

201128140A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成 24 年 (2012 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

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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成24年（2012）年 3月

# 【目 次】

I. 平成23年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
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	3
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)	
III. 分担研究報告	
1. 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	9
玉田 康彦 (愛知医科大学医学部皮膚科)	
2. アセチルコリン誘発性発汗の制御機構の検討	14
片山 一郎 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室)	
3. 皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析	19
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)	
4. 遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析	25
中野 創 (弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座)	
5. 局所多汗症に関する研究：代償性発汗の機序	28
岩瀬 敏 (愛知医科大学生理学)	
6. 原発性手掌多汗症に対する塩化アルミニウム外用剤の有用性の検討	30
藤本 智子 (多摩南部地域病院皮膚科)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
V. 班会議プログラム	45

I. 平成23年度構成員名簿

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	愛知医科大学皮膚科学	客員教授
	片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	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 英洋	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
	岩瀬 敏	愛知医科大学生理学講座	教授
	中野 創	弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座	准教授
	藤本 智子	多摩南部地域病院皮膚科	医長
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
	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教室	助教
	柳下 武士	愛知医科大学皮膚科学	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
	松井 佐紀	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科	大学院生
	西村 直記	愛知医科大学生理学講座	講師
	犬飼 洋子	愛知医科大学生理学講座	講師
	伊東 慶子	愛知医科大学医学部皮膚科	講師

## II. 総括研究報告

## 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

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

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策定委員会で策定され各部位別診療アルゴリズムも発表され、原発性局所多汗症の第一選択肢は塩化アルミニウム外用療法とイオントフォレーシス療法となった。しかし、塩化アルミニウム外用療法は本邦においてEBMレベルの高い臨床研究がなく保険診療にも認めていない。そこで今年度は、原発性局所多汗症治療における塩化アルミニウム外用療法の科学的根拠(エビデンス)を蓄積することを目的とし、二重盲検ランダム化比較試験により原発性局所多汗症に対する有効性、安全性を検討することとした。その結果、治療群で有意に効果があり安全性も証明された。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。そこで代償性発汗の発症機序とその予防法、治療法について検討した。代償性発汗の機序として、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が、顔面発汗を温存し、手掌発汗も部分的に抑制することで、代償性多汗を予防できると考えられた。一方、代償性発汗部位にボツリヌス毒素A(BT-A)を2cm間隔で50カ所に2単位、合計100単位を局所注射することによる治療法の有用性を検討した。その結果、8症例で2ヶ月間の観察であるが、発汗量の減少とHDSSによる自覚症状の改善を全例に認めた。今回症例数を8例に増加し、より長期間の治療効果を検討した。約6ヶ月間発汗量の減少とHDSSによる自覚症状の改善をほぼ全例に認めた。筋力低下などの副反応もみられず、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られる。発汗におけるアクアポリン(AQP)5の役割も解析した。発汗時、AQP5は汗腺分泌部において、細胞質から管腔膜にtrafficking(移動)することを通して原汗産生に重要な役割を果たしていると考えられる。今後、AQP5は発汗調節薬の標的として有望な候補と考える。原因遺伝子の同定を目的として、家族性の発症が明らかな家系例を収集した。3家系のうち1家系は優性遺伝性、2家系は劣性遺伝性と考えられた。また、発汗異常を示す遺伝性疾患、無汗性外胚葉形成異常症および先天性無痛無汗症の遺伝子変異検索を行い、おのおのの原因遺伝子EDA1およびNTRK1に病的変異を同定した。さらに、アトピー性皮膚炎が乏汗になっているメカニズムに着目し、アセチルコリン性発汗を抑制できる因子を探索することで多汗症を制御できる方法が見つかるのではないかと考え、化学伝達物質が発汗に与える影響について検討を行った結果、ヒスタミン及びある種の抗ヒスタミン薬(H4 blocker)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。

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 藤本智子

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

皮膚科教室

氏名 片山一郎

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 愛知医科大学第2生理学

氏名 岩瀬敏

共同研究者 所属施設 埼玉医科大学短期大学看護学

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

皮膚科教室

氏名 室田浩之

所属施設 名古屋第2赤十字病院 呼吸

器科

氏名 吉岡 洋

### 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。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した。今年度は塩化アルミニウム外用療法の有効性を二重盲検の臨床研究により確認した。また、代償性発汗の発症機序の解析と治療法の開発、発汗のメカニズムも解析した。

