7: 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. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. **Exp Dermatol**. 2012 May;21(5):331-6.

8: Arase N, Igawa K, Senda S, Terao M, Murota H, Katayama I. Morphea on the breast after a needle biopsy. **Ann Dermatol.** 2011 Dec;23(Suppl 3):S408-10.

9: 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 Jan-Feb;22(1):140-2.

10: 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 Mar;25(2):219-30.

11: 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.** 2012Jan;180(1):165-76.

（日本語論文）

1. 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)

2. 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.

3. 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.

2. 学会発表

１）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

２）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

３）Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38th Japanese Siciety of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12

４）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

５）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

６）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

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

異汗性湿疹の病態解析
病理組織学的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

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：
異汗性湿疹は、これまで表皮内汗管との関連性は否定的な湿疹反応であるとされてきているが、最近本疾患と汗腺との関連について再度注目されてきている。異汗性湿疹の水疱と汗管との関連について病理組織学的および3次元的解析が可能な光コヒーレンストモグラフィー（Optical coherence tomography : OCT）を用いて再検討する。

A. 研究目的

異汗性湿疹と汗管との関連を再検討するため、病変部水疱と汗管との関連につき再検討する。本研究では、11例の異汗性湿疹症例において病変と汗腺との関連を病理組織学的に検討し、加えて、角層内、表皮内の汗管の構造や発汗状態の静的・動的変化を把握可能な光コヒーレンストモグラフィー（Optical coherence tomography : OCT）を用いて異汗性湿疹の水疱と汗管との関連について検討する。

B. 研究方法

対象症例：掌蹠に臨床および病理組織学的に水疱性病変を認める患者 12名（男性 7名、女性5名、年齢：24歳から85歳　中央値49歳）で、このうちアトピー性皮膚炎患者は5名である。

上記患者の掌蹠の病変部生検組織を用いて病理組織学的に以下を検討する。

1）HE 染色にて水疱部や表皮内の海綿状態の部位と汗管との関連性の有無。

2）免疫染色：抗 GCDFP-15 抗体、抗 Dermcidin 抗体にて水疱部や海綿状態部位に陽性所見が得られるか。

3）OCT をもちいて掌蹠の病変部を3次元的に解析する。水疱の局在部位や水疱と汗管との関連性について検索する。また、水疱内に汗管構造を認める水疱数と全体の水疱数との割合についても観察する。

上記3項目につき、アトピー性皮膚炎合併の有無で差があるかどうかについて検討する。

（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）水疱と汗管との関連は HE 染色で確認できたものはアトピー性皮膚炎の合併がないでは 7 例中 4 例、アトピー性皮膚炎合併症例では 5 例中 1 例であった。

2）水疱部を抗 Dermcidin 抗体を用いた免疫染色において陽性所見がえられた症例はアトピー性皮膚炎の非合併例では 7 例中 5 例、アトピー性皮膚炎合併症例では 5 例すべて陰性であった。ただし、陽性の症例であってもすべての水疱が陽性にはならず、一部の水疱にとどまった。

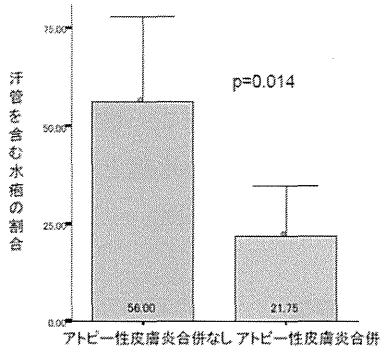
3）OCT の 3D 構築での水疱部横断面での水疱局在部位での確認では、水疱が大型なため皮丘をまたいでおり、皮丘上の水疱か判定が不明であった例もあったが、アトピー性皮膚炎の非合併症例では皮丘に水疱が配列している症例が OCT を施行した 6 例中 5 例であった。一方アトピー性皮膚炎合併症例では皮溝にまたがる水疱が混在しているものが多くみられ、皮丘と混在している症例が 5 例中 3 例でみられた（表 1）。

4）水疱部の観察では、すべての症例で水疱内に汗管構造が認められた。しかし、水疱内に汗管構造を認める水疱数と全体の水疱数との割合には差があり、アトピー性皮膚炎の非合併症例では５６％の水疱内に汗管構造を認めたが、アトピー性皮膚炎合併症例では 22％の水疱でしか認められなかった（P=0.014）（図 1）。ただし、３つ以上の皮丘をまたぐような大型の水疱は除外している。

