

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2013年9月12日放送

「第61回日本アレルギー学会秋季学術大会③ 教育セミナー15-1
アトピー性皮膚炎診療の中で

どのようにTARCを活用していくか」

慶應義塾大学 皮膚科
准教授 海老原 全

アトピー性皮膚炎の病因

まず最初に、現在のアトピー性皮膚炎に対する治療戦略について確認していきたいと思えます。アトピー性皮膚炎の病態には、角層の異常による皮膚の乾燥・バリア機能障害という皮膚の生理学的異常および多彩な非特異的刺激性反応・特異的アレルギー反応の関与が考えられています。

2006年に病因について英国より重要な報告がでました。フィラグリン遺伝子に変異が存在することがアトピー性皮膚炎の重要な発症因子であることでした。表皮の表面から2層目の顆粒層細胞はケラトヒアリン顆粒と呼ばれる顆粒を有し、その主要な構成成分がプロフィラグリンです。顆粒層細胞が角層細胞へと変化、角化していく際に切断されてフィラグリンとなり、ケラチン線維を凝集し、角層細胞の骨格形成に働きます。さらに角層最上層ではアミノ酸にまで分解され、このアミノ酸およびその代謝産物は一般に天然保湿因子と呼ばれ、角層の保湿に関与すると考えられています。つまりフィラグリンは角層細胞を強固にし、皮膚の保湿を司る重要なタンパク質であるといえます。皮膚のバリア機能とは生体の恒常性を保ち、乾燥や細菌などの外界の刺激から生体を守る機能です。このフィラグリンが欠損すれば、角層におけるバリア障害がおこり、外部からアレルゲンが侵入、感作されやすくなり、アトピー性皮膚炎、さらにはアトピーマーチを起こすというメカニズムが考えられるようになりました。

その後多くの追試がなされ、地域差は認めるものの、ヨーロッパでは15%-55%の患者で変異を認め、アトピー性皮膚炎の早期発症、成人後までのアトピー性皮膚炎の遷延、アトピー性皮膚炎と合併する喘息、アレルギー性鼻炎との関連性が示されました。

日本では北海道大学皮膚科より、アトピー性皮膚炎患者の27%が変異を有し、変異陽性例では免疫グロブリンE、IgEが高く、重症例、成人への移行例が多いことが報告されてい

ます。フィラグリン遺伝子変異には人種差が存在し、欧米人と日本人では変異が異なり、現在日本人で8種の変異が同定されています。私たちの教室でもその8種の変異について解析したところ、慶應義塾大学病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者238人のうち27人(11.3%)に変異がみつかりました。臨床症状との関連については、性別、年齢、皮疹の重症度、皮疹の経過、発症時期、アレルギー疾患の既往、合併症、家族歴、血清IgE値、LDH、IgE RASTに関して、フィラグリン遺伝子変異の有無による差異は認めませんでした。

また、動物モデル、フィラグリンノックアウトモデルを作成し検討しましたところ、角層の脆弱性、物理的刺激に対する障害されやすさ、物質の角層透過性の亢進、さらにはその後の経皮免疫応答の亢進が認められました。

私たちが得た結果からは、いまだ個別化治療は難しく、皮膚の保湿・保護を行い、バリア機能障害を補正し、炎症についてはステロイド、タクロリムス外用や抗アレルギー薬、シクロスポリン内服などを行い鎮静化させていく、皮膚の状態を崩さず適切にコントロール、維持していくことがアトピー性皮膚炎に対する治療目標と考えられます。そのためには現在発生している炎症の程度を的確に把握し、それに適合した抗炎症治療を施すことが重要となります。



新しい病勢マーカー TARC

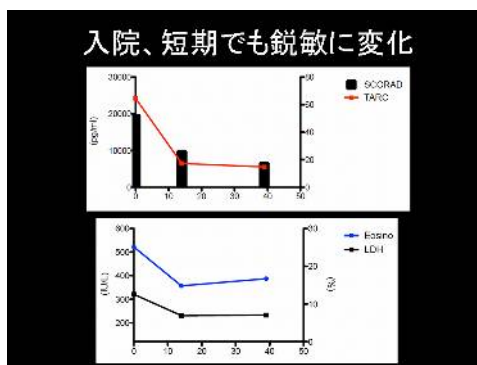
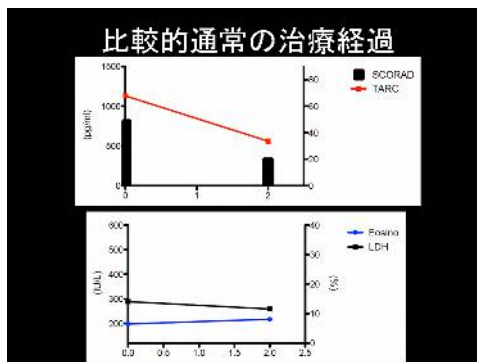
従来、皮膚を視診し炎症の程度を判断していく際に、病勢マーカーとして補助的に使用してきたのは好酸球数、LDH、IgEでした。そのマーカーとして2008年7月1日より新たに加わったのがTARC(thymus and activation-regulated chemokine)/CCL17(CC chemokine ligand 17)です。TARCはTh2系のケモカインで、その受容体CCR4はTh2細胞に特異的に発現しているとされています。アトピー性皮膚炎では主に表皮角化細胞がTARCを産生し、末梢血中に存在するCCR4発現Th2細胞が皮膚へと遊走され、アトピー性皮膚炎発症に関与すると考えられています。



