

著者氏名	論文タイトル名	編集者	書籍名	出版年	ページ
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	2013.	pp. 61-110
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 Jovanni D' Aquino and Edward N. DeVito. Nova Science Publishers Inc.	Chapter 3	2013	pp. 111-149,
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	2013	pp.37-52
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	
Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.	IL-6 in inflammation, immunity and disease.	Cold Spring Harv Perspect Med.			In press

#### IV. 班会議プログラム・議事録

平成 25 年度 第 2 回班会議 プログラム

2013 年 12 月 15 日(日) 13:00~16:00

新大阪ステーションホテルアネックス 葵の間

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

1. 班長挨拶 片山一朗

2. 最終年度研究計画発表 (一人 発表 10 分)

1) 福井県の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、大澤陽子、徳永貴広、二之宮貴裕

2) アトピー性皮膚炎の患者指導に対する医師と患者の異同

金子 栄

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

4) 食生活のアレルギー疾患の発症・進展に及ぼす影響の解析

—フラボノイドの抗喘息及びその医療経済的効果の検証

田中敏朗

5) アトピー性皮膚炎の掌蹠の汗疱様病変の検討

西澤 綾

6) アトピー性皮膚炎の汗中に含まれるダニ抗原ならびにサイトカインの定量

加藤恒平

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

8) 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、田原真由子

3. その他

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 第 2 回班会議

個人研究発表抄録集

- 1) 福井県の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、大澤陽子、徳永貴広、二之宮貴裕
  
- 2) アトピー性皮膚炎の患者指導に対する医師と患者の異同  
金子 栄
  
- 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
  
- 4) 食生活のアレルギー疾患の発症・進展に及ぼす影響の解析  
—フラボノイドの抗喘息及びその医療経済的効果の検証  
田中敏朗
  
- 5) アトピー性皮膚炎の掌蹠の汗疱様病変の検討  
西澤 綾
  
- 6) アトピー性皮膚炎の汗中に含まれるダニ抗原ならびにサイトカインの定量  
加藤恒平
  
- 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
  
- 8) 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、田原真由子

## 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)  
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)  
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)

今回我々は福井県内の公立および私立高等学校 35 校の全生徒 21802 名に対し、アレルギーに関するアンケート調査を行い、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、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、便秘、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。

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。また、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)

衛生仮説や腸内細菌叢、発汗異常の関与を示唆する結果が得られたが、疾患による差異が認められており、さらなる精査が必要と思われる。

## 「アトピー性皮膚炎の患者指導に対する医師と患者の異同」

島根大学医学部皮膚科 金子 栄

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し 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。

## アンケート用紙

FAX(0853-21-8317)にご返送ください

にチェックをお願いいたします。

男性  女性 年齢 ( ) 歳 調剤経験年数 ( ) 年

勤務形態  病院薬剤師  保険薬局薬剤師

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン (日本皮膚科会誌 : 119, 1515-1534, 2009 やアレルギー学会 2012) について

あることを知っている  内容を知っている  知らない

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  時々行っている  毎日行っている

皮膚科の処方箋の1日の受付枚数 ( ) 枚

先生が普段行っておられるアトピー性皮膚炎患者さんに対する外用指導についてお尋ねします。ステロイド外用剤、保湿剤、タクロリムス軟膏の指導として、おおむね実施している指導項目にチェックを付けて下さい (複数回答でお願いします)。はじめての処方された患者さんと2回目以降の患者にわけて質問をしております。よろしくお願いいたします。

(1) はじめて処方された患者さんについて

### ステロイドの外用の指導

1 塗布部位を説明している

2 症状回数とタイミングを説明している

3 副作用が出ないように少量塗布を指導している

4 Finger-tip unit (FTU)に従った塗布量を指導している

5 実際に塗って、塗り方を指導している

6 副作用について説明している (指導している項目にチェックしてください)