表 1

	AD	汗管との関連（汗管と関連ある水疱／全水疱）	免疫染色（Dermcidin）（陽性の水疱／全水疱）	OCT	
				水疱局在部位 皮丘上	水疱内汗管構造（汗管を認めた水疱/全水疱）
1	−	一部あり(2/4)	一部陽性(2/5)	+（大型の水疱）	+(6/8) 75%
2	−	−	一部陽性(1/8)	+	+(30/42) 71%
3	−	一部あり(1/4)	一部陽性(1/3)	+（大型の水疱）	+(6/9) 66%
4	−	−	陽性	混在	+(3/11) 27%
5	−	一部あり(1/3)	一部陽性(1/3)	未施行	未施行
6	−	一部あり(1/8)	一部陽性(2/8)	+	+(9/14) 64%
7	−	−	陽性	+	+(1/3) 33%
8	+	−	陰性	混在	+（1/3）33%
9	+	−	陰性	不明（大型の水疱）	+(2/2) 100%
10	+	一部あり(2/5)	陰性	+	+(2/10) 20%
11	+	−	陰性	混在	+(1/7) 14%
12	+	−	陰性	混在	+(3/15) 20%

図 1



D.考察

水疱と汗管との関連は HE 染色で確認できたものはアトピー性皮膚炎の非合併症例では 7 例中 4 例、合併症例では 5 例中 1 例で汗管と関連が示せない湿疹反応が多かった。水疱部の抗 Dermcidin 抗体を用いた免疫染色においても陽性所見がえられた症例はアトピー性皮膚炎合併のない症例では 7 例中 5 例、合併症例では 5 例中 1 例のみであった。また、陽性の症例もすべての水疱が陽性にはならず、一部にとどまった。OCT の水疱部の解析では、ほとんどの症例で水疱内に汗管構造が認められた。しかし、汗管を含む水疱の割合には差があり、アトピー

性皮膚炎患者では低い傾向がみられた。以上の結果からアトピー性皮膚炎の経過中にできる水疱は、アトピー性皮膚炎の非合併患者と比較し、臨床像では水疱周囲以外にも手掌足底全体に紅斑を多数伴っており、また OCT 画像では皮丘のみでなく皮溝部をまたぐものの混在しているものが多く認め汗管との関連性が少ないと考えられた。

E.結論

アトピー性皮膚炎の合併していない症例の水疱は汗管の断裂による汗の漏出が病態形成に関与している可能性が示唆される。アトピー性皮膚炎患者の経過中にみられる掌蹠の水疱では、汗管とは関連のない湿疹反応としての水疱で、アトピー性皮膚炎の合併のない症例の掌蹠の小水疱とは病態が違う可能性があると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka:T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. H.Arthritis Rheum. 2012 Nov;64(11):3741-9. .
2. ○Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H:Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis..ActaDermVenereol. 2012 Apr 16.
3. ○Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. :Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior.ExpDermatol. 2012 Mar;21(3):201-4.
4. Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H :Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis.ActaDermVenereol. 2012 Jul; 92(4):367-71.
5. ○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
6. ○Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H : FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils., Am J Pathol, 17 : 775-82, 2011
7. Okiyama N, Kitajima T, Ito Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. Addition of the collagen binding domain of fibronectin potentiates the biochemical availability of hepatocyte growth factor for cutaneous wound healing., J Dermatol, 61 : 215-7, 2011
8. ○Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeki H : Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilicpustular folliculitis (Ofuji's disease)., ActaDermVenereol, 91 : 371-372,

2011

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. AMPkinase-related kinase NUAK2 affects tumor growth, migration, and clinical outcomeof human melanoma., ProcNatlAcadSci U S A, 108：6597-602, 2011
10. ○Hosoya K, 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, 66：124-131, 2011
11. Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H：Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation., MolImmunol, 49：304-10, 2011
12. Yamagishi H, Mochizuki Y, Hamakubo T, Obata K, Ugajin T, Sato S, Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H：Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-indepnendent manner., BiochemBiophys Res Commun, 415：709-13, 2011
13. ○Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H, Nakamura M, Satoh T：Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2., Am J Pathol, 179：302-314, 2011

