

201229019A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一朗

平成 25 年（2013 年）3 月

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一郎

平成 25 年 (2013 年) 3 月

平成 24 年度構成員名簿

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	片山一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学	教 授
研究分担者	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
	藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	横関博雄	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学	教授
	河原和夫	東京医科歯科大学大学院政策科学分野	教授
	田中敏郎	大阪大学大学院医学系研究科抗体医薬臨床応用学講座	寄附講座教授
	瀧原圭子	大阪大学保健センター循環器内科学・一般内科学	教授
	金子 栄	島根大学大学医学部皮膚科学	講師
室田浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学	講師	
研究協力者	荻野 敏	大阪大学大学院医学系研究科保健学科	教授
事務局	室田浩之	大阪大学医学部皮膚科学教室 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 T E L 06-6879-3031 F A X 06-6879-3039 e-mail h-murota@derma.med.osaka-u.ac.jp	講師
経理事務 担当者	二上知子	同上 e-mail futagami@derma.med.osaka-u.ac.jp	

目次

I. 総括研究報告書

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

片山 一朝 1

II. 分担研究報告

1. 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・瀧原圭子・荻野 敏・木嶋晶子 11

2. 異汗性湿疹の病態解析病理組織学および光コヒーレンストモグラフィ

(Optical coherence tomography : OCT) による検討

横関 博雄・西澤 綾 16

3. 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 20

4. 食生活のアレルギー性疾患の発症・進展に及ぼす影響
—フラボノイドの抗アレルギー効果及び医療経済的效果

田中 敏郎 23

5. アトピー性皮膚炎の患者指導指針の作成に関する研究

金子 栄 26

6. 乳幼児における鼻腔内細菌叢と鼻汁中好酸球、抗原特異的IgE陽性率との関係

藤枝 重治 30

7. アレルギー疾患の社会経済的便益と損失に関する研究

河原和夫 33

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

39

IV. 班会議プログラム・議事録

1. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

研究要旨：

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。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る。近年、小児期患者の軽快後の再燃や難治化、思春期から成人でのアレルギー疾患の新規の発症が問題となっており、小児ー思春期アレルギー症状と診療・受診の実態調査がこの解決に貢献すると期待される。またアレルギー疾患の総合的な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と考える。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、および本研究結果による介入試験による医療経済の改善効果や学習、労働効率の改善効果を具体的な金額や実数として国民に開示していくことを目的とする。

研究分担者

宇理須厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院

小児科 教授

藤枝重治 福井大学医学部 耳鼻咽喉科頭頸部外科学

教授

横関博雄 東京医科歯科大学医歯学総合研究科皮膚科学

分野 教授

河原和夫 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 教授

田中敏郎 大阪大学大学院医学系研究科抗体医薬臨床

応用学講座 教授

瀧原圭子 大阪大学保健センター内科 教授

金子 栄 島根大学医学部 皮膚科 講師

室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学 講師

研究協力者

荻野 敏 大阪大学医学部 看護実践開発医学 教授

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎の発症時期とその進展は大きく変貌しており、最近では皮膚のバリア機能異常が将来的なアレルギー疾患のリスクを決定するという報告も見られている。本研究では個々の疾患とその治療がどのように関わり合い、進展しているかという疫学的なデータを集積し、データベース化していく事で、アレルギーの進展を予防できる生活指導箋の確立を目指す。我が国でもライフスタイルの欧米化により、肥満、高血圧症、糖尿病などの患者が増加しており、喘息などのアレルギー疾患では女性患者で肥満との関連性を示唆する報告

が見られる。患者の食生活、睡眠、引きこもり・不登校、過度の清潔志向や入浴習慣、生活・労働様式などの生活習慣とアレルギー疾患の発症リスクファクターの意義・役割を明確にすることも視野に入れる。

本研究は3年間の到達目標を設定し、以下の問題点を明らかにすることにより個々の患者が満足し、医療経済のニーズに答えられる21世紀のあらたな新しいアレルギー疾患の治療と予防に向けた提言を行う。

B. 研究方法

1. [アレルギー疾患はその発症と進展においてどのように影響しあうか] :

大阪大学において平成23年度より新入生を対象とし、アトピー性皮膚炎(AD)、アレルギー性鼻炎(AR)、喘息(BA)など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、平成24年度も同様の検討を行った。本年度の調査では特に生活習慣および悪化因子調査内容を拡充させた。同アンケート調査を多施設で施行している。新入生健診の際アトピー性皮膚炎を現在も発症している学生を直接診察し、重症度をSCORAD、特性不安をSTAI、勉学生産性をWork productivity and activity impairment (WPAI)で評価するとともに、実際に研究分担・協力者によってアトピー性皮膚炎の経過が思春期再燃型か持続型かの問診を行った。