### B. 研究方法

(1) 塩化アルミニウム外用療法の有効性の検討(横関、玉田、藤本)

東京医科歯科大学皮膚科、愛知医科大学皮膚科を受診した原発性局所多汗症の患者の中で、重症患者のなかで本研究の同意を取得後に、20%塩化アルミニウム液(6水和物)、50%塩化アルミニウム液(6水和物)、プラセボのいずれかの群に割付比が2:2:1となるように無作為に割り付けし、二重盲検下で1日2回8週間塗布し、有効性及び安全性を評価した。

### (2) マウス汗腺におけるAQP5 trafficking (佐々木、横関、井上)

AQP2では、腎集合管においてvasopressinの刺激で細胞質からapical膜にtrafficking(移動)し、その機能を果たす(Fushimi et al. *Nature* 361:549 1993. Nielsen et al. *Nielsen et al. Proc Natl Acad Sci USA* 90:11663 1993, Yamamoto et al. *Am J Physiol* 268:C1546 1995)。ヒトでの実験は困難なため、マウス汗腺について検討した。マウスpaw発汗時と無汗時の組織を速やかに採取し、ホルマリン固定後、パラフィン包埋し、標本作製した。AQP5抗体で染色、蛍光抗体を2次抗体とし、共焦点顕微鏡にて観察した。

### (3) 代償性発汗の機序の解析 (岩瀬)

2009年7月～2011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20名について検討した。

### (4) 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(岩瀬、玉田)

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8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、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単位量のBT-Aを総量100から200単位を限度として局所注射を行う。

### (5) 原発性局所多汗症の遺伝子変異解析(中村、田中、玉田)

PPH家系例収集においては田中らの原発性局所多汗症診療ガイドラインに従い、掌蹠等の皮膚局所に客観的に明らかな多汗を認め、かつ、明らかな家族歴を有する家系を選択した。また、2つの遺伝性発汗異常症、無汗性外胚葉形成異常症(AED)および先天性無痛無汗症(CIPA)の家系例については、それぞれ発端者及びその家族から末梢白血球由来DNAを採取し、原因遺伝子のタンパク質コード領域とその近傍の塩基配列を決定した。

### (6) アセチルコリン誘発性発汗の制御機構の検討(片山、室田)

(使用動物)8週齢のC57BL6およびBALB/cマウスを全身麻酔後ミノール法変法で発汗量を測定。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あるいはSPのかわりにヒスタミン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。

## C. 研究結果

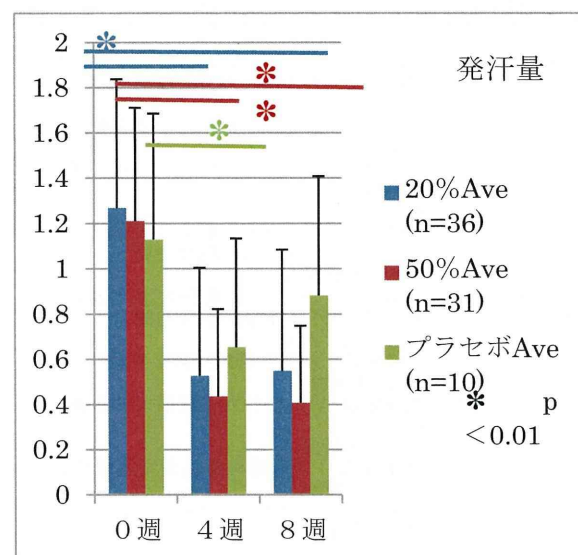
### (1) 塩化アルミニウム外用療法の有効性の検討

【患者背景】82名(男26名、女56名、平均年齢 $27.45 \pm 10.64$ 歳)。うち中断5名のため、統計は脱落者を除く77名で行った。

【外用薬内訳】20%塩化アルミニウム群：36名、50%塩化アルミニウム群：32名(中断1名)、プラセボ群：14名(中断4名)

