

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K13232

研究課題名（和文）アトピー性皮膚炎の症状改善に対する運動効果の検討

研究課題名（英文）Effects of exercise on the pathology of atopic dermatitis

研究代表者

枝 伸彦（Eda, Nobuhiko）

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：50711181

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、アトピー性皮膚炎の症状改善に対する運動の効果을明らかにするために、アトピー性皮膚炎患者を対象に病態関連因子と日常身体活動量の関係の調査ならびに運動介入の効果検証を実施した。本研究の結果から、日常身体活動量は皮膚のバリア機能やアトピー性皮膚炎の病態と関連することが明らかとなり、適度な運動習慣は皮膚バリア機能の向上および病態関連因子の改善に有益である可能性が示された。運動による皮膚への影響は、運動の強度や頻度、病態の重症度、使用薬剤、性別などによって異なる可能性があるため、メカニズム解明も含めて、今後の詳細な検討が求められる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで運動と皮膚に関する研究はほとんど行われておらず、特にアトピー性皮膚炎の病態との関連は世界的にも初の検証である。アトピー性皮膚炎の診療ガイドラインにおいても発汗機能の向上は推奨されているが、運動については言及されていない現状がある。本研究では運動による皮膚バリア機能の向上および病態関連因子の改善が示されており、本研究結果は今後のアトピー性皮膚炎の治療における運動療法の有用性を示す有意義な知見となった。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we investigated the effects of daily physical activity and moderate regular exercise on the pathological factors in patients with atopic dermatitis. The present study showed that the amount of daily physical activity was associated with the skin barrier function and the pathology of atopic dermatitis. Additionally, the increase in stratum corneum hydration by running exercise and the improvement of the patient-oriented pathological scores of atopic dermatitis by walking exercise were shown in the present study, thus it was suggested that moderate regular exercise may be beneficial for improving the skin barrier function and the pathological factors. Since the effects of exercise on the skin have the potential to differ depending on the intensity and frequency of exercise, the severity of the disease, the type of applied medicine, and the gender, further detailed studies are required.

研究分野：運動生理学

キーワード：アトピー性皮膚炎 身体活動量 運動 皮膚バリア機能 PO-SCORAD TARC IgE 発汗

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) は、増悪・寛解を繰り返す、掻痒感の強い湿疹を生ずる慢性的な炎症性皮膚疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持っている。近年、皮膚バリア機能の破綻が経皮感作を引き起こし、AD の発症、ひいては他の喘息やアレルギー性鼻炎、食物アレルギーなどのアレルギー疾患の発症を引き起こすアレルギーマーチの要因になっているという考え方が注目されている。つまり、アレルギーの予防において皮膚バリア機能は非常に重要な役割を担っているのである。

皮膚の物理的バリアを担う角質層は内側からの水分蒸発を阻止するとともに、外界からの病原微生物やアレルゲンなどの侵入を防いでいる。特に、フィラグリンが物理的バリアの重要な働きを担っている。フィラグリンは、分解されると天然保湿因子として水分保持や pH の低下に働く。近年、AD 発症に対するフィラグリン遺伝子変異の関与が注目されている。また、多くの AD 患者では、フィラグリン遺伝子に異常がなくても、皮膚組織での interleukin (IL)-4 や IL-13 などの Th2 サイトカイン優位な環境によりフィラグリンの発現が低下していると報告されている¹⁾。実際に、AD 患者では、物理的バリアの破綻の特徴である角質水分量の低下 (stratum corneum hydration; SCH) や経皮水分蒸散量 (transepidermal water loss; TEWL) の増加が示されている²⁾。最近では、AD の病態評価に有用な指標として、thymus and activation-regulated chemokine (TARC) が注目されており、本邦の AD 診療ガイドラインにも明記されている³⁾。AD 患者において、血清 TARC 値が SCH と負の相関を示し、TEWL と正の相関を示すことから、物理的バリアの破綻が AD の発症や病態に深く関わっている⁴⁾。

皮膚の物理的バリアの破綻には、発汗機能やサイトカインの産生が関与している。汗には、皮膚の温度調節のほか、感染防御や保湿といった大切な役割がある。AD 患者は時間当たりの発汗量が少なく⁵⁾、汗によって供給される乳酸等の天然保湿因子の有意な低下が皮膚の乾燥に関係していると考えられている⁶⁾。発汗機能は継続的な運動によって向上することが知られており、AD 患者においても、運動習慣のある患者は、運動習慣のない患者に比べて発汗機能が顕著に高いことが報告されている⁷⁾。一方で、AD においては、Th2 サイトカインである IL-4、IL-13 がフィラグリン発現を抑制し、皮膚の物理的バリア破綻の要因となっている¹⁾。肥満の患者を対象とした研究では、身体活動量が高い人のほうが身体活動量の低い人と比べて IL-4、IL-13、TNF- α が顕著に低いことが報告されている⁸⁾。従って、適度な運動習慣や身体活動による AD の症状改善効果が予想されるが、これまでに運動と AD 病態に関する研究は行われておらず、その詳細は明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、AD 患者を対象に日常生活における身体活動量と AD 病態関連因子の関係の調査および適度な運動習慣による AD 症状改善効果の検証を行い、AD の治療における運動療法の有用性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 日常身体活動量と AD 病態関連因子の関係

