

アトピー性皮膚炎患者における DF および米の IgE-RAST と臨床的因子との関係

—多変量解析数量化II類による検討—

国立相模原病院皮膚科

宮川加奈太

300名の AD 患者に対し、多変量解析数量化 II 類を用いて、12の臨床的因子および DF・米の RAST との間にある関係を解析した。本研究では肘窩や膝窩・頸部の「屈側部位」に皮疹を有する典型的患者を AD と定めた。1) DF の RAST を目的変数とした分析では、陽性・陰性の判別に有用な説明変数として 12の臨床因子から 5つのアイテムを選択することができ、〔発症年齢〕>〔年齢〕>〔本人の喘息〕>〔性〕>〔本人の鼻アレルギー〕の順で判別に影響力を持っていた。RAST 陽性に対しては「発症年齢10歳未満」が最も強い影響力を持ち、「年齢20歳以上」、「喘息が現在あり」「鼻アレルギーが現在あり」などが続いた。2) 米の RAST に対しては、〔罹患年数〕>〔顔面の皮疹〕>〔体幹・四肢の皮疹〕>〔性〕>〔年齢〕の 5つのアイテムが順に影響を持っていた。陽性に対しては「罹患年数5年以上」の影響力が強く、難治性の指標である「顔面の苔癬化」「体幹・四肢の苔癬化」が続いていた。以上より、難治性の AD において米の関与を検討していく必要があることが示唆された。

Key words: atopic dermatitis — IgE-RAST of *Dermatophagoides farinae* — IgE-RAST of Rice — multiple factor analysis — lichenification

緒言

近年、アトピー性皮膚炎(以下 AD)においては、ダニなど環境抗原が¹⁾⁻³⁾、あるいは米・小麦など穀類抗原⁴⁾⁻⁶⁾が発症因子あるいは重症化因子として注目されてきているが未だに明確な結論は出ていない。その理由は、AD のアレルギー学的な発症機序が未だに仮説の域を出ず原因を探る検査法が確立していないためと考えられる。IgE-RAST は日常よく用いられるアトピー型アレルギーの検査法であるが AD においてもその陽性率は高い⁷⁾⁻⁹⁾。著者らは1006名の患者において IgE-RAST を分析した結果、重症な AD 患者には米が関与している可能性があることを示唆したが⁹⁾、他方、ダニや米など IgE-RAST 陽性抗原の AD に対する関与を認めない報告も存在する¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、従来の報告は 2 因子間の解析を別々に行いその結果を総合したにすぎず、AD のような複数の因子が関与する

と思われる疾患の解析には不十分な結論しか得ることができないと思われる。このような場合には複数の因子の相互関係を考慮しながら因子間関係を解析できる多変量解析による検討が必要と考えられる。そこで、本研究においては、皮膚科領域の AD において陽性率の高い抗原である DF (*Dermatophagoides farinae*) および米の IgE-RAST と種々の臨床因子の間に存在する関係を多変量解析 II 類を用いて統計的に解析し、興味ある知見を得たのでここに報告する。

材料と方法

1. 対象患者

平成 2 年に国立相模原病院皮膚科を受診した、腫瘍・感染性疾患および皮膚付属器疾患を除く患者を対象とし、その中から次の診断基準にあてはまる患者を AD とした。

2. AD の診断基準: AD の診断は研究者によって様々な診断基準を用いているが⁹⁾¹²⁾⁻¹⁵⁾、本研究においては対象を簡潔に区別する意味で、肘窩や膝窩・頸部の「屈側部位」に紅斑・丘疹あるいは苔癬化局面など

Received: June 21, 1991

Accepted: September 19, 1991

Abbreviations: AD atopic dermatitis; DF *Dermatophagoides farinae*; RAST radioallergo-sorbent test

の皮疹を有する最も典型的なADと考えられる患者をADと定義し、それ以外の患者はアトピー性皮膚炎でない(以下 nonAD)患者とした。この診断基準をもとに対象患者としてAD 300名, nonAD 300名, 総計600名をランダムに選択した。nonADの内訳は、湿疹・皮膚炎群215名(72%), 蕁麻疹群65名(22%), 乾癬群10名(3%), その他10名(3%)となり、nonADにはいわゆる接触皮膚炎・慢性湿疹などの湿疹・皮膚炎群および、蕁麻疹・乾癬、などのいわゆる皮膚科の炎症性疾患が含まれた。

3. 検討項目

IgE-RAST は、DF および米に加えて、卵白、牛乳、大豆、米、小麦の6つの抗原を検査し、同時に検討した臨床因子は、〔性〕, 〔年齢〕, 〔発症年齢〕, 〔罹患年数〕, 〔屈側部位の皮疹〕, 〔顔面の皮疹〕, 〔体幹・四肢の皮疹〕, 〔本人の喘息の病歴〕, 〔本人の鼻アレルギーの病歴〕, 〔喘息の家族歴〕, 〔鼻アレルギーの家族歴〕, 〔皮膚疾患の既往歴〕, 〔皮膚アレルギーの家族歴〕の13項目であった。

〔顔面の皮疹〕は、(1) 存在しない、(2) 局所的な紅斑あるいは丘疹性局面、(3) 広範囲な紅斑あるいは丘疹性局面、(4) 広範囲な苔癬化を持つ紅斑性局面、に分類し、〔体幹・四肢の皮疹〕は、(1) 存在しないか局所的な紅斑あるいは丘疹性局面、(2) 広範囲な毛孔一致角性角化病変、(3) 広範囲な丘疹あるいは痒疹結節、(4) 広範囲な紅斑性局面、(5) 広範囲な苔癬化を持つ紅斑性局面、に分類した。皮疹の面積が検討部位のほぼ3分の1以上を占める場合「広範囲」とした。〔顔面の皮疹〕あるいは〔体幹・四肢の皮疹〕で〔苔癬化〕は難治性の指標と考えた。アレルギー病歴は、喘息・鼻アレルギー・皮膚アレルギーの3つを、本人の病歴(既往歴・合併症)と家族歴について検討し、鼻アレルギーは通年性アレルギー性鼻炎あるいは花粉症とした。皮膚アレルギーは、通常ADおよび蕁麻疹の一部が該当すると考えられるが、問診上、AD、その他の湿疹・皮膚炎、蕁麻疹を正確に区別することは難しいと考え、感染性疾患や腫瘍あるいは付属器系疾患を除いたいわゆる皮膚の炎症性疾患を皮膚アレルギー性疾患として一括して考えた。家族歴は、比較的正確に病歴を把握できる親と子および兄弟について検討した。IgE-RAST は、Pharmacia 社の抗原を用い、radio-immunoassay により測定し、RAST score 2以上(0.70 PRU/ml 以上)を陽性とした。

