

### C. 研究結果

【症例】31歳 男

【主訴】手の多汗

【既往歴】腎結石

【家族歴】なし

【職業】倉庫での作業

【現病歴】小児期より掌蹠に多汗を自覚。他院にて治療したこともあったが効果乏しく、当院を受診した。

【経過】50%塩化アルミニウム液外用。数日で著明に発汗減少。

治療前後で手掌より皮膚生検を行った結果、HE染色では汗腺の数や形態に差をみとめなかった (data not shown)。AQP5およびAQP3染色を行った結果を (図10、図11) に示す。いずれも汗腺内での分布、細胞内での分布や染色度合いに明らかな差をみとめなかった。

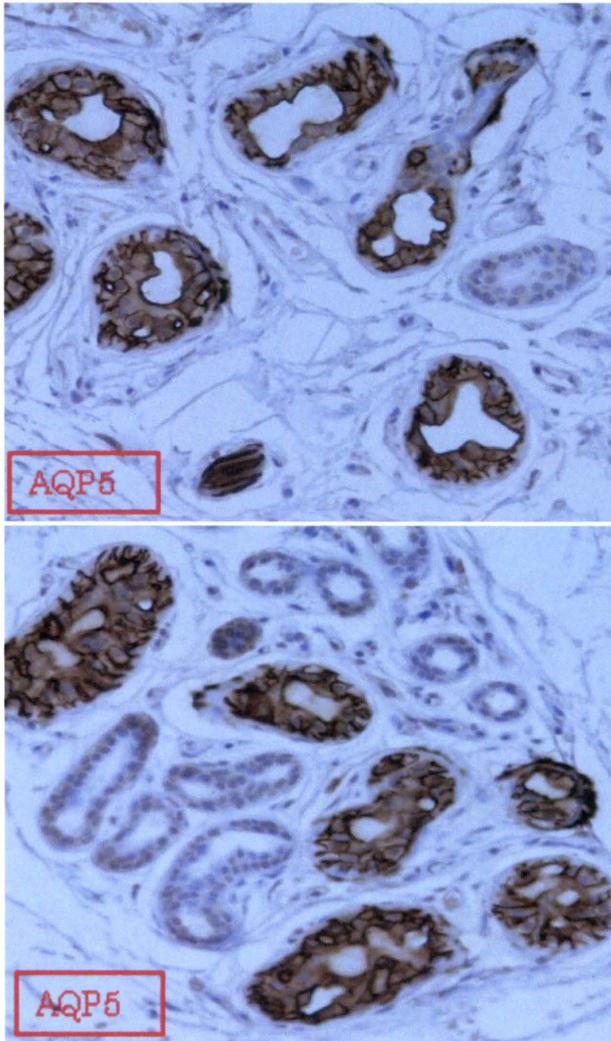


図 10 : 多汗症患者手掌皮膚を AQP5 抗体で染色。上が初診時、下が塩化アルミニウム液外用による治療後。

### D. 考察

塩化アルミニウム液の外用の作用部位は表皮真皮境界部までの深度と考えられており、汗腺分泌部や真皮レベルの汗管におけるAQP5およびAQP3の発現には影響がないものと推察された。今後汗腺にも直接の影響が考えられている別の治療法、例えばボ

ツリヌス毒素局注の治療前後での検討を加えたいと考えている。

### E. 結論

汗腺に発現しているAQP5は発汗時の水移動に関係していると推測されるが、その細胞内動態の制御機構につき引き続き検討を進めていきたい。細胞での検討のみならず、汗腺におけるAQP5の知見については *in vivo* でも過去にも報告が乏しく、今後 *in vivo* での検討も行う予定である。

### F. 健康危険情報

なし

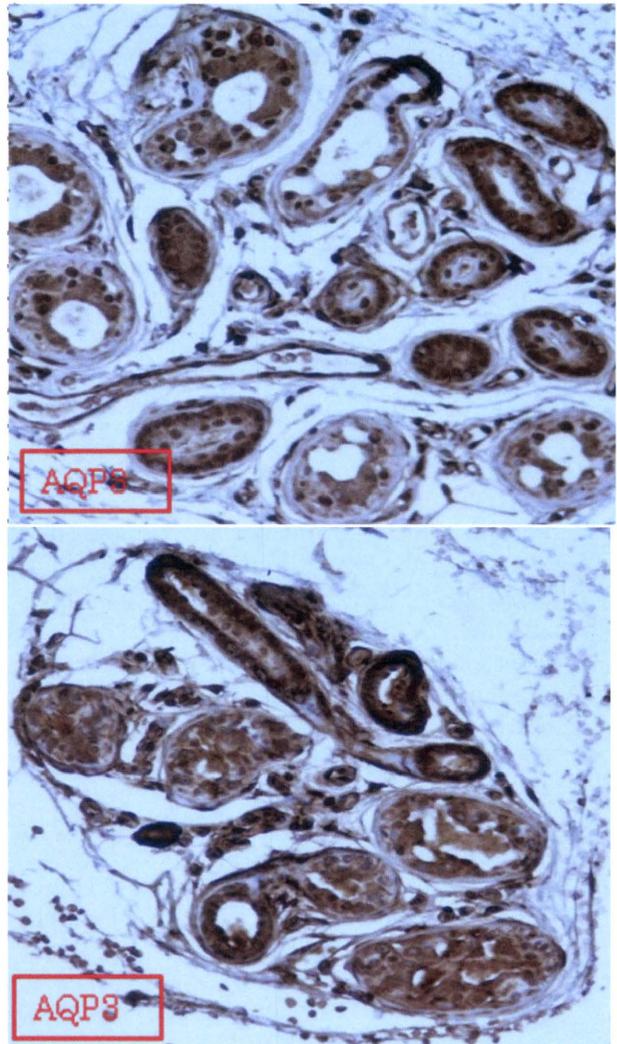


図 11 : 多汗症患者手掌皮膚を AQP3 抗体で染色。上が初診時、下が塩化アルミニウム液外用による治療後。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ① Aquaporins in kidney pathophysiology. Noda Y, Sohara E, Ohta E, Sasaki S. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Mar;6(3):168-78.
- ② Aquaporin-2. Noda Y, Sasaki S. *Nippon Rinsho.* 2010 Jul;68 Suppl 7:648-50.

- ③ Effect of angiotensin II on the WNK-OSR1/SPAK-NCC phosphorylation cascade in cultured mpkDCT cells and in vivo mouse kidney. Talati G, Ohta A, Rai T, Sohara E, Naito S, Vandewalle A, Sasaki S, Uchida S. **Biochem Biophys Res Commun.** 2010 Mar 19;393(4):844-8.
- ④ Mechanisms for hypercalciuria in pseudohypoaldosteronism type II-causing WNK4 knock-in mice. Yang SS, Hsu YJ, Chiga M, Rai T, Sasaki S, Uchida S, Lin SH. **Endocrinology.** 2010 Apr;151(4):1829-36.
- ⑤ Calcium-alkali syndrome-like symptoms manifested by daily alphacalcidol and thiazide. Satoh F, Okado T, Iwamoto M, Akita W, Wakabayashi M, Ohta A, Sohara E, Noda Y, Rai T, Uchida S, Sasaki S. **Intern Med.** 2010;49(9):837-40.
- ⑥ SPAK-knockout mice manifest Gitelman syndrome and impaired vasoconstriction. Yang SS, Lo YF, Wu CC, Lin SW, Yeh CJ, Chu P, Sytwu HK, Uchida S, Sasaki S, Lin SH. **J Am Soc Nephrol.** 2010 Nov;21(11):1868-77.
- ⑦ Generation and analysis of the thiazide-sensitive Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter (Ncc/Slc12a3) Ser707X knockin mouse as a model of Gitelman syndrome. Yang SS, Lo YF, Yu IS, Lin SW, Chang TH, Hsu YJ, Chao TK, Sytwu HK, Uchida S, Sasaki S, Lin SH. **Hum Mutat.** 2010 Dec;31(12):1304-15. doi: 10.1002/humu.21364.
- ⑧ Phosphorylation of aquaporin-2 regulates its water permeability. Eto K, Noda Y, Horikawa S, Uchida S, Sasaki S. **J Biol Chem.** 2010 Dec 24;285(52):40777-84.
- ⑨ Effect of anemia on cardiac disorders in pre-dialysis patients immediately before starting hemodialysis. Kuwahara M, Iimori S, Kuyama T, Akita W, Mori Y, Asai T, Tsukamoto Y, Adachi S, Rai T, Uchida S, Sasaki S. **Clin Exp Nephrol.** 2010 Nov 11.
- ⑩ Regulation of WNK1 kinase by extracellular potassium. Naito S, Ohta A, Sohara E, Ohta E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. **Clin Exp Nephrol.** 2010 Nov 25
- ⑪ 【CKDのすべて】 CKDの基本的な考え方 CKD診療ガイドライン2009の概要(解説/特集). 佐々木成. **腎と透析** 67巻増刊 Page18-21(2009.12)
- ⑫ 【腎臓病の基礎の最前線】 WNKキナーゼの腎尿細管における役割(解説/特集). 内田信一. **腎と透析** 68巻2号 Page205-209(2010.02)
- ⑬ 【腎臓学この一年の進歩】 腎生理学(解説/特集). 内田信一. **日本腎臓学会誌** 52巻1号 Page10-12(2010.01)
2. 学会発表
- ① 尿細管トランスポーターの最新の知見 インスリンと塩分感受性高血圧症をつなぐ新規インスリン-WNK4-NCCリン酸化カスケードの発見. 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一, 佐々木成. 2010.6.16. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ② 腎疾患における遺伝子異常解明の現状と展望 腎性尿崩症. 佐々木成. 2010.6.16. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ③ 培養mpkDCT細胞とマウスin vivo腎臓におけるWNK-OSR1/SPAK-NCCリン酸化カスケードに対するアンジオテンシンIIの作用 (Effect of angiotensin II on WNK-OSR1/SPAK-NCC phosphorylation cascade in cultured mpkDCT cells and in vivo mouse kidney). Talati Gulibaha, 太田哲人, 蘇原映誠, 太田英里子, 頼建光, 内田信一, 佐々木成. 2010.6.16. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ④ 4型Bartter症候群モデルマウスの作成および機能解析. 野村尚弘, 田島真人, 菅原典子, 森本哲司, 根東義明, 頼建光, 内田信一, 佐々木成. 2010.6.16. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ⑤ WNK1はK依存性の蛋白リン酸化酵素である. 内藤省太郎, 太田哲人, 太田英里子, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一, 佐々木成. 2010.6.16. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ⑥ AQP11の欠損は近位尿細管の異なる部位にアポトーシスと細胞増殖を別々に誘導する. 小林克樹, 品田絵美, 内田信一, 佐々木成. 2010.6.17. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ⑦ マウス腎でのWNK3の局在の検討. 大井克征, 蘇原映誠, 太田哲人, 太田英里子, 頼建光, 内田信一, 佐々木成. 2010.6.16. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ⑧ 水チャネルアクアポリン2はSer256のリン酸化で水透過性が亢進する. 江渡加代子, 野田裕美, 堀川三郎, 佐々木成. 2010.6.17. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ⑨ 偽性低アルドステロン症II型モデルマウスにおけるNCCのリン酸化亢進はOSR1とSPAKキナーゼの活性に依存する. 千賀宗子, 太田哲人, 頼建光, 蘇原映誠, 太田英里子, 内田信一, 佐々木成. 2010.6.17. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ⑩ 遺伝子改変動物を用いた腎臓病研究. 内田信一. 2010.6.18. 第53回日本腎臓病学会学術総会
- ⑪ Treatment of Bartter Syndrome Type IV Caused by R8L Barttin Mutation Naohiro Nomura, Masato Tajima, Eriko Ohta, Akihito Ohta, Eisei Sohara, Tatemitsu Rai, Sei Sasaki, Shinichi Uchida. 2010.11. The American Society of Nephrology (42nd Annual Meeting & Scientific Exposition)
- ⑫ Disruption of Mouse AQP11 Induces Endoplasmic Reticulum Stress, Followed by Apoptosis and Cellular Proliferation, in the Proximal Tubule Cells of the Kidney Katsuki Kobayashi, Sei Sasaki. 2010.11. The American Society of Nephrology (42nd Annual Meeting & Scientific Exposition)

H. 知的財産権の出願・登録状況；該当なし

## 原発性局所多汗症の遺伝子変異解析

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 准教授

### 研究要旨：

原発性局所多汗症は基礎疾患なしに、手、足、腋窩、顔などの局所発汗過剰を認める疾患である。本症の一部は遺伝性があることが分かっているが、原因遺伝子は未だに同定されていない。アクアポリン 5 はエクリン汗腺で主として発現するタンパク分子で、発汗機能に必須の役割を演じるものであり、本分子の機能異常が原発性局所多汗症を引き起こす可能性が示唆されている。そこで今回はヒトアクアポリン 5 遺伝子の遺伝子変異を検索するための塩基配列決定システムを確立し、患者由来ゲノム DNA を用いて実際に遺伝子変異の有無を検索することを目的として研究を進めた。その結果、正常ヒトゲノム DNA のアクアポリン 5 遺伝子の全エクソンのタンパクコード領域とエクソン/イントロン接合部の配列を十分な効率、再現性をもって決定できるシステムを確立した。そこで本法を患者 1 名に適応したが、目的の遺伝子に変異が同定されなかった。今後解析症例を増やしてさらに検討する必要がある。

### A. 研究目的

原発性局所多汗症は基礎疾患がないものの、手、足、腋窩、顔などの局所発汗過剰を認める原因不明の疾患である。症例の 40%前後で家族性の発症が認められ、家系分析からは常染色体優性遺伝性疾患であると考えられている。近年本邦において、複数の家系から得られたゲノム DNA を用いて連鎖解析を行った結果、一部の家系では原因遺伝子座が第 14 番染色体の q11.2-q13 に局在していることが判明したが、原因遺伝子そのものは未だに明らかにされていない。一方、発汗を調整する最も重要な組織であるエクリン汗腺において、アクアポリン 5 が水分子の輸送に必須の役割を担っていることが最近明らかになり、原発性局所多汗症の原因遺伝子の有力な候補になると推測された。そこで今回は、1)ヒトゲノ

ム DNA におけるアクアポリン 5 遺伝子の全エクソンおよびエクソン/イントロン接合部の塩基配列を決定し、異常な配列を検出出来るシステムを確立するとともに、2)実際の症例においてアクアポリン 5 遺伝子に変異が存在するかどうかを検討する。

### B. 研究方法

既にデータベースに公表されているヒトアクアポリン 5 遺伝子の塩基配列をもとに、PCR 増幅用プライマーを設定した。原発性局所多汗症患者の末梢血白血球から DNA を採取し、PCR 法を用いてアクアポリン 5 遺伝子の全エクソンおよびエクソン/イントロン接合部を増幅し、オートシーケンサーで塩基配列を決定した。遺伝子変異解析にあたって、倫理面ではヘルシンキ宣言、政府および関連

学会が制定した遺伝子解析研究に関するガイドライン等を順守した。また、研究実施施設における倫理委員会の承認も得た。

#### C. 結果および考察

1) 今回の新たに設定したアクアポリン5遺伝子増幅用プライマーを用いて正常ヒトゲノムDNAを鋳型としてPCR法により塩基配列の決定を試みたところ、アクアポリン5遺伝子の4つのエクソン全てのタンパクコード領域とエクソン/イントロン接合部の配列を決定し得た。複数回の実験により、塩基配列決定の再現性、効率ともに実際の症例への適用にあたって問題ないことが確認できた。

2) 次に、原発性局所多汗症の孤発例と診断された患者の末梢血白血球由来DNAを用いて、アクアポリン5遺伝子変異検索を行った。その結果、アクアポリン5遺伝子の全エクソンおよびエクソン/イントロン接合部には病的変異が見つからなかった。

#### D. 結論

今回の研究では原発性局所多汗症の孤発例1例に対して行った遺伝子変異検索によってアクアポリン5遺伝子に変異が検出されなかった。近年報告された原因遺伝子決定のための連鎖解析では本疾患11家系中3家系にのみ原因遺伝子座が第14番染色体q11.2-q13に局在されたにすぎない。つまり、残りの8家系では原因遺伝子が別の遺伝子座に存在する可能性が高い。アクアポリン5は第12番染色体に局在するが、原発性局所多汗症の原因遺伝子である可能性は依然なくなっておらず、今後さらに症例を増やして引き続き解析を行うべきと考えられた。

#### E. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし
3. 著書  
なし

#### F. 知的財産の出願・登録状況

なし。

## 局所多汗症に関する研究：代償性発汗の機序

研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学生理学第2 教授

### 研究要旨：

内視鏡的胸部交感神経節遮断術（ETS）後に起こる代償性発汗の発症機序について検討した。代償性発汗は、垂直性、水平性に認められ、その機序として、①体温調節説、②交感神経出力一定説、③反射説などが推測された。

### A. 研究目的

手掌多汗を訴える患者に対して行われる内視鏡的胸部交感神経節遮断術（ETS）により、無汗を生じた後に、背部、腹部、臀部等に多汗を生ずる病態を「代償性発汗」というが、その発症機序の詳細は不明である。本研究においては、各種ETSを施行した患者に、ミノール検査を行い、代償性発汗の発症機序を解明することを目的とした。

### B. 研究方法

2009年7月～2010年8月に東名病院にてETSをうけた手掌多汗症患者の内、ETS前とETS後にミノール法による発汗検査を受けた12名について検討した。さらに、別に代償性発汗に関して発汗検査の依頼を受けた3名の男性（民事訴訟中のため、どこの病院においてETSを受けたかは非公表）を対象とした。

ミノール法に関しては、ヨード15 ml、無水アルコール90 ml、ヒマシ油10 mlの混合液を刷毛でむらなく全身の皮膚に塗布し、乾燥させた後、ミニダスターを用いてデンブンを全身に薄く均等に散布した。その後、室温40℃、相対湿度50%に設定した人工気候室内に入室させ、30分間椅座位にて滞在させた。発汗が生じた部位は濃紫色に変色するため、その分布を観察した。定性法ではあるが、色の濃淡により発汗量の多寡も推測できる方法である。

### C. 結果

東名病院においてオーダーメイドETSを受けた患者は、まず右側のETSをT3-4で手掌に限定して切断を受け、おおよそ3か月後に左側のT3-4にETSを施行された。右側遮断時には、対側の同レベルの発汗に増加は見られなかった。しかし、両側遮断後には胸腹部、背部、下肢の発汗が施行前に比して増加した。本手術後には、顔面の発汗は温存された。

問診によると、他院でのETSは、T2-3の神経節を焼却したようであった。この3名は、顔面発汗も認められず、胸部から腹部、背部、臀部さらに下肢において、著名な発汗が認められた。

### D. 考察

代償性発汗の機序の詳細はいまだ不明である。本研究においては、発汗低下を手掌に限定する東名病院のオーダーメイドETS（片側ごとに施行）と、顔面まで発汗消失を生ずるconventional ETS（施行後約10年ほど）を比較して、発汗の分布、発汗量（半定量）を比較した。

半側ずつETSを施行すると、対側においては発汗増加は認められず、これまで言われていた水平性代償性発汗は、顔面を温存すれば防止できることが判明した。一方、両側手掌の発汗低下を認めた両側ETS施行後は、顔面は温存されたが、下半身における若干の発汗増加を認めた。したがって、垂直性代償性発汗は、顔面を温存しても軽度に認められた。

局所多汗症は温熱性発汗の代償と考えら

れ, 同側下位部へは視床下部温熱中枢からの代償性コマンドの亢進(垂直性代償性発汗), 同レベル対側へは脊髄内前交連などにおける左右連絡路による反射など(水平性代償性発汗)などが考えられる。

#### E. 結論

代償性発汗には, ①体温調節説, ②交感神経出力一定説, ③反射説(Lin-Telaranta classification)がその機序として推測される。

(発汗量の単位は $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{分}$ )

## 原発性局所多汗症の術後代償性発汗に関する疫学研究

研究分担者 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 医員)  
研究協力者 菅野範英 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科血管外科 助教)  
吉岡 洋 (名古屋第二赤十字病院呼吸器外科 部長)  
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： 原発性局所多汗症は、手掌、足底、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患で、患者は精神的苦痛に加えて日常生活にも支障を来す疾患である。しかし、この疾患についての病因はいまだ解明されておらず、現在治療法は、保存的治療と手術療法が主に行われている。手術は主に交感神経を切断、焼灼、クリッピングなどの手法を用い、その有効率は非常に高いことが示されているが、合併症としての代償性発汗の発症率、特に患者の日常生活の質が損なわれる重症の代償性発汗については十分に明らかにされていない。本研究では、局所多汗症に対して手術療法を行っている施設にアンケート調査を実施してこれらの疫学データを得て、今後の原発性局所多汗症術後の代償性発汗の発症頻度や傾向をとらえることが目的である。

### A. 研究目的

現在、原発性局所多汗症に対して行われる治療のなかで外科的に交感神経遮断術、交感神経節切除術、交感神経幹クリッピングといわれるものが本邦において保険が適応され日常的に行われている。その効果は非常に強く、手掌多汗症においては術後の発汗はほぼ100%停止するともいわれている。しかし一方で術後の合併症としての代償性発汗がみられる例では、術後に患者の日常生活の満足度は障害される場合が少なからず認められ、代償性発汗に対する有効な治療法がないことから、一部の例では訴訟も含め社会的な問題にもなっている。

今日まで、局所多汗症に対する手術治療後の経過を統計したり、代償性発汗の発症率や重症度に言及する報告はほとんどみられない

ことから、本邦における局所多汗症術後の代償性発汗について、本邦で施術する複数施設を対象にアンケート形式による調査を行い実態を検討した。

### B. 研究方法

顔、手掌、足底、腋窩に過剰な発汗がおこる原発性局所多汗症に対して行った胸部交感神経遮断術(焼灼術、クリップ、神経節切除術など)後におきる、主に体幹にみられる多汗症を代償性発汗と定義した。また、この代償性発汗で患者がほとんど我慢をできず、頻繁もしくは日常生活に支障をきたす症例を、重症局所多汗症術後代償性発汗と定義した。

設問はアンケート形式に12問作成した。このアンケートは、胸部外科学会に記載のある呼吸器外科専門医合同委員会認定修練施設と

日本胸腔鏡下交感神経遮断研究会所属施設の計 279 施設に対して平成 22 年 6 月~22 年 8 月に配布し、回答後に返却があったものについて、結果を集計した。

### C.研究結果

**Q1** アンケートを配布した全 279 施設、116 施設から回答があった(回答率 42%)。そのうち、多汗症に対して手術を行っていない 40 施設は除外した、以上より 76 施設からの回答について集計した。なお、設問内容によって回答施設に未回答の施設などがあったものについては、各々設問にその旨を記載した。

**Q2** 貴施設での麻酔方法についてお答え下さい(回答施設 75 施設)(図 1、2)

図 1 (重複回答あり)

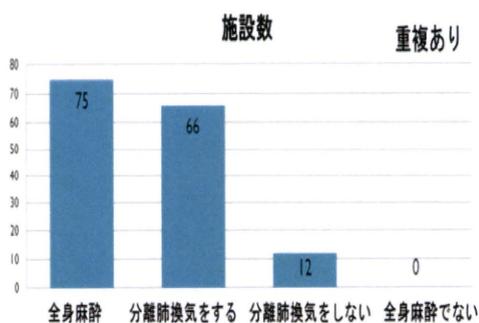
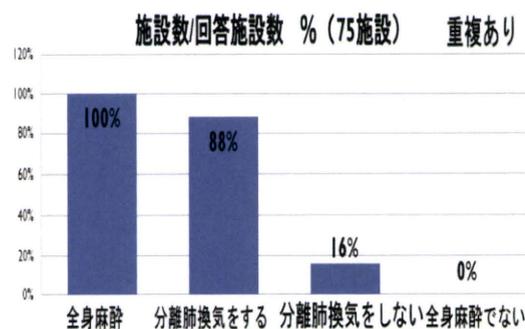


図 2(重複回答あり)



➤ 全施設で全身麻酔を行っており、88%が分離肺換気を行っていた。

**Q3** 貴施設での手術方法についてお答え下さい(回答施設 72 施設)(図 3、4)

図 3(重複回答あり)

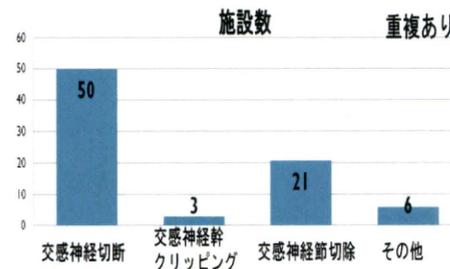
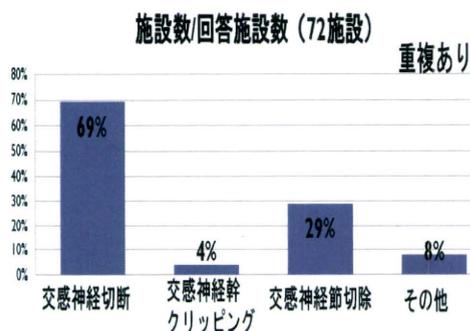


図 4(重複回答あり)



➤ 手術方法は交感神経遮断術が約 7 割を占めていた。

**Q4** 手術は片側で行いますか？両側でおこないますか？(回答施設 72 施設)(図 5、6)

図 5(重複回答あり)

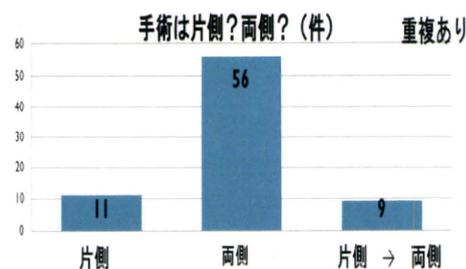
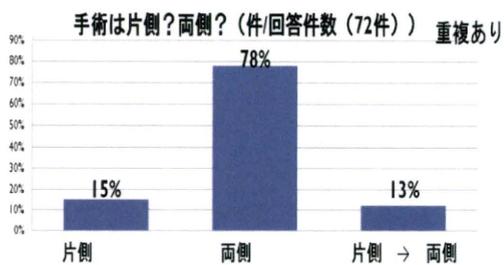


図 6(重複回答あり)



➤ 手術は両側を行っている施設が 8 割程度であった。

Q5 手術をした多汗の罹患部位と、その件数についてお答え下さい(回答施設 63 施設)

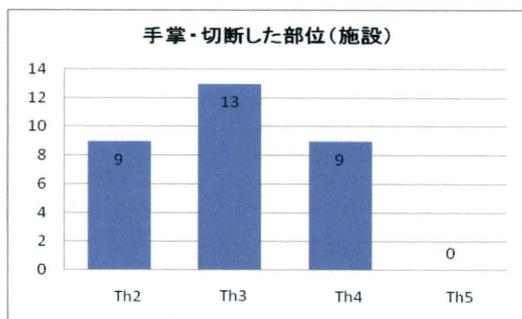
図 7



➤ 施設を通じて、手掌多汗症患者の手術が大多数を占めていることがわかった。しかし顔面、腋窩、足底についても手術を行っている施設を認めた。

Q5 各々の多汗に対して切断した部位をお答え下さい (図 8~13)

図 8 手掌(回答施設 14 施設)(重複回答あり)



・足底では回答施設はなかった

図 9 腋窩(回答施設 7 施設)(重複回答あり)

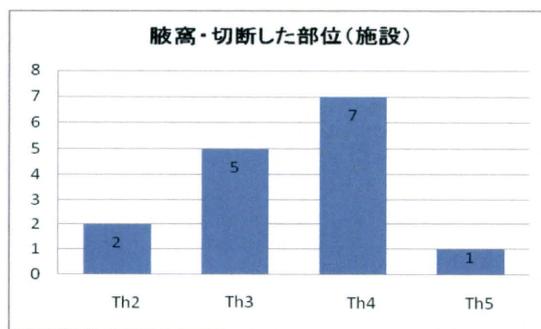


図 10 顔面(回答施設 7 施設)(重複回答あり)