AD 患者 54 名 (平均年齢 33.3 ± 9.1 歳、男性 21 名、女性 33 名) を対象に、日常生活における身体活動量と AD 病態関連因子の関係を調査した。身体活動量は、生活習慣記録機 (ライフコーダ GS、スズケン) を 2 週間着用して測定し、総消費量、運動量、歩数、Ex、9 段階の強度別身体活動量 (強度 1 が最も低強度で、強度 9 が最も高強度) を評価した。AD 病態関連因子として血中の TARC、好酸球数、IgE、IL-4、IL-13、自己回答式の病態調査として Patient-Oriented Severity Scoring of Atopic Dermatitis (PO-SCORAD)、皮膚の性状として左前腕の SCH、TEWL、pH、安静時発汗量を測定した。各測定値の相関関係については、Pearson の積率相関係数を用いて解析した。

(2) 適度な運動習慣による AD 症状改善効果

AD 患者 26 名 (平均年齢 35.4 ± 9.0 歳、男性 14 名、女性 12 名) を対象に、継続的な運動習慣が AD 病態関連因子に及ぼす影響を検討した。対象者を、コントロール群 3 名、ウォーキング (1 日 30 分、週 5 日) を行う WALK 群 11 名、65%HRR のランニング (1 日 30 分、週 3 日) を行う RUN 群 12 名に群分けし、6 週間の介入試験を実施した。皮膚の性状として、左前腕の SCH、TEWL、pH、安静時発汗量、粘弾性を測定し、AD 病態関連因子として、好酸球数、LDH、IgE、TARC を測定した。また、患者の自己回答形式の AD 病態評価として、Dermatology Life Quality Index (DLQI)、Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)、Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)、PO-SCORAD を実施した。測定は、運動介入前 (Pre) と運動介入後 (Post) に行い、各測定値は平均値 \pm 標準偏差で示した。統計処理は二元配置分散分析および対応のある T 検定を実施し、有意水準は 5% 未満とした。

4. 研究成果

(1) 日常身体活動量とAD病態関連因子の関係

PO-SCORADは、IgE ($r = 0.379, p < 0.01$)、TARC ($r = 0.399, p < 0.01$)、TEWL ($r = 0.296, p < 0.05$)と有意な正の相関関係を示し、SCH ($r = -0.240, p = 0.081$)と負の相関関係を示す傾向がみられた。従って、IgEとTARCのAD病態マーカーとしての有用性およびSCHとTEWLなどの皮膚バリア指標とAD病態との関連性が確認された。SCHは、運動量 ($r = 0.245, p = 0.086$)と歩数 ($r = 0.250, p = 0.080$)と正の相関関係を示す傾向がみられ、特に、高強度の身体活動量(強度8: $r = 0.382, p < 0.01$, 強度9: $r = 0.411, p < 0.01$)と有意な正の相関関係を示した。一方で、女性では、中強度の身体活動量(強度5)がPO-SCORAD ($r = -0.369, p < 0.05$, 図1)およびTEWL ($r = -0.331, p = 0.069$)と負の相関関係を示した。また、PO-SCORADのスコアが25以上50未満の中等度症状の患者30名では、運動量と歩数がSCH(運動量: $r = 0.487, p < 0.01$, 図2, 歩数: $r = 0.390, p < 0.05$)とIgE(運動量: $r = -0.318, p = 0.093$, 歩数: $r = -0.423, p < 0.05$)と相関関係を示し、特に高強度の身体活動量(強度8)がSCH($r = 0.476, p < 0.01$)とTARC($r = -0.316, p = 0.095$)と相関関係を示した。以上の結果から、日常身体活動量は皮膚のバリア機能やAD病態と関連することが明らかとなり、身体活動量の増加が皮膚のバリア機能向上やAD病態改善に有益であることが示唆された。また、AD患者における日常身体活動量の影響は、性別や重症度、身体活動の強度によって異なる可能性が推察されたため、今後より詳細な検討が求められる。

