

200936075A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性局所多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による

病態解析及び治療指針の確立

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成 22年(2010 年) 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性局所多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による
病態解析及び治療指針の確立

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成22年（2010）年 3月

【目次】

I. 平成21年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
特発性局所多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による病態解析及び治療指針の確立 横関博雄（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野）	3
III. 分担研究報告	
1. 原発性局所多汗症ガイドライン作成 玉田康彦（愛知医科大学医学部皮膚科）	9
2. 特発性多汗症患者における労働生産性、学習生産性の障害に関する準備研究 片山一朗（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学） 室田浩之（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学）	13
3. 皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析 佐々木 成（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野） 井上梨紗子（東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野）	17
4. 原発性局所多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による病態解析及び治療指針の確立 水澤洋英（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野） 田中智子（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野）	23
5. 多汗症に関する疫学調査 河原和夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科政策科学） （資料）「多汗症調査アンケート」用紙	29
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
V. ガイドライン委員会議事録・班会議プログラム	51

I. 平成21年度構成員名簿

原発性局所多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による病態解析及び治療指針の確立研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	横関 博雄	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野	教授
研究分担者	玉田 康彦	愛知医科大学医学部皮膚科	教授
	片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授
	佐々木 成	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野	教授
	水澤 洋英	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野	教授
	河原 和夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科政策科学	教授
	田中 智子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野	助教
研究協力者	田村 直俊	埼玉医科大学短期大学看護学科	教授
	吉岡 洋	名古屋第二赤十字病院呼吸器外科	部長
	四宮 滋子	しのみやクリニック	医師
	内田 信一	東京医科歯科大学大学院腎臓内科学分野	准教授
	金田 眞理	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	講師
	菅野 範英	東京医科歯科大学 血管外科	助教
	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学	助教
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野	助教
	井上梨紗子	東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野	大学院生

II. 総括研究報告

厚生労働省科学研究補助金(難治性疾患克服事業)
総括研究報告書

原発性局所多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による病態解析及び治療指針の確立

研究代表者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 教授

研究要旨

特発性局所多汗症の疫学調査、治療指針の確立を目的として多汗症診療ガイドライン委員会を開催し審議した結果、近年、特発性多汗症から原発性多汗症と新しい病名が欧米でも主に採用されているため原発性局所多汗症と訂正した。また、疫学調査では5750人の最終データで、原発性手掌多汗症の有病率は5.3%と欧米より高頻度であった。耐えがたい苦痛を感じている重症原発性掌蹠多汗症は日本国民の0.64% (80.12万人) 近くを占めるがさらに、保存的治療法に抵抗する難治性重症原発性掌蹠多汗症(重症原発性多汗症の5.6%)は4.5万人存在する希少性疾患であることも明らかになった。今後、平成22年度より遺伝的な背景もあり保存的治療法に抵抗性で最も社会問題にもなっている難治性重症原発性掌蹠多汗症を対象として病態解析を進めることとなった。当初の目的である診断基準、重症度、治療指針に関しては4回の多汗症診療ガイドライン策定委員会の会議ではほぼ100%策定できた。各部位別診療アルゴリズムも策定できた。労働生産性の解析では48%の労働生産性が低下するという大切な結果が得られたが、病態解析はまだ、研究班ができて半年であることもあり今後のさらなる研究班継続による病態研究が必要である。SPECTによる脳血流量の解析(達成度80%)は掌蹠多汗症の重症例と正常人コントロールにおいて安静時と暗算負荷による発汗誘発時での脳血流の変化をSPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)を用い測定。結果、多汗症の患者群において、発汗誘発時には前頭葉の左下前頭回での脳血流の有意な上昇を認め前頭葉領域における過剰反応が原発性多汗症の病態に関与することが示唆された。この後、脳波検査にて詳細に検討する。水の通過するチャンネルであるアクアポリン3, 5に関して免疫組織学的解析を始めた。また、難治性重症原発性掌蹠多汗症に唯一効果があると考えられ保険適応になっている内視鏡的胸部交感神経節遮断術にほぼ100%近くと頻発する代償性発汗に関しては、全身の重症な多汗症状態が引き起こされる二次的な多汗症であるがうつ病、自殺者なども発症し多くの訴訟問題もおきており、非常に深刻な状態でありさらに根本的な治療法もない状態である。平成22年度よりは、代償性発汗も難治性重症多汗症の一疾患として早急に病態解析、治療指針を確立する必要がある。

研究分担者：所属施設 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野皮膚科
氏名 田中智子
所属施設 愛知医科大学医学部皮膚科
氏名 玉田康彦
所属施設 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学
氏名 片山一朗
所属施設 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野
氏名 水澤英洋
所属施設 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野
氏名 佐々木成
所属施設 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科政策科学
氏名 河原和夫
共同研究者 所属施設 埼玉医科大学短期大学看護学科
氏名 田村直俊
所属施設 東京医科歯科大学血管外科
氏名 菅野範英
所属施設 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学
氏名 金田真理子、室田浩之

A. 研究目的

原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。局所多汗症は多汗の症状により、患者は様々な精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、QOLを著しく低下させる疾患であるといえる。多汗症が原因でうつ病などの精神的、かつ社会的な苦痛をうける患者は多数存在していると考えられている。診断は多汗であるという自覚症状でされるがその診断基準、診療ガイドラインがなく診断、治療に苦慮する疾患の一つである。本研究ではまず海外の診療基準、重症度基準、診療ガイドラインなどを参考にして日本人に適した診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指した。その診断基準で全国的な疫学調査を施行し局所多汗症の発症頻度を明らかにするとともに、局所多汗症

の病態も依然明らかになっていない。掌蹠や一部腋窩はコリン作動性交感神経が関与するが、その責任部位としては前頭葉、海馬、扁桃核ともいわれるがまだ解明されていない。責任病巣について脳血流シンチ(SPECT)を用いて解析する。局所多汗症の病態を解明する方法としてエクリン汗腺における水チャネルのアクアポリンの動態を分子生物学的に解析した。

B. 研究方法

(1) 疫学調査 (横関博雄、河原和夫)

