

尋常性痤瘡の発症機序の解明のための 皮膚の保湿機能と脂質代謝に関する研究

新潟大学医学部

山本綾子

In acne vulgaris, abnormal follicular keratinization is important for comedo formation, yet no precise mechanisms of comedogenesis is known. The present study examined the inter-relationship between sebum secretion rate (SSR), and lipid content and water-barrier function (WBF) of stratum corneum (SC) in 36 acne patients and 29 control subjects. All major SC lipid classes were separated and quantitated by thin-layer chromatography/photodensitometry. WBF was evaluated by measuring transepidermal water loss (TEWL), and hygroscopic property and water-holding capacity of SC. SSR for 3h was significantly larger in patients with moderate acne than in control subjects, but no significant difference was noticed between patients with mild acne and control subjects. Significant differences between acne patients both moderate and mild and control subjects were noted in the amount of sphingolipids (ceramides and free sphingosine), but not for any other lipid classes. Furthermore in acne patients, lower amount of sphingolipids were observed corresponding to diminished WBF. These results suggest that impaired WBF caused by decreased ceramides may be responsible for comedo formation, since barrier dysfunction is accompanied by hyperkeratosis of follicular epithelium.

1 緒言

尋常性痤瘡(痤瘡)は、思春期に一般的な皮膚疾患である。しかしその発症機序についてはいまだ不明の点が多く、治療についてもその効果は充分とは言えない。

痤瘡の最も初期の病理組織学的変化は、脂腺性毛包の毛包漏斗下部の過角化によって引き起こされる面皰形成である。これまで、面皰形成に及ぼす脂質の役割に関して種々の研究がなされている。なかでもKligman¹⁾の遊離脂肪酸説が古くから知られている。これを要約すると皮脂分泌の亢進によって増加した遊離脂肪酸が刺激性を有するために、毛包上皮の過角化を来すというものである。さらに80年代後半にあいついで2つの仮説が提言された。

Downingら²⁾は、痤瘡患者の皮脂分泌の亢進によって角層のセラミドIに結合している脂肪酸に皮脂由来の脂肪酸が多く含まれ、リノール酸含有量が相対的に減少していることを指摘した。すなわち、毛包上皮における必須脂肪酸欠乏状態が、バリアー機能を低下させ、*pro pinibacterium acnes* (*P. acnes*)の増殖をもたらし、炎症を惹起すると推察した。また、Melnikら³⁾は角層の剥離の調節因子として、コレステロールサルフェイトの役割に注目した。彼らによれば、皮脂分泌の亢進による遊離脂肪酸の増加の結果、コレステロールがエステル化される割合が増えるために、遊離コレステロールが減少し、コレステロール/コレステロールサルフェイト比を低下させ、毛包上皮の過角化が誘導される。この2つの説は、増加した皮脂が角質細胞間脂質を希釈すると推測している点で共通している。しかしこれらの説では痤瘡が皮脂分泌量の最も高い20歳代~30歳代ではなく、思春期に多く発症し、20歳代ではむしろ軽快する理由が示されていないために疑問が残っている。

一方、最近Prokschら⁴⁾は、マウスを用いた実験で、表皮のDNAと脂質の合成が角層の水分バリアー機能の変化によって制御されることを示した。

Water-barrir function and lipid composition of stratum corneum in acne vulgaris



Ayako Yamamoto

Department of Dermatology, Niigata University School of Medicine

この説に従えば、ヒトにおいても水分バリアーの障害は上皮の増殖を亢進させる可能性がある。なかでも脂腺性毛包の漏斗下部は、一旦過角化を来すと容易に閉塞する機序が予想される。

そこで本研究では、痤瘡患者において水分バリアー機能を初めて検討し、面皰形成機序について考察したので報告する。

2 実験

1. 実験の対象

未治療の痤瘡患者を、PlewigとKligmanの痤瘡重症度分類⁵⁾によって面皰型と丘疹膿疱型のgrade Iからgrade IVに分類し、面皰型のgrade I(軽症群：顔面半側の面皰数が9個以下で丘疹や膿疱を伴わない)の患者25例(平均年齢 21.1 ± 3.4 歳)、およびgrade II(中等症群：顔面半側の面皰数が10個以上20個未満で、小数の丘疹や膿疱を伴う)の患者11例(20.5歳 ± 3.2 歳)を対象に実験を行った。対照として16歳から24歳の顔面に皮膚炎や痤瘡のない健常人29名(21.8 ± 2.9 歳)を被験者とした。

2. 実験の方法

(1) 保水機能

角層の水分バリアー機能は、transepidermal water loss (TEWL) および角層の水分含有量(角層水分量)により評価した。

TEWLは、evaporimeter (EP1, Servo, Med., Stockholm, Sweden)を用い⁶⁾、角層水分量は高周波伝導測定装置(SKICON-100、IBS社、浜松)を用いて⁷⁾、いずれも頬部を被験部位として測定を行った。測定は、室温20℃、湿度50%の条件に設定した皮膚機能検査室で行い、前夜洗顔後12時間以上経過した被験者に、安静を保たせて測定した。

(2) 角質細胞間脂質と皮脂分泌量の測定

保水機能を測定した後、頬部から、カップ法により角質細胞間脂質を採取した⁸⁾。さらに前額を軽くエーテルで拭き取った後、吸着法にて3時間

の皮脂分泌量を測定した⁹⁾。

(3) 角質細胞間脂質の分画と定量

脂質組成の分析は、高性能薄層クロマトグラフィー(HPTLC)を用いた⁸⁾。HPTLCプレート上に採取した脂質を塗布し、展開、発色後にphotodensitometerを用いて各脂質分画を定量した⁸⁾。

(4) スフィンゴ脂質の抽出と分画¹⁰⁾

カップ法で採取した脂質を、シリカゲルカラムを用いて、極性および非極性脂質に分画した。極性脂質分画より、TLCにて展開の後ninhydrin反応にて発色させて定量した。

3 結果

1) 角層の水分バリアー機能の評価

水分バリアー機能の成績を痤瘡群と対照群で比較すると、痤瘡群ではTEWLが高く、角層水分量が低い値を示した(表1)。すなわち痤瘡患者では、健常人に比較して保水機能の低下が明らかであった。また、痤瘡の重症度の比較では、中等症群が軽症群よりも保水機能の低下が見られた。(表1)

尋常性痤瘡患者と健常対照者の角層水分バリアー機能の比較(平均値 \pm 標準偏差)¹⁰⁾

	尋常性痤瘡患者		健常対照者 (n=29)
	中等症群 (n=11)	軽症群 (n=25)	
TEWL (g/m ² h)	16.8 \pm 3.8**	14.4 \pm 2.5**	10.3 \pm 2.4**
conductance(μ S)	52.1 \pm 6.7**	92.8 \pm 8.0**	188.9 \pm 12.7**

**3群間で $p < 0.01$

2) 皮脂分泌量

吸着法で得られた前額の皮脂分泌量は、中等症群で対照群より明らかに高値を示したが、軽症群では有意の差がなかった。(表2)。

3) 角質細胞間脂質の組成

頬部からカップ法により採取された角質細胞間脂質における各脂質分画の重量を比較すると、セラミドは、痤瘡群が対照群に比較して明らかに低

い値を示したが、他の脂質成分には、統計的に有意の差はなかった(表2)。単位面積当たりの総脂質量の比較では、中等症群で多い傾向にあったが、3群間で統計的に有意の差はなかった(表2)。

表2 尋常性痤瘡患者と健常対照者の皮脂分泌量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/3\text{h}$)と角質細胞間脂質量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)の比較(平均値±標準偏差)¹⁰⁾

