

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10220

研究課題名(和文) 炎症性皮膚疾患の病態解明の新たなパラダイムとしての発汗障害

研究課題名(英文) Analysis of sweat gland/duct-related disorders

研究代表者

青山 裕美 (Aoyama, Yumi)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：90291393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚のバリア障害は様々な炎症性皮膚疾患の病因であるが、その原因の発汗障害は殆ど注目されていない。我々は新しい発汗機能定量法を確立し、これを用いて炎症性皮膚疾患の病態に発汗障害が関与していることを明らかにした。発汗障害と関連する疾患として、アミロイド苔癬、痒疹(亜急性、結節性)を解析し報告した。発汗障害を改善させる外用剤を探索した。アトピー性皮膚炎、手湿疹の発汗障害については、現在データ解析中である。研究成果から、これらの疾患が発汗障害を改善することで軽快することが示唆された。今後診療ガイドラインの基礎となるエビデンスの構築が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な炎症性皮膚疾患の発汗障害が確認された。発汗を誘導する治療や生活指導が、これらの疾患の進行を抑制し、改善させることに繋がる可能性がある。アミロイド苔癬、痒疹、コリン性じんましんは、すべてアトピー性皮膚炎に合併する疾患であることから、アトピー性皮膚炎をめぐる発汗障害が様々な臨床型に変化するきっかけになっている可能性がある。アトピー性皮膚炎の患者数は45万人と推定されているが、生活様式の変化により増加している。これは、汗をかかない生活習慣が一要因ともなっていると考えられる。IM法は発汗障害の早期発見や病態解明として有力なツールになりうる。

研究成果の概要(英文)：Dryness of the stratum corneum (SC) is frequently linked to an impaired epidermal barrier function observed in various dermatitis including atopic dermatitis (AD), while ignoring the role of sweating on skin dryness. We investigated whether sweating responses were impaired in lesional skin of dermatitis; and, if so, we asked whether the those lesions could resolve by restoring sweating disturbance.

Sweating disturbance, either basal or inducible, was most profoundly detected in the prurigo, lichen amyloidosis, atopic dermatitis before the treatment. This sweating disturbance was immunohistochemically associated with the leakage of sweat into the dermis. This disturbance was restored by treatment with a moisturizer. Sweating disturbance could be one of the aggravating factors in development of dermatitis. Refractory dermatitis with low skin hydration may resolve by restoring sweating disturbance.

研究分野：皮膚科学

キーワード：皮膚科学 皮膚炎 発汗障害 外用治療 アトピー性皮膚炎

1. 研究開始当初の背景

発汗システムは体温調節の他に皮膚の水分量保持と自然免疫担当器官である可能性がある。しかし、後者に関する研究はまだ始まったばかりで、特に皮膚疾患発症における役割は殆ど解明されていない。最大の理由は実験動物に使用されるマウスの有毛部に汗腺がないため、汗の関与を評価できないからである。環境要因(近年の都市化に伴う低湿度化)や汗をかかない生活習慣(年中快適な温度、低湿度を求める志向)による無症候性発汗異常が増加している現代で、抗コリン作用薬剤やステロイド、ワセリン外用剤の発汗抑制作用が拍車をかけている可能性が高いが、汗腺のないマウスでは検討できないこともあって、人を研究対象にした発汗解析研究が渴望されている。

環境要因の変化により発汗異常が生じ急増したのがアトピー性皮膚炎(AD)である。我々は、AD以外の従来原因不明とされてきた炎症性皮膚疾患においても発汗異常が関与する可能性を検討してきた。これは塩原らが、皮疹部付近の微小環境の発汗機能を定量的、経時的に調べる事を可能にした発汗機能定量測定法(impression mold technique:IM法)を樹立したからに他ならず、従来法では全く不可能であった。我々はIMTを施設内に導入し杏林大と共同で症例を蓄積し既にアミロイド苔癬(Shimoda,Aoyama BJD2016)の研究を通じて発汗障害がこの病態形成に極めて大きな役割を果たしていることを明かし、疾患に対する従来治療の問題点も明らかにしつつあった。汗腺や汗管から真皮や表皮へ汗が漏れることから炎症が始まる事が明らかになったのは、汗腺特異的抗菌ペプチド dermcidin(DCD)抗体を用いた免疫組織化学により、汗の漏れを鋭敏に捉える方法による。これらの知見から、汗の漏れから始まった炎症は、皮表への発汗低下による皮膚の乾燥だけでなく、皮膚紋理の構築を乱し、非病変部に代償性発汗過多をもたらすと考えられる。それがまた汗の漏れを誘導するというように、局所で生じた汗の漏れがドミノ式に炎症を拡大する要因になる。このような汗の漏れを考慮せず、画一的にステロイド外用薬を使用すれば、発汗障害はますます進行し発汗障害による炎症性皮膚疾患の病態が確立していることを仮説として研究を開始した。

