

表 4

Table 5. Association between genotype and response to treatment with suplatast tosilate

Genotype					Genotype combination				
	n	T/T	T/C	C/C	p value	T/T	T/C	C/C	p value
IL12RB1 (c.365T>C)									
Responders	13	4 (30.8%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)	0.384	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.589	
Nonresponders	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0 (0%)		3 (42.9%)	4 (57.1%)		
IL12 (c.375T>C)									
Responders	13	4 (30.8%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)	0.207	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.919	
Nonresponders	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0 (0%)		2 (28.6%)	5 (71.4%)		
IL12 (c.16078C>T)									
Responders	13	12 (92.3%)	0 (0%)	1 (7.7%)	0.299	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0.639	
Nonresponders	7	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)		6 (85.7%)	1 (14.3%)		
IL4Rα (Ile 50 Val)									
Responders	13	4 (30.8%)	8 (61.5%)	1 (7.7%)	0.690	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.589	
Nonresponders	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0 (0%)		3 (42.9%)	4 (57.1%)		
LTC4S (Glu 4 Lys)									
Responders	13	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0 (0%)	0.452	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0.452	
Nonresponders	7	7 (100.0%)	0 (0%)	0 (0%)		7 (100.0%)	0 (0%)		
LTC4S (-444 A>C)									
Responders	13	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0 (0%)	0.007	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0.007	
Nonresponders	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0 (0%)		1 (14.3%)	6 (85.7%)		
IL13(Arg110Gln)									
Responders	13	8 (61.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	0.127	8 (61.5%)	5 (38.5%)	0.043	
Nonresponders	7	1 (14.3%)	5 (71.4%)	1 (14.3%)		1 (14.3%)	6 (85.7%)		

図 1

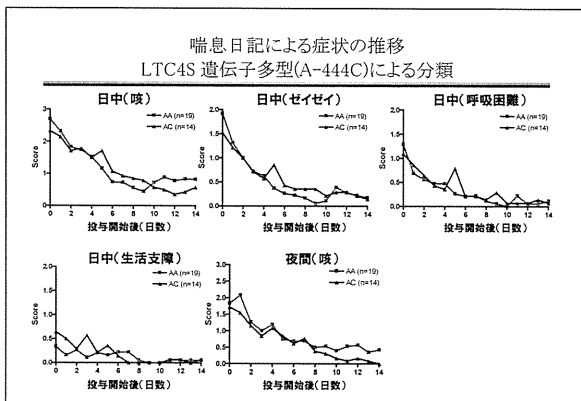
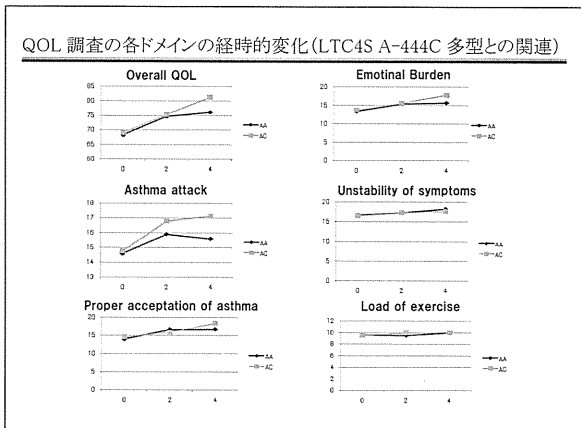


図 2



D. 考察 および E. 結論

(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を JPGL2012 にもとづいて見直した。さらに(2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価として、ロイコトリ

エン受容体拮抗薬と Th2 サイトカイン抑制薬の効果と遺伝子多型との関連を検討した結果、個別化治療介入の重要性が示唆された。今後さらに検討を進める。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N: A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 578-580
- 2) Ozeki M, Fukao T, Kondo N: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1380-1382
- 3) An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N. Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med* 2011; 27:795-801
- 4) Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int* 2010; 52: 319-326
- 5) Matsui E, Shinoda S, Fukutomi O, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Relationship

between the benefits of suplatast
tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, and
gene polymorphisms in children with
bronchial asthma. *Experimental and
Therapeutic Medicine* 2010; 1: 977-982

2. 学会発表

- 1) 近藤直実. シンポジウム 17 (免疫療法その
機序と効果): 免疫療法の基礎的背景.
第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会
2011. 11. 東京)
- 2) 近藤直実. 教育コース 16: 講演: 小児気
管支喘息ガイドライン. 第 22 回日本アレ
ルギー学会春季臨床大会 2010. 5. 京都
- 3) 大西秀典, 安陽, 松井永子, 加藤善一郎,
金子英雄, 近藤直実. 一般演題: MyD88
アダプター様タンパク (Mal) の遺伝子多

型とアレルギー疾患の関連について. 第
20 回国際喘息学会日本・北アジア部会
2010. 7. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児気管支喘息の早期診断・治療指針の改定と評価

分担研究者 眞弓光文 福井大学 理事・副学長

研究協力者 大嶋勇成 福井大学医学部病態制御医学講座小児科学 教授

研究要旨

JPGL2005 の診断基準あるいは主治医判断で乳児喘息と診断され、5 歳まで追跡可能であった 105 名を解析対象とし、乳児喘息の経過・予後に関与する因子、大発作を反復する危険因子を解析した。その結果、乳児喘息の重症度に関わらず、3~4 歳で喘息が寛解する症例を多く認めた。寛解せず小児喘息に移行する因子としては、喘息家族歴、本人のアトピー素因、全身性ステロイドに対する反応性が同定された。4 か月未満で大発作を反復する危険因子としては、真の重症度がより重症であること、細気管支炎の既往が同定された。現行の乳児喘息の診断基準に基づいて診断される乳児喘息の診療においては、過少治療による弊害あるいは逆に不要な治療の継続による弊害を避けるために、児の喘息の phenotype と児の成長に伴う喘息病態の変化を正しく把握し、それに基づく適切な長期管理が求められる。

A. 研究目的

小児喘息の早期診断・早期治療を行うためには、小児喘息患者の多くが最初に呼吸器症状を呈する乳児期において喘息の診断を適切に行うことが重要となる。一方、発症早期の喘息患者の全てが喘息専門医を受診するわけではなく、その大部分は一般小児科医を受診することになる。そのため、小児気管支喘息の早期診断のためには、一般小児科医にとっても有用な乳児喘息の診断基準とその治療法を確立することが重要となる。

本研究では 2008 年に改定された日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL2008）での早期診断・治療指針が、小児一般診療の場

で妥当かつ有用であるかを検証し、一般小児科診療現場における気管支喘息の適切な早期診断・治療の普及を図る。

B. 研究方法

「小児気管支喘息の早期診断・治療指針の作成と評価に関する研究」（大田班）において JPGL2005 の診断基準あるいは主治医判断により乳児喘息と診断された児を登録し、その診断根拠と診断時点およびそれ以降の治療内容を追跡調査するため構築したデータベースを用いた。