2. [思春期増悪型アトピー性皮膚炎の悪化因子と対策のための指導箋確立] : 外来において汗対策指導を行うとともにアンケート調査を行った。

3. [限られた医療資源をより有効に配分するための医療経済学的検討] : 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/勉学能率に与える影響をWork productivity and activity impairment (WPAI) アンケート, Epworth sleepness score (ESS) 調査票によって検討する。

C. 結果

1. [アレルギー疾患はその発症と進展においてどのように影響しあうか]

(片山一朗、室田浩之、瀧原圭子)

大阪大学平成23年度新入生 3,414名に加え、平成24年度新入生3,204名を対象としたマークシート式アンケートによる後ろ向き調査を行った。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) の有診断率は平成23年度で各々16.5%, 35.7%, 9.9%, 7%、平成24年度(本年度)で16.9%, 36.1%, 11.4%, 0.4%で、年度間の大きな差はみられなかった。本年度も発症年齢のピークはADで最も低く、BA、ARがそれぞれそれに次ぐ形となった。その他、各疾患のアウトグロウの時期、悪化誘因などの検討ができた。ADの既往歴はBA、ARの有意な発症リスク因子であることが確認された。また各疾患の発症と寛解時期、増悪時期は各々の疾患である特徴を有することが判明し、特に食物は寛解の有無に有意な影響を与えていた。

2. [思春期増悪型アトピー性皮膚炎の悪化因子と対策のための指導箋確立] :

(片山一朗、室田浩之)

昨年度、思春期増悪型アトピー性皮膚炎の再燃に関わると考えられた悪化因子の多重ロジスティック解析から汗が 増悪のリスクファクターであることが明らかになった。Pearsonカイ二乗検定では思春期再燃型で有意に汗のかきかたの少ないことが明らかになった。このことからこれまで「汗をかかない指導」を受けてきた難治性アトピー性皮膚炎の患者に対し通常療法に加え「汗

をかいてよい」という指導を行ったところ著明に改善する患者のいることが分かった。

3. [限られた医療資源をより有効に配分するための医療経済学的検討]

(片山一朗、室田浩之、河原和夫)

アレルギー疾患罹患による経済的な損失と学習効率に与える影響は平成24年度から大阪大学とその関連施設で検討を開始しデータを集積している。

4. [生活習慣とアレルギー疾患の発症・進展に関わる新しい視点からの検討]

(片山一朗、室田浩之、瀧原圭子)

- ① 金子等は昨年に引き続き平成23年9月から平成24年4月まで調査を行い、435名より回答を得た。患者に行ったアンケートのクロス集計で有意差 $p \leq 0.001$ の項目は「本人以外で治療を実際する人への指導をうけた」であり27歳以下で指導を受けた割合が高い結果であった。また今回の患者で指導を受けたとの割合の多い項目に、治療の見通しに対する説明、「正しい知識を教えてもらった」など皮膚科の指導の重要な点が多くみられた。
- ② 横関は光コヒーレンストモグラフィ (optical coherence tomography: OCT) を用いてアトピー性皮膚炎の汗の意義につき解析を行った。湿疹病変の表皮内水疱部に汗管との関連が示唆される所見や、免疫染色にて dermcidine が水疱内および spongiosis 部で陽性であり、汗が漏れ出ている像が得られた。発汗動態の観察では、水疱内を貫く汗管での発汗が認められたが、汗管内で汗の停滞しているものもみられた。
- ③ 田中は喘息及びアトピー性皮膚炎の動物モデルでの酵素処理イソケルシトリンの有効性を検証したところ、フラボノイド摂

取により、症状を軽減させる可能性を示唆する結果が得られたことより、最終年度はアトピー性皮膚炎での臨床試験に繋げていく予定である。

- ④ 宇理須はFLG遺伝子のSNP (rs1933064) と乳幼児期における食物アレルギー感作に有意の関連を認め、食物感作に及ぼすFLGの関与を示唆するものと思われた。今後本遺伝子変異とアレルギー疾患発症との関わりを検討していく予定である。
- ⑤ 藤枝は公立丹南病院耳鼻咽喉科を受診した502名 (男278名、女224名)、0歳から6歳 (平均 2.38 ± 1.95) を対象とした検討で、藤枝は抗原特異的IgE陽性率は2歳になるとダニでは20%を超え6歳では38%であった。ネコ・スギでは2歳で8%程度、6歳で10~20%であった。細菌培養の陽性率は、各年代80%程度であり、培養陰性群でIgE-RAST値陽性率が高かった。
- ⑥ 河原は治療に要する医療費と薬剤生産の経済波及効果の両者を比較するとアトピー性皮膚炎による社会的損失は、1人あたり60,343円に減額されることを明らかにした。

