神が認められた。一部の患者は、DCP曝露1~4日後に、全身にそう痒性発疹を呈したことを報告している。

Pesonenら[36]は、フィンランドにおいて colophonium (松脂)が誘導する職業性接触性皮膚炎について調査した。職業性接触性皮膚炎が疑われる患者の4.6%が colophoniumパッチテストに陽性を示した。これらの患者は、林業の機械工、ハンダ付け業務、農業に従事していたことを報告している。

Steinemann[37]は、オーストラリアにおいて、化学物質過敏症の有病率と気管支喘息および芳香剤過敏との併発率を調査した。全国で6.5%が化学物質過敏症と診断され、18.9%が日常に存在する化学物質や製品に過敏に反応し、19.9%がその両方、あるいは、片方であった。化学物質過敏症の患者の74.6%は喘息または喘息様病態が認められ

た。91.5%は芳香剤に対して過敏反応を示し、芳香消費者製品に曝露されると、片頭痛などの健康問題が認められることを報告している。

Steinemann[38]は、米国において、化学物質過敏症の有病率、喘息と芳香剤過敏との併発率、芳香消費者製品の影響について調査した。12.8%が化学物質過敏症と診断され、25.9%が化学物質過敏の症状を経験していた。患者の86.2%は、芳香消費者製品に曝露されると、片頭痛などの健康上の問題が認められ、71.0%は喘息、70.3%は、芳香剤などの芳香製品が使用されている場所に移動できないことを報告している。

Lindら[39]は、喘息/アレルギー疾患と化学物質不耐性・建物不耐性に高い併発が存在するか否かをアンケート調査した。これらの間に高い併存罹患、多疾病罹患が認められたことを報告している。

Azumaら[40]は、家族・親子関係が、化学不耐性に影響を及ぼすかを調査した。母親の化学物質不耐性は、小児のアレルギー性鼻炎、気管支喘息と慢性気管支炎と正の関連が認められたことを報告している。

Hojoら[41]は、化学物質過敏症の発症/誘因要因を推定するため、自覚症状、化学曝露量、アレルギー疾患の罹患率を調査した。10年前と比較すると、化学物質の曝露は、受動喫煙と殺虫剤曝露が減少した。化学物質過敏症患者におけるアレルギー疾患の罹患率は、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食物性アレルギーは有意に増加したのに対し、花粉症と薬物アレルギーが有意に減少した。発症/誘因因子として、家屋の建築と改修は、減少したが、対照的に、電磁波、香水、薬物療法が有意に増加

し、発症/誘因因子の多様化が起きていることを報告している。

D'Attis ら[42]は、化学物質過敏症を有するアレルギー患者と、化学物質過敏症を有しないアレルギー患者との間で、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 遺伝子多型が存在するかどうかを調査した。その結果、CYP2D6 phenotypes に違いが認められることを報告している。

Joensen ら[43]は、デンマークにおいて、バリア機能を有する表皮性タンパク質 Filaggrin の遺伝子変異を有する成人男性とそうでないものを対象に、化学物質の曝露に相違が認められるか否かについて調査した。尿中 Phenol, Paraben, UV filter 濃度が測定された。Filaggrin 遺伝子変異は、尿中 methyl paraben, n-propyl paraben 濃度を増加させたことを報告している。

Abou-Donia ら[44]は、化学物質に曝露された 24 人の患者における 6 種類の神経自己抗体レベルを調査した。24 人の化学物質を曝露された患者の平均神経自己抗体レベル（健常人と比較）は、タウタンパク質：475%、微小管関連タンパク質-2：391%、ニューロフィラメントタンパク質（NFP）：334%、ミエリン塩基性タンパク質：302%、グリア線維性酸性タンパク質：299%、チューブリン：225%であり、ほとんどの患者および患者グループ全体で有意に上昇したと報告している。そのうち、タウタンパク質自己抗体は末梢神経障害、筋肉痛、関節痛、喘息、化学物質過敏症の患者グループで有意に上昇し、チューブリン自己抗体は化学物質過敏症、喘息患者で、NFP 自己抗体は睡眠時無呼吸症患者で有意に上昇していた。自己抗体の測定が、環境化学物質曝露の予

防、診断、治療に役立つ可能性があること、環境化学物質が自己免疫を介して、神経システムに悪影響を及ぼす可能性があることを報告している。

一方で、化学物質の影響を受けない、あるいは、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。

Park ら[45]は、教室内の塗装（水性塗料）が、アレルギー疾患に及ぼす影響を調査し、塗料は、学童のアレルギー疾患と関連が認められなかったことを報告している。

Impinen ら [46] は、perfluoralkyl substances (PFASs)の出生前曝露が、小児のアレルギー疾患や気管支炎に及ぼす影響について調査した。19 種類の PFASs が臍帯血より検出され、perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctanesulfonamide (PFOSA), perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluoroundecanoic acid (PFUnDA)が最も高い値を示した。PFASsの出生前曝露は、出生時肺機能、気管支喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー感作の何れにも影響を及ぼさないことを報告している。

Ye ら[47]は、1976 年 7 月 10 日に、イタリアの Seveso で起きた化学爆発（2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)）が、その後出生した子のアレルギー疾患に及ぼす影響を調査した。母体血清中の TCDD は喘息や花粉症と関連はなく、湿疹の発症と負の関係が認められ、それは TCDD の免疫調節不全効果に起因することを示唆している。

Levy ら[48]は、屋内空気を浄化するのに

用いられる植物由来の揮発性合成物エッセンシャルオイル(エアスプレー式)が、気管支喘息に及ぼす影響を調査した。軽度あるいは中等度の喘息患者は、エッセンシャルオイルを、1日2回午前8時と午後8時に曝露され、4週間継続した。その後、一酸化窒素、肺機能とメタコリン誘発試験を実施し、喘息病態をAsthma Control Test(ACT)によって評価した。その結果、特に、影響は認められなかったことを報告している。

b) 実験的研究(表2)

Wangら[49]は、Nonylphenolがアレルギー性鼻炎に及ぼす影響を検討した。OVA感作時、Nonylphenolの皮下投与は、アレルギー性鼻炎症状、OVA特異的IgE量、好酸球浸潤を悪化、増加させた。また、IL-4、IL-5、IL-13、IL-9、IL-6、IL-17産生増加とIL-10産生抑制が認められた。GATA3、PU.1、ROR γ tは増加したが、FoxP3とHeliosは減少した。Nonylphenolによって、Th2、Th9、Th17サブタイプは増加したが、Tregは減少した。従って、Nonylphenolが、Th2、Th9、Th17増加とTreg抑制を介して、アレルギー性鼻炎を悪化させることを報告している。

Yanagisawaら[50]は、実際にヒトが経口摂取する低濃度のbisphenol Aが気管支喘息に及ぼす影響について調査した。BPA混餌とOVA気管内投与は、OVA単独曝露と比較して、肺炎症、気道過敏性の亢進、Th2サイトカイン・ケモカインに関連するmRNA発現、血清中IgEとIgG量を増加させ、肺中のestrogen receptor(ER) β 、androgen receptor(AR)mRNA発現を減少させた。また、BPA曝露は、縦隔リンパ

節細胞において、OVA再刺激後の細胞増殖及びIL-4、IL-5産生を増加させた。さらに、OVA存在下、BPAは、骨髄細胞のGr-1発現を増大させた。低濃度のBPA経口曝露は、Th2反応、肺におけるホルモンレセプター発現の減少、リンパ節と骨髄の微小環境の変動を介してアレルギー性気管支喘息を悪化させることを報告している。

Koikeら[51]は、若齢期のBPA曝露が、アレルギー性気道炎症に及ぼす影響を調査した。OVA存在下、BPAは、肺において炎症性細胞の浸潤、Th2サイトカイン・ケモカインの発現、OVA特異的IgEの産生、縦隔リンパ節細胞における総細胞数、活性化抗原提示細胞、Th2サイトカイン、stromal cell-derived factor-1産生を増大させた。さらに、OVA存在下、BPAは血清中の抗炎症corticosterone量、肺中estrogen receptor 2 mRNA発現を変動させた。若齢期のBPA曝露は、アレルギー性気道炎症を悪化させることを報告している。

Loffredoら[52]は、BPAが気道上皮細胞に及ぼす影響、およびBPAの吸入・経口摂取が、気管支喘息に及ぼす影響を調べた。BPAは、気道上皮細胞の増殖と修復を阻害し、TSLP発現を誘導した。BPAのマウスへの曝露は、皮膚、腸および気道において、炎症性物質の発現を促進し、全身性の炎症反応を誘発した。また、BPAは、OVAによる気道感作を悪化させたことを示している。

Win-Shweら[53]は、アレルギー性喘息マウスモデルを使用して、BPAの気管内投与が記憶機能および神経免疫バイオマーカーに及ぼす影響を調べた。認識能力障害は、BPAを曝露した喘息モデルマウスで観察され、さらに、海馬のNMDA受容体などの発

現が増加した。アレルギーの存在下で、BPAの曝露が海馬の記憶機能関連遺伝子をか
乱することにより、記憶能に影響を与える
可能性があることを示している。

Tanakaら[54]は、臭素系難燃剤 (DE71, DE79)がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響を検討した。臭素系難燃剤は、ダニアレルゲンによって誘導される臨床スコア (浮腫や乾燥)を悪化させた。ダニアレルゲン存在下では、DE79が高い総IgE値を示した。臭素系難燃剤は、アトピー性皮膚炎を悪化させ、少なくともその一部には、IgE量の産生増加が関与することを報告している。

Marshallら[55]は、抗菌剤トリクロサンがアレルギーを悪化させるメカニズムを検討した。0.75-3%のトリクロサンの曝露によって、皮膚において Toll様 Receptor 4の内 在性リガンドとして機能する S100A8/A9の発現が増大し、白血球浸潤を誘導した。TLR4の他、TLR1、TLR2、TLR6の発現増大が認められた。TLR4/MD-2複合体を阻害すると、4日後に局所炎症反応が抑制され、IL6、TNF α 、S100a8、S100a9、TLR1、TLR2、TLR4、TLR6発現が減少した。また、lymph node cellularityの減少とリンパ節T細胞によるIL-4、IL-13の産生抑制が認められた。TLR4/MD-2複合体阻害9日後、Th2反応は抑制されていたが、早期反応である皮膚やlymph node cellularityの変化は消失した。S100A8/A9-TLR4経路は、トリクロサン曝露によるアレルギー悪化の早期分子機構として重要な役割を担っていることを報告している。

Aoら[56]は、パーソナルケア製品に含有される有機UVフィルター(2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, BP-3; 4-

methylbenzylidene camphor, 4-MBC; 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate, EHMC; and butyl-methoxydibenzoylmethane, BDM)が、マクロファージに及ぼす影響を検討した。有機UVフィルターの曝露は、IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインの産生を有意に増加させた。さらに、p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK)およびNF- κ Bシグナル伝達経路が活性化され、それにTGF- β -activated kinase(TAK)1が関与することを示唆している。

Tayabaliら[57]は、Microbial-based cleaning productsが、アレルギー性肺炎症に及ぼす影響を検討し、Microbial-based cleaning productsとダニアレルゲンの曝露は、好酸球、ダニ特異的IgE、IgGを増加させ、アレルギーを悪化させうることを報告している。

Hwangら[58]は、アレルギー非存在下、DINPが気管支喘息に及ぼす影響について調査した。in vitroにおいて、DINPは、ナイーブCD4+T細胞からTh1細胞への分化を抑制しTh2への分化を促進することを示した。また、in vivoにおいて、DINPはIL-4、IL-5、IgEおよびIgG1の産生増加と、IFN- γ 及びIgG2aの産生減少を介して気管支喘息を誘発した。DINPは、炎症性細胞の浸潤とPAS陽性細胞を誘導し、カスパーゼ-1とカスパーゼ-3の発現を増加させた。DINPは、Th1/Th2平衡の変調と、Th2サイトカインや免疫グロブリン産生を介して喘息を誘発することを報告している。

Devosら[59]は、toluene-2,4-diisocyanate (TDI)を用いた化学物質誘発気道過敏症(AHR)モデルマウスにおける

IL-13 の役割を調査した。TDI 感作および TDI 曝露した野生型マウスは、メタコリンに対して AHR を示した。一方、IL-13 欠損マウスは、AHR を示さず、血清総 IgE 量も低かった。TDI 感作および TDI 曝露した IL-13 欠損マウスは、耳介リンパ節中 T 細胞数が少なかった。TDI 曝露した野生型マウスに、抗 IL-13 抗体を投与すると、IgE 量は増加していたにもかかわらず、コントロール野生型マウスとは対照的に AHR を示さなかった。TDI 曝露した野生型マウスを抗 IL-13 抗体処理したことで、血清中 IL-13 レベルは低値を示したが、T および B 細胞数、サイトカイン産生の変化は認められなかった。従って、IL-13 は、化学物質によって誘導される AHR のエフェクター相において重要な役割を担っていることを報告している。

Broström ら[60]は、プラスチックの製造に使用される TDI が誘導する気管支喘息の感受性要因を調査し、ATX (autotaxin) -LPA (lysophosphatidic acid) シグナルに関係するタンパク質をコードする遺伝子の一塩基多型 (SNP) を同定した。プリン受容体 P2X7SNP (rs208294 と rs2230911) は、TDI 曝露のマーカー(尿 2,4-トルエン・ジアミン)と血漿 LPA 量の正の関連を有意に修飾した。一方、気道上皮細胞に TDI を曝露すると、ATX と IL-18 を産生し、P2X7 阻害剤は、ATX と IL-18 産生を抑制した。P2X7 は、TDI 誘導の ATX-LPA シグナルにおいて重要な役割を示し、P2X7 の SNP によって、修飾を受けることを報告している。

Nicolai ら[61]は、T 細胞が、CD1a(ヒト皮膚上の MHC I 様タンパク)を介して接触性皮膚炎を誘導するアレルゲンを認識する

かどうかを検討した。CD1a は、化粧品で広く使われている木油であるペルーバルサム、歯磨き粉に反応した。ペルーバルサム中の抗原性化合物として、benzyl benzoate と benzyl cinnamate が同定された。消費者製品に対する過敏反応に、CD1a が関与していることが報告されている。

なお、参考として、平成 25-26 年、27-28 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「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」で調査した文献に関して、ヒトを対象とした研究を表 3, 4 に、実験動物や細胞を対象とした実験的研究を表 5 に示した。

C) 症例とその考察

症例 1 : 50 台、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た。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2：50台、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た。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あることが示された。

