

各分担研究の研究効率を高めるための統計学的考察

分担研究者 野瀬 善明 九州大学大学院医学研究院医療情報学教授

研究協力者 絹川 直子 九州大学医学部附属病院医療情報部助手

研究要旨

「アトピー性皮膚炎の既存治療法の適応と有効性の再評価に関する研究」班（主任研究者 古江増隆 九州大学教授）の各分担研究の研究効率と統計学的信頼度を高める考察を行なった。

アトピー性皮膚炎に対する局所免疫調整剤の中止後の再燃に関する研究（鳥居秀嗣）

再燃率を t 検定で比較しているが、再燃率の正規性が疑わしいので、ノンパラメトリックな検定手法を用いたい。全般改善度も 5 段階スコアなので、t 検定ではなく、ノンパラメトリックな検定手法を用いたい。

皮疹再燃までの期間を検討したとの記述と、皮疹の評価は中止後 1 週間で行なったとの記述との矛盾を正したい。もしある程度以上の皮疹が再燃した時期を特定できるならば、再燃までの時間を考慮した生存率解析を適用することができるかもしれない。

顔面以外は左右比較試験なので、検定には対応のある検定を用いたい。

ステロイド外用薬・免疫抑制外用薬の長期使用に関する研究（古江増隆、野瀬善明、寺尾浩）

プロトピック軟膏とステロイド外用薬との長期併用の効果を本文に記載する根拠となる解析結果を記述しておきたい。

小児の AD に対するステロイド外用薬の適応と有効性に関する研究（河野陽一）

アンケート調査の対象数と回収率を明記したい。「90%近く」、「およそ 2/3」、「大部分」などの表現が見受けられるが、具体的な数値を記載したい。

ステロイドとタクロリムスの塗布による抗搔痒効果と搔痒発症における皮膚バリアの関与（倉石泰）

マウスの匹数を明記したい。「影響なかった」や「有意に抑制した」と記述しているので、解析手法も記載したい。

成人型アトピー性皮膚炎に対する UVB 療法に関する研究（第 2 報）（吉池高志）

治療前後の重症度などを比較しているが、対応があるデータの比較なので、Mann-Whitney 検定ではなく、Wilcoxon の符号付順位和検定を用いたい。治療前後の重症度比とスキンタイプとの相関について触れるのであれば、スキンタイプは順序のあることを示しておきたい。

抗アレルギー薬の長期投与に関する研究（溝口昌子）

VAS スコアの 2 週間の改善が顕著とする統計学的解析結果を示しておきたい。また、患者が判断した VAS スコアの変化と医師側が判定した皮疹スコアの変化および搔痒スコアの変化が一致していることをマン・ホイットニー検定で確認しているが、「変化」はどのような指標で評価したかを記述しておきたい。これらは患者と医師の対応のあるデータであると思われるので、マン・ホイットニー検定ではなく、Wilcoxon の符号付順位和検定が望ましい。

血中ヒスタミン濃度を指標とする抗アレルギー薬のアトピー性皮膚炎に対する有効性の研究（溝口昌子）

症例数の記述を見直しておきたい。対象は 37 例とあるが、2 群には 13 例と 15 例の 28 例し

か割り付けられていない。背景因子に差はないとしているが、この例数ではかなり分布が異なっているにもかかわらず差は認めにくいと考えられる。限られた例数なので、背景因子の似たものでマッチングを作って、それぞれに異なる治療群に割り付け、それがどちらに割り付けられたかは分からないようにするデザインが望ましい。皮疹スコア、搔痒スコアも対応のあるt検定で比較しているが、これはノンパラメトリックな検定としたい。血中トリプターゼについても検出限界以下のデータがあるので、対応のあるt検定は避けたい。スコア改善度の定義を記述しておきたい。この相関分析もノンパラメトリックな解析手法を選択したい。

結果からすると、2群間比較を行なう意図はなく、二重盲検法を用いてステロイド外用薬併用群を置いた効果は乏しい。「アレルギー薬の効果をみるために併用薬は保湿剤のみとした」とすることでシンプルなデザインで症例数を確保することが得策と思われる。

アレルギー除去食療法の適応と有効性に関する研究
(柴田瑠美子)

