

# Intrinsic atopic dermatitis shows high serum nickel concentration

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山口, 隼人 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003693">http://hdl.handle.net/10271/00003693</a>

博士 (医学) 山口 隼人

論文題目

**Intrinsic atopic dermatitis shows high serum nickel concentration**

(内因性アトピー性皮膚炎では高い血清ニッケル濃度を認める)

論文の内容の要旨

[はじめに]

アトピー性皮膚炎 (AD) は高頻度の慢性炎症性皮膚疾患である。近年では種々のサブタイプへの分類方法が提唱されており、とくに臨床的に外因性 AD と内因性 AD に分類する方法が行われる。

外因性 AD は皮膚バリア障害が顕著で、高い血清 IgE 値と共にいくつかの環境アレルゲンに対する特異的 IgE 値の上昇を認める。一方、内因性 AD では皮膚バリアが比較的保たれ、正常かわずかに高い程度の血清 IgE 値を示し、特異的 IgE 値の上昇は認めない。タンパク質抗原は IgE を産生する Th2 型の反応を誘導し、外因性 AD の原因となる。患者の末梢血中 T 細胞の解析により、外因性 AD 患者に比較し、内因性 AD ではインターフェロン  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 産生 Th1 細胞が有意に高頻度で存在する。また、内因性 AD の患者の皮疹部では mRNA レベルでの IFN- $\gamma$  の発現が高いことも示されている。すなわち内因性 AD は、金属に代表される非タンパク質抗原による IgE 非依存型の免疫反応により、皮膚炎を生じることが推測される。我々が実施した先行研究で、金属パッチテストを用いて金属アレルギーの陽性率を検討したところ、内因性 AD では外因性 AD に比較し、ニッケルとコバルトで有意に陽性率が高かった。また汗中ニッケル濃度は内因性 AD 患者で有意に高かった。

ニッケルは大部分が吸収されず排泄されるが、1%程度が消化管から吸収され、その一部が汗管を通じて体表に排泄される。内因性 AD 患者での汗中のニッケル排泄量の増加や、ニッケルのパッチテストの高い陽性率を導く仮説として、消化管からの金属の吸収が亢進し、経口摂取した金属の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。本研究では、AD 患者を内因性と外因性の 2 群に分け、健常人ボランティアも加えた 3 群において、ニッケル含有食品経口負荷前後の末梢血中のニッケル濃度を測定し、内因性 AD の病態におけるニッケルの関与を明らかにすることを目的とした。

[患者ならびに方法]

2013 年と 2014 年に浜松医科大学医学部附属病院皮膚科を受診した AD 患者のうち 16 歳以上で、かつ同意を得られた 17 名と、健常人ボランティア 17 名を対象に実施した。最初に血液検査を実施し、AD の患者を、血清 IgE 値 200 (IU/ml) 未満、もしくは血清 IgE 値 200 (IU/ml) 以上 400 (IU/ml) 未満でダニ特異的 IgE 値がクラス 0 または 1 であった群を内因性 AD とし、血清 IgE 値 400 (IU/ml) 以上、もしくは血清 IgE 値 200 (IU/ml) 以上 400 (IU/ml) 未満でダニ特異的 IgE 値がクラス 2 以上の群を外因性 AD とした。白血球数、好酸球分画および血清 CCL17/TARC 値を測定し病勢の評価を行った。Severity scoring system of atopic

dermatitis (SCORAD) を用いた AD の重症度評価、100 mm visual analog scale (VAS) を用いたかゆみの程度評価を実施した。

ニッケル負荷は、1枚当たり 470 $\mu$ g のニッケルを含有するチョコレート 1/2 枚を 4 日間連続摂取することによって行った。経口負荷試験前後の血清試料中のニッケル濃度は、誘導結合プラズマ質量分析法を用いて測定した。負荷試験後の採血は、消化管から吸収が見込まれる摂取 3-6 時間後に実施した。血清ニッケル濃度の解析は東北大学薬学部医療薬学講座に依頼した。本研究は浜松医科大学医学部および東北大学薬学部医の倫理委員会の承認を得た。

#### [結果]

血清 IgE 値とダニ特異的 IgE 値を用い、内因性 AD 患者 5 人（男性 1 人、女性 4 人）と外因性 AD 患者 12 人（男性 10 人、女性 2 人）に分類した。健常人は 17 人（男性 5 人、女性 12 人）であった。内因性・外因性 AD の 2 群間において、血清 IgE 値、好酸球数、かゆみの VAS は外因性 AD が高く、年齢、血清 CCL/TARC、SCORAD は両群間に有意差は無かった。

金属負荷前血清ニッケル濃度（平均 $\pm$ 標準偏差、ng/ $\mu$ l）は内因性 AD 群で 2.79 $\pm$ 1.90、外因性 AD 群で 1.43 $\pm$ 2.15、健常人で 0.40 $\pm$ 0.93 であり、内因性 AD 群と健常人の間に有意差を認めた ( $P=0.023$ )。金属負荷後のニッケル濃度（平均 $\pm$ 標準偏差、ng/ $\mu$ l）は内因性 AD 群で 3.59 $\pm$ 0.47、外因性 AD 群で 2.05 $\pm$ 2.87、健常人で 0 $\pm$ 0 であり、有意差は内因性 AD 群と健常人、内因性 AD 群と外因性 AD 群で認めた(いずれも  $P<0.01$ )。外因性 AD 群は健常人より有意に高かった ( $P<0.01$ )。

#### [考察]

AD 患者では健常人に比較し血清ニッケルが高いことを見出した。特に内因性 AD 群で高いことから、内因性 AD 患者の末梢血中で T 細胞感作が起りやすいのかもしれない。ニッケル経口負荷後、内因性 AD 患者ではニッケルの血中濃度が上昇する傾向があった。しかし血中高ニッケル濃度は経口負荷前から既に見られ、内因性 AD では日常の食生活でも血中ニッケル濃度が高くなることが示唆された。

#### [結論]

内因性 AD 皮膚炎患者では、ニッケルの吸収が亢進され恒常的に血中ニッケル濃度の上昇が生じており、ニッケルに感作されやすい可能性を示した。本研究で内因性 AD の病態におけるニッケルの関与をより明確にした。