D. 考察

1. [アレルギー疾患はその発症と進展においてどのように影響しあうか]

ADの既往歴はBA、ARの有意な発症リスク因子であること、各疾患の発症時期、寛解時期および増悪時期は各々の疾患で再現性が確認された。現行の後ろ向きアンケート調査が思春期のアレルギー症状の状態把握に繋がると期待される。

2. [限られた医療資源をより有効に配分するための医療経済学的検討] これまで我々はアレルギー性皮膚疾患が労働生産性に与える影響を検証し、実際にアレルギー性皮膚疾患罹患者の

労働生産性が有意に障害されていることを報告してきた。全般労働障害率はアトピー性皮膚炎で特に大きく、本研究でこのような障害が副次的に与える影響を明らかにしていきたい。全般勉強障害率に関しては分担研究者の各診療科とデータの拡充を行うことで皮膚科だけでは達成しえなかった結果が得られるのではないかと期待している。

3. [生活習慣とアレルギー疾患の発症・進展に関わる新しい視点からの検討]

- ① 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事が期待される。
- ② 臨床現場におけるアトピー性皮膚炎指導は医師の指導内容と患者の求める指導内容に隔たりがあり、患者側の視点に立った指導内容の立案も要検討仮題と考えられた。このためNPO法人ささえあい医療人権センターCOMLにも意見を伺いながら患者指導箋の立案を検討していく予定である。
- ③ スキンケアの頻度や様式が皮膚炎発症とその進展に大きな影響を与える可能性が示唆された。適切なスキンケア方法の検討にマウスを用いていきたい。
- ④ 思春期の増悪因子として汗の関与が示唆されているが、私達の検討から汗をかけないことが思春期再燃型アトピー性皮膚炎に影響を与えている事が判明した。さらに臨床的な検討から「汗をかかせない」指導ではなく「汗をかいてもよい」指導を行う事で症状を改善できることを確認した。これらの結果は増悪因子回避に関する具体的な指導方法を提供するものと考えられた。現在同様の後ろ向きの検討を皮膚科、耳鼻科、小児科、内科にて各施設の倫理委員会承認がおりた施設から順次開始して

おり、平成25年度にはさらに詳細なデータの蓄積が見込まれる。

E. 結論

本研究結果はアトピー性皮膚炎の増悪因子の調査結果を患者指導に結びつけることの重要性を示唆している。さらに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。

F. 研究発表

1. 論文発表
 1. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012; 44(11): 1222-6.
 2. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al.: A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(1):184-94. e11
 3. Chang WC, Lee CH, Hirota T, et al.: ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29387.
 4. Osawa Y, Suzuki D, Ito Y, et al.: Prevalence of Inhaled Antigen Sensitization and Nasal Eosinophils in Japanese Children Under Two Years Old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76(2) : 189-93
 5. Imaoka K, Kaneko S, Harada Y, Ota M, Furumura M, Morita E.: Neutrophilic dermatosis of the palms. *J Dermatol.* 2012; 39(11): 949-51.
 6. Niihara H, Kakamu T, Fujita Y, Kaneko

- S, Morita E: HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population. *J Dermatol.* 2012; 39(7):594-601
7. ○Schmitt J, Spuls P, Boers M, et al (35名中22番目). Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy.* 2012; 67(9): 1111-7.
 8. Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I : Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. *Eur J Dermatol.* 2012 ; 22(1) : 140-2.
 9. ○Ontsuka K, Kotobuki Y, Shiraiishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y, Katayama I, Izuhara K, Naka T.(18人中16番目) : Periostin, a Matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. *Exp Dermatol.* 2012; 21(5): 331-6.
 10. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I (11人中11番目) : Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012; 80(1):165-76.
 11. ○Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, Murota H, Katayama I, Miyoshi E.:Upregulation of N-acetylglucosaminyl transferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. *Exp Dermatol.* 2012; 21(7): 515-9.
 12. Yang L, Serada S, Fujimoto M, Terao M, Kotobuki Y, Kitaba S, Matsui S, Kudo A, Naka T, Murota H, Katayama I : Periostin facilitates skin sclerosis via PI3K/Akt dependent mechanism in a mouse model of scleroderma. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41994.
 13. ○Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I.(8人中8番目) : Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2012; 61(3): 469-73.
 14. ○Murota H, Izumi M, El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I.(9人中9番目): Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 671-82. e4
 15. Kondo Y, Umegaki N, Terao M, Murota H, Kimura T, Katayama I : A case of generalized acanthosis nigricans with positive lupus erythematosus-related autoantibodies and antimicrobial antibody: autoimmune acanthosis

