

「アレルギー＝生産性低下」という短絡的な解釈が行われない事を切に願う。労働生産性を低下させる要素は多岐に渡る。例えば、日常的な仕事によって生じるストレスや疲れも 27%近く労働生産性を障害するという報告があり、⁽⁸⁾ 生産性に影響を与える因子は複数のものが重複していると考えてよいようだ。アレルギーや痒みはあくまでそのような因子の一つであるといえる。各々の因子に対する有効な解決策を明らかにしていく事が社会に求められているのだ。特に先進的な企業では、生産性リスクアセスメントの一環として労働者の健康管理に着手している。本調査結果によるアレルギーの負の影響は適切な治療によって改善する」という検証結果が、雇用する側・される側の双方にとって有用なメッセージになる事を期待したい。

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。

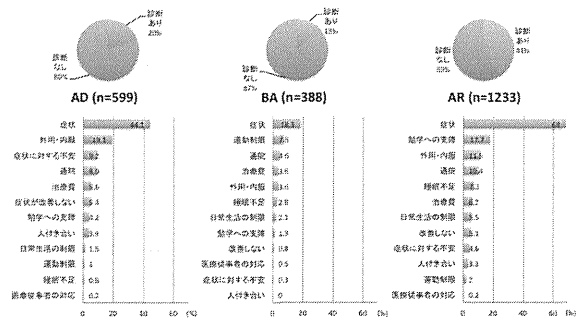


図 6：各アレルギー疾患におけるストレスの内容

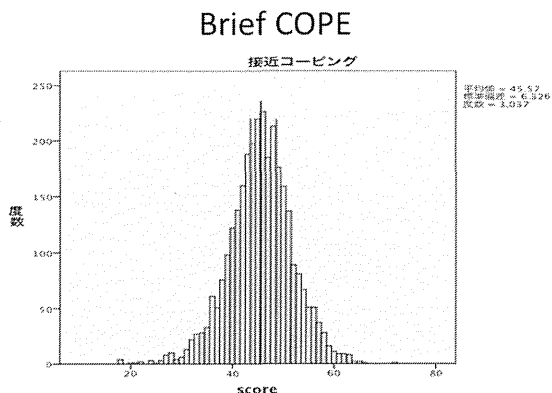


図 7：アトピー性皮膚炎患者における接近コーピング評価結果の分布。中央値：青。中間値：赤。

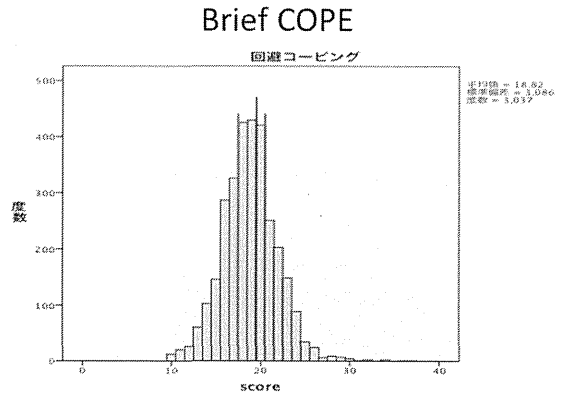


図 8：アトピー性皮膚炎患者における回避コーピング評価結果の分布。中央値：青。中間値：赤。

<単変量解析>

	B	OR	95%CI
接近_group3			
中	0.363	0.74	0.367-1.415
大	0.349	1.417	0.684-2.936
回避_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	0.367-1.176

