

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

横浜市立大学医学部皮膚科

小松 平 菅 千束 宮川加奈太 宮川淳子
杉山朝美 池澤善郎 中嶋 弘

コメ RAST 陽性の AD 患者 (25名) に対しコメ除去食 (平均5.2カ月) を行い, 除去前後でのコメ・小麦の RAST, 総 IgE 及び末梢血好酸球数の変動を臨床効果とあわせて検討した。コメ除去食による臨床効果は有効9名 (36%), やや有効10名 (40%), 改善無し6名 (24%) であった。除去前後の RAST 値 (PRU/ml) の変動は, コメでは臨床効果に関係なく低下していたが, その低下はとりわけ有効群では全例にみられ最も顕著であり, 次いでやや有効, 改善無しの順であった。小麦は有効群では明らかな低下がみられたが, やや有効群では僅かな低下であり, 改善無し群ではむしろ上昇した。血清総 IgE 値は, 改善無し群で全例に上昇する傾向がみられた。有効群では主食が小麦食であるにもかかわらず, コメ RAST 値のみならず小麦 RAST 値にも明らかな低下がみられた。コメ抗原はコメのみならず小麦に特異的な IgE 抗体の産生に対しても initiator として作用しているのかもしれない。

Key words: elimination diet of rice — oral tolerance — rice IgE-RAST — severe atopic dermatitis — wheat IgE-RAST

緒 言

当教室の宮川らは1006名のアトピー性皮膚炎 (AD) 患者について統計的解析を行い, コメ RAST 陽性者に AD の重症型が多く, また重症度と RAST スコアとの重相関を検討すると, コメがダニや卵白に比べて AD の重症度と深い関係を持つことを報告した¹⁾。

そこで今回われわれは, AD におけるコメ除去食の効果を検討したのでここに報告する。

対象患者と検討方法

対象患者: 当科外来通院中の AD 患者のうちコメ RAST 陽性 (スコア 1: 2名, 2: 14名, 3: 9名) の重症 AD 患者25名である。なお重症 AD とは我々が既に報告した重症度¹⁾に基づいており, 罹患面積は概して広範囲であるが, 限局性のものも含めて通常の治

療に抵抗性で, 経過が長い難治性のものである。対象患者全例の年齢については Table 1 を参照されたいが, 8 カ月から75歳までに及び, 平均年齢は24.7歳で, 男女比は2.1: 1 である。15歳までを小児として小児と成人に大別すると, それぞれ6名 (男: 女=4: 2) と19名 (男: 女=13: 6) で, 小児と成人の比は1: 3.17である。

方法: 上記患者に対してコメの除去食 (平均除去期間5.2カ月) を行い, それに伴う臨床症状の改善度, コメ RAST, 小麦 RAST, 血清 IgE 値及び末梢血好酸球数 (%) を経時的に観察し, 検討した。臨床症状の改善度は痒みなどの自覚症状や皮疹の状態に対する患者の訴え並びに主治医による皮疹の観察に基づいて有効 (improvement), やや有効 (mild improvement), 無効 (no improvement) の3群に大別した。有効例とはその程度が remarkable から moderate を含めて, 改善効果が明らかと思われた症例であり, やや有効例とは軽度な改善効果のため, 確実な有効例とできなかった症例である。また無効例とは自覚的にも他覚的にも全く改善効果がみられないか或いはむしろ増悪をきたした症例である。なおその判定に際しては使用外用剤の質量も参考にした。但し使用外用剤の質量共に減少しても, 自覚的にも他覚的にも改善効果が全くみられ

Received: December 29, 1989

Accepted: February 23, 1990

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

ないか増悪した症例は無効とした。またこれらの対象患者はほぼ全例ダニ RAST が強陽性であるが、今回の除去食前後の観察期間中におけるじゅうたん、タタミ、ふとんなどの環境整備の条件は同じである。

除去食については、コメ単独除去が15名で、残りの10名は卵、牛乳、大豆などの除去だけでは明らかな改善効果がみられなかった症例で、これらの症例にはさらにコメの除去を加えた。その内訳は卵・コメ除去が4名、卵・牛乳・コメ除去が2名、その他の組み合わせが4名である。どの症例もコメ除去食を加えるまでは若干の改善を示すものの、AD病変が通常のステロイド外用療法でうまくコントロールできていない例である。今回は一応コメに照準を当ててコメ除去のため主食を小麦食としたことから RAST 値の検討はコメと小麦について行った。また、有効例及びやや有効例では極力コメの再投与を行い、誘発試験を試みた。そ

の方法はコメを1日2～3食食べてもらい、痒みなどの自覚症状の出現や皮疹の明らかな再燃・増悪により陽性とした。食物の負荷期間は原則として1カ月間とし、それより短期間で陽性と判定した場合はその時点で終了した。

