

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2018年11月22日放送

「第117回日本皮膚科学会総会 ⑥ 教育講演18-5

汗の分泌様式と成分：皮膚炎との相互関係」

長崎大学大学院 皮膚病態学
教授 室田 浩之

汗の機能

汗は「匂い」や「汗染み」などのように嫌な面に注目が集まりがちですが、体が健康な状態を維持するための大切な役割を持っています。代表的な汗の機能をいくつかご紹介したいと思います。まず体温を調節する作用はみなさんもよくご存知のところですが、例えば真夏の暑い日に家の軒先に打ち水をしたり、霧状の水を浴びると涼しくなるといった体験をされたことがあると思います。水が蒸発するときには生じる気化熱は地面や皮膚から熱を奪い、温度を下げているためです。汗も同じような効果をもたらします。体温の上昇に伴い汗をかくことで生じる気化熱を利用して皮膚を冷やし、体温の調節をしているんです。その他の汗の機能として、病原体から体を守ったり、皮膚を潤すことで健康な皮膚の状態を保つ作用があります。このことから汗は最前線で体を守る免疫システムの一つといっても過言ではありません。

汗のメリットを生み出す成分

このような汗のメリットを生み出す成分があります。汗そのものはエクリン汗腺から作られる弱酸性の透明な体液です。主な成分としてナトリウム、カリウムなどの電解質、尿素、ピルビン酸、乳酸、抗菌ペプチド、蛋白分解酵素、蛋白分解酵素を阻害する物質などが含まれています。水との親和性の高い乳酸ナトリウム、尿素が豊富に含まれており、天然保湿因子として皮膚の潤いを維持する作用に貢献しています。

冒頭で申し上げましたように、汗は病原体から体を守る作用を持ちますが、これは汗

に含まれる抗菌ペプチドの効果が大きく、主な抗菌ペプチドとして LL-37、 β -defensins、dermcidin が知られています。LL37 は cathelicidin に属する抗菌ペプチドで、電氣的にプラスに荷電しています。バクテリア細胞膜は哺乳類の宿主細胞よりも電氣的にマイナスに荷電しているため、LL-37 は電氣的にバクテリアの細胞膜に接着し、細胞膜に穴を開けることで抗菌性を発揮しています。一方、dermcidin はバクテリアの細胞膜と同じマイナスに荷電している抗菌ペプチドですので、そのままでは細胞膜に接着できません。dermcidin は亜鉛を介して細胞膜に接着することで抗菌作用を発揮します。

さらに汗にはアレルギーの原因となるアレルゲンを失活する作用も期待できます。汗はシステインプロテアーゼ活性を阻害する物質を含んでいます。アレルゲンの中にはシステインプロテアーゼ活性をもつものがあり、代表的なものとしてダニ抗原 (DerP1) やキウイフルーツ抗原 (アクチニジン) が知られています。これらアレルゲンのプロテアーゼ活性は皮膚バリア機能を障害し、皮膚内にアレルゲンが侵入するのを可能にし、炎症を引き起こすのです。汗のシステインプロテアーゼ活性阻害作用はアレルゲンによるアレルギー炎症の発生を抑制する効果が期待できます。ただ、汗のプロテアーゼ阻害作用は時間経過とともに徐々に損なわれますので、この汗のメリットは汗をかいた初期に限定されるでしょう。

汗が出ないことによる皮膚への影響

ここまで皮膚の恒常性を維持するための汗のメリットについてお話してきました。では汗が出なくなると皮膚になんらかの異常がでてくるのでしょうか？

答えは Yes です。汗のメリットが得られないと体温と皮膚温は上昇しますし、皮膚の乾燥が生じ、さらに病原体への抵抗性が損なわれるでしょう。実際に汗が出なくなる疾患、例えば自律神経失調症例では広範囲のドライスキンと皮膚の温度上昇を伴います。その他、汗を出すエクリン汗腺が未熟あるいは形成されない外胚葉異形成症の症例では、アトピー性皮膚炎診断基準を満たすようなドライスキンを伴う皮膚炎を認めます。

皮膚温だけではなく体温も調節できませんので熱中症のリスクも上昇します。たとえば体重 70kg のヒトが体温を 1℃下げるためには 100cc の汗をかき、さらに皮表から蒸発する必要があるとの試算もあります。体温調節に必要な発汗量が得られないと熱中症になるリスクが高まります。熱中症の増加は社会問題となっています。この背景には発汗低下も関わっていると考えられるのです。

無汗症

汗が出ない、あるいは極端に減少した病的な状態を無汗症と呼びます。無汗症の原因は大きく①薬剤や身体的要因、②皮膚疾患、③中枢神経あるいは末梢神経の異常、の3つに分けることができます。薬剤で発汗を減少させる恐れのあるものとしては、アセチ