図 9：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）

Univariate logistic regression analysis	有意性値	OR	95%CI	Univariate logistic regression analysis	有意性値	OR	95%CI	
春	0.462	1.507	0.505-4.564	春	0.848	1.537	0.640-3.551	
夏	0.152	0.553	0.249-1.244	夏	0.686	0.871	0.445-1.704	
秋	0.054	0.161	0.019-1.036	秋	0.691	0.377	0.064-2.203	
冬	0.419	1.559	0.640-2.659	冬	0.287	1.448	0.753-2.746	
季節変わり目	0.705	1.109	0.664-2.181	季節変わり目	0.504	1.24	0.680-2.327	
スチルス	0.972	0.999	0.599-1.929	スチルス	0.55	1.167	0.683-2.163	
睡眠不足	0.026	1.254	0.449-3.595	睡眠不足	0.235	1.236	0.599-2.919	
仕事	0.162	1.185	0.642-2.254	仕事	0.026	1.556	0.751-3.256	
花粉	0.489	1.347	0.589-3.123	花粉	0.474	1.284	0.625-2.586	
食べ物	0.028	0.902	0.556-2.266	食べ物	0.095	1.779	0.919-2.680	
温度	0.094	2.693	0.845-8.583	温度	0.069	2.885	0.914-7.857	
湿度	0.273	0.485	0.133-1.768	湿度	0.741	0.622	0.259-2.618	
汗	0.168	1.541	0.812-2.924	汗	0.184	1.427	0.816-2.529	
紫外線の強	0.099	3.098	1.099-8.999	紫外線の強	0.009	4.032	1.750-9.005	
ペット	0.727	0.623	0.289-2.494	ペット	0.89	1.075	0.421-2.744	
自撮り	0.015	1.423	0.597-3.943	自撮り	0.33	1.576	0.612-3.931	
乾燥	0.791	1.057	0.585-2.021	乾燥	0.322	1.331	0.759-2.345	
薬剤	0.059	243.02	1.537	0.039	薬剤	0.999	431.006	0.000
男性	0.13	1.657	0.664-4.185	男性	0.518	1.349	0.750-2.427	

図 10：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

Univariate logistic regression analysis	p値	OR	95%CI
FA	0.000	8.836	6.734-11.934

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 11: 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。

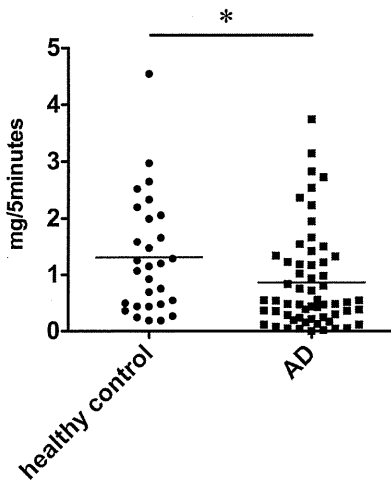


図 12: アトピー性皮膚炎患者と健常人の軸索反射性発汗量。
* $p < 0.05$, unpaired t-test.

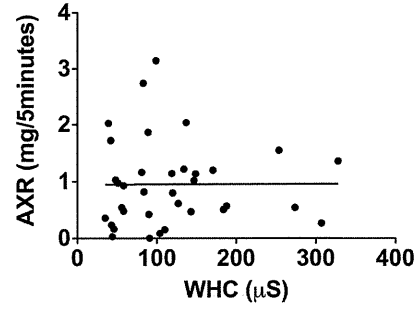
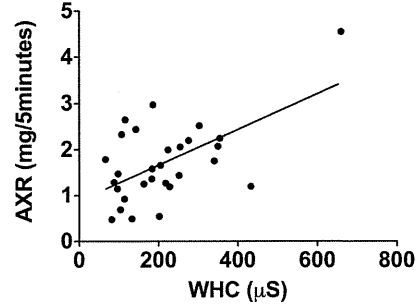


図 13: アトピー性皮膚炎患者および健常人の軸索反射性発汗量と角層水分量の相関。AXR: 軸索反射性発汗量。WHC: 角層水分量。

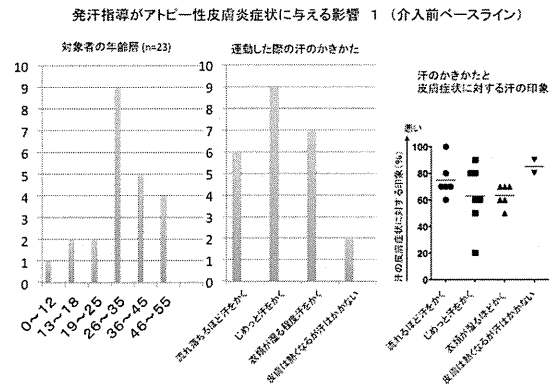


図 14: 発汗指導がアトピー性皮膚炎の症状に与える影響。(介入ベースライン)

発汗指導がアトピー性皮膚炎症状に与える影響 2

発汗はなくてはならない皮膚の生理機能である事を説明の上、かいた汗は長く放置せず何らかの対策を講じる必要があることを説明。日常で取り入れたい発汗機会と汗対策を伺った。