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

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

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 ヵ月から 14 ヵ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、食物アレルゲン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

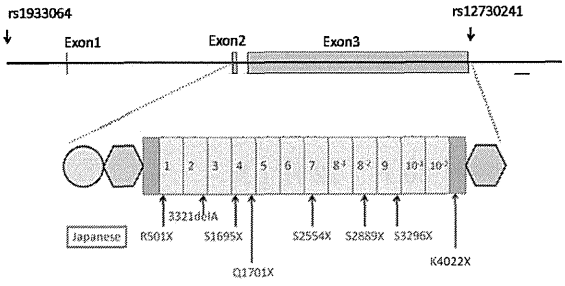
本研究は当該研究期間の倫理委員会の承認を得て行った。対象の保護者からは、文書による説明と同意を得た。

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 ヵ月から 14 ヵ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 ヵ月まで，1 ヵ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 ヵ月（平均 12 ヵ月)、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と感作食物アレルゲン数
3）rs1933064

感作食物アレルゲン数	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
								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
								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ゲンへの感作の広がり（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ゲン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 ;60(9):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、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.
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

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

食生活のアレルギー疾患の発症・進展に及ぼす影響
-フラボノイドの抗アレルギー効果及び医療経済的効果

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、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法となるのか、また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、他のアレルギー疾患への補完代替医療となる可能性を探るために、喘息とアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて、その有効性を検討した。酵素処理イソケルシトリンの摂取は、喘息やアトピー性皮膚炎の症状軽減させる可能性がある。

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、抗酸化作用や、肥満細胞や好塩基球における化学伝達物質の遊離を抑制するフラボノイドに注目し、フラボノイドの新たな抗アレルギー作用（肥満細胞や好塩基球球からの IL-4、IL-13 産生、CD40 リガンドの発現抑制）、その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）等を明らかにしてきた。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。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、他のアレルギー疾患における効果を探るために、喘息とアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて、その有効性を検討した。

B. 研究方法

喘息として OVA 感作モデルを、アトピー性皮膚炎として、ダニ抗原投与 NC/Nga モデルを用い、プラセボを対照として、酵素処理イソケルシトリンを経口投与し、それぞれ、気道過敏性、耳介部の皮膚肥厚度、症状スコアにて有効性を評価した。

C. 研究結果

喘息モデルにおいては、フラボノイド用量依存的に気道過敏性が抑制される傾向が観察されたが、統計学的な有意差は認められなかった。一方、アトピー性皮膚炎モデルにおいては、フラボノイドの投与により、症状スコアにおいては有意な軽減は認められなかったが、観察週により、耳介部の皮膚肥厚度の低下が観察された。

D. 考察

スギ花粉症にて有効性が確認された酵素処

理イソケルシトリンの、喘息やアトピー性皮膚炎に対する臨床試験を進める前に、それぞれのマウスモデルでの有効性を検討したところ、フラボノイドの投与により、症状を軽減させる可能性を示唆する結果が得られた。最近、様々なアレルギー疾患動物モデルにおいて、種々のフラボノイドの予防及び治療効果も示されており、本結果を踏まえて、ヒトでの試験に繋げていきたい。

E. 結論

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。

F. 研究発表

論文発表

1. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T. Interleukin-6: pathogenesis and treatment of autoimmune inflammatory diseases. Inflammation & Regeneration. In press

2. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. Int J Biol Sci. 2012; 8: 1277-36.

3. 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. Nova Science Publishers. Inc. In press

4. 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. Nova Science Publishers. Inc. In press

5. Tanaka T, Ogata A, Shima Y, Narazaki M, Kumanogoh A, Kishimoto T. Therapeutic implications of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for various immune-mediated diseases: an update review. Curr Rheumatol Rev. In press

6. Ogata A, Kumanogoh A, Tanaka T. Pathological role of interleukin-6 in psoriatic arthritis. Arthritis. 2012; Article ID713618.

7. Yokota S, Tanaka T, Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Therap Adv Musculoskel Dis. 2012 August 28. [Epub ahead of print]

8. Arnaud L, Devilliers H, Tanaka T, (30 人中 26 番目). The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. Autoimmunity Rev. July 5. [Epub ahead of print]

9. Tanaka T. Efficacy of flavonoids for patients with Japanese cedar pollinosis. In: Current Insights in Pollen Allergens (edited by Jose C. Jimenez-Lopez). InTech Open Access Publisher, Croatia. Chapter 6, pp.103-22, 2012.

10. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52: 199-219.

11. 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. 2012; 79: 85-7.

11. Kitaba S, Murota H, Tanaka T (11 人中 8 番目). Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. Am J Pathol. 2012;180: 165-76.

12. Tanaka T, Kishimoto T. Immunotherapeutic implication of IL-6 blockade. Immunotherapy. 2012; 4: 87-105.

13. Ogata A, Tanaka T. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. Int J Rheumatol.

2012; 2012: 946048.

14. Katada Y, Tanaka T. Raynaud's phenomenon affecting the tongue. N Engl J Med. 2012; 366:e12.

15. Ogata A, Hirano T, Hishitani Y, Tanaka T. Safety and efficacy of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2012; 5: 27-42.

16. Hirano T, Ohguro N, Tanaka T (11人中11番目). A case of Bechet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. Mod Rheumatol. 2012; 22: 298-302.

学会発表

1. 菱谷好洋、平野亨、中井慶、大黒伸行、萩原圭祐、緒方篤、嶋良仁、楢崎雅司、田中敏郎、熊ノ郷淳　Behcet 病に対する infliximab の中長期投与経験　第 109 回日本内科学会講演会　2012、4 京都

2. 菱谷好洋、平野亨、嶋良仁、萩原圭祐、楢崎雅司、緒方篤、蛯名耕介、史賢林、們座康夫、冨田哲也、田中敏郎、熊ノ郷淳　大阪大学における生物学的製剤の使用経験　第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会　2012, 4 東京

3. 嶋良仁、菱谷好洋、平野亨、楢崎雅司、緒方篤、田中敏郎、熊ノ郷淳　３年間のトシリズマブ投与を行った強皮症患者の病状　第56回日本リウマチ学会総会・学術集会　2012, 4 東京

4. 萩原圭祐、有光潤介、岸田友紀、中西美保、中林晃彦、森島淳仁、吉田祐志、菱谷好洋、平野亨、嶋良仁、楢崎雅司、緒方篤、田中敏郎、吉川秀樹、熊ノ郷淳　Bio-plex cytokine array による肺高血圧症患者におけるサイトカインの病態意義の解析　第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会　2012, 4 東京

5. 萩原圭祐、有光潤介、岸田友紀、中西美保、中林晃彦、森島淳仁、吉田祐志、菱谷好洋、平野亨、嶋良仁、楢崎雅司、緒方篤、田中敏郎、吉川秀樹、熊ノ郷淳　リウマチ膠原病患者での EPA/AA についての検討-関節リウマチ患者では、血中アラキドン酸濃度と CRP は逆相関する。第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会　2012, 4 東京

6. 田中敏郎　教育講演　アレルギー疾患に対する補完代替医療のエビデンス　第 24 回日本アレルギー学会春期臨床大会　2012, 5 大阪

7. Tanaka T. IL-6 in rheumatic diseases. 28th IRACON 2012. Nov.29-Dec.2, Ahmedabad, India.

8. 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

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。我々は、日本皮膚科学会西部支部の医師と島根県・広島県のアトピー性皮膚炎患者にそれぞれ指導についてアンケート調査を行いクロス集計で解析した。最も指導している/受けている項目では「ステロイド外用薬の塗り方の指導」、「保湿外用薬の塗り方の指導」であり、医者と患者の両者に差はみられなかった。しかし患者では「病気について正しい知識を教えてもらった」について、指導を受けたと答えた割合が医師より多く、印象に残っていることが伺えた。逆に医師が指導していると考えている「不適切な治療を避けるよう説明」、「ステロイドに対する不安を解消する説明」は患者には指導をうけたとの割合が少なく、よりよい指導を行う必要があるのかもしれない。また、患者のアンケートの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患者は、すでに様々な指導を受けていると答えており、より望む指導を聞き出す必要がある異なった患者群であると考えられた。

A．研究目的

アトピー性皮膚炎の患者指導はガイドラインやEBMにはそぐわない、Narrative based medicineに属するものであり、万人に共通とはいえない。さらに、指導をしたことに対する受け入れは患者個人により様々であり、そのトリガーをひくことが指導においてなにより大切である。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、何を重視しているか、医者と患者との違いは何かを検討し、指導指針の作成の資料とした。