ルコリン抑制作用を持つ抗コリン剤やボツリヌス毒素、体温調節に影響するオピオイド剤や α 受容体拮抗・作動薬、エクリン汗腺を障害する恐れのあるバルビタール剤などが報告されています。身体的要因は熱傷、放射線照射後、手術瘢痕など限られた部位のエクリン汗腺が損なわれる原因が含まれています。次に汗が出なくなる皮膚疾患ですが、先天性と後天性に分けられます。先天性疾患は減汗性外胚葉形成不全症、色素失調症などが知られています。後天性皮膚疾患としてはシェーグレン症候群、全身性強皮症、graft versus host disease、コリン性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎などです。神経疾患も汗の出ない原因となります。中枢神経性としては脳血管障害、脳炎、頸髄障害、多系統萎縮症、多発性硬化症などが知られています。末梢神経性としては糖尿病、アルコール中毒などに伴うニューロパチー、脱髄性多発ニューロパチー、自律神経障害などです。大量の水を飲み、尿回数も多いのに汗がでない場合は中枢性尿崩症の可能性を考えます。原因が明らかでない無汗症の症例もあります。その場合、後天的特発性全身性無汗症の診断になります。

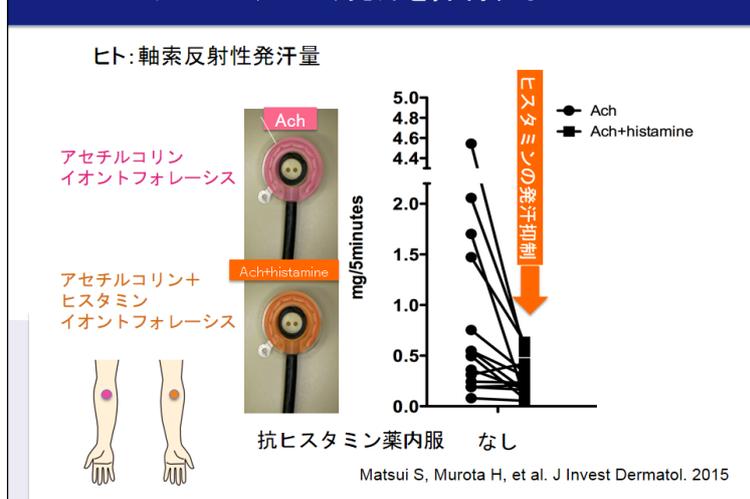
アトピー性皮膚炎と発汗

アトピー性皮膚炎のように身近な病気で、汗が出ていない、という事実には驚かれる方も多いのではないかと思います。

成人のアトピー性皮膚炎を対象に発汗機能の評価を行いますと、アトピー性皮膚炎のない人と比較して、発汗量は少なく、汗が出てくるまでに要する時間が長いことがわかります。つまり、アトピー性皮膚炎において、汗は少しずつ時間をかけてゆっくり排泄されているようです。発汗量が減ると、皮膚温は上昇し、乾燥し、病原体への抵抗性は損なわれますので、アトピー性皮膚炎には悪影響を及ぼすように思われます。アトピー性皮膚炎では汗が悪化因子とされる一方で、発汗量が少ない、というのは矛盾しているようにも思われますよね。汗がなぜ悪化因子なのかを知るためには、発汗量が減っている原因を明らかにする必要があります。

近年、アトピー性皮膚炎患者の発汗低下のメカニズムは少しずつ解明されています。発汗量が低下する機序として (A) 汗の出口である汗孔が角質でふさがる、(B) エクリン汗腺の汗分泌異常、あと汗腺から汗が組織中に漏れることがわかっています。エクリン汗腺の汗の分泌異常には、自律神経失調やアセチルコリンへの応答性の低下、アレルギー炎症の関与が関わっています。私たちはアレルギー炎症に関わる因子が発汗を抑制すると考え、発汗減少を引き

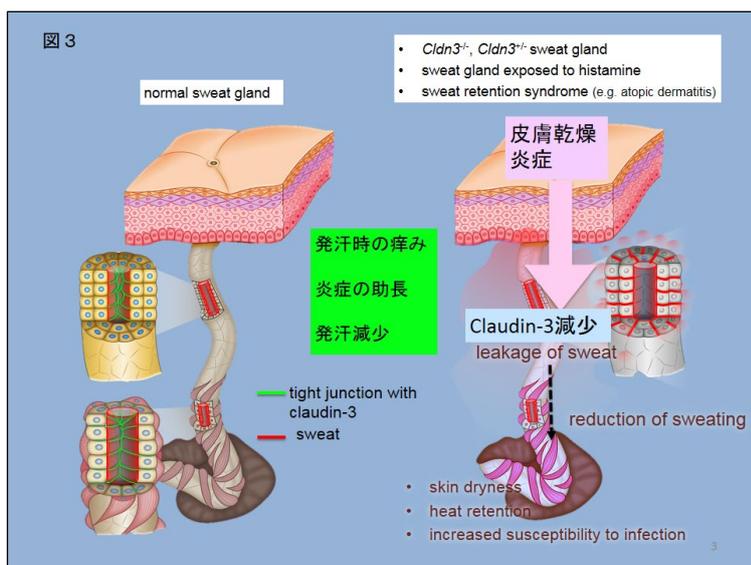
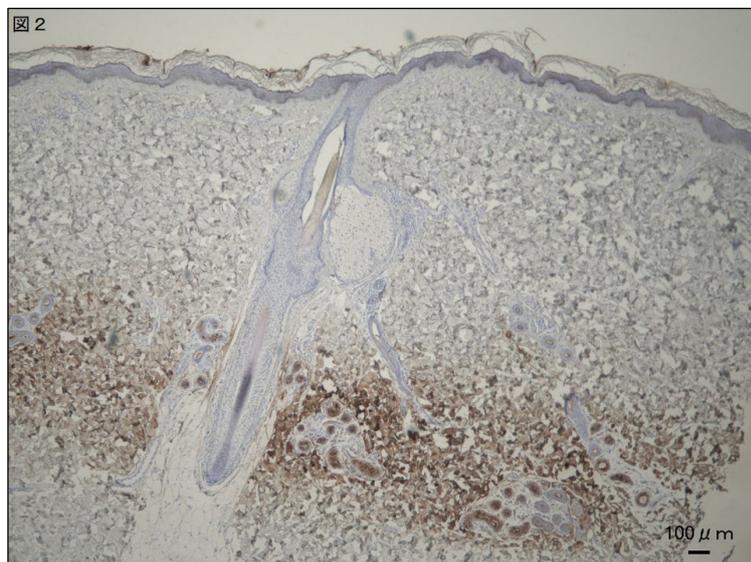
図1 ヒスタミンは(ヒトの)発汗を抑制する



起こす因子の探索を行いました。その結果、ヒスタミンが発汗を強く抑制する因子であることを確認しました（図1）。この現象は汗腺分泌細胞内でヒスタミンがI型ヒスタミン受容体を介してグリコーゲン合成酵素の活性を邪魔することで、汗分泌細胞へのグリコーゲンの貯留が原因と考えられています。

汗が汗腺から漏れる、という現象は、汗に含まれる抗菌ペプチド、dermcidinの免疫染色結果から示唆されてきました。

dermcidinは汗にしか含まれませんので、正常な皮膚では汗腺の内部しか染色されません。ところがアトピー性皮膚炎病変部では汗腺の周囲にもdermcidinが確認されます（図2）。この所見は汗腺外への汗の漏出を考えさせるものです。表皮は水が漏れ出すことを防ぐバリアとして細胞間にタイトジャンクション構造があります。私たちは表皮のバリアと同じように汗腺にもバリアがあると考え、汗腺のtight junction構成因子であるclaudinsの発現を調べたのです。その結果、claudin-3によるタイトジャンクションが汗の漏れを防ぐバリアであることを確認しました。アトピー性皮膚炎病変部の汗腺でclaudin-3の発現は減少しており、汗腺のバリア機能が低下するため汗が組織へ漏出することがわかったのです。患者の多くは汗をかくとチクチクと痛痒くなる、と訴えます。これは皮膚炎の影響を受けた汗腺から汗が漏れるため生じていると考えられます（図3）。



最近、私たちはアトピー性皮膚炎では汗の成分に変化が生じることを見出しました。汗の成分の異常もアトピー性皮膚炎の病態に関わっているようです。その一つが汗中に含まれる抗菌ペプチドの量です。アトピー性皮膚炎では個人差がありますが、汗中の抗菌ペプチド濃度が異常に低下している症例がありますので、アトピー性皮膚炎病変の易感染性に関わると考えられています。

さらに私達はアトピー性皮膚炎の汗の性状調査（図4）と、汗に含まれる代謝産物を網羅的に解析してきました。その結果、アトピー性皮膚炎患者の汗中に含まれるグルコースの濃度が重症度に強い正の相関を示すことを確認しました。汗中のグルコース濃度と同じグルコース液を作り、皮膚バリアへの影響を確認したところ、汗と同じ濃度のグルコース液は皮膚バリアの回復を遅らせる現象が確認されました。あと、まだ確認していないのですが、汗中のグルコースが皮膚の細菌叢に影響する可能性も想像され、病態に関わるのではないかと考えています。グルコースは汗が悪玉となる一つの要因なのですが、皮疹の重症度の回復とともに汗中のグルコースは減少することを確認しています。皮膚炎をしっかりコントロールできれば汗の質も回復するということです。

おわりに

まだまだ汗と皮膚炎の関係についてはわからないことが山積しています。しかし一つ一つ汗の影響を解明していくことでアトピー性皮膚炎の長期寛解維持に貢献できると信じて研究を続けています。

図4 アトピー性皮膚炎の汗の性質評価：汗の回収方法

