

5. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H: Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011; 66(8):1107-13
 6. Kato K, Satoh T, Tanaka T, Ueda N, Yokozeki H: Systemic nickel allergy presenting as papuloerythroderma-like eruptions: *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(6): 655-6
 7. Satoh T, Shimura C, Miyagishi C, Yokozeki H: Indomethacin-induced reduction in CRTH2 in eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): A proposed mechanism of action: *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(1): 18-22
 8. Shimura C, Satoh T, Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, Yokozeki H: Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin : *Am J Pathol.* 2010; 176(1): 227-37
 9. Nishizawa A, Satoh T, Takayama K, Yokozeki H: Hydroa vacciniforme with mucosal involvement and recalcitrant periodontitis and multiple virus re-activators after sun-exposure : *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(5): 498-501
 10. Hosoya H, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H: Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy.* 2010; 66(1):124-31
 11. Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Mineg, Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H: Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest.* 2010; 120(8):2867-75.
2. 学会発表
1. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H: Hyperkeratotic type of palmoplantar eczematous reaction: a variant of dyshidrotic eczema?, The 36th JSDI, 京都 2011.12. 9
 - B. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
 1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

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

乳幼児期の食物アレルギーは、それ自体が児の成長、発達、QOL を損なうのみならず、体内環境を Th-2 に傾けることで、乳幼児期以降に発症する種々のアレルギー性疾患の危険因子になると考えられている。したがって、乳幼児期食物アレルギーの予防・治療法の開発は、アレルギー性疾患全般の発症予防につながり、医療経済の改善効果は大きいものと思われる。

現在、乳幼児期食物アレルギーの発症機構は明らかにされていないが、皮膚バリアーの脆弱性に基づく経皮感作の重要性が着目されつつある。本研究では、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目的で、乳幼児食物アレルギー患者の病態と filaggrin 遺伝子変異の関連について検討した。本年度は、67 例の乳幼児（月例 9 - 14 カ月、男女比 37/30）を対象に解析を行い、12 例（17.9%）で filaggrin 遺伝子の変異を認めた。臨床的諸指標との関連では、食物アレルギー感作（食物特異的 IgE が 1 項目でも class2 以上ある場合感作ありと判定）ありでは、12/55 に変異を認めたが、感作なしでは 12 人全員で変異を認めず（Fisher 正確検定 $p=0.10$ ）、変異が食物アレルギーの感作に関与する可能性が示唆された。しかしながら、感作アレルギー項目数やアトピー性皮膚炎の有無、喘鳴の有無と変異との関連は認められなかった。

A. 研究目的

乳幼児期の食物アレルギー患者の病態と filaggrin 遺伝子変異の関連について解析して、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により、乳児期早期から皮膚バリアー機能を強化することが、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可能性を検討する。

B. 方法

藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院及び関連病院を受診し、保護者の同意を得た生後 9 カ月から 14 カ月の乳幼児を対象とする。な

お、本研究は藤田保健衛生大学倫理委員会で承認されている。対象患児の保護者から研究参加の同意を文書で得ている。

filaggrin 遺伝子 (FLG) 変異 (日本人で既知の 8 変異 (図 1); R501X, 3321delA, S2554X, S3296X, S2889X, S1695X, K4022X, Q1701X) は TaqMan 法により同定し、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)、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)、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) などの諸指標との関連を解析した。

C. 結果

本年度は、67 例の乳幼児 (月例 9 - 14、男女比 37/30) を対象に解析を行い、12 例 (17.9%) で filaggrin 遺伝子の変異を認め

た。臨床的諸指標との関連では、食物アレルギー感作 (食物特異的 IgE が 1 項目でも class2 以上ある場合感作ありと判定) ありでは、12/55 に変異を認めたが、感作なしでは 12 人全員で変異を認めず (Fischer の正確検定 $p=0.10$)、変異が食物アレルギーの感作に関与する可能性が示唆された (表 1)。しかしながら、感作アレルギー項目数やアトピー性皮膚炎の有無 (表 2)、喘鳴の有無 (表 2) と変異との関連は認められなかった。