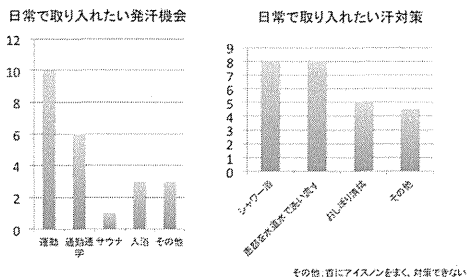


図 15：発汗指導がアトピー性皮膚炎症状にあたる影響 2。

取り入れたい発汗機会と発汗後の対策

発汗指導がアトピー性皮膚炎症状に与える影響 3

発汗機会を増やし、汗対策を1~2ヶ月行うことで重症度が有意に改善した。

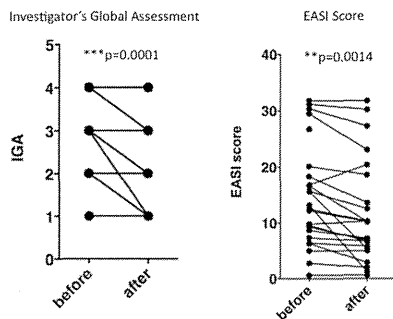


図 16：発汗指導がアトピー性皮膚炎重症度にあたる影響 3。

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。

発汗指導がアトピー性皮膚炎症状に与える影響 4

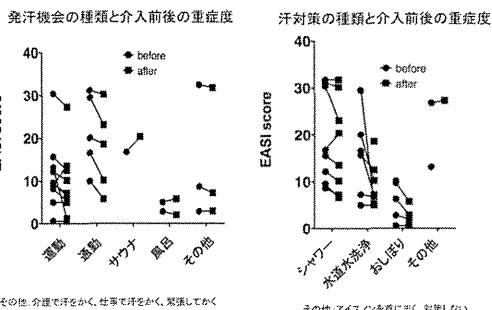


図 17：発汗指導がアトピー性皮膚炎重症度にあたる影響 3。

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: 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.
- 4: [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.
- 5: 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.
- 6: Kijima A, [Murota H](#), Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2012 Sep;61(3):469-73.
- 7: [Murota H](#), Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):671-682.
- 8: [Murota H](#), Katayama I. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 ;11(5):428-37.
- 9: Murakami Y, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, [Murota H](#), Katayama I. Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis. *Allergol Int*. 2011 Sep;60(3):397-400.
- 10: 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 Sep;60(3):387-91.

(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 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 Page189-192(2013. 02)
5. 室田 浩之:アレルギー皮膚疾患日常診療トピックス アトピー性皮膚炎における生活指導と蕁麻疹の薬物使用戦略:高崎医学(0916-121X)62: 82-86, (2012. 08)
6. 室田浩之:【小児アトピー性皮膚炎】小児アトピー性皮膚炎の痒みの管理と指導(解説/特集) 臨床免疫・アレルギー科 57 :663-667, 2012.
7. 室田浩之:【慢性痒疹と皮膚そう痒症の病態と治療】慢性痒疹・皮膚そう痒症の疫学と労働生産性 アレルギー・免疫 19 920-925, 2012.
8. 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. 5:103-114, 2011.
9. 北場俊, 室田浩之, 熊ノ郷卓之,他. 【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 18 : 230-235, 2011.

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
- 7) 北場俊, 室田浩之, 高橋 彩, 松井佐起, 片山一朗: 乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討. 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 8) 楊 伶俐, 室田浩之, 仲 哲治, 片山一朗: リモデリングの新たな視点 アレルギー疾患と組織リモデリング ペリオスチンの新たな役割 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 9) Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38th Japanese Society of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12
- 10) 室田浩之: 汗とアレルギー 平成24年皮膚アレルギー接触皮膚炎学会 2012, 6
- 11) 室田浩之: アレルギーと労働生産性 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 12) 室田浩之: アトピー性皮膚炎における発汗機能異常 第110回日本皮膚科学会総会

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) 皮疹の悪化しやすい季節はいつですか?
春 夏 秋 冬

(2) 汗ほ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. どのような機会で汗をかきましたか? 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すでしょうか? 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すでしょうか? 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（AD）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

