

**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**

**シックハウス症候群の
診断基準の検証に関する研究**

**総 合 研 究 報 告 書
研究代表者 坂 部 貫**

目 次

I. 総合研究報告

シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究・総括
坂 部 貢ほか

II. 分担研究報告

- 1 . 質問紙票を用いたシックハウス症候群の診断に必要な問診項目に関する検討：
患者群調査
角 田 正 史ほか
- 2 . シックハウス症候群、化学物質とアレルギー疾患に関する文献的検討
高 野 裕 久
- 3 . 匂いが安静時の脳活動に及ぼす影響に関する研究
松 田 哲 也
- 4 . 拡散サンプラーを用いた室内環境の実態調査
樺 田 尚 樹
- 5 . 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
田 辺 新 一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

**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**

**シックハウス症候群の
診断基準の検証に関する研究**

**総 合 研 究 報 告 書
研究代表者 坂 部 貫**

平成 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)
総合研究報告

シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究
総括

研究代表者 坂部 賢 東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学領域 教授
研究分担者 立道昌幸 東海大学医学部基礎診療学系衛生公衆衛生学領域 教授
研究協力者 木村 穂 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学領域 教授

研究要旨

【背景・研究目的】

平成 25 年～26 年度の本研究事業では、平成 18 年 - 20 年度、平成 21 - 22 年度の本研究事業によって作成・検討されたシックハウス症候群の新しい臨床分類と診断基準に基づいて、シックハウス症状を訴える医療機関受診者を対象として、個別特性に関する医学的予備調査を行った。その内容は、患者背景、受診までの診療経過、建物内空気環境測定結果、質問票調査、アレルギー検査、精神疾患の診断項目、更年期障害評価などを用いた情報を分析し、担当医師が臨床分類と診断基準に基づく診断を行い、同意の得られた患者に対して、主として脳科学的・精神医学的(心身医学含む)・アレルギー学的なアプローチを行い、得られた情報を集計して診断基準の妥当性と標準化に関する検証を行った。その結果、シックハウス症候群は、化学物質の中毒学的な見地(量-反応関係)から患者の病態を説明することが困難な場合が多く、また身体表現性自律神経機能障害を認める例、アレルギー性疾患の合併も相当数考慮する必要性のあることが分かり、これまでの臨床分類と診断基準では、十分な医学的対応が出来ないことが抽出された。本研究では、さらに診断基準の項目の重み付けを行い、診断基準の精度を高め、診断基準に基づく狭義のシックハウス症候群の実態把握に基づき、医療機関に受診する多様な患者集団に対する診療上の混乱、医療政策上の混乱を是正するために、標準化された診断-治療-対策ガイドラインの基礎資料を作成すること、更には、本症候群に対する医療政策の根幹について提言することを目的とする。

【研究結果・考察】

研究分担者が検討したシックハウス症候群の診断ガイドライン作成に資する基礎資料を得るための結論として、1) 主訴の 8 割が MM040 質問紙票の 13 症状で説明できることが判明し、新築、転居、改修、新備品等の使用についても多くが該当、狭義の診断基準にも一定の意義があることを示唆した。2) ある種の化学物質やいわゆる‘シックハウス’の状態は、アレルギー疾患を悪化しうると考えられた。今後、いわゆる‘シックハウス’におけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、どのように考え、言及、診断するか、検討、討議し、コンセンサスを得る必要がある。3) 建材、建材関連品等から放散する不快な匂いを嗅いでいる時は、内側前頭葉-大脳基底核の強いネットワークが認められたことから、居住空間の臭気対策の重要性が示唆された。4) 指針値の設置等により室内空気質は改善傾向にあるが新たな化学物質の課題や、従来あまり検討されてこなかった化学物質において、使用化学物質の変化、生活様式の変化等により、一定の比率で高濃度曝露があり、今後の継続したモニタリング評価が必要であると思われた。今後、いわゆる‘シックハウス’におけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、どのように考え、言及、診断するか、検討、討議し、ガイドライン作成に向けたコンセンサスを得る必要があると結論づけられた。

研究分担者

立道昌幸 東海大学医学部教授
角田正史 北里大学医学部准教授
宮島江里子 北里大学医学部専任講師
松田哲也 玉川大学脳科学研究所教授
高野裕久 京都大学大学院工学研究科教授
樺田尚樹 国立保健医療科学院部長
田辺新一 早稲田大学創造理工学部教授

研究協力者

木村 穰 東海大学医学部教授
隅山香織 東海大学医学部専任講師
寺山隼人 東海大学医学部専任講師
金沢輝久 東海大学医学部専任講師
相澤好治 北里大学名誉教授
杉浦由美子 北里大学医学部
坂本泰理 北里大学臨床研究センター
森 千里 千葉大学大学院医学研究院教授

分担研究者別研究成果概要

○角田正史、宮島江里子研究分担者

平成 27 年度：

シックハウス症候群の診断に資する資料を得るため、MM040 質問紙票によりシックハウス症候群症状有りとされる患者と、主訴を基に狭義の診断基準に合致すると判断される患者が、シックハウス症候群又は化学物質過敏症の疑いで受診した患者でどの程度存在するか、また判断が一致するかを明らかにすることを目的とした。

方法はシックハウス症候群または化学物質過敏症の疑いで専門医療機関を受診した患者に対して、質問紙票調査を行った。質問紙票は MM040 質問紙票（シックハウス症候群関連症状 13 項目の有無、頻度及びその

症状が特定の場所に関連するか）、患者の受診理由（主訴）が特定の場所に関連するか及びそれが新築、改築等に関連するか（シックハウス症候群の狭義の診断基準に合致）の質問を含んでいる。両者からシックハウス症候群相当患者を判断し、それぞれの判断の関連を検討した。

患者群 60 人における、MM040 質問紙票によるシックハウス症候群の症状が一つ以上あり、それが特定の場所と関連している患者は 39 人(65.0%)であった。受診理由（主訴）が特定の場所に関連しているかによって、シックハウス症候群と判断される患者は 34 人(56.7%)であった。特定の場所と関連している主訴のきっかけが、転居、建物の新築、改築による患者（狭義の診断基準）は 18 人(30.0%)であった。MM040 質問紙票でシックハウス症状有りとされた 39 人の内、28 人は主訴が特定の場所と関連としたが、11 人は特定の場所と関連とは回答しなかった。見方を変えると、主訴が特定の場所と関連と回答した 34 人のうち 6 人は、MM040 質問紙における 13 のシックハウス症状の一つも特定の場所と関連するとは答えなかった。

MM040 質問紙票によるシックハウス症候群の症状が一つ以上あり、それが特定の場所と関連する場合をシックハウス症候群とした判断と、主訴が特定の場所に関連することでシックハウス症候群とした判断には必ずしも一致を見なかった。シックハウス症候群を MM040 質問紙票で判断する場合、主訴が 13 項目にない可能性を考慮する必要がある。場所と関連する 13 項目の症状があっても重要でない可能性と、逆に主訴である症状を見落とす可能性がある。主訴

のきっかけが転居、建物の新築等によるという狭義の判断基準を入れるとシックハウス症候群患者は限定される。但し MM040 質問紙票によるシックハウス症候群の症状が一つ以上あり、それが特定の場所と関連する患者は 65%で、昨年的一般集団において見られた 17%より高く、MM040 質問紙票の問診項目にある症状は一定の診断意義は有すると考える。

平成 28 年度：

シックハウス症候群の診断に資する資料を得るため、狭義のシックハウス症候群の診断基準を質問する MM040 質問紙票の項目が、シックハウス症候群の診断に寄与するかどうか明らかにすることを目的に、シックハウス症候群の疑いで専門医療機関を受診した初診患者において検討した。

方法はシックハウス症候群の疑いで専門医療機関を受診した初診患者 66 人に対し質問紙票調査を行った。質問紙票は MM040 質問紙票(シックハウス症候群関連症状 13 項目の有無及びその症状が特定の場所に関連するか)、患者の受診理由(主訴)が特定の場所に関連するか、主訴が新築、転居、改修、新備品または新日用品の使用に関連するか(シックハウス症候群の狭義の診断基準に合致)、受診の原因となった特定の場所の環境測定の有無、精神症状の質問を含んでいた。

受診群において MM040 質問紙票の 13 症状が特定の場所では出現し離れると消失する頻度は、13 症状それぞれ 13.1~40.0%の範囲で、最多は咳であった。いずれか一つの症状が特定の場所では出現し離れると消失するのは 46 人(69.7%)であった。一方、受診理由(主訴)が特定の場所に関連している患

者は 39 人(59.1%)であった。この 39 人のうち、MM040 質問紙票のいずれか一つの症状が特定の場所では出現し離れると消失すると回答したのは 31 人であった。見方を変えると、MM040 質問紙票のいずれか一つの症状が特定の場所では出現し離れると消失する 46 人の内、15 人は主訴が特定の場所と関連するとは答えなかった。主訴が特定の場所に関連している患者の発生場所は、住居 22 人、職場 8 人の順であった。また主訴が新築、転居、改修、新備品または新日用品の使用に関連するかに関しては 39 人中 22 人が該当した。主訴に関連する特定の場所の環境測定に関しては、測定が行われて異常値が検出されたのが 7 人であった。また主訴が特定の場所と関連することと不安などの恐れで人混みを避けることが有意に関連していた。

シックハウス症候群の疑いで受診した患者の内、6 割が主訴が特定の場所と関連と答え、また 7 割が MM040 質問紙票のいずれか一つの症状が特定の場所と関連と回答した。クロス集計から主訴が特定の場所と関連した者の 8 割が、MM040 質問紙票のいずれか一つの症状が特定の場所と関連すると回答し、主訴の 8 割が MM040 質問紙票の 13 症状で説明できることになる。新築、転居、改修、新備品等の使用についても 22 人が該当し、狭義の診断基準にも一定の意義があることを示唆した。

○高野裕久分担研究者

平成 27 年度：

化学物質曝露により発症する狭義のシックハウス症候群は、建物内における化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭

痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群であり、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除くと定義されている。一方、化学物質、例えば、建物内における化学物質曝露が、既存のアレルギー疾患の再発、再燃や悪化と関係しうるとは、臨床的にもしばしば経験される。しかし、「明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。」という立場を取ると、アレルギー疾患患者や既往者における、アレルギー症状の再燃や悪化は、アレルギー疾患そのものによる症状であり、建物内の化学物質との関係の有無は問われない可能性が残る。換言すれば、「アレルギー疾患患者や既往者には、狭義のシックハウス症候群は起こりえない。」と言う考え方にもつながりうる。こうした背景から、化学物質曝露とアレルギー疾患の関連、特にアレルギー疾患の再燃や悪化について、情報・知識を共有し、コンセンサスを得るため、シックハウス症候群とアレルギー疾患、化学物質とアレルギー疾患に関する研究論文を検索した。さらに、今年度は、アレルギー疾患の中でも、気管支喘息、あるいは、アトピー性皮膚炎に関する研究論文も加えて検索し、レビューを継続した。また、実際のアレルギー疾患、シックハウス症候群の症例についてもその後の経過も加えつつ考察した。

文献的検討によれば、ヒトを対象とした研究においても、実験的研究においても、化学物質が種々のアレルギー疾患を悪化しうるとの可能性が示されている。例えば、phthalate、triclosan、bisphenol A、chloroform、hexabromocyclododecane、perfluorooctanoic acid 等がアレルギー疾

患の病態を悪化しうることが報告されている。また、その悪化メカニズムも細胞・分子レベルで示されつつある。

症例の考察によれば、主訴をいかなる症状ととらえるかにより、また、特に経過の長い症例においては、発症後の時間経過や時期によっても、狭義のシックハウス症候群とアレルギーの悪化を厳密に判別することが難しい場合があることも示された。また、狭義のシックハウス症候群とアレルギー疾患の悪化は共存しうるとも想定された。一方、シックハウス症候群から、いわゆる multiple chemical sensitivity へと進展が疑われた症例も複数あった。

以上より、ある種の化学物質やいわゆる‘シックハウス’の状態は、アレルギー疾患を悪化しうると考えられる。内在する分子生物学的メカニズムも明らかにされつつある。今後、いわゆる‘シックハウス’におけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、どのように考え、言及、診断するか、検討、討議し、コンセンサスを得る必要がある。特に、アレルギー疾患に関連する症状の悪化をシックハウス症候群や、いわゆる‘シックハウス’状態と関連付けて考えることにより、シックハウス症候群を早期に診断できる可能性があることは、非常に重要な点と考えられる。もちろん、その後のいわゆる multiple chemical sensitivity への進展を防ぐことにも、有用であることも期待された。

平成 28 年度：

化学物質曝露により発症する狭義のシックハウス症候群は、建物内における化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群であり、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除くと定義されているが、一方、化学物質、例えば、建物内における化学物質曝露が、既存のアレルギー疾患の再発、再燃や悪化と関係しうるとは、臨床的にもしばしば経験さ

れるとし、「明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。」という立場を取ると、アレルギー疾患患者や既往者における、アレルギー症状の再燃や悪化は、アレルギー疾患そのものによる症状であり、建物内の化学物質との関係の有無は問われない可能性が残ると指摘している。換言すれば、「アレルギー疾患患者や既往者には、狭義のシックハウス症候群は起こりえない。」と言う考え方にもつながりうる。こうした背景から、化学物質曝露とアレルギー疾患の関連、特にアレルギー疾患の再燃や悪化について、情報・知識を共有し、コンセンサスを得るため、シックハウス症候群とアレルギー疾患、化学物質とアレルギー疾患に関する研究論文を検索した。さらに、今年度は、アレルギー疾患の中でも、気管支喘息、あるいは、アトピー性皮膚炎に関する研究論文も加えて検索し、レビューを継続した。また、実際のアレルギー疾患、シックハウス症候群の症例についてもその後の経過も加えつつ考察した。

文献的検討によれば、ヒトを対象とした研究においても、実験的研究においても、化学物質が種々のアレルギー疾患を悪化する可能性が示されている。例えば、phthalate、triclosan、bisphenol A、chloroform、formaldehyde、hexabromocyclododecane、perfluorooctanoic acid 等がアレルギー疾患の病態を悪化しうることが報告されている。また、その悪化メカニズムも細胞・分子レベルで示されつつある。

症例とその考察によれば、多彩な症状の中で、主訴を何と捉えるかにより、また、特に経過の長い症例においては、発症後の時間経過や時期によっても、狭義のシックハ

ウス症候群とアレルギーの悪化を厳密に判別することが難しい場合があることが示された。また、狭義のシックハウス症候群とアレルギー疾患の悪化は共存しうることも推定された。一方、シックハウス症候群から、いわゆる multiple chemical sensitivity へと進展が疑われた症例、職場における何らかの化学物質曝露が誘因と考えられた症例も複数存在した。

以上より、ある種の化学物質やいわゆる‘シックハウス’の状態は、アレルギー疾患を悪化しうると考えられる。内在する分子生物学的メカニズムも明らかにされつつある。今後、いわゆる‘シックハウス’におけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、どのように考え、言及、診断するか、検討、討議し、コンセンサスを得る必要がある。特に、アレルギー疾患に関連する症状の悪化をシックハウス症候群や、いわゆる‘シックハウス’状態と関連付けて考えることにより、シックハウス症候群を早期に診断できる可能性があることは、非常に重要な点と考えられる。もちろん、その後のいわゆる multiple chemical sensitivity への進展を防ぐことにも、有用であることが期待される。また、自宅のみならず、職場における化学物質曝露にも留意する必要があることも示唆された。

松田哲也分担研究者

平成 27 年度：

広義のシックハウス症候群 (sick house syndrome: SHS) の発生原因としては、化学的要因、生物学的要因、物理的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されているが、要因の1つとして、建材や建材関連

品、日用品から放散する匂いの影響について注目した。

これまで、匂いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂いが持続的に脳にどのような影響をあたるかという観点からの研究はなかった。そこで、心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、SHSの要因を探る予備的な検討をおこなった。

被験者に9種類のアロマオイルに対する好み(好き-嫌い)をVASで評価してもらい、その中で、最も評価の高いものを好きな匂い、最も評価が低いものを嫌いな匂いとした。課題条件は、匂い刺激なし条件(コントロール)、好きな匂い条件(快条件)、嫌いな匂い条件(不快条件)の3条件とした。それぞれの条件中の安静時脳活動をfMRIで測定し、SPM12を用いて解析を行った。安静時脳活動を求めるVOIは内側前頭葉(MPFC)とした。

その結果、コントロール時の安静時脳活動は、内側前頭葉(MPFC)に加えて、線条体、後部帯状回(PCC)、前頭眼窩野、前頭前野背外側部などの脳活動がみられた。一方、快条件では、MPFCに加え、PCC、前頭前野、島皮質などの活動がみられ、不快条件では、MPFC、PCC、上前頭回などの活動がみられた。快条件、不快条件ともにコントロール条件と比較すると、脳活動は低下していた。また、快条件とコントロール条件を比較し、快条件により強く活動している領域を求めたところ、有意な領域は認められなかった。不快条件とコントロール条件を比較し、不快条件により強く活動している領域を求めたところ、前頭前野背外側部の活動が認められた。

さらに、コントロール条件で不快条件と比較しより強く活動している領域を求めたところMPFCの活動が認められた。

これらの結果から、快な匂いは、匂いを嗅いでいない状態と比較し違いは認められなかったが、不快な匂いを嗅いでいる時は、前頭前野の活動がより強くなり、MPFCの活動は低下していた。これらのことから、不快な匂いは安静にしている脳に何らかしらの影響を与えていることが明らかになった。今後この不快な匂いが安静時脳活動にどのような影響を与えているかについて、より詳細な検討ができるように新しい解析法を導入し検討することが必要である。

平成28年度：

心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べた。さらに、匂いに対する注意が、その匂いに対する自覚的感度がどのように変化するかについて調べた。

その結果、快な匂い、不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動をNetwork Based Statistic解析を用いて、コネクトーム解析を行ったところ、快な匂いを嗅いでいるときは、FFG-Putamen-thalamusのネットワークを中心に多領域とのネットワークが認められたが、不快な匂いを嗅いでいる時は、快な匂いと比べてネットワークの数が少なくなり、内側前頭葉-大脳基底核の強いネットワークが認められた。また、匂いに対する注意機能の影響については、匂いに対する注意が逸らされた状態では、不快な匂いに対する自覚的感覚は、快な匂いに対する自覚的感覚よりも低下する検討が認められた。ただし評価値の個人差が大きいことが

ら匂いに対する感受性の強さの個人差を検討する必要があることが示唆された。

○**榎田尚樹**分担研究者

平成 27 年度：

シックハウス症候群の現状を評価するためには、室内空気質の適切な分析が必須である。これまで各種の拡散サンプラーを開発し、過去に全国の一般住宅の実態調査を実施した。引き続き本研究では、横浜市における公共住宅と一般住宅の室内空気質の調査を実施し、厚生労働省により指針値が策定されていない物質も含めた幅広いガス状化学物質について濃度測定評価を行うことを目的とした。横浜市内の公共建築物 18 施設および横浜市周辺区域の一般住宅 77 戸における屋内・屋外での空気環境中化学物質濃度の夏季および冬季における実態を 4 種の拡散サンプラーを用いて調査した。

ほとんどの化学物質濃度は屋外より室内の方が高く存在したが、オゾンについては屋外空気質の寄与が大きく、特に冬季についてはこの傾向が顕著だった。公共建築物においては、夏季および冬季の屋内・屋外とも調査対象化学物質の中では厚労省が策定した室内濃度指針値および暫定目標値（以下、指針値等）を超過した物質はなく、室内空気質は良好であった。一方、一般住宅屋内においては夏季 15 戸（19%）、冬季 4 戸（5%）の住宅にて何らかの物質の濃度が指針値等を超過していた。公共建築物と一般住宅との比較を行ったところ、公共建築物における化学物質の屋内濃度の総和は夏季、冬季とも一般住宅より低い値を示していた。また、個人の日化学物質曝露量では、自宅の寄与が最も大きいことがわかった。以上のことから、空気質に関し、多くの人が曝露される曝露源が屋内にあることが改めて確認されるとともに、一般住宅に比し、建築物における衛生的環境の確保に関する法律（ビル管法）による規制を受け

る建築物における空気質の方が良好であることが確認された。

平成 28 年度：

厚生労働省において、平成 9 年にホルムアルデヒドの室内濃度指針値が設定されたのをはじめ、平成 14 年 1 月まで「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 の物質について指針値を設定、また平成 24 年より検討会を再開し新たな知見に基づいて、指針値の改訂及び新しい対象物質の検討が進められてきていることから、各種の拡散サンプラーを開発し、過去に全国の一般住宅の実態調査を実施した。そこで、今年度の研究では、上記実態調査における濃度分布について改めて評価した。空気環境中化学物質濃度の夏季および冬季における実態を 4 種の拡散サンプラーを用いて調査した結果について濃度分布を評価した結果、室内化学物質濃度として高値を示したのは、これまでに報告されているように、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、トルエン、リモネンなどであった。さらにこれまでほとんど評価されてこなかった、酢酸、蟻酸などの酸性ガスの濃度が高いことが確認された。濃度分布から、生活様式に左右されると考えられる、パラジクロロベンゼン、 α -ピネンなどにおいて一部の家屋で極端に高値を示す例が確認された。

よって、指針値の設置等により室内空気質は改善傾向にあるが新たな化学物質の課題や、従来あまり検討されてこなかった化学物質において、使用化学物質の変化、生活様式の変化等により、一定の比率で高濃度曝露があり、今後の継続したモニタリング評価が必要であると結論づけた。

