

アトピー性皮膚炎に対する低アレルゲン米 (HRS-1) の臨床効果

横浜市立大学医学部皮膚科	池澤善郎
神奈川県立こども医療センター	池部敏市
国立療養所東高知病院	小倉英郎
国立療養所南福岡病院小児科	小田嶋博
くろさか小児科医院	黒坂文武
本町診療所	佐瀬くらら
神奈川県立こども医療センター	杉内政巳
横浜市立大学医学部皮膚科	杉山朝美
横浜市小児アレルギーセンター	勝呂 宏
東邦大学医学部第二小児科	鈴木慎一郎
日本大学医学部皮膚科	藤沢重樹
福島医療生協わたり病院小児科	北條 徹
東京都立豊島病院小児科	松井猛彦
札幌医科大学皮膚科	松田三千雄
横浜市小児アレルギーセンター	山本 淳
四本皮膚科クリニック	四本秀昭

(HRS-1 臨床試験研究班)

米アレルギーの関与が考えられるアトピー性皮膚炎 (AD) 患者に対する通常米の厳格除去効果を臨床的に検討することを目的として、低アレルゲン米 (HRS-1) の代替食療法を多施設共同で実施した。その際、米と小麦との交叉反応性を考慮し小麦も厳格除去した。この HRS-1 は、抗原蛋白を除去するため蛋白分解酵素処理した米である。総実施例49例のうち除外・脱落などを除いた43例を解析対象とした。多くの症例で HRS-1 摂取直後から4週にかけて AD 病変の範囲・重症度指数 (ADASI) の急速な低下が観察され、2週後、4週後、最終判定日 (平均5.6週) の ADASI は、それぞれ開始時と比較して有意に低下した。全般改善度において「改善」以上の改善率は、2週後では39%、4週後では67%、最終判定日では74%であった。また、併用ステロイド外用剤の減量効果においても「軽減」以上の症例は、最終判定日で約半数に認められた。3例の悪化のほかの特記すべき副作用は認められなかった。有用性の成績は、43例中「非常に有用」が17例 (40%)、「有用」が13例 (30%)、「やや有用」が9例 (21%) であり、「有用」以上の有用率は70%であった。HRS-1 は、米アレルギーに悩む難治性重症 AD 患者の代替食として高い有用性のあることが認められた。

Key words: atopic dermatitis — hypoallergenic rice — rice allergy

緒 言

Received: February 1, 1991

Accepted: April 2, 1991

Abbreviations: AD atopic dermatitis; ADASI atopic dermatitis area and severity index; HRS-1 hypoallergenic rice of Shiseido-1; Kd Killo dalton; LDH lactic acid dehydrogenase; PASI psoriasis area and severity index; RAST radioallergosorbent test; SDS-PAGE sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis

最近、再発を繰り返して各種治療に抵抗する難治性のアトピー性皮膚炎 (AD) が増加している。このような患者の血清を用いた RAST (radioallergosorbent test) や IgE の成績と重症度との関連を統計学的に検討することにより、本症の難治化 (重症化) に米アレ

ルギーの関与が示唆されている¹⁾⁻³⁾。事実、米の単独除去や米・小麦・大豆などの日常食べている各種穀物除去により明らかな改善効果がみられる症例が報告されている³⁾⁻⁵⁾。米特異的 IgE 抗体の陽性血清を用いた RAST により、米のどの蛋白分画に主要なアレルゲン分画があるかを検討したところ、それがグロブリン分画にあることが考えられたため、米を蛋白分解酵素で処理することによりこのグロブリン分画を可及的に除去した低アレルゲン米 (HRS-1) を作製した⁶⁾⁻⁸⁾。この HRS-1 の臨床効果については 1 施設における結果ではあるが、米の除去試験と負荷試験の成績で米アレルギーが確認された AD 患者並びに米 RAST 陽性より米アレルギーが疑われた AD 患者に対して大変有用であることがすでに報告されている⁶⁾⁻¹⁰⁾。

今回、通常米の除去・負荷試験や米 RAST スコアおよび臨床観察経過から米アレルギーの関与が考えられる AD 患者を対象に、通常米と小麦の厳格除去を条件に HRS-1 の代替食療法を多施設共同で実施した。臨床症状や用いたステロイド外用剤の効力と使用量を指標としてその臨床効果を検討したのでその成績に若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

対象患者

対象は、本臨床試験に参加した次の 13 施設の皮膚科あるいは小児科を 1989 年 11 月より 1990 年 6 月までの約 8 カ月間に受診した AD 患者で、通常米の除去テスト結果、同誘発テスト結果、米 RAST スコアの少なくとも 1 項目が陽性で臨床観察経過から米アレルギーが関与すると思われる者を対象とした。実施施設は、医療生協わたり病院、くろさか小児科医院、国立療養所東高知病院、国立療養所南福岡病院、東京都立豊島病院、東邦大学医学部附属大橋病院(以上、小児科)、神奈川県立こども医療センター、横浜市小児アレルギーセンター(以上、アレルギー科)、札幌医科大学附属総合病院、日本大学医学部附属駿河台病院、本町診療所、四本皮膚科クリニック、横浜市立大学医学部病院(以上、皮膚科)の 13 施設であった。なお、対象患者の選択に際しては、HRS-1 の臨床効果を観察しやすくするためできるだけ米 RAST スコアが 2 以上で、かつ宮川¹⁾の概括的な重症度分類に準じた判定で「重症」の患者を試験対象とするようにした。ここでいう「重症」と

