

Pachydermoperiostosis の（第 2 回）全国疫学調査 1 次調査結果

研究分担者 新関寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科 医長
共同研究者 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
開山麻美 国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員
関 敦仁 国立成育医療研究センター整形外科 医長
石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学 教授
椛島健治 京都大学医学部皮膚科 准教授
大塚篤司 京都大学医学部皮膚科 特認教授
桑原理充 奈良県立医科大学形成外科センター 助教授

研究要旨 肥厚性皮膚骨膜症は様々な合併症を呈し、多汗症も高率に合併することが知られている。我々が発見した原因遺伝子 *SLCO2A1* を含め 2 つの原因遺伝子の発見により、病因に関してプロスタグランジン過剰症であることが知られている。平成 22 年度にひきつづき、全国調査（1 次）を実施した。前回は皮膚科、整形外科、形成外科宛に依頼したが、第 1 回全国調査（2 次）においては内科からの返信が多かったため、第 2 回では内科宛とした。全国 79 大学医学教育機関および臨床研修病院一覧よりひとつおき（奇数列）の 415 病院に調査依頼を郵送した。なお、診療の規模を勘案し、大学においては「内分泌または膠原病内科」宛とした。依頼内容は平成 22 年度、23 年度の新患者数である。総計 188 件の返信があり、患者数は 2 年度ともゼロであった。アンケート記入者の所属別では、宛先が内科であったにもかかわらず、皮膚科や事務関係担当からの返信があり、大学以外の医療機関でその傾向が強かった。アンケート回答方法に改善の余地があることが示唆された。

A. 研究目的

Pachydermoperiostosis（肥厚性皮膚骨膜症；PDP）は、1935 年に Touraine が提唱した疾患分類が現在に至っても用いられているが、この分類は経過、予後、遺伝形式を反映するものではないため、新しい臨床分類の確立が望まれている。

我々が発見した原因遺伝子 *SLCO2A1* を含め 2 つの原因遺伝子の発見により、病因に関してプロスタグランジン(PG)過剰症であることが知られている。本調査の目的は全国多施設を対象に 1 次調査を実施することにより Pachydermoperiostosis の患者数の推計を行うことである。1 次調査により明らかになった患者の存在は、2 次調査実施に必須である。

B. 研究方法

本調査は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準拠して実施された。2010 年 10 月に実施された第 1 回 1 次調査では、皮膚科・整形外科・形成外科宛に調査案内を送付したが、2 次調査では内科からの返答が多かったため、今回の第 2 回第 1 次調査では、内科診療責任者あての案内を準備した。送付する医療機関は、疾患の特殊性を鑑み、病床規模が大きな病院に集まると仮定し、全国 79 大学医学教育機関および全国臨床研修病院一覧 (<http://guide.pmet.jp/web2011/index.html>) より、臨床研修病院一覧よりひとつおき（奇数列）の 415 病院（合計 494 施設）に調査依頼を郵送した。なお、診療の規模を勘案し、大学においては「内分泌または膠原病内科」宛とした。送付資料を資

料1-3に示す。

(倫理面への配慮)

2次調査内容につき倫理審査を受ける予定である。

C. 研究結果

全返信数は188通、大学のみ合計は38であった(12月3日現在)。返信率はそれぞれ、38.1%、48.1%である。患者有の回答は平成22年、23年とも0であった。

表1に回答者の内訳を示す。内科宛の案内であったにもかかわらず、皮膚科からの回答がみられた。特に大学以外の施設で顕著であり、内科からの回答率に両方で差がみられる。また、「その他」とあるのは、事務部門が複数科を調査して回答した施設を含んでいる。

D. 考察

平成22年に行われた我々の調査により、今まで明らかではなかった全国推定患者数として42.9をえた。その折は受療の期間を限定しなかったが、稀少疾患の場合には、限定した場合とあまり差がないことが知られているためであった。しかしながら、医師の転勤サイクルを考慮すると、せいぜい2、3年で、担当が変わることが考えられ、その際に定期通院が途絶える可能性を考えるとやはり、前回の結果は直近の2、3年の状況を反映していると予想していた。そのため、前回は2年間の期間についての新患者を調査したが、予想に反して患者数はゼロであった。稀少疾患であることを鑑みると1例の重みが大きいために、返信率が5割を切った状態では、正確な患者数の推計は困難と考えられた。特に大学以外では内科からの回答数が低いので、内科は当該疾患の主科とは考えにくく、多汗症などの皮膚症状を主科として皮膚科がフォローする方向性が妥当である。今後調査票の送付先については再検討が必要であると考えられた。

E. 結論

Pachydermoperiosisの第2回全国調査(1次)

を行い、平成22-23年の新患者数はゼロであった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiosis. J Dermatol Sci. 2012; 68 (1), 2012.10

2. 学会発表

- 1) 新関寛徳、関 敦仁、石河 晃、桑原 理充、大塚 篤司、梶島 健治、十字 琢夫、野崎 誠、奥山虎之：肥厚性皮膚骨膜炎の全国疫学調査、第57回日本人類遺伝学会総会、東京、2012.10.24-27
- 2) ○佐々木貴史、新関寛徳、清水厚志、塩濱愛子、開山麻美、奥山虎之、関 敦仁、梶島健治、大塚篤司、石河晃、宮川 俊一、天谷雅行、岡野栄之、末松誠、工藤純：次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析による肥厚性皮膚骨膜炎原因遺伝子SLCO2A1の同定、第57回日本人類遺伝学会総会、東京、2012.10.24-27
- 3) 新関寛徳、下村 裕、野崎誠、重松由紀子、開山麻美、奥山虎之、田久保国哉、山本一哉、道下崇史、藤田英寿：LIPH 遺伝子変異を確認しえた先天性縮毛症/乏毛症の5例 第36回日本小児皮膚科学会学術大会、前橋、2012.07.14-15

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) 該当なし。

施設内部署	全体 (n=188)	%	大学以外 (n=150)	%	大学のみ (n=38)	%
内科	118	62.7	82	54.7	36	94.7
皮膚科	45	23.9	44	29.3	1	2.6
その他*	18	9.6	17	11.3	1	2.6
無回答	7	3.7	7	46.7	0	0
総計	188	100	150	100	38	100

