

マルホ皮膚科セミナー

2014年1月30日放送

「第 112 回日本皮膚科学会総会⑫ 第 3 回マルホ賞受賞記念講演

生体皮膚での角層機能研究～

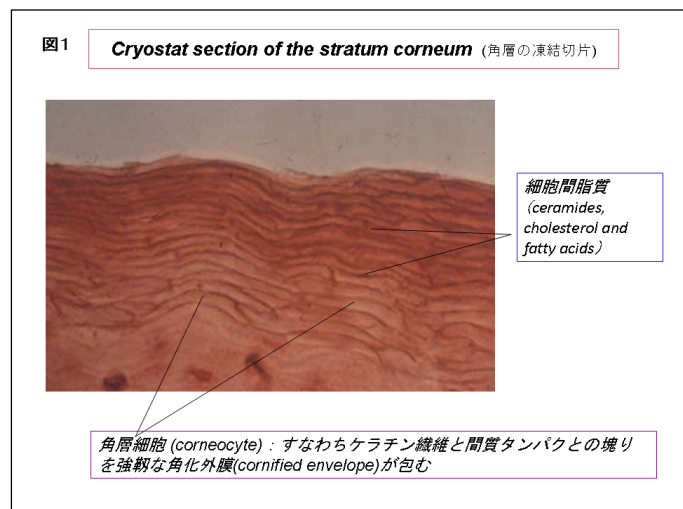
とくに角層水分含有状態計測法の開発を中心として」

東北大学
名誉教授 田上 八朗

はじめに

水中ではなく、乾いた地上に生きる私たちの皮膚の表面は、わずか五十分の1ミリ程の極めて薄いバリア膜である角層に包まれています。角層は14,5層の板状のタンパクの塊ともいえる表皮細胞由来の角層細胞ががっちり積み重なり、それらの間はセラミド、脂肪酸、コレステロールからなる細胞間脂質がきっちり埋める構造であり、水すらも、ごく微量しか通さず、環境からの分子量 500 ダルトン以上の物質の透過や、ウイルスなど微生物の侵入も防ぐバリア機能を発揮し、内部の生体組織を護っています (図1)。

また、角層細胞間脂質や角層内の天然保湿因子と呼ばれるアミノ酸、乳酸、尿素のほかヒアルロン酸も水を結合し、皮膚表面を柔軟で滑らかにしています。しかし皮膚炎や魚鱗癬など病的な鱗屑性の病変では、この水を保つ天然保湿因子が少ないため、乾燥して、硬く、簡単にひび割れ、環境の異物タンパクなど大きな抗原分子も侵入して、アレルギー反



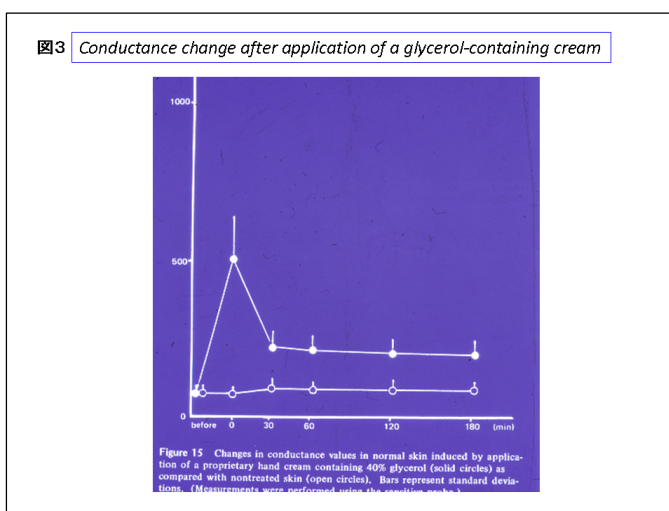
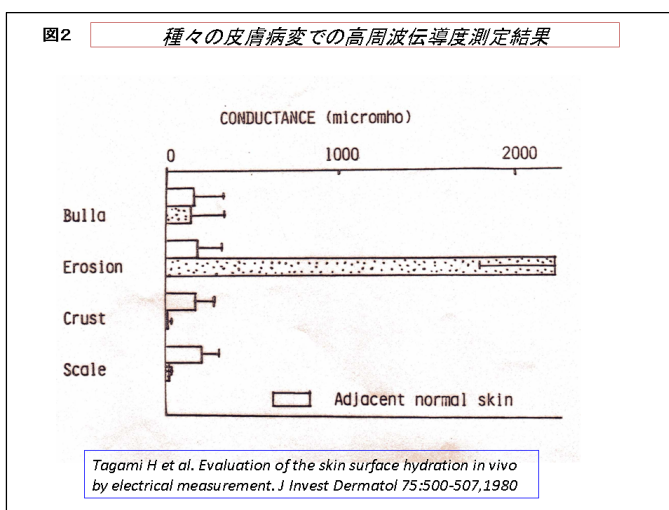
応やアトピー性皮膚炎をおこしえます。なにより乾燥した冬、手足の厚い角層は下の生きた皮膚組織まで道連れした痛いヒビやアカギレを造ってきます。

