

201128209A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性後天性全身性無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 佐藤 貴浩

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

特発性後天性全身性無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 佐藤 貴浩

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 | |
| 特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立 | 3 |
| 佐藤 貴浩 (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. 特発性後天性全身性無汗症ガイドライン(案) | 13 |
| 朝比奈正人 (千葉大学大学院医学研究院神経内科学) | |
| 2. 特発性後天性全身性無汗症に関する全国疫学調査の報告 | 28 |
| 藤本 智子 (多摩南部地域病院皮膚科) | |
| 3. 特発性後天性全身性無汗症の臨床像に関する研究 | 38 |
| 朝比奈正人 (千葉大学大学院医学研究院神経内科学) | |
| 4. 特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立に関する研究 | 42 |
| 渡辺 大輔 (愛知医科大学皮膚科) | |
| 5. Idiopathic pure sudomotor failure女性例の臨床的特徴に関する研究 | 44 |
| 中里 良彦 (埼玉医科大学神経内科) | |
| 6. QSARTによる特発性後天性全身性無汗症のスクリーニング | 46 |
| 片山 一郎 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室) | |
| 7. 特発性後天性全身性無汗症患者血清中の抗アセチルコリン受容体(M3) 抗体検出に関する研究 | 50 |
| 佐野 健司 (信州大学医学部附属病院臨床検査部) | |
| 8. 特発性後天性全身性無汗症の病態生理 | 54 |
| 岩瀬 敏 (愛知医科大学生理学講座) | |
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 57 |
| V. 班会議プログラム | 63 |

I. 平成23年度構成員名簿

特発性後天性全身性無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 | 佐藤 貴浩 | 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 | 准教授 |
| 研究分担者 | 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 |
| | 朝比奈 正人 | 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 | 講師 |
| | 片山 一郎 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 | 教授 |
| | 中里 良彦 | 埼玉医科大学神経内科 | 准教授 |
| | 渡辺 大輔 | 愛知医科大学皮膚科 | 教授 |
| | 岩瀬 敏 | 愛知医科大学生理学 | 教授 |
| 研究協力者 | 藤本 智子 | 多摩南部地域病院皮膚科 | 医長 |
| | 宗次 太吉 | 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 | 助教 |
| | 藤沼 好克 | 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 | 大学院生 |
| | 片桐 明 | 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 | 大学院生 |
| | 桑原 聡 | 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 | 教授 |
| | 佐野 健司 | 信州大学医学部附属病院臨床検査部 | 講師 |
| | 伊藤 友里花 | 信州大学医学部附属病院臨床検査部 | 大学院生 |
| | 大嶋 雄一郎 | 愛知医科大学皮膚科 | 講師 |

II. 総括研究報告

特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立

研究代表者：佐藤貴浩 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 准教授

研究要旨：特発性後天性全身性無汗症は後天的にはほぼ全身の発汗機能が失われる原因不明の疾患である。患者は体温調節に障害を生じ、運動や暑熱環境で容易に熱中症に陥るため QOL が著しく損なわれる。本研究では**診療ガイドラインの策定**を行い、診断基準、重症度分類、治療アルゴリズムなどを作成した。また患者数の実態を把握するため、本邦で初めて疫学調査を行った。過去5年間で患者数は**145人**と**稀少疾患**であることがわかった。また**青壮年の男性に圧倒的に多く**、また女性例は不全型になる傾向がみられた。合併として**コリン性蕁麻疹が多いこと**、組織では汗腺周囲の炎症細胞浸潤が約半数の症例でみられること、**ステロイド全身投与が有効なこと**、そして発症から治療開始までの期間が長いと治療抵抗性になる傾向があることなどが明らかになった。さらに1例の特発性後天性全身性無汗症患者血清中に抗アセチルコリン受容体自己抗体が検出された。これらの研究成果は本疾患に悩む多くの患者の苦痛からの解放に寄与できると考える。

研究分担者：

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

片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授

渡辺大輔 愛知医科大学 皮膚科 教授

中里良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授

朝比奈正人 千葉大学神経内科 講師

岩瀬 敏 愛知医科大学生理学 教授

研究協力者：

大嶋雄一郎 愛知医科大学皮膚科 講師

佐野健司 信州大学医学部臨床検査部 講師

伊藤友里花 信州大学医学部臨床検査部 大学院生

藤本智子 多摩南部地域病院 医長

宗次太吉 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 助教

A. 研究目的

発汗を促す環境下(高温、多湿)においても、発汗がみられない疾患を無汗症という。無汗のため、高温の環境下において容易に熱中症を発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもある。また夏には外出できなくなるなどの生活制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。

