



Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 秦, まき メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/270

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 395号	学位授与年月日	平成16年 2月10日
氏名	秦 まき		
論文題目	Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis (光音響分光法による表皮バリア機能の評価: アトピー性皮膚炎の病因との重要な関連)		

博士(医学) 秦 ま き

論文題目

Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis

(光音響分光法による表皮バリア機能の評価：アトピー性皮膚炎の病因との重要な関連)

論文の内容の要旨

[はじめに]

アトピー性皮膚炎の病因、病態、治療を考えるうえで、角層におけるバリア機能異常を正確に把握することは重要である。角層のバリア機能を評価する代表的な方法の1つに、経表皮水分喪失量 (transepidermal water loss : TEWL) すなわち角層を介して失われる不感蒸泄(水蒸気量)の電気的測定がある。TEWLを知ることで、バリア機能を予想することができる。しかし水蒸気の蒸散バリアと物質の吸収バリアが原理的に異なることから、無侵襲での経皮吸収バリアのin vivo測定法の確立が求められていた。物質に吸収された光エネルギーは熱として放出される。光音響分光法では、この熱による空気のパルス膨張を音に変換し、この微弱な音量を測定することにより、物質を知るものである。この方法により角層内の物質の濃度を測定できるため、角層中の物質の移動量、すなわち経皮吸収の程度を非侵襲的に分析できる。本研究では、光音響分光法を利用し、アトピー性皮膚炎患者の無疹部皮膚における経皮吸収バリア機能を解析した。

[材料ならびに方法]

アトピー性皮膚炎患者27名(年齢19歳~44歳、平均26.7歳、男性10名、女性17名)および健常人18名(年齢20~56歳、平均34歳、男性7名、女性11名)について、角層機能を検索する目的で光音響分光法、TEWL、角質水分量の測定をおこなった。いずれの方法も前腕屈側を被験部位とし、アトピー性皮膚炎患者においては無疹部で測定をおこなった。光音響分光法では、0.118mMの脂溶性色素(赤色215号：分子量423)と0.060mMの水溶性色素(黄色4号：分子量524)の単一溶液あるいは混合溶液640 μ lを被験者に塗布した後、それぞれの色素に吸収波長を持つ光(550nm, 425nm)を当て、光音響の信号強度を経皮吸収測定装置(PAS)を用いて測定した。TEWL、角質水分量の計測法はそれぞれ水晶振動子マイクロバランス法を利用した水分蒸散量測定装置(TEWL)、インピーダンスメーターを用いて一部位について5回測定し、その平均値を測定値とした。テープストリッピングではスコッチテープを皮膚表面同一部位(約1cm \times 1cm)に繰り返し接着・除去し、角層を剥離した。アトピー性皮膚炎患者の重症度はRajika & Langelandの方法に準じた。血清IgE測定は、radioallergosorbent法によった。

[結果]

脂溶性および水溶性色素の皮膚表面単純塗布による経時的変化を測定したところ、健常人に比べアトピー性皮膚炎患者では表皮における信号強度の減少率が速かった。また混合溶液を2分間塗布したのち、角層を除去する目的でテープストリッピングを行ったところ、健常人では9回のストリッピングで信号が検出できなくなったのに対し、アトピー性皮膚炎患者では13回のストリッピングでも信号が検出された。混合溶液を2分間あるいは5分間塗布したのち信号強度を検討したところ、アトピー性皮膚炎患者

は健常人に比べ脂溶性、水溶性色素ともに信号強度が有意に強かった。このことからアトピー性皮膚炎患者では皮膚からの脂溶性および水溶性色素の浸透性が亢進しており、皮膚吸収バリア機能が低下していることが示唆された。なお光音響分光法による色素浸透量とTEWL量あるいは角層水分量との間に相関は認められなかった。

次に、色素の浸透量とアトピー性皮膚炎の重症度との関連性について検討した。脂溶性色素では浸透量と重症度との間に明らかな関連性は認められなかったが、水溶性色素では2分間塗布後の計測で軽症群と中等症群、軽症群と重症群の間に、5分間塗布後の計測では軽症群と重症群の間に有意差が認められた。さらに重症群では水溶性色素の浸透量と血清IgE値との間に相関がみられた。

[考察]

光音響分光法によるin vivoでの経皮吸収バリア機能の測定により、アトピー性皮膚炎患者では臨床的に正常にみえる皮膚においても、健常人と比べ低分子物質である色素の角層浸透性が亢進していることが分かった。これはアトピー性皮膚炎患者にバリア機能異常が存在することを示している。また皮膚炎の重症度と水溶性色素の浸透度の間には相関がみられたことは、脂溶性物質よりも水溶性物質のほうが症状の悪化要因となり得ることを示唆している。さらに重症群において、水溶性色素の浸透量と血清IgE値との間に相関がみられたことより、皮表から浸入する水溶性の一次刺激性物質やアレルゲン量がアレルギー炎症に影響を及ぼし、血清IgE値をコントロールしている可能性がある。臨床的には、重症のアトピー性皮膚炎患者では、ハウスダストやダニ由来の水溶性アレルゲンに対する特異的IgE値が高いことが報告されている。本研究の結果は、汗などによって溶解したアレルゲンが、アトピー性皮膚炎患者の角層から容易に浸透し、局所および全身性のアレルギー反応を増強するという考えを支持するものである。

