

論 文 内 容 要 旨

Immunological Changes of Basophil Hyperreactivity to Sweat in Patients With Well- Controlled Atopic Dermatitis

(良好に病勢コントロールされたアトピー性皮膚炎
患者における末梢血好塩基球の汗に対する過敏性の
免疫学的変化)

Frontiers in Immunology, 13, 2022.

主指導教員：竹野 幸夫教授
(医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

副指導教員：田中 暁生准教授
(医系科学研究科 皮膚科学)

副指導教員：高萩 俊輔講師
(広島大学病院 皮膚科学)

沼田 智史

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【目的】

アトピー性皮膚炎(AD)は寛解と再発を繰り返す痒みのある湿疹性病変を特徴とする疾患である。その病態には遺伝的な背景の他、種々の環境因子が関与し、汗は悪化因子の一つとして広く知られている。AD患者の多くは汗に対するI型アレルギーを有し、患者由来の好塩基球は精製汗抗原(QR)に対してヒスタミンを遊離する。また、汗抗原のコンポーネントは皮膚常在真菌の *Malassezia globosa* が産生する MGL_1304 であることが証明されており、患者血清中には MGL_1304 に対する特異的 IgE が検出される。近年、ADの治療には、従来のステロイド外用剤と保湿剤に加えて、IL4/IL13 受容体抗体製剤である dupilumab が登場し、AD 皮膚のタイトコントロールが可能となった。しかし、一旦獲得された汗に対するI型アレルギーが皮膚症状のコントロールによってどのように変化していくかは知られていない。今回、汗抗原に対する好塩基球の過敏性を有し、治療により皮膚炎症状がコントロールされたAD患者を対象に、1年以上の間隔で汗抗原に対する好塩基球の過敏性の変化を検討した。

【方法】

広島大学病院皮膚科に定期通院中のAD患者の電子カルテから得られたデータを元に、好塩基球ヒスタミン遊離試験で汗抗原に対する過敏性を有する者を対象とした。その中から観察期間中に2回以上好塩基球ヒスタミン遊離試験を施行しており、1年以上症状が軽症以下(IGA \leq 2)で安定している、かつ副腎皮質ステロイド外用(TCS)単独治療またはTCSにdupilumabを併用した治療を行った患者14例を対象とした。評価項目として、初回評価(E1)と、初回評価後に51週以上症状が軽症以下(IGA \leq 2)で安定した2回目評価(E2)の2点でそれぞれQRに対するヒスタミン放出、およびMGL_1304とDer f 1に対する血清IgE濃度を解析した。

【結果】

14例中、7例がTCS単独療法を受け(TCS群)、7例はTCSとdupilumabの併用療法を受けた(dupilumab群)。1ヵ月以内の一過性のADの再燃を除き、53~96週の間、グローバル評価(IGA)スコアが2以下であった。E1時点のIGAスコアは、4が5例、3が4例、2が3例、1が2例で、IGAスコアの変化(E1-E2)は、0が3例、1が4例、2が6例、3が1例であった。全患者群の解析ではE1時点と比較し、E2時点でMGL_1304特異的IgE値は減少したが、QRに対する末梢血好塩基球からのヒスタミンの遊離は統計的に有意な減少を示さず、むしろ増加した。dupilumab群では、QRに対する末梢血好塩基球からのヒスタミン放出(増加)、MGL_1304特異的IgE値(減少)、Der f 1特異的IgE値(減少)の全ての変化は、統計的に有意であったが、TCS群ではいずれの変化も有意でなかった。また、QRに対するヒスタミン遊離の変化と病勢コントロール期間の長さには有意な相関はなく、QRに対するヒスタミン遊離の変化と抗ヒトIgE抗体に対するヒスタミン遊離の変化には正の相関があった。ほとんどの症例でE1と比較してE2時に抗ヒトIgEに対するヒスタミン遊離の増加と血清総

IgE 値の減少を示したが、抗ヒト IgE 抗体に対するヒスタミン遊離の変化と総 IgE 値の変化に相関はなかった。

【考察】

本研究では、AD の病勢を良好にコントロールした場合でも、汗抗原に対する末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離は改善しなかった。特に dupilumab は Th2 経路を強力に抑制し、抗原特異的 IgE 値を有意に減少させるが、dupilumab 使用の有無に関わらず、好塩基球の過敏性は低下しなかった。抗原特異的 IgE 値の低下が末梢血好塩基球の過敏性の低下をもたらさなかった理由はいくつか考えられる。まず好塩基球の過敏性を低下させるほど十分に血中 MGL_1304 特異的 IgE 値が低下しなかった可能性、次に良好な病勢コントロールを行うことで汗抗原に対する末梢血好塩基球の過敏性が改善した可能性が考えられた。本研究はレトロスペクティブな解析のため、症例数が少ないこと、観察期間が短いこと、抽出時の皮膚表面上の MGL_1304 量が定量化されていないこと、抽出時の抗原量の違いによる好塩基球の過敏性への影響を反映できていないことが問題点としてあげられた。

本研究結果より 1 年以上病勢を良好にコントロールした AD 症例であっても、汗抗原に対する末梢血好塩基球の過敏性は依然として高い場合がある為、引き続き汗抗原暴露による皮膚炎の再燃に注意を要すると考えられる。今後汗抗原に対する好塩基球の過敏性の予後を明らかにするためには、本研究よりも長い観察期間による検討が必要である。