

ニウム六水和物 Aluminum chloride hexahydrate (ACH)の水溶液を紹介している。今まで塩化アルミニウム液以外では10%のフォルムアルデヒドをホルマリンとして処方したもの³⁾、グルタルアルデヒドの10%水溶液⁴⁾、メテナミンの8%クリーム⁵⁾⁶⁾などの報告がある。しかしこれらの外用剤は長期使用によってアレルギー性接触皮膚炎がおこることが問題であり以降は使用されなくなっている。

現在外用治療の主体はACHであり、その基剤として無水アルコールに溶解したものか、基剤を水性アルコールゲルとして5~6%のサリチル酸(SA)を混合したものをもちいている。Holzleらは、ムコ多糖類と金属イオンが合成した沈殿物が上皮管腔細胞に障害を与え、表皮内汗管が閉塞するという機序で発汗の減少がおこることを示している。汗の分泌細胞自体は障害を受けないが、長年表皮内汗管がダメージを受け続けることで分泌細胞の機能的、構造的な変性がおこり廃用性萎縮の結果、分泌機能を失うとしているため⁹⁾¹⁵⁾、継続した外用が望ましいといえる。

外用治療のエビデンスについては、治療による効果が発汗部位やその重症度によって異なるため、腋窩、手掌、足底と各々について検討することが望ましい。

腋窩については、複数の報告^{7)~15)}でACHが第一選択の治療法であるとしている。1975年にShelleyらは、5人の腋窩多汗症患者にエチルアルコールに溶解した25%の塩化アルミニウム液を用いて夜間ODT療法を行い著効した報告をしている(レベルIV)⁷⁾。数年後、Scholesらは65人の腋窩多汗症患者にアルコールに溶解した20%塩化アルミニウム液を単純外用したところ64人が奏功し、ODTが必ずしも必要ないことを報告した(レベルIII)⁸⁾。また、Open-Label試験で、15%の塩化アルミニウムを2%のサリチル酸に混合したゲルの外用が中等症から重症の液窩多汗症に有効であったとの報告もある¹⁵⁾。近年まで腋窩多汗症に対する塩化アルミニウム溶液の効果はほとんど全て有効であるとのものが占めている。

手掌について、Gohらは20%塩化アルミニウム外用の効果が48時間以内であると報告¹²⁾、副作用として痒みや灼熱感がでる場合があることとしている¹⁶⁾。最近の報告としては、水性アルコールゲルに4%のサリチル酸を基剤に用いた塩化アルミニウムゲルの外用を238人の多汗症患者に施行、腋窩では20%~30%濃度の塩化アルミニウムサリチル酸ゲルを、手掌、足底では30~40%の塩化アルミニウムサリチル酸ゲルで加

療したところ、各々の部位でそれぞれ94%、60%、84%の改善を認めたとの報告がある。サリチル酸が塩化アルミニウムの浸透を助け、自身も発汗の抑制効果を持つと考察している。副作用としての刺激皮膚炎はアルコール基剤と比べて少ないこともすぐれている(レベルIII)¹⁰⁾。本邦では20%塩化アルミニウムODT療法を53人の重症患者に施行、1カ月後発汗量は有意に減少し、BTX-A投与群と比較して同様の効果であったとしている(レベルIII)¹⁷⁾。

以上より、腋窩、手掌多汗症に対してはOpen-label試験があり、ほとんどすべてにおいて治療効果があるという報告がそろっておりエビデンスレベルはIII推奨度B。足底に関してはエビデンスレベルV、推奨度C1と考えられる。

外用方法：

①腋窩全般、掌蹠の軽症例：20%~30%塩化アルミニウム溶液の単純外用。就寝前に、溶液を発汗している局所に外用する。効果がでるまで毎日継続する。日中に外用してもよい。外用での皮膚炎発症時は、外用液に精製水を加えて濃度を薄める。また休薬の上、皮膚炎に対しステロイド外用が推奨される。

②掌蹠中等症~重症例：20%~30%塩化アルミニウム溶液のODT療法。就寝前に外用液を手掌または足底の発汗部位に大量に塗布(薄手のガーゼや綿手袋にACHを含ませてもよい)し、さらに上からゴム手袋またはサランラップなどで覆い翌朝までODTを行う方法。翌朝水洗いして外用液は取り去る。効果がでるまで連日投与。効果がでた後は発汗する個人の間隔で行う。傷がある部位や、acral area以外は刺激皮膚炎を避けるため、あらかじめ白色ワセリンなど用いて保護を行う。また、塩化アルミニウムサリチル酸ゲルは20~55%の報告があり¹⁰⁾¹³⁾こちらの外用も試す価値があると思われる。

③副作用：今まで報告された副作用で一番多いのは、外用液による刺激皮膚炎であり、外用の中止またはステロイド軟膏の外用により軽快する。また、アルミニウムとアルツハイマー病(AD)の因果関係について、アルミニウムが発症に関与するかいまだ議論の余地がある¹⁸⁾上に、現在まで皮膚に塩化アルミニウムを外用することでの因果関係を報告された論文はない。また、アルミニウム経口摂取によりAD発症する因果関係についてはないとの報告¹⁹⁾もある。

【文 献】

- 1) Laden K : Antiperspirants and deodorants : history of major HBA market : *Antiperspirants and Deodorants*, K Laden (Ed.), Marcel Dekker, New York, USA, 1-15, 1999.
- 2) Stillians AW : The control of localized hyperhidrosis. *JAMA*, 67 : 2015-2016, 1916.
- 3) Spoor H : Deodorants and antiperspirants. *Cutis*, 13 : 180, 1974.
- 4) Juhlin L, Hansson H : Topical glutaraldehyde for plantar hyperhidrosis. *Arch Dermatol*, 97 : 327-330, 1968.
- 5) Bergstresser PR, Quero R : Treatment of hyperhidrosis with topical methenamine. *Int J Dermatol*, 15 : 452-455, 1976.
- 6) Cullen SI : Topical methenamine therapy for hyperhidrosis. *Arch Dermatol*, 111 : 1158-1160, 1975.
- 7) Shelley WB, Hurley HJ : Studies on topical antiperspirant control of axillary hyperhidrosis. *Acta Dermatovener*, 55 : 241-260, 1975.(レベル IV)
- 8) Scholes KT et al : Axillary hyperhidrosis treated with alcoholic solution of aluminum chloride hexahydrate. *Br Med Journal*, 2 : 84-85, 1978.(レベル III)
- 9) Hozle E, Braun-Falco O : Structural changes in axillary eccrine glands following long-term treatment with aluminum chloride hexahydrate. *Br J Dermatol*, 110 (4) : 399-403, 1984.(レベル III)
- 10) Benohanian A, et al : Localized hyperhidrosis treated with aluminum chloride in a salicylic acid gel base. *Int J Dermatol*, 37 : 701-708, 1998.(レベル III)
- 11) Innocenzi D, et al : Efficacy of a new aluminium salt thermophobic foam in the treatment of axillary and palmar primary hyperhidrosis : a pilot exploratory trial. *Cur Med Res and Opi* 2005, vol. 21 (12), 1949-53.(レベル III)
- 12) Benohanian A : Palmar and plantar hyperhidrosis : a practical management algorithm. *Therapy*, 4 (3) : 279-283, 2007.(レベル III)
- 13) Innocenzi D, et al : An open-label tolerability and efficacy study of an aluminum sesquichlorhydrate topical foam in axillary and palmar primary hyperhidrosis. *Dermatologic Therapy*, 21 : S27-S30, 2008.(レベル III)
- 14) Goh CL, Med M : Aluminum chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrosis. *Pharmacology and Therapeutics*, 29 (5) : 368-370, 1990.(レベル III)
- 15) Flanagan KH, Glaser DA : An open-label trial of the efficacy of 15% aluminum Chloride in 2% salicylic acid gel base in the treatment of moderate-to-severe primary axillary hyperhidrosis. *J Drug Derm*, 8 : 477-480, 2009.(レベル III)
- 16) Hozle E, Kligman AM : Mechanism of antiperspirant action of aluminum salts. *J Soc Cosmet Chem*, 30 : 279-295, 1979.(レベル III)
- 17) 田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄 : 掌蹠多汗症の重症度と段階的治療指針. *発汗学*, 14 (2) : 46-48, 2007.(レベル III)
- 18) Sakae Y, et al : Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem*, 2009 in press
- 19) Madhusudan GS et al : Safty evaluation of dietary aluminum. *Reg Toxi Pharm*, 33 : 66-79, 2001.