TARC はアトピー性皮膚炎の重症度とよく相関し、病勢の変化を鋭敏に短期的に反映するとされ、好酸球数や LDH では重症群の値が健常者のカットオフ値の約 2 倍であるのに対し、TARC は約 10 倍となります。

保険適用はヒト TARC 定量として、アトピー性皮膚炎の重症度評価の補助に対し採用されており、月 1 回 200 点+免疫学的判断料 144 点が算定可能です。

今回私たちは当院通院、入院アトピー性皮膚炎患者について TARC の変動について、皮疹重症度 severity scoring of atopic dermatitis(SCORAD)、従来からの病勢マーカーである好酸球値や LDH との相関に関して検討してみました。TARC が好酸球数や LDH と比較し、鋭敏に SCORAD と相関する例が多く、他のマーカーと比べ、より皮疹の重症度判定の補助となりうるということがわかりました。1 例を挙げると、入院時 TARC 24200pg/ml であったのが、9 日間の入院で、6480 にまで低下していました。他施設の報告でも、伊藤たちは好酸球数や IgE はすべての症例では病勢を反映していなかったのに対し、TARC はすべての症例において病勢を反映しており、紅皮症のタイプでは高く、乾皮症主体の症例では低く、病変の範囲が広い症例では高い傾向があると報告しています(伊藤ら、J Environ Dermatol Cutan Allergol 2012)。



また前田たちは、皮疹の重症度判定 eczema area and severity index(EASI)と TARC との関連について、急性増悪時、紅皮症では両者とも高く、顔の皮疹や散布疹が主体の場合は EASI は低いが、TARC は高い、痒疹のタイプは EASI は高いが、TARC は低いとしています(前田ら、J Environ Dermatol Cutan Allergol 2011)。

TARC をどう活用していくか

それでは TARC はどのように活用していくのがよいのでしょうか。アトピー性皮膚炎診療では患者自らが疾患の性質を理解し、治療を根気よく継続していくことが必要です。ところが、アトピー性皮膚炎患者は毎日皮膚とつきあい観察しており、変化を感じにくい、短期的にとらえにくい面があります。変化を実感したからか、数字をほしがる傾向も感じられます。数値で示される TARC 値という客観的な指標を示すことに



より患者は自身の状態を把握しやすくなり、患者と医師が重症度、治療効果を共有することが容易になると考えます。治療意欲向上のツールとして、医師・患者間での重症度・治療効果判定の共通の客観的指標として、現在 TARC が最も適していると考えられます。

重症アトピー性皮膚炎ではシクロスポリンの内服を行うことがあります。皮疹を診て落ち着いてから中止しますが、また再燃してシクロスポリン内服を繰り返している症例も存在します。そのような症例では落ち着いたと考えた時点でも TARC は十分には低下していないことがわかりました。なかなかシクロスポリン内服をやめられない症例も存在し、その 5 名について検討したところ、平均 SCORAD34.6 に対し TARC は 8620 と非常に高値でした。シクロスポリン内服の効果判定、継続の判断などにおいて TARC はよい指標になるのではないかと考えられました。

また最近プロアクティブ療法と称される治療法が推奨されるようになってきています。従来行われてきました、軽快してきた際には保湿剤で寛解を維持、悪化時に抗炎症薬を外用するいわゆるリアクティブ療法に対し、皮疹が軽快後も週 1-2 回抗炎症薬を外用することにより長期に寛解を維持しようとする方法です。皮疹が落ち着き、プロアクティブ療法に切り替えていく指標としても TARC はよいのではないかと考えております。成人では 700pg/ml が中等症と軽症の境界とされていますが、状態が落ち着いたとする目標として 500pg/ml をあげる報告があります。私たちがタクロリムス軟膏によるプロアクティブ療法を目指した症例 5 名では、開始前の状態は平均 SCORAD 15.0、TARC 714 pg/ml でした。今後この目標値については多くの症例を集積し、定めていく必要があります。

注意点としては、症例間の比較には適さない場合があるのと、他の疾患、たとえば悪性リンパ腫や水疱性類天疱瘡などでも高値を示す症例があることが挙げられます。

今後 TARC はますます使用されるようになると思いますが、各種治療や病態との相関などのエビデンスが蓄積されていくことで、さらにアトピー性皮膚炎診療の進歩が期待されます。

TARCをどう活用していくか ②

患者は数字をほしがる

↓

治療意欲向上のためのツール

TARCをどう活用していくか ③

- ・ 治療の判定基準
- ・ 客観化

ステロイド外用剤のランク
プロアクティブ療法
シクロスポリン内服