#### 【発汗量データ】

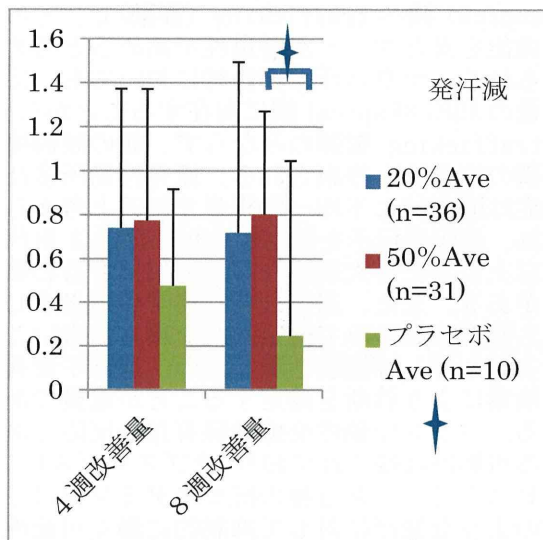
発汗量について、治療前の3群(20%群、50%群、プラセボ群)の間に有意差はなかった。治療前と治療後4週間では有意差( $p < 0.01$ )を持って3群とも発汗量が低下した(20%群 $p = 3.68 \times 10^{-8}$ 、50%群 $p = 5.00 \times 10^{-8}$ 、プラセボ群 $p = 0.008$ )。また、8週間後においては、20%と50%塩化アルミニウム群両者においてのみ、治療前と比較すると半分以下の発汗量の有意な低下を認めた(20%群 $p = 2.96 \times 10^{-6}$ 、50%群 $p = 1.35 \times 10^{-10}$ )。一方で、プラセボ群においては治療前後での改善はみられなかった( $p = 0.35$ )。(図1) 図1



次に、発汗の減少量の検討を加えた。4週間後の発汗量の減少は、50%治療群( $-0.775 \pm 0.598 \text{mg/cm}^2/\text{min}$ ) > 20%治療群( $-0.740 \pm$



0.633mg/cm<sup>2</sup>/min) > プラセボ群 (-0.475 ± 0.442mg/cm<sup>2</sup>/min) の順に減少がみられたものの、20%、50%、プラセボ群に発汗量減少の有意差は認められなかった。しかし、8週間後においては、やはり50%治療群 (-0.803 ± 0.468mg/cm<sup>2</sup>/min) > 20%治療群 (0.719 ± 0.776mg/cm<sup>2</sup>/min) > プラセボ群 (0.247 ± 0.799mg/cm<sup>2</sup>/min) の順に減少がみられ、50%治療群とプラセボ群の間に、p < 0.05 の有意差を持って治療効果がみられた (p = 0.0097)。 (図2) 図2



## (2) マウス汗腺における AQP5 Trafficking

マウスは愛護的に把持しミノール変法で確認すると、pawやdigitに自然に発汗がみられた (図3 (b))。麻酔で安静にすると発汗をほとんどみとめなかった (図3 (a))。

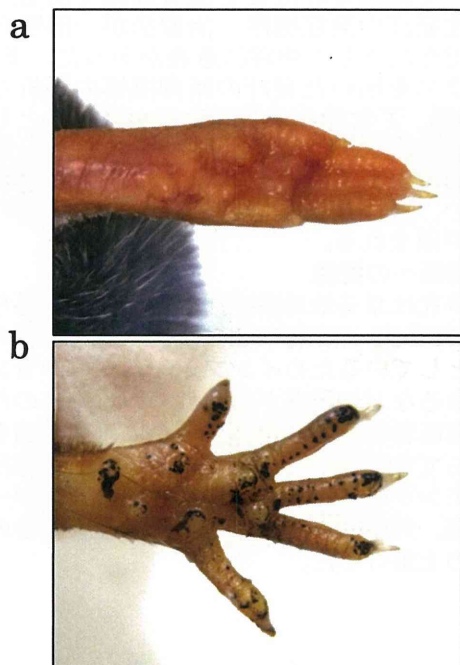


図3 マウス paw 安静時 (a) および発汗時 (b)

