

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

2014年8月7日放送

「第63回日本アレルギー学会秋季学術大会② シンポジウム 3-4

アトピー性皮膚炎診療における血清TARC値測定の意義」

東京女子医科大学 皮膚科
准教授 常深 祐一郎

サイトカイン・ケモカイン

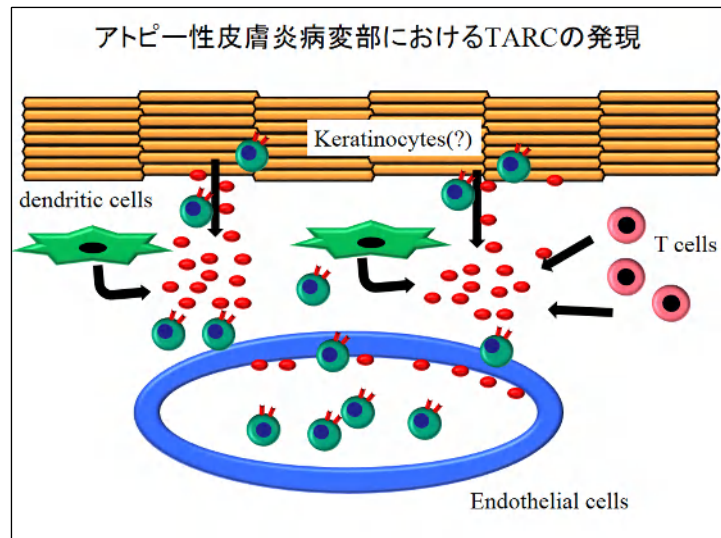
TARC について述べる前に、サイトカインやケモカインについて簡単に解説します。サイトカイン cytokine は cyto と kine からなり、cyte とは細胞を、kinesis は動きを意味します。つまりサイトカインとは細胞から産生されて、細胞に対して何らかの作用をもたらす物質のことです。遊走 chemotaxis とは細胞がある物質に引き寄せられて移動することです。ケモカイン chemokine は chemotactic cytokine から作られた造語です。ケモカインはサイトカインの中で、細胞遊走能を持つものです。受容体 receptor はサイトカインやケモカインを感知するもので、白血球の動きが制御されているのは各白血球に選択的に受容体が発現していることによります。ケモカイン受容体は7回膜貫通型Gタンパク共役受容体で、細胞内にシグナルが伝達されます。ケモカインはその構造に含まれる2つのシステイン残基（システイン-システインモチーフ）間のアミノ酸の数によってサブグループに分類されています。CCケモカイン、CXCケモカイン、Cケモカイン及びCX3Cケモカインです。ケモカインには発見された際に付けられたその特徴を表した固有名詞ともいえる名称（common names）がありますが、1つのケモカインが複数の研究者によって発見され複数の名前を有して混乱したため、サブグループ毎に通し番号(systematic names)で呼ばれるようになりました。CCケモカインですと、CC chemokine ligand: CCL)いくつというようになります。受容体も同様に CC chemokine receptor、CCR いくつという名前で呼ばれます。

TARC

TARCとは thymus and activation-regulated chemokine という固有名詞の略であり、CCケモカインの1つで CC chemokine ligand 17 (CCL17) です¹⁾。その受容体は CCR4 です。樹状細胞、リンパ球、血管内皮細胞、線維芽細胞等から産生されます。CCR4 は Th2 細胞に発現しており、TARC は Th2 細胞を選択的に炎症部位に動員します。

TARC とアトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の病態には Th2 型炎症が関わっていることは有名ですが、TARC がアトピー性皮膚炎の病態において重要な役割を果たしていることが以下のような研究結果から示されています。血清 TARC 濃度は、アトピー性皮膚炎患者で健常人より有意に増加しており、アトピー性皮膚炎の重症度と相関します²⁾。アトピー性皮膚炎病変部の表皮細胞（議論がありませんが）と血管内皮細胞、T 細胞、樹状細胞等に TARC が発現しています（図）。CCR4 陽性細胞の数もアトピー性皮膚炎病変部では増加しています。末梢血での CCR4 陽性 CD4 陽性 T 細胞数も増加しており、病勢を反映します。最近では、表皮細胞が産生する thymic stromal lymphopoietin (TSLP) というサイトカインによってランゲルハンス細胞（樹状細胞）が活性化して、リンパ節で Th0 リンパ球を Th2 リンパ球に分化させると共に、皮膚で TARC を産生し、Th2 リンパ球を遊走させるという経路が注目されています³⁾。アトピー性皮膚炎の表皮では TSLP の発現が増加しています。表皮細胞はテープstrippingや界面活性剤処理によるバリア障害やダニのプロテアーゼなど様々な刺激によって TSLP を産生します。として、



TARC の臨床応用

TARC はアトピー性皮膚炎では種々の皮膚疾患と比較して高値を示し、病勢とともに変化し、重症度を反映します^{4,5)}。このことを踏まえ、TARC 測定キットが開発され、保険適用となりました。アトピー性皮膚炎の重症度評価の補助として、血清中のヒト TARC 量を測定する場合に月 1 回に限り算定できます。生化学と同様に血清で測定します。このように血清 TARC 値がアトピー性皮膚炎の血清マーカーとして臨床応用されています。アトピー性皮膚炎診療ガイドラインにおいても重症度や病勢の参考となる検査として記載されています⁶⁾。従来アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして利用されてきたものには、好酸球数、血清 LDH