研究の経緯

約 50 年近く前、京都大学皮膚科で一年間だけ臨床研修を終えた段階で、私は、米国ペンシルバニア大学のクリーグマン教授のもとに留学し、様々な皮膚の性状を科学的に調べる研究をしてきました。そこでは湿った表皮組織から角層を通して失われる微量の水分、すなわち経表皮水分喪失量を測る機器が考案されて、角層のバリア機能を測定しました。その中で乾燥した鱗屑性の皮膚炎ではバリア機能が低下しているのに、老人性乾皮症の乾いた皮膚では角層のバリア機能が若者よりも良いというデータを得ました。では、乾燥した角層の水分保持の状態は、実際はどうであるのか、それを調べる方法はありませんでした。

帰国し十年、新設の浜松医大に赴任し、大学病院が開院して、受診してこられた患者さんの一人に静岡大学工学部名誉教授の一条文二郎先生がおられ、ご自分の開発された高周波インピーダンス測定回路で、皮膚の計測を勧めてくださいました。皮膚の電気的性質を調べる研究に興味をもち測ってみると、高周波伝導度や電気容量は互いに相関して、皮膚の部位や病変の有無により大きな違いを示します。

図 2 に高周波伝導度測定結果を示します。正常皮膚では高い値である一方、カサカサに乾燥した痂皮 (crust) や鱗屑 (scale) に覆われた病変ではいずれも低い値です。角層に異常がなくて、その下に組織液がたまった水疱病変 (bullae) の表面は周囲の正常皮膚と近いレベルですが、水疱が破れ生きた皮膚組織が露出した糜爛面 (erosion) では極端に高い値を呈します。さらに若者よりバリア機能が優れていても、角層が乾燥しカサカサしている老人では、みな低い値です。つまり、皮膚表面の水分保持の状態を、この方法で定量的に量れるということを発見しました。当然、皮膚にグリセリン含有の保湿クリームを塗ってみれば直ちに値が跳ね上がり、クリームの水分が蒸散した後も



対照の無処置部に比べ、高い値を続けます（図3）。かくて、それまで、できなかった生体の角層の保湿状態の測定法を発見しました。

もし、皮膚の角層をテープ・ストリッピング、すなわち粘着テープを一カ所の皮膚に貼り付けては剥がすことを繰り返して、角層を取り除きつつ、この方法で深部の表皮まで測定してゆくと、角層の浅いところで低かった測定値は徐々に上昇し、生きた表皮に近づきだすと、ぐんぐん高い値に達するという、超薄の角層内に水分の濃度勾配があることも見つけました。

当然、外用剤を塗ったあとの皮膚の保湿状態も定量的に測れます。グリセリン含有の保湿クリームを塗ると、一瞬にして水分は吸収され、高い値を示します（図3）。一方、密封性のワセリンなど油脂製剤を塗布すると、初めは変化がありませんが、時間とともに、その下に水が貯りだして、徐々に上昇が起きて来ます。