	尋常性痤瘡患者		健常対照者 (n=29)
	中等症群 (n=11)	軽症群 (n=25)	
皮脂分泌量	472.5±101.7*	351.0±91.0	377.8±153.5
スクアレン	27.42±4.46	16.37±3.80	16.66±2.58
ワックスエステル	51.03±7.10	36.60±5.50	39.21±3.39
トリグリセライド	40.88±6.00	35.33±3.50	35.81±3.18
遊離脂肪酸	27.81±1.32	31.24±3.57	31.54±3.16
コレステロール	5.79±0.71	6.53±0.80	5.72±0.65
コレステロールエステル	7.65±0.30	6.85±0.94	5.77±0.87
コレステロールサルフェイト	0.54±0.18	0.74±0.20	0.87±0.18
セラミド	3.40±0.45*	4.07±0.87*	6.49±0.98
リン脂質	0.77±0.15	0.75±0.21	0.79±0.09
総脂質量	165.29±20.1	138.48±10.22	142.86±15.75

*健常対照者に比較して $p<0.01$

表3に、極性脂質画分に占めるスフィンゴ脂質の割合を示す。スフィンゴシンとセラミドのいずれも、対照群に比べ痤瘡群は減少が見られ、中等症群が最も低値を示した。

表3 尋常性痤瘡患者と健常対照者の角層の極性脂質におけるスフィンゴ脂質の割合(%) (平均値±標準偏差)¹⁰⁾

	尋常性痤瘡患者		健常対照者 (n=29)
	中等症群 (n=11)	軽症群 (n=25)	
スフィンゴシン	0.18±0.05**	0.30±0.07**	0.74±0.09**
セラミド	29.08±2.07**	35.46±3.94**	44.96±5.83**

**3群間で $p<0.01$

4 考 按

今回の実験では、痤瘡患者の頬部において水分バリアー機能の低下(表1)とスフィンゴ脂質の減少(表2、3)を認めた。軽症群と対照群において皮脂分泌量の差はなかったが、水分バリアー機能は軽症群で低下していた(表1と2を比較)。したがって痤瘡患者では、同年代の健常人比較して特に皮脂分泌量が高なくても、毛包漏斗部の閉塞すなわち面皰形成が起こり得ると考えられる。

Knutson¹¹⁾は、正常毛包と面皰の漏斗部を観察している。それによれば、初期面皰では、毛包漏斗の過角化が層板顆粒の減少に伴って認められる。

角質細胞間のスフィンゴ脂質は、層板顆粒より由来し、水分バリアー機能を担っている。最近セラミドの合成は、年齢によって変化する可能性が示唆されており、痤瘡患者において、思春期では成人に比してセラミドが少ないことも予想される。

水分バリアー機能の低下と過角化を伴う病態は、魚鱗癬¹²⁾、乾癬¹³⁾、アトピー性皮膚炎¹⁴⁾等で報告されている。本研究は、直接毛包上皮について検討していないが、表皮角層において、アトピー性皮膚炎患者より強い水分バリアー機能の低下とセラミドの減少が認められる(山本ら、未発表成績)。そこで、Prokschら⁴⁾の前述の説に従えば、毛包上皮の水分バリアー機能の低下が、上皮の増殖性変化を生じ、面皰を形成する機序が考えられる。はじめに紹介したDowningら²⁾とMelnickら³⁾の仮説は、今回検証を試みたが、合致する成績は得られなかった¹⁰⁾。痤瘡は本邦では、思春期に好発するが、欧米の白人に比較して軽度で、20歳前後に軽快してくる場合が多いことと考え合わせると、表皮の脂質代謝に人種差が存在するのかも知れない。

痤瘡においては、面皰形成に加えて、炎症が惹起される。今回の被験者の中等症群では、軽度の炎症所見すなわち丘疹や膿疱が混在し、軽症群より低い水分バリアー機能(表1)と高い皮脂分泌量(表2)が認められている。これまで*P. acnes*が面皰形成に働いていると推測する報告が多い。しかし、Lavkerら¹⁵⁾は、*P. acnes*が存在しない状態で面皰の角化異常が起こることを示した。一方最近の報告では、*P. acnes*が表皮の炎症のmodulatorとして、あるいはサイトカイン遊離に促進的に作用する成績が示されている¹⁶⁾。おそらく、バリアー機能の損なわれた毛包において、*P. acnes*が豊富な皮脂を栄養として炎症惹起に関与する可能性は大きいと考えられる。また今回の痤瘡群では、スフィンゴシンの低下が見られた(表3)。角層のスフィンゴシンは、セラミドの加水分解によって生じ