1) **診療ガイドライン作成**：特発性後天性全身性無汗症は後天性に成人発症した全身の無汗であるという自覚症状、無汗に伴う熱中症などの症状から問診で比較的安易に診断される。しかし本邦においてその診断基準、診療ガイドラインがなく、診断、治療に苦慮する疾患の一つで

ある。そのため本研究では診療ガイドラインを作成することを目的とした。

- 2) 疫学調査：本邦では、特発性後天性全身性無汗症に関する本格的な疫学的調査がなく、発症頻度が明らかになっていない。本研究では本邦における全国的な疫学調査を施行し、特発性後天性全身性無汗症の患者数を明らかにする。
- 3) 特発性後天性全身性無汗症の臨床経過、治療効果に関する研究：本疾患の具体的な臨床的特徴や経過、治療反応性などについては不明な点が多いことから、これらに関して後ろ向き調査を施行する。
- 4) Idiopathic sudomotor failure (IPSF) 女性例の臨床的特徴を明らかにする。
- 5) アセチルコリンのイオントフォレーシスによる定量的発汗測定(QSART)法による無汗症スクリーニングの有用性を検討する。
- 6) 特発性後天性全身性無汗症の病態解析として抗アセチルコリン受容体(M3)抗体の存在の有無を検討する
- 7) 特発性後天性全身性無汗症の病態に基づいた分類を試みる。

B. 研究方法

- 1) 診療ガイドライン作成：
主に研究分担者からなる、皮膚科・神経内科の特発性後天性全身性無汗症の治療に精通した専門医を主体として診療ガイドライン作成委員会を発足させ特発性後天性全身性無汗症診療ガイドラインを作成。診断基準、重症度分類、診療指針、アルゴリズムなど作成した。
- 2) 疫学調査：
23年7月～23年11月までの期間において、

日本神経内科学会、皮膚科学会に所属する計185施設を対象にアンケートを送付し、特発性後天性全身性無汗症の患者数、年齢、性別、治療内容に関する調査を行った。

- 3) 特発性後天性全身性無汗症の臨床経過、治療効果に関する研究：

千葉大学神経内科および愛知医科大学皮膚科において過去に受診した特発性後天性全身性無汗症患者の臨床的特徴、合併症、経過、治療内容などについて検討した。

- 4) IPSF 女性例の検討：

女性の IPSF は男性に比べ頻度が少ないとされており、これらの症例の発症年齢、合併症、発汗機能検査などを検討し男性例との差異を検討。

- 5) QSART の有用性の検討：

ファブリ病疑いで受診した患者やアトピー性皮膚炎患者を対象に QSART の有用性を評価

- 6) 抗アセチルコリン受容体(M3)抗体の解析：

ヒト M3 遺伝子を CHO 細胞に導入して M3 受容体を強制発現させ、これを用いて特発性後天性全身性無汗症患者血中の M3 自己抗体の有無を測定

- 7) 特発性全身性無汗症の病態生理：

患者の皮膚血流変化、皮膚電位変化、交感神経活動、皮膚生検結果などから、無汗の病態の違いによる分類を行った。

C. 研究結果

- 1) 特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン

特発性後天性全身性無汗症の診断基準：

A：明らかな原因なく後天性に全身の無汗/減汗（発汗低下）を生じる。ただし、発汗以外の自律神経症候および神経学的症候を認めない。

B1：発汗試験で全身の広範にわたる温熱性発汗の低下・消失がみられる。

2：発汗低下によると思われる症状の既往がある。

（運動や暑熱環境での全身のほてり感、体温上昇、脱力感、疲労感、顔面紅潮、悪心・嘔吐、頭痛、めまい、動悸など）。

参考項目

1. 発汗誘発時に皮膚のピリピリする痛み・発疹（コリン性蕁麻疹）がしばしばみられる。
2. 発汗低下に左右差なく、腋窩・手掌・足底a) 患者に対する疾患教育としては特発性後天性全身性無汗症について十分説明し、発汗低下に伴う体温調節障害により熱中症のリスクが高いことを理解してもらおう。
3. アトピー性皮膚炎は特発性後天性全身性無汗症に合併することがあるので除外項目には含めない。