D. 考察

filaggrin 遺伝子変異に伴う皮膚バリアーの脆弱性が、ピーナッツアレルギー発症の危険因子であることが報告され、食物アレルギー発症における経皮感作の重要性は確立し

つつある。しかしながら、小数例の検討ではあるが今回我々は、遺伝子変異と感作の関連は認められるが、感作項目の数とは関連がない結果を得、変異のみでは感作の広がり説明できず、更なる検討が必要であると考えた。

E. 結論

本年度は、小数例の解析にとどまったが、filaggrin 遺伝子変異と食物アレルギー感作とが関連する傾向を認め、さらに症例を増やして検討する必要があると考えられた。

図 1; 日本人で既知の filaggrin 変異

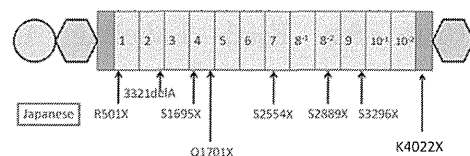


表 1; 食物アレルギー感作と FLG 変異

※食物アレルギー感作 (class 2 以上) が 1 項目以上あるときに感作ありとした

	感作なし	感作あり
FLG 異常なし	12	43
FLG 異常あり	0	12

カイニ乗検定 (Pearson) $p=0.0741$
Fischer の正確検定 $p=0.1049$

表 2; 1 歳時のアトピー性皮膚炎と FLG 変異

※アトピー性皮膚炎の診断は Hanifin と Rajka の診断基準による

	AD なし	AD あり
FLG 異常なし	26	29
FLG 異常あり	6	6

カイニ乗検定 (Pearson) $p=0.8639$
Fischer の正確検定 $p=1.0000$

表3;喘鳴の既往とFLG変異

※喘鳴の既往は家族への問診による

	喘鳴なし	喘鳴あり
FLG異常なし	47	8
FLG異常あり	10	2

カイ二乗検定(Pearson) p=0.8518
Fischerの正確検定 p=1.0000

F. 研究発表

1. 論文発表
1. 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
2. Sicherer SH, Urisu A : Natural History and Prevention, Food Allergy, Ed; John M James, Wesley Burks and Philippe Eigenmann, Pub ; ELSEVIER, 2011; 251-64
3. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A : Molecular diagnosis of egg allergy, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11:210-5
4. Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N : Japanese guideline for food allergy. Allergol Int, 2011; 60 : 221-36
5. 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

2. 学会発表

1. Ursu A : Oral immunotherapy in children with hen's egg allergy,,Pediatric Academic Societies and Asian Society for Peditric Reaseach 2011 Joint Meeting, Denver, 2011.4.30-5.3
2. Urisu A : Non-invasive assessment of bronchial asthma in children, Korea Japan Joint Asthma Meeting, Seoul, 2011.5.27
3. Kondo Y, Ogura K, Naruse N, Hirata N, Suzuki S, Ando H, Urisu A, Tanaka K, Nakajima Y, Inuo C, Tsuge I : Patient education based on the result of OFC. The 16th,Asia Pacific Association of Pediatrics Allergy, Respirology and Immunology, Fukuoka. 2011.10.28-30
4. Urisu A, Ogura K, Naruse N, Hirata N, Suzuki S, Ando H, Kondo Y, Tanaka K, Inuo C, Nakajima Y, Tsuge I, Yamada K, Kimura M : Update on atopic dermatitis The role of food and egg allergy. XXII World Allergy Congress, Cancun, Mexico, 2011.12.4-8

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

研究分担者 田中 敏郎

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学講座 准教授

研究要旨

本研究班では、アレルギー性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、食事性因子（特にフラボノイド）がアレルギー性疾患の発症や難治化に与える影響を検討し、適切なフラボノイドの摂取が、アレルギー性疾患の症状軽減や予防法となるのか、また医療経済的効果も検討する。本年度において、過去の臨床試験の結果を踏まえて、食事メニューを作成中にある。

