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

アトピー性皮膚炎の患者指導指針の作成に関する研究

研究分担者　金子　栄　島根大学皮膚科　講師

研究要旨

アトピー性皮膚炎は慢性・反復性経過をとる疾患であるために、継続した治療が必要となりそのためには患者の生活に配慮した指導が重要である。しかし、患者指導はEvidence-Based Medicine （EBM）にはそぐわない、Narrative based medicine （NBM）に属し、個々人で異なるため、画一的な基準作成は難しい。今回、医師と患者に同じような指導、診療に関するアンケート調査を行い、それぞれの視点から重要であろうと考えられる項目を抽出し、検討を行った。現在も患者へのアンケート調査は継続中のため、中間評価であるが、アトピー性皮膚炎患者指導は患者と医師とでおおむね同じ指導（疾患に対する正しい知識を教えてもらうことや治療方針の説明）を重要と考えていた。アンケートの自由記述からは、ステロイド外用に対する依存について、医師間や患者間でも意見が分かれていることがうかがわれ、その解決のためには、長期外用のデータをさらに示す必要性があると思われた。

A．研究目的

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る。診察においては、正確な診断のみならず、患者の生活に配慮した継続的な治療と指導が重要である。しかし、患者指導はガイドラインやEBMにはそぐわない、NBMに属するものであり、万人に共通とはいえない。しかしながら、まったく個々人のものとして放置しておくこともったいない。医療経済の改善のためにも的確な指導が求められる。そこで指導内容についての意見を求め、指導指針の作成の資料とした。

B．研究方法・結果

医師ならびに患者それぞれにアトピー性皮膚炎の診療上の大事と思われることについて列挙した項目を提示し、それぞれについて指導しているか、指導されているか、良かったかどうかをアンケート調査より集計する。

同様なアンケート内容について、場合分けを行い、開業医か勤務医か、皮膚科専門医かアレルギー専門医か非専門医か、患者背景（性別、年齢、罹患歴、かかわった医師の人数、受診している病院の形態）により指導内容に違いがあるかどうかを検討する。

（倫理面への配慮）
匿名のアンケート調査であるため、個人を特定不能であり、倫理的に問題ない。またアンケート調査内容については、島根大学医学部倫理委員会にて平成23年4月26日（通知番号第799号）に承認されている。

C．研究結果

医師の対象は日本皮膚科学会西部支部の会員として、我々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を行った。有効回答者779名から得られた結果は「ステロイド外用剤の塗り方の指導」が84.1%の同意が得られ最も多く、ついで「副腎皮質ステロイド薬に対する漠然とした不安を解消する」が、80.7%であった。専門医、非専門医の比較では治療戦略をコツとして示す割合が専門医に有意に高かった。また、開業医と勤務医との比較では、開業医が的確な診断治療と急性期の症状をとること、食事指導に重きをおいており、勤務医が入浴の指導や治療のキーパーソンの教育、保湿薬の指導などの項目に重きをおいていた。外来でのアトピー性皮膚炎の治療のコツに関して、開業医と勤務医、専門医と非専門医において重きをおく項目が異なることが判明した。

患者を対象は現在島根県、広島県の皮膚科に通院中の患者受診時にアンケートの協力をお願いし、調査を行っている。現在集計できた249名の解析より最も指導を受けたものは「病気について正しい知識を教えてもらった」であり、61%の人がよかったと答えていた。「治療の見通し（方針、プラン）に対する説明をうけた」も61%の人が良かったと答えていたが、8名（3.2%）の人がよくなったと答えていた。最も良くなかったと答えた人が多かった項目は「「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」にそった治療をおこなってもらった」の18名（7.2%）であった。現在もアンケート調査を継続して集計中である。