○**田辺新一**分担研究者

平成 27 年度：

室内汚染物質についての指針値が検討されて以来、約 10 年が過ぎている。しかし、

指針値に定められた化学物質以外の代替物質による問題が新たに指摘され、準揮発性有機化合物(SVOC)による室内汚染が懸念されている。室内における SVOC 汚染物質は可塑剤、難燃材、殺虫剤などが挙げられており、特にプラスチック製品に含有されているフタル酸エステル類とリン酸エステル類が主な汚染物質であると報告されている。室内で使用されるプラスチック製品から空气中に放散された SVOC は、空气中に存在することより、ハウスダストや室内表面に付着することが多いと報告されている。室内の SVOC 汚染物質は数多いが、室内の空気・ハウスダスト中には DBP、DEHP などのフタル酸エステル類濃度が高く、検出頻度も高いと報告されている。また、室内の SVOC 汚染に対する曝露は呼吸、経口、経皮の三つの経路が挙げられており、成人より幼児や子供のリスクが高いと報告されている。床上で生活をしている日本人、特に幼児や子供の場合は PVC 系の床表面と皮膚が接触する機会が多いと考えられる。そのため、室内での SVOC 汚染源の把握や放散メカニズムを明らかにし、室内における SVOC 汚染濃度を削減する必要があると考えられる。本研究ではマイクロチャンバーを用いて PVC 建材からの放散速度と試験片の表面 SVOC ブリードアウト量を測定することで、PVC 建材から放散する SVOC 物質の同定と放散特徴を測定した。測定した建材は 5 種類の PVC 建材であり、分析対象物質は 12 物質であった。今回測定した建材から 2E1H、DEP、C16、DBP、DEHP が放散された。また、2E1H、DEP、DBP、DEHP の検出頻度は 100% であり、特に DEHP の放散速度は他の物質より高く測定された。また、放散速度の

実験の後、試験片の表面ブリードアウト量を測定した結果、DEHP 濃度が高く測定された。建材の表面から空气中に放散される量より、建材内部から染み出た DEHP が試験片の表面に高濃度でブリードアウトされることが分かった。

平成 28 年度：

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た。

平成 27～28 年度研究の結論

既存研究で提案されたシックハウス症候群に関する診断基準と臨床分類を検証し、標準化された適切なものが確立されれば、全国の研究・医療機関に、統一した診断基準・対策マニュアルを提供(ガイドライン作成)することができる。これにより、全国的に発生している患者実態を正確に把握することが可能になり、シックハウス症候群の予防および診療に関わる厚生労働行政施策の策定に寄与することが大いに期待できるが、今年度の研究によってその基盤となる成果が得られた。

また経年的な発生と罹患状況の把握、建築工学的な健康影響を把握することが可能になり、行政的な対策の評価が可能となる基礎的・応用的データも得ることが出来たことは、適切にシックハウス症候群を診断する根拠となりうるものである。

平成 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) 総合研究報告書
「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」

質問紙票を用いたシックハウス症候群の診断に必要な問診項目に関する検討：
患者群調査

研究分担者 角田 正史 北里大学医学部衛生学 准教授
(防衛医科大学校衛生学公衆衛生学教授)
宮島 江里子 北里大学医学部衛生学 講師
研究協力者 相澤 好治 北里大学 名誉教授
杉浦由美子 北里大学医学部衛生学
坂本 泰理 北里大学臨床研究センター

研究要旨

シックハウス症候群の診断に資する資料を得るため、狭義のシックハウス症候群の診断基準を質問する **MM040** 質問紙票の項目が、シックハウス症候群の診断に寄与するかどうか明らかにすることを目的に、シックハウス症候群の疑いで専門医療機関を受診した患者において検討した。

方法はシックハウス症候群の疑いで専門医療機関を受診した患者に対して、質問紙票調査を行った。平成 **28** 年度に関しては初診患者に絞った。質問紙票は **MM040** 質問紙票(シックハウス症候群関連症状 **13** 項目の有無、頻度及びその症状が特定の場所に関連するか) 患者の受診理由(主訴)が特定の場所に関連する(狭義の診断基準該当)か及びそれが新築、改築等に関連するかの質問を含んでいる。両者からシックハウス症候群相当患者を判断し、それぞれの判断の関連を検討した。

対象患者群における、**MM040** 質問紙票によるシックハウス症候群の症状が一つ以上あり、それが特定の場所と関連している患者は平成 **27** 年度では **65.0%**、平成 **28** 年度では **69.7%**であった。受診理由(主訴)が特定の場所に関連しているかによって、シックハウス症候群と判断される患者は平成 **27** 年度では **56.7%**、平成 **28** 年度では **59.1%**であった。更に特定の場所と関連している主訴のきっかけが、転居、建物の新築、改築などによることに絞ると該当患者は平成 **27** 年度では **30.0%**、平成 **28** 年度では **33.3%**であった。**MM040** 質問紙票によるシックハウス症候群の判断と、主訴が特定の場所と関連するかによるシックハウス症候群の判断については、平成 **27**、**28** 年度ともクロス集計で有意に関連は認め主訴が特定の場所と関連した者の **8** 割が、**MM040** 質問紙票のいずれか一つの症状が特定の場所と関連すると回答したが、**MM040** 質問紙票の症状のひとつが特定の場所と関連しながらも、主訴は特定の場所とは関連していないという患者も存在した。環境測定、精神症状の多さが患者群で観察された。

シックハウス症候群の疑いで受診した患者の内、**6** 割が主訴が特定の場所と関連と答え、また **7** 割が **MM040** 質問紙票のいずれか一つの症状が特定の場所と関連と回答した。受診患者の主訴の **8** 割が **MM040** 質問紙票の **13** 症状で説明できることになる。新築、転居、改修、新備品等の使用について絞ると **3** 割が該当し、環境測定がある例もあり、狭義の診断基準にも一定の意義がある。ただし精神症状の多さには留意すべきである。

A . 研究目的

シックハウス症候群 (sick house syndrome) とは、日本において 1990 年代から取り上げられるようになった、主に住宅と関連するとされる健康障害である。シックハウス症候群は、欧米諸国において提唱されたシックビル症候群 (sick building syndrome) から転じた和製造語である〔1〕。室内空気質健康影響研究会によれば、広義のシックハウス症候群の定義は「居住者の健康を維持するという観点から問題のある住宅において見られる健康障害の総称」とされている〔2,3〕。

シックハウス症候群の病態は未だ明らかになっていない〔1〕。発生原因としては、ホルムアルデヒドやトルエンなどの揮発性有機化合物 (volatile organic compound: VOC) などの化学的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されている〔4,5〕。

広義のシックハウス症候群は広い概念を含むため、シックハウス症候群を病因別に分類するための臨床分類 (1 型: 大量の化学物質による中毒の後の発症、2 型: 微量化学物質の曝露が関与するもの、3 型: 化学物質は考えにくいもの (心理社会的要因)、4 型: アレルギー疾患や他の身体的疾患によるもの) を石橋ら〔6〕、宮島ら〔7〕が提案した。また、この内、化学物質の関与する 2 型を狭義のシックハウス症候群として、その定義と診断基準が提案されている。2007 年に厚生労働省の研究班は、狭義シックハウス症候群の定義を「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」としている〔2〕。狭義のシックハウス症候群の

診断基準は以下の 4 項目からなり、発症のきっかけが、転居、建物の新築・増改築・改修、新しい日用品の使用等である、特定の部屋、建物内で症状が出現する、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、室内空気汚染が認められれば、強い根拠となる、である。

しかしながら、今までのシックハウス症候群の診断はこれらの項目を問診によって得ることにほぼ頼っている。患者の症状や状態が、定義や診断基準に合致しているかどうか、主に問診によって医師が判断する。この場合、特に経験の少ない医師にとっては難しい場合があり、何について問診するのが適切かどうか、適切な範囲の症状を網羅し問診できるかが問題である。

近年、シックハウス関連症状をスコア化して評価するものとして、Andersson のシックビル質問紙票 MM040 日本語版が紹介されている (表 1)〔8〕〔9〕。この質問紙票が有効となれば、一般の医師が使用できる。シックハウス症候群の可能性が高い患者集団における MM040 日本語版を用いた調査は、MM040 日本語版が、シックハウス症候群の診断にどの程度役立つかについての基礎資料となる可能性がある。

本研究では、「一定の症状が特定の場所で起き、離れると改善する」ことを質問する MM040 質問紙票は、シックハウス症候群の診断に役立てることができるかの基礎資料を得ることを目的に、狭義のシックハウス症候群の診断基準をゴールドスタンダードとした場合の専門医療機関受診患者を対象にした質問紙票調査より検討した。つまり MM040 質問紙票によりシックハウス症候群症状有りとされる患者と、主訴を基に狭義

の診断基準に合致すると判断される患者が、シックハウス症候群又は化学物質過敏症の疑いで受診した患者でどの程度存在するか、また判断が一致するかを検討した。初診と再診とで主訴が変わる可能性を考え、平成28年度は初診患者に限った。

B. 研究方法

a) 対象者について

平成27(2015)年に某臨床環境医学専門医療機関を受診した者60人(平成27年度解析)及び2015~2016(平成27~28)年に某臨床環境医学専門医療機関を、シックハウス症候群の疑いで初めて受診した者66人(初診患者解析)。

b) 調査方法

患者の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。質問紙票の項目は以下のようであった：性別、年齢、MM040のシックビルディング症状に関する質問(13項目の症状の有無とその頻度、その症状が特定の場所で起き、離れると改善するか)(表1)、狭義のシックハウス症候群の診断基準①~③に関する項目(今回の受診理由となった症状が特定の場所で起き、離れると改善するか、その発症のきっかけが、転居、建物の新築・増改築・改修、新しい日用品の使用などであるかどうか、受診の原因となった該当環境測定の有無と、環境測定を行っていた場合の異常値の有無について、精神症状9項目(ほとんど1日中ずっと憂うつであったり沈んだ気持ちでいた、ほとんどのことに興味を失っていたり大抵いつもなら楽しめていたことが楽しめなく

なっていた、突然何のきっかけもなく不安・おびえ・息苦しさ・動悸・ふらつきなどを感じ10分以内にピークに達する発作を2回以上経験した、不安・息苦しさ・動悸などの発作が起こったときに助けが得られなかったり逃げるのが困難な場所や状況(人ごみの中など)をひどく恐れて意図的に避けたり我慢したりしたことがある、この1ヶ月間に人から見られたり注目をあびたりすることに恐怖を感じたり恥をかきことを恐れたりした、この1ヶ月間に繰り返し生じてくる考えや衝動・イメージに悩まされた、この1ヶ月間に何かを何度も繰り返して行い、そうすることをやめられないことがあった、この半年以上過剰に不安になったり起こりそうもないことを心配している、誰かまたは外部からの何らかの力によって自身の考えではないことを心の中に吹き込まれたり普段ならしないようなことをさせられたりしたと確信したことがある)。

c) 集計と解析

MM040の症状に関する質問13項目のうち一つでも症状があり、かつ、その症状が「特定の場所で発症し、改善する」と回答した対象者をシックハウス症候群症状ありとし、その人数と割合を集計した。

狭義のシックハウス症候群診断基準該当者については、受診理由となった症状が特定の場所で出現し、離れると改善した場合を狭義のシックハウス症候群診断基準該当者とした。更に、発症のきっかけが転居、建物の新築・増改築・改修、新しい日用品の使用などであった場合を条件に加えて、狭義のシックハウス症候群該当者とする判定も

行った。関連する場所に関しては多い場所を集計した。また初診患者に関しては、関連する場所の環境測定の有無、異常の有無についても集計した。

MM040 によるシックハウス症候群症状の有無と、狭義のシックハウス症候群診断基準該当の有無との関連を調べるため、²検定にて検討した。

MM040 質問紙票のシックハウス症候群関連症状 13 については、症状数の分布を平成 27 年度解析分について示した。

精神症状については、初診患者についてそれぞれの頻度を集計した。また精神症状と狭義のシックハウス症候群診断基準該当との関連も²検定にて検討した。

d) 倫理的配慮

本研究内容は対象健診機関の倫理委員会、北里大学医学部倫理委員会ならびに北里研究所病院の倫理委員会にて承認を得た後に行われた。

C. 研究結果

表 2 に(a)に平成 27 年度の患者、(b)に初診患者について、**MM040** 質問紙票から判断される、患者群におけるシックハウス症候群に関連する症状と、その症状が特定の場所で出現し離れると消失する頻度を示した。平成 27 年度調査では 65%、初診患者では 70%が該当した。

表 3 に(a)に平成 27 年度の患者、(b)に初診患者について、受診理由が特定の場所で起き、その場所を離れると消失した場合を狭義のシックハウス症候群とした場合の、患者群における頻度を示した。平成 27 年度解析では 56.7%、初診患者では 59%が該当

した。

表 4 に(a)に平成 27 年度の患者、(b)に初診患者について、狭義のシックハウス症候群診断基準該当かつ発症のきっかけが新築や転居、日用品の使用などであった場合の該当者頻度を示した。平成 27 年度解析では 30.0%、初診患者では 33.3%が該当した。なお関連のある場所は、住居がともに最多で次いで職場であった。

表 5 には、初診患者におけるシックハウス症候群の発症と関連する特定の場所の環境測定の有無と異常値の有無を示した。環境測定があり異常が検出されたとしたのは 7 人であった。

表 6 に今回の受診理由が特定の場所で発症し、その場所を離れると改善すると回答した患者を狭義のシックハウス症候群診断基準該当者として、その基準該当と、**MM040** 質問紙票のシックハウス症候群症状のうち、ひとつでも場所と関連して出現した場合をシックハウス症状ありとした場合の該当者との関連を(a)に平成 27 年度分について、(b)に初診患者について、クロス集計で検討した結果を示した。両者の関連は有意に見られた。ともに狭義のシックハウス症候群該当者の 8 割が **MM040** 質問紙票のシックハウス症候群症状のうち、ひとつでも場所と関連して出現したと回答した。

図 1 には、平成 27 年度全患者における、特定の場所と関連する **MM040** 質問紙票のシックハウス症候群関連症状のそれぞれの患者が持つ症状数の分布を示した。症状なしが 21 人で最多であった。図 3 には平成 27 年度の狭義のシックハウス症候群診断基準該当かつ発症のきっかけが転居、建物の新築・増改築・改修、新しい日用品の

使用などであった群における特定の場所と関連する MM040 質問紙票のシックハウス症候群関連症状について、それぞれの患者が持つ症状数の分布を示した。

表 7 には初診患者群の精神症状を示した。なお、いずれかひとつをありとした者は 55 人 (83.3%) であった。精神症状と、狭義のシックハウス症候群該当に関するクロス集計で有意性を示したのは、不安・息苦しさ・動悸などの発作が起こったときに助けが得られなかったり逃げるのが困難な場所や状況(人ごみの中など)をひどく恐れて意図的に避けたり我慢したりしたことがある、で、表 8 に結果を示した。

D . 考察

今回の研究ではシックハウス症候群の疑いで受診した患者で初年度は初診再診合わせて、二年目は初診のみとしたが 60 例以上と一定の症例数は確保できた。

MM040 質問紙票によって、患者におけるシックハウス症状ありとされる頻度は、いずれか一つの症状が特定の場所と関連する者を該当とすると、初年度 65%、初診患者のみで約 7 割で、両年度近い数字であった。

受診理由が特定の場所で起き、離れると改善することを狭義の診断基準該当とすると、初年度は 56.7% が該当し、初診患者群では 59% が該当し一致した数字と考える。なお初診患者群では、受診理由が特定の場所では出現するが離れても消失しない者が 9 人おり、これをどう捉えるかが問題である。症状の持続から化学物質過敏症が被っていると考えることもできる。

発症のきっかけが新築や転居、新しい日

知用品の使用などに限定した者を、該当者とする対象者は両年度とも約 3 割となった。診断基準に発症のきっかけが新築や転居などであることを加えることにより、他疾患を除外できる可能性がある。ただし、発症のきっかけを認識していない場合には、逆に患者を除外する可能性もある。

初診患者群では該当場所の環境測定が実施されて、かつ異常値検出が 7 人おり、異常値がどの基準に基づいているかは問題ではあるが、環境測定を実施して異常がなかった 3 人も含めると一定の割合に達しており、従来ほとんどないとされていた環境測定が一部では行われており、その確認は診断の際に必要な。特定の場所としては両年度とも住居か職場がほとんどである。

狭義のシックハウス症候群診断基準該当者と MM040 のシックハウス症状が場所と関連する者との関連については、両者の関連は有意ではあるが、狭義の診断基準該当者(受診理由(主訴)が特定の場所で出て改善する」と答えた群)で、MM040 ではシックハウス症候群症状ありは両年度とも約 8 割だった。この結果は、狭義の診断基準該当者ではあっても、受診理由が 13 項目の症状になかった場合と、MM040 質問紙票のシックハウス症候群関連症状が場所により出現し離れると改善するが、重要でない(受診理由でない)場合があったと説明できる。受診理由でないシックハウス症候群関連症状をどう扱うかは課題である。この結果は、質問紙票調査の限界でもあるが、MM040 質問紙票はシックハウス症候群の補助的診断としては有意義である一方、MM040 のシックハウス症候群の症状 13 項目の有無で、シックハウス症候群を鑑別するのは適当ではないとの結論に

もなる。

初年度解析による狭義のシックハウス症候群診断基準該当者、特に発症のきっかけを含めた群の MM040 症状該当数には、ばらつきがある。MM040 質問紙票 13 項目の症状の数は診断的意義は、シックハウス症候群に関しては、低い可能性が高い。

精神症状に関しては、初診患者群について、憂鬱、興味喪失、パニック発作、広場恐怖、社会不安障害、強迫観念、強迫行動、全般性不安障害、統合失調疑いに相当する質問項目を設定したが、受診した患者群で、どの症状も 10～48% 観察され、一つ以上精神症状を持つ者とするると 8 割以上となり、精神症状の多さが改めて明らかとなった。クロス集計では、狭義のシックハウス症候群に該当しない群では、該当群と比べて、広場恐怖を示す「不安・動悸など発作への恐れで人ごみを避けたりすることがある」の頻度は有意に高かった。つまりこの広場恐怖に関する質問はシックハウスと精神症状の鑑別の一つの手がかりになりうる。

本研究の限界として患者群の人数が共に 60 人台と少なかったため、研究を続行し、患者群全体の数を増やす必要がある。初診患者の今回の結果と、初診再診を合わせた昨年度の結果とは、あまり差がなかったため合わせての解析には大きな問題はないと考えられるために、初診再診の患者を合わせた検討を改めて行う必要がある。

E . 結論

MM040 質問紙票のシックハウス症候群関連症状は、シックハウス症候群患者の主訴を完全にはカバーできないが、一定の一致

が見られ MM040 質問紙票はシックハウス症候群の補助診断としては有効である。新築、転居、改修、新備品等の使用について、環境測定といった狭義の診断基準の合致は重要であり、また精神症状のチェック(特に広場恐怖)も補助診断には有効である。

F . 参考文献

- [1] 相澤好治：室内空気質の健康影響に関わる医学的知見の整理 . 厚生労働科学特別研究事業 総括研究書 2005 : p1-8 p27-33
- [2] 相澤好治：シックハウス症候群の診断・治療法および具体的対応方策に関する研究 . 厚生労働科学研究費補助金 地域健康危機管理研究事業 シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的対応方策に関する研究 総括分担報告書 2008;p1-7.
- [3] 室内空気質健康影響研究会：シックビル症候群とシックハウス症候群との関係 . 室内空気質と健康影響解説シックハウス症候群 . 室内空気質健康影響研究会編 . ぎょうせい , 東京 , 2004 p5-7.
- [4] Burge P.S.: Sick building syndrome. Occup Environ Med 61: 185-190,2004
- [5] Hodgson M: The sick-building syndrome. Occup Med State Art Rev 10: 167-175,1995
- [6] Ishibashi, M., Tonori, H., Miki, T., Miyajima, E., Kudo, Y., Tsunoda, M., Sakabe, K. and Aizawa, Y. : Classification of Patients Complaining

- of Sick House Syndrome and/or Multiple Chemical Sensitivity. The Tohoku J Exp Med 211:223-233, 2007
- [7] Miyajima, E., Kudo, Y., Ishibashi, M., Miki, T., Tsunoda, M., Sakabe, K., Aizawa, Y.: Classification with detailed criteria for sick house syndrome which help to determine chemically affected patients. Kitasato Med J, 39: 31-43, 2009
- [8] 荒木敦子,金澤文子,西條泰明,岸玲子: 札幌市戸建住宅における3年の室内環境とシックハウス症候群有訴の変化.日衛誌 66: 589-599,2011
- [9] Andersson, K.: Epidemiological Approach to Indoor Air Problems. Indoor Air, Suppl.4: 32-39,1998

表2 シックビル質問票 MM040 日本語版

症状	症状の頻度	特定の場所で症状が できますか		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) 頻度は3:はい、よくあった、2:はい、ときどき、1:いいえ、全くなかった

表 2

(a)患者群（初診再診含む）における MM040 質問紙票から判断されるシックハウス症候群症状ありの頻度

シックハウス症候群症状あり	39 人 (65.0%)
シックハウス症候群症状なし	21 人 (35.0%)

(b) 初診患者群における MM040 質問紙票から判断されるシックハウス症候群症状ありの頻度

シックハウス症候群症状あり	46 人 (69.7%)
シックハウス症候群症状なし	20 人 (30.3%)