ると考えられる。最近スフィンゴシンは種々の生物活性を有することが明らかになりつつあり、なかでも *P. acnes* などの細菌の増殖を抑制する成績が示されている¹⁷⁾。そこで痤瘡患者は水分バリアー機能だけでなく、感染防御能の低下も併せ持つことも推測される。しかしスフィンゴシンと *P. acnes* の関係についてはさらに詳細な検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Kligman AM, Katz AG "Pathogenesis of acne vulgaris", *Arch. Dermatol.*, **98** 53-57 (1968)
- 2) Downing DT, Stewart ME, Wertz PW et al. "Essential fatty acids and acne", *J. Am. Acad. Dermatol.*, **14** 221-225 (1986)
- 3) Melnik B, Kinner T, Plewig G "Influence of oral isotretinoin treatment on the composition of comedonal lipids. Implications for comedogenesis in acne vulgaris", *Arch. Dermatol. Res.*, **280** 97-102 (1988)
- 4) Proksch E, Holleran WM, Menon GK et al. "Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis", *Br. J. Dermatol.*, **128** 473-482 (1993)
- 5) Plewig G, Kligman AM, "Classification of acne vulgaris; in Acne", (Plewig G, Kligman AM ed), Springer, Berlin Heidelberg New York, 1975 162-165.
- 6) Nilsson GE "Measurement of water exchange through skin", *Med. Biol.*, **15** 209-218 (1977)
- 7) Tagami H, Kanamaru Y, Inoue K et al. "Water sorption-desorption test of the skin in vivo for functional assessment of the stratum corneum", *J. Invest. Dermatol.*, **78** 425-428 (1982)
- 8) Serizawa S, Osawa K, Togashi K et al. "Relationship between cholesterol sulfate and intercellular cohesion of the stratum corneum demonstration using a pushpull meter and an improved high-performance thin-layer chromatographic separation system of all major stratum corneum lipids", *J. Invest. Dermatol.*, **99** 232-236 (1992)
- 9) Yamamoto A, Serizawa S, Ito M et al. "Effect of aging on sebaceous gland activity and on the fatty acid composition of wax esters", *J. Invest. Dermatol.*, **89** 507-512 (1987)
- 10) Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M, "Impaired water barrier function in acne vulgaris", *Arch. Dermatol. Res.*, **287** 214-218 (1995)
- 11) Knutson DD "Ultrastructural observations in acne vulgaris: The normal sebaceous follicle and acne lesions", *J. Invest. Dermatol.*, **62** 288-307 (1974)
- 12) Williams ML, Elias PM "Stratum corneum lipids in disorders of cornification: I. Increased cholesterol sulfate content of stratum corneum in recessive X-linked ichthyosis", *J. Clin. Invest.*, **68** 1404-1410 (1981)
- 13) Tagami H, Yoshikuni K "Interrelationship between water-barrier and reservoir functions of pathologic stratum corneum", *Arch. Dermatol.*, **121** 642-645 (1985)
- 14) Werner Y, Lindberg M "Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis", *Acta. Dermatol. Venereol.*, **65** 102-105 (1985)
- 15) Lavker RM, Leyden JJ, McGinley KJ "T relationship between bacteria and the abnormal follicular keratinization in acne vulgaris", *J. Invest. Dermatol.*, **77** 325-330 (1981)
- 16) Ingham E, Eady EA, Goodwin CE et al. "pro-inflammatory levels of interleukin-1 α -like bioactivity are present in the

majority of open comedones in acne vulgaris", *J. Invest. Dermatol.*, **98** 895-901 (1992)

17) Bibel DJ, Aly R, Shinfield HR "Anti-microbial activity of sphingosine", *J. Invest. Dermatol.*, **98** 269-273 (1992)