2. 水道水イオントフォ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

解説：イオントフォーシス療法は、市橋が1935年に電流を種々の液体中で通電することにより発汗量が減少することを報告したのが最初の報告である¹⁾。その後、20年近く追試などの報告がないが Bouman が臨床的に多汗症の方に効果があることを報告した²⁾。さらに、1968年、1980年に Levit ら^{3,4)}が水道水で通電しても発汗を抑制することを報告して以来、欧米では多汗症に対する一般的な治療法とされている。水道水を用いたイオントフォーシス療法の掌蹠多汗症に対する治療効果に関しては、11症例から25症例と症例数は少ないが double-blind, controlled study の条件を満たす臨床研究が3グループより報告されている⁵⁾⁻⁷⁾。その結果、直流電流では2~10mA, 12~20

付表2 イオントフォレーシスの購入先

イオン導入装置名称	装置名称	製造元	販売元	問い合わせ先
直流式イオントフォレーシス	IP-30	Vectronics 社 http://www.vectronics.jp/	北海道地区：ベクトロニクス北海道 東北地区：朝日電子東北販売株式会社 関東地区：(株) メディカルアクト 近畿地域：(有) ベクトロニクス大阪 中国地域：(株) ベクトロニクス中国 北九州：(有) ベクトロニクス九州 鹿児島：(有) 鹿児島ベクトル	011-817-6830 022-227-7632 03-6458-4188 0743-70-0818 082-287-2411 092-919-3948 099-258-6621
家庭用イオントフォレーシス	ドライオニック	General Medical Co	General Medical Co	http://www.drionic.com

mA, 12~20mA の通電で、交流電流では8~25mA の20~30分の通電をそれぞれ15~18回, 11回, 6~12回施行することにより発汗量の低下が認められることが報告されている^{5)~7)}(レベルIII)。本邦では横関らがKenz-Perspir OS100を用いて多汗症に対するイオントフォレーシス療法の効果を定量的に評価した⁸⁾。対象患者は、掌蹠多汗症の方10症例、正常人10症例に週1回のみイオントフォレーシス療法を試みた。イオントフォレーシス治療法は、患者の右手、右足を水道水で浸した金属トレイの中に入れ一方を陽極に他方を陰極にして6~9mAの電流で通電を20分間行い、左手、左足は通電せず水につけるだけのcontrolled studyを施行した。この通電を週に1回毎週繰り返して施行した結果、6回イオントフォレーシス療法を施行した後、統計学的に有意に発汗量が低下することを報告している⁸⁾(レベルIII)。さらに、清水らは掌蹠多汗症の患者に0~20mA交流電流で30分間通電したグループと5~10mA直流電流で15分間施行したグループで比較検討をしている⁹⁾。その結果、直流電流イオントフォレーシス施行グループでは3回施行後、交流電流イオントフォレーシス施行グループでは4回施行後、正常人の発汗量程度に改善すること、交流電流イオントフォレーシスグループのほうは副作用がないことを明らかにしている⁹⁾(レベルIII)。掌蹠多汗症に対する水道水イオントフォレーシス療法は欧米、本邦ともに良質のエビデンスレベルIIIの報告が多く認められ5~15mA直流電流、0~20mA交流電流で20~30分間の通電による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推奨度Bとする。腋窩多汗症に関しては症例報告で有効性が報告されているが¹⁰⁾、double-blind, controlled studyの条件を満たす臨床研究はなく推奨度はC1である。

このイオントフォレーシス療法による発汗抑制のメ

カニズムは佐藤らにより解析されている¹¹⁾。方法は、指尖部1cm²の面積に溶液を入れ足との間で通電を行った。その後、指尖部の汗孔数をヨードデンプウ法、シリコンプリント法で測定する。その結果、通電する電流量に比例して汗孔数が減少することが、またシリコンで皮膚をシールすることにより通電後さらに汗孔数が減少すること、食塩水で通電した時は汗孔数が減少しないことが明らかにされた。また、通電時の指尖部の溶液のPhが低いほど汗孔の数が減少することも証明している。以上の結果より彼らは、電流を通電することにより生じる水素イオンが汗孔部を障害し狭窄させることにより発汗を抑制するのであろうと結論づけている¹⁰⁾。

イオントフォレーシスは、その施行が保険請求もできる治療であり、医療機器として購入し外来診療に用いる方法と、簡易的に家庭で用いるために患者が個人輸入する方法の2種類がある。米国では家庭用イオントフォレーシス購入には保険が請求できる制度があるが、現在のところ本邦ではインターネットまたはFAXなどで個人的に購入する方法しかない。治療効果は、医療用の機器のほうが安定した電流が供給できるため、家庭用に比べてすぐれている。購入方法については付表2に添付した。

【文 献】

- 1) Ichibashi T : Effect of drugs on the sweat glands by cataphoresis, and an effective method for suppression of local sweating. Observation on the effect of diaphoretics and adiphoretics, *J Orient Med*, 25 : 101-102, 1936.
- 2) Bouman HD, Grunewald Lentzer EM : The treatment of hyperhidrosis of feet with constant current, *Am J Phys Med*, 31 : 158-169, 1952

- 3) Levit F : Simple device for the treatment of hyperhidrosis by iontophoresis, *Arch Dermatol*, 98 : 505-507, 1968.
- 4) Levit F : Treatment of hyperhidrosis by tap water iontophoresis, *Cutis*, 26 : 192-194, 1980.
- 5) Stolman LP : Treatment of excess sweating of the palms by iontophoresis, *Arch Dermatol*, 123 : 893-896, 1987.(レベル III)
- 6) Dahl JC and Glent-Madsen L : Treatment of hyperhidrosis manuum by tap water iontophoresis, *Acta Derm Venerol (Stockh)*, 69 : 346-348, 1998.(レベル III)
- 7) Reinauer S, Neusser A, Schauf G, Hölzle E. : Iontophoresis with alternating current and direct current offset (AC/DC iontophoresis) : a new approach for the treatment of hyperhidrosis, *Brit J Dermatol*, 129 : 166-169, 1993.(レベル III)
- 8) 横関博雄, 大城由香子, 片山一朗他 : 掌蹠局所多汗症の治療効果の定量的評価, 日皮会誌, 102(5) : 583-586, 1992. (レベル III)
- 9) Shimizu H, Tamada Y, Shimizu J, Ohshima Y, Matsumoto Y, Sugeno Y J : Effectiveness of iontophoresis with alternating current in the treatment of patients with palmo-plantar hyperhidrosis, *J Dermatol*, 30 : 444-449, 2003.(レベル III)
- 10) Midtgaard K : A new device for the treatment of hyperhidrosis by iontophoresis, *Bri J Dermatol*, 114 : 485-488, 1986.
- 11) Sato K, Timm DE, Sato F et al. : Generation and transit pathway of H⁺ is critical for inhibition of palmar sweating by iontophoresis in water, *J Appl Physiol*, 75 (5) : 2258-2264, 1993.

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?

ボツリヌス菌毒素はグラム陽性菌の clostridium botulinum が産生する神経毒素で A~G 型の 7 種がある。この中で A 型ボツリヌス毒素(BT-A)は精製度が高く、効力や作用時間が最も優れており、コリン作動性神経の接合膜からのアセチルコリン放出を抑制する作用がある¹⁾。BT-A は Botox[®] (Allergan Inc.) と Dysport[®] (Ipsen) が日本では主に使われており、両者の力価について、Botox[®] は Dysport[®] の 1.5~4 倍とされている²⁾³⁾

BT-A は以前から眼瞼痙攣や斜視の治療に使用されているが、1996 年 Bushara らは BT-A が腋窩多汗症に有効であることをはじめ報告⁴⁾し、その後掌蹠多汗症へも応用されるようになった。

①掌蹠多汗症

推奨文 : 掌蹠多汗症の患者に A 型ボツリヌス毒素(BT-A)の局所投与は発汗量を減少させ有効であるが、投与量や有効期間にばらつきがあり、重症度に合わせて投与量を考慮する必要がある。ただし、本邦では現在保険診療として認められていない。

推奨度 : C1

解説 : Medline (1996 年以降)、医学中央雑誌 (1996 年以降) を用いた検索では BT-A の有効性についての数グループの二重盲検ランダム化比較試験による検討が行われている。Schnider らは 11 例の片手に Dysport[®]120U、もう一方に生理食塩水を投与した比較試験で、3 カ月後も Dysport[®] 群で発汗低下を観察している⁵⁾(レベル II)。また 19 例に対して片手に Botox[®] 100U、反対の手には生理食塩水を注射したところ、28 日後 Botox[®] 使用した手掌はすべての症例で発汗低下が認められ、両群とも握力低下などはみられていない⁶⁾(レベル II)。さらに 8 例において片手に Dysport[®]、反対の手には Botox[®] をそれぞれ投与したところ、Dysport[®] : Botox[®] = 4 : 1 の変換率で両者の有効性は等しく、約 4 カ月間の有効期間にも有意差はなかったが、Dysport[®] 側の 8 例中 4 例、Botox[®] 側の 8 例中 2 例に握力低下を認めている³⁾(レベル II)。その他のグループでは Botox[®] の投与量による比較で有効性に有意差はないが、投与量の多い方に筋力低下が多く見られている⁷⁾。また Myoblock (BT-B) を用いた報告⁸⁾では有効であるが、筋力低下や消化器症状などの副作用が確認されている。

非ランダム化比較試験で Naumann らは 11 人の 8 手掌、2 足底に Botox[®]28~46, 42~48U をそれぞれ局注したところ、約 80% で効果は 5 カ月間持続し、特に副作用は認めていない⁹⁾(レベル III)。本邦では Yamashita らが 27 例に対して Botox[®]60U を片手に局注し、6 カ月間の効果を比較検討したところ、Botox[®] 投与側の方が 6 カ月間有意に発汗量の低下を観察している(レベル III)¹⁰⁾。

BT-A 療法の問題点として注射時の疼痛や手の筋力低下がある。注射時の痛みのコントロールのため注射

前に局所麻酔薬の外用, アイスパックでの冷却, 麻酔薬の静脈注射 (Bier's block)¹¹⁾や末梢神経ブロック¹²⁾が行われている。手指の筋力低下は投与量に比例するが, 重症化することなく一過性で経過観察のみで軽快することが多い⁶⁾。BT-A の投与量は片手, 片足に Botox[®] 50U~100U, Dysport[®] 100U~200U が必要であろう。

②腋窩多汗症

推奨文: 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。

推奨度: B~C 1

解説: Medline (1996 年以降), 医学中央雑誌 (1996 年以降) を用いた検索では二重盲検ランダム化比較試験で 320 例のうち 242 例に Botox[®] 50U, 78 例にプラセボを投与して, 16 週間の観察で Botox[®] の有用性を認めている (レベル II)¹³⁾。さらにこの試験では Hyperhidrosis Impact Questionnaire (HHIQ) を用いて QOL を観察したところ, Botox[®] 50U 投与群に QOL の著しい改善をみている¹⁴⁾。Heckmann らは 145 例の片側の腋窩に Dysport[®] 200U を反対側にプラセボを二重盲検で局注し, 2 週後で Dysport[®] 側の著しい発汗低下を観察している。その後プラセボ側に Dysport[®] 100U を追加して 25 週間発汗量の低下をみているが, 100U 投与群と 200U 投与群の間に有意差はみられていない (レベル II)¹⁵⁾。後向き症例集積研究では 207 例に Botox[®] 50U を 1, 2, 3 回と繰り返し投与し, 16 カ月の長期観察でその安全性と有効性が確認されている (レベル III)¹⁶⁾。本邦では湧川らが 20 例の片側腋窩に Dysport[®] 50U 局所注射し, 1 カ月後の測定では全例で発汗量の低下をみている (レベル V)¹⁷⁾。

BT-A の投与はエビデンスレベルの高い大規模なランダム化比較試験や非ランダム化試験にてその有用性が報告されている。有害事象としての注射時の痛みは許容範囲内であり, 手の筋力低下は稀で一過性である。また BT-A を長期にわたって繰り返し投与することによって生じうる耐性や中和抗体の産生も認めていない¹⁸⁾。以上よりその投与量は有効性と費用の点から Botox[®] 50U, Dysport[®] 100U~200U が適切と判断した。

【文 献】

- 1) Rusciani L, Severino E, Rusciani A. Type A botulinum toxin : a new treatment for axillary and palmar hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*, 1 : 147-151, 2002.
- 2) Brin MF. Botulinum toxin : chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve suppl*, 6 : s146-168, 1997.
- 3) Shimonetta MM, Cauhepe C, Magues JP et al : A double-blind, randomized, comparative study of Dysport[®] vs. Botox[®] in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol*, 149 : 1041-1045, 2003. (レベル II)
- 4) Bushara KO, Park DM, Jones JC et al : Botulinum toxin- a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Derm*, 21 : 276-278, 1996
- 5) Schnider P, Binder M, Auff E et al : Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Derm*, 136 : 548-552, 1997. (レベル II)
- 6) Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP et al : Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis : A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg*, 28 : 822-827, 2002. (レベル II)
- 7) Saadia D, Voustantiouk A, Wang A et al : Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis. Randomized, single-blind, two-dose study. *Neurology*, 57 : 2095-2099, 2001.
- 8) Baumann L, Slezinger A, Halem M et al : Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of the safety and efficacy of Myoblock (Botulinum toxin type B) for the treatment of palmar hyperhidrosis. *Dermatol Surg*, 31 : 263-276, 2005.
- 9) Naumann M, Hofmann U, Bergmann I et al : Focal hyperhidrosis : Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol*, 134 : 301-304, 1998. (レベル III)
- 10) Yamashita N, Shimizu H, Kawada M et al : Local injection of botulinum toxin A for palmar hyperhidrosis : Usefulness and efficacy in relation to severity. *J Dermatol*, 35 : 325-329, 2008. (レベル III)
- 11) Blaheta JH, Vollert B, Zuder D. et al : Intravenous regional anesthesia (Bier's Block) for botulinum

- toxin therapy of palmar hyperhidrosis is safe and effective. *Dermatol Surg*, 28 : 666-672, 2002.
- 12) Hayton M, Stanley JK, Lowe NJ. A review of peripheral nerve blockade as local anaesthesia in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol*, 149 : 447-451, 2003.
 - 13) Naumann M, Lowe NJ : Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis : randomized, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Br Med J*, 323 : 596-599, 2001.(レベル II)
 - 14) Naumann M, Hamm H, Lowe NJ : Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating : a randomized control trial. *Br J Dermatol*, 147 : 1218-1226, 2002.
 - 15) Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G : Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med*, 344 : 488-493, 2001.(レベル II)
 - 16) Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR. et al : Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months. *Arch Dermatol*, 139 : 731-736, 2003.(レベル III)
 - 17) 湧川基史, 藤山美夏, 吉田貴子他 : Botulinum toxin type A を用いた腋窩多汗症の治療. 日皮会誌, 111 : 1571-1576, 2001 (レベル V)
 - 18) Lowe PL, Cerdan-Sanz S, Lowe NJ : Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis : efficacy and duration with repeated treatments. *Dermatol Surg*, 29 : 545-548, 2003.

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, ポ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

解説：抗コリン薬：局所多汗症に対する内服療法として, 圧倒的に報告が多いのは抗コリン薬であるが,

大部分の報告はエビデンスレベル V (症例報告) である. 本邦で唯一, 多汗症に対する保険適応を有する抗コリン薬である propantheline bromide (商品名 プロ・バンサイン, 60mg, 分2)は, 1950年代に掌蹠多汗症を対象としたエビデンスレベル IV の症例対照研究¹²⁾がある(推奨度 C1). Oxybutynin (商品名 ポラキス, 保険適応なし)は, 多汗症を対象とするエビデンスレベル IV (症例対照研究)以上の研究が行われていない(推奨度 C1). ドイツでは, bornaprine hydrochloride (本邦未発売)が第一選択の内服薬とされている³⁾が, 根拠になっているのは, 全身性多汗症を対象としたランダム比較試験⁴⁾である(局所多汗症に対しては推奨度 C1). ドイツでは, methanthelinium bromide (本邦未発売)のランダム比較試験⁵⁾も行われており, 本薬は腋窩多汗症に対して有効であった(推奨度 B)が, この論文では掌蹠多汗症に対しては効果がなかったとされている(有効とした症例報告⁶⁾もあるので, 推奨度 C1). Glycopyrronium bromide (本邦では発売中止)は, 有効とした症例対照研究⁷⁾が1つあり, カナダ多汗症諮問委員会⁸⁾が本薬の使用を勧めている(推奨度 C1). Los Angeles の多汗症センターから発表された多汗症の非外科的治療のエビデンスに関する総説⁹⁾では, 外用療法, イオントフォレーシス, ポトックスが無効の症例にのみ, 抗コリン薬を勧めるとしている.

その他の薬物：ベンゾジアゼピン系の tofisopam (商品名グラダキシム, 150mg, 分3)は, 各種の自律神経症状に対して保険適応があり, 掌蹠多汗症を初めとする多汗症に対して有効であったとする症例対照研究¹⁰⁾¹¹⁾がある(推奨度 C1). その他, SSRI の paroxetine, 抗てんかん薬の topiramate, フェノチアジン系の thioridazine (発売中止)が有効であった症例報告が散見される. Paroxetine と thioridazine の効果は, 抗コリン作用によると考察されている. 抗てんかん薬の clonazepam, 三環系抗うつ薬の amitriptyline, α 遮断薬の clonidine, 抗不整脈薬の mexiletine が, 顔面多汗症ないし分節型多汗症に対して有効であった症例報告があるが, 掌蹠多汗症, 腋窩多汗症に対しては使用されていない.

以上から, 多汗症をもつ患者が不安症状を抱えている例においては, 向精神薬の使用に熟達している医師が使用すれば, SSRI の中で抗コリン作用をもつ Paroxetine, ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬の clonazepam の使用を併用療法としてよい点で推奨度 C1~C2 とする.

【文 献】

- 1) Zupko AG, Prokop LD : The newer anticholinergic agents. I. Effectiveness as anhydrotics. *J Am Pharmac Assoc*, 43 : 35-8, 1954.(レベル IV)
- 2) 大浦功夫, 多汗症に対するパンサインおよびプロバンサインの治験. *新薬臨床*, 4 : 401-5, 1955. (レベル IV)
- 3) Togel B, Greve B, Raulin C, et al : Current therapeutic strategies for hyperhidrosis : a review. *Eur J Dermatol*, 12 : 219-23, 2002.(レベル VI)
- 4) Kisten P, Kahle D, Hüneke H : Klinische Prüfung der Schweißsekretionshemmenden Wirkung von Bornaprin. *Akt Neurol*, 6 : 111-6, 1979.(全身性多汗症に対してはレベル II)
- 5) Hund M, Sinkgraven R, Rzany B : Randomisierte, plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Therapie mit Methantheilium-bromid (Vagantin®) bei fokaler Hyperhidrose. *J Deutsch Dermatologischen Gesellschaft*, 2 : 343-9, 2004.(液窩多汗症に対してはレベル II)
- 6) Fuchslocher M, Rzany B : Orale anticholinerge Therapie der fokalen Hyperhidrose mit Methantheiliumbromid (Vagantin®). Erste Daten zur Wirksamkeit. *Hautarzt*, 53 : 151-2, 2002.(レベル V)
- 7) Bajaj V, Langtry JAA : Use of oral glycopyrronium bromide in hyperhidrosis. *Br J Dermatol*, 157 : 118-21, 2007.(レベル IV)
- 8) Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al : A comprehensive approach to therecognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis : recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg*, 33 : 908-23, 2007.(レベル VI)
- 9) Reisfeld R, Berliner KI : Evidence-based review of the nonsurgical management of hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin*, 18 : 157-66, 2008.(レベル VI)
- 10) 川島 真 : 多汗症に対する Tofisopam の臨床的検討—SKICON 200 を用いた発汗の定量的検討—. *臨床医薬*, 6 : 2239-44, 1990. (レベル IV)
- 11) 齊藤隆三 : 発汗異常に対するグランダキシンの臨床的検討について. *薬理治療*, 19 : 2019-21, 1991. (レベル IV)

