

# 「医薬品の基礎研究および臨床研究における、花粉被曝の影響を考慮した試験・評価方法の構築への提言」

粟屋 昭

皮膚科学疫学研究所

## Proposal for construction of test and evaluation method in basic research and clinical study of medicines considering the effect of pollen exposure

Akira AWAYA

Dermatology & Epidemiology Research Institute

(Received November 20, 2019; Accepted November 21, 2019)

From prior results in cell level studies and animal tests, to predict the presence and degree of drug interaction of new drug candidates will be works can be done by AI, in the stage of clinical trials. Kawasaki disease(KD) is an acute systemic vasculitis presenting as an infantile febrile disease. The author obtained epidemiologically the observation that environmental factors of both pollen exposure and influenza epidemics influenced on the seasonal variation of annual onset pattern of KD and the effect of intravenous  $\gamma$ -globulin(IVIG) preparation on KD. Based on the findings, new test and evaluation method invented by experts are demanded in basic study including drug interaction research and clinical study of new medicines. KD could be recognized as a prototype of specific intractable diseases(SIDs) of adults in Japan because KD indicates accompanied various symptom and pathology in infants that are ahead of patient conditions of the SIDs of adults. Compromised host and increased drug sensitivity caused following pollen exposure to patients are discussed in combination with yearly onset variation and pattern of KD and SIDs.

**Key Words:** Pollen exposure, influenza epidemics, Kawasaki disease, specific intractable diseases, pollen diseases.

### 1. 緒言

(1) 1984年に急増が始まる日本における多数の特定疾患の同時多発的発症

昨今ラニチジン製剤の回収と、抗インフルエンザ薬パロキサビルやアルツハイマー病治療薬アデュカヌマブの薬効評価に関する記事や、薬剤依存を避ける食品偽薬販売の記事を目にする。ラニチジンは先発のシメチジンのアナログで作用時間は長く、活性はシメチジンの10倍高かったが、CYP450に対する親和性はシメチジンの1割で、医薬品相互作用はより少ないが、後続のファモチジンやニザチジンがCYP450に親和性を持たず明確な相互作用がないことに比べると優位性は低いとの記述がある<sup>1)</sup>。英国での発売は、1981年とのことであるが、同じ1980年代前半、日本においては、乳幼児の川崎病患

者が1982年とその前後年、大規模に発生した<sup>2-6)</sup>のと同様に、1978-79年に始まり1986年まで続く大量の花粉尘飛散にともなって、多くの指定難病<sup>7)</sup>が同時多発的に1984年に急増が始まったという事実<sup>8)</sup>が、2018年6月からの著者の疫学解析によって明らかにされた。また年間に夏場と11-1月に2相性の発症パターンを示す川崎病が、2月前後のインフルエンザ流行期に、大幅な患者数減少が毎年起こるといった疫学的知見について著者は学会報告を続けてきたが<sup>9)</sup>、2009年1-3月の過去最大のインフル患者発生と秋のブタ新型インフル流行が、川崎病患者発生を抑えたという事実は、「川崎病発症がインフルエンザ流行期に抑制される現象」を明確に裏づけたのであった<sup>9)</sup>。

## (2)患者体内の免疫状態の季節変動が影響を与える薬剤効果の季節変動

このように、花粉飛散とインフル流行は、少なくとも川崎病においては患者発症の年間変動を決めている因子であるが、患者体内の免疫状態の季節変動が、薬剤の効果の季節変動も起こすことになるという著者の以下の指摘<sup>9,10)</sup>は、これまで殆ど知られてこなかった。川崎病による死亡患者数の激減に1990年頃からの $\gamma$ グロブリン (IVIG) 製剤の臨床適用は大きな貢献をしてきた一方、IVIG 製剤治療抵抗性川崎病患者が15-20%存在する臨床状況も明らかにされてきた。そしてIVIG製剤の効果にも、冬場は効果が出易く、夏場には効果が弱くなる実態がようやく報告されてきたのである<sup>11)</sup>。インフルの不顕性感染を受けた川崎病患児は体内に恐らくIFN- $\beta$ を産生するため、IVIG製剤の効果にゲタを履かせたと考えられる<sup>6,10)</sup>。即ち、薬剤効果も、患者の外部要因による体内の免疫状態などの変化で、大いに変動するという事実に対して、創薬研究者は勿論、医療者や薬剤評価を司る審査官や、審議員の先生方も大いに認識を持つべきことであると著者は提言するのである。