全国の企業、学校、施設の健康診断時などに5,750人を対象としてアンケート用紙を記入してもらい多汗症の発症頻度を解析する。多汗症の定義としては「日常生活で支障を伴う発汗過剰状態」とし年齢、性別、発症年齢、手、足、脇、顔など多汗症を認める部位、治療歴などを調査した

(2) 多汗症診療ガイドライン作成 (玉田康彦、横関博雄)

皮膚科、神経内科、精神科、血管外科、呼吸器外科の多汗症の治療に精通した専門医を主体として多汗症診療ガイドライン作成委員会を発足させ多汗症診療ガイドラインを作成。診断基準、重症度基準、診療指針などEBMを重視して作成する。特に治療指針はEBMを参考にしてアルゴリズムを作成する。米国の多数の専門医によるワーキンググループが作成した定義、診断基準、重症度、診療ガイドライン(Hornberger J et al.: J Am Acad Dermatol 2004;51:274)を参考とした。

(3) 労働生産性の解析(片山一朗、室田、金田)

大阪大学、東京医科歯科大学、愛知医科大学に受診した多汗症患者にWPAIを用いて多汗症患者の労働生産性に関して解析する。

(4) 脳血流シンチ(SPECT)を用いて局所多汗症の原因病巣の脳における局在を突き止める (田中智子、水澤英洋)

皮膚科発汗異常外来に受診した患者のうち、アナログ式携帯型発汗計による発汗量で重度の多汗症と診断された多汗症患者においてインフォームドコンセントを得た上で脳血流シンチ(SPECT)、MRIを施行し、脳血流量の評価を行う。

(5) ヒトエクリン汗腺のアクアポリン5の解析(佐々木、井上) 汗腺にはAQP5およびAQP3が発現し、発汗における重要な役割を担っている可能性が推察されるが、未だその役割に関して一定の見解はない。今回、AQP5に着目し、発汗時の細胞内シグナル伝達系がどのように細胞内動態や機能制御に関わるかを検討。さらにヒトの皮膚疾患におけるAQP3、AQP5の発現状態を免疫

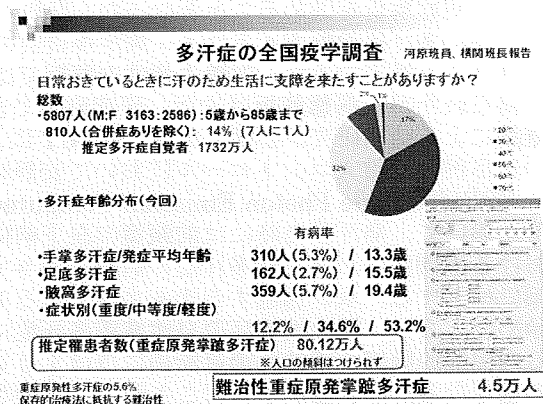
組織学的に解析。

C. 研究結果

(1) 疫学調査

今年度の本邦における初の全国的な疫学調査(最終報告:5750人)では多汗が生活に支障を来たす人は14%と驚くべきことに日本人の7人に1人は汗による生活に支障を来たすこと訴えている。また、生活上最も苦痛を伴う手と足の多汗症のうち原因不明で常時、耐えがたい苦痛を感じている重症原発性掌蹠多汗症は日本国民の0.64%(80.12万人)近くを占めることが明らかになった。さらに、保存的治療法に抵抗する難治性重症原発性掌蹠多汗症(重症原発性多汗症の5.6%)は4.5万人存在する希少性疾患であることも明らかにされた(図1)。

図1



(2) 診断基準

重症度、ガイドライン策定

診断基準として局所的に過剰な発汗が明らかな原因がないまま6ヶ月以上認められ、以下の6症状うち2項目以上あてはまる場合を多汗症と診断する。

- 1) 最初に症状がでるのが25歳以下であること
- 2) 対称性に発汗がみられること
- 3) 睡眠中は発汗が止まっていること
- 4) 1週間に1回以上多汗のエピソードがあること
- 5) 家族歴がみられること
- 6) それらによって日常生活に支障をきたすこと。

自覚症状により重症度策定

- 1) まったく気付かない、邪魔にならない。
 - 2) 我慢できる、たまに邪魔になる。
 - 3) どうにか耐えられる、しばしば邪魔になる。
 - 4) 耐えがたい、いつも邪魔になる。
- の重症度分類し、3)4)を重症の指標にする。

多汗症診療ガイドラインは、手掌多汗症、足底多汗症、腋窩多汗症、に分けて治療指針のアルゴリズムを作成した(図2)。各治療法をEBMにて検証。

図2 手掌多汗症診療アルゴリズム(案)

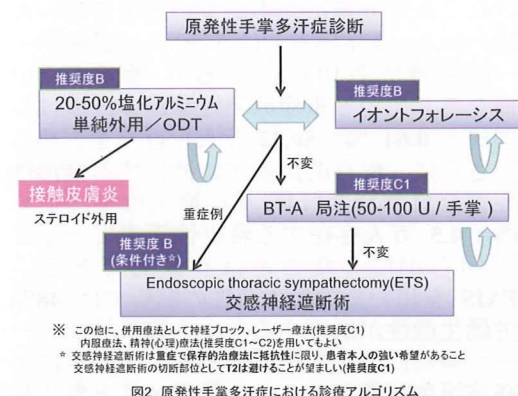


図2 原発性手掌多汗症における診療アルゴリズム

①. 外用療法は多汗症に有効か？

推奨文：原発性局所多汗症において、塩化アルミ外用療法はまず行ってよい治療である。重症度に応じて、単純外用から、密封療法(ODT療法)まで指導するとよい。腋窩多汗症や掌蹠多汗症の軽症例に関しては単純外用。掌蹠多汗症中等～重症例にはODT療法が望ましい。