表1 回答者の施設内部署の詳細

*または複数回答

参考資料 1

診療科 責任者様

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究」班

研究代表者 横関博雄（東京医科歯科大学皮膚科教授）

研究分担者 新関寛徳（国立成育医療研究センター皮膚科医長）

肥厚性皮膚骨膜炎の患者数把握のための全国調査への協力をお願い

拝啓

錦秋の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究」班により、多汗症を生じることが知られている肥厚性皮膚骨膜炎の我が国における実態を把握するために全国調査を実施することとなりました。

つきましては、貴診療科における肥厚性皮膚骨膜炎に該当する可能性のある患者の有無と人数を同封の調査票にご記入の上、2012年11月24日(金)までにご返送下さいますようお願い申し上げます。

また、該当する患者がおられない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、調査票に0例にご記入のうえ返送願います。ご不明な点がございましたら下記事務局まで問い合わせをお願いします。集計結果は、厚生労働省報告書や下記ホームページ、専門学会などで発表を予定しております。また患者がおられるご施設には、引き続き2次アンケート（倫理審査申請予定）をお送りする予定ですが、診断に重要なプロスタグランジンE2濃度（血中、尿中）、遺伝子診断（SLCO2A1、HPGD 遺伝子）などで診療支援をさせていただきます。なお過去約20年分の本邦症例について当該研究班でまとめましたので、診療の一助にいただければ幸いです（<http://www.pdp-irp.org/>）。

ご多忙のところ大変恐縮ですが、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

敬具

全国調査事務局

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター皮膚科（担当：新関寛徳）

niizeki-h@ncchd.go.jp

肥厚性皮膚骨膜炎ホームページ：<http://www.pdp-irp.org/>

参考資料2

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究」班
全国臨床疫学調査(一次調査)

肥厚性皮膚骨膜肥厚症(完全型、不全型、初期型)または原発性肥大性骨関節症およびそれらの疑い例が、貴診療科が新規に診療した人数を記入してください。

平成22年度 _____ 例

平成23年度 _____ 例

施設名	
部署	内科、整形外科、皮膚科、 その他()
記入者氏名	
メールアドレス	
FAX番号	
電話番号	

参考資料 3

肥厚性皮膚骨膜炎

MIM#259100

<同義語、関連疾患>

Pachydermoperiostosis (PDP)

Touraine-Solente-Gole syndrome

Primary hypertrophic osteoarthropathy

<患者数>

不明。本邦における報告例は 2010 年までにおよそ 200 例程度。本邦の全国調査では推定患者数 42.9 (約 300 万人に 1 例) である。

<疾患概念>

肥厚性皮膚骨膜炎(pachydermoperiostosis, PDP)は、太鼓ばち状指(ばち指)(上図)、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚(中図)、皮膚肥厚性変化(図下)(脳回転状頭皮を含む)を 3 主徴とする疾患である。当該課題では一次性を扱うが、肺がんなどの胸腔内疾患による 2 次性も知られており、2 次性肥大性骨関節症 hypertrophic osteoarthropathy と称することが多い。

<原因とその解明状態>

2008 年原因遺伝子が同定されるまでは原因不明の疾患であった。現在まで、2 種類の原因遺伝子が報告されている。

1) NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase(HPGD)遺伝子⁴⁾: 当該遺伝子はプロスタグランジン E2(PGE2)の分解酵素であり、その欠損により患者には過剰の PGE2 が残存し尿中に排泄される。

2) SLCO2A1 遺伝子: 当該遺伝子は 2012 年、中国⁵⁾、やや遅れて日本⁶⁾で次世代シーケンサーを用いたエクソーム法により発見された。プロスタグランジン(PG)の輸送に関わる膜蛋白であり、HPGD が発現する細胞内に PG を運ぶことができないために、血中 PGE2 が上昇する。

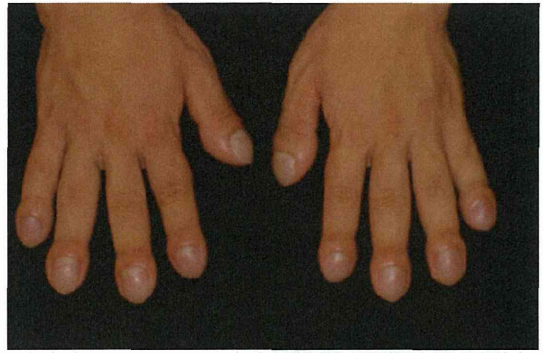
これら 2 つの原因遺伝子の発見により本症がプロスタグランジン過剰症であることが確立したといえる。今のところ HPGD と SLCO2A1 に特異的な症状や合併症の差はない。SLCO2A1 変異は完全型、不全型の両方から検出されている。

<主な症状>

当該疾患は Touraine により 3 型により分類され、この分類が現在も用いられている。

完全型 complete form:皮膚肥厚、ばち指、骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚、脳回転状頭皮などのすべての症状を有する

不完全型 incomplete form: 脳回転状頭皮を欠く



初期型：骨変化が欠如または軽度で皮膚肥厚のみを有する

<主な合併症>

多岐にわたるのが特徴である。以下は平成 23 年度の全国調査 33 例の集計結果である。脂漏性光沢(69%)、ざ瘡 (65.5%)、多汗症 (34.5%)、関節腫脹 (42.4%)、関節痛 (51.7%)、関節水腫 (24.2%)、発熱 (15.6%)、貧血 (18.2%)、消化管潰瘍 (9.4%)、低カリウム血症 (9.1%) などがある。

<主な治療法>

対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では 1 例報告でビスフォスフェートと関節滑膜除去術などが試みられている⁷⁾。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている^{8),9)}。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

<長期にわたる疾患の状況>

多くの症例では思春期に発症し、10 数年進行した後に症状が安定する。発症年齢は、ばち指が 16.8 歳に発症し、皮膚肥厚と骨膜肥厚は数年遅れで 19.8、19.2 歳である。すなわち 20 歳直前に 3 主徴そろい、確定診断されている (全国調査より)。

