

春季カタルにおけるアトピー性皮膚炎合併による 免疫学のおよび臨床的病態

内尾 英一¹⁾, 松浦 範子¹⁾, 松本 覚¹⁾, 池澤 善郎²⁾, 大野 重昭¹⁾

¹⁾横浜市立大学医学部眼科学教室, ²⁾横浜市立大学医学部皮膚科学教室

要 約

目的: 増殖性病変を特徴とする重症アレルギー性結膜疾患である春季カタル(VKC)にはアトピー性皮膚炎(AD)合併例と非合併例があるが, 両者に免疫学のおよび臨床的な差異があるかどうかを検討した。

対象と方法: VKC 52例[AD合併(AD+)33例, 非合併(AD-)19例]を対象とした。結膜, 角膜および輪部病変の各臨床所見スコアから重症度を求めた。血清総IgE値, 末梢血好酸球数, 抗原特異的IgE抗体(radioallergo-sorbent test, RAST), 涙液インターロイキン(IL)-4およびIL-5値を測定した。

結果: 血清総IgE値およびRAST陽性抗原数は

AD+群がAD-群に対し有意に高かった。末梢血好酸球比率, 病型分布および臨床的重症度はAD-群とAD+群間に有意差はなかった。涙液IL-4値はAD+群が有意に高かったが, 涙液IL-5値に差はなかった。

結論: VKCのAD-群とAD+群は臨床的には共通であるが, 免疫学的な背景には相違があった。(日眼会誌 104:638-643, 2000)

キーワード: 春季カタル, アトピー性皮膚炎, インターロイキン(IL)-4, IL-5, 重症度

Immunological and Clinical Features of Vernal Keratoconjunctivitis between Persons with and without Systemic Atopic Dermatitis

Eiichi Uchio¹⁾, Noriko Matsuura¹⁾, Satoru Matsumoto¹⁾, Zenro Ikezawa²⁾ and Shigeaki Ohno¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

²⁾Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate whether there exists immunological or clinical difference between patients with vernal keratoconjunctivitis(VKC), which is characterized by conjunctival proliferative changes belonging to the serious spectrum of allergic conjunctival diseases, complicated by atopic dermatitis(AD) and those without AD.

Materials and methods: The study population consisted of 52 patients with VKC(33 patients with AD, 19 without AD). Clinical severity was determined on the basis of clinical scores of conjunctival, corneal, and limbal lesions. The serum level of total IgE, the proportion of eosinophils in peripheral blood, antigen specific IgE antibodies(radioallergo sorbent test, RAST), and tear levels of interleukin(IL)-4 and IL-5 were measured.

Results: The serum level of total IgE and the number of positive RAST antigens were significantly higher in VKC patients with AD than in those

without AD. No significant difference was observed in the proportion of peripheral blood eosinophils, distribution of clinical types of VKC, or clinical severity between VKC patients with and without AD. Although tear IL-4 level in VKC patients with AD was significantly higher than in those without AD, no difference was observed in tear level of IL-5 between these groups.

Conclusions: These results indicate that clinical features are similar or identical in VKC regardless of the presence of AD. However, it is suggested that there may be a different immunological background between VKC patients with AD and those without AD. (J Jpn Ophthalmol Soc 104:638-643, 2000)

Key words: Vernal keratoconjunctivitis, Atopic dermatitis, Interleukin(IL)-4, IL-5, Clinical severity

別刷請求先: 232-0024 横浜市南区浦舟町4-57 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター眼科 内尾 英一
(平成11年10月25日受付, 平成12年3月28日改訂受理)

Reprint requests to: Eiichi Uchio, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University Medical Center,
4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan

(Received October 25, 1999 and accepted in revised form March 28, 2000)