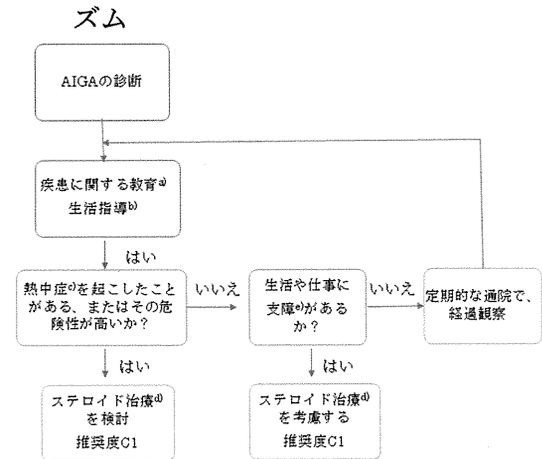
A+B1 または A+B2 をもって特発性後天性全身性無汗症と診断する。

特発性後天性全身性無汗症の重症度分類：

- レベル1：生活や仕事に支障がない。
- レベル2：熱中症は起こさないが、暑熱環境や運動を避ける必要性や、皮膚の痛みのために生活や仕事に時々支障がでる。
- レベル3：熱中症は起こさないが、暑熱環境や運動を避ける必要性や、皮膚の痛みのために生活や仕事に頻繁に支障がでる。
- レベル4：体温上昇のために、めまい・たちくらみ、筋肉痛・筋肉の硬直、気分

不快、意識障害・痙攣など熱中症の症状がみられるため暑熱環境や運動を避ける必要がある。

特発性後天性全身性無汗症の治療アルゴリズム



a) 患者に対する疾患教育としては特発性後天性全身性無汗症について十分説明し、発汗低下に伴う体温調節障害により熱中症のリスクが高いことを理解してもらおう。

b) 生活指導としては、熱中症を避けるために、暑熱環境の回避、運動の制限、身体の冷却（適正な冷房の使用、クールベストの着用、ペットボトル水の携帯など）についての指導を行う。

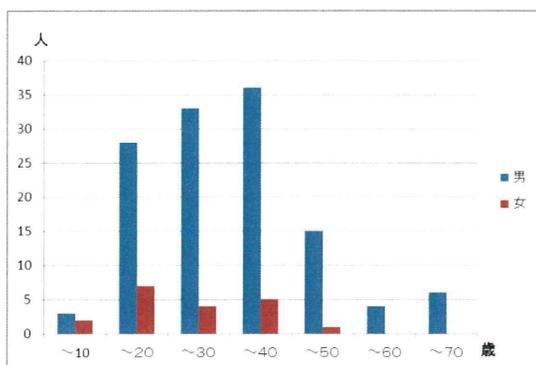
c) 熱中症を起こしたことがある（重症度レベル4）、あるいはその危険性が高い場合は、ステロイド治療を検討する。

d) ステロイド治療については、ステロイド・パルス療法（1～2クール of メチルプレドニゾン 500～1000mg/日の3日間点滴静注）単独、ステロイド・パルス療法に加えプレドニゾン 30～60mg/日内服の後療法を加えるもの、プレドニゾン 30～60mg/日の服用後に漸減などが行われることが多いが¹⁻⁴⁾、ステロイド

の投与量や投与方法に関するエビデンスはない。ステロイド無効例に対してシクロスポリン、紫苓湯、ピロカルピン、内服 PUVA 療法などによる治療を考慮してもよい。ただしいずれも保険適用外。

e) 熱中症は起こさないが、皮膚の痛みや暑熱環境や運動を避ける必要性から生活や仕事に支障がでる場合は（重症度レベル2以上）ステロイド治療を検討する。

2) 疫学調査結果：対照とした 185 施設のうち 94 施設から回答を得た。過去 5 年間に特発性後天性全身性無汗症と診断された患者数は 145 例であった。男女別では男性 126 例、女性 19 例で男性の患者数が圧倒的に多かった。また発症年齢は 1 歳～69 歳までの広い範囲にわたり、好発年齢は 10 歳代～30 歳代。平均年齢は 30.3 歳(男性 31.0 歳、女性 22.7 歳)であった。治療はステロイドパルス療法または内服が最も多かった。



患者の男女別年齢分布

3) 特発性後天性全身性無汗症の臨床経過、治療効果に関する研究：特発性後天性全身性無汗症患者の 53% にコリン性蕁麻疹の合併がみられた。IgE 高値の症例はわずか 17% にすぎなかった。また生検組織で 50% の症例に汗腺周囲の炎症

