

# 前向き観察研究計画書

漢方自動問診システムに搭載するための  
皮膚搔痒感に関連する評価票の  
応答性の調査を目的とした前向き観察研究

研究責任者：三村 將，慶應義塾大学医学部漢方医学センター，教授  
新宿区信濃町 35 仮設 D 棟 2 階，TEL03-5366-3824，FAX03-5366-3825

Ver No, 1.2 版 (2019 年 4 月 8 日作成)

Ver No, 1.1 版 (2019 年 2 月 18 日作成)

## 目次

1. 研究組織 .....	2
2. 経緯及び意義 .....	2
3. 研究の目的 .....	3
4. 研究対象者の選定 .....	3
5. 研究の科学的合理性の根拠 .....	3
6. 研究の方法 .....	4
7. 研究機関の長への報告内容及び方法 .....	7
8. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 .....	7
9. 有害事象の評価と報告 .....	8
10. 統計解析 .....	8
11. 研究実施期間 .....	9
12. 研究全体の中止基準 .....	10
13. 研究の終了 .....	10
14. 予期される利益と不利益 .....	10
15. インフォームド・コンセントを受ける手続き .....	10
16. 健康被害発生時の対処方法 .....	10
17. 倫理的配慮 .....	11
18. 個人情報の保護方法 .....	11
19. 試料・情報の新たな研究での利用および他研究機関への提供の可能性について ...	12
20. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順 .....	12
21. 研究資金および利益相反 .....	12
22. 記録等の管理および保管 .....	12
23. 研究成果の発表方法および結果や研究計画の開示 .....	13
24. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼 .....	13
25. 参考資料・文献リスト .....	13
別紙1 .....	16

## 1. 研究組織

三村 將	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	教授	研究責任者
吉野 鉄大	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	特任講師	実務責任者, データ収集, 解析
堀場 裕子	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	助教	データ収集
濱口 卓也	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	助教	データ収集
渡辺 賢治	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	教授	データ収集
小池 宙	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	非常勤講師	データ収集
田草川涼子	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	研究補助, 事務	
香坂 俊	慶應義塾大学病院循環器内科	専任講師	個人情報管理者
山本 雅浩	株式会社ツムラ	漢方研究開発本部	本部長 連携活動責任者
出上 弘志	株式会社ツムラ	漢方研究開発本部	副本部長 研究進捗管理
小川 和生	株式会社ツムラ	漢方研究開発本部	情報提供
福武 昌人	株式会社ツムラ	漢方研究開発本部	製品情報及び臨床的評価マーカーの情報提供, 研究計画案作成補助
井波 良平	株式会社ツムラ	漢方研究開発本部	製品情報及び臨床的評価マーカーの情報提供, 研究計画案作成補助

## 2. 経緯及び意義

慶應義塾大学医学部漢方医学センターでは、今まで自動問診システムを使用して、日常診療における外来患者の愁訴を Visual Analogue Scale (VAS) で評価し、漢方医学的所見のデータと併せて集約し、形式知化する試みを進めてきた<sup>1),2)</sup>。また、問診項目の平準化の取り組みとして、自動問診システムにおける入力項目の精査を行い、新システムの開発を行ってきた<sup>3)</sup>。しかし、薬剤投与の影響に関する評価は、VAS による主観的評価だけではなく、国際的に評価されている疾患特異的な評価票による評価も必要と考えられる。

本センター外来患者の訴えには、冷え、月経困難、皮膚搔痒感、不眠、全身倦怠感等が多い<sup>3)</sup>。臨床研究では、冷えや月経痛は比較的単純な VAS による評価が多用されるが、アトピー性皮膚炎や湿疹による皮膚搔痒感は様々な評価票が用いられており、選択肢が多い一方で、どの評価票が漢方治療への患者の応答を表現するのに適切であるか不明である。

そこで、今回皮膚搔痒感に特異的な4つの評価票を用いることにより、漢方外来での日常診療において経時的な症状の推移を調査することとした。

一方、アトピー性皮膚炎は、腸管透過性亢進やエンドトキシン増加による Gut-skin Axis の影響を受けることが増悪の一因と言われている<sup>4),5)</sup>。また、自己免疫疾患を中心とした種々の慢性疾患において、腸管透過性亢進は、アトピー性皮膚炎、皮膚搔痒感、不安、ストレス等種々の症状に影響を及ぼすことが報告されている<sup>6)</sup>。このため、アトピー性皮膚炎を

はじめとする皮膚掻痒感の病態を評価する上では、腸管透過性亢進の把握は重要と考えられる。腸管透過性亢進の指標は評価票の反応性に影響を与える可能性が考えられることから、これらの指標を測定することは意義がある。従って、掻痒感、アレルギー、腸管透過性亢進の指標の推移のデータについても収集し、評価票や自動問診から得られるデータとの関連性を調査する。

本研究の結果より、将来的に自動問診システムの改良を行う。

### 3. 研究の目的

本漢方医学センターで来院頻度の高い皮膚掻痒感を伴う患者を対象に、皮膚炎や皮膚掻痒症の評価票を用いて症状の経過観察を行い、それぞれの評価票の応答性（変化率）を調査する。また、掻痒感、アレルギー、腸管透過性亢進の指標の推移のデータについても同時に収集し、患者背景と観察項目のうち評価票の応答性に影響を及ぼすと考えられる要因を調査する。

### 4. 研究対象者の選定

倫理審査委員会の承認日より 2020 年 3 月までに本漢方医学センターに来院する患者

#### 1) 選択基準：

- ① 皮膚掻痒感を訴える患者
- ② 20 歳以上の患者
- ③ 文書による同意が得られた患者

#### 2) 除外基準：

- ① 登録前 4 週間以内に漢方薬を服用していた患者
- ② 漢方薬を服用後にアレルギーを発症した経験のある患者
- ③ 登録前 4 週間以内に内服もしくは静注ステロイド製剤を使用していた患者
- ④ 研究者等が除外すべきと判断した患者

### 5. 研究の科学的合理性の根拠

本漢方医学センターでは、治療開始後 12 週間で症状改善に対する有用性を判断するケースが多い。本漢方医学センターの来院患者は、アトピー性皮膚炎を有するか否かに拘らず、皮膚掻痒感を訴えるケースが多い。この皮膚掻痒感は、西洋医学的治療だけでは難治であることから、今回、本漢方医学センターで皮膚掻痒感を伴う患者を対象に、皮膚炎や皮膚掻痒感の評価票（Patient-Oriented Eczema Measure:POEM<sup>7)</sup>, Eczema Area and Severity Index:EASI<sup>8)</sup>, 5-D itch scale:5D-J<sup>9)</sup>, Skindex 16<sup>10)</sup>）による評価を行い、それぞれの評価票の応答性を調査する。

POEM:患者による湿疹の評価票

EASI:医師による湿疹面積と重症度指数の評価票

5D-J:患者によるかゆみの持続時間, 強さ, 経過, 悪影響, 身体分布の評価票 (不眠に関連する設問を含む)

Skindex 16:患者による皮膚疾患特異的 QoL の評価票 (精神状態に関連する設問を含む)

特殊検査として, 客観的なかゆみの指標の IL-31, アレルギーの指標の TARC (thymus and activation-regulated chemokine) を調査する.

また, 漢方薬では腸管透過性亢進の改善を介した作用が報告されている<sup>11)~13)</sup>. 皮膚搔痒感を訴える患者の症状が, この腸管透過性亢進由来の症状にオーバーラップしていることに着目し, 腸管透過性亢進の指標の経時的な変化についても評価し, 評価票や自動問診から得られるデータとの関連性を調査する.

なお, 腸管透過性亢進の指標は, 腸管上皮細胞間隙のタイトジャンクションの結合性の低下に関連するタイトジャンクションタンパクのゾヌリン<sup>14)</sup>, 加えて小腸の透過性機能の指標であるジアミノオキシダーゼ: DAO<sup>15)</sup> について測定する.