A. 研究目的

アレルギー性疾患の有病率の上昇や難治化の環境要因の一つとして、この数十年間の食生活の変化、特に、抗酸化物質の摂取不足（抗酸化仮説）や不適切な多価不飽和脂肪酸の摂取（脂質仮説）が指摘されている。我々は、抗酸化作用や、肥満細胞からのヒスタミン産生抑制作用を有する機能性物質フラボノイドに注目し、フラボノイドの抗アレルギー作用（好塩基球からのIL-4、IL-13産生、CD40リガンドの発現抑制）、活性のヒエラルキー（Apigenin、luteolin、fisetin > quercetin、kaempferol > myricetin）、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）、アトピー性皮膚炎動物モデルでの予防効果を明らかとした。また、2007年から2009年にかけて施行した臨床試験により、フラボノイド（酵素処理イシケルシトリン）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。以上の結果を踏まえて、フラボノイドによるアレルギー性疾患に対する補完代替療法（食事療法）や予防法の開発とともに、その医療経済的効果、また疫学研究により、フラボノイドの摂取量とアレルギー性疾患の発症や重症度との関与を明らかとする。

B. 研究方法・結果

臨床試験の結果解析とともに、食品に含まれるフラボノイドの含有量のデータベース（USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods Release 2.1、本邦での報告）を文献検索した。

C. 研究結果

2007年から2009年にかけて、スギ花粉症患者を対象として、酵素処理イソケルシトリンの症状軽減に対する有効性を検討した

。主要評価項目として、症状スコア+薬物使用スコアにて評価したところ、プラセボ摂取群と比較して、フラボノイド摂取群では、2007年、2008年、2009年において、最大それぞれ、48%、33%、24%のスコアの低下が認められた。試験に用いた酵素処理インケルシトリン量は、一日100-200mgであり、これはケルセチン量に換算して、一日33-66mg量に相当する。以上の結果を踏まえて、主要食品のフラボノイド含有量のデータベースを参考として、食事メニューを作成中にある。

D. 考察

フラボノイドの適切な摂取により、スギ花粉症症状が軽減することが示されたが、他のアレルギー性疾患に対しても有効なのか、今後の検討を要する。

E. 結論

フラボノイドの摂取が、スギ花粉症の症状を軽減させ、医療経済的にも有益となる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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, 2011; 4: 61-72

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T : Anti-interleukin-6 receptor

- antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. FEBS Lett, 2011; 585: 3699-709.
7. 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]
 8. 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]
 9. 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 2011; 11:155-70
 10. 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 diseases in mouse model of scleroderma. Am J Pathol, Nov 7. [Epub ahead of print]
 11. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T : Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. Annu Rev Pharmacol Toxicol, in press.
 12. Tanaka T, Kishimoto T : Immunotherapeutic implication of IL-6 blockade. Immunotherapy, in press.
 13. Tanaka T, Kishimoto T : Immunotherapy of tocilizumab for rheumatoid arthritis. J Clin Cell Immunol, in press.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Katada Y, Tanaka T : Raynaud's phenomenon affecting the tongue. N Engl J Med, in press.
2. 学会発表
1. Tanaka T, Kawai M, Hirano T,

- Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kumanogoh A : Effect of enzymatically isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis. XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico 2011.12.4-8
2. Tanaka T, Morishima A, Hishitani Y, Yoshida Y, Nakabayashi A, Ogawa M, Kawai M, Hirano T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T, Kumanogoh A : Clinical effects of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody on patients with autoimmune and allergic diseases. XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico 2011.12.4-8
 3. Katada Y, Harada Y, Azuma N, Hashimoto J, Saeki Y, Tanaka T : Skin sensitization to carmine before onset of systemic allergy to ingested carmine. XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico 2011.12.4-8
 4. Hishitani Y, Hirano T, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Tanaka T, Kumanogoh A : Long-term tolerability of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. ACR/ARHP 11 Scientific Meeting. Chicago 2011.11.5-9
 5. 田中敏郎 : RA 以外の疾患に対する IL-6 阻害療法 第 39 回日本臨床免疫学会総会 東京 2011.9.15-17
 6. 萩原圭祐, 森島淳仁, 菱谷好洋, 河合麻理, 有光潤介, 平野亨, 嶋良仁, 榑崎雅司, 緒方篤, 田中敏郎 : Taqman array による TCZ 治療患者の病態解析 : Fox-P3 と CTLA-4 は治療後の MMP-3 と関連する 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
 7. 榑崎雅司, 菱谷好洋, 森島淳仁, 河合麻理, 平野亨, 萩原圭祐, 嶋良仁, 緒方篤, 田中敏郎 : トシリズマブにより軽快した難治性多発性筋炎の 2 症例 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
 8. 有光潤介, 萩原圭祐, 緒方篤, 河合麻理, 菱谷好洋, 平野亨, 嶋良仁, 榑崎雅司, 田中敏郎 : NSAIDs 服用関節リウマチ患者におけるセレコキシブ切り替えによる小腸粘膜障害の検討 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
 9. 萩原圭祐, 森島淳仁, 菱谷好洋, 河合麻理, 有光潤介, 平野亨, 嶋良仁, 榑崎雅司, 緒方篤, 田中敏郎 : トシリズマブ治療継続中の Castleman 病患者に合併した IgG4 関連疾患の一例 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
 10. Morishima A, Ogata A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T, Kumanogoh A : Decreased

HbA1C during humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab in rheumatoid arthritis with diabetes. EULAR (The European League Against Rheumatism) meeting 2011, London, UK. 2011.5.25-28

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

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。

本研究では、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128,184,350,000円、アトピー性皮膚炎が総額74,691,775,000円となる。

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にも大きく寄与するであろう。

A. 研究目的

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。本研究ではアレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎の治療や通院による生産損失を算定することにより、これら疾患による経済的不利益の概要を明らかにしていく。そして今後、これらの疾患の予防や治療が効果的となった際の経済的な便益を求めるのが研究の目的である。

B. 研究方法

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）の経済損失があったとした。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。

(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

表を最終頁にまとめた。

D. 考察

アレルギー性鼻炎もアトピー性皮膚炎も一部乳幼児期に患者が見られるが、主として壮年期に患者が広く分布するという疾病構造を呈している。特に壮年期に患者が多くみられることは、この年齢層が働き盛りであることと相俟って外来受診による休業が、生産損失額を増大させることに寄与している。

これら 2 疾患が社会的にも大きな損失を招いていることが明らかとなったが、用いた統計資料に問題がないわけではない。患者調査は 3 年ごとに 10 月のある 1 日に実施される。季節は秋である。アレルギー性鼻炎は花粉の飛散時期を考えると 10 月の調査データでは、患者数が過小評価されることは否めない。さらに、患者調査の傷病名は、主傷病名が記されていることから、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎を副傷病名としている場合、これらの患者がカウントされていないことになる。

このように今回の調査でも社会的損失は相当額に上っているが、実際はこれを上回る額が社会的損失と計上されるものと考えられる。

E. 結論

本研究により、両疾患の社会経済的な影響を表すことができた。今後は、計算モデルをさらに精緻なものとし、精度を上げていく必要がある。

また、医療に要するコストと言った謂わば負の側面を強調する結果となったが、アレルギー関連疾患に限らず、すべての疾患は検査や治療のために必要な新たな医療技術の開発を引き起こし、結果として産業投資や雇用拡大の歯車を回していく。経済的に正の側面もあるのである。

産業連関表を用いて「医療・福祉・介護分野」への投資が産業全体に及ぼす経済的影響を及ぼすかに関して、産業連関表を用いて簡易掲載した。その結果、「医療・福祉・介護分野」に 100 の投資を行うと、経済全体で 160 の投資効果となって現れることが示された。

アレルギー疾患についても、新薬の開発による好ましい経済影響などを考慮することにより経済的な特質がより明らかになる。また、治療薬が流通することによりさまざまな産業に経済的利益も生んでいる。

