

Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, <u>Murota H</u> , Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakagiri T, Okumura M, <u>Katayama I</u>	Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course	Clin Exp Immunol	166(2)	164-70	2011
Kawai T, <u>Kawahara K</u>	A suggestion for changing the Act on Welfare of Physically Disabled Person regarding total hip and knee arthroplasty for osteoarthritis	Online			2011
Aoshima K, Kawaguchi H, <u>Kawahara K</u>	Neonatal mortality rate reduction by improving geographic accessibility to perinatal care centers in Japan	J Med Dent Sci	58(2)	29-40	2011
Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, <u>Murota H</u> , Fujimoto M, Serada S, Naka T, <u>Katayama I</u>	Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris	Pigment Cell Melanoma Res	in press		
Kitaba S, <u>Murota H</u> , Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, <u>Katayama I</u>	Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma	Am J Pathol	180(1)	165-76	2012
Terao M, <u>Murota H</u> , Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, <u>Katayama I</u>	11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair	PLoS One	6(9)	e25039	2011
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, <u>Murota H</u> , Nakata Y, <u>Katayama I</u>	Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of erdheim-chester disease complicated by atopic dermatitis	Case Rep Dermatol	3(2)	107-12	2011
<u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u>	Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies	Curr Opin Allergy Clin Immunol	11(5)	428-37	2011
Nishioka M, Tani M, <u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u>	Eosinophilic pyoderma gangrenosum with pulmonary and oral lesions preceded by eosinophilic pneumonia: Unrecognized syndromic manifestations ?	Eur J Dermatol	21(4)	631-2	2011
Murakami Y, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, <u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u>	Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis	Allergol Int	60(3)	397-400	2011
Kitaba S, Matsui S, Imuro E, Nishioka M, Kijima A, Umegaki N, <u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u>	Four Cases of Atopic Dermatitis Complicated by Sjögren's Syndrome: Link between Dry Skin and Autoimmune Anhidrosis	Allergol Int	60(3)	387-91	2011
<u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u>	Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment	J Dermatol	38(8)	823-5	2011
Terao M, Nishida K, <u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u>	Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis	J Dermatol	38(2)	179-84	2011
Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, Shinzawa M, Obi Y, Teranishi J, Ishigami T, <u>Yamauchi-Takahara K</u> , Nishida M, Rakugi H, Isaka Y, Moriyama T	Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study	Am J of Kidney Dis	in press		
<u>Yamauchi-Takahara K</u>	What we learned from pandemic H1N1 influenza A	Cardiovasc Res	89	483-4	2011
Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, <u>Yamauchi-Takahara K</u> , Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I	Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-Met signaling	Circ Res	108	664-75	2011

Katsuragi S, Hara M, Mizote I, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I	Adjunctive tadalafil therapy for managing pulmonary hypertension in a patient with obesity hypoventilation syndrome	J Cardiol Cases	4(2)	126-8	2011
Yamauchi-Takahara K	What we learned from pandemic H1N1 influenza A	Cardiovasc Res	89	483-4	2011
Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I	Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-Met signaling	Circ Res	108	664-75	2011
Katsuragi S, Hara M, Mizote I, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I	Adjunctive tadalafil therapy for managing pulmonary hypertension in a patient with obesity hypoventilation syndrome	J Cardiol Cases	4(2)	e126-8	2011
Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Yoshizaki K, Kishimoto T, Kumanogoh A, Tanaka T	A case of Bechet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab.	Mod Rheumatol	in press		
Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumanogoh A, Tanaka T	Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab	Joint Bone Spine	in press		
Tanaka T, Kishimoto T	Immunotherapy of tocilizumab for rheumatoid arthritis	J Clin Cell Immunol	in press		
Tanaka T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kumanogoh A	Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for the treatment of autoimmune disorders	Drug Develop Res	in press		
Katada Y, Tanaka T	Raynaud's phenomenon affecting the tongue	N Engl J Med	in press		
Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T	Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor	Annu Rev Pharmacol Toxicol	10:52	199-219	2012
Tanaka T, Kishimoto T	Immunotherapeutic implication of IL-6 blockade	Immunotherapy	4(1)	87-105	2012
Ogata A, Tanaka T	Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions	Int J Rheumatol	2012	Article ID 946048	2012
Nishida S, Kawasaki T, Kashiwagi H, Morishima A, Hishitani Y, Kawai M, Hirano T, Ishii T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Oka Y, Kishimoto T, Tanaka T	Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by chronic GVHD, with tocilizumab.	Mod Rheumatol	21(4)	420-2	2011
Shima Y, Tomita T, Ishii T, Morishima A, Maeda Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T	Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis	Mod Rheumatol	21(4)	436-9	2011
Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T	Improvement of HbA1c during treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab.	Ann Rheum Dis	70	1164-5	2011
Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T	Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis	Rheumatology (Oxford)	50	1344-6	2011
Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T	Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases.	FEBS Lett	585	3699-709	2011