は、ステロイド外用剤を含む一般的な AD の治療に余りよく反応しなくなり、明らかな皮膚の軽快期間が余りみられなくなるもので、皮疹の状態が全体として重症と判定されるものとした。また、対象患者の背景因子を明らかにするため、その性別、年齢(臨床試験開始時)、発症年齢、経過年数、重症度、好発時期、AD の皮疹型、アトピー歴、その他の合併疾患と基礎疾患、血清 IgE 値、米、小麦、大豆、卵白、牛乳、ダニ (DF) の RAST、白血球数、好酸球 (%), 血清 LDH, 食物の除去試験と負荷試験の成績などについて調査・記録した。

試験食物

株式会社資生堂が渡辺らの方法⁸⁾に従って 1989 年産コシヒカリの新米を蛋白分解酵素のアクチナーゼ AS (科研製薬 (株)) で処理して低アレルゲン化した米 (HRS-1) を使用した。これを 500g ずつ 1 パックに包装し、1 症例につき原則として 10 パック (5kg) 用意した。なお、今回用いた HRS-1 については無作為抽出した数種のロットにおいて、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) により塩溶性の蛋白分画がこれまでの報告⁸⁾⁹⁾と同様にほとんど消失していることを確認してある。

この HRS-1 では、HRS-1 に由来する蛋白を結合させたペーパーディスクと米 RAST 陽性血清を用いた RAST により、多くの陽性血清 (米特異的 IgE 抗体) と反応するアレルゲン分画が除かれ、また、SDS-PAGE によりグロブリン分画に属する塩溶性の 16, 25, 50, 80Kd の蛋白バンドがほとんど消失していることが確認されている⁸⁾⁹⁾。さらに、患者血清を用いた IgG-イムノプロットによっても、16, 25, 36, 40, 50, 60, 80Kd の抗原蛋白バンドがほとんど消失していることが確認されている⁹⁾¹⁰⁾。

試験方法

患者には通常米を厳格除去させ、その代替食の HRS-1 を 1 日 3 食としてできるだけ 4 週間以上摂取させた。通常米と小麦との間には交叉反応性がしばしば認められることから、試験期間中は通常米や小麦に由来する食物も厳格に除去することを条件とした。そのほかの卵・牛乳・大豆などの除去については試験前と試験中の条件を変えないことを原則として担当医師が症例ごとに適宜判断した。

試験期間中に併用可とする薬剤は、外用剤としては薬効による grade 分類で strong 以下のステロイド軟膏または非ステロイド性消炎軟膏とした。ステロイド

外用剤の併用については、その grade の低下や使用量の減少が HRS-1 による臨床効果の一つの指標となるため、各観察日ごとに併用薬剤名およびその使用量を記載することとした。内服薬としては抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤の使用は可としたがステロイド剤の使用は禁止した。なお、併用内服薬剤は HRS-1 の臨床効果が明らかとなるまで原則として変更しないこととした。

観察日は、原則として HRS-1 摂取開始 1～3 週前、試験開始日、開始 1～3 週後、4～6 週後の少なくとも 4 回以上とした。観察項目は下記の①皮膚症状の程度と②病巣部位の範囲とした。

①皮膚症状の程度は、発赤・丘疹・小水疱を観察対象とした急性病変所見 (E)、苔癬化・痒疹・鱗屑についての慢性病変所見 (L)、および、掻痒 (I) の 3 項目について、その程度を次の 5 段階で下記②の各部位ごとに評価した。かなり高度：4、高度：3、中等度：2、軽度：1、症状なし：0

②病巣部位の範囲は、顔面を含む頭部 (h)、頸部を含む体幹部 (t)、上肢 (u)、下肢 (l) の各部位ごとに次の 7 段階で評価した。100%：6、100～75%：5、75～50%：4、50～30%：3、30～10%：2、10%未満：1、0%：0

乾癬の範囲・重症度指数としてすでに使用されている PASI (Psoriasis Area and Severity Index)¹¹⁾を参考にして、以上の皮膚症状の程度と病巣部位の範囲を指数化した AD の範囲・重症度指数 (ADASI; Atopic Dermatitis Area and Severity Index) を下記の計算式に従い算出した。体幹部は 0.4、その他の部位は 0.2 の重みづけを付与している。

$$\begin{aligned} \text{ADASI} = & 0.2 \times (E_h + L_h + I_h) \times A_h \\ & + 0.4 \times (E_t + L_t + I_t) \times A_t \\ & + 0.2 \times (E_u + L_u + I_u) \times A_u \\ & + 0.2 \times (E_l + L_l + I_l) \times A_l \end{aligned}$$