注) MM040 質問表の 13 項目の症状のうち、1 項目以上の症状があり、その症状が特定の場所で症状が出て、特定の場所を離れると改善する場合をシックハウス症候群症状ありとした。

表 3

(a)患者群（初診再診含む）における狭義のシックハウス症候群診断基準該当者

今回の受診理由が特定の場所 で出現し離れると改善 (狭義のシックハウス症候群診断 基準該当者)	34 人 (56.7%)
該当しない(上記以外)	26 人 (43.3%)

(b)初診患者群における狭義のシックハウス症候群診断基準該当者

今回の受診理由が特定の場所 で出現し離れると改 善 (狭義のシックハウス症候群診断基準該当者)	39 人 (59.1%)
今回の受診理由が特定の場所 で出現するが離れて も消失しない	9 人 (13.6%)
受診理由は場所と関連しない	18 人 (27.3%)

注) 今回の受診理由となった症状が特定の場所に出て、離れると改善する、に該当した者を狭義のシックハウス症候群診断基準該当者とした。

表 4

(a) 患者群（初診再診含む）における狭義のシックハウス症候群診断基準該当かつ発症のきっかけが新築や転居、日用品の使用などであった場合の該当者頻度

狭義のシックハウス症候群診断基準該当かつ発症のきっかけが新築や転居など	18 人 (30.0%)
上記条件に該当せず	42 人 (70.0%)

(b) 初診患者群における狭義のシックハウス症候群診断基準該当かつ発症のきっかけが新築や転居、日用品の使用などであった場合の該当者頻度

狭義のシックハウス症候群診断基準該当かつ発症のきっかけが新築や転居など	22 人 (33.3%)
上記条件に該当せず	44 人 (66.6%)

表 5 初診患者に狭義のシックハウス症候群該当者の症状に関連する場所の環境測定とその異常

測定の有無・異常	人数 (%)
測定あり・異常あり	7 人(19.4%)
測定あり・異常なし	3 人(8.3%)
測定なし	22 人(61.1%)
不明	4 人(11.1%)

無回答 3 人を除く。

表 6

(a) 患者群（初診再診含む）における狭義のシックハウス症候群該当別に見た MM040 質問紙票から判断されるシックハウス症候群症状の有無の関連

	主訴が特定の場所で発生し離れると消失 （狭義のシックハウス症候群基準該当）	該当しない	合計
MM040 質問紙票の症状のいずれかひとつが特定の場所で出現し離れると消失	28 人(34 人中 82.4%)	11 人	39 人
MM040 質問紙票の症状がないか、あっても場所とは関連しない	6 人(34 人中 17.6%)	15 人	21 人
合計	34 人 (100.0%)	26 人 (100.0%)	60 人

注) $P < 0.001$ by χ^2 検定

(b) 初診患者群における狭義のシックハウス症候群該当別に見た MM040 質問紙票から判断されるシックハウス症候群症状の有無の関連

	主訴が特定の場所で発生し離れると消失 （狭義のシックハウス症候群基準該当）	該当しない	合計
MM040 質問紙票の症状のいずれかひとつが特定の場所で出現し離れると消失	31 人 (39 人中 79.4%)	15 人	46 人
MM040 質問紙票の症状がないか、あっても場所とは関連しない	8 人(39 人中 20.6%)	11 人	19 人
合計	39 人	26 人	65 人

注) 無効回答 1 人を除く。 $P < 0.001$ by χ^2 検定

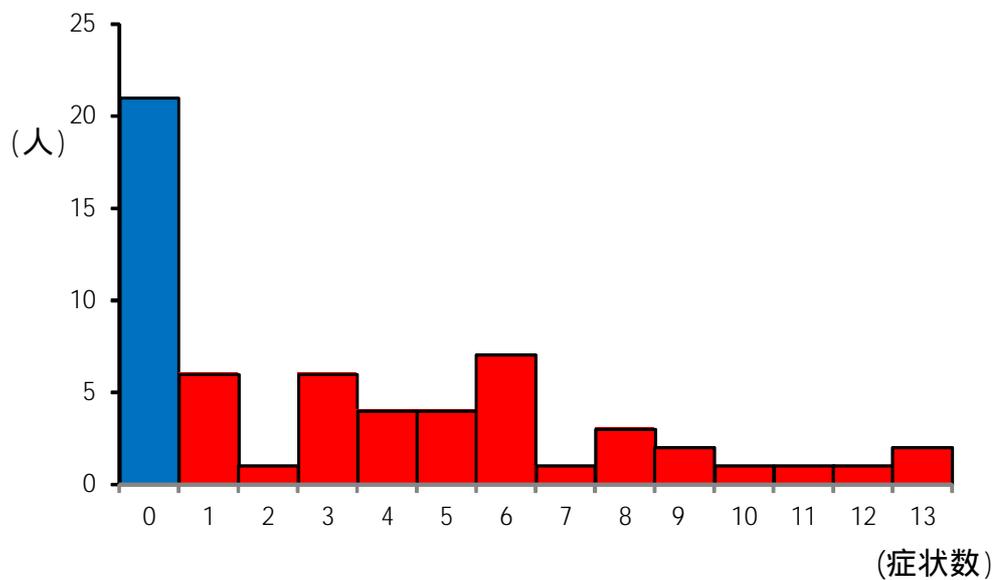


図1 MM040質問票におけるSHS関連症状のうち、場所と関連する症状該当数(全患者)

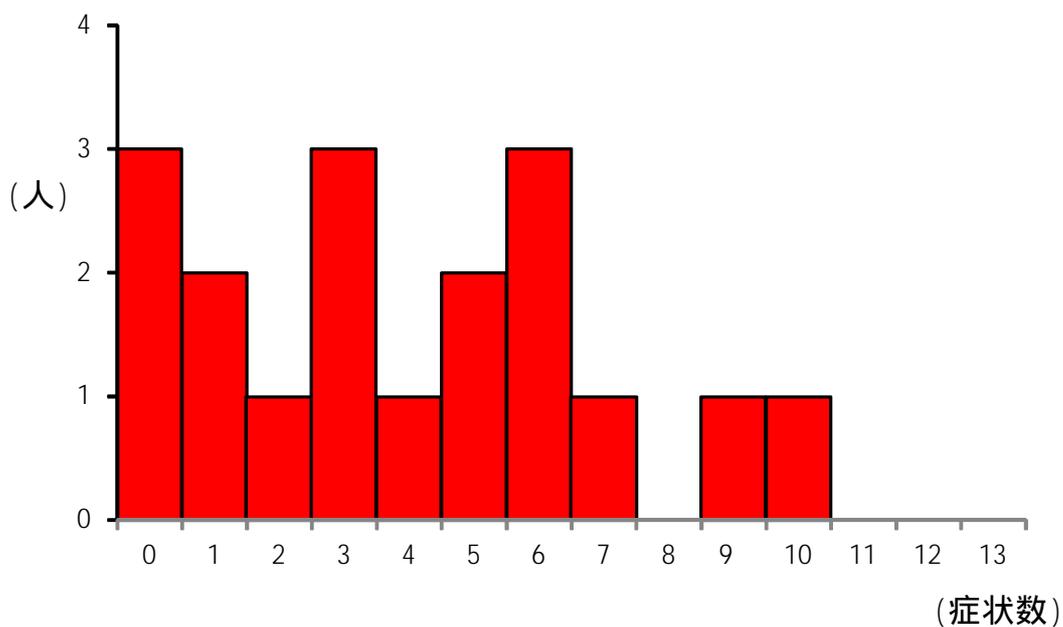


図2 狭義のSHS該当し発症のきっかけが新築等の者のMM040質問該当項目数

表7 シックハウス症候群の疑いで受診した初診患者の精神症状

精神症状	あり	有効回答数	(%)
1日中ずっと憂うつであったり沈んだ気持ち	27人	64	40.9%
ほとんどのことに興味を失っていたり、いつもなら楽しめていたことが楽しめなくなっていた	22人	64	33.3%
突然不安・おびえ・息苦しさ・動悸・ふらつきなどを感じピークに達する発作を2回以上経験した	30人	63	45.5%
不安・息苦しさ・動悸などの発作が起こった場合に助けが得られない状況(人ごみの中など)をひどく恐れて意図的に避けたり我慢したりしたことがある	32人	62	48.5%
人に見られる・注目を浴びることに恐怖・恥	14人	63	21.2%
繰り返し生じる考えや衝動・イメージに悩まされた	23人	62	34.8%
何かを何度も繰り返して行い、そうすることをやめられないことがある	7人	64	10.6%
半年以上過剰に不安、杞憂あり	26人	63	39.4%
自分以外の考えを吹き込まれたり、普段しないことさせられたと確信	12人	64	18.2%

表8 初診患者における狭義のシックハウス症候群該当と「不安・動悸など発作への恐れで人ごみを避けたりすることがある」の関連

	不安・息苦しさ・動悸などの発作が起こった場合に助けが得られない状況(人ごみの中など)を恐れて意図的に避けたり我慢	該当精神症状なし	合計
主訴が特定の場所で発生し離れると消失 (狭義のシックハウス症候群基準該当)	15人 (37人中40.5%)	22人 (37人中59.5%)	37人
狭義のシックハウス症候群該当しない	17人 (25人中68.0%)	8人 (25人中32.0%)	25人
合計	32人	30人	62人

P < 0.05 by ² 検定

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理対策総合研究事業）
研究報告書

「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」

シックハウス症候群、化学物質とアレルギー疾患に関する文献的検討及び症例の考察

研究分担者 高野 裕久 京都大学大学院工学研究科 教授

研究要旨

化学物質曝露により発症する狭義のシックハウス症候群は、建物内における化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群であり、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除くと定義されている。一方、化学物質、例えば、建物内における化学物質曝露が、既存のアレルギー疾患の再発、再燃や悪化と関係しうることは、臨床的にもしばしば経験される。しかし、「明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。」という立場を取ると、アレルギー疾患患者や既往者における、アレルギー症状の再燃や悪化は、アレルギー疾患そのものによる症状であり、建物内の化学物質との関係の有無は問われない可能性が残る。換言すれば、「アレルギー疾患患者や既往者には、狭義のシックハウス症候群は起こりえない。」と言う考え方にもつながりうる。こうした背景から、化学物質曝露とアレルギー疾患の関連、特にアレルギー疾患の再燃や悪化について、情報・知識を共有し、コンセンサスを得るため、シックハウス症候群とアレルギー疾患、化学物質とアレルギー疾患に関する研究論文を検索した。さらに、今年度は、アレルギー疾患の中でも、気管支喘息、あるいは、アトピー性皮膚炎に関する研究論文も加えて検索し、レビューを継続した。また、実際のアレルギー疾患、シックハウス症候群の症例についてもその後の経過も加えつつ考察した。

文献的検討によれば、ヒトを対象とした研究においても、実験的研究においても、化学物質が種々のアレルギー疾患を悪化する可能性が示されている。例えば、phthalate、triclosan、bisphenol A、chloroform、formaldehyde、hexabromocyclododecane、perfluorooctanoic acid 等がアレルギー疾患の病態を悪化しうるということが報告されている。また、その悪化メカニズムも細胞・分子レベルで示されつつある。

症例とその考察によれば、多彩な症状の中で、主訴を何と捉えるかにより、また、特に経過の長い症例においては、発症後の時間経過や時期によっても、狭義のシックハウス症候群とアレルギーの悪化を厳密に判別することが難しい場合があることが示された。また、狭義のシックハウス症候群とアレルギー疾患の悪化は共存しうることも推定された。一方、シックハウス症候群から、いわゆる multiple chemical sensitivity へと進展が疑われた症例、職場における何らかの化学物質曝露が誘因と考えられた症例も複数存在した。

以上より、ある種の化学物質やいわゆる「シックハウス」の状態は、アレルギー疾患を悪化しうると考えられる。内在する分子生物学的メカニズムも明らかにされつつある。今後、いわゆる「シックハウス」におけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、どのように考え、言及、診断するか、検討、討議し、コンセンサスを得る必要がある。特に、アレルギー疾患に関連する症状の悪化をシックハウス症候群や、いわゆる「シックハウス」状態と関連付けて考えることにより、シックハウス症候群を早期に診断できる可能性があることは、非常に重要な点と考えられる。もちろん、その後のいわゆる multiple chemical sensitivity への進展を防ぐことにも、有用であることが期待される。また、自宅のみならず、職場における化学物質曝露にも留意する必要があることも示唆された。

A．研究目的

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

一方、化学物質、特に建物内に存在する化学物質によると考えられる既存のアレルギー疾患の再発、再燃や悪化は、臨床的にもしばしば経験される事象である。しかし、「明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。」という立場を取ると、アレルギー疾患患者や既往者における、アレルギー症状の再燃や悪化は、アレルギー疾患そのものによる症状であり、建物内の化学物質と

の関係の有無は問われない可能性が残る。換言すれば、「アレルギー疾患患者や既往者には、狭義のシックハウス症候群は起こりえない。」と言う考え方にもつながりうる。こういった背景から、化学物質、特に建物内に存在する化学物質とアレルギー疾患の関連、特にアレルギー疾患の再燃や悪化について、症例や研究等の情報・知識を共有し、コンセンサスを得る必要があるものと考えられる。そこで、シックハウス症候群とアレルギー疾患、化学物質とアレルギー疾患に関する研究論文を検索した。さらに、今年度は、アレルギー疾患の中でも、気管支喘息、あるいは、アトピー性皮膚炎に関する研究論文も加えて検索し、文献的検討を継続して実施した。さらに、実際のアレルギー疾患、シックハウス症候群の症例についても、その後の経過を含め考察を加えた。

B．研究方法

関連論文の検索方法としては、邦文の文献は、医中誌（<http://search.jamas.or.jp/index.php>）を用いて、最近1年間の間に公表されている論文について行った。「シックハウス、アレルギー」、「シックハウス、アトピー」、「シックスクール、アレルギー」、「シックスクール、アトピー」のキーワードで検索したところ、適当な論文は認められなかった。

英文の文献検索は、PubMed（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>）を用いて、最近1年間の間に公表されている論文について行った。検索は、これまでの「allergic disease, chemical」、「allergic diseases, environment」、

「asthma, chemical」, 「atopic dermatitis, chemical」を用いて検索を行い、キーワードにより検索された 995 件の論文のうち、抄録や本文から、化学物質とアレルギー疾患の発症・病態や免疫応答に関する論文を抽出した。筆者らのグループの研究論文も検討対象とした。その内訳は、ヒトを対象とした研究論文が 15 件（内、1 件は、実験的内容も含む）、実験的研究論文が 18 件であった。なお、化学物質の中でも、治療薬に関する論文は、対象から外した。

症例とその考察については、分担者が担当する R クリニック、シックハウス外来の受診者を対象に行った。

C . 研究結果

a) ヒトを対象とした研究

平成 25-26 年、27 年度厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)研究「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」で調査した文献に続き、表 1-1、1-2 に対象とした疾患と化学物質の一覧を示した。

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

を指摘している。

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

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

Wang ら [4] は、台湾に居住する子供を対象として、phthalate が気管支喘息に及ぼす影響について、出生から 18 年間追跡調査を行った。尿中の phthalate 代謝物と tumor necrosis factor (TNF)- の DNA メチル化に負の相関が認められた。phthalate が気管支喘息を悪化するメカニズムとして、TNF- の DNA メチル化の抑制が寄与する可能性

が報告されている。

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

Meng ら [6] は、中国に居住する 3-6 歳の子供を対象とし、室内環境中のダストに含まれる残留性有機汚染物質が気管支喘息に及ぼす影響について調査した。p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene 濃度と喘息の発症には正の相関が認められたことを報告している。

Carreiro-Martins ら [7] は、ポルトガルに居住する未就学児を対象とし、保育園の室内環境が、アレルギー疾患に及ぼす影響について調査した。オッズ比によると、喘息の診断と CO₂ 濃度には、正の相関が認められた。室内中総 volatile organic compounds

濃度の上昇、あるいは、ダニアレルゲンの増加と過去 1 年における喘鳴の発症には、正の相関が認められた。また、総 volatile organic compounds 濃度は、喘息予測指数 (API) に関わらず、喘鳴の発症と正の相関が認められたことを示している。

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

Tsujii ら [9] は、日本に居住する 4 歳以下の子供を対象とし、PCB がアレルギー疾患に及ぼす影響について調査した。気管支喘息を罹患している小児において、血清中の PCB 同族体の濃度と血液細胞中 IL-8 mRNA 発現の間に、正の相関が認められた。また、牛乳や卵のアレルゲンに対して高 IgE 抗体を有する小児において、PCB 同族体濃度と IL-22 mRNA 発現の間に、正の相関が認められた。以上より、IL-8 と IL-22 mRNA 発現は、PCB が関連するアレルギー疾患のバイオマーカーとなりうることを示している。

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

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

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

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

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

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

示唆している。

一方で、化学物質による免疫抑制を介したアレルギー症状抑制作用についても報告されている。Goudarzi ら [14] は、出生前の長鎖 perfluoroalkyl acid 曝露が幼児のアレルギー疾患に及ぼす影響について検討した。日本に居住する妊娠 28～32 週の妊婦から血漿を採取し、11 種類の perfluoroalkyl acids の濃度と出生した子のアレルギー症状の関係を調査した。その結果、妊婦の血漿中 perfluorododecanoic acid (PFDoDA) と perfluorotridecanoic acid (PFTTrDA) 濃度が高いほど、幼児のアレルギー発症オッズ比が低下した。PFDoDA や PFTTrDA などの長鎖 perfluoroalkyl acids の出生前曝露により、出生後の子において、アレルギー症状の抑制作用を示すことを報告している。

b) 実験的研究

平成 25-26、27 年度厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)研究「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」で調査した文献に続き、表 2 に対象とした疾患と化学物質の一覧を示した。

Marshall ら [15] は、triclosan 曝露によるアレルギー性皮膚炎の悪化メカニズムについて検討を行った。OVA により感作されたマウスの耳介に triclosan を塗布したところ、皮膚において、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)、Interleukin (IL)-1、TNF- α の産生が増大し、IL-25、IL-33、IL-1 は減少した。三次元培養ヒト皮膚細胞モデルを用いた検討においても、TSLP および IL-1 の増大と IL-33 の減少が確認された。また、マウスリンパ節において、

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

Sadakane ら [16] は、benzalkonium chloride (BZK)、povidone-iodine (PVP-I)、ethanol (Et-OH)、chlorhexidine gluconate (CHG) がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響を検討した。ダニアレルギーをマウス耳介に皮下投与し、BZK や PVP-I を塗布したところ、アトピー性皮膚炎様病態の重症化の他、好酸球あるいはマスト細胞の浸潤、サイトカインの産生、総 IgE 抗体産生の増大が確認された。 EtOH は、病態の重症化、好酸球やマスト細胞の浸潤の増加は認められたが、血清中の IgE 抗体濃度には影響を及ぼさなかった。一方、CHG は、コントロールと同様の結果を示した。従って、検討を行った消毒薬の中では、CHG がアトピー性皮膚炎様病態を悪化させるリスクが低いことを示している。

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

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

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

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

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

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

Leeら[21]は、chloroform曝露が皮膚炎に及ぼす影響を検討した。ヒト角化細胞にchloroformを曝露したところ、TSLPの発現増大が確認された。また、転写因子であるearly growth response-1 (Egr-1)の発現増大と、シグナル伝達分子であるc-JUN N-terminal kinase (JNK)とextracellular signal-regulated kinase (ERK)のリン酸化が確認された。一方、Egr-1 siRNAを処理したところ、chloroformによるTSLPの発現誘導は抑制された。従って、chloroformは、Egr-1やシグナル伝達の活性化を介してTSLPを誘導し、アトピー性皮膚炎などを増加、悪化させる可能性を示唆している。

Koike ら [22] は、hexabromocyclododecane (HBCD) と tetrabromobisphenol A (TBBPA) が気道に及ぼす影響について検討を行った。気道上皮細胞において、HBCD は、ICAM-1 の発現、IL-6、IL-8 の産生を誘導した。TBBPA は、ICAM-1 発現と IL-6 の産生を誘導したが、IL-8 には、影響を及ぼさなかった。HBCD と TBBPA は、EGF 産生および EGF のリン酸化を促進した。EGFR- 選択的 tyrosine kinase と mitogen-activated protein kinase の阻害は、HBCD と TBBPA による催炎症性タンパクの発現を抑制した。HBCD は、NF- κ B や c-Jun を活性化した。また、TBBPA は、thyroid hormone receptor (TR) のリガンド活性を示した。TR アンタゴニストは、TBBA 誘導の ICAM-1 と IL-6 の発現を抑制した。従って、HBCD と TBBPA は、気道上皮細胞において、EGFR シグナル伝達や、核内レセプターを介して、催炎症性タンパクの発現をかく乱し、気道炎症を引き起こすことを示唆している。

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

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

Ryu ら [24] は、過フッ素化合物 (perfluorooctanoic acid ; PFOA、perfluorooctanesulfonic acid ; PFOS) が、アレルゲン誘導の気道過敏と気道炎症に及ぼす影響について検討を行った。妊娠 2 日目から出生後のマウスの仔が 12 週齢になるまで、過フッ素化合物の曝露を行った。OVA による非感作時で、PFOA は、マクロファージの増加を伴い、気道過敏性を亢進させた。PFOS には、そのような作用は認められなかった。一方、OVA 誘導の肺炎症に対し、PFOA は影響を及ぼさなかった。PFOS は、逆に抑制した。従って、PFOA は、アレルゲン非存在下において、気道過敏性に影響を及ぼすことを示している。

