

図3：アトピー性皮膚炎患者における回避コーピング評価結果の分布。中央値：青。中間値：赤。

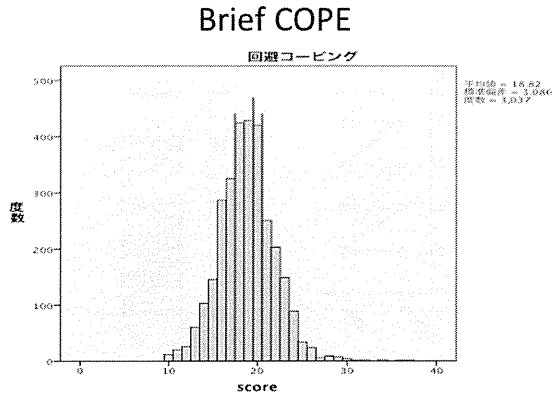


図4：アトピー性皮膚炎患者における接近・回避コーピング評価結果。コーピング能力が現在のアトピー性皮膚炎症状の有無のリスクに与える影響（単変量解析）

<単変量解析>			
	p	OR	95%CI
接近_group3			
中	0.363	0.74	0.387-1.415
大	0.349	1.417	0.684-2.936
接近_group2			
大	0.065	1.711	0.967-3.027
回避_group3			
中	0.907	1.043	0.510-2.135
大	0.104	0.549	0.266-1.132
回避_group2			
大	0.165	0.675	0.387-1.176

図5：悪化因子が現在のアトピー性皮膚炎症状の有無のリスクに与える影響

Multivariate logistic regression analysis				Univariate logistic regression analysis			
	有意性率	OR	95%CI		有意性率	OR	95%CI
春	0.462	1.593	0.590-4.594	春	0.348	1.537	0.640-3.551
夏	0.152	0.553	0.246-1.244	夏	0.686	0.471	0.245-1.704
秋	0.054	0.301	0.110-0.836	秋	0.291	0.277	0.052-2.303
冬	0.419	1.550	0.646-2.650	冬	0.267	1.448	0.753-2.746
季節変わり目	0.765	1.100	0.564-2.181	季節変わり目	0.504	1.24	0.690-2.327
スリッパ	0.972	0.966	0.509-1.920	スリッパ	0.55	1.197	0.603-2.183
洋服不足	0.666	1.254	0.449-3.585	洋服不足	0.235	1.336	0.639-2.819
湿気	0.782	1.186	0.542-2.574	湿気	0.236	1.563	0.731-2.504
花粉	0.489	1.347	0.580-3.130	花粉	0.414	1.424	0.675-2.578
食べ物	0.828	0.902	0.356-2.266	食べ物	0.955	1.179	0.519-2.680
湿度	0.094	2.693	0.845-8.640	湿度	0.069	2.685	0.924-7.537
運動	0.273	0.485	0.153-1.768	運動	0.741	0.823	0.239-2.876
汗	0.186	1.241	0.512-2.924	汗	0.184	1.457	0.639-2.538
スキンケア	0.999	0.9893995	0.000-	スキンケア	0.999	4.2652750	0.000-
ペット	0.717	0.834	0.290-2.404	ペット	0.88	1.975	0.621-6.244
日焼け	0.583	1.423	0.597-3.553	日焼け	0.83	1.576	0.532-4.931
乾燥	0.791	1.087	0.285-2.021	乾燥	0.822	1.331	0.756-2.345
薬剤	0.999	249821537	0.000-	薬剤	0.999	431230640	0.000-
男性	0.12	1.627	0.862-3.165	男性	0.976	1.246	0.750-2.427

図6：食物アレルギーの既往がアトピー性皮膚炎有診断率に与える影響。

Univariate logistic regression analysis			
	p値	OR	95%CI
FA	0.000	8.836	6.734-11.594
Multivariate logistic regression analysis			
	p値	OR	95%CI
卵	0.000	8.773	5.867-13.118
牛乳	0.038	2.291	1.046-5.017
小麦	0.999		
大豆	0.266	2.874	0.448-18.426
果物	0.615	1.187	0.609-2.313
ナッツ類	0.005	3.185	1.423-7.130
甲殻類	0.000	2.939	1.723-5.014
その他	0.008	1.725	1.155-2.577

図7：アトピー性皮膚炎患者と健康人の軸索反射性発汗量。

*p<0.05, unpaired t-test.

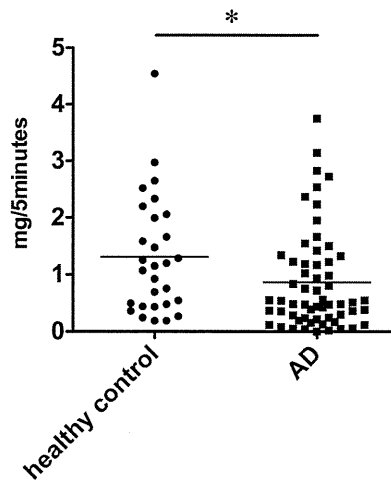
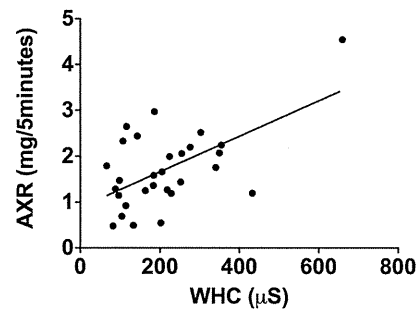


図8：アトピー性皮膚炎患者および健康人の軸索反射性発汗量と角層水分量の相関。AXR;軸索反射性発汗量。WHC:角層水分量。



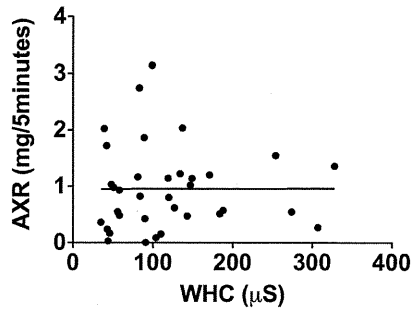


図 9: 発汗指導がアトピー性皮膚炎の症状に与える影響。(介入ベースライン)