I 緒言

近年,その頻度が増加している春季カタル(vernal keratoconjunctivitis, VKC)は増殖性病変を特徴とする最も重症なアレルギー結膜疾患(allergic conjunctival diseases, ACD)であり,角膜合併症で永続的な視力障害に至ることもある臨床的に重要な疾患である.1996年に日本眼科医会(日眼医)アレルギー眼疾患調査研究班が提唱したACDの分類基準¹⁾により,VKCは結膜に増殖性変化がみられるアレルギー角結膜疾患と定義された.眼瞼結膜の巨大乳頭,輪部のトランタス斑などの増殖性病変,角膜の潰瘍やプラークおよび角膜内血管侵入などが主たる病像とされた.一方,アレルギー結膜炎は結膜に増殖性変化がないACDとされ,アトピー角結膜炎(atopic keratoconjunctivitis, AKC)はアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis, AD)に合併して起こる慢性角結膜炎と定義された.AKCはADが合併している以外は臨床的には通年性アレルギー結膜炎と同様であり,VKCと異なり,非増殖性病変を呈するとされた.この他にACDには巨大乳頭結膜炎(giant papillary conjunctivitis, GPC)が含まれる.

一方,欧米ではACDの分類の中で,AKCとVKCの定義が日眼医分類と一致しない点がある.例えば,Foster²⁾はVKCを「季節性に増悪し,男児に多く,石垣状乳頭増殖があるが,基本的には自然寛解する」疾患で,AKCは「AD患者にみられる慢性結膜炎で,上眼瞼結膜乳頭増殖や角膜病変を伴い視力低下をもたらすことがある」としている.また,Ehlersら³⁾はVKCの病変はFosterと同様であるが,季節性の明らかでない症例や,AD,気管支喘息などのアトピー性疾患を合併することが多いとしている.また,AKCは「重症なオキュラーサーフェス疾患であり,30~50代にピークがある.下眼瞼結膜に乳頭増殖,短縮化および線維化などの変化があり,上眼瞼結膜に巨大乳頭があるVKCよりは乳頭が小さい特徴がある」と定義している.一方,Montanら⁴⁾の分類では,VKCを小児例と成人例を分類し,成人例ではADを合併しないとされている.それに対し,AKCは「ADに合併し,眼瞼病変とともに結膜充血のある成人症例」と定義されている.すなわち,VKCが結膜の増殖性病変,AKCがAD症例にみられる成人の結膜非増殖性病変という分類である.以上のように,欧米では,完全な一致はないものの,VKCは男児に多く,増殖性病変を有し,概ね季節性があり,自然治癒傾向のある疾患と考えられている.これに対し,ADに伴う角結膜炎は増殖性病変を呈するものも含めてAKCとする考え方が欧米では一般的である.

以上から,角結膜に増殖性変化のあるアレルギー疾患をVKCとする日眼医分類は,角結膜局所の臨床所見を優先してとらえる考え方といえる.しかし,欧米のVKCと異なり,日眼医分類のVKCはAD合併例とAD非合

併例の両者を含んだ概念である.そこで,VKCにおけるAD合併群および非合併群の間に臨床的あるいは免疫学的な差異があるかどうかを各要因について解析し,併せてVKCに関する日眼医分類の妥当性についても検討を行った.

II 対象および方法

1996年4月から1998年6月までの2年3か月間に,横浜市大眼科外来を受診したVKC 52例を対象とした.VKCの診断は日眼医アレルギー眼疾患調査研究班のガイドラインによった¹⁾.内訳はAD合併(AD+)33例,非合併(AD-)19例であった.ADの診断はHanifinらの診断基準⁵⁾によって行った.年齢は7~35歳で,平均年齢±標準偏差は15±16.6歳であった.AD+群,AD-群の年齢はそれぞれ16.9±6.9,12.1±4.7歳であった.なお,年齢は両群間に有意差があった($p<0.05$).性別は全体では男性:女性は41:11であり,AD+群,AD-群ではそれぞれ24:9,17:2であったが,性別比に関して両群間に有意差はなかった.