33 例の集計で進行活動性があったのは、ばち指 34.6%、皮膚肥厚 24%、脳回転状頭皮 31.6%、脂漏油性光沢 50%、ざ瘡 53.8%、多汗症 71.4%、関節腫脹 53.8%、関節痛 44.4%、関節水腫 50%、発熱 16.7%である。主な症状は進行活動性である。

過去 20 年間の本邦論文のリストは肥厚性皮膚骨膜症ホームページ (<http://www.pdp-irp.org/>) をご覧ください。

引用文献

- 1)Friedreich N. Virchows Arch [a] 1986: 43: 83-87.
- 2)Touraine A, Solente G, Gole L. Presse Med 1935: 43: 1820-1824.
- 3)Vague J: La pachydermoperisotose. Ann Méd 1950: 51: 152.
- 4)Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al. Nat Genet 2008: 40: 789-93.
- 5)Zhang Z, Xia W, He J, et al. Am J Hum Genet. 2012 Jan 13;90(1):125-32.
- 6)Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, et al. J Dermatol Sci. 2012 Oct;68(1):36-44.
- 7)Jojima H, Kinoshita K, Naito M: Mod Rheumatol 2007;17:330-2.
- 8) 芳賀貴裕, 松永純, 相場節也, 他 : 臨床皮膚科 2004 : 58: 44-46.
- 9)新妻克宜, 波床光男, 多田英之, 他 : 日本形成会誌 2004 : 24 : 548-553.

特発性後天性全身性無汗症の病態メカニズム解明にむけて：化学伝達物質と神経伝達物質の関与

研究分担者 室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 助教

研究要旨 特発性発汗異常症は発症、誘発機序不明の疾患である。汗分泌の異常が患者の個人的また社会的な QOL を著しく低下させ、さらに我々の検討から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ことが明らかになった。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。温熱性および精神性発汗のいずれも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。

今回私たち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する因子を探索することで新しい多汗症治療戦略が確立でき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。さらに定量的軸索反射性発汗試験の結果と臨床パラメーターを比較することで、発汗異常に関わる背景を探る。

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症の病態は未だ明らかではない。発汗を抑制する因子の検索がそのメカニズムの解明に有用な手がかりを寄与すると期待される。汗は皮膚の自然免疫や保湿、体温調節などに貢献するが、アトピー性皮膚炎では発汗異常あるいは汗そのものが症状の増悪因子とされる。“汗で増悪する”様式をより具体的に調査するために私たちが行ったアンケート結果から、「発汗がアトピーの増悪因子」という意見の中には「室温があがると痒い」「汗が出ない」などという意見も含まれていた。つまり、汗を「増悪因子」と考える背景は多様である事が伺える。上述したように発汗は皮膚の恒常性維持に必要な生理現象であり、その機能がアトピー性皮膚炎でなんらかの形で損なわれている可能性も考えられる。私たちはアトピー性皮膚炎での発汗異常のメカニズムが解明されれば、発汗異常に対する治療介入も明らかにできると期待し、本研究を行った。

B. 研究方法

これまでに私達はアトピー性皮膚炎で乏汗が生じている事をアセチルコリンによる定量的軸索反射発汗試験を用いて証明してきた。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関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と角質水分量、光コヒーレントトモグラフィーにより発汗量を定量化・イメージングする試みを行い、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。

また発汗異常に関わる臨床的パラメーター（血液検査結果、状態・特性不安度など）の相関について検討を行った。

C. 研究結果

当院通院中のアトピー性皮膚炎患者 66 名に対し、汗への意識および対策の調査を目的としたアンケ

ートを行った。その結果、83.9%が汗を増悪因子と考えていた。一方、発汗の程度を伺ったところ、30.8%が「普通」に発汗、32.3%は「汗をかきやすい」、12.3%が「部分的に汗をかき」、6.15%は「汗をかきにくい」と発汗の自覚は様々であった。意外なことに発汗した場所の皮膚症状が増悪すると答えた方は約半数にとどまっていた。

次に私たちはアトピー性皮膚炎における発汗機能をアセチルコリンによる定量的軸索反射発汗試験によって評価した。この試験ではアセチルコリンをイオントフォーシスによって皮膚に浸透させ、軸索反射性に誘発された発汗量（軸索反射性発汗量）と発汗までに要した時間が測定できる。この結果、アトピー性皮膚炎の皮疹部／無疹部ともに軸索反射性発汗量が健常人に比し有意に減少し、特に掻破性湿疹、苔癬型皮疹、痒疹を有する症例でその低下が顕著であることが明らかとなった（図1）。さらにアトピー性皮膚炎ではアセチルコリンに反応して発汗するまでの時間が有意に延長していることが分かった。さらに得られた発汗機能検査結果を様々な臨床上の検査値と照らし合わせたところ、患者の特性不安が強いほどアセチルコリンへの反応が遅れることが判明した

一方、アトピー性皮膚炎でみられる乏汗はケミカルメディエーターの影響を受けるかを動物実験で検討した（図2）。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。私達が用いた評価方法で Pilo 投与によって発汗が誘発されることを確認した。SP と His は 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 H1 アンタゴニストによって抑制された。H2, H4 受容体拮抗薬はアセチルコリン性の発汗そのものを抑制する作

用が確認された。

D. 考察

軸索反射性発汗試験の結果から発汗の機会でアトピー性皮膚炎では皮膚表面に一様ではなく、まばらに発汗していると想像できる。次に得られた発汗機能検査結果を様々な臨床上の検査値と照らし合わせたところ、患者の特性不安が強いほどアセチルコリンへの反応が遅れることが判明した。以上の結果より、心理面の影響も受けたアセチルコリン低応答性が発汗量を減少させ、皮膚の乾燥を導くのではないかと推察される（図3）。

次に、なぜアトピー性皮膚炎で発汗機能が低下しているのかに疑問が残る。これまでアトピー性皮膚炎で見られる発汗異常はステロイド外用剤をはじめとする適切な治療によって改善するとの報告があり、アレルギー炎症が発汗機能低下の引き金になる可能性が推察されている。私達はマウスを用いた発汗機能評価において、アレルギー炎症に係わるヒスタミン、サブスタンス P が発汗を抑制する現象を確認した（Matsui ら投稿中）。以上の結果を合わせると、思春期ライフスタイルの変調、不安を覚えやすい性格傾向、あるいはアレルギー炎症が発汗量を減少させ、アトピー性皮膚炎の悪化を導くと想像できる。