Devos ら [25] は、Methylisothiazolinone が免疫応答に及ぼす影響について検討を行った。マウス耳介に methylisothiazolinone を塗布した後、鼻腔内投与したところ、耳介リンパ節において、リンパ球の増加、IFN- γ の産生増加、穏やかな血清中総 IgE 濃度の増加が確認された。一方、肺炎症や気道過敏性の亢進は認められなかった。従って、methylisothiazolinone は、気道に対する影響よりも、皮膚感作性や皮膚刺激性の方が強い可能性を示している。

Nishino ら [26] は、trimellitic anhydride

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

Wisniewski ら [27] は、methylene-diphenyl diisocyanate (MDI) が気管支喘息を引き起こすメカニズム解明について検討を行った。非感作時において、MDI-glutathione (GSH) 複合体を鼻腔内投与したところ、マウス気管支肺胞洗浄液中の chitinase YM-1 や IL-12/IL-23 の産生を増加させた。また、MDI をマウス背部に塗布することで感作させ、MDI-GSH 複合体を鼻腔内投与したところ、気道において、好酸球の浸潤、粘液の産生、chitinase YM-1 や IL-12/IL-23 産生を示した。気管支肺胞洗浄液中の MDI を検出すると、アルブミンの ^{414}Lys と結合している可能性が考えられた。従って、MDI は、GSH と反応後、生体内のアルブミンと結合することによって、気道炎症を誘導する可能性を示唆している。

Haenen ら [28] は、toluene diisocyanate (TDI) が気管支喘息を引き起こすメカニズム解明として、B 細胞に及ぼす影響を検討し

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

Broström ら [29] は、TDI が呼吸器疾患を誘導するメカニズム解明として、肺炎症に関与する生理活性物質リゾホスファチジン酸 (LPA) を産生するオートタキシン (ATX) に注目した。TDI を気道上皮細胞に曝露したところ、ATX が誘導された。TDI の取り扱いがある労働者の尿中 TDI 濃度と血清中の LPA 濃度に、正の相関が認められた。TDI による健康影響に、ATX-LPA 経路が関与している可能性が示されている。

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

必要不可欠な役割を持つことを報告している。

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

Pollaris ら [32] は、気管支喘息を誘導する TDI と methylene diphenyl diisocyanate (MDI) に、交差反応性があるかどうかを検討した。マウス耳介に TDI あるいは MDI を塗布して感作させた後、TDI あるいは MDI を中咽頭投与した。TDI あるいは MDI の皮膚感作は、総 IgE 抗体濃度の上昇、耳介リンパ節における T 細胞および B 細胞の増殖を誘導した。また、リンパ球は、Th2 および Th1 サイトカインを産生した。感作後のマウスに TDI あるいは MDI を中咽頭投与したところ、好中球性の肺炎症を伴い、気道過敏性が亢進した。一方、TDI の皮膚感作および MDI の中咽頭投与の組み合わせ、または、MDI の

皮膚感作および TDI の中咽頭投与の組み合わせで曝露したところ、肺炎症および気道過敏性の亢進ともに認められなかった。以上より、TDI や MDI は、喘息様の反応を誘導するが、交差反応性は認められないことが示唆されている。

C) 症例とその考察

症例 1 : 50 歳、女性

既往歴 : 花粉症 (春季)

現病歴 : 平成 24 年頃より、職場の建物内でイソプロピルアルコールを扱う作業に従事するようになり、時に咳を自覚するようになった。平成 25 年 11 月頃より、咳や喀痰が出現し、それらは職場で特に顕著に出現した。近医や K 大学付属病院呼吸器内科で呼吸機能検査や胸部 X 線を含む諸検査を受けるも異常は指摘されず、気管支喘息に対する吸入薬をはじめとする諸薬物治療も無効であった。その後、香水やボンドの臭いでも咳が誘発されるようになったため、平成 26 年 1 月に R クリニック、シックハウス外来初診となった。

現症 : 特記事項なし。

経過 : K 大学付属病院耳鼻科に紹介するも、上咽頭の軽度発赤のみで、顕著な異常は指摘されなかった。その後、次第に、洗剤、柔軟剤、ガソリン、自動車排ガス、芳香剤、ゴム、タバコ等でも、咳、咽頭痛、嘔気、ふらつき、集中力低下等の症状を認めるようになった。しかし、その後、休業と生活用品の調整 (合成製品 自然由来製品) 前述の要因の曝露機会を可能な限り減ずること等を心がけることにより、自覚症状は改善傾向を示した。

同年、3 月、S 診療所を紹介、受診。神経

生理的検査で自律神経失調、滑動性眼球追従運動障害が明瞭に検出され、問診とあわせ、化学物質過敏症（いわゆる multiple chemical sensitivity）の診断を受けた。

考察とその後の経過：職場建物内の作業現場における揮発性有機化合物濃度に関する測定データは得ることができず、実際の曝露濃度は不詳であった。しかし、手元に換気機器がない場所では有機溶剤に関連する作業に従事していたとのことであり、職場建物内における有機溶剤の曝露を原因とするシックハウス症候群と推定される症例と考えられる。また、有機溶剤関連業務以外への配置転換が、契約上不可能であったために、曝露が長期に及び、いわゆる multiple chemical sensitivity にいたった症例とも推定された。

アレルギー疾患として花粉症の既往はあるが、主訴はこれに関する症状ではなく、花粉が飛散し、過去に自覚症状が出現していた春以外に、アレルギー疾患との関連が濃厚とは考えにくい諸症状が発現していたため、狭義のシックハウス症候群の範疇にある症例と考えられた。

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

今年度は当該クリニックを受診していない。

症例 2：51 歳、女性

既往歴：花粉症、食物アレルギー、金属アレルギー（ハウスダスト、スギ、コメ、ダイズ、等に対する特異的 IgE 抗体陽性、ニッ

ケル、水銀に対する DLST（リンパ球刺激試験）陽性）

生活歴：元来家業が染色関連であり、種々の物質への曝露の存在が推定された。青少年期より、既往歴にあげた種々のアレルギー疾患に関連すると考えられる症状があり、看護実習時のホルマリン使用等でそれらが悪化することを自覚していた。看護師として勤務中に、頭痛やのどの違和感を自覚することもあった。

現病歴：47 歳時、住居の下階のリフォームを契機に、勤務時同様、頭痛やのどの違和感を自覚し、アレルギー専門医を受診した。その後、次第に、臭いに対する過敏性が増強し、めまい、頭痛、思考力低下なども加わったため、平成 26 年 11 月に R クリニック、シックハウス外来初診となった。

現症：特記事項なし。

経過：S 診療所を紹介、受診。神経生理的検査で自律神経失調、滑動性眼球追従運動障害が明瞭に検出され、問診とあわせ、化学物質過敏症の診断を受けた。

考察とその後の経過：47 歳時のリフォームを契機とする症状に関しては、現地における測定データは得られず、実際の曝露濃度は不詳であった。しかし、典型的な報告事例が多いリフォームを契機としていることから、自宅建物内におけるリフォームに由来する化学物質の曝露を原因とするシックハウス症候群と推定される症例と考えられる。また、この時点では、アレルギー疾患との関連が濃厚とは考えにくい諸症状が発現しており、狭義のシックハウス症候群の診断も可能な症例と考えられた。

一方、47 歳以前より、花粉症、食物アレルギー、金属アレルギー等のアレルギー疾

患は存在していた。また、47歳より遡ると、看護師として勤務中に、化学物質曝露によると考えられるアレルギー関連症状の悪化や頭痛、のどの違和感といった症状も出現しており、この時点でも、既にシックハウス症候群の診断が可能であった可能性も考慮される。このように、アレルギー症状の悪化をシックハウス症候群と関連付けて考えることは、シックハウス症候群の早期診断に寄与できる可能性も考慮される。

この症例に関しても、家業やその後の職業との関連から、種々の化学物質曝露が長期に及び、いわゆる multiple chemical sensitivity にいたった症例とも推定された。

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

症例3：47歳、男性

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

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

ている。この後、シックハウス症候群の疑いで、F大学附属病院からS診療所を紹介され、11/23に、同診療所で化学物質過敏症に係る諸検査を受けた。この際、シックハウス症候群の診断を得ている。そして、同年11/29にRクリニック、シックハウス外来初診となった。

現症：特記事項なし。

経過：休業により、当該事務所を離れることにより症状は改善したという。しかし、当該事務所における勤務から、店舗（主に大型商業施設とのこと）における勤務に異動となるも、店舗によっては、同様に症状が誘発されることがあるとのことであった。

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

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

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

以上、症例 1,2 は、アレルギー疾患を既往歴や現病歴に有する症例である。また、症例 3 も、アレルギー・アトピー素因を有する症例であった。この三症例のみの経験からでさえも、主訴をいかなる症状ととらえるかにより(特に、アレルギー疾患でしばしば認められる症状か否か)、また、特に経過の長い症例においては、発症後の時間経過や時期によっても、狭義のシックハウス症候群とアレルギーの悪化を厳密に判別することが難しい場合があることが想定された。また、狭義のシックハウス症候群とアレルギー疾患の悪化は共存しうることも示唆された。直近にも、派遣業務変更に伴う、新勤務先で、喘息の再燃を見た 28 歳女性の症例も経験している。アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎とともに喘息を既往歴に有し、新勤務先における香料や喫煙に由来する化学物質への曝露がその原因として推定される症例であった。また、その後、柔軟剤や自動車排ガス等で嘔気や動悸、冷汗も惹起されるようになっているとのことでもあった。

以上の症例の経験より、アレルギー症状の悪化をシックハウス症候群と関連付けて考えることにより、シックハウス症候群の早期診断に寄与できる可能性もあることが示された。もちろん、その後のいわゆる

multiple chemical sensitivity への進展を防ぐことにも、有用であることも期待された。

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

D . 結論

今回の結果から、ある種の化学物質やいわゆる‘シックハウス’の状態は、アレルギー疾患を悪化しうると考えられる。また、その事象に内在する分子生物学的メカニズムも明らかにされつつある。今後、化学物質とアレルギーに関する研究を益々進めてゆくと共に、いわゆる‘シックハウス’におけるアレルギー疾患の再燃、悪化について、どのように考え、言及、診断するか、検討、討議し、コンセンサスを得る必要がある。特に、アレルギー疾患に関連する症状の悪化をシックハウス症候群や、いわゆる‘シックハウス’状態と関連付けて考えることにより、シックハウス症候群を早期に診断できる可能性があることは、非常に重要な点と考えられる。もちろん、その後のいわゆる multiple chemical sensitivity への進展を防ぐことにも、有用であることが期待される。また、自宅のみならず、職場における化学物質曝露にも留意する必要があることも示唆された。

E . 参考文献

- [1] Takaoka M, Suzuki K, Norbäck D. Sick Building Syndrome Among Junior High School Students in Japan in Relation to the Home and School Environment. *Glob J Health Sci.* 2015;8(2):165-77.
- [2] Yu J, Ahn K, Shin YH, Kim KW, Suh DI, Yu HS, Kang MJ, Lee KS, Hong SA, Choi KY, Lee E, Yang SI, Seo JH, Kim BJ, Kim HB, Lee SY, Choi SJ, Oh SY, Kwon JY, Lee KJ, Park HJ, Lee PR, Won HS, Hong SJ; COCOA study group. The Interaction Between Prenatal Exposure to Home Renovation and Reactive Oxygen Species Genes in Cord Blood IgE Response is Modified by Maternal Atopy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(1):41-8.
- [3] Wang IJ, Chen CY, Bornehag CG. Bisphenol A exposure may increase the risk of development of atopic disorders in children. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219(3):311-6.
- [4] Wang IJ, Karmaus WJ, Chen SL, Holloway JW, Ewart S. Effects of phthalate exposure on asthma may be mediated through alterations in DNA methylation. *Clin Epigenetics.* 2015;7(1):27.
- [5] Hoppin JA, Umbach DM, Long S, London SJ, Henneberger PK, Blair A, Alavanja M, Freeman LE, Sandler DP. Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers. *Environ Health Perspect.* 2017;125(4):535-543.
- [6] Meng G, Nie Z, Feng Y, Wu X, Yin Y, Wang Y. Typical halogenated persistent organic pollutants in indoor dust and the associations with childhood asthma in Shanghai, China. *Environ Pollut.* 2016;211:389-98.
- [7] Carreiro-Martins P, Papoila AL, Caires I, Azevedo S, Cano MM, Virella D, Leiria-Pinto P, Teixeira JP, Rosado-Pinto J, Annesi Maesano I, Neuparth N. Effect of indoor air quality of day care centers in children with different predisposition for asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015.
- [8] Marshall NB, Lukomska E, Long CM, Kashon ML, Sharpnack DD, Nayak AP, Anderson KL, Jean Meade B, Anderson SE. Triclosan Induces Thymic Stromal Lymphopoietin in Skin Promoting Th2 Allergic Responses. *Toxicol Sci.* 2015;147(1):127-39.
- [9] Tsuji M. Useful biomarkers for assessing the adverse health effects of PCBs in allergic children: pediatric molecular epidemiology. *Environ Health Prev Med.* 2015;20(1):3-11.

- [10] Buttazzo S, Prodi A, Fortina AB, Corradin MT, Larese Filon F. Sensitization to Rubber Accelerators in Northeastern Italy: The Triveneto Patch Test Database. *Dermatitis*. 2016;27(4):222-6.
- [11] Gündüz Ö, AYTEKIN A, TUTKUN E, YILMAZ H. Comparison of European Standard Patch Test Results of 330 Patients from an Occupational Diseases Hospital. *Dermatol Res Pract*. 2016;2016:9421878.
- [12] Timmerman JG, Heederik D, Spee T, van Rooy FG, Krop EJ, Koppelman GH, Rustemeyer T, Smit LA. Contact dermatitis in the construction industry: the role of filaggrin loss-of-function mutations. *Br J Dermatol*. 2016 Feb;174(2):348-55.
- [13] Beamer PI, Klimecki WT, Loh M, Van Horne YO, Sugeng AJ, Lothrop N, Billheimer D, Guerra S, Lantz RC, Canales RA, Martinez FD. Association of Children's Urinary CC16 Levels with Arsenic Concentrations in Multiple Environmental Media. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(5).
- [14] Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen CJ, Ito S, Araki A, Matsuura H, Ito YM, Kishi R. Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children. *Environ Int*. 2016;94:124-32.
- [15] Marshall NB, Lukomska E, Long CM, Kashon ML, Sharpnack DD, Nayak AP, Anderson KL, Jean Meade B, Anderson SE. Triclosan Induces Thymic Stromal Lymphopoietin in Skin Promoting Th2 Allergic Responses. *Toxicol Sci*. 2015;147(1):127-39.
- [16] Sadakane K, Ichinose T. Effect of the hand antiseptic agents benzalkonium chloride, povidone-iodine, ethanol, and chlorhexidine gluconate on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int J Med Sci*. 2015;12(2):116-25.
- [17] He M, Ichinose T, Yoshida S, Takano H, Nishikawa M, Shibamoto T, Sun G. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:16.
- [18] Mahemuti L, Chen Q, Coughlan MC, Zhang M, Florian M, Mailloux RJ, Cao XL, Scoggan KA, Willmore WG, Jin X. Bisphenol A exposure alters release of immune and developmental modulators and expression of estrogen receptors in human fetal lung fibroblasts. *J Environ Sci (China)*. 2016;48:11-23.

- [19] Kang J, Song J, Shen S, Li B, Yang X, Chen M. Diisononyl phthalate aggravates allergic dermatitis by activation of NF- κ B. *Oncotarget*. 2016;7(51):85472-85482
- [20] Kang J, Ding Y, Li B, Liu H, Yang X, Chen M. TRPA1 mediated aggravation of allergic contact dermatitis induced by DINP and regulated by NF- κ B activation. *Sci Rep*. 2017;7:43586.
- [21] Lee H, Bae HC, Kim J, Jeong SH, Ryu WI, Son SW. Chloroform upregulates early growth response-1-dependent thymic stromal lymphopoietin expression via the JNK and ERK pathways in human keratinocytes. *Int J Dermatol*. 2015;54(12):e521-6.
- [22] Koike E, Yanagisawa R, Takano H. Brominated flame retardants, hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A, affect proinflammatory protein expression in human bronchial epithelial cells via disruption of intracellular signaling. *Toxicol In Vitro*. 2016;32:212-9.
- [23] Jude J, Koziol-White C, Scala J, Yoo E, Jester W, Maute C, Dalton P, Panettieri R Jr. Formaldehyde Induces Rho-Associated Kinase Activity to Evoke Airway Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(4):542-553.
- [24] Ryu MH, Jha A, Ojo OO, Mahood TH, Basu S, Detillieux KA, Nikoobakht N, Wong CS, Loewen M, Becker AB, Halayko AJ. Chronic exposure to perfluorinated compounds: Impact on airway hyperresponsiveness and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(10):L765-74.
- [25] Devos FC, Pollaris L, Van Den Broucke S, Seys S, Goossens A, Nemery B, Hoet PH, Vanoirbeek JA. Methylisothiazolinone: dermal and respiratory immune responses in mice. *Toxicol Lett*. 2015;235(3):179-88.
- [26] Nishino R, Fukuyama T, Watanabe Y, Kurosawa Y, Koasaka T, Harada T. Detection of respiratory allergies caused by environmental chemical allergen via measures of hyper-activation and degranulation of mast cells in lungs of NC/Nga mice. *J Immunotoxicol*. 2016;13(5):676-85.
- [27] Wisnewski AV, Liu J, Colangelo CM. Glutathione reaction products with a chemical allergen, methylene-diphenyl diisocyanate, stimulate alternative macrophage activation and eosinophilic airway inflammation. *Chem Res*

- Toxicol. 2015;28(4):729-37.
- [28] Haenen S, Vanoirbeek JA, De Vooght V, Schoofs L, Nemery B, Clynen E, Hoet PH. Proteomic Alterations in B Lymphocytes of Sensitized Mice in a Model of Chemical-Induced Asthma. PLoS One. 2015 ;10(9):e0138791.
- [29] Broström JM, Ye ZW, Axmon A, Littorin M, Tinnerberg H, Lindh CH, Zheng H, Ghalali A, Stenius U, Jönsson BA, Högberg J. Toluene diisocyanate: Induction of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis and its association with airways symptoms. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;287(3):222-31.
- [30] Devos FC, Boonen B, Alpizar YA, Maes T, Hox V, Seys S, Pollaris L, Liston A, Nemery B, Talavera K, Hoet PH, Vanoirbeek JA. Neuro-immune interactions in chemical-induced airway hyperreactivity. Eur Respir J. 2016;48(2):380-92.
- [31] Long CM, Marshall NB, Lukomska E, Kashon ML, Meade BJ, Shane H, Anderson SE. A Role for Regulatory T Cells in a Murine Model of Epicutaneous Toluene Diisocyanate Sensitization. Toxicol Sci. 2016;152(1):85-98.
- [32] Pollaris L, Devos F, De Vooght V, Seys S, Nemery B, Hoet PH, Vanoirbeek JA. Toluene diisocyanate and methylene diphenyl diisocyanate: asthmatic response and cross-reactivity in a mouse model. Arch Toxicol. 2015

表 1-1 化学物質の曝露影響に関するヒトを対象とした研究（邦文）

出版年	著者	対象	対象とした疾患	アレルゲン	化学物質
2012	水城	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2008	小川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	ホルムアルデヒド
2008	井上ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2007	池田ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2005	富川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2005	川内ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2004	子安ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2004	吉野ら	ヒト	シックスクール症候群	-	-
2000	山川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	ホルムアルデヒド

表 1-2 化学物質の曝露影響に関するヒトを対象とした研究（英文）

出版年	著者	対象	対象とした疾患	アレルゲン	化学物質
2017	Hoppin et al.	ヒト	アレルギー性喘鳴・非アレルギー性喘鳴	-	(pesticide)
2016	Beamer	ヒト	呼吸器疾患	-	ヒ素
2016	Timmerman et al.	ヒト	接触性皮膚炎・喘鳴	-	(occupational environmental factors)
2016	Gündüz et al.	ヒト	接触性皮膚炎	nickel sulphate, potassium dichromate	nickel sulphate, potassium dichromate
2016	Buttazzo et al.	ヒト	接触性皮膚炎	ゴムの加硫促進剤	ゴムの加硫促進剤
2016	Mendes et al.	ヒト	アレルギー性鼻炎	-	indoor PM10
2016	Yu et al.	ヒト	アレルギー疾患	-	(home renovation)
2016	Buttazzo et al.	ヒト	接触性皮膚炎	carbamates, thiurams	carbamates, thiurams
2016	Takaoka et al.	ヒト	シックビルディング症候群、アトピー	-	(indoor environmental factors)
2016	Meng et al.	ヒト	気管支喘息	-	p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene
2015	Wang et al.	ヒト	気管支喘息	-	bisphenol A
2015	Wang et al.	ヒト	気管支喘息	-	phthalate
2015	Tsuji	ヒト	アレルギー疾患	牛乳、卵	poly chlorinated biphenyl
2015	Carreiro-Martins	ヒト	気管支喘息、喘鳴性疾患	-	volatile organic compounds
2015	Broström et al.	ヒト	呼吸器疾患(気管支喘息)	-	toluene diisocyanate
2014	Bekö et al.	ヒト	気管支喘息、鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎	室内・室外アレルゲン 食物アレルゲン	phthalate
2014	Hahm et al.	ヒト	鼻炎	-	(indoor environmental factors)
2014	Callesen et al.	ヒト	気管支喘息、鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎	-	mono-ethyl phthalate
2014	Spanier et al.	ヒト	気管支喘息	吸入アレルゲン 食物アレルゲン	triclosan, paraben
2014	Perečinský et al.	ヒト	鼻炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Jeong et al.	ヒト	気管支喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎	-	(indoor environmental factors)
2014	Chae et al.	ヒト	気管支喘息、喘鳴性疾患	吸入アレルゲン	(indoor environmental factors)
2014	Lipińska-Ojrzanowska et al.	ヒト	気管支喘息	-	(occupational environmental factors)
2014	Kim et al.	ヒト	過敏性肺臓炎	-	trichloroethylene
2014	Urbanček et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Fathi et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Okada et al.	ヒト	湿疹、喘鳴、アレルギー性鼻炎	-	perfluorooctanoic acid
2013	Bertelsen et al.	ヒト	鼻炎	吸入アレルゲン	triclosan
2013	Shu et al.	ヒト	気管支喘息	-	polyvinylchloride
2012	Takigawa et al.	ヒト	シックビルディング	-	aldehydes, volatile organic compounds
2012	Jia et al.	ヒト	過敏性皮膚炎	-	trichloroethylene
2012	D'Erme et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	dimethyl fumarate
2012	Savage et al.	ヒト	アレルギー疾患	吸入アレルゲン、 食物アレルゲン	triclosan, parabens
2010	Hashemi et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	bleaching powder, hair spray
2010	Grandjean et al.	ヒト	気管支喘息、アトピー性皮膚炎	-	polychlorinated biphenyls, methylmercury
2010	Helmig et al.	ヒト	繊維化、炎症を伴う肺疾患	-	asbestos, silica, organic dust, chemical irritating particle
2008	Ikeda et al.	ヒト	シックハウス症候群	-	formaldehyde, volatile organic compounds