## (3)春の大量花粉飛散時期と10月の少量のスギ花粉先駆け飛散時期の花粉避け行動

創薬研究者が、精細な*in vitro*の薬理作用データを積み上げ、動物試験においても実験適齢期の正常動物における薬効やADMEのデータを集めても、病態をもった動物での長期間の薬効試験を行なわないと、様々な環境因子の季節変動を受け続けるヒトの臨床治験で思ったほどの効果を発揮しないことにもなりかねないと思うのである。春の大量花粉飛散時期と、10月を中心とする、猛暑の夏の影響による少量のスギ花粉先駆け飛散時期に、花粉被曝を受け続ける人々の中で花粉症の方々以外に、難病患者は、経年的に難病を発症するのであるが、一般人においても、何らかの花粉被曝の影響は蓄積してゆくのは間違いないことであり、年間3-4か月の花粉避け励行の生活行動・様式(マスク・ゴーグルの着用や空気清浄機設置等)<sup>12)</sup>、スギ林を、獣の食物となる実がなる、保水力がより強い広葉樹林への転換が進むまでは、日本の居住者には求められる。

## (4)花粉被曝室製作と搬入する乳飲み仔から高齢までの実験動物での薬効試験

これからの創薬業界の研究者は、花粉被曝室を作り、アレルギー傾向の乳飲み仔や高齢の齧歯類はじめ、イヌ・ネコ等実験動物を入れ、薬効試験を行ってゆくことになるだろうか。無花粉室も対照実験として、当然必要である。一方、臨床評価に携わる研究者、当事者は、薬剤効果には季節変動があるという前提で、治験患者の季節的

割り振りを行った上での層別試験を、またインフル流行は地域ごとに変わるので、できるだけ同一地域の患者同士と比較試験を行うことが求められよう。著者が日本川崎病学会等で発言していることは、IVIG製剤治療抵抗性川崎病患者における追加IVIG製剤とinfiximabとの比較治験が、季節や地域ごとの試験を行う思想がまだ無かった時代、極めて少数患者同士で行われて(患者背景や内訳は非公表)、許可されたが、厳密な臨床評価を行うのがよろしかろうということである<sup>10)</sup>。

## (5)難病等新薬の薬剤効果の季節性・地域性変動を考慮した臨床治験デザイン

川崎病と同類の血管炎症候群、各種膠原病等自己免疫、神経変性・骨症状等様々な病態を示す難病も、川崎病同様の発症パターンをとり、また乳幼児の川崎病で既に先取りされていた様々な症状パターンをとることが予測される。従って、現在多くの新規有効成分を持つ難病向け新薬の臨床治験が行われてきているが、薬剤効果には、季節性、地域性が存在するだろうことを考慮したデザインが必要で、患者割付け等治験計画を、特に3相試験では立て、試験患者のエントリーに努めないといけないのではなからうか<sup>10)</sup>。

## (6)花粉被曝後薬物感受性亢進や様々な薬剤惹起疾患への期待される当研究会関与

一方、夏場に小児は軽症の手足口病や伝染性紅斑等夏風邪や、やや重症の無菌性髄膜炎(AM)<sup>10,12)</sup>を発症するが、この現象は、「花粉被曝後のTh2傾斜持続による弱毒virus易感染性誘導」と捉えられる。またスチーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome、SJS)や中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis、TEN)や薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome、DIHS)などの薬剤惹起(誘導)疾患といわれてきた疾患の発症やAM<sup>10,12)</sup>の季節性発症の背景に、花粉被曝後の薬物感受性亢進が体内で起こっていることが想定される。専門家による薬物感受性亢進現象のメカニズム解析が待たれる。SJSやTENやDIHSやAMを起こす薬剤は頻度高く服用される多岐にわたる薬物で化学構造的類似性も見られるケースもあるが、多くは発症メカニズムが明らかにされておらず、医薬品相互作用研究者の大いなる関与が期待される。医薬品相互作用の動物実験は、花粉被曝量調節室で行うことが推奨され、薬剤誘導疾患のメカニズム研究については、季節性も考慮してアレルギー体質齧歯類の花粉噴霧環境下での実施が必須と考える。短期間・短時間で結果を判定する*in vitro*実験系で、花粉被曝がどの程度の影響を実験結果に与えるかの検証も1度は実施が必要なのかもしれない。