B．研究方法

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ポイント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クロス集計にて検討する。

さらに同様な項目については医師と患者それぞれについてクロス集計し、医師が指導したことを患者は指導を受けたと考えているかの異同も併せて検討した。

（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）にて承認されている。

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1950名で、平成22年2月に行った。有効回答者779名であった。

患者の対象は島根県、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た。調査を平成23年9月から平成24年4月まで行った。435名の解析より最も指導を受けた項目は「病気について正しい知識を教えてもらった」であり、60%の人がよかったと答えていた。患者に行ったアンケートの年齢は平均値27.29歳、中央値28歳のため27歳以下と、28歳以上のグループでわけ、クロス集計を行った。24の項目中、5項目に有意差があり、そのなかで、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「はい」＝受けた割合が高い(43%vs11%)結果であった。同様に病歴は20年以下と21年以上でわけ、3項目に有意差があり、とくに「本人以外で治療を実際する人への指導をうけた」が20年以下で「はい」の割合が高かった(35%vs13%)、男女では4項目に有意差があり、「合併症（例：カポジ水痘様発疹症など）の早期診断と治療」が女性で「はい」の割合が高い(73%vs87%)、現在の受診の形態では、診療所と総合病院（大学、一般）とに分け検討し、5項目に有意差があり、「ぬり薬の量を決めて、確認された」が診療所で「はい」の割合が高い(81%vs65%)との結果であった。今までに治療を受けた医師数(～4人、5人～)で分けたが、5人以上で4項目の指導を受けたとする患者の割合が高かったが、有意差p≦0.001の項目はなかった。ガイドラインを知っている患者は全体の25%と少なかったが、知っていると答えた患者は有意に24項目中12項目の指導を受けたと答えており、異なった一群をしめしていると思われた。

医師と患者とのクロス集計は患者側で指導を受けたとの答えの比率が多い項目7項目であり、とくに「治療の見通しに対する説明」（医師66.5%vs患者82.0%）「正しい知識を教えてもらった」（77.9%vs85.2%）「塗り薬の量を決めて確認」（36.2%vs75.3%）など指導の要となる点が医師を上回っていた。逆に医者側で指導を行ったとの答えの比率が多い項目は7項目あり、とくに「不適切な治療を避けるよう説明」（医師63.7%vs患者15.8%）「合併症の早期診断と治療」（55.3%vs24.8%）「ステロイドに対する不安を解消する説明」（80.7%vs65.6%）などの項目が顕著な差を認めていた。

D．考察

今回の検討からは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を重要と考えていた。患者にとっても、医師にとってもその点をふまえ例えば「ステロイド外用薬の塗り方の指導」にしても一歩踏み込んだ指導をすることが重要と思われる。また、アトピー性皮膚炎のガイドラインを知っているという患者さんは、すでに様々な指導を受けられており、その状況をふまえた指導が必要と考えられた。そのような患者群があることを理解したうえで、患者の治療へのトリガーをひく説明がひつようなのかもしれない。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。このことは、このアンケートをお願いした医院が皮膚科専門医でさらにはアレルギー専門医が診察する医院が多く含まれているためからかもしれない。その中でも、ステロイドに対する不安や、不適

切治療についての指導は医者がしていると答える割合より明らかに患者が受けたと答える割合が少なく、いまだステロイドに対する過剰なおそれをもつ患者もいることから、繰り返し行っても良い指導であると考えられた。

E．結論

診断治療に対してすべてをEBMで作成することはその物量に限界があり現実的ではない。そのため補完する医療の概念としてConsensus-Based Medicine（CBM）提唱され実行が望まれている。その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。患者が治療を実践するにあたり、効果的な指導のあり方を、このようなアンケート調査などで集約し、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。