- nigricans? **Case Rep Dermatol.** 2012; 4(1): 85-91.
16. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. **Pigment Cell & Melanoma Research.** 2012;25(2): 219-30
 17. Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumano A, Tanaka T: Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. **Joint Bone Spine.** 2012;79: 85-7.
 18. Kawai T, Kawahara K: A suggestion for changing the Act on Welfare of Physically Disabled Person regarding total hip and knee arthroplasty for osteoarthritis. **Japanese Journal of joint diseases.** 2012; 31(1): 21-32
 19. Kijima A, Murota H, K. Yamauchi-Takahara, (10人中9番目) : Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. **Allergol Int** 2012 (in press)
 20. Yamamoto R, Nagasawa Y, Yamauchi-Takahara K (12人中8番目) : Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. **Am J of Kidney Dis.** 2012; 59: 343-55
 21. Higuchi K, Nakaoka Y, Yamauchi-Takahara K (14人中11番目) : Endothelial Gab1 deletion accelerates Angiotensin II-dependent vascular inflammation and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. **Circ J** 2012; 76:2031-40,
 22. Sanada S, Nishida M, Ishii K, Moriyama T, Komuro I, Yamauchi-Takahara K : Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparent healthy men. **Circ J** 2012 doi: 10.1253/circj.CJ-11-1506
 23. Yoshida A, Mizote I, K. Yamauchi-Takahara (7人中6番目): Effect of vasodilators in patient with pulmonary hypertension associated with hemolytic anemia. **J Cardiol Cases** 2012; 6:e75-e7
 24. Nakamura R, Ishiwatari A, Higuchi M, Uchida Y, Nakamura R, Kawakami H, Urisu A, Teshima R: Evaluation of the luciferase assay-based in vitro elicitation test for serum IgE. **Allergol Int.** 2012; 61: 431-7.
 25. Watanabe S, Taguchi H, Temmei Y, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Urisu A, Teshima R: Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction. **J Agric Food Chem.** 2012; 60(9): 2108-15.
 26. Satoh T, Ikeda H, Yokozeiki H. Acrosyringial Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. **Acta Derm Venereol.** (in press)
 27. Okiyama N, Sugihara T, Yokozeiki H, (7人中5番目) T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. **Arthritis Rheum.** 2012; 64(11): 3741-9.
 28. Sekine R, Satoh T, Yokozeiki H. (5人中5番目) Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. **Exp Dermatol.** 2012; 21(3): 201-4.
 29. Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeiki H. I

- mpaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4):367-71.
30. 大澤陽子、小嶋章弘、徳永貴弘、藤枝重治. 乳幼児における吸入抗原感作および鼻汁中の好酸球誘導と鼻腔細菌叢との関係(衛生仮説は本当?) 耳鼻免疫アレルギー 2012; 30(2): 81.
 31. 金子栄、三原祐子、高塚純子、高垣謙二: 膿瘍天蓋除去により治療した頭部慢性膿皮症 皮膚科の臨床 2012; 54:1081-85
 32. 〇片山一朗: 特集/最新のアレルギー診療 アレルギー疾患診断・治療ガイドライン活用のポイント アトピー性皮膚炎. 臨床と研究. 2012 ; 89:291-7
 33. 片山一朗: グルココルチコイド系を介する内分泌かく乱物質とアレルギー性皮膚炎の関係 ホルモンと臨床 2012; 59(2):21-29
 34. 〇片山一朗: 特集: アレルギー疾患の自然経過 IX. 接触皮膚炎の自然経過 アレルギー・免疫 2012; 19(9) : 80-8
 35. 伊藤雅治、曾我絃一、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、青木良太、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. Vol. 59(9) : p. 174-91、財団法人 厚生統計協会, 2012.
 36. 室田 浩之 アレルギー皮膚疾患日常診療トピックス アトピー性皮膚炎における生活指導と蕁麻疹の薬物使用戦略: 高崎医学(0916-121X)62 : 82-86,(2012.08)
 37. 室田浩之【小児アトピー性皮膚炎】 小児アトピー性皮膚炎の痒みの管理と指導(解説/特集) 臨床免疫・アレルギー科 57 :663-667, 2012.
 38. 室田浩之【慢性痒疹と皮膚そう痒症の病態と治療】 慢性痒疹・皮膚そう痒症の疫学と労働生産性 アレルギー・免疫 19 920-925, 2012.
 39. 足立浩祥、瀧原圭子. 禁煙対策と循環器疾患: ニコチン依存がどうして起こるのか *Heart View* 2012; 16: 36-41
 40. 瀧原圭子. 肺高血圧診療の進歩 特殊な疾患に伴う肺高血圧症 医学のあゆみ 医歯薬出版(株) 2012; 240: 102-7
 41. 橋本崇弘、瀧原圭子. 心血管疾患と炎症: 膠原病を伴う心血管疾患の診かた *Heart View* 2012; 16: 16-22
 42. 瀧原圭子. 肺動脈性肺高血圧進展の分子機構 循環器専門医 2012; 20: 21-8
 43. 瀧原圭子. 特集: 心筋疾患に対するアプローチ インフルエンザ心筋炎 循環器内科 2012; 71: 567-71
 44. 瀧原圭子. 特集: 希少呼吸器疾患 肺高血圧症治療薬の最前線 呼吸器内科 2012; 22: 156-62
 45. 大郷 剛、瀧原圭子: 遺伝性肺動脈性肺高血圧症の病態と発症メカニズム *Pharma Medica* 2012; 30:11:13-6
- ## 2.学会発表
1. 大澤陽子、小嶋章弘、徳永貴弘、藤枝重治. 乳幼児における吸入抗原感作および鼻汁中の好酸球誘導と鼻腔細菌叢との関係(衛生仮説は本当?) 第30回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2012.2.
 2. 大澤陽子、藤枝重治. 小児の上気道・下気道炎症: アレルギー性炎症としての病態. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2012.5.
 3. 金子 栄、澄川靖之、森田栄伸: アトピー性皮膚炎 (AD) 患者指導の患者へのアンケート調査結果 日本アレルギー学会第24回春季臨床大会 大阪 2012. 5. 12-13

