

図9 治療開始までの期間と予後

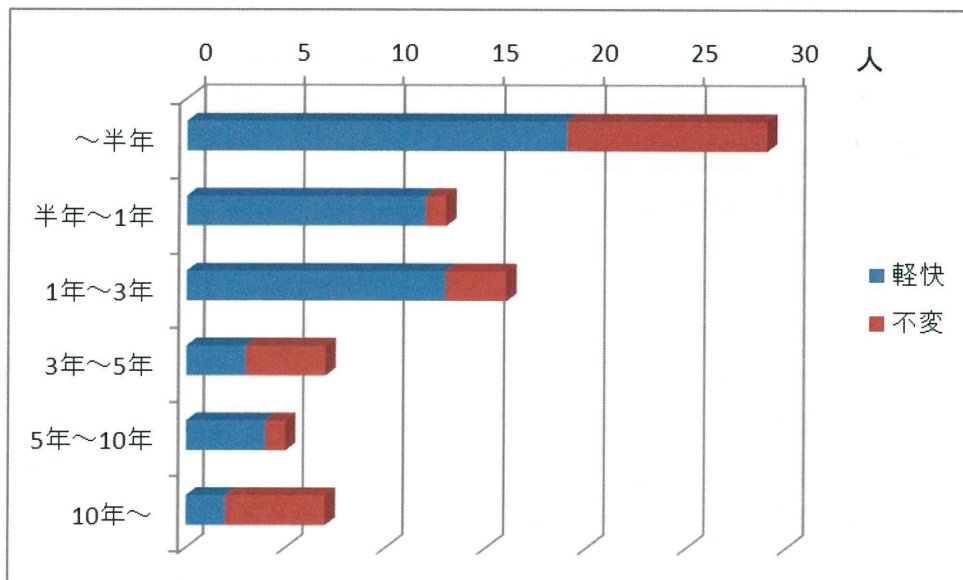


図10 病理組織標本でみられた所見の頻度 (複数症例を経験した施設からの複数所見を含む)

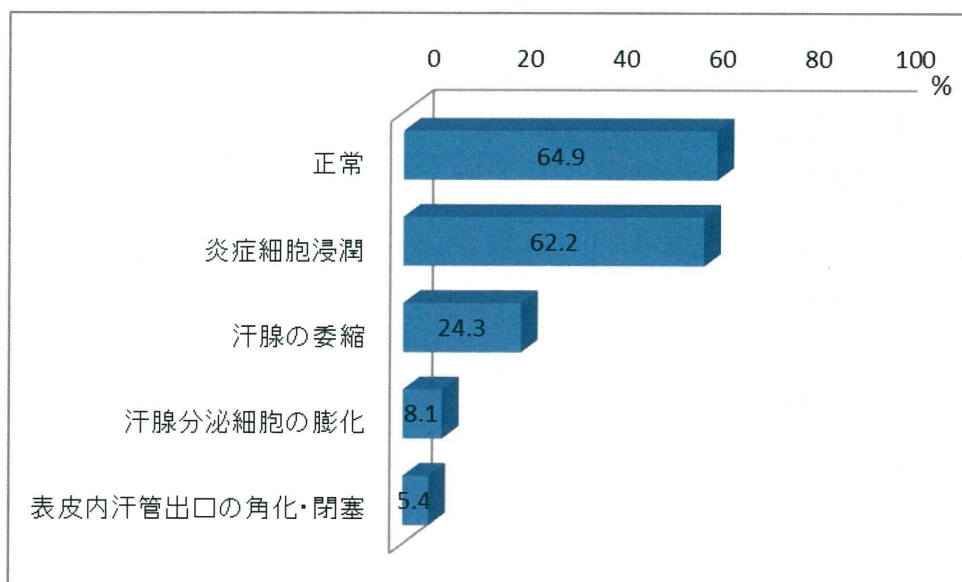
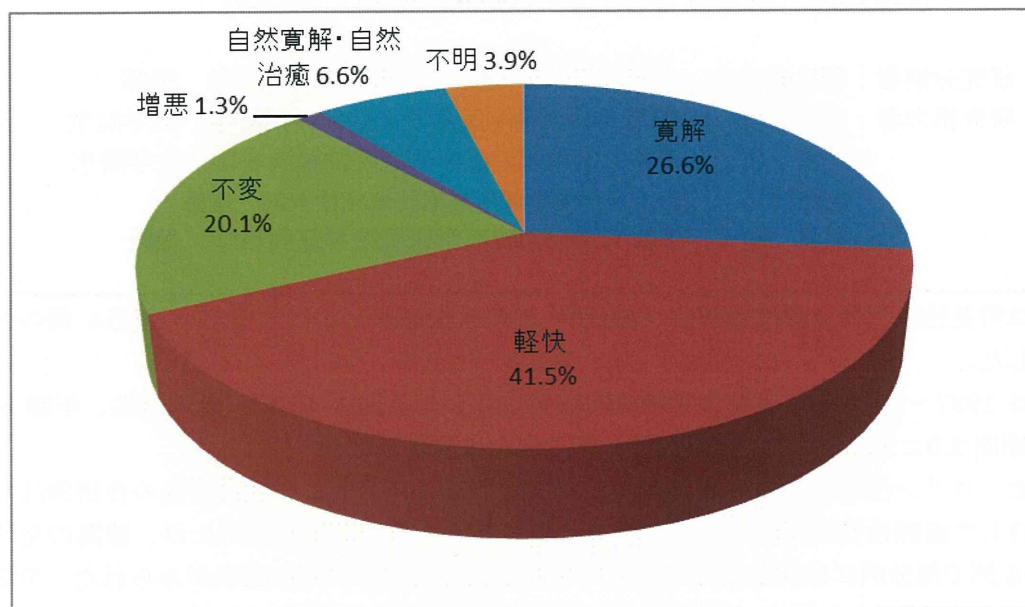


図 11 AIGa 患者の予後



特発性後天性全身性無汗症の臨床像に関する研究

研究分担者：朝比奈正人 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 講師
研究協力者：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
佐野健司 信州大学医学部附属病院臨床検査部 講師
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授

〔目的〕我々は特発性後天性全身性無汗症（AIGA）の臨床像を明らかにするため AIGA 例の診療録を調査・解析した。

〔方法〕対象は 1997～2011 年に千葉大学神経内科を受診した AIGA 15 例（全例男性、年齢 34.9 ± 10.5 歳、罹病期間 2.0 ± 2.0 年）で、診療記録を後ろ向きに調査した。

