

201322007A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一郎

平成 26 年 (2014 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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一郎

平成 26 年 (2014 年) 3 月

平成 25 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	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
	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
	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	准教授
	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 一朗 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 13

2. アトピー性皮膚炎の掌蹠の汗疱様病変の検討

横関 博雄 22

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 25

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

田中 敏郎 29

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 32

6. 福井県高校生を対象としたアレルギー疾患発症・寛解に関する疫学的調査

藤枝 重治 35

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 39

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 班会議プログラム・議事録

I. 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～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、および班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 准教授

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] :

室田、瀧原は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、平成25年と内容をブラッシュアップしつつ検討を行ってきた。平成25年の調査では特にアレルギー疾患の既往歴確定に英国クライテリア (UK criteria:UKC) とISAACの質問項目を加えた他、悪化に関わるストレスの内容とストレス対処能力に関する調査を行う。

藤枝は福井県内の高等学校の全生徒を対象にアレルギー疾患に関するアンケート調査を行い、アレルギー疾患の罹患率・寛解率を調査し、発症や寛解に関与する因子を解析するために傾向スコアを用いたIPW(inverse probability weighting)法を用いて多変量解析を行う。

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、室田は大阪大学皮膚科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う。金子は今年度はアンケート調査にて最も指導している/受けている項目である「外用薬の塗り方の指導について重要な役割を担う薬剤師の指導についてアンケート調査を行う。

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、室田は大阪大学附属病院皮膚科および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。

[アレルギー疾患の社会経済的便益と損失に関する研究]

河原は代表的なアレルギー疾患であるアトピー性皮膚炎の診療特性と同疾患をめぐる医療行為について社会経済的観点から便益と損失を分析し、可視化する。日本医療情報センターが提供している2010年8月1日～2011年7月31日のデータを利用し健康保険組合の被保険者および被扶養者のうちアトピー性皮膚炎として医療機関を受診した患者のうち、皮膚科あるいは小児科を受診した0～19歳の患者25,882名(皮膚科17,693名、小児科8,189名)の診療特性についてSPSSを用いて分析した。

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] :

[アトピー性皮膚炎の掌蹠の汗疱様病変の検討]

横関は掌蹠に汗疱様病変を有するアトピー性皮膚炎患者を対象に、本疾患とアトピー性皮膚炎の病勢、発汗機能との関連、病変部と汗管との連続性などを検討する。

[食生活のアレルギー疾患の発症・進展に及ぼす影響 -フラボノイドの抗喘息及び医療効果の検証]

田中は本年度、種々の抗アレルギー作用を有するフラボノイドの適切な摂取が、アレルギー疾患の症状軽減や予防に寄与するのか、また有効な場合には、その医療経済的効果を明らかとする。

[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—]

宇理須はFLG遺伝子のpromoter領域のSNP (rs1933064) と乳幼児期における食物アレルギー感作に有

意の関連を認めたため、本年度は前年度までと同じコホートを用いて、FLG遺伝子のcopy number variation (CNV) を解析する。

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] :

大阪大学の平成25年度新入生 3,037名を対象とした後ろ向き調査を行った。アトピー性皮膚炎野有病率はこれまで私たちの用いてきた医師による診断歴では519例 (17%)、UKC (過去1年にアトピー性皮膚炎を認める) は311例 (10%) であった。アトピー性皮膚炎症例全例を皮膚科医が診察したが、実際の症状のあったケースとUKCで1年以内に症状のあったと答えたケースの間に乖離を認めた。有診断既往群と過去1年の症状の有った群 (UKC) においてストレスは有意なリスク因子 (多重ロジスティック解析) であった。ストレスと感じる内容はアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息群で異なっており、アトピー性皮膚炎は特に症状、治療、医療サービスの面を強くストレスに感じていることが分かった。

藤枝の福井県の高校生の検討ではアレルギー疾患発症に関与する有意な因子は、男子、兄弟なし、第1子、家族歴、便秘、受動喫煙、発汗異常、高校学力レベルであり、症状寛解に関与する有意な因子は、兄弟なし、第1子、家族歴、乳酸菌常用摂取、発汗異常、高校学力レベルであった。この結果は、衛生仮説や腸内細菌叢の関与を示唆する結果も含まれており、さらなる精査が必要であると考えられた。