4. 金子 栄、森田栄伸：アトピー性皮膚炎（AD）患者指導の患者へのアンケート調査クロス集計結果 日本アレルギー学会第62回秋季学術大会 大阪 2012. 11. 29-12. 1
5. 北場俊、室田浩之、高橋 彩、松井佐起、片山 一朗：乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討. 第24回アレルギー学会春季臨床大会、大阪 2012, 5
6. 楊 伶俐、室田浩之、仲 哲治、片山一朗：リモデリングの新たな視点 アレルギー疾患と組織リモデリング ペリオスチンの新たな役割 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
7. 河原和夫、菅河真紀子、Md. Ismail Tareque、Towfiqua Mahfuza Islam、竹中 英仁：九州の離島居住者の献血特性に関する研究. 第36回日本血液事業学会総会 平成24年10月19日. 仙台市.
8. 河原和夫、菅河真紀子、竹中英仁、Md. Ismail Tareque、Towfiqua Mahfuza Islam、菊池雅和、池田大輔：採血基準の変更が献血者ならびに血液事業に及ぼす影響について第71回日本公衆衛生学会総会. 平成24年10月24日. 山口市.
9. Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38th Japanese Society of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12
10. 室田浩之 汗とアレルギー 平成24年皮膚アレルギー接触皮膚炎学会 長野 2012, 6
11. 室田浩之 アレルギーと労働生産性 第24回アレルギー学会春季臨床大会 大阪2012, 5
12. 室田浩之 アトピー性皮膚炎における発汗機能異常 第110回日本皮膚科学会総会 京都 2012, 5
13. 菱谷好洋、平野亨、中井慶、大黒伸行、萩原圭祐、緒方篤、嶋良仁、榑崎雅司、田中敏郎、熊ノ郷淳 Behcet病に対するinfiximabの中長期投与経験 第109回日本内科学会講演会 京都 2012、4
14. 菱谷好洋、平野亨、嶋良仁、萩原圭祐、榑崎雅司、緒方篤、蛭名耕介、史賢林、們座康夫、富田哲也、田中敏郎、熊ノ郷淳 大阪大学における生物学的製剤の使用経験 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2012. 4
15. 嶋良仁、菱谷好洋、平野亨、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎、熊ノ郷淳 3年間のトシリズマブ投与を行った強皮症患者の病状 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2012, 4
16. 萩原圭祐、有光潤介、岸田友紀、中西美保、中林晃彦、森島淳仁、吉田祐志、菱谷好洋、平野亨、嶋良仁、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎、吉川秀樹、熊ノ郷淳 Bio-plex cytokine arrayによる肺高血圧症患者におけるサイトカインの病態意義の解析 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012, 4 東京
17. 萩原圭祐、有光潤介、岸田友紀、中西美保、中林晃彦、森島淳仁、吉田祐志、菱谷好洋、平野亨、嶋良仁、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎、吉川秀樹、熊ノ郷淳 リウマチ膠原病患者でのEPA/AAについての検討—関節リウマチ患者では、血中アラキドン酸濃度とCRPは逆相関する。第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012, 4 東京
18. 田中敏郎 教育講演 アレルギー疾患に対する補完代替医療のエビデンス 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012, 5 大阪

