

図10: 10 μ M calcium ionophoreを添加しbiotinylation施行、それぞれ(a)5分後、(b)30分後のbasolateral membrane fraction、AQP5抗体で染色

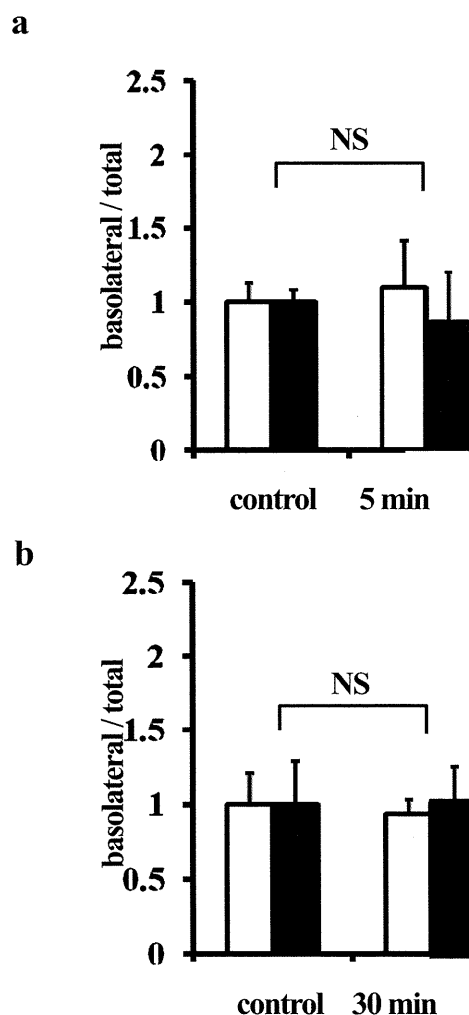


図11: 図10結果のdensitometry
□clone #6, ■mixed clone, n=5. * P<0.05, NS:not significant.

の局在と一致する。過去の報告ではAQP5はapical膜に局在するとするものがほとんどである中、特筆すべき点である。

図4,5において、マウス発汗時にAQP5が細胞質から管腔膜にtraffickingすることを示したが、図8-11の結果は、同様に、ヒト汗腺においても発汗時に細胞内Ca²⁺濃度上昇によりAQP5が細胞質から管腔膜にtraffickingし、管腔膜の水透過性を亢進させる役割を果たすことを強く示唆するものと考えられた。

E. 結論

以上の結果を合わせ、発汗時AQP5は、汗腺分泌部において、細胞内Ca²⁺濃度上昇により細胞質から管腔膜にtrafficking(移動)することを通してapical膜の水透過性を亢進させ、原汗産生に重要な役割を果たしていると考えられた。AQP5は発汗調節薬の標的として有望な候補と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① **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.
- ② **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.
- ③ **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 U S A.* 2011 Oct 18;108(42):17538-43.
- ④ **Acute insulin stimulation induces phosphorylation of the Na-Cl cotransporter in cultured distal mpkDCT cells and mouse kidney.** Sohara E, Rai T, Yang SS, Ohta A, Naito S, Chiga M, Nomura N, Lin SH, Vandewalle A, Ohta E, Sasaki S, Uchida S. *PLoS One.* 2011;6(8):e24277.
- ⑤ **Dexamethasone increases the phosphorylation of nephrin in cultured podocytes.** Ohashi T, Uchida K, Uchida S, Sasaki S, Nitta K. *Clin Exp Nephrol.* 2011 Oct;15(5):688-93.
- ⑥ **Generation and analyses of R8L barttin knockin mouse.** Nomura N, Tajima M, Sugawara N, Morimoto T, Kondo Y, Ohno M, Uchida K, Mutig K, Bachmann S, Soleimani M, Ohta E, Ohta A, Sohara E, Okado T, Rai T, Jentsch TJ, Sasaki S, Uchida S. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011 Aug;301(2):F297-307.
- ⑦ **Immunolocalization of WNK4 in mouse kidney.** Ohno M, Uchida K, Ohashi T, Nitta K, Ohta A, Chiga

M, Sasaki S, Uchida S. *Histochem Cell Biol.* 2011 Jul;136(1):25-35.

- ⑧ **Phenotypes of pseudohypoaldosteronism type II caused by the WNK4 D561A missense mutation are dependent on the WNK-OSR1/SPAK kinase cascade.** Chiga M, Rafiqi FH, Alessi DR, Sohara E, Ohta A, Rai T, Sasaki S, Uchida S. *J Cell Sci.* 2011 May 1;124(Pt 9):1391-5.
- 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.* 2011 Feb;15(1):121-5.
- ⑩ **腎臓内科学 WNKキナーゼと高血圧の分子病態(解説)** 三澤慕子, 内田信一. 医学のあゆみ 239 巻7号 Page792-793(2011.11)
- ⑪ **【バソプレシンと受容体拮抗薬の臨床応用】バソプレシンと受容体拮抗薬の臨床応用(座談会/特集)** 佐々木成, 石川三衛, 堀江重郎, 上田陽一. Fluid Management Renaissance 1 巻 2 号 Page115-122(2011.10)
- ⑫ **【尿管管間質障害】尿管管アジドーシス(解説/特集)** 江渡加代子, 佐々木成. 腎と透析 71 巻 1 号 Page120-122(2011.07)
- ⑬ **【トランスポートソーム 生体膜輸送機構の全体像に迫る 基礎、臨床、創薬応用研究の最新成果】トランスポートソームの制御と病態 WNK キナーゼによる腎電解質トランスポーターの機能と局在の制御とその異常(解説/特集)** 須佐紘一郎, 内田信一. 遺伝子医学 MOOK 19 号 Page260-264(2011.03)
- ⑭ **【尿管管疾患の臨床】偽性低アルドステロン症 II 型(解説/特集)** 森崇寧, 内田信一. 日本腎臓学会誌 53 巻2号 Page155-159(2011.03)
- ⑮ **【CKD(慢性腎臓病)と腎症】新しいガイドラインの違いは? 新しい CKD 診療ガイドラインはどこが違うのですか?(Q&A/特集)** 佐々木成. Q&A でわかる肥満と糖尿病(1347-3891)10 巻 1 号 Page30-31(2011.01)
- ⑯ **Clinical nephrology 水電解質異常 水チャネル異常と疾患(解説)** 太田英里子, 佐々木成. Annual Review 腎臓2011 巻 Page215-220(2011.01)