結 果

1) 臨床効果

25名の患者のおののについての結果を Table 1 に示した。コメ除去食による AD の臨床効果は Table のごとく、25名のうち有効例が9名(36%)、やや有効例が10名(40%)、無効例が6名(24%)であった。これを小児と成人に分けてみても、有効例、やや有効例、無効例はそれぞれ前者で2名(33.3%)、2名(33.3%)、

Table 1

Name	Age, sex	Duration of elimination diet of rice	Eliminative foods except for rice	Clinical effect	Rice RAST (PRU/ml) Before → After	Wheat RAST (PRU/ml) Before → After	Serum IgE (U/ml) Before → After	Eosinophils (%) Before → After	Provocation with rice (time required for provocation)
N. H.	14 y, F	2 M	—	Improvement	2.18→0.2	1.47→0.4	6980→5800	N.T.	+ (1 month)
T. T.	4 y, M	5 M	Soybean	Improvement	3.81→0.8	1.1→1.0	1680→2390	11→7	N.D.
M. M.	19 y, M	4 M	—	Improvement	7.37→0.8	9.64→1.6	16500→19900	7→10	N.D.
T. M.	18 y, F	8 M	—	Improvement	1.08→0.5	0.57→0.2	3370→4300	12→6	+ (1 day)
S. Y.	75 y, M	4 M	Soba, shrimp, crab, pork	Improvement	6.0→1.8	4.32→1.3	4040→4600	N.T.	+ (2 weeks)
N. M.	30 y, M	3 M	—	Improvement	3.81→1.0	1.08→0.5	25600→7700	7→23	N.D.
O. Y.	38 y, M	6 M	—	Improvement	3.0→0.5	1.65→0.2	9510→4400	5→6	N.D.
S. Y.	18 y, M	4 M	Milk, egg	Improvement	5.55→1.5	0.6→1.4	32000→22900	7→8	+ (1 week)
S. K.	34 y, F	8 M	—	Improvement	0.77→0.2	0.2→0.2	706→775	N.T.	+ (1 day)
M. Y.	17 y, F	1 M	Milk, egg	Mild	2.8→2.8	2.9→3.5	7000→5100	6→9	+ (6 days)
O. E.	29 y, M	6 M	—	Mild	15.29→2.3	4.7→1.7	8340→9100	N.T.	+ (?) (1 month)
S. T.	53 y, M	8 M	Soba	Mild	0.7→0.2	0.2→0.7	13300→5800	29.5→10	N.D.
M. S.	16 y, M	8 M	Milk, egg	Mild	2.15→1.2	1.77→1.0	7830→6800	N.T.	+ (?) (1 month)
A. H.	34 y, M	6 M	—	mild	2.7→0.2	2.56→0.5	26560→15920	20→38	-(?)
T. D.	8 m, M	2 M	Egg	Mild	2.0→0.5	0.5→0.6	53→296	N.T.	N.D.
H. T.	23 y, M	10 M	—	Mild	3.14→1.2	2.57→1.8	1530→8620	6→5	+ (1 day)
Y. H.	19 y, M	3 M	—	Mild	7.4→9.0	5.0→8.9	12000→8050	7→4	+ (3 hours)
S. A.	5 y, M	7 M	Egg	Mild	1.6→2.2	2.0→1.5	2430→1840	16→6	+ (1 day)
M. T.	23 y, M	3 M	Egg	Mild	0.4→0.2	0.2→0.2	5300→3340	2→6	-(?)
S. E.	23 y, M	5 M	—	No improvement	2.3→1.0	1.8→2.0	303→603	N.T.	N.D.
K. Y.	14 y, M	3 M	—	No improvement	1.1→1.9	1.4→2.5	4330→8050	N.T.	N.D.
H. R.	35 y, F	8 M	Egg	No improvement	4.3→2.1	2.6→16.2	8350→9410	6→6	N.D.
K. H.	23 y, F	8 M	—	No improvement	0.4→0.2	0.2→0.6	4490→6700	16→4	N.D.
T. M.	48 y, F	6 M	—	No improvement	2.15→0.6	0.77→0.8	8540→11100	5→15	N.D.
M. K.	7 y, F	4 M	—	No improvement	5.4→5.3	3.7→7.9	N.T.	12→9	N.D.

5/5
(100%)

6/8
(75%)

*Clinical effect of elimination diet was judged from the change of AD lesions and itching : ① improvement : definite effect (either remarkable or moderate), ② mild improvement : probable effect, ③ no improvement : little change or get worse.