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、頭痛等をはじめとする体調不良が惹起されている。

症例3：40台、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の高値を指摘された。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大学付属病院から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推察された。

アレルギー疾患の明らかな既往歴はないとのことであったが、種々のアレルゲンに対する特異的 IgE 抗体が陽性であり、アレルギー・アトピー素因を有する症例と考えられた。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る。

その後も、量販店内等における室内空気曝露や近隣の農薬散布後に、頭痛をはじめとする不調が出現するとのことであった。

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(区別)することが難しい場合があることが示唆された。また、狭義のシックハウス症候群とアレルギー疾患の悪化は共存しうることも示唆された。

そのほかにも、派遣業務変更に伴う、新勤務先で、喘息の再燃を見た 20 台女性の症例

も経験した。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。加えて、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た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も示された。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る。

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や研究報告があること、その一方、室内環境においては、シックハウス症候群の典型例であった建材に係る化学物質ではなく、香料や柔軟剤、パーソナルケア製品等とアレルギーの関連を示唆する事例も複数報告、経験されていることから、より対象を広げつつ、室内環境中の化学物質とアレルギーの関連について研究を進める必要があるものとも考えられた。

D . 結論

「ある種の化学物質やいわゆる‘シックハウス’の状態は、実験的にも臨床的にも、アレルギー疾患を悪化しうる」と考えられ、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、**シックハウス症候群におけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、考察、診断するにあたっては、「ある**

種の化学物質やいわゆる‘シックハウス’の状態は、実験的にも臨床的にも、アレルギー疾患を悪化しうる。」という考え方を基本とし、検討、討議を進め、コンセンサスを得る必要があると考えられた。また、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、極めて重要である。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。一方、今後は、芳香剤やパーソナルケア製品、職場における化学物質の曝露等にも留意し、より広い視野で、室内環境中の化学物質とアレルギーの関連について、広く研究を進める必要がある。

E . 参考文献

- [1] Belachew H, Assefa Y, Guyasa G, Azanaw J, Adane T, Dagne H, Gizaw Z. Sick building syndrome and associated risk factors among the population of Gondar town, northwest Ethiopia. *Environ Health Prev Med.* 2018 Oct 27;23(1):54.
- [2] Apel K, Costet N, Chapron A, Cordier S, Monfort C, Chevrier C, Pelé F. Home environment: respiratory and allergic phenotypes from birth to age six in the PELAGIE cohort. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019 Jul 25;29(1):29.
- [3] Huang S, Garshick E, Weschler LB, Hong C, Li J, Li L, Qu F, Gao D, Zhou Y, Sundell J, Zhang Y, Koutrakis P. Home environmental and lifestyle factors associated with asthma, rhinitis and wheeze in children in Beijing, China. *Environ Pollut.* 2020 Jan;256:113426.
- [4] Gallant MJ, Ellis AK. Prenatal and early-life exposure to indoor air-polluting factors and allergic sensitization at 2 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Nov 22. pii: S1081-1206(19)31449-8.
- [5] Viroit E, Godet J, Khayath N, Ott M, Dazy A, de Blay F. Cluster analysis of indoor environmental factors associated with symptoms of mite allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Sep;123(3):280-283.
- [6] Mikeš O, Vrbová M, Klánová J, Čupr P, Švancara J, Pikhart H. Early-life exposure to household chemicals and wheezing in children. *Sci Total Environ.* 2019 May 1;663:418-425.
- [7] Svanes Ø, Bertelsen RJ, Lygre SHL, Carsin AE, Antó JM, Forsberg B, García-García JM, Gullón JA, Heinrich J, Holm M, Kogevinas M, Urrutia I, Leynaert

- B, Moratalla JM, Le Moual N, Lytras T, Norbäck D, Nowak D, Olivieri M, Pin I, Probst-Hensch N, Schlünssen V, Sigsgaard T, Skorge TD, Villani S, Jarvis D, Zock JP, Svanes C. Cleaning at Home and at Work in Relation to Lung Function Decline and Airway Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 May 1;197(9):1157-1163.
- [8] Li T, Zhang X, Li C, Bai X, Zhao Z, Norback D. Onset of respiratory symptoms among Chinese students: associations with dampness and redecoration, PM10, NO2, SO2 and inadequate ventilation in the school. *J Asthma.* 2019 Mar 23:1-10.
- [9] Takaoka M, Suzuki K, Norbäck D. Current asthma, respiratory symptoms and airway infections among students in relation to the school and home environment in Japan. *J Asthma.* 2017 Aug;54(6):652-661.
- [10] Hu J, Li N, Lv Y, Liu J, Xie J, Zhang H. Investigation on Indoor Air Pollution and Childhood Allergies in Households in Six Chinese Cities by Subjective Survey and Field Measurements. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Aug 29;14(9).
- [11] Shi W, Lin Z, Liao C, Zhang J, Liu W, Wang X, Cai J, Zou Z, Wang H, Norback D, Kan H, Huang C, Zhao Z. Urinary phthalate metabolites in relation to childhood asthmatic and allergic symptoms in Shanghai. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):276-286.
- [12] Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K, Bamai YA, Onishi K, Senju A, Araki S, Shibata E, Morokuma S, Sanefuji M, Kitazawa H, Saito M, Umezawa M, Onoda A, Kusuhara K, Tanaka R, Kawamoto T; Japan Environment & Children's Study Group. Associations Between Metal Levels in Whole Blood and IgE Concentrations in Pregnant Women Based on Data From the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol.* 2019 Dec 5;29(12):478-486.
- [13] Zhou A, Chang H, Huo W, Zhang B, Hu J, Xia W, Chen Z, Xiong C, Zhang Y, Wang Y, Xu S, Li Y. Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life. *Pediatr Res.* 2017 Jun;81(6):851-856.
- [14] Yang CF, Karmaus WJJ, Yang CC, Chen ML, Wang IJ. Bisphenol a Exposure, DNA Methylation, and Asthma in Children. *Int J Environ Res Public Health.* 2020
- [15] Kvaalem HE, Nygaard UC, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Haug LS,

- Granum B. Perfluoroalkyl substances, airways infections, allergy and asthma related health outcomes - implications of gender, exposure period and study design. *Environ Int.* 2020 Jan;134:105259
- [16] Dusefante A, Mauro M, Belloni Fortina A, Corradin MT, Larese Filon F. Contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in north-eastern Italy: a temporal trend from 1996 to 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 May;33(5):912-917.
- [17] Linauskienė K, Zimerson E, Antelmi A, Bruze M, Hagvall L, Hamnerius N, Hauksson I, Ryberg K, Isaksson M. Solvent Orange 60 is a potent contact sensitizer in occupational and everyday life. *Contact Dermatitis.* 2018 Sep;79(3):123-126.
- [18] Fasth IM, Ulrich NH, Johansen JD. Ten-year trends in contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis.* 2018 Nov;79(5):263-269.
- [19] Bennike NH, Heisterberg MS, White IR, Mahler V, Silvestre-Salvador JF, Giménez-Arnau A, Johansen JD. Quality of life and disease severity in dermatitis patients with fragrance allergy-A cross-sectional European questionnaire study. *Contact Dermatitis.* 2019 Aug;81(2):89-96."
- [20] Helm JS, Nishioka M, Brody JG, Rudel RA, Dodson RE. Measurement of endocrine disrupting and asthma-associated chemicals in hair products used by Black women. *Environ Res.* 2018 Aug;165:448-458.
- [21] Berger K, Eskenazi B, Balmes J, Holland N, Calafat AM, Harley KG. Associations between prenatal maternal urinary concentrations of personal care product chemical biomarkers and childhood respiratory and allergic outcomes in the CHAMACOS study. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):538-549.
- [22] Berger K, Eskenazi B, Balmes J, Kogut K, Holland N, Calafat AM, Harley KG. Prenatal high molecular weight phthalates and bisphenol A, and childhood respiratory and allergic outcomes. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Feb;30(1):36-46.
- [23] Choi J, Kim J, Kim K. Assessment of relationship between the use of household products and atopic dermatitis in Seoul: focused on products with associated risks. *Environ Health Toxicol.* 2019 Jun;34(2):e2019006.
- [24] Carder M, Seed MJ, Money A, Agius RM, van Tongeren M.

- Occupational and work-related respiratory disease attributed to cleaning products. *Occup Environ Med.* 2019 Aug;76(8):530-536.
- [25] Fan XJ, Yang C, Zhang L, Fan Q, Li T, Bai X, Zhao ZH, Zhang X, Norback D. Asthma symptoms among Chinese children: the role of ventilation and PM10 exposure at school and home. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Nov 1;21(11):1187-1193.
- [26] Raheison C, Baldi I, Pouquet M, Berteaud E, Moesch C, Bouvier G, Canal-Raffin M. Pesticides Exposure by Air in Vineyard Rural Area and Respiratory Health in Children: A pilot study. *Environ Res.* 2019 Feb;169:189-195.
- [27] Díaz-Criollo S, Palma M, Monroy-García AA, Idrovo AJ, Combariza D, Varona-Uribe ME. Chronic pesticide mixture exposure including paraquat and respiratory outcomes among Colombian farmers. *Ind Health.* 2020 Feb 4;58(1):15-21.
- [28] Maesano CN, Caillaud D, Youssouf H, Banerjee S, Prud'Homme J, Audi C, Horo K, Toloba Y, Ramousse O, Annesi-Maesano I. Indoor exposure to particulate matter and volatile organic compounds in dwellings and workplaces and respiratory health in French farmers. *Multidiscip Respir Med.* 2019 Oct 2;14:33.
- [29] Kudagammana ST, Mohotti K. Environmental exposure to agrochemicals and allergic diseases in preschool children in high grown tea plantations of Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Dec 4;14:84.
- [30] Caridi MN, Humann MJ, Liang X, Su FC, Stefaniak AB, LeBouf RF, Stanton ML, Virji MA, Henneberger PK. Occupation and task as risk factors for asthma-related outcomes among healthcare workers in New York City. *Int J Hyg Environ Health.* 2019 Mar;222(2):211-220.
- [31] Collins JJ, Anteau S, Conner PR, Cassidy LD, Doney B, Wang ML, Kurth L, Carson M, Molenaar D, Redlich CA, Storey E. Incidence of Occupational Asthma and Exposure to Toluene Diisocyanate in the United States Toluene Diisocyanate Production Industry. *J Occup Environ Med.* 2017 Dec;59 Suppl 12:S22-S27.
- [32] Sartorelli P, d'Hauw G, Spina D, Volterrani L, Mazzei MA. A case of hypersensitivity pneumonitis in a worker exposed to terephthalic acid in the production of polyethylene terephthalate. *Int J Occup Med Environ Health.* 2020 Jan 17;33(1):119-123.

- [33] Suojalehto H, Karvala K, Ahonen S, Ylinen K, Airaksinen L, Suuronen K, Suomela S, Lindström I. 3-(Bromomethyl)-2-chloro-4-(methylsulfonyl)- benzoic acid: a new cause of sensitiser induced occupational asthma, rhinitis and urticaria. *Occup Environ Med.* 2018 Apr;75(4):277-282.
- [34] Schwensen JF, Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Johansen JD. Contact allergy to preservatives in patients with occupational contact dermatitis and exposure analysis of preservatives in registered chemical products for occupational use. *Int Arch Occup Environ Health.* 2017 May;90(4):319-333.
- [35] Fan W, Zhang Q, Zhang J, Wang L. Clinical Manifestations, Treatment, and Prevention of Acute Irritant Contact Dermatitis Caused by 2,4-Dichloro-5-Methylpyrimidine Exposure in 64 Cases. *Dermatitis.* 2019 Oct 28. doi: 10.1097/DER.0000000000000540.
- [36] Pesonen M, Suuronen K, Suomela S, Aalto-Korte K. Occupational allergic contact dermatitis caused by colophonium. *Contact Dermatitis.* 2019 Jan;80(1):9-17.
- [37] Steinemann A. Prevalence and effects of multiple chemical sensitivities in Australia. *Prev Med Rep.* 2018 Mar 10;10:191-194.
- [38] Steinemann A. National Prevalence and Effects of Multiple Chemical Sensitivities. *J Occup Environ Med.* 2018 Mar;60(3):e152-e156.
- [39] Lind N, Söderholm A, Palmquist E, Andersson L, Millqvist E, Nordin S. Comorbidity and Multimorbidity of Asthma and Allergy and Intolerance to Chemicals and Certain Buildings. *J Occup Environ Med.* 2017 Jan;59(1):80-84.
- [40] Azuma K, Ohyama M, Azuma E, Nakajima T. Background factors of chemical intolerance and parent-child relationships. *Environ Health Prev Med.* 2018 Oct 24;23(1):52.
- [41] Hojo S, Mizukoshi A, Azuma K, Okumura J, Ishikawa S, Miyata M, Mizuki M, Ogura H, Sakabe K. Survey on changes in subjective symptoms, onset/trigger factors, allergic diseases, and chemical exposures in the past decade of Japanese patients with multiple chemical sensitivity. *Int J Hyg Environ Health.* 2018 Sep;221(8):1085-1096.
- [42] D'Attis S, Massari S, Mazzei F, Maio D, Vergallo I, Mauro S, Minelli M, Bozzetti MP. Assessment of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 Polymorphisms in

- Allergic Patients with Chemical Sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(3):173-186.
- [43] Joensen UN, Jørgensen N, Thyssen JP, Petersen JH, Szecsi PB, Stender S, Andersson AM, Skakkebaek NE, Frederiksen H. Exposure to phenols, parabens and UV filters: Associations with loss-of-function mutations in the filaggrin gene in men from the general population. *Environ Int.* 2017 Aug;105:105-111.
- [44] Abou-Donia MB, Lieberman A, Curtis L. Neural autoantibodies in patients with neurological symptoms and histories of chemical/mold exposures. *Toxicol Ind Health.* 2018 Jan;34(1):44-53."
- [45] Park DW, Kim SH, Moon JY, Song JS, Choi J, Kwak HJ, Jeong MG, Ro YS, Kim TH, Sohn JW, Shin DH, Park SS, Yoon HJ. The effect of low-volatile organic compounds, water-based paint on aggravation of allergic disease in schoolchildren. *Indoor Air.* 2017 Mar;27(2):320-328.
- [46] Impinen A, Nygaard UC, Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Carlsen KH, Haug LS, Granum B. Prenatal exposure to perfluoralkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood. *Environ Res.* 2018 Jan;160:518-523.
- [47] Ye M, Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, Eskenazi B. Prenatal exposure to TCDD and atopic conditions in the Seveso second generation: a prospective cohort study. *Environ Health.* 2018 Feb 27;17(1):22.
- [48] Levy J, Neukirch C, Larfi I, Demoly P, Thabut G. Tolerance to exposure to essential oils exposure in patients with allergic asthma. *J Asthma.* 2019 Aug;56(8):853-860.
- [49] Wang YX, Gu ZW, Cao ZW, Hao LY. Nonylphenol can aggravate allergic rhinitis in a murine model by regulating important Th cell subtypes and their associated cytokines. *Int Immunopharmacol.* 2019 May;70:260-267.
- [50] Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, Takano H. Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice. *Toxicol Rep.* 2019 Nov 17;6:1253-1262.
- [51] Koike E, Yanagisawa R, Win-Shwe TT, Takano H. Exposure to low-dose bisphenol A during the juvenile period of development disrupts the immune system and aggravates allergic airway inflammation in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018