顔面: 切断した部位 (施設)

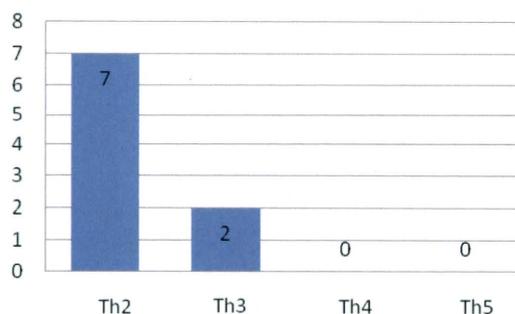
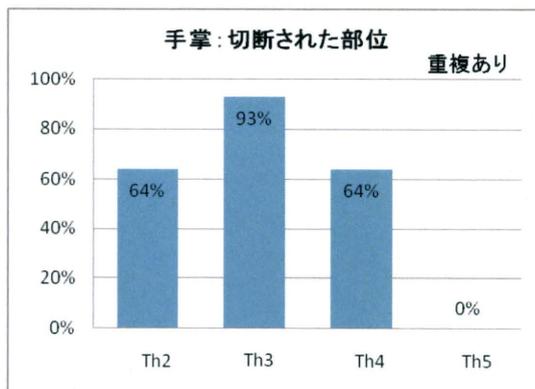


図 11 手掌 (重複回答あり)



・足底では回答施設はなかった

図 12 腋窩 (重複回答あり)

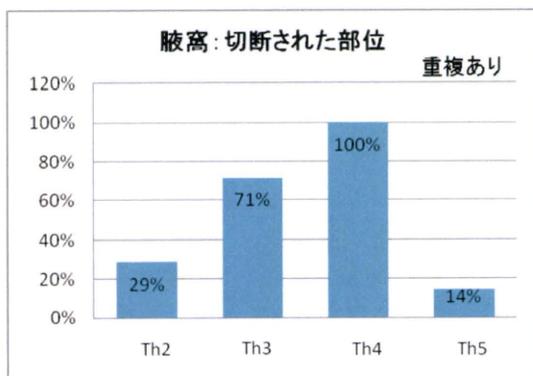
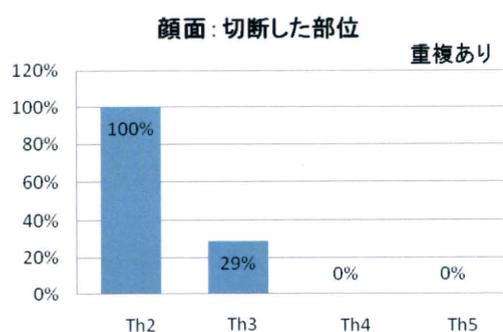


図 13 顔面 (重複回答あり)



➤ 切断部位まで答えた施設は 14 施設のみであり、その中での集計した。重症代償性発汗がおこる可能性が高いTh2領域を切断する割合は、手掌で約 64%、腋窩で約 29%であるのに比べて、顔面多汗を治療する施設では 100%が Th2 を切断部位として選んでいた。

Q6 周術期合併症についてお答え下さい(回答施設 59 施設)(図 14、15)

図 14(重複回答あり)

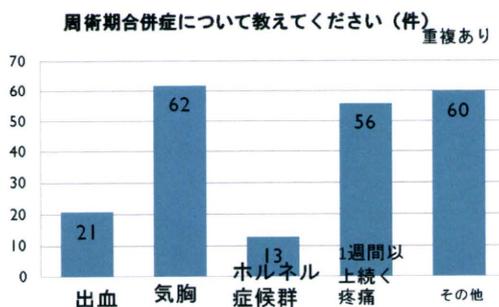
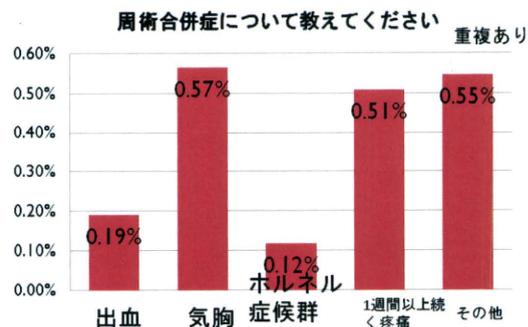


図 15(重複回答あり)



➤ 手術を行うと回答した 76 施設中周術期合併症の設定間に回答した施設は 59 施設であり、回答率は約 78%あった。そのうち、合併症なしと答えた施設は 98%であった。合併症の内訳と発症頻度は、気胸(0.57%)、1週間以上続く疼痛(0.51%)、出血(0.19%)、ホルネル症候群(0.12%)であった。

Q7 患者への術後追跡調査(回答施設 76 施設) (図 16、17)

図 16 追跡調査を行っている施設

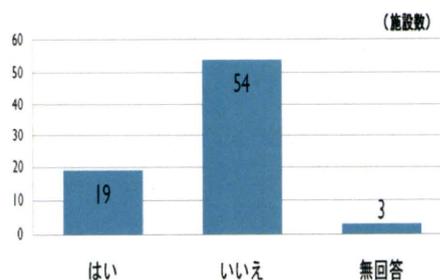
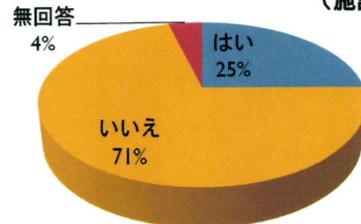


図 17

患者への術後追跡調査を行っていますか (施設)



- ▶ 術後の発汗の様子について追跡調査を行っている施設は全体の25%であった。  
75%の施設は、術後の発汗の治療経過を評価していなかった。

Q8 術後経過の期間はどのくらいあるか(回答施設 53 施設)(図 18~20)

図 18

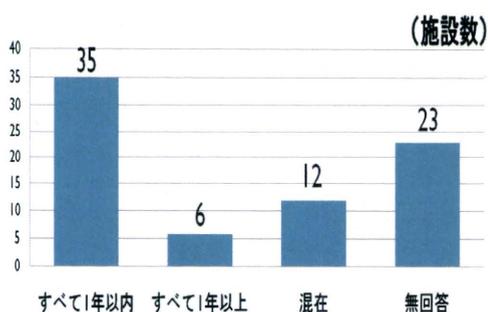


図 19

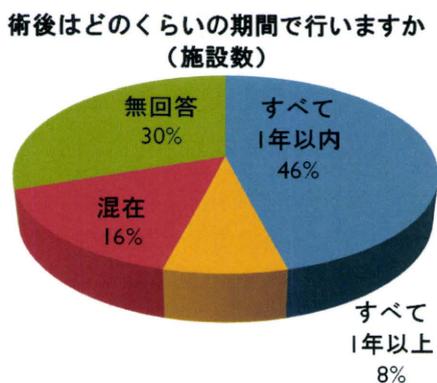
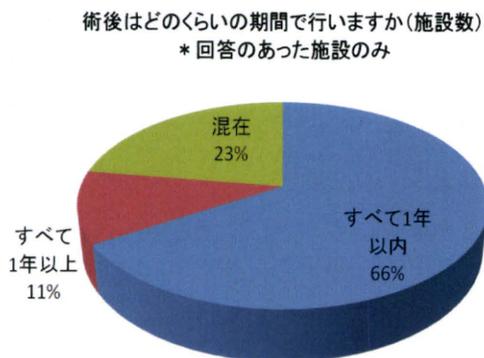