推奨度：腋窩、手掌多汗症 B, 足底多汗症 C1

②. 水道水イオントフォレーシス療法は多汗症に有効か？

推奨文：水道水イオントフォレーシス療法は掌蹠多汗症に対しては行うことが勧められる。腋窩多汗症に関しては行うことを考慮しても良い。

推奨度：掌蹠多汗症 B, 腋窩多汗症 C1

③. A型ボツリヌス菌毒素製剤の局注療法は1、掌蹠多汗症、2、腋窩多汗症に有効か？

1) 掌蹠多汗症

推奨度：C1 本邦では現在保険診療として認められていない。

2) 腋窩多汗症

推奨度 B-C1：腋窩多汗症の患者にA型ボツリヌス毒素(BT-A)の局所投与はQOLの改善に有効である。ただし、本邦では現在保険診療として認められていない。

④. 内服療法は多汗症に有効か？

推奨文：抗コリン薬とtofisopamは推奨度C1、エビデンスレベルIII~VI。ただし、副作用が比較的小さいので、外用療法、イオントフォレーシス、ボトックスが無効の症例、これらの治療が行えない症例には試みてよい。

推奨度：C1~C2

⑤. 精神(心理)療法は多汗症に有効か？

推奨文：多汗症に対する精神(心理)療法

はエビデンスが低い、このうちバイオフィードバック療法は他の侵襲的な治療の前に試してもよい選択肢の一つとなる。

推奨度：バイオフィードバック療法 C1

⑥. 交感神経遮断術は多汗症に有効か？

推奨文：手掌多汗症に対する交感神経遮断術の有効率はほぼ100%であるが、中等度以上の代償性発汗の合併は患者の満足度を低下させる。

推奨度：B(難治性重症手掌多汗症にかぎる。T2切除は避けることが望ましい)、C1(腋窩多汗症)。

⑦. 神経ブロックは多汗症に有効か？

推奨文：多汗症に対する神経ブロック療法は報告がなくエビデンスも低い、このうち、スーパーライザーによる星状神経節照射は副作用を認めない点で、交感神経節ブロック法は従来の交感神経切除術より低侵襲であるため、切除術を施行の前段階の選択肢となり得る。

推奨度：C1

⑧. 代償性発汗は必ず起こるのか？治療法は？

推奨文：胸部交感神経遮断術後の合併症として、代償性発汗を無くすことは現時点ではできず、有効な治療法もない。このため術前のインフォームドコンセントは必ず行わなくてはならない。しかし遮断部位を工夫することで不快な代償性発汗を減らすことは可能である。少なくともT2領域の遮断は避けるべきである。

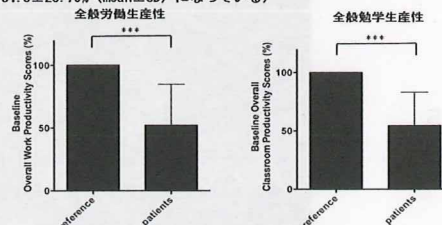
推奨度：C1

(3) 労働生産性

日常生活に及ぼす影響の調査をWPAIS-ASを一部訂正したWPAISを用いて解析した。その結果、多汗症はアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、乾癬などの労働生産性の低下が30-40%程度であるのに比較して48%と著明に低下していることが分かった(図3)。

図3

労働者版健康人のパフォーマンスを100%とした時の多汗症患者のパフォーマンス(患者のパフォーマンスは全般労働で52.1±32.85%、全般勉強で54.3±28.76%(mean±SD)になっている)

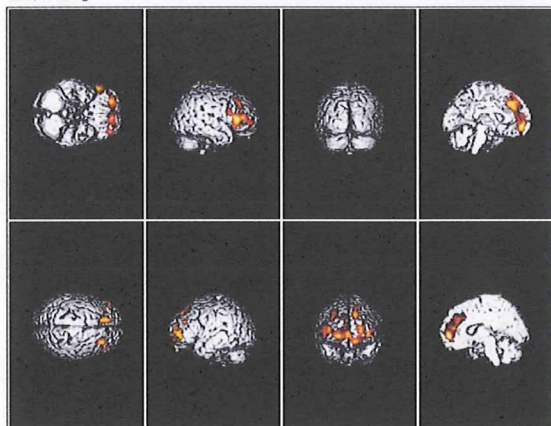


カイ二乗検定(Chi-square test)***p<0.0001

(4) SPECTによる脳血流量の解析

掌蹠多汗症の重症例9例(男4人女5人、平均年齢20.7歳)と正常人コントロール6人(女6

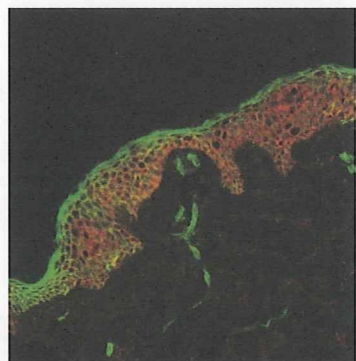
人、平均年齢30.6歳)において安静時と暗算負荷による発汗誘発時での脳血流の変化をSPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)を用い測定、eZISを用いた解析を行った。結果、正常コントロール群と比較して多汗症の患者群において、発汗誘発時には前頭葉の一部での脳血流の有意な上昇を認めた。以上から前頭葉領域における過剰反応が原発性多汗症の病態に関与することが示唆された。



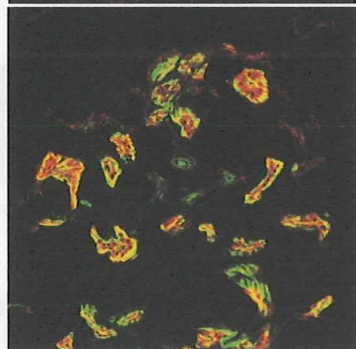
(5) アクアポリン5の解析

ヒト正常皮膚組織をAQP5 およびAQP3 (図)抗体で染色し、AQP5 およびAQP3 が発現していること、また抗体が使用可能なものであることが確認できた。作成したAQP5 の安定発現株を western blot 法および細胞の免疫染色で確認した。