- Jan-Dec;32:2058738418774897.
- { 52 } Loffredo LF, Berdnikovs MECS. Endocrine Disruptor Bisphenol A (BPA) Triggers Systemic Para-Inflammation and is Sufficient to Induce Airway Allergic Sensitization in Mice. *Nutrients*. 2020 Jan 28;12(2). pii: E343.
- { 53 } Win-Shwe TT, Yanagisawa R, Koike E, Takano H. Memory Function, Neurological, and Immunological Biomarkers in Allergic Asthmatic Mice Intratracheally Exposed to Bisphenol A. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 8;16(19).
- { 54 } Tanaka M, Inoue KI, Shimada A, Takano H. Physiological effects of brominated flame retardants on NC/Nga mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018 Feb;40(1):1-5.
- { 55 } Marshall NB, Lukomska E, Nayak AP, Long CM, Hettick JM, Anderson SE. Topical application of the anti-microbial chemical triclosan induces immunomodulatory responses through the S100A8/A9-TLR4 pathway. *J Immunotoxicol*. 2017 Dec;14(1):50-59.
- { 56 } Ao J, Yuan T, Gao L, Yu X, Zhao X, Tian Y, Ding W, Ma Y, Shen Z. Organic UV filters exposure induces the production of inflammatory cytokines in human macrophages. *Sci Total Environ*. 2018 Sep 1;635:926-935.
- { 57 } Tayabali AF, Zhang Y, Fine JH, Caldwell D, Navarro M. Acellular filtrate of a microbial-based cleaning product potentiates house dust mite allergic lung inflammation. *Food Chem Toxicol*. 2018 Jun;116(Pt A):32-41.
- { 58 } Hwang YH, Paik MJ, Yee ST. Diisononyl phthalate induces asthma via modulation of Th1/Th2 equilibrium. *Toxicol Lett*. 2017 Apr 15;272:49-59.
- { 59 } Devos FC, Pollaris L, Cremer J, Seys S, Hoshino T, Ceuppens J, Talavera K, Nemery B, Hoet PHM, Vanoirbeek JAJ. IL-13 is a central mediator of chemical-induced airway hyperreactivity in mice. *PLoS One*. 2017 Jul 13;12(7):e0180690.
- { 60 } Broström JM, Ghalali A, Zheng H, Högberg J, Stenius U, Littorin M, Tinnerberg H, Broberg K. Toluene diisocyanate exposure and autotaxin-lysophosphatidic acid signalling. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Sep 15;355:43-51.
- { 61 } Nicolai S, Wegrecki M, Cheng TY, Bourgeois EA, Cotton RN, Mayfield JA, Monnot GC, Le Nours J, Van Rhijn I, Rossjohn J, Moody DB, de Jong A. Human T cell response to CD1a and contact dermatitis allergens in botanical

extracts and commercial skin care
products. *Sci Immunol.* 2020 Jan

3;5(43).

表1 化学物質の曝露影響に関するヒトを対象とした調査研究（本年度分）

出版年	著者	分類(ヒト・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
2020	Sartorelli et al.	ヒト	過敏性肺臓炎	polyethylene terephthalate	polyethylene terephthalate
2020	Yang et al.	ヒト	気管支喘息	-	bisphenol A
2020	Kvalem et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	perfluoroalkyl物質
2020	Huang et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	(家庭環境とライフスタイル)
2020	Díaz-Criollo et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	paraquat, profenofos, methamidophos
2019	Maesano et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	benzene, trichloroethylene, halogenated hydrocarbons, butoxyethylacetate, glycol ethers, PM2.5
2019	D'Attis et al.	ヒト	化学物質過敏症 アレルギー疾患	-	-
2019	Pesonen et al.	ヒト	接触性皮膚炎	colophonium (松脂)	colophonium (松脂)
2019	Gallant et al.	ヒト	アレルギー疾患	food, environmental allergens	蠟燭, 猫, タバコ
2019	Fan et al.	ヒト	接触性皮膚炎	2,4-dichloro-5-methylpyrimidine	2,4-dichloro-5-methylpyrimidine (自宅改装、塗料) (家庭用品)
2019	Apel et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	(室内環境)
2019	Choi et al.	ヒト	アトピー性皮膚炎	-	(家庭用品)
2019	Viroit et al.	ヒト	アレルギー性鼻炎 気管支喘息	ダニ	(室内環境)
2019	Bennike et al.	ヒト	接触性皮膚炎	linalool	linalool
2019	Tsuji et al.	ヒト	アレルギー疾患	ダニ、動物の毛、スギ	Hg, Mn, Se
2019	Raherison et al.	ヒト	気管支喘息、鼻炎	-	dithiocarbamates系農薬
2019	Carder et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	洗浄剤 (アルデヒド、塩素) (室内環境)
2019	Li et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	(室内環境)
2019	Mikeš et al.	ヒト	気管支喘息	-	(消費者製品)
2019	Berger et al.	ヒト	気管支喘息	-	monocarboxyisooctyl phthalate (清掃、看護師業務)
2019	Caridi et al.	ヒト	気管支喘息	-	(室内空気浄化スプレー)
2019	Levy et al.	ヒト	気管支喘息	-	(室内空気浄化スプレー)
2019	Dusefante et al.	ヒト	接触性皮膚炎	Methylchloroisothiazolinone / m ethylisothiazolinone	Methylchloroisothiazolinone / m ethylisothiazolinone
2018	Fasth et al.	ヒト	接触性皮膚炎	formaldehyde Quaternium-15	formaldehyde Quaternium-15
2018	Suojalehto et al.	ヒト	アレルギー疾患	3-(Bromomethyl)-2-chloro-4-(methylsulfonyl)-benzoic acid	3-(Bromomethyl)-2-chloro-4-(methylsulfonyl)-benzoic acid phthalate
2018	Shi et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	perfluoroalkyl substances
2018	Impinen et al.	ヒト	アレルギー疾患 気管支炎	-	perfluoroalkyl substances
2018	Kudagammana et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	農薬、人工肥料
2018	Azuma et al.	ヒト	アレルギー疾患 気管支炎	-	-
2018	Berger et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	mono-n-butyl phthalate, methyl paraben, Monoethyl phthalate
2018	Hojo et al.	ヒト	化学物質過敏症 アレルギー疾患	-	-
2018	Steinemann	ヒト	化学物質過敏症 気管支喘息 芳香剤過敏	-	(消費者製品)
2018	Helm et al.	ヒト	気管支喘息	-	(消費者製品)
2018	Ye et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	tetrachlorodibenzo-p-dioxin
2018	Svanes et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	(消費者製品)
2018	Steinemann	ヒト	化学物質過敏症 気管支喘息 芳香剤過敏	-	(消費者製品)
2018	Abou-Donia et al.	ヒト	化学物質過敏症 気管支喘息	-	(環境化学物質)
2018	Linauskienė et al.	ヒト	接触性皮膚炎	塗料Solvent Orange 60	塗料Solvent Orange 60
2018	Belachew et al.	ヒト	シックビルディング症候群 アレルギー疾患	-	(室内環境)
2017	Hu et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	(室内環境)
2017	Zhou et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	bisphenol A
2017	Park et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	水性塗料
2017	Collins et al.	ヒト	気管支喘息	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2017	Fan et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	(室内環境)
2017	Takaoka et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	(室内環境)
2017	Joensen et al.	ヒト	(皮膚バリア機能)	-	paraben
2017	Schwensen et al.	ヒト	接触性皮膚炎	methylisothiazolinone, formaldehyde	methylisothiazolinone, formaldehyde
2017	Lind et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	(化学物質不耐性・建物不耐性)

表 2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（本年度分）

出版年	著者	分類(ヒト・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
2020	Nicolai et al.	human T cell	接触性皮膚炎	benzyl benzoate benzyl cinnamate	benzyl benzoate benzyl cinnamate
2020	Loffredo et al.	airway epithelial cell	気管支喘息	OVA	bisphenol A
2019	Wang et al.	mouse	アレルギー性鼻炎	OVA	nonylphenol
2019	Win-Shwe et al.	mouse	気管支喘息	OVA	bisphenol A
2019	Yanagisawa et al.	mouse	気管支喘息	OVA	bisphenol A
2018	Tayabali	mouse	気管支喘息	house dust mites	microbial-based cleaning products
2018	Broström et al.	human plasma	気管支喘息	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2018	Ao et al.	airway epithelial cell	アレルギー疾患	-	有機UVフィルター
2018	Koike et al.	human macrophages	アレルギー疾患	-	有機UVフィルター
2018	Tanaka et al.	mouse	気管支喘息	OVA	bisphenol A
2018	Tanaka et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	mites	brominated flame retardants
2017	Marshall et al.	mouse	アレルギー疾患	-	triclosan
2017	Devos et al.	mouse	気道過敏症	toluene-2,4-diisocyanate	toluene-2,4-diisocyanate
2017	Hwang et al.	mouse T cell, mouse	気管支喘息	-	diisononyl phthalate

表 3 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、既報告分）

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 4 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、既報告分）

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	Bekő 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 5 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（既報告分）

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 5 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（続き，既報告分）

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, 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	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 5 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（続き，既報告分）

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	
2014	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	di-(2-ethylhexyl)
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-diiso
2013	Anderson et al.	mouse	-	-	dimethyl carbona
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
2013	Koike et al.	mouse splenocytes, bone marrow-derived dendritic cells	アレルギー疾患	—	pentabromodiphe octabromodiphe decabromodiphe hexabromocyclo organic chemical
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	particles
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	alkylphenols 4-n 4-tert-butylpher
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)
2012	Ito et al.	mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells	—	—	di-(2-ethylhexyl) phthalate
2012	Jia et al.	human keratinocyte cell line (HaCaT).	皮膚炎	-	trichloroethylene
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-octylpher

表 5 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（続き，既報告分）

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	
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-g]
2012	Wagner et al.	rat	気管支喘息	OVA	ambient, concen
2012	Yoshida et al.	pregnant mouse	気管支喘息	OVA	urban particulat
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 p
2010	Hung et al.	dendritic cells (mDCs) from five subjects	-	-	nonylphenol, 4-o
2010	Inoue K et al.	mouse, bone marrow-derived dendritic cells	気管支喘息	OVA	single-walled na
2010	Kobayashi et al.	mouse	-	OVA	trichloroethylen
2010	Koike et al.	mouse, bone-marrow-derived dendritic cells、splenocytes	アトピー性皮膚炎	Dp	diisonoyl phthal
2010	Larson et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalat
2010	Smelter et al.	human airway smooth muscle	呼吸器疾患(気道収縮)	-	cigarette smoke
2010	Stefaniak et al.	mouse peritoneal monocytesartificial、lung surfactant	接触性皮膚炎、呼吸器疾患	-	tungsten, tungst and cobalt powd chamfer grinder

表 5 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（続き，既報告分）

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

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

別添 4

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

ガイドライン作成に向けたシックハウス症候群患者の属性に関する調査研究

研究協力者 角田 正史 防衛医科大学校・衛生学 教授
宮島 江里子 北里大学医学部衛生学 講師
杉浦由美子 北里大学医学部衛生学

研究要旨【背景】新築や改築後等、特定の居住場所と関連して起こるとされるシックハウス症候群(SHS)では、いわゆる化学物質過敏症(MCS: Multiple Chemical Sensitivities)との重複が知られている。MCSの定義は「過去に大量の化学物質に一度曝露された後、または長期慢性的に化学物質の曝露を受けた後、非常に微量の化学物質に再接触した際にみられる不快な臨床症状」とされる。これまでに我々の研究グループでは、一般健康集団を対象にQEESIの質問票による化学物質不耐性の評価について、MillerらやHojoらの基準がどの程度該当するかを検討し、一般健康集団において化学物質不耐性に関する潜在的なハイリスク者が一定数存在することを指摘してきた。即ちSHSの発症には、潜在的な化学物質不耐性が強く影響していることが示唆され、それらを的確に評価できる問診票の整備は、ガイドライン作成上極めて重要である。上記のMillerらやHojoらの基準に加えて、SHSの診断に資する症状に関する質問紙票の候補として、AnderssonによるMM040質問紙票がある。SHS有訴者に対してMM040質問紙票の症状がどの程度あるかを検討することにより、普遍的な診断に繋がる可能性がある。以上の点に関しSHS有訴者を対象に診断につながるガイドライン作成資料を得ることを目的に研究を行った。

【方法】対象はSHSの疑いで臨床環境医学専門医療機関を受診した60人。同意を得て自記式の質問紙票を配布回収した。質問紙票には以下の項目を含んでいた。性別、年齢、QEESI質問項目、MM040の症状13項目、過去の化学物質曝露(大量または長期曝露)のSHSの定義に関わる項目(症状が特定の場所で起こるかどうか)、アレルギーの有無。回答を集計し、またQEESI質問項目からMillerの化学物質不耐性の強い(MCSの可能性が高い)基準を満たす者の頻度、Hojoの基準に該当する者の頻度を集計した。各基準該当者について、SHSの定義該当の有無、MM040の症状13項目の症状数を集計した。

【結果】過去の化学物質曝露に関しては、無回答6人を除き54人中47人(87.0%)がありと回答した。Millerの基準該当者は60人中37人(61.7%)、Hojoらの基準該当者は60人中44人(73.3%)であった。Millerの基準該当者のうちSHS該当は20人、Hojoらの基準該当者では25人がSHS該当であった。MCS基準該当者においてはMM040の症状は4つ以上、更にSHSの基準に該当しないMCS基準単独該当者においては、MM040の症状は5つ以上となった。

【考察】患者群では過去の大量または長期の化学物質曝露は9割近くで、バイアスの可能性はあるが、SHSまたはMCSに化学物質曝露の有無は重要と考える。以上の結果より、SHSの診断には過去の化学物質の曝露を確認し、症状が多く発生している場合を重視することが必要と考えられた。