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] :

大阪大学の検討では、昨年度、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。しかし中には「汗をかくと痒い」などの訴えから、汗をかくことを恐れる例も

あった。このような発汗後のトラブルは汗をかいた後にシャワー浴、水道水による流水洗浄、おしぼりによる清拭によって改善する方が多かった。

金子の検討ではアンケートの回答数548名、回収率13.6%であった。「の外用」に関しては「塗布部位の説明」が最もステロイド選択された指導 (86%) であり、「副作用が出ないように少量塗布を指導」が45%みられた。患者に実際塗って指導をすることはほとんどないことがわかりその点は診察時に行うことが必要と考えた。クロス集計ではアトピー性皮膚炎のガイドラインを知っているという薬剤師は、有意に様々な指導を行っていると答えており、薬剤師へのガイドラインの普及が望まれる。

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、本年度も引き続き、データを集積している。

河原は平成25年度もJMDCデータを用い、アトピー性皮膚炎の治療に関する皮膚科と小児科を受診した0~19歳の患者25,879名 (皮膚科17,690名、小児科8,189名) について各科の診療特性を分析した。

その結果、年間の診療費用は、皮膚科10,129円に対し小児科は26,104円と2倍強の開きがあった。なお、差が生じた原因等は現在詳細に分析中である。

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] :

- ① 横関はアトピー性皮膚炎の増悪後の寛解期に出現した汗疱様病変は、水疱と汗管との関連性があり、発汗機能の急速な回復により汗管からの汗の漏出し、水疱を形成している可能性もあることを見いだした。
- ② 田中はスギ花粉症にて有効性が検証されたフラボノイド (酵素処理イソケルシト

リン) の、喘息への有効性を検証する臨床試験を進めるために、文献検索による可能性を探索するとともに、プロトコールを作成した。倫理審査委員会での承認後、試験を開始する。

- ③ 宇理須は昨年度と同じコホートを用いて、CNVを検討した。機能喪失変異を有する17例を除いた96例での検討では、反復数と、アトピー性皮膚炎の頻度、重症度、食物アレルギーの頻度、食物アレルギー感作の程度、感作項目数等の項目との関連は認められなかった。

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。今回、アトピー性皮膚炎患者がストレスに感じる内容は自身の症状や医療サービスに関する項目の多かった。特に外用・内服といった治療にストレスを感じている側面があり、アドヒアランス改善につながるようなストレスの少ない治療方法の確立が待たれる。またストレスへのコーピング能力の評価では接近コーピング能力の高い群で現在もアトピー性皮膚炎症状の残存するリスクが高かった。症状の持続は患者の諦めや肯定的解釈能力を高めた可能性も否定できない。接近コーピングの解釈は今後の懸案事項である。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。今後

さらに診療行為の細目の分析と薬剤費の分析を通じて、アトピー性皮膚炎の診療内容が診療科ごとに異なるか否かを分析する必要がある。

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。また就学年齢の患者における学習への影響や、就労～生産年齢に該当する患者が、同疾患によりいかなる経済的損失が生じているかを明らかにしていかなければならない。

F. 研究発表

1. 論文発表

(英文論文)

1. Niihara H, Kaneko S, Ito T, Sugamori T, Takahashi N, Kohno K, Morita E: HLA-B*58:01 strongly associates with a llopurinol-induced adverse drug reactions in a Japanese sample population. *J Dermatol Sci.* 2013; 71(2):150-2. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.013. Epub 2013 Apr 19
2. Kaneko S, Seishima M, Asano Y, Chinuki Y, Morita E: Mycobacterium marinum infection in a case of psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor antibody detected by QuantiFERON®-TB test. *Int J Dermatol.* 2013 May 15. doi:10.1111/ijd.1200
3. Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H: Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan : From questionnaire analysis. *J dermatol* 2013;40:1-5
4. Tareque MI, Hoque N, Islam TM, Kawahara K, Sugawa, M: Relationships between the active aging index and disability-free life