2. 研究の目的

- 1) 発汗障害が関与する炎症性皮膚疾患を探索する。
- 2) 発汗障害の病態を検討する。
- 3) 炎症性皮膚疾患の治療薬(主に外用剤)の発汗誘導作用の有無を検討する。
- 4) IM法で観察される空包が基礎発汗を検出している根拠を詳細に収集することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

- 1) コリン性蕁麻疹、痒疹(亜急性、結節性)、アトピー性皮膚炎、紅皮症、毛孔性紅色秕糠疹、手湿疹、ドライスキン、乾燥性湿疹、特発性全身性無汗症、シェーグレン症候群、掌蹠角化症(長島)を対象に基礎発汗、温度誘発発汗、浸水試験を行いIM法により基礎発汗、誘発発汗を検討した。
- 2) それぞれの疾患でDCD染色を行い汗の漏れを検討した。また、汗腺組織の変性を検討する目的でAchRの発現を免疫染色で検討した。
- 3) 炎症性皮膚疾患治療に使用される各種外用剤(ステロイド、ワセリン、タクロリムス、高分子ヘパリノイド)を健康人とAD患者前腕に1FTU,3FTU7日間から14日間外用

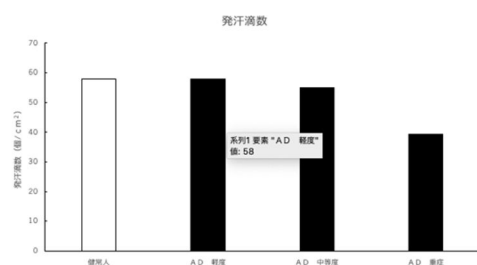
し、塗布部位におけるの基礎発汗誘導能を検討した。外用剤塗布部位の皮膚微細構造も検討した。アトピー性皮膚炎の治療薬であるデュピクセント使用前後の基礎発汗、皮膚の微細構造をIM法により観察し、並行してマイクロバイオームを検討した。

4) IM法の検討 IM法はすでに確立された方法ではあるが、まだ一般化していない。IM法のレプリカで観察される泡状の構造が発汗滴であることを支持する根拠を収集する。

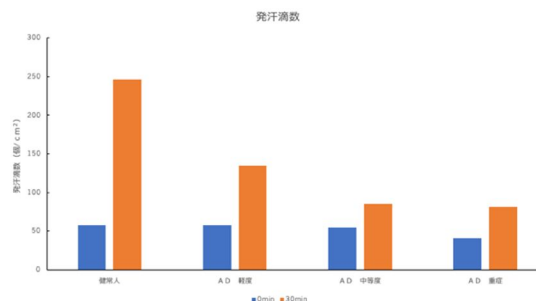
4. 研究成果

1) コリン性蕁麻疹では、膨疹形成部位の発汗滴数のサイズが小さいこと、汗の漏れがみられることより、汗がもれ、1型アレルギー反応を誘導していることを考察した(論文投稿中)。痒疹部位で、発汗障害が見られること、汗の漏れがあること、高分子ヘパリノイド外用で軽快した部位は、発汗が改善しているが、ステロイド外用剤では、発汗が低下したままであることが明らかになった¹⁻³。高齢者の乾燥性皮膚炎でも基礎発汗の低下がみられた。現在高齢者を対象とした、外用剤による皮膚炎および発汗障害に対する臨床試験を施行中である。アトピー性皮膚炎や、手湿疹でも、発汗障害がみられることを見だし、現在データを集積し解析している。

