

マルホ皮膚科セミナー

2016年10月27日放送

「第115回日本皮膚科学会総会 ② 教育講演1-1

アトピー性皮膚炎病態のパズルはどこまで解けたか

汗とバリアから見たパズルの解き方」

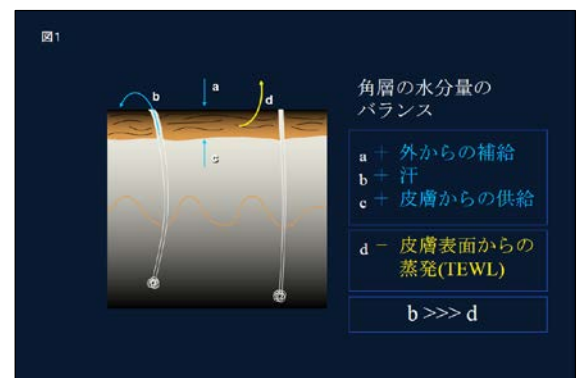
杏林大学
名誉教授 塩原 哲夫

はじめに

アトピー性皮膚炎（AD）において、汗は一般に増悪因子と考えられています。しかし、一方ADの患者さんの皮膚はとても乾燥しています。これまで我々皮膚科医は、このようなADの患者さんに対して、汗をかかないように指導して来ましたが、その結果、患者さんはなるべく汗をかかないように運動もせず、入浴もシャワーだけにして、ますます皮膚は乾燥することになりました。現在、ADは遺伝的なバリア障害により、様々なアレルゲンが侵入し易くなる結果として、慢性の炎症が生じる疾患と考えられるようになりました。しかし、ここに汗の関与は全く入り込む余地は無いのでしょうか？本日のお話はその辺から始めてみたいと思います。

皮膚における水分量のバランスとその意義

一般に皮膚の潤いを決めているのは、角層の水分量です。この角層の水分量は、図1に示すように様々な因子により調節されています。その一つが、環境の相対湿度で、それが80%以上になると、我々の皮膚は周りに水分を得ることが出来るようになりますが、近



年の東京の平均の相対湿度は真夏でさえも、この80%を越えることはありません(表1)。しかも、相対湿度が東京の倍近くある地方、例えば高知の健常人の方が東京の健常人より、角層水分量は2倍近く高くなるという結果も出ています。更に悪いことに、周りからの水分補給にとって大切な入浴の際の湯船に浸かるという習慣が急速に失われ、殆どの人がシャワーのみになって来ています。このように我々のライフスタイルは、ますます皮膚を乾燥させる方向に向かっているのです。

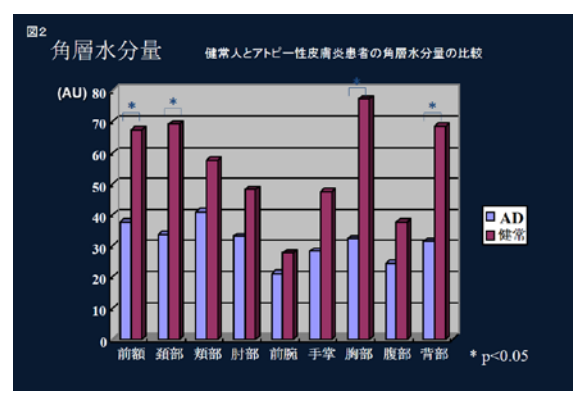
表1 東京都(東京)の相対湿度と気温の変化

統計期間	1月	4月	8月	12月
1881~1910	65/3°	75/12°	82/25°	67/5°
1891~1920	63/3°	73/13°	82/25°	66/5°
1901~1930	63/3°	72/13°	81/25°	67/5°
1911~1940	62/3°	71/13°	80/26°	68/6°
1921~1950	62/3°	70/13°	80/26°	67/6°
1931~1960	60/4°	68/13°	79/26°	65/6°
1941~1970	57/4°	66/14°	77/27°	62/7°
1951~1980	53/5°	65/14°	75/27°	57/7°
1961~1990	50/5°	63/14°	73/27°	54/8°
1971~2000	50/6°	62/14°	72/27°	53/8°
1981~2010	49/6°	60/15°	71/27°	52/9°