E：急性病変の程度、L：慢性病変の程度、I：掻痒の程度、A：病巣部位の範囲、h：頭部、t：体幹部、u：上肢、l：下肢

この ADASI は、宮川らの概括的な重症度と異なり、AD の皮膚症状の程度を病巣部位の範囲も加味して経時的に皮膚の重症度を評価するための指標として用いられた。なお、ADASI についてノンパラメトリック解析を行うため、ADASI の理論最大指数の 72 を上限として次の 5 段階の順序尺度で再評価した。54 ≤ ADASI ≤ 72：4 (かなり高度)、36 ≤ ADASI < 54：3

(高度)、18 ≤ ADASI < 36：2 (中等度)、0 < ADASI < 18：1 (軽度)、ADASI = 0：0 (症状なし)

ADASI の推移を勘案し、試験開始日と比較した全般的改善度を次の 5 段階で評価した。卅：著明改善、++：改善、+：やや改善、○：不変、×：悪化

ステロイド外用剤の grade と使用量の減量は、試験開始日と比較して次の 5 段階で評価した。卅：著明軽減、++：軽減、+：やや軽減、○：不変、×：増加

副作用については、発現時にその種類・程度を、さらにその後の処置・転帰などについて医師コメント欄に記録することとした。

試験終了時に全試験期間中の成績を勘案し HRS-1 の有用性を次の 5 段階で評価した。卅：非常に有用、++：有用、+：やや有用、○：どちらともいえない、×：有用でない

試験終了時に、患者やその家族に対して通常米あるいはアワ・ヒエ・キビと比べた味 (①おいしい、②ほぼ同じ、③まずい)、また米の味の特性である「ねばり」と「こし」について除外・脱落などの例を含め 49 例についてアンケート調査した。

データの統計処理は、欠落データについては補完せずそのまま扱うこととし、ADASI については前記したように 5 段階の順序尺度に変数変換し、開始日と各観察日のデータを Wilcoxon の 1 標本検定により比較した。この際、期間比較の多重性を考慮し、Dunn modulus の有意水準を採用した。また、層別解析においては、各層内の水準が名義尺度の場合は累積 χ^2 検定を用い、それが順序尺度の場合は拡張累積 χ^2 検定を用いた。

結 果

1) 解析対象と患者の背景

総実施例 49 例の中で、通常米負荷試験陰性の 2 例、膿疱性乾癬を合併している 1 例、脱落の 1 例、HRS-1 の負荷試験のみを目的として実施された 2 例の合計 6 例を除いた 43 例を解析対象とした。

まず、これら 43 例の男女比は 20：23 でほぼ同数であった。次に、その年齢分布は 10 歳未満が 18 例 (42%) と最も多く、10 歳台が 13 例 (30%)、20 歳台が 8 例 (19%)、30 歳台が 2 例 (5%)、40 歳台が 2 例 (5%) であり、平均年齢は 13.8 歳であった。発症年齢は 4 歳以下が 36 例 (84%) とその大部分を占め、残りの 7 例

(16%)は10歳以上であった。経過年数は、5歳以上の患者(35例)において5年未満の経過年数を示すものはわずか3例(9%)であり、残りの32例(91%)は5年以上の経過であった。その32例の内訳をみると、5年から10年未満が11例、10年から15年未満が10例、15年から20年未満が8例、20年以上が3例と、重症例が多いためか多数の症例が長い経過年数を示した。重症度は、対象を難治性の重症例としたため、軽症と中等症はそれぞれ1例(2%)、9例(21%)と少なく、重症は33例(77%)とその大半を占めた。年齢別の重症度分布は、Fig. 1のごとく、10歳未満では軽・中等症と重症とが半々であるが、10歳以上では25例中24例(96%)が重症であった。また季節的増悪を示す症例はほとんどなく、わずかに春と冬に1例ずつだけであり、通年性の症例が41例(95%)とその大多数を占めた。

皮疹型は、ADに比較的特異な典型疹では乾燥皮膚型が最も多く、次いで屈側型、痒疹型、乳児型の順であり、いずれかの典型疹が43例中42例にみられた。アトピー歴は、本人と家族を含めると43例中40例(93%)とその大多数に認められた。他に特記すべき合併疾患や基礎疾患はなかった。

血清IgE値の最小値は4.7U/ml、最大値は50000U/mlであり、その幾何平均値は2626U/ml(n=43)であった。Fig. 2は、米・小麦・大豆・卵白・牛乳・ダニの各アレルゲン別にRASTスコア分布を図示したものである。できるだけ米RASTスコアが2以上のAD患者を試験対象としたため、当然のこととして米

RASTのスコア3が19例でスコア2が21例と大多数がスコア2以上であった。RASTの陽性率は米が最も高く、またRASTの幾何平均値もダニを除いた5大食物アレルゲンの中では米が2.9PRU/mlと最も高い値を示した。白血球の平均値は7745/ μ l(n=40)で、好酸球比率の平均値は10.3%(n=40)であり、血清LDH値の幾何平均値は450.8U/ml(n=27)であった。対象