〔結果〕問診上、コリン性蕁麻疹が 8 例（53%）で確認された。アトピー性皮膚炎の合併例はなかった。全例で施行した温熱性発汗試験では、全例で広範な無汗・発汗低下を認めたが、腋窩の発汗は保たれていた。13 例で部分的に発汗が残存し、そのうち 1 例で残存部の発汗過多がみられた。手掌部の精神性発汗は 14 例中 13 例（93%）で保たれていた。血清 IgE 値が基準値（173IU/mL）を超えていたのは 12 例中 2 例（17%）のみであった。皮膚生検は 14 例で施行され、汗腺の形態学的変化は 2 例（14%；汗腺萎縮 1 例、汗腺分泌細胞膨化 1 例）、汗腺数減少は 2 例（14%）、汗腺周囲の炎症細胞浸潤は 7 例（50%）で認められた。4 例（29%）ではいずれの異常もなかった。治療は 13 例で施行された（ステロイドパルス療法＋ステロイド内服治療 12 例、ステロイド内服治療のみ 1 例）。13 例中 11 例（85%）で明瞭な改善がみられ、そのうち 10 例でステロイドを漸減・終了した。1 例では減量で再燃するため、少量のプレドニン内服を継続した。2 例（15%；経過 6 か月の 55 歳男性と経過 5 年の 51 歳男性）ではほとんど改善がなかった。

〔結論〕AIGA は若年・壮年の男性に多く、コリン性蕁麻疹をしばしば伴った。全身広範な無汗を呈するが、腋窩と手掌部の発汗は保たれていた。皮膚生検では軽度の汗腺周囲の炎症細胞浸潤や軽度の汗腺の形態学的変化がみられた。多くの症例でステロイド治療は有効であった。

A. 研究目的

後天性特発性全身性無汗症（AIGA : acquired idiopathic generalized anhidrosis）は、後天的に明確な原因なく発汗量が低下するが、発汗異常以外の自律神経症候や神経症候を伴わない疾患である。AIGA 患者は体温調節に重要な発汗が障害されるため、運動や暑熱環境で体温が上昇し、容易に熱中症を起こす。このため、日常生活の活動が制限され、Quality of Life (QOL) が低下する。これまでに報告された症例数は 100 例程度であり、稀な疾患とされている。しかしながら、軽症例では暑熱の暴露や激しい運動をしなければ発病に気付かなかつたり、無汗症を伴うコリン性蕁麻疹

や無汗症を伴うアトピー性皮膚炎などの診断を受けている症例もあり、AIGA と診断される症例は全体の極一部である可能性がある。潜在する AIGA 患者を早期に発見し、適切な診断・治療を行う必要があると考えられるが、AIGA の診断法に確立していない。また、治療に関しては、ステロイド治療の有効性は多くの症例報告で指摘されているが、その十分なエビデンスはない。我々は、AIGA の診断方法と治療法を確立する基礎的データを収集することを目的に、当科を受診した AIGA 症例の臨床像および治療反応性について解析した。

B.研究方法

1997～2011年に千葉大学医学部附属病院神経内科を受診したAIGA 15例(全例男性、年齢34.9±10.5歳、罹病期間2.0±2.0年)の診療記録を後ろ向きに調査した。

*倫理面への配慮

本研究は厚生労働省の定める臨床研究に関する倫理指針に基づいて行った。

C.研究結果

AIGA患者の職業については、肉体労働者が8例(53%)、暑熱環境における仕事に従事していたものは3例(20%)であった。既往・合併症としては、眼サルコイドーシス(1例)、リウマチ熱(1例)、IgA腎症(1例)などの既往があったが、アトピー性皮膚炎の既往・合併のある例はなかった。AIGAの発症と同期して尿崩症を発症した症例が1例あった。問診上、暑熱環境での皮膚のチクチクした痛み、丘疹、発赤などの症状を呈するコリン性蕁麻疹が8例(53%)で確認された。

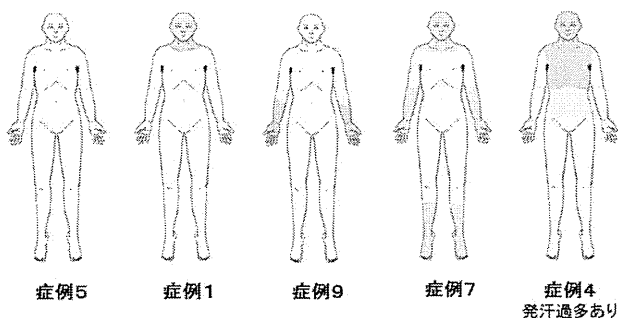


図1. 温熱発汗試験。黒は正常発汗部位、灰色は発汗低下部位、白は無汗部位。

全例で施行した温熱性発汗試験では、全例で広範な無汗・発汗低下を認めたが、いずれの症例においても腋窩の発汗は保たれていた。13例では腋窩以外の部位でも発汗残存部位がみられ、そのうち1例で残存部の発汗過多がみられた。残存部位としては頭部、顔面、頸部などが多く、体幹(上半身)、上肢遠位、四肢遠位に残存するものもみ

られた(図1)。14例においては、カプセル換気法による発汗計を用いて深呼吸、運動負荷、暗算負荷、手掌部の触刺激で誘発される手掌部の発汗を測定した。この反応は交感神経性発汗反応と呼ばれ、温熱発汗ではなく精神性発汗を反映する。交感神経性発汗反応は14例中13例(93%)で保たれていた(図2)。

全例で採血を試行し、血算白血球分画では好酸球分画が基準値(5%)を超えるものは1例もなかった。血清IgE値は12例中2例(17%)で基準値(173IU/mL)を超えていた。抗核抗体は13例で測定され、2例(15%)で弱陽性であったが、明らかな陽性例はなかった。