Taguchi H, Watanabe S, Temmei Y, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Sakata K, <u>Urisu A</u> , Teshima R	Differential Detection of Shrimp and Crab for Food Labeling Using Polymerase Chain Reaction	J Agric Food Chem	59	3510-9	2011
Caubet JC, Kondo Y, <u>Urisu A</u> , Nowak-Węgrzyn A	Molecular diagnosis of egg allergy	Curr Opin Allergy Clin Immunol	11	210-5	2011
<u>Urisu A</u> , Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N	Japanese guideline for food allergy	Allergol Int	60	221-36	2011
Kondo Y, Tanaka K, Inuo C, Tsuge I, <u>Urisu A</u>	A patient with salmon roe allergy showing taxonomy-unrelated cross-reactivity with sea urchin roe	Ann Allergy Asthma Immunol	107	283-4	2011
Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, <u>Yokozeiki H</u>	Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation	Br J Dermatol	27	1365-2133	2011
Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, <u>Yokozeiki H</u>	Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation	Mol Immunol	49(1-2)	304-10	2011
Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, <u>Yokozeiki H</u>	Fc $\epsilon$ RI, but not Fc $\gamma$ R, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils.	Am J Pathol	179(2)	775-82	2011
Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, <u>Yokozeiki H</u> , Nakamura M, Satoh T	Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2	Am J Pathol	179(1)	302-14	2011
Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, <u>Yokozeiki H</u>	Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases	Allergy	66(8)	1107-13	2011
金子 栄, 森田栄伸	特集アトピー性皮膚炎診療2011 アトピー性皮膚炎の悪化因子と生活指導	日本医師会雑誌	140	1003-7	2011
金子 栄, 森田栄伸	アトピー性皮膚炎の病態と治療アップデート ストレスマネジメント	アレルギー・免疫	18	1489-94	2011
金子 栄, 澄川靖之, 出来尾格, 森田栄伸, 各務竹康	「外来でのアトピー性皮膚炎患者指導のコツ」についてのアンケート調査	西日本皮膚科	73(6)	614-8	2011
伊藤雅治, 曾我紘一, 河原和夫, 成川 衛, 服部和夫, 小田清一, 皆川尚史, 遠藤弘良, 後藤博俊, 杉山龍司, 黒川達夫, 西山裕, 増田雅暢, 青木良大, 八木春美, 田仲文子, 椎名正樹, 玉木 武, 白神誠, 藤田利明, 藤村由紀子	国民衛生の動向	財団法人 厚生統計協会	58(9)	173-87	2011
溝手 勇, 瀧原圭子	肺高血圧症：どのように検査し診断するか	Heart View	15	14-9	2011
室田浩之, 北場 俊, 片山二朗, 他	大阪大学関連施設を中心としたアトピー性皮膚炎患者の生活習慣実態調査研究	J Environ Dermatol Cutan Allergol	5	103-14	2011
田村忠史, 室田浩之, 片山二朗	オロパタジンによる痒みと表皮内神経線維の伸長の制御	アレルギーと神経ペプチド	7	32-6	2011
北場 俊, 室田浩之, 熊ノ郷卓之, 足立浩祥, 片山二朗	【アレルギー疾患と睡眠障害】臨床医学からのアプローチ 蕁麻疹・アトピー性皮膚炎と睡眠障害	アレルギー免疫	18	230-5	2011
種村 篤, 高橋 彩, 上木裕理子, 山中隆嗣, 室田浩之, 山口裕史, 片山二朗	尋常性白斑に対する活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射併用療法の有効性についての検討—活性型ビタミン D3 外用に日光浴もしくはナローバンド UVB 照射を併用した患者群の比較—	皮膚の科学	12月号掲載予定		2011