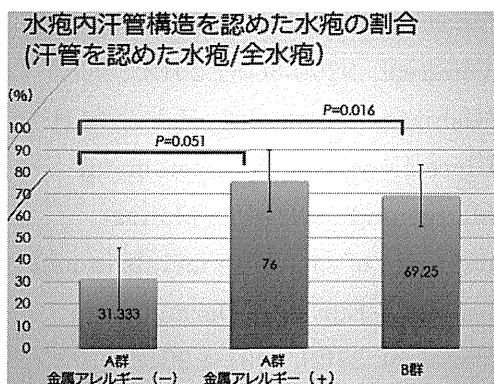


図 2

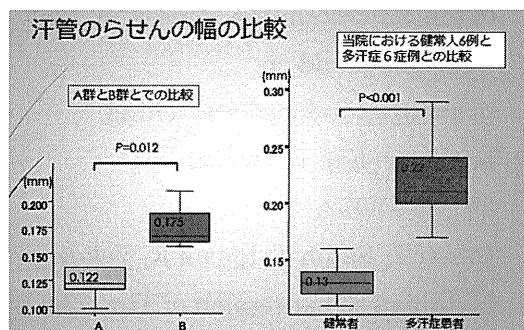
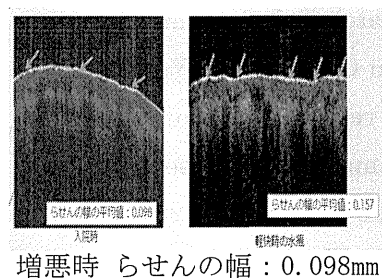
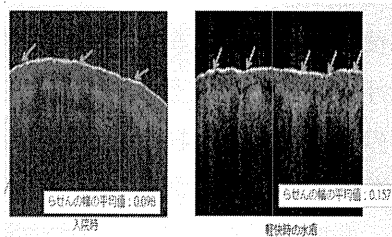


図 3



発汗量 : 0.035mg/ml



軽快時
らせんの

幅 : 0.157mm

発汗量 : 0.196mg/ml

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. 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. 27(2). e231-4.2013.
2. Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. Acta Derm Venereol. 10;93(1).2013.
3. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. J Dermatol. 70(1):26-33.2013.
4. Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. $\alpha(1,3)$ Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. J Invest Dermatol. 2013 Sep;133(9):2161-9.
5. Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. Immunology. 2013 Sep;140(1):78-86.
6. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab, but not bevacizumab. Acta Derm Venereol. 92(4):360-1.2012.
7. 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. 27(2). e231-4.2013.
8. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic educts of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. Exp Dermatol 21: 201-204.2012.
9. Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. Acta Derm-Venereol 92: 367-371.2012.
10. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H : Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases., Allergy, 66 : 1107-1113, 2011
11. 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*, 17 :
 775-82, 2011
12. ○Sato T, Ito Y, Miyagishi C,
Yokozeiki H : Basophils infiltrate skin
 lesions of eosinophilic pustular
 folliculitis (Ofuji's disease).,
Acta Derm Venereol, 91 : 371-372,
 2011
13. Hosoya K, Sato T, Yamamoto Y,
 Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya
 T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeiki
 H : Gene silencing of STAT6 with
 siRNA ameliorates contact
 hypersensitivity and allergic rhinitis.,
Allergy, 66 : 124-131, 2011
14. Matsushima Y, Sato T, Yamamoto
 Y, Nakamura M, Yokozeiki H :
 Distinct roles of prostaglandin D2
 receptors in chronic skin
 inflammation., *Mol Immunol*, 49 :
 304-10, 2011
15. Yamamoto Y, Otani S, Hirai H,
 Nagata K, Aritake K, Urade Y,
 Narumiya S, Yokozeiki H, Nakamura
 M, Sato T : Dual functions of
 prostaglandin D2 in murine contact
 hypersensitivity via DP and CRTH2.,
Am J Pathol, 179 : 302-314, 2011
- 2.学会発表
1. Igawa K, Kyoji H, Yokozeiki H,
 Katayama I, Takeda J : Induced
 keratinocytes from transgene-free
 but not transgene-residual human
 induced pluripotent stem cells
 phenotypically resemble primary
 human keratinocytes., The 42nd
 Annual Meeting of the European
 Society for Dermatological
 Research, Venice, 2012.9.19-22
2. Ugajin T, Nishida K, Yamasaki S,
 Suzuki J, Mita M, Yokozeiki H,
 Hirano T : Metallothionein(MT)
 regulates IL-4 production from
 basophils., 2012 The Annual
 Meeting of the Japanese Society
 for Immunology, Kobe, 2012.12.6
3. Hashimoto T, Sato T, Yokozeiki
 H : Repeated induction of
 IgE-mediated chronic skin
 inflammation induces prurigo-like
 skin lesions., 10th Meeting of the
 German-Japanese Society of
 Dermatology, Tokushima,
 2012.11.15
6. Hashimoto T, Sato T, Yokozeiki
 H : Protective roles of STAT6 in
 basophil-dependent prurigo-like
 skin reaction., The 37th Annual
 meeting of the Japanese Society
 for Investigative Dermatology,
 Okinawa, 2012.12.8
7. Yue C, Hiroo Y, Kazumito K :
 Ovariectomy impairs epidermal
 permeability barrier homeostasis
 in mice., The 37th Annual
 meeting of the Japanese Society
 for Investigative Dermatology,