NT : not tested, ND : not done

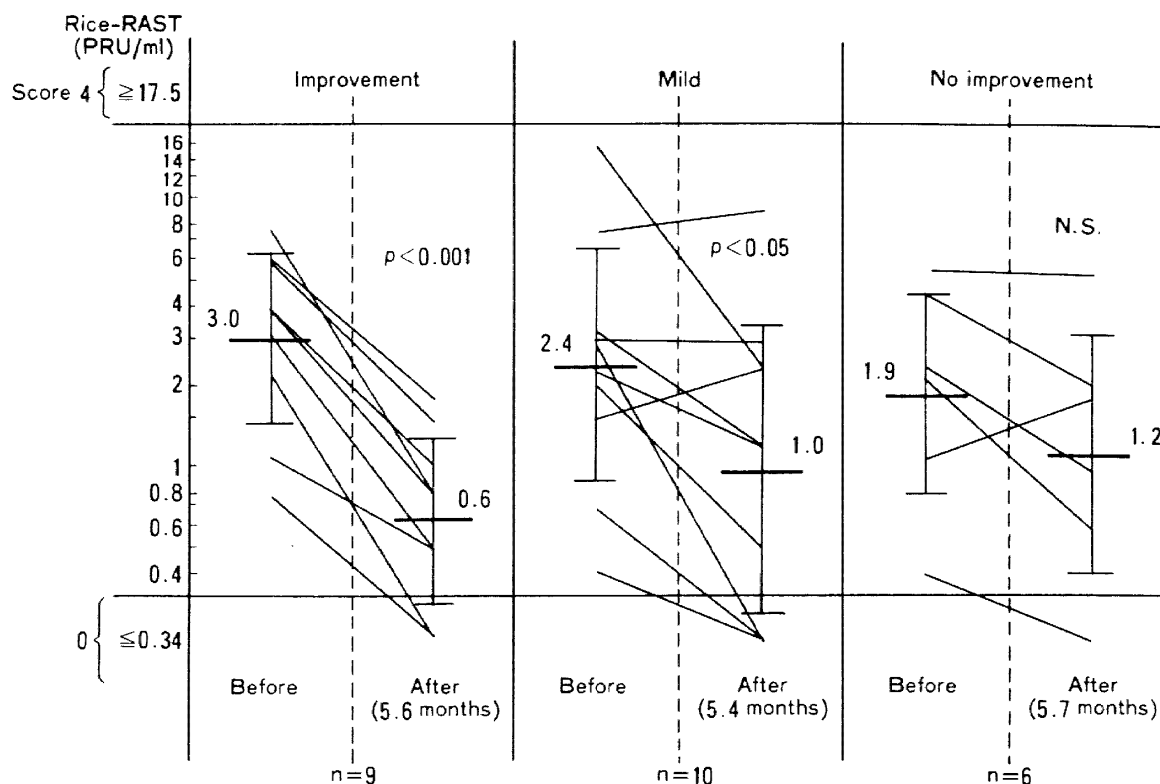


Fig. 1. Effect by elimination diet of rice on rice-RAST values (PRU/ml).
N.S. not significant.

2名(33.3%), 後者で7名(37%), 8名(42%), 4名(21%)と, 例数が少ないこともあるかもしれないが, 両者の間で顕著な相違は認められなかった。

なおコメの誘発試験については, 明らかに陽性と判定できた例が有効群では施行した5例中の全例(100%)に, やや有効群では8例中4例(50%)にみられた。やや有効群ではさらに誘発疑陽性の例が2例にみられたため, これを合わせると8例中6例(75%)となる。誘発による痒みや皮疹の再燃・増悪は顔面や頸部など元々と難治性の病変がいつまでも長く残っていた部位により強く出現する傾向がみられた。なお誘発試験で陽性と判定した症例は, コメを食べはじめて翌日から紅斑や痒痒感を生じるものから, 約1カ月食べつづけてから紅斑・丘疹・痒痒感の増悪するものまであり, 誘発に要するコメの負荷期間は症例により様々であった。

2) コメや小麦の RAST, 血清 IgE 値, 末梢血好酸球数(%)に及ぼす除去食の効果

Fig. 1 にコメ除去食の前後におけるコメ RAST の変動をその改善度別に示した(なお以下図・表に示した数値はすべて幾何平均である)。除去前後の各群での平均値は有効群では3.0PRU/ml が0.6PRU/ml へと

著明に低下し, やや有効群でも2.4PRU/ml が1.0PRU/ml に低下した。改善なし群では1.9PRU/ml が1.2PRU/ml へと有効群ほど顕著ではないが同様に低下した。個々の症例についてみると, 有効群では全例が低下し, やや有効群と改善なし群では1, 2例で上昇がみられたが, 全体としては低下していた。なお改善なし群で上昇のみられた症例はコメ除去の小麦食でむしろ皮疹の増悪がみられた症例である。