A . 研究目的

シックハウス症候群 (SHS)では、いわゆる化学物質過敏症 (MCS: Multiple Chemical Sensitivities)との重複が指摘され、また鑑別の必要があるともされる。現実的には、SHS と MCS 両者が混在した有訴者が同様の症状で医療機関を受診する。SHS 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」という概念が提唱され、特定の部屋、建物内で症状が出現し、問題になった場所から離れると、症状が全くなくなるか軽くなること、またそれらは室内化学物質と関連するという項目が暫定的に用いられている診断基準に入っている。特定の場所と発症が関連することから、その対処法は、その特定の場所を離れるか、特定場所の環境を改善するなどであり、MCS とは異なる可能性がある。両者が混在している患者群に対して、それぞれの定義を当てはめて、両者が患者群でどの程度重複している者がいるのか、を明らかにする必要があり、現時点では困難な鑑別診断に資する手段が見出されるとすれば有用なものとなる。

MCS の診断においては、経験のある臨床医が主観的な判断で診断しているのが現状である。症状について、特異性がないため、どのような症状を押さえて診断するのが良いかが、一般の臨床医の診断の場では見当がつかない場合がある。もし SHS 及び MCS の診断に利用可能な質問紙票があれば、診断における普遍性を担保するのに有用であると考え。その候補としてシック

ビル症候群関連症状 13 項目を含む MM040 質問紙票 (Andersson による)がある。これは、シックビルディング症候群用に開発されたが、その症状は MCS にもよく見られるものである。現時点で MCS の診断は、患者の訴える症状と化学物質に対する耐性を重視して行われており、Miller らが提案した Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI)の質問紙票が一般的に診断に用いられている (Miller and Prihoda, 1999)。この QEESI は、患者の主観的な回答によっており、また診断も可能性の大小を評価するにとどまっているのは問題であるとされるが、現時点では、最も診断に有効であるとの評価である。QEESI の質問項目は、1 . 化学物質に対する不耐性、2 . その他の物質に対する不耐性、3 . 症状、4 . 日常生活の障害の程度、5 . マスキング (MCS 患者では、喫煙や飲酒などにより常時微量の化学物質に曝されていると、症状を隠すこと = マスキングが起こると考えられており、その点を評価するための指標)の 5 つの項目からなり、それぞれの項目は 10 の質問を含む。化学物質に対する不耐性、その他の物質に対する不耐性、症状、日常生活の障害の程度については、質問ごとに 0 点から 10 点の範囲で点数化され、満点は 100 点である。Miller and Prihoda (1999)は、化学物質に対する不耐性と症状に対し、それぞれの合計点数が 40 点以上を高度とし、この両方を 40 点以上だった場合を MCS の可能性大としている。一方、QEESI には日本語版 (北條、2002)があり、日本人の集団に用いる妥当性も評価されている (Hojo, et al.2003)。Hojo らは、QEESI を日本人に当てはめた場合は症

状 20 点以上、化学物質不耐性 40 点、日常生活支障度 10 点以上の 2 項目以上が当てはまった場合 MCS の可能性が高いとしている。

そこで最終年度の研究においては、SHS 有訴者（患者群）に対して、QEESI により判断される MCS 可能性の大小を判断する基準を適用し、また Cullen のオリジナルの定義にある過去の化学物質への曝露の有無についても調査し、MM040 質問紙票を適用した場合について調査することとした。以上により SHS の疑いが強い有訴者集団において、診断に資するものはどのような基準かを得るガイドライン作成基礎資料とすることを目的に研究を行った。

B . 研究方法

a) 対象者及び質問紙票

対象はシックハウス症候群(SHS)の疑いで、本症専門外来を設置して受け入れている医療機関を受診した患者とした。受診時に、文書による同意を得たうえで、質問紙票を配布し、無記名、自記式の回答を得た。

b) 質問項目及び QEESI の質問紙票

質問紙票の項目は以下のものであった：性別、年齢、QEESI 質問項目（30 項目、化学物質に対する不耐性、症状、日常生活の障害の程度、それぞれ 10 項目ずつ）、MM040 質問紙票の 13 症状（症状の頻度を、いいえ・まったくなく、はい・ときどきあり、はい・よくあったで把握）、過去の化学物質曝露（過去の大量曝露または同一の化学物質に長期大量曝露）の有無、SHS の定義への適合（受診の理由となった症状が特定の場所で起きたかどうか、そしてその場所を離れ

ると改善したか）、アレルギーの有無。表 1 に QEESI の質問紙票（北條、2002）から、今回使用した項目、すなわち QEESI の質問紙票から、その他の物質に対する不耐性、マスキングの項目を除いたものを示した。化学物質に対する不耐性、症状、日常生活の障害の程度についてはいずれも、質問項目ひとつひとつに 0 点から 10 点の範囲で点数化され、満点は 100 点である。表 2 には MM040 質問紙票を示した。症状の頻度はい・ときどきあり、はい・よくあった場合を症状ありとした。なお、過去の化学物質曝露の有無に関しては、自宅でペンキをこぼした際に吸入し、病院受診の後、症状が出現するようになった例、有機溶剤を使用する職場で 3 年間働いた後に症状が出現した例の 2 つを例としてあげた。

c) 集計及び統計学的解析

QEESI 質問項目からは Miller による MCS 合併の可能性が高い基準（症状 40 点以上かつ化学物質不耐性スコア 40 点以上）を満たす者の頻度、Hojo らの基準（症状 20 点以上、化学物質不耐性スコア 40 点以上、日常生活支障度 10 点以上のうち、2 項目以上に該当）を満たす者の頻度を集計した。過去の化学物質曝露、アレルギーの有無に関しては単純集計を行った。

SHS の定義への該当は、受診理由となった症状が特定の場所で発生し、その場所を離れると消失する場合を該当として集計した。

MCS との重複を検討するため、Miller, Hojo らの基準それぞれの該当者について、SHS の定義該当者とのクロス集計を行い χ^2 検定により検討した。

MM040 質問紙票の 13 症状に関しては、症状の頻度が、「ときどきとよくある」を合わせて、症状ありとして集計し、今回の患者群全体の属性を検討した。

d) 倫理的配慮

本研究内容は北里研究所病院及び北里大学医学部の倫理委員会にて承認を得た後に行われた。データは連結不可能な形にしたうえで、北里大学医学部衛生学に運ばれ、解析が行われた。

C. 研究結果

60 人の質問紙票を回収し、解析対象者の性別、年齢は、男性 15 人（平均年齢 44.7 歳）、女性 45 人（53.3 歳）であった。

Miller による基準への該当者は 60 人中 37 人（61.7%）であり、Hojo らによる基準への該当者は 60 人中 44 人（73.3%）であった。なお昨年度研究では、Miller による基準への該当者は健常者群 227 人中 6 人、2.6%、Hojo らによる基準への該当者は健常者群 227 人中 33 人、14.5%であり、ともに今回の患者群における頻度は、昨年健常群における頻度より $P < 0.0001$ で有意に高いという結果であった。

過去の化学物質曝露（化学物質に大量曝露されたか、同一の化学物質に長期間曝露）に関しては、無回答 6 人を除き 54 人中 47 人（87.0%）がありと回答した。アレルギーに関しては無回答 4 人を除き 56 人中 44 人（78.6%）がありと回答した。これらは MCS の基準該当とは関連しなかった。

表 3 (a)(b)に MCS 該当（Miller または Hojo ら）と SHS 定義の該当についてのクロス集計の結果を示した。どちらの基準も

SHS 定義との関連に有意性は示さなかったが、Miller の MCS 基準該当者のうち SHS 該当は 20 人、Hojo らの基準該当者では 25 人が SHS 定義該当であった。

MM040 質問紙票における 13 症状については、その症状数に関するヒストグラムを、今回の対象者全員（図 1）Miller による基準への該当者、Hojo らによる基準への該当者（図 2）SHS 該当者を除いた Miller による基準への該当者、Hojo らによる基準への該当者（図 3）別に示した。

D. 考察

SHS、MCS とともに医学的に統一した概念はないが、今回、解析対象とした患者群は、臨床環境医学の専門機関を受診した患者群であり、経験豊かな医師により、鑑別診断（化学物質による中毒や、精神疾患）とは区別されていると考えられ、比較的信頼度の高い患者群と考える。

これまでの一般健常と考えられる集団を対象とした研究では、Miller らの MCS 可能性大の基準（症状 40 点以上かつ化学物質不耐性スコア 40 点以上）に該当した者は 2.6%であった。一方、Hojo の基準（2 項目以上該当）は 14.5%となった。なお先行研究の Azuma et al. (2014)では一般健常集団での MCS の有病率を 7.5%としている。今回、両方の基準を患者群に適用した場合、Miller の基準該当者は 61.7%、Hojo らの基準該当者は 73.3%であり、少なくとも患者群における差は少なく、どちらの基準適用においても、患者における診断には大きな差異を生じないことが示唆された。

SHS の疑いが強い患者群においては、思い出しバイアスという可能性はあるものの、

多くが実際に化学物質曝露の経験があった。MCS との関連については、Miller の基準該当者のうち SHS 該当は 20 人、Hojo らの基準該当者では 25 人が SHS 定義該当であった。従来からの指摘のように、両者は少なからず重複していることは留意しなければならない。但し今回用いた定義における SHS は、その受診原因となる症状が特定の場所を離れば消失するために、本症と重複していない MCS とは対策が異なることが示唆される。

E . 結論

SHS の診断において、MCS 合併の有無を評価する際、MM040 質問紙票を用いて症状が多いことを確認することが判断材料になる可能性が示唆された。

F . 参考文献

Azuma, K., Uchiyama, I., Katoh, T., Ogata, H., Arashidani, K. and Kunugita, N. (2014) Prevalence and characteristics of chemical intolerance: a Japanese population-based study. Archives of Environmental and Occupational Health, Epub ahead of print, Doi:10.1080/19338244.2014.926855
Cullen, M.R. (1987) The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. Occupational Medicine:

State of Art Reviews,2, 655-662.

Graveling, R.A., Pilkington, A., Geroge, J.P.K., Butler, M.P, and Tannahil, S.N.(1999) A Review of multiple chemical sensitivity. Occupational and Environmental Medicine, 56, 73-75.

北條祥子(2002)日本における MCS 患者のスクリーニング用問診票としての QEESI の使用 . 神経眼科 19:169-175.

Hojo, S., Kumano, H., Yoshino, H., Kakuta, K. and Ishikawa. S. (2003) Application of Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI©) for Japanese population: study of reliability and validity of the questionnaire. Toxicology and Industrial Health, 19, 41-49.

Miller, C.S, and Prihoda, T.J. (1999) The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. Toxicology and Industrial Health 15, 370-385.

Miyajima, E., Kudo, Y., Ishibashi, M., Miki, T., Tsunoda, M., Sakabe, K. and Aizawa, Y. (2009) Classification with detailed criteria for sick house syndrome which help to determine chemically affected patients. The Kitasato Medical Journal, 39, 31-43.

表1 QEESI の質問紙票のうち本研究で使用了尺度

化学物質不耐性	
車の排気ガス	
タバコの煙	
殺虫剤、除草剤	
ガソリン臭	
ペンキ・シンナー	
除草剤・クリーナー	
香料	
コールタール・アスファルト	
化粧品類	
新車・室内装飾品臭	
症状	日常生活の障害の程度
筋肉・関節	食事
粘膜・呼吸器	仕事・学校
心臓・胸部	新家具・調度品
腹部・消化器	衣類
思考能力	旅行・ドライブ
情緒	化粧品・防臭剤
神経・感覚	社会活動
頭部	趣味
皮膚	家族関係
泌尿性器	家事

表2 MM040 質問紙票の症状項目

症状	症状の頻度	特定の場所で症状がでますか		特定の場所を離れると改善しますか		場所
		はい	いいえ	はい	いいえ	
1) とても疲れる	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
2) 頭が重い	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
3) 頭が痛い	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
4) 吐き気がする	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
5) めまいがする	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
6) 物事に集中できない	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
7) 目がかゆい・あつい・チクチクする	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
8) 鼻水・鼻づまり、鼻がむずむずする	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
9) 声がかすれる、のどが乾燥する	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
10) せきが出る	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
11) 顔の皮膚が痛い、やけどしたような感じ、乾燥したり赤くなる	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
12) 頭や耳がかさつく・かゆい	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
13) 手が乾燥する・かゆい・赤くなる	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	
14) その他(あればお書き下さい)	3・2・1	はい	いいえ	はい	いいえ	

注) 症状の頻度 1:いいえ・まったくない、2:はい・ときどきあり、3:はい・よくあった

表3 SHS 定義該当と MCS 基準該当との関連

(a) Miller の基準該当

	Miller の基準該当	Miller の基準非該当	合計
シックハウス症候群定義該当	20 人	14 人	34 人
シックハウス症候群定義非該当	17 人	9 人	26 人
合計	37 人	23 人	60 人

(b) Hojo らの基準該当

	Hojo らの基準該当	Hojo らの基準非該当	合計
シックハウス症候群定義該当	25 人	9 人	34 人
シックハウス症候群定義非該当	19 人	7 人	26 人
合計	44 人	16 人	60 人