2. 学会発表

- ① **Increased Na-Cl Cotransporter Phosphorylation in Hyperinsulinemic db/db Mice Is Regulated by Insulin/PI3K Pathway.** Nishida H, Sohara E, Alessi D, Nomura N, Tatemitsu Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- ② **Increased Protein Abundance of the Mutant WNK4 May Be a Cause of the Increased WNK4 Kinase Activity in the Mouse Model of Pseudohypoaldosteronism Type II (PHA II).**

Wakabayashi M, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)

- ③ **Impaired Phosphorylation of Na-K-2Cl Cotransporter by OSR1 Deficiency Manifests Hypotension and Bartter-Like Syndrome.** Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- ④ **T60M Mutation in Thiazide-Sensitive Na-Cl Cotransporter (NCC) Causes Defective NCC Expression and Reverses Gordon Syndrome.** Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- ⑤ **Educational Hospitalization Effectively Delays Progression of CKD.** Naito S, Iimori S, Eto K, Sohara E, Okado T, Noda Y, Rai T, Uchida S, Sasaki S.
- ⑥ **High Throughput Screening of Drugs That Inhibit WNK-OSR1/SPAK Signaling Cascade.** Mori T, Sohara E, Rai T, Uchida S, Sasaki S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑦ **Acute Insulin Stimulation Induces Phosphorylation of the Na-Cl Cotransporter in Cultured Distal mpkDCT Cells and Mouse Kidney.** Sohara E, Rai T, Yang SS, Ohta A, Lin SH P, Vandewalle A, Uchida S, Sasaki S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑧ **Development of New Systems To Measure total and Phosphorylated Na-Cl Cotransporter(NCC) Protein in Human Urine.** Isobe K, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑨ **Urinary Excretion of Na-Cl Cotransporter in Exosomes Is Increased by High Salt Diet as Well as Low Salt Diet.** Khan M, Sohara E, Ohta A, Naito S, Chiga M, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑩ **Chemical Library Screening for Drugs To Correct Intracellular Mislocalization of R8L Mutant Barttin.** Nomura N, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑪ **Renal Phenotype of WNK3 Knockout Mouse.** Oi K, Sohara E, Chiga M, Alessi D, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑫ **Generation and Analyses of AQP11 BAC Transgenic Mice.** Inoue Y, Sohara E, Kobayashi K, Rai T, Ishibashi K, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑬ **CFTR Is Highly Expressed in the Cyst-Lining Epithelial Cells of the AQP11 Knockout Mouse Kidney.** Kobayashi K, Uchida S, Sasaki S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)

G. 知的財産権の出願・登録状況；該当なし

遺伝性発汗異常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（PPH）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。発汗に関与するタンパク分子が全て原因として候補になりえると考えられる。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。さらに、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 PPH 家系を収集した。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。連鎖解析で PPH の原因遺伝子を特定するためには、今後さらに症例を増やして検討する必要がある。また、発汗異常症の遺伝子変異を分析し、その変異が発汗関連タンパク分子に与える影響を解析することによって、発汗異常のより詳細なメカニズムが明らかになり、今後の治療実現への有力な情報が得られると思われる。

A. 研究目的

原発性局所多汗症（PPH）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

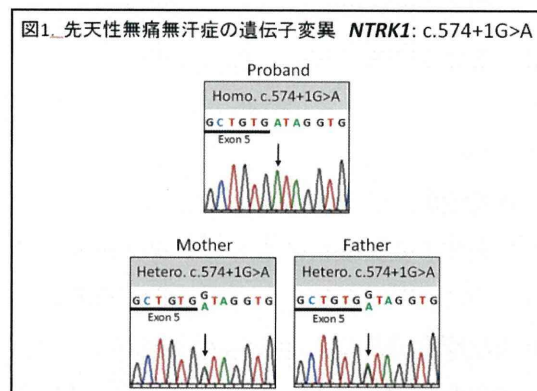
ることが判明したが、原因遺伝子そのものは未だに明らかにされていない。発汗に関与する全てのタンパク分子が、その機能低下あるいは亢進を来たすことによって、原因として候補になりえると考えられる。一方、発汗を調整する最も重要な組織であるエクリン汗腺において、アクアポリン 5（AQP-5）が水分子の輸送に必須の役割を担っていることが最近明らかになり、PPH の原因遺伝子として有力な候補になると推測された。そこで平成 22

年度に孤発例と考えられる PPH において、APQ-5 遺伝子変異検索を行った。平成 23 年度は、原因遺伝子同定のために、PPH 家系を収集するとともに、発汗異常を示す遺伝性疾患の遺伝子変異検索を行い、発汗に關与するタンパク分子にどのような変化が生じて発汗異常が生じているのかを解析した。

B. 研究方法

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。

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血白血球由来 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。症例の遺伝学的解析にあたって、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

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。

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。

3) CIPA のイラン人 1 家系例について、原因遺伝子として同定されている NTRK1 遺伝

子の配列を調べたところ、スプライシング異常を来す変異を同定した (図 1)。

D. 考察

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。

収集した PPH の 3 家系は優性、劣性、いずれの遺伝形式もみられ、従来の報告と一致していた。一方、これまでの本症の原因遺伝子検索において、唯一遺伝子座が明らかにされた報告によると、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 に局在されたが、その 3 家系は優性遺伝性であった。また、残りの 8 家系ではこの遺伝子座に局在しなかった。これらのことから、原因遺伝子は複数存在する可能性があると考えられる。

2 つの遺伝性発汗異常症、ADE および CIPA の家系例についてそれぞれ、EDA1 遺伝子および NTRK1 遺伝子に変異を同定した。後者においては、発端者が掌蹠の過角化と歯牙欠損を有していたため、他の疾患、Papillon-Lefevre 症候群が当初想定された。しかし、より詳細な臨床的観察により CIPA が疑われ、遺伝子診断によって診断が確定し

得た。

E. 結論

PPH 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄, 田中厚, 中野創, 五十川伸崇: 先天性無汗症の 1 例。第 74 回東部支部学術大会。平成 22 年 11 月 20 日、仙台市。

3. 著書

なし。

F. 知的財産の出願・登録状況

なし。

交感神経遮断術後における代償性発汗の病態生理に関する研究

研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学生理学講座 教授
研究協力者 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
吉岡 洋 名古屋第二赤十字病院胸部外科 部長

研究要旨

交感神経遮断術後に生ずる「代償性多汗」の病態生理について症例をもとに解析した。内視鏡的胸部交感神経節遮断術(ETS)前、半側後、両側後に発汗領域を定性的に比較し、交感神経出力一定仮説およびある程度の Lin-Telaranta Classification を立証した。代償性多汗を防止するには、①遮断線維をなるべく少なくする、②顔面発汗はなるべく温存する、ことが重要と考えられた。

A.研究目的

掌蹠多汗症は、手掌、足底から精神性発汗が多量に生じ、日常生活が阻害される状態をいう。本症の治療として内視鏡的胸部交感神経節遮断術(ETS)が提唱され、1996年4月より健康保険が適応されるようになったが、その副作用としての「代償性多汗」が問題になっている。筆者らは以前から「交感神経出力一定仮説」を提唱し、ETSの遮断範囲を制限することで、代償性多汗を抑制できることを提案している。一方、2001年の Lin & Telaranta による分類から提唱されている頭部発汗を遮断するために脳温が上昇し、全身多汗が生ずるという Lin-Telaranta Classification (LTC)も最近では代償性多汗の根拠となっている。本稿では ETS が施行された20例をもとに、代償性多汗の病態生理を解明することを目的として、解析を行った。

B.研究方法

23名の ETS を受けた掌蹠多汗症患者を対象とした。このうち、20名は吉岡が手術を行った症例で、3名は他院にて手術を受けた症例である。全身にポピドンヨードとひまし油を

混合した溶液を塗布し、乾燥後、澱粉を振りかけた。その後、室温 40℃、湿度 50%の人工気候室において、発汗の分布を観察した。

3名の患者は、両側の交感神経幹の T2、T3 を焼却しており、C5 より頭側において無汗であったが、腹部、背部、腰周囲、下肢の発汗は著明に亢進しており、代償性多汗が認められた。残り 20名の患者には、吉岡の考案した tailor-made 手術が行われており、手掌のみに限局した発汗低下を作成する手術法で3か月以上の間隔を置いて両側に行われた。遮断部位は右で T3: 3例、T3-T4: 9例、T4: 2例、T4-T5: 4例、T3-T5: 2例、左で T3: 3例、T3-T4: 7例、T4: 3例、T4-T5: 4例、T3-T5: 1例、未施行 2例である。

C.研究結果

他院にて手術を受けた3症例は、代償性多汗が胸部、背部、臀部、大腿、下腿部に多く観察された。20名のうち、5例(両側 T3: 1例、両側 T3-T4: 1例、右 T3-T5 左 T3-T4: 1例、

右 T3-T4、左 T3-T5: 1 例、右 T4-T5 左 T4-T5: 1 例) に代償性多汗がみられたが、残り 15 例の多汗に対しては患者からの不満はなかった。20 名全員において、顔面の発汗は温存されていた。

D. 考察

両側の T2-T3 を焼却した 3 名は、代償性多汗を訴えたが、顔面発汗を温存した 20 名においては、5 名が訴えたに過ぎなかった。このことから LTC は代償性発汗を部分的には説明していると考えられる。一方で文献的に ETS 前後における血中ノルアドレナリン濃度には変化がないこと、ボツリヌス毒素皮下注射や塩化アルミニウム塗布による制汗は代償性多汗を起こさないこと、などより、主要な病態機序は交感神経出力一定仮説により説明可能と考えられる。また、*taylor-made* 手術により、遮断線維をなるべく少なくした症例においては、代償性多汗の訴えがあまりないことから、遮断線維をなるべく少なくすることが代償性多汗の予防につながるものが推測された。

E. 結論

代償性多汗の発症機序は、交感神経出力一定仮説および部分的には Lin-Telaranta Classification により説明できる。遮断線維を極力少なくすることと顔面発汗の温存が、代償性多汗の予防に重要と考えられた。

原発性局所多汗症に関する病態・胸部交感神経遮断術後の代償性発汗・塩化アルミニウム溶液外用による治療に関する研究

研究分担者 藤本智子 多摩南部地域病院 皮膚科 医長

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

研究要旨：原発性局所多汗症の原因として、脳の前頭葉、運動前野の血流の上昇が関与している可能性が示唆された。現在、対処療法として数々の治療が行われているが、そのうちの一つ、胸部交感神経遮断術に伴う術後代償性発汗について、手術を行う病院施設からのアンケート調査では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。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。一方 20%、50%塩化アルミニウム溶液外用療法の二重盲試験では、濃度依存性に有効性が確認された。

A. 研究目的

原発性掌蹠多汗症については原因がまだ特定されていない疾患であり、現在その治療は全て対処療法となる。保存的治療から手術療法まで種々の治療が行われているが、その中で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が社会的にも問題になっている。保存的治療の中で、塩化アルミニウム溶液による外用療法は治療のファーストチョイスになるものであるが、国内では院内製剤として用いられており、二重盲試験によるエビデンスの高い治療効果は認められていない。そこで、原発性局所多汗症についてまずその発症機序の考察と、現在の治療の問題点を分析し、より副作用の少ない外用療法の治療効果について検証を加えた。

【原発性局所多汗症の脳血流シンチの解析による病態解析】

B. 研究方法

(1) 対象

東京医科歯科大学皮膚科発汗異常外来を受診し、掌蹠多汗症重症例と診断した患者9人（男4人、女5人、平均年齢20.7歳、右利き）と正常コントロール6人（女6人、平均年齢30.6歳、右利き）を対象とした。また被験者には本研究の主旨を説明したうえで同意を得た。なお本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

(2) 方法

- 各人、MRI画像にて脳の器質的疾患は除外した。
- 撮像機械は、シーメンス社製のE.CAM Signatureを使用、^{99m}Tc-ECDの造影剤を経静脈投与し、その5分後から仰臥位のも

とで約25分間行った。撮像条件として、マトリクスサイズ128×128、1.45倍ズーム、ファンビームコリメーターをつけた180° headを2個使用し、ビュー数は4° / 回で180° /45回の条件で行った。

- 被験者は、患者群、正常群共に肘静脈ルートを確認後、気温20℃±2℃、湿度50%±5%の部屋に仰臥位にて5分間安静にしたのち^{99m}Tc-ECD(ニューロライト®)を600MBq 経静脈投与した後撮像したものを安静時とし、別の日に来院のうへ同様に安静後、暗算負荷をかけて手掌から発汗を認めたことを確認した時点で^{99m}Tc-ECDを同様に経静脈投与し撮像したものを負荷時とした(図1)。
- 発汗測定は、発汗計(TS100、テクノサイエンス社)を用いて被験者の右I指腹にプローブを装着し安静時、負荷時を通じて定量を行った。