アトピー性皮膚炎 発汗滴数：基礎発汗のみ



アトピー性皮膚炎患者の温熱発汗滴数



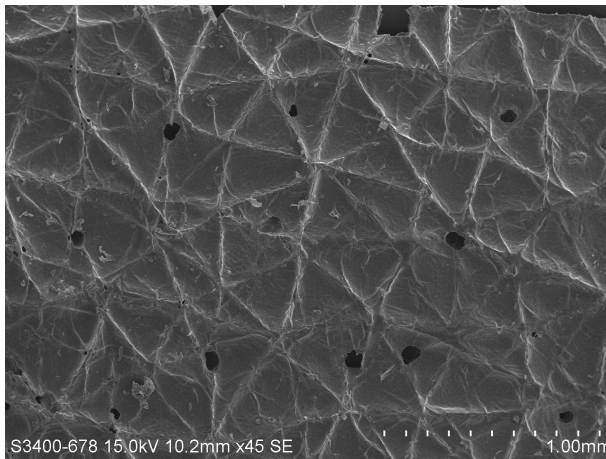
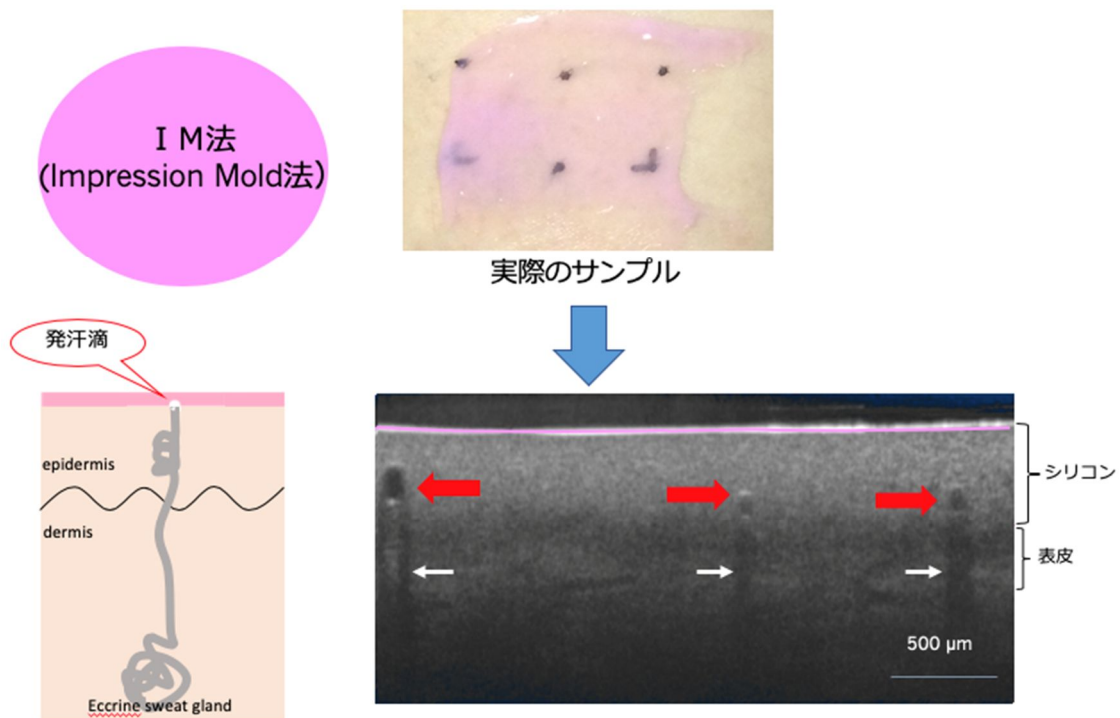
図アトピー性皮膚炎患者の基礎発汗(左)と温熱発汗(右)重症度が進行すると基礎発汗と温熱発汗が低下する。軽症例は、基礎発汗は健康人と変わらないが、温熱発汗能が低下していた。

2) アトピー性皮膚炎、痒疹、アミロイド苔癬で、発汗障害部位に一致して、汗腺および汗管からの汗の漏れが確認できた。様々な発汗障害のメカニズムが提唱されるなかで、汗腺や汗管のバリア機能の低下が発汗障害の原因の可能性があると考えられる。