具体的には、一般小児科診療の現場で JPGL の乳児喘息の診断基準あるいは主治医判断により乳児喘息と診断された 2 歳未満の患者のうち 5 歳まで追跡調査が可

能であり、他疾患と診断された者を除き、小児喘息と診断あるいは乳児喘息が寛解したと判定された 105 名を解析対象とした。また、乳時期から幼児期早期にかけ大発作を反復しやすき危険因子を同定する目的には、3 歳時まで追跡可能であった、127 名を対象とした。乳児喘息としてのデータベースに登録された時点での重症度、長期管理内容、登録時点での乳児喘息の診断参考所見の有無、全身性ステロイド剤への反応性、細気管支炎の既往などが乳児喘息の経過・予後にどのように関係しているかを解析した。

(倫理面への配慮)

調査登録は福井大学および研究協力施設の IRB や倫理委員会承認を得た上で、研究目的・方法を患者保護者に説明し、文書にて同意を得た。個人情報の保護には十分留意して実施した。

C. 研究結果

2008 年 6 月末までに 166 名（男児 118 名、女児 48 名）の乳児喘息患者の登録を行い、2009 年 3 月末までに 3 歳時点での経過観察を 144 名（男児 105 名、女児 39 名）に、2011 年 10 月末までに 5 歳時点の経過観察を 115 名（男児 81 名、女児 34 名）に実施することが出来た。なお、追跡調査が可能であった患者群と追跡調査から脱落した患者群との間には登録時点での乳児喘息重症度や男女比には有意な差を認めなかった。

追跡調査が可能であった 115 名中 5 歳時点でも喘息と診断された児は 54 名 (47.0%) で、追跡調査時で乳児喘息が寛解と判定された児は 51 名 (44.3%)、最終的に乳児喘息ではなく他疾患であったと判断されたもの 10 名 (8.7% (気管支炎 6 名、喘息性気管支炎 4 名)) だった。登録時点での乳児喘息の重症度によって寛解に至った時期が異なることはなく、間歇型、持続型ともに 3~4 歳で寛解状態となる児が増加した。3 歳時点での治療を加味した真の重症度ごとに予後と比較すると間歇型では持続型に比較して寛解となる割合が高いものの、持続型同志では軽症であっても寛解率が高いとは限らなかった。

喘息が寛解せずに持続しやすい因子として、両親の喘息家族歴ある、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーの既往歴ある、吸入抗原特異 IgE 陽性、高 IgE 血症、好酸球増多が有意であった。また、感染時以外での喘鳴エピソードを有するものには無いものに比べれば寛解時期が遅れる傾向を認めたが、統計的には有意ではなかった。

発作治療薬への反応性と喘息寛解時期との関係では、発作時に全身性ステロイドによる治療を要し反応性を認めた群 (61 名) では、認めなかった群 (44 名) より有意に寛解率が低かった。一方、発作時に β_2 刺激薬吸入に反応が乏しいと判断された患者群 (15 名) は、反応が良好であった群 (90 名) に比べ、3 歳以降、寛解率が急激に上昇していた。また、細気管支炎の既往を持つものは、持たないものよりもよ

り早期に寛解となる傾向を認めた。

乳児喘息としての診断時点と3歳時点での、超管理薬の使用内容と寛解時期との関係性に関しては、長期管理なし、ロイコトリエン拮抗薬単独、吸入ステロイド薬単独、ロイコトリエン拮抗薬と吸入ステロイド薬併用の各群の間には寛解時期に有意の差を認めなかった。

大発作以上の発作のエピソード間隔は、長期管理なしの期間中では平均4.86±4.03か月で、長期管理中の期間内では平均5.16±5.85か月となっていた。長期管理なしの期間中では発作エピソード間隔が4か月未満のものと6か月以上のものと大きく2群に分かれる傾向を認めた。4か月未満で大発作を反復する危険因子を明らかにするためロジスティック解析を行うと、登録時の真の重症度がより重症であること(p=0.027)と乳児喘息と診断されるまでの細気管支炎の既往(p=0.045)が同定された。しかし、3か月以上の長期管理の有無、登録時での吸入ステロイド開始の有無、登録時でのロイコトリエン拮抗薬使用の有無、追跡調査時での吸入ステロイド使用の有無、追跡調査時でのアンダートリートメントの有無や両親・兄弟の喘息家族歴、アトピー性皮膚炎の既往歴、アレルギー性鼻炎の既往歴、吸入抗原特異的IgE陽性、高IgE値、好酸球増多、気道感染以外の喘鳴の既往、2刺激薬による改善の既往、全身性ステロイドでの改善の既往はいずれも有意な危険因子とはならなかった。

D. 考察

JPGL2008の乳児喘息診断基準では、早期治療介入の観点から乳児喘息を広くとらえ診断するため、Martinezらによる一過性喘鳴群、非アトピー性喘鳴群、アトピー性喘息・喘鳴群といった多様な病型が全て含まれることになる。そのためJPGL2008で乳児喘息と診断され、3～4歳ころから寛解に至る患者群には、一過性喘鳴群に相当するものがかなり含まれていたものと考えられる。乳児喘息が5歳までに寛解するかしないかは、乳児喘息の診断時点での重症度と相関しなかったことから、乳児期の喘鳴症状の重症度のみから小児喘息への移行を予測することは困難と考えられた。

米国の喘息ガイドラインでは全身性ステロイド投与を要する発作の頻度は重症度分類において「リスク」として、喘息症状や夜間覚醒、短時間作動型b2刺激薬の頓用は「インペアメント」として取り扱われている。インペアメントの点からは発作頻度が少なく間欠型であっても大発作を繰り返す病型が存在し、気道過敏性を反映していることが報告されている(Federico MJ 2007)。また、3か月以内の大発作のエピソードは重症度とは独立して将来の大発作の危険因子となることが報告されている(Miller MK 2007)。今回の我々の検討においては、4か月未満の比較的短期間に大発作を繰り返す症例では、喘息の真の重症度以外にも、細気管支炎の既往が危険因子として同定され、短期間の間に大発作

を繰り返す患児は下気道になんらかの障害を持ち、現行の長期管理薬による治療のみではコントロール困難な特性も持つ phenotype である可能性が考えられた。その一方で、細気管支炎の既往を持つ患者群は、乳児期を過ぎると急速に寛解に至ることが多いことから、喘息として JPGL2008 に基づく長期管理を行った場合には、長期管理薬の過剰投与が行われる危険があると考えられた。