共に□□検定で有意性なし

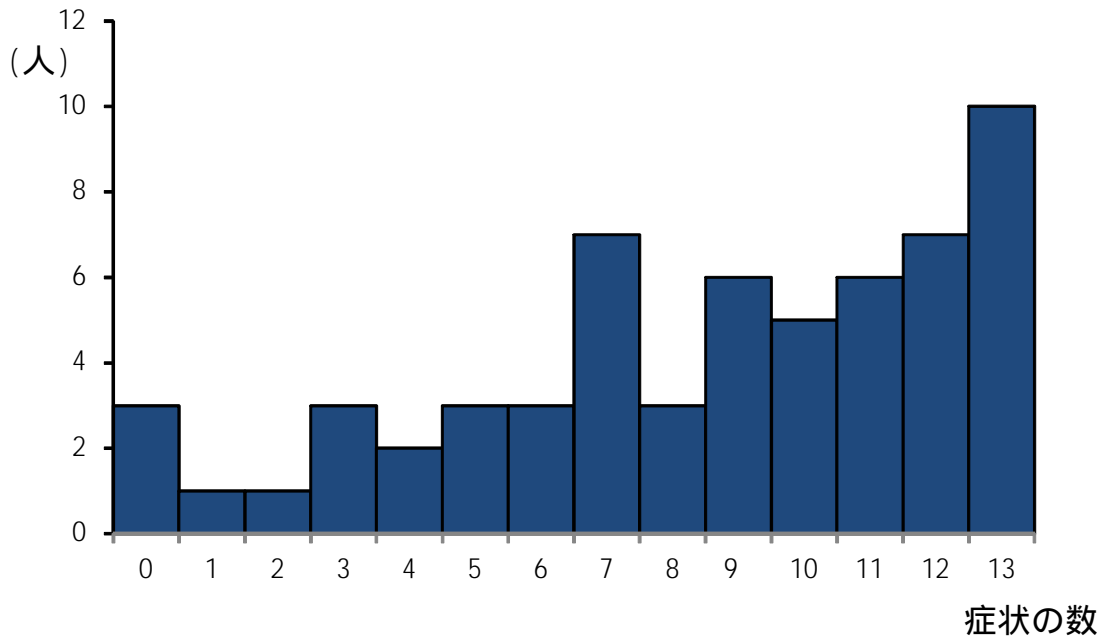


図1 SHS または MCS の疑いで受診した患者群における MM040 質問紙票の症状数

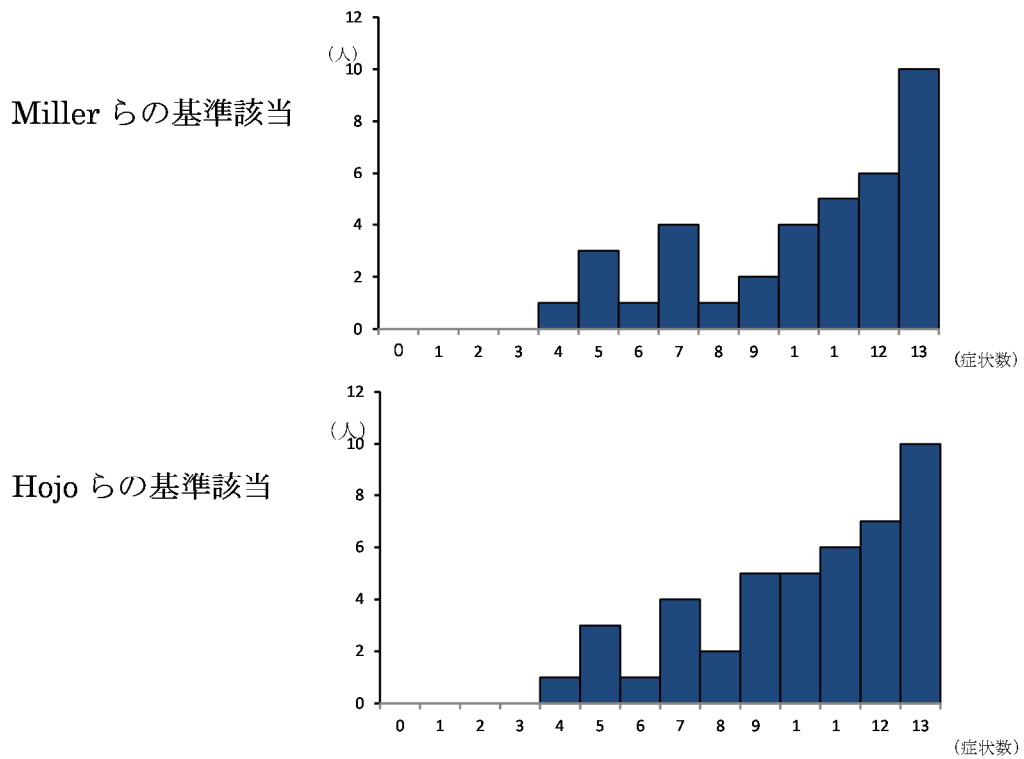


図2 MCS 基準該当者が持つ、MM040 質問紙票における症状の数

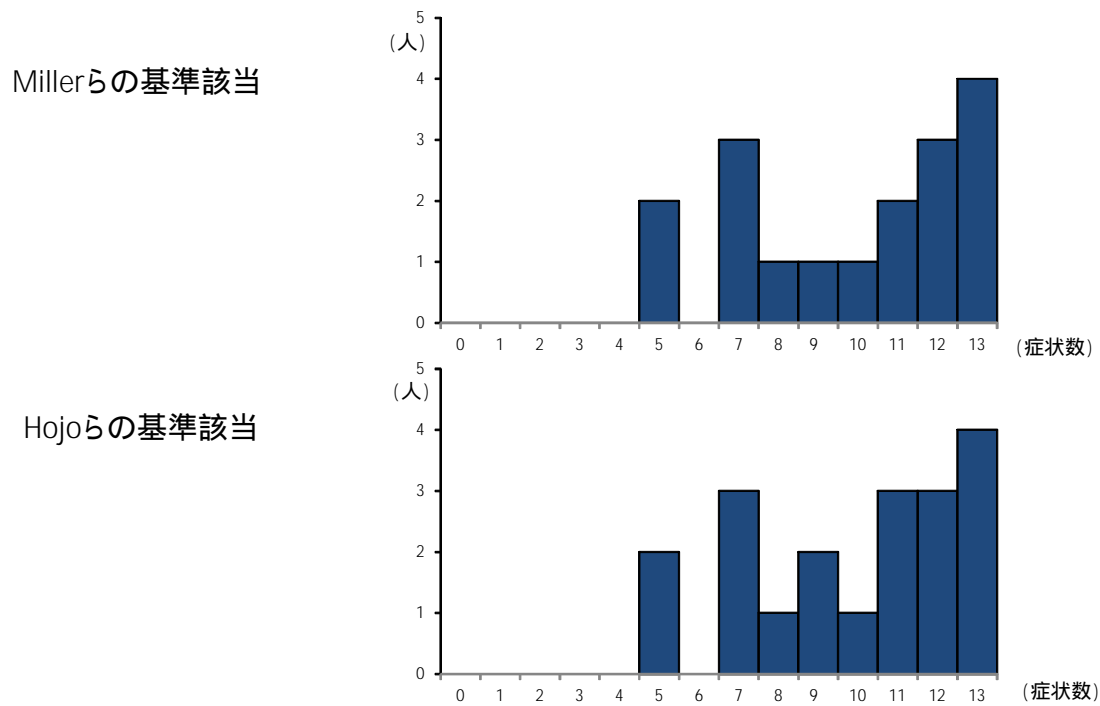


図3 シックハウス症候群の定義に該当しない MCS 単独の基準該当者の MM040 質問紙票における症状の数

別添 4

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

シックハウス症候群と室内空気質

研究協力者 東 賢一 近畿大学医学部 准教授

研究要旨

シックハウス症候群とは、医学的に確立した単一の疾患ではなく、居住に由来するさまざまな健康障害の総称で、眼や咽頭などの粘膜刺激症状や頭痛などの不定愁訴が主な症状と考えられている。従って、シックハウス症候群の主な原因は、居住する建物内の環境、いわゆる室内環境にあると考えられている。私たちは日常生活の約9割の時間を室内で過ごしており、そのうち約6～8割の時間を住宅の中で過ごしている。私たちは環境中の空気を呼吸することで生命を維持しており、環境中の空気の質が有害であると、その空気を呼吸する生体に対して有害な影響を及ぼすことになる。従って、シックハウス症候群においては、建物内の環境において、とりわけ室内空気の質が重要であり、シックハウス症候群の症状改善や発症防止のためには、室内空気質が生体に対して有害とならないようにしなければならない。室内空気質に影響を及ぼす有害因子は多数存在する。化学物質などの化学的因子、カビやウイルスなどの生物的因子、騒音や放射線などの物理的因子が主な有害因子となる。これらの因子の発生源は、建築材料（建材）、設備機器類、家具や装飾品、生活用品、清掃用品、暖房や調理器具、居住者の生活行為、建物外部から室内への汚染物質の侵入など多数存在する。これらの有害因子と居住者の個体因子などが相まって、喘息やアレルギー疾患、感染症、粘膜刺激、中枢神経作用、精神疾患、皮膚炎、悪性腫瘍など、建物内でさまざまな健康障害を引き起こす。室内空気質に対しては、建物だけでなく、私たちの住まい方や暮らし方も強く影響している。

<室内空気汚染に対する取り組みの考え方>

・室内空気質と健康

シックハウス症候群とは、医学的に確立した単一の疾患ではなく、居住に由来するさまざまな健康障害の総称で、眼や咽頭などの粘膜刺激症状や頭痛などの不定愁訴が主な症状と考えられている。従って、シックハウス症候群の主な原因は、居住する建物内の環境、いわゆる室内環境にあると考えられている。

私たちは日常生活の約9割の時間を室内で過ごしており、そのうち約6～8割の時間を住宅の中で過ごしている¹⁾。私たちは環境中の空気を呼吸することで生命を維持しており、環境中の空気の質が有害であると、その空気を呼吸する生体に対して有害な影響を及ぼすことになる。従って、シックハウス症候群においては、建物内の環境において、とりわけ室内空気の質が重要であり、シックハウス症候群の症状改善や発症

防止のためには、室内空気質が生体に対して有害とならないようにしなければならない。

室内空気質に影響を及ぼす有害因子は多数存在する。化学物質などの化学的因子、カビやウイルスなどの生物的因子、騒音や放射線などの物理的因子が主な有害因子となる。これらの因子の発生源は、建築材料(建材)設備機器類、家具や装飾品、生活用品、清掃用品、暖房や調理器具、居住者の生活行為、建物外部から室内への汚染物質の侵入など多数存在する。これらの有害因子と居住者の個体因子などが相まって、喘息やアレルギー疾患、感染症、粘膜刺激、中枢神経作用、精神疾患、皮膚炎、悪性腫瘍など、建物内でさまざまな健康障害を引き起こす^{2),3)}室内空気質に影響を及ぼす因子とその発生源、そして健康影響に至る経路を図1に示す²⁾。また、室内空気を汚染する物質とその発生源、それらの物質によって生じる健康影響を表1に示す⁴⁾。室内空気質に対しては、建物だけでなく、私たちの住まい方や暮らし方も強く影響している。

なお、図1と表1にある揮発性有機化合物と準揮発性有機化合物は、化学物質の揮発性の程度で区別されている。揮発性有機化合物は、発生源から放散されて主として空気中に存在する。準揮発性有機化合物は、揮発性有機化合物よりも揮発性が低いため、発生源から空気中へ放散されるだけでなく、発生源から室内のダスト(塵や埃)に付着してとどまっている比率が揮発性の低下に伴い増えてくる。従って、室内環境における化学物質の動態を考えるうえで、化学物質の揮発性は極めて重要となる。化学物質の沸点に基づく揮発性の分類を表2に示す⁵⁾。

日本では1990年代に入り、シックハウス症候群が社会問題として大きく取り上げられるようになった。その主な背景は、省エネルギー対策による建物の高気密化と化学物質を放散する建材や生活用品等の使用量が増加したことにあると考えられている。世界中で約7万から8万種類、日本では約5万種類の化学物質が流通している。そのうち建物の室内空気からは、約900種類の化学物質が検出されている⁶⁾。私たちの暮らしは、石油や鉱物等を原料とする工業製品の開発と普及に伴い快適で便利になった。その一方で、建物の室内に存在する化学物質の種類と量は飛躍的に増加した。そして建物の高気密化が、室内空気中の化学物質濃度の増加をより一層促進させた。その結果、諸外国や日本では、室内空気質が居住者に対して有害とならないように、室内空気中の化学物質汚染に対して取り組みが行われてきた。

・室内空気質の規制に対する基本的な考え方

室内空気中に存在する化学物質の発生源は、前述のように、建材、生活用品、暖房や調理器具、居住者の生活行為など多数存在する。従って、室内空気汚染に対する取り組みには、建物側だけの規制では十分対処できないほどさまざまな要因が複雑に関与する。また、居住環境の管理は、大気や労働環境とは異なり一般住民の居住者が中心となること、室内濃度は温度や発生源からの減衰の影響を受けて大きく変動するため単一の測定結果では判断できないことなどから、室内空気汚染に対する法的拘束力のある規制は容易ではない。そのため、対策等の行動

を起こすべきかどうかの判断をするための濃度、あるいは室内空間の設計目標や室内濃度の低減目標となる濃度として汚染物質濃度の指針値を定め、その指針値に基づき建材や家具等の汚染源に対する放散基準を設定する取り組みが適切だとされている⁷⁾⁻¹¹⁾。

16世紀に活躍し、「毒性学の父」と呼ばれたスイスの医学者パラケルススは、「毒でないものが存在するだろうか。すべてのものが毒であり、毒とまらないものはない。毒でなくするものは、ただ量だけである。」と述べた¹²⁾。つまり、あらゆる化学物質が毒となり得るのであり、量をしっかりと管理すれば毒とはならないようにできる。このことは、化学物質の有害性における量反応関係の基本概念となっており、化学物質濃度の基準値や指針値を設定するにあたっては、この基本概念に基づき、ヒトに対して有害な影響を生じないと考えられる化学物質濃度を導出する。そして、導出した値を目標に化学物質濃度の管理を行うことで、有害な影響を防ぐことができる。

1970年代以降、欧州諸国を中心に室内濃度指針値が策定され、日本では厚生労働省が1997年以降、室内濃度指針値を策定してきた^{11),13)-16)}。世界保健機関(WHO)も、1987年に大気と室内の両方に適用可能な空気質ガイドラインを公表し¹⁷⁾、2000年にはその改訂がなされ¹⁸⁾、2010年には汚染物質に関する室内空気質ガイドラインを公表している¹⁹⁾。

WHOの空気質ガイドラインの目的は、人の健康に対して有害である、あるいは有害である可能性のある空気汚染物質から一般住民を保護するための基礎資料を提供す

ることにある。従って、環境基準値の設定など、関係諸国のリスク管理における政策決定に利用可能な情報や指針を提供することに重点をおいている。但し、WHOが推奨する空気質ガイドラインは、各国において、そのまま環境基準値とすべきではなく、環境基準値が設定される前に、各国における曝露レベル、環境、社会、経済、文化的な状況が考慮されるべきとされている¹⁸⁾。WHOは、科学的エビデンスに基づいた化学物質の健康影響に基づくガイドラインを提供するが、各国においては、それぞれの状況を踏まえた適切なリスク管理を行うことが求められている。WHOの室内空気質ガイドラインを表3に示す。

<室内濃度指針値>

・室内濃度指針値の目的と基本的な考え方
厚生労働省が1997年以降に策定してきた室内濃度指針値は、現時点で入手可能な化学物質の有害性に関する科学的知見をもとに、有害性の量反応評価から、人がその濃度の空気を一生涯にわたって吸入しても有害な影響が何ら生じないであろうと判断された値である^{20),21)}。このことは、WHOの室内空気質ガイドラインと同じである。