E. 結論

この結果より、今後、特発性全身性無汗症の病態へのヒスタミン、サブスタンス P の関与を検討するとともに、これらの拮抗の治療における有用性を検証していく予定である。

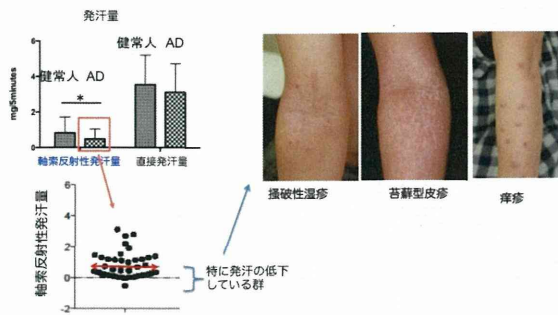


図1：アトピー性皮膚炎では軸索反射性発汗量減少している。*P<0.05, unpaired t-test. AD:atopic dermatitis. 特に発汗していない群では肘窩に皮疹を高率に認めた。

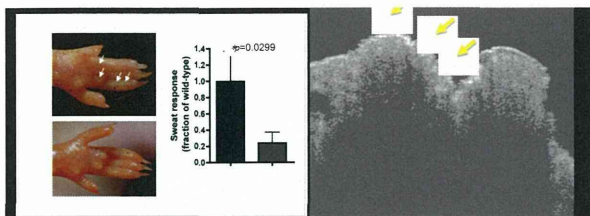


図2：マウスを用いたミノール法による発汗定量(左)。光コヒーレントトモグラフィーを用いた発汗動態のイメージング。

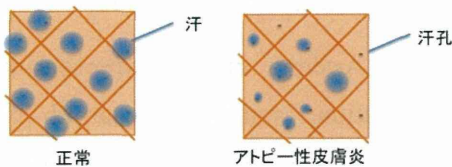


図3：皮膚表面の発汗イメージ図。アトピー性皮膚炎ではまばらに発汗すると想像された。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yang L, Serada S, Fujimoto M, Terao M, Kotobuki Y, Kitaba S, Matsui S, Kudo A, Naka T, Murota H, Katayama I. Periostin facilitates skin sclerosis via PI3K/Akt dependent

mechanism in a mouse model of scleroderma. PLoS One. 2012;7(7):e41994.

- 2) Schmitt J, Spuls P, Boers M, et al (35名中27番目). Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. Allergy. 2012 Sep;67(9):1111-7.
- 3) Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. Allergol Int. 2012 Sep;61(3):469-73.
- 4) Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):671-682.
- 5) Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, Murota H, Katayama I, Miyoshi E. Upregulation of N-acetylglucosaminyltransferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. Exp Dermatol. 2012 Jul;21(7):515-9.
- 6) Kondo Y, Umegaki N, Terao M, Murota H, Kimura T, Katayama I. A case of generalized acanthosis nigricans with positive lupus erythematosus-related autoantibodies and antimicrobial antibody: autoimmune acanthosis nigricans? Case Rep Dermatol. 2012 Jan;4(1):85-91.
- 7) Ohtsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima

- K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y, Katayama I, Izuhara K, Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2012 May;21(5):331-6.
- 9) Arase N, Igawa K, Senda S, Terao M, Murota H, Katayama I. Morphea on the breast after a needle biopsy. *Ann Dermatol*. 2011 Dec;23(Suppl 3):S408-10.
- 10) Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I. Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. *Eur J Dermatol*. 2012 Jan-Feb;22(1):140-2.
- 11) Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 Mar;25(2):219-30.
- 12) 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*. 2012Jan;180(1):165-76.
- (日本語論文)
- 1) 室田 浩之 アレルギー皮膚疾患日常診療トピックス アトピー性皮膚炎における生活指導と蕁麻疹の薬物使用戦略：高崎医学 (0916-121X)62： 82-86,(2012.08)
- 2) 室田浩之【小児アトピー性皮膚炎】小児アトピー性皮膚炎の痒みの管理と指導(解説/特集)臨床免疫・アレルギー科 57 :663-667, 2012.
- 3) 室田浩之 【慢性痒疹と皮膚そう痒症の病態と治療】慢性痒疹・皮膚そう痒症の疫学と労働生産性 アレルギー・免疫 19 920-925, 2012.
2. 学会発表
- 1) 北場俊、室田浩之、高橋 彩、松井佐起、片山一朗. 乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討. 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 2) 楊 伶俐、室田浩之、仲 哲治、片山一朗 リモデリングの新たな視点 アレルギー疾患と組織リモデリング ペリオスチンの新たな役割 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 3) Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38th Japanese Society of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

抗ムスカリン受容体（M3）抗体陽性の特発性後天性全身性無汗症例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 准教授
佐野健司 信州大学医学部附属病院臨床検査部 講師
研究協力者 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
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
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授

研究要旨 特発性後天性全身性無汗症（AIGA:acquired idiopathic generalized anhidrosis）の病態として、汗腺に存在するアセチルコリンM3受容体に対する自己免疫機序の可能性が指摘されているが、これまでに抗体を証明した報告はない。我々はAIGA症例の血清中にM3受容体に対する抗体を発見したので、この症例の臨床的特徴について考察する。

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-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結果、1例で抗M3受容体抗体を検出した。他の11例と健常対照10名の血清は陰性であった。

抗M3抗体陽性例は55歳男性で、全身の無汗と暑熱時のうつ熱を自覚してから6ヶ月後に入院精査を行った。コリン性蕁麻疹を示唆する病歴はなかった。診察では全身の皮膚の乾燥以外に自律神経障害の所見はなく、神経学的にも異常を認めなかった。温熱発汗試験では、右こめかみに僅かな発汗を認める以外は無汗であったが、交感神経性発汗反応の評価では、手掌部の精神性発汗は保たれていた。無汗部のアセチルコリン皮内試験で発汗は誘発されなかった。皮膚生検では汗腺周囲の軽度～中等度のリンパ球浸潤を認めたが、汗腺に形態学的異常を認めなかった。ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1g/日を3日間静注点滴）を2クール施行し、その後プレドニゾン（50mg/日隔日）を内服したが、頭部の発汗が僅かにみられたのみであった。