Fig. 2 は小麦 RAST の変動を同様に改善度別にみたものである。除去前・除去後の各群での平均値は, 有効群ではコメ除去で, 主食が小麦食であるにもかかわらず1.4PRU/ml が0.5PRU/ml に明らかに低下しているが, やや有効群では1.4PRU/ml が1.3PRU/ml とほとんど変化せず, 改善なし群では1.8PRU/ml が2.6PRU/ml とむしろ明らかに上昇している。個々の症例についてみても, 有効群ではほとんど全例で低下しているが, やや有効群では低下と上昇が相半ばし, 改善なし群では全例が上昇している。なお図で著明に小麦 RAST が上昇した症例はコメ除去の小麦食で増悪し, 小麦の除去を加えて初めて明らかな改善を示した症例である。

Fig. 3 は血清 IgE 値の変動である。コメ除去食の各

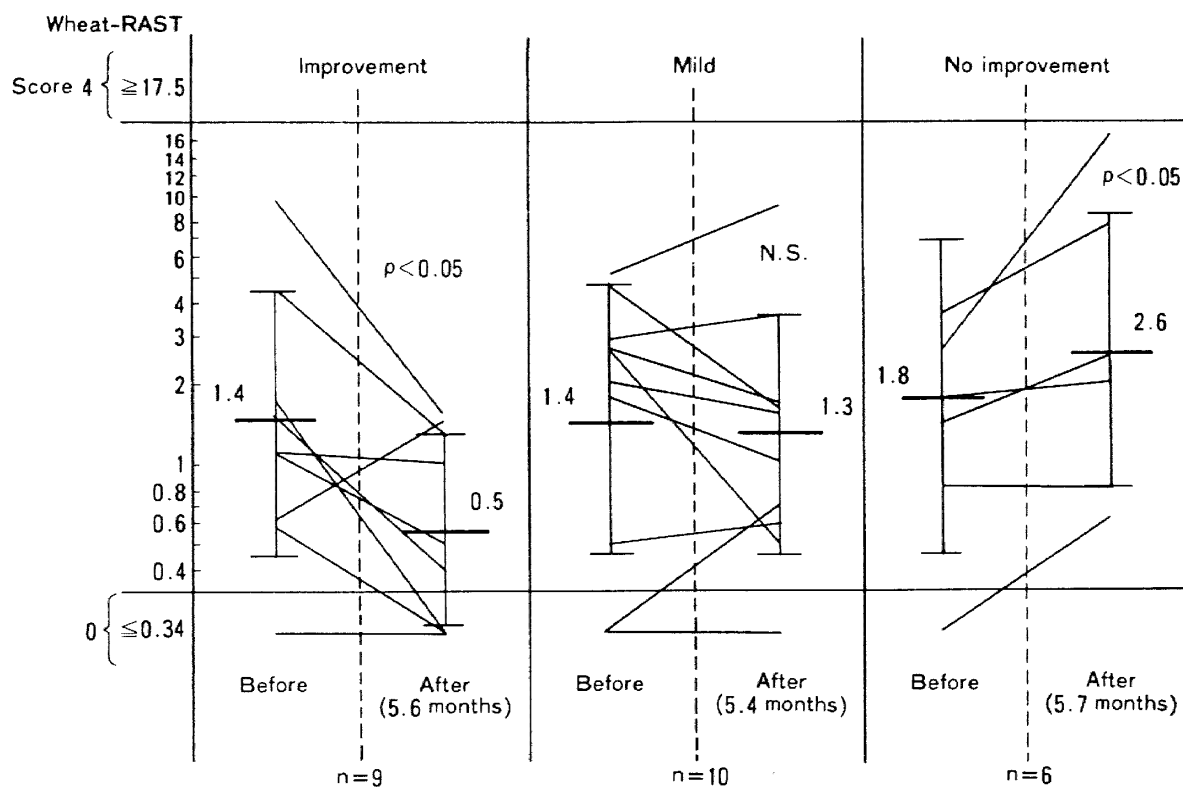


Fig. 2. Effect by elimination diet of rice on wheat-RAST values (PRU/ml).