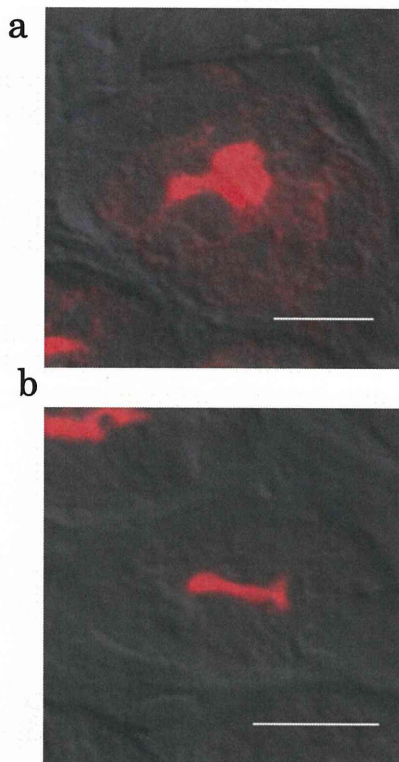


図4 a安静時 b 発汗時

それぞれの状態でのAQP5の局在差について検討したところ、図4の結果を得た。すなわち、安静時AQP5はapical膜と細胞質にびまん性に局在するが (図4a)、発汗時apical膜のみに局在する (図4b)。以上AQP5は発汗刺激により細胞質からapical膜に一部 traffickingすることが *in vivo* で示された。

## (3) 代償性発汗の機序の解析

T4 レベルで両側ETSを行った場合、顔面の発汗がない場合には腹部や背下部の発汗量が増加した。

## (4) 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

ETS 後の代償性発汗に対して、多汗部位にボツリヌス毒素 A (BT-A) の局所注射を8例におこない、発汗量の計測にて発汗量の低下および HDSS による自覚症状の改善を認めた。また塩化アルミニウム溶液の外用でも少数例ではあるが、発汗量の減少がみられた。今後症例数を増やして、ボツリヌス毒素局所注射法の有用性および塩化アルミニウム溶液外用の効果を検索していきたい

## (5) 原発性局所多汗症 (PPH) の遺伝子変異解析

1) PPH の明らかな家系例を3家系収集した (愛知医科大学皮膚科症例)。そのうち2家系は、発端者および同胞全てが罹患者である一方、両親が無症状であり、劣性遺伝性と考えられた。残り1家系は3世代にわたり罹患者がみられ、優性遺伝性と考えら

れた。

2) AED の本邦 1 家系例について、原因遺伝子であることが明らかになっている EDA1 遺伝子の配列を調べたところ、新規のナンセンス変異を同定した。

#### (6) アセチルコリン誘発性発汗の制御機構の検討

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、ヒスタミン、ある種の抗ヒスタミン薬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。

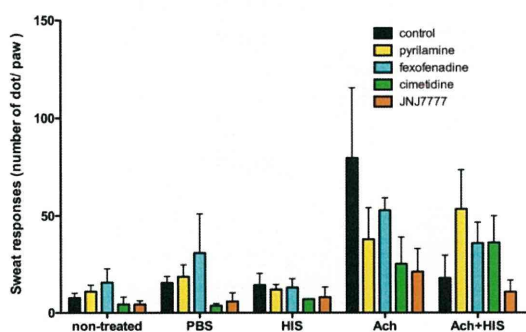


図 5 : ヒスタミンがアセチルコリン誘導性発汗に与える影響と H1, H2, H4 blocker の作用 (C57BL6)。

#### D. 考察

塩化アルミニウム外用療法の有効性に関する研究では、8 週間後の治療後は治療前と比較して、有意に 20%, 50%塩化アルミニウム外用群の発汗量が低下しているのに比較してプラセボ群は低下がみられなかったことから外用の有用性が示された。しかし、プラセボ群と外用群の群間評価では 8 週間後の 50%塩化アルミニウム外用でのみ有意差がみられ他の群では有意差が認められなかった。また、今まで塩化アルミニウムの外用で血中のアルミニウム濃度をはじめとして血液データの変動に言及した報告はなかったが、今回の研究で血中のアルミニウム濃度をはじめ、肝機能、腎機能に問題がみられなかったことが確認できたことは有意義であった。一方、副作用については外用した局所の刺激皮膚炎が濃度依存性にみられた。日常生活において重症の副作用はみられなかったが、中等度の副作用の軽減のために今後は塩化アルミニウム溶液の指摘濃度や、基剤の選択をしていく必要があると考えた。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。これらの代償性多汗を予防するには、交感神経節の T3-4 あるいは T4 のみを手指血流量をモニターしながら遮断し、顔面の発汗を低下させないようにする方法を講ずる必要があると考える。ヒト汗腺とマウス汗腺の構造は異なり、AQP5 の局在も異なるが、AQP5 蛋白の基本的機能は種を超えて保存されていると考える。ヒト汗腺においても、発汗刺激により AQP5 は細胞質から apical 膜へ trafficking (移動) し、その機能を果たす——水透過性を高めると考えられる。マウス汗腺安静時においても一定量の AQP5 が apical 膜に局在することから、trafficking 制御のみならず、他の制御機構の可能性も推察される。原発性局所多汗症は遺伝的に不均一な疾患であると考えられ、原因遺伝子を同定するためには 3 世代以上にわたる大規模な家系を収集する必要がある。また、遺伝性発汗異常症は必ずしも臨床症状のみで確定診断を得られないことがしばしば経験されるため、遺伝子変異検索により診断を確定することが重要である。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、ヒスタミン、ある種の抗ヒスタミン薬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。