## 6. 研究の方法

### 1) 研究デザイン

前向き観察研究

### 2) 方法

#### ①自動問診項目のデータ取得方法

自動問診システムは, 平成 20・21 年度「主観的個別化患者情報のデータマイニングによる漢方・鍼灸の新規エビデンスの創出」で患者側および医療側の情報を収集する診療情報プラットフォームを作成し, その後, 入力項目を精査した新自動問診システムを開発し, 日常診療で使用している。患者側情報は, 主訴を含む主要症状に関する問診項目約 80 項目につき, モバイルツール又はタッチパネル上で質問をす。症状のうち, 程度で表せるものは VAS で指示してもらうことで, 実際には 0-100 の定量化数値として表示される。

本研究の研究対象者では, 各来院時において自動問診システムで得られる約 80 項目の質問の定量化された数値を使用する。

#### ②研究の流れ

研究の流れを図 1 に示す。

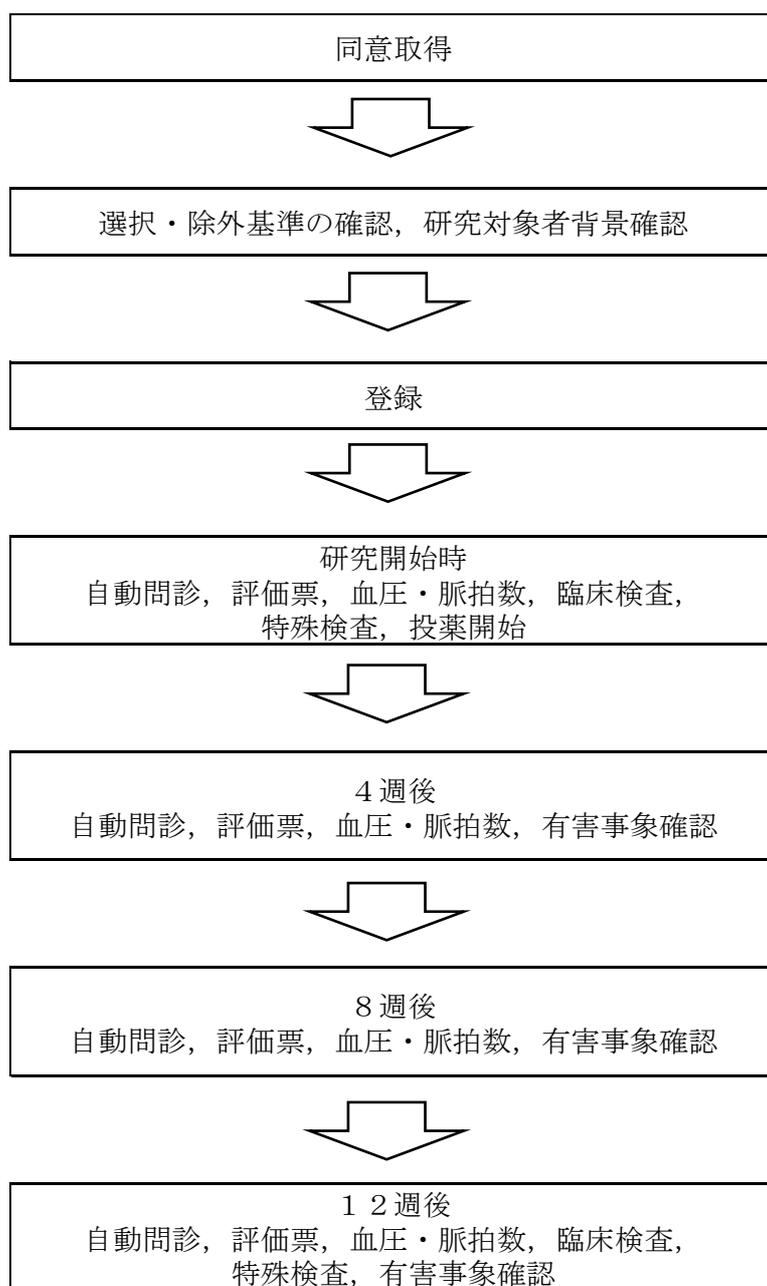


図 1. 研究の流れ

### 3) 研究デザイン

目標研究対象者数

30 例

本観察研究について適切な研究対象者数の計算は不可能である。一般的に正規分布を想定しうるサンプル数として用いられることが多く、かつ実現可能性の高い人数として 30 例を採用した。