「遅延型食物アレルギー症状の確認された26例では…陽性率が高かった」とあるが、何に比して高いとしているのか記述したい。遅延型反応におけるパッチテストの有用性を結論付けるため、パッチテストの結果(陽性/陰性)と遅延型食物アレルギー症状の有無との関係をきちんと明記したい。「…となる例が多かった」と記述する根拠を具体的な数値での記述したい。

アトピー性皮膚炎に対する漢方療法の有効性に関する研究(諸橋正昭)

統計解析手法を記述したい。統計的に有意ではないようなので、結果は減少・抑制などの傾向があったとしたい。特に白虎加人参湯は対象が3例なので、有意性を証明することはできないので記述の仕方を控え目にしたい。スコアなどのノンパラメトリックな変数の比較も有意性

を立証することは困難である。EBMのevidenceとするためには、症例数を増やし、適切な統計学的検討を加えた結果であることが必要である。

環境抗原からみたアトピー性皮膚炎の治療法の確立とその評価(秋山一男)

「有意」と表現する根拠となる統計解析を記載しておきたい。

I. 対照群(非AD群)の設定の仕方が妥当であると分かる記述としたい。ひょっとすると難があるかも知れない。

II. 治療効果の評価法、および治療効果各群の定義を記述したい。

アトピー素因に関連した脊髄障害による神経障害の差違に関する研究(吉良潤一)

症例数の記述を残さず示したい。対象は85例とあるが、3群の合計は83例である。記述されている解析の結果を導いた解析手法を示したい。3群の比較なので、多重比較性が考慮されていることを記述したい。アトピー性疾患を先行しない脊髄炎を対照群と設定することができるならば、それが望ましいと思われる。

アトピー性皮膚炎における不適切治療の文献的考察(中村晃一郎)

著者が本報告で使用する不適切治療の用語定義を最初に記述しておくことが望まれる。例えばステロイドを使っているにもかかわらず副作用(合併症?)などを起こす症例があるので、不適切治療と判断した副作用以外の理由が分かるようにしておきたい。

アトピー性皮膚炎における不適切治療の情報収集と情報公開(竹原和彦)

活動報告なので特になし。

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成およびその評価(山本昇壯)

活動報告なので特になし。

アトピー性皮膚炎における不適切治療の情報収集と情報公開 — 中国製アトピー性皮膚炎不正治療薬問題について —

竹原 和彦 金沢大学大学院医学研究科血管新生・結合組織代謝学（皮膚科学）分野教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎における不適切治療の情報収集と情報公開について日本皮膚科学会による「中国製アトピー性皮膚炎不正治療薬問題」調査の過程を通じて、その方法を明らかにした。

A. 研究目的

日本皮膚科学会が組織したアトピー性皮膚炎治療問題委員会では、患者より直接アトピー性皮膚炎に関する医療相談を直通 FAX 及び e-mail で受け付けている。2000 年 7 月に開始したこの相談システムに対して、2001 年末までに約 3000 件の相談が寄せられた。これら相談の中には不適切治療に関する問い合わせも少なくない。今回の研究では具体的に本年に発生した「中国製アトピー性皮膚炎不正治療薬」に関しての情報収集及び情報公開の過程を検討したい。

B. 方法

1) 当初問題となったのは、ステロイドを含まないが劇的に効果を示す中国製アトピー性皮膚炎治療薬「皮炎霜」であった。この薬剤については、内容成分分析及び販売ルートの確認を行った。

2) 「皮炎霜問題」報道後に当委員会相談窓口は 3 週間に約 500 件の中国製アトピー性皮膚炎治療薬についての問い合わせがあったため、これらの情報をもとに「皮炎霜」と同様の調査を行った。

C. 結果

【1】本件の概要について

日中合弁会社製造、日本向け限定でステロイドを含有せず、アトピー性皮膚炎に劇的に効果があるとする「皮炎霜」という薬が爆発的に使用されている。ところが、日本皮膚科学会・アトピー性皮膚炎患者相談システムへの相談に端を発した調査より、同薬には最強ランクのステロイドであるプロピオン酸クロベタゾールが含有されていることが判明した。この結果は福岡県保健福祉部の調査においても確認されている。これは中国では薬の成分の公開義務がないことを盲点とした、日本国内業者の「アトピービ