Okinawa, 2012.12.7-8

8. 宇賀神つかさ、佐藤貴浩：ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化、第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、軽井沢、2012.7.14
9. 宇賀神つかさ、西田圭吾、山崎 哲、鈴木純子、三田征治、横関博雄、平野俊夫：メタロチオネイン (MT) による好塩基球の IL-4 産生制御、第62回日本アレルギー学会秋季学術学会、大阪、2012.11.30
10. 西澤 綾、佐藤貴浩、横関博雄：掌蹠にみられる難治性角化性湿疹病変の検討-汗腺との関連について-、第111回日本皮膚科学会総会、京都、2012.6.1-3
11. 西澤 綾、佐藤貴浩、横関博雄：掌蹠の異汗性湿疹病変の汗管との関連について-免疫染色および optical coherence tomography による解析-、第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、軽井沢、2012.7.15
12. 端本宇志、佐藤貴浩、横関博雄：IgE と好塩基球によって誘導されるマウス痒疹反応モデルの解析、第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、大阪、2012.5.13
13. 端本宇志、片岡直子、佐藤貴浩、横関博雄：インドメタシンが著効した木村氏病、第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、軽井沢、2012.7.13
14. 端本宇志、佐藤貴浩、横関博雄：痒疹モデルマウス解析、第4回センターリサーチセミナー、大阪市、2012.8.4

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。

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

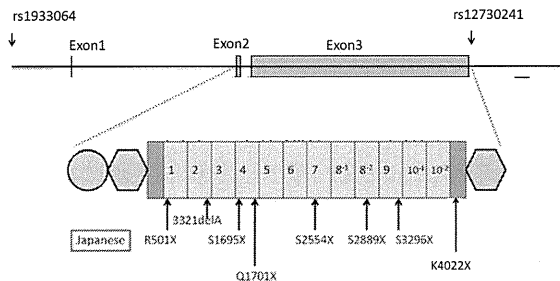
本研究は当該研究期間の倫理委員会の承認を得て行った。対象の保護者からは、文書による説明と同意を得た。

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 ヶ月まで、1 ヶ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。統計処理は JMP 8.0.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

日本人で既知の filaggrin 変異と今回解析した SNP



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 FLG genotypeと感作食物アレルギー数
3) rs1933064

感作食物 アレルギー数	0	1	2	3	4	5	P-value
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 genotypeと卵白特異的IgE

ImmunoCAP class	0	1	2	3	4	5	6	P-value
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 genotypeと牛乳特異的IgE

ImmunoCAP class	0	1	2	3	4	5	6	P-value
rs1933064								0.019
AA	37	6	15	14	7	4	1	(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

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ため、この 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。

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の関連が認められ、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

1. Nakamura R, Ishiwatari A, Higuchi M, Uchida Y, Nakamura R, Kawakami H, Urisu A, Teshima R; Evaluation of the luciferase assay-based in vitro elicitation test for serum IgE. Allergol Int. 2012; 61: 431-7.
2. Watanabe S, Taguchi H, Temmei Y, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Urisu A, Teshima R; Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction. J Agric Food Chem. 2012; 7: 2108-15.
3. Watanabe S, Taguchi H, Temmei Y, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Urisu A, Teshima R : Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction. J Agric Food Chem 2012 ;60:2108-15.

2. 学会発表

1. 小倉和郎、成瀬徳彦、平田典子、小松原亮、

鈴木聖子、安藤仁志、近藤康人、宇理須厚雄、田中健一、中島陽一、犬尾千聡、柘植郁哉、漢人直之、伊藤浩明：エビアレルギーに対する経口負荷試験による検討.第 24 回,日本アレルギー学会春季臨床大会,大阪,平成 24 年 5 月 12 日 13 日.

