

4

特集 アトピー性皮膚炎のスキンケア

アトピー性皮膚炎ではどうして汗が減っているのか？

室田浩之

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 皮膚病態学 教授

汗はアトピー性皮膚炎（AD）の悪化因子でありながら患者は適切に汗をかけていない。ADでは、汗はわずか時間をかけてゆっくり排泄されるため、相対的に乏汗状態にある。乏汗に伴う皮膚温上昇、乾燥肌、易感染性は皮膚症状を悪化させる。発汗機能低下の原因としてアレルギー炎症、自律神経失調、特性不安、汗の汗腺外への漏出が報告されている。「適切に汗をかける」こともADの治療到達目標の1つとなる。

自律神経失調・心理的側面

汗を分泌するエクリン汗腺は交感神経節後神経の支配を受けている。この交感神経はアセチルコリンを放出するコリン作動性神経で、交換神経を介してアセチルコリンに汗腺がさらされることで発汗活動が生じる。アセチルコリンはムスカリン受容体を介して筋上皮細胞と汗腺分泌細胞を生理学的に活性化し、その結果、汗が分泌される。汗の材料は血液である。汗腺を支配する交感神経は汗腺周囲の毛細血管も支配しており、発汗と同時に汗腺周囲の血流量を調節している。交感神経は汗腺活動と汗腺周囲の毛細血管反応を自律的に調律しており、正常な発汗にはこの自律神経の調律が不可欠である^{1,2)}。

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis；AD）は、ストレス環境下や不安の高い状態に置かれるとかゆみが増強し、

itch-scratchの悪循環に陥る^{3,4)}。自律神経系はストレス応答に大きな役割を果たしており、その機能不全がAD患者の掻痒症に関与している可能性が示唆されている⁵⁾。アセチルコリンはAD患者のかゆみメディエーターとして関与しており、アセチルコリンの皮内注射はヒスタミンに依存しないメカニズムを介してかゆみを誘発することが示されている⁶⁾。さらに、自律神経の制御下にある発汗がAD患者のかゆみに関連するとの報告もある⁷⁾。AD患者ではかゆみを生じた際に心拍数が上昇するという交感神経の過剰活性化を示す一方、安静時の心拍数は極端に低いなど、自律神経に変調をきたしていることが確認されている⁸⁾。

自律神経の調律により発汗失調や発汗誘発因子であるアセチルコリンへの反応の低下が報告されている。アセチルコリン応答性発汗は定量的軸索反射性発汗試験（Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test；QSART）で詳細な評価が可能である。この試験ではアセチルコリン

をイオントフォレーシスによって皮膚に浸透させ、末梢神経の軸索反射を介して生じる発汗量（軸索反射性発汗量）と発汗に要する時間が測定できる。この結果、軸索反射性発汗量はAD患者で少なく、健常人の約半分であることがわかった⁹⁾。さらにアセチルコリン投与から発汗までの時間（発汗潜時）がAD患者では健常人よりも長い⁹⁾。この発汗潜時の延長は症状の重症度との相関はなく、むしろ患者の特性不安と正の相関を示す⁹⁾。このことから、自律神経の異常や不安を感じやすい状態が発汗機能の低下に関わると考えられる。

薬剤や共存疾患

一般的に無汗症の診療で留意すべき原因として薬剤の関与がある。発汗を障害する薬剤として抗コリン剤、オピオイド剤、 α 受容体拮抗・作動薬、バルビタール剤などが知られている。AD患者では抗ヒスタミン薬を投与される機会が多い。抗ヒスタミン薬のなかには強い抗コリン作用を合わせ持つものがあることに留意し、抗コリン剤の少ない抗ヒスタミン薬を選択する必要がある¹⁰⁾。

合併・共存疾患として、汗腺を含む外分泌腺の障害を生じるシェーグレン症候群の合併も発汗低下の原因となる¹¹⁾。乏汗症を生じる神経疾患として脳血管障害、脳炎、頸髄障害、多系統萎縮症、多発性硬化症などがある。

汗管の閉塞

ADの名付け親、Sulzbergerは病理組織学所見から汗に着目し、ADを“sweat retention syndrome（汗滞留

症候群）”の1つとして提唱した¹²⁾。ADの乾燥した角質は分泌された汗をすみやかに吸収すると膨張し、とくに汗の出口である汗孔周囲はその効果が顕著となる。その結果、汗孔からの汗排出が障害され汗疹様の病態を形成すると提唱した¹²⁾。さらに自己汗を皮下注射することで蕁麻疹様反応を呈する症例の存在に触れ、滞留した汗中のアレルギーの影響で肥満細胞が脱顆粒しかゆみを誘導するのではないかとする仮説を提唱した。その後、多くの研究者がSulzberger説を支持する研究結果を示してきた。

角栓による汗孔の閉塞に対する反証もある。ProseらはAD患者の汗孔付近に角栓とは異なるムコ多糖の沈着がみられると報告した¹³⁾。同様に追試によってPAS陽性の沈着が確認されており、このムコ多糖は表皮ブドウ球菌によるバイオフィームではないかと推測されている¹⁴⁾（図1）²⁾。

汗腺機能の低下

AD患者でみられる発汗低下は皮膚炎の治療に伴い改善する¹⁵⁾。このことからアレルギー炎症メディエーターが発汗抑制に関わると考えられる。

発汗を抑制する代表的なメディエーターがヒスタミンである。ヒスタミンはアセチルコリン誘導性発汗をヒト、マウスともに強く抑制する物質である。エクリン汗腺の生体内における動態を二光子顕微鏡によって観察したところ、ヒスタミンは汗腺細胞からの汗の分泌を阻害した¹⁰⁾。さらにこの現象はヒスタミンが汗腺分泌細胞内でグリコーゲン合成酵素GSK3 β の活性に影響する結果であることを確認した¹⁰⁾。

汗腺から汗が分泌されるのに必要なエネルギー源であるATPの多くは解糖系によってもたらされる。GSK3 β 活性はグリコーゲン合成酵素の機能を阻害することでグルコースからグリコーゲンへの変換が低下し、解糖系に用いられるグル