6-1 易感染性  6-2 皮膚の萎縮  6-3 毛細血管拡張

6-4 多毛  6-5 かぶれ  6-6 副腎抑制

6-7 その他 ( )

7 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している

8 パンフレット (指導箋) にて指導している

### 保湿剤の外用の指導

9 スポンジの塗り分け (炎症があるところはスロイド) について説明している

10 塗布すべき量を指導 (たとえばティッシュがつく程度) している

11 塗布すべきタイミングを指導 (入浴後5分以内が効果的など) している

12 実際に塗って、塗り方を指導している

13 副作用について説明している

14 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している

15 パンフレット (指導箋) にて指導している

### タクロリムス軟膏 (プロトピック®軟膏) の指導

16 スポンジの塗り分け (炎症があるところはスロイド) について説明している

17 塗布すべき量を指導 (1finger tip が手の平2枚分) している

18 塗布すべきタイミングを指導 (入浴後火照りがさめてから外用) している

19 実際に塗って、塗り方を指導している

20 副作用について説明している (指導している項目にチェックしてください)

20-1 ヒリヒリ感 (灼熱感はあるが、慣れてくることを説明している)

20-2 皮膚の感染症  20-3 その他 ( )

21 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している

22 日光にあたらぬように指導している

23 マスデリンが腫・皮膚癌が認められるが、人では問題ないことを説明している

24 妊婦・授乳婦に対しては投与を避けることを説明している

25 パンフレット (指導箋) にて指導している

1 ページ目

(次ページにつづく)



(2) 2回目以降の患者さんについて (同じ患者を担当した場合)

ステロイドの外用の指導

- 26 初回と同様に説明している
- 27 使用上の注意点が理解できているか確認している
- 28 塗布すべき量が使用できているか確認している

保湿剤の外用の指導

- 29 初回と同様に説明している
- 30 使用上の注意点が理解できているか確認している
- 31 塗布すべき量が使用できているか確認している

タクロリムス軟膏 (プロトピック®軟膏) の指導

- 32 初回と同様に説明している
- 33 使用上の注意点が理解できているか確認している
- 34 塗布すべき量が使用できているか確認している

35 先生がアトピー性皮膚炎の患者の処方箋を受けた場合に疑義紹介をしたケースについてご教示下さい。

36 その他、ADの外用に関する問題点、医師、患者への要望などご自由にお書きください。

37 先生がアトピー性皮膚炎の患者さんを指導した上で、失敗したと思われるケースがありましたらご教示ください。

ありがとうございました。

## 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—

研究分担者氏名 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)

#### 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、前年度までに、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。本年度は、この関連をさらに検討するために、前年度までと同じコホートをを用いて、FLG 遺伝子の copy number variation (CNV) を解析した。

#### B. 研究方法

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會病院と関連施設を受診した、生後 9 カ月から 14 カ月の乳幼児のうち保護者の同意を得たものとする。

方法は、FLG 変異 (日本人で既知の 8 変異) および FLG 領域の SNP (rs1933064, rs12730241) について、Custom TaqMan SNP Genotyping Assay を用いて解析し、CNV は Exon3 領域に設定した 2 組の primer を用いた PCR で同定し、臨床所見、検査所見との関連を検索した。

(倫理面への配慮)

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。

#### C. 結果

前年度までに rs1933064 と、感作食品数および鶏卵、牛乳の ImmnoCAP クラスとの関連を認め、本年度は、同じコホートをを用いて、CNV を検討した。CNV は、1 アレルで 10、11、12 リピートの反復が認められるため、両アレルで 20–24 反復の多形が存在する。今回検討しえた 113 例では、20 反復 6 例、21 反復 12 例、22 反復 31 例、23 反復 25 例、24 反復 39 例と、Brown らの報告に比し、反復配列の多い傾向が認められた。これらから、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、結論