値、血清 IgE 値等がありました。好酸球数や血清 LDH 値は短期的に変動するものの変動幅が小さく、また変動しないこともあります。血清 IgE 値は変動に長期間を要します。このように従来のマーカーには使用しづらいところがありました。一方血清 TARC 値は短期的かつ鋭敏にアトピー性皮膚炎の病勢を反映し、その変化の幅が大きいため、医師にも患者にもわかりやすいです。他のマーカーが変動しない症例においても血清 TARC 値は病勢を反映することがあります。血清 TARC 値は客観的な数値として示され、患者への説明や治療動機づけなどに有用です⁷⁻⁹⁾。適切な治療により皮疹が改善すると、それに伴って血清 TARC 値も低下しますが、比較的速やかに、数値が大きく変化するのでわかりやすく、治療効果を患者に明確な数字の形でフィードバックでき、さらなる意欲向上につながります。「このくらいの値を目標にしてみましょう」「頑張ったのでこんなに下がりました」「気を抜かず、この値をキープできるようにしてみましょう」等というようにです。糖尿病治療における Hba1c の使い方に似ています。医師による評価が患者にうまく伝わらないことは往々にしてありますが、数字の持つ説得力は大きいです。患者との便利かつ有効なコミュニケーションツールです。その点血清 TARC 値は保険で月 1 回の測定が認められているので、使用しやすいです。比較のために初診時に測定しておくことが重要です。基準値としてカットオフ値は存在しますが、必ずしもこの値以下にする必要があるというわけではなく、個々の患者の中での変動を評価するべきで、絶対的な数値にとられる必要はありません。目標値もある程度達成できそうな値でよく、必ずしも「基準値以内」にこだわる必要はないです。なお小児においても TARC はアトピー性皮膚炎の血清マーカーとなります¹⁰⁾。ただ、基準値は年齢によって異なります (表)。

血清TARC値の基準値	
参考基準値	
小児(6~12ヶ月)	1367pg/mL未満
小児(1~2歳)	998pg/mL未満
小児(2歳以上)	743pg/mL未満
成人	450pg/mL未満
AD重症度判定の目安	
小児(2歳以上)	軽症(760pg/mL未満) 中等症以上(760pg/mL以上)
成人	軽症(700pg/mL未満) 中等症以上(700pg/mL以上)

注意点

注意点を述べます。血清 TARC 値は各個人の中での比較に意味がありますが、その数値により他の患者との比較はできません。重症度を反映するというのは、多数例の解析により全体としては重症になるほど高値になる傾向が強いということであり、個々の患者をみると、軽症の患者より低い値を示す中等症や重症の患者もいて、絶対的ではありません。また、アトピー性皮膚炎の診断はあくまでも臨床症状や経過からなされるものであり、重症度も臨床所見を中心に判断され、血清 TARC 値は患者指導や治療目標設定のために補助的に活用するものです。菌状息肉症をはじめとした皮膚リンパ腫では、臨床像もアトピー性皮膚炎に類似することがあり、血清 TARC 値も上昇するため、血清 TARC 値の上昇をアトピー性皮膚炎

の診断の根拠にすると誤診の原因となります。

測定キット

測定キットには2種類あります。1つは酵素免疫測定法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: ELISA)によるキット(アラポート[®]TARC)であり、特別な専用器機がなくても用手法により測定可能であり、所要時間は3時間15分です。もう一つは化学発光酵素免疫測定(Chemiluminescent Enzyme Immunoassay: CLEIA)の原理を利用して全自動免疫測定装置を用いる方法(HISCL[®]TARC 試薬)で、測定時間は17分です。このため、病院内での診療前検査が可能です。

引用文献

- 1) Saeki H, Tamaki K: Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. J Dermatol Sci 43: 75-84, 2006.
- 2) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al: Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. J Allergy Clin Immunol 107: 535-541, 2001.
- 3) Liu YJ: Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. J Exp Med 203: 269-273, 2006.
- 4) 玉置邦彦, 佐伯秀久, 門野岳史ほか: アトピー性皮膚炎の病勢指標としての血清 TARC/CCL17 値についての臨床的検討. 日皮会誌 116: 27-39, 2006.
- 5) Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, et al: Serum levels of CCL17/TARC in various skin diseases. J Dermatol 33: 300-302, 2006.
- 6) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌: 119: 1515-1534, 2009
- 7) 常深祐一郎: 2. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン改訂のポイント 1) TARC による病勢評価. Prog Med 30: 15-22, 2010.
- 8) 常深祐一郎: アトピー性皮膚炎診療における最近の話題: 病勢マーカーとしての TARC とシクロスポリンによる治療. 日皮会誌 121: 2817-2820, 2011.
- 9) 常深祐一郎: アトピー性皮膚炎診療における血清 TARC 値の活用. infoAllergy 62: 4, 2012.
- 10) Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, et al: Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 20: 633-641, 2009.