(7) モニターの薬剤間の医薬品相互作用の変動? データの日常的収集態勢の必要性

感染症や軽症の創傷などの発症から治癒まで比較的短期間の経過をたどる疾患に対して、多くの慢性疾患や成人病等、多年に渡り症状が積み重なる疾患を予防・治療する薬剤の研究開発においては、年中行事的自然現象である、花粉被曝とインフル感染・不顕性感染という外来因子に対する患者の免疫動態を考慮した、実験系を設定することが肝要と考える。またインフルエンザ流行期の川崎病患者発症抑制にインフルワクチン接種の効果もあるかも知れず<sup>9),10),12)</sup>、様々なワクチン投与前後でのモニターの薬剤間の医薬品相互作用の基礎的データを、日常的に収集してゆくような態勢を整えてゆくことも必要であろう。

以下は上記の著者の見解に繋がった、著者の川崎病および多数の特定疾患に関する予防医学的・疫学的研究の流れを記述したい。

2. 「難病も花粉被曝が誘発する花粉病である」

-100万人難病(患者)への伝言-

(1) 1972年に特定疾患の指定が開始された現在330余の難病

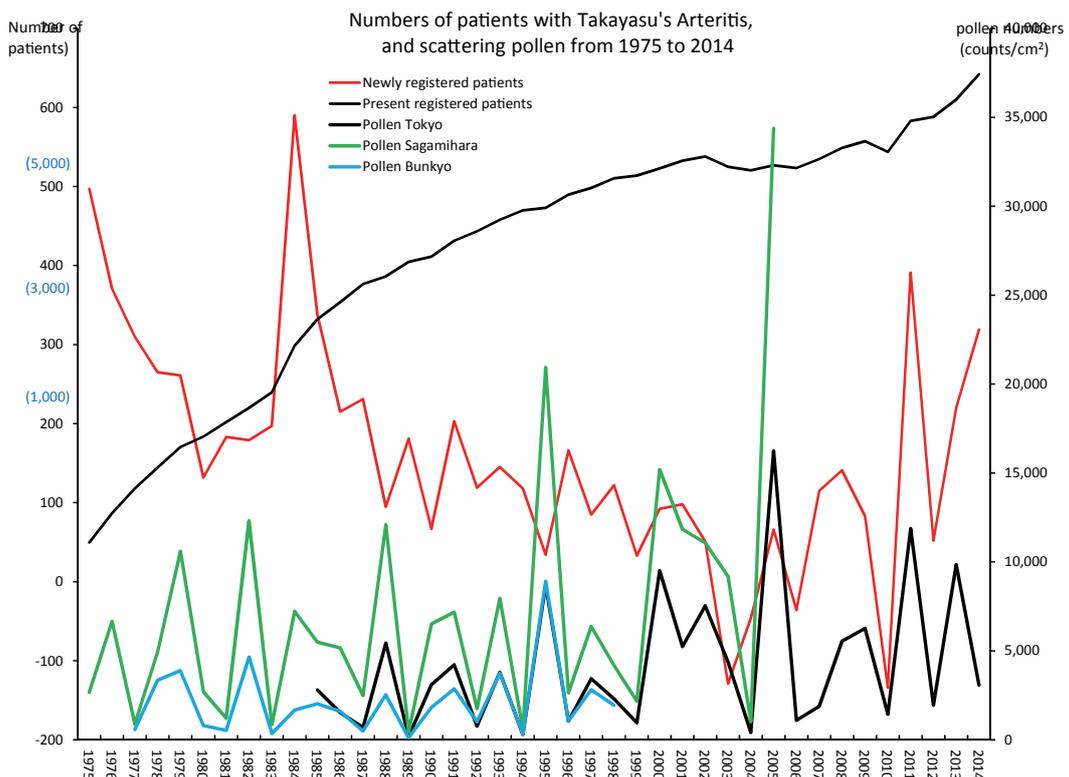
難病に日々悩まれる方々が大勢いらっしゃいます。原

因不明とか遺伝病だとか自己免疫疾患とか特発性疾患だとか長らく、医療者や学会や当局から伝え聞いてこられた難病患者さんに、原因らしきものが見えてきたとお伝えしたい。それは2~4月の大量花粉飛散と10月前後のスギ花粉の先駆け飛散による国民の花粉被曝であり、難病発症の引き金(trigger)となってきたのです。花粉症罹患者は国民の少なくとも30~40%いらっしゃる、著者が2003年より花粉惹起(誘導)疾患(pollen-induced diseases, PID)だろうと報告してきた川崎病の新規発症者は年間17,000人を越え、累積40万人ほどの罹患者がおられ、壮年期に達した後遺症を残された方々への医療にも力が注がれています。現在330余の疾患が難病指定されており、その多くが先天性疾患とのことですが、本稿では1972年に特定疾患として認定が開始された当時から、比較的患者数の多い指定難病の40疾患ほどについての疫学的解析知見を紹介します。