#### E. 結論

原発性局所多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法の有効性を、二重盲検試験において確認できたことは有意義である。代償性発汗の発症機序、治療法が一部明らかにできたことも非常に意義があった。また、マウスを用いた発汗の制御機構の解析も進み AQP5、アセチルコリンをターゲットとした新規治療法の可能性が示唆された点も意義があると考えられた。今後、遺伝性解析を行い、原因遺伝子を標的とした治療法の開発が望まれる。

#### 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 Consent 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、外用療法の臨床研究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 ○Ito K, Yanagishita T, Ohshima Y, Tamada Y, Watanabe D. Therapeutic effectiveness of botulinum toxin type A based on severity of palmar hyperhidrosis. *J Dermatol.* 2011 Sep;38(9):859-63.
- ② ○Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeiki H. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. *Br J Dermatol.* 2011 27. 1365-2133.2011
- ③ ○Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Izumi A, Nakano H, Kabashima K, Katayama I, Koizumi S, Kodama T, Nakao A, Shimada S. Severe irritant dermatitis with loss of Langerhans cells in a mouse model of acrodermatitis enteropathica. *J Clin Invest*, 2011, [in press]
- ④ Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y. *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):211-8.
- ⑤ Severe hyperparathyroidism in a pre-dialysis chronic kidney disease patient treated with a very low protein diet. Ohta E, Akazawa M, Noda Y, Mandai S, Naito S, Ohta A, Sohara E, Okado T, Rai T, Uchida S, Sasaki S. *J Bone Miner Metab.* 2011 Oct 12.
- ⑥ Impaired phosphorylation of Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter by oxidative stress-responsive kinase-1 deficiency manifests hypotension and Bartter-like syndrome. Lin SH, Yu IS, Jiang ST, Lin SW, Chu P, Chen A, Sytwu HK, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Yang SS. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Oct 18;108(42):17538-43.
- ⑦ Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I: Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012; 180:165-76.
- ⑧ Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, Katayama I: Evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308-nm excimer lamp for vitiligo vulgaris. *J Dermatol.* 2011 Nov.12 [in press]
- ⑨ Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, Kimura T, Duncan GS, Nakashima T, Yamamoto K, Katayama I, Ma Y, Chua KJ, Suematsu T, Shimokawa I, Akira S, Kubo Y, Mak TW, Matsuyama T: Characterization of dsRNA-induced pancreatitis model reveals the regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in trypsinogen5 gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Oct 31. [in press]
- ⑩ Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeiki H, Hearing VJ: AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Apr 19;108(16):6597-602.
- ⑪ Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeiki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol.* 2011 Oct;49(1-2):304-10. Epub 2011 Sep 23.
- ⑫ ○Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeiki H. FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol.* 2011 179(2):775-82. 2011.
- ⑬ Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeiki H, Nakamura M, Satoh T. Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol*;179(1):302-14. 2011

- ⑭ Shimura C, Satoh T, Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, Yokozeiki H. Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin. *Am J Pathol*. 2010 Jan;176(1):227-37. Epub 2009 Dec 11.
- ⑮ Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, Yokozeiki H, Watanabe N, Karasuyama H. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest*. 2010 Aug 2;120(8):2867-75.
- ⑯ Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeiki H. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):124-31.