D．考察

医師の指導として最も選択率が高かった項目が「ステロイド外用剤の塗り方の指導」であったことは、単にステロイド外用剤を処方していれば、患者が塗ってくれるというわけではなく、患者に対する説明と指導が必要であることを示していると考えられる。患者に対するアンケートでは「病気について正しい知識を教えてもらった」が良かったと答えた人が多いのは、アトピー性皮膚炎の疾患概念が一様でなく、アレルギー的側面を強調していた時代とバリア機能障害を強調している時期との変遷の影響もあるかもしれない。「治療の見通し（方針、プラン）に対する説明をうけた」は患者に対してもよく、またアレルギー専門医も指導のコツとしている点であり、重要であると考える。「「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」にそった治療をおこなってもらった」をよくなかったと答えた18名中、16名は同一の医院に通院しており特定のバイアスがかかっていると思われる。自由意見で患者に「アトピー性皮膚炎を治療した上でこれは失敗したと思われたこと」を記述していただいたが、上記の16名の医院では、「ステロイドを使用したこと」を失敗したこととあげていた。しかし、別の医院では「ステロイドをやめる治療をして悪化し、働くことができなくなったこと」を失敗としてあげている患者もいた。

E．結論

診断治療に対するEBMはRandom controlled trialが求められる一方で、アトピー性皮膚炎の生活指導において厳格な二重盲験法で十分な症例を集めた科学的なエビデンスは未だ十分ではない。エビデンスに基づいた医療は理想的であるが、患者の遺伝的・ライフスタイルの多様性、そして医療を供給する体制の多様性に、すべて応えられるエビデンスは実現困難である。このEBMの限界をふまえ、それを補完する医療の概念としてConsensus-Based Medicine（CBM）が考えられている。コンセンサスの意味はとても広く、医者同士の合意だけでなく、患者に対するinformed consent（説明と同意）をも包含している。EBM時代前の極めて当たり前の医療の姿に戻るようであるが、情報技術を用いたこれからのCBMは今まで個々のばらばらに専門医の脳や心に秘匿されていた貴重な判断や経験を、このようなアンケート調査やインターネットを含めた様々な情報技術で集約し、公開していくことにより普遍性をもつことが期待される。この研究がこれからのCBM時代の礎となり、アトピー性皮膚炎診療に携わる人と患者の一助になれば幸いである。

F．研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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 ストレスマネージメント アレルギー・免疫　2011；18：1489-94
3. 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巻　in press

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得
なし

2．実用新案登録
なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

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

研究協力者　荻野 敏　大阪大学大学院医学系研究科保健学　教授

研究要旨

小児アレルギー性鼻炎患者が5～10年後にどのようになっているかを調査する目的で、大学生、開業医に通院中の15～30歳のアレルギー性鼻炎患者を対象にアレルギー疾患既往歴を主としたアンケート調査を行った。

大学生233名において、アレルギー性鼻炎39.5%、喘息5.6%、アトピー性皮膚炎14.2%の罹患率であった。そして、発症年齢は、アレルギー性鼻炎の既往を有しているが現在は症状を持っていない学生と、現在も罹患している学生の間には大きな違いが見られなかった。喘息、アトピー性皮膚炎でも同様であった。発症はアトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎の順であり、いわゆる従来から報告されているallergic marchに一致していた。発症年齢は開業医に通院中の15～30歳のアレルギー性鼻炎患者でも学生とほぼ同じ11歳代であり、小学生高学年がアレルギー性鼻炎の最も発症しやすい年齢層であると考えられた。

大学生群で興味ある成績として、幼少時期に発症したアレルギー性鼻炎の90%以上が大学生になっても症状を有しており、一度罹患するとかなりの長期にわたり症状を有することが確認でき、また、喘息を現在も有している学生の方が、アレルギー性鼻炎を高率に合併していた。one airway, one diseaseの概念から上気道と下気道の関係について観察することの重要性が示された。

A．研究目的

花粉症を含めたアレルギー性鼻炎の有症率は25%を超えるともいわれている。その罹患は特に15～40歳の社会において最も活動性の高い年齢層に多いといわれている。すなわちこれらの患者の増加は社会経済的にも日本社会に与える影響は決して少なくないと考えられる。また、花粉症、アレルギー性鼻炎は一度罹患すると治癒することは少ないとされ、生涯、症状を有している場合もかなりの頻度で認められる。

そのようなことから今回、小児期にアレルギー性鼻炎に罹患した患者がそれから5～15年後においてどのようになっているかを調べることを目的に、大学生および開業医に通院中の青年期のアレルギー性鼻炎、花粉症患者に対してアレルギー疾患の既往、現病歴に焦点をあてたアンケート調査を行った。