表2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2017	Kang et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	diisononyl phthalate
2016	Long et al.	BALB/c mouse	アレルギー疾患	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2016	Devos et al.	CHO cells, mice	気管支喘息	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2016	Jude et al.	human airway smooth muscle cell	呼吸器疾患	-	formaldehyde
2016	Nishino et al.	mouse	アレルギー性呼吸器疾患	trimelitic anhydride	trimelitic anhydride
2016	Kang et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	diisononyl phthalate
2016	Mahemuti et al.	human fetal lung fibroblasts	気管支喘息	-	bisphenol A
2016	He et al.	mouse	気管支喘息	OVA	bisphenol A
2015	Marshall et al.	mice, human epidermis tissues	アレルギー疾患(皮膚)	OVA	triclosan
2015	Lee et al.	human keratinocytes	アトピー性皮膚炎	-	chloroform
2015	Anderson et al.	mouse	皮膚炎	-	triclosan
2015	Koike et al.	human airway epithelial cells	呼吸器疾患(気管支喘息)	-	hexabromocyclododecane, tetrabromobisphenol A
2015	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	benzalkonium chloride (BZK), povidone-iodine (PVP-I), ethanol (Et-OH), chlorhexidine gluconate (CHG)

表2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（続き）

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2015	Bae et al.	normal human keratinocytes	接触性皮膚炎	-	5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one/2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI/MI)、2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)、4-phenylenediamine, cobalt Chloride、2-mercaptobenzothiazole、citraI、hexyl cinnamic alcohol (HCA)、cinnamic alcohol、imidazolidinyl urea、nickel chloride、avobenzene、formaldehyde、urushiol
2015	Devos et al.	mice	アレルギー疾患	methylisothiazolinone	methylisothiazolinone
2015	Wisnewski et al.	mice	気管支喘息	methylene-diphenyl diisocyanate	methylene-diphenyl diisocyanate
2015	Haenen et al.	mice	気管支喘息	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2015	Pollaris et al.	mice	気管支喘息	toluene diisocyanate methylene diphenyl diisocyanate	toluene diisocyanate、methylene diphenyl diisocyanate
2015	Broström et al.	human airway epithelial cells	気管支喘息	-	toluene diisocyanate
2014	Ryu et al.	mice	気管支喘息	OVA	perfluorooctanic acid
2014	Maiellaro et al.	rat	気管支喘息	OVA	formaldehyde
2014	Nayak et al.	mouse	アレルギー疾患	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2014	Li et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate

表2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究(続き)

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2014	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	di-(2-ethylhexyl), diisononyl phthalates
2013	Yamashita et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	OVA/PICL	fatty acid
2013	Anderson et al.	mouse	接触性皮膚炎	-	toluene 2,4-diisocyanate
2013	Anderson et al.	mouse	-	-	dimethyl carbonate
2013	Anderson et al.	mouse	気管支喘息	OVA	triclosan
2013	Givi et al.	mouse bone-marrow-derived mast cells	COPD	-	cigarette smoke medium
2013	Koike et al.	mouse splenocytes, bone marrow-derived dendritic cells	アレルギー疾患	—	pentabromodiphenyl ether mixture、 octabromodiphenyl ether mixture、 decabromodiphenyl ether mixture、 hexabromocyclododecane, tetrabromobisphenol A organic chemical components of diesel exhaust particles
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	alkylphenols 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol、 4-tert-butylphenol
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	alkylphenols 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol、 4-tert-butylphenol
2012	Franko et al.	mouse	気管支喘息	-	furfuryl alcohol
2012	Guo et al.	mouse	気管支喘息	OVA	di-(2-ethylhexyl) phthalate
2012	Ito et al.	mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells	—	—	di-(2-ethylhexyl) phthalate、mono-(2-ethylhexyl) phthalate
2012	Jia et al.	human keratinocyte cell line (HaCaT).	皮膚炎	-	trichloroethylene とその代謝物
2012	Kawano et al.	mouse	気管支喘息	Df	acetaldehyde
2012	Kennedy et al.	rat cell line derived from basophilic leukemia cells (RBL-2H3)	-	?	4-tert-octylphenol

表2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究(続き)

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2012	Nakajima et al.	mouse	気管支喘息	OVA	bisphenol A
2012	Palmer et al.	rat basophilic leukemia mast cells (RBL-2H3)	アレルギー性皮膚炎	DNP-BSA	triclosan
2012	Satou et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	xylene
2012	Sibilano et al.	mouse and human mast cells	-	-	6-formylindolo[3,2-b]carbazole
2012	Wagner et al.	rat	気管支喘息	OVA	ambient, concentrated PM2.5
2012	Yoshida et al.	pregnant mouse	気管支喘息	OVA	urban particulate matter
2011	Samuelsson et al.	mouse	皮膚炎	-	diphenylthiourea
2010	Antonios et al.	human dendritic cells	接触性皮膚炎	-	nickel sulfate
2010	Bleck et al.	human bronchial epithelial cells-myeloid dendritic cell	気管支喘息	-	diesel exhaust particles
2010	Hung et al.	dendritic cells (mDCs) from five subjects	-	-	nonylphenol, 4-octylphenol
2010	Inoue K et al.	mouse, bone marrow-derived dendritic cells	気管支喘息	OVA	single-walled nanotubes
2010	Kobayashi et al.	mouse	-	OVA	trichloroethylene
2010	Koike et al.	mouse, bone-marrow-derived dendritic cells, splenocytes	アトピー性皮膚炎	Dp	diisonoyl phthalate
2010	Larson et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate
2010	Smelter et al.	human airway smooth muscle	呼吸器疾患(気道収縮)	-	cigarette smoke extract
2010	Stefaniak et al.	mouse peritoneal monocytesartificial, lung surfactant	接触性皮膚炎、呼吸器疾患	-	tungsten, tungsten carbide, cobalt, tungsten carbide and cobalt powders, spray dryer, post-sintered chamfer grinder powders

表2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（続き）

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2009	Hirasawa et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	12- <i>O</i> -Tetradecanoylphorbol 13-acetate
2009	Inoue K et al.	mouse、bone marrow-derived dendritic cells	気管支喘息	OVA	multi-walled nanotubes
2009	Koike et al.	mouse splenocytes、bone marrow-derived dendritic cells	アレルギー疾患	—	di-(2-ethylhexyl) phthalate
2009	Shigeno et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate
2009	Zhang et al.	rat	気管支喘息	-	trimellitic anhydride aerosol

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

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)
最終研究報告書
「匂いが安静時脳活動に及ぼす影響に関する研究」

研究分担者 松田 哲也 玉川大学脳科学研究所 教授

シックハウス症候群 (sick house syndrome: SHS) の発生原因としては、化学的要因、生物学的要因、物理的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されているが、その要因の1つとして匂いの影響も考えられる。これまで、匂いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂いが持続的に脳にどのような影響をあたるかという観点からの研究はなかった。そこで、心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、SHSの要因を探る予備的な検討をおこなった。

被験者に9種類のアロマオイルに対する好み(好き-嫌い)をVASで評価してもらい、その中で、最も評価の高いものを好きな匂い、最も評価が低いものを嫌いな匂いとした。課題条件は、匂い刺激なし条件(コントロール)、好きな匂い条件(快条件)、嫌いな匂い条件(不快条件)の3条件とした。

デフォルトモードネットワークの比較では、不快条件とコントロール条件を比較し、不快条件により強く活動している領域を求めたところ、前頭前野背外側部の活動が認められた。さらに、コントロール条件で不快条件と比較しより強く活動している領域を求めたところMPFCの活動が認められた。

さらに、コネクトーム解析を行ったところ、快な匂いを嗅いでいるときは、**FFG-Putamen-thalamus**のネットワークを中心に多領域とのネットワークが認められたが、不快な匂いを嗅いでいる時は、快な匂いと比べてネットワークの数が少なくなり、内側前頭葉-大脳基底核の強いネットワークが認められた。

また、匂いに対する注意機能の影響については、匂いに対する注意が逸らされた状態では、不快な匂いに対する自覚的感覚は、快な匂いに対する自覚的感覚よりも低下する検討が認められた。ただし評価値の個人差が大きいため優位差は認められなかった。

これらの結果から、匂いが安静時脳活動に対し持続的に影響を与えていることが明らかになった。また、快、不快の匂いの違いにより脳活動も変化することから、これらの違いについてより詳細な検討が必要であると思われる。さらに、注意により自覚的な匂いへの自覚的評価も変化することが明らかとなり、特に不快な匂いに対してより感じにくくなっていた。これについては、自覚的に感じにくくなっているものの、無自覚的に影響を受けている可能性があるため、その影響についても今後検討する必要があると思われる。

A . 研究目的

シックハウス症候群 (sick house syndrome: SHS) の発生原因としては、化学的要因、生物学的要因、物理的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されているが明らかになっていない。要因の1つとして、匂いの影響も考えらえる。特に匂いは、心地よい香りであればアロマセラピーなどに用いられるように心を落ち着かせる作用がある一方、不快な香りの場合、心的に負担を与える可能性がある。これまで、匂いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂いが持続的に脳にどのような影響をあたるかという観点からの研究はなかった。そこで、心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、SHS の要因を探る予備的な検討をおこなった。

さらに、匂いに対する自覚的感覚は注意を払っている時と払っていない時で変わると報告されている。ただ、注意の種類により自覚的な感覚が変わると予想されるが、それについてはあまり明らかな報告はされていない。そこで、好きな音楽を聞いていて匂いに対する注意が逸らされた状態と逸らされていない状態で、心地よい匂いと不快な匂いに対する自覚的感覚がどのように変化するかについて調べた。

B . 研究方法

a) 対象者について

被験者は健康大学生 19 名で、平均年齢 20.8 ± 1.25 歳(男性 9 人: 20.56 ± 1.13 歳、女性 10 人: 21.1 ± 1.37 歳)であった。尚、

被験者には、口頭ならびに書面において実験の内容等を説明し、書面で同意のとれた方を被験者とした。

b) 実験方法

匂い刺激として、市販のアロマオイル 9 種類 (Fresh Mint, Tropical Tuberosse, Peach Mango, Zakuro, Tea Tree, Rain Forest, Marjoram, Lavender Silk, Jolly Orange) を使用した。プレレーティングとして、各被験者は 9 種類のアロマオイルに対する好み(好き-嫌い)を VAS で評価した。その中で、最も評価の高いものを好きな匂い、最も評価が低いものを嫌いな匂いとした。課題条件は、匂い刺激なし条件 (コントロール)、好きな匂い条件 (快条件)、嫌いな匂い条件 (不快条件) の 3 条件とした。被験者は、MRI の中で安静、開眼の状態で見つめていた。MRI の撮像条件は、SIEMENS 社製 MAGNETOM Trio A Tim System 3T を使用し、EPI 法により TR2500ms、TE30msec、Slice 枚数 42 枚、FA90 度、 $3\text{mm} \times 3\text{mm} \times 3\text{mm}$ のボクセル、Ascending で撮像を行った。撮像時間は 6 分とした。

c) 解析

< 安静時脳活動 (デフォルトモードネットワーク解析) >

解析は、SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging) を用いて行った。各被験者の条件毎のデータを、統計解析前に、Slice timing による撮像時間補正を行い、その後 realine による体動補正、T1 画像のセグメンテーション後、白質、灰白質のコントラスト補正を行った画像と標準脳と coregistration を行い変換行列を求め、そ

の体動補正後の EPI 画像に適用し標準化を行った。その後、半値幅 8mm の smoothing を行った。その後、EPI 画像の白質部分、脳脊髄液部分の各 volume 毎の平均値を求め、統計解析時の変数とした。

その後、各被験者の課題条件毎に、realign で求められた体動補正データ(6パラメータ)と白質部分、脳脊髄液部分の volume 毎の平均値を regressor として統計検定を行った。F コントラスト uncorrected $p > 0.001$ で VOI の信号を抽出するコントラストを作成した。その後、安静時脳活動として関連する Medial Prefrontal Cortex (MPFC) を VOI として信号を抽出した。MPFC の座標は、 $x = -10, y = 58, z = 2$ (Li et al., 2012, *Frontiers in Psychiatry*) とした。その後 VOI で得られた MPFC データ、体動補正データ、白質部分、脳脊髄液部分の volume 毎の平均値を regressor として統計検定を行った。MPFC データに対応する脳活動を T コントラストで求めた。

グループ解析として、各被験者の課題条件毎に得られた MPFC 関連の脳活動を、One-way ANOVA で解析し、それぞれの条件毎の安静時脳活動とした。それぞれの条件別の脳活動を求める統計値は corrected $p > 0.05$ とした。快条件 > コントロール、不快条件 > コントロール条件を求める統計値は uncorrected $p > 0.001$ とした。

< 安静時脳活動実験 (コネクトーム解析) >

Network Based Statistic 解析は、Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF) を用いた。ROI 定義には、AAL アトラスを用い、166 の領域にパーセレーションを行い、ROI 内の平均時系列信号を

抽出し、166 領域の全対で相関を解析した。

d) 倫理的配慮

本研究内容は、玉川学園心理実験・脳活動計測実験倫理・安全委員会の承認を得た上で実験を行った。

C. 研究結果

< 安静時脳活動 (デフォルトモードネットワーク解析) >

コントロール時の安静時脳活動は、内側前頭葉 (MPFC) に加えて、線条体、後部帯状回 (PCC)、前頭眼窩野、前頭前野背外側部などの脳活動がみられた。一方、快条件では、MPFC に加え、PCC、前頭前野、島皮質などの活動がみられ、不快条件では、MPFC、PCC、上前頭回などの活動がみられた。快条件、不快条件ともにコントロール条件と比較すると、脳活動は低下していた。また、快条件とコントロール条件を比較し、快条件により強く活動している領域を求めたところ、有意な領域は認められなかった。不快条件とコントロール条件を比較し、不快条件により強く活動している領域を求めたところ、前頭前野背外側部の活動が認められた。さらに、コントロール条件で不快条件と比較しより強く活動している領域を求めたところ MPFC の活動が認められた。

< 安静時脳活動実験 (コネクトーム解析) >

快な匂い、不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を **Network Based Statistic** 解析を用いて、コネクトーム解析を行ったところ、快な匂いを嗅いでいるときは、**FFG-Putamen-thalamus** のネットワーク

を中心に多領域との強い相関を示すネットワークが認められたが、不快な匂いを嗅いでいる時は、快な匂いと比べてネットワークの数が少なくなり、内側前頭葉-大脳基底核の強いネットワークが認められた。

< 注意制御実験 >

心地よい匂いを嗅いでいる時は、音楽刺激なし条件とあり条件の間に大きな差は見られなかった。一方、嫌いな匂いを嗅いでいる時は、音刺激なし条件と比較しあり条件では、不快度が低下する傾向がみられた。しかしながら、個人差が非常に大きく、被験者数が限られていることから優位差は認められなかった。ただ、この個人差については、注意の影響を受けやすい人と受けにくい人がいる可能性があるため、2群に分類できる方法についても検討が必要であると考えられた。

D . 考察

好きな匂いと嫌いな匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を fMRI により計測した。

快条件でコントロールと比較してより強く働く領域を調べたところ、統計的に有意な領域はでてこなかった。一方、不快条件でコントロールと比較してより強く働く領域を調べたところ、前頭前野が有意な領域としてでてきた。これは、前頭前野が不快な匂いに対して脳活動を持続的に抑制している可能性が考えられる。さらに、不快条件と比較しコントロールで MPFC の活動が強くなっていることから、前頭前野が MPFC の脳活動を抑制している可能性もある。今回の解析では、快条件ではコントロール条

件と比較して、安静時脳活動に有意な差を認めないが、不快条件では変化がみられた。

Network Based Statistic 解析を用いて、コネクトーム解析を行った。その結果、快な匂いを嗅いでいるときは、FFG-Putamen-thalamus のネットワークを中心に多領域とのネットワークが認められたが、不快な匂いを嗅いでいる時は、快な匂いと比べてネットワークの数が少なくなり、内側前頭葉-大脳基底核の強いネットワークが認められた。

また、匂いに対する注意が逸らされた状態では、不快な匂いに対する自覚的感覚は、快な匂いに対する自覚的感覚よりも低下が認められた。

E . 結論

これらの結果から、匂いが安静時脳活動に対し持続的に影響を与えていることが明らかになった。また、快、不快の匂いの違いにより脳活動も変化することから、これらの違いについてより詳細な検討が必要であると思われる。さらに、注意により自覚的な匂いへの自覚的評価も変化することが明らかとなり、特に不快な匂いに対してより感じにくくなっていた。これについては、自覚的に感じにくくなっているものの、無自覚的に影響を受けている可能性があるため、その影響についても今後検討する必要があると思われる

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (査読付き論文)

- **Okada R, Nakagawa J, Takahashi M, Kanaka N, Fukamauchi F, Watanabe K, Namatame M, Matsuda T. The deaf phonological representations in visually presented verbal memory tasks. *Neurosci. Res.* 2015 Accepted.**
- **Ito T, Matsuda T, Shimojo S. Functional Connectivity of the Striatum in Experts of Stenography. *Brain and Behavior.* 2015 Accepted.**
- **Takahashi H, Matsuda T. A critical evaluation of current social neuroscience knowledge and new directions in understanding social behavior. *Neurosci. Res.* 2015 Accepted.**
- **Kanero J, Imai M, Okuda J, Okada H, Matsuda T. How sound symbolism is processed in the Brain: A study on Japanese Mimetic words. *PLoS ONE.* 2014, 9(5), e97905.**
- **Kameda T, Inukai K, Higuchi S, Ogawa A, Kim H, Matsuda T, Sakagami M. Rawlsian maximin rule operates as a common cognitive anchor in distributive justice and risky decisions. *PNAS* 2016 113(42):11817-11822. doi: 10.1073/pnas.1602641113**