4. 統計学的解析法

(1) AD・nonAD の2群の患者数の分布によるADの診断基準の検討

本研究におけるADの診断基準の妥当性を検討するため、各臨床項目およびIgE-RAST (アイテム)をいくつかの小項目(カテゴリー)に分けてADとnonADの2群の間の患者数の分布の差を χ^2 検定を用いて検討した。

2) χ^2 検定によるRASTと臨床因子との関係

どのような臨床的特徴を有するAD患者にRASTが陽性になりやすいか検討するために、AD患者300名において、RASTを陽性と陰性の2群に、種々の臨床因子をいくつかのカテゴリーに分け、抗原別のクロス表を作成し χ^2 検定を行った。

3) 多変量解析数量化II類によるDFおよび米のIgE-RASTと臨床因子の関係

質的因子の判別分析である数量化理論II類を用いて、DFおよび米のIgE-RASTの陽性・陰性の判別において各臨床因子の持つ影響力の差を検討した。目的変数として、陽性と陰性の2群からなるRASTを設定し、説明変数の候補として〔屈側部位の皮疹〕を除いた12の臨床因子を取り上げ、対話型データ解析システム(Conversational Data Analysis=CDA)¹⁶⁾の手法に従って、2群の判別に有用な説明変数を順次取捨選択し、2群の判別式を作成した。判別の精度を高めるために、DFと米の患者数、および陽性と陰性の2群の患者数は乱数を用いて等しくなるように選択した¹⁷⁾。CDAによる説明変数の選択は、解析の過程で算出されるF値、誤判別率、マハラノビスの距離などを参考にし、自由度2重調整済み誤判別率が最低になるように説明変数を選択した。最終的な判別率はJack-knife法による判別率を用いた。目的変数(RAST)に対する説明変数(臨床因子)の関係の強さは、判別式の説明変数の各カテゴリーに与えられる「判別係数」、および説明変数に与えられる判別係数の最大値と最小値の差である「判別係数のrange」(以下range)の大小によって検討した。解析はパーソナルコンピュータ(PC9801RA21)およびCDAをもとにした日科技研社のプログラム、JUSE-QCAS/MA1を用いて解析した。

結 果

1) AD・nonAD の2群の患者数の分布によるADの診断基準の検討

Table 1 Distribution of patients in each clinical items and categories and RAST in 600 patients

Item	[Abbr.]	Category	[Abbr.]	AD(%)	NonAD(%)	Total(%)
Sex	[SEX]	Male	[M]	140(46.7)	143(47.7)	283(47.2)
		Female	[F]	160(53.3)	157(52.3)	317(52.8)
Age (years-old)	[AGE]	0 ~ 9		45(15.0)	31(10.3)	76(12.7)
		10~19		126(42.0)	40(13.3)	166(27.7)
		20~29		98(32.7)	50(16.7)	148(24.7)
		30~39		14(4.7)	39(13.0)	53(8.8)
		40~49		12(4.0)	55(18.3)	67(11.2)
		50~59		5(1.7)	49(16.3)	54(9.0)
		60~		0(0.0)	36(12.0)***	36(6.0)
Onset age (years-old)	[ONSET]	0 ~ 9		184(61.3)	45(15.0)	229(38.2)
		10~19		83(27.7)	48(16.0)	131(21.8)
		20~29		19(6.3)	44(14.7)	63(10.5)
		30~39		3(1.0)	47(15.7)	50(8.3)
		40~49		8(2.7)	54(18.0)	62(10.3)
		50~59		3(1.0)	35(11.7)	38(6.3)
		60~		0(0.0)	27(9.0)***	27(4.5)
Duration of disease (years)	[DURA]	< 1		33(11.0)	131(43.7)	164(27.3)
		1 ~ 5		133(44.3)	140(46.7)	273(45.5)
		5 <		134(44.7)	29(9.7)***	163(27.2)
Eruption on the flexural portion	[FLEX]	-		0(0.0)	300(100.0)	300(50.0)
		+		300(100.0)	0(0.0)	300(50.0)
Eruption on the face	[FACE]	None	[NONE]	68(22.7)	202(67.3)	270(45.0)
		Localized	[LOCAL]	41(13.7)	33(11.0)	74(12.3)
		Papule/Erythema	[ERYTH]	129(43.0)	55(18.3)	184(30.7)
		Lichenification	[LICHE]	62(20.7)	10(3.3)***	72(12.0)
Eruption on the body and/or extremities	[BODY]	None/localized	[LOCAL]	109(36.3)	156(52.0)	265(44.2)
		Atopic dry skin	[DRY]	36(12.0)	9(3.0)	56(7.5)
		Papule	[PAPUL]	45(15.0)	83(27.7)	128(21.3)
		Erythema	[ERYTH]	52(17.3)	46(15.3)	98(16.3)
		Lichenification	[LICHE]	58(19.3)	6(2.0)***	64(10.7)
History of asthma	[AST]	-		194(64.7)	264(88.0)	458(76.3)
		In the past	[PAST]	63(21.0)	22(7.3)	85(14.2)
		Now	[NOW]	43(14.3)	14(4.7)***	57(9.5)
History of allergic rhinitis	[AR]	-		140(46.7)	195(65.0)	335(55.8)
		In the past	[PAST]	76(25.3)	61(20.3)	137(22.8)
		Now	[NOW]	84(28.0)	44(14.7)***	128(21.3)
Family history of asthma	[FAST]	-		241(80.3)	252(84.0)	493(82.2)
		+		59(19.7)	48(16.0)	107(17.8)
Family history of allergic rhinitis	[FAR]	-		156(52.0)	196(65.3)	352(58.7)
		+		144(48.0)	104(34.7)**	248(41.3)
History of dermatologic allergy	[DER]	-		141(47.0)	165(55.0)	306(51.0)
		+		159(53.0)	135(45.0)*	294(49.0)
Family history of dermatologic allergy	[FDER]	-		118(39.3)	163(54.3)	281(46.8)
		+		182(60.7)	137(45.7)***	319(53.2)