19. Tanaka T. IL-6 in rheumatic diseases. 28th IRACON 2012. Nov.29-Dec.2, Ahmedabad, India. 牛乳、小麦、) アレルギーに対する緩除漸増経口免疫療法の誘発反応の検討.第62回,日本アレルギー学会秋季学術大会,大阪,平成24年11月29日30日、12月1日
20. Tanaka T, Kumanogoh A, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat immune-mediated diseases. 2012日本免疫学学会・学術集会 2012, 12 大阪 9日30日、12月1日
21. 小倉和郎、成瀬徳彦、平田典子、小松原亮、鈴木聖子、安藤仁志、近藤康人、宇理須厚雄、田中健一、中島陽一、犬尾千聡、柘植郁哉、漢人直之、伊藤浩明,エビアレルギーに対する経口負荷試験による検討.第24回,日本アレルギー学会春季臨床大会,大阪,平成24年5月12日13日.
22. 野村孝泰、柘植郁哉、高松伸枝、田中健一、犬尾千聡、中島陽一、小倉和郎、成瀬徳彦、鈴木聖子、安藤仁志、近藤康人、宇理須厚雄,活性化マーカーCD154を指標とした牛乳アレルギー患者の抗原特異的T細胞解析.第24回,日本アレルギー学会春季臨床大会,大阪,平成24年5月12日13日.
23. 宇理須厚雄,食物アレルギーの日常診療における特異的IgE検査の活用 食物アレルギーにおける抗原特異的IgE検査の種類と臨床応用.第24回,日本アレルギー学会春季臨床大会,大阪,平成24年5月12日13日.
24. 中島陽一、近藤康人、大久保悠里子、田中健一、山脇一夫、成瀬徳彦、犬尾千聡、平田典子、鈴木聖子、柘植郁哉、宇理須厚雄、高松伸枝、箆島克裕、近藤智彦、板垣康治,低アレルギー化した鮭エキスをを用いた魚アレルギーの経口免疫療法を行った一例.第62回,日本アレルギー学会秋季学術大会,大阪,平成24年11月29日30日、12月1日.
25. 成瀬徳彦、田中健一、平田典子、鈴木聖子、近藤康人、宇理須厚雄、大久保悠里子、山脇一夫、犬尾千聡、中島陽一、柘植郁哉、食物(鶏卵、

E. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案

なし

II. 分担研究報告

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

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

研究分担者 室田浩之（大阪大学大学院 医学系研究科 皮膚科学 講師）
瀧原圭子（大阪大学保健センター 循環器内科学・一般内科学 教授）
研究協力者 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）
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）

研究要旨：

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。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する。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎の発症時期とその進展は大きく変貌しており、最近では皮膚のバリア機能異常が将来的なアレルギー疾患のリスクを決定するという報告も見られている。本研究では個々の疾患とその治療がどのように関わり合い、進展しているかという疫学的なデータを集積し、データベース化していく事で、アレルギーの進展を予防できる生活指導箋の確立を目指す。我が国でもライフスタイルの欧米化により、肥満、高血圧症、糖尿病などの患者が増加しており、喘息などのアレルギー疾患では女性患者で肥満との関連性を示唆する報告が見られる。患者の食生活、睡眠、引きこもり・不登校、過度の清潔志向や入浴習慣、生活・労働様式などの生活習慣とアレルギー疾患の発症リスクファクターの意義・役割を明確にすることも視野に入れる。

B. 研究方法

1. 「アレルギー疾患はその発症と進展においてどのように影響しあうか」 大阪大学において平成23年度より新生入生を対象とし、アトピー性皮膚炎（AD）、アレルギー性鼻炎（AR）、喘息（BA）など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、平成24年度も同様の検討を行った。本年度の調査では特に生活習慣および悪化因子調査内容を拡充させた。同アンケート調査を多施設で施行している。新生入生健診の際、アトピー性皮膚炎を現在も発症している学生を直接診察し、重症度をSCORAD、特性不安をSTAI、勉強生産性をWork productivity and activity impairment (WPAI)で評価するとともに、実際に研究分担・協力者によってアトピー性皮膚炎の経過が思春期再燃型か持続型かの問診を行った。

2. 「思春期増悪型アトピー性皮膚炎の悪化因子と対策のための指導箋確立」：外来において汗対策指導を行うとともにアンケート調査を行った。

3. 「限られた医療資源をより有効に配分するための医療経済学的検討」 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 sleepiness score (ESS) 調査票によって検討する。