(2) 難病医学研究財団・難病情報センターの患者数情報

川崎病同様に全身性血管炎として類別されている高安病は、原田病などと同じく眼科医師が初めて報告した疾患であり、著名な眼疾患が難病登録されてきたことは何かを暗示するものがあり、目だけでなく鼻腔や皮膚から同時に侵入する外来異物の花粉等が着眼すべき対象と考えられた。著者は卑近な軽症の伝染性紅斑や手足口病等

図1 高安病の患者数推移と花粉飛散数の変動



皮膚疾患や、重症ともなる無菌性髄膜炎が、花粉飛散後の夏場を中心に、川崎病に連動して患者数が増加しており、1982年には最大規模ともなったし、その後も近年まで患者数変動に川崎病との連動性が見られる現象に着目・解析する一方で、高安病の疫学統計知見を探してきた。そして2018年6月、厚生労働省所管の難病医学研究財団の事業活動である難病情報センター事業で運営されているHPに掲載の疾患解説と登録患者数情報に行き着いたのです。

(3) 高安病患者現在登録数を示す既存の棒線グラフ

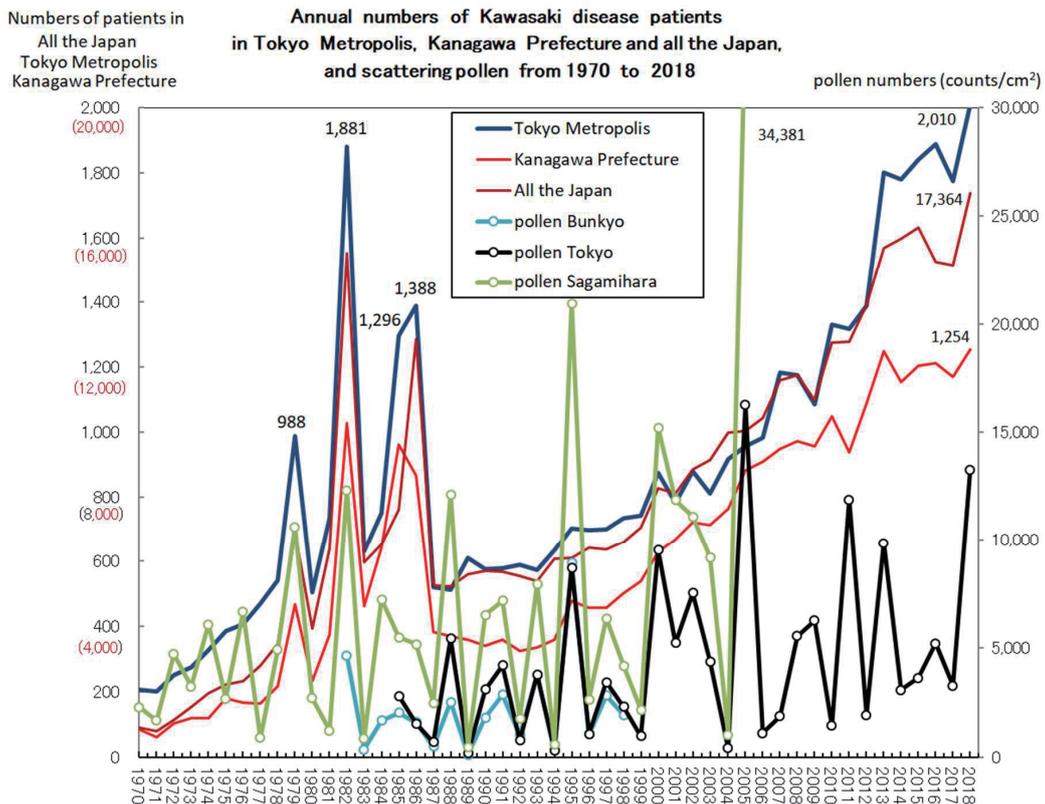
高安病患者さんのお話を伺いし、川崎病疫学研究でもそうであったように、協力的なお話は聞けなかったものの、高安病の登録患者数の動態を何気に示す棒線推移グラフを見ていたある時、1984年度の棒線のjump, leapにむむっと気づいたのが、本疫学研究のこの始まりだったのです。筆者が既報告の川崎病4報告で指摘してきた1979年、1982年、1984-86年の急激な患者数の増加ピーク3つは、1978-79年に始まる日本における大量花粉飛散が1995年までの期間の中で1982年には過去最大の花粉飛散に達し、1984-86年には1992年までの過去4位の相当量の花散が飛散した、これら3回の気象・自然現象と期を一にするものであった事実が筆者の念頭にあったからである。この棒線グラフの84年度の現在