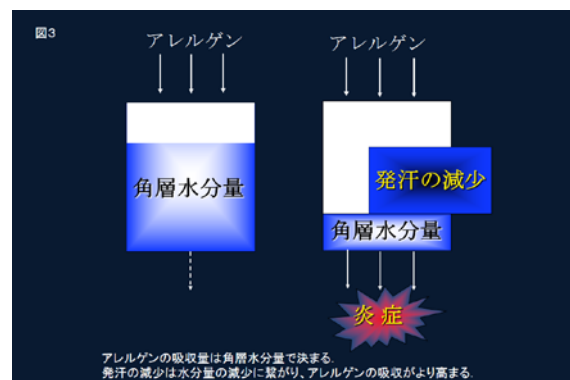
しかし、このような生活環境の乾燥化がバリア機能、ひいてはアレルギー反応にどのような影響を与えるのかといった研究は、これまで殆どなされていませんでした。こういう検討をする場合、汗をかかないマウスは、周りの湿度が、角層水分量やかぶれに与える直接の影響を調べるのに極めて適しているのです。そこで我々は、周りの環境の相対湿度が、マウスの皮膚の水分量やかぶれにどのような影響を与えるのかを検討することにしました。ハプテンで感作したマウスを高湿度(80%)と通常湿度(50-60%)の環境に置き、まず水分量を調べました。さらに、ハプテンで誘発することにより生じてくるかぶれに、それらがどのような影響を与えるか見ることにしました。かぶれの程度を調べる前に、マウスの元々の皮膚の水分量を調べたのですが、系統によりかなり差があることが分かりました。驚いたことに、アレルギーを起こしやすいマウスは元々の皮膚の水分量が低く、起こしにくいマウスでは水分量が高いことが分かったのです。そこで湿度環境の影響を見たところ、元々の水分量が低いかぶれを起こしやすかったマウスでも高湿度におくと水分量が増加し、かぶれを起こしにくくなることが分かりました。バリア異常があり、AD様の皮膚病変を起こしやすいマウスですら、高湿度に数時間おくだけで皮膚の水分量が増加し、かぶれも起こりにくくなったのです。どの位の時間、高湿度にいれば良いかという、アレルギーに曝露後6時間高湿度にいれば完全に抑制され、1時間だけでも有意に抑制されることが分かりました。どうしてそういうことが起こるかという、高湿度環境ではアレルギーの吸収が悪くなるためのようです。この高湿度曝露によるかぶれの抑制効果は、いかなる外用剤の効果をもしのぎ、副作用を考えれば最も安全な治療法とも言えるのです。つまり、元々遺伝的なバリア異常があっても、高湿度環境にいれば湿疹は起こしにくくなるのです。

ADにおける角層水分量低下の原因

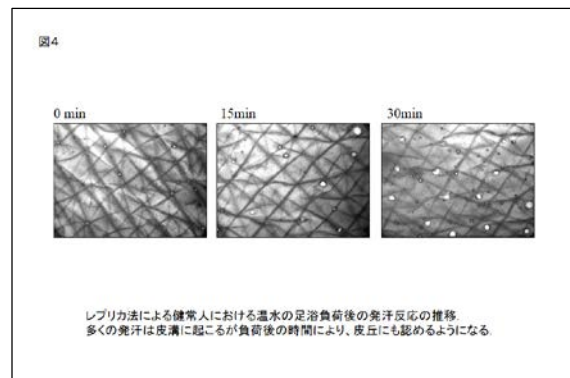
ADでは、図2に示すように、体のどの部位をとっても水分量が減少しており、フィラグリンやセラミドのような保湿に関与する因子の減少がその原因と考えら



れてきました。それはこれらの因子が水分の蒸散を防ぐと考えられるからです。しかし、図1を見ていただければ分かるように、水分の減少要因としての TEWL 値-すなわち皮膚表面から蒸散していく水分量-は、汗の量と比べたら桁違いに少ないことは意外に知られていません。つまり、しっかりと汗をかいていれば、少々バリア機能が低下していても、つまり TEWL 値が高くても、皮膚の水分量は保たれるということになります。つまり AD 患者の皮膚の乾燥の原因としては、バリア障害よりも発汗障害の方が重要ではないかと言えるのです。汗をしっかりとかいていれば、高湿度にいるのと同じになってかぶれが起こりにくくなるのです(図3)。