F. 研究発表

(1) 論文発表

[原著論文]

1. Kawai T, Kawahara K: A suggestion for changing the Act on Welfare of Physically Disabled Person regarding total hip and knee arthroplasty for osteoarthritis. Japanese Journal of Joint Diseases. 2012 : 31(1) 掲載予定

2. 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

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. 2011; 58(9) : 173-87
財団法人 厚生統計協会

(2) 学会発表

1. 河原和夫、菅河真紀子：地図情報システムを用いた輸血用血液製剤搬送時間の地理的特性の分析 第 35 回日本血液事業学会総会. 平成 23 年 10 月 21 日. さいたま市.

3. 中久木康一、大内章嗣、河原和夫、他：歯科における災害対策. 15-7、砂書房. 2011 年 5 月.

(3) 著書

1. 村川浩一、蟻塚昌克、田中秀明、澤井勝、河原和夫：日本の福祉行財政と福祉計画第 10 章 隣接分野の諸計画. 141-8、第一法規. 2011 年 8 月.
2. 伊藤雅治、曾我紘一、河原和夫、成川

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
3. その他
特になし

C. 結果

(1) 外来受診による年間遺失利益

表 1 男性正規労働者と非正規労働者の年齢階級別賃金と労働者数

単位：賃金は千円、労働者数は万人

年齢階級	正社員・正職員 (賃金)	正社員・正職員以外 (賃金)	正社員・正職員 (労働者数)	正社員・正職員以外 (労働者数)	労働者数 合計
20～24歳	203.1	172	36	23	59
25～29歳	240.8	198.3	24	6	30
30～34歳	283	217.4	24	6	30
35～39歳	326.9	231.5	11	4	15
40～44歳	377.2	232.4	11	4	15
45～49歳	417.2	235.7	8	3	11
50～54歳	427.2	244.4	8	3	11
55～59歳	405.7	251.3	11	8	19
60～64歳	305.3	251.3	11	8	19
65～69歳	299.2	223.8	2	3	5
70歳～	294.3	194.7	2	3	5

これから年齢階級別の男性の正規・非正規労働を問わない平均賃金は、表 2 のようになる。

表2 男性の年齢階級別の平均賃金

年齢階級	賃金(千円)/月	賃金(千円)/日
0歳	0.0	0.0
1～4歳	0.0	0.0
5～9歳	0.0	0.0
10～14歳	0.0	0.0
15～19歳	0.0	0.0
20～24歳	191.0	6.4
25～29歳	232.3	7.7
30～34歳	269.9	9.0
35～39歳	301.5	10.0
40～44歳	338.6	11.3
45～49歳	367.7	12.3
50～54歳	377.3	12.6
55～59歳	340.7	11.4
60～64歳	282.6	9.4
65～69歳	254.0	8.5
70歳～	234.5	7.8

表3 男性の年齢階級別の1日当たりの外来患者数と賃金

単位：患者数は千人/日、賃金は千円/日

外来	0歳	1～4	5～9	10～14	15～19	20～24	25～29	30～34
アレルギー性鼻炎	0.3	3.0	6.4	4.8	1.6	1.0	0.8	1.3
アトピー性皮膚炎	1.0	2.6	2.3	1.0	1.2	1.9	1.8	1.1
賃金(千円)/日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.4	7.7	9.0
外 来	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70歳以上
アレルギー性鼻炎	1.0	1.2	1.0	0.7	1.1	1.4	1.2	4.0
アトピー性皮膚炎	1.3	0.6	0.5	0.3	0.2	0.3	0.2	0.5
賃金(千円)/日	10.0	11.3	12.3	12.6	11.4	9.4	8.5	7.8

表4 男性の年齢階級別の外来受診による遺失利益

外来	0歳	1～4	5～9	10～14	15～19	20～24	25～29	30～34
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	3,200,000	3,080,000	5,850,000
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	6,080,000	6,930,000	4,950,000
外 来	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70歳以上
アレルギー性鼻炎	5,000,000	6,780,000	6,150,000	4,410,000	6,270,000	6,580,000	5,100,000	15,600,000
アトピー性皮膚炎	6,500,000	3,390,000	3,075,000	1,890,000	1,140,000	1,410,000	850,000	1,950,000