インフォームド・コンセントを得たのち,採血および涙液採取を行った.アレルギー疾患治療薬のうち,点眼薬を除く抗ヒスタミン薬,抗アレルギー薬,テオフィリン, β 刺激薬,ステロイド薬などの経口薬を血清抗原特異的IgE値測定を行った既報⁶⁾と同様に24時間以上中止後,肘静脈から採血して,血清総IgE値,末梢血好酸球比率,抗原特異的IgE抗体(radioallergosorbent test, RAST)を測定した.経口薬中止期間は最近4か月間経口薬を投与されていなかった43例を除き,1~104日間(37.1±32.3日)であった.涙液採取が行われた18例では,点眼薬の免疫抑制薬は使用されず,ステロイド薬,抗アレルギー薬は投与されていたが,AD+群,AD-群間に投与薬の種類の大いなる傾向の相違はなかった.採血は全例で行われたが,涙液採取は18例(AD+群11例,AD-群7例)を対象にした.Carrier polymer (CAP)-RAST法(CAP System RAST FEIA,ノバルティスファーマ)による抗原特異的IgE抗体測定は,スギ,カモガヤ,ヨモギ,卵白,ミルク,ダイズ,コメ,コムギ,カンジダ,ハウスダストの10種類の抗原に対して行った.CAP-RAST法の測定法は既報⁷⁾に記載されている.RASTスコアは2以上を陽性とした.涙液は生理食塩水を用いずに,マイクロピペット法で採取した.涙液インターロイキン(IL)-4およびIL-5濃度は酵素結合免疫吸着(ELISA)法によって測定された.使用したのはCytoscreen[®] human IL-4およびIL-5 ELISAキット(BioSource International, Camarillo, CA, 米国)であった.

臨床重症度はLeonardiら⁸⁾のVKCにおける臨床スコア法を基に改変した方法によって,結膜,角膜および輪部病変所見をスコア化した.すなわち,各病変を4段階にスコア化し,0:なし,1:軽症,2:中等症,3:重症とし

表1 春季カタルの重症度スコア法

	結膜病変	角膜病変	輪部病変
軽症：1	円蓋部に限局した密集した小さい乳頭(直径0.5mm未満)	角膜全体の半分を超える点状表層角膜炎	120°未満の軽度の充血および腫脹浸潤病変
中等症：2	中等大の上眼瞼結膜全体にみられる乳頭(直径0.5~1mm)ないし限局した巨大乳頭(直径1mm超)	血管侵入を伴わない角膜潰瘍ないし角膜プラーク	トランタス斑を伴以上120°以上240°未満の充血および腫瘍浸潤病変
重症：3	上眼瞼結膜全体を覆う巨大乳頭	血管侵入を伴う角膜潰瘍ないし角膜プラーク	トランタス斑を伴うすべての、および伴わない240°以上の充血および腫脹浸潤病変

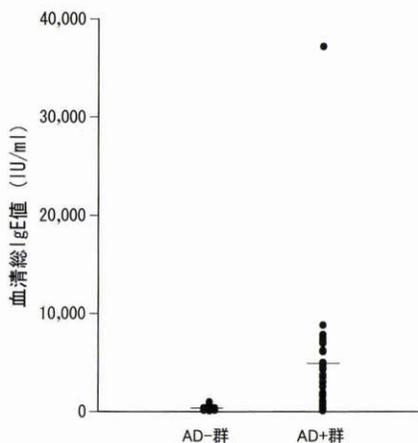


図1 血清総IgE値.

AD+群がAD-群に対し有意に高値を示した(p<0.05).横棒は平均値を示す.AD:アトピー性皮膚炎

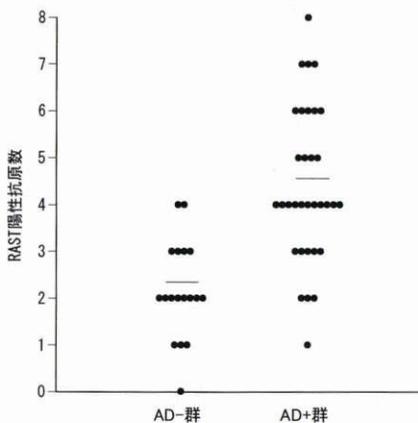


図2 RAST陽性抗原数.

AD+群がAD-群に対し有意に多かった(p<0.001).横棒は平均値を示す.RAST:radioallergosorbent test

た.表1にその詳細を示す.病型分類は結膜病変に明らかな増殖性病変があるもの(スコア2以上)を眼瞼型,輪部にスコア1以上ないし角膜にスコア2以上の病変があるものを眼球型とした.眼瞼型,眼球型両者ともに満たす症例は混合型とした.