図 20



- ▶ 手術後の経過観察は、回答のあった施設

では全てみていることがわかった。しかしその 66%が術後1年以内であり、主に周術期に関しての経過をみていることがわかった。ここからも、長期的な発汗症状についての経過は評価されていない可能性が残った。

Q9 手術結果の有効率について(術後期間は加味しない、重複回答あり)

(回答施設 58 施設) (図 21~36)

図 21 手掌多汗症に対する術後成績(回答施設 57 施設)(重複回答あり)



図 22 足底(回答施設 16 施設)(重複回答あり)

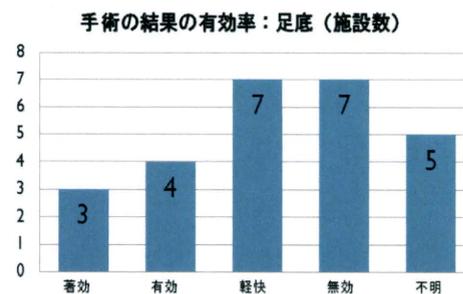


図 23 腋窩(回答施設 21 施設)(重複回答あり)



図 24 顔面多汗症に対する術後成績(回答施設 16 施設)(重複回答あり)

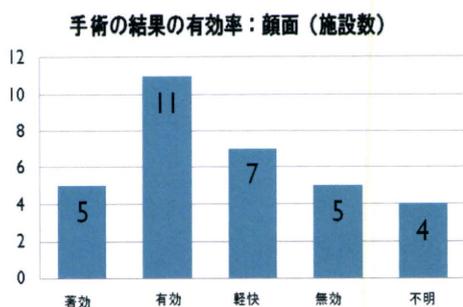


図 25 手掌多汗症に対する術後成績(重複あり)(施設%)

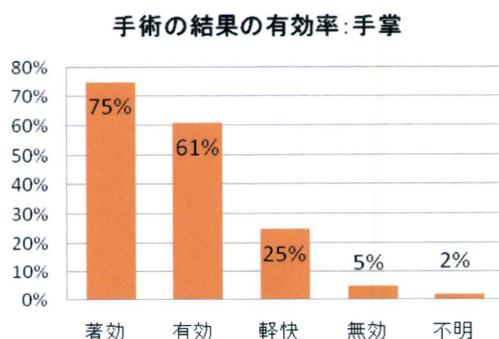


図 26 足底多汗症に対する術後成績(重複あり)(施設%)

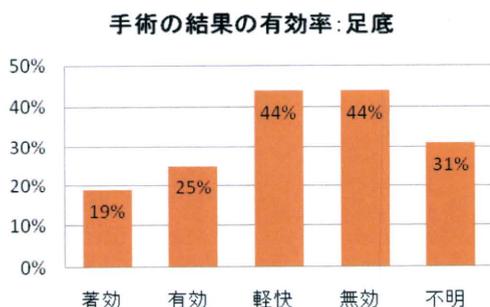


図 27 腋窩多汗症に対する術後成績(重複あり)(施設%)

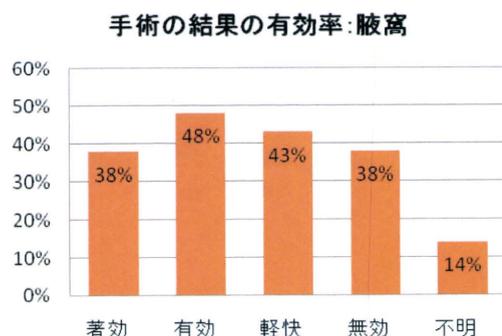
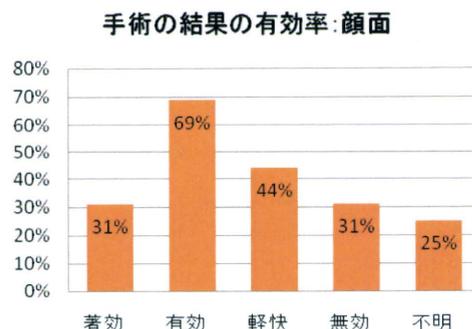


図 28 顔面多汗症に対する術後成績(重複あり)(施設%)



➤ 手術の有効率について、多汗の部位別に統計した。発汗量については患者の自己申告性であり主観的な判定であるが、著効と有効を、手術の効果ありと判定すると、手掌>顔面>腋窩>足底の順に手術の奏功率がよいと思われた。また、手術が無効であると判定されたのは足底>腋窩>顔面>手掌の順であり、この結果から、局所多汗症の交感神経遮断術が手掌に有意に適応があると考察された。

Q10 代償性発汗が合併した症例数また割合について(回答施設 19 施設)(図 29~33)

図 29

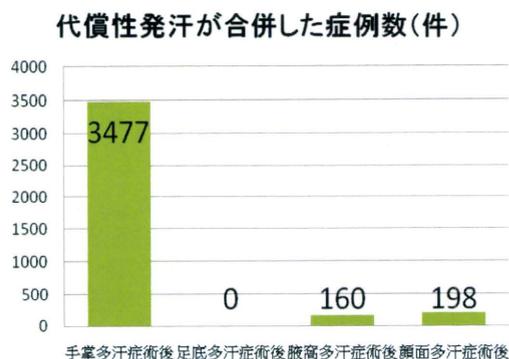
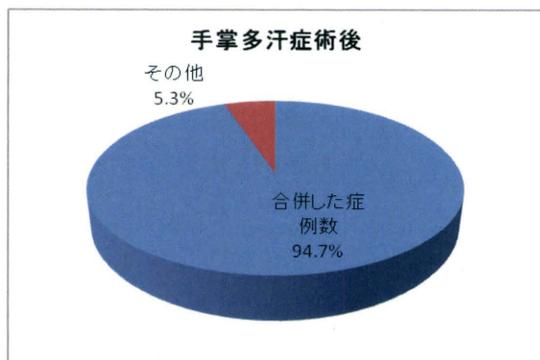


図 30 手掌多汗症術後に代償性発汗が出現した割合(回答施設 14 施設、手術数 3653 件、合併した症例数 3461 件)



・足底は回答施設 3 施設中、代償性発汗は発症しなかった。

図 31 腋窩多汗症術後に代償性発汗が出現した割合(回答施設 5 施設、手術数 174 件、合併した症例数 158 件)

