

第1回 原発性局所多汗症 班会議 議事録

日時：平成22年5月28日(金) 午後3時—4時

会場：シェラトン都ホテル 東京 B2F 「嵯峨西」

出席者：玉田康彦、片山一朗、室田浩之、中野創、田村直俊、岩瀬敏、吉岡洋、菅野範英、四宮滋子、堀匠、横関博雄、田中智子

【議題】

① 委員長、各委員紹介

② テーマ：胸部交感神経遮断術後の代償性発汗について

③ 背景、概念、分類、病態、診断基準の審議

局所多汗症術後代償性発汗の定義

→

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手術(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、主に体幹で見られる多汗症をいう。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、大量の発汗がみられる現象であり、機序はまだ明らかになっていない。発汗異常は主に、胸部、背部などの体幹であるが、臀部、下肢、上肢に認められることもしばしばある。この発汗で患者が苦痛を覚え、日常生活に支障を来たす症例を重症局所多汗症術後代償性発汗とする。

④ 局所多汗症術後代償性発汗の疫学調査

・過去の手術の術式の変遷、術数を確認するため、まず全国当該施設宛てでアンケートを送付する。

○呼吸器外科→呼吸器外科 HP 上での認定施設（呼吸器外科専門医合同委員会認定修練施設）

○血管外科→日本胸腔鏡下交感神経遮断研究会に過去登録した施設

○麻酔、ペインクリニック→同上

→上記以外で加えた方がいい施設があればご指摘ください。

・アンケート内容→下記記載

・病院アンケート統計後、統計できそうな施設をピックアップし患者アンケート実施予定

・今回はリバーサル手術についての設問は設けない。

⑤ 塩化アルミニウムローションに医師指導型治験について
 プロトコル作成→下記記載

⑥ 各個研究（班員）に関して

- ・ 代償性発汗の発症機序と治療法、予防法の研究（岩瀬、玉田、吉岡、菅野）
 →代償性発汗患者のテストの受け入れは岩瀬先生まで
- ・ 重症多汗症患者の原因遺伝子解析（中野、横関、玉田、田中）
- ・ SPECT を用いた多汗症の発症機序の解析（水澤、田中）
- ・ 汗腺のアクアポリンの解析（佐々木、井上）
- ・ 多汗症患者の労働生産性の解析（片山、室田、田中、玉田）
- ・ 多汗症患者の QOL、精神的健康度の解析（横関、田中）

■掌蹠多汗症における 20%塩化アルミニウム外用療法の効果および安全性の判定のための医師指導型臨床治験に入る前の自主研究

施行施設：

- 東京医科歯科大学皮膚科
- 愛知医大皮膚科
- 大阪大学皮膚科
- 四宮クリニック

対象：軽症から中等度の掌蹠多汗症（20歳以上）

換気カプセルを用いた発汗定量にて $1\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ 以下の発汗量

デザイン：Double-blind controlled test

人数：約 60 症例（20%塩化アルミニウム液外用群 40 例、プラセボ 20 例）

治験期間：8 週間

来院日時：治療前、治療後 4 週間、治療後 8 週間の 3 日間

治療内容：20%塩化アルミニウム液またはプラセボを毎日外用（東京医科歯科大学にて調整して各施設に送る）

効果判定：換気カプセルを用いた右第 1 指腹の発汗定量

スケジュール

	投与前	4 週間	8 週間
発汗量定量	○	○	○
HDSS スコア	○	○	○
皮膚炎の有無	○	○	○
血液・尿検査	○		○
労働生産性、DLQI アンケート	○		○

血液検査、尿検査に AI の項目を含める。
大学施設は届け出？

■局所多汗症術後代償性発汗の疫学に関する予備調査

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、厚生労働省難治疾患克服事業の原発性局所多汗症研究班の疫学調査として、原発性局所多汗症（顔、手掌、足底、腋窩）に対する胸部交感神経遮断術やそれに準ずる術後の代償性発汗の発症率をアンケート調査することとなりました。お忙しいところ申し訳ございませんが下記の質問にお答えしていただけるようお願い申し上げます。

局所多汗症術後代償性発汗の定義

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手術(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、主に体幹でみられる多汗症をいう。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、大量の発汗がみられる現象であり、機序はまだ明らかになっていない。発汗異常は主に、胸部、背部などの体幹であるが、臀部、下肢、上肢に認められることもしばしばある。この発汗で患者が苦痛を覚え、日常生活に支障を来す症例を重症局所多汗症術後代償性発汗とする。