B．研究方法

分担者が担当している大阪大学1回生に対しての講義時間に、講義の一環として、講義中に性別、年齢、アレルギー疾患（喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎）の有無、その既往の有無、それらの発症時期と消失時期、家族歴、SF-8によるQOL、日常生活の支障度からなる調査票を配布し、回収解析を行なった（H23年7月）。

同時に、実際の患者群として大阪の耳鼻咽喉科開業医9診療所をH23年6～8月にかけて受診した15～30歳のアレルギー性鼻炎患者に対しても同様の内容からなる調査票を配布した。

調査票は無記名であり調査票のみでは個人同定ができないように考慮してある。なお、いずれの調査に対してもアンケート配布前に同意を得た対象者にのみ配布した。

C．研究結果

1、学生に対する調査

対象となった学生は男性68名、女性165名の233名であり、平均年齢は18.5歳であった。

233名中、現在アレルギー疾患を有する学生は、アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）92名（39.5%）、喘息13名（5.6%）、アトピー性皮膚炎33名(14.2%)であった(表1)。

表1 学生233名のアレルギー疾患有病率（2011）

	人数	有病率
アレルギー性鼻炎	92	39.5%
喘息	13	5.6%
アトピー性皮膚炎	33	14.2%

アレルギー疾患の既往を有するが現在は症状を有していない学生はそれぞれ6名、6名、12名であり、表2においてはこれら6群の発症年齢を示している。全体としては既往を有するが現在は罹患していない学生の方がいずれの疾患でも発症年齢はわずかに若かったが、大きな違いは見られなかった。また、アレルギー性鼻炎においては罹患した学生（98名）のうち症状がなくなっているのは6名であり、90%以上の学生においては一度発症すると10年近く経過しても多くは治癒が望めない成績のように思われた。

喘息の既往歴のあるあるいは現在も有する19名の検討では、現在も有している学生の方が、有意にアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎とも合併している頻度が高かった（表3）。

表2 学生233名の既往、現病歴ごとのアレルギー疾患発症年齢(2011)

	既往(+)現在(-)		現在(+)	
	発症年齢(有症期間)	n	発症年齢	n
アレルギー性鼻炎	10.6歳(4.7)	6	11.8歳	92
喘息	8.4歳(2.3)	6	9.3歳	13
アトピー性皮膚炎	5.1歳(5.9)	12	6.5歳	33

表3 喘息の既往、現病歴のある学生

	喘息	アレルギー性鼻炎	アトピー性皮膚炎	発症年齢
現在(+)	13	10(76.9%)	2(15.4%)	9.2歳
現在(-)	6	2(33.3%)	0	8.4歳
計	19	12	2	

2、青年期の患者を対象者とした調査

期間中に受診し、調査を行えた患者は95名であった。表4は、その95名のアレルギー性鼻炎の発症年齢、喘息、アトピー性皮膚炎それぞれの既往、現病としての合併率、発症年齢を示している。アレルギー性鼻炎においては発症年齢は11.4歳と学生の年齢とほぼ同じであった。喘息、アトピー性皮膚炎においてはやや低年齢であったが大きな違いは見られなかった。また、男女別で発症年齢を比較した頃、ところ、いずれの疾患、既往歴（+）、現病歴（−）群、現病歴（+）群いずれにおいても、男性の方が女性よりも発祥が早い傾向がみられた。

表4 アレルギー性鼻炎患者(95名)の発症年齢

		既往(+)現在(-) 発症年齢(有症期間)	現在(+) 発症年齢
アレルギー性鼻炎	男		8.3歳
	女		13.6歳
	計		11.4歳
喘息	男	3.1歳(6.6)	4.0歳
	女	6.5歳(6.9)	11.8歳
	計	5.9歳(6.4)	7.1歳
アトピー性皮膚炎	男	1.1歳(1.4)	3.5歳
	女	9.8歳(5.8)	5.0歳
	計	6.4歳(5.5)	4.4歳

D．考察

花粉症を含めたアレルギー性鼻炎の有病率は30%を超えるとも言われ、特に社会経済的に大きな影響を有している20〜40歳にかけてはより高率とされている。またアレルギー性鼻炎は一度罹患すると一生にわたり症状を有することも少なくないとされている。