C. 研究結果

1. 「アレルギー疾患はその発症と進展において

どのように影響しあうか」大阪大学の平成23年度新入生3,414名に加え、平成24年度を新入生3,204名を対象としたマークシート式アンケートによる後ろ向き調査を行った。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）の有診断率は平成23年度で各々16.5%、35.7%、9.9%、7%、平成24年度（本年度）で16.9%、36.1%、11.4%、10.4%で、年度間の大きな差はみられなかった（図1）。本年度も発症年齢のピークはADで最も低く、BA、ARがそれぞれそれに次ぐ形となった（図2）。その他、各疾患のアウトグロウの時期、悪化誘因などの検討ができた。ADの既往歴はBA、ARの有意な発症リスク因子であることが確認された（図3）。また各疾患の発症と寛解時期、増悪時期は各々の疾患である特徴を有することが判明し、特に食物は寛解の有無に有意な影響を与えていた。

2. [思春期増悪型アトピー性皮膚炎の悪化因子と対策のための指導箋確立]： 昨年度、思春期増悪型アトピー性皮膚炎の再燃に関わると考えられた悪化因子の多重ロジスティック解析から汗が増悪のリスクファクターであることが明らかになった。Pearson カイ二乗検定では思春期再燃型で有意に汗のかきかたの少ないことが明らかになった（図4）。このことからこれまで「汗をかかない指導」を受けてきた難治性アトピー性皮膚炎の患者に対し通常療法に加え「汗をかいてよい」という指導を行ったところ著明に改善する患者のいることが分かった。

3. [限られた医療資源をより有効に配分するための医療経済学的検討] アレルギー疾患罹患による経済的な損失と学習効率に与える影響は現在大阪大学とその関連施設で検討を開始しデータを集積している。

D. 考察

ADの既往歴はBA、ARの有意な発症リスク因子であること、各疾患の発症時期、寛解時期および増悪時期は各々の疾患で再現性が確認された。現行の後ろ向きアンケート調査が思春期のアレルギー症状の状態把握に繋がると期待される。思春期の増悪因子として汗の関与が示唆されているが、私達の検討から汗をかけないことが思春期再燃型アトピー性皮膚炎に影響を与えている事が判明した。さらに臨床的な検討から「汗をかかせな

い」指導ではなく「汗をかいてもよい」指導を行う事で症状を改善できることを確認した。これらの結果は増悪因子回避に関する具体的な指導方法を提供するものと考えられた。

E. 結論

本研究結果はアトピー性皮膚炎の増悪因子の調査結果を患者指導に結びつけることの重要性を示唆している。

Personal history	n (%)	Male (%)	Female (%)
Total	3204	2203 (68.8)	1001 (31.2)
AD	540 (16.9)	380 (70.4)	160 (29.6)
with remission	280 (51.9)	201 (37.2)	80 (14.8)
without remission	260 (48.1)	333 (33.3)	80 (14.8)
BA	364 (11.4)	277 (76.1)	87 (23.9)
with remission	303 (83.2)	231 (63.5)	72 (19.8)
without remission	61 (16.8)	46 (12.6)	15 (4.1)
AR	1158 (36.1)	859 (74.2)	299 (25.8)
with remission	150 (13.0)	107 (9.2)	43 (3.7)
without remission	1008 (87.0)	752 (64.9)	256 (22.1)
FA	334 (10.4)	224 (67.1)	110 (32.9)
with remission	170 (50.9)	113 (33.8)	57 (17.1)
without remission	164 (49.1)	111 (33.2)	53 (15.9)
FA of egg, milk, wheat, or soy bean	179 (5.6)	124 (69.3)	55 (30.7)
with remission	135 (75.4)	93 (52.0)	42 (23.5)
without remission	44 (24.6)	31 (17.3)	13 (7.3)
Without any of above disease	1630 (50.9)	1066 (65.4)	564 (34.6)

図1：2012年度のアレルギー調査協力者の内訳。3,024名の強力を得た。

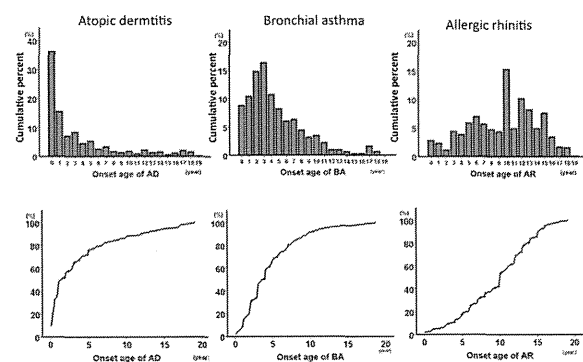


図2：各アレルギー疾患の発症年齢。アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎の順に発症年齢のピークの高年齢化を認める。