- expectancy: A case study in the Rajshahi district of Bangladesh.
5. Okamoto S, Kawahara K, Okawa A, Tanaka Y: Values and risks of second opinion in Japan's universal health care system. *Health Policy* in publication 14 FEB 2013 doi: 10.1111/hex.12055
 6. Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I: Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustainin gexpression of 11 β -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol*. 2014; 23(1):68-70.
 7. Murota H, El-Latif MA, Tamura T, Katayama I: Olopatadine Hydrochloride Decreases Tissue Interleukin-31 Levels in an Atopic Dermatitis Mouse Model. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94(1):78-9.
 8. Kijima A, Murota H, Yamauchi-Takahara K(10人中9番目) : Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. *Allergol Int* 2013; 62(1):105-12.
 9. Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I: Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. *Allergol Int*. 2013; 62(4):473-8
 10. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I: 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 440(2):265-70.
 11. Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I: Effective Oral Psoralen Plus Ultraviolet A Therapy for Digital Ulcers with Revascularization in Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 2013 Aug 8. doi:10.2340/00015555-1678.
 12. Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Katayama I: Dynamic Analysis of Histamine-Mediated Attenuation of Acetylcholine-Induced Sweating via GSK 3 β Activation. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul 30. doi:10.1038/jid.2013.323.
 13. Nakajima K, Terao M, Takahashi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S: Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2013;133(11):2555-65.
 14. Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I: Increased frequency Of skin-infiltrating FoxP3+regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jun;172(3):507-12.
 15. Tanaka R, Fukushima S, Sasaki K, Tanaka Y, Murota H, Matsumoto T, Araki T, Yasui T: In vivo visualization of dermal collagen Fiberin skin burn by collagen-sensitive second-harmonic-generation microscopy. *J Biomed Opt*. 2013 Jun;18(6):61231.
 16. Yasui T, Yonetsu M, Tanaka R, Tanaka Y, Fukushima S, Yamashita T, Ogura Y, Hirao T, Murota H, Araki T: In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope

- equipped with 1250-nm mode-locked Cr: Forsterite laser. *J Biomed Opt.* 2013;18(3):031108.
17. Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I: Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase -2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. *Exp Dermatol.* 2013; 22(2):98-101.
18. Murota H, Katayama I: Reply: To PMID 22770266. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 1(3):928-9.
19. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T: Interleukin-6: pathogenesis and treatment of autoimmune inflammatory diseases. *Inflammation & Regeneration.* 2013; 33:54-65.
20. Hishitani Y, Tanaka T (13人中12番目): Retention of tocilizumab and anti-tumor necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42:253-9.
21. Tanaka T, Ogata A, Narazaki M, Tocilizumab: an updated review of its use in the treatment of rheumatoid arthritis and its application for other immune-mediated diseases. *Clin Med Insights Therapeutics.* 2013; 5: 33-52.
22. Shima Y, Tanaka T (11人中9番目): Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2013 May 17. [Epub ahead of print]
23. Tanaka T: Can IL-6 blockade rectify imbalance between regulatory T cells and Th17 cells? *Immunotherapy.* 2013;5: 695-7.
24. Tanaka T: Flavonoids for allergic diseases: present evidence and future perspective. *Curr Pharm Des.* 2013 May 17. [Epub ahead of print]
25. Ogata A, Tanaka T, Kumanogoh A: Efficacy of anti-IL-6 therapy for seronegative spondyloarthritis. In: *Ankylosing spondylitis: symptoms, treatment and potential complications.* Edited by Christine B. Boysen, Nova Science Publishers Inc. Chapter 2 pp.37-52, 2013.
26. Tanaka T, Ogata A, Kishimoto T: Targeting of interleukin-6 for the treatment of rheumatoid arthritis: a review and update. *Rheumatol Curr Res.* 2013;S4-002.
27. Tanaka T: Flavonoids as complementary medicine for allergic diseases: current evidence and future prospects. *OA Alternative Med.* 2013; 1(2):11.
28. Tanaka T, Takahashi R. Flavonoids and asthma. *Nutrients.* 2013;5:2128-2143.
29. Ogata A, Tanaka T (13人中13番目): A phase 3 study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (MUSASHI Study). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]
30. Ogawa M, Tanaka T (7人中7番目): DNA damage in patients with rheumatoid arthritis marked by age-dependent increase in the lipid peroxidation-derived DNA adduct, heptanone-etheno-2'-deoxycytidine. *Autoimmune Dis.* 2013; 2013:183487.
31. Tanaka T, Ogata A, Shima Y, Narazaki M, Kumanogoh A, Kishimoto T: IL-6 targeting strategy for various immune-mediated diseases other than rheumatoid arthritis: an