AP 3
の発現



AP 5
発現



D. 考察

当初の目的である診断基準、重症度、治療指針に関しては多汗症診療ガイドラインの4回の会議ではほぼ100%近く策定できたのは班員とは異なる多汗症専門家による委員会を立ち上げたことが非常に効率がよい結果を導いたと思われる。疫学調査では5750人の最終データ(現在達成率100%)であるが、耐えがたい苦痛を感じている重症原発性掌蹠多汗症は日本国民の0.64%(80.12万人)近くを占めることさらに、保存的治療法に抵抗する難治性重症原発性掌蹠多汗症(重症原発性多汗症の5.6%)4.5万人存在する希少性疾患であることも明らかにしたことは有意義である。

WPAISを用いた労働生産性の解析では48%の労働生産性が低下するという驚異的なデータも非常に大切な結果である。多汗症による経済損失試算が1970億円・月と驚く数値である。そのほか、SPECT解析、アクアポリン5解析も現在行っているが病態解析はまだ、研究班ができて半年であることもあり達成度は不十分と考えられた。今後のさらなる研究班継続による病態研究が必要である。

さらに、研究成果の学術的・国際的・社会的意義に関しては、本邦初の汗のアンケート調査では、日本人の多汗症発症頻度が世界の多汗症の頻度と比べ非常に高いことが明らかにされた点がインパクトである。欧米では局所多汗症は2-3%の発症頻度と考えられていたが本邦では原発性掌蹠多汗症は5.3%の発症頻度であった。この結果は、白色人種より黄色人種の発症頻度が高いという学説を証明した意味において重要である。難治性重症原発性局所多汗症の病因は不明であったが、多汗症発症時に前頭葉の血流量の増加が見られた発見は前頭葉に病因がある「てんかん」様の病態が示唆される結果で非常に重要な所見である。また、労働生産性に関して多汗症患者では驚異的な労働生産性の低下が認められた点は社会的な労働生産性において多汗症の根本的な治療が早急に必要であることを明らかにした。

今後の展望に関しては、今年度多汗症診療ガイドラインが策定され今後、各治療法特に、ボトックス療法、内視鏡的交感神経遮断術の本邦における実態調査とランダム化、double-blind臨床研究により効果、安全性をさらに検証する必要がある。また、内視鏡的交感神経遮断術の副作用である代償性発汗の発症頻度を全国的なアンケート調査により検証する必要がある。病態解析にはSPECT、脳波測定により前頭葉の機能亢進機序の解析、アクアポリン5の発現レベルの解析、原因遺伝子解析が今後の大きな目標である。

研究内容の効率性と今後の発展

この研究班ではガイドライン作成委員、疫学調査班、病態解析班と役割を分担して研究が進められ半年の短期間にもかかわらず当初の目的の80%以上が達成できたのは分担体制で効率よく研究が行われたためと考えられた。このような難治性疾患である多汗症の病態、原因遺伝子、発症機序を明らかにして原因遺伝子、病巣を標的とした新規治療法を開発することは今後の日本人の生活レベル(QOL)の向上、日本社会の経済力向上のためにも必要な研究と考えられた。

倫理面への配慮

本研究は原発性局所多汗症の患者から得られた SPECT の画像および皮膚組織を解析の対象としているためインフォームドコンセントを取るなどの配慮がなされている。このため東京医科歯科大学倫理委員会に研究計画を提出してすでに承諾されている。また、多汗症のアンケート調査、労働生産性のアンケート調査も倫理委員会の承諾の上施行した。

G. 研究発表

(1) 論文発表(英文)

1. Igawa K, Satoh T, Yokozeki H. A therapeutic effect of STAT6 decoy oligodeoxynucleotide ointment in atopic dermatitis: a pilot study in adults. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1124-6. 2009.
2. Niwa H, Satoh T, Matsushima Y, Hosoya K, Saeki K, Niki T, Hirashima M, Yokozeki H. Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: a potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation. *Clin Immunol*. 2009 Aug;132(2):184-94.
3. Okiyama N, Sugihara T, Iwakura Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require interleukin-17A. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2505-12.
4. Tanaka T, Satoh T, Yokozeki H. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection. *J Dermatol*. 2009 Aug;36(8):462-5.
5. Ugajin T, Kojima T, Mukai K, Obata K, Kawano Y, Minegishi Y, Eishi Y, Yokozeki H, Karasuyama H. Basophils preferentially express mouse mast cell protease 11 among the mast cell tryptase family in contrast to mast cells. *J Leukoc Biol*. 2009.86 2-5.
6. Yui N, Okutsu R, Sohara E, Rai T, Ohta A, Noda Y, Sasaki S, and Uchida S: FAPP2 is required for aquaporin-2 apical sorting at trans-Golgi network in polarized MDCK Am J Physiol Cell Physiol. 2009.297:C1389-1396.
7. Ohta E, Itoh T, Nemoto T, Kumagai J, Ko SB, Ishibashi K, Ohno M, Uchida K, Ohta A, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Rai T. Pancreas-specific aquaporin 12 null mice showed increased susceptibility to caerulein-induced acute pancreatitis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009 297(6):C1368-78.
8. Yamashita N, Tamada Y, Kawada M, Mizutani K, Watanabe D, Matsumoto Y. Analysis of family history of palmoplantar hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol*. 2009 Dec;36(12):628-31.
9. Kawada M, Tamada Y, Simizu H, Yanagishita T, Yamashita N, Ishida N, Watanabe D, Yoshida M, Ibi T, Sahashi K, Hashizume Y, Matsumoto Y. Reduction in QSART and vasoactive intestinal polypeptide expression in the skin of Parkinson's disease patients and its relation to dyshidrosis. *J Cutan Pathol*. 2009.May;36(5):517-21.
10. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of non sedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy*. 2009 Nov 4 (Epub ahead of print)
11. Nishida Y, Ito S, Ohtsuki S, Yamamoto N, Takahashi T, Iwata N, Jishage K, Yamada H, Sasaguri H, Yokota S, Piao W, Tomimitsu H, Saido TC, Yanagisawa K, Terasaki T, Mizusawa H, Yokota T. Depletion of vitamin E increases amyloid beta accumulation by decreasing its clearances from brain and blood in a mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 2009 Nov 27;284(48):33400-8. Epub 2009 Aug 13.