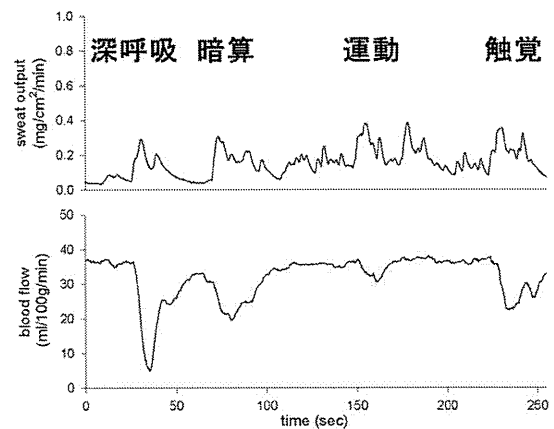


図2. 手掌部の精神性発汗。深呼吸、暗算負荷、運動負荷、手の触刺激に対する手掌部の発汗反応(上段)と皮膚血流反応(下段)。

皮膚生検は14例で施行され、汗腺周囲の炎症細胞浸潤は7例(50%)で認められ、汗腺の形態学的変化を2例(14%; 汗腺萎縮1例、汗腺分泌細胞膨化・淡染化1例)で認め、汗腺数減少は2例(14%)で認められた。4例(29%)ではいずれの異常もなかった。

治療は13例で施行された。治療内容は、①ステロイド・パルス療法(メチルプレドニゾロン1000mg/日静注を3日間)+ステロイド内服治療(30mg/日を連日または1mg/kgを隔日)を施行したものが12例、②ステロイド内服治療(40mg/

日、連日で開始)のみは1例であった。13例中11例(85%)で治療開始後に明瞭な改善が認められ、そのうち10例ではステロイドを漸減・終了することができた。1例においてはステロイド減量により無汗が再燃するため、少量のプレドニン内服を継続した。2例(15%)では僅かな改善しかみられなかった。この治療反応性が不良であった2例のうちの1例は51歳男性で発症から治療開始までの期間が5年であり、皮膚生検では汗腺分泌細胞の腫大と細胞質の淡明化を認めた。もう1例は55歳男性で、発症から治療開始までの経過は6か月と短く、皮膚生検で異常所見は認められなかった。治療反応性についてまとめたものを図3に示す。2例で治療を行なわなかった理由としては、患者が治療を希望しなかったものが1例、治療前の経過観察で自然寛解したため行わなかったものが1例であった。

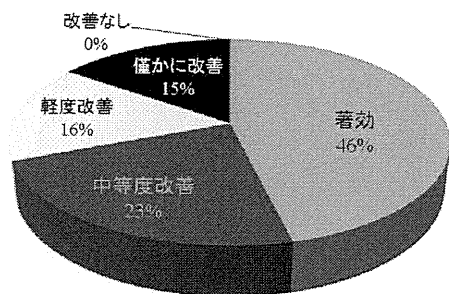


図1. ステロイド治療への反応性.

D. 考察

AIGAは我々の対象では若年・壮年での発症が多く、全例男性であり、暑熱環境で誘発される皮膚のチクチクした痛みや発疹を特徴とするコリン性蕁麻疹をおよそ半数で伴っていた。コリン性蕁麻疹の有無を問診で確認することは、AIGAを診断するうえで重要と思われた。

既往・合併症に関しては、アトピー性皮膚炎の合併頻度が高いとする報告があるが、今回の対象ではアトピー性皮膚炎の既往・合併はなかった。これは、受診した科が皮膚科ではなく神経内科であったことが影響していたかもしれないが、

AIGAとアトピー性皮膚炎の病態は必ずしも共通の背景を持つわけではないのかもしれない。ただし、眼サルコイドーシス、リウマチ熱、IgA腎症、特発性尿崩症などの合併する症例があり、何らかの免疫異常を背景とする疾患の合併は比較的頻度が高い可能性がある。

血液検査所見に関しては、AIGAでは血清IgEが高値であるとする報告があるが、今回の対象では血清IgEが基準値を超えたのは17%で、一般的な集団における頻度と比べ特に高頻度とはいえなかった。抗核抗体の陽性率も特に高くはなく、これら検査がAIGAの診断に役立つ可能性は低いかもしれない。

温熱発汗試験では、全症例で全身の広範な無汗が観察されたが、全例で腋窩の発汗は保たれていた。腋窩の汗腺は温熱性発汗を担うエクリン腺ではなく、アポクリン腺またはアポエクリン腺である。汗腺の組織学的な相違が無汗を起こすかどうかに関係しているの可能性がある。エクリン腺とアポクリン腺の抗原性の違いに着目することで、AIGAの病態解明に近づけるかもしれない。一方、温熱性発汗と異なり、深呼吸、暗算負荷、運動負荷などで誘発される手掌部の発汗(精神性発汗)は、ほとんどの症例で保たれていた。手掌の汗腺は温熱発汗と同じエクリン腺であり、温熱発汗との解離を汗腺組織の違いで説明するのは難しい。一方、手掌の発汗は体温調節には関与せず、手で物を持つ際などの滑り止めとして働く。このような機能の違いが、AIGAで手掌の発汗が保たれることと関係しているのかもしれない。その機序については、さらなる検討が必要であるが、この特徴的な検査所見はAIGAの診断においては有用である。発汗計を用いて手掌部の発汗を測定することは、AIGAの診断の一助となると考えられる。

皮膚生検では汗腺周囲の炎症細胞浸潤、汗腺萎縮、汗腺分泌細胞膨化などの何らかの異常所見が71%でみられたが、軽度の変化である例が多かった。AIGAでは汗腺自体の組織学的な異常が軽度

であるにもかかわらず無汗になるということは、汗腺の機能的な障害が病態機序の主体であることを意味しているのかもしれない。以前から、自律神経と汗腺のムスカリン受容体の間の神経・腺接合部での障害がAIGAの病態として推測されており、今回の病理学的所見はこのような仮説を支持するものである。

治療に関しては、1例あるいは小数例でのステロイド治療の有効性についての報告は少ないが、今回は13例でステロイド治療を行い、大部分の症例でその有効性を確認できた。しかしながら、2例ではほとんど治療効果が得られなかった。過去の報告では、発症から治療開始までの期間が長く、汗腺に形態学的変化がみられる症例では、ステロイドの反応性が不良とする指摘があり、今回の検討でも51歳の治療反応不良例では治療開始までの期間が5年と長く、汗腺の形態学的変化も認めた。しかしながら、治療反応不良のもう1例の55歳男性では、発症から治療開始までの期間が6カ月と比較的短く（今回の平均は 2.0 ± 2.0 年）、汗腺に形態学的変化はなく、炎症細胞浸潤も認めなかった。発症から治療までの期間と汗腺の形態学的異常が治療反応性の予測因子となるかどうかについては症例の蓄積が必要と考えられる。一方、治療反応性が不良であった2例は、AIGAとしては高齢発症であり、発症年齢はステロイド治療の反応性を予測する因子のひとつになるかもしれない。また、今回の検討ではステロイド以外の治療を検討しなかったが、AIGAにはこの2例のようにステロイド治療抵抗性の症例もあり、ステロイド以外の治療法の検討も今後必要と考えられる。