(3)解析

各個人のSPECT脳血流画像の解析は、easy Z-score Imaging System (e-ZIS) ソフトウェアを(富士フイルムRIファーマ)用いてを行った。また、群間比較はStatistical Parametric Mapping 2(SPM 2)ソフトウェアを使用し、SPMを用いたt検定(p<0.01)を行った。

SPMとは、線形変換にてx,y,z方向での大きさの補正を、次に非線形変換にてより解剖学的補正を行い、個々の症例の脳を標準脳に合わせる。次に平滑化操作により、脳機能局在の個人差をより少なくすることにより、全脳領域の画像のボクセル単位での統計検定を可能にし、脳局所のボクセルごとにt検定を行い、三次元上の投影図として表示する。eZISはSPMを基本とし、正常画像データベースとの

統計解析をZスコアで示すものである。ちなみにZスコアは、(正常群平均ボクセル値-症例ボクセル値) / (正常群標準偏差) の式であらわされる。またeZISには^{99m}Tc-ECDを用いた健常人の脳血流SPECTデータベースが1歳以上の乳児から高齢者までの年齢層まで付属しており、疾患群との比較として用いられる。

C.研究結果

- (1)多汗症群内における安静時と発汗負荷時の脳血流分布を、SPM2を用いて解析したが、両者に有意な血流の違いは認めなかった。(t検定、p>0.01)(図2)。図2は多汗症の患者における結果を標準脳化。安静時のデータ、負荷時のデータをそれぞれ統合したものを安静時群、負荷時群として2群間の脳血流の有意差をとったところ、有意差はでなかった。
- (2)安静時における、多汗症群と正常群の脳血流分布においても、両者に有意差をもつ血流の違いは認めなかった(t検定、p>0.01)(図3)。左下前頭回にて血流の増加傾向を認めた。図3は多汗症群の平均値と正常群の平均値の2群間で脳血流の有意差をとったものを統合した図である。右前頭葉に血流の増加傾向はあるが、有意な所見とまではいえなかった。
- (3)暗算による発汗負荷時の脳血流分布では、前頭葉領域において多汗症群と正常群との間に有意な差がみられた(t検定、p<0.01)(図4)。また、2)の結果でみられた下前頭回でのさらなる血流増加を認めた。

D.考察

原発性掌蹠多汗症は精神発汗ともいわれ、

発症機序については情動に対する交感神経系の過剰反応であり、高次精神活動を行う前頭葉新皮質や、情動性活動を行う辺縁系が精神性発汗中枢（局在不明）に促進的にはたらくことでおこることが予想されている。

実際、精神性発汗は記憶の想起や暗算負荷にて誘発されることは知られているが、その際の際の双極子を用いた脳波では、各発汗誘発試験において、海馬で脳波の反応がみられたことからこの部位が多汗症の発症に関与する位置であると考えられた報告や、特発性亜急性脳炎から両側の扁桃体炎を起こした患者において、炎症時に両手掌の発汗反応が消失し、その後扁桃体炎の回復後、正常の手掌発汗反応に戻った症例報告、また左前頭葉（on the left frontal lobe convexity）の髄膜腫の患者に反対側の手掌の多汗が起こり、切除後はその発汗が消失した症例報告がある。この髄膜腫ができた部位は、特に前頭葉の運動前野で手の支配領域に近い場所であるという考察がされている。

以上のように、偶発性の腫瘍や炎症がおこった症例で手掌発汗異常の複数の報告があること、また、炎症の改善や病巣の摘出後にその発汗異常が回復し可逆性である事実から、原発性掌蹠多汗症には脳の器質異常または機能異常があるという仮説をたてて研究をおこなった。

脳領域において、疾患原因を画像から解析する方法として、脳血流SPECTを撮像、その血流を客観的に評価できる統計画像解析法が近年数多く存在する。そのなかの一つとして、eZISといった解析法が、初期のアルツハイマー病をはじめとする認知症の早期診断や、てんかん発作、うつ病などの変性疾患を対象として頻繁に用いられている。

一般的に、アルツハイマー病やうつ病においては責任病巣と考えられている部位での脳血流が低下することが知られているのに比べ、今回の結果では多汗症群において発汗誘発時では正常時と比べて前頭葉領域での血流が増加していることがわかった。一般に脳疾患の中で血流増加が観察されるものは少なく、代表的なものとしてはてんかん発作が知られている。掌蹠多汗症の発作時にてんかん発作と類似の変化が起こっている可能性について考察した。

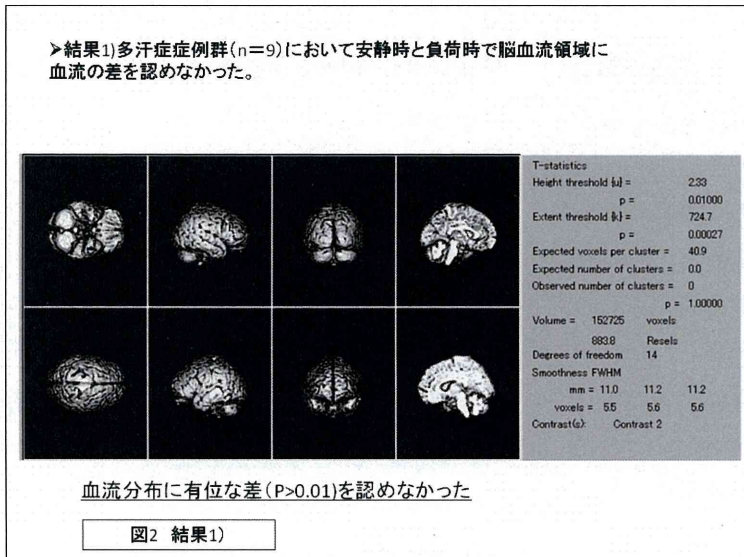
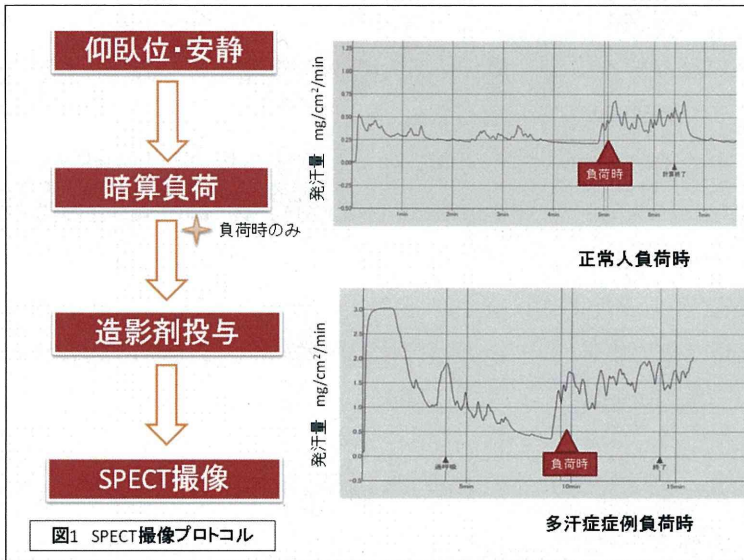
近年、小児に対する抗てんかん薬である、Topiramate(TPM)とZonisamideが特に小児例において乏汗症とそれに伴う発熱の副作用を生じることがあることが報告されている。その機序についてはこれら薬剤がヒトのエクリン汗腺のⅡ型炭酸脱水酵素を阻害した可能性が考えられている。また、TPMではマウスの掌蹠の汗腺に存在するアクアポリン5の発現を減少させることで発汗量が低下するとの報告もある。ただ、これらの機序では全身の発汗抑制は説明できるが、掌蹠の発汗異常の機序を説明できるものとして十分ではない。しかし一方で、各種内服治療に抵抗性で慢性の頭痛をもつ掌蹠多汗症の16歳の患者にTPMを投与したところ、頭痛の改善とともに掌蹠の多汗も改善した報告もみられる。頭痛という精神的ストレスが発汗異常に関与していた可能性も否定はできないが、今回の結果のように、前頭葉での発作的な脳血流増加の抑制が掌蹠多汗の改善につながったとも考えられないだろうか？