IgE-RAST of DF	[DF]	-	82(27.3)	227(75.7)	309(51.5)
		+	218(72.7)	73(24.3)***	291(48.5)
IgE-RAST of egg white	[EGG]	-	273(91.0)	295(98.3)	568(94.7)
		+	27(9.0)	5(1.7)***	32(5.3)
IgE-RAST of milk	[MILK]	-	290(96.7)	295(98.3)	585(97.5)
		+	10(3.3)	5(1.7)	15(2.5)
IgE-RAST of soybean	[BEAN]	-	233(77.7)	287(95.7)	520(86.7)
		+	67(22.3)	13(4.3)***	80(13.3)
IgE-RAST of rice	[RICE]	-	151(50.3)	255(85.0)	406(67.7)
		+	149(49.7)	45(15.0)***	194(32.3)
IgE-RAST of wheat	[WHEAT]	-	218(72.7)	280(93.3)	498(83.0)
		+	82(27.3)	20(6.7)***	102(17.0)
Total			300(100.0)	300(100.0)	600(100.0)

[] indicates abbreviation of items and categories

DF: *Dermatophagoides farinae*

- indicates not present or negative, and + indicates present or positive.

*: $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ *** : $p < 0.001$

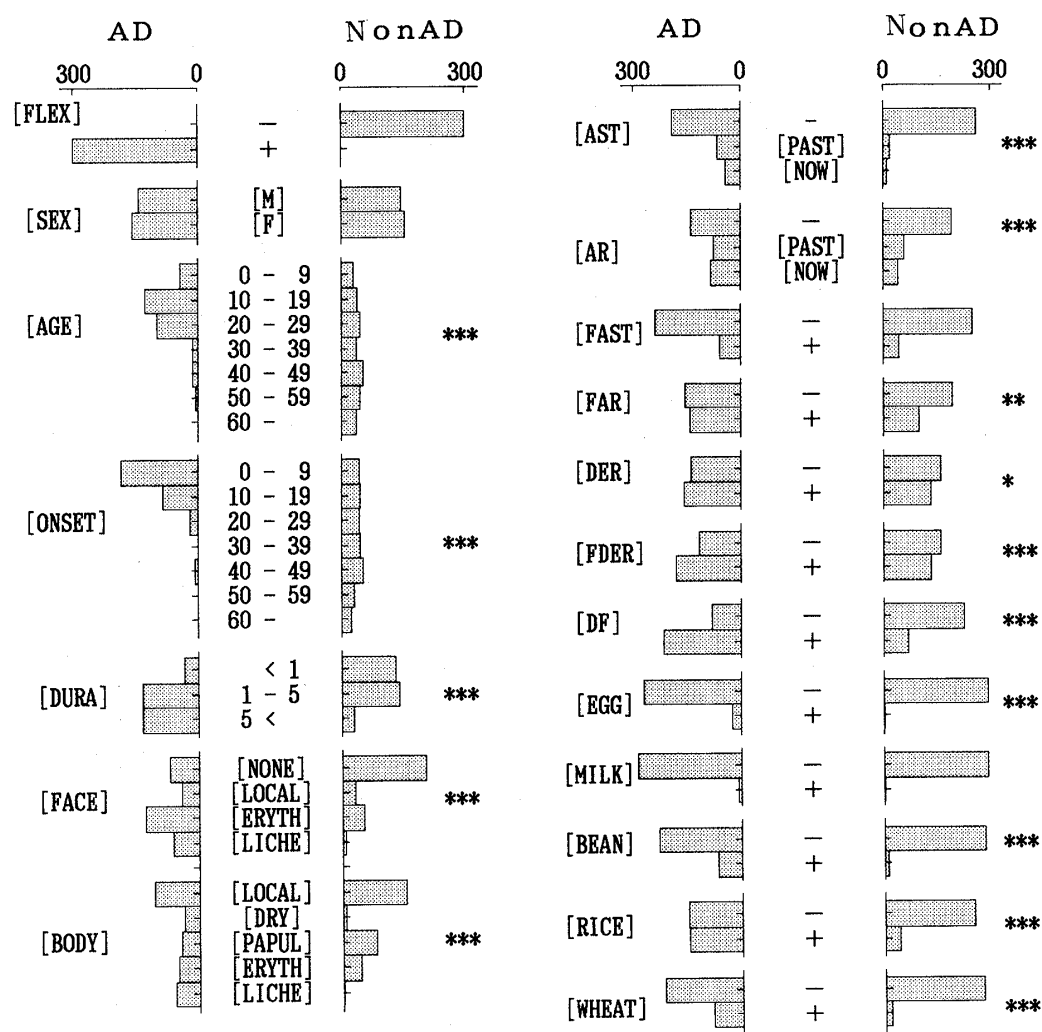


Fig. 1. Distribution of patients in each clinical items and categories and RAST in 600 patients.

[] indicates abbreviation of items and categories (See Table 1).