E. 結論

AIGAは若年・壮年の男性に多く、コリン性蕁麻疹をしばしば伴った。全身広範な無汗を呈するが、腋窩と手掌部の発汗は保たれていた。皮膚生検では軽度の汗腺周囲の炎症細胞浸潤や軽度の汗腺の形態学的変化がみられた。多くの症例でス

テロイド治療は有効であった。

F. 健康危険情報

報告なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

2. 学会発表

- 1) 藤沼好克, 朝比奈正人, 荒木信之, 磯瀬沙希里, 桑原聡: エクリン腺分泌細胞の膨化・淡明化を認めた特発性後天性全身性無汗症の51歳男性例. 第19回日本発汗学会, 2011, 名古屋.
- 2) 朝比奈正人: シンポジウム. パーキンソン病および関連疾患における精神性発汗と皮膚血流反応, 2011, 名古屋. 第19回日本発汗学会.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし

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

研究分担者：渡辺大輔 愛知医科大学皮膚科 教授

研究協力者：大嶋雄一郎 愛知医科大学皮膚科 講師

研究要旨：①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。

②免疫グロブリン静脈内投与療法は特発性後天性全身性無汗症に有効か？

A.研究目的

①特発性後天性全身性無汗症（AIGA）は難治例が多く、また過去に治療経過による検討はなされていない。そのため、過去5年間における愛知医科大学皮膚科を受診したAIGA患者の治療経過について検討した。

②AIGAの治療ガイドライン作成にあたり、AIGAに免疫グロブリン静脈内投与療法が有効であるのか検討した。

B.研究方法

①2005年3月～2010年3月の5年間。愛知医科大学皮膚科を受診し、AIGAと診断後、治療を継続できた患者について検討した。

②AIGAに免疫グロブリンを使用した症例および免疫グロブリン療法を評価する比較試験があるのか、過去に発表された国内外の論文について調べた。

C.研究結果

①発症から治療開始までの期間：約2～3週から約10年（平均21.4ヶ月）。治療内

容：ステロイド内服療法のみで発汗を認めたのは1例、ステロイドパルス療法1回で発汗を認めたのは4例、パルス療法1回では発汗を認めず、2回で発汗を認めたのは8例。13例中5例はパルス療法施行後、ステロイド内服減量中に無汗が再燃し、再度パルス療法を施行する必要がある。無汗の再燃を繰り返す症例に対してパルス療法後、免疫抑制剤の併用を試みたが、明らかな治療効果は認めなかった。また、治療後無汗の再燃の有無による比較をすると、a)平均年齢：無汗の再燃を認めない症例39.8歳、再燃を認めた症例25.2歳。b)コリン性蕁麻疹の合併：無汗の再燃を認めない症例25%（8例中2例）、再燃を認めた症例60%（5例中3例）。c)発症から治療開始までの平均期間：無汗の再燃を認めない症例18.1ヶ月、再燃を認めた症例26.6ヶ月。d)治療について：無汗の再燃を認めない症例において、ステロイドパルス療法が2回必要であったもの50%（8例中4例）。一方、再燃を認めた症例では、パルス療法2回必要であったもの80%（5例中4例）であった。

②AIGA に対する免疫グロブリン静脈投与を評価する比較試験および、症例報告も国内外ともに現時点での報告はない。

D. 考察

①無汗状態が長く続くと、汗腺および節後性発汗神経に異常をきたし、大量かつ長期ステロイド治療が必要とされる。再燃を認めた症例は、再燃を認めない症例に比べ、発症から治療開始までの期間が長いため、汗腺や節後性発汗神経に何らかの変化をきたし、そのためステロイド治療に抵抗性であった可能性が考えられる。また再燃を認めた症例の汗腺変化が、再燃を認めない症例に比べ強いため、神経末端でのアセチルコリン放出によるネガティブフィードバックがかからずアセチルコリンが過剰に遊離し、その結果、再燃を認めた症例にコリン性蕁麻疹の合併が多いと考えた。私達は無汗の再燃を繰り返す症例に免疫抑制剤の併用を試みたが明らかな治療効果は認めなかった。過去に難治性 AIGA に対し、シクロスポリン内服が有効であった報告がある。その理由として、シクロスポリンがエクリン汗腺に浸潤する CD3 や CD4 陽性 T 細胞の活性を抑制し発汗を起こすと考えられている。自験例における無汗部位の病理組織像をみると、汗腺へのリンパ球浸潤は認めないか、認めても軽度である症例しかないため、シクロスポリン治療が有効でなかったと考えた。

②AIGA に対する免疫グロブリンの使用報告はないが、シェーグレン症候群における後根神経節炎による感覚失調性ニューロパチーや、急性特発性自律神経ニュー

ロパチーにより無汗を生じた症例において、免疫グロブリン静脈内投与にて、発汗を認めたという報告があった事から、発汗神経の障害 (sudomotor neuropathy) による AIGA に対して、治療効果を認めるかもしれない。

E. 結論

①再燃を認めた症例は再燃を認めない症例に比べ、発症年齢が若く、コリン性蕁麻疹の合併が多い傾向であった。また治療に関して再燃を認めた症例は、発症から治療開始までの平均期間が長く、ステロイド治療に抵抗性であった。無汗の再燃を繰り返す症例に免疫抑制剤の併用を試みたが明らかな治療効果は認めなかった。

②AIGA に対する免疫グロブリン静脈投与を評価する比較試験および、症例報告も国内外ともに現時点での報告はない。

G 研究発表

1. 論文発表

過去 5 年間における愛知医科大学皮膚科を受診した AIGA 患者の治療経過について: 発汗学, 2010; 18:3-6

2. 学会発表

過去 5 年間における愛知医科大学皮膚科を受診した AIGA 患者の治療経過について: 第 18 回日本発汗学会総会、第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会

2 歳女兒に発症した AIGA の 1 例: 第 19 回日本発汗学会総会

II 知的財産権の出願・登録状況
なし

Idiopathic pure sudomotor failure 女性例の臨床的特徴に関する研究

研究分担者：中里良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授

研究要旨： 特発性後天性全身性無汗症の大多数を占める idiopathic pure sudomotor failure (IPSF) の女性例の臨床的特徴を検討した。IPSF 女性例では完全な全身性無汗となることはなく、前胸部、背部、顔面に発汗部位を認め男性に比し頻度が少ないだけではなく、不全型（軽症例？）が多い。