統計学的検定にはMann-Whitney検定およびχ²検定を用いた.

表2 臨床重症度とアトピー性皮膚炎合併

	AD-群	AD+群	合計
臨床スコア			
結膜	2.68±0.48	2.76±0.44	2.73±0.45
角膜	1.11±1.05	1.48±0.76	1.35±0.88
輪部	0.63±1.01	1.03±0.85	0.88±0.92
総合臨床スコア	4.42±1.39	5.27±1.40	4.96±1.44

AD:アトピー性皮膚炎 平均値±標準偏差

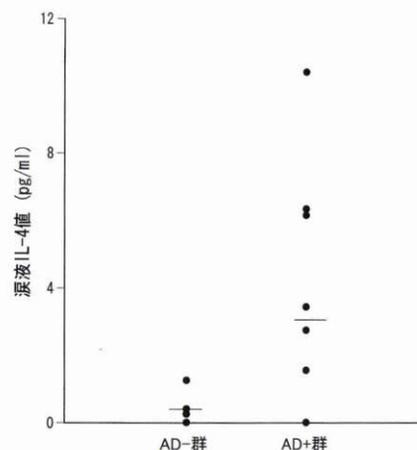


図3 涙液インターロイキン(IL)-4値.

AD-群に対しAD+群が有意に高値であった(p<0.05).横棒は平均値を示す.

III 結果

血清総IgE値はAD-群171±220IU/mlに対し,AD+群は4,306±6,466IU/mlであり,AD+群が有意に高値であった(p<0.05)(図1).末梢血好酸球比率はAD-群が7.29%,AD+群が8.33%であり,差はなかった.平均RAST陽性抗原数はAD-群が2.05,AD+群が4.40であり,両群間には有意差があった(p<0.001)(図2).臨床重症度は結膜,角膜,輪部のそれぞれには,両群間に差はなかった(表2).全スコアを合計した総合重症度も,AD-群が4.42±1.39,AD+群が5.27±1.40とAD+群が高値であったが,有意差はなかった(表2).病型分類では,AD-群は眼瞼型6例(31.6%),眼球型7例(36.8

