

アトピー性皮膚炎と血清TARC

埼玉医科大学皮膚科教授

常 深 祐一郎

(聞き手 池田志孝)

アトピー性皮膚炎において血清TARC (Th2ケモカイン) が高値なのですが、その理由と実際に臨床でどのように用いればよいかご教示ください。

<埼玉県開業医>

池田 常深先生、アトピー性皮膚炎において血清TARCが高値とのことについての質問なのですが、まずTARCというのはどのようなものなのでしょうか。

常深 Th2ケモカインの一つなのですが、ランゲルハンス細胞などの樹状細胞や、リンパ球などが作り、この相手になるものがCCR4という受容体です。これがTh2のリンパ球、つまりTh2細胞に発現し、アトピー性皮膚炎の皮疹の現場で樹状細胞とかリンパ球がTARCを作り、それがTh2細胞を呼び寄せてきて炎症をさらに高度にさせるという働きをしています。

池田 表皮角化細胞が産生するという話はどうなったのでしょうか。

常深 当初はケラチノサイトが作るかと思っていたのですが、どうも免疫染

色とか何となく染まっているような感じで、しかもHaCaTというケラチノサイトのcell lineがTARCを多く作るということで実験に使われました。ノーマルなケラチノサイトを取ってくと産生しないと断言する論文がたしか2本ぐらい出たと思うのですが、現在は樹状細胞とかリンパ球が作って、ケラチノサイトは作らないということになっています。

池田 では表皮ではなくて、真皮の成分が作るということですね。

常深 そうですね。

池田 アトピー性皮膚炎ではこれが高値になるというのですが、この検査が保険適用を取る前に臨床試験が行われていると思うのです。どういったかたちの研究がされたのでしょうか。

常深 これはもともとは私が東京大

学にいる頃に動いたプロジェクトなのです。よく一緒に研究していたアレルギー・リウマチ内科の先生方が、喘息でこのTARCが高値になることを研究されていて、横滑りで皮膚でも測って見たら、アトピー性皮膚炎で非常に高値になっていることがわかりました。今、仙台で開業されている柿沼誉先生がその研究をされたのですが、ほかの疾患でいろいろ測ってみても、ほとんどの疾患ではそんなに上がらない。一部、水疱性類天疱瘡とか、菌状息肉症などの皮膚のリンパ腫では高値になるので、少し注意しなければいけないのですが、大まかに言うと、アトピー性皮膚炎だけだということで、そのバイオマーカーになるのではないかと臨床試験を行い、検査薬として認可されたという流れです。

池田 この際のアトピー性皮膚炎の重症度というのはどういう目安なのでしょう。

常深 今よくEASIというスコアをやっていますが、当時はSCORADという皮疹の面積と紅斑、丘疹、かゆみと不眠を総合して評価する重症度スコアが比較的世界共通でした。それで軽症、中等症、重症とアトピー性皮膚炎の人を区切ったときに、TARCの値が軽症より中等症、中等症より重症と上がっていくと、きれいに相関が見られ、治療をすると下がることもしっかりわかったので、これはバイオマーカーにな

るだろうということになったのです。

池田 アトピー性皮膚炎もそれこそ新生児に近いような方から成人もいますが、おおむねそのような動きをするのでしょうか。

常深 アトピー性皮膚炎というのは成人だけではなくて、小児も非常に多いですから、まず成人で臨床試験を行い、小児はまた別個にデータが取られて、臨床試験もされました。その過程でわかったことは、小さいお子さんほどTARCは正常の方でも高いということです。1歳未満ですとTARCの基準値は1,367、1～2歳で998、2歳以上で743、成人は450ですから、小さいお子さんはかなりベースラインが高い。これは健康であってもTh2にシフトした免疫状態であることがここから読み取れます。

池田 おそらく母体の中にいるときはほとんど外来の、例えば細菌などの影響を受けていませんよね。

常深 そうですね。

池田 どちらかというとTh2寄りになっていて、出生後Th1に移っていく。

常深 昔から衛生的でない生活をしていると、だんだんTh1にシフトしていったアレルギーにかかりにくいけれども、最近はみんな清潔な生活をしているから、ばい菌などに曝露されずに、Th2のまま大きくなって、アトピー性疾患が増えているとよく言われ

ますが、それを裏付けるような値になっているのです。

池田 アトピー性皮膚炎のお子さんを見ると、こういった基準値が変わっていることを頭に入れておかないと誤解してしまうのですね。

常深 ものすごい高いような感じを受けてしまうかもしれませんが、小さいお子さんほど基準値が高いことを覚えておくとよいと思います。

池田 そこがポイントですね。実際に臨床の場で先生がアトピー性皮膚炎の患者さんを見たとき、どのようにこのTARCを採血して見ていくのでしょうか。

常深 TARCというのは、これがなければアトピー性皮膚炎が診断できないというわけではなくて、診断はあくまでも臨床的に行います。患者さんには皮疹の症状を我々が説明するよりも、数字を見せたほうが理解してくれることもあるので、初診のときに必ず測っておきます。それで数字を見せながら、皮疹も重症だけれども、数字を見てもこれだけ重症で、体の中の炎症が強いからしっかり治療しましょうと、導入の部分で使います。その後、だいたい2カ月ぐらい治療、つまり外来1回か2回ぐらい治療していくとけっこう皮疹が落ち着きますので、落ち着いた頃にもう一回採血すると、TARCは非常に速やかに臨床症状と一緒に低下します。例えば、3,000ぐらいあった患者さ