そのようなことから今回、学生および開業医に通院中の15〜30歳のアレルギー性鼻炎を対象に、発症年齢、他のアレルギー疾患の合併率などの検討を行い、小児期にアレルギー性鼻炎に罹患した場合5〜10年後にはどのようになっているか、治癒、軽快しやすい患者に発症年齢や性別に何らかの特徴があるかなどの比較検討を行った。

それによると、大学生の約40%という極めて多くがアレルギー性鼻炎に罹患しているという成績が得られた。また喘息は5.6%、アトピー性皮膚炎は14.2%と、アレルギー疾患の中ではアレルギー性鼻炎が最も広く大学生に見られる結果であった。その発症年齢を調査すると、アレルギー性鼻炎の既往を有してはいるが現在は症状を持っていない学生と、現在も罹患している学生の間には大きな違いが見られなかった。同様の結果は喘息、アトピー性皮膚炎でもみられた。発症はアトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎の順であり、いわゆる従来から報告されているallergic marchに一致していた。

発症年齢は開業医に通院中の15〜30歳のアレルギー性鼻炎患者でも学生とほぼ同じ11歳代であり、小学生高学年がアレルギー性鼻炎を最も発症しやすい年齢層であると思われた。

また、患者群ではアレルギー性鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎いずれも男児が女児に比べ発症年齢が早い傾向がみられた。このことは、実際の臨床の印象と一致し、発症と性差に何らかの関連が疑われこれからの研究に興味がもたれる。

大学生群で興味ある成績としてアレルギー性鼻炎では、幼少時期に発症した90%以上が大学生になっても症状を有しており、一度罹患するとかなりの長期にわたり症状を有することが確認でき、また、喘息を現在も有している学生の方が、アレルギー性鼻炎を合併している率が有意に高率であり、

one airway, one diseaseとしての上気道と下気道の関連について観察することが重要であることが確認できたといえよう。

今回の検討では症例数も少なく、偏った患者層とも言え、また関連因子との関係も十分に検討されていないどの問題点は少なくないが、アレルギー性鼻炎の発症が小学生高学年にピークが認められ、一度罹患すると治癒しにくく、上気道と下気道の関連が発症、悪化などに何らかの影響を与えている可能性が得られたなどそれなりの意義がある結論が得られたと思う。発症年齢が将来の症状消失に関係するという成績は今回は得られず、更なる検討が必要と思われた。

E. 結論

1. 小児アレルギー性鼻炎患者が5～10年後にどのようになっているかを調査する目的で、大学生および開業医に通院中の15～30歳のアレルギー性鼻炎患者を対象にアレルギー疾患の既往、現病歴に焦点をあてたアンケート調査を行った。
2. 大学生233名において、アレルギー性鼻炎39.5%、喘息5.6%、アトピー性皮膚炎14.2%の罹患率であった。
3. アレルギー性鼻炎においては発症年齢は学生、患者とも11歳代であった。
4. 発症はアトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎の順であり、いわゆる従来から報告されているallergic marchに一致していた。
5. アレルギー性鼻炎では、罹患した90%以上が大学生になっても症状を有していた。
6. 喘息の既往歴のあるあるいは現在も有する19名の検討では、現在も有している学生の方が、有意にアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎とも合併している頻度が高かった。
7. 発症年齢が将来の症状消失に関係するという成績は今回は得られなかった。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2.学会発表

1. 池田七衣、荻野　敏、有本啓恵、入船盛弘、岩田伸子、菊守　寛、竹田真理子、玉城晶子、馬場謙治、野瀬道宏：成人アレルギー性鼻炎患者はどのようなアレルギー疾患を有していたか？　第61回日本アレルギー学会秋季学術大会　東京　2011.11.10-12
2. 荻野　敏：シンポジウム『アレルギー児はどのような大人になっていくのか』「実地医家から見た小児アレルギー性鼻炎の実態（耳鼻科の立場から）」第48回小児アレルギー学会　福岡　2011.10.28-30

