

生活行動および心の健康が皮膚の性状・バリアに与える影響の解析研究

理化学研究所生命医科学研究センター免疫器官形成研究チーム

川崎 洋

The effects of lifestyle behavior and mental health (stress, depression, etc.) on skin appearance and function have been discussed, but there is a lack of evidence, and much is unknown regarding how these affect skin properties and functions. In this study, we assessed what parameters of the skin were affected by various lifestyle and mental health indicators by analyzing the relationship between information on daily lifestyle behavior and mental state and skin barrier assessment indicators obtained at the same time. Patients with atopic dermatitis tended to have a lower Vitality index and more depressed mental states than healthy subjects. It was also found that the Vitality index was negatively correlated with the skin barrier index, Transepidermal water loss (TEWL). It was considered necessary to conduct a larger study to verify the association between mental status and skin barrier in healthy subjects. The present study suggests that mental health is related to the degree of skin barrier abnormalities in patients with atopic dermatitis and recalls the possibility of a psychogenic approach in the treatment of atopic dermatitis.

1. 緒言

健康な皮膚を保つことは、疾患発症抑制の観点からも美容的観点からも重要である。近年は“皮膚バリア”という概念が確立し、皮膚バリア異常による疾患発症増悪への影響や¹⁾、皮膚バリアパラメータと皮膚外観・整容との関わりが次々に報告され²⁾、適切にスキンケアをして健康な皮膚を保つことの重要性が広く認知されつつある。しかしながら、健康な皮膚を保つ上で考慮すべき因子に対する理解は十分ではないため、スキンケアというと保湿・保護剤の外用や紫外線予防等の限定的な処置にとどまっているのが医療・ヘルス分野の現状である。

特に、皮膚の外観・機能に対する生活行動や精神面（ストレスやうつ状態、等）の影響が過去に指摘されていたが、エビデンスに乏しく、それらが皮膚の性状や機能にどのように作用するかに関しては不明な点が多い³⁾。そこで本研究では、日々の生活行動と精神状態に関する情報と、それと同時に取得する皮膚画像と皮膚性状・バリア評価指標との関連解析を通じて、各種生活行動や心の健康に関する指標が、皮膚のどのようなパラメータに影響するのかを評価し、皮膚の健康をセルフケアする際の新たな指針の提唱を目指す。

研究を実施する上で、健常者のみを対象とすると、皮膚バリアの変化が少なく日々の生活行動や精神状態との関連を調べるためには膨大なサンプル数を要することが考えら

れた。そこで本研究では、皮膚バリア異常を特徴の一つとし、不安やうつ状態と疾患の関連性が示唆されているアトピー性皮膚炎を健常者に加え研究対象に加えることで効率的な研究遂行を目指した。

2. 方法

2.1. 試験概要

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会（承認番号：20180218, 20190284）と理化学研究所倫理委員会（H28-24）の承認を受け、その倫理規定に準じて研究実施された。すべての研究は書面を用いて説明、同意取得された。

（研究1）

本研究では、MIMOSYS[®]（Mind Monitoring System）を搭載した慶應義塾大学病院通院中の16歳以上のアトピー性皮膚炎患者計76名をリクルートし、スマートフォンアプリ（肌日記クラウド）を、各個人のスマートフォンにインストールして連日1年間にわたり入力していただいた。経過中、8名が研究を辞退され68名が研究に協力された。研究協力者が入力されたデータ・使用を許諾していただいた情報は、専用のAWSクラウドサーバー（東京リージョン）に蓄積され解析に使用された。肌日記では、スキンケア外用剤記録（内容・塗布順番・塗布部位・塗布時刻）、睡眠、気分、入浴、体重、生理、飲酒、喫煙、運動、皮膚画像、気分やかゆみ等に関する自己評価情報、等の入力に加え、音声病態分析（MIMOSYS[®]）による心の健康指標が計測された。