注) 外来受診により1日の賃金の半分(0.5日分)を失ったとする。

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**となることから、年間のこれら2疾患の遺失利益は下記のようになる。

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。

表5 女性正規労働者と非正規労働者の年齢階級別賃金と労働者数

単位：賃金は千円、労働者数は万人

年齢階級	正社員・正職員 (賃金)	正社員・正職員以外 (賃金)	正社員・正職員 (労働者数)	正社員・正職員以外 (労働者数)	労働者数 合計
20～24歳	194.4	162.5	44	25	69
25～29歳	222.2	179.1	29	14	43
30～34歳	242.7	183.6	29	14	43
35～39歳	257.6	181.7	23	16	39
40～44歳	270.4	172.2	23	16	39
45～49歳	275.2	170.5	11	9	20
50～54歳	272.3	165.3	11	9	20
55～59歳	260.4	160.5	7	7	14
60～64歳	238.5	163.1	7	7	14
65～69歳	229	155.4	1	1	2
70歳～	237.1	153.8	1	1	2

表6 女性の年齢階級別の平均賃金

年齢階級	賃金(千円)/月	賃金(千円)/日
0歳	0.0	0.0
1～4歳	0.0	0.0
5～9歳	0.0	0.0
10～14歳	0.0	0.0
15～19歳	0.0	0.0
20～24歳	182.8	6.1
25～29歳	208.2	6.9
30～34歳	223.5	7.4
35～39歳	226.5	7.5
40～44歳	230.1	7.7
45～49歳	228.1	7.6
50～54歳	224.2	7.5
55～59歳	210.5	7.0
60～64歳	200.8	6.7
65～69歳	192.2	6.4
70歳～	195.5	6.5

表7 女性の年齢階級別の1日当たりの外来患者数と賃金

単位：患者数は千人/日、賃金は千円/

外 来	0歳	1～4	5～9	10～14	15～19	20～24	25～29	30～34
アレルギー性鼻炎	0.2	2.5	4.1	2.5	1.8	1.5	2.5	2.6
アトピー性皮膚炎	0.6	2.1	2.0	1.2	1.5	1.9	1.6	1.8
賃金(千円)/日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.1	6.9	7.4
外 来	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70歳以上
アレルギー性鼻炎	3.1	2.0	2.0	1.8	1.7	2.3	1.8	3.8
アトピー性皮膚炎	1.6	1.1	0.5	0.3	0.5	0.4	0.3	0.8
賃金(千円)/日	7.5	7.7	7.6	7.5	7.0	6.7	6.4	6.5

表 8 女性の年齢階級別の外来受診による遺失利益

外 来	0歳	1~4	5~9	10~14	15~19	20~24	25~29	30~34
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	4,575,000	8,625,000	9,620,000
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	5,795,000	5,520,000	6,660,000
外 来	35~39	40~44	45~49	50~54	55~59	60~64	65~69	70歳以上
アレルギー性鼻炎	11,625,000	7,700,000	7,600,000	6,750,000	5,950,000	7,705,000	5,760,000	12,350,000
アトピー性皮膚炎	6,000,000	4,235,000	1,900,000	1,125,000	1,750,000	1,340,000	960,000	2,600,000

来受診により1日の賃金の半分(0.5日分)を失ったとする。

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 円となることから、年間のこれら2疾患の遺失利益は下記のようになる。

“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。

女性外来受診者の“年間のアレルギー性鼻炎の(2)年間の直接医療費

表 9 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 10 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 11 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 1 2 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 4,427,450,000 円+直接年間医療費 53,062,240,000 円を合算すると、57,489,690,000 円となる。

女性のアレルギー性鼻炎での外来受診による遺失利益 8,329,300,000 円+直接年間医療費 62,365,360,000 円を合算すると、70,694,660,000 円となる。

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 128,184,350,000 円となる。

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 6,555,400,000 円+直接年間医療費 29,556,240,000 円を合算すると、36,111,640,000 円となる。

女性のアトピー性皮膚炎での外来受診による遺失利益 6,560,875,000 円+直接年間医療費 32,019,260,000 円を合算すると、38,580,135,000 円となる。

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 74,691,775,000 円となる。

乳幼児におけるアレルギー性鼻炎罹患率の検討

研究分担者 藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科 教授
研究協力者 大沢陽子 公立丹南病院耳鼻咽喉科 医長

研究要旨

アレルギー性鼻炎は学童期に急増する。しかし、実際に何歳からアレルギー性鼻炎を発症するかを調べた報告はほとんどない。今回我々は、学童期以前にあたる乳幼児のアレルギー性鼻炎の実態を把握するため調査を行った。自治体主催の1歳6ヶ月児健診受診児および2歳未満の病院受診児を対象とし、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用いてアレルギー性鼻炎の調査を行った。408名の健診受診者が実態調査に同意・参加した。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。病院受診児186名のうち、吸入抗原の陽性者は9ヵ月児から認められた。しかし吸入抗原に対するIgE陽性かつ鼻汁中好酸球陽性者はいなかった。これらのことから、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、乳幼児のアレルギー性鼻炎は遅くとも1歳後半からそれなりの率で発症することが証明された。

A. 研究目的

これまでアレルギー性鼻炎は学童期に急増するとされている。この現象は、実際病院での同世代患者を診察する機会が増えていることによるが、乳幼児のアレルギー性鼻炎の診断が、患者本人の訴えがないもしくは一定しないことから難しいことにもよっている。小児科医側からは、アレルギー性鼻炎に対し早期介入することでアレルギー性鼻炎の症状はもちろんのこと気管支喘息の悪化をも防ぐことができると考えられており、アレルギー性鼻炎の早期診断を望まれることが多い。さらにこの早期診断が以後の医療費削減につながる可能性もある

最近ではアレルギー性鼻炎発症の低年齢化も指摘されているが、単発的な報告などで、実際の乳幼児でのアレルギー性鼻炎発症がどの程度か正確に調べられたものはない。一般的には、親によるアンケート調査主体であり、それに抗原特異的IgE検査を加えるものであった。今回、アレルギー性鼻炎の発症が少ないとされる乳幼児を対象として、専門医の乳児鼻内診察、鼻汁中好酸球検査をアンケートと抗原特異的IgE検査に加えて行うこととした。

B. 研究方法・結果

福井市が主催する1歳6ヵ月児健診（集団健

診)を9月、10月、11月(計12回)にわたり受診し、保護者の同意が得られた児(Group1)、および9月1日から10月31日にかけて、福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・小児科外来および福井愛育病院(福井市)小児科外来を受診し、保護者の同意が得られた2歳未満の乳幼児(Group2)を対象とした。

アンケート調査は対象児の兄弟構成、既往歴、家族歴、受動喫煙、ペットの飼育状況について質問した。既往歴に関しては保護者の単独診断を除外するため、治癒の項目をもうけ、RS感染などによる急性鼻炎・気管支炎を除外した。鼻内所見は日本耳鼻咽喉科学会専門医、日本アレルギー学会専門医の両者を保有した医師により、対象児の鼻内を前鼻鏡下に鼻炎の有無を診断した。鼻汁中好酸球検査は、前鼻鏡下にディスク綿棒を用いて下甲介より直接鼻汁を採取し、ライトギムザ染色にて好酸球の有無を確認した。吸入抗原特定は、対象児の耳介または手指より微量採血し、その場で迅速キット(イムファストJ1、三菱化学)を使用してダニ・スギ・ネコの3抗原の定性測定を実施した。統計学的解析は、Fisherの直接確率検定を用いて危険率5%未満を有意と判定した。

(倫理面への配慮)