著 書

著者氏名	論文タイトル名	編集者	書籍名	出版社	出版地	出版年	ページ
Sicherer SH, Urisu A	Natural History and Prevention	John M James, Wesley Burks Philippe Eigenmann	Food Allergy	ELSEVIER		2011	251-64
瀧原圭子	新規開発中の内服薬	伊藤 浩・松 原広己	肺高血圧症診療 マニュアル	南江堂	東京	2011	
村川浩一, 蟻 塚昌克, 田中 秀 明, 澤 井 勝, 河原和夫	第10章 隣接分野の諸計画		日本の福祉行財 政と福祉計画	第一法規	東京	2011	141-8
中久木康一, 大内章嗣, 河 原和夫, 他			歯科における災 害対策—防災と 支援—	砂書房	東京	2011	15-7
Tanaka T, Hagihara K, Hishitani Y, Ogata A	Tocilizumab for the treat- ment of AA amyloidosis	Isil Adadan Guvenc	Amyloidosis-An insight to disease of systems and novel therapies	INTECH Open Access Publisher	Croatia	2011	155-70
Tanaka T, Hirano T, Kawai M, Arimitsu J, Hagihara K, Ogawa M, Kuwahara Y, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kawase I	Chapter 4: Flavonoids, natural inhibitors of basophil activation	Paul K. Vellis	Basophil Granulocytes	Nova Science Publishers Inc	Haupt- pauge, USA	2011	61-72

#### IV. 班会議プログラム・議事録

平成23年度 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

第1回「アレルギー疾患のダイナミックな変化とその背景因子の横断的解析による医療経済の改善効果に関する調査研究」班会議議事録

日時 : 平成23年5月14日 16:30~17:30

場所 : アパホテル東京ベイ幕張 幕張ホール1階「紅梅」

参加者 : 片山一朗, 金子栄, 藤枝重治, 大林浩幸, 宇理須厚雄, 田中敏郎,  
瀧原圭子, 荻野敏, 横関博雄, 大澤陽子, 室田浩之, (五十音順、敬称略)

議事録

1, 本研究内容の骨子の確認

(1) 本研究の着目点・アトピー性皮膚炎ガイドラインの要点から :

診断、重症度、年齢ごとの悪化因子に科学的根拠が必要とされている。また、対策・指導がアトピー性皮膚炎にどのような効果を与えるのかについても検討する必要がある。

(2) 年齢毎に検討を行う際の問題点 :

各アレルギー診療領域において、特定の年齢域の受診率が減少する傾向が認められる。アトピー性皮膚炎と喘息では特に思春期のデータが不足している。喘息では特に15歳以上のデータが不足している。そのため、成人になってアウトグロウする症例の小児期での症状および治療の実態を把握しにくい。このような現状を踏まえ、レトロスペクティブにアレルギー疾患の有症率と診断と治療を担当した診療科の調査、またプロスペクティブには外来や学校などあるコホート集団におけるアレルギー診断診療の実態調査を行う必要がある。

(3) 医療経済 : アレルギー疾患に関わる医療費、また罹患者の労働勉学障害を work productivity and activity impairment (WPAI) アンケート用紙によって評価する。

2, 具体的なプロトコール

(1) 学校の新入生に対するアレルギーに関するアンケート調査(阪大での試みを叩き台として)。マークシートアンケートの内容 : アレルギー性鼻炎の増悪因子に「埃」「ペット」「黄砂」、喘息の増悪因子に「薬物/薬剤」を新たに付記。

今後、国立大学全国大学保健協議会などで全国的な展開も視野に。

(2) 患者指導指針の検討

全体としての問題 : 指標となる QoL 評価項目の選定 (より global なものを)

a. 生活習慣 : 大阪大学保健学科アレルギー管理・精神保健学研究室によるアンケート

Body mass index などメタボリックシンドロームなどとの関連

- b. 外用指導：島根大学皮膚科でのアトピーアンケート
- c. 悪化因子：大阪大学保健学科アレルギー管理・精神保健学研究室によるアンケート、大阪大学保健センターと大阪大学皮膚科によるマークシートアンケートなどを総合的にまとめる。