→いまいちど定義ご検討ください。

○施設名 _____

○貴施設で局所多汗症に対する手術を行った症例数 _____例

2006 年以降 _____例

2001 年～2005 年 _____例

1996 年～2000 年 _____例

1991 年～1995 年 _____例

1990 年以前 _____例

○貴施設での麻酔方法および術式についてお答えください。また、複数ある場合も記載ください。→このような質問でよいかご検討ください。

例 分離肺換気による全身麻酔 + 胸腔鏡下胸部交感神経遮断術 など
→例の記載内容はありますか？

○手術は片側で行いますか？両側で行いますか？

- 片側
- 両側
- 片側→両側

○施行した局所多汗症の部位と、切断(焼灼、クリップなども含む)した部位(複数回答あり)に○をつけてください。

- ・手掌多汗症 _____例
手術部位 (Th1/Th2/Th3/Th4/Th5)
- ・足底多汗症 _____例
手術部位 (L2/L3)
- ・腋窩多汗症 _____例
手術部位 (Th1/Th2/Th3/Th4/Th5)
- ・顔面多汗症 _____例
手術部位 (Th1/Th2/Th3/Th4/Th5)

→切断部位はこちらでいいかご検討ください。

○手術の結果の有効率についてお答えください

手掌：	<input type="checkbox"/> 著功	%	<input type="checkbox"/> 有効	%	<input type="checkbox"/> 無効	%	<input type="checkbox"/> 増悪	%	<input type="checkbox"/> 不明
足底：	<input type="checkbox"/> 著功	%	<input type="checkbox"/> 有効	%	<input type="checkbox"/> 無効	%	<input type="checkbox"/> 増悪	%	<input type="checkbox"/> 不明
腋窩：	<input type="checkbox"/> 著功	%	<input type="checkbox"/> 有効	%	<input type="checkbox"/> 無効	%	<input type="checkbox"/> 増悪	%	<input type="checkbox"/> 不明
顔面：	<input type="checkbox"/> 著功	%	<input type="checkbox"/> 有効	%	<input type="checkbox"/> 無効	%	<input type="checkbox"/> 増悪	%	<input type="checkbox"/> 不明

