PROOF

皮膚が自らステロイドを産生することの臨床的意味

Steroid production by the skin and its clinical significance



深谷 元継
1984年 名古屋市立大学医学部卒業
名古屋大学皮膚科，国立名古屋病院皮膚科勤務を経て2003年より鶴舞公園クリニック院長

鶴舞公園クリニック
Tsurumai Kouen Clinic

ふかや もとつぐ
深谷 元継
Mototsugu Fukaya

Key words：アトピー性皮膚炎，ステロイド外用剤，リバウンド

Abstract

ケラチノサイトはコルチゾールなどのステロイドホルモンを自ら産生している。増殖や分化などの自己調整に働くと考えられるが，外界の乾燥や紫外線などのストレスに応じて増減することも判ってきた。皮膚が副腎外の大きなステロイド産生臓器であると考えると，ステロイド外用療法や，アトピー性皮膚炎や乾癬などステロイド反応性の疾患に対する見方も変わってくる。すなわち皮膚は一定の恒常状態を保つべくステロイドを自己産生しており，一部の皮膚疾患ではこれが破綻していると考えられる。ステロイド外用治療は，この恒常性を損なわない範囲で行われるべきであろう。

はじめに

ステロイド外用剤は有用で一般的な皮膚科領域の薬剤であり，さまざまな皮膚疾患がほとんどの場合に治療可能である。しかし副作用もある。ステロイド外用剤長期連用後のリバウンド現象は時々議論されるが，そのメカニズムは判っていない[1]。ステロイド外用剤を数週間健常人ボランティアに用いた過去の研究においては，ステロイド中断後に表皮は一時的に肥厚する[2]。もしもステロイド外用剤が中止後何の影響も残さないのであれば，表皮は単に元の厚さに戻るだけのはずである。ステロイド外用剤にはケラチノサイトの増殖を抑える作用があり，ケラチノサイト自身にはコルチゾールを産生する能力があるのだから[3]，ステロイド外用剤が長期連用後にケラチノサイトのコルチゾール合成を損ない，表皮の一時的な肥厚をきたすという仮説が成り立つ。

コルチゾールは受容体に結合することで作用する。Glucocorticoid Receptor Alpha（GRA）は主なレセプターであり，Mineralcorticoid Receptor（MCR）が二次的に働くようである[4,5]。Glucocorticoid Receptor Beta（GRB）はGRAのデコイであり機能はない。ステロイド外用剤には，コルチゾール産生能を阻害するほかに，GRAとMCRを抑制しGRBを増加させる可能性がある。

コルチゾールの産生はミトコンドリアへのコレステロールの取り込みで始まる[6]。StARとMLN64はこの取り込みに必要なタンパク質である。コレステロールはCPY11A1, CPY17,