*: $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ by χ -square test

AD・nonAD の 2 群と、各臨床項目および IgE-RAST のクロス表の χ^2 検定により、2 群の間の患者数の分布の差を検討し次のような結果を得た (Table 1, Fig. 1). 性別はほぼ同数で AD, nonAD とも有意差はなかった. 年齢分布は、全患者で 0 歳～81 歳で、平均年齢は AD で 19 歳, nonAD で 36 歳と AD の方が有意に若かった. 発症年齢は、全患者で 0 歳～79 歳で、平均発症年齢は、AD で 9 歳, nonAD で 32 歳とやはり

AD の方が有意に若かった. 罹患年数では全体では 0 年～43 年で、平均罹患年数は AD で 10 年, nonAD で 4 年と AD の方が明らかに長かった. 顔面の皮疹は、AD で約 77%, nonAD で約 33% と AD に多くみられ、難治性皮疹である顔面の苔癬化は、AD では約 20% で、nonAD の約 3% に比べて多かった. 体幹・四肢の皮疹も顔面と同様の傾向を示し、AD の約 20% が苔癬化を示していた. ここでは示さなかったが、顔面、体幹・

Table 2 Cross table by RAST and clinical factors in 300 patients of atopic dermatitis

Item	Category	Antigen(+ : Positive - : Negative)											
		DF		Egg white		Milk		Soybean		Rice		Wheat	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
		218	82	27	273	10	290	67	233	149	151	82	218
													300
[SEX]	[M]	115	25	18	122	6	134	39	101	80	60	49	91
	[F]	103	57**	9	151*	4	156	28	132*	69	91*	33	127**
[AGE]	0～9	25	20	9	36	4	41	7	38	9	36	7	38
	10～19	98	28	9	117	2	124	27	99	68	58	32	94
	20～	95	34*	9	120*	4	125	33	96	72	57***	43	86
[ONSET]	0～9	139	45	21	163	6	178	49	135	94	90	57	127
	10～19	62	21	5	78	2	81	12	71	40	43	15	68
	20～	17	16*	1	32	2	31	6	27	15	18	10	23
[DURA]	< 1	17	16	5	28	2	31	1	32	7	26	4	29
	1～5	95	38	12	121	6	127	23	110	85	78	29	104
	5<	106	28**	10	124	2	132	43	91***	87	47***	49	85**
[FACE]	[NONE]/[LOCAL]	69	40	10	99	2	107	15	94	28	81	15	94
	[ERYTH]	96	33	9	120	3	126	27	102	71	58	31	98
	[LICHE]	53	9**	8	54	5	57	25	37***	50	12***	36	26***
[BODY]	[LOCAL]/[DRY]	98	47	13	132	1	144	28	117	54	91	29	116
	[PAPUL]/[ERYTH]	71	26	8	89	3	94	18	79	50	47	22	75
	[LICHE]	49	9*	6	52	6	52**	21	37*	45	13***	31	27***
[AST]	—	121	73	15	179	5	189	37	157	79	115	43	151
	[PAST]	56	7	3	60	0	63	17	46	45	18	25	38
	[NOW]	41	2***	9	34*	5	38**	13	30	25	18***	14	29*
[AR]	—	85	55	10	130	5	135	22	118	55	85	25	115
	[PAST]	60	16	5	71	1	75	21	55	46	30	28	48
	[NOW]	73	11***	12	72	4	80	24	60*	48	36**	29	55**
[FAST]	—	176	65	22	219	7	234	51	190	116	125	61	180
	+	42	17	5	54	3	56	16	43	33	26	21	38
[FAR]	—	109	47	12	144	4	152	36	120	71	85	42	114
	+	109	35	15	129	6	138	31	113	78	66	40	104
[DER]	—	102	39	17	124	6	135	26	115	70	71	34	107
	+	116	43	10	149	4	155	41	118	79	80	48	111
[FDER]	—	93	25	9	109	3	115	21	97	49	69	28	90
	+	125	57	18	164	7	175	46	136	100	82*	54	128

[] indicates abbreviation of items and categories (See Table 1).

*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$ ***: $p < 0.001$ by χ -square test

四肢の両者に苔癬化を示す最も難治なAD患者は35名で、AD患者の約11%を占めていた。アレルギーの病歴を持つ患者の割合は「喘息の家族歴」を除いて、nonADよりもADの方が明らかに高かった。RAST陽性率は、牛乳を除いた5つの抗原すべてにおいてnonADよりもADが明らかに高かった。なお、ADにおける陽性率は高い順に、DF>米>小麦>大豆>卵白>牛乳であった。以上から、本研究においてADの診断基準として用いた「屈側部位に皮疹をもつ」という臨床的特徴を持つ患者は、「屈側部位に皮疹を持たない」nonADに比べると、年齢および発症年齢が若く、罹患年数が長く、顔面の皮疹あるいは体幹に広範な皮疹を有する患者が多く、さらに難治性の指標である「苔癬化」を持つ患者が多く、アレルギーの病歴を持つ割合が高く、RAST陽性率が高いという特徴を持っていた。したがって、「屈側部位に皮疹を持つ」という1項目のみによってADと定めた患者群は、「いわゆるアトピー性皮膚炎」の臨床的特徴をよく表しており、「屈側部位に皮疹を持つ」という1項目のみの診断基準は基礎的な解析においてはADの診断基準としてほぼ妥当であると考えられた。

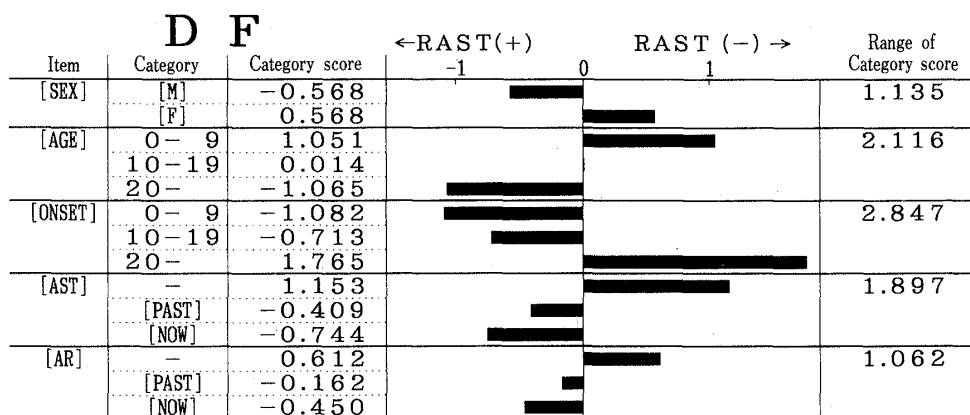
2) χ^2 検定によるRASTと臨床因子との関係の検討

次に、どのような臨床的特徴を有するAD患者にRASTが陽性になりやすいか検討するために、300名のAD患者を各抗原別にRAST陽性と陰性の2群に分け、RASTと種々の臨床因子とのクロス表を作成し