一方、シックハウス症候群は、症状発生の仕組み等において未解明な部分が多く、シックハウス症候群による体調不良と室内濃度指針値との間に明確な因果関係はない。しかしながら、因果関係が明確になっても、現時点で入手可能な有害性に関する科学的知見をもとに室内濃度指針値を策定し、それを下回る室内空気質を確保することによって、より多くの人に対してシックハウス症候群様の体調不良をはじめ、

有害な健康影響を生じさせないようにすることができず、というのが室内濃度指針値の概念である²⁰⁾。

従って、室内濃度指針値は、化学物質による有害な影響を生じさせないうえで、それ以下が望ましいと判断された値であり、逆のみかたをすると、室内濃度指針値を超えた場合に必ずしも人に有害な影響を与えることを意味するのではないことにも留意する必要がある。また、室内濃度指針値は、今後集積される新たな科学的知見や、それらに基づく国際的な評価作業の進捗に伴い、将来必要があれば変更され得るものでもある。室内濃度指針値は、工場その他特殊な発生源があるような室内空間を除き、住宅、オフィスビル、教育施設、公共施設、医療機関、福祉施設、宿泊施設、飲食店、交通機関、地下街などを含め、全ての室内空間に適用される^{20),21)}。

・室内濃度指針値の策定状況

1996年に全国230戸の住宅で実施されたホルムアルデヒドの室内濃度の実態調査において、当時、WHOが公表していた室内空気質ガイドライン 0.1 mg/m³ (0.08 ppm) を超えていた住宅の比率が約25%強あった²²⁾。この結果を踏まえ、1997年にホルムアルデヒドの室内濃度指針値が策定された²³⁾。また、1997年から1998年にかけて44の揮発性有機化合物の室内濃度に関する全国規模の実態調査が行われ、一部の家屋では室内空気汚染が高いレベルにあることが明らかとなった²⁴⁾。そのため厚生労働省は、室内空気汚染の問題に対応するため、2000年から2002年にかけて「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討

会」を開催し、13種類の化学物質に対して室内濃度指針値を策定し、総揮発性有機化合物の暫定目標値を策定した^{20),25)-27)}。

その後約10年が経過し、室内濃度指針値が策定されている化学物質の代替物質として新たな化学物質が使用されているとの指摘が国内であること、より揮発性が低い準揮発性有機化合物による室内汚染が報告されてきたこと、細菌由来の揮発性有機化合物類が検出されてきたこと、WHOの室内空気質ガイドライン(表3)¹⁹⁾との整合性について検討する必要があることなどが課題としてあげられた。そのため、これまで策定された室内濃度指針値の超過実態を改めて把握するとともに、化学物質の発生源と室内濃度との関係に係る科学的知見を踏まえ、室内濃度指針値の設定のあり方や見直し方法などを検討するため、2012年にシックハウス問題に関する検討会が再開された²⁸⁾。

検討会では、関係省庁や関係団体等のシックハウス問題への取り組みに関するヒアリングを行い、諸外国等の室内空気質規制の調査や居住環境における揮発性有機化合物等の実態調査を実施してきた。そして、表4に示す指針値の見直し方法とそのスキーム(図2)が定められた^{11),29)}。このスキームに基づき初期リスク評価を行った結果、キシレン、フタル酸ジ-n-ブチル(DnBP)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)の室内濃度指針値が2019年1月17日に改正された²¹⁾。これまでに室内濃度指針値が策定された物質を表5に示す。

・個別の物質の室内濃度指針値

個別の物質の室内濃度指針値は、現時点

で入手可能な化学物質の有害性に関する科学的知見をもとに、有害性の量反応評価から、人がその濃度の空気を一生涯にわたって吸入しても有害な影響が何ら生じないであろうと判断される値を導出したものである^{11),20)}。従って、原則的には長期間曝露による慢性影響が考慮されている。

人の疫学研究、動物や細胞を用いた毒性試験などから得られた有害性に関する科学的知見をもとに、各種組織や臓器への影響、生殖発生系、神経系、発がん性などの有害性に関する量反応関係の評価を行い、何ら有害影響を生じないと考えられる濃度、あるいは有害影響が生じた最小濃度を決定し、その値に不確実係数(種差、個体差等)や補正係数(実験時間や実験期間等)を適用して安全側に検討を行った濃度を導出し、室内濃度指針値が決定される¹¹⁾。これまでに室内濃度指針値が策定された13物質における指針値策定の根拠となった有害性の指標を表5に示す^{11),14),20),21)}。

これまで策定された室内濃度指針値において、ホルムアルデヒドのみ、短期間曝露による鼻咽頭粘膜への刺激影響に基づき30分平均値の室内濃度指針値が策定されている。ホルムアルデヒドの室内濃度指針値にはWHOの空気質ガイドラインが採用されているが^{17),23)}、WHOではホルムアルデヒドの有害性について、非発がん影響と発がん影響の双方から検討が行われている。発がんは長期間曝露による慢性影響の1つである。

ホルムアルデヒドに関しては、WHOの国際がん研究機関(IARC)が2009年12月に鼻咽頭がんと急性骨髄性白血病に関して人での証拠が十分と評価した³⁰⁾。そこで

WHOは、空気質ガイドラインの再評価を行うにあたり、新しい知見も含めて非発がん影響と発がん影響に関する科学的知見を評価したところ、眼や鼻咽頭への粘膜刺激に基づき設定した30分平均値で 0.1 mg/m^3 のガイドラインは、長期間曝露による肺機能への影響、鼻咽頭がんや急性骨髄性白血病の発症も防止できると評価した¹⁹⁾。従って、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値 0.1 mg/m^3 は、WHOによって発がんを含めた慢性影響が考慮されたガイドラインと同じものであることに留意する必要がある。特に、ホルムアルデヒドの濃度は、気温が高い時期や時間帯に上昇するが、長期間曝露の慢性影響が考慮されていることから、WHOの室内空気質ガイドラインでは、ホルムアルデヒドの室内濃度は、いかなる時間帯もこのガイドラインを超えないことと注釈を付けている(表3)¹⁹⁾。つまりホルムアルデヒドのガイドラインには、天井値としての意味合いが含まれていることに留意しなければならない。

・総揮発性有機化合物の暫定目標値

総揮発性有機化合物(Total Volatile Organic Compound: TVOC)とは、空気中に複数混在する個別の揮発性有機化合物の濃度を合計した濃度レベルを表している。分析するクロマトグラムのリテンションタイムにおいて、およそn-ヘキサンからn-ヘキサデカンまでの揮発性有機化合物が含まれる²⁵⁾。

化学物質の有害性とそのレベルは、個別の物質毎に異なる。従って、有害性とそのレベルが異なる個別の物質の濃度を合計したTVOCの有害レベルは、TVOCに含まれる

物質の種類や比率で大きく異なってしまう。同じTVOCの濃度であっても、有害性の高い物質が多く含まれているとTVOCの有害性は高くなり、有害性の低い物質が多く含まれているとTVOCの有害性は低くなる。従って、有害性の知見に基づいたTVOCの室内濃度指針値を策定することは実質的に不可能となる。

個別の物質の指針値は、有害性に関する科学的知見に基づいて策定された値であり、その濃度以下であれば健康に対する有害な影響は生じないであろうと判断された値である。しかしながら、室内空気中からは、数百種類の化学物質が検出されている。そのため、ある特定の物質の室内濃度がその物質の指針値以下であったとしても、実際には他の多種類の物質が存在することから、他の物質についても指針値を順次策定し、指針値以下の室内濃度にすることが本来は望ましい。しかしながら、そのためには多大な時間が必要となり、他の物質の指針値を検討している間に、他の物質による室内空気汚染を適切にリスク管理することは困難である。そのため、室内空気中における揮発性有機化合物のレベル全体に対して、汚染削減のレベルとして目安となる目標値を示すことが、室内空気汚染物質によるリスクを適切に管理するうえで重要と考えられる。空気質の状態の目安としての目標値を示すことは、室内空気質の質的向上と居住者の健康を確保するうえで有効であると考えられる^{11),25)}。

厚生労働省の検討会において、TVOCの目標値を設定するにあたっては、日本における揮発性有機化合物の室内濃度の全国実態調査の結果²⁴⁾を用いて、合理的に達成可

能な限り低いレベルと判断された値が目標値として定められた。具体的には、実態調査における中央値に基づき、通常の居住状態での空気質の目安として400 µg/m³が採用された。なお、今後の研究動向などにより必要な見直しを実施する必要があることから、この値を暫定目標値としている²⁵⁾。

・室内濃度指針値策定の効果と課題

厚生労働省がホルムアルデヒドとトルエンの室内濃度指針値を策定した後、これら2つの物質の室内濃度指針値を超えている家屋の割合は、2000年から2005年にかけて、ホルムアルデヒドで28.7%から1.5%、トルエンで13.6%から0.3%と5年間で大幅に減少した³¹⁾。ホルムアルデヒドに関しては、室内濃度指針値の策定後、建築基準法が改正され、木質材料におけるホルムアルデヒド対策が大きく前進した。また、室内に使用される油性塗料が水性塗料に置き換わってきた。従って、室内濃度指針値策定以降の行政と関係業界による取り組みの成果と言えよう。

その一方で、室内濃度指針値が策定されていない物質、例えば、コンクリートの床材とその上に設置したDEHPを含む塩化ビニル樹脂製シートが反応して生成される2-エチル-1-ヘキサノール^{32),33)}や水性塗料の成分である1-メチル-2-ピロリドン及び2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート(TMPD-MIB)³⁴⁾による健康影響の報告や、アクロレイン、ベンゼン、ベンゾ-a-ピレン、テトラクロロエチレン、ギ酸、塩化水素、プロパナール、二酸化窒素など高い健康リスクの可能性を示唆する調査結果が報告されるなど^{35),36)}、引き続

き取り組むべき課題が残されている。

これらの状況が生じている原因は、室内濃度指針値が策定されていない化学物質を使用した製品の使用量の増加や、毒性が低いと思われる化学物質への代替などによるものだと考えられている^{11),37),38)}。米国の調査によると、フタル酸エステル類、ビスフェノール A、テキサノール類、ノニルフェノール、臭素系難燃剤などの準揮発性有機化合物、 α -ピネンやリモネンなどのテルペン類の濃度が近年増加していると報告されている³⁹⁾。従って、新たな技術の導入、我々の暮らしの変化、関係業界による規制への対応などにより、室内空気汚染は変化していく。そのためこれらの変化に対応した継続的な取り組みが必要である⁴⁰⁾。

<健康リスク低減のための今後の課題>

・準揮発性有機化合物の多経路多媒体曝露 (aggregate exposure)

人に対する化学物質の曝露経路には、空気を介したガス状物質や粒子状物質の吸入、飲食物の経口摂取、皮膚の接触などがある。塗料や接着剤の有機溶剤に使用される揮発性の高い化学物質では、その多くが室内空气中に揮発し、居住者は呼吸器を通じて吸入する。しかしながら、準揮発性有機化合物等の揮発性が低い化学物質では、室内環境で複数に分散して存在し、居住者が複数の経路から曝露する場合がある。フタル酸エステル類がその代表的な物質である^{41),42)}。

フタル酸エステル類は、プラスチックを柔らかくする材料として、主に塩化ビニル樹脂に幅広く使用されてきた。室内では、壁紙、床材、テーブルクロス、電線被覆材、子供用玩具などにフタル酸エステル類を使用

した製品がある。その他、輸液用バッグやチューブなどの医療器具、電気絶縁テープ、農業用フィルム、食品包装用フィルム、衣類包装用フィルム、ワッペン、水着用バッグなど、幅広く使用されている。主なフタル酸エステル類としては、フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ジ-n-ブチル (DBP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ベンジルブチル (BBzP)、フタル酸ジ-イソノニル (DINP)、フタル酸ジ-イソデシル (DIDP) がある。フタル酸エステル類は、揮発性が低いため、準揮発性有機化合物に分類されており、室内空气中に放散されるだけでなく、室内ダストにも液滴として付着または浸透して分布している⁴²⁾。

室内ダストでは、乳幼児が手や物を口に入れる行動(マウシング)や床の上を這うことなどで、手に付着したダストを経口摂取することがある。また、食品や食器などに付着したダストを経口摂取する場合もある。室内でのヒトの活動(歩行や清掃等)などによって室内に浮遊したダストを吸入する、ダストが皮膚に付着して体内に経皮曝露する場合もある⁴³⁾。従って、室内でヒトがダストに曝露する経路だけを見ても、吸入、経口、経皮の3つを考えなければならない^{11),44)}。

このように、フタル酸エステル類の発生源は多岐にわたり、ヒトは室内空気、室内ダスト、製品、外気、飲食物、土壌、地表水などの多媒体を経由してフタル酸エステル類に吸入、経口、経皮曝露する(図3)⁴⁴⁾。その中でも特に揮発性が低いDEHPとBBzPは、呼吸器を通じて吸入する割合よりも、室内ダストを経口摂取する割合の方が多いと報告されている(図4)⁴⁴⁾。さらに、飲食物

を介した曝露経路の割合も多く⁴⁵⁾、フタル酸エステル類の曝露経路は多経路多媒体となっている。従って、室内空気のみならず、総合的な体内負荷量を把握し、健康リスクを評価する必要がある^{11),42)}。

このようなフタル酸エステル類の室内動態を踏まえると、揮発性の低いフタル酸エステル類に対する対策においては、室内空气中の濃度を管理するだけでは、居住者の健康を保護するにあたり、十分ではない場合が生じてくる。欧州では、電子・電気機器における特定有害物質の使用制限に関する EU 指令である RoHS (Restriction of Hazardous Substances: 有害物質制限) 指令において、2015 年 6 月より DEHP、BBzP、DnBP、DiBP が規制対象として正式に追加された⁴⁶⁾。機器類に使用される樹脂中における各物質の最大許容濃度は、DEHP、BBzP、DnBP、DiBP とともにそれぞれ 0.1 重量%である。

EU はその後、4 種のフタル酸エステル類に関する再評価を行った結果、EU の REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals: 化学品の登録、評価、認可及び制限に関する規則) において規制することを決定した⁴⁷⁾。具体的には、DnBP、DiBP、BBzP、DEHP の 1 つ以上を 0.1 重量%以上含む全ての成形品 (フタル酸エステル類で可塑化された材料) について、欧州の市場に導入することを 2020 年 7 月 7 日から規制することとした。ここでの可塑化された成形品には、塩化ビニル樹脂、塩化ビニリデン樹脂、酢酸ビニル樹脂、ウレタン樹脂、その他の樹脂 (シリコーンゴムと天然ラテックスコーティングを除く) 表面コーティン