乳児喘息が寛解に至らず持続する、すなわち小児喘息へ移行する要因としては、家族歴や本人のアレルギー素因、全身性ステロイドに対する反応性など、アトピー型の phenotype を反映する因子が重要であると考えられた。アトピー素因のない乳児喘息患者において小児喘息への移行を規定するアトピー素因以外の因子を同定していくことが早期介入治療を考える上で重要と考えられた。

今回の検討では、長期管理薬の使用状況と乳児喘息の寛解については有意の関係を認めることができず、JPGL2008 で提唱されている長期管理法が妥当であるか否かは検証することができなかった。

E. 結論

現行の乳児喘息の診断基準に基づいて診断される乳児喘息の約半数は幼児期に寛解が見込まれる一方、残りの半数は学童期まで喘息を持ち越すため、その診療においては、過少治療による弊害あるいは逆に不要な治療の継続による弊害を避けるた

めに、児の喘息の phenotype と児の成長に伴う喘息病態の変化を正しく把握し、それに基づく適切な長期管理が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada A, Ohshima Y, Yasutomi M, Ogura K, Tokuriki S, Naiki H, Mayumi M. Antigen-primed splenic CD8+ T cells impede the development of oral antigen-induced allergic diarrhea. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 888-94
- 2) Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akazawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int* 2010; 52: 319- 326
- 3) Kawakita A, Shirasaki H, Yasutomi M, Tokuriki S, Mayumi M, Naiki H, Ohshima Y. Immunotherapy with oligomannose-coated liposomes ameliorates allergic symptoms in a murine food allergy model. *Allergy* 2012; 67: 371-379
- 4) 安富素子, 大嶋勇成, 眞弓光文. 内分泌攪乱物質とアレルギー臨床免疫・アレルギー科 53:69-73 (2010)
- 5) 眞弓光文, 藤枝重治, 三輪高喜, 谷内江昭宏, Gelfand EW. 最適な抗ヒスタミン薬選択のための基礎知識 鼻アレルギーフロンティア 10:46-51, (2010)

2. 学会発表

- 1) Maymimi M. Airway remodeling: Are fibrocytes a key player? 12th Chinese National Conference of Pediatric Pulmonology. Plenary lecture 2010. 10. China
- 2) Ohshima Y, Yasutomi M, Shirasaki H, Kawakita A, Mayumi M. Intranasal administration of antigen entrapped into oligomannose-coated liposome impedes development of oral antigen-induced allergic diarrhea. 14th International Congress of Immunology 2010. 8. Hyogo
- 3) Yasutomi M, Ohshima Y, Shirasaki H, Kawakita A, Mayumi M. Erythromycin inhibits IL-17 production through modulating monocyte-derived dendritic cell function. 14th International Congress of Immunology 2010. 8. Hyogo
- 4) Ohshima Y, Yasutomi M, Hayashi H, Kawakita K, Naiki N, Mayumi M. Immunotherapy with oligomannose-coated liposomes ameliorates allergic symptoms in a murine food allergy model The 16th Asian Pacific Association of Pediatric Allergy Respirirolgy and Immunology. Mini Symposium3: New Insights into Allergic Diseases 2011. 10. Fukuoka
- 6) 大嶋勇成, 眞弓光文, 安富素子, 住本真一, 福井徹哉, 清益功浩, 桶垣泰伸, 南部光彦, 谷口義弘. ミニシンポジウム 小児気管支喘息の病態と治療 JPGLの乳児喘息の診断基準の妥当性と問題点の検証(第2報) 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009.6. 岐阜
- 7) 大嶋勇成, 安富素子, 白崎仁幸子, 小倉一将, 眞弓光文. ミニシンポジウム 気道上皮細胞/線維芽細胞/血管内皮細胞とアレルギー病態1 IL-17/IL-17Fが線維細胞機能におよぼす影響第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 8) 中村利美, 足立雄一, 村上功啓, 大嶋勇成, 谷内江昭宏, 眞弓光文. PASS (Pediatric Asthma Support System)の導入によるガイドラインに沿った小児の喘息治療の推進 第46回日本小児アレルギー学会 2009.12. 福岡
- 9) 眞弓光文. 小児アトピー性皮膚炎の病態と治療 -小児科の立場から-. 第90回兵庫県皮膚科医会講演会 特別講演. 2010. 9. 兵庫
- 10) 眞弓光文. 小児アトピー性皮膚炎の病態と治療. 鹿児島内科小児科アレルギー研究会 特別講演. 2010. 7. 鹿児島
- 13) 林仁幸子, 河北亜希子, 岡崎新太郎, 徳力周子, 安富素子, 眞弓光文, 大嶋勇成 IL-33 の線維細胞に及ぼす影響 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11. 東京
- 17) 安富素子, 白崎仁幸子, 河北亜希子, 眞弓光文, 大嶋勇成 福井県における学校生活管理指導表(アレルギー疾患用)の使用状況と問題点 北陸小児喘息治療研究会学術講演会 2011.06. 石川
- 18) 安富素子, 河北亜紀子, 白崎仁幸子, 大嶋勇成, 眞弓光文, 住本真一, 福井徹哉, 清益功浩, 桶垣泰伸, 南部光彦, 谷口義弘 JPGLの乳児喘息診断・治療基準の妥当性と問題点の検証(第4報): 大発作反復要因の解析 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011.05. 千葉

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

「アレルギー性鼻炎の発症の検討からの治療戦略」に関する研究

研究分担者 岡本美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授
研究協力者 米倉修二 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

研究要旨

小児ならびに成人におけるアレルギー性鼻炎の発症・寛解に及ぼす因子について長期の疫学調査から明らかにして、治療戦略を検討することを目的とした。ARの発症について疫学調査を行い、IgE値、喘息との関連、自然改善の頻度など今後の予防治療に向けての基礎データを得ることができた。

A. 研究目的

小児ならびに成人におけるアレルギー性鼻炎（以下AR）の発症・寛解に及ぼす因子について長期の疫学調査から明らかにして、治療戦略を検討することを目的に行った。

象に再受診を依頼し、長期予後について検討した。

（倫理面への配慮）

それぞれの検討は、ヘルシンキ宣言を遵守し、千葉大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

B. 研究方法

1) 千葉県南部の町村で、40歳代以降の中高年の住民を対象に1995年以降10年以上にわたり実施したアレルギー性鼻炎の検診で、抗原感作、ARの発症・寛解について検討した。

2) 千葉大学医学部附属病院にアレルギー疾患にて通院中の小児を対象に、長期にわたる定期的な診察からARや喘息発症の関連について検討した。

3) 1995年以前に千葉大学医学部附属病院にARで検査、治療を受けた症例を対

C. 研究結果

1) 連続して検診を受診していた703名の検討から、大量のスギ花粉飛散が見られた1995年と2005年の10年間で、中高年者においてもスギ花粉症の有病率は40歳代、50歳代、60歳代では増加が見られていた。一方、スギ花粉症の寛解は19.2%（10/52）に、スギ花粉症の発症は3.4%（22/651）に認められた。年齢が低く、スギ特異的抗体価が高いほど、発症のリスクは高かったが、抗体価の推移と発症、寛解に直

