

201322007B

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 23-25 年度 総合研究報告書

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 23-25 年度 総合研究報告書

研究代表者 片山 一郎

平成 26 年 (2014 年) 3 月

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. 総合研究報告書

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. 分担研究報告書

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・・・・・・・・・・ 28

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・西澤 綾・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38

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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43

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効果の検証—

田中敏郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47

5. アレルギー性疾患の社会経済的便益と損失に関する研究

河原和夫・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50

6. 幼児と高校生におけるアレルギー性鼻炎罹患率の検討

藤枝重治・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 59

7. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 63

III. 平成 23 年度 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 (H23- 免疫 - 一般 - 007)

1. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 70

2. 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・・・・・・・・・・ 86

2. 異汗性湿疹の病態に関するOCTを用いた解析 横関 博雄・西澤 綾	92
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	96
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	99
5. アレルギー性疾患の社会経済的便益と損失に関する研究 河原和夫	104
6. 幼児におけるアレルギー性鼻炎罹患率の検討 藤枝重治	111
7. 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	115
8. 学生およびアレルギー性鼻炎患者（15～30歳）におけるアレルギー疾患の既往歴に対する調査研究 荻野 敏	118

IV. 平成24年度 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（H23-免疫-一般-007）

1. 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 126

2. 分担研究報告

1. 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	136
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ー (Optical coherence tomography : OCT) による検討 横関 博雄・西澤 綾	140
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	144
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	147
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	150
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	154
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	157
V. 平成 25 年度 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 (H23- 免疫 - 一般 - 007)		
1. 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	166
2. 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・田原真由子・金子栄	178
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・西澤 綾	186
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	189
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	193
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	196
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	199

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 203

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表(3年分)

I. 総合研究報告

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）
総合研究報告書

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

大阪大学の平成23年度新入生3,414名を対象としたアレルギー疾患有症率をマークシート式アンケートによる後ろ向き調査で検討した。3,317の有効回答を解析したところ、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、食物アレルギー（FA）の既往歴は各々全体の16.5%、35.7%、9.9%、7%であった。発症年齢のピークはADで最も低く、BA、ARがそれぞれそれに次ぐ形となった。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、経過を追うことの思春期のアレルギー症状の状態把握に繋がると思われた。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、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は大阪大学とその関連施設、班員の施設で検討を開始した。

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
耳鼻咽喉科頭頸部外科学 教授

横関博雄 東京医科歯科大学医歯学
皮膚科 教授

河原和夫 東京医科歯科大学
保健医療公共政策学 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め、本年度は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) を解析する。

(倫理面への配慮)

- 1) 被験者のプライバシー確保に関する対策個人データの取扱いにおいては、被験者の秘密保持に配慮する。被験者はカルテ番号や被験者識別コードで特定し、氏名については略名 (イニシャル) を用いる。
- 2) 研究成果の被験者への告知について採取された血液および角質から得られた結果に関しては、希望があれば被験者へ告知を行う。
- 3) 被験者から採取した生体材料の取扱いについて被験者より採取した血液は、実施計画書に記載されている測定項目にのみ使用を行う。
- 4) 被験者に不利益が生じた場合の措置採血以外に患者様に対し侵襲を加えることはない。

被験者に不利益、特に健康被害が生じた場合バリア機能改善軟膏外用に関する健康被害においては現在、大阪大学倫理委員会に提出し対応を検討中である。

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。「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。

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

【2011】

1. Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y: The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. *Gene Ther.* 2012 ; 9 (7) : 734-41
2. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O: Japanese guideline for atopic dermatitis. *Japanese Society of Allergology.*
(日本アレルギー学会ガイドライン)
Allergol Int. 2011; 60(2): 205-20
3. Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase -1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One.* 2011; 6(9): e25039
4. Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, Murota H, Taniguchi N, Katayama I, Miyoshi E: Enhanced epithelial-mesenchymal transition-like phenotype in N-acetylglycosaminyltransferase V transgenic mouse skin promotes wound healing. *J Biol Chem.* 2011; 286(32): 28303-11
5. Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakagiri T, Okumura M, Katayama I: Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course. *Clin Exp Immunol.* 2011; 166(2): 164-70
6. Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, Katayama I: An Evaluation of the Clinical Safety and Efficacy of a Newly Developed 308nm Excimer Lamp for Vitiligo Vulgaris. *J Dermatol.* 2012 ; 39 (6) : 559-61
7. Tanemura A, Yajima T, Nakano M, Nishioka M, Itoi S, Kotobuki Y, Higashiyama M, Katayama I :Seven Cases of Vitiligo Complicated by Atopic Dermatitis: Suggestive New Spectrum of Autoimmune Vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2012 ; 22 (2) : 279-80
8. 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 ; 25 (2) : 219-30
9. Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ: AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* , 2011; 108(16): 6597-602
10. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic

- macules in tuberous sclerosis complex. Arch Dermatol. 2012 ; 48 (1) : 138-9
11. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. Br J Dermatol. 2011; 165(4): 912-6.
 12. Arase A, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. J Dermatol Sci. 2011; 58: 147-9
 13. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, Katayama I: Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of Erdheim-Chester disease complicated by atopic dermatitis. Case Rep Dermatol. , 2011; 3(2): 107-12
 14. 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. 2012; 180(1): 165-76.
 15. Murota H, Katayama I: Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 11(5): 428-37.
 16. Nishioka M, Tani M, Murota H, Katayama I: Eosinophilic pyoderma gangrenosum with pulmonary and oral lesions preceded by eosinophilic pneumonia: Unrecognized syndromic manifestations? Eur J Dermatol. 2011; 21(4): 631-2.
 17. Murakami Y, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Murota H, Katayama I. Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhinoconjunctivitis. Allergol Int. 2011; 60(3): 397-400.
 18. Kitaba S, Matsui S, Iimuro E, Nishioka M, Kijima A, Umegaki N, Murota H, Katayama I : Four Cases of Atopic Dermatitis Complicated by Sjögren's Syndrome: Link between Dry Skin and Autoimmune Anhidrosis. Allergol Int. 2011; 60(3): 387-91
 19. Murota H, Katayama I. Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. J Dermatol. 2011; 38(8): 823-5.
 20. Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I: Clinical effect of tocoferinate on lichen and macular amyloidosis. J Dermatol. 2011; 38(2): 179-84.
 21. Yamauchi-Takahara K: What we learned from pandemic H1N1 influenza A. Cardiovasc Res 2011; 89:483-4
 22. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I.: Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-Met signaling. Circ Res 2011; 108: 664-75

23. Katsuragi S, Hara M, Mizote I, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I: Adjunctive tadalafil therapy for managing pulmonary hypertension in a patient with obesity hypoventilation syndrome. *J Cardiol Cases* 2011; 4(2): 126-8
24. Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, Shinzawa M, Obi Y, Teranishi J, Ishigami T, Yamauchi-Takahara K, Nishida M, Rakugi H, Isaka Y, Moriyama T: Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. *Am J of Kidney Dis* (in press)
25. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeiki H: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. *Br J Dermatol.* 2011 27. 1365-2133.2011
26. Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeiki H: Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol.* 2011;4 9(1-2): 304-10.
27. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeiki H: FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol.* 2011; 179(2): 775-82.
28. Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeiki H, Nakamura M, Satoh T: Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol* 2011; 179(1): 302-14.
29. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeiki H: Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011; 66(8): 1107-13
30. Aoshima K, Kawaguchi H, Kawahara K: Neonatal mortality rate reduction by improving geographic accessibility to perinatal care centers in Japan. *J Med Dent Sci.* 2011; 58(2): 29-40.
31. K. Yamauchi-Takahara. What we learned from pandemic H1N1 influenza A. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 483-4
32. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I: Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-Met signaling. *Circ Res* 2011; 108: 664-75
33. Katsuragi S, Hara M, Mizote I, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I: Adjunctive tadalafil therapy for managing pulmonary hypertension in a patient with obesity hypoventilation syndrome. *J Cardiol Cases* 2011; 4 (2): e126-8
34. Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, Shinzawa M, Obi Y, Teranishi J, Ishigami T, Yamauchi-Takahara K, Nishida M, Rakugi H, Isaka Y, Moriyama T: Self-Reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. *Am J of Kidney Dis* (in press)
35. Taguchi H, Watanabe S, Temmei Y, Hirao

- T, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Sakata K, Urisu A, Teshima R: Differential Detection of Shrimp and Crab for Food Labeling Using Polymerase Chain Reaction, *J Agric Food Chem*, 2011; 59: 3510-9.
36. Sicherer SH, Urisu A: Natural History and Prevention, *Food Allergy*, Ed: John M James, Wesley Burks and Philippe Eigenmann, Pub : ELSEVIER, 2011; 251-64
37. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A : Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*.2011; 11: 210-5.
38. Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N: Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int*. 2011; 60: 221-36
39. Kondo Y, Tanaka K, Inuo C, Tsuge I, Urisu A: A patient with salmon roe allergy showing taxonomy-unrelated cross-reactivity with sea urchin roe. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107: 283-4.
40. Tanaka T, Hirano T, Kawai M, Arimitsu J, Hagihara K, Ogawa M, Kuwahara Y, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kawase I: Flavonoids, natural inhibitors of basophil activation. *Basophil Granulocytes* edited by Paul K. Vellis (In: *Cell Biology Research Progress*). Nova Science Publishers. Inc. Chapter 4:61-72, 2011.
41. Nishida S, Kawasaki T, Kashiwagi H, Morishima A, Hishitani Y, Kawai M, Hirano T, Ishii T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Oka Y, Kishimoto T, Tanaka T: Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by chronic GVHD, with tocilizumab. *Mod Rheumatol*, 2011; 21:420-2.
42. Shima Y, Tomita T, Ishii T, Morishima A, Maeda Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T: Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*, 2011; 21: 436-9.
43. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T: Improvement of HbA1c during treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1164-5.
44. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T: Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2011; 50: 1344-6.
45. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T: Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett*, 2011; 585: 3699-709.
46. Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Yoshizaki K, Kishimoto T, Kumanogoh A, Tanaka T: A case of Bechet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Mod Rheumatol*, 2011 July 7. [Epub ahead of print]

47. Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumanogoh A, Tanaka T. Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine*, 2011 Sep 29. [Epub ahead of print]
48. Tanaka T, Hagihara K, Hishitani Y, Ogata A: Tocilizumab for the treatment of AA amyloidosis. *Amyloidosis-An insight to disease of systems and novel therapies* edited by Isil Adadan Guvenc. INTECH Open Access Publisher, Croatia, Chapter 11:155-70, 2011.
49. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T: Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, in press.
50. Tanaka T, Kishimoto T: Immunotherapy of tocilizumab for rheumatoid arthritis. *J Clin Cell Immunol*, in press.
51. Ogata A, Tanaka T: Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. *Int J Rheumatol*, in press.
52. Tanaka T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kumanogoh A: Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for the treatment of autoimmune disorders. *Drug Develop Res*, in press.
53. Katada Y, Tanaka T: Raynaud's phenomenon affecting the tongue. *N Engl J Med*, in press.
54. Osawa Y, Suzuki D, Ito Y, Narita N, Ohshima Y, Ishihara Y, Tsuchida S, Fujieda S : Prevalence of Inhaled Antigen Sensitization and Nasal Eosinophils in Japanese Children Under Two Years Old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76: 189-93
55. Hirota T, Saiki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S et al.: Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. *PLoS One*. 2011; 6(11):e26987
56. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kannno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamasita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, et al.: Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet*. 2011; 7(7):e1002170.
57. 室田浩之, 北場俊, 片山一朗他: 大阪大学関連施設を中心としたアトピー性皮膚炎患者の生活習慣実態調査研究 *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2011; 5:103-14.
58. 田村忠史, 室田浩之, 片山一朗: オロパタジンによる痒みと表皮内神経線維の伸長の制御 アレルギーと神経ペプチド 2011; 7: 32-6.
59. 北場俊, 室田浩之, 熊ノ郷卓之, 足立浩祥, 片山一朗: 【アレルギー疾患と睡眠障害】 臨床医学からのアプローチ 蕁麻疹・アトピー性皮膚炎と睡眠障害. *アレルギー免疫* 2011; 18 : 230-5.
60. 種村篤, 高橋彩, 上木裕理子, 山中隆嗣, 室田浩之, 山口裕史, 片山一朗: 尋常性白斑に対する

- る活性型ビタミンD3外用と紫外線照射併用療法の有効性についての検討—活性型ビタミンD3外用に日光浴もしくはナローバンドUVB照射を併用した患者群の比較— 皮膚の科学. 2011; 10(6) 掲載予定
61. 金子 栄、森田栄伸：特集アトピー性皮膚炎診療2011 アトピー性皮膚炎の悪化因子と生活指導 日本医師会雑誌 2011; 140: 1003-7
 62. 金子 栄、森田栄伸：アトピー性皮膚炎の病態と治療アップデート ストレスマネジメント アレルギー・免疫 2011; 18: 1489-94
 63. 金子 栄、澄川靖之、出来尾格、森田栄伸、各務竹康：「外来でのアトピー性皮膚炎患者指導のコツ」についてのアンケート調査 西日本皮膚科 2011; 73 (6): 614-8
 64. 溝手 勇、瀧原圭子：肺高血圧症：どのように検査し診断するか.Heart View 2011; 15: 14-9
 65. 瀧原圭子：新規開発中の内服薬 肺高血圧症診療マニュアル 伊藤 浩・松原広己編 南江堂 (2011)
 66. 村川浩一、蟻塚昌克、田中秀明、澤井勝、河原和夫。日本の福祉行政と福祉計画第10章 隣接分野の諸計画。p.141-8.第一法規。2011年8月。
 67. 伊藤雅治、曾我紘一、河原和夫、成川衛、服部和夫、小田清一、皆川尚史、遠藤弘良、後藤博俊、杉山龍司、黒川達夫、西山裕、増田雅暢、青木良太、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.58(9) : p.173-187、財団法人厚生統計協会。2011。
 68. 中久木康一、大内章嗣、河原和夫、他。歯科における災害対策。p.15-7、砂書房。2011年5月。【2012】
 69. 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.
 70. 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
 71. 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.
 72. 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
 73. Imaoka K, Kaneko S, Harada Y, Ota M, Furumura M, Morita E.: Neutrophilic dermatosis of the palms. J Dermatol. 2012; 39(11): 949-51.
 74. 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
 75. 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.
 76. Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sa

- to 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.
77. Otsuka 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.
78. 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.* 2012; 80(1):165-76.
79. 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; 21(7): 515-9.
80. 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.
81. 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.
82. 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
83. 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.
84. 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
85. Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumonogoh A, Tanaka T: Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response