χ^2 検定を行った(Table 2)。その結果、RASTと臨床因子の χ^2 検定で有意水準が $p < 0.05$ の項目は、各抗原において12項目のうち2項目から8項目存在し、複数の臨床項目がRASTと関係を持つことが判明した。しかしながら、例えばDFと米でみた場合、関係がある臨床項目が7項目も重複しており、 χ^2 検定ではRASTの出現にどの臨床因子がより強い関係を持つか特定できない。

3) 数量化理論II類によるRASTと臨床因子の関係
上記の結果よりRASTの出現にどの臨床因子が強い関係を持つか特定できなかったため、RAST陽性・陰性の判別に対する各臨床因子の影響力の差を探るために、質的因子の判別分析である数量化理論II類を用いて解析した。抗原はADでのRAST陽性率が高いDFおよび米をとりあげ比較検討し、以下の結果を得た(Fig. 2, Fig. 3)。判別率はDF、米ともに74%であり、自由度2重調整済み誤判別率もDFでは30%、米では28%と比較的良好な判別力を示した。

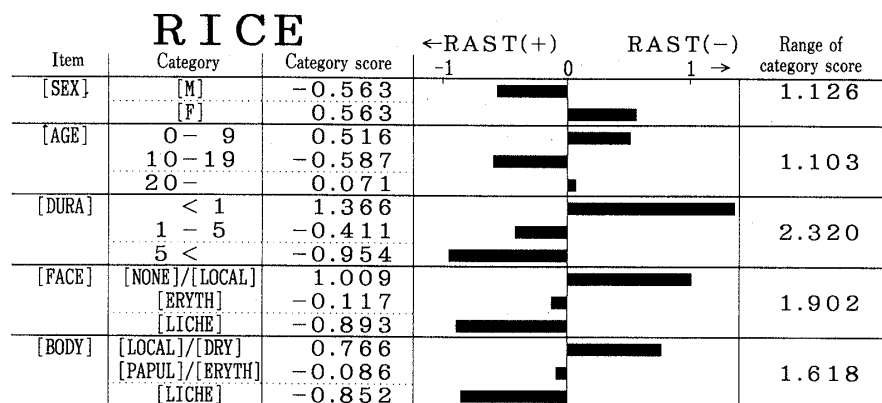
(1) DF: 目的変数をDFのIgE-RASTとした判別分析では、12の臨床因子の中から〔性〕,〔年齢〕,〔発症年齢〕,〔本人の喘息〕,〔本人の鼻アレルギー〕の5つの臨床因子を、陽性/陰性の判別に有用な説明変数として選択することができ、rangeからみると、〔発症年齢〕が2.847と判別に対して最も強い影響力を持っていた。次いで〔年齢〕,〔本人の喘息〕,〔性〕,〔本人の鼻アレルギー〕が続いた。DFのRAST陽性に最も強い影響力をもつカテゴリーは、カテゴリースコアが



N=164 Discrimination ratio=74% (D'2)**2=30%

Fig. 2. Category score of categories and range of category score in each items by the multiple quantification analysis Type II between DF RAST and clinical factors in atopic dermatitis.

[] indicates abbreviation of items and categories (See Table 1).



N=164 Discrimination ratio=74% (D'2)**2=28%

Fig. 3. Category score of categories and range of category score in each items by the multiple quantification analysis Type II between RICE RAST and clinical factors in atopic dermatitis.

[] indicates abbreviation of items and categories (See Table 1).

−1.082の「発症年齢10歳未満」であり、次にスコアが−1.065の「年齢20歳以上」,「本人に喘息が現在あり」などが続いていた。以上から、年齢が20歳以上の男性で、発症年齢が10歳未満と若く、現在、喘息やアレルギー性鼻炎などを有する、という臨床的な特徴を持つAD患者に、DFのRASTが陽性になりやすいということが示された。

(2) 米：目的変数を米のIgE-RASTとした判別分析では、[性], [年齢], [罹患年数], [顔面の皮疹], [体幹・四肢の皮疹]の5つの臨床因子を説明変数として選択することができ、アイテムのrangeが2.320の[罹患年数]が最も強い影響力を持ち、次いで1.902の[顔面の皮疹], 1.618の[体幹・四肢の皮疹], [性], [年齢]が続いた。米のRAST陽性に影響を持つカテゴリーは、カテゴリースコアが−0.954と大きい「罹患年数5年以上」をはじめ、−0.893の「顔面に苔癬化あり」, −0.852の「体幹・四肢に苔癬化あり」が強い影響力を持っていた。以上から、顔面あるいは体幹・四肢に難治性の皮疹である「苔癬化」を有する、5年以上の長期に罹患している青年男子のAD患者に米のRASTが陽性になりやすい、ということが示された。

以上から、DFにおける解析結果と米における解析結果を比較すると、若年発症あるいは現在成人で、喘息やアレルギー性鼻炎などの気道アレルギーを有するAD患者にDFのRASTが陽性となりやすいが、一方、罹患年数が長い、あるいは「苔癬化」の皮疹を有する、といった難治性のAD患者には米のRASTが陽性になりやすいことが示された。