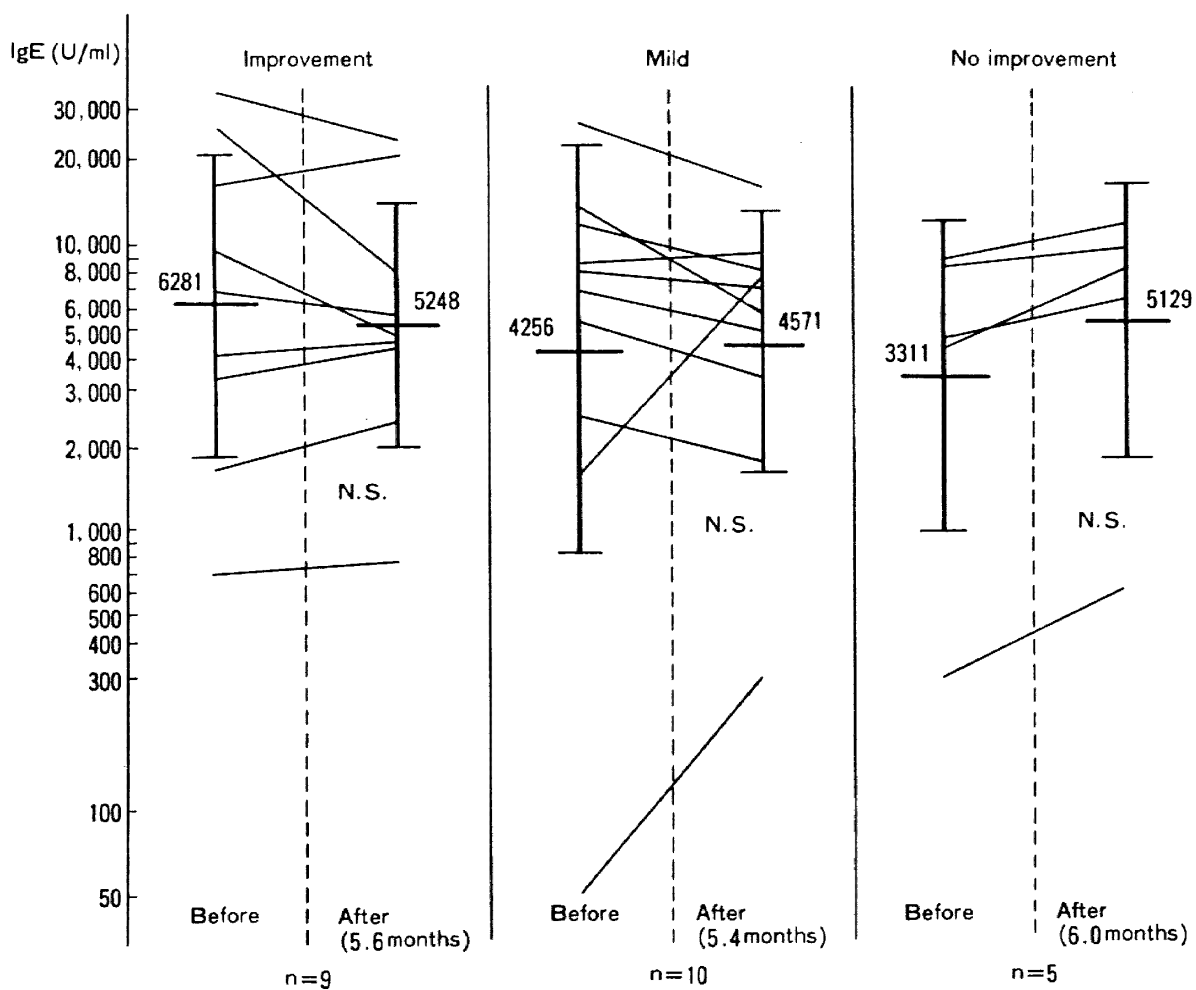


Fig. 3. Effect by elimination diet of rice on IgE values (U/ml).