PROOF

PROOF

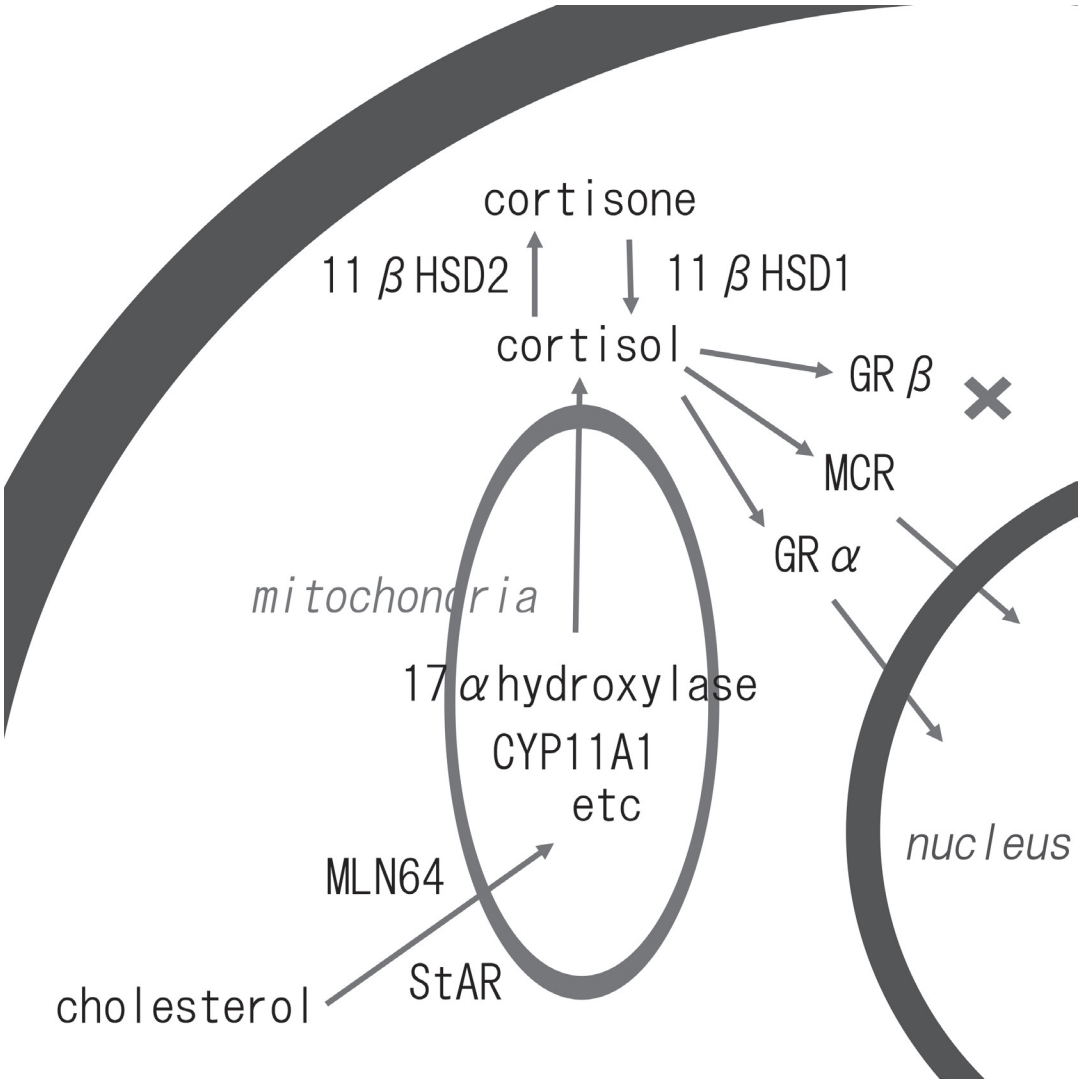


図1　コルチゾール合成と恒常性に関わる酵素・蛋白質

CPY19, CPY21, CPY3B1, HSD3B1 などの様々な酵素によってコルチゾールなどのホルモンへと代謝される。コルチゾールは細胞質内においてHSD11B 2 によって不活性型のコルチゾンに変換され，コルチゾンはHSD11B 1 によってコルチゾールへと再活性化される[7]。コルチゾールとその関連物質のイラストを図1に示した。

1．健常者での実験とアトピー性皮膚炎患者における所見

筆者は自身（男性，56才）の前腕にclobetasol propionate 0.05%（デルモベート軟膏）を一日二回二週間外用し，前後で皮膚を生検して，MLN64, StAR, CPY11A1, cortisol,