ジネス」であると推察される。

ステロイド外用薬の適正使用こそアトピー性皮膚炎の治療のポイントであるが、本薬は最強ランクのステロイドを含有しているにもかかわらず、乳児や顔面に対しても非ステロイドと信じられたまま、安易に広く使用されており、顕在化はしていないものの、既にその健康被害は広く拡大しているものと推察される。

過日、日本皮膚科学会・アトピー性皮膚炎治療問題委員会（以下、当委員会）は、厚生労働省に対して本案件に関する情報提供を行い、健康被害拡大防止のための対策を要望したところ、本年 9 月 7 日福岡県厚生部より公表されたごとく【3】のCに示した個別販売を行っていた業者（アレルギー自然療法研究所コスモス）に対して、販売差し止め並びに販売済の同薬の回収の指導の措置がとられた。同時に同業者が販売する水生成器のホームページの表記についても問題があり、内容の訂正並びに製品の回収が同社のホームページで公表されている。

しかしながら、皮炎霜の流通経路は【3】で示したごとく、複数にわたり（少なくともA～C）、今なお相当数の患者が劇薬指定の成分であるプロピオン酸クロベタゾールが含有されていることを知らずに同薬を使用し続けていると考えられ、不適切な使用による健康被害が潜在的に増加していると推察される。

本件並びにその周辺には日本の医療の根幹にかかわる大きな問題が含まれており、本日厚生労働省に対して要望書を提出し、それらの諸問題に対する対応を依頼した。

【2】本件に関するこれまでの動き

(1) 日本皮膚科学会・アトピー性皮膚炎相談窓口に対して「皮炎霜」という中国で製造された非ステロイド外用薬を医療機関から渡され使用したところ

劇的な効果があったが、本当にステロイドが含まれていないかどうか分析をしてもらえないかという依頼の相談があった(2001年3月)。ただし、類似薬「皮肢霜」について同薬の相談はそれより以前の2000年7月にあった。

(2) その後、「皮肢霜」及び他の中国製アトピー性皮膚炎治療薬について同様の相談が相次いだ。

(3) 成分が特定されないままの状況で微量のステロイド含有の有無を分析することは極めて困難であるため、ステロイド外用薬製造主要会社へ自社成分の含有の有無の簡易分析を依頼した(2001.4月)。

(4) 複数のステロイド外用薬製造会社より、プロピオン酸クロベタゾールが含有されている可能性が高いと報告があった。更にそのうち1社からは、その含有量は0.049%と日本で承認されているプロピオン酸クロベタゾール(軟膏剤)とほぼ同一の含有量と報告があった。また他社よりは成分確認試験を行い、最終結果を8月末に報告予定と連絡があった(2000年5月)。

(5) 電話、FAXにて厚生労働省・監視指導課へ第1回目の情報提供と薬事法違反かどうかについての問い合わせ(2001.5月末)。

(6) 厚生労働省関係者を通じて、第2回目の監視指導課への情報提供(資料送付)と行政指導を依頼(2001.7月)。

(7) 前述のステロイド外用薬製造会社より、皮肢霜にはプロピオン酸クロベタゾールが含有されていたことの確認試験結果の報告があった(2001年8月末)。

(8) 福岡県保健福祉部より、下記の【3】のCのルートであるアレルギー自然療法研究所コスモスに対する販売中止の指導と回収措置がとられているとの発表があった(2001年9月7日)。

(9) 現時点で皮肢霜並びに類似薬に関する情報及び問題点について、厚生労働省へ報告、情報提供と要望書の提出(2001年9月14日)。

★プロピオン酸クロベタゾールの製造特許は世界中で期限が切れており、我が国において10社、世界中では最低でも数十社が製造しており、原末の入手先の特定は現状においては困難である。

【3】皮肢霜についての普及ルート

(A) インターネットのホームページより個人輸入
<sun dragon> (日龍: 日中合弁会社)

上海銀行へ送金すると1ダース送ってくる。

(B) 医師による個人輸入→患者へ有料で配布

ステロイドは含有されておらず副作用の心配はないが、効果は劇的であると説明。

(C) 個別販売

特にはっきりしているのがアレルギー自然療法研究所コスモスであり、直接販売で輸入代行ではない。一過日、福岡県よりの指導があった。

【4】問題点

要望書に詳述したが、ここでは最も重要なものより順にそのポイントのみを記した。

(1) 中国で成分公開義務がないことを盲点とし、劇薬が「副作用のない中国製秘薬」として広く流通することの危険性について

・個人輸入という形式をとれば一応合法として取り締まれないのか?