FLG タンパクの発現量に影響すると予測される、FLG 遺伝子 Exon 3 の CNV と食物感作との関連を検討した。機能喪失変異では、filaggrin の遺伝子量が半減するのに対し、CNV では高々 1.2 倍の変化であるため、症例数が少ないこともあり、CNV の食物感作への影響を検出することが難しかったと考えられた。

## 食生活のアレルギー疾患の発症・進展に及ぼす影響の解析

### —フラボノイドの抗喘息及びその医療経済的効果の検証

大阪大学大学院医学系研究科抗 体医薬臨床応用学寄附講座 田中敏郎

フラボノイドは、肥満細胞や好塩基球の活性化抑制や IL-4 の細胞内シグナル伝達経路の抑制等の抗アレルギー作用、抗酸化作用、芳香族炭化水素受容体を介する免疫調節作用、また抗炎症作用を有する機能性物質である。植物で合成され、我々は、野菜、果物、お茶などより一定量摂取しているが、その生理作用により、フラボノイドの適切な摂取が、喘息の症状の軽減や発症予防の手段となる可能性がある。疫学研究や喘息動物モデルにおいて、この可能性を支持する報告が続いており、またフラボノイドを含むピクノジ エノールの介入試験においても、ポジティブな結果が示されている。しかし、喘息に対して、フラボノイドそのもので有効性を検証した試験はない。以前、酵素処理イソケルシトリン（ケルセチンの配糖体）が、スギ花粉症の症状軽減に有効であることを報告したが、酵素処理イソケルシトリンの喘息に対する有効性を検証する臨床試験を申請中にある。

## 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 東京医科歯科大学皮膚科教授

研究協力者 西澤 綾 東京医科歯科大学皮膚科医員

手掌の難治性湿疹病変の一つに汗疱がある。アトピー性皮膚炎（AD）の皮膚症状増悪後の寛解期にも汗疱様病変がみられることがある。本研究では、掌蹠に水疱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。対象患者は10例、水疱出現時期がADの皮膚症状増悪時や皮膚症状と関係の無い症例をA群、ADの皮膚症状増悪後の寛解期症例をB群とに分類した。水疱病変は汗管の観察、発汗動態は光コヒーレンストモグラフィー（OCT）を用いた。A群は6例、B群は4例。8例で金属パッチテストを施行し、3例で陽性で、いずれもA群であった。OCTでの観察では、B群で水疱が皮丘に優位である症例が多くみられ、汗管構造を認める水疱の割合も多かった。汗管のらせんの幅は、A群に対しB群が有意に太く、その太さは当院多汗症患者平均値と近似した値であった。よって、B群患者では発汗機能は改善しており多汗傾向であることがわかる。アトピー性皮膚炎の増悪後の寛解期に出現した水疱症例は、水疱と汗管との関連性があり、発汗機能の急速な回復が関与している可能性がある。

## アトピー性皮膚炎の汗中に含まれるダニ抗原ならびにサイトカインの定量

研究分担者 横関 博雄 東京医科歯科大学皮膚科教授

研究協力者 加藤 恒平 東京医科歯科大学皮膚科医員

井川 健 東京医科歯科大学皮膚科講師

### A. 研究目的

本研究では、①汗中のダニの抗原量が汗の採取方法により変化するかを検討した。② AD 患者中の汗中にサイトカインがどれくらい含まれているかを定量した。またコリン性蕁麻疹 (CU) でも各検査を同様に行った。

### B. 方法

患者背景：AD2 名、健常人 2 名、CU1 名。

汗の採取方法：患者にサウナに入ってもらい発汗した汗を採取した。前処置を行い清潔にとった汗を clean sweat (CS)とし、前処置をせずにとった汗を scrape sweat (SS)とした。

抗原の測定法：ヤケヒョウヒダニ抗原 (Der p 1)、コナヒョウダニ抗原 (Der f 1)、IL-4、IL-13、IL-33、TARC、IL-17、INF- $\gamma$ の蛋白量を Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で測定した。ダニ抗原量は SS と CS に分けて検討した。サイトカイン量は疾患ごとに比較した。