PROOF

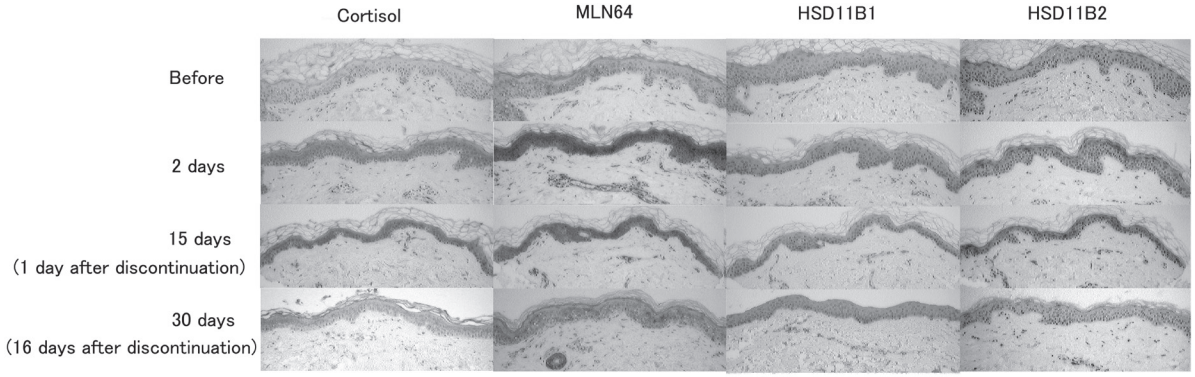


図２　健常者皮膚にデルモベートを二週間外用した前後の免疫組織染色

HSD11B1, HSD11B2, GRA, GRB, MCR に対する各種抗体で免疫染色してみた。染色条件は前もって副腎などの各種臓器の切片を用いて決定した[8]。表皮のコルチゾールは，ステロイド外用後，染色濃度が上昇し，中止後低下した。AtAR, CPY11A1 ほかステロイド合成に関わる酵素はあまり変化がなく，MLN64 はコルチゾールと同様に著明に染色濃度が上昇した。HSD11B2 もまた増強し，MCR はわずかに上昇した。GRB はステロイド外用後少し染色濃度が低下した（図２）。

同様の皮膚生検を 19 人の長期ステロイド外用の経験のある成人アトピー性皮膚炎患者において行った。患者の内訳は，現在ステロイド外用剤使用中（TCS +）が 4 名，現在ステロイド外用剤を使用しておらず生検部（前腕）に皮疹のある患者（TCS-E+）が 12 名，ステロイド外用剤を使用しておらず生検部に皮疹がない患者（TCS-E-）が 3 名である。患者の皮膚は，MLN64, StAR, HSD11B1, HSD11B2, cortisol, GRA, GRB , MCR に対する各種抗体にて染色した。

アトピー性皮膚炎患者における生検の回数は一回であったが，病態が著明に変化した二人の患者においてのみ二回生検を行った。患者 A においてはステロイド外用剤長期連用後のリバウンドの時期に第一回目の生検を行い（図３，上段），2 年後 リバウンドが落ち着いてきた時期に二回目の生検を行った（図３，下段）。患者 B はステロイド外用剤を長年使用して以前より効きにくくなったと感じていた。前腕には一見正常な皮膚の中に難治性の湿疹病変が存在していたので，最初の皮膚生検は両部位から採取した（図４，上段と中段）。患者 B は生検の後，ステロイド外用を中止し，リバウンドを経験した。一か月後，リバウンドがやや治まった後に，二回目の生検を行った（図４，下段）。

患者 A のリバウンド期には，MLN64 は表皮の中央部（有棘層）でのみ染色されており，HSD11B2 は基底層で著明に染色された。軽快後では MLN64 は表皮全層で染色されており HSD11B2 は低下した。軽快後の表皮では GRB の濃度はより強くなり MCR は消失した。

患者 B においては，ステロイド中止前には，一見正常な皮膚において，MLN64 と GRB とが難治性の湿疹部位よりも強く染まっていた。病変部の基底層における HSD11B2 も強く染まっていた。ステロイド中止後は，基底層の HSD11B1 は，中止前の難治性の湿疹部位と同程度の 濃さであったが，MLN64 は増強していた。