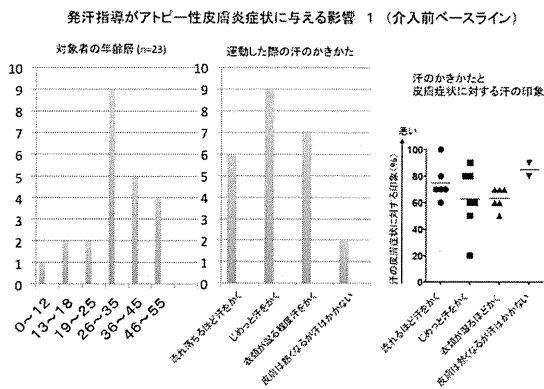


図 10: 発汗指導がアトピー性皮膚炎症状にあたる影響 2。取り入れたい発汗機会と発汗後の対策

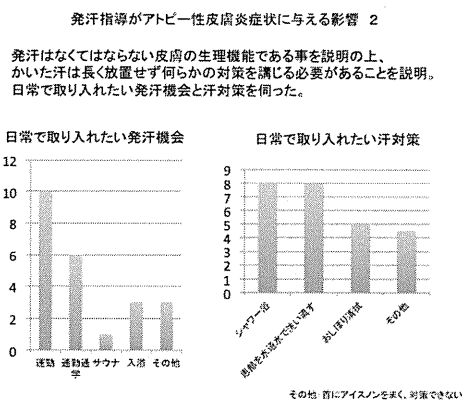


図 11: 発汗指導がアトピー性皮膚炎重症度にあたる影響 3。取り入れたい発汗機会と発汗後の対策による重症度の変化。

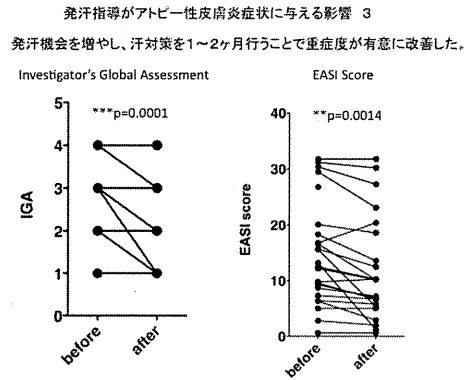
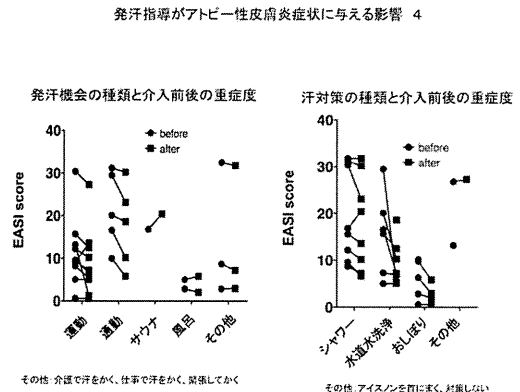


図 12: 発汗指導がアトピー性皮膚炎重症度にあたる影響 3。取り入れたい発汗機会と発汗後の対策による重症度の変化 2。



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1: 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 sustaining expression of 11 β -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol.* 2013 Nov 13. doi: 10.1111/exd.12284
- 2: 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 Sep 25.
- 3: 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 Oct 18;440(2):265-70.

4: 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.

5: 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 GSK3 β Activation. J Invest Dermatol. 2013 Jul 30. doi: 10.1038/jid.2013.323.

6: 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. 2013 Jul 1. doi: 10.2340/00015555-1648.

7: Nakajima K, Terao M, Takaishi 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 Nov;133(11):2555-65.

8: 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.

9: Tanaka R, Fukushima S, Sasaki K, Tanaka Y, Murota H, Matsumoto T, Araki T, Yasui T: In vivo visualization of dermal collagen fiber in skin burn by collagen-sensitive second-harmonic-generation microscopy. J Biomed Opt. 2013 Jun;18(6):61231.

10: 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 Mar;18(3):031108.

11: 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 Feb;22(2):98-101. doi: 10.1111/exd.

12: Murota H, Katayama I: Reply: To PMID 22770266. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):928-9.

13: 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 Mar;18(3):31108.

(日本語論文)

1. 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 臨床免疫・アレルギー科(1881-1930)60巻3号 Page302-308

2. 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(1341-4313)50巻1号 Page313-315(2013. 03)

3. 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(1881-1930)59巻2号 Page187-190(2013. 02)

4. 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 (0913-7963)33巻2号 pp. 189-192(2013. 02)

2. 学会発表

1) 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

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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

6) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1:汗に関する実態調査を目的としたアンケート(開始前)

-
- (1) 皮膚の悪化しやすい季節はいつですか?
春 夏 秋 冬
- (2) 汗はどの程度症状の悪化に関係しますか?
皮膚症状への汗の影響は少ないと感じる場合は番号(1~10)の低いものを、強いと感じた場合は、番号の高いものをお選びください。(番号を○でかこむ。)
- | | | | | | | | | | |
|--------|---|---|---|---|-----------|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 汗は関係ない | | | | | 汗は最大の悪化因子 | | | | |

あてはまるものにVをつけてください。

- (3) 体がぬくもったり運動した後の汗のかき方について適当なものに印をつけてください。
- 流れ落ちるほど汗をかく
 - 衣類が湿るくらいかく
 - じめっと(じんわりと)汗をかく
 - 皮膚が熱くなるが汗はかかない
 - 汗はかかない
 - その他()
- (4) 適度に発汗の機会を持つことは大切な事です。日常生活で発汗をかく機会がありますか?該当するものを選んでください(複数選択可)
- 運動(その内容(ランニング、ジムなど))
 - 通勤・通学
 - 家事、自宅での作業
 - 授業(体育等)(1週間に____回)
 - 仕事
 - 入浴
 - サウナ
 - その他()
- (5) 汗対策として日中、1日1回以上できそうなものを選んでください。
- シャワー浴
 - 水道水で皮膚症状のあるところを洗う
 - おしぼりで悪化しやすい場所を拭く
 - 汗でぬれた衣類を着替える。