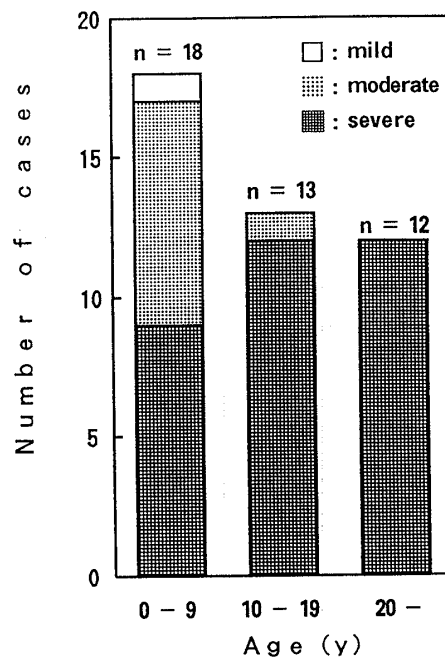


Fig. 1. Over-all severity of AD in three age groups of the subjects.

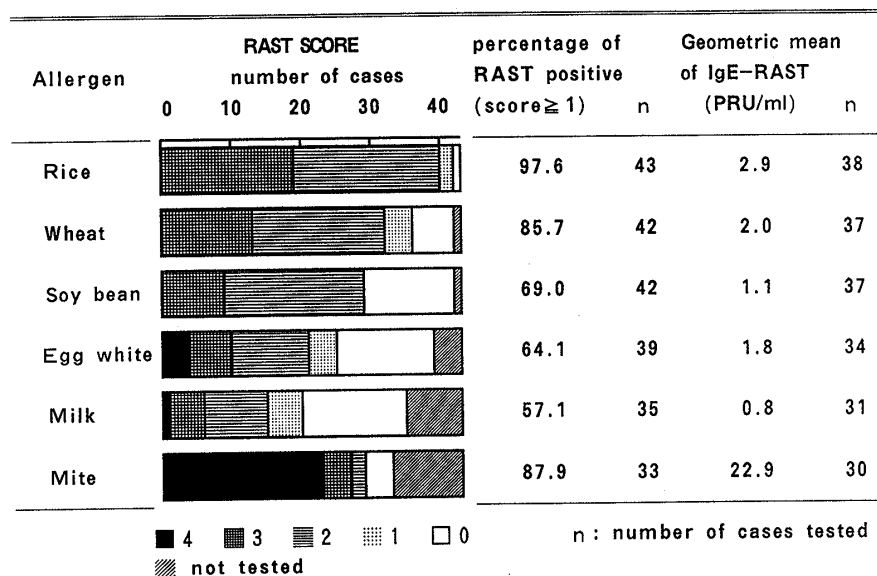


Fig. 2. IgE-RAST for several allergens in the subjects.

患者の大多数(39例;91%)は、痒み、1年以上の慢性経過、アトピー歴、典型疹の4つの診断項目を満たす definite AD であり、それ以外の4例のうち3例は3つ以上の診断項目を満たす probable AD であった。次に、通常米による負荷確認試験は24例に行なわれ、その結果は、陽性が16例、疑陽性2例、どちらともいえないが6例であった。また本臨床試験の前提となる米・小麦の除去は全例で実施された。症例によっては試験前及び試験期間中を通じて、卵(28例)、大豆(27例)、牛乳(16例)、その他(豚肉、馬鈴薯、玉蜀黍:各2例、イースト、薩摩芋、蕎麦、メロン、キウイ、鮭:各1例)などの除去が実施された例もあった。

2) ADASI の推移

解析対象患者43例について HRS-1 摂取開始以後における ADASI の推移を Fig. 3 に示した。ADASI は、多くの症例で HRS-1 の摂取直後より4週にかけて急速に低下する例が多く、明らかな症状の軽減が認められた。ADASI の明らかな一過性上昇がみられた7例

のうち5例は、一時的な症状悪化の要因として感冒・ストレスなどの関与が記載されている症例である。HRS-1 の摂取に伴い ADASI が上昇し明らかな症状悪化をきたしたと思われる症例は3例であった (Fig. 3 の*印参照)。この HRS-1 の食事療法で ADASI が低下した症例のうち5例については、最終の有用性の判定が行われた後に通常米の負荷試験が実施された。その結果は、Fig. 4 に示すように ADASI の顕著な上昇がみられた。

また、ADASI を5段階に変数変換したノンパラメトリック時系列解析の結果は、Table 1 に示したように、2週後、4週後および最終判定日(平均5.6週後)の ADASI は、開始日と比較してそれぞれ統計学的に有意に低下した。

3) 全般改善度

HRS-1 摂取開始2週後、4週後、最終判定日の全般改善度を Fig. 5 に示した。「改善」以上を示した症例は、2週後では31例中12例(39%)、4週後では30例中20例(67%)、最終判定日では43例中32例(74%)と高

