

マルホ皮膚科セミナー

2019年4月29日放送

「第42回日本小児皮膚科学会 ⑤ シンポジウム4

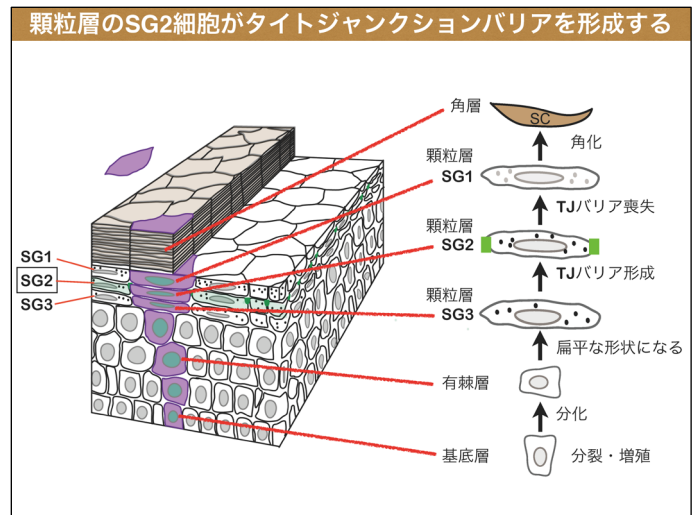
小児のアトピー性皮膚炎 皮膚のバリア機能とその異常」

慶應義塾大学 皮膚科
准教授 久保 亮治

子どものアトピー性皮膚炎でも、大人の手湿疹でも、慢性の皮膚炎というものは、非常に治りにくく、一旦良くなったように見えてもすぐに再発します。なぜ治りにくいのでしょうか。これを皮膚のバリアの仕組みから考えてみたいと思います。

表皮の仕組み

皮膚のバリアは、主に表皮が担っています。表皮とは、ケラチノサイトが積み重なってできた、重層上皮細胞のシートです。ケラチノサイトは、基底層でのみ細胞分裂して増殖します。基底層を離れて有棘層に移動したケラチノサイトは、内側から新しくやってくる細胞に押し出される形で、徐々に外へと移動していきます。有棘層から顆粒層の細胞に分化するとき、細胞に大きな変化が起こります。細胞の形が非常に薄く平べったい形に変化するとともに、細胞の中では、フィラグリンを主な構成成分とするセラトヒアリン顆粒や、角層間脂質を分泌するための層板顆粒が形成されます。最終的に顆粒層の細胞は角化して、角質を構成する角層細胞になります。角層は15～20層の角層細胞からなっており、新しい角層細胞が一番内側に付け加えられる一方、一番表面からは角層細胞が垢となって剥がれ落ちて行きます。



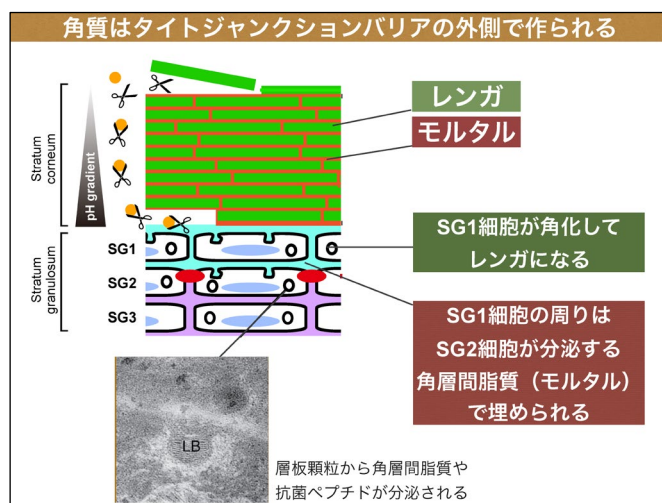
タイトジャンクションのバリア

この角層が、主な皮膚のバリアとして働きます。しかし、実はこの角層の内側に、角層バリアを作るために大切な、もうひとつのバリアがあります。それがタイトジャンクションのバリアです。タイトジャンクションというのは、生きている細胞と細胞の間をぴったりとシールして、水やイオン、蛋白質が細胞と細胞の隙間を通過して移動するのを制限するバリアです。細胞がお風呂のタイルだとすると、タイルとタイルの隙間をシールする目地が、タイトジャンクションです。タイトジャンクションは、表皮の顆粒層の、外側から数えて2番目の細胞の、細胞と細胞の間をシールしています。