G. 研究発表

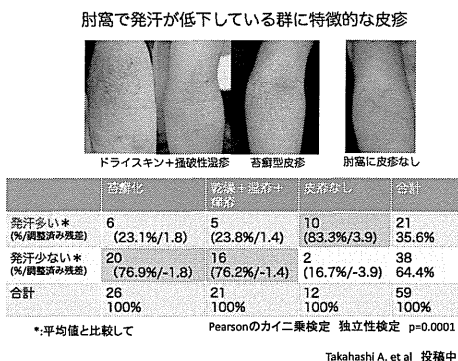
1. 論文発表

- 1: Yang L, Serada S, Fujimoto M, Terao M, Kotobuki Y, Kitaba S, Matsui S, Kudo A, Naka T, Murota H, Katayama I. Periostin facilitates skin sclerosis via PI3K/Akt dependent mechanism in a mouse model of scleroderma. **PLoS One**. 2012;7(7):e41994.
- 2: Schmitt J, Spuls P, Boers M, et al (35名中27番目). Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. **Allergy**. 2012 Sep;67(9):1111-7.
- 3: Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. **Allergol Int**. 2012 Sep;61(3):469-73.
- 4: Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol**. 2012 Sep;130(3):671-682.
- 5: Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, Murota H, Katayama I, Miyoshi E. Upregulation of N-acetylglucosaminyltransferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. **Exp Dermatol**. 2012 Jul;21(7):515-9.
- 6: Kondo Y, Umegaki N, Terao M, Murota H, Kimura T, Katayama I. A case of generalized acanthosis nigricans with positive lupus erythematosus-related autoantibodies and antimicrosomal antibody: autoimmune acanthosis nigricans? **Case Rep Dermatol**. 2012 Jan;4(1):85-91.

	アレルギー疾患寛解有無 (カイ二乗検定結果)p値		
	AD	BA	AR
春	<0.001	0.677	<0.001
夏	<0.001	0.307	0.474
秋	0.628	0.266	0.249
冬	<0.001	0.005	0.862
季節変り目	<0.001	0.175	0.294
ストレス	<0.001	<0.001	0.351
睡眠	<0.001	0.030	0.039
ほこり	0.001	0.012	0.113
花粉	<0.001	0.124	<0.001
食べ物	0.009	0.178	0.916
温度	<0.001	0.338	0.224
運動	<0.001	<0.001	0.604
汗	<0.001	0.525	0.585
タバコの煙	0.376	0.232	0.358
ペット	0.002	0.138	0.472
日焼け	0.001	-	0.585
乾燥	<0.001	0.464	0.216
薬剤	<0.019	0.424	0.616

図3:本年度調査におけるアレルギー疾患悪化因子と寛解有無クロス表結果まとめ

図4:皮疹と定量的軸索反射性発汗能の関係。皮



疹のない症例では発汗は正常にみられるが、皮疹のある場合は発汗が低下していた。

F. 健康危険情報
なし

7: Otsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y, Katayama I, Izuhara K, Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. **Exp Dermatol.** 2012 May;21(5):331-6.

8: Arase N, Igawa K, Senda S, Terao M, Murota H, Katayama I. Morphea on the breast after a needle biopsy. **Ann Dermatol.** 2011 Dec;23(Suppl 3):S408-10.

9: Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I. Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. **Eur J Dermatol.** 2012 Jan-Feb;22(1):140-2.

10: Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. **Pigment Cell Melanoma Res.** 2012 Mar;25(2):219-30.

11: Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. **Am J Pathol.** 2012Jan;180(1):165-76.

(日本語論文)

1. 室田 浩之 アレルギー皮膚疾患日常診療トピックス アトピー性皮膚炎における生活指導と

蕁麻疹の薬物使用戦略:高崎医学(0916-121X)62: 82-86, (2012. 08)

2. 室田浩之【小児アトピー性皮膚炎】小児アトピー性皮膚炎の痒みの管理と指導(解説/特集) 臨床免疫・アレルギー科 57 :663-667, 2012.

3. 室田浩之 【慢性痒疹と皮膚そう痒症の病態と治療】慢性痒疹・皮膚そう痒症の疫学と労働生産性 アレルギー・免疫 19 920-925, 2012.

2. 学会発表

1) 北場俊、室田浩之、高橋 彩、松井佐起、片山一朗. 乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討. 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5

2) 楊 伶俐、室田浩之、仲 哲治、片山一朗 リモデリングの新たな視点 アレルギー疾患と組織リモデリング ペリオスチンの新たな役割 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5

3) Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38th Japanese Society of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12

4) 室田浩之 汗とアレルギー 平成24年皮膚アレルギー接触皮膚炎学会 2012, 6

5) 室田浩之 アレルギーと労働生産性 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5

6) 室田浩之 アトピー性皮膚炎における発汗機能異常 第110回日本皮膚科学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし