

扁平苔癬の発症における発汗障害の関与

研究分担者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科 教授

研究要旨：扁平苔癬(LP)の病変部に認められるリンパ球の著明な表皮向性浸潤は何によりもたらされるか不明であった。この点に関し、発汗障害が関与するのではないかと考え本研究を行った。一つの汗腺・汗管から排出される発汗量を定量的に測定できる impression mold 法(IM 法)を確立し、それを用いて LP の病変部、辺縁健常部、健常部における発汗反応を検討した。対照としては尋常性乾癬の病変部を用いた。LP の病変部には全く発汗を認めない cold spot を著明に認め、それは辺縁健常部においても認められ、その部の病理組織は汗の漏れに伴うリンパ球浸潤を認めたことから、LP の病変は部分的な発汗障害から発症することが分かった。このような病変はヘパリン類似物質の外用により著明な軽快が得られることが分かった。

A. 研究目的

扁平苔癬(LP)が発汗障害により生じ、その結果としての病変と発汗障害が、どのような治療により改善するかを明らかにすることを目的とした。まず発汗異常を明らかにするため、一つの汗腺・汗管からの発汗量を定量的に計測するための impression mold 法(IM 法)を確立し、それを用いて LP の病変部、辺縁健常部、健常部における発汗反応を明らかにしようと考えた。対照として、同様の炎症性角化異常症の尋常性乾癬の病変部において、発汗障害が認められるか検討した。

治療として、ヘパリン類似物質、ステロイドを用いて発汗障害と病変が改善するかについても検討した。

B. 研究方法

歯科用シリコンを皮膚表面に伸ばし、それが固まる間に足浴（43 温浴）により発汗を誘導し、シリコンに出来る凹みを発汗滴として測定する IM 法を確立した。この方法を用いて、LP の病変部、辺縁健常部、健常部の 3 カ所の発汗反応を測定し、

乾癬におけるそれと比較した。

LP の病変部に対してヘパリン類似物質、ステロイド外用薬を 1～2 週間外用し、その前後での発汗反応を IM 法により測定した。

(倫理面への配慮)

本研究に必要な実験計画は杏林大学医学部倫理委員会の承認済みである。

C. 研究結果

LP 病変部では著明な発汗滴の減少と発汗直径の低下がみられた。全く発汗滴のない部分（“cold spot”）は病変部で著明にみられたが、少ないながら辺縁健常部でも認められた。しかし、健常部では認めなかった。辺縁健常部に見られる”cold spot”の組織を良く観察すると、真皮・表皮境界部で汗の漏れがあることが免疫組織化学的に確認された。それに対し、乾癬では病変部では発汗滴は減少しているものの、“cold spot”は病変部でも殆ど見つからず、辺縁健常部においては若干の発汗低下を認めるのみであった。

ステロイド外用薬は発汗滴の量的減少と直径の低下をもたらしたのに対し、ヘパリン類似物質は一週間の外用で発汗滴を著明に増加させ、病変を改善させることが分かった。

D. 考察

LPの病変部では著明な発汗障害を認めるが、辺縁の一見健常部においても同様の变化を一部の汗管・汗腺に認めた。同様の变化は乾癬では全く認めなかったことより、このような発汗障害は炎症の結果もたらされた訳ではなく、LPの初期病変の成立に重要な役割を果たしている可能性が推測された。このような局所的な発汗障害により汗が真皮・表皮境界部に漏れることが、LPに特徴的な表皮向性のリンパ球浸潤を起こすきっかけになっている可能性が考えられた。

ヘパリン類似物質の外用は発汗反応を著明に亢進させ、それによりLP病変部の発汗障害が改善する事で、治癒に向かうことが確認された。それに対して、ステロイドの外用は発汗障害をむしろ助長させ、皮疹を悪化させる可能性がある。

E. 結論

LPは局所的な発汗障害の結果として生じ、その結果汗が周囲に漏れることにより、リンパ球の浸潤を誘導し、典型的な病変が形成されると考えられた。それに対する治療としてはステロイドより、むしろヘパリン類似物質が最も有用と考えられた。

F. 発表

1. 論文発表

1) Kitagaki H, Hiyama H, Kitazawa T, Shiohara T: Psychological stress with long-standing allergic dermatitis causes psychodermatological conditions in mice. *J Invest Dermatol* 2014 [Epub ahead of

print]

- 2) Takahashi R, Sato Y, Kurata M, Yamazaki Y, Kimishima M, Shiohara T: Pathological role of regulatory T cells in the initiation and maintenance of eczema herpeticum lesions. *J Immunol* 192:969-978, 2014.
- 3) Hayakawa J, Mizukawa Y, Kurata M, Shiohara T: A syringotropic variant of cutaneous sarcoidosis: presentation of 3 cases exhibiting defective sweating responses. *J Am Acad Dermatol* 68:1016-1021, 2013.
- 4) Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, Shiohara T: Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology* 225:22-26, 2012.
- 5) Shiohara T, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: the dark side of activation of intraepidermal CD8+ T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy* 97:106-121, 2012.
- 6) Inaoka M, Kano Y, Horie C, Shiohara T: Cutaneous granulomatous reaction after herpes zoster in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Dermatopathol* 33:872-874, 2011.
- 7) Horie C, Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T: Varicella-zoster virus antigen expression of eccrine gland and duct epithelium in herpes zoster lesions. *Br J Dermatol* 165:802-807, 2011.
- 8) Shiohara T, Sato Y, Takahashi R, Kurata M, Mizukawa Y: Increased susceptibility to cutaneous viral infections in atopic dermatitis: the roles of regulatory T cells and innate defects. *Curr Probl Dermatol* 41:125-135, 2011.
- 9) Shiohara T, Doi, Hayakawa J: Defective sweating

responses in atopic dermatitis. Curr Probl
Dermatol 41:68-79, 2011.

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし