

I 月経周期が蕁麻疹、湿疹、掻痒、乾燥肌、敏感肌、痤瘡に及ぼす影響 II 卵巣摘出が皮膚バリア機能に及ぼす影響

I Changes of clinical symptoms of urticaria, eczema, dry skin and itch during menstrual cycle II Effect of ovariectomy on cutaneous permeability barrier function

* 片桐一元・陳悦

女性ホルモンが皮膚および皮膚疾患に影響を持つことは広く知られているが、そのメカニズムはほとんど研究されていない。我々は健常人女性を対象にしたアンケート調査により月経周期が蕁麻疹、湿疹、乾燥肌、敏感肌、痤瘡に及ぼす影響を調査するとともに、マウスを用いて卵巣摘出が皮膚バリア機能に及ぼす影響を検討した。月経前後の症状の変化では、多くは月経前に諸症状が増悪すると回答し、その頻度は痤瘡 50%、掻痒 47%、敏感肌 38%、蕁麻疹 28%、湿疹 23%、乾燥 21%であった。月経前を 14 - 10 日前、9 - 4 日前、3 日前からの 3 期に分けると、14 - 10 日前に痤瘡の悪化する割合が低く、ホルモン濃度の変化との関連が推測された。閉経期モデルと言える卵巣摘出マウスでは、角質水分量の低下だけでなく、皮膚バリア機能回復能、角質強度も低下した。後 2 者は閉経期に生じる角質異常の新しいメカニズムと言える。

This study was designated to elucidate the effect of estrogen and progesterone on the skin. We analyzed changes of clinical symptoms of urticaria, eczema, dry skin, sensitive skin, itch, and acne vulgaris during menstrual cycle by questionnaire survey. All symptoms exacerbate before menstruation: 50% in acne vulgaris; 47% in itch, sensitive skin 38%; urticaria 28%; eczema 23%; dry skin 21%. Acne vulgaris less frequently exacerbates 14-10 days before menstruation compared with other symptoms. This suggests that the various symptoms are caused by difference in balance of the female sex hormone. We also examined the stratum corneum function of the skin in ovariectomized mice. Ovariectomy not only reduced hydration of the stratum corneum but also impaired the recovery of permeability barrier function and integrity of the stratum corneum. The two of the latter are new mechanism of estrogen-induced changes of the skin.

Key words: itch, acne vulgaris, estrogen, barrier recovery

* Katagiri K, Chen Y

獨協医科大学越谷病院皮膚科

Department of Dermatology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

1. はじめに

女性ホルモンが皮膚に影響を及ぼすことは多くの臨床経験や実生活の中から広く認識されている。しかし、そのメカニズムについての研究は少ない。性周期の中で女性ホルモンであるエストロゲンとプロゲステロンの濃度は規則的に変動し、閉経期には著しく減少する。女性ホルモンが皮膚に及ぼす影響を検討するにあたり、本研究では性周期に連動する皮膚症状をアンケート調査するとともに、卵巣摘出による閉経期モデルマウスを用いて角質機能を評価する。

2. 方法と結果

2.1 性周期と皮膚症状のアンケート調査

2.1.1 対象

獨協医科大学越谷病院に勤務し、定期的に夜勤がある看護師 173 名、平均年齢 33.6 歳と日勤のみの看護師や事務職員 69 名、平均年齢 38.1 歳を対象としてアンケート調査を行った。本研究は獨協医科大学越谷病院倫理委員会にて承認されている。

2.1.2 アンケート調査の内容

蕁麻疹、湿疹、掻痒、敏感肌、乾燥、痤瘡、脂漏を調査対象とし、湿疹、蕁麻疹、脂漏ではその定義を記載した。症状の程度を、「かなり」、「時々」、「なし」から選択し、月経周期に連動した増悪の有無とその時期について質問紙への記入による回答を依頼した。

2.1.3 結果

それぞれの調査項目について頻度を表 1 に示した。明らかな蕁麻疹、湿疹患者は少なく、痤瘡、乾燥、掻痒の症状が多く回答された。ほぼ同じ頻度であることを予想していた乾燥と敏感肌、痤瘡と脂漏の頻度は乖離していた。月経前後の症状の変化では、多くは月経前に諸症状が増悪すると回答し、その頻度は痤瘡が最も多く、掻痒、敏感肌が続いて高頻度であった。月経前を 14 - 10 日前、