細胞浸潤が観察された。多くの症例でステロイド全身投与が有効であったが、発症年齢が若い例、コリン性蕁麻疹合併例、発症から治療開始までの期間が長い例では治療後に再燃したり、また治療に抵抗する傾向がみられた。

4) IPSF 女性例の検討：9 例の IPSF 女性例では完全な無汗となることは少なく、胸部、背部、顔面などの発汗は保たれ、不全型が多いことがわかった。

5) QSART の有用性の検討：ファブリ病疑いで受診した 17 名に対して QSART を施行し、9 人に発汗異常がみられ、うち 5 人はファブリ病と診断することが可能であった。またアトピー性皮膚炎 61 人中 3 人では直接発汗がみられなかった。

6) 抗アセチルコリン受容体(M3)抗体の解析:CHO細胞にヒトM3受容体遺伝子を導入することで機能的なM3受容体を発現するシステムを開発した。これを用いて解析したところ、12名の特発性後天性全身性無汗症患者のうち1名において血中から抗M3受容体自己抗体を検出した。

7) 特発性全身性無汗症の病態生理：特発性全身性無汗症患者 44 例について検討したところ、①発汗神経ニューパチー、②特発性純粋発汗不全(IPSF)、③特発性汗腺不全の三つに大別できることがわかった。

D. 考察

これまで特発性後天性全身性無汗症の概念や位置付け、そしてエビデンスに基づいた治療指針は存在しなかった。今回、本邦

において初めて診療ガイドラインを作成した。これにより疾患の定義、診断基準、治療アルゴリズムが策定され、的確な診断と治療方針をたてることが可能になった。特に治療については、副腎皮質ステロイドの全身投与が最も効果を期待できることが示された。同時に、発症から長期経過した例や既に汗腺組織に器質的変化を生じた例では治療効果が期待できないことも指摘された。したがって本研究班としては、特発性後天性全身性無汗症の一般的認知度を高めるべく啓蒙し、潜在する患者を含めて可能な限り早期発見して治療を行うことを提言する。

また今回、本邦におけるはじめての疫学調査が行われた。その結果、過去5年間の本疾患患者数はわずか145例であることが判明した。したがって特発性後天性全身性無汗症は非常に稀な疾患であるといえる。また男性患者が女性患者に比べて圧倒的に多いことも確認された。男女差については、日常生活様式の差のために女性は発汗低下に気づきにくいといったことに原因がある可能性もある。また本疾患の存在が広く認知されていないため、潜在的な患者が多数存在することも十分考えられる。また女性例の臨床的特徴として不全型が多いことも明らかになった。

本疾患患者の後ろ向き調査により、血清IgE高値の患者は従来いわれるほど多くないことがわかった。また治療に対する反応性や再燃する割合と臨床的特徴との関連なども明らかになった。今後、本疾患の診断と治療を行うにあたり極めて有用な知見と考えられる。

QSART法は侵襲の少ない検査である。

発汗低下自体は患者に気づかれないことも多く、客観的かつ機能的な発汗機能を評価できるQSART法は有用な手段である。今後特発性後天性全身性無汗症と発汗低下を伴うアトピー性皮膚炎との機能異常の差異に関する検討が望まれる。

また今回特発性全身性無汗症はその病態から、①発汗神経ニューパチー、②特発性純粋発汗不全(IPSF)、③特発性汗腺不全の三つに大別できることが明らかになった。そして1名において抗M3受容体抗体が検出された。本疾患において初めて見出された異常であり、病態の解明の第一歩を踏み出した。今後アセチルコリン結合を阻害する抗体の有無の検討などさらなる進展が期待される。

E. 結論

本疾患の頻度は稀であるが、個々の患者にとっては、大きな精神的・肉体的苦痛をともなう疾患である。今回策定された診療ガイドラインにより治療効果に関するエビデンスが明らかになったこと、また臨床的特徴や病態の一部が解明されたことなどにより、今後多くの患者を苦痛から解放することに寄与できると考える。

F. 研究発表

1 論文発表

1. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. Br J Dermatol [in press].
2. Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y,

- Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. Mol Immunol 49: 304-310, 20011.
3. Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. Allergy 66: 124-131, 2011.
 4. Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeki H. Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). Acta Derm Venereol 91: 371-372, 2011.
 5. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. Allergy 66: 1107-1113, 2011.
 6. Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H, Nakamura M, Satoh T: Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. Am J Pathol 179: 302-314, 2011.
 7. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H: FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. Am J Pathol 179: 775-782, 2011.
 8. Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. Acta Derm-Venereol [in press].
 9. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. Exp Dermatol [in press].
 10. 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. 2011 [in press]
 11. Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, Kimura T, Duncan GS, Nakashima T, amamoto 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 . [in press]
 12. Yamamoto T, Katayama I. Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma. Int J Rheumatol. 2011 . [in press]
 13. Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakagiri T, Okumura M,

- Katayama I. Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course. *Clin Exp Immunol.* 16:164-70, 2011.
14. Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One.* 6:e25039, 2011. .
 15. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol.* 165:912-6, 2011.
 16. Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. *Gene Ther.* 2011 [in press]
 17. Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, Murota H, Taniguchi N, Katayama I, Miyoshi E. Enhanced epithelial-mesenchymal transition-like phenotype in N-acetylglucosaminyltransferase V transgenic mouse skin promotes wound healing. *J Biol Chem.* 286:28303-11, 2011.
 18. Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, Katayama I, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB. Steady state migratory RelB+ langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of antigen-specific CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 41:1420-34, 2011.
 19. Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Ishii M, Otsuru S, Kikuchi Y, Iinuma S, Saga K, Nimura K, Shimbo T, Umegaki N, Katayama I, Miyazaki J, Takeda J, McGrath JA, Uitto J, Kaneda Y. PDGFR α -positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:6609-14, 2011.
 20. Nakagawa Y, Takamatsu H, Okuno T, Kang S, Nojima S, Kimura T, Kataoka TR, Ikawa M, Toyofuku T, Katayama I, Kumanogoh A. Identification of semaphorin 4B as a negative regulator of basophil-mediated immune responses. *J Immunol.* 186:2881-8, 2011.

21. Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I. Clinical effect of tocretinatate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol.* 38:179-84, 2011.
22. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O; Japanese guideline for atopic dermatitis. *Japanese Society of Allergology.* 60:205-20, 2011 日本アレルギー学会ガイドライン
23. 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.* 38:859-63, 2011.
24. 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.* 65:438-40, 2011.
25. 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 玉田康彦, 渡辺大輔, 西村直記, 岩瀬敏, 菅屋潤壺. 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* : 18 ;3-6, 2011.
26. 中里良彦 : 無汗症と多汗症. *自律神経*, 48 : 187-191, 2011
27. 矢島沙織, 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫 : Idiopathic pure sudomotor failure 女性例の特徴. *発汗学*, 18 : 41-42, 2011
28. 吉丸公子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫 : 定量的軸索反射性発汗試験に及ぼす性差, 加齢の影響ならびに特発性純粋発汗不全症への応用. *自律神経*, 47 : 138-143, 2011
29. 朝比奈正人, 山中義崇, 赤荻悠一, 福島剛志, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡 : 精神性発汗の中枢経路 主に神経疾患における所見からの推察. *発汗学* 18: 12-14, 2011.
30. Asahina M, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Fukushima T, Katagiri A, Ito S, Kuwabara S : Diminished emotional sweating in patients with limbic encephalitis. *J Neurol Sci.* 306:16-9, 2011.
31. Asahina M, Akaogi Y, Misawa S, Kanai K, Ando Y, Sakakibara R, Arai K, Hattori T, Kuwabara S. Sensorimotor manifestations without autonomic symptoms in two siblings with TTR Val107 familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 113:139-41, 2011.
32. 朝比奈正人, 藤沼好克, 山中義崇, 片桐明, 福島剛志, 桑原聡 β 遮断薬が有効であった急性汎自律神経異常症後の体位性頻脈症候群例. *神経治療学* 28: 63-66, 2011.
33. Asahina M, Asahina MK, Yamanaka Y, Mitsui K, Kitahara A, Murata A : Cardiovascular response during aquatic exercise in patients with osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* 89:731-5, 2011.
34. 矢島沙織, 二宮充喜子, 中里良彦ら :