G．研究発表

1．論文発表

1. Imaoka K, Kaneko S, Harada Y, Ota M, Furumura M, Morita E. Neutrophilic dermatosis of the palms. **J Dermatol.** 2012;39(11): 949-51.
2. 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
3. ○金子栄、三原祐子、高塚純子、高垣謙二：膿瘍天蓋除去により治療した頭部慢性膿皮症　皮膚科の臨床　2012:　54巻1081-5
4. ○ 金子栄、新見直正：カンデサルタン(ブロプレス)により誘発された小麦による運動誘発アナフィラキシーの1例 **アレルギーの臨床**　2011；31：814-16
5. ○ 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
6. ○ 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
7. ○ 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　614-18
8. ○ 金子栄、三原祐子、高塚純子、高垣謙二、西村恭子: 島根県立中央病院における2007～2009年の褥瘡対策の現状と褥瘡の予後. **西日本皮膚科**　2011; 73巻　523-26
9. Kaneko S, Hamada T, Kawano Y, Hashimoto T, Morita E.:Missense mutation at the helix termination region in the 2B domain of keratin 14 in a Japanese family with epidermolysis bullosa simplex, generalized, other. **Int J Dermatol.** 2011 50:436-8
10. Murata S, Kaneko S, Kusatake K, Furumura M, Sakieda K, Harada Y, Maruyama R, Morita E.:Angiosarcoma of the forearm arising in an arteriovenous fistula in a renal transplant recipient. **Eur J Dermatol.** 2011 ;21:792-3

2.学会発表

金子　栄、澄川靖之、森田栄伸：アトピー性皮膚炎（AD）患者指導の患者へのアンケート調査結果　日本アレルギー学会第24回春季臨床大会　大阪　2012.5.12-13

金子　栄、森田栄伸：アトピー性皮膚炎（AD）患者指導の患者へのアンケート調査クロス集計結果　日本アレルギー学会第62回秋季学術大会　大阪　2012.11.29-12.1

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

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

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

研究分担者　藤枝重治　（福井大学耳鼻咽喉科・教授）
研究協力者　大澤陽子　（公立丹南病院耳鼻咽喉科・医長）
伊藤有未　（福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科　大学院生）
徳永貴広　（福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科　大学院生）

研究要旨：
アレルギー性鼻炎における抗原感作と発症において、鼻腔内における細菌の存在も何らかの関与をしている可能性があると思われる。そこで病院を受診した6歳以下の子に対して、保護者の同意のもと、抗原特異的IgE抗体（ダニ・ネコ・スギ）、鼻汁中好酸球検査、鼻腔内の細菌検査、保護者対象のアンケートを行った。その結果、細菌培養の陽性率は、各年代80%程度であり、差は認めなかった。検出菌は、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、モラキセラ属でほぼ80%を占めていた。グラム陰性菌を検出した群では、ネコの対するIgE陽性率が有意に低かった。また細菌検査で菌が陽性であった群は、なかった群に比べて、有意に好酸球浸潤が強い（3＋）群が少なかった。対象者の抗菌薬使用状況と鼻汁中好酸球、抗原特異的IgE陽性率は、本研究では関連を認めることができなかった。以上のことは健康を害しない常在菌を含めた鼻腔内の細菌の存在は、アレルギー性鼻炎の抗原感作、発症に抑制的に働く可能性が認められた。

A．研究目的

1歳6ヶ月児健診受診児(408名)を対象とし、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。その結果、ダニ陽性31名（7.6%）、ネコ陽性12名（3.0%）、スギ陽性5名（1.2%）であり、何れかが陽性であったのは44名（10.7%）であった。一方、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。すなわちこの年齢におけるアレルギー性鼻炎の罹患率は8名（2%）であった。この数字は、想よりも高値であるとともに、1割の子が吸入抗原特異的IgE陽性であることから、アレルギー性鼻炎の罹患率は、今後さらに高くなる可能性がある。また同時に行った病院を受診し同様の調査に参加した乳幼児186名(平均月齢10.9ヵ月）の結果でも、ほぼ同様の数字を示した。

そこで今回は、乳幼児の鼻内細菌環境を調べることで、アレルギー性鼻炎になりにくい細菌環境を同定したり、それに準じて早期介入したりして、アレルギー疾患の医療経済の改善効果を得られないかということを目的に検討した。

内容として前回と同様に抗原特異的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行うとともに、今回は鼻腔内の細菌検査を追加した。

B．研究方法

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。

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。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する大澤医師が全てを診察した。鼻汁中好酸球検査は、前鼻鏡下にディスポ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。200倍視野で1個でも好酸球を認めれば1＋と判定した。10～19を2＋、20個以上を3＋とした。吸入抗原特定は、対象児の手指から微量採血し、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。細菌培養は、通常の細菌培養用の綿棒とスピッツを用いて検体を採取し、公立丹南病院検査部細菌検査室で行った。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。公立丹南病院倫理委員会にて本研究施行に関して承認を受けた。また試料や診療記録は、分析する前に住所、氏名、生年月日などの個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付け、どこの誰の試料かがわからないようにした上で厳重に保管し、研究に使用した。