- update review. In: Interleukin-Genetics, Clinical Applications and Role in Disease. Edited by Giovanni D'Aquino and Edward N. DeVito. Nova Science Publishers Inc. Chapter 2 pp.61-110, 2013
- 32.Ogata A, Morishima A, Yoshida Y, Tanaka T, Kumanogoh A: IL-6 targeting strategy for rheumatoid arthritis. In Interleukin-6Genetics, Clinical Applications and Role in Disease. Edited by Giovanni D'Aquino and Edward N. DeVito. Nova Science Publishers Inc. Chapter 3 pp.111-149, 2013.
- 33.Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin-6. In: Encyclopedia of Medical Immunology. Edited by I. R. Mackay and N. R. Rose. Springer Science+Business Media, New York, Chapter 36. In press
- 34.Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T: IL-6 in inflammation, immunity and disease. Cold Spring Harv Perspect Med. In press
- 35.Inuo C, Kondo Y, Itagaki Y, Kurihara K, Tsuge I, Yoshikawa T, Urisu A: Anaphylactic reaction to dietary oats. Ann Allergy Asthma 2013; 110: 305-6.
- 36.Nomura T, Tsuge I, Inuo C, Nakajima Y, Kondo Y, Sugiura S, Murata H, Iguchi T, Terada A, Saitoh S, Hashimoto S, Urisu A: Food sensitization in Japanese infants is associated with a common Filaggrin variant. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110:388-90.
- 37.Nomura T, Tsuge I, Inuo C, Nakajima Y, Tanaka K, Naruse N, Suzuki S, Ando H, Kondo Y, Saitoh S, Urisu A: Effect of Japanese cedar specific immunotherapy on allergen-specific TH2 cells in peripheral blood. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110: 380-5.
- 38.Tsuge I, Ito K, Ohye T, Kando N, Kondo Y, Nakajima Y, Inuo C, Kurahashi H, Urisu A : Acute eosinophilic pneumonia occurring in a dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficient patient. Pediatr Pulmo nol. 2013 in press.
- 39.Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H: Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27(2). e231-4.
- 40.,Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H: Acrosyringal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis.Acta Derm Venereol. 2013; 93(1): 99
- 41.Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. Acta Derm Venereol. (in press)
- (日本語論文)
- 金子 栄：抗ヒスタミン薬 達人の処方箋 原因が分かっている蕁麻疹では、事前に抗ヒスタミン薬を予防投与することは有効か？ メディカルレビュー社 2013;248-50
 - 金子 栄、各務竹康、澄川靖之、大原直樹、秀道広、森田栄伸：アトピー性皮膚炎患者指導に関する医師および患者を対象としたアンケート調査：両者間でみられた認識の相違 日皮会誌 2013;23 : 2091-7
 - 大澤陽子, 藤枝重治: 小児の花粉症 小児アレルギー性鼻炎の増加の原因. ENTONI. 2013;149:9-15
 - 室田浩之：【アトピー性皮膚炎の病態と治療】アトピー性皮膚炎の悪化因子対策. 臨床免疫・アレルギー科 2013;60(3):302-8