○代償性発汗が合併した症例数についてお答えください

- ・手掌多汗症 _____例
- ・足底多汗症 _____例
- ・腋窩多汗症 _____例
- ・顔面多汗症 _____例

○重症代償性発汗が合併した症例数についてお答えください

- ・手掌多汗症 _____例
- ・足底多汗症 _____例
- ・腋窩多汗症 _____例
- ・顔面多汗症 _____例

○代償性発汗は、手術が片側/両側で行った場合に差があると思いますか？

- あると思う そう思わない なんともいえない

○貴院では術後どのくらいの期間経過観察していますか？また、術後アンケートなどを行っているかお答えください。

- 術後観察期間 _____カ月
アンケート あり なし

以上です。ありがとうございました。

難治性重症原発性局所多汗症研究班班長
東京医科歯科大学医歯学総合研究科皮膚科学分野教授
横関博雄

平成22年度 厚生労働科学研究補助金
(難治性疾患克服研究事業)
第2回難治性重症原発性局所多汗症の病態解析及び治療指針の確立
班会議

開催日:平成22年12月24日(金)
会 場:東京医科歯科大学医学部附属病院
16F小会議室

平成22年度 厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

第2回難治性重症原発性局所多汗症の病態解析及び治療指針の確立に関する班会議

平成22年12月24日（金）（14:00-16:00） 東京医科歯科大学医学部附属病院 16F小会議室

座長：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

14:00-14:05

1. 班長挨拶

研究発表（1人10分、質疑応答5分）

14:05-14:20

2. 局所多汗症に対する交感神経遮断後代償性発汗のアンケート

田中智子、菅野範英*、吉岡 洋**

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

*同 血管外科分野

**名古屋第二赤十字病院呼吸器外科

14:20-14:35

3. 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

玉田康彦、柳下武士

愛知医科大学医学部皮膚科

14:35-14:50

4. 代償性発汗の定量的、定性的解析

岩瀬 敏、西村直記、犬飼洋子、菅屋潤壹、桑原裕子、西村るみ子、

佐藤麻紀、Dominika Kanikowska、吉岡 洋**、村瀬允也***

愛知医科大学生理学第2

**名古屋第二赤十字病院呼吸器外科

***東名病院

14:50-15:05

5. アセチルコリン誘発性発汗の制御機構の検討

片山一朗、松井佐起、Abd El-Latif M^I、金田真理、室田浩之

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室

15:05-15:20

6. 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、内田信一、井上梨紗子*

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

*同 皮膚科学分野

15 : 20 - 15 : 35

7. 難治性重症原発性局所多汗症の遺伝子変異解析

中野 創

弘前大学医学部皮膚科

15 : 35 - 15 : 50

8. 「手掌多汗症患者における塩化アルミニウムローション外用の有効性の検討」自主臨床研究の経過報告

田中智子、横関博雄、玉田康彦*

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

*愛知医科大学医学部皮膚科

15 : 50 - 15 : 55

9. 今後の予定について

班長 横関博雄

局所多汗症に対する交感神経遮断後代償性発汗のアンケート

報告者；田中智子¹⁾

分担研究者；横関博雄¹⁾

研究協力者；菅野範英²⁾、吉岡 洋³⁾

1)東京医科歯科大学皮膚科

2)東京医科歯科大学血管外科

3)名古屋第二赤十字病院呼吸器外科

抄録

【目的】

原発性局所多汗症に対して、外科的な治療のひとつとして胸部交感神経遮断術、焼灼術、クリップ、神経節切除術などが行われているが、術後に主に体幹で見られる大量の発汗がみられる代償性発汗が一部の術後患者に認められる。今回、本邦における局所多汗症に対する手術の動向と、術後合併症、特に代償性発汗についての質問紙によるアンケートを行った。

【対象と方法】

本邦において、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に所属する施設のなかで、がんセンター、呼吸器センター、成人病センターなど疾患と関連が明らかでない施設を除いた計 279 施設に対して、郵送でアンケート配布した結果 116 施設から回答があった。そのうち、多汗症に対して手術を行っていない 40 施設を除外した 76 施設からの回答について、設問ごとに集計した。

【結果】

局所多汗症に対する手術は 1990 年以前においては行われていなかった。

▶施設における麻酔方法：分離肺換気をする全身麻酔が 88%を占めた。
▶手術方法：交感神経切断術が 69%、交感神経節切除 29%、交感神経クリッピングが 4%であり、両側同時に行う施設が 78%、片側のみ行う施設は 15%であった。
手術件数：手掌多汗症に対して行う施設が一番多く 57 施設、5362 例であった。
以下腋窩多汗症は 17 施設、237 例、顔面多汗症が 14 施設、238 例、足底は 2 施設、23 例とつづいた。

▶手術を行う神経レベル：

・手掌多汗症では Th3 レベルが 98%と最も多く、以下 Th2(68%)、Th4(58%)、

Th5(5%)と続いた(重複あり)。

・腋窩は Th4 が 100%と全施設で行っており、以下 Th3(82%)、Th2(41%)、Th5(29%)と続いた(重複あり)。

・顔面は Th2 で 93%、Th3(50%)、Th4(29%)、Th5(7%)であった(重複あり)。

・足底は Th3 で 100%、Th4 は 50%であった(重複あり)。

▶代償性発汗の発生率

代償性発汗が合併した(重症度は問わない)症例の割合は、手掌多汗症術後で 72.01%、腋窩多汗症術後で 70.04%、顔面多汗症術後で 85.29%、足底多汗症術後で 0%であった。(※代償性発汗についての回答があった施設は手術を行っている と答えた 76 施設中 56 施設であった。このため、結果は合併症があった群 A と、合併症がなかったもしくは不明の合算群 B となる。)

その中で、重症代償性発汗が合併した割合は、手掌多汗症術後で約 2%、腋窩多汗症術後で約 5%、顔面多汗症術後で約 6%、足底多汗症術後で 0%であった。(※回答した施設は 76 施設中 47 施設。)

【考察】

局所多汗症に対しての交感神経切除術は 1996 年から本邦において保険医療として認められ広く行われてきた。その発汗抑制効果は優れている一方で、術後の合併症としての代償性発汗についての実態について検討した報告は少ない。今回、特に重症の代償性発汗が発汗部位によって約 2%から約 6%の発症率であることが手術を行っている施設へのアンケートにより判明したことから、代償性発汗の啓蒙と発症の予防の一助となると考える。