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

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

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

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：
アレルギー疾患は小児から成人まで多臓器に症状が生じることから、診療科は多岐に渡る。このことから１診療科ではアレルギー疾患の自然経過を追う事が困難であり、思春期の患者の治療と経過や疾患相互の難治化への関わりがブラックボックスになっている。近年、小児期患者の軽快後の再燃や難治化、思春期から成人でのアレルギー疾患の新規の発症が問題となっており、小児ー思春期アレルギー症状と診療・受診の実態調査がこの解決に貢献すると期待される。またアレルギー疾患の総合的なマネジメントにおいて、限られた医療資源をより効率的に活用するための医療経済学的な見地からの解析も重要な検討課題と考える。本研究はアレルギー診療に関わる医師が診療科を越え、横断的にアレルギー患者の治療経過と生活習慣・悪化因子の詳細な解析を行い、科学的な根拠に基づく生活指導と治療方針を示すこと、および班研究結果による介入試験による医療経済の改善効果や学習、労働効率の改善効果を具体的な金額や実数として国民に開示していくことを目的とする。

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
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総合研究科皮膚科学
分野　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
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　講師
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と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]：

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年度も同様の検討を行った。本年度の調査では特に生活習慣および悪化因子調査内容を拡充させた。同アンケート調査を多施設で施行している。新入生健診の際アトピー性皮膚炎を現在も発症している学生を直接診察し、重症度をSCORAD、特性不安をSTAI、勉学生産性をWork productivity and activity impairment (WPAI)で評価するとともに、実際に研究分担・協力者によってアトピー性皮膚炎の経過が思春期再燃型か持続型かの問診を行った。

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]：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。

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]：大阪大学附属病院皮膚科およびその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/勉学能率に与える影響をWork productivity and activity impairment (WPAI) アンケート，Epworth sleepness score (ESS)調査票によって検討する。

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]

（片山一朗、室田浩之、瀧原圭子）

大阪大学平成２３年度新入生 3,414名に加え、平成２４年度新入生3,204名を対象としたマークシート式アンケートによる後ろ向き調査を行った。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）の有診断率は平成２３年度で各々16.5%, 35.7%,9.9%、7%、平成２４年度（本年度）で16.9%,36.1%,11.4%,0.4%で、年度間の大きな差はみられなかった。本年度も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ーの時期、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、特に食物は寛解の有無に有意な影響を与えていた。

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]：

（片山一朗、室田浩之）

昨年度、思春期増悪型アトピー性皮膚　炎の再燃に関わると考えられた悪化因　子の多重ロジスティック解析から汗が　増悪のリスクファクターであることが　明らかになった。Pearsonカイ二乗検定　では思春期再燃型で有意に汗のかきかたの少ないことが明らかになった。このことからこれまで「汗をかかない指導」を受けてきた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。

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］

（片山一朗、室田浩之、河原和夫）

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データを集積している。

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］

（片山一朗、室田浩之、瀧原圭子）

① 金子等は昨年に引き続き平成23年9月から平成24年4月まで調査を行い、435名より回答を得た。患者に行ったアンケートのクロス集計で有意差p≦0.001の項目は「本人以外で治療を実際する人への指導をうけた」であり27歳以下で指導を受けた割合が高い結果であった。また今回の患者で指導を受けたとの割合の多い項目に、治療の見通しに対する説明」.「正しい知識を教えてもらった」など皮膚科の指導の重要な点が多くみられた。

② 横関は光コヒーレンストモグラフィー（Optical coherence tomography：OCT）を用いてアトピー生皮膚炎の汗の意義につき解析を行った。湿疹病変の表皮内水疱部に汗管との関連が示唆される所見や、免疫染色にてdermcidineが水疱内およびspongiosis部で陽性であり、汗が漏れ出ている像が得られた。発汗動態の観察では、水疱内を貫く汗管での発汗が認められたが、汗管内で汗の停滞しているものもみられた。

③ 田中は喘息及びアトピー性皮膚炎の動物モデルでの酵素処理イソケルシトリンの有効性を検証したところ、フラボノイド摂取により、症状を軽減させる可能性を示唆する結果が得られたことより、最終年度はアトピー性皮膚炎での臨床試験に繋げていく予定である。

④ 宇理須はFLG遺伝子のSNP（rs1933064）と乳幼児期における食物アレルゲン感作に有意の関連を認め、食物感作に及ぼすFLGの関与を示唆するものと思われた。今後本遺伝子変異とアレルギー疾患発症との関わりを検討していく予定である。