A 研究目的

特発性後天性全身性無汗症（acquired idiopathic generalized anhidrosis : AIGA）の大多数を占める idiopathic pure sudomotor failure (IPSF) は、以下に示すような極めて特徴的かつ特異的な臨床症状を示す。①全身の疼痛もしくはコリン性蕁麻疹を伴う、②精神性発汗は正常に保たれる、③皮膚に器質的病変がない、④無汗症以外の自律神経障害を伴わない、⑤副腎皮質ステロイドが著効を示す、⑥自然寛解することがある。

青年期男性に多く、女性例は約 10%とまれであるが、女性が極めて少ない理由是不明である。したがって、IPSF の女性例の特徴を検討することが AIGA の病態解析につながると思われる。本研究の目的は IPSF 表：PSF 女性 9 例の臨床所見のまとめ

の女性例の臨床的特徴を分析することである。

B 研究方法

当院で経験した AIGA の中から IPSF 女性例について、臨床症状を（発症年齢、合併症の有無、無汗の分布、精神性発汗の有無、治療効果）分析する。温熱発汗試験はミノール法を行い、発汗残存部位を確認した。精神性発汗については発汗計を用い、定量的に測定した。また、一部の症例では定量的軸索反射性発汗も検討した。文献例については、AIGA 報告の中から IPSF 女性例を含む抽出し、自験例と同様に臨床症状、発汗検査所見を分析した。

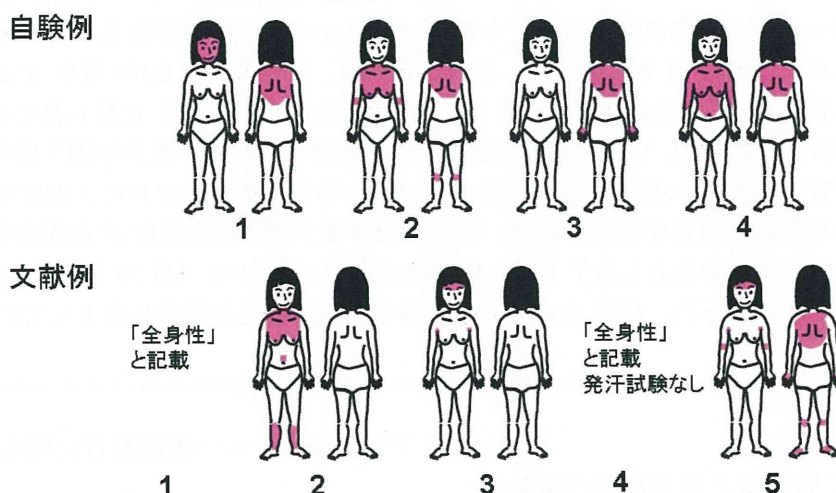
	No	年齢	発症年齢	IgE	疼痛・蕁麻疹	QSART	精神性発汗	発表者（発表年）
自験例	1	21	21	3370	＋・－	未施行	あり	中里(1994)
	2	17	17	1560	＋・＋	未施行	あり	中里(2001)
	3	20	18	正常	－・－	低下	あり	矢島ら(2011)
	4	23	22	正常	－・－	無反応	あり	矢島ら(2011)
文献例	1	23	20	記載なし	－・－	未施行	記載なし	村上ら(1989)
	2	42	42	記載なし	－・－	未施行	記載なし	白水ら(1996)
	3	48	48	記載なし	－・－	未施行	あり	平居ら(1998)
	4	18	18	記載なし	＋・－	未施行	あり	平居ら(1998)
	5	12	10	記載なし	＋・－	未施行	あり	平居ら(1998)

C 研究結果

AIGAのうち、汗腺、神経に異常がないIPSFは過去に5例の女性例が報告されていた。自験4例を含めたIPSF女性9例の臨床所見のまとめを表に示す。発症年齢は平均24歳、全身の疼痛が4例、コリン性蕁麻疹の合併を1例に認めた。精神性発汗

は検討された7例全例で認めた。温熱発汗試験における発汗の残存部位は提示症例も含め、前胸部、背部、顔面に発汗部位を認め、文献例でも発汗試験の分布の記載がある症例では完全な全身無汗症例はなかった(図)。

図：温熱性発汗試験（発汗残存部位）



D 考察

AIGAは2006年の時点で93例の報告があり、そのうち女性例は9例のみであった。文献の記載ではIPSFか、そうでないかが判断できない症例もあるが、IPSFはAIGAの大多数を占めるので、IPSFも圧倒的に若年男性に多いといえる。

IPSF男性代表例における無汗は、温熱性発汗はほぼ全身性無汗で、発汗残存部位は腋窩や顔面のごく一部に限られる。四肢の軸索反射性発汗は完全に消失するが、精神性発汗は保たれる。またAIGAでは随伴症状としてコリン性蕁麻疹または疼痛発作を53例(57%)に認めているが、神経障害や汗腺障害によるAIGAではコリン性蕁麻疹を伴わないのでIPSFではコリン性蕁麻疹または疼痛発作をさらに高率に合併するといえる。

自験例を含めた女性9例の検討でも、発

汗残存部位は検討されたすべての症例で、前胸部、背部、顔面に発汗部位を認め、完全無汗の症例はなかった。ただし、コリン性蕁麻疹、疼痛発作の合併は5例(56%)に認められた。

E 結論

IPSF女性例では完全な全身性無汗となることはなく、前胸部、背部、顔面に発汗部位を認め男性に比し頻度が少ないだけではなく、不全型(軽症例?)が多い。

F 研究発表

- 1) 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
- 2) 中里良彦: 無汗症と多汗症. 自律神経 48: 187-191, 2011

QSART による特発性後天性全身性無汗症のスクリーニング

研究分担者 片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 教授
研究協力者 室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 助教
金田真理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 講師

研究要旨: 無汗症は大きく先天性と後天性無汗症に分類され、先天性では特に Fabry 病の女性例の診断が、後天性では IPSF とアトピー性皮膚炎の鑑別が問題となる。また特発性後天性全身性無汗症の病態、無汗の評価基準、部位による差などが検討されている。