[結論]

アトピー性皮膚炎では低分子色素の経角層吸収性が亢進していた。また、水溶性色素では重症患者皮膚ほど浸透量が多い傾向であった。このように皮表に塗布した物質の分子的特徴により経表皮吸収の面で挙動が異なることは、角層における個々の物質の浸透経路の違いが考えられる。アトピー性皮膚炎患者では、表皮のバリア機能異常により非特異的な刺激物質やアレルゲンの透過性は亢進しており、皮膚炎を悪化させる重要な要因になっていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

皮膚の角層におけるバリア機能異常を正確に把握することはアトピー性皮膚炎の病因、病態を明確化し、治療方策を検討する上で重要である。角層のバリア機能は不感蒸泄(水蒸気量)を電気的に測定し、それにより経表皮水分喪失量(trans epidermal water loss : TEWL)を知ることにより評価されてきた。しかしながらアトピー性皮膚炎の原因となりうるアレルゲンの吸収と、水蒸気の蒸散とが原理的に異なることから、無侵襲での経皮吸収バリアのin vivo測定法の確立が求められていた。申請者は最近開発された光音響分光法により角層内の物質の濃度を測定した。物質に吸収された光エネルギーは熱として放出され、この熱による空気のパルス膨張を音に変換し、この微弱な音量を測定することにより、物質量を知るものである。本研究は光音響分光法を利用し、アトピー性皮膚炎患者の無疹部皮膚における経皮吸収の程度を非侵襲的に分析し、経皮吸収バリア機能を解析したものである。

アトピー性皮膚炎患者27名(年齢19歳～44歳)および健常人18名(年齢20～56歳)において前腕屈側無疹部で測定をおこなった。光音響分光法では、0.118mMの脂溶性色素(赤色215号)と0.060mMの水溶性色素(黄色4号)あるいは混合溶液を塗布した後、550nm、425nmに対する光音響の信号強度を経皮吸収測定装置(PAS)を用いて測定した。

脂溶性および水溶性色素の皮膚表面単純塗布による経時的変化を測定したところ、健常人に比べアトピー性皮膚炎患者では表皮における信号強度の減少率が速かった。保水機能は低下し、表皮からの水分喪失もアトピー性皮膚炎患者で上昇していた。色素を2分間塗布してからテープストリッピングを行ったところ、健常人では9回のストリッピングで信号が検出できなくなったのに対し、アトピー性皮膚炎患者では13回のストリッピングでも信号が検出された。混合溶液を2分間あるいは5分間塗布したのち信号強度を検討したところ、アトピー性皮膚炎患者は健常人に比べ脂溶性、水溶性色素ともに信号強度が有意に強かった。水溶性色素では2分間塗布後の計測で軽症群と中等症群、軽症群と重症群の間に有意差が認められた。重症群では水溶性色素の浸透量と血清IgE値との間に相関がみられた。

このことからアトピー性皮膚炎患者では皮膚吸収バリア機能が低下し、特に水溶性色素の浸透性亢進が発症要因と関連することが示唆された。これはハウスダストやダニ由来の水溶性抗原が汗などによって角質から進入することが病因として重要であるとの仮説を新たな方法で証明し支持する結果である。

本研究は光音響分光法の原理に基づき新たに開発された経皮吸収測定装置を用いて、はじめてアトピー性皮膚炎患者における経皮的吸収を測定したことが優れており、これにより本症の発症要因、特に水溶性抗原の意義を非侵襲的に解析し明確化したことが高く評価された。

審査の過程において審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) アトピー性皮膚炎の抗原侵入部位
- 2) 抗原の水溶性および脂溶性による差異
- 3) 年齢によるバリア機能の変動
- 4) 角層内の拡散の個体差
- 5) 剥離された各層の厚さについて
- 6) 光音響分光法における湿度の影響
- 7) 色素の溶媒の測定値に対する影響
- 8) アトピー性皮膚炎患者の健常部位の選択法
- 9) Rajika & Langelandの診断基準とその妥当性
- 10) 水溶性および脂溶性色素の調整と安定性
- 11) 色素の拡散時間と測定のタイミングの検討

これらの質問に対する申請者の解答は適切であり、問題点もよく把握しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 大 関 武 彦
副査 梅 村 和 夫 副査 千 田 金 吾