⑤ 藤枝は公立丹南病院耳鼻咽喉科を受診した502名（男278名、女224名）、0歳から6歳（平均2.38±1.95）を対象とした検討で、藤枝は抗原特異的IgE陽性率は2歳になるとダニでは20%を超え6歳では38%であった。ネコ・スギでは2歳で8%程度、6歳で10～20%であった。細菌培養の陽性率は、各年代80%程度であり、培養陰性群でIgE-RAST値陽性率が高かった。

⑥ 河原は治療に要する医療費と薬剤生産の経済波及効果の両者を比較するとアトピー性皮膚炎による社会的損失は、1人あたり60,343円に減額されることを明らかにした。

D．考察

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］

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。

2.［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］ これまで我々はアレルギー性皮膚疾患が労働生産性に与える影響を検証し、実際にアレルギー性皮膚疾患罹患者の

労働生産性が有意に障害されていることを報告してきた。全般労働障害率はアトピー性皮膚炎で特に大きく、本研究でこのような障害が副次的に与える影響を明らかにしていきたい。全般勉学障害率に関しては分担研究者の各診療科とデータの拡充を行うことで皮膚科だけでは達成しえなかった結果が得られるのではないかと期待している。

3.［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 食生活と睡眠様式においてAD群特有の傾向が認められ、今後の生活指導につながることが期待される。

② 臨床現場におけるアトピー性皮膚炎指導は医師の指導内容と患者の求める指導内容に隔たりがあり、患者側の視点に立った指導内容の立案も要検討仮題と考えられた。このためNPO法人ささえあい医療人権センターCOMLにも意見を伺いながら患者指導箋の立案を検討していく予定である。

③ スキンケアの頻度や様式が皮膚炎発症とその進展に大きな影響を与える可能性が示唆された。適切なスキンケア方法の検討にマウスを用いていきたい。

④ 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。これらの結果は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。現在同様の後ろ向きの検討を皮膚科、耳鼻科、小児科、内科にて各施設の倫理委員会承認がおりた施設から順次開始しており、平成２5年度にはさらに詳細なデータの蓄積が見込まれる。

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。さらに現代人のライフスタイルのダイナミックな変化を念頭に、アレルギー疾患の経過を調査できるものと考えられた。さらにデータと症例を拡充し新しい患者指導の立案に役立てたい。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic der matitis in the Japanese population. Nat Genet. 2012; 44(11): 1222-6.
2. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al.: A critical role of IL-3 3 in experimental allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130(1):184-94. e11
3. 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.
4. Osawa Y, Suzuki D, Ito Y, et al. : Prevale nce of Inhaled Antigen Sensitization and Nasal Eosinophils in Japanese Children Under Two Years Old. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012; 76(2) : 189-93
5. Imaoka K, Kaneko S, Harada Y, Ota M, Furumura M, Morita E.: Neutrophilic dermatosis of the palms. **J Dermatol.** 2012; 39(11): 949-51.
6. 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

7. ○Schmitt J, Spuls P, Boers M,et al (35名中22番目). Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema esearch: results of the HOME II meeting. **Allergy**. 2012; 67(9): 1111-7.
8. Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato 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.
9. ○Ontsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi 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.
10. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I (11人中11番目) : Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. **Am J Pathol**. 2012; 80(1):165-76.
11. ○Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, Murota H, Katayama I, Miyoshi E.:Upregulation of N-acetylglucosaminyl transferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. **Exp Dermatol**. 2012; 21(7): 515-9.
12. 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.
13. ○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.
14. ○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
15. Kondo Y, Umegaki N, Terao M, Murota H, Kimura T, Katayama I: A case of generalized acanthosis nigricans with positivelupus erythematosus-related autoantibodies and antimicrosomal antibody: autoimmune acanthosis

nigricans? **Case Rep Dermatol.** 2012; 4(1): 85-91.