#### 論文発表 (邦文)

- ① ◦田中智子・横関博雄・片山一朗・金田眞理・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・横関博雄 発汗機能検査 皮膚病診療 32(Suppl.1) ; 135-138,2010
- ④ 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
- ⑤ 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
- ⑥ 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.SATOH T. YOKOZEKI H. 99mTc-ethyl cysteinyl dimer (ECD) single photon emission computed tomography (SPECT)with acetazolamide administration

revealed hyperfusion to the frontal lobe of patients with primary hyperhidrosis. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology June 09-12 2010, Weimar (Germany)

- ② 田中智子 汗腺 平成 22 年度東京支部企画研修講習会 平成 23 年 2 月 10 日
- ③ 藤本智子、宗次太吉、横関博雄、菅野範英、吉岡洋 原発性局所多汗症術後代償性発汗のアンケート集計結果 第 19 回日本発汗学会 2011、9、2～3 愛知.
- ④ 藤本智子 手掌多汗症の治療法 手掌多汗症治療ガイドラインは実際の診療に即しているのか? 第 19 回日本発汗学会シンポジウム 2011、9、2～3 愛知.
- ⑤ 藤本智子、西澤綾、高山かおる、佐藤貴浩、横関博雄: Rothmund-Thomson syndrome が疑われた 1 例 第 63 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 2011 年 10 月 9 日 沖縄.

#### 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

## 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	客員教授
共同研究者	:	柳下 武士	愛知医科学皮膚科学	助教
		岩瀬 敏	愛知医科大学生理学	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。昨年度われわれは代償性発汗部位にボツリヌス毒素 A（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。5 症例で 2 ヶ月間の観察であるが、発汗量の減少と HDSS による自覚症状の改善を全例に認めた。今回症例数を 8 例に増加し、より長期間の治療効果を検討した。約 6 ヶ月間発汗量の減少と HDSS による自覚症状の改善をほぼ全例に認めた。筋力低下などの副反応もみられず、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られる。

### 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 8 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 単位量の 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7例で投与1ヶ月後より有意に減少し、5ヶ月後で6例、6ヶ月後で4例の計測で発汗量の減少が確認された(図1)。HDSSによる発汗量減少の自覚にはばらつきがあるが、多数例で2-3ポイント減少しており、HDSSが1になった症例もあり、満足度が高い結果が得られた。アンケート調査においても7例が満足しており、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半数以上にみられた(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は約6ヶ月間にわたって持続していた。局注部の発汗量は1ヶ月後より速やかに低下し、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と考えている。

BT-Aをより広範囲に投与するため、少数例で投与部位の間隔4cmに広げると発汗量の減少が少なく、満足度も低いことから、投与部位の間隔は2cmが適切と考える。

したがって広範囲に投与するためにはBT-Aの増量が必要であり、安全性や他部位からの代償性発汗などの副反応の有無等を検討していく必要がある。

### 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、6ヶ月間にわたって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 2011,38,859-63.
- 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 2011,65,438-40.

- ③ 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年間における愛知医科大学  
皮膚科を受診した特発性後天性全身  
性無汗症患者の治療経過について  
発汗学 201118, 3-6.

(2) 学会発表

- ① 大嶋雄一郎、石田奈津子、春日井親俊、  
柳下武士、伊東慶子、玉田康彦、渡辺  
大輔、西村直記、岩瀬敏、菅屋潤壹.  
2歳女兒に発症した特発性後天性全身  
性無汗症の1例. 第19回日本発汗  
学会総会
- ② 伊東慶子、玉田康彦、大嶋雄一郎、柳  
下武士、渡辺大輔. 皮膚科医の立場か  
ら.第19回日本発汗学会総会 ワーク  
ショップ
- ③ 犬飼洋子、岩瀬敏、西村直記、佐藤麻  
紀、清水裕樹、桑原裕子、菅屋潤壹、  
佐橋功、玉田康彦. 片側顔面紅潮  
(harlequin syndrome)と交叉性発汗  
障害を呈した3小児例の経過の機序.  
第19回日本発汗学会総会
- ④ 柳下武士、玉田康彦、大嶋雄一郎、伊  
東慶子、渡辺大輔、西村直記、岩瀬敏、  
吉岡洋、村瀬允也. 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. 第19回日本発汗学会総会

H.知的所有権の出願、登録状況  
なし



図 1

BTA局注後、ミノール法による経時観察: Case 1



図 2

BTA治療前後の発汗量の推移(換気カプセル法による定量)