(3) 思春期のアレルギー

まず下記の年代でのデータ集積をはかる

- a. <10 歳：プロスペクティブに
- b. >10-15 歳：レトロスペクティブに

これらのデータは主に(1)で確立したアンケート調査（マークシート形式）を用いる。

(4) 解析：マークシートの解析は大阪大学皮膚科で行う

(文責：室田)

平成23年度 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

第2回「アレルギー疾患のダイナミックな変化とその背景因子の横断的解析による医療経済の改善効果に関する調査研究」班会議議事録

日時 : 平成23年12月17日 14:00~16:00

場所 : ホテル新大阪 東口ステーションビル4階 東口研修ルーム406号室

出席者 : 片山一朗, 荻野敏, 宇理須厚雄, 田中敏郎, 横関博雄, 瀧原圭子, 金子栄, 室田浩之,

欠席者 : 藤枝重治, 河原和夫 (五十音順、敬称略)

議事録

議事録 (文責 : 室田浩之)

## 1. 班長挨拶

アレルギー疾患は小児から成人まで多臓器に症状が生じることから、診療科は多岐に渡ります。

このことから1診療科ではアレルギー疾患の自然経過を追う事が困難であり、思春期の患者の治療

と経過や疾患相互の難治化への関わりがブラックボックスになっています。近年は成人でのア

レルギー症状の難治化が問題となっており、小児~思春期アレルギー症状の実態調査がこの解決

に貢献すると期待されます。またアレルギー疾患のマネジメントにおいて限られた医療資源を

より効率的に活用するための医療経済学的な見地からの解析も重要な検討課題です。本研究はア

レルギー診療に関わる医師が診療科を越え、横断的にアレルギー患者の治療経過と生活習慣・悪

化因子の詳細な解析を行い、科学的な根拠に基づく生活指導と治療方針を示すことを目的として

おります。本日はお忙しい中、ご参集いただきました先生方の研究内容をご紹介いただきディス

カッションを行うことで、本研究テーマの方向性をより明確に打ち出せればと考えております。

## 2. 個人研究発表

(1) 学生およびアレルギー性鼻炎患者(15~30歳)におけるアレルギー疾患の既往歴に対する調査

荻野 敏 (大阪大学大学院医学系研究科 看護実践開発医学 教授)

小児アレルギー性鼻炎患者の5~10年後における病状を確認する目的で、平成23年5月~8月

にかけて（１）大学生を対象にアレルギー疾患の既往、（２）現在の状態、消失時期などの調査開業医を通院中の15～30歳のアレルギー性鼻炎患者に他アレルギーの既往、現在の状態、アレルギー性鼻炎の発症時期などに関するアンケート調査を行った。その結果、以下の事が明らかとなった。

1. 大学生233名において、アレルギー性鼻炎（NA）39.5%、喘息（BA）5.6%、アトピー性皮膚炎（AD）14.2%の有症率であった。

2. NAにおいてPH（+）PI（-）群とPI（+）群いずれにおいても発症年齢は11歳台と違いは認められなかった。BA, ADにおいても大きな違いはなかった。

3. 発症順は、AD（5～6歳）、BA（9～10歳）、NA（11歳）であった

4. NAでは、発症した90%以上が大学生になっても症状を有していた。

5. BAを現在も有している学生の方が、NAを合併している率が高かった。

6. 15～30歳のNA患者においても発症年齢は学生群（11歳台）と同様であった。

患者群では、NA, BA, ADいずれも男児が女児に比べ発症年齢が早い傾向がみられた。発症年齢が将来の症状消失に関係するという成績は今回得られなかった。

## （２）食生活のアレルギー性疾患の発症・進展に及ぼす影響の解析—フラボノイドの抗アレルギー—効果

田中敏郎(大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学 准教授)