論文発表 (邦文)

1. 田中智子、横関博雄：掌蹠多汗症最新の治療；皮膚科的アプローチ：発汗学 16 巻 2 号、25-29,2009
2. 横関博雄・田中智子：特集/新しい皮膚科

検査法 実践マニュアル発汗機能検査：
MB Derma 151:197-201,2009

(2)学会発表(海外発表)

1. Tanaka T, Satoh T, Yokozeki H:
^{99m}Tc-ethyl cysteinyl dimer (ECD)
single photon emission computed
tomography (SPECT) with
acetazolamide administration revealed
hyperfusion to the frontal lobe of
patients with primary hyperhidrosis,
SID meeting, Canada, 2009

学会発表(国内発表)

1. 田中智子、佐藤貴浩、横関博雄：SPECT
を用いた掌蹠多汗症の患者における脳血
流分布の解析. 第 17 回日本発汗学会総
会 2009.09 福岡
2. 山下範子、大嶋雄一郎、伊東慶子、河田
守弘、西村朱理、玉田康彦、渡辺大輔、
松本義也. 掌蹠多汗症患者的発汗量推移
からみた治療効果. 第 17 回日本発汗
学会総会 2009.09 福岡
3. 伊東慶子、玉田康彦、水谷公彦、山下範
子、大嶋雄一郎、河田守弘、西村朱理、
渡辺大輔、松本義也. 重症手掌多汗症に
対するボツリヌス毒素 A90 単位による治
療効果. 第 17 回日本発汗学会総会
2009.09 福岡
4. 大嶋雄一郎、柳下武士、伊東慶子、河田
守弘、西村朱理、山下範子、渡辺大輔、
玉田康彦、松本義也. 掌蹠多汗症におけ
る塩化アルミニウム外用療法的作用メカ
ニズムの検討. 第 17 回日本発汗学会総
会 2009.09 福岡
5. 伊東慶子、玉田康彦、水谷公彦、山下範
子、大嶋雄一郎、河田守弘、西村朱理、
渡辺大輔、松本義也. 重症の手掌多汗症
に対するボツリヌス毒素 A90 単位による
治療結果. 第 60 回日本皮膚科学会中部支
部学術大会 2009.10 京都

H. 知的所有権の出願・登録状況

- (1)特許習得 なし
- (2)実用新案登録 なし

III. 分担研究報告

原発性局所多汗症ガイドライン作成

分担研究者	玉田康彦	愛知医科大学	皮膚科	教授	
協力者	片山一朗	大阪大学医学部	皮膚科	教授	
	金田真理	大阪大学医学部	皮膚科	講師	
	田村直俊	埼玉医科大学短期大学	看護学科	教授	
	吉岡 洋	名古屋第二赤十字病院	呼吸器外科	部長	
	四宮滋子	しのみやクリニック	医師		
	菅野範英	東京医科歯科大学	血管外科	助教	
	田中智子	東京医科歯科大学	皮膚科	助教	
主任研究者	横関博雄	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	皮膚科	教授	

研究要旨

原発性局所多汗症の本邦における診療ガイドラインをまとめた。皮膚科、神経内科、血管外科、胸部外科、精神科などの診療科に所属する多汗症の専門家による原発性局所多汗症診療ガイドライン委員会を4回開催し、多汗症の診断基準、分類および原発性局所多汗症診療ガイドラインを策定した。また、多汗症の各種治療法の有用性をクリニカルクエスチョン形式でEBMに基づいて検証後、手掌、腋窩、足底の局所多汗症ごとに診療アルゴリズムを作成した。

A. 研究目的

原発性局所多汗症は、本邦では難治性疾患として認識されておらず、未治療もしくは美容クリニック、エステティックサロンなどで不適切な処置がなされている。しかし、欧米ではすでに原発性局所多汗症に対する適切な診断基準、診療ガイドラインが作成され重症度に応じた段階的な治療がなされている。今回、原発性局所多汗症の診断基準、診療ガイドラインができることにより、本邦における発症頻度が明らかにされ、重症度に応じた治療指針に沿って治療が行われるようになれば、現在のようにボツリヌス毒素局所注射療法、交感神経遮断術などが安易に施行され過剰医療に伴う多くの弊害がもたらされている現状の改善が期待できる。さらには、適切な治療により多汗症に悩む活動期の青年層の精神的苦痛を改善し青年期多

汗症患者の勤勉、勤労意欲を高めることが可能であることからガイドライン作成委員会を設置し、その治療方針の指針を作成した。

B. 研究方法

原発性局所多汗症の本邦における診療ガイドラインをまとめた。皮膚科、神経内科、血管外科、胸部外科、精神科などの多汗症の専門家による原発性局所多汗症診療ガイドライン委員会を4回開催し、多汗症の診断基準、分類および原発性局所多汗症診療ガイドラインを策定した。

C. 結果

・診断基準

局所多汗症の診断基準として局所的に過剰な発汗が明らかな原因がないまま6ヶ月以上認められ、

以下の6症状うち2項目以上あてはまる場合を多汗症と診断。

- 1) 最初に症状がでるのが25歳以下であること
- 2) 対称性に発汗がみられること
- 3) 睡眠中は発汗が止まっていること
- 4) 1週間に1回以上多汗のエピソードがあること
- 5) 家族歴がみられること
- 6) それらによって日常生活に支障をきたすこと。

これらの2項目以上を満たす症例や幼小児例では家族からの指摘などを参考にして、それぞれ発汗検査を行って診断を確定する。

・重症度判定

原発性局所多汗症の重症度は自覚症状により、以下の4つに分類した Hyperhidrosis disease severity scale (HDSS) を採用。

自覚症状により

- ① 発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない。
- ② 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある。
- ③ 発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある。
- ④ 発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある。

の重症度に分類し、③、④を重症の指標にしている。

・治療法と予後

アルゴリズム概説 (図1~4)

原発性多汗症の診療アルゴリズムを4つの図にまとめた。診断については、図1の診療アルゴリズムに示すような続発性の多汗症を除外する必要があるものの、診断基準にてらしあわせれば、問診と臨床症状から原発性多汗症の診断は比較的容易であろう。つまり局所的に過剰な発汗が明らかな原因がないまま6ヶ月以上認められ、以下の6症状うち2項目以上あてはまる場合を多汗症と診断している。