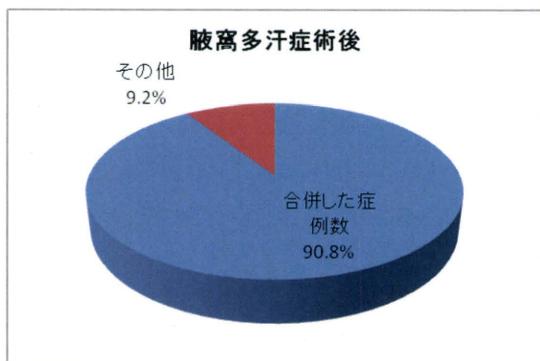
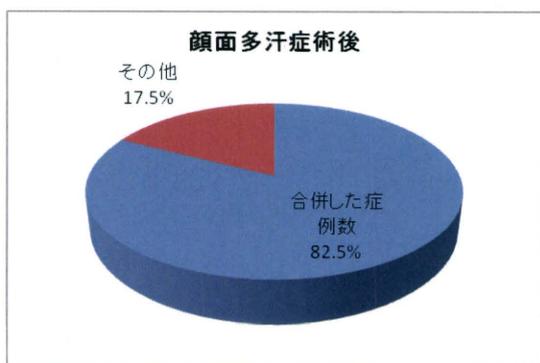


図 32 顔面多汗症術後に代償性発汗が出現した割合(回答施設 5 施設、手術数 228 件、合併した症例数 188 件)



➤ 回答が明確であった 19 施設に限定して

統計を行った。重症度を問わない代償性発汗の発症率は、手掌約 94.7%、腋窩約 90.8%、顔面 82.5%となり、術後の代償性発汗は高率に発症することがわかった。ただ、個々の施設により、代償性発汗の発症率が 0%~100%(手術部位を問わず)と非常に大きなばらつきがあり、代償性発汗の明確な定義がないため、発汗の程度が軽症のものから重度のものまでを含めた総数となった。

Q11 重症代償性発汗が合併した症例数また割合について(回答施設 17 施設)(図 33~36)

図 33 (回答施設 17 施設)

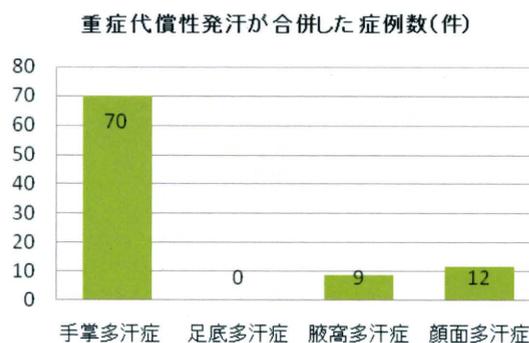


図 34 手掌多汗症術後重症代償性発汗の割合(回答施設 14 施設、手術総件数 3971 件)



・足底多汗症術後は重症代償性発汗を認めなかった(回答施設 2 施設、手術総件数 0 件)

図 35 腋窩多汗症術後重症代償性発汗の割合(回答施設 7 施設、手術総件数 185 件)

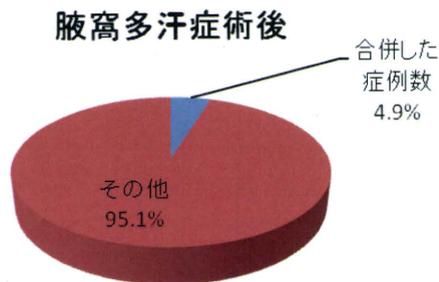


図 36 顔面多汗症術後重症代償性発汗の割合(回答施設 7 施設、手術総件数 228 件)



- 代償性発汗の中で重症と考えられた発生頻度は、手掌で約 1.8%、腋窩で約 4.9%、顔面で 5.3%であった。しかし、手掌については 14 施設、3971 件の手術件数におけるデータであるが、腋窩、顔面に関しては回答施設が 7 施設と少なかった。足底の多汗症術後代償性発汗は認めなかった。

#### D. 考察

原発性局所多汗症の治療は現在のところ、外用薬、イオントフォレーシス、ボツリヌス毒素局所注射といった一時的効果にとどまる治療と、外科的に神経遮断を行う恒久的な治療にわかれる。胸部交感神経遮断術に準じる手術療法は、内視鏡を用いた非常に侵襲の少

ない外科的治療が行われており、手技も比較的簡単なものであることから、本邦で保険適応となって以来広く行われるようになった。しかし、手術後、短期間の観察は 78%(問 6)と多くの施設で行っているものの、実際の治療効果として発汗量を経過観察する施設は少なく、また術後観察期間も大部分が 1 年以内と短期の経過観察であることがわかった(問 8)。局所多汗症の手術合併症として最も問題となる代償性発汗の発症率は、重症度を問わなければ、顔面 94.7%、腋窩 90.8%、顔面 82.5%とそれぞれの部位の多汗症に対する発生率は非常に高率であり、なんらかの形で術後に発汗過剰を自覚する患者が大多数をしめることがわかった。

さらに、日常生活も困難になりうる重症代償性発汗の発症率は手掌で約 1.8%、腋窩で 4.9%、顔面で 5.3%という結果であった。この重症代償性発汗をおこすと、患者にとって日常生活や社会生活を送る上で耐えがたい苦痛をもたらす。この現象は、発症したら現在のところ治療法がなく、医療訴訟も発生している。その原因はいまだに不明であるが、近年切断神経を Th2 領域の遮断を避けることで治療の効果を保ちつつ代償性発汗の発症を予防できる報告が多くなってきている。本研究においても、重症の代償性発汗が顔面に対する術後に一番多い結果となったが、顔面発汗には Th2 領域の切断が多いこと、またアンケートで Th2 を切断しない足底多汗症術後患者に代償性発汗が発症しなかった結果からも、やはり Th2 領域の手術と代償性発汗の関連が考えられた。

今後はアンケート形式の本研究を裏付けるために、実際の患者数の把握と重症代償性発汗の発症機序についての大規模な調査がまた

れる。

#### E.結論

本邦における原発性局所多汗症に対する交感神経遮断術及び先に準じた手術の現状についてまとめた。術後の重症代償性発汗の発症頻度を明らかにするとともに、従来から推測されている Th2 領域の手術の術後重症代償性発汗への関与が考えられた。

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

- ① 田中智子・横関博雄・片山一朗・金田真理・田村直俊・菅野範英・吉岡洋・玉田康彦・四宮慈子 原発性局所多汗症診療ガイドライン 日皮会誌 120(8); 1607-1625,2010
- ② 田中智子・横関博雄 治療にてこずる皮膚疾患 掌蹠多汗症 皮膚科の臨床 52(11); 1543-1547,2010
- ③ 田中智子 原発性局所多汗症の病態と段階的治療 発汗学 17; (2),33-38,2010
- ④ 田中智子・横関博雄 発汗機能検査 皮膚病診療 32(Suppl.1); 135-138,2010
- ⑤ 田中智子・横関博雄 発汗機能検査法と発汗異常外来 日皮会誌 120(13); 2973-2977,2010
- ⑥ 田中智子・横関博雄 シリーズボツリヌス治療の実際 美容医療のボツリヌス治療 -多汗症の治療- 波利井清紀(編集)、梶龍兒 診断と治療社, 2010
- ⑦ 田中智子・上田暢彦・高山かおる・佐藤貴浩・横関博雄 【治療の工夫と試み】