患者数の顕著な増加に着目した筆者は早速、上記HPの特定疾患医療受給者証所持者数が掲載された年次別推移エクセル表に、患者現在登録数だけでなく前年比患者増減数を見るに到り、高安病以外のグラフを見たことのない筆者は、初めて各難病の患者数推移も同時に目にする事になった。するとざっと見た限り、どの疾患においても1984年度の患者増加数は前年の83年度、後年の85年度に比べ断トツの数値であることを認識できたのである。そこでこれら年次患者数をコピーでエクセル縦表を作成し、エクセルグラフに変換するのが急務となった。

(4) 折れ線グラフによる、高安病の前年比患者増減数と現在登録数のグラフ表示の実施

たまたま、近くに來られた若い山下氏に患者増加数だけ折れ線グラフで描図していただくと、1984年度の顕著で際立ったこれまで見たことのないピークが目にとび込んできたのである。そこで論文投稿用に現在登録数と前年比患者増減数の折れ線グラフ2葉を(図1の発症患者数推移の2本の折れ線を別々に表示した)、以前より川崎病(図2)や無菌性髄膜炎等々のグラフ化にご支援いただいていた高齢の岩田氏に依頼することができ、速報論文を執筆投稿したが、高安病が花粉誘導などは認めがたいという保守的お考えにたった評価者のご見解で門前払いを食らったのである。

図2 川崎病の全国調査で示された、全国合計、東京都、神奈川県患者数の推移と花粉飛散数の変動

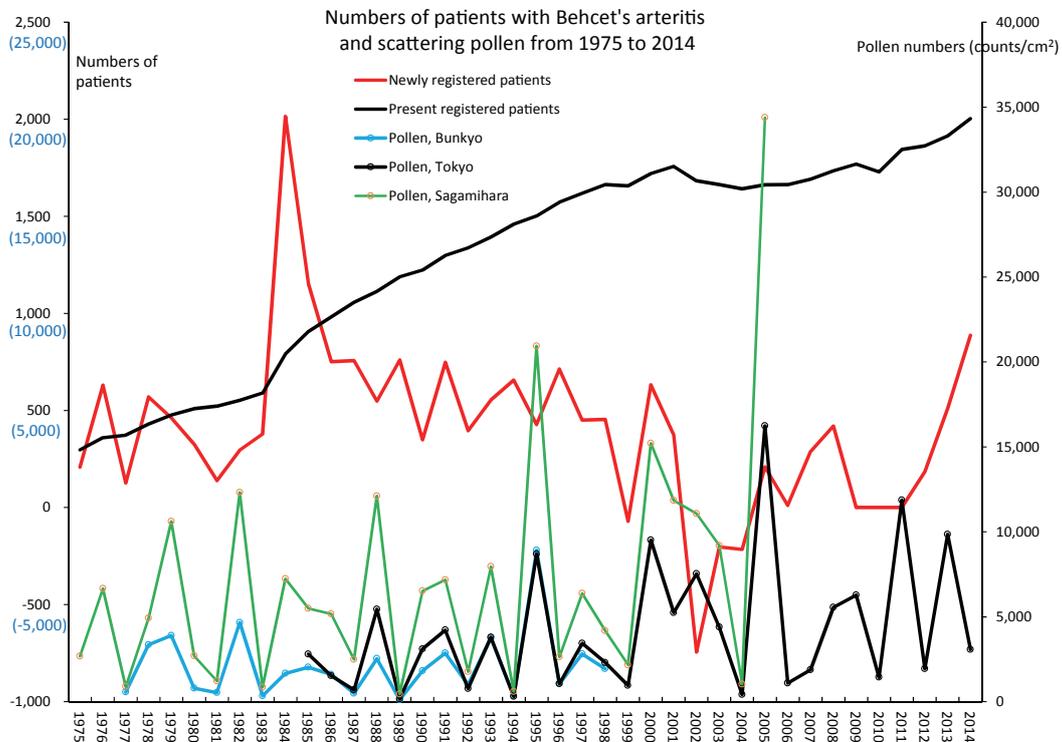


(5)血管炎症候群や膠原病等自己免疫疾患難病群の患者数のマージグラフ化

初稿執筆と平行して、血管炎症候群に分類されるベーチェット病やバージャー病や多発血管炎性肉芽腫症や結節性多発動脈炎の患者数推移の検討に進んだ際に、岩田氏には新たに現在登録数と前年比患者増減数の折れ線と同じグラフ内にマージするデザインのグラフ化に切り替えていただいた。図3に見られるように、ベーチェット病やバージャー病は図1の高安病と近似した増加患者数の年次変動パターンが描出されたのである。後2者の疾