そこで実際に、AD 患者がどれ位発汗しているかを見るために、一種のレプリカ法により単位面積あたりの汗管の数と直径を調べました(図4)。驚いたのは、健康人では安静時においても、均等に、皮膚表面の溝、つまり皮溝にある汗管から微量な発汗が見られたことです。ちなみに、手や足では発汗は皮膚の丘、つまり皮丘から出ますが、体では逆になるのです。我々は安静にしていると汗は出ていないと考えがちですが、実



は皮溝から微量な発汗が絶えずあり、それが角層の水分の維持に大いに寄与しているのです。AD 患者では、この皮溝からの発汗が著明に低下していました。おそらくこの皮溝からの微量発汗が、角層の水分量を決めていると考えられました。この結果からも、AD 患者の角層の水分量の減少の主な原因は、皮溝からの微量発汗の減少にあるのではないかと考えられました。この安静時の水分量-すなわち安静時の皮溝からの微量発汗-を如何に高めるか、が AD の治療の基本になるのです。

AD 患者では発症初期に、汗の貯まりやすい部位(間擦部)に皮疹を生じます。これは AD の子供に多く見られるものですが、成長に従い次第に全身が乾燥し、いわゆる成人型 AD になっていきます。その時点では間擦部はむしろ軽快していきます。このような臨床症状の進展は、発汗障害の進展と一致しています。AD の経過を追って、発汗反応を調べていくと、まず体の一部の部位に、皮溝からの発汗低下がおこり、それを補うために代償性の発汗亢進を間擦部などに起こすと考えられます。更に進行すると、代償性発汗亢進は消失し、全身性の発汗低下となって、全身の皮膚は著明な乾燥状態になります。

発汗低下を起こす要因

AD 患者は通常、ステロイド外用剤、保湿剤、ワセリンなどにより治療されています。しかし、このような外用薬が発汗にどのような影響を与えているかは、これまで全く検

討されてきませんでした。我々はこれらの外用薬が発汗反応にどのような影響を与えるかを検討したところ、ステロイド外用剤やワセリンは発汗反応をむしろ低下させることが分かりました。ADではこれらの外用薬を長期にわたって使ってきたため、発汗反応が低下してしまった可能性も完全に否定できません。

発汗を亢進させるには

それではどのようにしたら発汗は亢進するのでしょうか？これまでの研究で、最も効率よく発汗を促進できたのは、サウナのような高湿度負荷ではなく、足を温水につける足浴でした。この場合に起こってくる発汗は、皮溝からだけではなく皮丘からも起こってくるのが特徴でした。先に述べたように、ADではまず皮溝からの発汗の低下から始まり、ついで皮丘からの発汗が低下していくことを考えると、サウナではなく足浴を毎日行うことが最も安全に発汗を亢進させる手段と考えました。

それではどのような薬剤が、発汗を亢進させるのでしょうか？先に、安静時の皮溝からの微量発汗が皮膚の角層水分量を決めているというお話をしました。その安静時の微量発汗を亢進させるのが保湿剤（ヘパリン類似物質含有クリーム）なのです。しかし、使う量が大事なのです。発汗低下を改善させるには、通常の1FTUではとても足りません。3FTUくらいたっぷり使用すると、安静時の微量発汗は著明に亢進します。ODT療法を行うことがベストなのですが、日中行うことはなかなか難しいので、夜間のみ行うことでも良いと思います。

発汗の面からみたAD患者の対応

間擦部に皮疹を認める初期のADであれば、代償性の過剰発汗になっている部位には積極的にステロイド外用剤やワセリンを用いて炎症と過剰発汗の両方を抑え、発汗が低下している部位には保湿剤（ヘパリン類似物質含有クリーム）を用いるのが良いと考えます。夏でも余り冷房や除湿をし過ぎないようにし、湯船には極力長く入るように指導することも大事です。

発汗障害が全身性に進行してしまった患者さんには、全身に保湿剤（ヘパリン類似物質含有クリーム）を多量（3FTU位）に外用し、ステロイド外用剤の使用は極力必要最小限度にとどめるべきでしょう。あわせて毎日、足浴を行い、可能なら相対湿度の高い地域への短期間の移住なども、考慮すべきかもしれません。

おわりに

これまでADのバリア障害に汗が関与しているとは考えられていませんでした。しかし、汗は最も重要な天然の保湿因子なのです。極力汗をかかせるような指導・治療を心がけるべきでしょう。このように発汗を理解することで、ADの治療法は大幅に変わるはずで