アレルギー性疾患の有病率の上昇や難治化の環境要因の一つとして、この数十年間の食生活の変化、特に、抗酸化物質の摂取不足（抗酸化仮説）や不適切な多価不飽和脂肪酸の摂取（脂質仮説）が指摘されている。今回、抗酸化作用や、肥満細胞からのヒスタミン産生抑制作用を有する機能性物質フラボノイドに注目し、フラボノイドの抗アレルギー作用について検討を行った。その結果 好塩基球からのIL-4、IL-13産生、CD40リガンドの発現抑制、活性のヒエラルキー（ルテオリン、アピゲニン、フィセチン（IC<sub>50</sub>=数mM）>ケンフェロール、ケルセチン（IC<sub>50</sub>=15～18mM）>ミリセチン、他（IC<sub>50</sub>>30mM））、サイトカイン産生抑制の作用機序（NFATやAP-1の活性化抑制）、アレルギー動物モデルでの予防効果を明らかとした。フラボノイドの中でもケルセチンの配糖体、酵素処理イソケルシトリン（EMIQ）はケルセチンより100倍以上吸収が良いことが核にされた。2007年から2009年にかけて施行した臨床試験により、EMIQ（100～200mg/day）の摂取がプラセボ対照群に比し、治療的にも予防的にもスギ花粉症の総症状スコアを有意に軽減を示した。適切なフラボノイドの摂取が、アレルギー疾患の症状軽減や予防法となる可能性がある。野菜をはじめとする食材の中にはフラボノイドを豊富に含むものがあり、アレルギー疾患の患者指導において特定の食材を避けるだけでなく積極的に摂取するというポジティブな

指導方針を策定できるものと期待される。今後、フラボノイドの疫学研究、アレルギー疾患の有病率や重症度との関与、妊娠・授乳期の摂取量を調査するとともに、フラボノイドの適切な摂取によるアレルギー疾患の症状軽減効果および医療経済効果を解析したい。

### (3) アトピー性皮膚炎の患者指導について

金子 栄 (島根大学医学部 皮膚科学 講師)

アトピー性皮膚炎は慢性・反復性経過をとる疾患であるために、継続した治療が必要となる。診察においては、正確な診断のみならず、患者の生活に配慮した継続的な治療と指導が重要である。ガイドラインやEBMはNarrative based medicineに属するものであり、実際の患者指導は万人に共通とはいえない可能性がある。よって医師側、患者側双方の視点から患者指導を考える必要がある。

そこで2010年に日本皮膚科学会西部支部の会員を対象に、私達が検討し考えた指導について提示し、どの程度の同意を得られるかアンケート調査を行った。

その結果、有効回答者779通(開業医437通、勤務医331通)から得られた結果は「ステロイド外用剤の塗り方の指導」が84.1%の同意が得られ最も多く、ついで「副腎皮質ステロイド薬に対する漠然とした不安を解消する」が、80.7%であった。同様の質問を患者にもアンケートを行ったところ、現在集計できた249通(開業医:166通、一般病院:19通、大学病院:64通)の解析より最も指導を受けたものは「病気について正しい知識を教えてもらった」であり、61%の人がよかったと答えていた。患者が失敗したこととして、101名の回答の中で「ステロイドを塗ったこと」を最多の33名が挙げており、「脱ステロイドをしたこと」、「漢方薬(高価で効果がないなど)」がそれに続いた。ステロイド外用に対する依存について医師間、患者間で意見が分かれており、長期外用のデータを示す必要があると思われた。

現在、さらなる解析途中であり、これらの検討がアトピー性皮膚炎患者の指導のあり方の指針となることを目指したい。

### (4) 掌蹠の異汗性湿疹病変のoptical coherence tomographyによる解析

横関博雄 (東京医科歯科大学大学院 医歯学研究科 皮膚科 教授)

西澤 綾 (東京医科歯科大学大学院 医歯学研究科 皮膚科)

異汗性湿疹は掌蹠、指の側縁、腹側などに小水疱や紅斑を生じる原因不明の湿疹反応である。また、異汗性湿疹に類似する症状はアトピー性皮膚炎の急性増悪後においてもしばしばみられる。本疾患は、夏季に多く、多汗症の人に多いこと、また、アトピー性皮膚炎の症状の寛解とともに