患についても、82～86年度に特徴的な患者数増加が見られた。更に著者は血液疾患の再生不良性貧血や、全身性エリテマトーデス(SLE)や悪性関節リウマチや強皮症やサルコイドーシスや天疱瘡の膠原病・皮膚疾患や、更には同じくいわゆる自己免疫疾患とされてきた、他の膠原病や神経変性疾患など神経・筋疾患、更に潰瘍性大腸炎やクローン病等消化器系疾患や心疾患や骨疾患についても、グラフ化して、計40程の難病について検討を進めた。

図3 ベーチェット病の患者数推移と花粉飛散数の変動



(6)前代未聞の1984年、多数難病の同時多発的発症の事実が発覚

これら多くの難病についても、1978-79年の大量花粉飛散の幕開け後の82年の当時過去最大の花粉飛散と84年の大量飛散に、感受性の高い川崎病予備群乳幼児が反応して大規模な川崎病発症が見られたのと同様に、各種難病予備群患者が、強く花粉に再感作されたと考えられる状況で、軌を一にして82～84年の間に難病を同時多発的に発症するスタンバイ状態にあったと見ることができる。当時特定疾患として認定登録された各難病患者の殆どが84年度に突出した増加数ピークを現したという事実は、その後、医学界の誰も関知・指摘せず、国

民の誰も知らなかった、知らされていないであったという極めて憂慮すべき事態が発生していたのである。川崎病においては、82年の驚愕された患者数増大を中心に3回の大量発症(図2)が大問題とされた情報が、各医学会や各都道府県医師会等から他診療科へ伝播はしていなかったのかといふところである。

(7)花粉病としての11特定疾患の難病論文第1報のようやくの公表

グラフ化を進める途上で高安病を含む15疾患をワンセットにして、これら多数の疾患が共通して、対照の川崎病の82年と同様に、84年度に登録患者の増加数が極大であった圧倒的事実を伝えようと論文を作成し新たに

投稿した。だが今度は記述疾患が多すぎるとか、指摘した事実を真摯に受け止めることなく、背を向け認めようとしないコメントが寄せられまたも門前払いであった。そこで足止めされ空費されてきた時間を挽回して公表を急ぐべく、神経・筋疾患や消化器疾患等を除いた11疾患を先行して論文にまとめ海外誌に投稿し、ようやく掲載された(引用文献8)。

#### (8)花粉被曝・花粉免疫感作による様々な難病病態モデル作製の急務

指定難病のうち5つの血管炎症候群が、前例の川崎病だけでなく、血管の所在する部位や管径によらず、共通して花粉被曝に反応し、またSLE、悪性関節リウマチや重症皮膚疾患もそうであることから、本稿の11疾患はそれぞれ別個の原因物質がtriggerとして作用し各病態を発症すると考えるよりも、ある1つの原因物質に多くの疾患の患者予備群が感作・反応して新規な患者が発症すると考える方が合理的に思われる。その際、経年的な想定花粉被曝量が患者ごとに閾値があって、それを超えると発症に到る、その道程を指標を用い示してゆく必要がある。難病それぞれの疾患発症が花粉のペプチド等同一成分に対してか、あるいは数種類の成分に対して認識・感作された結果であるのかは今後の研究に待つが、まずは、アレルギー素因の有る/無しのげっ歯類等実験動物を、花粉被曝させあるいは免疫感作させて、アレルギー性鼻炎・結膜炎だけでなく様々な病態を難病患者同様に広範に起こしうるのかを、探索することが必須である。アレルギー発症実験で頻用されてきたovalbumin(OVA)免疫実験法は、以前から指摘してきたように、自然現象・疫学知見が教えるスギ等の花粉免疫方法に転換して、様々な病態モデルを作製することになればと考える。