他にご自身で体験した有効な汗対策を教えてください()

表2:汗に関する実態調査を目的としたアンケート(1ヶ月後)

-
- (1ヶ月後)
- 1) 過去1ヶ月になるべく汗をかくように意識されましたか? はい・いいえ
- 2) 過去1ヶ月に汗をかいたときの状況をお伺いします
- a. 汗をかく機会は1ヶ月のうち何回ありましたか?
- b. どのような機会に汗をかきましたか? 該当するものを選んでください。
1. 運動(具体的に:) 2. 入浴 3. サウナ 4. 通勤・通学 5. 仕事 6. 日常生活・家事など 7. 授業 8. その他()
- c. 汗のかいた時の状況について当てはまるものを選んでください
1. 流れるほど汗をかいた 2. 衣類がしめるほど汗をかいた 3. じめっと汗をかいた 4. 汗は出ないが皮膚は熱くなった 5. その他()
- 3) 汗をかくことは皮膚症状にとって良かったでしょうか、それとも悪かったでしょうか?良かったと感じた場合は番号(1~10)の高いものを、悪いと感じた場合は、番号の低いものをお選びください。(番号を○でかこむ。)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
悪い					良い				

- 4) 汗をかいた後の対策についてお伺いします。
- a. 実際に行った汗対策で該当するものにチェックしてください
- シャワー浴
 - 腕を水道水で洗う
 - おしぼりで悪化しやすい場所を拭く
- その他()
- b. 汗対策は皮膚症状にとって良かったでしょうか、それとも悪かったでしょうか?良かったと感じた場合は番号(1~10)の高いものを、悪いと感じた場合は、番号の低いものをお選びください。(番号を○でかこむ。)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
悪い					良い				

- 5) ご意見ご感想をお聞かせください

アトピー性皮膚炎の掌蹠の汗疱様病変の検討

研究分担者 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

研究協力者 西澤 綾 東京医科歯科大学医歯学総合研究科皮膚科学分野 講師

研究要旨：

手掌の難治性湿疹病変の一つに汗疱がある。類似の症状としてアトピー性皮膚炎の皮膚症状増悪後の寛解期にも掌蹠に汗疱様病変がみられることがある。アトピー性皮膚炎の皮膚病変増悪後の汗疱様病変異変は発汗機能回復期する時期でもあり、発症に汗との関連性が示唆される。本研究では、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した。

A. 研究目的

掌蹠に水疱病変を有するアトピー性皮膚炎（A群）患者を対象に、水疱病変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。

B. 研究方法

当院通院・入院中のアトピー性皮膚炎患者で、掌蹠に水疱病変を有する患者 10 症例を対象に、以下項目の検討を行う。

- (1) 水疱の出現時期とADの皮疹増悪との関連性（AD皮膚症状増悪時や皮膚症状と関係の無い症例をA群、AD皮膚症状増悪後の寛解期症例をB群とする）
- (2) 金属アレルギーの有無
- (3) 血清学的な評価（IgE, ハウスダストのRAST）
- (4) カプセル換気法にての発汗量測定
- (5) 光コヒーレンストモグラフィ（Optical coherence tomography: OCT）を用いて3次元的病変部評価（汗管と水疱との関連、汗管のらせんの幅など）水疱部発汗動態の確認。

（倫理面への配慮）

OCT 施行時にはレーザー光を直接みないようにすることへの注意およびデータは匿名化の上保存し分析する点など十分なインフォームドコンセントを行った後書面にて同意書を作成する。

C. 研究結果

(1) 水疱の出現時期について、A群は6例、B群は4例であった。金属パッチテストは8例で施行し、3例で陽性（コバルト、クロム）で、いずれもA群であった。

(2) 血清 IgE 値は、A群では1例を除き1300IU/ml以下であったのに対し、B群では全例5000IU/ml以上と異常高値を示していた。

(3) OCTでの水疱の局在部位の判定では、A群は6例中3例、B群は4例中3例で皮丘優位に水疱を認めた。また、水疱内に汗管構造を認める水疱の割合では、A群とB群で有意差はなかったが、A群の金属アレルギーを合併していない群とB群とで比較するとB群で有意に高かった（31.33% vs 69.25%, $p=0.016$ ）（図1）。

(4) 汗管のらせんの幅の比較では、A群に対し、

B 群では汗管らせんの幅が有意に太かった (0.122mm vs 0.175mm, $p=0.016$) (図 2)。

(5) B 群のなかで、皮疹の増悪時と、軽快後の水疱出現時期でらせんの幅が測定できた症例では、軽快時でらせん幅が太くなっており、カプセル換気法にての発汗量も増加していた (図 3)。また、発汗動態にて水疱内を貫通する汗管内に汗の停滞もみられた症例もあった。

図 1

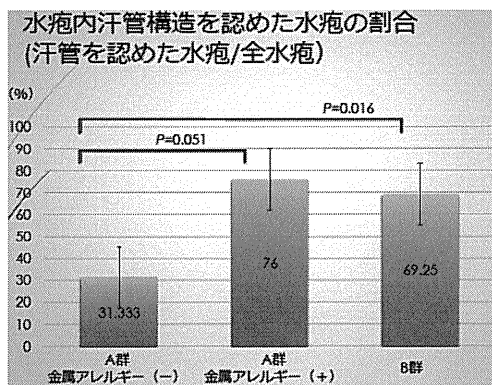


図 2

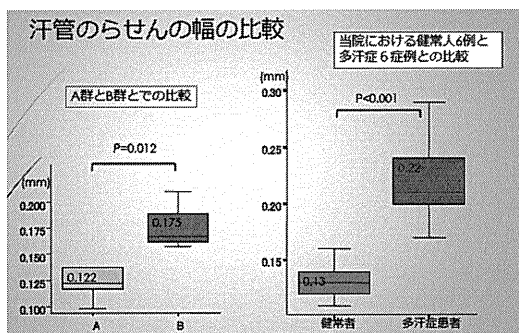
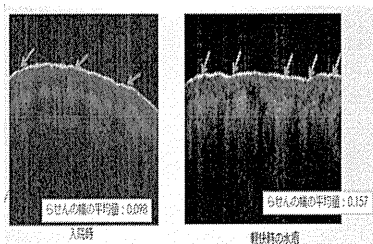
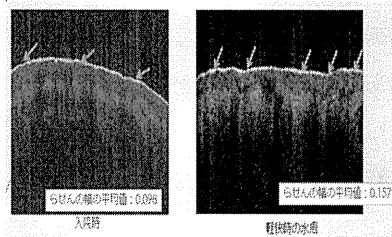