考 察

皮膚科領域では日常的な疾患であるADが近年注目を浴びるようになってきた理由は、アレルギー性疾患の代表である喘息やアレルギー性鼻炎が急速に増加しているのに歩調をあわせるように、ADにおいても難治性の患者が増加し、発症あるいは重症化の原因を探る目的でダニなどの環境抗原や食物抗原の研究などが盛んになってきたためと考えられる^{1)~6)}。喘息・アレルギー性鼻炎など気道アレルギーの主因と目されているダニ抗原は、近年ADにおいても重要視され始め、病因と推測される事実も次第に報告されてきている^{1)~3)18)}。一方、1006名の患者のIgE-RASTと重症度の分析から著者らは重症のアトピー性皮膚炎に対して米が関与している可能性を報告したが⁹⁾、その後の米の除去食療法⁵⁾あるいは抗原成分を化学的に除去した低抗原性米による治療⁶⁾などの報告から、重症のADに対する米などの穀類抗原の関与を全く否定することはできない。このようにADには、ダニなどの環境抗原や米などの食物抗原が何らかの形で病態に関与していることが推測されるがそれぞれの抗原がどのような役割を持って関与しているかは明らかではない。その大きな理由は、ADのアレルギー学的な発症機序がまだ仮説の域を出ず、原因を探るための明確な検査法が確立していないためと考えられる¹⁹⁾。

ADの発症機序にはIgEの関与するI型アレルギーと、IV型アレルギーの2つが主に想定されているが、前者の検査法としてはIgE-RAST、皮内テストなどが

あり、後者に対してはパッチテスト⁹⁾が存在する。AD患者の皮膚の病理組織反応が湿疹反応であることからADにはIV型アレルギーが関与していることが推測されるが、ADにおけるRAST陽性率は他の皮膚疾患と比べて特に高く⁹⁾、ADにおけるIgE抗体の役割を軽視するわけにはいかない。DFあるいは穀類抗原のRASTはADに対しては関係がないとする報告も存在する¹⁰⁾¹¹⁾が、従来の解析が臨床因子とRASTの2因子間の関係を別個に見ただけであり、ADのような複数の因子が複雑に関与している疾患においては単純な2因子間の解析による情報の集積だけでは十分な結論は得られないと思われる。複数の因子が関与している病態の解析には、複数の因子を同時に扱える多変量解析が必要であるが、林の考案した多変量解析数量化理論は質的データが不可避である場合には有用であり、医学の分野でもいくつかの応用がある。小屋らはADに対していくつかの多変量解析を試み、ADの有無に対してDFあるいは卵白RASTと強い関係が存在するという興味ある結論を報告している²⁰⁾²¹⁾。しかしながらそれらは小児科領域での報告であり、難治性の成人ADが増加している皮膚科領域においては成人例のADを含めた多変量解析が必要であるが、筆者が調べ得た限りではそのような報告は存在せず、現在ADにおいて大きな焦点となっているDFあるいは穀類抗原の多変量解析を成人例を含めて行った研究は本報告が初めてと考えられる。

今回用いた数量化理論II類は質的データの判別分析であるが、この手法はある条件下におけるデータの判別の予測に用いられると同時に、あるデータの判別において関与する複数の因子の持つ特性を浮かび上がらせる手法とも考えられる。今回は後者の目的でRASTの陽性・陰性の判別に複数の臨床因子が持っている影響力の差を知るためにこの手法を用いた。その結果、DFのRASTは若年発症あるいは成人のAD患者に陽性となりやすく、また、喘息やアレルギー性鼻炎などの気道アレルギーを持つ患者にも陽性となりやすいことが示されたが、症状の程度を表す「罹患年数」、〔顔面の皮疹〕や〔体幹・四肢の皮疹〕などの諸因子にはあまり関係をもたないことが示唆された。他方、米のRASTは、難治性の指標である「苔癬化」を有する、罹患年数が5年以上のAD患者に陽性となりやすく、〔発症年齢〕〔年齢〕あるいは気道アレルギーである〔喘息〕〔アレルギー性鼻炎〕などの諸因子とは関係が弱いことが示された。

以上の結果から、ADの病態におけるDFと米の持つ役割には差があり、特に米はADの難治化に役割を持つことが示唆されたが、ダニのRASTあるいは米のRASTの持つ意味は気道アレルギーだけを反映するとして、DFあるいは穀類抗原のADにおける関与に疑問を示した報告も存在する¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、この報告は2因子間の関係を χ^2 検定のみで解析した結論であり、複数の因子の相互関係は一切考慮していないため、一側面からの結論に終わっていると考えられる。今回の著者の解析でも、 χ^2 検定ではDFも米も〔罹患年数〕、〔顔面の皮疹〕、〔体幹・四肢の皮疹〕、〔喘息〕、〔アレルギー性鼻炎〕など7項目の臨床因子と関係があり、DF・米両者とも〔喘息〕〔アレルギー性鼻炎〕の気道アレルギーと関係を持つが、〔顔面の皮疹〕〔体幹・四肢の皮疹〕とも関係があり、 χ^2 検定ではDFと米に関係するそれぞれの臨床因子の影響力の差を知ることができず不十分な結論しか得られない。また、DFあるいは米のRAST陽性率は重症度による差がないとする結論も¹⁰⁾¹¹⁾、重症度が皮疹面積という単一の因子だけで評価されており、ADの皮疹の持つ部位的・質的特性あるいは罹患年数という難治性の側面にまでは言及されていないため不十分な結論であると思われる。

現在、喘息や鼻アレルギーの発症にはDF、ハウスダストなどの環境抗原の関与が大きいとされているが²²⁾、ADの発症においてもダニ抗原の持つ役割が示唆される報告が多い¹⁾⁻³⁾。今回の解析でも、〔喘息〕あるいは〔アレルギー性鼻炎〕はDFのRAST陽性に関与していたが、若年発症というAD特有の因子、あるいは近年増加している「20歳以上」という年齢因子も影響しており、DFが単に気道アレルギーのみと関係するとは断定できず、ADの病態における関与を引き続き検討していく必要がある。しかしながら、DFの解析で症状の難治性を示す因子である〔罹患年数〕、〔顔面の皮疹〕、〔体幹・四肢の皮疹〕などが現れなかったことは、DFはADの発症原因としての意味は重要であるが病態の難治化には関係が弱いことが推測される。