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

解説 : 精神 (心理) 療法の中で多汗症の治療に効果を示す可能性があるとして試みられてきたものには, 大きく分けて催眠療法と訓練療法の二つがある。

①催眠療法 : 注意集中と一連の暗示操作によって特有な心理—生理学的状態を導き, その間の生体の生理学的バランス調節・正常化機能を治療的に応用しようとするもので, 治療手技には特別の訓練を要する。Medline (1990 年以降) の検索では, 成人多汗症に対する催眠療法について記述しているものは 4 件あるがいずれも古い報告を含むレビューと症例報告であり, 限定的な患者に有効な場合がある¹⁾²⁾, 代替的・補充的治療法として有用かもしれない³⁾, 無効⁴⁾という結果になっている。

推奨度 C2, レベル V

②訓練療法 :

1. バイオフィードバック (自律訓練法を含む) : バイオフィードバックは自律神経系がオペラント条件づけによって随意的に制御できるようになるという理論に基づいている。Medline (1980 年以降), 医学中央雑誌 (1990 年以降) を用いた検索では, 多汗症への効果はごく限られた患者にしか認められないとするもの¹⁾²⁾, 11 名中 6 名で 6 週後に改善が認められたとするもの⁵⁾, 脱感作的温度バイオフィードバックと漢方薬の併用が有効であったとするもの⁶⁾, などの症例報告がある。

推奨度 C1, レベル V

2. 森田療法 : 人間にそなわる自然治癒力の発動化を促すこと, 感情執着の悪循環を断ち切ることが基本理念であり, 「症状は “あるがまま” に受け入れ, やるべきことを目的本位・行動本位に実行させる」指示的訓練療法である。医学中央雑誌 (2000 年以降) の検索で, 直接多汗症を対象として森田療法を行った報告はなく, 社会不安障害の一症状として発汗が取り上げられているのみである。またその発汗に対する効果は不明である⁷⁾⁸⁾。

推奨度 C2, レベル VI

3. 認知療法：認知の歪みに焦点を当てることによってうつ病や不安障害の治療を行う。多汗症難治例では不安を伴うものが多く、不安が自律神経系の節前・節部の反応性を増大させて発汗に対し促進的に作用している⁹⁾などの理論がある。Medline(2000年以降)と医学中央雑誌(2000年以降)の検索では多汗症に対する認知療法の症例報告¹⁰⁾と1例報告¹¹⁾があるが、結果は効果があったとしても改善の程度は不明であり、原発性掌蹠多汗には無効であるとの報告もある¹²⁾。

推奨度 C2, レベル V

【文 献】

- 1) Shenefelt PD : Biofeedback, cognitive-behavioral methods, and hypnosis in dermatology : is it all in your mind? *Dermatol Ther*, 16 (2) : 114-22, 2003. (レベル V)
- 2) Hashmonai M, Kopelman D, Assalia A : The treatment of primary palmar hyperhidrosis : a review. *Surg Today*, 30 (3) : 211-8, 2000. (レベル V)
- 3) Shenefelt PD : Hypnosis in dermatology. *Arch Dermatol*, 136 (3) : 393-9, 2000. (レベル V)
- 4) Zachariae B, Bjerring P : Hyperhidrosis. Hypnotherapy of 2 patients with hyperhidrosis *Ugeskr Laeger*, 152 (39) : 2863-4, 1990. (レベル V)
- 5) Duller P, Gentry WD : Use of biofeedback in treating chronic hyperhidrosis : a preliminary report. *Br J Dermatol*, 103 (2) : 143-6, 1980. (レベル V)
- 6) 福本一朗, 山田暢一, 松本義伸, 川瀬康裕 : 多汗症バイオフィードバック療法の基礎研究, 特に手掌温度バイオフィードバックと漢方方剤の併用療法の有効性について. バイオフィードバック研究, 34 (1) : 75-80, 2007. (レベル V)
- 7) 音羽健司, 貝谷久宣 : 社会不安障害の民間療法など. *臨床精神医学*, 36 (12) : 1527-1534, 2007 (レベル VI)
- 8) 福本一朗, 内山尚志, 山田暢一, 川瀬康裕 : 多汗症バイオフィードバック療法の基礎研究. バイオフィードバック研究, 34(1) : 90, 2007. (レベル VI)
- 9) Ramos R, Moya J, Turon V, Perez J, Villalonga R, Morera R, Perna V, Ferrer G : Primary hyperhidrosis and anxiety : a prospective preoperative survey of 158 patients, *Arch Bronconeumol*, 41 (2) : 88-92, 2005. (レベル V)
- 10) Martinsen EW, Hoffart A : Cognitive therapy for palmar sweating and facial blushing. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 123 (8) : 1113, 2003. (レベル V)
- 11) 川上尚弘 : Psychodermatology, 心と皮膚, *Visual Dermatology*, 4 (5) : 86-487, 2005. (レベル V)
- 12) 四宮滋子 : 掌蹠多汗症の治療 精神科的アプローチ. *発汗学*, 15Suppl : 13-18, 2008. (レベル V)

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 (compensatory hyperhidrosis 以下 CH と略) の合併は患者の満足度を低下させる。施術の際は、重症多汗症で保存的治療法に抵抗性であると診断された患者であること、また、切断レベルは次の CH の項目を踏まえ、T2 領域を避けることが望ましい。

推奨度：手掌多汗症 B, 腋窩多汗症 C1

解説：交感神経遮断術は交換神経節を切除, クリップ, 焼灼などにより破壊する手術であるが, その効果を他の治療方法と比較検討した研究はほとんどない。交感神経遮断により手掌の発汗はほぼ100% 停止するが, 代償性発汗を高率に合併する。ただし, 代償性発汗の程度が主観的に評価されているため, 発生頻度は報告により異なっている。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。

手掌多汗症の重症例に対して, 交感神経遮断は保存的治療より治療効果が高く, 合併症が少ない可能性がある¹⁾(レベル V)。胸腔鏡下交感神経遮断術は, 上肢の多汗症症例の Quality of life を改善する可能性がある²⁾(レベル V)。切除, クリップ, 焼灼など遮断方法による治療効果には差がないと考えられる³⁾(レベル V)。T4 レベル遮断は T2 や T3 レベルと比較して, 治療効果は同等で, 中等度以上の代償性発汗の出現率が少なく, 患者の満足度が高い^{4)~6)}(レベル II, V, V)。

孤立性腋窩多汗症に対する T4 および T3~4 レベル遮断の治療効果はどちらも良好であるが, T4 でより代償性発汗が少ない⁷⁾(レベル II)。

【文 献】

- 1) Baumgartner FJ, Bertin S, Konecny J : Superiority of thoracoscopic sympathectomy over medical management for the palmo-plantar subset of se-

- vere hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg*, 23 (1) : 1-7, 2009.(レベル V)
- 2) Panhofer P, Zacherl J, Jakesz R, Bischof G, Neumayer C : Improved quality of life after sympathetic block for upper limb hyperhidrosis. *Br J Surg*, 93 (5) : 582-586, 2006.(レベル V)
 - 3) Inan K, Goksel OS, Ucak A, et al : Thoracic endoscopic surgery for hyperhidrosis : comparison of different techniques. *Thorac Cardiovasc Surg*, Jun 56 (4) : 210-213, 2008.(レベル V)
 - 4) Liu Y, Yang J, Liu J, et al : Surgical treatment of primary palmar hyperhidrosis : a prospective randomized study comparing T3 and T4 sympathectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 35 (3) : 398-402, 2009.(レベル II)
 - 5) Wolosker N, Yazbek G, Ishy A, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leao P : Is sympathectomy at t4 level better than at t3 level for treating palmar hyperhidrosis? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 18 (1) : 102-106, 2008.(レベル V)
 - 6) Mahdy T, Youssef T, Elmonem HA, Omar W, Elateef AA : T4 sympathectomy for palmar hyperhidrosis : looking for the right operation. *Surgery*, 143 (6) : 784-789, 2008.(レベル V)
 - 7) Munia MA, Wolosker N, Kauffman P, de Campos JR, Puech-Leao P : A randomized trial of T3-T4 versus T4 sympathectomy for isolated axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg*, Jan 45 (1) : 130-133, 2007.(レベル II)

7. 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(CH)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CHを減ずることは可能である。少なくともT2領域の遮断は避けるべきである。

推奨度：C1

解説：胸部交感神経遮断術(Thoracic Sympathectomy 以下 TS)後におきる体幹の異常発汗は1933年にRossが代償性発汗(以下CHと略)としてTSとの関連性を警鐘し¹⁾、1960年にShelleyがTS後の避け

がたい重大な合併症であると総括²⁾して以来、術前に十分な説明が必要な合併症であると認識されてきた³⁾。ただCHの定義はあまり明確ではなく、多くの論文はTS後に生じる体幹の多汗であると述べているが、具体的な発汗部位や程度・どのような状況で発汗するのかなどについて一定の概念はない。胸背部に暑さに関係なく多汗が生ずるとする報告⁴⁾や、下肢上部に暑さと共にコントロール不良な発汗が生ずるとするもの⁵⁾までまちまちである。前述したShelleyは上肢から頸部・顔面・頭部にいたる発汗抑制に代償するかのごとく胸部以下の体幹が温度上昇に敏感に反応し、コントロール不良な発汗となる現象をCHであると述べたが、以後の多くの論文で述べられるCHはほぼ同様と考えられる。発生頻度は9~100%^{6)~10)}と一定しないが、傾向としては2006年頃から頻度が減少してきている。近年の論文ではT3より下位での遮断によりCH頻度をさげつつ手掌多汗に対する効果は変わらないとする報告が多く見られるようになってきた¹¹⁾。これらの報告でのCH頻度は概ね20%以下であるが、CHに対する客観的データは全くなく、すべて患者の主観であるため、実際のCH発生頻度が減少しているのか、発生頻度は同じだが程度が軽減しているのか、発汗部位が変化しているのか、発汗過程が変化しているのかなどについてはまったく不明である。そもそもCHがなぜ発症するのかについても仮説のみで、科学的な論証は全くない。