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

愛知医科大学 皮膚科 玉田 康彦, 柳下武士

【背景と目的】

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る。

われわれは代償性発汗部位にボトックス® (BTA) の局所注射を行い、多汗に対する治療効果を検討した。

【対象と方法】

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 6 症例を登録している。

本学第 2 生理学講座(研究協力者:岩瀬 敏 特任教授)の人工気候室にて、ミノール法を用いて多汗の有無、多汗部位を特定し、皮膚科外来にて換気カプセル法を用いた発汗量の定量を行う。多汗の程度と部位の特定を行った後、BTA 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 単位量の BTA 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発汗量を測定する。発汗量の VAS(Visual Analog Scale)値と BTA の副反応の有無について、約 6 ヶ月間観察を行う。

【結果】

BTA 局所注射により、注射部位の発汗量は投与 1 ヶ月後より有意に減少し投与 2 ヶ月後も持続していた。VAS 値による発汗減少の自覚にはばらつきがあるが、投与 1 ヶ月後で平均 4.8、投与 2 ヶ月後で 3.2 と低下していた。特に 2 例は VAS 値が 0 になり、アンケート調査においても満足度が高かった。

BTA 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、現在のところ目立った副反応を生じていない。注射時の疼痛も細い注射針とクーリングを併用することで、特に問題にならなかった。

【考察】

現在、BTA 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、BTA 局所注射により速やかな発汗量の低下が望める。発汗減少の自覚はももとの代償性発汗の程度の差、個人での感じ方や気候、生活、仕事環境に差異があり、満足度にばらつきがでるが、この差異をなるべくなくすることができるように、投与範囲や投与量等の検討や工夫も必要になる。また副反応が現在のところ認められていないが、治療に伴う発汗の減少に伴い、他部位からの代償的多汗が生じる可能性があり、さらなる観察が必要である。

以上のことから安全にかつ簡便に施行できる BTA 局注療法は代償性発汗に対する有効な治療法になりうる可能性がある。

参考文献

- 1) Kim WO et al. Botulinum toxin: A treatment for compensatory hyperhidrosis *Dermatol Surg*,35 833-38, 2009
- 2)Hexsel DM et al. Increasing the field effect of similar doses of clostridium botulinum type A toxin-hemagglutinin comolex in the treatment of compensatory hyperhidrosis. *Arch Dermatol*, 145 2009.

代償性発汗の定量的，定性的解析

愛知医科大学生理学第2 岩瀬 敏，西村直記，犬飼洋子，菅屋潤壹
桑原裕子，西村るみ子，佐藤麻紀，Dominika Kanikowska，
名古屋第二赤十字病院 吉岡 洋，東名病院 村瀬允也

手掌多汗症などに対する胸腔鏡下交感神経切除術(endoscopic thoracic sympathectomy; ETS)の結果として生ずる代償性発汗の機序はいまだ不明である。手掌多汗症患者に対し ETS 前後で暑熱負荷時(人工気候室温 40°C, 相対湿度 50%)でのミノール法による全身発汗分布を調べた結果, ETS による局所性多汗は片側遮断で両側下肢, 両側額部, 発汗抑制部と同レベルの対側部と同側下位部に認められ, 手掌発汗完全抑制例のうち 90%に, 手掌不完全抑制例のうち 80%に, また額部発汗非残存例のうち 100%に, 残存例のうち 75%に認められた。代償性発汗は温熱性発汗であるが, 定量的に換気カプセル法による局所発汗量を測定した結果, 室温 40°C, 相対湿度 50%条件 30 分負荷時点で前胸部 1.5, 大腿後部 0.8~0.9 であり(健常男性 10 人[平均年齢 22±0.5S.E.歳]坐位で室温 40°C, 相対湿度 40%, 30 分負荷時点で前胸部 0.2±0.1, 大腿外側部 0.2±0.0 との比較), 精神的刺激によっても増加した。これまでに測定した発汗神経障害における無汗症に伴う局所多汗症は, ミノール法により発汗亢進部は無汗部と同脊髄レベル対側部と無汗部同側下位体幹部に認められ, 両側額部や両側下肢では著明でない点があるが, ETS によるものと異なる。このような局所多汗症における無汗部位との比較より, 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)より, 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 mg/cm²/分)