ここで、角質がどのように作られるかを見てみましょう。角質の内側にある顆粒層の細胞を、外側から順にSG1, SG2, SG3と呼びます。SG1の細胞が、次に角化して角質になる細胞です。SG2の細胞は、となりのSG2の細胞との間に、タイトジャンクションを形成しています。角層をレンガとモルタルに例えると、角層細胞がレンガで、角層細胞の隙間を埋める角層間脂質が、モルタルです。

SG1細胞は、核やミトコンドリア、ゴルジ体といった細胞内小器官を全て消化し、細胞の中をケラチンの線維で埋め尽くして、角層細胞、すなわちレンガになります。レンガの内側で、ケラチン線維同士をしっかりと固めるのがフィラグリンの役割です。角質を作るにはもうひとつ、レンガの周りをモルタル、すなわち角層間脂質で埋めなければなりません。つまり、SG1細胞の周りをモルタルで埋めるのです。これはSG1細胞のひとつ内側の細胞、SG2細胞の役割です。SG2細胞はタイトジャンクションを備えており、タイトジャンクションの外側の細胞膜であるアピカル細胞膜と、タイトジャンクションの内側の細胞膜であるバズラテラル細胞膜という2つの異なる細胞膜を持っています。SG2細胞は、角層間脂質をたっぷりと含んだ層板顆粒を細胞内にため込んでいます。層板顆粒はSG2細胞のアピカル細胞膜とドッキングして、その中身をSG2細胞が作るタイトジャンクションのバリアの外側、すなわちSG1細胞の周りに分泌します。つまり、SG1細胞は角化して自分自身がレンガとなり、SG1細胞の周りは角層間脂質というモルタルで固められ、角質の新しい層が作られます。この一連のできごとは全て、SG2細胞が作るタイトジャンクションバリアの外側で起こるのです。いってみれば、私たちの皮膚は常に、タイトジャンクションバリアの外側で、角質という鎧を組み立てているのです。

なぜ、角質をタイトジャンクションバリアの外側で作らなければならないのでしょうか。実は、層板顆粒は、角層間脂質だけを分泌するわけではありません。層板顆粒は他に、カリクレインなどの蛋白分解酵素や、様々な抗菌ペプチドを分泌しています。これ



らはアラミンとも呼ばれ、私たちの体の中に入ってくると、炎症を引き起こす危険シグナルとして働きます。すなわち、皮膚に傷がついて細菌などが侵入してきた時に素早く対処できるように、角層間脂質にはあらかじめ危険シグナルが練り込んであります。普段から無意味に炎症を引き起こしてしまわないように、これらの危険シグナルは、タイトジャンクションバリアの外側に分泌されるのです。

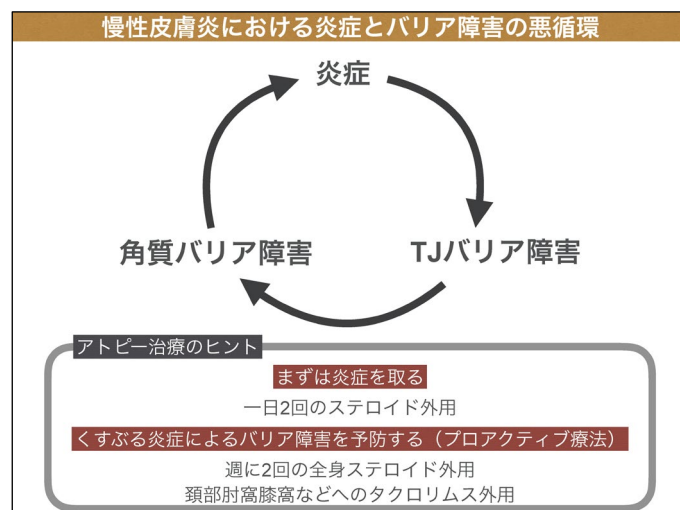
では、炎症が起こると皮膚のバリアはどうなるのでしょうか？マウスを用いた我々の研究から、皮膚で炎症が起こると、タイトジャンクションバリアの通過性が上がり、普段はタイトジャンクションを通過できないイオンや数キロダルトンまでの低分子が、バリアを通過できるようになることが分かりました。一方、数十キロダルトン以上のペプチドのような大きな分子は、炎症が起こってもタイトジャンクションを通ることはできません。炎症が起こった時、タイトジャンクションは壊れてしまうのではなく、その性質を変え、低分子が通過できるようなバリアに変化します。