PROOF

PROOF

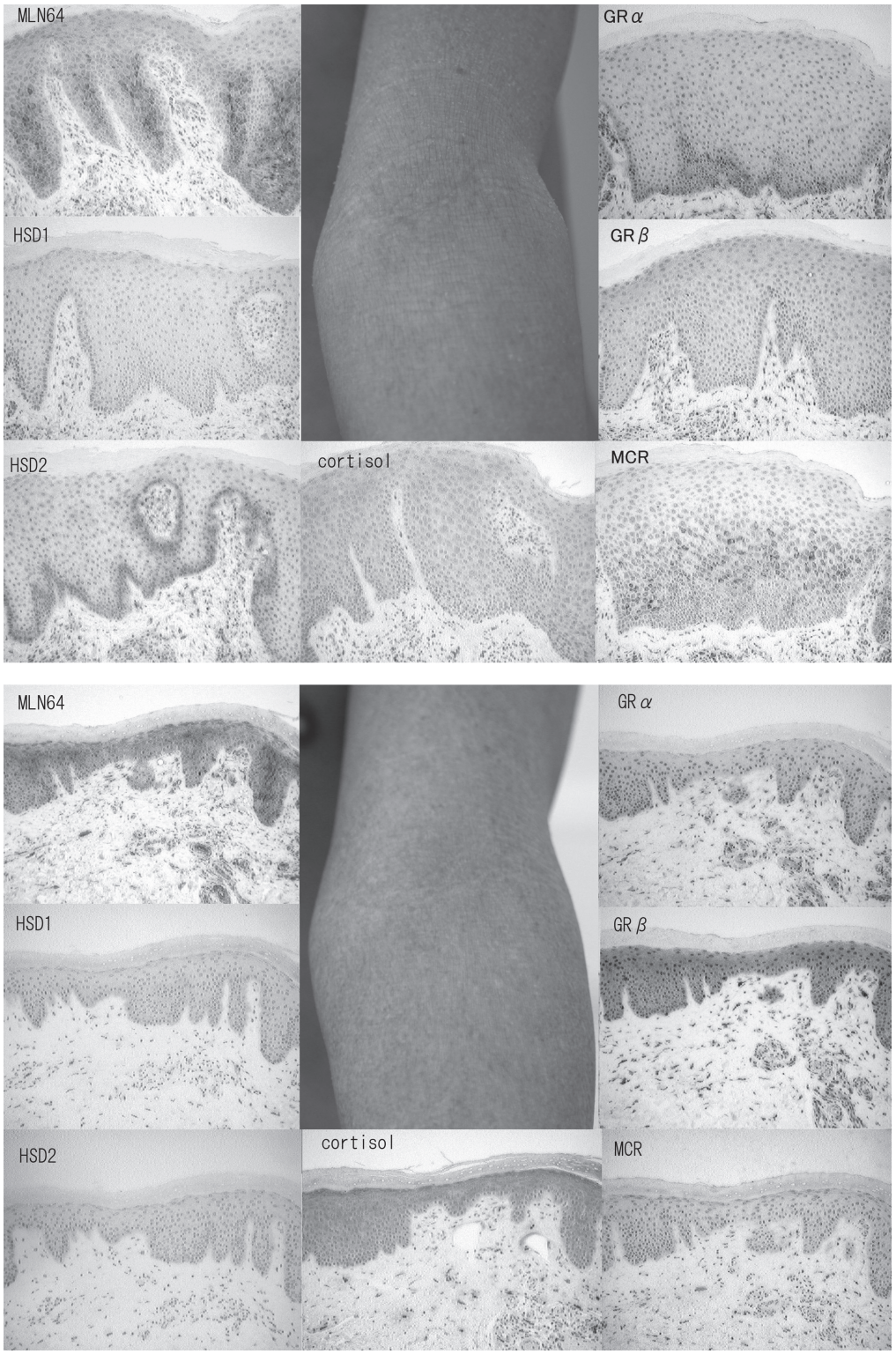


図３　患者Ａの臨床像および免疫組織染色

PROOF

PROOF

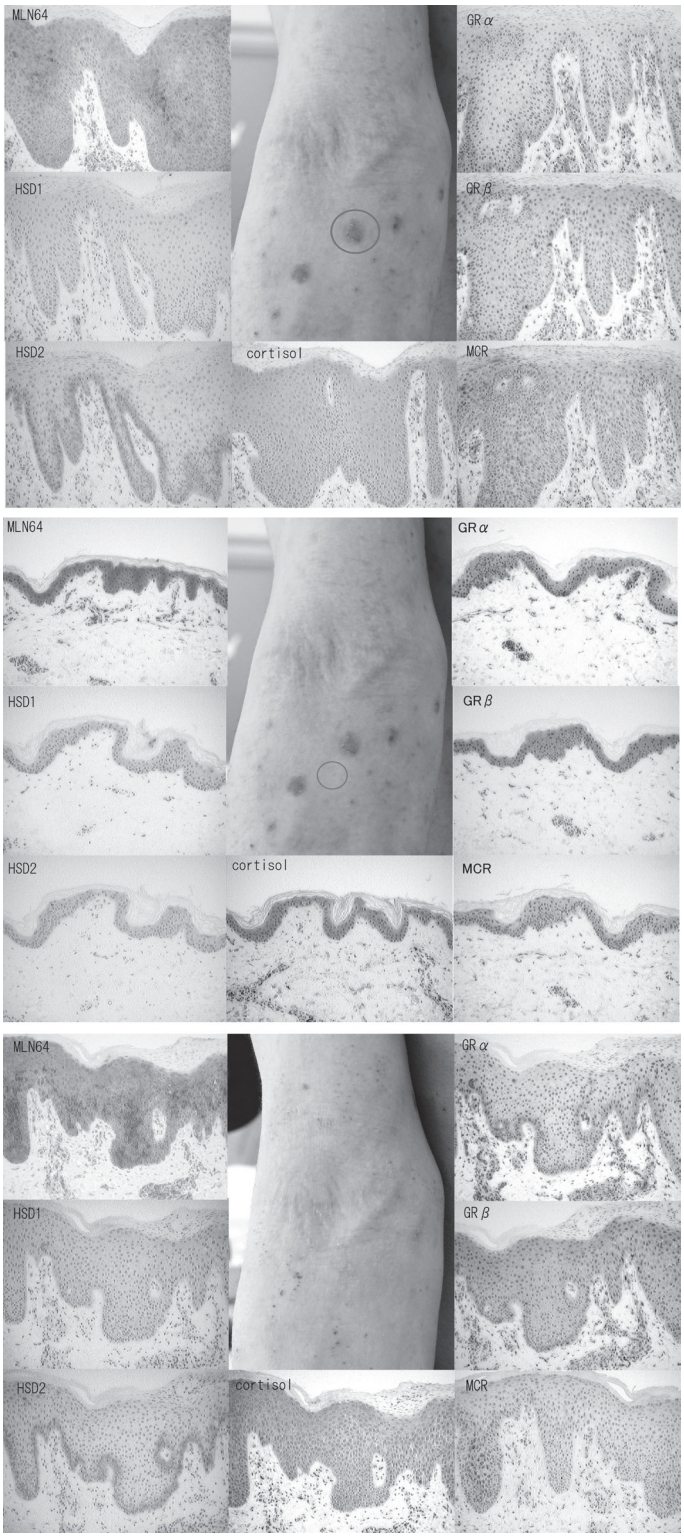


図4　患者Bの臨床像および免疫組織染色

PROOF

PROOF

その他の17名の患者の結果からは，いくつかの傾向が認められた。すなわち，1）基底層・顆粒層のMLN64はTCS-E+の患者において弱い，2）基底層におけるHSD11B2の染色濃度は，HSD11B1よりも，TCS-E+群において強く，TCS+とTCS-E-群においてはそれが逆転する，3）TCS-E+群ではGRBは弱い，4）TCS-E+群ではMCRは有棘層で強く染色される，である[8]。

健常人のコルチゾール染色で確認された，ステロイド外用によってケラチノサイトのコルチゾール産生が加速するという事実は，受け入れがたい話ではない。真皮の繊維芽細胞においても同様のステロイド合成の正のフィードバック機構が報告されている[9]。副腎が外界のストレスによってコルチゾールを産生するとき，皮膚は最前線のバリアとしてより多くのコルチゾールを必要とするのだろう。