発汗機能が回復する時期にみられることより、汗との関連が示唆されるものの、病理組織学的検討より表皮内汗管との関連は乏しい湿疹反応であるとされてきた。しかし、一方で金属アレルギーの一型であるとの見方もある。

異汗性湿疹の病態、汗腺との関連について光コヒーレンストモグラフィー（Optical coherence tomography：OCT）を用いて再度検討を試みることにした。OCT は光干渉を利用した断層イメージングであり、表皮下の生体組織構造を高分解能でイメージングすることができる装置である。今回は背景にアトピー性皮膚炎のない通常の異汗性湿疹症例の4例を検討した。まず病理組織像を確認したところ、汗管との関連が乏しい表皮内水疱形成がみられる症例と水疱と汗管との関連が示唆されるような症例（水疱内に汗管構造の一部を認めるものを含む）に分けることができた。汗に存在する抗菌ペプチドである Dermcidin の免疫組織学的な検討では水疱との関連が乏しかった症例においても、表皮内水疱部、海綿状態部位に陽性所見をみとめた。

次にOCTによる観察で角層内、表皮内の水疱や、汗管構造、発汗動態の観察を行った。健常コントロールでは水疱内の構造や水疱の局在部位、汗管との関連が明確に描出された。異汗性湿疹の病変部水疱は汗管構造が確認され、汗管の断裂像も観察された。以上より、汗管の断裂による汗の漏出と炎症反応、水疱形成との関連が示唆された。今後、アトピー性皮膚炎の急性増悪後の掌蹠病変を含め、より多くの症例での検討を重ねていきたい。

（5）乳幼児の食物アレルギー発症に及ぼす経皮感作の影響の検討—filaggrin 遺伝子変異との関連—

宇理須厚雄（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 教授）

乳幼児期の食物アレルギーは、それ自体が児の成長、発達、QOLを損なうのみならず、体内環境をTh-2に傾けることで、乳幼児期以降に発症する種々のアレルギー性疾患の危険因子になると考えられている。したがって、乳幼児期食物アレルギーの予防・治療法の開発は、アレルギー性疾患全般の発症予防につながり、医療経済の改善効果は大きいものと思われる。今回、乳幼児食物アレルギー患者の病態と filaggrin 遺伝子変異の関連について検討して、皮膚バリアーの脆弱性と食物アレルギー発症との関連を検証する事を立案した。

藤田保健衛生大学、坂文種報徳会病院、豊橋市民病院、渥美病院、星ヶ丘マタニティ病院、てらだアレルギーこどもクリニック（各倫理委員会承認済み）を受診し保護者の同意を得た生後9ヵ月から14ヵ月の乳幼児を対象とし、食物アレルギー感作（Class 2以上が1項目以上）、食物アレルギー診断（経口負荷試験、臨床症状と食物アレルギー感作）、1歳時のアトピー性皮膚炎の診断、喘鳴の既往といった臨床所見とフィラグリン遺伝子（FLG）変異（日本人で既知の8変異；R501X, 3321delA, S2554X, S3296X, S2889X, S1695X, K4022X, Q1701X）の相関を検討した。

現時点では総症例数 67 例（アトピー性皮膚炎 35 例、食物アレルギー 46 例、喘鳴の既往 10 例、尋常性魚鱗癬 0 例）の解析が終了し、FLG 変異は 12 例（17.9%）に認められた。FLG 変異のある症例で食物アレルギー感作が多い傾向が示されている。FLG 遺伝子変異との関連は、アトピー性皮膚炎や喘鳴より食物に対する感作の方が強い傾向を認め、さらに症例を増やして検討中である。FLG 遺伝子変異に起因する皮膚バリアーの障害と食物アレルギー発症・重症化との関連が立証されれば、乳児期早期から保湿、スキンケアなどの手段で皮膚バリアー機能を強化することにより、食物アレルギーの皮膚からの感作や、その後の種々のアレルギー性疾患への進展の予防に繋がる可能性がある。アレルギーのマーチングの予防の観点から医療経済改善に多いに貢献すると期待される。