- Idiopathic pure sudomotor failure 女性例の特徴. 発汗学 18 : 41-42, 2011
35. 中里良彦: 無汗症と多汗症. 自律神経 48 : 187-191, 2011
 36. Bernjak A, Cui J, Iwase S, Mano T, Stefanovska A, Eckberg DL. Human sympathetic outflows to skin and muscle target organs fluctuate concordantly over a wide range of time-varying frequencies. J Physiol. 2011 . [in press]
 37. 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 65: 438-40, 2011.
 38. Taniguchi Y, Sugenoja J, Nishimura N, Iwase S, Matsumoto T, Shimizu Y, Inukai Y, Sato M. Contribution of central versus sweat gland mechanisms to the seasonal change of sweating function in young sedentary males and females. Int J Biometeorol. 55: 203-212, 2011.
- 2 学会発表
1. Satoh T: Prostaglandin D2 and eosinophilic skin diseases: 22nd World congress of Dermatology, Seoul, 2011/05/28.
 2. Imai A, Takayama K, Satoh T, Katho T, Yokozeki H. Ingrown nail and pachyonychia of great toes cause impaired lower limb functions: Improvement of limb function by medical foot care. 22nd World congress of Dermatology. Seoul, 2011/May/27.
 3. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of AQP5 water channel in sweat glands. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/December/ 10.
 4. 佐藤貴浩: 慢性痒疹の考え方と諸問題, 第 27 回日本臨床皮膚科医会三ブロック合同学術集会 東京 2011/11/23
 5. Yamamoto Y, Satoh T, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of PGD2 receptors in chronic skin inflammation. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 幕張, 2011/11/27
 6. Takehara Y, Satoh T, Nakamura M, Yokozeki H. Inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene exert anti-tumor effects on murine angiosarcoma. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 幕張, 2011/11/29
 7. Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Masuzaya M, Yokozeki H. Inactivated Sendai Virus particles with and IL-2 gene exert anti-tumor effects on murine angiosarcoma. The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
 8. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation

- of AQ5 water channel in sweat glands. The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/10
9. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic type of palmoplantar eczematous reaction: a variant of dyshidrotic eczema? The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
 10. Kataoka N, Satoh T, Yokozeki H. Indomethacin-induced inhibition of eosinophil chemotaxis via CRTH2: proposal of a mechanism of action for eosinophilic pustular folliculitis. The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/10
 11. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Repeated induction of IgE-mediated chronic allergic skin inflammation induces prurigo-like reaction. The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
 12. 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
 13. 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
 14. 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 2011.09
 15. 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 2011.09
 16. 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 第19回日本発汗学会総会
 17. 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. 知的所有権の取得状況
なし

III. 分担研究報告

特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン(案)

1. ガイドライン作成の背景

特発性後天性全身性無汗症は、概念、診断基準、適切な治療法などは明らかにされておらず本邦における正確な患者数も把握されていない。今回、特発性後天性全身性無汗症の診断基準、診療ガイドラインが策定されることにより、本邦における発症頻度が明らかにされ、重症度に応じた治療指針に沿って治療が行われるようになれば、適切な治療により無汗症に悩む活動期の青壮年層の精神的苦痛を改善し青壮年期無汗症患者の勤勉、勤労意欲を高めることが可能である。

2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は日本自律神経学会、日本発汗学会から委嘱された委員らにより構成され、2011年4月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインは現時点に置ける我が国の特発性後天性全身性無汗症の基本的、標準的治療の目安を示すものである。

3. 免責条項

本ガイドラインは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱することも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

4. エビデンスのレベルと推奨度

本ガイドラインのなかで記載されたエビデンスのレベルと推奨度は、皮膚悪性腫瘍グループが作成した「エビデンスのレベルと推奨度の決定基準」(付表1)に基づいて決定した。

(付表1) エビデンスのレベルと推奨度の決定基準 (皮膚悪性腫瘍グループ)

エビデンスのレベルと推奨度の決定基準(皮膚悪性腫瘍グループ)

| A. エビデンスのレベル分類 | |
|----------------|---------------------------|
| I | システマティック・レビュー／メタアナリシス |
| II | 1つ以上のランダム化比較試験による |
| III | 非ランダム化比較試験による |
| IV | 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による) |
| V | 記述研究(症例報告や症例集積研究による) |
| VI | 専門委員会や専門家個人の意見+ |

| B. 推奨度の分類+ | |
|------------|---|
| A | 行うよう強く勧められる (少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること) |
| B | 行うよう勧められる (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがあること) |
| C1 | 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (質の劣るIII-IV,良質な複数のV,あるいは委員会が認めるVI) |
| C2 | 根拠*がないので勧められない(有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある) |
| D | 行わないよう勧められる(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある) |

+基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

#本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、(エビデンス・レベルを示した上で)委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。