

分担研究報告書

アトピー性皮膚炎のかゆみに影響する各種パラメータの解析—治療前後の比較について

研究協力者氏名 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授）
京谷樹子（聖マリアンナ医科大学皮膚科助教）
分担研究者氏名 相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）

研究要旨

成人アトピー性皮膚炎、特にその痒痒における、Interleukin-31(IL-31)やヘキサノイルリジン、TARC、IgE、好酸球、ヒスタミン、トリプターゼとの関連を検討した。対象は、当大学病院を受診した12人（男性8人、女性4人、平均年齢33.1歳）で、2週間以上未治療のアトピー性皮膚炎の患者である。エントリー時と比較して、治療2週間後、4週後のSCORAD、痒痒VASは、有意差を持って低下した。エントリー時と比較して、治療2週間後は、血中好酸球数、血中LDH値、血中TARC値、血中トリプターゼ値、血中ヘキサノイルリジン値が有意に減少した。トリプターゼ値、ヒスタミン値、好酸球数の3者はお互いに正の相関を示した。IL-31値は、LDH値と正の相関を示した。血中IL-31値は、LDH値が高いアトピー性皮膚炎患者での関与が示唆された。酸化ストレスがアトピー性皮膚炎の痒痒に関係し、ヘキサノイルリジンはその評価マーカーになる可能性が示された。こうした結果は、アトピー性皮膚炎の病態解明に繋がると考えた。

A．研究目的

成人アトピー性皮膚炎患者の痒痒において重要な役割を果たすとして最近、注目されているInterleukin-31(IL-31)、ヘキサノイルリジンに焦点をあて、併せてすでに一定の評価がなされているTARC(Thymus and activation-regulated chemokine)、IgE、好酸球、ヒスタミン、トリプターゼの血中濃度を、未治療アトピー性皮膚炎患者の治療前後で測定し、これらのパラメータがアトピー性皮膚炎の症状、特に痒痒の推移とどう関与するかを検討する。

こうした値の変動が、アトピー性皮膚炎の病勢、特に痒痒の原因に反映することがわかれば、病状の把握に繋がる。さらに、健常人との比較から今後のアトピー性皮膚炎を含めた治療法の確立へとつながる可能性がある。

B．研究方法

対象は、聖マリアンナ医科大学病院を受診した20歳以上、2週間以上未治療のアトピー性皮膚炎の患者である。アトピー性皮膚炎の診断は、Hanifin & Rajkaの診断基準を用い、皮膚科専門医が行う。重篤な合併症をもつ患者は、除外する。治療は、通常のアトピー性皮膚炎治療に順じ、担当医の判断で処方された抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬と副腎皮質ステロイド外用薬のみであり、ステロイド内服薬および注射薬、免疫抑制薬の併用はしない。保湿外用薬については、必要に応じて併用可とする。ただし、試験期間中は原則としてその薬剤の変更および用量の変更は、不可とする。

アトピー性皮膚炎の病状の評価は、医師サイドからのSCORAD(Severity Scoring of Atopic Dermatitis)と患者サイドからの痒痒のVAS(Visual Analogue Scale)を使用した。一方、エントリー時(治療前)と治療2週間後、4週後に採血し、IL-31、ヘキサノイルリジン、好酸球、TARC、IgE、トリプターゼ、ヒスタミンを測定した。

(倫理面への配慮)

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C．研究結果

条件を満たし、治験を完了した対象患者は、12人(男性8人、女性4人、平均年齢33.1歳(20歳~59歳))で、臨床研究中の治療薬は、内服薬がオロパタジン6人、フェキソフェナジン4人、クロルフェニラミンマレイン酸塩3人、ヒドロキシジン3人、外用薬が副腎皮質ステロイド全例12人、保湿外用薬全例12人、タクロリムス2人であった。

エントリー時と比較して、治療2週間後、4週後のSCORAD、痒痒VASは、有意差を持って低下した。エントリー時と比較して、治療2週間後は、血中好酸球数、血中LDH値、

血中TARC値、血中トリプターゼ値、血中ヘキサノイルリジン値が有意に減少した。好酸球数、LDH値は治療4週後も有意な減少を継続した。log₁₀TARC値を計測すると、エントリー時と比較して、治療2週後・4週後は有意な低下を示した。

全体の統計では、TARC値は、SCORAD、痒痒VAS、好酸球数、LDH値と正の相関を示した。トリプターゼ値、ヒスタミン値、好酸球数の3者はお互いに正の相関を示した。IL-31値は、LDH値と正の相関を示した。

D．考察

われわれは以前、本研究と同様の形式で、治療前後のヒスタミン値、トリプターゼ値を測定し、これらがアトピー性皮膚炎患者の痒痒と関連し治療で低下すること (Imaizumi A, et al. J Dermatol Sci. 2003) やトリプターゼ値の抑制に成功したアトピー性皮膚炎患者ほど治療効果が良い (Kawakami T, et al. J Dermatol Sci. 2006) 等の有意なデータをだしてきた。

IL-31は、Th2型のCD4陽性T細胞から産生されるサイトカインとして発見され、最近、起痒作用の発現に関与することが明らかにされつつある。

活性酸素種による脂質の過酸化は、酸化ストレスとして生体機能の障害、疾病、老化に深くかかわる。その初期段階を捉える安定な物質としてヘキサノイルリジンが注目されている。

今回の臨床研究では、エントリー時と治療2週後、4週後のSCORAD、痒痒VASに有意差を認め、臨床研究の対象として理想的な母集団を得ることができた。アトピー性皮膚炎治療で痒痒を含む症状の改善に成功した患者では、ヘキサノイルリジンが有意に低下したことから、酸化ストレスから解放されたことが推測できる。すなわち、酸化ストレスがアトピー性皮膚炎の特に痒痒に深い関係があり、ヘキサノイルリジンは、その評価マーカーになりうる可能性がある。また、IL-31値は、LDH値が高いアトピー性皮膚炎患者での関与がより強いことが考えられた。対して、トリプターゼ値は好酸

球数と関連して痒痒を起こしている可能性が示唆された。一方、TARC値は、アトピー性皮膚炎病勢と痒痒に関する幅広い範囲で作用・関与している可能性が推察された。TARCは樹状細胞や免疫系細胞等の、より根本の病因と関連しているのかもしれない。

E．結論

血中IL-31値は、LDH値が高いアトピー性皮膚炎患者での関与が示唆された。酸化ストレスがアトピー性皮膚炎の痒痒に関係し、ヘキサノイルリジンはその評価マーカーになりうる。

こうした各種パラメータの測定により、アトピー性皮膚炎の病勢や痒痒の現状を数値化でき、アトピー性皮膚炎の病態理解につながることを期待できる。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

川上民裕: 皮脂欠乏症の病態と保湿の意義 日経メディカル Clinical Lecture 2013 No.3 71-75

2. 学会発表

川上民裕: プロアクティブ療法(アトピー性皮膚炎の新治療戦略)と食物アレルギー・アレルギーマーチを結ぶ点と線 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013年11月29日 東京 教育セミナー アレルギー62巻(9, 10号) Page 1240, 2013

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

現在のところなし。