被験者への説明・同意はその保護者に対する文書で実施した。

C. 研究結果

Group1: 計539名が1歳6ヵ月児健診を受診し、そのうち408名(75.5%)の保護者および幼児の参加同意が得られた(男児220名、女児188名、平均月齢18.4ヵ月)。鼻汁中好酸球検査陽性は29名(7.1%)であり、そのうち吸入抗原の特定ができたのは8名(ダニ7名、ネコ1名)であった。一方、測定した3種の吸

入抗原うち何れかが陽性であったのは44名(10.7%)であり、両者とも陰性であったのは343名(84.1%)であった。吸入抗原は、ダニ陽性31名(7.6%)、ネコ陽性12名(3.0%)、スギ陽性5名(1.2%)であった。

鼻汁中好酸球検査陽性でかつ吸入抗原が特定できた児のうち、明らかな鼻炎症状を認めたのは6名(1.5%)であった。つまり、Group1における鼻アレルギー診療ガイドラインによるアレルギー性鼻炎確実例は全体の1.5%と判断された。

Group2: 病院を受診し調査に参加した乳幼児は計186名(男児109名、女児77名、平均月齢10.9ヵ月)であった。鼻汁中好酸球検査が陽性は6名(3.1%)であった。3種の吸入抗原うち何れかが陽性であったのは5名(2.6%)であった。ダニ陽性3名(1.6%)、ネコ陽性2名(1.1%)、スギ陽性0名であった。しかしGroup2において、特異的IgE陽性かつ鼻汁中好酸球陽性であるアレルギー性鼻炎確実例は認められなかった。吸入抗原陽性の最年少はネコ陽性であった9ヵ月の乳児であった。

D. 考察

Group1において、1歳6ヵ月児のアレルギー性鼻炎確実例は全体の1.5%と判断された。同時に行った保護者回答によるアンケート調査により医療機関でアレルギー性鼻炎と診断をされた既往があるとされた幼児は2.7%であり、両者の調査結果に解離が生じた。その理由としては、原因吸入抗原が実態調査時に存在しない(ネコ、スギ)ため鼻炎を認めず鼻汁中の好酸球も出現しない、また、乳幼児の反復する急性鼻炎を医師や保護者がアレルギー性鼻炎と判断しているなどの可能性が考えられた。

今回の検討は、9月～11月のスギ花粉非飛散期に行ったため、スギ陽性者5名は症状や鼻汁中好酸球が陰性であった可能性がある。この5名とネコ陽性者11名を含めるとアレルギー性鼻炎患者は、22名となり、罹患率は5.4%となった。

Group2において、吸入抗原陽性の最年少はネコ陽性であった9カ月の乳児であったが、アレルギー性鼻炎確実例は認められなかった。

E. 結論

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カ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、乳幼児のアレルギー性鼻炎は遅くとも1歳後半から確実に発症することが証明された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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

3. 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

2. 学会発表

1. Osawa Y, Kojima A, Tokunaga T, Ogi K, Sakashita M, Narita N, Fujieda S: Nasal eosinophils are not only induced by allergic rhinitis but by other factors in under six years old infants. 11th Japan-Taiwan conference on otolaryngology-head and neck surgery. Kobe 2011.12.8-9
2. 大澤陽子、小嶋章弘、徳永貴弘、藤枝重治: 乳幼児鼻腔細菌叢が吸入抗原感作と鼻汁好酸球誘導に及ぼす影響. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京 2011.11.10-12
3. Osawa Y, Kojima A, Tokunaga T, Fujieda S: The influence of bacterial flora in nasal cavities of children under six years old on inhalation antigen sensitization

and nasal eosinophils accumulation. 30th International Symposium of Infection and Allergy of the Nose. 東京 2011.9.20-23

4. 大澤陽子、小嶋章弘、扇 和弘、坂下雅文、成田憲¹⁾、藤枝重治: 乳幼児の鼻汁中好酸球陽性となる状態(疾患)に関する調査-吸入抗原陽性率と比較して- 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉 2011. 5. 14-15

H. 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