16. 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
17. 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. Joint Bone Spine. 2012;79: 85-7.
18. 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): 21-32
19. Kijima A, Murota H, K. Yamauchi-Takihara, (10人中9番目) : Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. **Allergol Int** 2012 (in press)
20. Yamamoto R, Nagasawa Y, Yamauchi-Takihara K (12人中8番目) : Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. **Am J of Kidney Dis.** 2012; 59: 343-55
21. Higuchi K, Nakaoka Y, Yamauchi-Takihara K (14人中11番目) : Endothelial Gab1 deletion accelerates Angiotensin II-dependent vascular inflammation and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. **Circ J**2012: 76:2031-40,
22. Sanada S, Nishida M, Ishii K, Moriyama T, Komuro I, Yamauchi-Takihara K : Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparent healthy men. **Circ J** 2012 doi: 10.1253/circj.CJ-11-1506
23. Yoshida A, Mizote I, K. Yamauchi-Takihara (7人中6番目): Effect of vasodilators in patient with pulmonary hypertension associated with hemolytic anemia. **J Cardiol Cases** 2012; **6**:e75-e7
24. 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.
25. 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(9): 2108-15.
26. Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. **Acta Derm Venereol.** (in press)
27. Okiyama N, Sugihara T, Yokozeki H, (7人中5番目) T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. **Arthritis Rheum.** 2012; 64(11): 3741-9.
28. ○Sekine R, Satoh T, Yokozeki H. (5人中5番目)Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroidon pruritogen-induced scratching behavior.**Exp Dermatol.** 2012; 21(3): 201-4.
29. Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. I

19. Tanaka T. IL-6 in rheumatic diseases. 28th IRACON 2012. Nov.29-Dec.2, Ahmedabad, India.
20. Tanaka T, Kumanogoh A, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat immune-mediated diseases. 2012日本免疫学学会・学術集会　2012, 12 大阪
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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、筬島克裕、近藤智彦、板垣康治,低アレルゲン化した鮭エキスを用いた魚アレルギーの経口免疫療法を行った一例.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.
25. 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

E. 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

2. 分担研究報告書

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）

研究要旨：
アレルギー疾患は小児から成人まで多臓器に症状が生じることから、診療科は多岐に渡る。アレルギー疾患の自然経過を追う際に、思春期までの患者は症状増悪した場合に限り受診する傾向が強いため、小児から思春期、成人にいたる患者の治療と経過や疾患相互の難治化への関わりがブラックボックスとなっている。また、これらアレルギー疾患のマネージメントにおいて限られた医療資源をより効率的に活用するための医療経済学的な見地からの解析も重要な検討課題である。本研究はアレルギー診療に関わる医師が診療科を越え、横断的にアレルギー患者の治療経過と生活習慣・悪化因子の詳細な解析を行い、科学的な根拠に基づく生活指導と治療方針を示すことを目的とする。

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。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。

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］　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 年度も同様の検討を行った。本年度の調査では特に生活習慣および悪化因子調査内容を拡充させた。同アンケート調査を多施設で施行している。新入生健診の際、アトピー性皮膚炎を現在も発症している学生を直接診察し、重症度を SCORAD、特性不安を STAI、勉学生産性を Work productivity and activity impairment (WPAI) で評価するとともに、実際に研究分担・協力者によってアトピー性皮膚炎の経過が思春期再燃型か持続型かの問診を行った。

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］：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。

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］　大阪大学附属病院皮膚科およびその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／勉学能率に与える影響を Work productivity and activity impairment (WPAI) アンケート，Epworth sleepness score (ESS)調査票によって検討する。

C. 研究結果

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２３年度新入生3,414名に加え、平成２４年度を新入生3,204名を対象としたマークシート式アンケートによる後ろ向き調査を行った。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）の有診断率は平成２３年度で各々16.5%, 35.7%, 9.9%、7%、平成２４年度（本年度）で16.9%, 36.1%、11.4%、10.4%で、年度間の大きな差はみられなかった（図１）。本年度も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（図２）。その他、各疾患のアウトグローの時期、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（図３）。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、特に食物は寛解の有無に有意な影響を与えていた。

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、思春期増悪型アトピー性皮膚炎の再燃に関わると考えられた悪化因子の多重ロジスティック解析から汗が増悪のリスクファクターであることが明らかになった。Pearson カイ二乗検定では思春期再燃型で有意に汗のかきかたの少ないことが明らかになった（図４）。このことからこれまで「汗をかかない指導」を受けてきた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。

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現在大阪大学とその関連施設で検討を開始しデータを集積している。

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。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。これらの結果は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。

