

慢性特発性蕁麻疹(CSU)の新規バイオマーカーの探索

医学部 アレルギーセンター 准教授 岡山 吉道

目的・背景

蕁麻疹 (urticaria)とは掻痒を伴った一過性の紅斑と膨疹が出没を繰り返す皮膚疾患である。明らかな誘因がなく、症状が6週間以上持続するものを、慢性特発性蕁麻疹 (chronic spontaneous urticaria: 以下CSU) と呼ぶ。CSUは蕁麻疹全体の53.5%を占めている。繰り返される痒みや膨疹は、患者のQOLの低下や労働生産性の低下に繋がる。

現在の蕁麻疹の重症度評価法は、自己申告制による点数評価法であり、7-day Urticaria Activity Score (UAS7)とurticaria control test (UCT) 広く用いられ、両者は相関することが報告されている。

CSUの治療として、抗ロイコトリエン薬の選択肢がある。抗ロイコトリエン薬単独での有用性は乏しいが、抗ヒスタミン薬に併用することで抗ヒスタミン薬単独よりも効果がある場合があるされている。脂質メディエーターの量的・質的な変化が、生体の恒常性やアレルギー疾患の発症に関与していることが明らかにされてきた。



7-day Urticaria Activity Score (UAS7)

点数	膨疹	かゆみ
0	なし	なし
1	24時間あたり20個未満の膨疹	かゆみはあるが、煩わしくない
2	24時間あたり20-50個の膨疹	煩わしいが、日常生活や睡眠を妨げない
3	24時間あたり51個以上の膨疹 あるいは大きな融合した膨疹	重度のかゆみで日常生活や睡眠を妨げる

1日毎に膨疹とかゆみの点数をつけ1週間分を合計したスコア(0~42点)

UAS7	28~42: 重症 16~27: 中等症 7~15: 軽症 0~6: コントロールされている	点数が高い程、病勢のコントロールは不良
------	---	---------------------

urticaria control test (UCT)

質問	0点	1点	2点	3点	4点
Q1 この4週間に、蕁麻疹による症状(痒み、膨疹、腫れ)がどのくらいありましたか?	非常に強い	強い	ある程度	わずか	全くない
Q2 この4週間に、蕁麻疹によってあなたの生活の質はどのくらい損なわれましたか?	非常に強い	強い	ある程度	わずか	全くない
Q3 この4週間に、蕁麻疹の治療があなたの症状を抑えるのに十分でなかったことがどのくらいありましたか?	非常に頻繁	頻繁	時々	まれに	全くない
Q4 全体として、この4週間にあなたの蕁麻疹はどのくらい良い状態に保たれていましたか?	全く	わずかに	ある程度	良く	完全に

過去4週間の疾患の状態を4つの質問で評価するスコア(0~16点)
点数が低い程、病勢のコントロールは不良

蕁麻疹の重症度を評価できるバイオマーカーは存在しない。慢性特発性蕁麻疹患者血漿中の脂質分子の網羅的解析は未だなされていない。

目的: リピドミクスを用いてCSU患者の血漿中の脂質分子を網羅的に解析することにより、CSUの重症度を表す新規バイオマーカーを探索すること。

原理・方法

対象: CSU43人、健常人(NC)22人、アトピー性皮膚炎(AD)15人を対象とした。採血前4週間以内に免疫抑制剤(コルチコステロイド、シクロスポリン)を使用した患者を除外した。NCは、アトピー素因、慢性蕁麻疹の既往がなく、現在蕁麻疹を発症していない人を対象とした。

方法: 対象者の血漿から固相抽出法で酸化脂肪酸を抽出し、液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて解析した。Area under the curveを測定して定量化した。

患者背景

	全体	NC	CSU	AD
人数	80	22	43	15
女性 (%)	55	45	72	20
年齢, 中央値 (範囲)	36 (16-82)	31 (22-64)	44 (16-82)	31 (24-52)

CSU

罹患期間 (月), 中央値 (範囲)	73 (3-720)
UAS7, 平均 (範囲)	25 (0-42)
UCT, 平均 (範囲)	6 (0-12)
血清IgE値 (IU/mL 平均 ± SD)	424 ± 457
末梢血好中球数 (/mm ³ 平均 ± SD)	4274.9 ± 1878.9
末梢血好酸球数 (/mm ³ 平均 ± SD)	143.3 ± 131.4
末梢血好塩基球数 (/mm ³ 平均 ± SD)	27.7 ± 16
抗核抗体陽性率 (%)	11.1
抗サイログロブリン抗体陽性率 (%)	2.9
抗マイクソソーム抗体陽性率 (%)	11.4