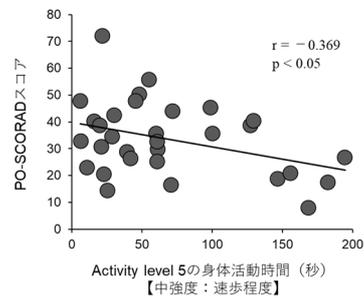


図1. 女性AD患者の身体活動量と重症度の関係

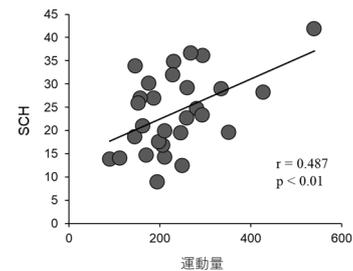


図2. 中等症状AD患者の運動量とSCHの関係

(2) 適度な運動習慣によるAD症状改善効果

運動介入後にRUN群でSCH ($p < 0.05$, 図3)と安静時発汗量 ($p < 0.05$)、WALK群で真皮水分量 ($p < 0.05$)が有意な増加を示した。また、運動介入後に、RUN群では好酸球数 ($p < 0.05$)とLDH ($p = 0.050$)が低下し、WALK群ではIgE ($p < 0.01$, 図4)とTARC ($p = 0.096$)が低下した。AD病態の自己評価では、運動介入後にWALK群でDLQI ($p < 0.05$)、POEM ($p < 0.01$)、ADCT ($p < 0.01$)、PO-SCORAD ($p < 0.05$)のスコアが有意に改善し、RUN群においてもADCT ($p = 0.065$)のスコアが改善する傾向が示された。従って、運動による皮膚への影響は運動強度や頻度によって異なるが、適度な運動習慣は皮膚機能を向上させ、特にランニングは皮膚のバリア機能の改善、ウォーキングはAD病態の改善に寄与する可能性が推察された。

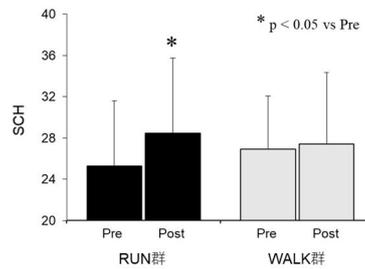


図3. 運動介入前後のSCHの変化

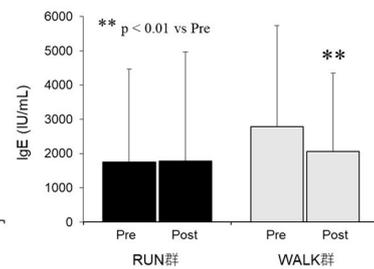


図4. 運動介入前後のIgEの変化

表1. 運動介入前後の自己回答式の病態評価の結果

		CON	RUN	WALK
DLQI	Pre	4.0 (1.0)	5.6 (3.7)	6.7 (4.2)
	Post	3.3 (3.1)	5.9 (4.4)	3.2 (2.3) *
POEM	Pre	11.0 (8.0)	11.3 (5.3)	11.9 (5.2)
	Post	8.3 (7.5)	10.3 (7.0)	6.6 (4.7) **
ADCT	Pre	4.3 (2.5)	9.9 (4.6)	9.8 (5.3)
	Post	8.0 (4.6)	8.2 (5.6)	5.3 (4.3) **
PO-SCORAD	Pre	28.4 (16.9)	38.9 (14.1)	38.2 (14.9)
	Post	31.5 (12.7)	39.3 (15.0)	28.0 (17.0) *

平均値(標準偏差). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs Pre.

【参考文献】

- Howell MD et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 120: 150-155, 2007.
- Lodén M et al. Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin. *Br J Dermatol.* 126(2): 137-141, 1992.
- 加藤則人ら(日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会). アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版. *日皮会誌.* 126(2): 121-155, 2016.
- Furue M et al. Correlation between serum thymus and activation-regulated chemokine levels and stratum corneum barrier function in healthy individuals and patients with mild atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 66(1): 60-63, 2012.
- Kijima A et al. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 61(3): 469-473, 2012.
- Sugawara T et al. Decreased lactate and potassium levels in natural moisturizing factor from the stratum corneum of mild atopic dermatitis patients are involved with the reduced hydration state. *J Dermatol Sci.* 66(2): 154-159, 2012.
- Parkkinen MU et al. Sweating response to moderate thermal stress in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 126(4): 346-350, 1992.
- Schmidt FM et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One.* 10(3): e0121971, 2015.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 枝伸彦, 辻雄介, 斎藤辰哉, 竹村藍, 中村宣博, 稲井勇仁, 岩田理沙, 赤間高雄
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎患者の病態と日常身体活動量との関係
3. 学会等名 第32回日本臨床スポーツ医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 枝伸彦
2. 発表標題 皮膚バリア機能に対する運動の影響とそのメカニズム
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 枝伸彦
2. 発表標題 「皮膚のためのスポーツ科学」と「スポーツのための皮膚科学」
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022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
研究協力者	赤間 高雄 (Akama Takao)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	清水 和弘 (Shimizu Kazuhiro)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関