現時点ではCHはTSによる重大な合併症であり、術後の多くの患者に発症することを認識した上で、十分なインフォームドコンセントが必要なことは間違いない。また近年の報告で手掌多汗に対する効果を減ずること無く苦痛を伴うCH頻度が少なくなっているが、これらの報告に共通するのはT2領域の遮断を行っていないことである。以上より少なくともT2領域遮断は手掌多汗には不必要であることが示唆され、術者は少なくともT2領域はさわるべきではないと思われる。

【文 献】

- 1) Ross JP : Sympathectomy as experiment in human physiology. *Brit J Surg*, 21 : 5-19, 1933.(レベル VI)
- 2) Shelley WB, Florence R : Compensatory hyperhidrosis after sympathectomy. *N Engl J Med*, 263 : 1056-1058, 1960.(レベル V)

- 3) Neelan D et al : Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis : Indications and results. *Ann Thorac Surg*, 77 : 410-414, 2004.(レベル IV)
- 4) Dewey TM et al : One-Year Follow-Up After Thoracoscopic Sympathectomy for Hyperhidrosis : Outcomes and Consequences. *Ann Thorac surg*, 81 : 1227-32, 2006.(レベル IV)
- 5) Katra AN et al : Comparing T2 and T2-T3 ablation in thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis : a randomized control trial. *Surg Endosc*, 21 : 1768-71, 2007.(レベル IV)
- 6) Chou SH et al : The importance of classification in sympathetic surgery and a proposed mechanism for compensatory hyperhidrosis. *Surg Endosc*, 20 : 1749-53, 2006.(レベル IV)
- 7) Herbst F et al : Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg*, 220 : 86-90, 1994.(レベル IV)
- 8) Lin TS et al : Uniportal endoscopic thoracic sympathectomy for treatment of palmar and axillary hyperhidrosis : analysis of 2000 cases. *Neurosurgery*, 51 (5 Suppl) : S84-7, 2002.(レベル IV)
- 9) Panhofer P et al : Improved quality of life after sympathetic block for upper limb hyperhidrosis. *Br J Surg*, 93 : 582-6, 2006.(レベル IV)
- 10) Sugimura H et al : Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137 : 1370-6, 2009.(レベル IV)
- 11) Johannes S et al : Endoscopic thoracic sympathectomy for severe hyperhidrosis : Impact of restrictive denervation on compensatory sweating. *Ann Thorac Surg*, 81 : 1048-1055, 2006.(レベル IV)

8. 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ですが、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

解説：薬物による交感神経ブロックは1925年に痛みの治療の為に施行されたのに始まる。その後1935年には、四肢の多汗症患者に対して初めて交感神経ブロックが用いられた。さらに、1944年にはX線透過下で、最近ではCTガイド下でより安全に交感神経ブロックがおこなわれるようになってきている。しかしながら、局所多汗症に対する神経ブロックの報告は少なく、その効果については明らかではない。最近0.6～1.6μmの波長の赤外線をだすレーザー機器（スーパーライザー）を用いた星状神経節ブロックが試みられている。

神経ブロックによる局所多汗症に対する治療効果を検討するため、Pubmed、医学中央雑誌にて「多汗症」と「神経ブロック」あるいは「多汗症」と「レーザー療法」にて文献の検索を行った。「神経ブロック」に関する論文においては対象が局所多汗症2件¹⁾²⁾、手掌多汗症；6件^{3)~8)}、足蹠多汗症；1件¹⁾²⁾⁶⁾、腋窩多汗症；1件⁹⁾であり、用いられた手技は胸部神経節ブロック7件^{1)~7)}、腰部神経ブロック3件¹⁾²⁾⁶⁾、星状神経節ブロック1件¹⁾であった。レーザー療法はスーパーライザーが1件⁹⁾、YAGレーザーが1件⁹⁾であった。患者数は1例から1,338例までの報告があり、治療効果は本人による症状改善の評価が多数を占め、Minor法などの客観的な評価を用いた報告は3件のみであった。これらの治療による報告では有効以上が70%以上と臨床的な効果が強調されているが、代償性発汗などの副作用の生じる頻度も30%から95%と高く、必ずしも望ましい治療とは言えない現状が明らかとなった。スーパーライザーによる星状神経節への照射は有効率90%と高く、副作用も認めないことが報告されている。局所多汗症に対する交感神経節ブロック法は従来の交感神経切除術に代わり、より低侵襲性で、効果も3年以上持続するとされ、麻酔科、ペインクリニックで施行されている治療法である。しかしながら報告されている論文は少なく、多くは症例集積研究の報告が主体であり、エビデンスレベルはIVからV、推奨度は殆どがC1となり、エビデンスレベルの高い報告はないのが現時点での結論である。

【文 献】

- 1) 高田 稔, 岩波悦勝, 他 : 多汗症4例の交感神経ブロックによる治療, ペインクリニック, 13: 389-393, 1992. (症例集積研究 : 局所多汗症, 4例, レベ

- ル V, 推奨度 C1)
- 2) 小林衣子: 交感神経節ブロックによる難治性多汗症の治療, *臨床皮膚科*, 49:121-125, 1995. (症例集積研究: 局所多汗症 11 例, レベル V, 推奨度 C1)
 - 3) Ohseto K: Efficacy of thoracic sympathetic ganglion block and prediction of complications: clinical evaluation of the anterior paratracheal and posterior paravertebral approaches in 234 patients. *J Anesth*, 6: 316-331, 1992. (症例集積研究: 手掌多汗症, 234 例, レベル IV, 推奨度 C1)
 - 4) 白水重尚, 安藤哲朗, 安田武司, 他: 原発性手掌発汗過多症に対する経皮的胸部交感神経節ブロック療法, *神経治療*, 13:83-87, 1996. (症例集積研究: 手掌多汗症 5 例 レベル V, 推奨度 C1)
 - 5) 立山俊朗, 比嘉康敏, 小林伊都子, 伊達 久, 長沼芳和, 唐澤秀武, 大瀬戸清茂, 塩谷正弘: 多汗症治療より見た胸部交感神経節アルコールブロックと胸腔鏡下胸部交感神経遮断術の有効性, *ペインクリニック* 19: 927-929, 1998. (症例対照研究: 手掌多汗症 199 例 レベル IV, 推奨度 C2 副作用, 有効性などより神経遮断術が優れる)
 - 6) 大瀬戸清茂: 【QOL をたかめる皮膚科治療 理論と実際】多汗症 神経ブロック, *皮膚臨床*, 44: 1313-1316, 2002. (症例集積研究: 手掌多汗症 199 例, 足蹠多汗症 27 例, レベル V, 推奨度 C1)
 - 7) Uchino H, Sasaki S, Miura H, Hirabayashi G, Nishiyama T, Ohta T, Ishii N, Ito T: Usefulness of galvanic skin reflex monitor in CT-guided thoracic sympathetic blockade for palmar hyperhidrosis. *J Anesth*, 21: 403-408, 2007. (症例報告 手掌多汗症 CT ガイド下での交感神経ブロックの有効性 1 例)
 - 8) 西村香織, 片山一朗: 【光線療法の新しい展開】光線療法が有効であった疾患 手掌多汗症の新しい治療 星状神経節近傍への直線偏光近赤外線 (スーパーライザー) 照射, *Visual Dermatology*, 3: 400-401, 2004. (症例集積研究: 手掌多汗症に対する星状神経節へのスーパーライザー照射 10 例 レベル V, 推奨度 C1)
 - 9) Goldman A: *Dermatologic Surgery*, 34: 756-762, 2008. (症例集積研究: 腋窩多汗症に対する YAG レーザー照射 17 例 レベル V, 推奨度 C1)

代償性発汗に対するボツリヌス毒素 A 局所注射療法の治療効果について

研究分担者： 玉田康彦 愛知医科大学皮膚科学 教授
共同研究者： 柳下武士 愛知医科大学皮膚科学 助教
岩瀬 敏 愛知医科大学生理学第 2 教授

研究要旨：

原発性局所多汗症に対する内視鏡的交感神経節切除術（ETS）後に生じうる代償性発汗は患者の QOL を著しく低下させる。今回われわれは代償性発汗部位にボツリヌス毒素 A (BT-A) の局所注射を行い多汗に対する治療効果を検討した。

5 症例の多汗部位に BT-A を 2cm 間隔で 50 カ所に 2 単位、合計 100 単位を局所注射した。現在 2 ヶ月間の観察であるが、発汗量を経時的に計測できた 4 例で著明な発汗量の低下がみられた。HDSS による自覚症状の改善は全例に認めた。筋力低下などの副反応もみられず、ボツリヌス毒素 A (BT-A) の局所注射療法は代償性発汗患者の有用な治療法になりうると考えている。