5. 木嶋晶子, 室田浩之, 熊谷一代, 瀧原圭子, 片山一朗: 思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査: CAMPUS HEALTH 2013;50(1):313-5
 6. 木嶋晶子, 室田浩之, 片山一朗: 【総合アレルギー診療を目指して】 《アレルギー疾患の病因・病態における最近の話題》 思春期アレルギー疾患の悪化因子とその対策. Modern Physician 2013;33(2):189-92
 7. 室田浩之他: 【アトピー性皮膚炎治療の新たな展開】 汗とアトピー性皮膚炎(解説/特集). 臨床免疫・アレルギー科 2013;59(2):187-90
 8. 室田浩之: アトピー性皮膚炎の治療と患者指導 日本医事新報 2013; 4661: 17-24
 9. 室田浩之: 発汗とスキンケア デルマ 2013; 210: 37-144
 10. 室田浩之: アトピー性皮膚炎 小児外科 2013; 45: 1139-42
2. 学会発表
1. 山脇一夫, 柘植郁哉, 大久保悠里子, 中島陽一, 犬尾千聡, 伊藤浩明, 大江瑞恵, 倉橋浩樹, 近藤康人, 宇理須厚雄: 好酸球性肺炎を呈したDOCK8欠損による高IgE症候群の1例, 第116回日本小児科学会学術集会; 広島, 2013.
 2. 宇理須厚雄: 総合アレルギー医育成コース—食物アレルギーガイドライン—, 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会; 横浜, 2013.
 3. 田中健一, 成瀬徳彦, 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, 小松原亮, 百日咳を契機に発症したと考えられた咳喘息の1例, 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会; 横浜, 2013.
 4. 中村亮介, 中村里香, 酒井信夫, 安達 玲子, 宇理須厚雄, 福富友馬, 手島玲子: 小麦グルテンはトランスグルタミナーゼ処理により酸加水分解小麦と同様のIgE反応性を獲得する, 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会; 横浜, 2013.
 5. 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, 近藤智彦, 中村厚, 箆島克裕, 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試み, 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会; 横浜, 2013.
 6. 犬尾千聡, 近藤康人, 田中健一, 中島陽一, 山脇一夫, 大久保悠里子, 柘植郁哉, 鈴木聖子, 宇理須厚雄: スギ花粉症児の花粉シーズン暴露による末梢血好塩基球活性化の変化, 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会; 横浜, 2013.
 7. 宇理須厚雄: 食物アレルギーの最近の話題, 第18回日本ラテックスアレルギー研究会ラテックス・0 ASフォーラム2013; 横浜,
 8. 高松伸枝, 近藤康人, 成瀬徳彦, 田中健一, 犬尾千聡, 柘植郁哉, 宇理須厚雄, 小林東, 矢上晶子, 松永佳世子, 小野倫太郎, 村上洋子, 本村千華子, 小田嶋 博, 高岡有理, 亀田誠: 柑橘類アレルギーの抗原交差性, 第18回日本ラテックスアレルギー研究会ラテックス・0ASフォーラム2013; 横浜,
 9. 田中健一, 森 雄司, 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: ウニアレルギー抗原解析と交差反応性の検討, 第49回中部日本小児科学会; 津, 2013.
 10. 宇理須厚雄: 園・学校における食物アレルギーへの対応—食物アレルギーの基礎知識—, 第60回日本小児保健協会学術集会; 東京, 2013.
 11. 宇理須厚雄: 子どもの食物アレルギーUP TO DATE, 第64回日本皮膚科学会中部支部学術大会; 名古屋, 2013.
 12. 金子 栄, 森田栄伸: 食物依存性運動誘発アナフィラキシーが疑われたアトピー性皮膚炎にコリン性蕁麻疹を合併した1例 日本アレルギー学会第25回春季臨床大会 大阪 2012. 5. 12-13