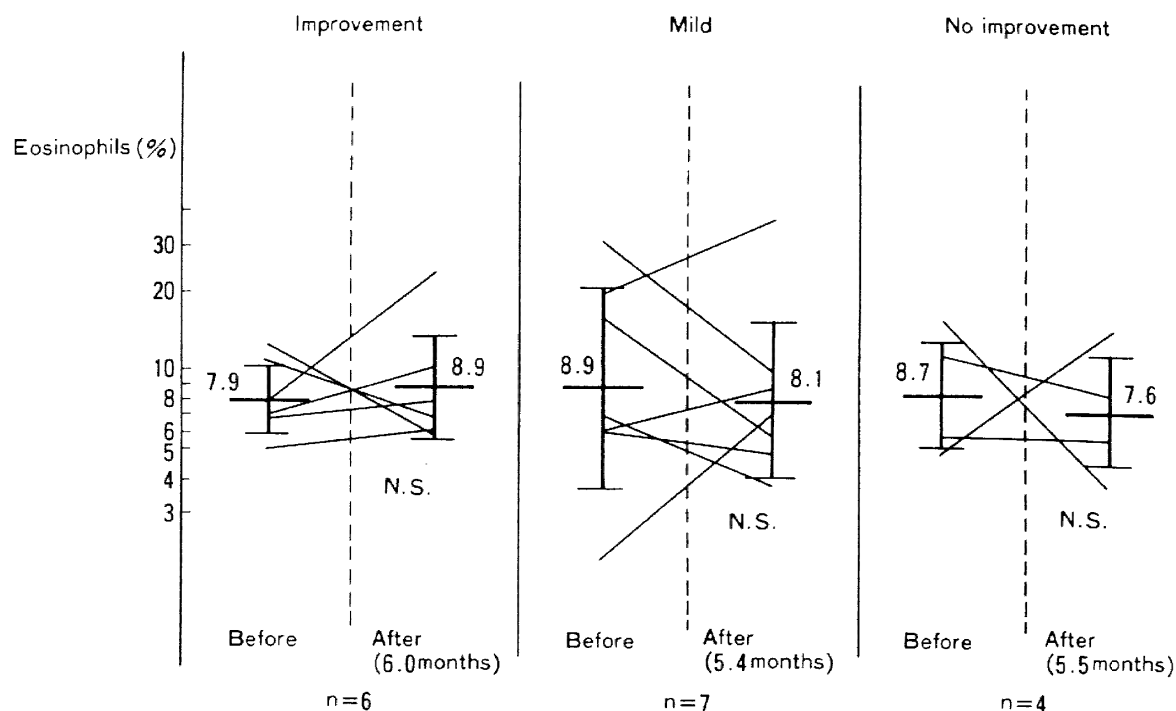


Fig. 4. Effect by elimination diet of rice on eosinophils (%).

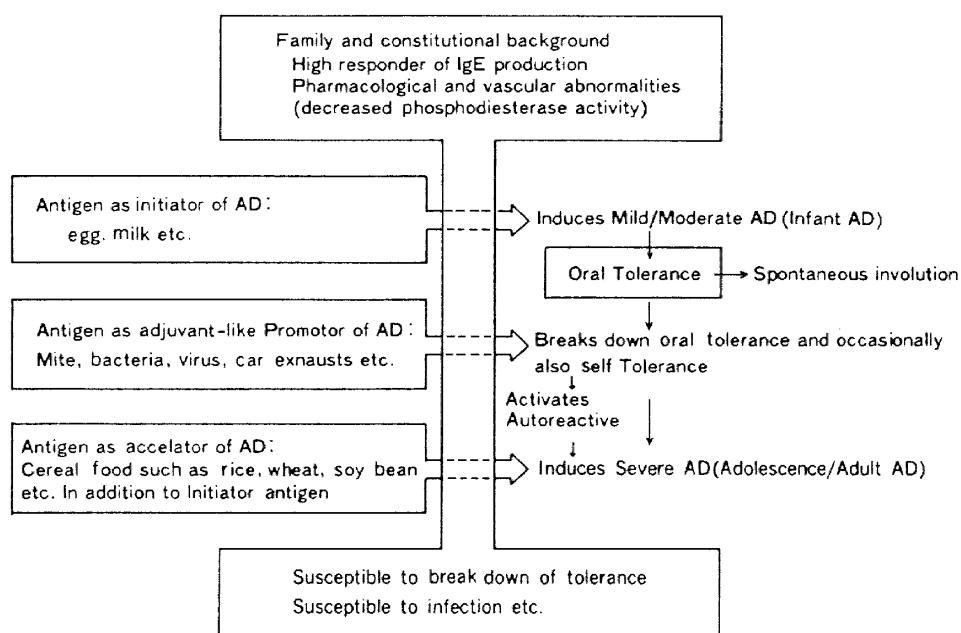


Fig. 5. Hypothetical etiologic factors in AD.

群での平均値は有効群では低下4例に対して上昇が5例、やや有効群では低下7例に対して上昇3例と低下と上昇がまちまちで、平均値をみると前者では6281U/mlから5248U/mlへとあまり変わらず、後者では4256U/mlから4571U/mlとむしろ上昇した。一方改善なし群では3311U/mlから5129U/mlへとむしろ上昇がみられ、この上昇傾向は全例で認められた。

Fig. 4に末梢血好酸球数(%)の変動を示した。全例における好酸球比率は8.5%と比較的高い値を示したが、除去食に伴うその変化は改善度別にみても有効群で7.9%が8.9%へ、やや有効群で8.9%が8.1%へ、改善なし群で8.7%が7.6%へと一定の傾向はみられなかった。

以上述べてきたコメ除去食の効果をまとめたものが

Table 2 Summary of effect by elimination diet of rice (wheat diet)

Clinical effect	Number of patients(%)	Geometric mean of rice-RAST (PRU/ml) Before After [*]	Geometric mean of wheat-RAST (PRU/ml) Before After [*]	Geometric mean of serum IgE (U/ml) Before After [*]	Geometric mean of peripheral eosinophils(%) Before After [*]	Positive ratio(%) in provocation of rice
Improvement	9(36)	3.0→0.6 [5.6 months]	1.4→0.5 [5.6 months]	6281→5248 [5.6 months]	7.9→8.9 [6.0 months]	5/5(100)
Mild improvement	10(40)	2.4→1.0 [5.4 months]	1.4→1.3 [5.4 months]	4256→4571 [5.4 months]	8.9→8.1 [5.4 months]	6/8(75)
No improvement	6(24)	1.9→1.2 [5.7 months]	1.8→2.6 [5.7 months]	3311→5129 [6.0 months]	8.7→7.6 [5.5 months]	—
Total	25(100)	2.4→0.9 [5.5 months]	1.5→1.1 [5.5 months]	4677→4898 [5.6 months]	8.5→8.3 [5.5 months]	