オマリズマブ投与前後の脂質メディエーターの量的比較

- オマリズマブとは、ヒト化の抗ヒトIgE抗体。
- 既存の治療に抵抗性のCSUに対して有効。本邦では54%がコントロール良好となるとの報告がある。
- CSU43人の内、14例でオマリズマブの投与が行われた。
- 初回投与から4週間隔でオマリズマブ300 mgを皮下注射した。
- オマリズマブ投与前と3回目投与前に患者血漿を採取した。

統計学的解析
3群間の比較には、Kruskal-wallis testを相関の評価には、Spearmanの順位相関係数を用いた。
p値が0.05未満の場合を、統計学的に有意な差が認められると判断した。

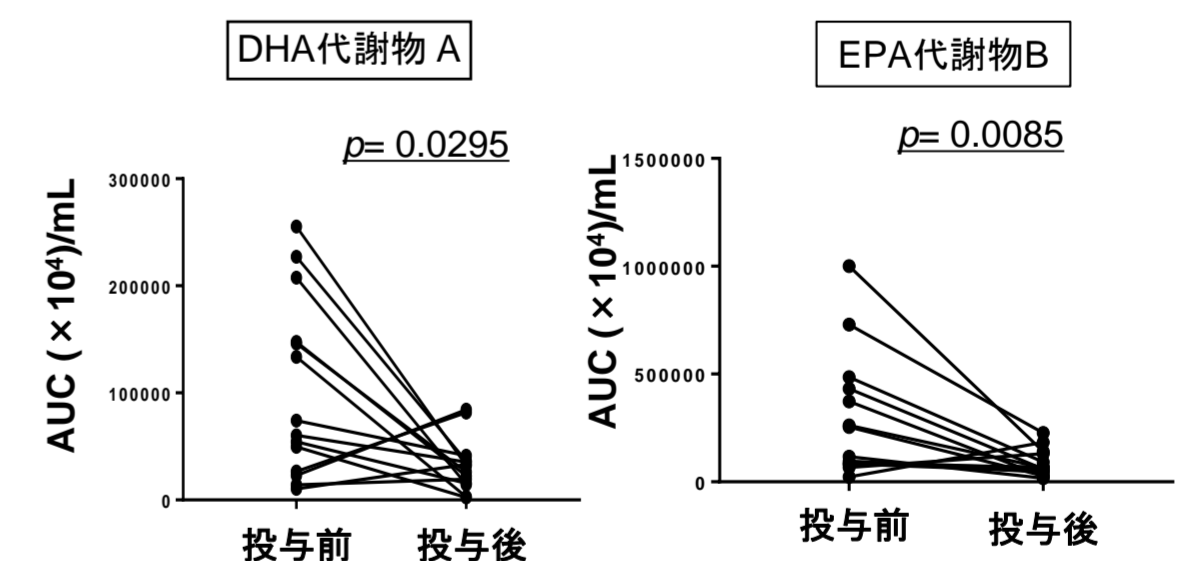
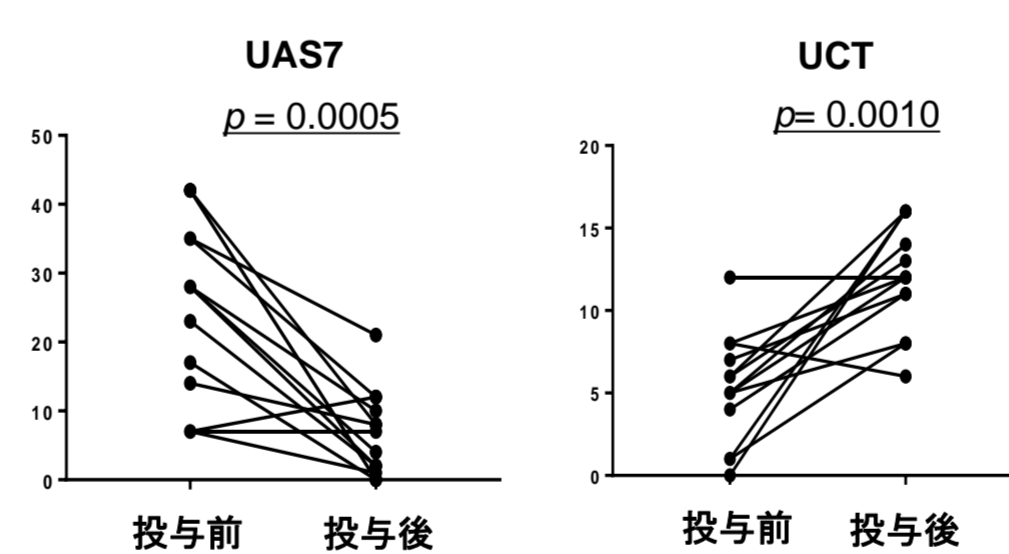
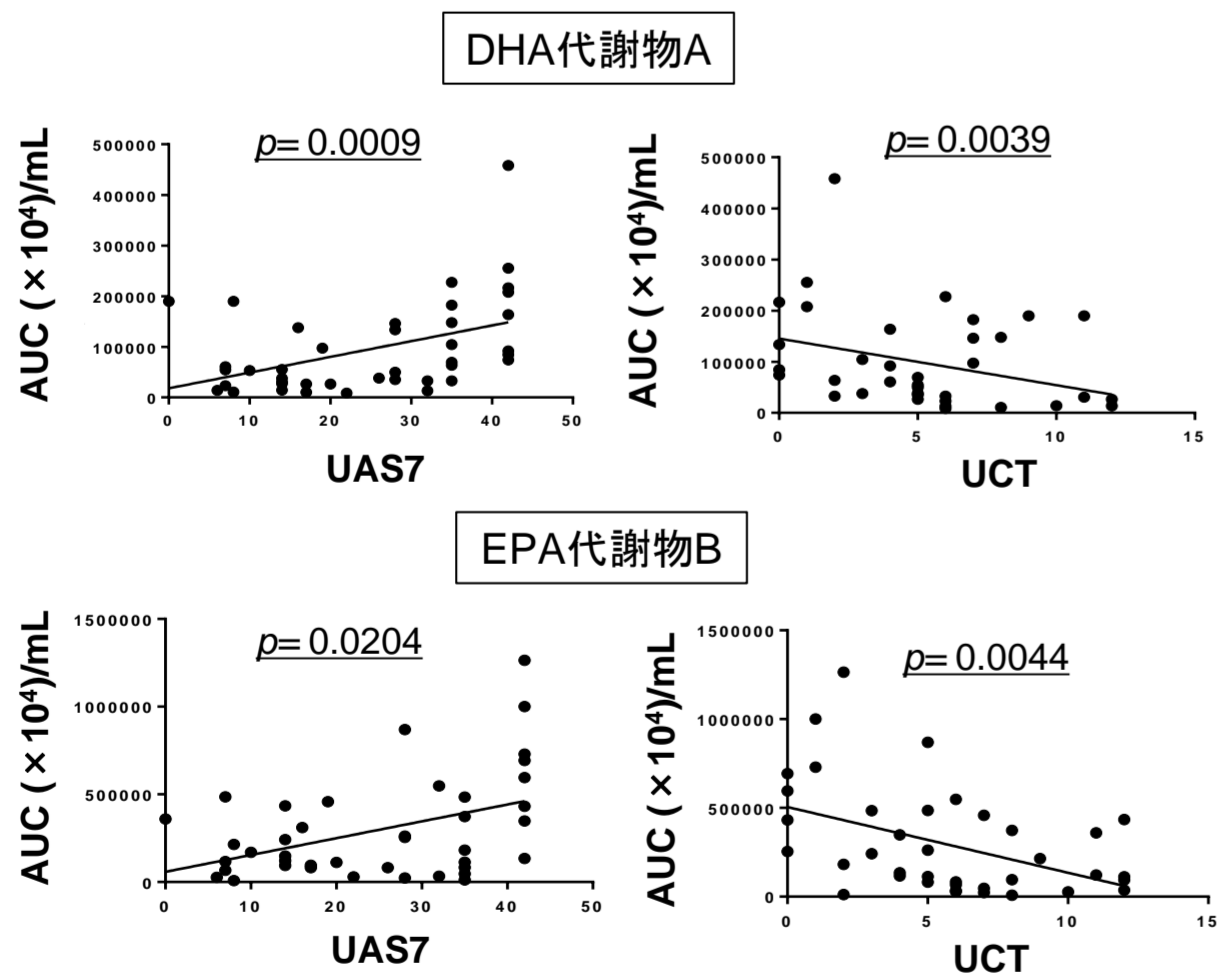
結果・まとめ

91個の酸化脂肪酸中59が測定可能であった。そのうち2つの酸化脂肪酸が2つの重症度点数(UAS7とUCT)と有意な相関があった。

CSUの重症度と有意な相関を示した酸化脂肪酸

オマリズマブ投与前後の蕁麻疹の重症度比較

オマリズマブ投与後にこれら2種類の酸化脂肪酸は、有意差に低下した



特許願
出願番号: 特願2019-101289
手続日: 令和1年05月30日
発明の名称: 慢性特発性蕁麻疹の重症度マーカー、及びその使用

この2つの脂質分子とADの重症度との相関はなし

●CSUの重症度と相関があったDHA代謝物 AとEPA代謝物Bは、CSUの新たなバイオマーカーとなることが示唆された。

応用分野・用途

現在、蕁麻疹の重症度評価法は、自己申告制による点数評価法であるが、これら2種類の酸化脂肪酸を外来で測定できれば、簡便な重症度評価ができる。また、重症度評価によって適切な治療法が選択できるであろう。従って、これら2種類の酸化脂肪酸の測定キットの開発が有用である。