9 - 4 日前、3 日前からの 3 期に分けると、排卵期後に相当する 14 - 10 日前に痤瘡の悪化する割合が低く、相対的に同時期に掻痒、敏感肌などの症状が多かった。夜勤の有無により、各症状の回答頻度や月経前増悪の頻度が異なっていた。

表1 アンケート調査による皮膚症状有症率と月経前増悪率

皮膚症状	夜勤なし (65人、平均38.1歳)				夜勤あり (171人、平均33.6歳)			
	なし	時々	かなり	月経前増悪	なし	時々	かなり	月経前増悪
かゆみ	67.7%	24.6%	7.7%	47%	60.8%	31.6%	7.6%	26.7%
蕁麻疹	89.2%	10.8%	0%	28%	83.6%	14.6%	1.8%	14%
湿疹	85.9%	12.5%	1.6%	21%	80.3%	16.8%	2.9%	29.4%
乾燥	56.9%	29.2%	13.8%	21%	40.4%	39.8%	19.9%	15%
敏感肌	72.3%	24.6%	3.1%	38.6%	68.8%	27.6%	3.5%	24.4%
痤瘡	50.8%	41.5%	7.7%	53.3%	37.8%	52.3%	9.9%	50.8%
脂漏	87.1%	9.7%	3.2%	36.4%	70.3%	25.6%	4.1%	21.5%

2.2 卵巣摘出がマウス皮膚角質機能に及ぼす影響

2.2.1 実験方法

2.2.1.1 マウス：8 週齢から 16 週齢の雌 C57BL/6 マウスもしくは HR (ヘアレス) マウスを用いた。

2.2.1.2 卵巣摘出：経皮的に卵巣を摘出した。連続した 5 日間の膣スミア像の観察により性周期の消失を観察し、卵巣摘出による女性ホルモン機能の喪失を確認した。

2.2.1.3 角質機能評価

a. 角質水分量

Corneometer (Courage and Khazaka, Cologne, Germany) を用いて腹部皮膚で角質水分量を測定した。有毛マウスである C57BL/6 マウスでは剃毛し、その 1 週間後に測定した。以下の実験でも C57BL/6 マウスを用いる場合は同様の手順で測定を実施した。

b. 皮膚バリア機能回復能：テープストリッピングによる急性皮膚バリア破壊モデルを用い、皮膚バリア破壊前、直後、3 時間後、7 時間後、24 時間後に経表皮水分喪失 (TEWL) を TEWA meter (Courage and Khazaka, Cologne, Germany) で測定し、皮膚バリア機能の回復率

を算出した。

c. 角質の integrity (強度)

テープで角層を2回剥離するごとに TEWL を測定し、TEWL がほぼプラトーに達する12回前後まで繰り返す。

2.2.2 結果

a. 角質水分量

C57BL/6 マウス、HR マウスとも卵巣摘出6週間後に角質水分量が低下した

b. 皮膚バリア機能回復能

C57BL/6 マウスでは卵巣摘出の1週間後に、HR マウスでは6週間後に皮膚バリア機能回復能が低下していた (図1)。

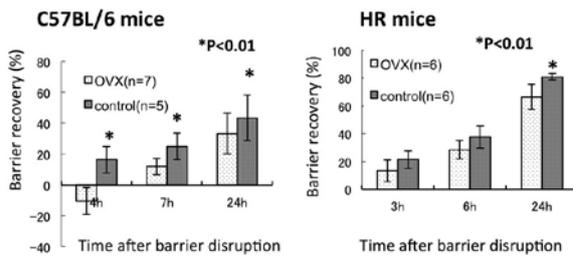


図1 卵巣摘出による皮膚バリア機能回復障害
卵巣摘出6週間後ではC57BL/6マウス、HR(ヘアレス)マウスともに急性皮膚バリア破壊モデルによる皮膚バリア機能回復能が低下していた。

