2022 年 6 月 6 日放送

「第 70 回日本アレルギー学会　①
シンポジウム３－３　アトピー性皮膚炎のバイオマーカー」

埼玉医科大学　皮膚科
教授　中村　晃一郎

はじめに

本日はアトピー性皮膚炎のバイオマーカーについて話をします。

まず、診療ガイドラインを説明します。アトピー性皮膚炎(AD)は乳幼児に発症し全身に湿疹病変を繰り返す疾患です。AD は再発を繰り返しますが、治療は炎症に対してステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などの免疫調節薬を外用することが中心となり、同時に乾燥に対する保湿、スキンケアや悪化因子の同定、除去を併用します。

バイオマーカーの特徴と意義

バイオマーカーの特徴や意義についてお話しします。バイオマーカーは、疾患の診断や、病状の変化、治療の効果の指標となる項目や生体内の物質を指しています。たとえば、皮膚では生理学的検査として、経表皮水分喪失量、角質水分保持能などもバイオマーカーになります。本日は、血中のサイトカインとしてのバイオマーカーに注目したいと思います。

アトピー性皮膚炎の血中バイオマーカーには、IgE、好酸球、LDH、TARC、SCCA-2 などがあります。これらについてご紹介していきます。

アトピー性皮膚炎の病勢を反映するおもな血中バイオマーカー

IgE値（RIST, RAST）
LDH値
好酸球数
TARC
ペリオスチン
SCCA1, SCCA2
IL-18, IL-31, IL-33
可溶性ELAM-1(Eセレクチン)

IgE、IgE RAST

IgE は B 細胞より産生される免疫グロブリンで、即時型アレルギー反応を誘導します。血清 IgE はアトピー性皮膚炎の罹病期間が長期化するにつれて高値になります。アトピー性皮膚炎の長期的な病勢を反映します。

つぎに IgE RAST についてです。AD 患者では血清特異 IgE 抗体価はしばしば陽性になります。すなわちダニ、ハウスダスト、花粉、真菌、アレルゲンに対する IgE 特異抗体価がしばしば陽性となります。

ただしアトピー性皮膚炎の特徴として、ダニ抗原などの特異的 IgE 抗体価が高値を示し、同時に他の複数の抗体価も高値を示すことが多く、陽性抗原は非特異的反応である場合が多いと考えられます。

アトピー性皮膚炎の診断/病勢判定の参考となるマーカー

マーカー	上昇のメカニズム	基準値（上限）	臨床的な意義
血清IgE値	Th2活性が過剰な免疫状態（IL-4高値）で、産生が亢進する	明確な基準値はない。500IU以上の高値はアトピー性皮膚炎で多い。	アレルギー素因を示す。長期における病勢を反映する。
特異的IgE値	同上のメカニズムで産生される、アレルゲンに対する特異的抗体	検出されることは当該アレルゲンに感作があることを示す。	必ずしも感作＝原因ではない。原因アレルゲンの同定には詳細な問診が重要。
末梢血好酸球数	IL-5により骨髄より産生される	明確な基準値はなく、臨床研究のアウトカムとされるカットオフは様々(300/mm^3以上など)	アトピー性皮膚炎の病勢を反映する。
血清LDH値	細胞傷害により遊離される。アトピー性皮膚炎では皮膚の細胞から遊離すると考えられる。	0-2歳 <400 IU/L 2-6歳 <300 IU/L 6-12歳 <270 IU/L 13歳～ <250 IU/L	アトピー性皮膚炎の病勢を反映する。
血清TARC値	Th2細胞を遊走させるケモカイン。樹状細胞などから産生される。	6か月～12か月未満 <1,367 pg/mL <1歳～2歳未満 <998 pg/mL未満 2～15歳：<743 pg/mL 成人：<450 pg/mL	アトピー性皮膚炎の病勢を好酸球やLDHより鋭敏に反映する。アトピー性皮膚炎のマーカーとして保険適応。
血清SCCA2値	Th2サイトカインにより上皮細胞から産生される。	<1.6 ng/mL	アトピー性皮膚炎の病勢を鋭敏に反映する。

（アレルギー総合ガイドライン2019　表6-10より改変）

アトピー性皮膚炎の LDH

LDH は、肝臓、心筋、皮膚などの組織から産生される逸脱酵素です。皮膚表皮から産生され、アトピー性皮膚炎で産生される LDH アイソザイムは LDH4、5 が主体です。成人で皮膚炎の重症度に応じて上昇し、重症群ではしばしば 300 ng/mL 以上と高値を示します。小児のアトピー性皮膚炎の検討でも、重症群で増加し、治療経過中、皮疹の改善に伴い血清 LDH 値は減少した報告があります。LDH は比較的短期的な指標であり、皮膚炎の推移を反映しますが、他臓器の疾患でも上昇することがあるので鑑別を要します。