13. 金子 栄、森田栄伸：アトピー性皮膚炎（AD）患者への外用指導の薬剤師へのアンケート調査 日本アレルギー学会第63回秋季学術大会 東京 2013. 11. 28-30
14. 濱野芳王、木田博、森島淳仁、平野亨、檜崎雅司、嶋良仁、緒方篤、立花功、田中敏郎、熊ノ郷淳：特発性非特異的間質性肺炎（Idiopathic NSIP）における疾患特異的自己抗体検索 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013, 4 京都
15. 森島淳仁、平野亨、緒方篤、田中敏郎、熊ノ郷淳：ペーチェット病における新規自己抗体の探索 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013, 4 京都
16. 中林晃彦、平野亨、菱谷好洋、田中敏郎、熊ノ郷淳：ペーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療の5年 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013, 4 京都
17. 中林晃彦、檜崎雅司、新居卓朗、西出真之、濱野芳王、平野亨、嶋良仁、緒方篤、田中敏郎、熊ノ郷淳：気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎を先行したIgG4-Mikulicz病の一例 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会2013, 5 横浜
18. Katada Y, Tanaka T (11人中11番目). Etiology of hypereosinophilia. European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization Allergy & Asthma Congress 2013, 2013 June 22-26, Milan, Italy.
19. Tanaka T, Ogata A, Kumanogoh A, Kishimoto T. Interleukin-6 targeting strategy for immune-mediated diseases. 15th International Congress of Immunology, 2013 Aug 22-27, Milan, Italy.
20. Tanaka T. A humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for treatment of immune-mediated diseases. Seminars in Invest Med. The Feinstein Institute for Medical Research. 2013 Oct 31, NY, USA.
21. 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.
22. 大澤陽子, 小嶋章弘, 徳永貴広, 扇和弘, 坂下 雅文, 成田憲彦, 藤枝重治: 乳幼児の鼻汁好酸球を誘導する因子についての検討, 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2012. 5.
23. Osawa Y, Kojima A, Tokunaga T, Fujieda S: The influence of bacterial flora in nasal Cavities of children under six years old inhalation antigen sensitization and nasal eosinophils accumulation. 31th International Symposium of Infection and Allergy of the Nose. 2012. 6.
22. 大澤陽子, 森川太洋, 藤枝重治: 小児と成人の症状の違い, 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2013. 2.
25. Ninomiya T, Tokunaga T, Osawa Y, Fujieda S. The factors of development and remission of allergic disease- an epidemiological analysis in Fukui. 16th Asian Research Symposium in Rhinology. 2013. 8.
26. 徳永貴広, 二之宮貴裕, 意元義政, 坂下雅文, 大澤陽子, 藤枝重治. 福井県の高校生を対象としたアレルギー性鼻炎に関する疫学的解析. 第52回日本鼻科学会. 2013. 9.
27. 二之宮貴裕, 徳永貴広, 大澤陽子, 藤枝重治. 福井県の全高校生を対象としたアレルギーに関する疫学調査について. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11.
28. 徳永貴広, 二之宮貴裕, 大澤陽子, 藤枝重治. 便通異常と乳酸菌常用摂取がアレルギー疾患の発症・寛解に与える影響 - 福井県高校生における疫学的解析. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11.
29. 木嶋晶子, 室田浩之、他. 思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査. 第25回アレルギー学会春季臨床大会, 2013, 5
30. 小野慧美, 室田浩之、他. アトピー性皮膚炎患者を対象とした発汗に関する実態調査アンケート

第25回アレルギー学会春季臨床大会、2013、5

31. 永田由子, 中野真由子, 松井佐起, 木嶋晶子,
高橋 彩, 室田浩之, 片山一朗: アトピー性皮膚炎におけるネコアレルギーとイヌアレルギーの影響 第25回アレルギー学会春季臨床大会、2013、5
32. 中野真由子、室田浩之他: アトピー性皮膚炎の診断基準から見た高齢者紅皮症の臨床的検討と問題点 日本皮膚科学会総会 2013、5
33. 室田浩之: アトピー性皮膚炎の悪化因子対策 汗と温度の指導箋 日本皮膚科学会総会 2013. 5
34. 室田浩之: アトピー性皮膚炎up-to-date アトピー性皮膚炎と汗 発汗は増悪因子か? 日本臨床皮膚科学会 2013 5

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許申請中：皮膚疾患を処置するための外用薬
およびその製造方法

国際出願番号： PCT/JP2012/052047

2. 実用新案

なし

II. 分担研究報告

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）
田原真由子（大阪大学大学院 医学系研究科 皮膚科学 大学院生）
金子 栄（島根大学 医学系研究科 皮膚科学 准教授）

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。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。最終年度にあたる平成25年度は悪化因子の中でも特にストレスと汗がアトピー性皮膚炎症状と患者の労働生産性に与える影響について検討を行った。

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、平成25年と内容をブラッシュアップしつつ検討を行ってきた。平成25年の調査では特にアレルギー疾患の罹患歴について、アトピー性皮膚炎は英国診断基準（UK diagnostic criteria:UKC）と喘息、鼻炎はThe international study of asthma and allergies in childhood（ISAAC）の診断項目を新たに加え、私たちがこれまでにおこなってきた「医師による診断歴」との比較を行った。悪化に関わるストレスの内容とストレス対処能力（Brief cope）に関する調査を行った。