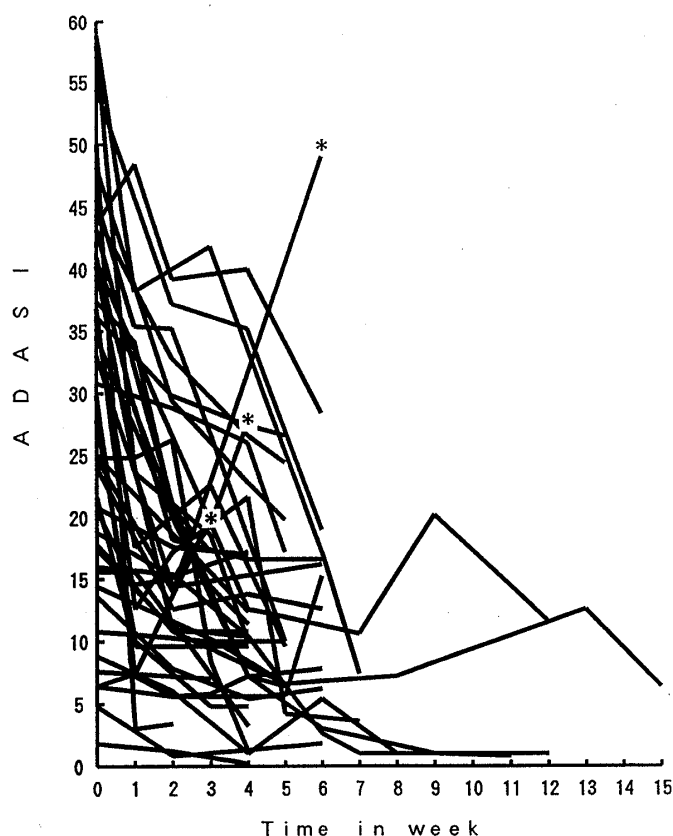


Fig. 3. Time course of ADASI during the replacement therapy with HRS-1.

*: Exacerbation in these cases was considered to be induced by HRS-1.

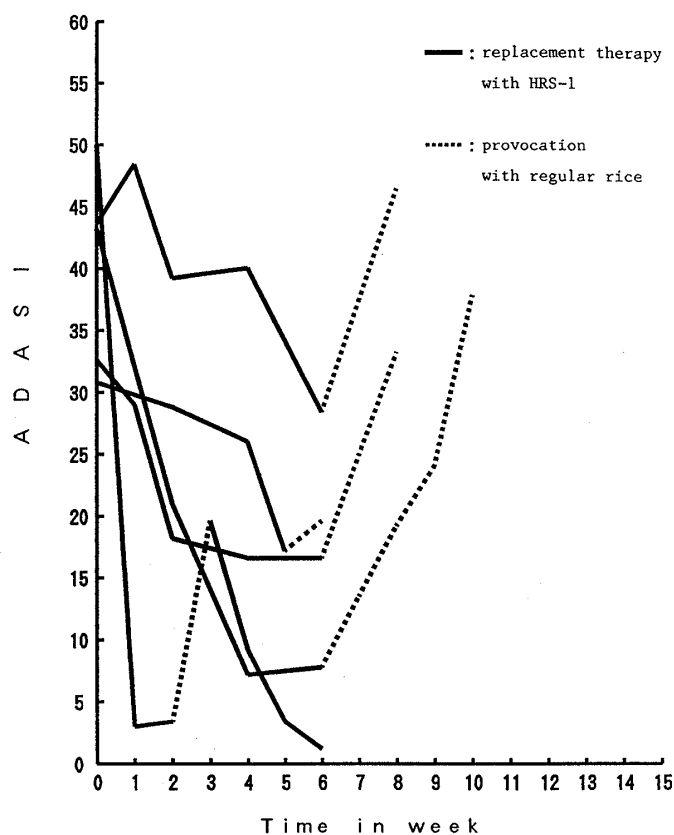


Fig. 4. Time course of ADASI during the replacement therapy with HRS-1 and provocation with regular rice.

Table 1 Non-parametric analysis of ADASI before and after the therapy with HRS-1

ADASI		Before the therapy					Total	Wilcoxon 1-sample test (Po)
		Very severe	Severe	Moderate	Mild	No symptom		
After 2 weeks	Very severe	0					0	0.00006*
	Severe	1	1				2	
	Moderate		7	4			11	
	Mild		3	7	8		18	
	No symptom					0	0	
Total		1	11	11	8	0	31	
ADASI		Before the therapy					Total	Wilcoxon 1-sample test (Po)
		Very severe	Severe	Moderate	Mild	No symptom		
After 4 weeks	Very severe	0					0	0.00008*
	Severe		1				1	
	Moderate	1	5	1	1		8	
	Mild	1	3	10	7		21	
	No symptom					0	0	
Total		2	9	11	8	0	30	
ADASI		Before the therapy					Total	Wilcoxon 1-sample test (Po)
		Very severe	Severe	Moderate	Mild	No symptom		
At final evaluation (5.6 weeks on average)	Very severe	0					0	0.00001*
	Severe	0	0	1			1	
	Moderate	1	4	0	2		7	
	Mild	2	9	13	11		35	
	No symptom					0	0	
Total		3	13	14	13	0	43	

*: statistically significant ; Po<Dunn modulus (5%)=0.0083.