A. 研究目的

原発性局所多汗症に対する内視鏡的交感神経節切除術（ETS）は有効であるが術後の副反応として予期しない部位からの多汗つまり代償性発汗を生じることがあり、患者の QOL を著しく低下させる。代償性発汗に対する有効な治療法がないことから、早急な対策が必要であり、われわれは代償性発汗部位にボツリヌス毒素 A (BT-A) の局所注射を行い多汗に対する治療効果を検討した。

(愛知医科大学倫理委員会承認 N0.10-22)

B. 研究方法

対象患者：ETS 施行後、代償性発汗を生じ当院皮膚科外来に受診した成人患者。目標症例数は 10 症例で現在 5 症例を登録している。

本学第 2 生理学講座の人工気候室にて、ミノール法を行い多汗の有無、多汗部位を特定し、換気カプセル法により発汗量を計測した。多汗の程度と部位の特定を行った後、BT-A(Botox, Allergan Inc.)を最も不快に感じている多汗部位に縦横方向に 2cm 間隔で皮内に局所注射を行う。1 部位あたり 2 単位の BT-A を総量 100 から 200 単位を限度として局所注射を行う。評価方法は 1 ヶ月毎に治療効果の推移を簡易ミノール法と換気カプセル法を用いて約 6 ヶ月間発汗量を測定する。Hyperhidrosis disease severity scale(HDSS)を用いて自覚症状の改善度の検索を行う。また患者さんの満足度、局所注射に対する要望に対してアンケート調査をおこなう。

C. 研究結果

BT-A 局所注射により、注射部位の発汗量は換気カプセル法で計測した4例で投与1ヶ月後より有意に減少し、2ヶ月後も持続していた(図1)。HDSSは来院できなかった1症例(電話による問診)を含め、投与前に比べ全例2ないし3ポイントのスコア改善がみられた。アンケート調査においても4例で満足度が高く、他の多汗部位への追加投与や効果消退時の再投与の希望が3例にみられた(図2)。

BT-A 局注に伴い生じる可能性のある一時的な筋力低下は全例認めておらず、また注射時の疼痛も注射前のクーリングと細い注射針を併用することで容認でき、現在のところ目立った副反応を生じていない。

D. 考察

代償性発汗の治療にBT-Aを用いた報告は少ないが、Kim WOら(Dermatol Surg.2009)は17例の代償性発汗部位に100~500単位のBotoxを1.5cm間隔で局注し、約10ヶ月間にわたってHDSSスコアの改善を確認している。われわれのBT-A局所注射による治療効果の観察は2ヶ月間の途中経過であるが、局注部の発汗量が速やかに低下しており、自覚症状の改善と日常生活での満足度が高いことから、代償性発汗部位へのBT-A局所注は有効な治療法になりうるであろうと考えている。今後の課題としてまず第一にBT-Aの効果の持続期間の確認が必要である。さらに代償性発汗部位が広範囲の症例に対しては

1)注射部位の間隔を拡大する2)BT-A投与量を増やすなどを試みる。

また副反応が現在のところ認められていないが、発汗の減少に伴い他部位からの代償性発汗が生じる可能性もあり、さらなる経過観察が必要である。

E. 結論

原発性局所多汗症に対する内視鏡的交感神経節切除術(ETS)後に生じた代償性発汗の患者にBT-Aの局所注射を行い、2ヶ月間の観察であるが、同部位の発汗量の著明な低下と自覚症状の改善がみられた。多汗部位へのBT-A局所注射療法は代償性発汗の有効な治療法になりうるであろうと考えている。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

- ① Ito K, Yanagishita T, Ohshima Y, Tamada Y, Watanabe D. Therapeutic effectiveness of botulinum toxin type A on severity of palmar hyperhidrosis. J Dermatol in press.
- ② Nishimura J, Tamada Y, Iwase S, Kubo A, Watanabe D, Matsumoto Y. A case of lung cancer with unilateral anhidrosis and contralateral hyperhidrosis as the first clinical manifestation. J Am Acad Dermatol in press.
- ③ 伊東慶子、玉田康彦、大嶋雄一郎、柳下武士、渡辺大輔 ボツリヌス毒素注射(掌蹠多汗症) 皮膚臨床 52, 1552-1555, 2010.
- ④ 玉田康彦 皮膚粘膜と付属器の疾患：原発性局所多汗症診療ガイドラインの概要

日皮会誌 120, 2892-2895, 2010.

(2) 学会発表

- ① 玉田康彦. 発汗異常症の治療ガイドライン作成に向けて (ボトックス、イオントフォレーシスを含む) 第 109 回日本皮膚科学会総会 2010.04 大阪.
- ② 西村朱理、玉田康彦、渡辺大輔、松本義也、岩瀬敏 片側性発汗異常により脊髄病変が見つかった 3 例. 第 109 回日本皮膚科学会総会 2010.04 大阪
- ③ 玉田康彦. 原発性局所多汗症の診療ガイドラインについて. 第 18 回日本発汗学会総会イブニングセミナー. 2010. 08 大阪.
- ④ 柳下武士、玉田康彦、大嶋雄一郎、伊東慶子、渡辺大輔. 掌蹠多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法におけるアルミニウム局所分布についての検討. 第 18 回日本発汗学会総会 2010. 08 大阪.
- ⑤ 伊東慶子、玉田康彦、大嶋雄一郎、柳下武士、渡辺大輔. 重症掌蹠多汗症の重症度によるボツリヌス毒素 A の治療効果. 第 18 回日本発汗学会総会 2010. 08 大阪.
- ⑥ 西村直記、岩瀬敏、菅屋潤壹、吉岡洋、村瀬允也、玉田康彦. 手掌多汗症者に対する ETS 後の発汗分布について. 第 18 回日本発汗学会総会 2010. 08 大阪.
- ⑦ 犬飼洋子、岩瀬敏、清水裕樹、桑原祐子、西村直記、佐藤麻紀. Dominika anikowska、菅屋潤壹、西村朱里、玉田康彦. 限局性多汗症の原因が片側胸部の過伸展により生じた無汗部の代償であると考えられた 1 例 . 第 18 回日本発汗学会総会 2010. 08 大阪.
- ⑧ 大嶋雄一郎、伊東慶子、玉田康彦、渡辺大輔、西村直記、岩瀬敏、菅屋潤壹. 過去 5 年間における当大学皮膚科を受診した特発性無汗症患者の治療経過について. 第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2010.9 大阪.

H.知的所有権の出願、登録状況

なし

図 1

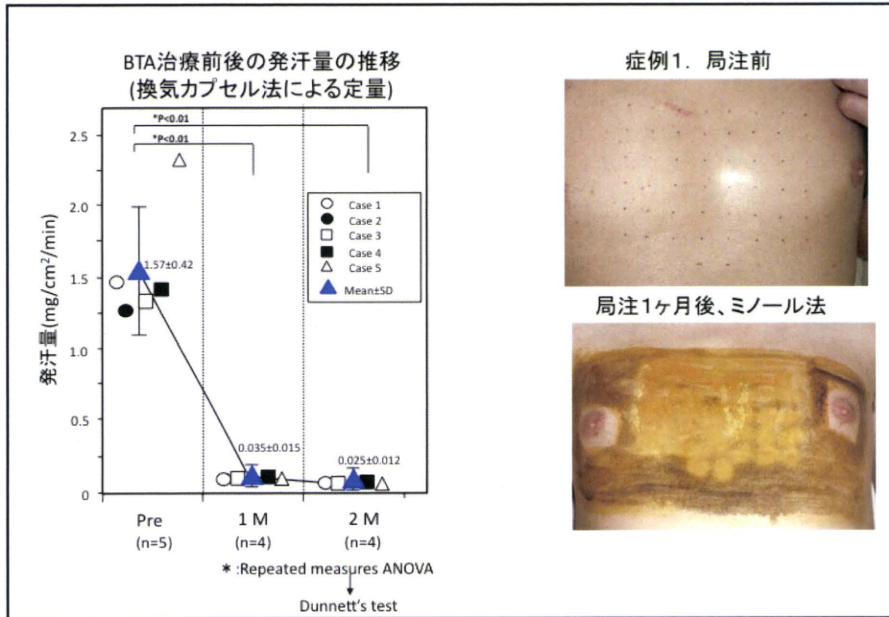
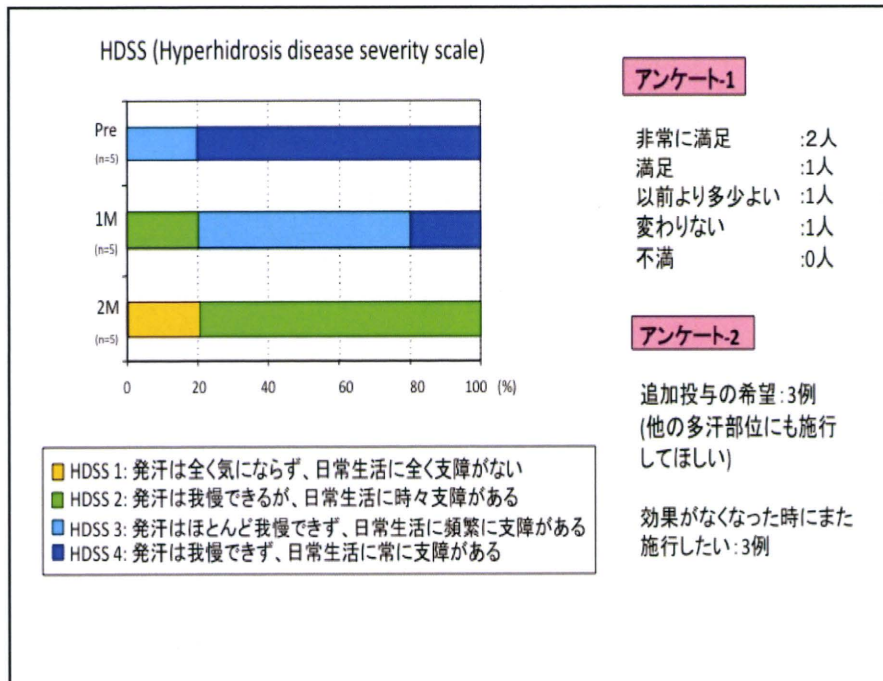