図 3



増悪時 らせんの幅 : 0.098mm

発汗量 : 0.035mg/ml



幅 : 0.157mm

発汗量 : 0.196mg/ml

軽快時 ら
せんの

D. 考察

OCT 画像での汗管と水疱との関連が示唆された症例は、AD 皮疹の増悪に無関連で金属アレルギーの合併がみられる症例 (A 群金属アレルギー (+) 症例) と、AD 皮疹増悪後の寛解期に水疱がみられた症例 (B 群) であった。

汗管のらせんの太さでの発汗量の評価では、B 群で有意に太く、当院多汗症患者平均値 (0.22mm) と近似した値であり (図 3)、発汗機能が回復され多汗傾向であることがわかる。これらより、B 群では水疱と汗管との関連性、および水疱発症と発汗機能改善との関連が示唆された。

逆に、A 群金属アレルギー (-) 症例では水疱と汗管との関連性はみられず、汗腺と関連のない、全身の皮疹と同様湿疹反応である可能性がある。

E. 結論

(1) 掌蹠の水疱病変とアトピー性皮膚炎の皮疹の増悪と関連性がある症例とない症例とがあった。

(2) 水疱の出現時期が皮疹増悪時や関連性のない症例 (A 群) では汗、発汗機能との関連は指摘できなかった。よって、掌蹠の水疱は全身の皮疹と同様に汗との関連性のない湿疹反応である可能性がある。

(3) 増悪後の寛解期に出現した水疱症例 (B 群) は汗管、発汗機能との関連性がみられた。このこ

とは、皮疹軽快時期では発汗機能急速な回復し、そのため汗管からの汗が漏出し、水疱を形成している可能性もあるのではないかと考えた。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeiki H, Miyasaka N, Kohsaka H.T
lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(11): 3741-9.
2. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeiki H:
Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab, but not bevacizumab. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(4): 360-1.
3. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeiki 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
4. Satoh T, Ikeda H, Yokozeiki H.
Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93(1):99
5. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeiki H. Anti-pruritic eddects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 2012; 21: 201-4.
6. Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeiki H.
Impaired expression of Tim-3 on Th17 and

Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol* 2012; 92: 367-71.

H. 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

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—

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
研究協力者 柘植郁哉 藤田保健衛生大学医学部小児科 教授
近藤康人 藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 小児科 准教授
野村孝泰 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野

研究要旨：

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ことを目的として、乳幼児食物アレルギー患者の病態と filaggrin 遺伝子（FLG）の関連について検討した。

対象は、食物アレルギーを疑い、藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院と関連施設を受診した、生後 9 ヶ月から 14 ヶ月の乳幼児のうち保護者の同意を得た 116 例とした。

FLG 変異（日本人で既知の 8 変異） および FLG 領域の SNP については、Custom TaqMan SNP Genotyping Assay を用いて、同遺伝子の copy number variation（CNV）については long PCR を用いて解析し解析し、臨床所見、検査所見との関連を検索した。本研究は当該研究期間の倫理委員会の承認を得て行い、対象の保護者からは、文書による説明と同意を得た。

その結果、FLG 遺伝子 promoter 領域に存在する SNP と、感作食品数および鶏卵、牛乳の ImmnoCAP クラスとの関連が認められた。この関連は、FLG の機能喪失変異を有する症例を除いても認められた。本 SNP が未知の機能喪失変異、あるいは、発現に影響を与える promoter 活性と連鎖不平衡にあると考えられ、食物感作に及ぼす FLG の関与を示唆する新たな evidence と考えられた。CNV については、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーとの有意な関連は認められなかった。

A. 研究目的

乳児期早期から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を予防して、医療経済改善に貢献することを目的として、乳幼児食物アレルギー患者の病態と filaggrin 遺伝子（FLG）の関連について検討し、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考察する。

B. 方法

本研究は当該研究期間の倫理委員会の承認を得て

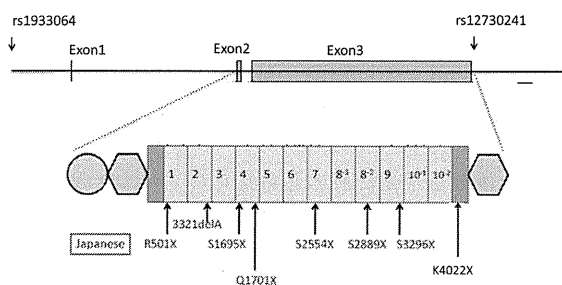
行った。対象の保護者からは、文書による説明と同意を得た。

対象は、食物アレルギーを疑い、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）を受診した、生後 9 ヶ月から 14 ヶ月の乳幼児のうち保護者の同意を得た 116 例とした。

方法は、①問診・診察にて、月齢、性別、診断（アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、喘鳴の既往、尋常