多くの掌蹠多汗症患者を診療すると、異常発汗の始まるきっかけとしてあせりなどの精神負荷時に突然発汗が起こり止まらないといった状況がある一方で、ほとんどの重症掌蹠

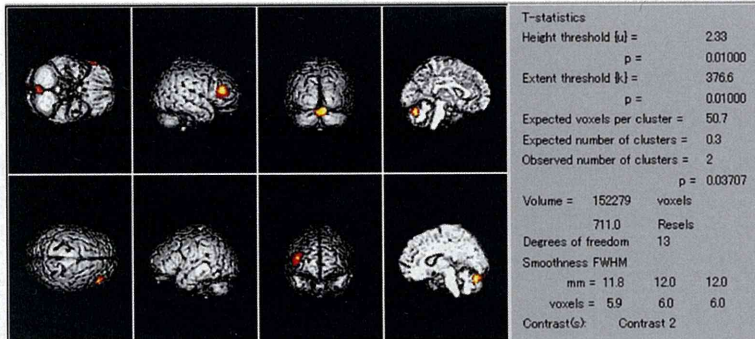
多汗症患者は、自宅にて完全にリラックスした状態からも突然前触れなく発汗が起これということがみられる。このてんかんに似た発作が掌蹠多汗症の原因であるとするこれら突然の大量の発汗の説明となりうると考えた。

E. 結論

原発性掌蹠多汗症は前頭葉、運動前野の手掌を支配する領域でおこるてんかん発作に似た局所の血流増加が過剰な反応を起こし、その下流へ続く辺縁系、海馬、扁桃体から交感神経への神経興奮状態をひきおこす病態である可能性があると考えた。



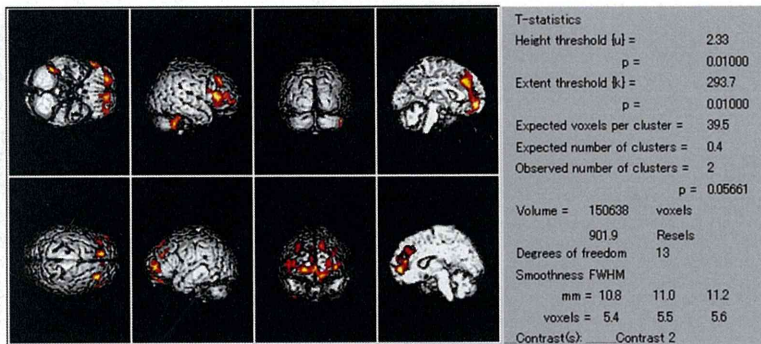
▶結果2)安静状態における脳血流は正常群(n=6)より多汗症群(n=9)において下の図に示す領域の血流が上昇していた。



しかし血流分布に有意な差 ($P > 0.01$) を認めなかった

図3 結果2)

▶結果3)負荷状態において正常群(n=6)より多汗症群(n=9)では下記の脳血流領域の血流の上昇が認められた。



有意差 ($P < 0.01$) をもって血流分布に違いを認めた

図4 結果3)

【原発性局所多汗症術後代償性発汗に関する研究】

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)

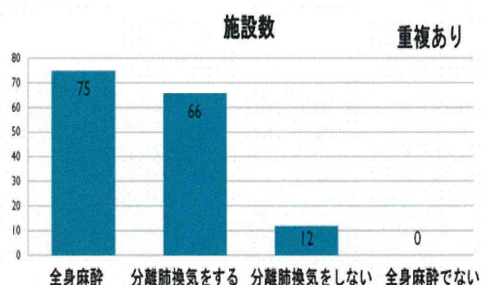
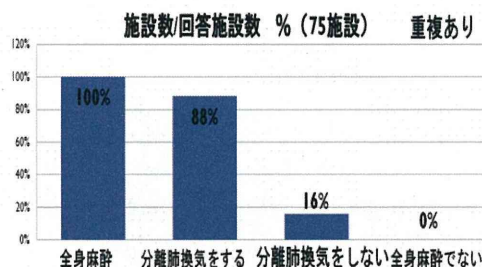


図 2(重複回答あり)



➤ 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)

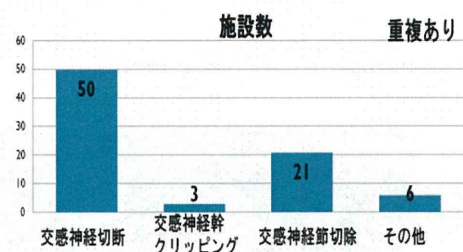
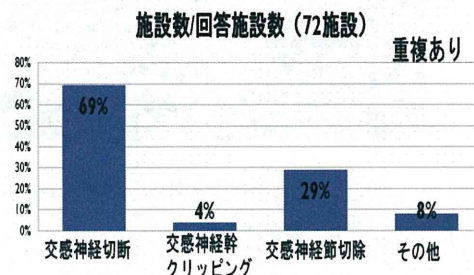