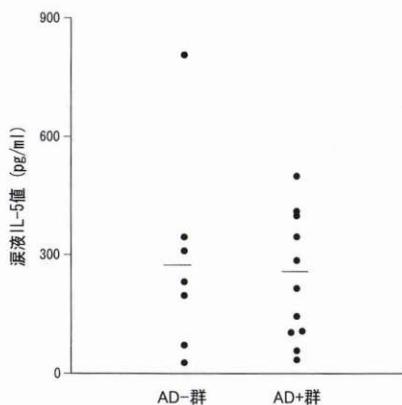


図 4 涙液 IL-5 値.
両群間に有意差はなかった。

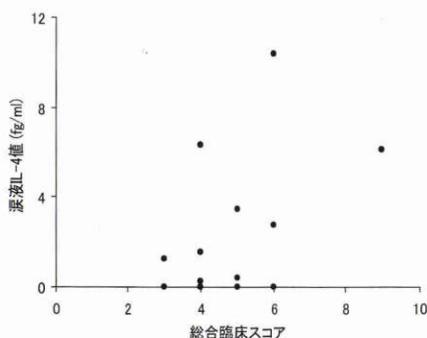


図 5 涙液 IL-4 濃度と臨床重症度との相関.
順位相関係数 0.170, $p=0.483$ で相関はなかった。

%), 混合型 6 例 (31.6%) であるのに対し, AD+群は眼瞼型 8 例 (24.2%), 眼球型 7 例 (21.2%), 混合型 18 例 (54.5%) と, 後者に混合型が多い傾向があったが, この分布に有意差はなかった. 涙液 IL-4 値は AD-群の 0.27 ± 0.46 pg/ml に対し AD+群は 2.78 ± 3.50 pg/ml と有意に高値であった ($p < 0.05$) (図 3). 涙液 IL-5 値は AD-群の 289 ± 315 pg/ml と AD+群の 257 ± 165 pg/ml と両者に統計学的な差はなかった (図 4). 涙液サイトカイン値と臨床の重症度に関し, 涙液 IL-4 値と臨床の重症度は順位相関係数 = 0.170, $P=0.483$ で相関はなかったが (図 5), 涙液 IL-5 と臨床の重症度は順位相関係数 = 0.619, $P=0.011$ で, 有意に相関していた (図 6). なお, AD-群, AD+群, 各群での臨床重症度と涙液 IL-4 および IL-5 との相関には有意なものはないが, 臨床重症度と涙液 IL-5 が AD-群で順位相関係数 = 0.679, $P=0.096$, AD+群で順位相関係数 = 0.559, $P=0.077$ と比較的高い相関を示した. 臨床重症度と血清総 IgE 値には有意な相関はなかった.

IV 考 按

今回の検討で, 我々は Leonardi ら⁸⁾の用いた重症度スコア方式を参考にして, 結膜, 角膜および輪部各病変の他覚的所見からスコア化する方法をとった (表 1). 既報の

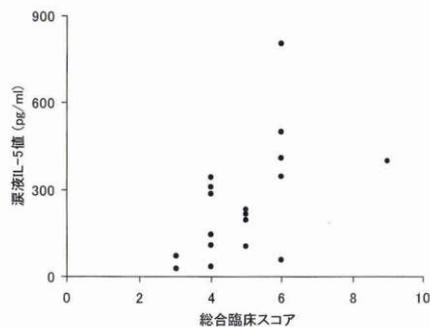


図 6 涙液 IL-5 濃度と臨床重症度との相関.
順位相関係数 0.619, $p=0.011$ で, 有意な相関があった。

多くは ACD の各疾患単位, 例えば, アレルギー結膜炎, AKC, VKC, そして GPC を比較することで, 局所ないし全身の免疫学的パラメータと臨床の重症度の関与を解析する方法をとっていた^{9)~11)}. そのために, 眼局所病変自体の重症度を比較するスコア法はほとんど報告されていなかった. 疾患別のスコア法を用いた報告⁴⁾もあるが, 軽症, 中等症および重症に分類するだけの大まかな方法であった. これらに対し, Leonardi らのスコア法は代表的病変それぞれを軽度, 中等度および重度に分類し, それらを合計する方法であった. この報告では結膜充血, 結膜浮腫, 眼脂, 結膜乳頭, 輪部浸潤性病変および角膜病変の 6 つの病変があげられていた. しかし, VKC は日眼医分類で増殖角結膜病変が特徴とされており, 前三者は必ずしも増殖病変に特異的ではないと考えられることから, 今回は後三者に限定してスコア化した. VKC の代表的病変として, 日眼医分類では巨大乳頭, トランタス斑などの輪部増殖病変, 角膜潰瘍や角膜プラークおよび角膜内血管侵入があげられているので, 結膜にスコア 2 以上の病変があるものを眼瞼型, 輪部にスコア 1 以上ないし角膜にスコア 2 以上の病変があるものを眼球型として, VKC の診断基準としても用いた. 結膜スコア 1, 角膜スコア 1 の内容はいずれも増殖性変化に当たらないが, 例えば, 結膜に巨大乳頭があっても, 角膜には点状表層角膜炎しかない症例が存在することなどから, スコア項目に含めた.

今回検討された各項目において, AD-群, AD+群間に有意差があった血清総 IgE 値, RAST 陽性抗原数および涙液 IL-4 値の解釈に関しては, AD の合併による影響を考える必要がある. 血清総 IgE 値は I 型アレルギー反応の指標として知られている他に, AD 患者における IgE 抗体過剰産生には IL-4 の関与が考えられている¹²⁾. 血清総 IgE 値は AD の重症度に有意に相関すると同時に, RAST 陽性出現頻度とも有意に相関することが報告¹³⁾されている. AD では年齢の上昇とともに血清総 IgE 値も上昇するが, これは AD としての重症化とともに病歴の長さを血清総 IgE 値が反映するとも考えられている¹⁴⁾. AD を眼合併症, 気管支喘息, アレルギー性鼻炎をそれぞれ合併する群と, これらの合併症のない群の