図 2



アセチルコリン誘発性発汗のメカニズムと神経ペプチドによるその制御機構の検討

研究分担者	片山 一郎	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科	教授
研究協力者	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科	助教
	北場 俊	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科	大学院生
	松井 佐紀	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科	大学院生

研究要旨：

限局性局所多汗症は発症、誘発機序不明の疾患である。患者の個人的また社会的な QOL を著しく低下させ、さらに我々の検討では労働生産性を著しく障害することで医療経済学的にも大きなインパクトを与える。日常診療において、掌蹠の発汗は精神的な緊張状態で誘発されることが多い。その機序はコリン作動性の交感神経が優位に作用することとされているが、具体的な制御機構は不明の点が多い。

今回我々はマウスにおけるアセチルコリン誘発性発汗のメカニズムおよび、同発汗への神経ペプチドの関与を明らかにするためにマウス足蹠にアセチルコリンを投与し、ミノール変法により発汗量を半定量化し、神経ペプチドの発汗に対する影響を検討した。

A.研究目的

マウスにおけるアセチルコリン誘導性発汗のメカニズムの検証、および同発汗へのサブスタンス P の影響を検討することで、限局性局所多汗症の病態および新規治療戦略の確立を目指す。

B.研究方法

（使用動物）8 週齢の C57BL/6 および BALB/c マウス（麻酔方法）ドミトール（0.3mg/ml）ドルミカム（4mg/ml）、ベトルファール（5mg/ml）三種混合薬を i.p. することで全身麻酔を行った。（ミノール法変法）アセチルコリン投与前に足底を 3.5%ヨード（エタノールに溶解）、10%でんぷん（ミネラルオイルに溶解）でペイントした。5ug の塩酸ピロカルピン(Pilo)のみ、 $1 \times 10^{-6}M$ のサブスタンス P(SP)、および Pilo+SP を足底に皮下注射したのち 2 分後の写真を撮影した。発汗の dot をカウントし、発汗量の指標とした。（坐骨神経ブロック）左下肢基部坐骨神経節をリドカイン投与によってブロックした。

C.研究結果

C57BL/6, BALB/c マウスは Pilo 投与によってリン酸バッファー投与群に比し有意に発汗が

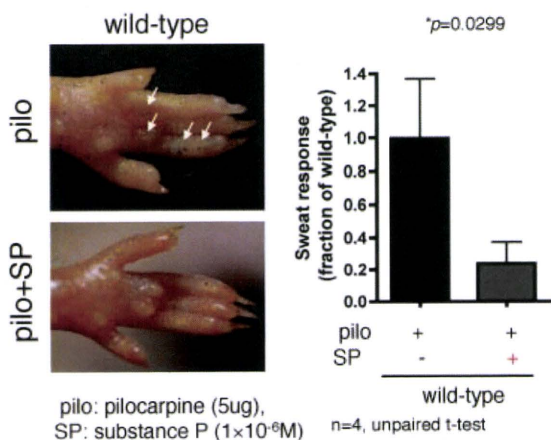
誘発され、SP は C57BL/6, BALB/c いずれの系統においても Pilo 誘導性の発汗を有意に抑制した（図）。さらにこの現象は交感神経節ブロックによって抑制された。

D.考察

アセチルコリンはマウスの系統に関わらず、発汗を促す事が確認された。アセチルコリンの作用点は汗腺を支配するコリン作動性交感神経と考えられているが、汗腺そのものにもアセチルコリン受容体の発現が確認されている。今回の検討においてアセチルコリンの作用点を検証するために坐骨神経ブロックを行い、軸索反射抑制下でアセチルコリン投与をおこなった所、発汗反応は認められなかった。このことからアセチルコリンは汗腺腺房よりはむしろ交感神経に作用することで発汗を促しているのではないかと推察された。さらにコリン作動性交感神経はサブスタンス P を含有することが知られている。このサブスタンス P が発汗にどのような影響を与えるのかを検証した。その結果、サブスタンス P はアセチルコリン性の発汗を有意に抑制した。このことからサブスタンス P は多汗症の治療にも応用可能ではないかと推察された。

E. 結論

アセチルコリンが原発性局所多汗症にどのように関与しているかは未だ不明な点が多い。しかしコリン作動性交感神経有意な反応である可能性は残されており、サブスタンス P はこのような発汗に対して抑制的に働く可能性が推察された。



図：アセチルコリンによる発汗試験結果とサブスタンス P による抑制効果。Unpaired t-test.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I. Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol.* 2011 Feb;38(2):179-84. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.00962.x. Epub 2010 Sep 29.
- ② Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Umegaki N, Tani M, Katayama I, Takemasa I, Sekimoto M, Tomita K, Tamai N. A case of giant squamous cell carcinoma of the buttock possibly arose from syringocystadenoma and invaded to the rectum. *J Skin Cancer.* 2011;2011:213406.
- ③ Kira M, Katayama I. Superimposed linear psoriasis. *J Dermatol.* 2010 Dec;37(12):1063-5. Takahashi Y, Murota H, Tarutani M, Sano S, Okinaga T, Tominaga K, Yano T, Katayama I. A case of juvenile dermatomyositis manifesting inflammatory epidermal nevus-like skin lesions: unrecognized cutaneous manifestation of blaschkitis? *Allergol Int.* 2010 Dec;59(4):425-8.
- ④ Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I. Impact of sedative and non-sedative
- ⑤ antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int.* 2010 Dec;59(4):345-54.
- ⑥ Hirakawa S, Tanemura A, Mori H, Katayama I, Hashimoto K. Multiple lymphadenopathy as an initial sign of extramammary Paget disease. *Br J Dermatol.* 2011 Jan;164(1):200-3.
- ⑦ Matsui S, Kitaba S, Itoi S, Kijima A, Murota H, Tani M, Katayama I. A case of disseminated DLE complicated by atopic dermatitis and Sjögren's syndrome: link between hypohidrosis and skin manifestations. *Mod Rheumatol.* 2010
- ⑧ Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, Narazaki M, Hagihara K, Ogata A, Katayama I, Kawase I, Kishimoto T, Tanaka T. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec;49(12):2408-12.
- ⑨ Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Tani M, Miura H, Asakura M, Tamai N, Katayama I. Pilomatrix carcinoma arising from pilomatricoma after 10-year senescent period: Immunohistochemical analysis. *J Dermatol.* 2010 Aug;37(8):735-9.
- ⑩ Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, Katayama I. Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous

syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts. *Br J Dermatol.* 2010 Oct;163(4):881-4.

- ⑪ Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, Tomura M, Taniguchi M, Friedel RH, Rayburn H, Tessier-Lavigne M, Yoshida Y, Okuno T, Mizui M, Kang S, Nojima S, Tsujimura T, Nakatsuji Y, Katayama I, Toyofuku T, Kikutani H, Kumanogoh A. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. *Nat Immunol.* 2010 Jul;11(7):594-600.
- ⑫ Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, Katayama I. Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students. *Eur J Dermatol.* 2010 May-Jun;20(3):410-1.
- ⑬ Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Ngamice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153(2):121-32.
- ⑭ Hanafusa T, Umegaki N, Yamaguchi Y, Katayama I. Good's syndrome (hypogammaglobulinemia with thymoma) presenting intractable opportunistic infections and hyperkeratotic lichen planus. *J Dermatol.* 2010 Feb;37(2):171-4.
- ⑮ Abd El-Latif MI, Murota H, Terao M, Katayama I. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes. *Br J Dermatol.* 2010 Jul;163(1):128-37.
- ⑯ Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol.* 2010 Apr;20(2):123-9.
- ⑰ 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.* 2010 Jul;65(7):929-30.