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]:本年度は表1、表2に示す実態調査とともに、汗指導が症状に与える影響をアトピー性皮膚炎重症度（EASIスコア）と労働生産性（Work productivity and activity impairment（WPAI））によって評価した。その結果をもとに外来において発汗指導と汗対策指導を行った。

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25年度新入生 3,037名を対象とした後ろ向き調査を行った。アトピー性皮膚炎野有病率はこ

れまで私たちの用いてきた医師による診断歴では519例（17%）（診断歴なし：2503例、欠損値：15例）、UKC（過去1年にアトピー性皮膚炎を認める）は311例（10%）（過去一年にアトピー性皮膚炎なし：2724例、欠損値：2例）であった。アトピー性皮膚炎症例全例を皮膚科医が診察し、アトピー性皮膚炎の症状を認めたのは246例だった。この群は全例が過去の診断の既往と合致した。UKCの結果と比較したところ、1年以内に症状のあった群では実際にアトピー性皮膚炎とは考えにくい例や症状の確認できないケースも多く混在し、UKC診断と症状の間に乖離を認めた。有診断既往群においてストレスは有意なリスク因子（univariate logistic regression analysis: odds ratio 1.2倍（ $p=0.006$ ）, multivariate logistic regression: odds ratio 1.2倍（ $p=0.007$ ））であった。UKCにおいてストレスが悪化因子と答えた群で過去1年に症状を持っているリスクが有意に高いことが分かった（univariate logistic regression analysis: odds ratio 1.392倍（ $p<0.001$ ）, multivariate logistic regression: odds ratio 1.378倍（ $p<0.001$ ））。

本年度の各アレルギー疾患の有診断既往はアトピー性皮膚炎599例（19.7%）、気管支喘息388例（12.8%）、アレルギー性鼻炎1233例（40.6%）であった。ストレスや心の負担に感じる事象について伺ったところ、内容はアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息群で異なっていた。アトピー性皮膚炎は上から「症状」（44%）、「外用・内服」（19%）、「症状に対する不安」（9%）、「通院」（8.9%）、「治療費」（5.6%）、「症状が改善しない」（5.4%）だったのに対し、喘息では「症状」（18.3%）、「運動制限」（7.5%）、「通院」（4.6%）、「治療費」（3.6%）、「外用・内服」（3.6%）、「睡眠不足」（2.8%）、アレルギー性鼻炎は「症状」（68%）、「勉強への支障」（17.7%）、「外用・内服」（11.5%）、「通院」（10.4%）、「睡眠不足」（7%）であった。このようにアトピー性皮膚炎では治療、医療サービスの面を強くストレスに感じている一方でアレルギー性鼻炎では勉強や睡眠など日常活動に支障を来すことが明らかになった。ストレスがどの程度症状へ影響を及ぼすかを考える際に、その個人のストレスに対する対処能力も検討する必要がある。ストレスの個人差はストレスへの対処の仕方（コーピング）の違いが強く関与しているためである。実験心理学において、コーピングは脅威刺激や嫌悪的な状況への接近-回避といった行動反応あるいは諦めや肯定的解釈といった認知的反応として概念化されてきた。本年度はBrief Copingアンケートを用い

た接近コーピングと回避コーピングの評価結果を行った。各コーピング能力を中央値で能力の高い群と低い群に分け（図2、3）、おのおののアトピー性皮膚炎罹患リスクを評価した。すると接近コーピング能力の高い群でアトピー性皮膚炎の症状が現在も残存するリスクが1.7倍であるという結果が得られた（図4）。悪化因子に対する調査では、アトピー性皮膚炎症状の持続する悪化因子として有意なリスクと考えられたのは、温度（multivariate regression logistic analysis; odds ratio 2.693, univariate regression logistic analysis; odds ratio 2.695）と汗（multivariate regression logistic analysis; odds ratio 1.541, univariate regression logistic analysis; odds ratio 1.457）であった。この他、男性はmultivariate regression logistic analysisのみにおいて症状の持続するリスクが高かった（odds ratio: 1.657）（図5）。