一方、米のRASTは、気道アレルギーの有無や発症年齢などとは関係が弱く、症状の程度を表す〔罹患年数〕あるいは〔顔面の皮疹〕や〔体幹の皮疹〕に関係し、難治性の指標と考えられる「顔面の苔癬化」、「体幹・四肢の苔癬化」あるいは「罹患年数5年以上」が強い関係を持っており、筆者らが報告したように米はADの難治化と関係していることが推測され⁹⁾、ADに対する米の関与を引き続き検討していかなければなら

ないが、最近では重症のアトピー性皮膚炎に対する小麦の関与を示唆する報告もみられている²³⁾。本文には示していないが今回の解析では AD の難治化に小麦の関与が示唆される結果も得られており、今後は米のみならず小麦も含めて重症アトピー性皮膚炎に持つ穀類の役割を検討していく必要があると考えられる。

以上、多変量解析数量化 II 類によって、DF と米の持つ役割に差が存在することが強く示唆されたが、AD の研究にはいくつかの問題点が残されている。その一つは研究対象を規定する明確な診断基準の欠如である。現在は研究者によって独自の診断基準を使っているが¹²⁾⁻¹⁵⁾、それらは多くの項目を必要としたり¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、反対に散文的であったり¹³⁾、さらには、発症機序が I 型アレルギーであるかどうか確定していないにもかかわらず RAST や皮内反応の項目を含んでいる¹²⁾¹⁵⁾などの問題点が存在する。また、AD には乳児湿疹型や小児乾燥型、痒疹型、顔面のみや手湿疹のみの AD¹³⁾、さらには高年の AD¹⁵⁾など、いくつかの非典型的な AD があるとされる。今回は「屈側部位の皮疹」の 1 項目のみの診断基準を用いたが、この診断基準は前述のいくつかの診断基準と比較すると、nonAD(AD でない)と規定した集団に非典型的な AD が含まれる可能性が高い。しかしながら、Fig. 1 に示すように「屈側部位」ただ 1 項目のみを用いた診断基準でも「いわゆるアトピー性皮膚炎」の特徴をよく表しており、基礎的な解析には「屈側部位」1 項目のみの診断基準で必要かつ十分であると考えられる。

また、AD 患者の重症度に関しても定められた基準は存在しないが、今回の解析では重症度を特に定めず、〔罹患年数〕の中で、「5 年以上」のカテゴリー、および〔顔面の皮疹〕、〔体幹・四肢の皮疹〕の中で「苔癬化」のカテゴリーを難治性の指標と考えた。重症度を皮膚炎の面積などで評価する方法もあるが¹⁰⁾¹¹⁾、数値のみによる評価では病変の質的性格の解析が不十分である。今後 AD のような慢性疾患の重症度には定性的な指標も併せて検討していく必要があると思われる。

また、患者のアレルギーの病歴は、アレルギー性疾患を解析する上で非常に重要であるが、皮膚アレルギーに関しては、どの皮膚疾患にアレルギー学的機序が関与しているかどうかを決定するのはたいへん難しく、仮に皮膚アレルギーに AD あるいは蕁麻疹の一部が含まれるとした場合でも、記憶に依存する問診のみで、蕁麻疹、AD、その他の湿疹を正確に区別することは難しい。今回は、感染性疾患や腫瘍あるいは付属器

系疾患を除きたいいわゆる皮膚科の炎症性疾患を皮膚アレルギーとして広く取り扱ったが、皮膚アレルギーの病歴をどのように規定するかも今後の検討課題と思われる。

このように検討すべき重要な点がいくつか残されているが、さらに、AD のようなアレルギー性疾患に関しては今回とりあげた抗原以外にも他の抗原が関与している可能性があり、また環境抗原に対しては住環境などの環境因子、食物抗原に対しては食生活などの生活因子、などの因子の関与も考慮しなければならない。また、発症機序が未だ確定していないため、特異 IgG 抗体やパッチテスト¹⁾⁻³⁾²⁴⁾、あるいは、皮膚反応、PK 試験、あるいは経口 PK 試験などの他の検査法による検討も必要であり²⁵⁾、さらに食物アレルギーの検索には除去負荷試験などもあわせて格討する必要がある⁵⁾。このように多くの因子が関与することが考えられる疾患の解析には多変量解析のような複数の因子を同時に扱える手法が今後ますます注目されていくべきであるが、多変量解析はその適応に比較的制約が多く結論の評価やその精度の評価も難しい。今後は検討因子や症例を増やして解析するとともに新しい解析法の登場も待たれる。

アトピー性皮膚炎に対する研究は近年ますます盛んになってきたが、発症機序は未だ仮説の域を越えず明確な原因治療は存在しない。今回行った数量化理論 II 類による解析では IgE-RAST と臨床因子との間に存在する関係について興味ある知見が得られたが、この知見が臨床の場における事実をどの程度反映しているかという点についてはさらに臨床的な検証が必要であり、また IgE が AD の病態にどのような役割を担っているかという点に関しては動物実験などを行って別の角度から検討していく必要がある。

本論文の要旨は、第 40 回アレルギー学会において報告した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った横浜市立大学医学部皮膚科学教室主任中嶋 弘教授に深甚なる謝意を捧げると共に、統計解析に御助言を戴いた横浜市立大学医学部公衆衛生学教室曾田研二教授ならびに市川誠一博士に深謝致します。