### C. 結果

Der p 1、Der f 1 共に SS よりも CS で低くなる傾向がみられたがバラつきが見られた。AD 患者の汗は健常人の汗、CU 患者の汗よりも IL-4、IL-13、IL-33 を多く含む傾向があった。TARC、IL-17、INF- $\gamma$ に大きな差はみられなかった。

### D. 考察

今回は汗の採取方法に問題があり採取前の洗剤による洗浄の不備、ワセリンとビニール膜間の間隙が大きすぎるなどダニ抗原のコンタミが CS でも多く認められた。今後、汗の採取方法を丁寧に行うことにより、皮膚表面からの蛋白の混入を抑える必要がある。AD 患者の汗には Th2 サイトカインが多く含まれ、角層のバリアが傷害された状態では憎悪因子となる可能性が示唆された。

### E. 結論

症例数が少ないが、汗の採取方法を丁寧に行うことが重要であることが証明できた。また AD の汗中に Th2 サイトカインが健常人より多く含まれる傾向が見られた。

## アレルギー疾患の社会経済的便益と損失に関する研究

研究分担者 河原 和夫

(東京医科歯科大学大学院 医歯学系専攻環境社会医歯学講座 政策科学分野 教授)

### A. 研究目的

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。

### B. 方法

(株)日本医療情報センター(JMDC; Japan Medical Data Center Co.,Ltd.)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た。この期間に同社がデータ収集のために提携している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。

### C. 結果

薬剤費を除く年間の診療費用については、平均値は皮膚科が10,131円であったのに対して、小児科は26,113円であった( $p<0.01$ )。平均の受診日数は、皮膚科が3.37日であったのに対して、小児科が3.76日と後者の方が長くなっていた( $p<0.01$ )。

### D. 考察

皮膚科を受診した患者の重症度と小児科を受診した患者のそれについては、今回用いたJMDCデータからは知ることができない。つまり両者の均質性の有無はわからないが、仮に両集団共に疾病の重症度が均質であるとする診療費用と受診日数の差が生じた原因は医療行為の違いに求められる。

### E. 結論

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。加えて20~64歳の生産年齢に該当する患者が、同疾患の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。

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）

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。

B. 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 ]：平成24年より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。

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。
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、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あとにシャワー浴、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。

D. 考察および結論

アレルギーのアンケート調査において有病率を評価する様々な指標が確立されてきた。その多くは小児を対象としたもので、わたしたちが対象としている思春期ADでは過去1年の症状の有無を評価するには有用であったが、実際の症状とUKCの結果はかならずしも相関しなかった。思春期のアレルギーアンケート調査ではUKCのように確立されたアンケート調査よりも私たちの有診断率を伺う質問の方がより現状に則していると思われた。患者のストレスの内容について、アトピー性皮膚炎では「外用・内服」や「症状に対する不安」といった項目が特徴的に見られた。前者の項目は懸案事項である。他のアレルギー疾患対策に比し、アトピー性皮膚炎の毎日の処置は繁雑である。アドヒアランスをいかに高めるかという課題に加え、新しい治療のあり方を考える必要がある。

また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「汗をかいてもよい」指導に加え、汗をかいたあとの対策を合わせて行う事で症状を改善できることを確認した。

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。

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 第 2 回班会議議事録



## 1.片山代表より

本日は年の瀬のお忙しい中ご参集いただきましてありがとうございます。今回の班会議が本研究班の最後のものとなります。研究統括には先生方のご協力をいただくこととなりますがどうかよろしく願い申し上げます。3年間の本研究班の成果として青年期のアレルギーの実態および労働生産性に与える影響を明らかにすることで、疾患の予防および医療費の効率化につながるものと期待されます。それではよろしく御願います。

## 2.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)

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)

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)