グ材、滑り止めコーティング材、仕上げコーティング材、ステッカー、印刷材、接着剤、シーラント、塗料、インクが含まれる。但し、ヒトの粘膜に接触しない、またはヒトの皮膚と長時間接触 (1 日あたり 10 分を超える持続的な接触、または 1 日あたり 30 分以上の断続的な接触) しないことを条件とした産業用、農業用あるいは屋外使用品は規制対象外となっている。なお、自動車と航空機用途に関しては、少し遅れて 2024 年 1 月 7 日から規制が実施される。

一般的に、プラスチックに対するフタル酸エステル類の含有量は、数重量%から数十重量%必要であるため、0.1 重量%の基準は実質的には使用禁止に相当する措置である。室内で多くの製品に利用され、吸入、経口、経皮といった複数の曝露経路がある物質については、発生源対策が重要となる。

・混合物への曝露 (combined exposure)

室内環境では、化学構造が異なる多種類の化学物質に混合曝露している。従来は、主として個々の化学物質に対して健康リスク評価を行ってきた。しかしながら、毒性を発現する標的組織や作用機序が同じであれば、化学構造が異なっている化学物質に混合曝露した場合、それぞれの化学物質の有害作用が相加あるいは相乗される可能性がある^{11),48)}。前述のフタル酸エステル類においても、DBP、DEHP、BBzP では、類似した発生毒性が報告されており、室内で混合曝露していることから、それぞれの有害性は相加あるいは相乗される可能性が懸念される。近年の研究報告であるが、ラットを用いた実験で胎児を観察したところ、母ラットに強制経口投与した DEP と DEHP への単独

曝露が男性不妊症と関連があるとされるライディッヒ細胞の増加を引き起こしたが、その作用はDEPとDEHPを混合曝露すると増強されたと報告されている⁴⁹⁾。

化学物質の混合曝露に関するリスク評価については、米国環境保護庁が1986年にガイドラインを公表し、個々の化学物質のリスク(評価値に対する曝露量の比率)を総和した有害性指数という相加モデルを公表している⁵⁰⁾。有害性指数が1以下なら許容できるリスクであるとし、1以上であれば、どれほど1を越えているか、あるいは許容可能なレベルを算出する際の不確実係数の大きさに応じてリスクの許容度が判断される。但し、このように総和されたリスクに関する妥当性や信頼性については、まだ十分な検証がなされておらず、一部の組み合わせでは妥当性に関する検証がなされたとしても、多数の物質が存在する中で、現実には実際の環境に適用するのは困難であろうとの見方もある。

このような状況ではあるが、ドイツ連邦環境庁は、2016年にトルエンの室内濃度指針値を見直した際に、トルエン、キシレン、エチルベンゼンは、類似の神経毒性を有していることから、これらの3物質の有害性指数が1未満になるように室内濃度を評価するよう求めている⁵¹⁾。

$$x/GV_{tol} + y/GV_{xyl} + z/GV_{eth} < 1$$

x,y,zはそれぞれトルエン、キシレン、エチルベンゼンの測定濃度。GV_{tol} (0.3 mg/m³), GV_{xyl} (0.1 mg/m³), GV_{eth} (0.2 mg/m³)は同室内濃度指針値

また、欧州食品安全庁(EFSA)は、DBP、BBzP、DEHPには共通の生殖毒性(胎児の

テストステロンの減少)が観察され、DINPについても同様にテストステロンへの影響を受けると考えられることから、DBP、BBzP、DEHP、DINPの4つのフタル酸エステル類を対象としたグループTDI(グループ耐容一日摂取量)を2019年2月に提案した⁵²⁾。これら4つの物質の総量(共存曝露)を規制することが目的である。DEHP等価濃度換算で50 µg/kg/dayをグループTDIの提案値としている。以下の式でDEHP等価濃度が算出される。

DEHP 等価濃度

$$=DEHP \times 1 + DBP \times 5 + BBzP \times 0.1 + DINP \times 0.3$$

これらの対応は、類似した有害性を有する物質の総量を管理するにあたり、重要な評価手法となる。しかしその適用方法の妥当性の検証や適用範囲の拡大を含め、さらなる研究が必要である。

参考文献

- 1) 塩津弥佳, 吉澤 晋, 池田耕一, 野崎 淳夫 (1998) 生活時間調査による屋内滞在時間量と活動量, 日本建築学会計画系論文集. No. 511, pp. 45-52.
- 2) Wu F, et al (2007) Improving Indoor Environmental Quality for Public Health: Impediments and Policy Recommendations. Environ Health Perspect 115:953-957.
- 3) 東 賢一, 他 (2010) 室内環境汚染と健康リスク. 公衆衛生 74:289-294.
- 4) USEPA (1989) Report on congress on indoor air quality, Report No.

- EPA/400/1-89/001A, Office of Air and Radiation and Office of Research and Development, United States Environmental Protection Agency, Washington D.C.
- 5) WHO Europe (1989) Indoor Air Quality: Organic Pollutants. EURO Reports and Studies No. 111, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.
 - 6) 安藤正典 (1997) 室内空気汚染と化学物質; 第4回 室内空气中に存在する化学物質一覽. 資源環境対策 33:737-744.
 - 7) Seifert B (1990) Regulating Indoor Air. Proceeding of the 5th International Conference Indoor Air Quality and Climate 5:35-49.
 - 8) Seifert B (1992) Regulating Indoor Air. In: Knöppel, H., and Wolkoff, O., (Eds.), Chemical, Microbiological, Health and Comfort Aspects of Indoor Air Quality — State of the Art in SBS. Eurocourses: Chemical and Environmental Science, Volume 4, Springer Netherlands, pp. 311-320.
 - 9) Levin H (1998) Toxicology-based air quality guidelines for substances in indoor air. Indoor Air 8 (Suppl. 5):5-7.
 - 10) Harrison PTC (2002) Indoor air quality guidelines. Occup Environ Med 59:73-74.
 - 11) Azuma K, et al (2020) Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. Int J Hyg Environ Health 225, 113470, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113470>.
 - 12) Paracelsus T (1965) Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Rezepte. In: Septem Defensiones 1538. Werke Bd. 2, Darmstadt, S.508-513.
 - 13) 東賢一, 他 (2005) 諸外国の室内空気質規制に関する調査研究. 日本建築学会環境系論文集 597:89-96.
 - 14) 東賢一 (2015) 室内化学物質規制に関する国内外の動向. ビルと環境 148:6-19.
 - 15) 東賢一 (2017) 室内空気質規制に関する諸外国の動向. 環境技術 46:4-9.
 - 16) 東賢一 (2019) 今後の室内化学物質汚染. 空気清浄 57:15-20.
 - 17) WHO Europe (1987) Air Quality Guidelines for Europe, WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 23, Copenhagen.
 - 18) WHO Europe (2000) Air Quality Guidelines for Europe 2nd edition., WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 91, Copenhagen.
 - 19) WHO Europe (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.
 - 20) 厚生省 (2000a) シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会中間報告書 - 第1回~第3回のまとめ. 2000年6月26日.
 - 21) 厚生労働省 (2019) シックハウス(室

- 内空気汚染)問題に関する検討会中間報告書 - 第 23 回までのまとめ. 2019 年 1 月 17 日.
- 22) 安藤正典 (1997): 平成 9 年度厚生科学研究: 化学物質のクライシスマネジメントに関する研究. pp. 82-87.
- 23) 厚生省 (1997) 快適で健康的な住宅に関する検討会議, 健康住宅関連基準策定専門部会化学物質小委員会報告書. 1997 年 6 月 13 日.
- 24) 厚生省(1999) 居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査について. 1999 年 12 月 14 日.
- 25) 厚生省 (2000b) シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会中間報告書 - 第 4 回及び第 5 回のまとめ. 2000 年 12 月 15 日.
- 26) 厚生労働省 (2001) シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会中間報告書 - 第 6 回及び第 7 回のまとめ. 2001 年 7 月 5 日.
- 27) 厚生労働省 (2002) シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会中間報告書その 4 - 第 8 回及び第 9 回のまとめ. 2002 年 1 月 22 日.
- 28) 厚生労働省 (2012) シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会の開催について. 第 11 回シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会配付資料, 2012 年 9 月 28 日.
- 29) 厚生労働省 (2013) 室内空気中化学物質の指針値の見直しの仕方等について(案). 第 17 回シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会配付資料, 2013 年 8 月 1 日.
- 30) IARC Monograph Working Group (2009) A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations. *The Lancet Oncology* 10:1143-1144.
- 31) Osawa H, et al (2009) Status of the indoor air chemical pollution in Japanese houses based on the nationwide field survey from 2000 to 2005. *Build Environ* 44:1330-1336.
- 32) Kamijima M, Sakai K, Shibata E, et al (2002) 2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building symptoms. *J Occup Health* 44:186-191.
- 33) 上島通浩, 他 (2005) 2-エチル-1-ヘキサノールによる室内空気汚染: 室内濃度, 発生源, 自覚症状について. *日本公衆衛生雑誌* 52:1021-1031.
- 34) 小林 智, 他 (2010) 水性塗料成分 1-メチル-2-ピロリドン及びテキサノールによる新築小学校の室内空気汚染. *室内環境* 13:39-54.
- 35) Azuma K, et al (2007) The risk screening for indoor air pollution chemicals in Japan. *Risk Anal* 27: 1623-1638.
- 36) Azuma K, et al (2016) Assessment of inhalation exposure to indoor air pollutants: screening for health risks of multiple pollutants in Japanese dwellings. *Environ Res* 145:39-49.
- 37) Weschler CJ (2009) Changes in indoor pollutants since the 1950s. *Atmos Environ* 43:153-169.
- 38) Azuma K, Uchiyama I, Ikeda K (2008) The regulations for indoor air

- pollution in Japan: a public health perspective. *J Risk Res* 11: 301–314.
- 39) NHANES (2005) Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. NCEH Publication No. 05-0570, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Environmental Health, Division of Laboratory Sciences, Atlanta, Georgia.
 - 40) 東 賢一 (2014) 室内空気汚染対策に関する世界的動向と今後の対策. *公衆衛生* 78:533–540.
 - 41) 東 賢一 (2014b) ダスト中の汚染物質による公衆衛生上の問題. *空気清浄* 52:164–169.
 - 42) 東 賢一 (2017) 室内環境汚染による健康リスクと今後の課題. *臨床環境医学* 26:82–86.
 - 43) Mercier F, Glorennec P, et al (2011) Organic contamination of settled house dust, a review for exposure assessment purposes. *Environ Sci Technol* 45:6716–6727.
 - 44) 東 賢一 (2016) 室内空気汚染の健康リスク. *臨床環境医学* 25:76–81.
 - 45) Shea KM, et al (2003) Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics* 111:1467–1474.
 - 46) European Union (2015) Commission Delegated Directive (EU) 2015/863 of 31 March 2015. Official Journal of the European Union, L 137/10-12.
 - 47) European Union (2018) Commission Regulation (EU) 2018/2005 of 17 December 2018. Official Journal of the European Union, L 322/14.
 - 48) European Food Safety Authority (2013) International frameworks dealing with human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal* 11(7):3313.
 - 49) Hu G, et al (2018) In utero combined di-(2-ethylhexyl) phthalate and diethyl phthalate exposure cumulatively impairs rat fetal Leydig cell development. *Toxicology* 395:23–33.
 - 50) USEPA (1986) Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures. EPA/630/R-98/002, U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C.
 - 51) IRK (2016) Richtwerte für Toluol und gesundheitliche Bewertung von C7-C8-Alkylbenzolen in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl* 59:1522–1539.
 - 52) EFSA (2019). Draft update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials, Draft scientific opinion: Public Consultation on EFSA's draft assessment of five phthalates used in plastic food contact materials.

European Food Safety Authority,
Parma.
<http://www.efsa.europa.eu/en/consult>

ations/call/190221 (access on 21
January, 2020

表 1 室内空気汚染物質とその発生源および健康影響(文献⁴⁾を改変)

室内空気汚染物質	発生源	健康影響
環境たばこ煙	喫煙	発がん、粘膜刺激、慢性および急性呼吸器系疾患、循環器系疾患、感染症
微生物汚染(ウイルス、細菌、カビ、害虫およびクモ類、花粉、動物と人間のふけ)	外気、人間、動物(高湿建物地域はいくつかのものを増大させる)	アレルギー、毒性影響
揮発性有機化合物	塗料、染色液、接着剤、染料、溶剤、コーキング剤、洗剤、殺虫剤、建材、事務機器	刺激、神経影響、肝機能への影響、発がん
ホルムアルデヒド	環境たばこ煙、断熱材、パーティクルボード、合板、家具、室内装飾類	刺激、アレルギー、発がん
多環芳香族炭化水素	環境たばこ煙、燃焼暖房機、薪ストーブ	発がん、刺激、循環器系疾患
殺虫剤	室内外の殺虫剤散布	神経影響、肝機能障害、生殖影響
アスベスト	アスベストセメント、断熱材、他の建材	発がんを含む石綿関連疾患
一酸化炭素	燃焼器具、環境たばこ煙、排気ガス	頭痛、狭心症の悪化、作業能力低下、注意力低下、インフルエンザ様症状、呼吸器系及び循環器系障害の悪化、窒息
二酸化窒素	燃焼器具、環境たばこ煙	喘息患者の呼吸機能低下、呼吸器機能への影響、肺の形態と機能の変化
二酸化硫黄	硫黄含有燃料の燃焼	喘息患者の肺機能の低下
粒子状物質	燃焼器具、環境たばこ煙	発がん、気道と眼の刺激、肺機能の低下
ラドン	土壌、地下水、いくつかの建材	発がん
発じん、調理によるエアロゾル	個人活動	刺激から発がんまでの可能性

表2 沸点に基づく化学物質の揮発性分類 (文献⁵⁾をもとに作成)

分類	略記	沸点の範囲 () *
超揮発性有機化合物 Very-Volatile Organic Compounds	VVOCs	< 0 ~ 50-100
揮発性有機化合物 Volatile Organic Compounds	VOCs	50-100 ~ 240-260
準揮発性有機化合物 Semi-Volatile Organic Compounds	SVOCs	240-260 ~ 380-400
粒子状有機化合物 Organic Compounds associated with particulate matter or Particulate Organic	POM	> 380