接の関連は認められなかった。

2) 2年以上、平均3.5年間経過を追えた102例のアレルギー疾患患児で、この間に喘息を発症した12症例中10症例ではARの発症が先行していた。一方、ARを発症していなかった患児ではハウスダスト特異的IgE値とその変動、総IgE値、鼻汁好酸球陽性がその後のAR発症のリスクとなっていたが、喘息の発症はARの明らかな危険因子ではなかった。

3) 109例のARの最低15年、平均20年を超える自然経過に関する検討では、小児ではほとんどが改善無く成人へ移行し、成人でもスギ花粉症は容易に寛解しないことが示された。抗原特異的免疫療法の効果は長期にわたり続くと考えられた。

D. 考察

中高年者スギ花粉症の検討から特異的IgE値はARの寛解や発症に直接連動するものではなかったが、小児のダニ・ハウスダストアレルギー性鼻炎では特異的IgE値の増加が発症に強い関連がみられた。IgE値の増加の抑制が発症の予防につながる可能性も示唆され、中高年のスギ花粉症との違いが見られた。また、小児ではARの発症の抑制が喘息発症の制御につながる可能性も示唆された。一方、一旦発症したARは長期にわたり自然改善が少なく、特に小児患者ではスギ花粉症に関して20年しても改善が見られていない結果であった。

E. 結論

ARの発症について疫学調査を行い、IgE値、喘息との関連、自然改善の頻度など今後の予防治療に向けての基礎データを得ることができた。今後は、その検証に規模を拡大した検討が必要であるが、同時にAR発症の予防に向けた取り組みも進める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G.

研究発表

1. 論文発表

1) Yonekura S, Okamoto Y, Horiguchi S, Sakurai D, Chazono H, Hanazawa T, Okawa T, Aoki S, Konno A. Effects of aging on the natural history of seasonal allergic rhinitis in middle-aged subjects in South chiba, Japan. Int Arch Allergy Immunol 2012;157:73-80

2. 学会発表

1) 米倉修二, 岡本美孝. アレルギーマーチの実態とその予防の可能性について. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011.5. 幕張

2) Yonekura S, Okamoto Y et al. Present Situation of Allergic rhinitis in Japan. 13th Korea Japan Joint Meeting of otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2011.5. Korea

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

アトピー性皮膚炎患者の悪化因子と皮疹の評価に関する研究
-皮膚ケラチノサイトにおける IL-18 産生と血中 TARC 値について-

研究分担者 池澤 善郎 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授
研究協力者 相原 道子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
井上 雄介 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
伊藤香世子 横浜市立大学附属病院皮膚科

研究要旨

アトピー性皮膚炎(AD)患者ではIgEが上昇しないIntrinsic型が約20%に存在する。その機序のひとつとして、皮膚におけるIL-18の関与が示唆されている。また、AD皮膚では、健常人と比較して高頻度に黄色ブドウ球菌が定着することが知られている。そこで、AD患者の角層中IL-18量を経時的に測定し、治療効果とIL-18量の変化との関連を検討した。さらに、AD患者の皮表に定着している黄色ブドウ球菌数と角層中IL-18量との関係を見た。その結果、AD患者の角層中IL-18値は高値であり、その値は全身の重症度やかゆみの程度、血清IL-18値、TARC値、LDH、総IgE値、好酸球数、TEWLと相関し、治療により有意に低下した。皮表の黄色ブドウ球菌定着率はAD患者において健常人より有意に高く、角層内IL-18値は黄色ブドウ球菌の定着を認めた群では認めない群より有意に高かった。これは血清総IgE値が低い群において特に顕著であった。以上より、AD患者では乾燥皮膚に黄色ブドウ球菌の定着をきたし、その結果表皮ケラチノサイトのIL-18産生亢進とそれに引き続く炎症反応の持続がもたらされると推察された。スキンケアによる皮膚の乾燥の改善とステロイド薬の外用は、黄色ブドウ球菌の減少とIL-18産生の抑制を介してintrinsic型のADを改善すると考えられた。また、ADの病勢の血液を用いた評価では、ケラチノサイトが産生するTARC(thymus and activation-regulated chemokine/CCL17)が単独で変動する症例が12%あり、他のマーカーとの比較において、最も有用であることが示された。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎(AD)はダニなどの外来抗原に対してIgE産生が亢進するextrinsic型が多くを占める。一方、IgEが低値のIntrinsic型が約20%に存在し、その機序のひとつとしてIL-18の関与が示唆されている。また、AD患者の皮表には抗菌物質産生低下や皮膚バリア機能障害などにより黄色ブドウ球菌の定着が高

頻度にみられる。皮表に定着した黄色ブドウ球菌は外毒素を産生することによりADの悪化をもたらすことが知られている。さらに、黄色ブドウ球菌の産生するプロテインAはマウスの皮膚におけるIL-18の産生を亢進することが報告されている。そこで、AD患者における皮表の黄色ブドウ球菌の定着と表皮ケラチノサイトのIL-18産生がどのように関連するのかを解明するこ

とを目的とした。

また、AD の病勢の評価において表皮角化細胞で産生されるケモカインである TARC (thymus and activation-regulated chemokine/CCL17) の有用性について検討した、TARC の受容体は Th2 細胞に特異的に発現しており、皮膚疾患では血液中の TARC は AD、菌状息肉症、水疱性類天疱瘡で上昇する。TARC は AD の重症度を鋭敏に反映する。しかしながら、AD における TARC とその他のバイオマーカーの関係について詳細な検討はなされていない。

本研究では AD 患者において TARC と他のバイオマーカーの変動を観察し、それらと臨床型や重症度の変動との関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

IL-18 産生と黄色ブドウ球菌

1) 対象: 当科を受診した AD 患者 61 名および健常人コントロール 40 名で、いずれも本研究に文章で同意を得られたものとした。

2) AD の重症度およびかゆみの評価と治療効果の評価: 治療前、治療開始 8 週間後に皮疹およびかゆみの評価と角層の採取を行った。角層採取部の皮膚は紅斑、丘疹、落屑/乾燥、びらん/痂皮、苔癬化についてそれぞれ 0-4 段階で評価した。全身皮膚については SCORAD を用いて評価した。皮膚のバリア機能障害については、機器により経表皮水分蒸散量 (TEWL) を測定した。全身の痒みはかゆみスコアと visual

analogue scale (VAS) を用いて評価した。なお、治療は抗ヒスタミン薬の内服、strong class までのステロイド外用薬および白色ワセリンなどの保湿剤の外用を行った。ステロイド薬の内服や免疫抑制薬の内服・外用は行わなかった。皮疹の評価時に TARC、血清総 IgE 値、末梢血好酸球数、血清 LDH を測定した。