今回我々は併映24～25年にかけて、福井県内の公立および私立高等学校35校の全生徒21802名に対し、アレルギーに関するアンケート調査を行い、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、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、便秘、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。

鼻炎が最も罹患率が多く28%、寛解率はアトピー性皮膚炎、気管支喘息が多かった。アトピー性皮膚炎と気管支喘息は小児期に発症する一方で、鼻炎は思春期以降に発症する傾向が認められた。

発症に関与する主な因子は、IPW法によって多重ロジスティック解析を行った。し男子(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)で家族歴には大きな影響を受けることが示唆された。通事に関して、便秘(AD:1.17, AR:1.19)を認めた。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。また、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)であった。乳酸菌常用摂取(AD:1.21)であり、乳酸菌摂取しているとADは寛解しやすい。発汗過多(BA:0.78, FA:1.31)、発汗過小でアトピーの発症に影響があった。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)これ

らの結果は疾患毎に特徴が認められた。

衛生仮説や腸内細菌叢、発汗異常の関与を示唆する結果が得られたが、疾患による差異が認められており、さらなる精査が必要と思われる。

### 3.アトピー性皮膚炎の患者指導に対する医師と患者の異同

島根大学医学部皮膚科 村田 将、金子 栄

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し 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（島根県、広島県の薬剤師。平成25年度2-4月。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%）、回数とタイミング（68%）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。ステロイド副作用の説明では皮膚の萎縮、かぶれ、毛細血管拡張などの説明が中心に行われていた。保湿剤の外用はステロイドとの塗り分けを中心に行われている。薬剤師が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判明した。その点は診察時に行う必要があると考えた。クロス集計では調剤薬局の薬剤師が病院薬剤師に比し、説明を行っていると答えていた。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（348名/548名）は、有意に様々な指導（ステロイド、保湿剤、タクロリムス外用薬）を行っているという答えていた。「副作用がでないように外用薬を少量塗布するよう説明」している薬剤師も多く見られた。薬剤師へのガイドラインの普及が望まれる。

### 4.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—

研究分担者氏名 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）

つげ先生

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、前年度までに、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。本年度は、この関連をさらに検討するために、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ものとした。方法は、FLG 変異 (日本人で既知の 8 変異) および FLG 領域の SNP (rs1933064, rs12730241) について、Custom TaqMan SNP Genotyping Assay を用いて解析し、CNV は Exon3 領域に設定した 2 組の primer を用いた PCR で同定し、臨床所見、検査所見との関連を検索した。

前年度までに rs1933064 と、感作食品数および鶏卵、牛乳の ImmnoCAP クラスとの関連を認め、本年度は、同じコホートを用いて、CNV を検討した。CNV は、1 アレルで 10、11、12 リピートの反復が認められるため、両アレルで 20–24 反復の多形が存在する。今回検討しえた 113 例では、20 反復 6 例、21 反復 12 例、22 反復 31 例、23 反復 25 例、24 反復 39 例と、Brown らの報告に比し、反復配列の多い傾向が認められた。これらから、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、食物アレルゲン感作の程度、感作 項目数等の項目との関連は認められなかった。

FLG タンパクの発現量に影響すると予測される、FLG 遺伝子 Exon 3 の CNV と食物感作との関連を検討した。機能喪失変異では、filaggrin の遺伝子量が半減するのに対し、CNV では高々 1.2 倍の変化であるため、症例数が少ないこともあり、CNV の食物感作への影響を検出することが難しかったと考えられた。

Q&A: SNP と感作抗原数の間に関連が見いだされたが、これは経皮感作あるいは粘膜感作の結果なのか、環境抗原 (ダニ、HD、花粉など) との関連はどうだったのでしょうか? :14 ヶ月までの組み入れであった事から花粉など飛散抗原との関連は考えにくい事、腸管にはフィラグリンの発現がないのでおそらく、皮膚、気管粘膜と関連があるものと考えられる。