4群間で血清総IgE値を比較すると、眼合併症群が最も高く、気管支喘息群と非合併症群より有意に高いことが報告⁷⁾されている。一方、涙液IL-4値はVKCがアレルギー性結膜炎よりも有意に上昇していることが報告¹⁵⁾されている。ただし、この報告ではVKCにおけるAD合併の有無および頻度は不明である。アレルギー性結膜炎などの非増殖性疾患でみられる結膜局所のサイトカインは、組織学的にも白血球の浸潤はきわめて少ないことから、マスト細胞が主として産生¹⁶⁾、ヘルパーT細胞(Th)やマクロファージが結膜局所で優勢にみられるVKC、とりわけAD合併症例ではThがその主たる産生源と考えられている¹⁷⁾。最近涙液IL-4はADの発症および重症化と密接に関連することも報告¹⁸⁾されている。以上から、前述の免疫学的パラメータがAD合併によって全身および局所で上昇した可能性が高いことが推定された。しかし、一方でこれらの値がAD-群、AD+群間で有意に異なっていたことは、両群には免疫学的に共通でない面があることも示している。

IL-5は好酸球増多に関する主要なサイトカインであり、好酸球の生存を促進し、炎症局所への好酸球の浸潤を促す作用を持っている¹⁹⁾。ただし、末梢血中の好酸球数はADでは必ずしも上昇せず、治療によってもあまり変動しないとされており²⁰⁾、今回の結果でも、VKCの末梢血好酸球比率はAD-群とAD+群には有意な差はなかった。涙液IL-5はIL-4と異なり、AD-群とAD+群には有意な差はなかった。これは、ACD中でVKCにおいてAD合併に拘わらず、アレルギー性結膜炎やAKCに対し涙液IL-5は有意に上昇するという最近の報告²¹⁾とも矛盾しない。IL-4とIL-5はともにTh2に由来するサイトカインとされているが、ADを含めてアレルギー疾患ではIL-4とIL-5の動態が一致しないことがしばしばあるとされている²²⁾。IL-4とIL-5の免疫学的な背景から考えると、VKCの増殖性病変を呈する結膜に単核細胞、好酸球およびマスト細胞が多数みられる病理組織学的所見から、AD合併に拘わらず涙液IL-5が上昇しているのは単核細胞、中でもTh2によって産生され、同時に好酸球も多数浸潤していると考えられる。VKCの重症度と涙液IL-5が有意に相関するが、涙液IL-4とは相関しなかったことの原因も、局所への好酸球浸潤を促すというIL-5の病態生理学的特徴から矛盾しないと考えられ、VKCに特異的な免疫学的パラメータである可能性が高い。IL-4は結膜レベルでVKCの病態形成に関わっている可能性は否定できないが、AD合併によって全身的に産生が亢進していることを反映していると考えられることから、VKCに特異的なパラメータとは考えにくいといえる。今回の検討ではサイトカイン濃度は涙液のみで測定されたが、血清中のIL-4濃度は小児喘息²³⁾やアレルギー性鼻炎²⁴⁾で測定可能範囲に上昇し、健康対照では測定されなかったことが報告されている。しかし、これらの

報告では炎症局所におけるサイトカイン濃度は測定されていないために、全身と局所におけるサイトカイン濃度の相関は不明である。IL-5に関しては、血清中濃度の報告はアレルギー性疾患では観察されていない。今後、涙液中IL-4およびIL-5濃度と血清中のこれらの濃度との関係について検討する必要があるといえる。

臨床的重症度はAD+群が高いものの、AD-群とは差がなかったこと、病型分布も有意な差がなかったことから、VKCにおいてAD+群とAD-群は臨床的には大部分が重複した分布を示し、臨床的に区別することはできないことを示している。上述したように両群には共通の特異的と思われる背景もあり、角結膜の臨床所見から、角結膜に増殖性変化のあるアレルギー性疾患をVKCとする日眼医分類は根拠のある分類であると考えられる。ただし、両者には全身・局所の免疫学的な背景に相違があり、VKC治療における両群への異なる対応が必要な可能性も推定された。