・今回の案件は、日中合弁会社による日本向け限定品であり、通常の漢方薬と異なり、明らかに日本国内業者によって計画された詐欺的商行為である。

・したがって、製造会社及び責任者の特定とその責任の追及が必要である。

・中国で製造すれば成分は公開する義務はないという盲点をついた不正薬が今後アトピー性皮膚炎領域のみならず他領域でも模倣されないための行政の対応又は薬事法の見直しが必要である。

(2) 今なお広く使用され続けている「皮肢霜」による潜在的健康被害について

・皮肢霜の普及ルートは最低でも3つあり、今回自主回収となったのは、そのうちの1つ(アレルギー自然療法研究所コスモス)に過ぎない。

・医療機関においても「ステロイドではないから安全」という説明の元に保湿クリーム代わりに安易に乳児や顔面に使用されているケースが多々あり、潜在的健康被害が拡大していると考えられるため、これら患者に対して広く情報を提供し、潜在的な健康被害の有無のチェックを受けさせる必要がある。また、これらに関する費用や健康被害の補償は、製造業者、販売会社、配付した医療機関に負担させるべきものである。

・皮肢霜にはAZONEという日本では使用が禁止されている発癌性を有する物質が混入されているとの未確認情報があり、その特定が必要である。

(3) 類似の案件について

・個人輸入の代行の形式をとった類似薬「非ステロイドで安全で劇的効果をもたらす中国製秘薬」と称する類似薬が数多く出回っており、それらについても調査や行政指導が必要である。

・すでに当委員会に健康被害の訴えが寄せられている例として、同じく福岡県のアトピー水研究所という業者が水生成器に加えてステロイドが含有されていないと称するスキングローペースト（中国名：皮膚霜）を個別販売しており、すでに指導を受けたアレルギー自然研究所コスモスと極めて類似した商法を展開している（水生成器と皮膚用クリームの組み合わせ）。

なお、皮膚霜及び ATOPI CREAM (C.S.D.C.C. という業者によりホームページで広告) には、簡易試験で皮炎霜と同じくプロピオン酸クロベタゾールが含有されている可能性が高いことが明らかになった。

・上記の皮膚霜はホームページでは個人輸入代行商品と表現しているが、実際のユーザーの話では特に輸入代行依頼などの手続きはとっておらず、単に個人輸入代行と謳っている疑惑がある。

・「皮炎平」という商品のホームページでは、ごく最近になり「ステロイド系の成分は一切含まれておりません」という表現が消失している。

(4) アレルギー自然研究所コスモスの対応について

・公表された販売数の割には自主回収が進んでいるように思われない。

・自主回収のみならず、健康被害の有無のチェックのための医療機関受診の費用や健康被害の補償の責任も負わせるべきである。

・同時に問題となった水生成器に関しては強酸性水のみを回収し、電解還元水については回収していない。

・効能効果について不当な表現があったとする電解還元水については、ホームページの次のページでアトピー性皮膚炎の効果を謳うビデオプレゼントと広告されており、指導が守られていない。

・以上より、同業者への更なる反省と行政による継てその具体的な過程が実際に示された。

統的かつより厳しい指導が必要と思われる。

(5) 今回の案件の詳細を明らかにし、情報を広く公開することによって、いわゆるアトピービジネス又は医療ビジネスによる健康被害の拡大を防止することが期待される。

【5】その後の展開

1) 各種中国製アトピー性皮膚炎治療薬に関して、不正広告及び不正販売の状態について調査し、これらの情報提供を厚生労働省に対して行った。

2) 厚生労働省よりは、未承認薬の広告自体が違法であるので、業者の存在する自治体を通じて行政指導する由の回答があった。

3) 厚生労働省に対して提出した資料や要望書を厚生記者クラブにて会見公表し、これらの情報公開をメディアに対して求めた。

4) 多くのメディアで本問題が取り上げられ、また患者相談窓口を通じてのアドバイスで健康被害の拡大を最小限とすることに成功した。

5) 厚生労働省より未承認薬に対しては異例ともいえる副作用情報が全国医療機関に通知された。

6) 他の中国製アトピー性皮膚炎治療薬数種（皮炎平 999, その他）よりも酢酸ベタメタゾンが検出された。

D. 考察

本例はアトピー性皮膚炎医療における不適切治療の典型例であるその背景には、中国では薬の成分公開義務がないことを盲点とした手法がとられ、更に一般社会に存在するステロイドに対する不安、不信に対して「ステロイドは含まない」と称して最強ランクのものを配合するという極めて悪質な手口である。