（研究2）

本研究では、①試験部位に重篤な皮膚疾患を有さない、②重篤な心疾患・筋肉系疾患を有さない、③金属アレルギーを有さない、の基準を満たす、健常者、アトピー性皮膚炎患者、それぞれ11名ずつを被験者として研究対象にした。健常者としてリクルートされた11名のう



Analysis of the effects of lifestyle behavior and mental health on skin properties and barriers

Hiroshi Kawasaki

Laboratory for Developmental Genetics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS)

ちの1名は、皮膚の乾燥症状が著しく健常皮膚として適当ではないと考えられたため、解析対象から外れた。被験者の概要を表に示す。本研究では研究1で用いた音声病態分析(MIMOSYS[®])による心の健康指標と同時に経皮水分蒸散量(TEWL)、角層水分量の計測と皮膚画像解析、等が計測された。また、本研究で計測する皮膚の状態を、2名の異なる皮膚科医がEASI(Eczema Area and Severity Index)の評価法に準じて局所EASIとして評価した。皮膚バリア評価は、温度をコントロールされた部屋(21.6~26.2℃)にて15分以上の馴化がされた状態で実施され、皮疹を有するアトピー性皮膚炎患者に対しては非炎症部を対象として評価された。TEWLと角層水分量は、Cutometer DUAL MPA580(Courage+Khazaka)を用いて計測された。

2.2. 肌日記アプリによる生活行動、皮膚画像情報の収集

スマートフォンアプリ(肌日記)は、慶應義塾大学皮膚科とORSOにより共同開発された。Android/iOS版共に公開ストアから、研究協力者個人のスマートフォンにアプリをインストールし、研究参加時に配布される暗号コードを入力することでユーザー登録をすることができる。研究期間中、下記の情報が収集された。

必須項目入力：(連日)外用状況(薬種・塗布順番・塗布部位・塗布時刻)、服薬状況(薬種・服用時刻)、症状の程度(10段階)、睡眠(睡眠の質4択・入眠時刻・起床時刻)、気分(4択)、入浴(シャワーのみ or 入浴時間(分))、体重、患部(写真登録)、生理(有無)、飲酒(酒量4択)、喫煙(本数5択)、運動(運動強度4択・自由テキスト)、喘息(症状の重さ4択)、鼻炎(症状の重さ4択)、蕁麻疹(症状の重さ4択)、ヘルペス(有無)、食事(写真登録)、気になったことメモ(自由テキスト)、音声病態分析によるストレスCheck(2.3.にて説明)

2.3. 音声認識システムMIMOSYSを活用した精神状態評価

MIMOSYS[®]は東京大学大学院医学系研究科音声病態分析学講座で開発された、声帯の不随意反応に着目し、声の周波数の変動パターン等から心の状態を分析することでメンタルヘルスを「元気圧」(短期間の指標)と「心の活量値」(過去2週間を反映する長期間の指標)として評価するシステムである⁴⁾。うつ病と診断された患者を「元気圧」を用いて識別可能であると示唆される⁵⁾など、精神状態を評価するツールとして認知されている。PST社により設計された本システムを肌日記に導入することで、自宅で毎日定められた音声をスマートフォンに向けて発することで、「元気圧」「心の活量値」の算出が可能となる。

2.4. データ解析

統計学的解析(Mann-Whitney test, Spearman Correlation Coefficient)に関しては、Prism 10(GraphPad Software)を用いて実施された。

3. 結果

(研究1)

68名のアトピー性皮膚炎患者からMIMOSYS[®]を搭載したスマートフォンアプリ「肌日記」によるライフログ情報、心の健康情報(元気圧、心の活量値)、皮膚画像情報、等の収集を行った。本研究における、主要な評価項目である元気圧、心の活量値に関する代表的な一個人内での経時的な推移パターンを図1に示す。