これらの2項目以上を満たす症例や幼小児例では

家族からの指摘などを参考にして、それぞれ発汗検査を行って診断および重症度を確定する。

治療について、塩化アルミニウムの単純/ODT(occlusive dressing technique)外用はまず全ての部位に対して第1選択にすることが推奨される(推奨度:手掌、腋窩B、足底C1)。その効果は腋窩については単純外用で有効であるが、手掌については重症度に応じて、中等症~重症例についてはODT療法を行うなど外用方法を変える必要がでてくる(図3)。外用という手軽さと、副作用としては刺激性皮膚炎があるものの、治療の休止やステロイド外用といったことで対応可能である。足底については過去の報告がわずかなため推奨度C1であるが、やはり第1選択の治療法であるとする(図4)。現在のところ、塩化アルミニウム溶液は病院での院内製剤として処方されており、外用薬の普及が望まれる。

イオントフォレーシスは、手掌、足底には非常に有効な治療法であり、塩化アルミニウム外用療法と並んで推奨度B~C1で塩化アルミニウム外用療法と同じく第一治療法とした(図3、4)。簡便かつ保険適応となっている治療でもあり、機器の普及が今後望まれる。

第2選択の療法は腋窩、手掌、足底多汗症全てにA型ボツリヌス毒素(BT-A)の局注療法である。ボツリヌス毒素局注療法は、腋窩に対して欧米では非常に推奨度の高い治療であるが、本邦においては現時点で保険適応外であり、今回のガイドラインにおいては推奨度B~C1とした(図2)。ただ、手掌、足底に対しては、欧米でも保険適応にはなっていない。その理由として、施術の際の疼痛コントロール法、重症度に応じた投与単位数に決まった見解がまだ十分統一されていないことが挙げられる。この背景を踏まえ、アルゴリズムには推奨度C1とした(図3、4)。

第3選択療法は手掌多汗症のみ内視鏡的胸部神経遮断術(ETS)とした(図3)。ETSについては、手掌多汗症において可逆的な治療を試したが治療

に難渋し、かつ十分な説明のもと患者本人の強い希望がある際という条件付きで推奨度 B とした。ETS が有効であるとする EBM に優れた文献が少なく、代償性発汗をはじめとした合併症の存在も無視できない背景を加味し、遮断部位の T2 を避けることを条件として欄外に記載した。また、腋窩に対する ETS は有効であるものの、外用療法や BT-A の可逆的治療でもコントロールが比較的望めることから、あえて強くは勧めないという点を加味して欄外への記載にとどめた。

神経ブロック、レーザー療法については、いずれもエビデンスレベルが低く、主体的な治療法にはならないが、患者にとって侵襲が低いことから推奨度 C、内服療法、精神（心理）療法については推奨度 C1～C2 とした。

図1 診断アルゴリズム

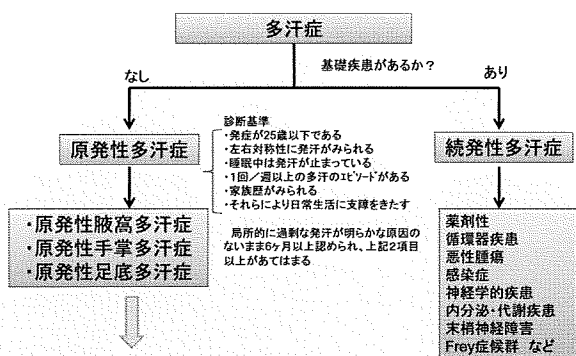
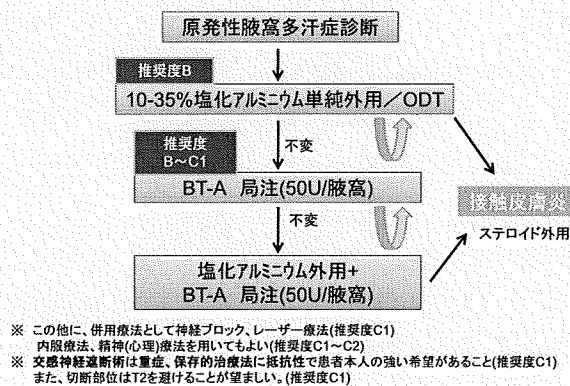


図1

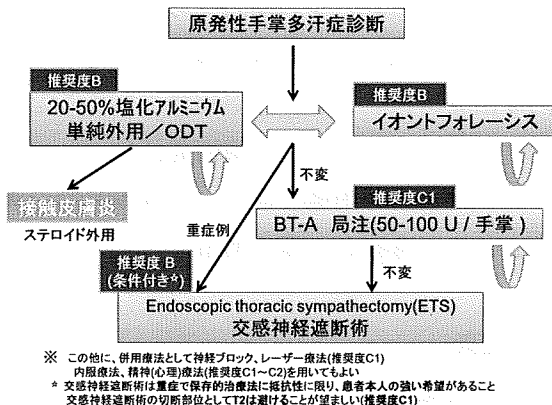
図2：腋窩多汗症



※ この他に、併用療法として神経ブロック、レーザー療法(推奨度C1) 内服療法、精神(心理)療法を用いてもよい(推奨度C1~C2)
 ※ 交感神経遮断術は重症で限局的治療法に抵抗性で患者本人の強い希望があること(推奨度C1) また、遮断部位はT2を避けることが望ましい。(推奨度C1)

図2 原発性腋窩多汗症における診療アルゴリズム

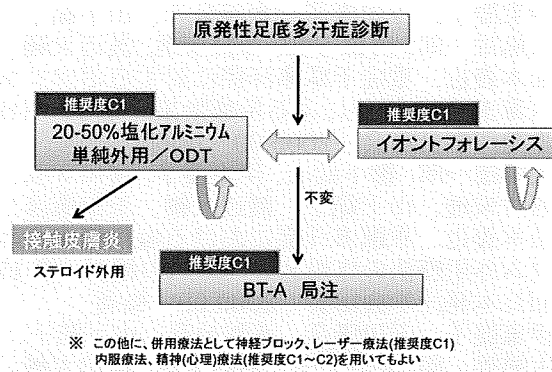
図3：手掌多汗症



※ この他に、併用療法として神経ブロック、レーザー療法(推奨度C1) 内服療法、精神(心理)療法(推奨度C1~C2)を用いてもよい
 ※ 交感神経遮断術は重症で限局的治療法に抵抗性により、患者本人の強い希望があること 交感神経遮断術の切断部位としてT2を避けることが望ましい(推奨度C1)