2. 野村孝泰、柘植郁哉、高松伸枝、田中健一、犬尾千聡、中島陽一、小倉和郎、成瀬徳彦、鈴木聖子、安藤仁志、近藤康人、宇理須厚雄：活性化マーカー CD154 を指標とした牛乳アレルギー患者の抗原特異的 T 細胞解析.第 24 回,日本アレルギー学会春季臨床大会,大阪,平成 24 年 5 月 12 日 13 日.
3. 宇理須厚雄：食物アレルギーの日常診療における特異的 IgE 検査の活用 食物アレルギーにおける抗原特異的 IgE 検査の種類と臨床応用.第 24 回,日本アレルギー学会春季臨床大会,大阪,平成 24 年 5 月 12 日 13 日.
4. 中島陽一、近藤康人、大久保悠里子、田中健一、山脇一夫、成瀬徳彦、犬尾千聡、平田典子、鈴木聖子、柘植郁哉、宇理須厚雄、高松伸枝、箆島克裕、近藤智彦、板垣康治：低アレルギー化した鮭エキスをを用いた魚アレルギーの経口免疫療法を行った一例.第 62 回,日本アレルギー学会秋季学術大会,大阪,平成 24 年 11 月 29 日 30 日、12 月 1 日.
5. 成瀬徳彦、田中健一、平田典子、鈴木聖子、近藤康人、宇理須厚雄、大久保悠里子、山脇一夫、犬尾千聡、中島陽一、柘植郁哉：食物（鶏卵、牛乳、小麦、）アレルギーに対する緩除漸増経口免疫療法の誘発反応の検討.第 62 回,日本アレルギー学会秋季学術大会,大阪,平成 24 年 11 月 29 日 30 日、12 月 1 日

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。

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、抗アレルギー作用、抗炎症作用、抗酸化作用、免疫調節作用を有するフラボノイドに注目し、フラボノイドによるアレルギー疾患に対する食事療法や予防法の開発を目指し、本研究において、その有効性や医療経済的効果を明らかとすることを目的とした。

B. 研究方法

アレルギー疾患に対するフラボノイドの活性、疫学研究、動物モデルでの有効性、ヒトでの臨床試験の結果を網羅的に検索するとともに、喘息モデルやアトピー性皮膚炎動物モデルでの有効性を検証し、臨床試験のプロトコールを作成する。

（倫理面への配慮）

動物実験の実施においては、「動物の愛護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」、「研

究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」に基づき実施した。

臨床試験に際しては、「臨床試験に関する倫理指針」に従い、大阪大学倫理審査委員会の承認後、実施する。

C. 研究結果

フラボノイドは、*in vitro* において、肥満細胞や好塩球の活性化抑制、抗酸化、IL-4 のシグナル伝達抑制、芳香族炭化水素受容体活性化抑制を通しての免疫調節、及び NF- κ B 活性化抑制等の作用を有する。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、喘息モデルやアトピー性皮膚炎モデルにおいて、様々なフラボノイドの予防や治療効果が示されている。スギ花粉症に対する臨床試験で、症状軽減が認められた酵素処理イソケルシトリン（ケルセチン配糖体）は、喘息モデル、アトピー性皮膚炎動物モデルにおいて、それぞれ、気道過敏性の抑制傾向、耳皮膚硬化度の低下が観察された。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

る有効性を検証する試験のプロトコールを作成した。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* の活性やアレルギー疾患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。今後、その有効性及び医療経済的効果に関して、臨床試験にて検証する。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と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 Giovanni 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、榎崎雅司、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、榎崎雅司、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.

F. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 政策科学分野 教授)

研究要旨

花粉症やアトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患の罹患者は近年増加している。その背景には食生活や生活環境の変化等が指摘されているが、これらも含めた複合的な要因が考えられている。

平成 23 年度は、アレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎の代表的な 2 つのアレルギー疾患を対象にして経済分析を試みた。公開されている政府統計調査をもとに、これら疾患の年間の直接医療費ならびに外来受診等による休業に起因する遺失利益を算定した。

その結果、これらを合算した社会的損失は、アレルギー性鼻炎が総額 1,281 億 8,435 万円、アトピー性皮膚炎が総額 746 億 9,177 万 5 千円となった。

これらの疾患の有効な治療法を確立することは、医療費の削減のみならず生産性の向上の大きく寄与するであろう。

医療に関わる経済的な事項として、衆目の関心が高いのはこのように医療費をいくら費やしたかといった医療消費の面である。しかし、医薬品の製造が周辺産業に及ぼす経済的影響等についての関心は低い。