C．研究結果

対象者の原因疾患は、鼻副鼻腔炎、外・中耳炎、咽頭・喉頭炎、外傷、耳垢除去、検査など多種を含んでいた。その中で鼻副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎で受診した子は、どの年齢層も最も多く、60－75%を占めていた。抗原特異的IgE陽性率は、ダニに対するものが最も多く、3歳未満では20.5%、5歳未満で35.9%であり、6歳では38%であった。

鼻汁中好酸球の検出率は、それよりも高く、1歳で20%を超え、5歳で50%、6歳で64.5%陽性であった。最も多いのが、1＋であり、1歳から5歳で20～40%の幼児で検出された。検出される好中球との1視野あたりでの数の割合で10%を超えるのは3歳以降で10%の症例を認め、6歳でも20%の症例にとどまった。アレルギー性鼻炎、気管支喘息をもつ子でもは、有意にアレルギー疾患のない子に比べ、鼻汁中の好酸球陽性者が多かった。

鼻腔内細菌の検出頻度は年齢に関係なく、約80%の症例に細菌が検出された。検出菌は、肺炎球菌、モラクセラ属、インフルエンザ桿菌の順に多く、以下コリネバクテリウ属、ブドウ球菌が続いた。細菌の検出の有無で、3種の抗原特異的IgE陽性を調べると3種類とも細菌の検出なし群で陽性率が高かったが、有意差はつかなかった。ネコに対するIgE陽性率は、細菌検出なし群に比較してグラム陰性菌あり群（モラクセラ属、インフルエンザ桿菌など）で有意に低かった。一方で細菌検出の有無で好酸球検出の頻度（1＋～3＋）は、関連を認めなかった。しかし細菌を検出した群では、検出なし群に比べ好酸球3＋の頻度は有意に少なかった。

対象者の抗菌薬使用状況と鼻汁中好酸球、抗原特異的IgE陽性率は、本研究では関連を認めることができなかった。

D．考察

本研究において6歳以下の乳幼児における鼻腔細菌の存在は、ネコを代表とした吸入抗原の感作に抑制的に働く可能性がある。また鼻汁中への強い好酸球誘導を抑制する可能性が認められた。

6歳以下において副鼻腔炎や中耳炎の代表起炎菌は、肺炎球菌、モラクセラ属、インフルエンザ桿菌であるが、今回の対象者も副鼻腔炎患者が多かったこともあり、この3種の検出が多かった。これらの菌は常在菌としても存在し、乳幼児の生体状況によって、病因となるとも言われている。すなわち病気を発症している時には、悪さをしているが、健康である時には、過度の好酸球浸潤を抑制し、鼻腔粘膜からの抗原感作も抑制しているのかも知れない。ただその機序に関しては、全く不明である。

しかし考え方によっては、全く無害の数種の常在菌で上手く鼻腔粘膜にてバランスがとれたならば、抗原感作を予防できるのかもしれない。

2歳以下における抗原特異的IgE陽性率や鼻汁中好酸球陽性率などは、前回の検討と同様な結果であり、患者層が異なるにも関わらず、再現性が認められた。

衛生仮説においては、常在菌を含め鼻腔内の細菌の存在は、吸入抗原の感作に抑制的に働き、鼻汁中への好酸球遊走を抑制するはずであるが、実際の結果では、そこまで有意な結果を得ることができなかった。しかし傾向は認められ、更なる症

例を増やせば、有意差が出るのではないかと思われた。今回の研究では、病気であろうがなかろうが全く選択をせずに解析を行った。これには、1回や 2 回の感染症でアレルギー抗原感作がおこるのではないという基本姿勢で行った。症例を増やす場合には、この点も検討する必要があると思われた。

E. 結論

健康を害しない常在菌を含めた鼻腔内の細菌の存在は、アレルギー性鼻炎の抗原感作、発症に抑制的に働く可能性が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 76 : 189-193, 2012

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 Oct 7;44(11):1222-6.

Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2012 Mar 27. 130(1):184-94.e11

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. Epub 2012 Jan 13.

大澤陽子、小嶋章弘、徳永貴弘、藤枝重治. 乳幼児における吸入抗原感作および鼻汁中の好酸球誘導と鼻腔細菌巣との関係（衛生仮説は本当？）耳鼻免疫アレルギー 30（2）：81, 2012.

2. 学会発表

大澤陽子、小嶋章弘、徳永貴弘、藤枝重治. 乳幼児における吸入抗原感作および鼻汁中の好酸球誘導と鼻腔細菌巣との関係（衛生仮説は本当？）第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2012.2.

大澤陽子、藤枝重治. 小児の上気道・下気道炎症：アレルギー性炎症としての病態. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2012.5.

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

3. その他

なし

平成24年度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）

研究分担報告書

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。

本研究では、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。

世間では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関心が寄せられているが、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ものである。

その結果、わが国の年間外来患者数は推計で 893,075 人、診療総額は 77,662,651,619 円、薬剤処方費は 15,395,884,522 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、13,270 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関心が寄せられているが、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。

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。本研究では特にアトピー性皮膚炎の治療や通院による医療費を算定することにより、社会の経済的負担を明らかにしていく。同時に治療に用いられる薬剤を生産することや医療機関でアトピー性皮膚炎の患者の治療を行うことによる収益は雇用創出など他産業分野にも波及する。

本研究は概して医療費について負の社会的コストが強調されがちである実情を鑑み、医療以外の他部門の経済波及効果も視野に入れて医療費を取り巻く全体像を明確にすることを目指したものである。

B．方法

（株）日本医療情報センター（JMDC；Japan Medical Data Center Co.,Ltd.）が提供してい

る2010年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。

C．結果

(1)母集団の性・年齢階級分布および平成22年国勢調査の性・年齢階級分布

図１に分析に用いた「母集団の性・年齢階級分布」を示している。ただし、健康保険組合の被保険者・被扶養者データを用いるため、高齢者人口が少なくなるなど、使用したデータの限界がある。

(2)2010 年にアトピー性皮膚炎で外来を受診した被保険者および被扶養者の性・年齢階級分布

表１と図２に「アトピー性皮膚炎で外来を受診した被保険者および被扶養者の性・年齢階級分布」を示している。

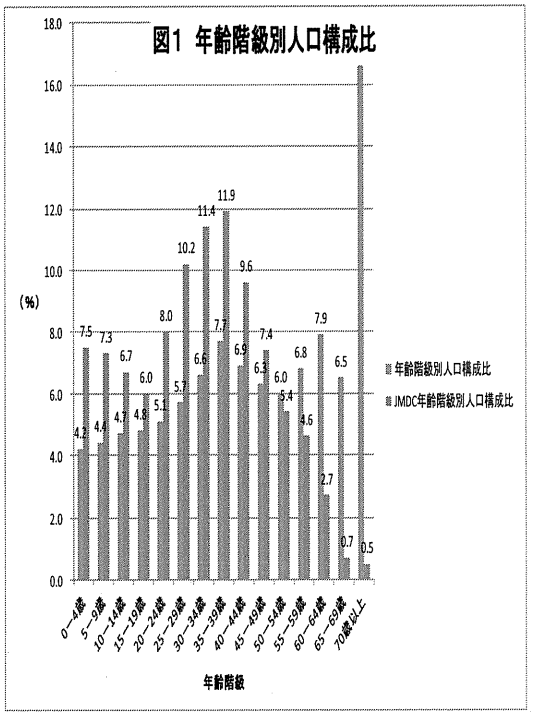


表１　患者の性・年齢階級別分布

年齢階級	JMDC男性患者数	JMDC女性患者数
0－4歳	419	374
5－9歳	1243	1074
10－14歳	636	644
15－19歳	376	433
20－24歳	270	269
25－29歳	278	157
30－34歳	373	244
35－39歳	335	348
40－44歳	238	251
45－49歳	141	182
50－54歳	79	96
55－59歳	70	71
60－64歳	37	34
65－69歳	7	6
70歳以上	2	6

(3)性・年齢階級別の診療費、全国推計外来患者数、推計外来医療費および推計薬剤処方費等

表２に全国の外来患者数、医療費および推計薬剤処方費を示している。