臨床例 NB-UVB が奏功した反応性穿孔性膠原線維症 糖尿病性腎症と透析に伴った症例 皮膚病診療 32(2)

159-162, 2010

- ⑧ 田中智子・横関博雄 掌蹠多汗症に塩化アルミニウムの ODT(密封療法)が効く 臨床皮膚科 65(5); ,2011 in press

##### 2. 学会発表

- ① TANAKA T.SATO H.YOKOZEKI H.  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl cysteinyl dimer (ECD) single photon emission computed tomography (SPECT)with acetazolamide administration revealed hyperfusion to the frontal lobe of patients with primary hyperhidrosis.
- ② 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology June 09-12 2010, Weimar (Germany)
- ③ 田中智子・横関博雄 原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査結果とその考察第 109 回日本皮膚科学会総会, 2010
- ④ 田中智子・横関博雄 発汗検査法と発汗外来 第 109 回日本皮膚科学会総会・教育公演 39, 2010
- ⑤ 田中智子 教育公演①原発性局所多汗症の病態と段階的治療第 18 回日本発汗学会, 2010
- ⑥ 田中智子・横関博雄 原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査とその考察第 18 回日本皮膚科学会, 2010
- ⑦ 田中智子・佐藤貴浩・田中厚・中野創・五十川伸崇・横関博雄 先天性無痛無汗症の 1 例 第 74 回日本皮膚科学会東部支部
- ⑧ 田中智子 汗腺第 74 回日本皮膚科学

会東京支部学術大会日本皮膚科学会認  
定皮膚科専門医 研修講習会(東京支  
部企画), 2011

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

### 書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中智子・ 横関博雄	－多汗症の治療－	波利井清紀(編集)、梶龍兒(総監修)	シリーズボツリヌス治療の実際 美容医療のボツリヌス治療	診断と治療社	東京都	2010	

### 雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abd El-Latif MI, Murota H, Terao M, <u>Katayama I.</u>	Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes.	Br J Dermatol.	163	128-37	2010
Eto K, Noda Y, Horikawa S, Uchida S, <u>Sasaki S.</u>	Phosphorylation of aquaporin-2 regulates its water permeability.	J Biol Chem.	285	40777-84	2010
Hanafusa T, Umegaki N, Yamaguchi Y, <u>Katayama I.</u>	Good's syndrome (hypogammaglobulinemia with thymoma) presenting intractable opportunistic infections and hyperkeratotic lichen planus.	J Dermatol.	37	171-4	2010
Hirakawa S, Tanemura A, Mori H, <u>Katayama I.</u> , Hashimoto K.	Multiple lymphadenopathy as an initial sign of extramammary Paget disease.	Br J Dermatol.	164	200-3	2011
Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, <u>Yokozeiki H.</u>	Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis.	Allergy	66	124-31	2011
I to k , Yanagishita T, Ohshima Y, <u>Tamada Y.</u> Watanabe D.	Therapeutic effectiveness of botulinum toxin type A on severity of palmar hyperhidrosis .	J Dermatol.	(in press)		
<u>Katayama I.</u> , 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.	20	123-9	2010
Kira M, <u>Katayama I.</u>	Superimposed linear psoriasis.	J Dermatol.	37	1063-5	2010
Kuwahara M, Iimori S, Kuyama T, Akita W, Mori Y, Asai T, Tsukamoto Y, Adachi S, Rai T, Uchida S, <u>Sasaki S.</u>	Effect of anemia on cardiac disorders in pre-dialysis patients immediately before starting hemodialysis.	Clin Exp Nephrol.			2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsui S, Kitaba S, Itoi S, Kijima A, Murota H, Tani M, <u>Katayama I.</u>	A case of disseminated DLE complicated by atopic dermatitis and Sjögren's syndrome: link between hypohidrosis and skin manifestations.	Mod Rheumatol.			2010
Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, <u>Katayama I.</u>	Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Ngamice.	Int Arch Allergy Immunol.	153	121-32	2010
Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, <u>Katayama I.</u>	Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases.	Allergol Int.	59	345-54	2010
Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, <u>Katayama I.</u>	Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases.	Allergy	65	929-30	2010
Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, <u>Katayama I.</u>	Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students.	Eur J Dermatol.	20	410-1	2010
Naito S, Ohta A, Sohara E, Ohta E, Rai T, <u>Sasaki S.</u> , Uchida S.	Regulation of WNK1 kinase by extracellular potassium.	Clin Exp Nephrol.			2010
Nishimura J, <u>Tamada Y.</u> , 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)		
Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Tani M, Miura H, Asakura M, Tamai N, <u>Katayama I.</u>	Pilomatrix carcinoma arising from pilomatricoma after 10-year senescent period:	J Dermatol.	37	735-9	2010
Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Umegaki N, Tani M, <u>Katayama I.</u> , 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	213406	2011
Noda Y, <u>Sasaki S.</u>	Aquaporin-2.	Nippon Rinsho	68 Suppl 7	648-50	2010
Noda Y, Sohara E, Ohta E, <u>Sasaki S.</u>	Aquaporins in kidney pathophysiology.	Nat Rev Nephrol.	6	168-78	2010
Okiyama N, Kitajima T, Ito Y, <u>Yokozecki H.</u> , Miyasaka N, Kohsaka H.	Addition of the collagen binding domain of fibronectin potentiates the biochemical availability of hepatocyte growth factor for cutaneous wound healing.	J Dermatol Sci.	61	215-7. Epub.	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Satoh F, Okado T, Iwamoto M, Akita W, Wakabayashi M, Ohta A, Sohara E, Noda Y, Rai T, Uchida S, <u>Sasaki S.</u>	Calcium-alkali syndrome-like symptoms manifested by daily alphacalcidol and thiazide.	Intern Med.	49	837-40	2010
Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, Narazaki M, Hagihara K, Ogata A, <u>Katayama I.</u> , 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	49	2408-12	2010
Shimura C, Satoh T, Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, <u>Yokozeiki H.</u>	Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin.	Am J Pathol.	176	227-37	2010
Takahashi Y, Murota H, Tarutani M, Sano S, Okinaga T, Tominaga K, Yano T, <u>Katayama I.</u>	A case of juvenile dermatomyositis manifesting inflammatory epidermal nevus-like skin lesions: unrecognized cutaneous manifestation of blaschkitis?	Allergol Int.	59	425-8	2010
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, <u>Katayama I.</u> , Toyofuku T, Kikutani H, Kumanogoh A.	Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II.	Nat Immunol.	11	594-600	2010
Talati G, Ohta A, Rai T, Sohara E, Naito S, Vandewalle A, <u>Sasaki S.</u> , Uchida S.	Effect of angiotensin II on the WNK-OSR1/SPAK-NCC phosphorylation cascade in cultured mpkDCT cells and in vivo mouse kidney.	Biochem Biophys Res Commun.	393	844-8	2010
Terao M, Nishida K, Murota H, <u>Katayama I.</u>	Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis.	J Dermatol.	38	179-84	2011
Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, <u>Katayama I.</u>	Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts.	Br J Dermatol.	163	881-4	2010