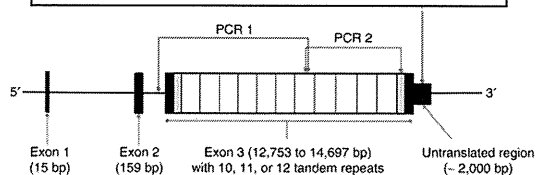
性魚鱗癬)、家族歴(アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎)、栄養方法(母乳栄養、混合栄養、完全人工乳)、離乳食の開始時期、湿疹の発症時期(なし、生後1ヵ月まで、1ヵ月以降離乳食開始前、離乳食開始後)、皮膚所見(EASI score)ステロイド外用剤使用量(5g/月以下、5g/週以下、5g/週以上)を調査し、②採取した血液にて、好酸球数、総IgE値、TARC、抗原特異的IgE値(卵白、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ、コナヒョウヒダニ)を測定した。③FLG遺伝子変異(日本人で既知の8変異;R501X, 3321delA, S2554X, S3296X, S2889X, S1695X, K4022X, Q1701X)およびFLG領域のSNP(rs1933064, rs12730241)については、Custom TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)を用いて解析した。

日本人で既知のfilaggrin変異と今回解析したSNP



copy number variation (CNV) は、Brown SJ 等 (J Inv. est Dermatol. 2012;132:98) にしたがって、FLG 遺伝子 Exon3 に設定した 2 つの long PCR を用いて解析した

FLG CNV の解析に用いた PCR



統計処理は JMP 8.0.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。

C. 結果

対象の月例は、9-14 ヶ月 (平均 12 ヶ月)、男児 67 例、女児 49 例で、50%がアトピー性皮膚炎と診断され、総 IgE は 20.0-194.3 平均 60.5 (IU/ml)であった。17 例 (14.7%) に、FLG の既知の 8 変異のどれかが認められた。FLG の変異とアトピー性皮膚炎との関連は認められなかったが、5 食品のどれかに対する特異的 IgE の有無と FLG の変異との間には関連が認められた (p=0.039)。

一方、rs1933064 は、感作食品数 (p=0.029、表 1) および鶏卵、牛乳の ImmnoCAP クラスと関連 (それぞれ p=0.025 (表 2)、p=0.019 (表 3)) が認められ、これらは、アトピー性皮膚炎の影響を除くとさらに危険率が低下した (それぞれ p=0.0055, p=0.0068, p=0.0063)。これらの関連は、FLG の機能喪失変異を有する症例を除いても認められた。

表 1 rs1933064 と感作食品数の関連

感作食物 アレルゲン数	アレルゲン数						P-value
	0	1	2	3	4	5	
rs1933064							0.029
AA	13	20	14	9	14	14	(0.0055*)
AG	6	10	7	1	1	2	
GG	2	1	2	0	0	0	

Kruskal-Wallis test

* 順序ロジスティックモデルを用いて、アトピー性皮膚炎、FLG機能喪失変異の影響を調整

表 2 rs1933064 と卵白特異的 IgE の関連

ImmunoCAP class	アレルゲン数							P-value
	0	1	2	3	4	5	6	
rs1933064								0.025
AA	13	2	15	30	13	8	3	(0.0068*)
AG	7	1	6	11	0	2	0	
GG	2	0	2	1	0	0	0	

Kruskal-Wallis test

* 順序ロジスティックモデルを用いて、アトピー性皮膚炎、FLG機能喪失変異の影響を調整

表3 rs1933064 と牛乳特異的 IgE の関連

ImmunoCAP class	0	1	2	3	4	5	6	P-value
AA	37	6	15	14	7	4	1	0.019 (0.0063*)
AG	19	2	2	2	1	1	0	
GG	4	1	0	0	0	0	0	

Kruskal-Wallis test
*順序ロジスティックモデルを用いて、アトピー性皮膚炎、FLG機能喪失変異の影響を調整

FLG 遺伝子 Exon3 の CNV は、アトピー性皮膚炎の罹患率 (表 4)、重症度や食物アレルギーの感作 (図 1) 等との関連が認められなかった。

表4 FLG 遺伝子 Exon3 の CNV とアトピー性皮膚炎の関連

反復数	20	21	22	23	24	P-value
アトピー性皮膚炎						0.96
なし	2	6	17	12	19	
あり	4	6	14	13	20	

Fisher exact test

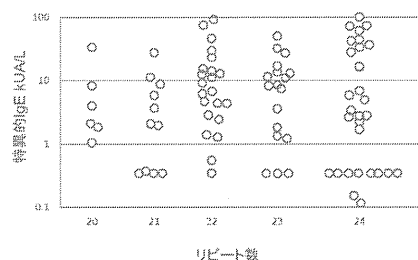


図1 リピート数と卵白特異的 IgE

D. 考察

これまで、FLG の機能喪失変異とアトピー性皮膚炎、食物アレルギーとの関連が繰り返し報告されてきた。今回の我々の検討では、FLG 遺伝子 promoter 領域に存在する SNP (rs1933064) と乳幼児期における食物アレルギーへの感作の広がり (項目数) 及び強さ (ImmnoCAP クラス) との有意な関連が示された。これらの関連は、対象から既知の FLG の機能喪失変

異を有する症例を除いても認められた。

この関連の説明として、rs1933064 が FLG 遺伝子 Exon3 領域の CNV と連鎖不平衡にある可能性を検討する目的で、CNV と皮膚炎や食物アレルギー感作との関連を検討したが、これらはすべて陰性であった。日本人では CNV が 23 リピート以上のアレルが優勢のため差が認められにくかったのかもしれない。

これらより、rs1933064 と食物アレルギー感作との関連は、やはり、未知の機能喪失変異、あるいは、発現に影響を与える promoter 活性と連鎖不平衡にあると考えられ、いずれにしても、食物感作に及ぼす FLG の関与を示唆する新たな evidence と考えられた。

E. 結論

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な関連が認められ、食物感作に及ぼす FLG の関与を示唆するものと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Inuo C, Kondo Y, Itagaki Y, Kurihara K, Tsuge I, Yoshikawa T, Urisu A: Anaphylactic reaction to dietary oats. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110:305-6.
- 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.
- 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: 380-385.

