厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業
分担研究報告書

# アトピー性皮膚炎診療ガイドライン：診断や重症度のバイオマーカーに関する解説の作成

研究分担者　　藤澤隆夫　　国立病院機構三重病院　院長
研究協力者　　長尾みづほ　国立病院機構三重病院臨床研究部　室長

研究要旨
　診療ガイドライン作成にあたり、クリニカルクエスチョンに対する推奨度の設定に加えて、より詳細な情報を使用者に提供してアトピー性皮膚炎の診療に関する理解を深めるため、本研究ではアトピー性皮膚炎の診断や重症度の参考になるバイオマーカーに関して、PubMed や医学中央雑誌などのデータベースを用いて検索した情報や国内外の書籍、総説、独自の研究結果などの情報をもとに解説を作成した。

## A. 研究目的

　本研究では、アトピー性皮膚炎の診断および重症度判定をより客観的に行うためのバイオマーカーについて、エビデンスに基づいた利用方法と解釈について、解説を作成することを目的とした。

## B. 研究方法

　アトピー性皮膚炎のバイオマーカーに関して、PubMed や医学中央雑誌などのデータベースを用いて臨床研究文献を検索した。さらに、我々が行った独自研究も成果をもとに、わかりやすい解説文を作成した。

## C. 研究結果

（1）血清 IgE 値

　血清総 IgE 値はアレルギー疾患患者で高値となるが、正常者と分布が大きくオーバーラップするため、明確なカットオフは設定できない。ただし、500IU/ml 以上を異常高値とした場合にはアトピー性皮膚炎患者でこれに該当する例が多くなる[1]。血清総 IgE 値はアレルギー素因を表していると考えられ, アトピー性皮膚炎の短期的な病勢の変化は反映しない。しかし、長期の経過をみると、重症であった例が数ヶ月以上コントロールされた場合などには低下するので、長期的なコントロールの指標にはなりえる。

また, アトピー性皮膚炎患者ではダニ, ハウスダスト, 花粉, 真菌, 食物など複数以上のアレルゲンに対して感作されていることが多い。血清特異的 IgE 抗体検査や皮膚のプリックテストなどで検出できるが、非特異的な感作、すなわち、特異的 IgE 抗体陽性と症状誘発に必ずしも因果関係がないこともしばしばみられるので留意する。アレルゲンと症状の因果関係を考えるときには十分な問診が基本となる。

（2）末梢血好酸球数

　アトピー性皮膚炎では気管支喘息やアレルギー性鼻炎など他のアレルギー疾患よりも末梢血好酸球増多がより著しいことが多い。重症度に相関して増加するので、病勢のマーカーとなり得る。

（3）血清 LDH 値

　重症例では血清 LDH 値も上昇し、病勢のマーカーのひとつとされている。皮膚の炎症によ

る組織傷害を反映していると考えられ、皮疹がコントロールされると正常値となるが、もし低下しない場合は組織傷害を起こす他の疾患の合併または鑑別を考慮する。

（4）血清 TARC 値

Thymus and activation regulated chemokine（TARC: CCL17）はケモカイン受容体 CCR4 のリガンドで、これを発現する Th2 細胞を遊走させる [2]。アトピー性皮膚炎患者の血清中 TARC は重症度に一致して上昇、血清 IgE 値, LDH 値，末梢血好酸球数と比べて，病勢をより鋭敏に反映する [3,4] 検査として保険適応があり、血清 TARC 値を指標として患者教育，治療方法の見直しを行うことも可能である [5]. ただし，小児では低年齢、とくに 2 才以下で高値となることには検査値を解釈する上で注意が必要である [6]。年齢別の基準値は表１に示す。

(3) 血清 SCCA2 値

Squamous cell carcinoma antigen 1(SCCA1)と SCCA2 は上皮細胞から産生されるセリンプロテアーゼインヒビターファミリーに属する蛋白で、当初は子宮頚癌のマーカーとされたが、Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 によって誘導され、アトピー性皮膚炎患者の血清中で上昇することが明らかとなり、注目されている。とくに血清中 SCCA2 がアトピー性皮膚炎の病勢を鋭敏に反映すると報告されている [7]。SCCA2 は TARC のような年齢による基準値の差がなく、より臨床に使いやすいマーカーとして期待されている（薬事承認申請中）

1. Smith PH, Ownby DR. Clinical significance of immunoglobulin E. In: Adkinson NF, Jr., Bochner BS, Burks AW, et al., eds. Middleton's Allergy; Principles and Practice. Philadelphia: Mosby; 2014:1108-19.
2. Saeki H, Tamaki K. Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. J Dermatol Sci 2006;43:75-84.
3. 玉置邦彦, 佐伯秀久, 門野岳史, et al. 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. 日本皮膚科学会雑誌 2006;116:27-39.
4. 藤澤隆夫, 長尾みづほ, 野間雪子, et al. 小児アトピー性皮膚炎の病勢評価マーカーとしての血清 TARC/CCL17 の臨床的有用性. 日本小児アレルギー学会誌 2005;19:744-57.
5. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. The Journal of dermatology 2014;41:221-9.
6. 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 2009;20:633-41.
7. Nagao M, Inagaki S, Kawano T, Azuma Y, Nomura N, Noguchi Y, Ohta S, Kawaguchi A, Odajima H, Ohya Y, Fujisawa T, Izuhara K. SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 1934-1936 e1911

D. 考察

アトピー性皮膚炎の診断や重症度判定に利用可能なバイオマーカーは多くの報告があるが、治療反応性の評価に用いることができる鋭敏な指標は血清 TARC 価と血清 SCCA2 値であることがわかった。とくに後者は診断にも有用であり、保険適用されるともっとも有用なマーカーとして利用されると考えられる

E. 結論

アトピー性皮膚炎の客観指標としてのバイ

オマーカーについて、文献検索を行い、日常臨床で有用なマーカーの利用方法について解説文を作成することができた。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
＜論文発表＞

1. Nagao M, Inagaki S, Kawano T, Azuma Y, Nomura N, Noguchi Y, Ohta S, Kawaguchi A, Odajima H, Ohya Y, Fujisawa T, Izuhara K. SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 1934-1936 e1911.
2. 藤澤隆夫　小児アトピー性皮膚炎の新しいバイオマーカー：癌抗原 SCCA. 臨床皮膚科 2018, 72: 68-71.

＜学会発表＞

1. 藤澤隆夫　アトピー性皮膚炎　治療の勘どころ：ガイドライン 2015 を中心に.　京都小児科医会学術講演会　2017.6.3　京都市.
2. 藤澤隆夫　シンポジウム「アレルギー疾患におけるバイオマーカー：小児アトピー性皮膚炎を対象としたバイオマーカー　第 66 回日本アレルギー学会　2017.6.16 東京.
3. Toshiaki Kawano, Mizuho Nagao, Takao Fujisawa, Hiroshi Odajima, Shinichiro Inagaki, Yukihiro Ohya Yoshinori Azuma,Noriko Nomura and Kenji Izuhara. Serum squamous cell carcinoma antigen-2 is a highly sensitive biomarker for atopic dermatitis in children.

H．知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他