抗 M3 抗体陽性例は、AIGA としては高齢発症で、ステロイド治療に対する反応性が不良である点が非典型的であった。

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症（AIGA）は、原因の明らかでない全身の無汗・減汗を呈し、しばしばコリン性蕁麻疹を伴うが、無汗以外の自律神経症候や神経症候を伴わないことを特徴とし、若年の男性に発症することが多い疾患である。その病態としては、自己免疫疾患を伴うことがあることや、経験的には副腎皮質ステロイド薬の投与が奏功する例が多いことから^{1,2}、自己免疫機序の関与が推測されている。皮膚生検では汗腺周囲の炎症細胞

浸潤をしばしば認めるが、ほとんどの症例で汗腺に形態学的変化はなく、治療直後から改善がみられることも少なくないことから²、汗腺の機能的障害が推察されている。汗腺支配の交感神経はコリン作動性であり、汗腺にはアセチルコリン受容体が存在する。アセチルコリン受容体はニコチン受容体とムスカリン受容体に分類され、ムスカリン受容体はさらにムスカリン様受容体の薬理的サブタイプはM1～M5に分類される。汗腺にはM3受容体が存在するので、AIGAの病態に抗M3受容

体抗体の関与が示唆されている。AIGA と疾患概念が重複する疾患であるコリン性蕁麻疹例で汗腺の M3 受容体が減少していることも^{3,4}、抗 M3 受容体抗体仮説を支持する。しかし、これまでに AIGA 患者において抗 M3 受容体抗体は証明はされていない。我々は、抗 M3 受容体抗体陽性の AIGA 例を経験したので、その臨床上的特徴について検討する。

B. 研究方法

抗 M3 受容体抗体の検出には、既報の方法を用いた⁵。ヒト M3 受容体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、ウェスタンブロットティングでは M3 とさ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。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、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班による診断基準⁶を満たした AIGA 患者 12 名 (全員男性、平均年齢 36.5 ± 11.2 歳、平均罹病期間 2.2 ± 2.1 年) の治療開始前の血清と健康人コントロール 10 名 (平均年齢 32.4 ± 10.4 歳) 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

本研究は千葉大学医学部倫理委員会、信州大学医学部倫理委員会、信州大学医学部遺伝子組み換え実験等安全委員会の承認を得た。

C. 研究結果

蛍光抗体染色の結果、今回の実験では 1 例 (症例 11) のみに M3 受容体結合抗体が検出された。M3-CHO 細胞の細胞膜はこの症例の血清 (図 1 左上) および抗 M3 受容体抗体 (図 1 右上) で免疫染色され、患者血清と抗 M3 受容体抗体による 2 重染色では染色部位が一致した (図 1 左下)。他の AIGA11 例および健康対照 10 名の血清では M3-CHO 細胞の細胞膜は染色されなかった。

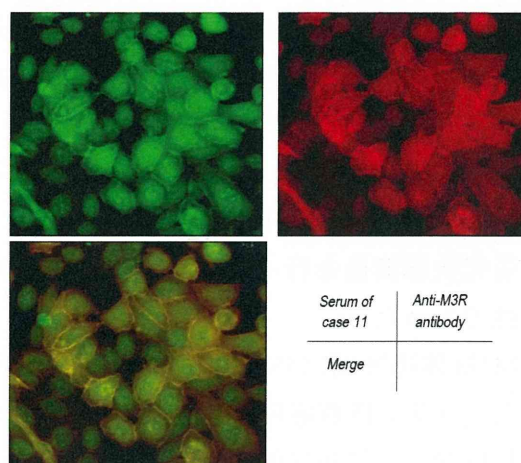


図 1.患者 (症例 11) 血清 (左上)、抗 M3 受容体抗体 (右上) と両者による M3 発現細胞の免疫組織染色

抗 M3 受容体抗体陽性例は 55 歳男性で、既往に高脂血症があるが、類病の家族歴はなかった。X 年 6 月中旬に顔を除く全身に汗をかかないことに気づいた。同じ頃、暑い所で口渇感、息苦しさ、動悸、息切れ、顔面の発赤を自覚するようになった。近医皮膚科を受診するも肌の乾燥を指摘されるのみで診断がつかなかった。その後、症状は徐々に悪化し、精査目的に X 年 12 月に入院した。経過中、コリン性蕁麻疹を示唆する病歴は聴取されず、便秘、立ちくらみ、排尿障害の訴えはなかった。診察では、全身の皮膚の乾燥を認めた。意識清明で、脳神経系に異常はなく、四肢の筋緊張、筋力、感覚は正常であった。四肢の腱反射は正常で、病的反射はみられなかった。

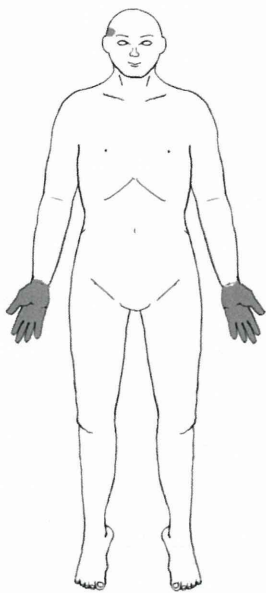


図 2. 症例 11 の温熱発汗試験の所見. グレー部分が発汗残存部位

採血検査では、白血球数 8200/ μ l (分画は分葉核球 63.2%、好酸球 3.8%、好塩基球 0.5%、単球 7.3%、リンパ球 25.2%) であった。一般生化学的検査では GOT 37U/l、GPT 74U/l、LDH 201U/l、TG 354 mg/dl、T-Chol 206 mg/dl、LDL-Chol 129 mg/dl、HDL-Chol 31 mg/dl と軽度の肝障害と中性脂肪の高値を認めたが、その他に異常はなかった。甲状腺機能は正常、CRP 陰性、抗 ANA 抗体陰性、抗 SS-A 抗体陰性、抗 SS-B 抗体陰性、IgG 1354 mg/dl、IgA 154 mg/dl、IgM 108 mg/dl、IgE <20 mg/dl であった。腹部エコーで脂肪肝を認めた。右上下肢の神経伝導検査は正常であった。Schirmer 試験は正常、ガムテスト(5 分間)は唾液分泌量 8ml と正常であった。口唇生検では小唾液腺へのリンパ球浸潤を認めなかった。Head-up tilt 試験では起立性低血圧を認めず、心拍変動も正常であった。手掌部の皮膚血管運動反射は保たれていた。温熱発汗試験では右こめかみ部分に僅かな発汗を認める以外は全身で無汗であった(図 2)。量的軸索反射性発汗試験(QSART)およびアセチルコリン皮内投与