2.学会発表

- ① 室田浩之、アトピー性皮膚炎の病態解明と治療の最前線 発汗機能とスキンケアの指導法 生活指導を含めた包括的治療. 第46回アレルギー学会秋季大会 2010, 11.
- ② 北場俊、木嶋晶子、室田浩之、片山一朗. 発汗機能異常を呈したシェーグレン症候群が合併したアトピー性皮膚炎の3例. 第22回アレルギー学会春季臨床大会、2010, 5.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析

分担研究者 佐々木 成 東京医科歯科大学大学院腎臓内科学分野 教授
 研究協力者 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
 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

研究要旨：

アクアポリン（以下 AQP）は水を選択的に通す膜蛋白で、浸透圧勾配により 1 秒間に数百万の水分子を通すが、これはアクアポリンも持たない脂質 2 重膜の 100 倍程度の水透過能となる。よって AQP は、素早い水の透過を必要とする細胞、上皮、および臓器で活躍している可能性があり、実際腎臓での水の出納調節は集合尿管における AQP2 が担っており、その異常は腎性尿崩症を引き起こす。(1) 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。昨年度に引き続き、我々は AQP5 に着目し、極性をもたせることができる MDCK（Madin-Darby canine kidney）cell line を用いて AQP5 を安定発現させ、その機能制御機構の解析を通して、生体内汗腺における AQP の役割についての知見を得ようとしている。具体的には、発汗の際の細胞内シグナル伝達系が AQP5 の細胞内動態や機能制御にどのように関わるかを検討する。今までの経過を報告する。また、(2) 多汗症の治療前後における AQP3、AQP5 の発現に違いがあるかも検討した。いずれも更なる検討が必要である。今後、(3) マウスを用いて、発汗時に AQP3、AQP5 の細胞内局在に変化があるのか vivo において確認するとともに、(4) マウス皮膚およびヒト皮膚における AQP3、AQP5 の詳細な局在についても検討する計画である。

(1) 発汗時の AQP5 の細胞内動態と機能制御解析

A. 研究目的

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。我々は 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しようとしている。

B. 研究方法

極性をもたせることができる MDCK（Madin-Darby canine kidney）cell line に AQP5 遺伝子を transfection し G418 にて負荷、安定発現株を得た。薬剤を希釈した培養液で置換し、apical および basolateral membrane を Biotinylation により分画し、AQP5 量の変化を western blot 法で確認した。

C. 研究結果

作成した AQP5 の安定発現株の細胞融解液を western blot 法で確認し、うち No.6 を実験に用いた (図1)。また No.4 と No.7 と No.9 を混合した株も作成し、Biotinylation を施行したところ、wild type MDCK には AQP5 発現をみとめず、両株とも apical および basolateral membrane (以下 APM および BLM) の両方に AQP5 発現を確認した (図2)。

同系を用いて、最終濃度 10 μ M の Calcium ionophore A23187 にて細胞内 Ca²⁺ 濃度を上昇させた例を (図4：0分後、10分後、30分後) に示す。投与後 APM 分画の AQP5 量は増加の傾向をみとめたが、有意な差

はみとめなかった (図5)。

AQP5 抗体

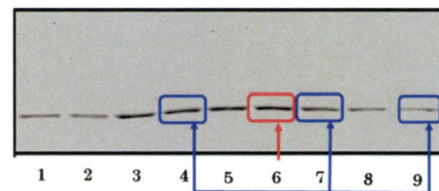


図1：AQP5 安定発現株の Western blot 法。AQP5 抗体で染色。

lane 1-9: AQP5 を MDCK cell line に AQP5 遺伝子を transfection し G418 負荷後得られた stable cell line. No.6 を実験に用いた(赤)。また No.4 と No.7 と No.9 を混合した株も作成した(青)。

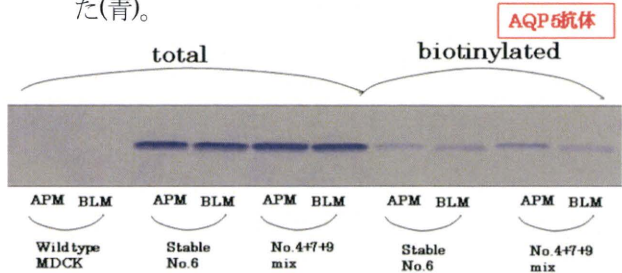


図2：Biotinylation 施行、AQP5 抗体で染色。実験に用いる細胞が分極していることは、Biotinylation 後、BLM marker である Na⁺-K⁺-ATPase 抗体で染色し、APM 分画にバンドを認めず、BLM 分画に認めたことで確認した (図3)。

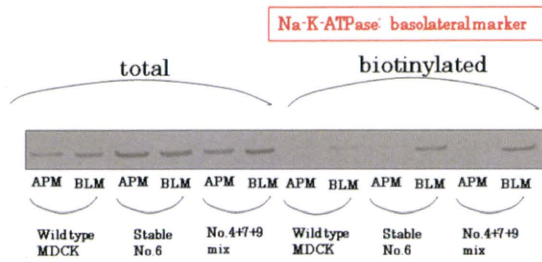


図3: Polarization 確認。Biotinylation 施行し Na⁺-K⁺-ATPase 抗体で染色。

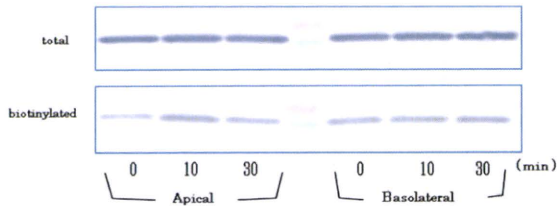


図4: Calcium ionophore A23187 投与後の変化例。Biotinylation 施行し AQP5 抗体で染色。

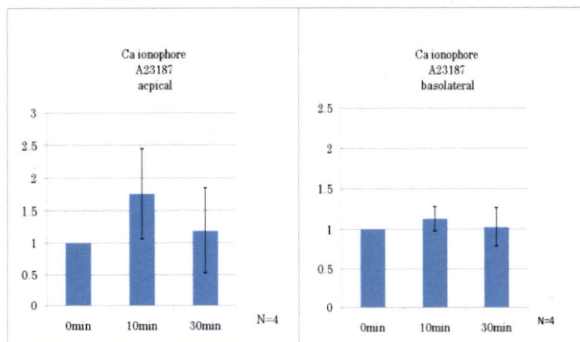


図5: Calcium ionophore A23187 投与後の変化。N=4。

続いて、より短時間での変化すなわち0分後、15秒後、1分後の変化を観察したところ、APM分画のAQP5量は増加の傾向をみとめたが、有意な差はみとめなかった(図6、図7)。

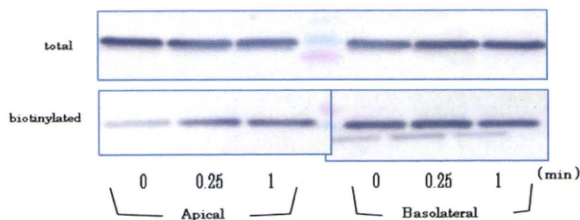


図6: Calcium ionophore A23187 投与後の短時間の変化例。Biotinylation 施行し AQP5 抗体で染色。

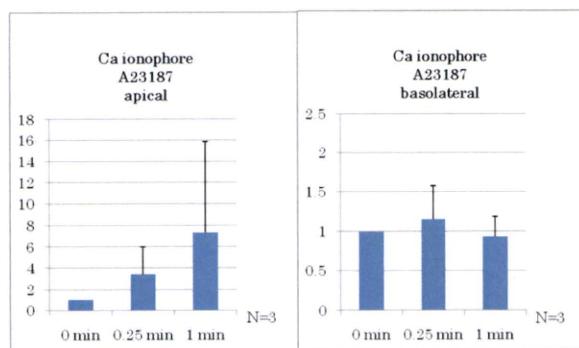


図7: Calcium ionophore A23187 投与後の短時間の変化例。Biotinylation 施行し AQP5 抗体で染色。

変化。N=3。

次に、最終濃度 25 μ M の Calcium chelator BAPTA-AM にて細胞内 Ca²⁺濃度を低下させたが(0分後、10分後、30分後)、APM分画、BLM分画いずれもAQP5量の増減に一定の傾向をみとめなかった(data not shown)。

発汗は、Achを介する細胞内 Ca²⁺濃度上昇によるもののみならず、cAMP刺激でも生じる過去の報告に基づき、cAMP刺激も検討した。実験前日に最終濃度 50 μ M の indomethacin で置換後、最終濃度 50 μ M forskolin + 1mM IBMX + 100 μ M cAMP の培養液で置換し変化をみた例を(図8:0分後、10分後、30分

後)に示す。時間経過とともに、APM分画のAQP5量は増加の傾向をみとめたが、有意な差はみとめなかった(図9)。

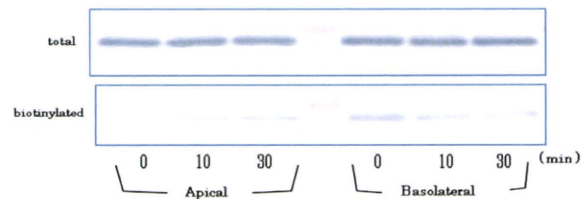


図8: cAMP 刺激後の変化例。Biotinylation 施行し AQP5 抗体で染色。

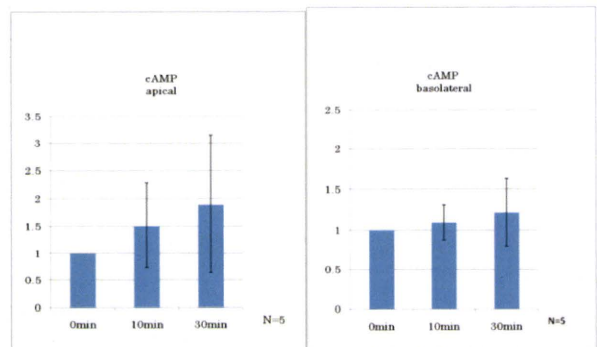


図9: cAMP 刺激後の変化。N=5。

D. 考察

細胞内Ca²⁺濃度を変化させたり、cAMP刺激を行ったが、一定の傾向をみとめたもののデータのばらつきが大きく、いずれも有意差をみとめ得なかった。この系で実験をするには、より厳密に条件を一定に行う必要がある。

(2) 多汗症の治療前後におけるAQP5、AQP3の発現状態

A. 研究目的

発汗に重要な役割を担っている可能性が推測されるAQP5およびAQP3について、多汗症患者の治療成功例において、その治療前後で変化があるか検討する。

B. 研究方法

同意の得られた多汗症患者から、初診時と治療後に手掌より皮膚生検を行い、ホルマリン固定後、パラフィン包埋し、標本作製した。AQP5及びAQP3抗体で染色、ABC反応後DAB発色を行い、観察した。