#### （6）アレルギー疾患のダイナミックな変化とその背景因子の横断的解析による医療経済の改善効果に関する調査研究

室田浩之 （大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学 助教）

瀧原圭子 （大阪大学保健センター 内科 教授）

木嶋晶子 （大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学 大学院生）

アレルギー疾患は小児から成人まで多臓器に症状が生じることから、診療科は多岐に渡る。アレルギー疾患の自然経過を追う際に、思春期までの患者は症状増悪した場合に限り受診する傾向が強いため、小児から思春期、成人にいたる患者の治療と経過や疾患相互の難治化への関わりがブラックボックスとなっている。また、これらアレルギー疾患のマネジメントにおいて限られた医療資源をより効率的に活用するための医療経済学的な見地からの解析も重要な検討課題である。私達はアレルギー診療に関わる医師が診療科を越え、横断的にアレルギー患者の治療経過と生活習慣・悪化因子の詳細な解析を行い、科学的な根拠に基づく生活指導と治療方針を示すことを目的として以下の 3 つの調査を立案した。

1) アレルギーの自然経過調査：大阪大学の平成 23 年度新入生 3,414 名を対象とし、アトピー性皮膚炎（AD）、アレルギー性鼻炎（AR）、喘息（BA）といったアレルギー疾患有症率をマークシート式アンケートによる後ろ向き調査で検討した。3,317 の有効回答を解析したところ、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、食物アレルギー（FA）の既往歴は各々全体の 16.5%、35.7%、9.9%、7%であった。発症年齢のピークは AD で最も低く、BA、AR がそれぞれそれに継ぐ形となった。その他、各疾患のアウトグロウの時期、悪化誘因などの把握をすることができた。アトピー素因をみた結果では興味深いことに、AD の素因は家族の AD 既往歴と、AR の発症は家族の AR 既往歴と、BA 発症は家族の BA 既往歴と各々統計学的に有意な関連が確認された。

ADの増悪因子を症状悪化時期に分けて分類したところ、年齢別に特徴的な増悪因子が確認され、今後のエビデンス確立に有用ではないかと推察された。特に印象的だったのは10-12歳から悪化因子に睡眠不足が挙げられていることだ。来年度は今年データを解析した結果からさらに内容を拡充して行いたい。また同じアンケートを各臨床科で横断的にデータ収集を行いたいと考えているので、分担研究者の皆様のご協力をいただきたい。これらは金子先生のアンケート調査を含め、包括的な倫理申請を各施設で御願ひすることになる。その叩き台は大阪大学皮膚科で作成し、配布したい。

2) アレルギー疾患が労働・勉強能率に対する影響：大阪大学附属病院皮膚科およびその関連施設を受診したアレルギーを伴う患者に対し、その症状が睡眠、日常活動性、労働/勉強能率に与える影響をWork productivity and activity impairment (WPAI)アンケート, Epworth sleepness score (ESS)によって調査している。現在までに65名のアレルギー性皮膚疾患患者のデータが集積された。現在も症例の蓄積を行っている。

3) 生活習慣難治化因子の検討：大阪大学に関連する診療所を受診した皮膚疾患罹患者262名を対象に質問票を用いて生活習慣の調査を行い、アトピー性皮膚炎(AD)群と非アトピー性皮膚炎(non-AD)群に分け相互の結果を比較した。AD群は男/女比が84/67、19歳以下103人、20歳以上48人で、non-AD群は男/女比が46/63、19歳以下75人、20歳以上34人だった。AD群ではnon-AD群に比し朝食を摂る頻度が少ないが夜食を摂る頻度が多く、さらに食事時間が不規則な傾向が見られた。睡眠に対する質問では、朝までぐっすり眠ると答えた人がAD群で少ない傾向が認められた。また過去に食物アレルギーと診断された既往のある人はAD群で約31.1%、non-AD群は9.2%で、診断を受けた診療科は皮膚科が最も多くAD群で約27.8%を占めた。食物アレルギーに対する対応に特筆すべき傾向は認めなかった。印象的だったのは外食の際、AD群で有意に寿司屋に行かないことだった。食生活と睡眠様式においてAD群特有の傾向が認められ、今後の生活指導につながることを期待される。本研究は現代人のライフスタイルのダイナミックな変化を念頭に、アレルギー疾患の経過を調査できるものと考えられた。さらにデータと症例を拡充し新しい患者指導の立案に役立てたい。