い改善率が得られた。また、「著明改善」だけが占める比率においてもそれぞれ6%, 20%, 33%と比較的高い値を示した。なお、最終判定日に改善効果がみられなかった症例は、不変の2例(5%)と悪化の3例(7%)であった。

4) ステロイド外用剤に対する減量効果

ステロイド外用剤の grade と使用量に対する効果を判定日別に Fig. 6 に示した。「やや軽減」以上の症例は、2週後には31例中17例(55%), 4週後には30例中16例(53%), 最終判定日には43例中28例(65%)と早期から半数以上に減量効果がみられた。また、明らかに軽減を示した「軽減」以上の症例は、2週後には31

例中8例(26%)であり、4週後には30例中12例(40%), 最終判定日には43例中23例(54%)と増加した。ステロイド外用剤の grade と使用量が増加した症例は、「悪化」と最終判定された3例中2例(5%)であった。

5) 副作用

解析対象患者43例において、HRS-1 に対するアレルギーによると思われる症状の悪化がみられた3例(7%)を除くと、HRS-1 によると思われる特記すべき全身的あるいは局所的副作用は認められなかった。

6) 有用性

以上の ADASI, 全般改善度, ステロイド外用剤に対する減量効果, 副作用などを考慮して、各症例ごとに

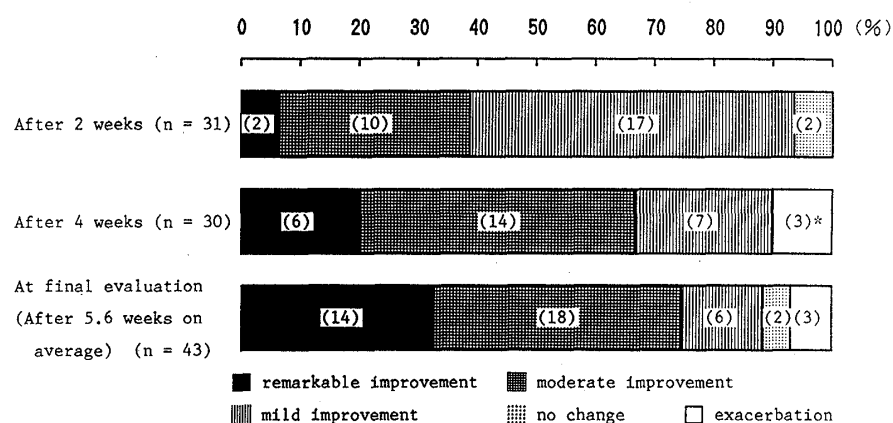


Fig. 5. Evaluation of clinical improvement during the replacement therapy with HRS-1.

*: Exacerbation in the two cases of three was considered to be induced by common cold and psychologic stress because it was transient.

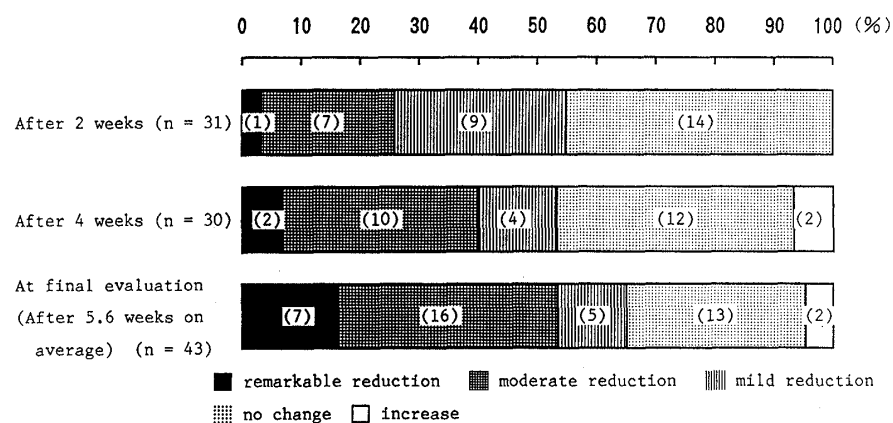


Fig. 6. Reduction effect of the replacement therapy with HRS-1 on the dosage and grade of steroid ointment.

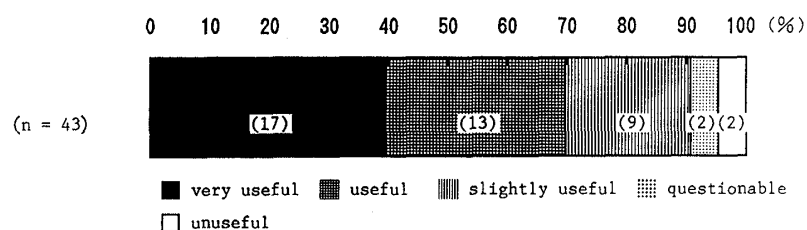


Fig. 7. Final evaluation on the usefulness of HRS-1.