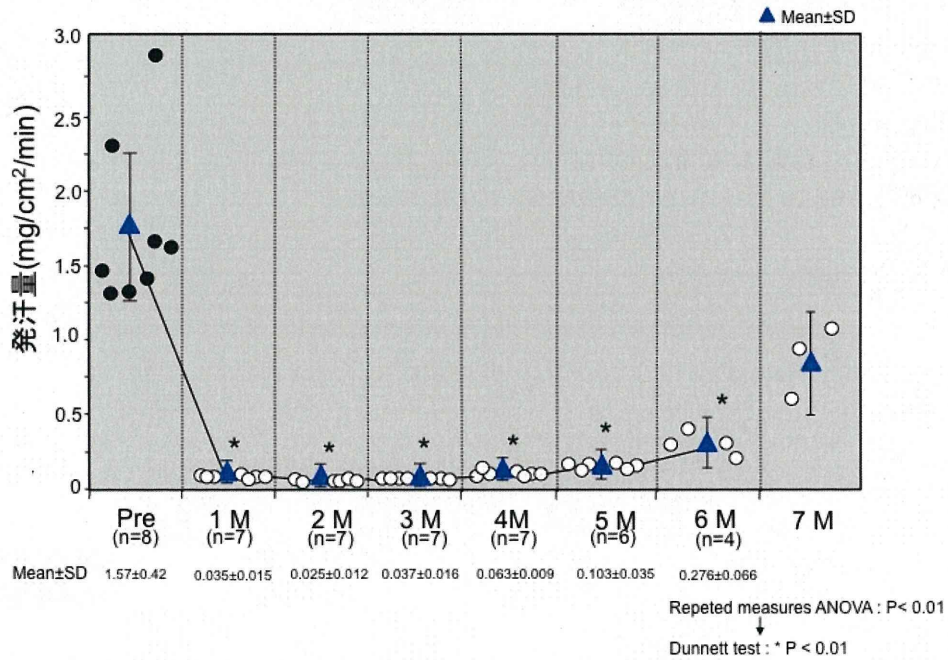
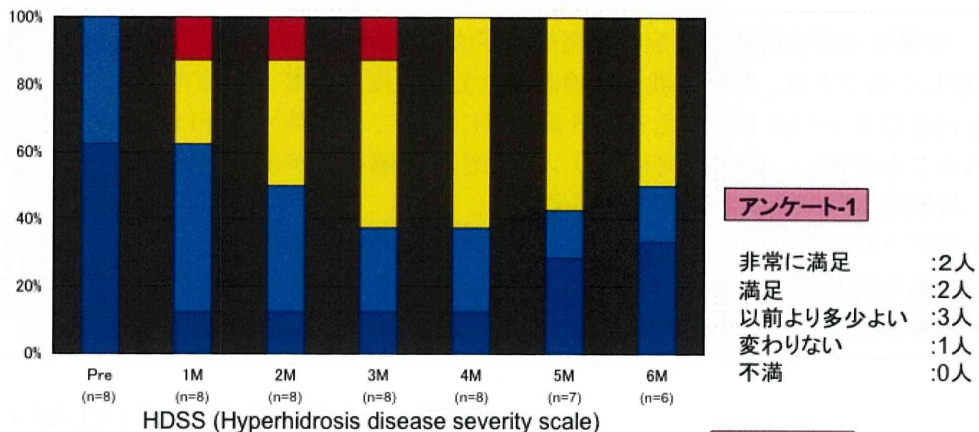


図 3

HDSS値による発汗の自覚程度と満足度の推移



- HDSS 1: 発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない
- HDSS 2: 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある
- HDSS 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
- HDSS 4: 発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある

アンケート-1

- 非常に満足 : 2人
- 満足 : 2人
- 以前より多少よい : 3人
- 変わらない : 1人
- 不満 : 0人

アンケート-2

- 追加投与の希望: 5例  
(他の多汗部位にも施行)
- 効果がなくなった時にまた  
施行したい: 5例

## アセチルコリン誘発性発汗の制御機構の検討

研究分担者 （氏名）片山一朗 （所属）大阪大学大学院医学系研究科皮膚科  
研究協力者 （氏名）室田浩之 （所属）大阪大学大学院医学系研究科皮膚科  
（氏名）松井佐紀 （所属）大阪大学大学院医学系研究科皮膚科

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。

今回我々はアトピー性皮膚炎が乏汗になっているメカニズムに着目し、アセチルコリン性発汗を抑制できる因子を探索することで多汗症を制御できる方法が見つかるのではないかと考え、化学伝達物質が発汗に与える影響について検討を行った。