## 5. 食生活のアレルギー疾患の発症・進展に及ぼす影響の解析 —フラボノイドの抗喘息及びその医療経済的効果の検証

大阪大学大学院医学系研究科抗体医薬臨床応用学寄附講座 田中敏郎

アレルギー疾患ではダイエット仮説というものがある。食事的な要因がアレルギーの発症や重症度に関与すると報告されている。フラボノイドは、肥満細胞や好塩基球の活性化抑制や IL-4 の細胞内シグナル伝達経路の抑制等の抗アレルギー作用、抗酸化作用、芳香族炭化水素受容体を介する免疫調節作用、また抗炎症作用を有する機能性物質である。植物で合成され、我々は、野菜、果物、お茶などより一定量摂取しているが、その生理作用により、フラボノイドの適切な摂取が、喘息の症状の軽減や発症予防の手段となる可能性がある。疫学研究や喘息動物モデルにおいて、この可能性を支持する報告が続いており、またフラボノイドを含むピクノジェノールの介入試験においても、ポジティブな結果が示されている。しかし、喘息に対して、フ

ラボノイドそのもので有効性を検証した試験はない。以前、酵素処理イソケルシトリン（ケルセチンの配糖体）が、スギ花粉症の症状軽減に有効であることを報告したが、酵素処理イソケルシトリン（EMIQ）の喘息に対する有効性を検証する臨床試験を申請中にある。アトピー性皮膚炎に関してもプラセボ対照二重盲検試験を予定している。主要食品に関するフラボノイドの含有量が web 上で公開され、どなたでも食品のフラボノ含有量を知ることができるよう、環境整備が進んできた。このような情報を発信することでアレルギーの発症や予防につながるのではないかと期待される。

Q&A：メタボリックとアレルギーの関係も取り上げられています。メタボリックとエ EMIQ の関連についてはどうでしょうか？：内臓脂肪と EMIQ に関するデータをとられたことがあります、確かに減少すると報告を聞いております。アディポカインとの関連など今後の検討課題です。

## 6.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 東京医科歯科大学皮膚科教授

研究協力者 西澤 綾 東京医科歯科大学皮膚科医員

手掌の難治性湿疹病変の一つに汗疱がある。アトピー性皮膚炎（AD）の皮膚症状増悪後の寛解期にも汗疱様病変がみられることがある。本研究では、掌蹠に水疱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。本年度は健康人を対照とした。対象患者は10例、水疱出現時期がADの皮膚症状増悪時や皮膚症状と関係の無い症例をA群、ADの皮膚症状増悪後の寛解期症例をB群とに分類した。水疱病変は汗管の観察、発汗動態は光コヒーレンストモグラフィ（OCT）を用いた。A群は6例、B群は4例。8例で金属パッチテストを施行し、3例で陽性で、いずれもA群であった。OCTでの観察では、B群で水疱が皮丘に優位である症例が多くみられ、汗管構造を認める水疱の割合も多かった。汗管のらせんの幅は、A群に対しB群が有意に太く、その太さは当院多汗症患者平均値と近似した値であった。よって、B群患者では発汗機能は改善しており多汗傾向であることがわかる。特に顕著症例を供覧すると全身に皮疹のあった方で手掌に皮疹の無い方は手掌の発汗量が無汗症に近い状態であった。治療によって皮疹が改善すると手掌に汗疱が多発し発汗量も著明に増加していた。アトピー性皮膚炎の増悪後の寛解期に出現した水疱症例は、水疱と汗管との関連性があり、発汗機能の急速な回復が関与している可能性がある。

Q&A アトピー性皮膚炎では汗は悪化因子ではないのでしょうか？：アトピーでは乏汗にあり適度な発汗がよいものと考えます。

## 7.アトピー性皮膚炎の汗に含まれるダニ抗原ならびにサイトカインの定量

研究分担者 横関 博雄 東京医科歯科大学皮膚科教授