* 極性化合物は高沸点側

表3 WHOの室内空気質ガイドライン (文献¹⁹)をもとに作成)

汚染物質	ガイドライン	影響指標
ホルムアルデヒド	0.1 mg/m ³ (30分平均値) もこの値を超えないこと 長期曝露による肺機能への影響、鼻咽頭がんや骨髄性白血病の発症も防止できる	感覚刺激
ベンゼン	ユニットリスク：6.0×10 ⁻⁶ (μg/m ³) ⁻¹ 17 μg/m ³ (10 ⁻⁴ の発がんリスク) 1.7 μg/m ³ (10 ⁻⁵ の発がんリスク) 0.17 μg/m ³ (10 ⁻⁶ の発がんリスク)	急性骨髄性白血病 遺伝毒性
ナフタレン	10 μg/m ³ (年平均値)	動物実験での炎症や悪性を伴う気道損傷
二酸化窒素	200 μg/m ³ (1時間平均値) 40 μg/m ³ (年平均値)	呼吸器症状、気管支収縮、気管支反応の増加、気道炎症、気道感染の増加をもたらす免疫防御の低下
一酸化炭素	100 mg/m ³ (15分値) 1日のうちで頻繁にこのレベルを超えないこと 35 mg/m ³ (1時間値) 1日のうちで頻繁にこのレベルを超えないこと 10 mg/m ³ (8時間値) 算術平均値 7 mg/m ³ (24時間値) 算術平均値	急性曝露時の運動負荷試験での運動能力の低下、虚血性心疾患の症状の増加 (心電図のST変化等)
ラドン	喫煙者のユニットリスク：15×10 ⁻⁵ (Bq/m ³) ⁻¹ 67 Bq/m ³ (10 ⁻² の発がんリスク) 6.7 Bq/m ³ (10 ⁻³ の発がんリスク) 非喫煙者のユニットリスク：0.6×10 ⁻⁵ (Bq/m ³) ⁻¹ 1670 Bq/m ³ (10 ⁻² の発がんリスク) 167 Bq/m ³ (10 ⁻³ の発がんリスク) 安全な曝露レベルは存在しないが健康影響(肺がん)を最小限にする参照レベルとして100 Bq/m ³ を推奨	肺がん 白血病や胸郭外気道の癌に関する示唆的証拠
トリクロロエチレン	ユニットリスク：4.3×10 ⁻⁷ (μg/m ³) ⁻¹ 230 μg/m ³ (10 ⁻⁴ の発がんリスク) 23 μg/m ³ (10 ⁻⁵ の発がんリスク) 2.3 μg/m ³ (10 ⁻⁶ の発がんリスク)	発がん性(肝臓、腎臓、胆管、非ホジキンリンパ腫)
テトラクロロエチレン	250 μg/m ³ (年平均値)	神経行動障害、腎機能への影響
ベンゾ- <i>a</i> -ピレン	ユニットリスク：8.7×10 ⁻⁵ (ng/m ³) ⁻¹ 1.2 ng/m ³ (10 ⁻⁴ の発がんリスク) 0.12 ng/m ³ (10 ⁻⁵ の発がんリスク) 0.012 ng/m ³ (10 ⁻⁶ の発がんリスク)	肺がん

表4 室内濃度指針値の見直し方法

項目	内容
(1) 新たに指針値を設定する化学物質の選定基準	<p>1) WHOの室内空気質ガイドライン 例えばベンゼンやナフタレンなど、WHOが室内空気質ガイドラインを設定している化学物質については指針値の設定を検討する。但し、居住環境内における実態調査等で室内濃度がこれらのガイドラインを十分に下回っている場合には対象外とする。</p> <p>2) 居住環境内における揮発性有機化合物の実態調査等 居住環境内における実態調査等で検出された化学物質について、詳細な曝露濃度データを収集する。そして高濃度かつ高頻度で検出された化学物質を対象に指針値の設定を検討する。但し、室内発生源の寄与が低いと考えられる化学物質は対象外とする。</p> <p>3) 家庭用品等からの検出結果やシックハウス関連研究の知見等 家庭用品の調査結果やシックハウス症候群の実態調査結果などから指針値設定対象物質を選定する。</p>
(2) 指針値の設定手順	<p>上記の選定基準から指針値設定候補となった化学物質に対して曝露評価および初期リスク評価を行い、これまでに指針値が設定された化学物質の主要な用途や発生源を考慮しつつ、個別の化学物質の詳細な曝露評価およびリスク評価を行う。これらの結果を踏まえ、さらに指針値設定候補となる物質を絞り込んで優先付けを行い、指針値の設定を検討する。これらの手順をフローにしたものが図2のスキームである。また、指針値の設定にあたっては、実効性のある設定数とすること、健康影響の種類別にカテゴリー分けすること、慢性及び急性影響を別々に検討することなども考慮される。</p>
(3) 総揮発性有機化合物の暫定目標値について	<p>総揮発性有機化合物の暫定目標値については、最新の知見等を踏まえ、その取扱いや測定の意義などについて検討するとともに、試験法の見直しを行う。</p>
(4) その他の課題	<p>その他としては、小児等の高感受性集団に関する不確実性への対応方法、室内空気やハウスダスト中の化学物質を監視するシステムの構築、準揮発性有機化合物の曝露評価方法などがあげられている。</p>

表5 厚生労働省の室内濃度指針値

化学物質	主な発生源	有害性の指標	室内濃度指針値 (µg/m³)
ホルムアルデヒド	合板、接着剤	ヒト吸入曝露における鼻咽頭粘膜への刺激	100 (0.08)
トルエン	接着剤、塗料	ヒト吸入曝露における神経行動機能及び生殖発生への影響	260 (0.07)
キシレン	接着剤、塗料	ヒトにおける長期間職業曝露による中枢神経系への影響	200 (0.05)*
パラジクロロベンゼン	防虫剤	ビーグル犬経口曝露における肝臓及び腎臓等への影響	240 (0.04)
エチルベンゼン	断熱材、塗料、床材	マウス及びラット吸入曝露における肝臓及び腎臓への影響	3800 (0.88)
スチレン	断熱材、塗料、床材	ラット吸入曝露における脳や肝臓への影響	220 (0.05)
クロルピリホス	シロアリ駆除剤	母ラット経口曝露における新生児の神経発達への影響及び新生児脳への形態学的影響	1 (0.00007) 小児 0.1
フタル酸ジ-n-ブチル(DnBP)	軟質塩ビ樹脂、塗料	ラットの生殖・発生毒性についての影響	17 (0.0015)*
テトラデカン	接着剤、塗料	ラット経口曝露における肝臓への影響	330 (0.04)
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)	軟質塩ビ樹脂、塗料	ラットの雄生殖器系への影響	100 (0.0063)*
ダイアジノン	シロアリ駆除剤	ラット吸入曝露における血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性への影響	0.29 (0.00002)
アセトアルデヒド	合板、接着剤	ラットの経気道曝露における鼻咽頭嗅覚上皮への影響	48 (0.03)
フェノブカルブ	シロアリ駆除剤	ラットの経口曝露におけるコリンエステラーゼ活性などへの影響	33 (0.0038)
総揮発性有機化合物	内装材、家具、家庭用品	住宅の室内濃度の調査結果から導出しており、有害性の指標に基づかない	400 暫定目標値

* 2019年1月17日改正

()内は25換算時の体積濃度 ppm

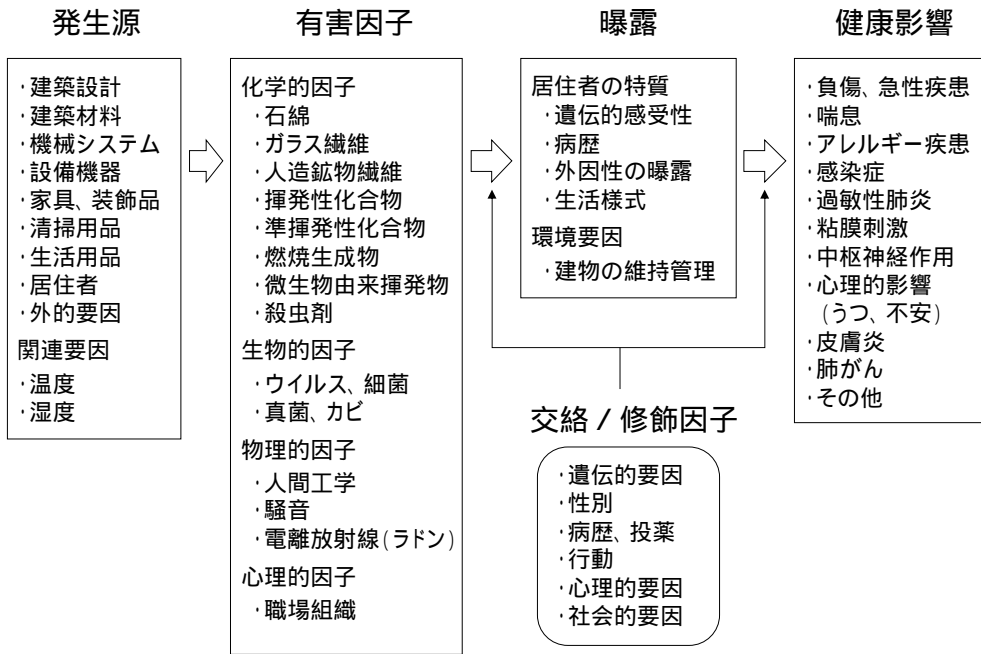


図 1 室内空気質に影響を及ぼす因子と健康影響 (文献²⁾を改変)

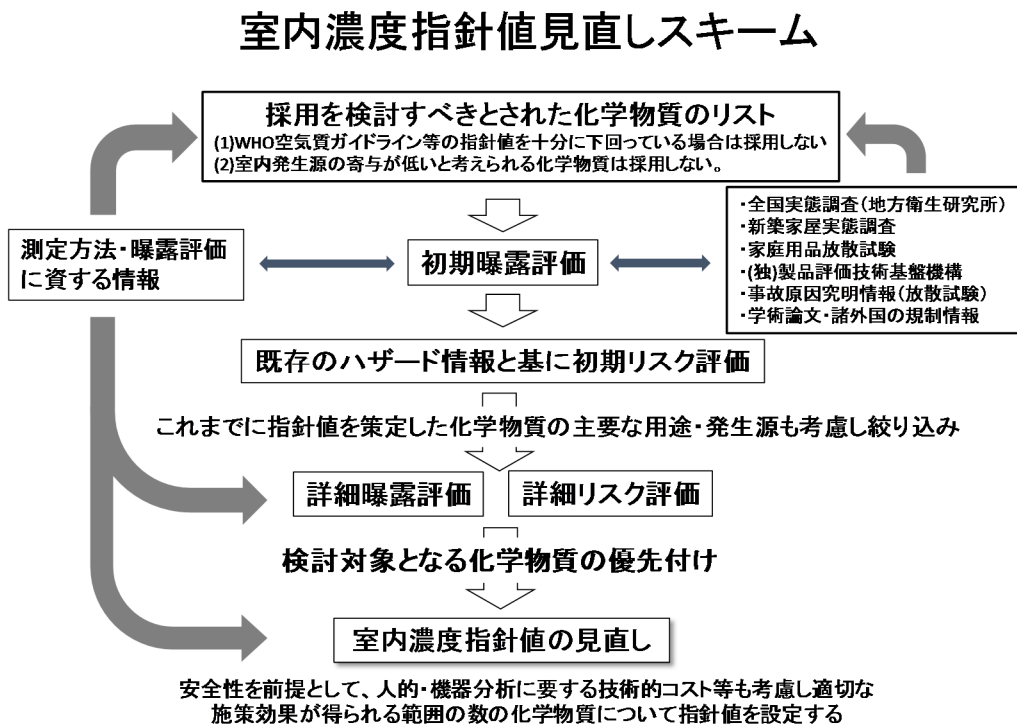


図 2 室内濃度指針値見直しスキーム (文献²⁹⁾を改変)

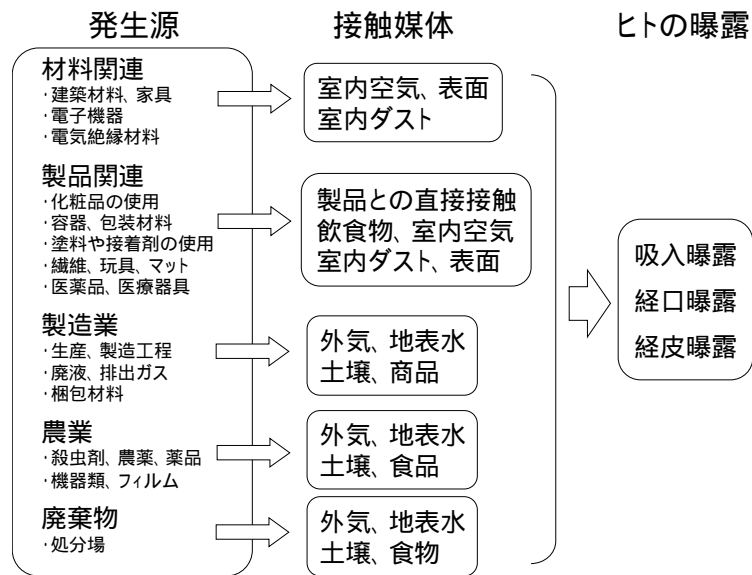


図3 フタル酸エステル類の発生源と曝露経路(文献⁴⁴⁾を改変)

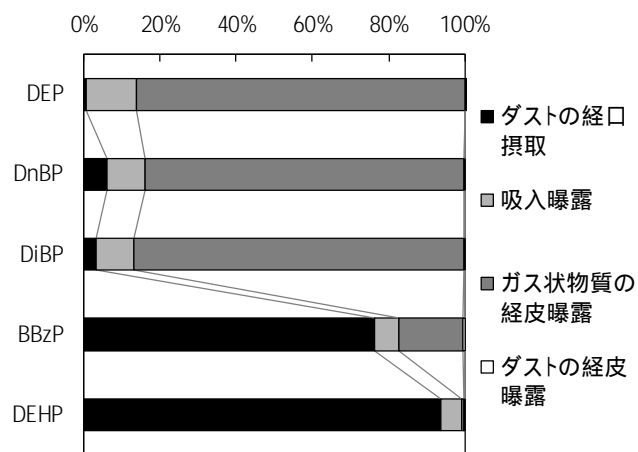


図4 室内における曝露経路別の週あたり平均摂取量比率(文献⁴⁴⁾を改変)