我々は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) 法により無汗症のスクリーニングを行っている。先天性のガラクトシダーゼ (α -Gal A) 異常症であるファブリー病の疑いで当科を受診した女性患者 17 人について、皮疹、末端痛、発汗異常、血中/尿中 a-gal 値、GL3 値について精査、検討を試みた。受診原因としては被角血管腫が 10 人 (58%) と最も多く次いで家族歴 5 人 (29%) であり、発汗異常に関しては自覚症状を認めている者も少なく、受診原因とはならなかった。しかし、精査の結果 9 人 (53%) に発汗異常を認めファブリー病と確定診断できた 5 例では全例で発汗異常 (低下) が認められた。自覚症状を伴わない程度の発汗低下が本症女性患者で高頻度に認められる可能性が示唆された。また対象としたアトピー性皮膚炎患者では 61 名 (男 28 名、女 33 名) 中、3 名で直接発汗を全く認めなかった。IPSF との異同等特発性後天性全身性無汗症としての鑑別が必要と考える。

A. 研究目的

無汗症は大きく先天性と後天性無汗症に分類され、先天性では特に Fabry 病の女性例の診断が、後天性では IPSF (特発性後天性発汗障害) とアトピー性皮膚炎の鑑別が問題となるがその本態や病因論的な異同は不明の点が多い。また特発性後天性全身性無汗症の病態、無汗の評価基準、部位による差などが検討されているが患者の実態や治療の実態など明らかにされていない。本研究では発汗異常を伴い皮膚科外来を受診した患者とアトピー性皮膚炎患者での発汗機能を定量的な軸索反射性発汗検査 (QSART 法) で解析を行い、無汗症患者のスクリーニングとその病態解析を行った。

B. 研究方法

方法: 測定は室温 24~26°C、湿度 40~60% の部屋で行った。発汗測定は QSART による定量的アセチルコリンのイオントフォレーシス導入法 (10%アセチルコリン 2mA にて 5 分間) を用いた。

測定項目は Latency (発汗までの時間)、Axon reflex による軸索反射性の発汗

アセチルコリンの直接発汗に関して施行した。

C. 研究結果

先天性のガラクトシダーゼ (α -Gal A) 異常症であるファブリー病の疑いで当科を受診した女性患者 17 人について、皮疹、末端痛、発汗異常、血中/尿中 a-gal 値、GL3 値について精査、検討を試みた。受診原因としては被角血管腫が 10 人 (58%) と最も多く次いで家族歴 5 人 (29%) であり、発汗異常に関しては自覚症状を認めている者も少なく、受診原因とはならなかった。しかし、精査の結果 9 人 (53%) に発汗異常を認めファブリー病と確定診断できた 5 例では全例で発汗異常 (低下) が認められた。自覚症状を伴わない程度の発汗低下が本症女性患者で高頻度に認められる可能性が示唆された。また対象としたアトピー性皮膚炎患者では 61 名 (男 28 名、女 33 名) 中、3 名で直接発汗を全く認めなかった。

D. 考察

後天性発汗機能低下症の一病型として日本人研究者より特発性純粋発汗機能低下症

(IPSF) という概念が提唱されている。この疾患概念は表に示すように、アトピー性皮膚炎で見られる病態に類似しており、交感神経支配のアセチルコリン作働性の発汗機能障害に IgE などの自己抗体が関与している可能性が考えられている。秀等の報告している汗の成分に対する IgE 抗体¹⁾ や抗 FcεR1 抗体など²⁾ の関与も考えられ、今後の研究の展開が期待される。また今回の検討では精神性発汗の関与は考慮していないが、通常精神性発汗は手掌、掌蹠、腋窩などに見られ、逆に顔面や体幹、四肢では発汗低下が生じることより、今回のアトピー性皮膚炎患者での発汗低下が精神性発汗の影響を受けている可能性も否定出来ないと考えられる。いずれにせよ今回の検討では、部位による発汗量の差、代償性発汗の存在、痒みと発汗の関連性、上原等が報告しているアセチルコリン遅発蒼白反応との関連性など検討すべき課題が多いことが明らかとなった。

E. 結論

これらの点を踏まえ、IPSF との異同など特発性後天性全身性無汗症としての鑑別と病態の検討が必要と考える。

	IPSF	アトピー性皮膚炎
性別	若年男性に多い	若年者に多い。性差なし
全身性無汗症	あり	時に見られる
体温上昇時の皮膚の疼痛	あり	時に見られる
コリン性蕁麻疹	あり	時に見られる
季節	夏季増悪	夏、冬季増悪あり
ステロイド	有効	有効
IgE	高値	低値型と高値型
汗腺、汗管の異常	なし	時に汗孔の閉塞
炎症細胞浸潤	あり	あり
発汗残存部位	顔面、腋窩、手掌	不定
アセチルコリン受容体の異常	あり	不明

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 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]
- 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 Nov.4 [in press]
- 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]
- Yamamoto T, **Katayama I**: Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma. *Int J Rheumatol.* 2011 Oct 19. [in press]
- Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, **Katayama I**: The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2011 Oct 18. [in press]
- 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*. 2011;166(2):164-70. [in press]
7. Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumanogoh A, Tanaka T: Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine*. 2011 Sep 29. [in press]
 8. OArase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci*. 2011;64(2):147-9.
 9. OTerao 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*. 2011;6(9):e25039. Epub 2011 Sep 20.
 10. 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*. 2011 Oct;165(4):912-6.
 11. 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 Sep 8. doi: 10.1038/gt. [Epub ahead of print]
 12. Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, Katayama I: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical diphenhydramine. *Eur J Dermatol*. 2011 Aug 20. [Epub ahead of print]
 13. Murota H, Katayama I: Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11(5):428-37.
 14. Hanafusa T, Igawa K, Takagawa S, Yahara H, Harada J, Tani M, Sawada Y, Katayama I: Erythroderma as a paraneoplastic cutaneous disorder in systemic anaplastic large cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun 25. doi: [Epub ahead of print]
 15. OTerao 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*. 2011 Aug 12;286(32):28303-11.
 16. Terao M, Matsui S, Katayama I: Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocoretinate. *Dermatol Online J*. 2011 Apr 15;17(4):15.
 17. 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*. 2011 May;41(5):1420-34.
 18. 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*. 2011 19;108(16):6609-14.
19. 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, Yokozeki H, Hearing VJ: AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Apr 19;108(16):6597-602.
20. Murakami Y, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Murota H, Katayama I: Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis. *Allergol Int*. 2011 Sep;60(3):397-400.
21. ○Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Vörner type palmoplantar keratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):199-201.
22. 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*. 2011 Mar 1;186(5):2881-8.
23. ○Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I: Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol*. 2011 Feb;38(2):179-84.
24. ○Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O: Japanese guideline for atopic

dermatitis. *Japanese Society of Allergology*. 2011 Mar; 60(2):205-20
日本アレルギー学会ガイドライン