食物アレルギーの既往がアトピー性皮膚炎の発症に与える影響についても検討を行った。既往があることでアトピー性皮膚炎の発症するリスクは8.8倍（ $p<0.0001$, univariate regression logistic analysis）になることが判明した。さらに食物アレルギーの内容として卵（OR: 8.773）、ナッツ類（OR: 3.185）、甲殻類（OR: 2.939）、大豆（OR: 2.874）、牛乳（OR: 2.291）の順でリスクが高かった。

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]: これまで、そして本年度の検討において、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。昨年度、思春期再燃型で有意に汗のかきかたの少ないことを明らかにした。このことから汗そのものが悪化因子というわけではなく、乏汗がアトピー性皮膚炎の症状を悪化させている可能性がある。定量的軸索反射性発汗試験を用いたアトピー性皮膚炎患者の発汗能評価では健常人に比し発汗量の有意な減少が確認された（図7）。発汗は健常人皮膚の角層水分量を増加させるが（図8）、アトピー性皮膚炎では発汗量と角層水分量の間に関連は認められなかった（図8）。このことから、日常的に発汗の機会をもちながら、保湿を含めた薬物治療を平行して行うことが重要と考えた。

介入を行う際に患者の発汗機会の実態調査を行った。調査は大阪大学と島根大学の皮膚科外来を受診した成人型アトピー性皮膚炎の23例を対象として行った。年齢分布は26-35歳9例、36-45歳5例、46-55歳4例、

他5例であった。運動した後の汗のかきかたに関しては「じめっと汗をかく」という方が最も多く9例(約39%)、「衣類のしめる程度」が7例(約30%)、「流れるほどかく」は6例(約26%)、「皮膚は熱くなるが汗はかかない」が2例(約9%)であった。汗は皮膚症状に対して良い、それとも悪い印象を持っているかの問いに対しては1例を除いた全例が悪い印象をもっていた(図9)。

次に発汗指導介入を前提として、日常的に発汗するとすればどのような機会がありうるかを伺ったところ、「運動」10例(約43%)、「通勤・通学」6例(約26%)、「入浴」3例(約13%)、その他4例であった。さらに汗をしっかりとかいた後に汗を処理する対策方法について、患者と相談の上決定した。その内訳は「シャワー浴」8例(約35%)、「患部を水道水で洗い流す」8例(約35%)、「おしぼりによる清拭」5例(約22%)、「その他」3例だった(図10)。

実際に発汗と汗に対する対策を施行したところ、症状の重症度は investigator's global assessment (IGA) および eczema area and severity index (EASI) による評価において有意な改善を認めた(図11)。発汗機会としては運動や通勤・通学による発汗で EASI スコアの改善を認めた(図12)。汗対策の種類と重症度についてはシャワー浴、水道水による患部の流水洗浄、おしぼりなどが有効であった。

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。今回、アトピー性皮膚炎患者がストレスを感じる内容は自身の症状や医療サービスに関する項目が多かった。特に外用・内服といった治療にストレスを感じている側面があり、アドヒアランス改善につながるようなストレスの少ない治療方法の確立が待たれる。またストレスへのコーピング能力の評価では接近コーピング能力の高い群で現在もアトピー性皮膚炎症状の残存するリスクが高かった。症状の持続は患者の諦めや肯定的解釈能力を高めた可能性も

否定できない。接近コーピングの解釈は今後の懸案事項である。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。

図1 : 各アレルギー疾患におけるストレスの内容

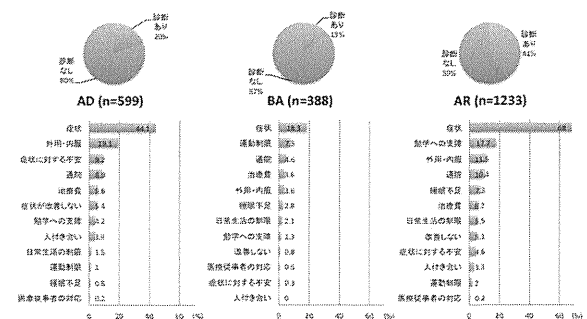


図2 : アトピー性皮膚炎患者における接近コーピング評価結果の分布。中央値：青。中間値：赤。