興味深いことに、これら68名のアトピー性皮膚炎患者の元気圧の平均値は30.0であり、計測同期間にPST社から提供されたMIMOSYS[®]を一般使用された、のべ53,394人の元気圧の平均値 46.2 ± 13.5 (平均 $\pm$ SD)と比べても著明に低値であることがわかった。元気圧が低値を示す際は抑うつ傾向を認めることが多いと報告されており⁵⁾、今回計測されたアトピー性皮膚炎患者には抑うつ状態にある患者が一定数含まれる可能性が示唆された。また、本観察から、図1bのように日々の元気圧の変動が大きい症例が多数存在することがわかった。各患者の元気圧の変動と皮膚バリア状態の推移を同時に評価することで、精神状態と皮膚バリアとの関連を評価できる可能性が考えられた。今回取得した皮膚画像を元に皮膚バリア状態を予測評価し、生活行動因子や精神状態と関連解析をすることを検討したが、皮膚画像を定期的かつ同フォーマットにて撮影している患者数が極めて少なかったため、同解析は実施できなかった。また、一部患者では元気圧の推移と痒み症状との関連が示唆される症例があった。

(研究2)

本研究にて計測された、健常者とアトピー性皮膚炎患者の皮膚バリア指標、および元気圧の比較データを図2に示す。皮膚バリアで最も汎用される指標であるTEWLは、統計学的有意差はできなかったもののアトピー性皮膚炎患者にて健常者に比べ高値を示した(図2a)。角層水分量に関しては両者間で明らかな違いを認めなかった(図2b)。元気圧は、統計学的有意差を認めなかったが、アトピー性皮膚炎患者で低値の傾向を認め、研究1での観察結果に対して妥当な結果を得た(図2c)。TEWLと元気圧の関連を調べたところ、健常者とアトピー性皮膚炎患者でTEWLと元気圧の相関関係が異なり、アトピー性皮膚炎患者にて負の相関傾向を示した(図3)。角層水分量と元気圧の間には明らかな相関関係を認めなかった(データ未掲載)。

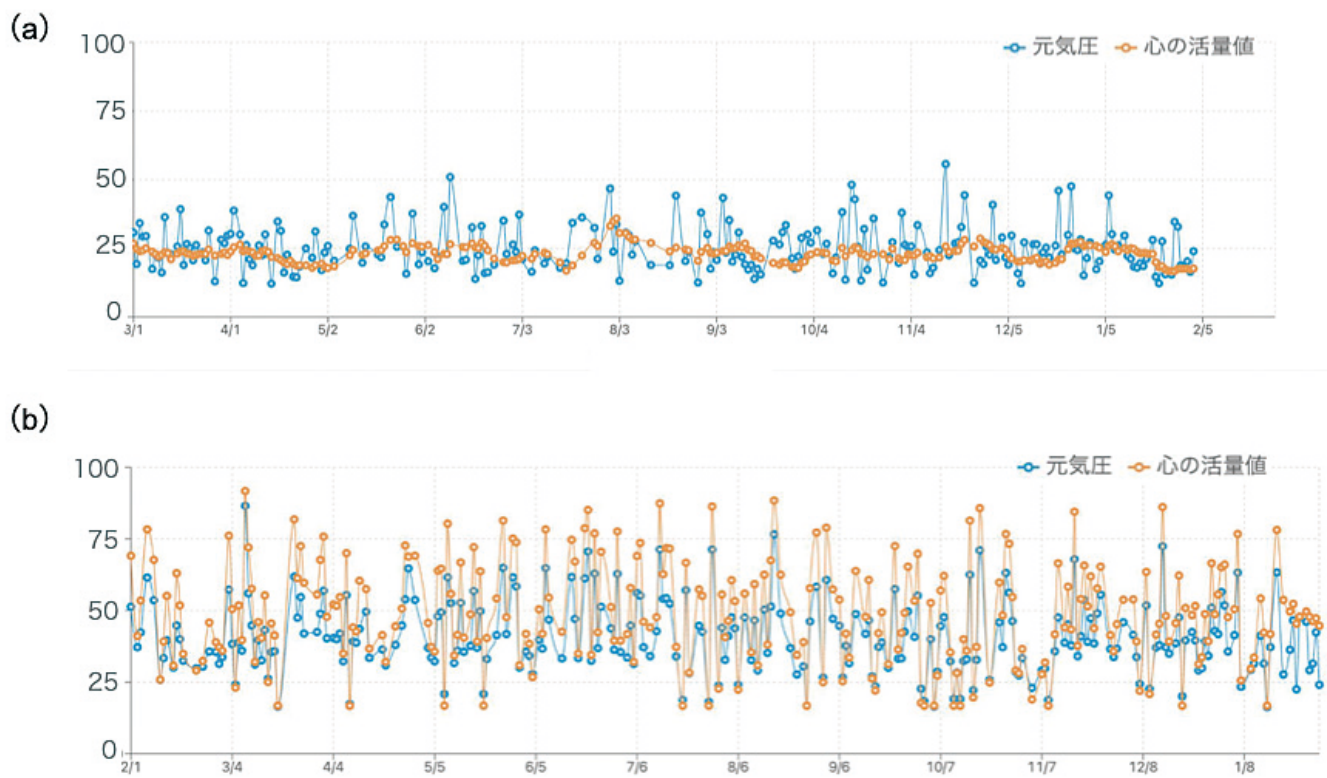


図1 元気圧と心の活量値の日々の推移(2名のアトピー性皮膚炎患者データを代表的結果として示した)

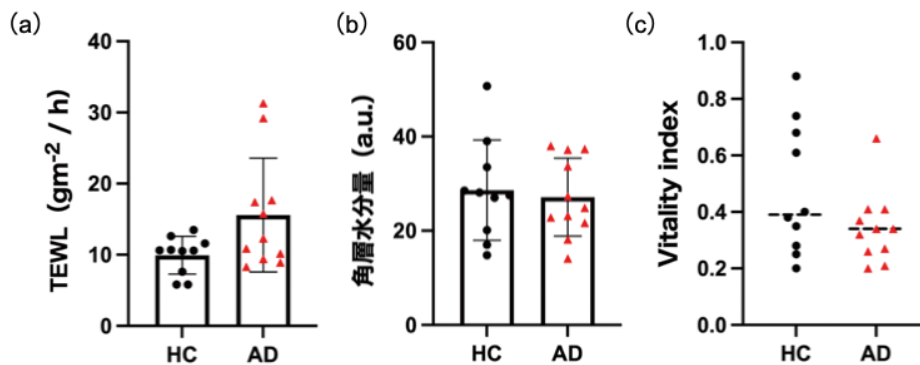


図2 健常人(HC)とアトピー性皮膚炎患者(AD)における、TEWL、角層水分量、元気圧(Vitality Index)の比較

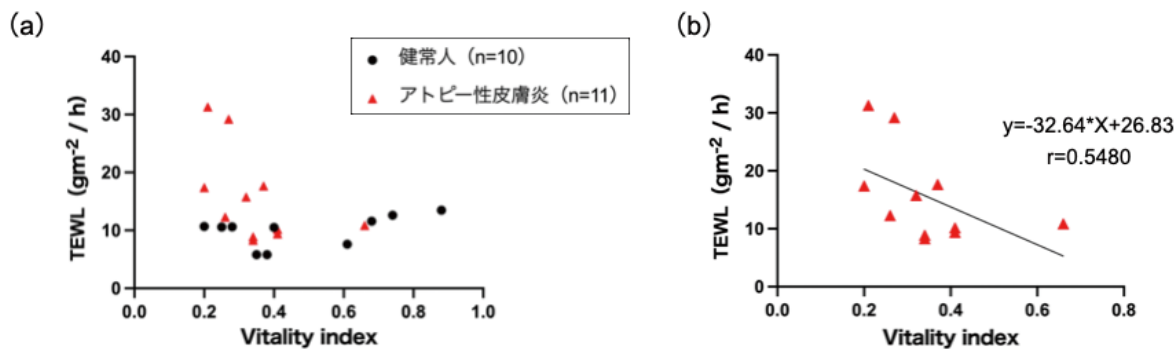


図3 TEWLと元気圧(Vitality Index)