担当医師が HRS-1 の有用性を 5 段階評価した。その結果は、Fig. 7 のごとく、解析対象患者 43 例中、「非常に有用」が 17 例 (40%)、「有用」が 13 例 (30%)、「やや有用」が 9 例 (21%)、「どちらともいえない」と「有用でない」は両者共 2 例で合わせて 4 例 (9%) であった。したがって、「有用」以上は 30 例で全体の 70% を占

め、高い有用性の評価が得られた。

7) 層別解析

対象患者の主な背景因子の各項目別に、最終全般改善度、ステロイドの減量効果、有用性のそれぞれについて層別解析したが、症例が少ないため、いずれにおいても各層の水準間に有意な差は認められなかった。

8) HRS-1 の味に関するアンケート集計結果

アンケートは HRS-1 を摂取した試験対象患者に実施した。普通米に比べて味が「おいしい」の比率は回答者の46例中5例(11%)と余り高くはないが、「ほぼ同じ」は33例(72%)とその大半を占め、「まずい」は8例(17%)であった。次に、アワ・ヒエ・キビに比べて味が「おいしい」は回答者の38例中32例(84%)であり、「ほぼ同じ」は5例(13%)で、「まずい」はわずかに1例(3%)だけであった。また「ねばりが有り」は回答者45例中38例(84%)で、「こしが有り」は回答者42例中28例(67%)であった。

考 案

本臨床試験の目的は、米アレルギーの関与が考えられる AD 患者に対する通常米の厳格除去効果と、除去療法における HRS-1 の代替食としての有用性を検討することであった。通常米だけでなく小麦も厳格除去の対象とした理由は、通常米と小麦との間に交差反応性がある¹³⁾ため、通常米の除去のみでは多くの症例に明らかな臨床改善効果を期待できないことが考えられたからである。実際、米を除去し小麦食に替えてもかえって増悪する症例や、当初は改善効果を示すもののその経過中に明らかな小麦アレルギー症状が出現してくる症例もしばしば経験している⁵⁾。したがって、今回得られた臨床効果には、通常米除去の効果に加えて小麦除去の効果も加わっているものと考えられるが、たとえ小麦の厳格除去が症状の改善に奏功を示したにせよ HRS-1 の代替食としての意義には変わるところはないものと思われる。通常米の関与については、米負荷確認試験が実施された24例の中で16例(67%)は明らかな陽性であった。また、本臨床試験の最終判定が行われた後に通常米の負荷試験が実施された5例全例において、負荷による皮膚症状の再燃増悪が ADASI によって確認されている。各種食物アレルギーの関与が考えられる重症 AD において、米アレルギーが果たしている役割がどの程度であるかは今日未だ明らかでないが、今回の臨床試験結果より、特に米を主食とする日本人にとって、少なくとも米アレルギーの関与がある AD 患者には HRS-1 は大変有用な代替食物となることが示唆された。

今回、HRS-1 による食事療法に余り効果を示さなかった症例のほかに、むしろ悪化をきたした症例が3

例みられた。HRS-1 は多くの重症 AD 患者にとって米の主要なアレルギーと考えられる塩溶性のグロブリン分画を除いたものであるため、今回の処理方法でほとんど除去されていない蛋白分画が主要なアレルギーになっている患者には当然のこととして臨床改善効果はなく、むしろ米アレルギー症状を惹起することは十分考えられることである。実際、前回実施された HRS-1 の臨床試験で、明らかな症状の悪化を来した症例の血清を用いた IgG-イムノブロットにより、HRS-1 にほとんど除かれることなく残存していた約52Kd の蛋白抗原と強く反応する IgG 抗体が患者血清中に存在することが既に明らかにされている⁹⁾¹⁰⁾。本臨床試験でも症状の悪化がみられた3例のうち検討可能であった1例において同様の検討を行ったところ、同じように HRS-1 の約52Kd と強く反応する IgG 抗体の存在が示された。したがって、HRS-1 の摂取により明らかな悪化をきたす患者では、HRS-1 に残存しているこの約52Kd の蛋白抗原が、症状の悪化に関与しているのかもしれない。この点に関しては、今後さらに HRS-1 で悪化をきたす症例を重ね検討を進めていく予定である。

今回の試験では、同時にステロイド外用剤が使用されているという問題があるが、試験対象患者の大半(77%)がこのステロイド外用剤に抵抗性となっている難治性の重症 AD であり、再発を繰り返す中等症の AD を含めると難治性の AD 患者は全体の98%を占める。このように大多数が長期間にわたって各種治療に苦慮していた AD 患者であるにもかかわらず、HRS-1 の摂取開始より4週後にかけて多くの患者で症状の著しい改善がみられた。また、HRS-1 の臨床的有用性はステロイド外用剤に対する減量効果によっても確認された。実際、本臨床試験前までは長期にわたって grade の高いステロイド外用剤を大量使用していた重症例において、grade の弱いものを1週に1~2回少量塗布するだけでうまくコントロールできるようになった症例が多く認められた。AD の湿疹病変に対するステロイド外用剤の強力な改善効果はよく知られていることであるが、一方では局所の副作用に限ってもその長期使用により膿痂疹や単純ヘルペスなどの二次感染及び酒さ様皮膚炎(特に顔面に多い)が生じ易くなり、皮膚の結合組織が減少して角層も表皮も薄くなって皮膚が脆弱化するなどの問題が指摘されている。また、長期に使用していると、ステロイド外用剤の効きが悪くなる傾向がある。したがって、HRS-1 の食事療法による