この時、角質はどうなるのでしょうか？タイトジャンクションを構成する接着分子であるクローディン1をマウスの皮膚でノックアウトすると、炎症が起こった時と同じように、数キロダルトンまでの分子がタイトジャンクションを通過できるようになります。このマウスでは、角質が compact hyperkeratosis となり、角層バリアを様々な分子が通過しやすくなります。さらにこのマウスでは、皮膚炎が生じることがわかってきました。

炎症とバリア障害の悪循環

以上の結果をまとめて考えますと、炎症によりタイトジャンクションバリアの通過性が上がります。一方、タイトジャンクションバリアの通過性が上がると、角層バリアが正常に形成できなくなり、さらに皮膚炎が生じることがわかってきたのです。つまり、皮膚炎がバリア障害を引き起こし、バリア障害がまた皮膚炎を引き起こす、そのような悪循環が、慢性の皮膚炎では起こっていると考えられます。

皮膚炎、特に慢性の皮膚炎を治療するときには、このバリアが作られ、維持される仕組みを理解して治療することが大切です。まず炎症を治さなければ、正常な皮膚バリアは戻ってきません。十分に強いステロイドを用いて、最初に炎症を完全に押さえることが大切です。中途半端な強さのステロイドをただらと長期間塗っていても、いつまで経っても、この炎症とバリア障害の悪循環から抜け出せず、結局、トータルに使用するステロイドの量が多くなってしまいます。strong や very strong クラスのステロイドを用い



て、短期間に炎症をしっかりと治すことが大切です。

次に大切なのは、この炎症を抑制した状態をどのように維持するかです。炎症がある期間に作られた角層は、バリア機能の弱い角層です。ステロイドの外用で炎症を治しても、その皮膚には、炎症がある時に作られた弱い角層が残っています。炎症が治まって、正常なタイトジャンクションのバリアが回復して、それから初めて、良い角層バリアが作られ始めます。角層は15から20層の角層細胞が積み重なってできています。その一番内側から1枚1枚、新しい角層細胞を作っていかなければなりません。皮膚の部位によって、細胞が入れ替わるスピードは様々ですが、およそ1日に1枚、新しい角層細胞が作られると考えると、全ての角層細胞が新しく入れ替わるために、2～3週間かかります。その間、炎症がない状態を維持しなければ、バリアは回復しません。炎症が治ったばかりの皮膚は、弱い角層バリアに覆われた、少しの刺激で簡単に炎症を起こしてしまう皮膚なのです。

すなわち、炎症が治ったと思って、すぐにステロイドの外用をやめてしまうと、簡単に炎症とバリア障害の悪循環が戻ってきてしまうのです。炎症が治ってからも、しばらくはステロイドを塗り続ける、そしてそれを1日1回に減らし、2日に1回に減らし、その患者さんの皮膚の状態に合わせて、塗る回数をコントロールすることで、炎症のない、バリアが回復した皮膚を維持する方法を探します。これがプロアクティブ療法です。重症度に合わせて、2日に1回であったり、週に2回であったり、お風呂上がりに、首から下の全身の皮膚に、strongクラスのステロイドまたはタクロリムス軟膏を塗ることで、炎症を未然に防ぎ、バリア障害を防ぎ、良い状態の皮膚を維持するのです。

このように、皮膚のバリアの仕組みを知ることで、また患者さんにもその仕組みを理解してもらうことで、良い皮膚のバリアを維持し、皮膚炎を起こしにくい、むずむずとした痒みが起こりにくい、良い状態の皮膚を保てることが期待できます。是非、明日からの臨床に、活かしていただければと思います。