#### 4) 評価項目

- ① 主要評価項目：各種評価票（6.6）②（3）の応答性
- ② 副次的評価項目：（1）各種評価票（6.6）②（3）の応答性の比較
  - （2）観察項目（6.6）②）に記した各項目の変化
  - （3）各種評価票（6.6）②（3）の応答する群と応答しない群の研究対象者背景（6.6）①）と観察項目（6.6）②）の変化

#### 5) 個々の症例の中止基準と中止手順

##### ① 中止基準

研究者等は、本研究に期待される利益よりも起こりうる危険性が高いと判断した場合など、以下の基準により観察を打ち切らざるを得ないと判断した場合には、本研究を中止する。

- （1）同意が撤回された場合
- （2）研究対象者から中止の要請があった場合
- （3）研究対象者が途中で来院しなくなった場合
- （4）その他、研究の継続を不相当と判断した場合

##### ② 中止手順

研究者等は、研究の継続が不相当と判断した場合には、研究対象者にその旨を説明し、中止日、中止理由を電子カルテに記録する。

#### 6) 観察・検査・調査とスケジュール

##### ① 研究対象者背景

性別、年齢、原疾患、漢方医学的診断（臨床画像（皮膚、舌）、脈診、腹診）、既往歴、合併症、治療薬剤、アレルギー

##### ② 観察項目

- （1）自動問診項目<sup>3)</sup>（別紙1参照）
- （2）血圧・脈拍数
- （3）各種評価票（POEM, EASI, 5D-J, Skindex 16）
- （4）臨床検査（日常診療で測定する血液および尿検査の項目のみ）
- （5）特殊検査：（かゆみの客観的評価）IL-31  
（腸管透過性の評価）血清ゾヌリン、血清DAO  
（アレルギーの評価）TARC（thymus and activation-regulated chemokine）

窓口：不二化学薬品株式会社

特殊検査測定、解析委託先：フナコシ株式会社

特殊検査測定、解析再委託先：自然免疫応用技研株式会社

##### ③ 安全性観察項目

臨床検査、有害事象



慶應義塾大学医学部漢方医学センター 実務責任者 吉野 鉄大  
160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
電話 03-5366-3824 FAX 03-5366-3825

## 9. 有害事象の評価と報告

有害事象が生じた際、研究責任者は、本学の手順に従い、必要な措置を行うとともに有害事象の発生状況を研究機関の長に報告する。また、研究者等は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。

有害事象発現と株式会社ツムラの製剤との因果関係が否定されない場合には、株式会社ツムラの安全性情報収集担当者に連絡する。

### 1) 有害事象の定義

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候をいう。

また、研究者等が異常変動と判断した場合は、これも有害事象と取り扱う。

### 2) 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの
- ⑥ その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

## 10. 統計解析

### 1) 解析対象項目

#### ① 研究対象者背景

「6.6)① 研究対象者背景」に記載された項目

#### ② 観察項目

「6.6)② 観察項目」に記した各項目

#### ③ 評価票の応答性

「6.6)②(3) 各種評価票」に記した評価票の応答性をスコア値の前後差（スケール変換後）と定義する。

スコア値前後差は、以下の式で0-100 スケールに変換する。

$$\left( \frac{\text{スコア前後差} - \text{スコア前後差が取り得る最低の値}}{\text{スコア前後差が取り得る値の範囲}} \right) \times 100$$

④ 安全性評価項目

臨床検査値の異常変動（研究者等が判断したもの）、有害事象

2) 解析方法

① 研究対象者背景ならびに観察項目の値の測定時点ごとの要約

6.6) ①および②をデータ型に応じて要約する。

② 観察項目の値の前後変化の要約

6.6) ②の測定時点ごとに研究開始時からの変化（前後差および変化率）を算出し、データ型に応じて要約する。

③ 評価票の応答性の比較

②の結果、有意差が認められた評価票について、10.1) ③に定義された応答性を算出し、比較を行う。

④ 応答性と研究対象者の背景ならびに観察項目の推移の分析

研究対象者ごとの応答性を算出して応答したグループと応答しなかったグループの二つの群に振り分け、群ごとに研究対象者背景と観察項目の研究開始時の値を要約する。また、観察項目の測定時点ごとの研究開始時からの変化（前後差および変化率）についても群ごとに要約する。