この方法で測れる高周波伝導度測定では角層の浅い部分、つまり皮膚表面の水分が鋭敏に測定できるため、正常皮膚、ならびにそこに保湿外用剤を塗布した場合の変化の測定には最適です。一方、電気容量測定では表皮組織の深いところまでの水分含有量を測定できるため、正常皮膚での測定では、やや鈍感でも、病的に乾燥した鱗屑を持つような伝導度測定では図2のようにゼロに近い値と出る皮膚の乾燥の程度でも、どの程度の乾燥かが測定できます。

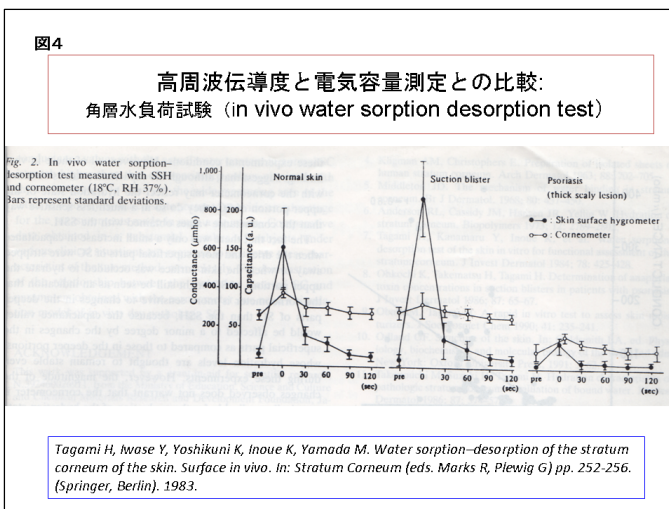
さて、期待していなかった偶然の幸運な発見をセレンディピティと呼んでいます。それまで不可能であった皮膚表面の保湿状態の測定がこのように簡単にできることの発見は、まさにセレンディピティといえます。はじめて、この成果を日本研究皮膚科学会で発表すると、当時の皮膚科医には角層の保湿という観念がなかったため、聴衆の皮膚科の教授達からは、皮膚の電気的性質を調べた珍しい研究、あるいはバリア機能測定の垂流などというコメントしかありませんでした。しかし、その後、論文が **Journal of Investigative Dermatology** に掲載されると、それまで皮膚を美しくする良質の保湿剤の作製に的を絞って研究していても、せいぜい感覚的な評価だけで、定量的な評価ができていた化粧品研究者達が強い関心を示しやってきました。また、この方法を使った機器を制作し発売する会社も次々と現れ、研究論文も沢山、発表されてきました。

現在、国際的にも生体皮膚での実用的な保湿測定は、みな、この方法が用いられるていますし、デパートの化粧品売り場や大手の化粧品店の店頭でまで、このような皮膚の測定器で皮膚表面の保湿状態を測っているのをご覧になったことがあるかも知れません。