図3 原発性手掌多汗症における診療アルゴリズム

図4：足底多汗症



※ この他に、併用療法として神経ブロック、レーザー療法(推奨度C1) 内服療法、精神(心理)療法(推奨度C1~C2)を用いてもよい

図4 原発性足底多汗症における診療アルゴリズム

D. 考察

今回のガイドラインで治療について、手掌、腋窩、足底の各々について検討した。一方、今のところ強いエビデンスをもち、推奨できる治療法がない顔面の多汗については言及しなかった。顔面、頭部の発汗で非常に困っている患者は多く、今後新しい治療が開発されることを期待する。また、ガイドライン策定上問題になったのが、BT-A 局所注射療法である。欧米ではすでに、BT-A 局所注射療法は保険診療適応となり推奨度も腋窩ではA、手掌でもBであるが本邦では保険診療外治療となり推奨度は腋窩でB-C1、手掌、足底ではC1と低く評価したが治療アルゴリズム第2選択療法とした。

E. 結論

原発性局所多汗症における混乱した現在の診療基準をエビデンスレベルの検討と考察から診療ガイドラインを作成した。結果、重症度に応じた、段階的な治療選択をすることが重要であることを示すことができた。また、代償性発汗についてのエビデンスは検討が困難であり、今後本邦での実態調査を含めた考察が必要である。

F. 研究発表

(1) 学会発表

- 1 山下範子、大嶋雄一郎、伊東慶子、河田守弘、西村朱理、玉田康彦、渡辺大輔、松本義也。掌蹠多汗症患者の発汗量推移からみた治療効果。第17回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
- 2 伊東慶子、玉田康彦、水谷公彦、山下範子、大嶋雄一郎、河田守弘、西村朱理、渡辺大輔、松本義也。重症手掌多汗症に対するボツリヌス毒素 A90 単位による治療効果。第17回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
- 3 大嶋雄一郎、柳下武士、伊東慶子、河田守弘、西村朱理、山下範子、渡辺大輔、玉田康彦、松本義也。掌蹠多汗症における塩化アルミニウム外用療法的作用メカニズムの検討。第17回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
- 4 伊東慶子、玉田康彦、水谷公彦、山下範子、大嶋雄一郎、河田守弘、西村朱理、渡辺大輔、松本義也。重症の手掌多汗症に対するボツリヌス毒素 A90 単位による治療結果。第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2009.10 京都

(2) 論文発表

1. Yamashita N, Tamada Y, Kawada M, Mizutani K, Watanabe D, Matsumoto Y. Analysis of family history of palmo-plantar hyperhidrosis in Japan. J Dermatol. 2009 Dec;36(12):628-31.
2. Kawada M, Tamada Y, Simizu H, Yanagishita T, Yamashita N, Ishida N, Watanabe D, Yoshida M, Ibi T, Sahashi K, Hashizume Y, Matsumoto Y. Reduction in QSART and vasoactive intestinal polypeptide expression in the skin of Parkinson's disease patients and its relation to dyshidrosis. J Cutan Pathol. 2009 May;36(5):517-21.

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

特発性多汗症患者における労働生産性、学習生産性の障害に関する準備研究

研究分担者 片山一朗 大阪大学大学院医学研究科皮膚科学 教授
共同研究者 室田浩之 大阪大学大学院医学研究科皮膚科学
金田眞理 大阪大学大学院医学研究科皮膚科学講師
田中智子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野
横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野教授
玉田康彦 愛知医科大学皮膚科教授

研究要旨

勤労者では労働生産性の低下は46.8%であり、蕁麻疹（33.8%）、アトピー性皮膚炎（38.7%）、湿疹・皮膚炎（41%）、乾癬（26.7%）より高い障害性を示した。学生では少数で多汗症のために学校を休む例が見られた。学習能率の低下は49.3%であり、勤労者よりやや高い傾向が見られた。学生では蕁麻疹での学習障害率が63.3%と極めて高い傾向が見られたが、アトピー性皮膚炎では41.3%であった。以上より準備研究ではあるが多汗症患者で著しい労働、学習能率の低下の見られることが明らかとなり、今後治療介入によるその改善効果を検討する必要があると考えられた。

A.研究目的

特発性の多汗症は掌蹠、腋窩などに見られ、比較的若年齢時に発症することが多く、難治性である。特に手掌の多汗はノート記入やパソコン操作などの手作業や対人関係で患者の作業能率を著しく低下させることを日常診療で経験するが、具体的な障害の程度を比較検討した研究は過去に見られない。今回 WPAI (the Work Productivity and Activity Impairment) を指標に多汗症患者の労働、学習能率の低下を検討するための準備研究を行った。

B.研究方法

今回はパイロット的に、受診時、多汗症によりどの程度労働ないし学習の能率が影響を受けているかを、VAS(Visual analog scale)法を中心に検討した。

（倫理面での配慮）連結不可能匿名化された臨床情報を集計した。今後治療介入での検討は各施設での倫理委員会で承認を受けた後検討を行う。

C.研究結果

今回は準備研究のため、試験的に問診の範囲内で多汗症がどの程度患者の労働、学習能率に影響しているのみを検討した。勤労者

では多汗症自体では会社を休む例はなく、いわゆる Absenteesm としての生産性の低下は見られなかった。また労働生産性の低下は47.14%であり、蕁麻疹（33.8%）、アトピー性皮膚炎（38.7%）、湿疹・皮膚炎（41%）、乾癬（26.7%）より高い障害性を示した。学生では少数で多汗症のために学校を休む例が見られた。学習能率の低下は48.66%であり、勤労者よりやや高い傾向が見られた。学生では蕁麻疹での学習障害率が63.3%と極めて高い傾向が見られたが、アトピー性皮膚炎では41.3%であった。日常生活の障害率は学生、勤労者あわせた検討で45.9%であった。これは痒みをとまなう皮膚疾患での42.3%（n=199）に比し、高値であった（図1, 2, 表1）。