3) 角層の採取および IL-18 の定量: 治療の前後で前腕屈側および腹部の皮膚にセロハンテープ (3M) を貼布し、角層を採取した。IL-18 は角層から蛋白質を抽出し、市販の ELISA キットを用いて測定した。同時に角層中の蛋白質の定量を行い、IL-18 量を角質蛋白質量で割った値で表した。同時に血清 IL-18 値を同じ ELISA キットで測定した。

4) 皮表の黄色ブドウ球菌量の測定

皮表の黄色ブドウ球菌をスタンプ法により採取し、黄色ブドウ球菌用培地で培養して CFU をカウントすることにより、一定面積におけるブドウ球菌数を測定した。

なお、本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を受けたものである。

アトピー性皮膚炎の病勢評価における TARC の有用性

1) 対象: 当科を受診した AD 患者のうち、TARC およびその他のバイオマーカーが経時的に測定された患者 67 名のうち、免疫抑制療法を施行していない 57 名 (男性 35 例女性 21 例) とした。

2) AD の重症度の評価と治療による血液マーカーの変動の評価: 経時的に、皮疹の評

価と血液の採取を行し、皮疹の重症度とそれぞれの検査値の変動との関係を解析した。

重症度は厚生労働科学研究班アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2008 に従って分類した。臨床病型は症状が主にみられる部位で屈側型、顔面型、痒疹型、乾燥皮膚型、上半身型、全身型、紅皮症に分類した。

血液バイオマーカーとしては血清 TARC 値、好酸球数、総 IgE 値を測定した。それぞれの数値の変動に関しては前値に対して 20% 以上の変化を来した場合に動きがあるものとして group1-5 に分類した。また、AD の臨床型の違いが TARK 値に及ぼす影響を検討した。

Group 1 : 血清 TARC 値のみが病勢を反映していた群。

Group 2 : 血清 TARC 値と IgE が病勢を反映していた群。

Group 3 : 血清 TARC 値と末梢好酸球数が病勢を反映していた群。

Group 4 : 全てのマーカーが病勢を反映していた群。

Group 5 : 病勢を血清 TARC 値が反映していなかった群。

(倫理的配慮)

本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を受けたものである。

C. 研究結果

IL-18 産生と黄色ブドウ球菌

1) 患者および健常人コントロール : AD 患

者 62 名 (男性 35 名 ; 6~71 歳、平均 31.5 歳、女性 27 名 ; 8~59 歳、平均 33.3 歳)、健常人 25 名 (男性 10 名 ; 24~43 歳、平均 33.0 歳、女性 15 例 ; 24~37 歳、平均 29.3 歳) であった。AD 患者の全身重症度は SCORAD 47.8 ± 21.9 、血清 IgE 値 11273 ± 209 U/ml、末梢血好酸球数 $738.3 \pm 633.8/\mu\text{L}$ 、血清 TARC 値 5166.3 ± 12727.4 pg/ml であった。

2) 角層中 IL-18 値 : AD 患者の角層における IL-18 値は肘窩 (2.91 ± 3.65 pg/ μg)、腹部 (3.57 ± 6.64 pg/ μg) で、健常人の同部分の値 肘窩 (検出感度以下)、腹部 (検出感度以下) より有意に高値であることが示された ($p < 0.01$, Mann-Whitney U test) (図 1)。IL-18 値は全身の重症度やかゆみの程度、血清 IL-18 値、TARC 値、LDH、総 IgE 値、好酸球数、TEWL と関連した。なお、AD 患者の血清 IL-18 値は 179.2 ± 98.9 pg/ml であった。

3) 角層内 IL-18 値の治療前後における変化 : 治療による皮膚炎の軽快とともに角層 IL-18 値は治療開始時の肘窩 (2.91 ± 3.65 pg/ μg)、腹部 (3.57 ± 6.64 pg/ μg) から 8 週後には肘窩 (1.41 ± 2.92 pg/ μg)、腹部 (2.67 ± 5.64 pg/ μg) と有意に低下した ($p < 0.01$)。

4) 皮表の黄色ブドウ球菌定着と角層内 IL-18 値 : 皮表の黄色ブドウ球菌定着率は AD 患者において健常人より有意に高かった。角層内 IL-18 値は黄色ブドウ球菌の定着を認めた群では肘窩 (3.24 ± 3.74 pg/ μg)、腹部 (4.67 ± 7.46 pg/ μg) で認

めなかった群の肘窩 ($1.57 \pm 3.03 \text{ pg}/\mu\text{g}$)、腹部 ($0.54 \pm 0.81 \text{ pg}/\mu\text{g}$) より有意に高かった (図 2)。これは血清総 IgE 値が低い群において特に顕著であった。特定の臨床型に IL-18 が高い傾向はみられなかった。

アトピー性皮膚炎の病勢評価における TARC の有用性

1) 各グループの割合を図に示す。TARC 値が病勢を反映していなかった群 (group5) は 1 例のみであった。この症例は 3 歳男児で、鶏卵アレルギーを伴う比較的軽症の AD であった。残りの 56 例のうち、すべてのマーカーが同時に変動していた Group 4 は 38%、TARC 値のみが病勢を反映していた Group 1 が 12% みられた。後者は皮疹の改善とともに TARC 値が低下したにも係わらず、好酸球数や IgE 値のいずれか、または両者とも上昇する症例がみられた。

2) TARC 値は皮疹の変化に対応して 1 週間以内という短期間で変動した。

3) 臨床型による TARC 値の違いは紅皮症型で増悪時および改善時において有意に高値であった (増悪時 $p < 0.0$, 改善時 $p < 0.05$, Unpaired t-test)。

D. 考察

AD 患者の末梢血単核球は黄色ブドウ球菌の産生する外毒素の一つである SEA の刺激によって IL-18 を産生することが報告されている。今回の結果では角層内 IL-18 値は血清 IL-18 値と相関しており、AD 患者における IL-18 の産生細胞として

ケラチノサイトが重要であることが示された。角層内 IL-18 値は皮疹の重症度や、重症度と相関する TARC や好酸球、LDH などのパラメーターおよび TEWL と相関した。また、黄色ブドウ球菌の定着率は AD 患者で高く、定着している群、特に血清総 IgE 値が低い群において角層内 IL-18 値が有意に高かった。これらは、皮膚のバリア機能障害や抗菌物質産生低下などにより AD 患者の皮表に黄色ブドウ球菌が定着しやすいことを示し、その産生するプロテイン A などによりケラチノサイトの IL-18 産生が亢進すると推察される。IL-18 は IL-13、や $\text{IFN}\gamma$ 、IL-3 などのサイトカインの産生を亢進すると考えられることから、これらにより皮膚炎の悪化や持続、好酸球増加などをきたすと考えられる。また、皮膚の IL-18 値と血清総 IgE 値が相関したことは、IL-18 により産生が亢進した IL-13 による IgE 産生促進の機序が関与すると可能性が示唆された。