#### (9)花粉避け対策励行による難病発症予防・遅延と重症化・再発の予防

疫学的に花粉被曝が難病の引き金だと明るみになった今日、花粉被曝が目、鼻腔、皮膚を通して免疫細胞だけでなく、生体のいづこの組織細胞に刺激を与え、全身性炎症がくり広げられるのか大きな研究ターゲットが提示される一方、難病治療法の新たな開発は医師・創薬研究者にお任せであるが、難病は遺伝病などと諦めることなく発症予防の可能性を広げる、環境因子被曝抑制を図るべく、花粉症同様に、アレルギー素因のあることが分かった家系の方々を中心に、春秋の花粉飛散時期に花粉避け対策をしっかりとすることで、新規発症を遅らせ、新規発症者を減らし、既罹患者にあっては、再発を遅らせ、再発時症状を緩和することを目指したい。引用文献12(薬事日報2017年9月20日号記事の花粉惹起(誘導)疾患⑨)などで筆者は、川崎病再発率4%、同胞発症率2%を減

らすべく、大学・市中病院の各医局で、川崎病罹患者を2群に分け徹底した花粉避け群と野放し被曝群との間に有意な再発率の減少を指標とする予防的疫学調査の実施を提案してきたが、どこかの施設で試験が進行していると嬉しいのであるが。

#### (10)難病患者末梢血リンパ球の花粉抗原による刺激試験の早期実現

高安病に話を戻せば、患者さんの花粉特異的IgE抗体価は高いのか、成人高安病患者の末梢血リンパ球のCry j1やCry j2等花粉抗原による刺激試験(lymphocyte stimulation test、LST)の今後の実施は、患者数が格段に多い川崎病患者の発症直後の診断に待望されていたLSTに道を開くことになろう。高安病における女性発症割合が極めて高いことは、川崎病における男児発症割合が高いことで発症を免れた女児が長じて高安病を発症したとも考える。高安病の患者数が近年横ばい状態であるのは、川崎病の発症者の95年以降の右肩上がり増加が関係している可能性を筆者は指摘してきた。82年の当時過去最大の花粉大量飛散をtriggerとする難病発症数の経年的増加には95年以降の花粉飛散数の増加傾向が大いにboostしていることは、川崎病の例でも典型的に分かると筆者は考えるが、各難病患者の末梢血リンパ球のLSTがどのような結果を示すか、臨床疫学的研究の進展が待たれる。本稿記述の11疾患に関する花粉被曝との関係を考慮した新たな様々な検討は、それぞれの難病専門医の先生方のこれからのお仕事と考える。

#### (11)新規発症者数と花粉数の年次ズラし統計解析による相関性確認

難病患者の新規発症者数は、難病情報センターからの報告ではその年の登録現在数の前年登録数との人数差である増加数(マイナスも有る)しか公表されておらず、正確な人数が不明で、また川崎病に比較して随分と少なく、図2に示すような川崎病の地域別新規発症者数と花粉飛散数との相関性の如き検討は、なかなか難しい状況にはあるが、例えば、患者数の多い首都圏4都県患者の毎年増加数と東京都、神奈川県等の花粉飛散数とのラフな相関性検討は可能かもしれないと考える。が、これが杞憂であることに、グラフの全国患者数と東京都や相模原の花粉数との相関性が、年次ズラし統計解析で各疾患ごとに見出されてきている。ひるがえって82-84年は日本の医療において特筆されるべき年であったが、当時診療の第一線で様々な疾患を診られていた臨床医の先生方が、当時の異変の記憶を呼び起こされたり、何年何月に患者の発症を診断治療されたかを記録したカルテ等原簿が学術目的で公開されて調査しない限り、精度の高い花粉被曝と難病患者発症との因果関係を疫学的に詰める

ことは難しい。

(12)難病の原因究明を遅らせた前年比患者増減数への関係者の無関心・グラフ化未実施

78-79年と82年と84-86年の花粉被曝とそれに起因すると想定する84-86年度の難病登録患者増加数急増との年次差を説明しうる資料として、HPで公表されている年次別、各都道府県別の各難病患者数は毎年何月何日までの数値を自治体がまとめて厚労省に報告して、どなたがデータを集計してHPに掲載されるかが問題であり、当局の登録患者保存データの患者発症日、都道府県申請日、当局集計日等の開示が求められる。HPに1行記載の、特定疾患医療受給者証所持者数が記載されているとある難病対策提要在、関係部局に所在しているのか不明の可能性があるとこのことは困ったことであります。

難病を診断・治療する医師と難病患者数を厚労省に報告する都道府県担当者とデータを積み上げ、衛生行政報告例を執筆し、給付金予算を算段する当局とが、毎年の患者現在数に関心が向くのは当然ではあり、理解はできるが、新規発症患者数やその変動に関心が希薄で着眼せず、いわんや折れ線グラフで表示を行わなかったことは、難病の原因究明を遅延させた遠因ともなったのであろうか。型通りの伝統的棒線グラフ表示に対して患者動態の変化を活写する折れ線グラフ表示への着目が担当者には求められる。