んが、2回目の採血で1,000になると、それを一緒に見ながら「頑張ったからこんなに下がりましたよ。今度はもう一段階下げようようにやってみましょうね」みたいなかたちで、よくなったということを明確に可視化してあげる。動機づけするとか、そういうことに使います。最初に測り忘れるとインパクトが薄いので、初診時にまず調べておく。その後は、1カ月後で測ることもありますが、だいたい2~3カ月に1回測る感じになります。

池田 TARCのほかに何か調べるのでしょうか。

常深 ルーチンではアレルギー疾患、アトピー性疾患の場合は、特にIgEなどはよく調べられますが、IgEはそれほどすごい勢いで動きません。せいぜい半年とか1年に1回ぐらいでいいですから、初診のとき測ったら、次はだいたい半年になります。好酸球も比較的早く動くので血算を必ず取ります。ただ、好酸球というのは絶対値がそんなに大きくないので、低下したといっても、患者さんに説明するときに、例えば15%が10%になりましたといっても、ちょっとピンと来ないところがありますが、我々が見るためにも好酸球は測っています。

あとはLDHです。これはいろいろなところから逸脱してくる酵素ですが、アトピー性皮膚炎の患者さんでは皮膚から逸脱していて、上がっていること

がありますから、これも採血しています。LDHもけっこう速やかに動くのですが、上がり方が少ないので、下げ幅が少なく、患者さんのにはぱっとしない見え方かもしれないです。

池田 IgEは調べるのでしょうか。

常深 IgEは初診のときに測って、アトピー性皮膚炎の方、特に罹患期間が長い方はかなりの値になっていますが、IgEは長期的な病勢の平均値を反映しますので、半年とか1年ごとぐらゐに測ると、その間、わりといいコントロールだった人は、半年後、1年後、値が下がってきています。そういうことで長期間の総括的に、たまに測って患者さんにフィードバックするようにしています。

池田 おしなべて言えば、今まで調べられたIgE、LDH、好酸球はちょっとセンシティブリティが低いんですね。

常深 そうですね。確かに動くのですが、患者さんにとってインパクトがある動き方をするかということ、その辺が説得力に欠けるということです。

池田 TARCが反応する相手ですが、これはどのようなもので、どのような細胞に発現されるのでしょうか。

常深 一番大きいのは、最初にお話ししたとおり、Th2リンパ球です。アトピー性皮膚炎というのはTh2型の炎症というのが非常に有名です。今まで例えばデュピルマブという抗体製剤もありますが、これはIL-4やIL-13を

ブロックします。そうするとアトピー性皮膚炎が非常によくならないということで、IL-4、IL-13が関与したTh2型の炎症で、それらを出すのがTh2リンパ球ですが、それを呼んでくるのがTARCの多分一番大きな働きだと思います。

そのほかには、ちょっと意外と思われるかもしれませんが、線維芽細胞です。皮膚の場合は真皮にたくさんいるのですが、コラーゲンの線維を作っている線維芽細胞からもTARCが作られるということがわかっています。いろいろな細胞が作ったものがリンパ球を呼んでくるということです。

池田 最近こういった分子に対して抗体を作って治療しようという動きがあるのですが、TARCに対する抗体は作られていないのでしょうか。

常深 TARCに対する抗体は僕の知るかぎり作られていないし、試験をされたということも聞いたことがないですね。

池田 魅力的なターゲットになると思うのですが。

常深 昔からわりとシンプルな発想で、例えばIgEに対する抗体を作ってみたり、IL-5という好酸球を上げるサイトカインに対する抗体を作ってみたり、いろいろ喘息と同時並行でアトピー性皮膚炎でも行われているのですが、どうもアトピー性皮膚炎の場合は作られている量が膨大すぎて、抗体で

なかなか中和できないところがある。今までも全部うまくいっていないのですが、TARCもすごい量がありますから、中和しきれずに、多分あまり役に立たないのではないかと思います。

池田 TARCの関係したCCR4に対する抗体は今使われているのでしょうか。

常深 これはモガムリズマブという抗体で、CCR4を発現しているリンパ腫をやっつけるための抗体として使われています。

池田 リンパ腫なのですね。これは将来的にアトピー性皮膚炎の治療の可能性はあるのでしょうか。

常深 これはCCR4なので、Th2リンパ球にも働くはずなのですが、実はCCR4という受容体は抑制性のT-reg、つまり抑制性のリンパ球にも発現します。この抗体を使うと、抑制するリン

パ球も減らしてしまうので、結果的には皮疹は悪くなる方向に働くことが推測されるのです。ですから、一律にCCR4を減らすというのは得策ではなく、実際、モガムリズマブの治療をすると薬疹が起きやすかったりするので、体の中はなかなか単純な思いつきどおりにはいけないということだと思います。

池田 免疫を抑制するT-regを抑えてしまうので、かえって免疫が暴走してしまう可能性がある。それは怖い話ですね。

常深 ですから、おそらくアトピー性皮膚炎でそれをやってしまうと、アクセルも抑えるけれども、ブレーキをもっと抑えた結果、結局加速してしまう可能性が出てくるということになりますから、少々難しいかと思います。

池田 ありがとうございます。