図 4(重複回答あり)



➤ 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)

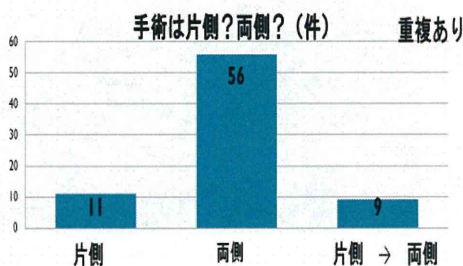
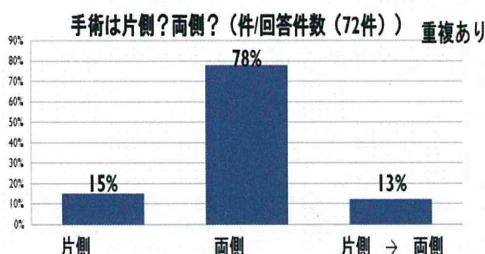


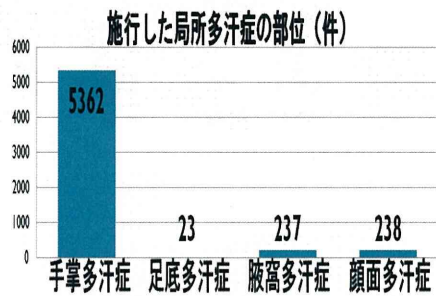
図 6(重複回答あり)



➤ 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)

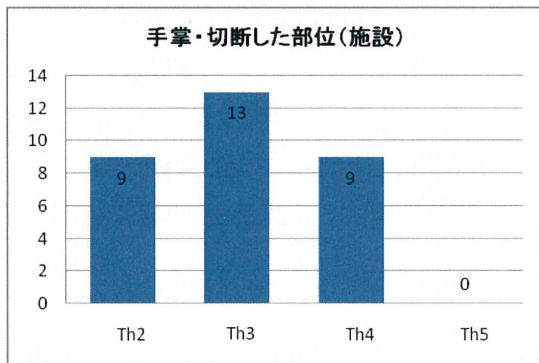
図 7



➤ 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)

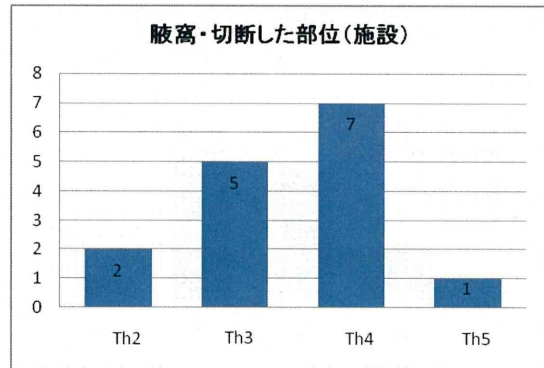


図 10 顔面(回答施設 7 施設)(重複回答あり)

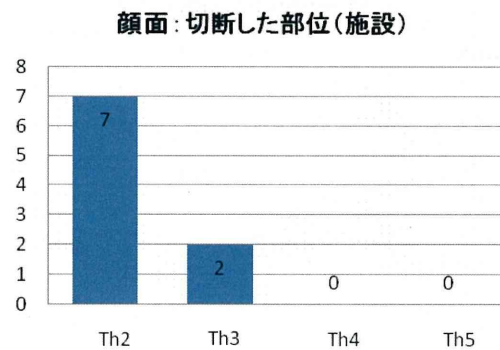
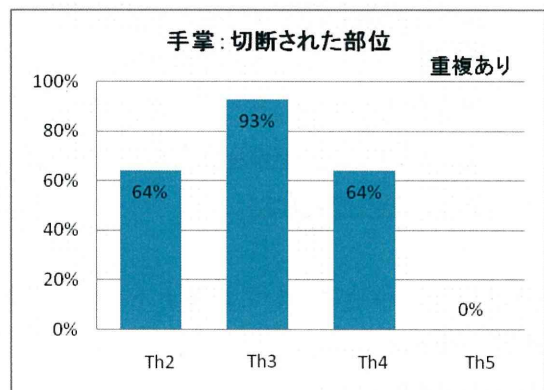


図 11 手掌 (重複回答あり)



・足底では回答施設はなかった

図 12 腋窩（重複回答あり）

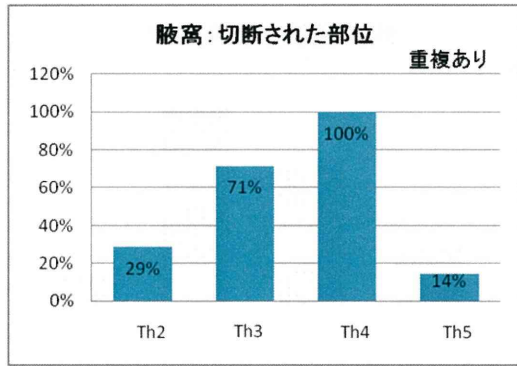
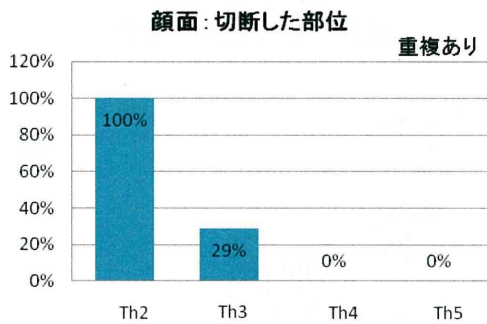


図 13 顔面（重複回答あり）



- 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)

周術期合併症について教えてください(件) 重複あり

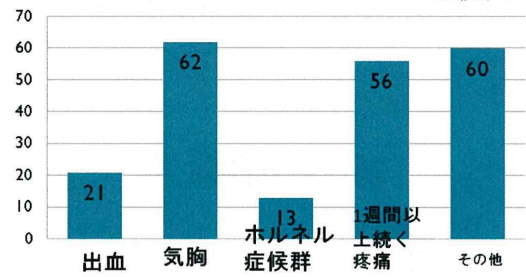
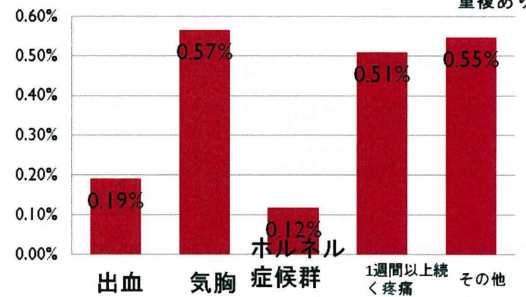