E. 結論

学会レベルにおいても不適切治療の情報収集を可能とするシステムを整備し、提供された情報に関しては、速やかに調査を行い、必要に応じてメディアを通じて広く情報公開することが重要であり、本件において

A.研究目的

アトピー性皮膚炎患者の治療に対し種々の漢方方剤の臨床的有用性が認められているが、現時点ではそれらの奏功機序に関する基礎的研究は未だ十分とは言い難い。アトピー性皮膚炎の既存療法の適応と有効性の再評価に関する研究の一環として、本研究は本症患者のQOL向上を目指し、アトピー性皮膚炎に有効な治療の選択肢を増やすため、本症に対する漢方方剤の有用性に関して、科学的に評価することを目的とする。

B.研究方法

1.白虎加人参湯：[対象]アトピー性皮膚炎患者3名。白虎加人参湯エキス顆粒（医療用）9.0g/日を8週間単独投与し、投与前後に採血および背部近接部位より皮膚生検を施行。[検討項目](1)臨床経過、(2)臨床検査値、(3)皮内反応（ヒスタミン・神経ペプチド）、(4)生検皮膚；肥満細胞数・好酸球数（電顕的観察を含む）・表皮内神経分布・神経ペプチド含有神経分布・神経成長因子(NGF)の発現と定量化、(5)ケラチノサイト由来NGF・NGF依存性ケラチノサイト増殖能（in vitro）

2.梔子柏皮湯：[対象]アトピー性皮膚炎患者3名。梔子柏皮湯エキス細粒（医療用）6.0g/日を8-16週間経口投与し、投与前後に採血(全例)および背部近接部位より皮膚生検(5例)を施行。[検討項目](1)臨床経過、(2)臨床検査値、(3)血中神経系因子、(4)血中可溶性接着因子、(5)血中サイトカイン、(6)リンパ球内サイトカイン、(7)生検皮膚；肥満細胞数・好酸球数・神経分布・神経ペプチドおよびNGFの発現

(倫理面への配慮) 研究への参加は全例文書による同意を得た。未成年者の研究への参加は行わなかった。研究途中の中止は患者の自由意志とした。採血および皮膚生検に関しては、同サンプルが研究用に用いられることを含め採取前に再度文書による同意を得たうえで施行した。

C.研究結果

1.白虎加人参湯：全症例において皮疹の改善および速やかな痒みの軽減を認めた。[好酸球](1)全好酸球数および活性性好酸球(EG2)の減少、(2)脱顆粒の抑制、(3)好酸球同士および好酸球と他の種類の細胞との接触像の消失。[神経分布および神経ペプチド](1)表皮内神経線維数の減少、(2)真皮血管周囲 substance P 陽性神経線維数の減少、(3)汗腺周囲 vasoactive intestinal polypeptide 陽性神経線維数の正常化、(4)substance P による皮内反応の正常化。[NGF](1)皮疹部表皮 NGF 陽性ケラチノサイト数の減少(免疫組織化学)、(2)皮疹部皮膚 NGF 量の正常化 (ELISA)、(3)培養ケラチノサイト上清中 NGF；白虎加人参湯により濃度依存的に抑制、(4)培養ケラチノサイト増殖能；白虎加人参湯により濃度依存的に抑制。

2.梔子柏皮湯（表）：[臨床効果] 皮疹の改善、特に痒みの著明な軽減。[臨床検査値]血中好酸球数および ECP 値の減少。[血中神経系因子]血漿中 NGF および substance P の有意な減少(ELISA, RIA)。[血中可溶性接着因子]souble E-selectin の有意な減少(ELISA)。[血中サイトカイン]IL-4, IL-6, IL-10 の有意な減少(ELISA)。[細胞内サイトカイン]IL-4 陽性 CD4(+)T 細胞比率の有意な減少(Flow cytometry)。[生検組織]浸潤好酸球および肥満細胞数の減少。