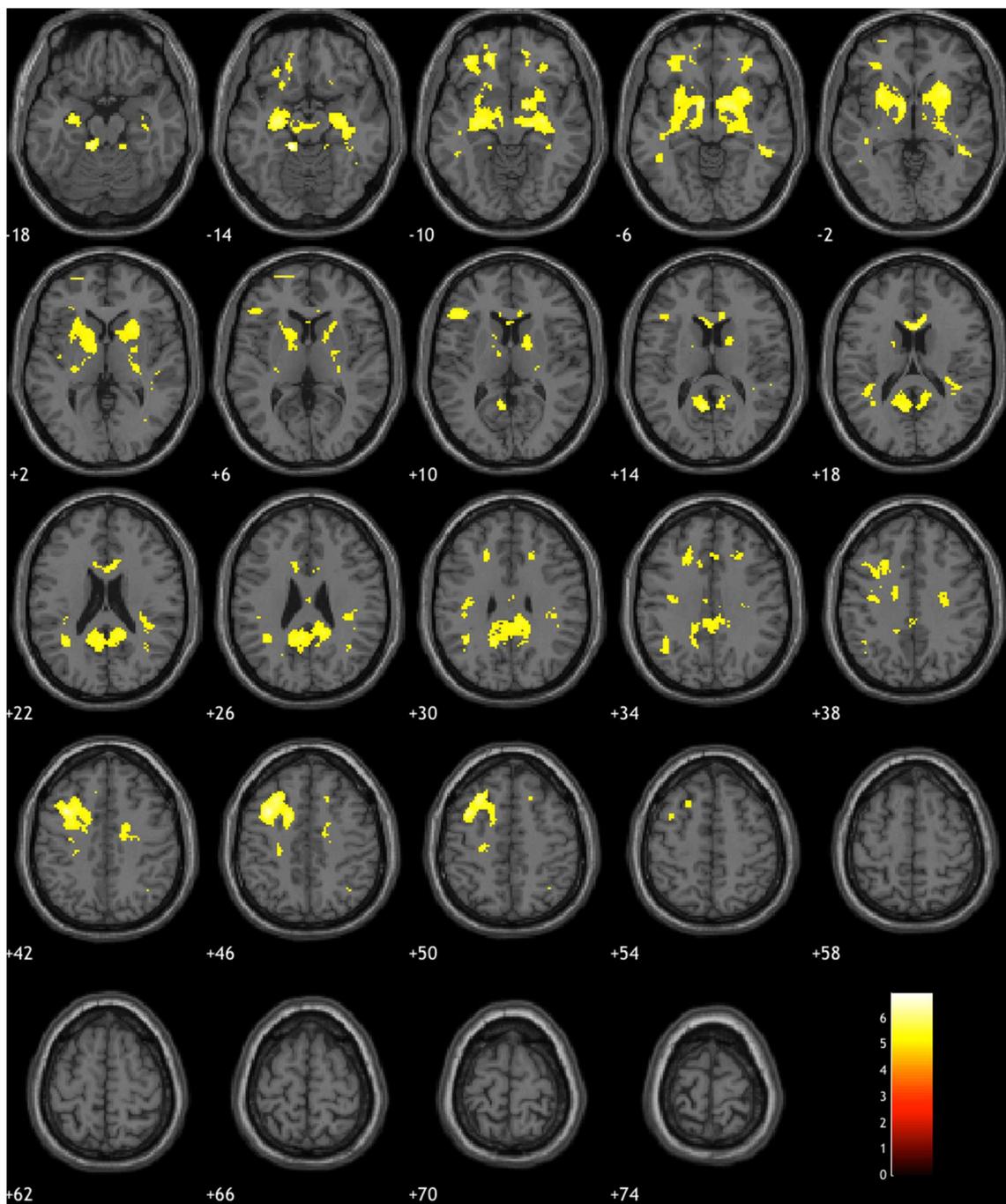


Fig1. 安静時脳活動 (コントロール) corrected $p > 0.05$

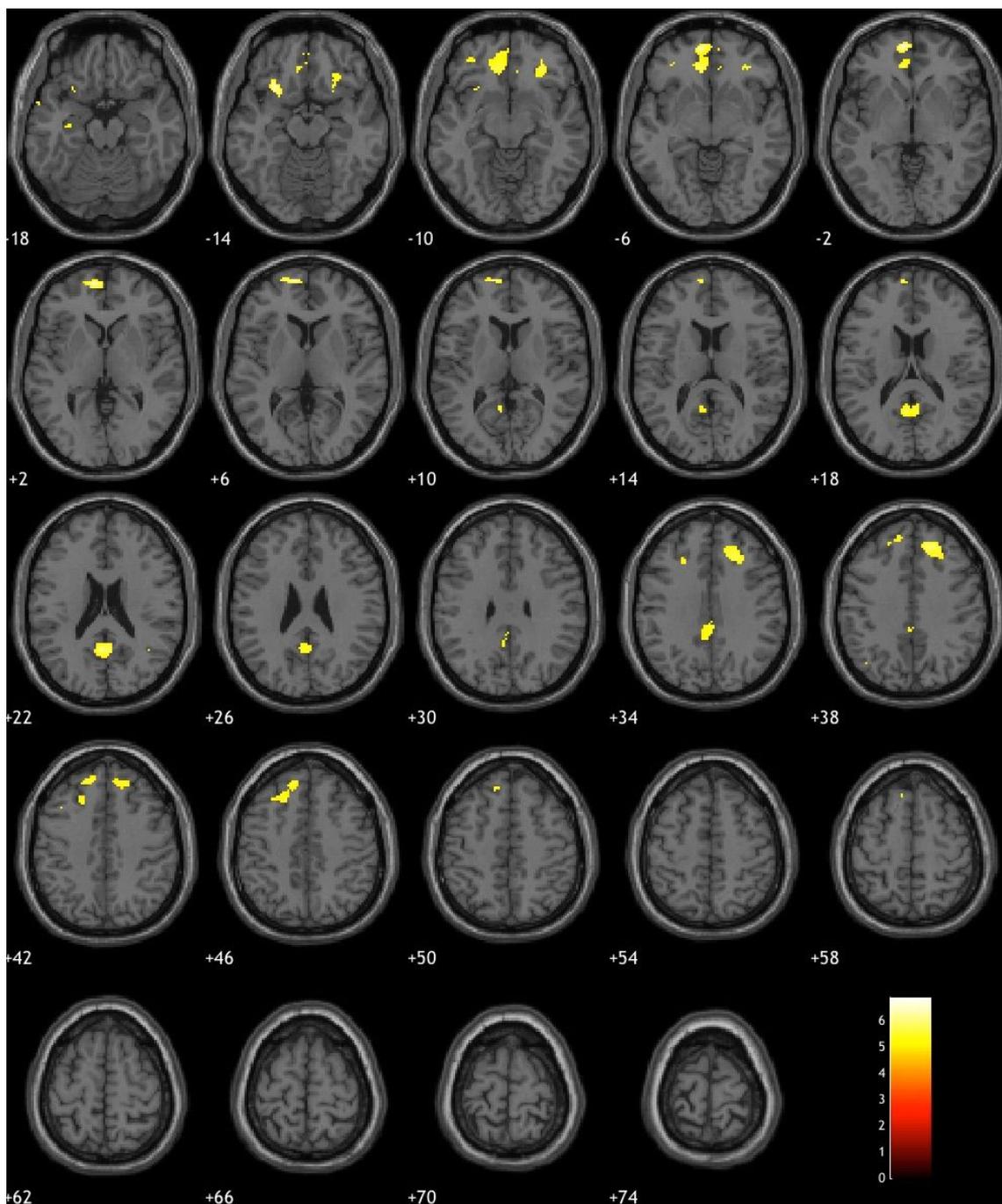


Fig2. 安静時脳活動（快条件）corrected $p > 0.05$

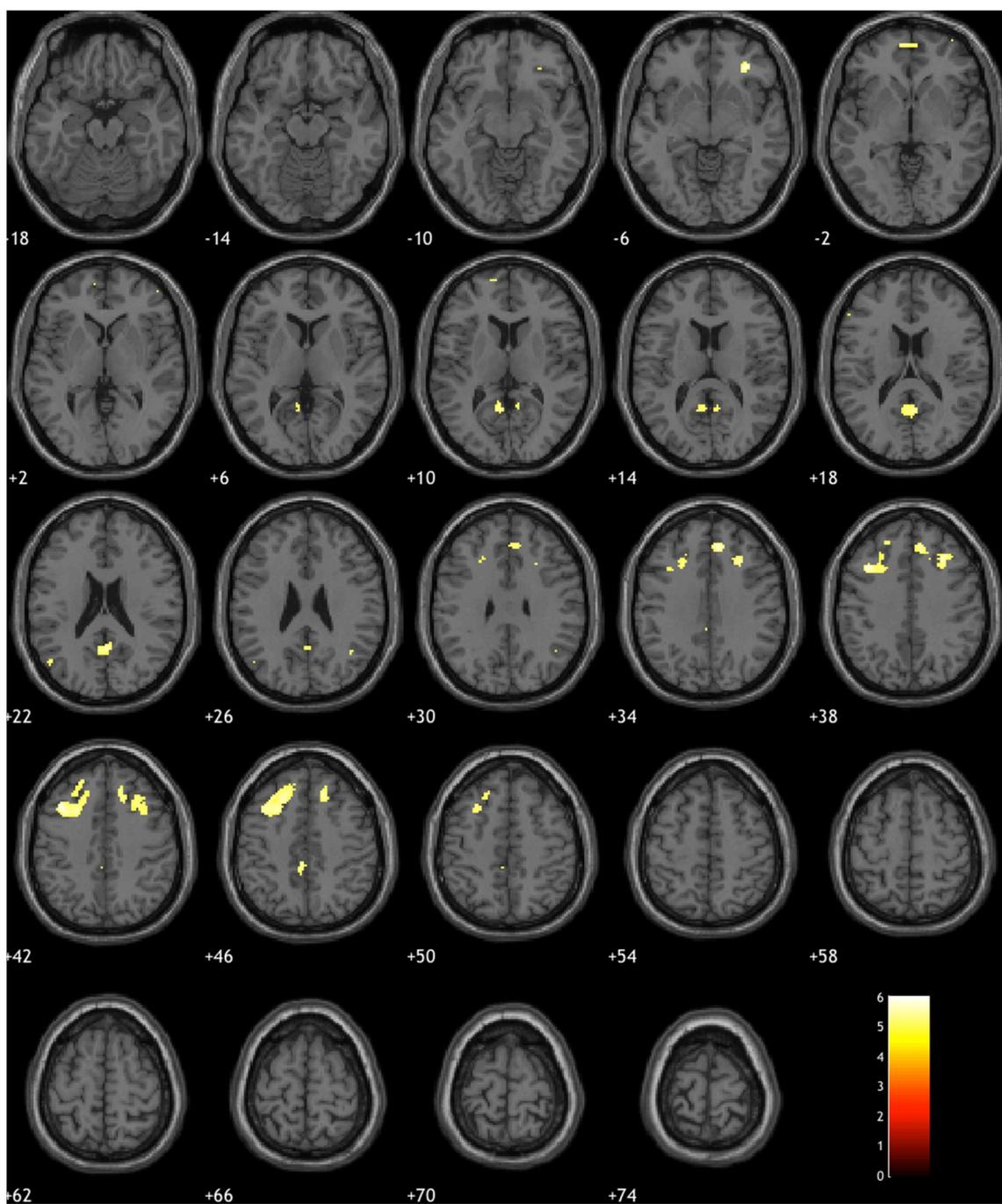


Fig3. 安静時脳活動（不快条件） corrected $p > 0.05$

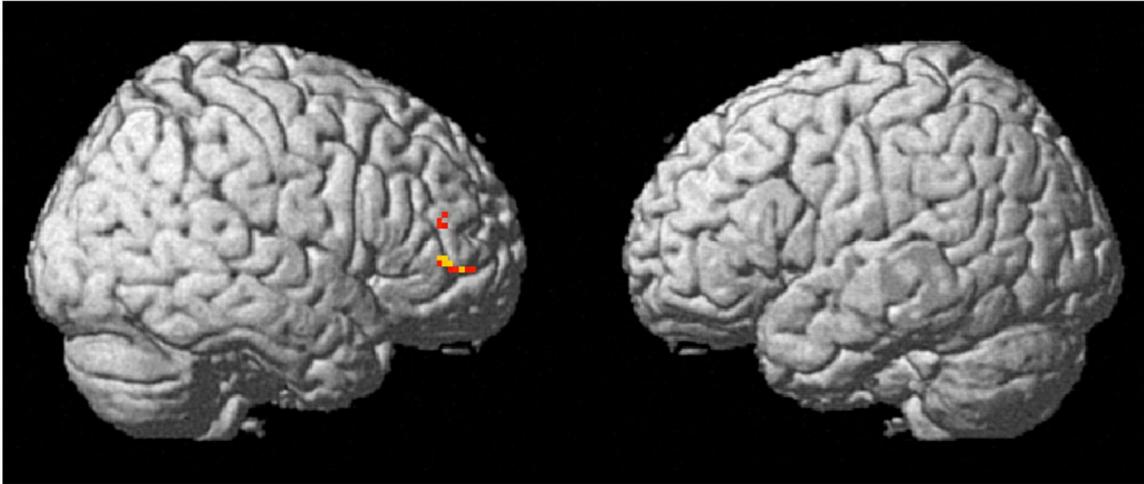


Fig4. 安静時脳活動（不快条件 > コントロール） uncorrected $p > 0.005$

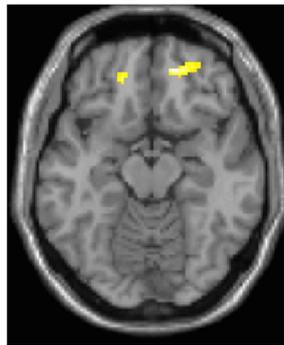


Fig5. 安静時脳活動（コントロール > 不快条件） uncorrected $p > 0.005$

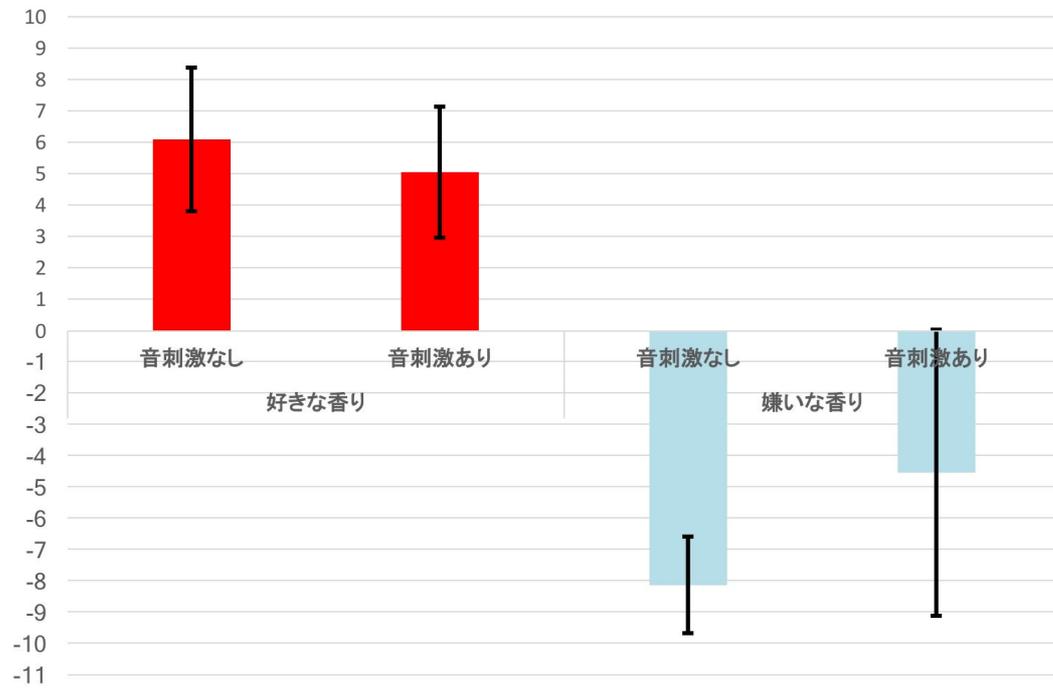


Fig8. 匂いの自覚的感覚に対する注意の影響

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）
シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究 分担研究報告書

拡散サンプラーを用いた室内環境の実態調査

研究分担者 榎田 尚樹 国立保健医療科学院
研究協力者 内山 茂久 国立保健医療科学院
稲葉 洋平 国立保健医療科学院
田中 礼子 横浜市衛生研究所、国立保健医療科学院（研究課程）

研究要旨

目的：厚生労働省においては、平成9年にホルムアルデヒドの室内濃度指針値を設定したのをはじめ、平成14年1月まで「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の物質について指針値を設定している。平成24年より検討会を再開し新たな知見に基づいて、指針値の改訂及び新しい対象物質の検討が進められてきている。

我々は各種の拡散サンプラーを開発し、過去に全国の一般住宅の実態調査を実施した。そこで、本研究では、上記実態調査における濃度分布について改めて評価した。

方法：空気環境中化学物質濃度の夏季および冬季における実態を4種の拡散サンプラーを用いて調査した結果について濃度分布を評価した。合わせて横浜市内の公共建築物18施設および横浜市周辺区域の一般住宅77戸における屋内・屋外での空気環境中化学物質濃度の夏季および冬季における実態調査を行った。

結果：室内化学物質濃度として高値を示したのは、これまでに報告されているように、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、トルエン、リモネンなどであった。さらにこれまでほとんど評価されてこなかった、酢酸、蟻酸などの酸性ガスの濃度が高いことが確認された。濃度分布から、生活様式に左右されると考えられる、パラジクロロベンゼン、 α -ピネンなどにおいて一部の家屋で極端に高値を示す例が確認された。また公共建築物と一般住宅との比較を行ったところ、公共建築物における化学物質の屋内濃度の総和は夏季、冬季とも一般住宅より低い値を示していた。一方、個人の日化学物質曝露量では、自宅での曝露寄与が最も大きいことがわかった。

まとめ：指針値の設置等により室内空気質は改善傾向にあるが新たな化学物質の課題や、従来あまり検討されてこなかった化学物質において、使用化学物質の変化、生活様式の変化等により、一定の比率で高濃度曝露があり、今後の継続したモニタリング評価が必要である。また一般住宅に比し、建築物における衛生的環境の確保に関する法律（ビル管法）による規制を受ける建築物における空気質の方が良好であることが確認された。

A. 研究目的

厚生労働省においては、平成9年にホルムアルデヒドの室内濃度指針値を設定したのをはじめ、平成14年1月までのべ9回の「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の物質について指針値を設定している（表1）。

その後、

- 1 平成14年1月に指針値が検討されて以降、約15年経過したこと、
- 2 指針値を定めた化学物質以外の代替物質による問題等が新たに指摘されていること、
- 3 シックハウス問題を検討する際に、新たな概念として、VOCの他、SVOCの概念がでて

きたこと、

- 4 細菌由来のVOC類等が検出され、これらも要因となっているなど新たな視点での指摘もあること、
- 5 WHOの空気質基準の改廃の動向と整合を図る必要があること、

以上から、各種の最新の知見に基づき、室内濃度指針値の設定等、今後の対策の検討を行うために平成24年秋から検討会が再開され指針値の改訂及び新しい対象物質の検討が進められてきている。見直し案として表2の対象物質に関して検討が進められてきているところである。

我々は住宅様式の変遷もある中で、室内空気質

の実態がどのような状況であるのかについて、平成23～25年度厚生労働科学研究費「シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内環境の実態調査と改善対策に関する研究」により、拡散サンプラーを用いて全国602戸の一般住宅について実態調査を行った。本研究では、これらの成果を再検討し、室内環境中の化学物質濃度の実態について厚生労働省による室内濃度指針値等と比較検討した。

B. 研究方法

B.1. 調査期間および調査対象施設

平成23～25年度厚生労働科学研究費「シックハ

境の実態調査と改善対策に関する研究」により、拡散サンプラーを用いて同一家屋の夏季および冬季に全国602戸の一般住宅について実態調査を行った。

B.2. 調査方法

測定箇所に4種類の拡散サンプラー(DSD-BPE/DNPH^{1,2)}, DSD-TEA, DSD-NH₃³⁾, VOC-SD)を設置して24時間の測定を行い、計55物質の空気環境中化学物質濃度の測定を行った。分析は文献¹⁻⁴⁾に従って行った。

上記の結果について、代表的な物質について夏季および冬季の濃度分布を正規確率紙にプロット

表1 現行の室内濃度指針値

揮発性有機化合物	室内濃度指針値	根拠となった毒性指標	設定日
ホルムアルデヒド	100 μg/m ³	ヒト吸入暴露における鼻咽頭粘膜への刺激	1997.6.13
トルエン	260 μg/m ³	ヒト吸入暴露における神経行動機能及び生殖発生への影響	2000.6.26
キシレン	870 μg/m ³	妊娠ラット吸入暴露における出生児の中枢神経系発達への影響	2000.6.26
パラジクロロベンゼン	240 μg/m ³	ビーグル犬経口暴露における肝臓及び腎臓等への影響	2000.6.26
エチルベンゼン	3800 μg/m ³	マウス及びラット吸入暴露における肝臓及び腎臓への影響	2000.12.15
スチレン	220 μg/m ³	ラット吸入暴露における脳や肝臓への影響	2000.12.15
クロルピリホス	1 μg/m ³	母ラット経口暴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	2000.12.15
小児の場合	0.1 μg/m ³		
フタル酸ジ-n-ブチル	220 μg/m ³	母ラット経口暴露における新生児の生殖器の構造異常等の影響	2000.12.15
テトラデカン	330 μg/m ³	C8-C16混合物のラット経口暴露における肝臓への影響	2001.7.5
ダイアジノン	0.29 μg/m ³	ラット吸入暴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	2001.7.5
フェノブカルブ	33 μg/m ³	ラットの経口暴露におけるコリンエステラーゼ活性などへの影響	2002.1.22
アセトアルデヒド	48 μg/m ³	ラットの経気道暴露における鼻腔嗅覚上皮への影響	2002.1.22

し検討した。

表2 室内濃度指針値の改正と新設案

化学物質	室内濃度指針値 (現行)	新指針値
キシレン	870 μg/m ³	200 μg/m ³
エチルベンゼン	3,800 μg/m ³	58 μg/m ³
DBP (フタル酸ジ-n-ブチル)	220 μg/m ³	17 μg/m ³
DEHP (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)	120 μg/m ³	100 μg/m ³
2-エチル-1-ヘキサノール		130 μg/m ³
テキサノール		240 μg/m ³
TXIB (2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート)		100 μg/m ³

ウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内環

表 3 . 全国 602 家屋の夏季及び冬季における屋内外のガス状化学物質濃度 . ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Compound	Winter (n=602)						Summer (n=602)					
	Indoor air			Outdoor air			Indoor air			Outdoor air		
	mean	median	max.	mean	median	max.	mean	median	max.	mean	median	max.
formaldehyde	13	11	58	1.7	1.5	8.5	34	27	220	4.3	3.8	20
acetaldehyde	21	15	230	2.3	2.2	14	19	13	210	3.4	3.1	11
propanal	4.1	2.5	62	0.5	0.4	6.1	7.4	5.3	37	1.2	1.3	3.8
valeraldehyde	0.8	0.6	11	0.4	0.4	4.1	1.9	1.3	35	0.3	0.0	3.3
<i>i</i> -valeraldehyde	0.5	0.0	9.3	0.3	0.0	3.8	0.1	0.0	4.6	0.0	0.0	1.5
hexanal	3.2	2.4	23	0.5	0.1	4.6	7.0	4.2	110	0.4	0.0	7.8
heptanal	0.8	0.8	9.3	0.6	0.8	5.4	0.7	0.0	7.6	0.1	0.0	2.9
octanal	1.0	1.0	7.5	0.7	0.9	9.2	1.6	1.3	13	0.3	0.0	8.0
nonanal	4.3	3.1	33	1.5	1.4	14	12	11	37	5.5	5.5	14
decanal	1.4	1.3	32	1.1	1.3	6.9	3.7	3.5	15	1.0	0.0	8.8
acrolein	0.8	0.5	8.5	0.3	0.3	1.2	0.9	0.8	4.8	0.2	0.0	1.4
crotonaldehyae	0.5	0.4	18	0.3	0.4	2.2	0.2	0.0	18	0.1	0.0	1.6
2-nonenal	0.6	0.1	5.2	0.5	0.0	7.8	0.3	0.0	3.4	0.1	0.0	3.0
benzaldehyde	0.8	0.7	25	0.4	0.1	6.9	1.3	0.9	16	0.1	0.0	2.6
<i>o</i> -tolualdehyde	0.8	0.0	61	0.4	0.0	4.8	0.2	0.0	13	0.1	0.0	2.6
<i>m</i> + <i>p</i> -tolualdehyde	1.0	0.8	120	0.6	0.6	6.9	1.9	1.6	15	1.0	1.0	8.0
2,5-DMBA	0.9	0.9	11	0.9	0.9	7.0	2.6	2.2	19	2.6	2.2	17
acetone	27	14	2500	4.7	4.3	34	22	14	490	4.9	4.2	30
2-butanone	1.3	0.9	23	0.7	0.6	9.0	1.7	1.2	99	0.6	0.6	4.1
hexane	2.8	1.6	160	1.7	0.9	97	3.5	1.6	240	1.5	1.0	72
heptane	3.9	1.1	250	0.1	0.0	9.5	2.0	0.0	68	0.1	0.0	9.3
2,4-dimethylpentane	0.1	0.0	2.9	0.1	0.0	38	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.1
octane	2.8	0.6	110	0.1	0.0	8.1	2.0	0.0	110	0.1	0.0	13
nonane	11	1.2	460	0.9	0.4	42	6.6	0.0	540	0.4	0.0	110
decane	13	2.9	420	2.5	1.4	85	7.8	1.5	320	2.2	0.0	170
undecane	19	5.0	580	5.3	2.2	160	18	8.2	310	2.3	0.0	230
benzene	2.3	1.7	19	1.6	1.3	6.3	1.3	1.0	14	1.0	0.8	10
toluene	9.6	6.8	370	5.5	3.2	150	12	6.4	330	7.0	3.9	94
ethylbenzene	5.3	2.2	710	1.6	1.2	23	4.4	2.3	240	1.5	1.4	13
<i>o</i> -xylene	3.4	1.5	120	1.0	0.8	11	2.6	1.4	77	0.5	0.0	20
<i>m,p</i> -xylene	8.2	3.7	430	2.5	2.3	21	5.8	2.9	180	1.8	1.5	45
1,2,3-trimethylbenzene	1.7	0.5	46	0.4	0.2	8.1	0.9	0.0	31	0.1	0.0	19
1,2,4-trimethylbenzene	6.4	2.0	190	1.6	1.1	29	4.0	1.5	150	0.6	0.0	72
1,3,5-trimethylbenzene	1.9	0.7	49	0.5	0.4	11	1.2	0.0	45	0.2	0.0	20
trichloromethane	0.7	0.4	16	0.2	0.0	6.7	0.7	0.0	16	0.1	0.0	1.5
carbon tetrachloride	0.0	0.0	4.7	0.0	0.0	1.1	0.1	0.0	1.7	0.1	0.0	1.1
dibromochloromethane	0.1	0.0	12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.7	0.0	0.0	1.2
1,2-dichloroethane,	0.0	0.0	9.4	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	11	0.0	0.0	0.6
1,1,1-trichloroethane	0.1	0.0	26	0.0	0.0	2.0	0.2	0.0	40	0.0	0.0	0.5
1,2-dichloropropane	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0
trichloroethylene	0.1	0.0	2.5	0.0	0.0	3.3	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	0.9
tetrachloroethylene	0.4	0.0	45	0.0	0.0	3.3	0.2	0.0	18	0.0	0.0	3.9
<i>p</i> -dichlorobenzene	31	1.4	2100	0.5	0.0	38	120	4.3	13000	3.7	1.1	200
ethyl acetate	5.4	1.2	780	0.5	0.0	29	8.5	0.0	650	0.2	0.0	23
butyl acetate	3.8	1.4	220	0.3	0.0	9.7	6.2	0.0	410	0.2	0.0	16
α -pinene	5.6	1.3	180	0.2	0.0	46	30	3.7	1900	1.2	0.8	17
<i>d</i> -limonene	24	13	440	0.6	0.0	31	17	7.3	260	0.5	0.0	54
ozone	1.7	1.1	27	34	32	160	10	7.2	62	34	33	88
formic acid	54	21	440	13	9.9	92	28	24	240	15	14	51
acetic acid	93	84	330	38	33	150	130	97	840	39	37	100
hydrogen chloride	2.7	0.9	150	2.9	1.0	54	1.9	1.3	150	1.6	1.3	18
nitrogen dioxide	220	56	2000	28	20	380	13	9.7	99	11	9.2	83
sulfur dioxide	2.2	0.7	480	2.4	1.4	42	0.6	0.5	7.2	1.2	0.7	13
ammonia	16	12	350	5.0	3.8	18	37	28	1000	9.9	8.8	36
temperature (°C)	17	18	27	4.7	4.9	21	28	28	35	26	27	31
humidity (%)	48	48	81	59	60	93	63	63	86	74	74	94

C．研究結果と考察

C．1．全国調査結果

平成 23～25 年度厚生労働科学研究費「シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内環境の実態調査と改善対策に関する研究」により、我々が、拡散サンプラーを用いた空気質のモニタリングを全国で実施し、全国 602 戸の住宅における屋内外の各種化学物質濃度を算術平均値、中央値、最大値を算出評価した結果を再掲した（表 3）。なお、測定は夏季と冬季に同一住宅で行い、測定時間はすべて 24 時間である。

オゾンをのぞくほとんどの化学物質で室内の濃度が、屋外の濃度より高く、室内に発生源があることが確認された。室内化学物質濃度として高値を示したのは、これまでに報告されているように、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、トルエン、リモネンなどであった。さらにこれまでほとんど評価されてこなかった、酢酸、蟻酸などの酸性ガスの濃度が高いことが確認された。濃度分布から、生活様式に左右されると考えられる、パラジクロロベンゼン、 α -ピネンなどにおいて一部の家屋で極端に高値を示す例が確認された。代表的な化学物質について、夏季及び冬季の室内空気質濃度の累積度数分布のプロットを図 1 に示す。

多くの物質で 1～5% 程度において高い濃度を示す分布が観察され、発生源として建材や什器の存在だけでなく、生活様式による相違も示唆された。

改正案に基づくと、上記調査における新指針値超過割合は、エチルベンゼンにおいて冬季 0.8%、夏季 0.7% であった。キシレンにおいては冬季 0.5%、夏季 0.3% であった。

そのほか指針値を超過した割合としては、ホルムアルデヒドが夏季に 0.7%、アセトアルデヒドが夏季 4.1%、冬季 6.7%、パラジクロロベンゼンが夏季 6.8%、冬季 2.3%、室内の燃焼器具に由来すると思われる二酸化窒素が冬季 36.1% などであった。

室内環境におけるガス状有害物質は、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド等のカルボニル化合物、ベンゼンやトルエン等の揮発性有機化合物（VOC）、二酸化窒素や二酸化硫黄等の酸性ガス、アンモニアやトリメチルアミン等の塩基性ガスに

大別することができる。これまで、室内空気中のカルボニル化合物や VOC 濃度に関しては多くの報告があるが、酸性ガス、塩基性ガス、オゾンに関してはほとんど無い。しかし、これらの物質の中には、刺激性物質、悪臭物質、喘息を引き起こす物質など直接人体に影響を及ぼす物質ばかりでなく、人体には直接害を及ぼさないが、化学反応により有害物質に変化する物質も室内環境には存在する。例えば、リモネンとオゾンが反応してホルムアルデヒドを生成するという報告もある。また、二酸化窒素が VOC と反応してニトロ化物を生成することも懸念される。したがって、シックハウス等の室内空気質調査では、幅広く化学物質を測定することが望ましい。

最大濃度を示した化学物質としては、パラジクロロベンゼンがあった。パラジクロロベンゼンの発生源は、防虫防臭剤であるが、未だに、わずかではあるがパラジクロロベンゼンを使用した防虫防臭剤の使用住宅の存在がうかがわれ、使用している住宅と全く使用していない住宅が存在したため、非常に幅広い濃度分布を示した。

C．2．横浜市における特定建築物と一般住宅の比較

横浜市の公共建築物と一般住宅の空気環境について比較を行った。建築物ごとに本調査で測定対象とした 55 物質全ての濃度の合計値（総和）を夏季・冬季の屋内・屋外について求め、この平均値を公共建築物と一般住宅で比較した（図 2）。公共建築物における化学物質の屋内濃度の総和の平均値は夏季、冬季とも一般住宅より有意に低い値であった（いずれも $p < 0.01$ ）。また公共建築物 18 施設においては夏季および冬季の屋内・屋外とも調査対象とした化学物質の中では指針値等を超過した物質はなく、室内空気質は良好であると考えられた。本調査対象の公共建築物は全て、建築物における衛生的環境の確保に関する法律による規制に加え、横浜市が独自に定めている横浜市公共建築物シックハウス対策ガイドラインを順守している施設である。これらの規制による室内空気中の化学物質低減化には一定の効果があることが示唆された。一方、一般住宅 77 戸の屋内においては、何らかの物質の濃度が指針値等を超過した

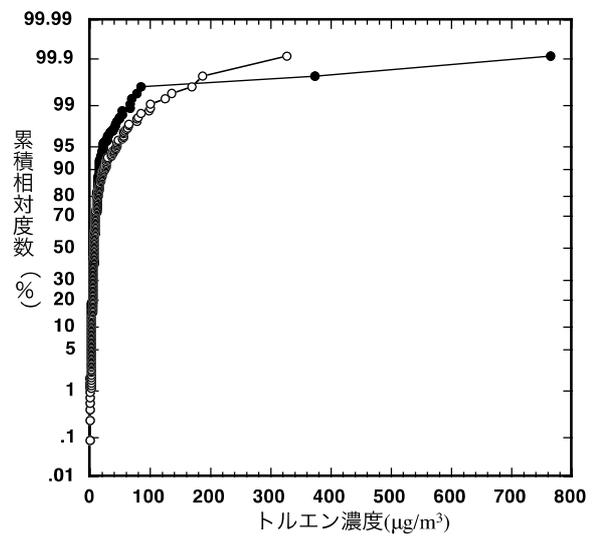
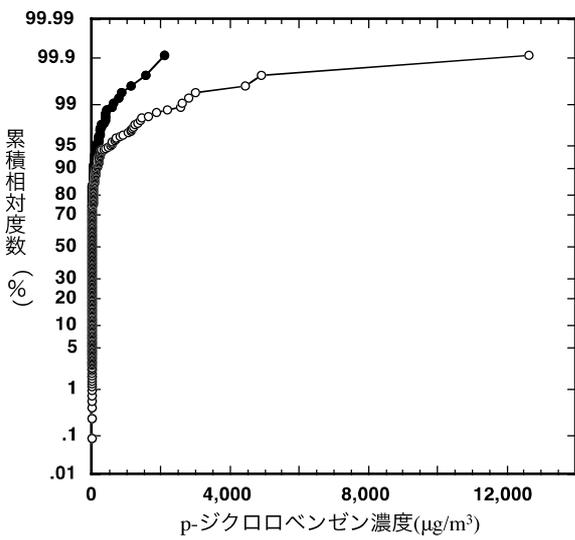
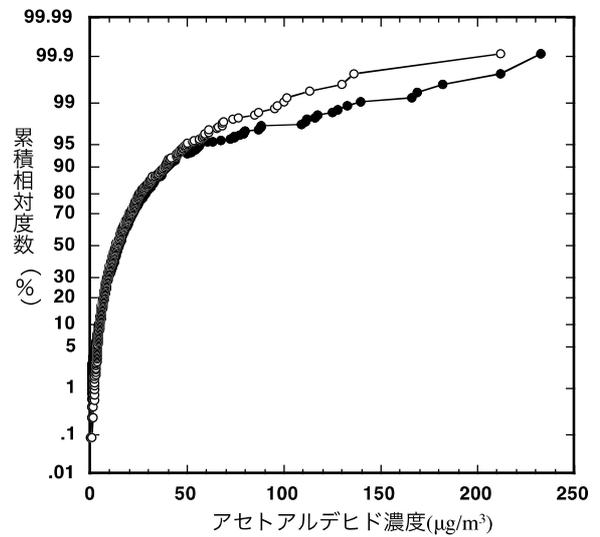
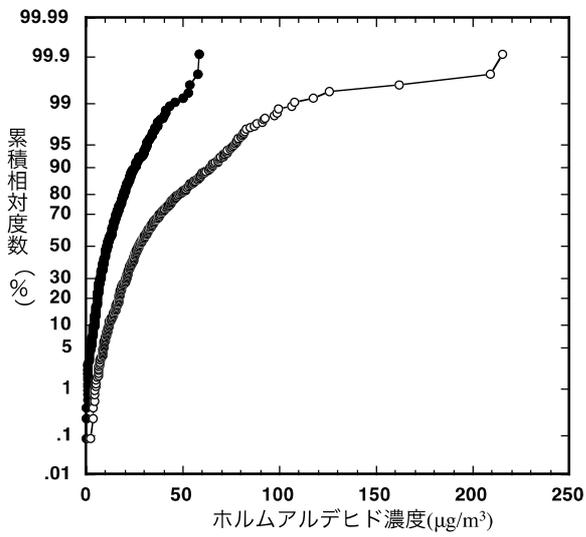
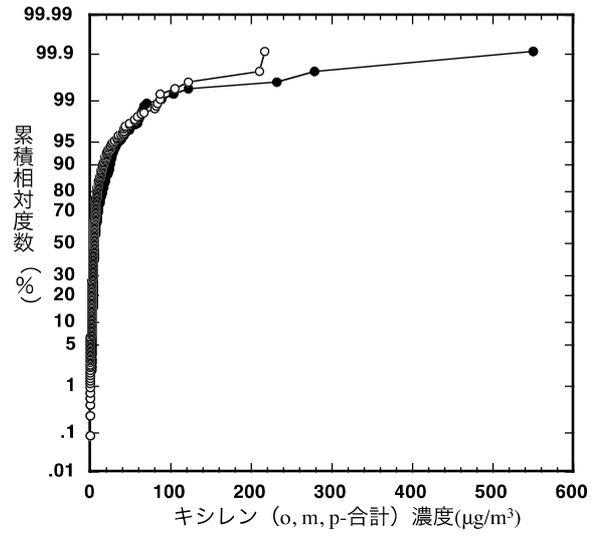
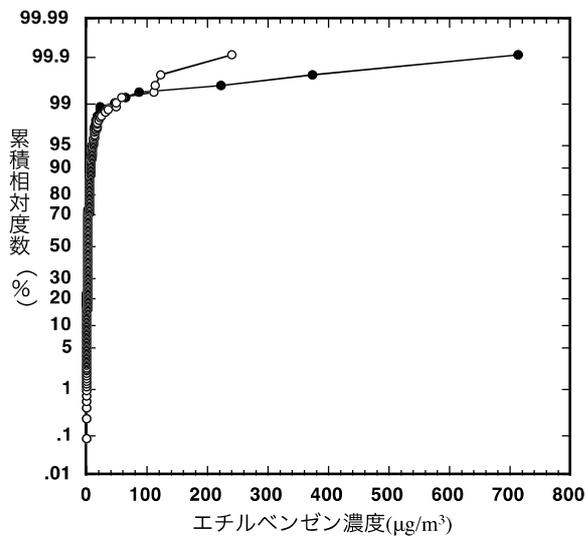


図1 各化学物質の夏季（白丸）及び冬季（黒丸）における屋内濃度の累積度数分布

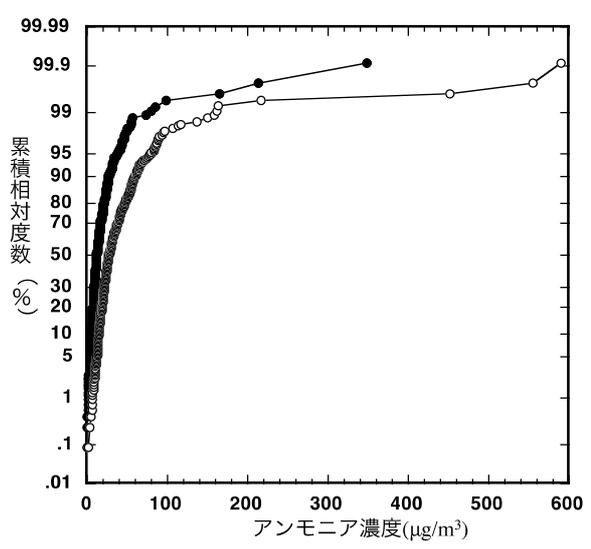
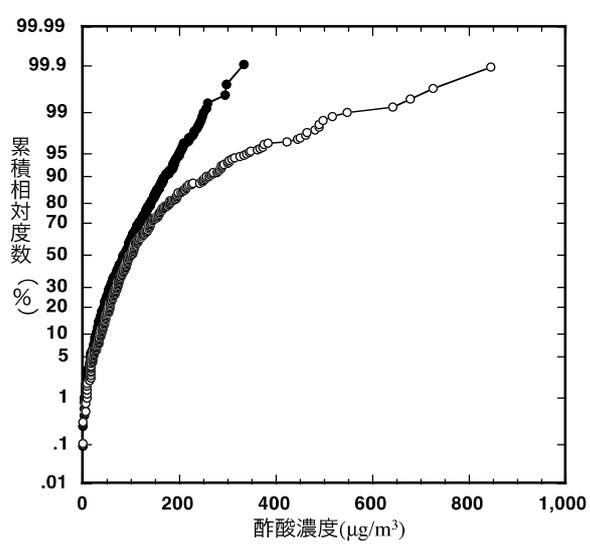
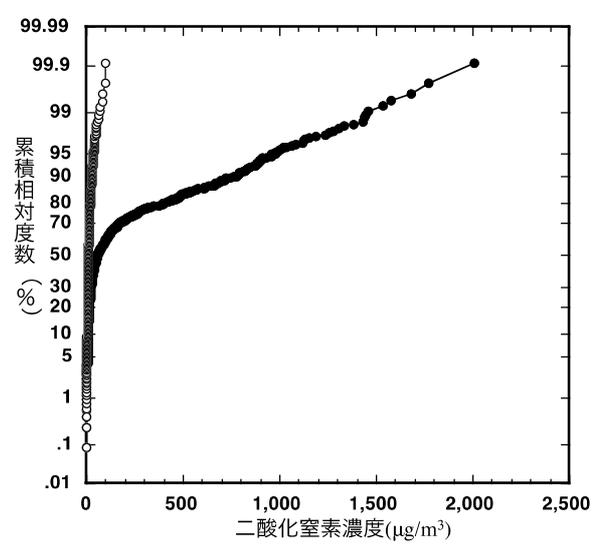
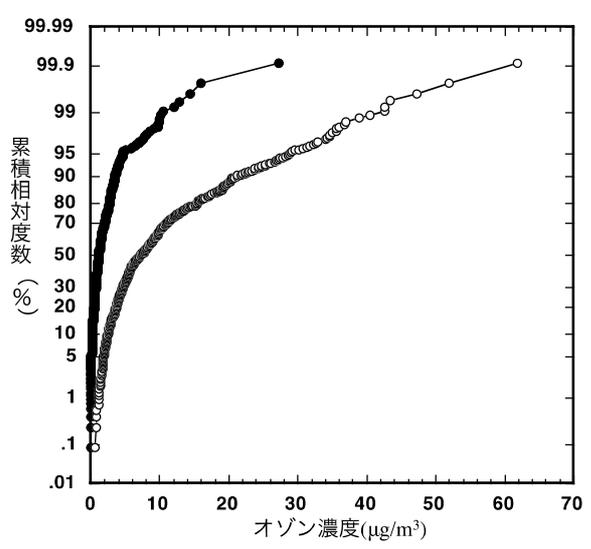
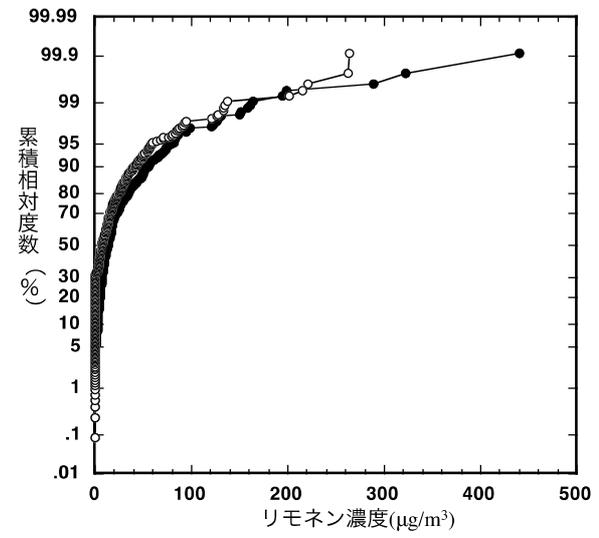
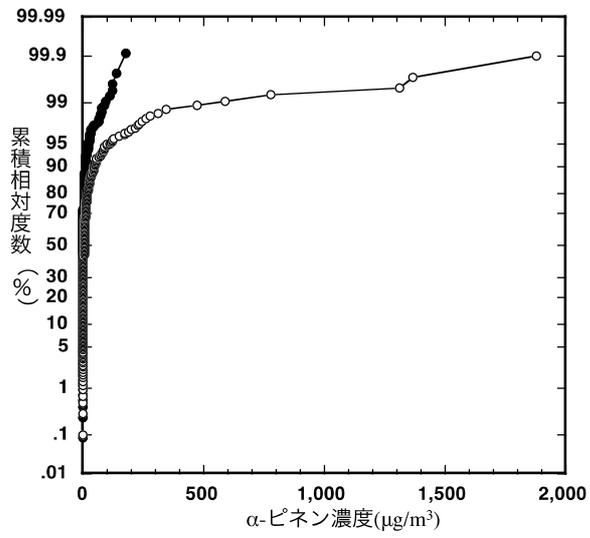