(a) は健常人とアトピー性皮膚炎患者データをとともに表示、(b) はアトピー性皮膚炎患者データのみを表示

4. 考 察

まず本研究では、アトピー性皮膚炎患者における精神状態評価を、音声病態分析 (MIMOSYS[®]) を用いて実施した。その結果、調査したアトピー性皮膚炎患者集団の中には抑うつ状態にある患者が多いことが示唆され、アトピー性皮膚炎患者には抑うつ病態にある患者が多いという既報告⁶⁾を支持するものであった。

研究2では健常者、アトピー性皮膚炎患者間の皮膚バリア指標 (TEWL、角層水分量) と精神状態評価指標 (元気圧) の間の関連を調べた。認知されているように⁷⁾、アトピー性皮膚炎患者皮膚では、無疹部であっても皮膚バリアに関する代表的指標である TEWL は、健常者皮膚に比べ高値の傾向を示した。特筆すべきことに、本研究では、アトピー性皮膚炎患者皮膚においてのみ、TEWL と元気圧の間に負の相関関係が認められた。サンプルサイズが少なく、精神状態と皮膚バリア指標間の関連に関しては因果・病態に関するさらなる解析が必要であるものの、研究1でアトピー性皮膚炎患者の中に元気圧の推移と痒み症状との関連が示唆される症例があった事実と合わせ、少なくともアトピー性皮膚炎患者においては心の健康状態が皮膚バリア異常を含む病態形成に影響する可能性を示唆する。

5. 総 括

本研究から、アトピー性皮膚炎患者において、心の健康状態が皮膚バリア異常の程度に関連することが示唆された。アトピー性皮膚炎患者では抑うつ状態にある方が多く、心因的アプローチが皮膚バリアや症状の改善に有用である可能性が考えられる。一方、健常者における心の健康や生活行動が皮膚の性状・バリアに影響するかどうかに関しては、より大規模にデータを収集し検証される必要がある。

謝 辞

本研究にご支援をいただきました公益財団法人コーセーコスメトロジー研究財団に心より感謝申し上げます。

(引用文献)

- 1) Baker P, Huang C, Radi R, Moll SB, Jules E, Arbiser JL. Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties. *Cells*. 2023; 12 (23): 2745
- 2) Voegeli R, Gierschendorf J, Summers B, Rawlings AV. Facial skin mapping: from single point bio-instrumental evaluation to continuous visualization of skin hydration, barrier function, skin surface pH, and sebum in different ethnic skin types. *Int J Cosmet Sci*. 2019; 41 (5): 411-24.
- 3) Rieder EA, Andriessen A, Cutler V, Gonzalez ME, Greenberg JL, Lio P, et al. Dermatology in Contemporary Times: Building Awareness of Social Media's Association With Adolescent Skin Disease and Mental Health. *J Drugs Dermatol*. 2023; 22 (8): 817-25.
- 4) Hagiwara N, Omiya Y, Shinohara S, Nakamura M, Higuchi M, Mitsuyoshi S, Yasunaga H, Tokuno S. Validity of Mind Monitoring System as a Mental Health Indicator using Voice. *ASTESJ* vol. 2, no. 3, pp. 338-344 (2017)
- 5) Shinohara S, Nakamura M, Omiya Y, Higuchi M, Hagiwara N, Mitsuyoshi S, et al. Depressive Mood Assessment Method Based on Emotion Level Derived from Voice: Comparison of Voice Features of Individuals with Major Depressive Disorders and Healthy Controls. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (10): 34069609
- 6) Silverberg JL, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (3): 554-65.
- 7) Proksch E, Folster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006; 43 (3): 159-69.