D.考案

アトピー性皮膚炎患者に対する白虎加人参湯の止痒効果は、皮疹部における好酸球の動態（細胞間相互作用、細胞の活性化、ケミカルメディエーターの遊離）および皮膚神経系因子（神経分布、神経ペプチド、NGF）に影響を及ぼすことにより発揮されることが示唆された。梔子柏皮湯の奏功機序は主として末梢血液中の神経系因子やサイトカインなど諸因子に作用する結果であることが示唆された。特にサイトカイン、特に Th2 サイトカインの変動は梔子柏皮湯投与による特徴的な所見であった。Th2 サイトカイン含有リンパ球比率の減少は本剤の Th2 サイトカイン産生に対する直接的かつ選択的な作用が示唆されるが、血中 NGF や神経ペプチドの変動も顕著であったことから、サイトカイン調節作用を有するこれら神経系因子によるリンパ球への間接的な作用が働いた結果である可能性も考えられた。

E.結論

白虎加人参湯および梔子柏皮湯はアトピー性皮膚炎に対して臨床的に有効（皮疹の改善および痒みの軽減）であった。これら漢方方剤の作用機序は皮膚局所のみならず、アトピー性皮膚炎の病態・発痒機序と密接に関連した末梢血液中の諸因子に作用する結果であることが明らかとなった。またその作用点・作用機序は各漢方方剤により各々異なることが示された。

F.研究発表

1.論文発表：

諸橋正昭、豊田雅彦、関太輔：アトピー性皮膚炎と漢方（シンポジウム：アレルギーと漢方）。日本東洋医学雑誌 50: 598-609, 2000.

Toyoda M, Morohashi M: Kampo medicines and atopic dermatitis. Proceedings of The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology. 167-170, 2002.

豊田雅彦、牧野輝彦、諸橋正昭：アトピー性皮膚炎に対する白虎加人参湯の効果：皮膚神経系因子の変化を中心として。皮膚科における漢方治療の現況 11. 協和企画。東京。29-41. 1999.

2.学会発表

Toyoda, M., Makino, T., Hino, T., Kyo, T. AND Morohashi, M.: Anti-pruritic mechanism of Byakko-ka-ninjin-to in patients with atopic dermatitis. Symposium on the role of traditional medicine in the 21st century. 2001. 8. 富山.

Toyoda M., Morohashi M. Kampo medicines and atopic dermatitis. (Luncheon seminar) The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology. 2001. 11. Tokyo.

豊田雅彦、中村元一、牧野輝彦、諸橋正昭：アトピー性皮膚炎患者に対する梔子柏皮湯の臨床効果およびその奏功機序の検討。第18回和漢医薬学会大会。2001. 8. 富山.

豊田雅彦、諸橋正昭：アトピー性皮膚炎と漢方。第17回日本小児東洋医学研究会学術集会(指定演題) 2000. 4. 和歌山.

豊田雅彦：アトピー性皮膚炎患者に対する白虎加人参湯の効果—皮膚神経系因子の変化を中心として—。第98回日本皮膚科学会総会。サテライトセミナー。第18回皮膚科東洋医学研究会。1999.4. 東京.

豊田雅彦、牧野輝彦、諸橋正昭：アトピー性皮膚炎患者に対する白虎加人参湯の止痒効果機序の検討。第16回和漢医薬学会大会。1999.8. 千葉.

G.知的所有権の取得状況

特記事項なし

表：アトピー性皮膚炎患者に対する榎子柏皮湯の投与に伴う血中および組織中因子の変動

| | 対照 | AD (投与前) | AD (投与後) | p value |
|-----------------------------------|-------------|---------------|---------------|---------|
| 臨床所見 | | | | |
| 皮疹スコア (0-120) | | 82.3±24.5 | 50.6±11.9 | p<0.01 |
| 痒みスコア (0-40) | | 32.1±6.5 | 14.2±5.3 | p<0.001 |
| 臨床検査データ | | | | |
| IgE (IU/L) | 90.5±82.4 | 5599.7±4255.6 | 5376.4±2856.7 | N.S. |
| Eosinophils (/mm ³) | 370.2±224.5 | 985.2±489.1 | 521.3±395.9 | p<0.005 |
| LDH (IU/L) | 151.0±32.9 | 284.8±74.8 | 252.2±103.6 | N.S. |
| ECP (ng/ml) | 8.3±3.6 | 38.3±10.2 | 22.5±7.6 | p<0.01 |
| Histamine (ng/ml) | 0.17±0.05 | 0.25±0.08 | 0.28±0.11 | N.S. |
| 血中神経系因子 | | | | |
| NGF (pg/ml) | 107.3±36.5 | 2628.4±1210.6 | 1160.5±750.8 | p<0.01 |
| SP (pg/ml) | 149.6±52.3 | 512.1±148.3 | 312.5±110.5 | p<0.005 |
| 血中可溶性接着因子 | | | | |
| sELAM-1 (ng/ml) | 20.6±8.0 | 44.6±18.2 | 25.3±14.6 | p<0.01 |
| sICAM-1 (ng/ml) | 262.4±59.2 | 312.6±110.6 | 346.7±84.4 | N.S. |
| sVCAM-1 (ng/ml) | 554.7±130.3 | 699.0±158.3 | 665.0±177.5 | N.S. |
| 血中サイトカイン | | | | |
| IL-2 (pg/ml) | 647.9±236.0 | 615.1±248.5 | 672.6±125.3 | N.S. |
| IL-4 (pg/ml) | 42.1±15.7 | 95.3±21.8 | 68.3±11.4 | p<0.05 |
| IL-5 (pg/ml) | 1.68±0.54 | 7.32±2.31 | 6.58±1.87 | N.S. |
| IL-6 (pg/ml) | 10.4±2.7 | 28.9±8.6 | 14.3±4.9 | p<0.01 |
| IL-10 (pg/ml) | 34.7±6.1 | 41.2±13.5 | 32.5±4.0 | p<0.05 |
| TNF-alpha (pg/ml) | 19.5±4.5 | 71.6±10.1 | 73.6±15.2 | N.S. |
| IFN-gamma (pg/ml) | 157.3±28.9 | 120.6±41.7 | 141.6±60.8 | N.S. |
| 細胞内サイトカイン | | | | |
| CD30 in CD4+ CD45RO+ T-cell (%) | 1.49±0.62 | 6.31±2.53 | 4.51±1.36 | p<0.05 |
| IL-4 in CD4+ T-cell (%) | 3.73±1.56 | 6.36±1.90 | 4.89±1.08 | p<0.01 |
| IFN-gamma in CD4+ T-cell (%) | 20.54±4.25 | 12.24±5.96 | 15.90±8.32 | N.S. |
| IL-4 + IFN in CD4+ T-cell (%) | 2.48±1.26 | 0.81±0.60 | 0.78±0.33 | N.S. |
| IL-4 / IFN | 0.19±0.09 | 0.52±0.25 | 0.31±0.18 | p<0.01 |
| ケモカインレセプター | | | | |
| CCR4 | ND | 23.49±10.68 | 20.65±8.12 | N.S. |
| CXCR3 | ND | 42.85±12.8 | 47.30±14.26 | N.S. |
| CCR4 / CXCR3 | ND | 0.55±0.27 | 0.43±0.14 | N.S. |
| 生検組織 | | | | |
| 肥満細胞 (No./HPF) | 1.5±0.3 | 10.6±3.2 | 5.1±1.9 | p<0.01 |
| 好酸球 (No./HPF) | 0.3±0.1 | 7.2±1.8 | 2.8±0.7 | p<0.005 |
| EG2 / EG1 (%) | 63.6±7.3 | 94.3±12.6 | 90.7±17.1 | N.S. |
| リンパ球 (No./HPF) | 8.8±3.6 | 64.1±15.5 | 45.9±22.2 | N.S. |
| 神経分布 (PGP 9.5) (0-4) | 1.14±0.22 | 3.05±1.24 | 2.58±0.47 | N.S. |
| SP 陽性神経 (0-4) | 0.31±0.07 | 2.97±0.86 | 2.55±1.08 | N.S. |
| NGF 陽性ケラチノサイト (/mm ²) | 11.2±3.6 | 45.2±14.6 | 37.2±9.5 | N.S. |
| NGF 量 (pg/g tissue) | 48.6±25.5 | 112.3±43.6 | 87.3±33.0 | N.S. |

P value : Pretreatment versus posttreatment (Nonparametric statistical analysis: Mann-Whitney test)