平成 24 年度は、アトピー性皮膚炎の実際の医療費を算定するとともに同疾患に用いる薬剤を生産する製薬企業の生産活動が他産業に及ぼす経済効果を併せて分析した。

その結果、わが国の年間外来患者数は推計で 89 万 3,075 人、診療総額は 776 億 6,265 万 1,619 円、薬剤処方費は 153 億 9,588 万 4,522 円となった。同時にこれらの医療消費が経済活動に及ぼす規模は、医薬品製造により 394 億 6,200 万円の累積生産波及誘発効果があることがわかった (投入量の 6.4 倍)。同時に 1,554 人の雇用創出効果があった。医療では 2,008 億 5,500 万円の累積生産波及誘発効果 (投入量の 2.6 倍) と、1 万 3,270 人の雇用創出効果が認められた。

医療を受診する際に消費される薬剤費を含めた医療費には関心が寄せられてきたが、薬剤生産の経済波及効果の算定が行われてこなかった。本研究は、この両者を比較することにより社会経済的便益と損失を見たところ、医薬品製造による経済波及効果や雇用創出効果による便益が医療費を大きく上回る結果となった。

平成 25 年度は、(株)日本医療情報センター (JMDC; Japan Medical Data Center Co.,Ltd.) の 5 万 706 人のレセプトデータをもとに、主たる治療薬であるステロイド剤の使用状況を通じて医療行為や医療の質の経済的評価を試みた。

その結果、アトピー性皮膚炎の薬剤使用方針等について診療科間に差異があることがわかった。今後、各診療科の専門性や治療方針の検証などを通じて医療水準の均てん化が必要であろう。また、後発医薬品に対する使用方針についても何らかの調整が必要である。

そしてアトピー性皮膚炎治療の質の向上が図られることにより、不必要な治療の減少やより安価な医薬品の導入により診療コストの引き下げが可能となると思われる。

A. 目的

現代社会の病ともいえるアレルギー疾患は、超過医療費が発生するとともに休業損失などの社会的不利益も生じる。社会的不利益の側面からアトピー性皮膚炎の治療や通院による経済損失を明確にするこ

と。そして、社会的利益の観点からアトピー性皮膚炎の治療に用いる薬剤を生産することにより、周辺産業に如何なる経済効果をもたらすかについて産業連関表を作成して分析することで、医療以外の他部門の経済波及効果というあまり関心が示されてこなかった医療経済的課題を解明す

ることが目的である。併せて医療の質とも絡むアトピー性皮膚炎の治療に用いるステロイド剤の使用状況や薬剤費用に関して、年齢階級、診療科間の違いなどの属性分析を行い、医療の質と経済的評価を結びつける手法を試行的に開発することが目的である。

B. 方法

政府統計から「平成 20 年患者調査（厚生労働省）」「平成 22 年度社会医療診療行為別調査（厚生労働省）」「平成 22 年労働力調査年報（総務省）」「平成 22 年度賃金構造基本統計調査（厚生労働省）」等を用いて、1 日 1 件当たりの入院費および外来費用、1 日あたりの性・年齢階級別の入院患者数および外来患者数を求めた。また、これら統計により性・年齢階級別の正規雇用労働者数と非正規雇用労働者数、加えて性・年齢階級別の正規雇用労働者と非正規雇用労働者の賃金から全体としての性・年齢階級別の 1 日当たりの平均賃金を算定した。この性・年齢階級別の平均賃金を同じく性・年齢階級別の 1 日当たりの外来患者数に乗して、外来患者全体の年間遺失利益を計算した。なお、外来受診は勤務時間の半日（0.5 日）の経済損失があるとした。一方、入院については両疾患ともほとんど入院が見られないことから、入院による遺失利益は生じないものとした。

また、(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 1 月 1 日～同年 12 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の外来を受診した 8,693 人に対する診療行為について 2010 年 1 年間の「医科レセプト」の

データを解析した。薬剤分析については、同じく 2010 年 1 年間の「調剤レセプト」のデータを用いて分析した。なお、薬剤処方金額は該当する患者に対して処方した 1 年間の金額である。処方金額は患者負担金額ではなく、患者が受け取った薬の金額である。