コルチゾール合成経路の構成要素の中ではMLN64が最も劇的に制御を担っているようだ。他の蛋白質や酵素は健常人でのステロイド外用実験で染色濃度の変化を認めなかったので，患者の染色においては省くこととした。健常人においてはHSD11B2は顆粒層で染色が強かったという報告がある[7]。一方，皮膚腫瘍においては，基底層においてHSD11B2の染色が強かったという報告もある[10]。アトピー性皮膚炎の場合，特にステロイド長期連用後中止しリバウンドを生じている場合には，HSD11B2は主に基底層で増強するようだ。健常人においてHSD11B2がステロイド外用によって増強することを考えると，HSD11B2の増加は過剰なステロイドを不活性化するように働くのだろう。もしもこのメカニズムがステロイド長期外用によって増強され，外用中止後も残るとすれば，表皮はコルチゾール不足に陥り，肥厚と不全角化が引き起こされるだろう。

2．疫学的な調査から

古江らは，伝統的なステロイド外用治療を6ヵ月間行った場合の，アトピー性皮膚炎の改善率の調査を行っている[11]。筆者らは，このプロトコルに出来る限り合わせた形で，ステロイド外用をまったく行わずに6か月間経過観察し，古江らの調査の結果と比較した[12]。

古江らの結果では，「コントロール不良」は，乳幼児の7％（206人中15人），小児の10％（531人中51人），思春期および成人の19％（503人中98人）であった。我々の結果では「コントロール不良」は，乳幼児の12％（118人中14人），小児の9％（80人中7人），思春期および成人の30％（102人中31人）であった（**表**）。

二つの研究の「超重症」「重症」「中等症」「軽症」の割合を比較してみると，我々の調査においては，思春期成人における「超重症」の比率が高かった。我々の調査における「超重症」の割合は63.7％（102人中65人）で，古江らのは6％（505人中31人）であった。

思春期成人における「重症」の割合は，我々の患者では23.5％（104人中24人），古江らの患者では29％（505人中147人）であった。我々の思春期成人患者において「コントロール不良」が多かったのは，我々の患者には「超重症」が多かったからと考えられた。

そこで，二つの調査における重症度の差を考えて，我々は重症度の各群それぞれにおいて6か月後の結果を比較した。すると「超重症」患者群においては，TCSを使用した患者群よりも使用しなかった患者群のほうが改善率が高かった。

このことは，思春期成人患者において，ステロイド外用治療に抵抗性の超重症が一定率存在し，そのような患者においては，ステロイドを用いずに経過観察したほうがよい，という可能性を示唆する。上記の「患者A」のように，先行する長期のステロイド外用治療によってHSD11B2が亢進して，ステロイドが効きにくくなっていて，皮膚本来のステロイド産生の恒常性が回復するまで，休薬したほうが良い，という患者が存在することを意味する。

PROOF

表　ステロイド不使用患者と使用患者の6か月前後の重症度の変化。背景が灰色の部分が古江らの定義する「コントロール不良」群。

我々の調査結果（ステロイド不使用患者）

乳幼児		前			
		最重症	重症	中等症	軽症
6ヶ月後	最重症		2		
	重症	5	5	2	
	中等症	7	21	18	
	軽症	3	8	16	3
	完全寛解	6	8	13	1
合計		21	44	49	4

小児		前			
		最重症	重症	中等症	軽症
6ヶ月後	最重症	1			
	重症	2	2	2	
	中等症	7	8	30	
	軽症	3	6	12	3
	完全寛解			2	2
合計		13	16	46	5

思春期および成人		前			
		最重症	重症	中等症	軽症
6ヶ月後	最重症	5	1		
	重症	15	8	2	
	中等症	26	11	4	
	軽症	16	3	6	
	完全寛解	3	1	1	
合計		65	24	13	

古江らの調査結果（ステロイド使用患者）

乳幼児		前			
		最重症	重症	中等症	軽症
6ヶ月後	最重症				
	重症		8		1
	中等症	2	9	41	6
	軽症		6	57	76
	不明			1	
合計		2	23	99	83

小児		前			
		最重症	重症	中等症	軽症
6ヶ月後	最重症	3	2		
	重症	5	27	3	
	中等症	5	44	155	11
	軽症	1	17	141	117
	不明		1	2	6
合計		14	91	301	134

思春期および成人		前			
		最重症	重症	中等症	軽症
6ヶ月後	最重症	15	2		
	重症	6	65	6	
	中等症	7	56	161	4
	軽症	2	21	92	64
	不明	1	1		
合計		31	147	259	68