c. 角質の integrity

C57BL/6 マウス、HR マウスともに卵巣摘出の4週間後及び6週間後に低下した (図2)。

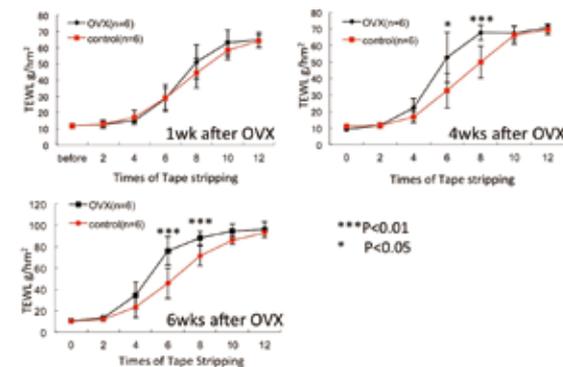


図2 卵巣摘出による角質の integrity の減弱
HR マウスの卵巣摘出1週間後、4週間後、6週間後に、テープによる角質剥離を2回行うごとにTEWLを測定した。4週間後、6週間後に卵巣摘出マウスでは角質強度が低下していた。

3. 考察

アンケート調査で設定した評価項目は、掻痒、乾燥、痤瘡を主とした対象と考え、補助項目として蕁麻疹、湿疹、敏感肌、脂漏を設定した。アンケート調査の全般的印象では、蕁麻疹、湿疹は罹患率が低く、掻痒、乾燥、敏感肌と区別出来ていることが推測されたが、本来の目的である月経周期での変動を観察するには少人数であり、罹病患者を対象として再調査すべきと言える。その他、痤瘡と脂漏の回答頻度にも大きな隔たりがあり、それぞれの発症機序が異なることが推測された。夜勤の有無により各症状の有症回答率がかなり異なっていた。夜勤なしで約5歳平均年齢が高いこと、ストレスや生活リズムの違いなどが原因と考えられるが、あくまで推測の域を出ない。掻痒や乾燥に関連する質問項目が多いことからわかるように、我々は月経周期によるアトピー性皮膚炎や蕁麻疹を含む掻痒や乾燥などの症状の増悪の頻度などを解析することを主眼にしていたが、痤瘡の罹患・病悩率、月経と関連した増悪頻度の高さに驚き、本研究を進める上で、考慮していかなければならないことを痛感させられた。各症状が増悪する時期の解析では、排卵期後に相当する14-10日前に痤瘡の悪化する割合が低く、相対的に同時期に掻痒、敏感肌などの症状が多かった。エストロゲン濃度が急降下する時期であり、卵巣摘出マウスで1週間後に相当し、皮膚バリア機能回復障害が生じ、アンケート調査の結果と関連しているのかもしれない。

閉経期モデルである卵巣摘出マウスでは、ヒトでの観察と同様に、角質水分量の低下が観察された。さらに、皮膚バリア機能回復能の低下と角質の integrity の低下が明らかとなり、いわゆる「閉経期の乾燥」と解釈されていた臨床症状は角質機能の複合的異常により生じていると考えられる。皮膚バリア機能回復能の低下と角質の integrity の低下は閉経期に生じる角質異常の新しいメカニズムと言える。ストレス¹⁾、Th2 サイトカイン²⁾、ヒスタミン³⁾は皮膚バリア機能回復能を低下させ、

エスラジールの外用⁴⁾や鎮静作用のある臭い物質⁵⁾は皮膚バリア機能回復能を向上させる。他にも皮膚バリア機能回復能に影響を及ぼす因子は多い。「閉経期の乾燥」を単なる乾燥としてではなく、角質機能異常と捉え対策、対応を検討することでより適切な抗加齢療法を実践することができると思われる。

[文献]

- 1) 片桐一元、倉橋理絵子、波多野豊：急性ストレスによる皮膚バリア機能障害，皮膚の科学，2009;Supple 12: 690-694.
- 2) Kurahashi R, Hatano Y, Katagiri K : IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions in vivo. J Invest Dermatol, 2008, 128, 1329-1331
- 3) 片桐一元：皮膚バリア機能とIL-4、IL-13、ヒスタミン．臨床免疫・アレルギー科，2010, 53,97-104
- 4) Tsutsumi M, Denda M: Paradoxial effects of β -estradiol on epidermal permeability barrier homeostasis. BR J Dermatol, 2007, 157, 776-779
- 5) Denda M, Tsuchiya T, Tanida M: Odorant inhalation affects skin barrier homeostasis in mice and humans. Br J Dermatol, 2000, 142, 1007-1010