以上より、AD の慢性病変形成に黄色ブドウ球菌の定着とそれによるケラチノサイトの IL-18 産生亢進が関与していることが推察された。

また、今回の調査では、皮疹の改善とともに TARC が低下したにもかかわらず、IgE 値や好酸球数が不変または上昇している患者の存在が確認された。検査値間の乖離は AD における環境因子の影響やサイトカイン産生のパターンが病態に複雑に関与することを示すものと思われた。これらのパラメーターが同時に変動する場合でも

TARC は最も速やかに変動したことから、病勢を最もよく反映するものであった。

臨床型では傷害される皮膚面積の大きい紅皮症型がもっとも高い TARC 値を示したが、全身の乾燥性皮膚のみでは TARC 値は低かった。これは TARC 値が炎症の程度と範囲の両者を反映していることを示した。

E. 結論

AD 患者では乾燥皮膚に黄色ブドウ球菌の定着をきたし、その結果表皮ケラチノサイトの IL-18 産生亢進とそれに引き続く炎症反応の持続がもたらされると推察された。スキンケアによる皮膚の乾燥の改善とステロイド薬の外用は、黄色ブドウ球菌の減少と IL-18 産生の抑制を介して intrinsic 型の AD を改善すると考えられた。また、臨床経過の客観的把握や治療効果の評価に TARC は最も有用であることが示された。

F. 健康被害状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue Y, Aihara M, Kirino M, Harada I, Komori-Yamaguchi J, Yamaguchi Y, Nagashima Y, Ikezawa Z. Interleukin-18 is elevated in the horny layer in atopic dermatitis patients and associated with Staphylococcus aureus Colonization. Br J Dermatol 2011; 164: 560-567
- 2) Ikezawa Z, Komori J, Ikezawa Y, Inoue Y, Kirino M, Katsuyama M, Aihara M.

A Role of Staphylococcus aureus, Interleukin-18, Nerve Growth Factor and Semaphorin 3A, an Axon Guidance Molecule, in Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis. Allergy, Asthma & Immunology Research 2010; 2: 235-246

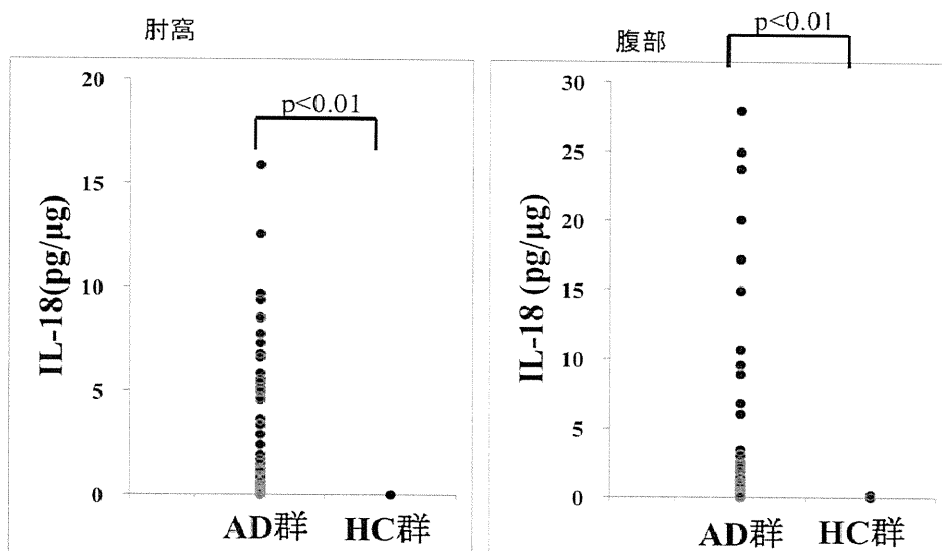
- 3) 池澤善郎. アトピー性皮膚炎の痒みとその治療の将来. Q&A でわかるアレルギー疾患 2009; 5: 7-18
- 4) 池澤善郎. アトピー性皮膚炎は治療を早く始めれば予後は良いのでしょうか?. Q&A でわかるアレルギー疾患 2009; 5: 200-202
- 5) 池澤善郎, 井上雄介, 相原道子, 田中貴美代, 田中良知, 蒲原 毅. アトピー性皮膚炎の発症・悪化における皮膚バリアー障害の役割とその治療. 日本小児科学会雑誌 2009; 28: 41-46
- 6) 桐野実緒, 池澤善郎. アトピー性皮膚炎のスキンケア. 小児科 2009; 50: 433-439

2. 学会発表

- 1) Ikezawa Z. Recent trends in food allergy (Symposium). The 17th International Contact Dermatitis Symposium, The 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium 2009.11. Kyoto
- 2) Inoue Y, Aihara M, Harada I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y, Ikezawa Z. Quantitative analysis of interleukin-18 in horny layer of atopic dermatitis patients in association with Staphylococcus aureus colonization. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology 2009.12. Fukuoka
- 3) Kou K, Nakamura F, Aihara M, Kanbara T, Chin K, Nagashima Y, Goshima Y, Ikezawa Z. Decreased expression of semaphorin3A in the lesional skin of psoriasis with itch. 5th international workshop for the study of itch 2009.10. Tokyo
- 4) Ikezawa Z, Inoue Y, Aihara M, Harada