図 15(重複回答あり)

周術合併症について教えてください 重複あり



- 手術を行うと回答した 76 施設中周術期合併症の設問に回答した施設は 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

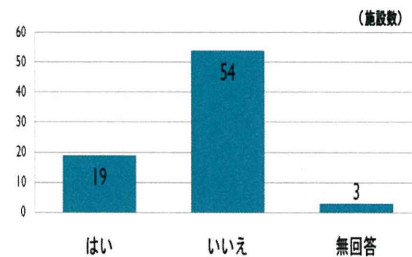
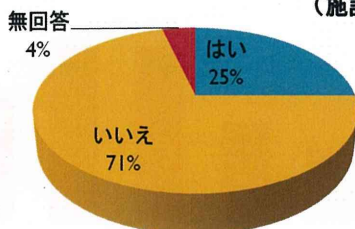


図 17

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

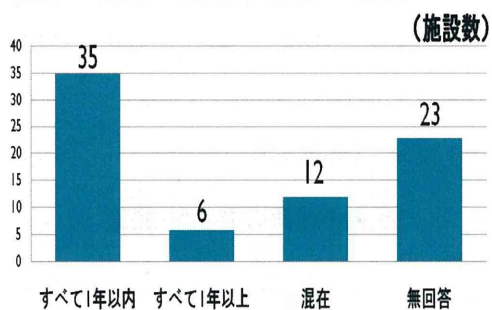


図 19

術後はどのくらいの期間で行いますか
(施設数)

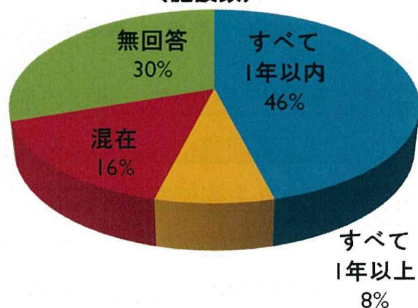
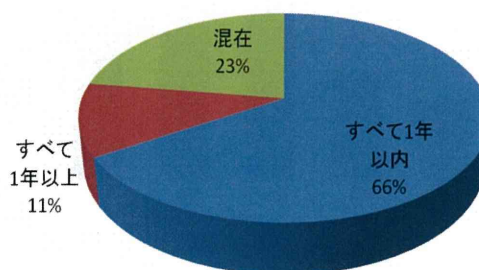


図 20

術後はどのくらいの期間で行いますか(施設数)
* 回答のあった施設のみ



- 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、主に周術期に関する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(回答施設 57 施設)(重複回答あり)

9、手術の結果の有効率:手掌(施設数)

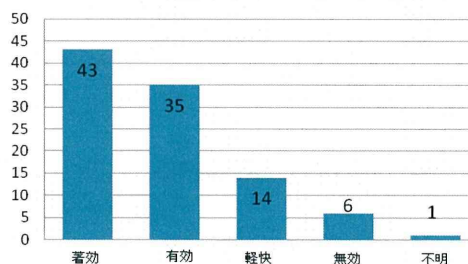


図 22 足底(回答施設 16 施設)(重複回答あり)

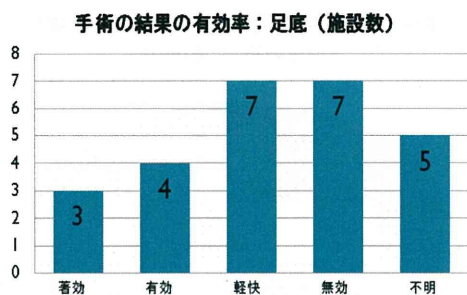


図 26 足底（重複あり）(施設%)

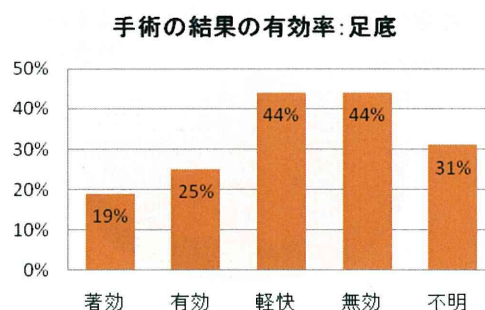


図 23 腋窩(回答施設 21 施設)(重複回答あり)

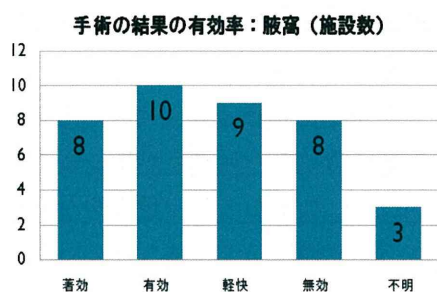


図 27 腋窩(重複あり)(施設%)

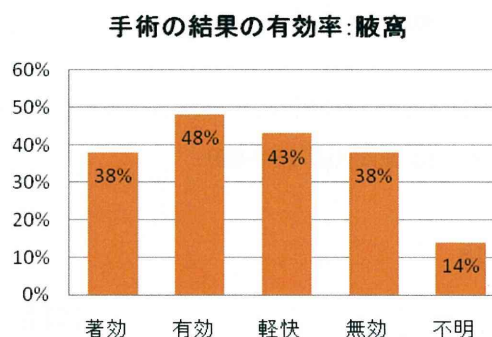


図 24 顔面(回答施設 16 施設)(重複回答あり)

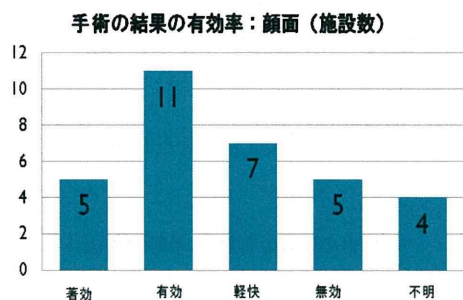


図 28 顔面（重複あり）(施設%)