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

研究協力者：佐野健司 信州大学医学部附属病院臨床検査部 講師
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
研究分担者：朝比奈正人 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 講師

研究要旨

特発性後天性全身性無汗症(AIGA:acquired idiopathic generalized anhidrosis) の病態解明の一端として、臨床的にAIGAと診断された患者12名の血清中から汗腺に分布するムスカリン受容体のM3サブタイプ(M3)に対する自己抗体の検出を試みた。AIGAは後天的に明確な誘因なくほぼ全身の発汗量が低下し、発汗異常以外の自律神経異常・神経学的異常は伴わない疾患であり、患者は体温調節に重要な発汗が障害されるため、運動や温熱環境下でうつ熱を起し、熱中症に至る危険性もある。AIGAはステロイド全身投与の奏功例があることや、いくつかの自己免疫疾患でM3あるいは他のサブタイプM1やM2の自己抗体が証明されていることから、AIGAの病因としてM3の自己抗体がアセチルコリンとM3の結合を阻害し汗分泌が障害されている可能性を想定し今回の検討を行なった。

ヒトM3遺伝子をクローニングして発現ベクターを構築し、M3が発現していないハムスター卵巣(CHO)細胞株へ導入して強制発現させた。M3の発現解析として細胞内ドメイン認識抗体と細胞外ドメイン認識抗体の2種類のM3特異的抗体を用いた蛍光抗体染色ではM3の発現部位である細胞膜が染まり、ウェスタンブロッティングではM3と思われる蛋白を特異的に認識した。両解析とも発現ベクターのみを導入したモック細胞では陰性だった。さらにM3の機能解析としてレセプター下流のMAPK/Erkカスケードを利用したppErk抗体を用いたウェスタンブロッティングでは、ppErkはM3のアゴニストであるアセチルコリンで活性化され、アンタゴニストであるアトロピンで活性が抑制された。モック細胞ではいずれも反応しなかった。以上の結果からM3の発現と機能が確認されたM3-CHO細胞を用いて、AIGA患者12名の血清を使用した蛍光抗体染色を行った。その結果、今回の実験では1例のみにM3結合抗体が検出され、他の11例は陰性であった。健常人コントロール10名の血清は陰性であった。

AIGAはHeterogenousな疾患群であり、発汗神経障害、特発性純粋発汗不全(IPSF)、特発性汗腺不全の3つに分類されるが、AIGAの多くはIPSFに属し、M3自己抗体の可能性が高いものはIPSFと考えられる。12例中1例のみ結合抗体陽性のためIPSFの病因として積極的に考えられる結果ではないが、今回検出したような結合抗体ではなくアセチルコリンのM3への結合を阻害するような阻害抗体の存在は否定できず、今後阻害抗体の有無等を検討する必要がある。

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症（AIGA）は、副腎皮質ステロイド薬の全身投与が奏功する例があることや、ムスカリン受容体の M3 サブタイプ（M3）ないしその下流の細胞内伝達物質が障害部位として有力視されていること、さらにシェーグレン症候群のような分泌障害を招く自己免疫疾患で M3 自己抗体が証明されていることなどから、現在までのところ報告はないが、汗腺に分布している M3 に対する自己抗体が、アセチルコリンと M3 の結合を阻害し汗の分泌を障害している可能性がある。本研究では、AIGA の病態解明の一端として、臨床的に AIGA と診断された患者の血清中から、M3 に対する自己抗体の検出を試みた。

B. 研究方法

ヒト M3 遺伝子を脳組織よりクローニングして発現ベクターを構築し、M3 が発現していないハムスター卵巣（CHO）細胞株へ導入して強制発現させた。M3 の発現解析として細胞内ドメイン認識抗体と細胞外ドメイン認識抗体の 2 種類の M3 特異的抗体を用いた蛍光抗体染色では M3 の発現部位である細胞膜が染まり、ウェスタンブロッティングでは M3 と思われる蛋白を特異的に認識した（図 1）。

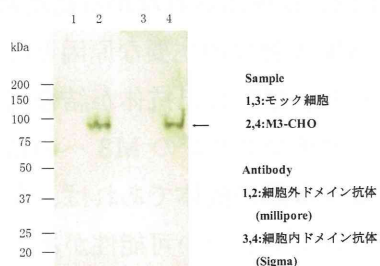


図 1 : M3 特異的抗体によるウェスタンブロット法

両解析とも発現ベクターのみを導入したモック細胞では陰性だった。さらに M3 の機能解析としてレセプター下流の MAPK/Erk カスケードを利用した ppErk 抗体を用いたウェスタンブロッティングでは、ppErk は M3 のアゴニストであるアセチルコリンで活性化され、アンタゴニストであるアトロピンで活性が抑制された。モック細胞ではいずれも反応しなかった（図 2）。

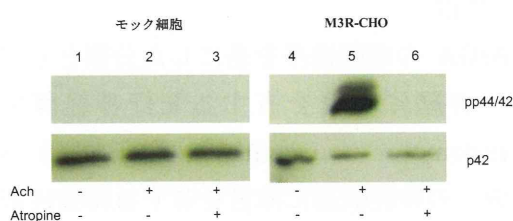


図 2 : MAPKカスケードを利用したM3Rの機能解析

以上の結果から M3 の発現と機能性が確認された M3-CHO 細胞を用いて、AIGA 患者 12 名と健常人コントロール 10 名の血清を使用した蛍光抗体染色を行った。

*倫理面への配慮

本研究は信州大学医学部倫理委員会（承認番号 1857,平成 23 年 11 月 8 日）と信州大学医学部遺伝子組み換え実験等安全委員会（承認番号 11-039,平成 23 年 11 月 25 日）の承認を得ている。

C. 研究結果

蛍光抗体染色の結果、今回の実験では 1 例のみに M3 結合抗体が検出され（図 3）、他の 11 例は陰性であった。健常人コントロール 10 名の血清は陰性であった。