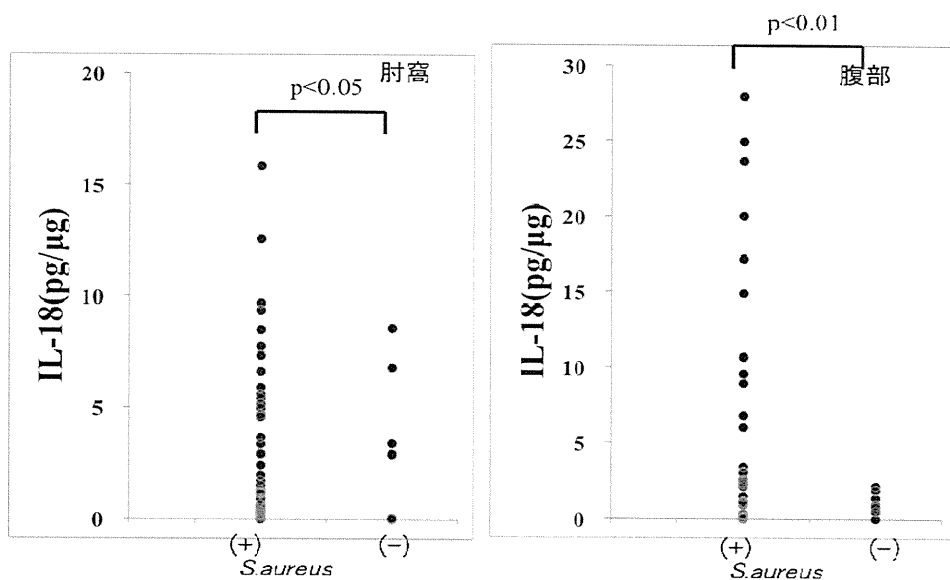
- I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y. A probable role of interleukin-18(IL-18) in pathogenesis of atopic dermatitis (AD) from the quantitative analysis of IL-18 in horny layer of AD patients. 28th Symposium Collegium International Allergicum Translational Science 2010.4. Ischia
- 5) Inoue Y, Aihara M, Harada I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y, Ikezawa Z. Interleukin-18 in horny layer of atopic dermatitis(AD) patients is associated with the severity. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology 2010.6. Weimar
- 6) 池澤善郎. そう痒性皮膚疾患における病態・病勢指標としての「TARC」-アトピー性皮膚炎を中心に-. 第26回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2010. 5. 東京
- 7) 池澤善郎. アトピー性皮膚炎難治化とその痒みの病態及び治療の展望. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010.11. 東京
- 8) 井上雄介, 蒲原 毅, 中河原怜子, 田中貴美代, 関 和男, 池澤善郎: 乳幼児アトピー性皮膚炎におけるスキンケア有用性の検討. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010.11. 東京
- 9) 侯健全, 長島真由美, 大川智子, 守屋真希, 稲川紀章, 野村有希, 蒲原毅, 相原道子, 池澤善郎. 重症アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法の治療効果と患者満足度の検討. 日本皮膚科学会第 831 回東京地方会 2010.7. 東京
- 10) 伊藤香世子, 相原道子, 池澤善郎. アトピー性皮膚炎患者における血清 TARC 値と末梢血好酸球数および IgE との関連性についての検討. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2010.12. 広島
- 11) 池澤善郎, 井上雄介, 蒲原 毅. 発症・悪化因子としてのバリアー機能異常とその対策. 第 33 回日本小児皮膚科学会学術大会 2009.7. 幕張
- 12) 相原道子, 井上雄介, 池澤善郎: アトピー性皮膚炎における黄色ブドウ球菌の役割. 第 33 回日本小児皮膚科学会学術大会 2009.7. 千葉
- 13) 田中良知, 蒲原毅, 井上雄介, 立脇聡子, 中村和子, 田中貴美代, 池澤善郎. 地域の乳幼児アトピー性皮膚炎は, 本当は増えているのか? 減っているのか? (第 2 報). 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 14) 井上雄介, 相原道子, 原田郁代, 小森絢子, 桐野実緒, 池澤善郎. アトピー性皮膚炎患者における皮膚角層内 IL-18 と皮表黄色ブドウ球菌の測定による病態の解析. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

図1 AD患者および健常人コントロールにおける角層内IL-18値



AD: アトピー性皮膚炎, HC: 健常人コントロール

図2 角層内IL-18値と皮膚表*S.aureus*の関係



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総合分担研究報告書

アトピー素因の強い乳児からの喘息の発症予防に関する研究

研究分担者 海老澤元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
アレルギー性疾患研究部 部長

研究協力者 佐藤さくら 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
アレルギー性疾患研究部

研究要旨

【目的】食物アレルギー (FA) 患者から気管支喘息 (BA) を発症する危険因子を明らかにするとともに進展予防法の確立を目的に前方視的に検討を行っている。

【方法】2006年10月から2010年7月に登録した1歳未満のFA児でBA未発症な患者を対象に、1)アレルギー病歴・検査所見および遺伝子多型、2)定期的な自宅のダニ、動物抗原量の測定、3)上気道感染症の罹患回数とウイルス (Rhino virus (RV)、RSV) 感染の検査を行っている。

【結果】累計の登録患者数は平成21年度までが93名、平成22年度（登録終了時）までが97名であった。平成23年度には登録患者97名のうち28名が追跡中止となり現在69名を追跡中である。初診時の平均年齢は6.0カ月で、現在の平均年齢は4.9歳である。現在までにBA発症は23名、喘鳴を認めた症例は9名であった。FAの臨床経過を比較すると、BA発症例では食物経口負荷試験の陽性率が高く、FAは遷延し、末梢血好酸球数・総IgE値は高値を持続していた。室内塵のダニ抗原量は、BA発症例と喘鳴(-)例で比較するとDer 1量11.9 ($\mu\text{g/g dust}$)に対して7.8で、その結果BA発症例では非発症例に比べて早期にダニ抗原に感作されていた。呼吸器ウイルス検査ではRV陽性率46.3%、RSV陽性率2.0%でRVの感染を多く認め、BA発症例ではRSVは全て陰性であった。

【結論】FA/AD患者からの喘息発症率は33.3%(23/69)であった。アトピー素因の強い乳児では乳児期早期からの環境整備に加え、経皮感作を最小限にするために良好なADコントロールの維持が必要である。遺伝的素因 (SNPs) の解析も含めFAの遷延と気管支喘息の発症の関連をさらに検討すべきと考える。

A. 研究目的

食物アレルギー (FA) の関与する乳児アトピー性皮膚炎 (AD) 患者からの気管支喘息 (BA) 発症の危険因子を明らかにし、予防法を確立するための前方視的検討を行っている。

B. 方法

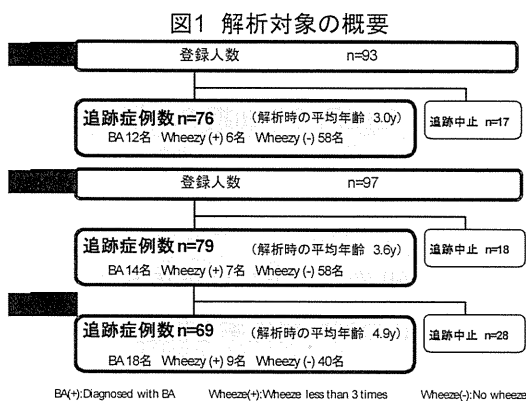
2006年10月から2010年7月に1歳未

満で当科を受診したFA/AD児で、BA未発症な患者を対象にし、1)アレルギー病歴の記録 (食物除去状況、アトピー性皮膚炎重症度、血液検査結果)、2)定期的な自宅のダニ、動物抗原量の測定、3)上気道感染症の罹患回数とウイルス (Rhino virus RV)、RSV) 感染の検査を行う。研究協力の同意状況により、I群は1)、2)、3)について、II群は1)、2)についてデータを集積する。