群の振り分けの基準は以下のようなパターンが考えられる。応答した群の基準を以下に示す（応答しなかった群の基準は括弧内に示した）。

- (1) 応答性の前後差が前値の 50%以上の研究対象者（50%未満の研究対象者）
- (2) 研究対象者全体の応答性の中央値以上の応答性を示した研究対象者（中央値未満の研究対象者）
- (3) 研究対象者全体の応答性の 75%点以上の応答性を示した研究対象者（25%点未満の研究対象者）
- (4) 応答性の値の上位 5 名の研究対象者（下位 5 名の研究対象者）
- (5) 応答性が 0 以上の研究対象者（0 未満の研究対象者）

⑤ 安全性評価

10.1) ④について、発生した研究対象者数ならびに件数を算出する。

## 1 1. 研究実施期間

倫理審査委員会承認後から 2021 年 3 月 31 日（登録締切：2020 年 3 月 31 日）

- 1) 研究対象者登録期間 契約締結日～2020 年 3 月 31 日
- 2) 研究対象者観察期間 契約締結日～2020 年 6 月 30 日

いずれも開始日は倫理審査承認日以降に設定し、研究実施期間にはデータ解析期間を含む。

## 1 2. 研究全体の中止基準

- 1) 倫理指針または研究計画書の重大な違反/不遵守が判明した場合
- 2) 倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう、または損なう恐れのある事実を得た場合
- 3) 研究機関の長や厚生労働省による中止の要請や勧告があった場合
- 4) その他、研究責任者が中止と判断した場合

## 1 3. 研究の終了

本研究に登録された症例数が目標症例数に達し、途中で中止または同意撤回した研究対象者以外の全ての研究対象者が規定来院を完了した時点を研究終了とする。

## 1 4. 予期される利益と不利益

### 1) 利益

研究対象者が本研究に参加することにより、標準的な評価票を用いて自身の経過を評価することができる。また、かゆみ、アレルギーおよび腸管透過性亢進についての特殊検査を無料で受けることができる。

### 2) 不利益

問診と診察結果を用いた通常診療下での臨床研究であるが、皮膚炎や皮膚掻痒症の4種類の評価票（POEM, EASI, 5D-J, Skindex 16）の回答が必要であるため通常の診療よりも若干の時間を要する。

## 1 5. インフォームド・コンセントを受ける手続き

- 1) 倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。
- 2) 研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた場合や、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる場合は、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

## 1 6. 健康被害発生時の対処方法

本研究は、研究対象者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償は設けない。

## 1 7. 倫理的配慮

### 1) 倫理指針の遵守

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日 文部科学省・厚生労働省（平成 29 年 2 月 28 日一部改正））の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を実施する。

### 2) 倫理審査委員会

本研究の実施に先立ち、倫理審査委員会にて、本研究の倫理性・科学的妥当性及び実施の適否につき審査を受け、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けた上で本研究を実施する。研究の継続に関しても同様に研究機関の長の許可を受けた上で継続する。

## 1 8. 個人情報の保護方法

個人情報管理者は、以下に従って個人情報が適切に保護されるよう管理する。

### 1) 資料の匿名化

研究実施施設内で対応表を作成する。研究実施に係るデータ類および同意書等を取り扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。

### 2) 個人情報を含むデータの取扱者の範囲

研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者のデータを使用しない。

### 3) データの取扱いについて

個人情報はすべて専用の機器内に暗号化された形で記録する。登録されたデータの解析を実施する為にデータの移動が必要な場合は、個人が特定されないことがないように匿名化された情報に加工し、専用の暗号化 USB メモリーを用いて、USB メモリー内に暗号化されたデータとして保存する。

データの移動に関しては、すべてこの暗号化 USB によって運搬され、個人情報管理者によって管理する。

### 4) 同意撤回後のデータの取扱いについて

速やかに破棄する。同意を撤回した場合は、解析の結果などは、個人名が特定できないようにしたうえで廃棄し、診療記録なども同意を撤回した以降は研究目的に用いない。ただし、同意を撤回した時点ですでにデータが処理されていた場合、あるいは研究結果が論文などで公表されていた場合、解析結果を廃棄することができない場合がある。この場合でも、個人を特定できる情報が公表されないようにする。