おわりに

近年生物学的製剤など，免疫系にピンポイントで作用する抗体製剤が開発されて，一定の評価を得つつある[13,14]。しかし，皮膚がステロイド産生臓器であり，その恒常性の障害を修復するという見地からの創薬の研究はまだなされていない。アトピー性皮膚炎それ自体が，本質的にステロイド恒常性の未熟さが関係した疾患であるのか，長期にステロイド外用剤を用いた結果であるのか，あるいは双方であるのかは，まだ解明されていないが，自然治癒傾向のある病態であるという事実は，これを早める鍵も存在するということを意味する。

UVB療法は，表皮のコルチゾール濃度を高めることが報告されている[15]し，環境の乾燥もまたそうである[16]。リバウンド期の臨床においては，UVBや保湿剤の制限は，いずれも経験的に有用な療法である。タール剤外用は，タールのいくつかの成分がCPY11A1によって代謝されるため，コルチゾール合成を促進させる可能性がある。グリチルリチンはHSD11B2拮抗剤であり[17]，この薬剤を活用する医師もいる。

皮膚が自らステロイドを産生するということに注目することは，ステロイド反応性の炎症性皮膚疾患におけるステロイド外用療法の位置付けを見直すと同時に，新しい疾患治療薬の開発の可能性を広げるものであろう。

文献

1）Ghosh A, Sengupta S, Coondoo A, Jana AK. Topical corticosteroid addiction and phobia. Indian J Dermatol 2014;59:465-8.
2）Zheng PS, Lavker RM, Lehmann P, Kligman AM. Morphologic investigations on the rebound phenomenon after corticosteroid-induced atrophy in human skin. J Invest Dermatol 1984;82:345-52.
3）Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, *et al*. Steroidogenesis in the skin: implications for local

PROOF

PROOF

immune functions. J Steroid Biochem Mol Biol 2013;137:107-23.

4） Maubec E, Laouénan C, Deschamps L, Nguyen VT, Scheer-Senyarich I, Wackenheim-Jacobs AC *et al*. Topical Mineralocorticoid Receptor Blockade Limits Glucocorticoid-Induced Epidermal Atrophy in Human Skin. J Invest Dermatol 2015 ;135:1781-9.

5） Boix J, Sevilla LM, Sáez Z, Carceller E, Pérez P. Epidermal Mineralocorticoid Receptor Plays Beneficial and Adverse Effects in Skin and Mediates Glucocorticoid Responses. J Invest Dermatol 2016;136:2417-26.

6） Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. Steroids 2015;103:72-88.

7） Cirillo N1, Prime SS. Keratinocytes synthesize and activate cortisol. J Cell Biochem 2011;112:1499-505.

8. Fukaya M.;Cortisol homeostasis in the epidermis is influenced by topical corticosteroids in patients with atopic dermatitis. Indian J Dermatol. 2017;62:440-.

9 Tiganescu A, Walker EA, Hardy RS, Mayes AE, Stewart PM. Localization, age- and site-dependent expression, and regulation of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skin. J Invest Dermatol 2011;131:30-6.

10） Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. Exp Dermatol 2013;22:98-101.

11） Furue M, Terao H, Rikihisa W, at al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2003;148:128-33.

12） Fukaya M, Sato K, Yamada T, *et al*.A prospective study of atopic dermatitis managed without topical corticosteroids for a 6-month period. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016; 9: 151–8.

13） Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, *et al*. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2017 2;376（9）:826-835.

14） raft M, Worm M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13（4）:301-310

15） Tiganescu A, Hupe M, Jiang YJ, Celli A, Uchida Y, Mauro TM. UVB induces epidermal 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity *in vivo*. Exp Dermatol. 2015;24:370-6.

16） Takei K, Denda S, Kumamoto J, Denda M. Low environmental humidity induces synthesis and release of cortisol in an epidermal organotypic culture system. Exp Dermatol 2013;22:662-4.

17） Greaves MW. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycerrhetinic acid. Lancet. 1990;336（8719）:876.

☆ ☆ ☆

PROOF