### A.研究目的

限局性局所多汗症は発症、誘発機序不明の疾患である。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、その具体的な制御機構は不明の点が多い。少なくともコリン誘導性発汗に影響を与える因子の探索は多汗症の治療に応用できると考えられる。これまでに私達はアトピー性皮膚炎患者においてコリン誘導性発汗能が低下していることを報告した。このことはアレルギー炎症に関わるなんらかの因子が発汗能を抑制している可能性を想像させる。

アレルギー炎症の病態形成に關与する化学伝達物質や神経ペプチドがアセチルコリン誘発性発汗に与える影響を検討するために、マウスを用いたミノール法変法により発汗量を半定量化する試みを行い、この方法でサブスタンス P、ヒスタミンの発汗に対する影響を検討した。

### 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 あるいは SP のかわりにヒスタミン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。

SP やヒスタミンが発汗に与える影響が SP 阻害剤や抗ヒスタミン薬で阻害できるかを検討するために Ach 投与 30 分前にこれらを腹腔内投与した。

### C.研究結果

塩酸ピロカルピン(Pilo)、サブスタンス P(SP)、ヒスタミン(His)を同時あるいは別々に足底に皮下注射したのち 2 分後に発汗を半定量化した。C57BL/6, BALB/c マウスは Pilo 投与によって発汗が誘発され、この現象は交感神経節ブロックによって抑制された。SP と His 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。これらの抑制効果は SP 阻害剤、あるいはヒスタミン受容体アンタゴニストによって抑制された（図 1）。中でも H1R, H2R, H4R アンタゴニストはアセチルコリン誘導性発汗を抑制し、特に H2R と H4R アンタゴニストは強く抑制した。1<sup>st</sup>G H1R アンタゴニスト、H4R アンタゴニストはアセチルコリンの反応を抑制した。

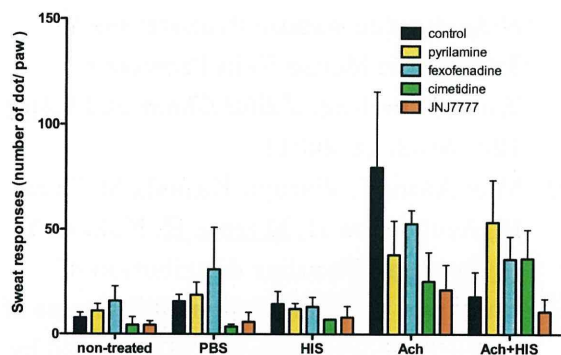


図 1 : ヒスタミンがアセチルコリン誘導性発汗に与える影響と H1, H2, H4 blocker の作用 (C57BL6).

#### 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。

一方、ヒスタミンもアセチルコリン誘導性発汗を抑制した。興味深いことに、このようなヒスタミンによる抑制作用はヒスタミン受容体拮抗薬の種類によって阻害効果は異なっていた。特に古典的な H1 抑制剤はアセチルコリン誘導性発汗を抑制したことから、過剰作用として知られる抗コリン作用が影響したのではないかと考えられた。この観点から抗コリン作用の少ない第 2 世代 H1 受容体拮抗薬はベースラインでの発汗を阻害することなく、ヒスタミンの抑制作用を阻害できると思われる。驚いた事に H4 受容体拮抗薬はベースラインの発汗も抑制した。この原因は現時点では

分からないが、多汗症治療の潜在的能力を秘めているものと期待される。

#### 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、ヒスタミン、ある種の抗ヒスタミン薬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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. Kitaba S, **Murota H**, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, **Katayama I** : Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012; 180:165-76.
2. Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, **Katayama I** : Evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308-nm excimer lamp for vitiligo vulgaris. *J Dermatol.* 2011 Nov.12 [in press]
3. Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, Kimura T, Duncan GS, Nakashima T, Yamamoto K, **Katayama I**, Ma Y, Chua KJ, Suematsu T, Shimokawa I, Akira S, Kubo Y, Mak TW, Matsuyama T: Characterization of dsRNA-induced pancreatitis model reveals the regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in trypsinogen5 gene transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 31. [in press]
4. Yamamoto T, **Katayama I**: Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma. *Int J Rheumatol.* 2011 Oct 19. [in press]
5. Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y,