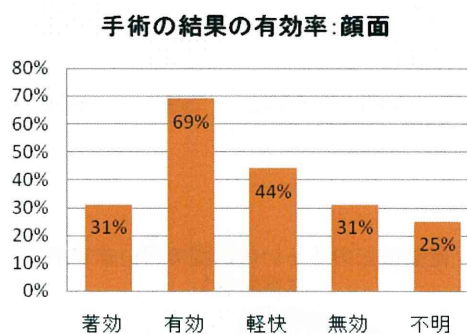
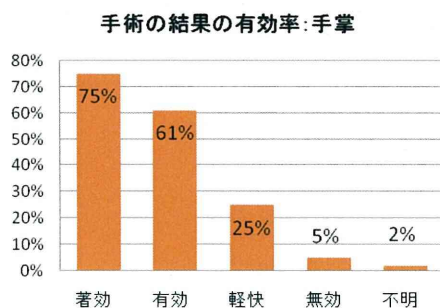


図 25 手掌（重複あり）(施設%)



➤ 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

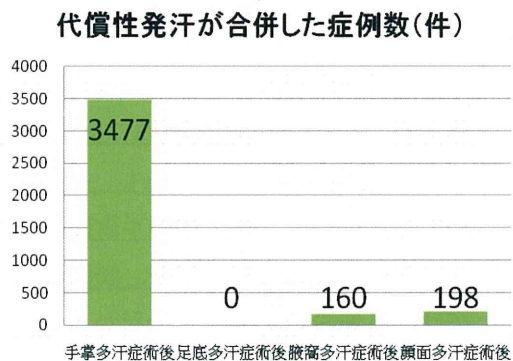
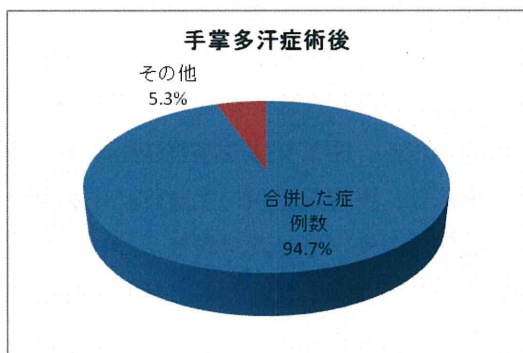


図 30 手掌多汗症術後に代償性発汗が出現した割合(回答施設 14 施設、手術数 3653 件、合併した症例数 3461 件)



・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)

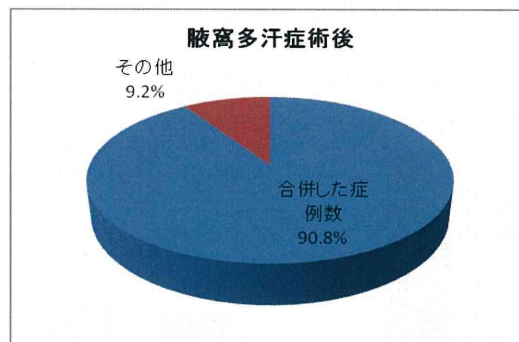
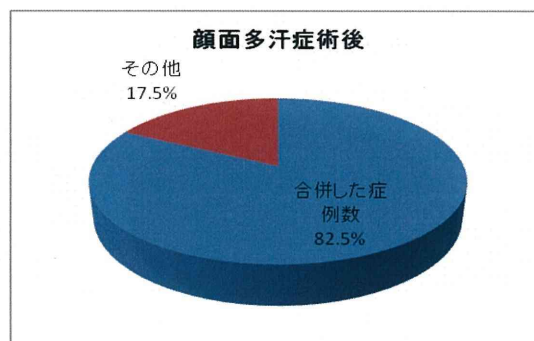


図 32 顔面多汗症術後に代償性発汗が出現した割合(回答施設 5 施設、手術数 228 件、合併した症例数 188 件)



➤ 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)

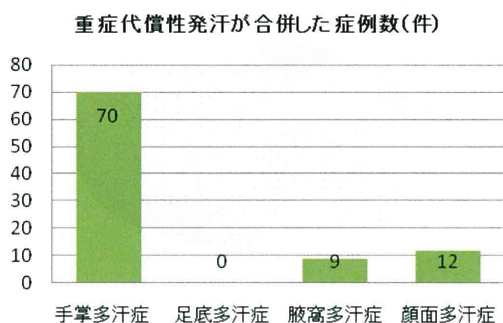


図 34 手掌多汗症術後重症代償性発汗の割合(回答施設 14 施設、手術総件数 3971 件)



・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)

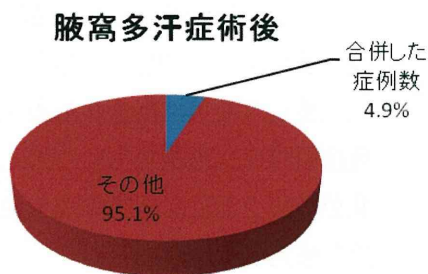
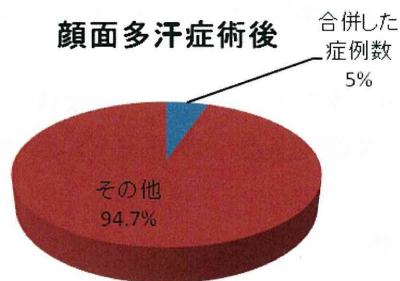


図 36 顔面多汗症術後重症代償性発汗の割合(回答施設 7 施設、手術総件数 228 件)



➤ 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。

【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】

B. 研究方法

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、(1)発汗量が $0.5\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ 以上の患者(2)手掌の発汗の重症度が Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS 基準)において 2 (発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある)以上と診断される患者(3)同意取得時の年齢が 15 歳以上 65 歳未満(15 歳以上の未成年を含めている理由として、疾患の発症年齢が幼少時であり病院への受診年齢層として 10 代が約半数を占めること。特に学生生活での労働生産性が非常に低下することから治療対象年齢層に大きな割合を示す背景がある)(4)性別、入院、外来問わない。以上の条件に合致した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(表 1)。また、このデザインは両大学内で設置された倫理委員会の承認の元、自主臨床研究とした行われた。

研究製剤の組成について：塩化アルミニウム液は、無水エタノール 200ml に塩化アルミニウム・六水和物を 200 もしくは 500g 溶解し、注射用水を加え 1L とした外用液である(塩化アルミニウム濃度として 11%, 27.6%)。また、プラセボは無水エタノール 200ml に注射用水を加え 1L とした外用液とした。

【治療方法】

両手を石鹼あるいは洗剤で洗った後、1