文 献

- 1) 日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班：アレルギー性結膜疾患の臨床像と鑑別診断。日本の眼科67：付録、1996。
- 2) Foster CS：The pathophysiology of ocular allergy：Current thinking. *Allergy* 50(Suppl 21)：6—9, 1995.
- 3) Ehlers WH, Donshik PC：Allergic ocular disorders：A spectrum of diseases. *CLAO J* 18：117—124, 1992.
- 4) Montan PG, van Hage-Hansen M：Eosinophil cationic protein in tears in allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 80：556—560, 1996.
- 5) Hanifin JM, Rajka G：Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 92(Suppl)：44—47, 1980.
- 6) 岩崎栄作, 山浦美砂, 増田 敬, 宮林容子, 山口公一, 在津正文, 他：グラスファイバー法を用いた好塩基球ヒスタミン遊離試験の食物アレルギー診断における臨床評価。アレルギー 43：609—618, 1994.
- 7) Uchio E, Miyakawa K, Ikezawa Z, Ohno S：Systemic and local immunological features of atopic dermatitis patients with ocular complications. *Br J Ophthalmol* 82：82—87, 1998.
- 8) Leonardi A, Borghesan F, Avarello A, Plebani M, Secchi AG：Effect of lodoxamide and disodium cromoglycate on tear eosinophil cationic protein in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 81：23—26, 1997.
- 9) Metz DP, Hingorani M, Calder VL, Buckley RL, Lightman SL：T-cell cytokines in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 100：817—824, 1997.
- 10) Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR, Bourne WM, Gleich GJ：Conjunctival deposition of eosinophil protein in vernal keratoconjunctivitis and

- contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 108: 57-63, 1989.
- 11) Metz DP, Bacon AS, Hoglate S, Lightman SL: Phenotypic characterization of T cells infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 98: 686-696, 1996.
 - 12) Yokota T, Arai N, de Vries JE, Spits H, Bancheau J, Zlotnik A, et al: Molecular biology of interleukin 4 and interleukin 5 genes and biology of their products that stimulate B cells, T cells and hemopoietic cells. *Immunol Rev* 102: 137-87, 1988.
 - 13) 宮川加奈太, 平井義雄, 宮川淳子, 杉山朝美, 小松平, 菅 千束, 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.
 - 14) 小田島安平, 勝沼俊雄, 赤沢 晃, 近藤知己, 秋本憲一, 永倉俊和, 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: 419-426, 1988.
 - 15) Fujishima H, Takeuchi T, Shinozaki J, Saito I, Tsubota K: Measurement of IL-4 in tears of patients with seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Immunol* 102: 395-398, 1995.
 - 16) Anderson DF, Macleod JDA, Baddeley SM, Bacon AS, McGill JI, Holgate ST, et al: Seasonal allergic conjunctivitis is accompanied by increased mast cell numbers in the absence of leukocyte infiltration. *Clin Exp Allergy* 27: 1060-1066, 1997.
 - 17) Foster CS, Rice BA, Dutt JE: Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 98: 1190-1196, 1991.
 - 18) Furue M, Ohtsuka M, Ogata F, Ishibashi Y: Responsiveness to interleukin 4 and interleukin 2 of peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 96: 468-472, 1991.
 - 19) Sanderson CJ: Interleukin-5, eosinophilia, and disease. *Blood* 79: 3101-3109, 1992.
 - 20) 小松 平, 菅 千束, 宮川加奈太, 宮川淳子, 杉山朝美, 池澤善郎, 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.
 - 21) Uchio E, Ono S, Ikezawa Z, Ohno S: Tear levels of Interferon- γ , interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 30: 103-109, 2000.
 - 22) Sewell WA, Mu H-H: Dissociation of production of interleukin-4 and interleukin-5. *Immunol Cell Biol* 74: 274-277, 1996.
 - 23) Ohshima Y, Katamura K, Miura M, Mikawa H, Mayumi M: Serum levels of interleukin 4 and soluble CD 23 in children with allergic disorders. *Eur J Pediatr* 154: 723-728, 1995.
 - 24) Yokota K, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K: The association between serum levels of Th cytokines and rhinoconjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Allergy* 53: 803-807, 1998.