文 献

- 1) 吉田彦太郎：アトピー性皮膚炎と家塵ダニ．アレルギー 38, 517-523, 1989.
- 2) 阿南貞雄, 赤星吉徳, 吉村正子, 牛島信雄, 吉田彦太郎, 松山俊文, 神田源太：アトピー性皮膚炎における enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いた抗ダニ抗体の測定—とくに IgG, IgG subclass および IgE 抗体について．アレルギー 31, 244-251, 1982.
- 3) 伊藤 篤, 向井秀樹, 西岡 清：アトピー性皮膚炎患者のダニ貼付試験, 病理学的検討．日皮会誌 100, 63-69, 1990.
- 4) 山田一恵, 岸本眞知子, 稲垣義彰, 稲本 貢, 駒田英勝, 山田政功, 鳥居新平：アトピー性皮膚炎における食餌性アレルゲンの検討．小児科臨床 38, 2524-2552, 1985.
- 5) 小松 平, 菅 千束, 宮川加奈太, 宮川淳子, 杉山朝美, 他：アトピー性皮膚炎に対するコメ除去食による臨床効果及びコメ・小麦の RAST, 血清 IgE, 末梢好酸球数の変動について．アレルギー 39, 402-409, 1990.
- 6) 荒井綜一, 池澤善郎, 渡辺道子, 宮川淳子：コメアレルギーとアレルゲン除去米．小児内科 22, 415-420, 1990.
- 7) 丸山光雄：アトピー性皮膚炎を中心とした各種皮膚疾患における RAST の応用．日皮会誌 85, 567-575, 1975.
- 8) 穂山富雄：アトピー性皮膚炎における RAST の検討．アレルギー 26, 521-526, 1977.
- 9) 宮川加奈太, 平井義雄, 宮川淳子, 杉山朝美, 小松平, 他：アトピー性皮膚炎患者における診断基準項目, 年齢分布, 重症度, IgE・RAST, 血清 IgE 値の統計的解析—重症アトピー性皮膚炎患者における米アレルギーの果たす役割．アレルギー 37, 1101-1110, 1988.
- 10) 上原正巳, 沢井孝之：アトピー性皮膚炎患者におけるダニ I 型アレルギー．皮膚科紀要 83, 459-462, 1988.
- 11) 上原正巳, 沢井孝之, 饗庭匡子：アトピー性皮膚炎患者における穀物 I 型アレルギー．皮膚科紀要 84, 545-548, 1989.
- 12) Hanifin, J.M. and Rajka, G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener. Suppl.* 92, 44-47, 1980.
- 13) 上原正巳, 太藤重夫：アトピー性皮膚炎．現代皮膚科学大系 13, pp.89-119, 中山書店, 東京, 1987.
- 14) 本郷 修：予防接種とアトピー性皮膚炎．小児科診療 36, 545-552, 1973.
- 15) 河島岳史, 小林早由美, 宮野径彰, 大屋尚之, 成瀬知恵子, 徳田安章：高年型アトピー性皮膚炎．日皮会誌 99, 1095-1103, 1989.
- 16) 芳賀敏郎：対話型データ解析システム．応用統計学 13, 125-138, 1984.
- 17) 奥野忠一, 片山善三郎, 上群長昭, 伊東哲二, 入倉則夫, 藤原信夫：工業における多変量データの解析．日科技連, 東京, pp.278-279, 1986.
- 18) 三田哲朗, 安江厚子, 三田一幸：アトピー性皮膚炎に対するクリーンルーム治療の試み．西日皮膚 49, 730-733, 1987.
- 19) 青木敏之：アトピー性皮膚炎：診療面からみた現在の諸問題．アレルギー 39, 1-5, 1990.
- 20) 小屋二六, 鈴木慎一郎, 原みさ子, 永田浩三, 館野昭彦, 他：小児アレルギー疾患における特異的 IgE, IgG 抗体値について 第4編 多変量解析法による食物特異 IgE, IgG4 抗体とアレルギー諸因子の関係について．アレルギー 36, 556-572, 1989.
- 21) 小屋二六, 鈴木慎一郎：0歳アレルギー患児の研究 第2編 多変量解析数量化II・II類法を用いた, アトピー性皮膚炎発症に関するアレルギー諸因子の影響度の算出について．アレルギー 39, 391-401, 1990.
- 22) Price, J.A., Pollock, I., Little, S.A., Longbottom, J.L. and Warner, J.O.: Measurement of airborne mite antigen in homes of asthmatic children. *Lancet* 336, 895-897, 1990.
- 23) 清水広子, 椿 和文, 栗山智之, 横田俊平, 高橋和夫, 他：アトピー性皮膚炎患者における重症度と小麦特異 IgE-RAST 値と小麦 IgG イムノブロット．アレルギー 39, 999, 1990.
- 24) Bruynzeel-Koomen, C.A.F.M. and Bruynzeel, P. L.B.: A role for IgE in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 43(Suppl), 15-21, 1988.
- 25) Aoki, T., Funai, T., Kojima, M. and Adachi, J.: Absorption of egg antigens by the gut observed by oral Prausnitz-Küstner (Walzer) reaction in atopic dermatitis. *Acta Dermatovener. (Stockh)* 144(Suppl), 100-104, 1989.

ANALYSIS OF CLINICAL FACTORS AND IgE-RAST OF *DERMATOPHAGOIDES FARINAE* AND
RICE IN ATOPIC DERMATITIS BY MULTIPLE FACTOR ANALYSIS
OF QUANTIFICATION THEORY TYPE II

Kanata Miyakawa

Department of Dermatology, National Sagamihara Hospital

Twelve clinical factors and IgE-RAST of *Dermatophagoides farinae* (DF) and rice were analysed in three hundred patients with atopic dermatitis by multiple factor analysis of quantification theory Type II. Atopic dermatitis was simply defined here, as a patient who had typical eczematous eruption on the flexural portions of the body, such as the cubital fossa and/or the tibial fossa and/or the neck. The results were as follows: 1) Five clinical items such as onset age, age, history of asthma, sex, and history of allergic rhinitis were selected as significant variables to discriminate the objective variable of DF RAST, and influenced the discrimination in the order. The category of "less than 10 years-old" in the item of onset age, mostly influenced on the positive DF RAST, followed by the categories of "more than 20 years-old" in age, "presence of asthma", "presence of allergic rhinitis", and so on, in the order. 2) Five clinical items such as duration of the disease, eruption on the face, eruption on the trunks and/or extremities, sex, and age were selected as significant variables to discriminate the objective variable of rice RAST, and influenced the discrimination in the order. The category of "more than 5 years" in the item of duration of the disease, mostly influenced on the positive rice RAST, followed by the categories of refractory signs such as "lichenification on the face", "lichenification on the trunks and/or extremities", and so on, in the order. Based on the results by the multiple factor analysis, rice antigen was strongly suspected to have relation with refractory patients with atopic dermatitis.