図1 各化学物質の夏季(白丸)及び冬季(黒丸)における屋内濃度の累積度数分布(続き)

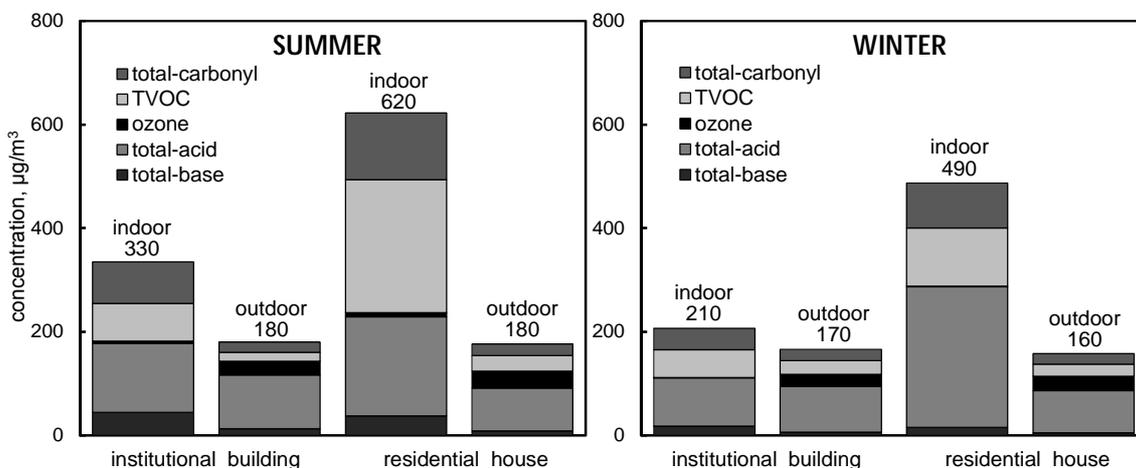


図2. 横浜市における夏季および冬季の特定建築物18棟と一般住宅77戸における屋内外の空気質評価の比較

住宅が夏季15戸(19%)、冬季4戸(5.2%)あった。さらに、この中には夏季・冬季とも複数の物質が指針値等を超過した住宅が存在した。

D. 結論

室内空気質は、指針値の設置等により改善傾向にあるが新たな化学物質の課題や、従来あまり検討されてこなかった各種酸性ガスが比較的高濃度で存在することが確認されたこと、燃烧に伴う二酸化窒素など生活の仕方により非常に高濃度になりうる可能性があることなどが示され、一般集団においては一定比率で指針値を超える濃度の化学物質に曝露される環境が存在することが確認された。

また一般住宅に比し、建築物における衛生的環境の確保に関する法律(ビル管法)による規制を受ける建築物における空気質の方が良好であることが確認された。

参考文献

- 1) Uchiyama, S., et al. *Anal. Chem.* 2009; 81: 485-489.
- 2) Uchiyama, S., et al. *Anal. Chim. Acta* 2011; 691: 119-124.
- 3) Yamada, T., et al. *Atmos. Environ.* 2012; 54: 629-633.
- 4) Uchiyama S., et al. *Environ. Res.* 2015; 137: 364-372.

関連論文発表

- (1) Uchiyama S, Tomizawa T, Tokoro A, Aoki M, Hishiki M, Yamada T, Tanaka R, Sakamoto H, Yoshida T, Bekki K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Gaseous chemical compounds in indoor and outdoor air of 602 houses throughout Japan in winter and summer. *Environ Res.* 2015, 137:364-72.
- (2) Azuma K, Uchiyama I, Uchiyama S, Kunugita N. Assessment of inhalation exposure to indoor air pollutants: Screening for health risks of multiple pollutants in Japanese dwellings. *Environ Res.* 2015, 145:39-49.
- (3) Azuma K, Uchiyama I, Katoh T, Ogata H, Arashidani K, Kunugita N. Prevalence and Characteristics of Chemical Intolerance: A Japanese Population-Based Study. *Arch Environ Occup Health.* 2015, 70(6):341-53.
- (4) 坂元 宏成, 内山 茂久, 木原 顕子, 都竹 豊茂, 戸次 加奈江, 稲葉 洋平, 中込 秀樹, 櫻田 尚樹. 拡散サンプラーを用いた千葉市周辺の住宅における室内外空気質の実態調査. *日本衛生学雑誌* 2015;70: 249-258.
- (5) 吉田勤, 内山茂久, 武口祐, 宮本啓二, 宮田淳, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 中込秀樹, 櫻田尚樹. 4種の拡散サンプラーを用いる札幌市における屋内外のガス状化学物質の実態調査. *分析化学* 2015;64:55-63.

- (6) 田中礼子,内山茂久,稲葉洋平,櫻田尚樹. 横浜市周辺の公共建築物と一般住宅における室内環境中化学物質濃度. 環境化学, 2016; 26(1): 9-19.

学会発表

- (1) Kunugita N, Uchiyama S, Inaba Y. Nationwide survey of chemical compounds in indoor and outdoor air in Japan using diffusive sampling devices. National Institute for Environmental Studies (NIES) and University of Public Health (UPH) Joint Symposium in 44th Myanmar Health Research Congress. 2016.1.5-9, Yangon, Myanmar. Programme and Abstracts. p.86.
- (2) 伊豆里奈,内山茂久,戸次加奈江,稲葉洋平,中込秀樹,櫻田尚樹. ピリジン-2-アルデヒド及び trans-1,2-ビス(2-ピリジル)エチレンを含浸させた捕集剤を用いる大気中ヒドラジン類の分析. 平成 27 年室内環境学会学術大会; 2015.12.3-4; 沖縄. 平成 27 年室内環境学会学術大会講演要旨集. p.63.
- (3) 伊豆里奈,内山茂久,戸次加奈江,稲葉洋平,櫻田尚樹,中込秀樹. 2-ピリジンアルデヒドを捕集剤とした大気中ヒドラジン類の分析. 第 74 回日本公衆衛生学会総会; 2015.11.4-6; 長崎. 日本公衆衛生雑誌. 2015;62(10 特別附録):564.
- (4) 吉田勤,内山茂久,稲葉洋平,櫻田尚樹,猪股省三,宮本啓二,木田潔. LC-MS/MS によるグリオキサール,メチルグリオキサール,ジアセチルの分析. 第 24 回環境化学討論会; 2015.6.24-26; 北海道. 同要旨集 (DVD-ROM).
- (5) 山田智美,内山茂久,戸次加奈江,稲葉洋平,櫻田尚樹. 拡散サンプラーを用いる室内空気中のアンモニアとトリメチルアミンの長期捕集. 第 24 回環境化学討論会; 2015.6.24-26; 北海道. 北海道. 同要旨集 (DVD-ROM).
- (6) 戸次加奈江,内山茂久,富澤卓也,稲葉洋平,櫻田尚樹. 室内空気中揮発性有機化合物の好感度分析法の開発及び長期捕集の検討. 第 24 回環境化学討論会; 2015.6.24-26; 北海道. 同要旨集 (DVD-ROM).
- (7) 田中礼子,山之内孝,加藤元規,内山茂久. 新築公共建築物における室内空気質の濃度推移. 第 24 回環境化学討論会; 2015.6.24-26; 北海道. 同要旨集 (DVD-ROM).
- (8) 妹尾結衣,内山茂久,林田英樹,戸次加奈江,稲葉洋平,櫻田尚樹. 固体捕集-2,4-ジニトロフェニルヒドラジン誘導体化法による空気中アクロレインの分析. 平成 28 年室内環境学会学術大会講演要旨集; 2016. 12. 15-16; つくば. 同公演要旨集. p.58-59.
- (9) 林田英樹,内山茂久,牛山明,妹尾結衣,戸次加奈江,稲葉洋平,小倉裕直,櫻田尚樹. 拡散サンプラーを用いる動物実験室,手術室に存在する揮発性麻酔薬(イソフルラン,セボフルラン,デスフルラン)の分析. 平成 28 年室内環境学会学術大会講演要旨集; 2016. 12. 15-16; つくば. 同公演要旨集. p.70-71.
- (10) 山田智美,内山茂久,稲葉洋平,櫻田尚樹. リン酸含浸シリカを捕集剤とした拡散サンプラーを用いる大気中アミン類の分析. 第 25 回環境化学討論会; 2016.6.8-10; 新潟. 同プログラム集. p.135.

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）
平成 27~28 年度の総合研究報告書

シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究

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

室内における SVOC 汚染物質は可塑剤、難燃材、殺虫剤などが挙げられており、特にプラスチック製品に含有されているフタル酸エステル類とリン酸エステル類が主な汚染物質であると報告されている。室内の SVOC 汚染に対する曝露は呼吸、経口、経皮の三つの経路が挙げられており、成人より幼児や子供のリスクが高いと報告されている。床上で生活をしている日本人、特に幼児や子供の場合は PVC 系の床表面と皮膚が接触する機会が多い。室内での SVOC リスクを減らすためには、室内での SVOC 汚染源の把握や、汚染メカニズムを明らかにすることで、室内における SVOC 汚染濃度を削減する必要がある。そのため、平成 27 年度の研究として、PVC 床材からの SVOC 放散速度と表面ブリードアウト量を測定し、SVOC 物質の同定と放散特徴を調べた。また、平成 28 年度は、様々な掃除方法を用いて床表面に堆積した SVOC や真菌の除去率に関する研究を行った。平成 27 年度の研究結果として、PVC 床材から 2E1H、DEP、C16、DBP、DEHP が放散されることが確認出来た。また、2E1H、DEP、DBP、DEHP の検出頻度は 100% であり、特に DEHP の放散速度は他の物質より高く測定された。また、試験片の表面ブリードアウト量を測定した結果、建材内部から染み出た DEHP が試験片の表面に高濃度でブリードアウトされることが分かった。平成 28 年度の研究結果では、各掃除方法の条件では、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、掃除機の場合のみ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除去率は約 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。今回の実験により、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ことが分かった。

A. 研究目的

最近、室内におけるフタル酸エステル類、リン酸エステル類など準揮発性有機化合物に対する室内汚染物質が注目されている¹⁻⁵⁾。準揮発性有機化合物(SVOC)は高揮発性

有機化合物(VVOC)、揮発性有機化合物(VOC)に比べ、空気中に気体として存在することより、浮遊粉塵やダスト等に付着して、室内に蓄積することが報告されている

6)。また、室内での SVOC 放散源が多種多様であり、体内に蓄積されて健康被害を生じる可能性が考えられることから、新たな室内汚染物質として研究されている。また、室内の SVOC 汚染に対する曝露は呼吸、経口、経皮の三つの経路が挙げられており、成人より幼児や子供のリスクが高いと報告されている⁷⁾。特に床上で生活をしている日本人は PVC 系床表面と皮膚が接触する機会が多いと考えられる。そのため、室内での SVOC 汚染源の把握や放散メカニズムを明らかにする必要がある。本研究では PVC 建材からの放散速度と試験片の表面 SVOC ブリードアウト量を測定することで、PVC 建材から放散する SVOC 物質の同定と放散特徴を測定した。また、各掃除方法を用いて床表面に堆積した汚染物質の除去率を調査することで、最も有効な掃除方法を提案した。

B．研究方法

1．平成 27 年度

5 種類の PVC 建材を用いて、SVOC 放散速度及び表面ブリードアウト濃度を測定した。PVC 床材からの SVOC 放散速度は「マイクロチャンバー法」を用いて測定を行った⁸⁾。また、表面ブリードアウト濃度とは、マイクロチャンバー法(JIS A 1904)で、24 時間の放散実験が終わった後、試験片の表面に残留された SVOC 濃度を言う。測定方法は医療用のガーゼで製作したサンプリングガーゼを用いて試験片の表面を拭き取る。サンプリングガーゼはエタノールを用いて洗浄し、ガラス瓶に保管する。PVC 表面を拭き取る時は、ガラスの瓶からガーゼを取り出し、サンプリングを行う。分析対象物質

は建材からの放散速度の対象物質と同じである。分析対象物質は D6(シロキサン 6 量体)、BHT(ブチル化ヒドロキシトルエン)、DBP(フタル酸ジ-n-ブチル)、DEP(フタル酸ジエチル)、C16(ヘキサデセン)、TBP(リン酸トリブチル)、TCEP(リン酸トリス(2-クロロエチル))、TPP(リン酸トリフェニル)、DBA(アジピン酸ジブチル)、DOA(アジピン酸ジオクチル)、DEHP(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)の SVOC11 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)を加えた合計 12 物質とした。

2．平成 28 年度

測定場所は山口大学内の実験棟である。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

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。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し、SVOC 物質を回収した。捕集管は Tenax TA 管を用いた。分析対象物質は平成 27 年度と同様である。

表面真菌測定方法

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

除方法により掃除をした後、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。

C. 結果

1. 平成 27 年度の結果

PVC 建材からの SVOC 放散速度結果を測定した結果、PVC 床材から 2E1H、DEP、C16、DBP、DEHP が放散された。また、2E1H、DEP、DBP、DEHP の検出頻度は 100% であり、特に DBP、DEHP の放散速度は他の物質より高く測定された。DBP の放散速度の範囲は 0.42~1.52[$\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$]であり、平均 DBP 放散速度が 1.06[$\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$]であった。DEHP は 0.95~12.54[$\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$]の範囲を示し、他の SVOC 物質より放散速度の幅が広く測定された。DEHP の平均放散速度は 7.61[$\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$]であり、他の物質より高く測定された。一方、TPP、TCEP、TBP などのリン酸エステル類の放散はいずれの建材からも測定されなかった。

表面ブリードアウト濃度の測定結果として、分析対象物質は放散速度と同じ 12 物質としたが、DEHP 以外の物質は検出限界以下であった。試験片の表面 DEHP ブリードアウト濃度は 631~5683[$\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$]であり、平均ブリードアウト濃度は 2747[$\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$]であった。

2. 平成 28 年度の結果

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。

掃除前の表面 DBP 濃度は 4[$\mu\text{g}/\text{m}^2$]であった。雑巾、掃除機、掃除機(ブラシあり)、掃除機+雑巾と⑦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[$\mu\text{g}/\text{m}^2$]で、掃除前の濃度より低くなっていることがわかった。

TPP 濃度の測定結果からは、掃除前の表面 TPP 濃度は 8.9[$\mu\text{g}/\text{m}^2$]であった。雑巾(水なし)の表面 TPP 濃度は 18[$\mu\text{g}/\text{m}^2$]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。

最後に、掃除前の DEHP 表面濃度は 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

除菌後の表面濃度はスタンプ式の培地(25cm²)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

平成27年度の研究成果から考察した。5種類のPVC系床材を用いてSVOC放散量測定を行った。特にDEHPは他の物質より放散量が高く、建材の種類によって放散量の幅が異なるため、放散量が少ない建材を選択することが室内汚染低減に繋がると考えられる。また、試験片表面ブリードアウト濃度を測定した。放散量が少なかったDEP、DBPなどのフタル酸エステル類は検出されなかったが、放散量が高かったDEHPは試験片の表面からDEHPが検出された。今回測定した5種類の平均DEHP放散速度と平均DEHPブリードアウト速度から比較すると、ブリードアウト量が放散量より、約361倍高いことが分かった。

平成28年度の研究成果から考察した。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ことが分かった。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く、掃除機ブラシなしよりブラシありの方が削減できることが分かった。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ことが分かった。

E. 結論

PVC床材からSVOC放散速度と表面ブリードアウト量を測定した。また、各掃除方法を用いて床面に堆積した汚染物質の除去率に関する測定を行った。

建材から主に放散される物質は2E1H、DEP、DBP、C16、DEHPであった。特にDEHPは他の物質より放散速度が高く、建材の種類によって放散速度の差が見られた。また、DEHPは建材の表面にブリードアウトされ、高濃度になることが分かった。更に、床面の堆積しているSVOCは掃除方法によって除去率が異なることが分かった。以上の研究結果より、居住者たちのSVOCに対する健康リスクを低減させるためには、可塑剤などが含有されていない建材を選択することが大事であることや、より効果的な掃除方法で床面を掃除しなければならないことが分かった。

「参考文献」

ヤンバー法, 2008

- 1) EPA, U.S.A : A pilot study of children`s total exposure to persistent pesticides and other persistent organic pollutants(CTEPP),2005
- 2)Salthammer, T: Beurteilung der Belastung von Aufenthaltsräumen mit Pentachlorphenol anhand der PCP-Richtlinie. Umweltmedizin in Forschung & Praxis Vol.6, No.2, pp.79–85, 2001.
- 3)Meierhenrich, U: Nachweis und Toxikologie pyrethroider Verbindungen. Bremer Umwelt Institut, Reihe Umweltwis-senschafter, Band I, Bremen, 1997.
- 4)Walker, G・Hostrup, O・Hoffmann, W. and Butte, W: Biozide im Hausstaub. Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft, Vol.59, pp.33–41, 1999.
- 5)L. Ernstgard・D. Norback・T. Nordquist・G. Wieslander・R. Walinder and G. Johanson: Acute effects of exposure to 1mg/m³ of vaporized 2-ethyl-1-hexanol in humans, Indoor Air, Vol.20, pp.168-175, 2010.
- 6)Environmental Health News, October 31, 2013, Common insecticides may be linked to kids' behavior problems, Synopsis by Lindsey Konkell
<http://www.environmentalhealthnews.org/ehs/newscience/2013/10/insecticides-kids-behavior/>, 2014.01.20
- 7) 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
- 8)JIS A 1904, 建築材料の準揮発性有機化合物 (SVOC) の放散測定方法—マイクロチ

F . 研究発表

- 1.論文発表
- 2 . 学会発表

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Eriko Miyajima Masashi Tsunoda Yumiko Sugiyura Keika Hoshi Takamasa Kido Yasutoshi Sakamoto Kou Sakabe Yoshiharu Aizawa	The Diagnosis of Sick House Syndrome: the Contribution of Diagnostic Criteria and Determination of Chemicals in an Indoor Environment	Eriko Miyajima	Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine	Tokai Medical Association	日本	2015年	69-75
寺山 隼人 伊藤 正裕 平井 宗一 内藤 宗和 曲 寧 倉升 三幸 小川 夕輝 畑山 直之 林 省吾 平柳 淑恵 隅山 香織 金沢 輝久 坂部 貢	低用量フタル酸エステル曝露による事故免疫性精巣炎への影響	寺山 隼人	日本臨床環境医学	日本臨床環境医学会	日本	2015年	48-57

Kenichi Azuma Iwao Uchiyama Mari Tanigawa Ikuko Bamaba Michiyo Azuma Hirohisa Takano Toshikazu Yoshikawa Kou Sakabe	Assessment of cerebral blood flow in patients with multiple chemical sensitivity using near-infrared spectroscopy-recovery after olfactory stimulation : a case-control study.	Kenichi Azuma	Environmental Health and Preventive Medicine	Springer, CrossMark	Germany	2015年	185-194
Atsushi Mizukoshi Kazukiyo Kumagai Naomichi Yamamoto Miyuki Noguchi Kazuhiro Yoshiuchi Hiroyuki Kumano Yukio Yamagisawa Kou Sakabe	In-situ Real-Time Monitoring of Volatile Organic Compound Exposure and Heart Rate Variability for patients with Multiple Chemical Sensitivity	Atsushi Mizukoshi	International Journal of Environmental Research and Public Health	MDPI AG Editorial Office	Switzerland	2015年	12446-12465
坂部 貢 寺山 隼人 金沢 輝久 木村 穰	免疫症候群－その他の免疫疾患を含めて－Ⅱ Vアレルギー性疾患 化学物質過敏症	坂部 貢	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ	日本臨床社	日本	2016	458-461

Mikio Miyata	Chemical Sensitivity and Sick-build	Mikio Miyata	Chemical sensitivity and Sick-build	CRC Press, Taylor & Francis	USA Boca R	2016年	21-26
坂部 貢	化学物質過敏症 Multiple chemical sensitivity	坂部 貢	呼吸器内科 Respiratory medicine	科学評論社	日本	2017年	253-257
Kou Sakabe Minoru Kikuchi	Chemical Sensitivity-The Frontier of Diagnosis and Treatment	Kou Sakabe	Japanese Journal of Clinical Ecology	日本臨床環境医学会	日本	2016年	49-54

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年