Table 2で、臨床症状の改善度別にコメ RAST, 小麦 RAST, 血清 IgE 値, 好酸球数(%)などの除去前後における変動を幾何学的平均値によって示してある。また有効群とやや有効群についてはそれぞれ5例と8例に誘発試験を施行しているのでその成績も併せて表示した。注目すべき点は前述したように、第一はコメ RASTはコメ除去食によりどの群でもおおむね低下し、特に有効群において著しく低下したことである。第二はコメ除去の小麦食にもかかわらず、小麦 RASTは有効群では著明に低下するが、やや有効群ではあまり変わらず、改善なし群では逆に上昇したことである。

考 察

ADの病因としての食物抗原の果たす役割については論議の多いところであるが、我々はすでに報告したように、重症ADにおいてコメが何らかの形で関与している可能性が高いことを1006例のAD疑診患者の統計的解析に基づいて推定している。すなわち、コメ RAST陽性者にADの重症患者が多いこと、またADの重症度とDF、卵白およびコメのRASTスコアとの重相関を調べると重症度との標準化変回帰係数はコメのみが約0.4-0.7と最も高く、コメがDFや卵白に比べてADの重症度と深い関係を持つことである。しかしながらその係数は全患者についてもまたどの年齢層についてもそれ程高いものでないことは、ADの重症度がRASTスコアだけでは説明できないことを意味している¹⁾。重症のADの発症にはおそらくRASTスコアに代表されるIgE伝達性即時型アレルギー以外の発症要因が存在するものと想像される。その発症要因

としては、まず以前からその関与が示唆されているT細胞伝達性遅延型アレルギーや免疫複合体アレルギー、またその他に非アレルギー性の種々の生理学的機能異常が挙げられよう。どのタイプのアレルギーが関与するにしても重症ADではその原因ないし増悪因子となるアレルゲンとしてのコメの関与を疑い、コメ RAST陽性の重症ADにおいてコメ除去食の臨床所見並びにRAST, IgE値, 好酸球数に対する効果を今回検討したのである。

コメ除去による臨床症状の改善は有効36%, やや有効40%, 改善なしが24%であった。ADの皮疹の増悪因子としてはもちろんコメのほかにも他の食物、ダニ、ハウスダストや真菌などの吸入抗原、細菌、その他季節や精神的因子などのかかわる部分も多いと思われ、しかも今回の平均除去期間が5.2か月と比較的長期にわたることからコメ以外の要素も臨床症状に影響を与えている可能性は否定できない。しかし皮疹軽快時におけるコメ誘発試験で大半が陽性を示したことは統計上のみならず臨床実地上も、一部のADにおけるコメの関与を裏付けるといってよいであろう。

コメ除去食の臨床所見やコメ及び小麦のRAST値に対する効果の成績は、先ほど述べたIgE伝達性即時型アレルギーとは異なるタイプのアレルギーの関与を考察する上で若干の興味ある示唆を与えるものと思われる。すなわちコメ除去食による有効群の大部分で、主食が小麦であるにもかかわらずコメ RASTのみならず小麦 RASTが低下したことは、少なくともこれらの症例においてはコメ抗原がコメ特異的IgE抗体の産生のみならず、小麦特異的IgE抗体の産生に対してもinducerとして作用していることを示唆するものと思われる。反対にコメ除去食によって皮疹の改善がみ

られないかむしろ増悪し、小麦 RAST のみならずコメ RAST も上昇するような症例では、小麦抗原が小麦のみならずコメに対する特異 IgE 抗体の産生に対しても inducer として働いていることを示唆するものと思われる。

以上の成績から、AD の発症や増悪に関係があると思われるコメや小麦アレルゲンの antigenic epitopes には少なくとも 2 つのグループがあることが考えられる。1 つはハブテン様エпитープからなるものでこれは IgE 抗体と反応する。もう 1 つはキャリア様エピトープからなるもので、これは恐らく helper T (Th; Th₂?) の産生を通して IgE 抗体の産生を誘導する²⁾³⁾。キャリア様エピトープにより誘導された Th (Th₁?) はまた遅延型過敏反応を誘導する可能性があり、このことは AD における湿疹様組織反応の多くが密接な関係があるものと想像される³⁾。そのためコメ食が最もポピュラーで主要な穀物となっている日本においては、コメのみでなく他の穀物アレルゲン例えば小麦アレルゲンに対する IgE 抗体の産生を誘導するコメ抗原のキャリアエピトープが重症 AD の発症に主要な役割を演じているのかもしれない。