### 5) 対応表の管理方法

漢方医学センターにある鍵のかかる棚に収納する。また、外部に提出することはない。

## 19. 試料・情報の新たな研究での利用および他研究機関への提供の可能性について

試料の二次利用は行わない。本研究で保管される情報を新たな研究に利用する場合は、新たな研究に該当する規範を遵守し、新たな研究計画書等の審査を受け、承認されてから利用する。また、その際は、オプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、研究対象者が研究参加を拒否する機会を保障する。また、株式会社ツムラを含む他の研究機関にデータを提供する場合は、インフォームド・コンセントの範囲で行い、匿名化対応表は提供せず個人の識別ができないよう措置を行う。

## 20. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究は、侵襲を伴う研究ではないため、モニタリング及び監査は実施しない。

## 21. 研究資金および利益相反

### 1) 研究に関わる費用

研究の人的費用と研究に関する諸経費（評価票購入費、特殊検査測定費、研究対象者負担軽減費）について、株式会社ツムラが予め慶應義塾大学医学部ジョイント・リサーチプログラムのために支払った研究費から負担する。

### 2) 利益相反

本研究計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、および研究の実施が研究対象者の権利・利益をそこねることがないことを文章で確認する。

下記に示す本研究に係るもの以外に、開示すべき利益相反は無い。

- ① 産学連携活動
- ② 連携企業：株式会社ツムラ
- ③ 研究資金提供（ジョイント・リサーチプログラム研究費として）
- ④ 役務提供（製品情報及び臨床的評価マーカー等の情報提供、研究計画書案・同意書案作成補助）

## 22. 記録等の管理および保管

### 【記録の管理】

研究責任者は、データ管理者を定め、対象データの情報管理を行う。

### 【記録の管理方法】

本研究の研究責任者から指示された保管場所にて指示された期間保管を行う。

（データ保管）

- ① 本研究の研究責任者より指示された保管場所にて、データ管理者が適切

に管理及び保管を実施する。

② 本研究の研究責任者より許可を得た者以外の使用を禁止とする。

(データ廃棄)

データ管理者は、研究責任者から指示された場合のみデータの廃棄を行うことができる。

#### 【試料の管理】

対象試料の管理は、実務担当者が行う。

#### 【試料の管理方法】

本研究の研究責任者から指示された保管場所にて指示された期間保管を行う。

(試料保管)

① 本研究の研究責任者より指示された保管場所にて、実務責任者が適切に管理及び保管を実施する。

② 本研究の研究責任者より許可を得た者以外の使用を禁止とする。

(試料廃棄)

採取した試料を測定解析後、研究責任者に報告した後、施設規則に従い速やかに匿名化し廃棄する。

### 2 3. 研究成果の発表方法および結果や研究計画の開示

本研究については、契約締結後第 1 例目の症例が登録されるまでに、UMIN 臨床研究登録システム (<https://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録する。

研究結果の公表に関しては、互いに協議し決定することとし、研究対象者の秘密は保全する。研究の公表とは学会発表および論文掲載を指す。研究成果発表の際、個人が識別できる情報は発表内容に含まないように配慮する。

本研究では、研究対象者が自動問診システムに入力した情報や評価票の情報の開示を希望する場合、全ての記録を印刷して提示することができる。また、研究対象者が、検査結果について報告を受けたい場合は、研究者等より説明する。

ただし、提供者及び血縁者の生命に重大な影響をあたえる情報が偶然判明した場合には、その旨を研究機関の長に報告する。倫理指針に示されたしかるべき協議ののち、研究責任者又は研究分担者等は提供者に十分な説明を行った上で提供者の意向に基づいて、結果の開示を行うか、あるいは非開示のままとする。