4. 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 Pulmonol.* 2013 in press.
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ー食物アレルギーガイドラインー,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:低アレルゲン化した鮭エキスを用いた魚アレルギーの経口免疫療法の試み,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・OAS 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、小林束、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・OAS 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ー食物アレルギーの基礎知識ー,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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

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経済的効果の検証

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

研究要旨 本研究班では、アレルギー疾患の難治化の要因を明らかとし、効率的医療資源の活用のための、適切な生活指導指針の作成を目指している。本研究においては、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ことを目的としている。本年度においては、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。

A. 研究目的

アレルギー疾患の有病率の増加や難治化の環境要因の一つとして、この数十年間における食生活の変化、いわゆる diet 仮説が提唱されている。我々は、フラボノイドに注目し、1. フラボノイドの新たな抗アレルギー作用（肥満細胞や好塩基球からの IL-4、IL-13 産生、CD40 リガンドの発現抑制）、2. 活性のヒエラルキー（apigenin、luteolin、fisetin > quercetin、kaempferol > myricetin）、3. 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）、4. 喘息モデルでの有効性等を明らかにしてきた。また、フラボノイド（酵素処理イソケルシトリン）の摂取が、スギ花粉症の症状軽減に有効であることを示した。これらの結果を踏まえて、本年度においては、酵素処理イソケルシトリンの、喘息に対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、プロトコルを作成する。

B. 研究方法

喘息発症病態におけるフラボノイドの抑制活性、喘息動物モデルでの有効性、ヒトにおける臨床試験結果を検索するとともに、臨床試験のプロトコ

ルを作成する。

C. 研究結果

1. 喘息に対するフラボノイドの可能性

フラボノイドは、in vitro において、肥満細胞や好塩基球の活性化抑制作用、抗酸化作用、IL-4 のシグナル伝達抑制作用、芳香族炭化水素受容体活性化抑制を通しての免疫調節作用、NF- κ B 活性化抑制作用を有する。疫学研究においても、フラボノイド高摂取群では、喘息の発症が少なかった報告がある。また、喘息モデルで、様々なフラボノイドの予防や治療効果が示されている。しかしながら、ヒトの喘息に対する有効性を検証する結果報告は、フラボノイドを含む pycnogenol を用いた試験のみである（以上の検索結果は、論文発表の 6 と 10 で発表）。

2. 喘息に対するフラボノイドの有効性の検証試験

以上の結果を踏まえて、酵素処理イソケルシトリンの喘息に対する有効性の検証試験のプロトコルを作成した。2 重盲検無作為化プラセボ対照比較試験を予定している。倫理委員会承認後、試験を開始する。

D. 考察

フラボノイドの *in vitro* の活性や喘息動物モデルでの有効性の結果は、フラボノイドの適切な摂取が、喘息症状の軽減に繋がる可能性を示唆する。しかし、ヒトでの臨床試験は、フラボノイドを含む pycnogenol のみであり、本試験で評価したい。最近、食品に含まれる詳細なフラボノイドのデータベース (USDA Database、EuroFIR-BASIS、Phenol-Explorer) も作成されており、フラボノイドの摂取に関する質的、量的検討が可能となり、アレルギー疾患の発症や重症度との関与を明らかにする疫学研究も進むことが期待される。

E. 結論

適切なフラボノイドの摂取が喘息に対する食事療法となる可能性が示唆されるが、今後の臨床試験での評価を要する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. [Tanaka T](#), Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T.

Interleukin-6: pathogenesis and treatment of autoimmune inflammatory diseases. *Inflammation & Regeneration*. 2013;33:54-65.

2. 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;42:253-259.

3. [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.

4. 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]

5. [Tanaka T](#). Can IL-6 blockade rectify imbalance between regulatory T cells and Th17 cells? *Immunotherapy*. 2013;5:695-697.

6. [Tanaka T](#). Flavonoids for allergic diseases: present evidence and future perspective. *Curr Pharm Des*. 2013 May 17. [Epub ahead of print]

7. 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.

8. [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.

9. [Tanaka T](#). Flavonoids as complementary medicine for allergic diseases: current evidence and future prospects. *OA Alternative Med*. 2013 May 01;1(2):11.

10. [Tanaka T](#), Takahashi R. Flavonoids and asthma. *Nutrients*. 2013;5:2128-2143.

11. 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]

12. 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.

13. [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-6: Genetics, Clinical Applications and Role in Disease*. Edited by Jovanni D'Aquino and Edward N. DeVito. Nova Science Publishers Inc. Chapter 2 pp. 61-110, 2013.

14. Ogata A, Morishima A, Yoshida Y, [Tanaka T](#), Kumanogoh A. IL-6 targeting strategy for rheumatoid arthritis. In *Interleukin-6: Genetics, 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.

15. 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

16. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity and disease. Cold Spring Harv Perspect Med. In press

2. 学会発表

1. 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

2. 森島淳仁、平野亨、緒方篤、田中敏郎、熊ノ郷淳 ベ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

3. 中林晃彦、平野亨、菱谷好洋、田中敏郎、熊ノ郷淳 ベ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

4. 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期臨床大会 2013, 5 横浜

5. 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.

6. 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.

7. 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

アトピー性皮膚炎の患者指導指針の作成に関する研究

研究分担者 金子 栄 島根大学皮膚科講師

研究要旨：

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りそのためには患者の生活に配慮した指導が重要である。前年度我々は、医師と患者に対して、筆者ら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シクロス集計で解析した。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った（回答数548名、回収率13.6%）。「ステロイドの外用」に関しては「塗布部位の説明」が最も選択された指導（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。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎は疾患の性質上、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。しかし、患者指導はガイドラインやEBMにはそぐわない、Narrative based medicineに属するものであり、万人に共通とはいえない。さらに、指導をしたことに対する受け入れは患者個人により様々であり、そのトリガーをひくことが指導においてなにより大切である。医療経済の改善のために明確な指導が求められる。そこで外用指導について薬剤師へ指導内容についての意見を求め、指導指針の作成の資料とした。

B. 研究方法

はじめて処方された患者さんについては、ステロイドの外用、保湿剤の外用、タクロリムス軟膏の外用に対してそれぞれ、選択肢をもうけてチェックしてもらう形式とし、2回目以降の患者さんについてはどのように指導しているか、アンケート調査より集計した。アンケート内容について場合分けを行い、a：男女、b：年齢が42歳以上と41歳以下、c：調剤経験年数が15年以上と14年以下、d：勤務形態（病院、調剤薬局）、e：アトピー性皮膚