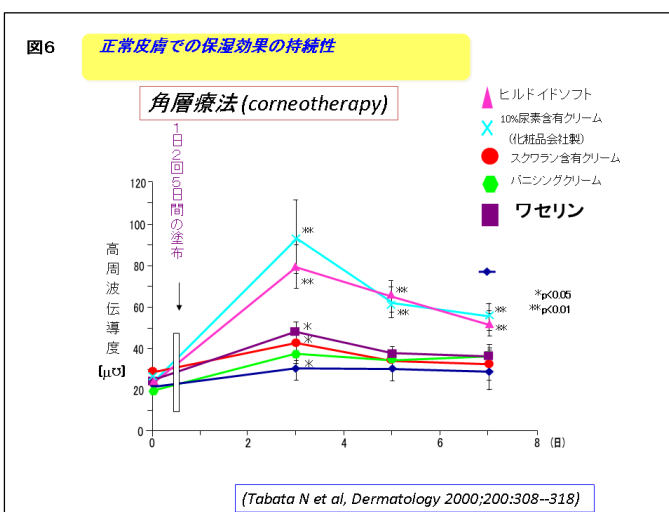
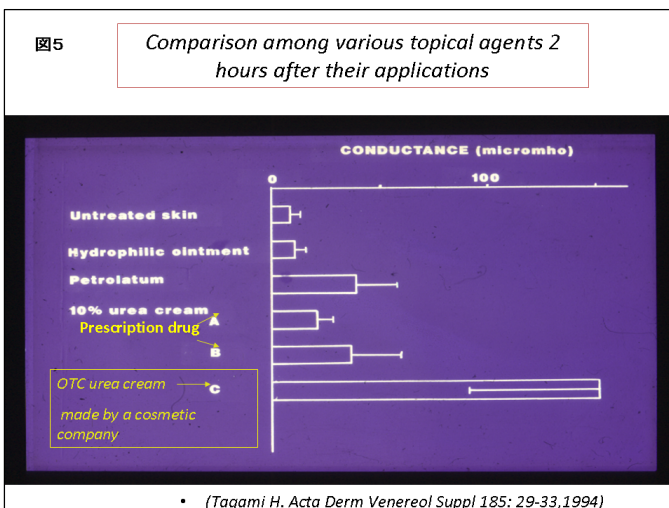
余談ですが、前世紀の末、ハーバード大学の Stern 教授らの Archives of Dermatology の論文では、皮膚科分野で (citation classic) 引用古典と呼ばれる沢山の引用をされた論文を過去に五編以上発表をした著者が世界に 18 人いるとして列記された中に私の名前もあり、これら角層の機能の研究論文発表が含まれています。

この方法を用い、水を皮膚表面や水疱表面に塗布して拭き取ってから測ってみると、一瞬にして測定値が高くなります。それが数分以内に乾くにつれ、ゆっくりと元のレベルへ

と下がることから、角層の水分吸収機能と保持機能とを一緒に分析することができます(図4)。角層が病的に乾燥した皮膚や鱗屑のある乾癬の病変部では水をあまり吸収せず、たとえ吸収しても、それをすぐ失い、もとの乾燥状態に戻ります。一方、保湿剤を塗布した皮膚では水の吸収もよく、それが長時間、保持されます。このような観察から生体皮膚角層水負荷試験(in vivo water sorption-desorption test)と名付けて角層機能の分析法としても報告しました。図4に Skin Surface Hygrometer による伝導度測定と Corneometer による電気容量測定とを調べたグラフを比較のために示しています。



なにより、健康な正常皮膚の水分に潤った角層は柔軟で柔らかですが、アトピー性皮膚炎患者や老人の乾燥した、いわゆる乾皮症の角層ではひび割れによるバリア破綻がおきるため環境タンパク抗原が侵入して、湿疹の増悪や貨幣状湿疹をおこしてきます。それらに対する、保湿剤の研究も進歩し、私たちが処方している尿素クリーム(A,B)に比べ、市販薬(C)ではその基剤を工夫して極めて保湿性が高いものも造られています(図5)。またへパリン類似物質(ヒルドイド)や化粧品会社製の市販尿素クリームなどの有効性の高い保湿剤を正常の皮膚に5日間、1日2回の塗布を繰り返すだけで、その塗布を止めてからも1週間以上は保湿効果が続きますので角層療法(corneotherapy)と名付けて発表しました(図6)。これを冬期にアトピー性乾皮症、ドライスキンに塗布を続けると保湿効果だけでなく、病的なバリア機能すら改善します。



一方、正常皮膚のバリア機能を直接良くする外用剤はありませんが、乾燥し、ひび割れた病的状態を有効な保湿剤の外用で滑らかで柔らかくすることで、角層のバリア破綻を修復することは可能です。

以上、これら皮膚の保湿計測の研究をしてきたことで、このたびは、日本皮膚科学会総会で栄えあるマルホ賞受賞を戴いたことを大変光栄に存じます。