好酸球数

末梢血好酸球数はアトピー性皮膚炎の重症度に相関し、急性期の病勢を評価するマーカーです。好酸球数は軽度～中等度増加（500～1,500/μL）を示す場合が多いです。ただし全例で増加するのではなく、好酸球数が正常値でも重症である場合があります。また、末梢血好酸球数はアトピー性皮膚炎以外の他の皮膚疾患でも増加します。すなわち、薬疹、水疱性類天疱瘡、好酸球性血管浮腫などでも高値を示すため、鑑別が必要です。

TARC

TARC (thymus activation regulated chemokine)は、2 型免疫反応（type2 炎症）におけるリンパ球の活性化や、遊走に関与するケモカインです。皮膚では血管内皮細胞、血小板、樹状細胞などで産生されます。TARC は、AD の重症度を反映し、短期間に変動するため、アトピー性皮膚炎ですぐれたマーカーとなります。皮膚炎の病勢を反映します。筆者らの検討では、成人では血清 TARC 値は軽症 272pg/mL（平均）、中等症 1,523pg/mL、重症 2,598pg/mLpg/mL、最重症 8,009pg/mL と重症群で高値を示します。皮疹の関連をみると紅皮症、痒疹、苔癬化を有する群で高値を示す傾向があります。成人アトピー性皮膚炎の血清 TARC 値は血清 E セレクチン値、IgE 値、好酸球数と相関します。また小児アトピー性皮膚炎でも健常児に比べて血清 TARC 値は高値を示します。

TARC は、アトピー性皮膚炎の診断の補助であると同時に、病勢の指標となります。また、皮膚症状を反映することから、治療の目標とすることができます。治療経過中 TARC 値を、ある程度までの値、たとえば 500ng/mL を目標とするなどの目標値とすることもできます。皮膚炎の客観的な評価を用いることが可能となり、治療に対するアドヒアランスの向上にも期待されます。

アトピー性皮膚炎以外に TARC が高値を示す疾患として薬疹(DIHS、薬剤過敏症症候群)、水疱性類天疱瘡、悪性リンパ腫などがあるため、診断において鑑別が必要です。また血清 TARC 値は 1 歳未満では、健常児でもやや高い値を示しています。

SCCA2

SCCA は squamous cell carcinoma antigen の略で、セリンプロテアーゼ阻害蛋白です。SCCA には1、2があります。表皮ケラチノサイトより産生されます。アトピー性皮膚炎の重症度と相関するマーカーです。1 歳～5 歳の中等症以上のアトピー性皮膚炎の患児で、血中の SCCA-2 値が増加しました。年齢別にみると 1 歳、2 歳アトピー性皮膚炎の患児で、いずれも健常児より SCCA-2 が高値でした。

血清 SCCA-2 の測定は 2021 年 2 月より、「15 歳以下の小児におけるアトピー性皮膚炎の重症度評価の補助検査」として、保険適用がなされています。健常児での基準は 1.6ng/mL 未満です。アトピー性皮膚炎患児では軽症 1.6～2.6ng/mL 未満、中等症 2.6～6.0ng/mL 未満、重症 6.0ng/mL 以上となります。なお、追加として、保険検査では、TARC を同一月中に併せて行った場合は、主たるもののみ算定するとされています。

ペリオスチン

ペリオスチンは接着分子インテグリンに結合するリガンドです。細胞の接着や遊走に関与します。成人アトピー性皮膚炎患者の血清ペリオスチンは、乾癬患者、健常人に比べて有意に高値でした。さらに重症度と相関しました。アトピー性皮膚炎のなかでも、紅皮症型は、四肢・限局型や痒疹型に比べてペリオスチンが高値を示しました。

その他に、接着分子であるE-セレクチン、またIL-18、IL-31、IL-33などのサイトカインが重症度と相関することが報告されており、血中マーカーとなります。本日は時間の関係で省略いたします。

まとめ

アトピー性皮膚炎の血中バイオマーカーは2型免疫反応（type2炎症）に関わる蛋白、サイトカインが多く、主にTARC、好酸球、IgEなどがあります。ほかにLDH、ペリオスチン、SCCA-2なども重要な血中マーカーです。現在、検査として保険適応がある項目はTARC、SCCA2です。

皮膚の炎症性疾患の血中バイオマーカーは、診断の補助項目として有用です。同時に、重症度評価、治療経過の把握などにも使用できます。現在の治療状態がうまくいっているかの判断の目安になります。また、患者さんにとって治療の目標となるなど、診療を進める上での患者のアドヒアランスの向上に寄与できるといったメリットがあります。

本日はアトピー性皮膚炎の血中バイオマーカーの特徴やその意義についてご紹介いたしました。