この減量効果は、特に grade の高いステロイド外用剤の大量使用を必要とする重症例では大変重要な意味を持ち、原因アレルゲン対策の重要性を示すものと思われる。

なお、穀物アレルギーの関与が考えられる重症 AD では、毎日食べている米や小麦の除去食療法が重要であるにもかかわらず、その長期実施は困難なため、実際には多くの症例で実施されないまま放置されている。この点で、今回明らかにされた HRS-1 の臨床効果は、穀物アレルギーのある重症 AD 患者に対しその原因治療のための代替食物としての HRS-1 の有用性を示しており、米や小麦を除去した食事療法の実施を容易にするものである。従って、その早急な量産化は、少なくともこの HRS-1 で除去された抗原分画が主要なアレルゲンとなっている米アレルギーに悩む重症 AD 患者には貴重な代替食物となることが期待される。

文 献

- 1) 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.
- 2) 藤沢重樹, 山本裕子, 森嶋隆文, 森岡貞雄, 鎌田英明, 他: アトピー性皮膚炎における血清 IgE 値, ダニ, 卵白, 牛乳, 大豆, 米, 小麦の特異 IgE 抗体の相関性, 多項式回帰モデルによる検討. 日皮会誌 99, 1235-1241, 1989.
- 3) 山田一恵, 岸本真知子, 稲垣義彰, 稲本 真, 駒田秀勝, 他: アトピー性皮膚炎における食事性アレルゲンの検討. 小児科臨床 38, 2545-2552, 1985.
- 4) 松田三千雄, 三浦貴子, 高橋 誠: 穀類が関与する年長のアトピー性皮膚炎患者の食事療法について. アレルギー 37, 644, 1988.
- 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, 末梢血好酸球数の変動について. アレルギー 39, 402-409, 1990.
- 6) 宮川淳子, 他: 蛋白分解酵素で処理した低抗原性米の臨床応用. アレルギー 38, 203, 1989.
- 7) 池澤善郎: 皮膚科からみたアトピー性皮膚炎と食物アレルギー, 特に重症型における米アレルギーの関与とその対策の試み. 第 6 回免疫薬物研究会記録集, メディカルトリビューン, 東京, pp.99-117, 1989.
- 8) Watanabe, M., Miyakawa, J., Ikezawa, Z., Suzuki, Y., Hirao, T., et al.: Production of hypoallergenic rice by enzymatic decomposition of constituent proteins. *J. Food Science* 55, 781-783, 1990.
- 9) 池澤善郎, 菅 千束, 宮川淳子, 宮川加奈太, 杉山朝美, 他: 日本における重症アトピー性皮膚炎の発症・増悪因子に関する研究. 日本リディアオリリー協会平成元年度年報 (第 13 号), pp.41-60, 1990.
- 10) Ikezawa, Z., Miyakawa, J., Komatsu, H., Sugiyama, A., Suga, C., et al.: Analysis of rice allergen in atopic dermatitis and preparation of hypoallergenic rice. *J. Invest. Dermatol.* 92, 449, 1989.
- 11) Sasaki, T., Ikezawa, Z. and Nakajima, H.: Treatment of severe psoriasis with low dose Cyclosporin A and the effect on the helper-suppressor T cell ratio in peripheral blood. *J. Dermatol.* 15, 480-486, 1988.
- 12) 池澤善郎: アトピー性皮膚炎の捉え方とその対策. 横浜医師会学術講演集, 第 4 集, 横浜医師会, pp.165-188, 1989.
- 13) 池澤善郎: 食物アレルゲン間の交差反応性. *Therapeutic Research* 12, 1007-1015, 1991.

CLINICAL EFFECT OF HYPOALLERGENIC RICE (HRS-1) IN ATOPIC DERMATITIS

Zenro Ikezawa,
(Representative of the group)

Toshiichi Ikebe, Hideo Ogura, Hiroshi Odajima, Fumitake Kurosaka, Kurara Sase,
Masami Sugiuchi, Asami Sugiyama, Hiroshi Suguro, Shinichiro Suzuki,
Shigeki Fujisawa, Toru Hojo, Takehiko Matsui, Michio Matsuda,
Atsushi Yamamoto and Hideaki Yotsumoto

HRS-1 research group

The usefulness of hypoallergenic rice (HRS-1) was clinically evaluated in 43 patients with severe atopic dermatitis (AD), who were suspected of having rice allergy, in collaboration with 13 hospitals. The patients were fed with HRS-1 instead of eliminating both regular rice and wheat from their daily diet. AD area and severity index (ADASI) was calculated as an indicator of the degree of cutaneous symptoms. Significant decreases of ADASI were observed in the 2nd and 4th week and at the end of the replacement therapy (5.6 weeks on average). On final evaluation, 74% of the patients tested showed "moderate" to "remarkable" improvement, and in 53% of the patients HRS-1 resulted in a "moderate" to "remarkable" reduction in the dosage and the grade of potency of the steroid ointment concomitantly used for the treatment. Finally, HRS-1 was evaluated as "useful" to "very useful" as the elimination diet in 70% of the patients.