3) 高分子ヘパリノイドは、健康人、アトピー性皮膚炎ともに基礎発汗を増加させた。ステロイド、ワセリン、タクロリムスは、基礎発汗を増加させなかった。高分子ヘパリノイドでは、ジェネリックの高分子ヘパリノイドクリームと比較して有意に基礎発汗が増加し、基礎発汗滴が増加すると皮丘のサイズが小さくなりキメが細くなることを見だし報告した⁴。現在、4種類の外用剤の健康人、アトピー性皮膚炎患者の前腕を対象におこなった臨床研究の結果を解析完了し、論文作成中である。外用部位のマイクロバイオームは、検体を採取完了し、現在cDNA抽出過程を行っている。

4) IM法で得られたレプリカを皮膚に載せた状態で光コヒーレンストモグラフィーで観察すると汗管の先端に発汗滴が観察された。またレプリカの走査電顕像から、水滴がレプリカ

に放出されている様子を確認した。



IM法の原理。皮膚に延ばしたシリコンを光コヒーレンストモグラフィーで観察すると表皮内汗管の先端に水滴が観察された(赤矢印)。レプリカの皮膚面を走査電顕像で観察すると水滴により陥入した空隙が観察された。

まとめ

様々な炎症性皮膚疾患で、発汗障害が確認された。発汗を誘導する治療や生活指導が、これらの疾患の進行を抑制し、改善させることに繋がる可能性がある。IM法による基礎発汗測定は温熱発汗検査より比較的簡便に行える非侵襲的な手法であり、発汗障害の検査法として使用可能である。欠点として、解析に時間がかかることがあり、実用化に向けて改善する必要がある。

参考文献

1. Katayama C, Hayashida Y, Sugiyama S, Shiohara T, aoyama Y. Prurigo nodularis as a sweat gland/duct-related disorder: resolution associated with restoration of sweating disturbance. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(7):555-562. doi:10.1007/s00403-019-01937-6.

2. Katayama C, Hayashida Y, Sugiyama S, Shiohara T, aoyama Y. Corticosteroid-resistant prurigo nodularis: a rare syringotropic variant associated with hypohidrosis. *Eur J Dermatol.* 2019;29(2):212-213. doi:10.1684/ejd.2019.3498.
3. Katayama C, Hayashida Y, Sugiyama S, Shiohara T, aoyama Y. Postherpetic hypohidrosis-related isotopic response associated with lichen planus and lichen amyloidosis. *Eur J Dermatol.* 2019;29(2):233-234. doi:10.1684/ejd.2019.3516.
4. 浅沼 由美子, 北原 里恵, 林田 優季, 青山 裕美基礎発汗誘導能に着目したヘパリン類似物質含有保湿クリーム先発品と後発品の生物学的同等性評価 日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X)129 卷 10 号 Page2165-2172(2019.09)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Shiohara T, Mizukawa Y, Shimoda-Komatsu Y, Aoyama	4. 巻 67
2. 論文標題 Sweat is a most efficient natural moisturizer providing protective immunity at points of allergen entry.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 442-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.07.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chieko Katayama ¹ , Yuki Hayashida ¹ , Seiko Sugiyama ² , Tetsuo Shiohara ³ and Yumi Aoyama ¹	4. 巻 in press
2. 論文標題 Posherpetic hypohidrosis-related isotopic response in lichen planus and lichen amyloidosis occurring in the healed herpes zoster lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European J of Dermatol	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katayama C, Hayashida Y, Sugiyama S, Shiohara T, aoyama Y.	4. 巻 311
2. 論文標題 Prurigo nodularis as a sweat gland/duct-related disorder: resolution associated with restoration of sweating disturbance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch Dermatol Res.	6. 最初と最後の頁 555-562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00403-019-01937-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katayama C, Hayashida Y, Sugiyama S, Shiohara T, aoyama Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Corticosteroid-resistant prurigo nodularis: a rare syringotropic variant associated with hypohidrosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 212-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3498.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 浅沼 由美子, 北原 里恵, 林田 優季, 青山 裕美	4. 巻 129
2. 論文標題 基礎発汗誘導能に着目したヘパリン類似物質含有保湿クリーム先発品と後発品の生物学的同等性評価	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本皮膚科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 2165-2172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 浅沼由美子 林田優季 片山智恵子 木村徹子 青山裕美
2. 発表標題 健康人とアトピー性皮膚炎における各種外用剤による基礎発汗誘導能の検討
3. 学会等名 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考