産業連関表については、総務省統計局の公表データを参考にした。その他に平成 22 年国勢調査データを用い性・年齢階級別人口を把握した。

同じく、(株) 日本医療情報センター (JMDC ; Japan Medical Data Center Co.,Ltd.) が提供しているデータで、2010 年 8 月～2011 年 7 月に ICD 小分類(L20: アトピー性皮膚炎)と記載のある 5 万 706 人のレセプトのみ抽出し、それに対応するステロイド剤を中心に医薬品の使用状況を分析した。

(倫理面への配慮)

疫学研究の倫理指針に則り研究を行ったが、公表データのみで個人データは用いていない。利益相反の問題も生じていない。

C. 結果

(1) 外来受診による年間遺失利益

1 日当たりの男性外来受診者の遺失利益は、アレルギー性鼻炎が 12,130,000 円、アトピー性皮膚炎が 17,960,000 円となった。

男性外来受診者の“年間のアレルギー性鼻炎の外来受診による遺失利益”は、4,427,450,000 円、“年間のアトピー性皮膚炎の外来受診による遺失利益”は、6,555,400,000 円となる。

1 日当たりの女性外来受診者の遺失利益は、アレルギー性鼻炎が 22,820,000 円、アトピー性皮膚炎が 17,975,000 円となった。

女性外来受診者の“年間のアレルギー性

鼻炎の外来受診による遺失利益”は、8,329,300,000 円、“年間のアトピー性皮膚炎の外来受診による遺失利益”は、6,560,875,000 円となる。

(2) 年間の外来直接医療費

男女それぞれの外来受診による年間直接医療費を算定した。その結果は、表 1、2、3、4に示すとおりである。

表 1 男性の年間延外来患者数と医療費

男性	人
年間のアレルギー性鼻炎の外来延患者数	11,242,000
年間のアトピー性皮膚炎の外来延患者数	6,132,000
アレルギー性鼻炎医療費/人/日	4,720
アトピー性皮膚炎医療費/人/日	4,820

表 2 男性の年間外来総医療費

男性	円
年間のアレルギー性鼻炎の医療費(円)	53,062,240,000
年間のアトピー性皮膚炎の医療費(円)	29,556,240,000

表 3 女性の年間延外来患者数と医療費

女性	人
年間のアレルギー性鼻炎の外来延患者数	13,213,000
年間のアトピー性皮膚炎の外来延患者数	6,643,000
アレルギー性鼻炎医療費/人/日	4,720
アトピー性皮膚炎医療費/人/日	4,820

表 4 女性の年間外来総医療費

女性	円
年間のアレルギー性鼻炎の医療費(円)	62,365,360,000
年間のアトピー性皮膚炎の医療費(円)	32,019,260,000

(3) 社会的損失の総額（年間の外来受診による遺失利益＋直接医療費）

① アレルギー性鼻炎

男性のアレルギー性鼻炎での外来受診による遺失利益 44 億 2,745 万円＋直接年間医療費 530 億 6,224 万円を合算すると、574 億 8,969 万円となった。

女性のアレルギー性鼻炎での外来受診による遺失利益 83 億 2,930 万円＋直接年間医療費 623 億 6,536 万円を合算すると、706 億 9,466 万円となった。

これらを合わせると、アレルギー性鼻炎による社会的損失は、総額 1,281 億 8,435 万円となった。

② アトピー性皮膚炎

男性のアトピー性皮膚炎での外来受診による遺失利益 65 億 5,540 万円＋直接年間医療費 295 億 5,624 万円を合算すると、361 億 1,164 万円となった。

女性のアトピー性皮膚炎での外来受診による遺失利益 65 億 6,087 万 5 千円＋直接年間医療費 320 億 1,926 万円を合算すると、38,580,135,000 円となった。

これらを合わせると、アトピー性皮膚炎による社会的損失は、総額 746 億 9,177 万 5 千円となった。

(4) 外来薬剤生産による経済波及効果の産業連関分析

わが国におけるアトピー性皮膚炎の推計薬剤処方費は年間 153 億 9,588 万 4,522 円と推計される。利益率を 5%とした場合、この金額の 95%の 146 億 2,609 万 296 円が生産コストと考えられる。この金額を医薬品製造に投入したとし、産業連関分析を行ったところ 394 億 6,200 万円の累積生産波及誘発効果があることがわかった（投入量の 2.7 倍）。同時に 1,554 人の雇用創出効果があった。

(5) 医療機関の患者診療による経済波及効果の産業連関分析

同様に外来の年間診療総額は 77,662,651,619 円で、医療機関の利益率を 1%とすると 768 億 8,602 万 5,103 円が医療に投入されたことになる。これについて