### 2 4. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼

研究対象者負担軽減費として、1 名あたり総額 5000 円分のクオカードを提供する。

### 2 5. 参考資料・文献リスト

(1) Statistical Analysis of Hie (Cold Sensation) and Hiesho (Cold Disorder) in

- Kampo Clinic:Yoshino T et al.,Evidence-Based Complementaryand Alternative Medicine, Volume 2013, Article ID 398458, 8 pages.
- (2) Predicting Japanese Kampo formulas by analyzing database of medical records: a preliminary observational study:Yoshino T et al.,BMC Medical Informatics and Decision Making, 2016, 16:118.
  - (3) 患者中心の自動問診システムを目指した課題抽出とその解決：有田ら, 日東医誌, 2018, 82-90.
  - (4) Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs:Veterinary Medicine and Science, 2016, 2, pp. 95-105.
  - (5) Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis:Lee SY et al., Allergy Asthma Immunol Res. 2018, 354-362.
  - (6) ALTERATIONS IN INTESTINAL PERMEABILITY: Arrieta M C et al., Gut, 2006, 1512-1520.
  - (7) Translating PatientOriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. Charman CR et al., Br J Dermatol, 2013, 169:1326-32.
  - (8) The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis.: Hanifin JM et al., Exp Dermatol, 2001, 11-18.
  - (9) Recent advances in the evaluation of itch and introduction of the Japanese version of the 5D-itch scale in adult patients with atopic dermatitis; Atopic Dermatitis Treatment Study Group. :Ebata T. et al., Skin Res. 2015;14:S1-6. (in Japanese)
  - (10) 皮膚疾患患者のQOL-疾患特異的QOL 評価票 Skindex16 日本語版作成の試み 檜垣 祐子ら, 臨床皮膚科, 2002年, 56巻4号.
  - (11) TU-100 exerts a protective effect against bacterial translocation by maintaining the tight junction:Takasu C et al., Surg Today, 2017, 1287-1294.
  - (12) Sini-san improves duodenal tight junction integrity in a rat model of functional dyspepsia:Chang X et al., BMC Complementary and Alternative Medicine, 2017, 17:432.
  - (13) Shuganyin decoction improves the intestinal barrier function in a rat model of irritable bowel syndrome induced by water-avoidance stress :Lu L et al., Chin Med, 2018, 13:6.
  - (14) Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions:Wangl W et al., Journal of Cell Science, 2000, 4435-4440.
  - (15) Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability: Honzawa Y. et al., Inflamm Bowel Dis, 2011, 17, E23-5.



別紙 1

自動問診項目一覧

問診項目
食欲
眠れない
昼間に眠くなる
夢をよくみる
起きている間の小便の回数
夜間にトイレに立つ回数
小便に関する症状がある
大便の回数
大便の性状
痔がある
脱肛、子宮脱、膀胱脱がある
大便に血が混じる
気分が憂うつになる
ものを忘れる
イライラする
気力がない
疲れやすい
体がだるい
体が重たく感じる
集中力がない
焦りやすい
朝、起きにくく調子がでない
ものごとに驚きやすい
皮膚がかさかさする
皮膚がかゆい
ふけがやすい、髪が抜けやすい
にきび
しみ
目の周りにクマができる
爪が割れる・はがれる・根元がささくれる

問診項目
皮下出血がある
最も汗をかきやすいところ
性欲の減退、インポテンツ
風邪をひきやすい
1日の中で気になる症状が変化する
最もこりを感じる場所
顔胸膈手など上半身の痛み
足腰膝など下半身の痛み
顔胸膈手など上半身のしびれ
足腰膝など下半身のしびれ
顔胸膈手など上半身のふるえ
足腰膝など下半身のふるえ
最も冷えを感じる場所
のぼせや顔のほてり
手足のほてり
最もむくみを感じる場所
頭痛
めまい
視力低下、目が寝れる、かすむ、しょぼしょぼする
鼻の症状
口が苦い、変な味がする
味がわからない
つばが多い
のどが痛む
のどがつかえる
口唇が乾く
耳の症状
咳
痰

問診項目
患切れ
動悸
胸のつまり
ゲップや胸焼け
みぞおちがつかえる
吐き気、嘔吐
乗り物酔い
腹が張る
腹がゴロゴロ鳴る
腹が張る
腹がゴロゴロ鳴る
ガスがよく出る
月経痛以外の腹痛
手がこわばる・はばったい
足に力がはいらない、ふらつく
足がつる
しもやけができる
(女性)閉経している
(女性)月経周期
(閉経前女性)出血期間
(閉経前女性)出血量
(閉経前女性)おりもの
(閉経前女性)月経痛
(女性)分娩、中絶、流産の合計回数は
身長
体重
最低血圧
最高血圧
血液型