炎診療ガイドラインの知識（知っているか対知らないか）、f：AD患者への投薬指導経験（「時々行っている」もしくは「毎日行っている」対「めったに行わない」）どうかも検討した。

（倫理面への配慮）

匿名のアンケート調査であるため、個人を特定不能であり、倫理的に問題ない。またアンケート調査内容については、島根大学医学部倫理委員会にて平成25年1月28日（通知番号第1205号）に承認されている。

C. 研究結果

薬剤師の対象は島根県、広島県の薬剤師会会員としアンケートの協力をお願いした（図）。調査を平成25年3月から平成25年4まで行った。回答のあった548名（回収率13.6%）を解析した。a女性320名、男性224名、不明4名。b年齢：平均値42.6歳±13.8歳、c調剤年数：平均値15.3年±13.3年、d勤務形態：病院薬剤師109名、保険薬局薬剤師372名、eアトピー性皮膚炎診療ガイドライン（日本皮膚科学会誌119, 1515-1534, 2009）について：あることを知っている348名、内容を知っている36名、知らない157名、fアトピー性皮膚炎患者への投薬指導について：めったに行わない341名、時々行っている153名、毎日行っている42名、

皮膚科の処方箋の1日の受付枚数：平均値10.1±19.9枚（中央値1枚）であった。

最も指導を行っている項目は「ステロイドの外用」に関しては「塗布部位の説明」であり、471名；86%の人が選択していた。「保湿剤の外用」に関しては「ステロイドとの塗り分け」であり、391名；71%の人が選択していた。「タクロリムス軟膏の外用」に関しては「ヒリヒリ感の説明」であり、285名；52%の人が選択していた。いずれの薬剤も「実際にぬって指導」は非常にすくなかった（表）。「2回目以降の患者さんの指導」に関しては「いずれの薬剤でも「使用上の注意が理解出来ているか確認している」が最も多くが選択しており、半数の程度の選択率であった。アンケートを項目ごとにわけて、クロス集計を行い、どのような要素（前述a～f）により選択率が変化するかを検定したところ（表）、ステロイドの外用に関して最も選択率が高かった「塗布部位の説明」では、調剤薬局、ガイドラインの知識があり、アトピー性皮膚炎への投薬経験ありで有意に割合が多かった。一方「副作用が出ないように少量塗布を指導」では調剤薬局で有意に割合が多いに対し、「軽快しても、しばらくはぶり返すので外用を続けるように指導」はガイドラインの知識がある人で有意に割合が多かった。ガイドラインを知っている薬剤師は全体の384名（70%）と多くが、有意に42項目中27項目の指導を選択していた。

D. 考察

今回の検討からはアトピー性皮膚炎患者指導を行っている薬剤師は、処方箋を受ける薬剤師の1/3程度であることが判明した。薬剤師で「塗布部位の説明」がステロイドの外用に関しては多く、保湿剤では「ステロイドとの塗り分け」が多くみられたことから、ステロイドの部位による吸収率が念頭にあることが伺える。このことは部位によりステロイドの強さを変えないと副作用が目立つためという考えがベースにあり、実際、疑義紹介例

でも「顔にvery strongクラスのステロイドが処方されているので確認」が17件あった。タクロリムス軟膏については、副作用の説明が主体となっていた。薬剤師の指導上で使用上の注意の説明が主体となるのは当然であるが、失敗したことには副作用を言い過ぎて不信をかったという意見も11件あり、副作用の強調しすぎないことが大事であると思われる。また、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、「軽快しても、しばらくはぶり返すので外用を続けるように指導」の選択率が高く、外用を継続することすすめていた。たくさんのガイドラインがあり、日常の処方業務で多忙を極める中であるが、薬剤師へのアトピー性皮膚炎のガイドラインの認知度を高める必要があると考える。

E. 結論

診断治療に対するEBMを作成するためにはその物量に限界があるため、それを補完する医療の概念としてConsensus-Based Medicine (CBM) 提唱されその実行が望まれている。そのコンセンサスの意味はととも広く、医者同士の合意だけでなく、患者に対するinformed consent（説明と同意）をも包含している。患者が治療を実践するにあたり、効果的な指導のあり方を、このようなアンケート調査などで集約し、公開していくことにより普遍性をもつことが期待される。個人のNarrativeとも融合し、この研究がこれからのCBM時代さらにはNarrative evidence-based medicine時代への礎となり、アトピー性皮膚炎診療に携わる人と患者の一助になれば幸いである。

F. 研究発表

1. 論文発表

Niihara H, Kaneko S, Ito T, Sugamori T, Takahashi N, Kohno K, Morita E: HLA-B*58:01

strongly associates with allopurinol-induced adverse drug reactions in a Japanese sample population. *J Dermatol Sci.* 2013 Aug;71(2):150-2. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.013. Epub 2013 Apr 19

Kaneko S, Seishima M, Asano Y, Chinuki Y, Morita E: Mycobacterium marinum infection in a case of psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody detected by QuantiFERON®-TB test. *Int J Dermatol.* 2013 May 15. doi: 10.1111/ijd.1200

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* 248-250 2013

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* 123：2091-2097, 2013.