しかしながら穀物アレルゲンに対する oral tolerance (これはしばしば誘導されるものと考えられる) が重症 AD の患者においてなぜ破綻をきたすのかは証明されていない。おそらくこれらの患者は生来 oral tolerance の破綻を来しやすく、またダニ、細菌、ウイルス、自動車の排気、金属などの種々のアレルゲンがアジュバント様の promotor あるいは immunomodulator として作用し、その結果 oral tolerance の破綻をきたすのではないかと我々は考える。

最近 Taylor ら⁴⁾は自己反応性の T 細胞を介した表皮への自己免疫反応が AD の病因において役割を演じている可能性があるとして報告している。従って、重症 AD では長期にわたる皮膚アレルギー反応が繰り返す中でさらに何等かの機序が加わってもたらされた自己 tolerance の破綻に伴う表皮に対する自己アレルギーもまた関与しているのかもしれない。このような考えから、AD の原因や増悪因子となるアレルゲンやそれに代る諸因子を、AD 患者の加齢や AD の重症化との関連でとらえるならば、少なくとも種々のアレルゲンは単なるアレルギーの抗原としての側面だけでなく、直接的にせよ間接的にせよ恐らく何らかの免疫薬理学的作用を介して initiator, promotor, accelerator などの immunomodulator としての側面を持っているこ

とが十分考えられる。Fig. 5⁵⁾は我々が既に発表している病因に関する模式図(仮説)を引用したものである。現在こうした考えを検証するためにコメ抗原の免疫学的解析や、コメ摂取後の体内分布や、コメに対する T 細胞の増殖反応、及びコメに対する oral tolerance などに関する研究をすすめている。

最後に、コメ除去食に前後して血清 IgE 値や末梢血好酸球数(%)も合わせて検討したが、改善なし群で血清 IgE 値が全例で若干の上昇傾向がみられた以外に一定の傾向は認められなかった。有効群でコメ RAST の明らかな低下がみられたにもかかわらず、血清 IgE 値の低下が認められなかった理由としてはまず次のことが考えられる。コメ RAST が陽性となる重症 AD では多くの場合種々の環境アレルゲンやほかの食物アレルゲンの RAST が多数陽性となる。従ってもしコメアレルゲンが重要な原因アレルゲンの 1 つとなっていたとしても、別のアレルゲン例えばダニなどが血清 IgE 値上昇の原因になっているため血清 IgE 値の低下がみられない。またコメ除去期間があまり長くないためまだ血清 IgE 値の低下が認められないことも充分考えられる。無効例で血清 IgE 値が全例で上昇傾向を示したことはコメアレルゲンも血清 IgE 値の上昇の原因の 1 つになっている可能性があることを間接的に示しているものと思われる。これらの問題に関しても症例を重ね、さらに検討をすすめていく必要があると考えている。

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. アレルギー 37, 1101-1110, 1988.
- 2) Kupper, T.S. and Edelson, R.L.: The role of cytokines in the pathophysiology of T cell mediated skin disease. *J. Dermatol.* 14, 517-523, 1987.
- 3) Mosmann, T., Cherwinski, H., Bond, M.W., Geidlan, M. and Coffmann, R.: Two types of cloned T helper cell: Definition according to cytokine profile. *J. Immunol.* 136, 2348-2352, 1986.
- 4) Taylor, R.S., Baadsgaard, O., Headington, J.T., Ellis, C.N., Voorhees, J.J. and Cooper, K.D.: Epidermal activation of autoreactive to cyclosporine A. *J. Invest. Dermatol.* 90, 612,

1988.
5) 池澤善郎他：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コメアレルギー

ギーの関与とその対策の試み, 第6回免疫薬物療法研究会記録集, メディカルトリビューン, 東京, pp. 99-117, 1989.

25 AD PATIENTS WITH POSITIVE RAST FOR RICE WERE TREATED WITH A RICE ELIMINATION
DIET (THE MEAN DURATION OF ELIMINATION: 5.2 MONTHS)

The Clinical Effects and the Change in RAST for Rice and Wheat, Serum IgE
Values and the Number of Eosinophils were Examined

Hitoshi Komatsu, Chizuka Suga, Kanata Miyakawa, Junko Miyakawa,
Asami Sugiyama, Zenro Ikezawa and Hiroshi Nakajima
Department of Dermatology, Yokohama City University, School of Medicine

The results were as follows; 9 cases (36%) showed improvement, 10 cases (40%) mild improvement and 6 cases (24%) no improvement.

Rice-RAST titers (PRU/ml) decreased in accordance with the clinical effects, namely most remarkably in the 1st group. Wheat-RAST titers also decreased noticeably in the 1st group even though they were eating wheat everyday, but increased in the 3rd group. In these cases the rice antigen may act on the production of IgE antibodies specific not only to rice but also to wheat as an initiator antigen. The serum IgE values increased in the 3rd group, but not in the other groups. In all groups, eosinophilia was seen, but no significant changes in condition after rice elimination diet were observed. Based on these results, the probable role of rice allergy in the pathogenesis of severe AD in Japan was discussed.