(13)植物界の生殖関係物質の花粉が動物界のヒトに及ぼす様々な疾患発症の実相

古今、季節の変わり目に、体調がおかしくなると言われる方々が多く、特に春先から、夏にかけて、様々な疾患が起こる理由が、当方古くより、自然現象である植物界の生殖関係物質の花粉が動物界、特に人間に及ぼす現象、即ち、花粉飛散→花粉被曝が原因であろうと認識しておりましたが、それを如実に示す知見を、お国の難病財団が大規模に公開している資料で裏付けられたことをまずは本稿で紹介した。神経・筋系、消化器系(本稿投稿後に論文が公表されたので、引用文献13)として追加)、骨系の難病についても、いずれ知見をお伝えしたい。

## 謝 辞

川崎病をスタートに指定難病40疾患近くの患者数と各所花粉数の精密なmergeグラフの作成とPower Point化そして20年間のズラし相関解析を実施いただいた、岩田浩一氏のご労に深謝致します。特定疾患解析の緒となった、高安病の前年比患者増減数のグラフを初めて作成いただいた山下達也氏に御礼致します。

## 利益相反

著者は本稿執筆内容に関して、営利企業等からのご支援を受けたことはございません。科研費等の援助もございません。

## 引用文献

- 1) ラニチジン: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』
- 2) Awaya A, Sahashi N. The aetiology of Kawasaki disease: Does intense release of pollen induce pollinosis in constitutionally allergic adults, while constitutionally allergic infants develop Kawasaki disease? *Biomed Pharmacotherapy*.58:136-140 2004.
- 3) 粟屋 昭 花粉惹起(誘導)疾患(Pollen-Induced Diseases)のいくつかの存在を実証する研究の着手の急務—「川崎病のtriggerは、花粉であろう」という知見を出発点として—アレルギーの臨床 24(5):378-379, 2004.
- 4) Akira Awaya and Koji Murayama. Positive correlation between Japanese cedar pollen numbers and the development of Kawasaki disease. *The Open Allergy Journal*. 5:1-10, 2012.
- 5) Akira Awaya, Chiaki Nishimura. A combination of cross correlation and trend analyses reveals that Kawasaki disease is a pollen-induced delayed-type hypersensitivity disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 11(3): 2628-2641, 2014.
- 6) Awaya A. Suppressing influence of seasonal influenza epidemic on Kawasaki disease onset. *Jpn.J.-Clin.Immunol.*39:535-544 2016.
- 7) 特定疾患医療受給者証所持者数  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>、  
難病情報センター  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/141>.
- 8) Awaya Akira. Development of many so-called autoimmune diseases including various vasculitis syndromes may be commonly triggered by pollen exposure. *Jacobs Journal of Allergy and Immunology*., 5(1):026,2018.
- 9) 粟屋 昭: 薬事日報 2015年4月24日号. 花粉惹起(誘導)疾患: PID⑦「川崎病発症予防治療の試案」
- 10) 粟屋 昭: 薬事日報 2016年12月7日号. 花粉惹起(誘導)疾患:PID⑧「薬剤効果季節変動の検証を」
- 11) Daisuke Shimizu, Takayuki Hoshina, Masaru Kawamura, Yoshie Tomita, Yasufumi Hidaka, Masumi Kojiro, Jun Muneuchi, Junji Kamizono, Kenichiro

- Yamaguchi, Yoshihisa Fujino, Koichi Kusahara. Seasonality in clinical courses of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2018;0:1-3. doi:10.1136/archdischild-2018-315267([http:// dx. doi. org/ 10. 1136/ archdischild- 2018- 315267](http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-315267)).
- 12) 栗屋 昭: 薬事日報 2017年9月20日号(4-5面).花粉惹起(誘導)疾患:PID®「花粉回避生活で川崎病予防」「再発例・同胞例減少が判定指標」
- 13) Akira Awaya and Yoshiyuki Kuroiwa. A retrospective study on the relationship between annual airborne pollen levels during four decades of 1975-2014 and annual occurrence of ulcerative colitis, Crohn's disease, primary biliary cirrhosis, fulminant hepatitis, severe acute pancreatitis, interstitial pneumonia, amyloidosis, based on the national registry database of specific intractable diseases in Japan. *Arch Epid Pub Health*, 1:1-12, 2019.