2. 学会発表

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

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

G. 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

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

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

研究分担者 藤枝 重治 (福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授)
研究協力者 大澤 陽子 (公立丹南病院耳鼻咽喉科 医長)
研究協力者 徳永 貴広 (福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 大学院生)
研究協力者 二之宮貴裕 (福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 大学院生)

研究要旨：

アレルギー性鼻炎は、1963年に報告されて以来罹患率が上昇し続けているスギ花粉症を中心として、ほぼ全人口の40%程度が発症している。アレルギー性鼻炎における疫学調査では、乳幼児と思春期（高校生）の状態がほとんどわかっておらず、ブラックボックスとなっていた。本研究班では、この2つの時期におけるアレルギー性鼻炎の疫学調査を行った。乳幼児の実態調査として、自治体主催の1歳6ヵ月児健診受診児に対し、鼻内所見、抗原特異的IgE抗体（ダニ・ネコ・スギ）、鼻汁中好酸球検査、保護者対象のアンケートを行った。その結果、明らかな鼻炎症状を認め、吸入抗原が特定できかつ鼻汁中好酸球検査陽性であったのは6名(1.5%)であった。吸入抗原特異的IgE陽性者は、10.7%であった。同様な検討を病院受診児186名で行うと、吸入抗原の陽性者は9ヵ月児から認められた。以上のことから、鼻アレルギー診療ガイドラインの診断基準による1歳6ヵ月児のアレルギー性鼻炎の有病率は最低でも1.5%であり、最高5.4%であることが判明した。

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った。有効回答数は21802名であり、福井県内の高校生相当年齢の人口の約90%の調査が行えた。その結果、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（気管支喘息）、第1子（アトピー性皮膚炎）、家族歴（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、乳酸菌常用摂取（アトピー性皮膚炎）、発汗異常（気管支喘息、アトピー性皮膚炎）、高校学力レベル（アレルギー性鼻炎）であった。労働生産性に関しては、アレルギー性鼻炎が最も影響を及ぼした。

A. 研究目的

近年、生活環境の変化や疾病構造の変化などに伴い、児童・生徒におけるアレルギー疾患の増加が指摘されている。また、小児期から思春期、成人にいたる患者の症状の変化や、症状の増悪・寛解に関する因子について解析することは、患者に対して生活指導や治療方針を示す上で重要である。一方、学童期から思春期にかけてアレルギー疾患の症状がどのように変化していくかについての報告は少なく、ブラックボ

ックスとなっている。

今回我々は福井県内の高校生を対象にアレルギー疾患に対するアンケートをもとに疫学的解析を行い、アレルギー疾患の発症・寛解に関する調査を行った。

B. 研究方法

福井県内の公立および私立高等学校35校の全生徒に対し、アレルギー疾患に関するマークシート方式のアンケート調査を行った。アンケー

ト調査は2012年12月から2013年1月の間に行った。調査にあたっては、福井県高等学校長協会および教育委員会の協力を得た。

アトピー性皮膚炎(AD)、アレルギー性鼻炎(AR)、気管支喘息(BA)、食物アレルギー(FA)の4疾患について、罹患率、寛解率、増悪因子を調査した。さらに、それぞれの疾患に対し、症状発症や寛解に関連する因子を解析するために、性別、血液型、兄弟数、出生順、家族歴、ペット歴、集団生活開始時期、便通、乳酸菌摂取、喫煙歴、汗のかき方、運動歴などを共変量として、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った。解析にはR言語を用いた。

C. 研究結果

有効回答数は21802名であり、福井県の高校進学率などを考慮すると、福井県内の高校生相当年齢の人口の約90%を調査することができた。

罹患率・寛解率：アレルギー疾患全体の罹患率は46%であり、そのうちの3割は2疾患以上を合併していた。疾患別の罹患率はADが16%、ARが28%、BAが11%、FAが11%であり、寛解率はADが50%、ARが15%、BAが68%、FAが47%であった。

発症因子の解析：発症に関与する主な因子は、男子 (AR:1.12, BA:1.38, FA:0.79)、兄弟なし (AR:1.37, BA:1.29, FA:1.22)、第1子 (AD:0.87, AR:1.30)、同疾患の家族歴あり (AD:4.17, AR:6.80, BA:4.64)、便秘 (AD:1.17, AR:1.19)、受動喫煙あり (AD:0.89, BA:1.12)、発汗過多 (AD:0.89, AR:1.07)、発汗過小 (AD:1.25, FA:1.37)、高校学力レベルが高い (AR:1.12, BA:0.89) であった。(括弧内はいずれも有意であった調整オッズ比を示す)

寛解因子の解析：症状寛解に関与する主な因子は、兄弟なし (BA:1.75)、第1子 (AD:1.29)、同疾患の家族歴あり (AD:0.49, AR:0.52, BA:0.48)、乳酸菌常用摂取 (AD:1.21)、発汗過

多 (BA:0.78, FA:1.31)、高校学力レベルが高い (AR:1.21) であった。(括弧内はいずれも有意であった調整オッズ比を示す)

D. 考察

衛生仮説の疫学的な根拠として、兄弟数や家族数が多いほどアレルギー疾患になりにくくなるという報告があるが、本調査においても兄弟がない人(一人っ子)や第1子は、アレルギー疾患を発症するリスクが有意に高く、衛生仮説を示唆する結果であった。

また、便秘がADおよびARの発症因子であることが示されたが、一方で乳酸菌の常用摂取は発症因子とはならず、ADでのみ寛解因子であることが示された。プロバイオティクスにより腸内細菌叢を調整することで免疫機能を調節し、アレルギー疾患を制御できるという可能性は以前より報告されているが、文献的にもADの報告がほとんどである。ADが他の疾患と比べて発症が早く思春期にはすでに寛解している率が多い点や、皮膚常在菌と腸内細菌との関係、炎症の首座が呼吸器粘膜ではなく皮膚である点など、他疾患との病態の差が関係しているかもしれない。また乳酸菌の投与量や投与時期、菌種によっても効果が変わる可能性があり、さらなる精査が必要である。

さらに、在籍高校の学力レベルが高いことは、ARの発症因子でもあり寛解因子でもあることが示され、一方でBAにおいては発症に関して抑制的な因子であることが示された。BAは発症時期がARよりも早く、基礎的学習を行う時期に発症し勉学に支障を来す可能性が高く、BAの発症が学力の低下を引き起こしている可能性もある。また、今回の解析に用いた共変量以外の因子(住環境、食生活、睡眠時間、抗菌薬の使用、ストレスなど)が学力レベルと関与している可能性があると思われる。

E. 結論

小児期から思春期におけるアレルギー疾患の