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。

Personal history	n (%)	Male (%)	Female (%)
Total	3204	2203 (68.8)	1001 (31.2)
AD	540 (16.9)	380 (70.4))	160 (29.6)
with remission	280 (51.9)	201 (37.2)	80 (14.8)
without remission	260 (48.1)	333 (33.3)	80 (14.8)
BA	364 (11.4)	277 (76.1)	87 (23.9)
with remission	303 (83.2)	231 (63.5)	72 (19.8)
without remission	61 (16.8)	46 (12.6)	15 (4.1)
AR	1158 (36.1)	859 (74.2)	299 (25.8)
with remission	150 (13.0)	107 (9.2)	43 (3.7)
without remission	1008 (87.0)	752 (64.9)	256 (22.1)
FA	334 (10.4)	224 (67.1)	110 (32.9)
with remission	170 (50.9)	113 (33.8)	57 (17.1)
without remission	164 (49.1)	111 (33.2)	53 (15.9)
FA　of egg, milk, wheat, or soy bean	179 (5.6)	124 (69.3)	55 (30.7)
with remission	135 (75.4)	93 (52.0)	42 (23.5)
without remission	44 (24.6)	31 (17.3)	13 (7.3)
Without any of above disease	1630 (50.9)	1066 (65.4)	564 (34.6)

図１：2012 年度のアレルギー調査協力者の内訳。3,024 名の強力を得た。

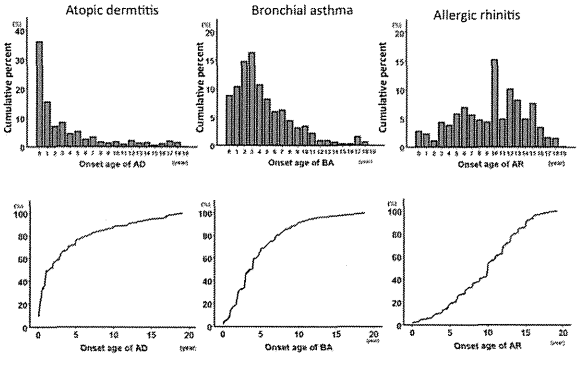
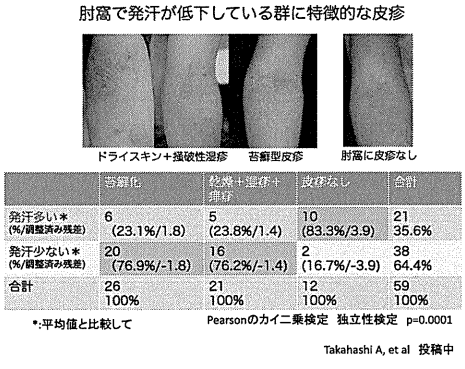


図２：各アレルギー疾患の発症年齢。アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎の順に発症年齢のピークの高年齢化を認める。

	アレルギー疾患寛解有無 (カイ二乗検定結果) p 値		
	AD	BA	AR
春	<0.001	0.677	<0.001
夏	<0.001	0.307	0.474
秋	0.628	0.266	0.249
冬	<0.001	0.005	0.862
季節変り目	<0.001	0.175	0.294
ストレス	<0.001	<0.001	0.351
睡眠	<0.001	0.030	0.039
ほこり	0.001	0.012	0.113
花粉	<0.001	0.124	<0.001
食べ物	0.009	0.178	0.916
温度	<0.001	0.338	0.224
運動	<0.001	<0.001	0.604
汗	<0.001	0.525	0.585
タバコの煙	0.376	0.232	0.358
ペット	0.002	0.138	0.472
日焼け	0.001	−	0.585
乾燥	<0.001	0.464	0.216
薬剤	<0.019	0.424	0.616

図３：本年度調査におけるアレルギー疾患悪化因子と　寛解有無　クロス表結果まとめ

図４：皮疹と定量的軸索反射性発汗能の関係。皮



疹のない症例では発汗は正常にみられるが、皮疹のある場合は発汗が低下していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: 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.

2: Schmitt J, Spuls P, Boers M,et al (３５名中27番目). Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. **Allergy**. 2012 Sep;67(9):1111-7.

3: 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.

4: 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.

5: 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 Jul;21(7):515-9.

6: 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 antimicrosomal antibody: autoimmune acanthosis nigricans? **Case　Rep Dermatol**. 2012 Jan;4(1):85-91.