患者の登録は平成 22 年度までに終了し、追跡患者の経年的なデータを集積・解析する。平成 24 年度には遺伝子多型の解析も行う予定である。

C. 結果

平成 21-23 年度における登録患者数と追跡症例数の概要は図 1 に示す。平成 23 年度

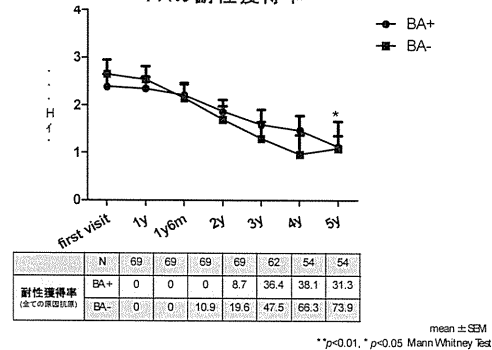


末において、登録患者数は計 97 名のうち 28 名は追跡中止となり計 69 名(男:49 名、女:20、I 群:41 名、II 群:28 名)を追跡中である。初診時の平均月齢は 6.0 カ月、平均好酸球数は 1267.4/μl、平均血清総 IgE 値は 277.9IU/L、FA の原因食物は鶏卵、乳製品、小麦の順に多く、平均原因食物数は 1.9 品目、原因食物数が 2 品目以上は 48 名(69.6%)であった。現在の平均年齢は 4.9 歳で、現在までに BA 発症は 23 名(喘息発症率=33.3%)、喘鳴を認めた症例は 9 名、BA 発症の平均年齢は 2.8 歳であった。

FA の臨床経過は、初診時から 5 歳までの経時的な変化をみると、平均原因食物数は BA 発症例では 2.3 品目(以下同様)から 1.1 に、BA 未発症例では 2.5 から 1.1 へと

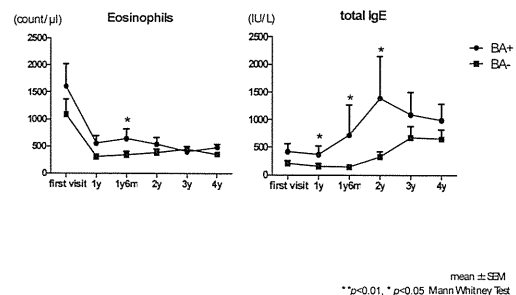
減少し FA の耐性化が認められた(図 2)。年齢ごとの耐性獲得率 (%) は BA

図2 FAの臨床経過とBA発症の有無 - FAの耐性獲得率 -



発症例では 5 歳が 31.3 に対し、BA 未発症例では 73.9 と BA 発症例では FA が遷延していた。年齢毎の食物経口負荷試験 (OFC) の施行率 (%) は BA 発症例と未発症例で差はなかったが、初回の OFC 陽性率 (%) は鶏卵 (BA 発症例 25.0 vs. 未発症例 3.7)、乳製品 (60.0 vs. 21.1)、小麦 (66.7 vs. 36.4) であった。平均末梢血好酸球数(/μl)に関して BA 発症例では 1612 (初診時)、645 (1 歳半時)、482 (4 歳時)、BA 未発症例では 1086、341、359 と BA 発症例では初期の好酸球は高値であり、総 IgE 値の高値も持続していた(図 3)。ダニ抗原

図3 FAの臨床経過とBA発症の有無 - 血液検査結果 -



への感作は 4 歳までに 52/63 名(75.3%)が

感作され、ダニ抗原特異的 IgE 値 (Ua/ml) は、BA 発症例では 0.39 (初診時)、19.7 (1歳半時)、59.4 (4歳時)、BA 未発症例では 1.2、6.4、40.3 と BA 発症例で 1歳半時にダニ抗原に強く感作が成立していた(図4)。1歳未満で測定したダニ抗原量は、室内塵では BA 発症例で Der 1: 11.9 μ g/g dust (以下同様)、BA 未発症例では 7.8 で BA 発症例ではダニ抗原暴露量が高値であった(図5)。

図4 ダニ抗原特異的IgE値の経時的変化

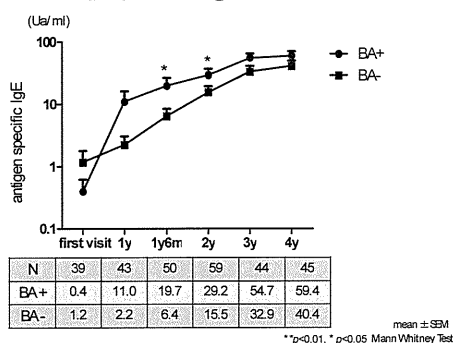
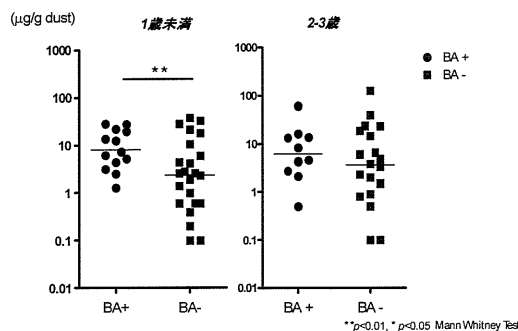


図5 BA発症とダニ抗原の曝露 - 室内塵 -



一方、AD の臨床経過では、ステロイド軟膏の常用率 (%)は初診時には BA 発症例と未発症例ともに約 80%であったが、1歳では BA 発症例が 15.8、未発症例が 8.9であった。上気道感染症時のウイルス検査については、追跡中の I 群 41名 (BA 発症 14名、未発症 27名)の平均観察期間 34.5ヶ月の

間、感冒症状による受診は 39名、呼吸器ウイルス検査は 335件施行し、RSV は陽性:7件(2.1%)、陰性:324件、不明:4件で、RV は陽性:155件(46.3%)、陰性:146件、検査中:34件であった。BA 発症例では、BA 発症までの平均観察期間 22.6ヶ月に呼吸器ウイルス検査を 106件(14名)施行し、RSV はすべて陰性であった。

D. 考察、E. 結論

FA/AD 患者では約 3割が BA を発症していた。BA 発症例での初期の末梢血好酸球数・総 IgE 値の高値、ダニ抗原への早期の感作の成立は乳児期早期のダニ抗原への高暴露と AD のコントロール状態と、FA の遷延は OFC の高い陽性率と関連していた。ゆえにアトピー素因の強い乳児では経皮感作を予防するために乳児期早期からの環境整備に加え、良好な AD コントロールの維持が必要である。FA 遷延化と気管支喘息発症の関連については FA の臨床経過 (抗原特異的 IgE 値の変化、即時型症状の有無、OFC 後の原因食物摂取状況)と遺伝的素因 (SNPs) の解析結果も含め、さらに検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K: Clinical Utility of IgE Antibodies to ω -5 Gliadin in the Diagnosis of