D.考察

WPAI (the Work Productivity and Activity Impairment) とは労働生産性および日常活動性の障害程度を測定 患者による自己記入式の質問票 9項目の質問からなり、7つのエンドポイントで評価 高い値を示すほど障害程度が高く、症状が悪化していることを示す MC. Reilly らにより、1993年 Pharmacoconomics 誌に報告され、近年疾病が医療経済、社会経済

に与える影響を検討する目的で使用されている。疾患非特異的、疾患非特異的な評価方法がすでに報告されている。

E. 結論

多汗症患者で著しい労働、学習能率の低下の見られることが明らかとなり、今後治療介入によるその改善効果を検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases *Allergy*. 2009 Nov 4. [Epub ahead of print]
2. Hirakawa S, Detmar M, Kerjaschki D, Nagamatsu S, Matsuo K, Tanemura A, Kamata N, Higashikawa K, Okazaki H, Kameda K, Nishida-Fukuda H, Mori H, Hanakawa Y, Sayama K, Shirakata Y, Tohyama M, Tokumaru S, Katayama I, Hashimoto K. Nodal lymphangiogenesis and metastasis: Role of tumor-induced lymphatic vessel activation in extramammary Paget's disease. *Am J Pathol*. 2009 Nov;175(5):2235-48
3. Saeki H, Furue M, Furukawa F, Hide M, Ohtsuki M, Katayama I, Sasaki R, Suto H, Takehara K; COMMITTEE for GUIDELINES for the MANAGEMENT of ATOPIC DERMATITIS of JAPANESE DERMATOLOGICAL ASSOCIATION. *J Dermatol*. 2009 Oct;36(10):563-77.
4. Terao M, Murota H, Kitaba S, Katayama I. Tumor necrosis factor-alpha processing inhibitor-1 inhibits skin fibrosis in a bleomycin-induced murine model of scleroderma. *Exp Dermatol*. 2009 Sep

16. [Epub ahead of print]

5. Murota H, Katayama I. Emedastine difumarate: a review of its potential ameliorating effect for tissue remodeling in allergic diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Aug;10(11):1859-67.
6. Gunadi, Miura K, Ohta M, Sugano A, Lee MJ, Sato Y, Matsunaga A, Hayashi K, Horikawa T, Miki K, Wataya-Kaneda M, Katayama I, Nishigori C, Matsuo M, Takaoka Y, Nishio H. Two novel mutations in the ED1 gene in Japanese families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Pediatr Res*. 2009 Apr;65(4):453-7.

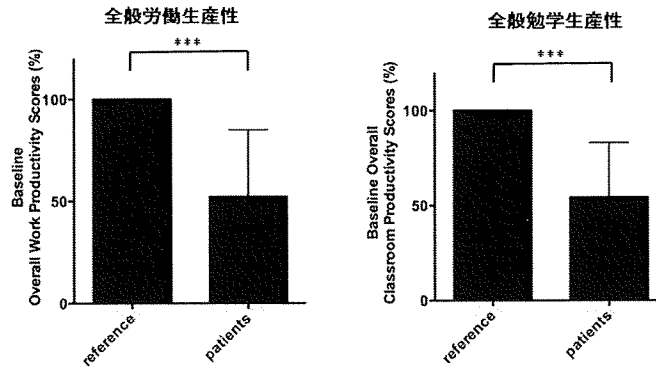
2. 学会発表

1. 片山一朗 アトピー性皮膚炎の悪化因子としての汗の意義 第16回日本発汗学会 東京 2008.9.6
2. 片山一朗 化学物質等の環境因子とアレルギーに関する研究の最前線について 「アレルギー性皮膚疾患と環境因子」平成20年度化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム 東京 2008.12.15
3. 片山一朗 皮膚のストレス応答から考えるアトピー性皮膚炎の治療指針 第14回アトピー性皮膚炎治療研究会 大阪 2009.02.07
4. 片山一朗 アレルギー性皮膚疾患と環境因子 日本産業皮膚衛生協会 京都 2009.05.19
5. 室田浩之、北場 俊、片山一朗痒みを伴う皮膚疾患が労働生産性に与える影響と治療介入による改善効果の検討 第59回日本アレルギー学会秋季大会 秋田 2009.10.29

H. 知的財産権の出願・登録状況；(予定を含む)：特許取得、実用新案登録他 知的所有の出願 申請中 1件

図 1

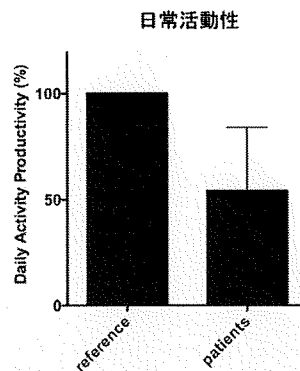
労働者版健常人のパフォーマンスを100%とした時の多汗症患者のパフォーマンス(患者のパフォーマンスは全般労働で52.1±32.85%、全般勉学で54.3±28.76% (mean±SD) になっている)



カイ二乗検定 (Chi-square test) ***p<0.0001

図 2

健常人のパフォーマンスを100%とした時の多汗症患者のパフォーマンス (患者のパフォーマンスは日常生活で54.02±30.02%)



カイ二乗検定 (Chi-square test) ***p<0.0001

表 1

BASELINE WPAI PRODUCTIVITY IMPAIRMENT

	mean ± SD
Work	N=64
Work productivity impairment%	47.14 ± 32.88
Work time missed %	0
Overall work impairment %	47.14 ± 32.88
Classroom	N=37
Classroom productivity impairment %	48.66 ± 29.56
Classroom time missed %	0.09 ± 0.55
Overall classroom impairment %	45.68 ± 28.76
Activity	N=101
Activity productivity impairment %	45.98 ± 30.02