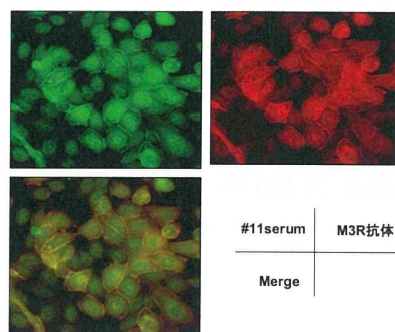


図3: 患者血清(#11)とM3R抗体の二重染色

D. 考察

AIGA の病態機序を基にした分類として発汗神経に障害を有する発汗神経障害 (sudomotor neuropathy)、発汗神経から汗腺への神経伝達に障害を有する特発性純粋発汗不全 (Idiopathic pure sudomotor failure: IPSF)、および汗腺自体の障害による特発性汗腺不全 (Sweat gland failure) の 3 型が提唱されている。しかしながら、病変部位が発汗神経であるのか、発汗神経と汗腺の接合部にあるのかを、臨床的に鑑別するのは難しい。一方、特発性汗腺不全に属する疾患は、形態学的に汗腺の破壊像を伴っているとされるが、IPSF による無汗症においても軽度の汗腺破壊像を伴う場合があり、組織像のみで判定するのは難しい場合がある。AIGA の多くは、IPSF に属するものと推察され、その原因が汗腺に分布する M3 の機能異常や細胞内情報伝達異常が有力視されている。

近年、ムスカリン受容体に対する自己抗体と疾患の報告が相次いでいる。ムスカリン様受容体の薬理的サブタイプは M1～M5 に分類され、M2 に対する自己抗体が拡張型心筋症で検出され、M1 に対する自己

抗体が重症筋無力症で検出されている。また M3 に対する自己抗体はシェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変症などで報告されている。さらに、ノックアウトマウスとの比較より M3 の欠損症と考えられる人体症例がごく最近に報告がされ、この例では発汗異常を認めている。また、発汗異常を伴うコリン性蕁麻疹では、M3 の発現低下が報告されている。これらの報告から、M3 の機能異常と発汗低下には深い関連があり、M3 の機能異常の機序は自己免疫が関わっている可能性を示唆している。

今回、ヒトの M3 のクローニングと発現ベクターの構築、さらに CHO 細胞への強制発現によって、機能的な M3 陽性細胞が得られた。この細胞を利用した細胞染色で、AIGA 患者 12 例の血清中 M3 自己抗体の有無を検討した。12 例ともに明らかな末梢神経障害はなく、形態学的に約半数に汗腺への炎症細胞浸潤を認めたが、汗腺の破壊像は認められないため AIGA の中で IPSF に属するものと思われた。今回の実験では、12 例中 1 例のみに、M3 結合抗体が検出された。この例 (症例 11) は 50 歳代と疾患群の中では高齢で、ステロイド反応性も悪かったが、同年代の症例 10 などとは臨床的な差異は気づかれていない。症例 11 で検出された抗体は M3 結合抗体と考えられるが、他の 11 例には検出されなかったため、この抗体が AIGA 発症の主要な原因とは言い難い。しかし、M3 自己抗体が結合抗体ではなく、アセチルコリンの M3 への結合を阻害するような類の抗体であれば、今回の実験系では証明できない可能性がある。このような阻害抗体は重症筋無力症や自律神経節炎でも報告されており、今回の実験で抗

体が陰性であった症例でも、M3 自己抗体が病態に関与している可能性は否定できない。今後、AIGA についても細胞内シグナルなどを指標にしたさらなる阻害実験によってその有無を確かめる必要がある。

E. 結論

M3 を発現させた培養細胞の系を使用して、AIGA 患者の血清中に M3 に対する自己抗体が存在するかどうかを検討した結果、12 例中 1 例に M3 結合抗体を検出した。M3 自己抗体が病態に関与している AIGA 症例の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 学会論文発表

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抗体検出の検討：伊藤友里花、修士論文、2011

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

特発性後天性全身性無汗症の病態生理

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

研究要旨：特発性後天性全身性無汗症は、何らかの免疫学的機序等により、全身性の無汗を生ずる弛緩で、障害部位には発汗神経、神経効果器伝達部、汗腺がある。ステロイド治療が走行する場合も多くその早期診断、治療が望まれる。

A. 研究目的

無汗症のうち、明らかな原因疾患を有さず、以前は無汗ではなかったのに、ほぼ全身に無汗状態を呈するようになった病態を特発性後天性全身性無汗症と呼ぶ。本症の病態はさまざまであり、その究明は治療法につながる。本症の病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

特発性後天性全身性無汗症の症例に対し、定性的発汗検査（ミノール法）、定量的発汗検査（ハイドログラフィ）、皮膚電位変化、皮膚血流量変化（レーザードプラー皮膚血流量計による）、皮膚交感神経活動（マイクロニューログラフィによる）を測定しながら、暑熱負荷、電気刺激等による刺激負荷時における変化、および皮膚生検を観察した。

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プ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。

マイクロニューログラフィに関しては、タングステン微小電極により皮膚交感神経活動を導出し、記録した。

レーザードプラー皮膚血流量計は、そのプローブを示指に貼付し、各種刺激に対する反応を測定した。

C. 結果

ミノール法により、すべての特発性後天性全身性無汗症の症例において、発汗低下を認めた。多くは全身の低下であったが、中には手掌、腋窩に発汗が残存する例もあった。

発汗も皮膚血流量減少も障害されている例は、皮膚交感神経活動の電位が低く、刺激に対する反応にも低下がみられた。

発汗のみが低下している例においては、皮膚生検により組織の破壊がみられる例とそうではない例があり、両者ともに刺激に対する皮膚血流量減少反応は、正常であった。

D. 考察

特発性後天性全身性無汗症の責任病巣には、①発汗神経、②神経効果器伝達部、③汗腺、がある。文献的に筆者が1970年以降に報告された特発性後天性全身性無汗症の44症例に対し、その病因を検索したところ、①4例、②31例、③9例となり、それぞれ①発汗神経ニューロパチー、②特

発性純粋発汗不全, ③特発性汗腺不全, の3種に分類できることが分かった。

したがって, 特発性後天性全身性無汗症の多くは特発性純粋発汗不全 (IPSF) であることが分かる。これらのすべての疾患に対しては, ステロイドが著効する疾患も含まれているため, 早期の診断, およびステロイドパルス等の治療が望まれる。

また, 皮膚血流反応が欠損していれば②, ③であり, 組織破壊像がみられれば③であるため, このような測定は有用と考えられた。

E. 結論

特発性後天性全身性無汗症の早期診断と病態把握は, 早期の治療につながるため, 重要と考えられる。