では無汗部に発汗反応を認めなかった。右前腕部と右腹側での皮膚生検では、エクリン汗腺導管周囲に軽～中等度のリンパ球と形質細胞浸潤と fibromyxoid な間質変化を認めた(図 3)。導管上皮に扁平化や核の配列の軽度の乱れがあり、通常認められる淡明な胞体を有する分泌細胞を確認できなかった。汗腺数は減少している印象であった。浸潤リンパ球の主体は CD3 陽性の T 細胞で、CD8 に比べて CD4 が優位であった。

ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1g/日×3 日間)を 1 クール施行し、後療法としてプレドニゾン 50 mg/隔日内服を行ったが、症状に改善はみられなかった。このため、2 クール目のステロイドパルス療法を施行したが、改善は得られなかった。X+1 年 1 月に行った温熱発汗試験では、両側頭部～両こめかみ部分に僅かな発汗を認めたが、その他の部分は無汗であった。後療法としてプレドニゾン 50 mg/隔日内服を行ったが、発汗の改善はみられなかった。その後、血糖高値となり、治療効果もみられないため、治療開始 4 ヶ月後にプレドニゾンを終了した。

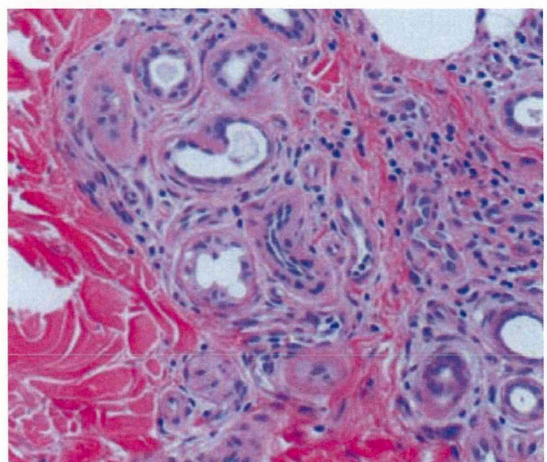


図 3. 症例 11 の皮膚生検所見

D. 考察

Nakazato ら⁷は、病態機序を基に AIGA を 1) 発汗神経に障害を有する発汗神経障害(sudomotor

neuropathy)、2) 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)、3) 汗腺自体の障害による特発性汗腺不全 (sweat gland failure) の3型に分類した。そして、IPSFの臨床的特徴として、①若年男性に多く、②コリン性蕁麻疹をしばしば伴い、③精神性発汗は保たれることが多く、④汗腺周囲の炎症細胞浸潤を伴う場合があるが汗腺の形態は保たれ、⑤ステロイド治療が有効であることなどを挙げた。一方、IPSFと異なり、汗腺の形態学的変化を伴うものを特発性汗腺不全型とした。しかしながら、この分類はあくまでもAIGAの病態仮説に基づいた分類であることに留意すべきであろう。例えば、IPSFにみられるとされるコリン性蕁麻疹の病態については、汗腺がアセチルコリンに反応しないため汗腺支配のコリン性交感神経終末から多量のアセチルコリンが分泌され、マスト細胞のアセチルコリン受容体を刺激してコリン性蕁麻疹が生じると推測している。そうであれば、神経終末が保たれている特発性汗腺不全型においても、コリン性蕁麻疹が起こりえる。いずれにしろ、AIGAの病態機序のひとつとして、抗M3受容体抗体による自己免疫機序が候補に挙がる。抗M3受容体抗体による病態がM3受容体の機能阻害が主体であれば、少なくとも病初期においては汗腺の形態学的変化は生じないと思われるが、汗腺の機能低下が長期にわたれば2次的に汗腺の萎縮や分泌細胞の膨化などが起こりえる。また、自己抗体の多くは細胞傷害性(破壊・変性・炎症)に働くので、抗M3受容体抗体により汗腺が直接的に形態学的変化を起こす可能性も当然予想される。以上のようにM3受容体はAIGAの病態の自己免疫仮説において標的抗原の有望な候補である。しかしながら、これまでAIGA症例において抗M3受容体抗体を確認した報告はなかった。今回の検討でも12例の検討で抗体を認めたのは1例(症例11)

のみであり、他の11例には検出されなかったことから、この抗体がAIGA発症の主要な原因とは言い難い。しかし、検査感度などの問題も否定はできず、AIGA患者の抗M3受容体抗体陽性率については今後の検討が待たれる。

抗M3受容体抗体陽性の症例11は、高齢発症でステロイド反応性が不良な点はAIGAとして非典型的であった。また、コリン性蕁麻疹も伴っていなかった。しかしながら、全身の無汗を認めるものの、他の自律神経障害がなく、無汗部のアセチルコリンに対する汗腺の反応は消失していたが皮膚生検で汗腺に形態学的異常を認めなかった等の点はAIGAに共通する臨床像であった^{2,7}。今回、抗M3受容体抗体陽性であったAIGA1例のみで抗体陽性例の臨床的特徴を論じることはできないが、抗体陽性例のAIGAの臨床像は、典型的なAIGA患者とはやや異なる可能性がある。

E. 結論

AIGA 12例中1例の血清でM3受容体に対する自己抗体が存在し、抗M3受容体抗体が病態に関与しているAIGA症例の存在が示唆された。抗M3受容体抗体陽性のAIGA例の臨床像は典型的なAIGAの臨床像に必ずしも一致しない可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 学会論文発表

- 1) 朝比奈正人、佐野健司、伊藤友里花、他：後天性特発性全身性無汗症患者の血清における抗M3受容体抗体の検討。第65回日本自律神経学会、2012、東京。
- 2) 朝比奈正人、藤沼好克、山中義崇、他：特発性後天性全身性無汗症におけるステロイド治療

の有効性. 第 30 回日本神経治療学会 2011、北九州市

- 3) 朝比奈正人: 発汗障害の基礎と臨床 発汗異常における治療の現況と今後の課題. 第 20 回日本発汗学会シンポジウム、2012、奈良
- 4) 朝比奈正人、佐野健司、伊藤友里花、他: 抗アセチルコリン M3 受容体抗体陽性の特発性後天性全身性無汗症例の臨床像に関する研究. 第 20 回日本発汗学会、2012、奈良

6) 中里良彦, 佐藤貴浩, 朝比奈正人他: 特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン. 自律神経 2012; (印刷中) .

7) Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A et al. Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. Neurology 2004; 63: 1476-80.

H. 知的財産権の出願・登録

なし.

文 献

- 1) Ohshima Y, Yanagishita T, Ito K et al: Treatment of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. The British journal of dermatology 2012.
- 2) 岩瀬敏: 特発性後天性全身無汗症. 日本医事新報 2003; 4136: 10.
- 3) Hausteil UF, Schliebs R, Schaller J: Changes in muscarinic acetylcholine receptor binding in skin slices of cholinergic urticaria. Acta dermato-venereologica 1990; 70: 208-11.
- 4) Sawada Y, Nakamura M, Bito T et al: Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. The Journal of investigative dermatology 2010; 130: 2683-6.
- 5) 佐野健司, 朝比奈正人, 藤沼好克他: 特発性後天性全身性無汗症患者の抗アセチルコリン受容体 (M3) 抗体検出に関する研究. 厚労科研特発性後天性全身性無汗症病態解析及び治療指針の確立 2012; 平成 23 年度総括・分担研究報告書: 4.

症候性 harlequin 症候群における病巣部位・基礎疾患の検討

研究分担者 中里良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授
研究協力者 二宮充喜子 埼玉医科大学神経内科 講師
田村直俊 埼玉医科大学短期大学看護学科 教授

研究要旨 症候性 harlequin 症候群 37 例について交感神経障害の病巣高位部位によって 3 群に分類し、それぞれの随伴症状と基礎疾患を検討した。①視床下部から脊髄までの上位ニューロン、②肺尖部・上縦隔、③頸部・内頸動脈の 3 群に分類可能で、各病巣で基礎疾患、随伴症状が異なり、発汗低下部位、瞳孔異常の有無の観察は病巣部位、基礎疾患の推定に役立つ。

A. 研究目的

顔面の特発性発汗異常として harlequin 症候群（片側の発作性紅潮・発汗過多）が知られている。Lance ら（1988）による当初の報告では基礎疾患を認めていないが、近年になって肺癌や神経鞘腫などによる症候性 harlequin 症候群が報告されており、本症候群は肺癌などの基礎疾患を推定する重要な神経症候である。本症候群では通常、非紅潮側顔面の無汗を伴うことから、症候性 harlequin 症候群の無汗部位、随伴症候と病巣部位、原因疾患を検討し、顔面発汗異常の病態を解明することを目的とする。

B. 研究方法

症候性 harlequin 症候群の自験 4 例、文献報告 34 例、計 37 例について交感神経障害の病巣高位部位によって 3 群に分類し、それぞれの随伴症状と基礎疾患を検討した。

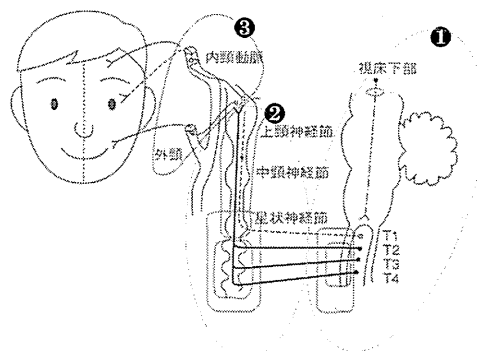
C. 研究結果

Harlequin 症候群の病巣を理解するために、顔面の発汗、皮膚血管を支配する交感神経系を図 1 に示す。瞳孔・眼筋を支配する交感神経は胸髄 T1 レベルから顔面と頸部皮膚へは T2,3 レベルから分枝ため、Horner 症候群（縮瞳、眼瞼下垂）を伴うか否かは病巣診断に必須の所見である。また、上

頸神経節からの節後線維は顔面のみに分布しており、内頸動脈枝は前額や鼻、外頸動脈枝は下顔面を主に支配している。顔面の発汗障害が片側顔面すべてではない症例や、頸部の発汗に左右差がない症例の病変は節後線維と推定できる。神経症候から推定される病巣を①中枢内交感神経上位ニューロン、②節前線維、③節後線維の 3 部位に分けた。

図 1. 顔面の交感神経と病巣部位

①中枢内交感神経上位ニューロン、②節前線維、③節後線維



① 視床下部～脊髄 (中枢内交感神経上位ニューロン) 12例

報告者	紅潮例	紅潮発症対側の症状		基礎疾患	病巣部位
		発汗低下部	縮瞳・眼瞼下垂		
Lance, 1988	58-F	左	顔面	あり	脳幹部浸透
澤島, 2008	52-M	左	顔面, 顔部以下の半身	あり	出血
Buraku, 2005	55-F	右	顔面	あり	T3硬膜外ブロック後
Taschler, 2007	35-F	右	顔面	あり	腎臓空洞症
Taschler, 2007	68-M	左	顔面, 顔部, 上部体幹	あり	腎臓空洞症(C7, S)
Aydin, 2010	47-F	右	顔面	あり	上部頸椎レベルの硬膜外麻酔
Ten Hóber, 1997	32-F	?	顔面	なし	頸椎症
Masbour, 2006	77-F	右	なし?	なし?	左T2,右T4硬膜外麻酔後
Crawley, 2006	?	右	顔面	なし	T10/11硬膜外ブロック後
中里, 1996	42-F	左	前頸部	なし	後縦韌帯骨化症
中里, 2001	49-F	左	顔面	なし	後縦韌帯骨化症
Klinck, 2008	17-M	左	なし	なし	神経線維腫(17,12レベル頰内神経)

基礎疾患:脳幹部血管障害2例、脊髄空洞症2例、硬膜外麻酔・ブロック4例、靱帯骨化症2例、腫瘍1例、頸椎症1例。紅潮と反対側の症状:縮瞳・眼瞼下垂は6例, 頸部以下の発汗低下は2例。

② 肺尖部・上縦隔 (節前線維) 13例

報告者	紅潮例	紅潮発症対側の症状		基礎疾患	病巣部位
		発汗低下部	縮瞳・眼瞼下垂		
野田, 1989	17-F	右	顔面	あり	神経鞘腫
中里, 2001	44-F	右	顔面	あり	神経鞘腫
中里, 2001	62-F	右	顔面	あり	乳癌
梅沢, 1990	54-M	右	顔面	あり	肺癌
Ten Hóber, 1997	39-F	?	顔面	あり	肺癌
Lin, 2012	74-F	左	顔面	あり	肺癌
野村, 1995	18-M	左	なし	なし	神経線維腫(1)(von Recklinghausen病)
Swan, 2008	23-M	左	顔面	なし	胸節交感神経切除術後
Duddy, 2007	39-F	左	顔面, 顔部, 上部体幹	なし	神経鞘腫
赤坂, 2007	58-F	右	顔面, 上肢	なし	神経鞘腫
Olier, 2011	28-F	左	顔面	なし	神経鞘腫
Srinivas, 2011	42-F	右	顔面, 顔部	なし	乳癌転移による肺部分切除
Biondi, 2009	72-M	左	顔面, 顔部, 上部体幹	なし	肺癌リンパ節転移

基礎疾患:神経鞘腫5例、肺癌4例、乳癌2例、神経線維腫1例、胸部交感神経切除1例。紅潮と反対側の症状:縮瞳・眼瞼下垂は6例。頸部以下の発汗低下は4例。

③ 頸部・内頸外頸動脈 (節後線維) 9例

報告者	紅潮例	紅潮発症対側の症状		基礎疾患	病巣部位
		発汗低下部	縮瞳・眼瞼下垂		
Turzo, 1991	17-F	左	顔面	あり	頸部腫瘍摘出後
Pardo, 1996	34-F	右	顔面	あり	頸部神経腫瘍摘出後
KO, 2007	51-M	右	顔面	あり	頸部腫瘍摘出術後
Darvall, 2008	28-F	右	顔面	あり	頸部動脈瘤(リンパ管破裂)
Pradeep, 2011	36-F	右	顔面	なし	中毒性甲状腺腫
Sankaya, 2008	22-M	右	顔面	あり	内頸動脈解離
Coleman, 2002	48-F	左	顔面	なし	内頸静脈穿刺後
Balkeas, 2010	48-F	左	顔面	なし	内頸動脈解離
Sankaya, 2011	40-F	右	顔面	なし?	内頸動脈解離

基礎疾患:頸部腫瘍・腫瘍5例、内頸動脈解離3例、内頸静脈穿刺1例。紅潮と反対側の症状:縮

瞳・眼瞼下垂は4例、頸部以下の発汗低下は認めなかった。

D. 考察

Harlequin 症候群を契機に肺癌・乳癌・神経鞘腫や内頸動脈解離、後縦靱帯骨化症が同定された症例や、硬膜外麻酔後、頸部術後や交感神経切除術、中止静脈穿刺後など、医原性に交感神経障害をもたらした症候性 harlequin 症候群の報告も増えてきている。病巣部位は①視床下部から脊髄までの上位ニューロン、②肺尖部・上縦隔、③頸部・内頸動脈の3群に分類することができる。各病巣で基礎疾患、随伴症状が異なり、発汗低下部位、瞳孔異常の有無の観察は病巣部位、基礎疾患の推定に役立つ。したがって、harlequin 症候群の診察では、病巣部位を特定するために、瞳孔異常・眼瞼下垂の有無、発汗障害部位の分布(Minor 法、サーモグラフィー)の検討が不可欠である。

E. 結論

症候性 harlequin 症候群は、病巣部位により基礎疾患、随伴症状が異なり、発汗低下部位、瞳孔異常の有無の観察は病巣部位、基礎疾患の推定に役立つ。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 二宮充喜子:分節型無汗症・harlequin 症候群. 神経内科 77: 127-132, 2012
- 2) 田村直俊:味覚性発汗. 神経内科 77: 139-144, 2012
- 3) 中里良彦:寒冷誘発性多汗症. 神経内科 77:145-150, 2012
- 4) 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊ほか:レビー小体型認知症に伴った寒冷誘発性多汗症. 発汗学 19: 34-35, 2012

2. 学会発表

- 1) 中里良彦:特発性無汗症の診断と病態. 第20回 発汗学会総会 2012
- 2) 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, その他:

症候性 harlequin 症候群 34 例の検討. 第 20 回
発汗学会総会 2012

- 3) 二宮充喜子、中里良彦、田村直俊、その他：
Harlequin 症候群 73 例の検討. 第 65 回自律神
経学会総会 2012

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)抗体の検討

研究分担者 佐野健司 信州大学医学部附属病院臨床検査部 講師
朝比奈正人 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 准教授
研究協力者 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
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16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。対照として健常人12名の血清を使用した。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遺伝子全長を発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞株のstable cell lineを確立させた。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、ウェスタンブロットティングでは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。この細胞と患者血清、健常人血清を使用した細胞染色で、AIGA症例1例に陽性例を認めた。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トティングでは、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。別の機能解析として細胞内カルシウムの変動を検討したところ、M3陽性細胞はアセチルコリンで細胞内カルシウムが著増し、アトロピンで完全に抑制された。モック細胞では変化がなかった。このM3が機能していると考えられる細胞を使用して、患者血清をプレインキュベーションして細胞内シグナルの抑制効果を検討したが、健常人血清との有意な差は認められなかった。以上の結果から、現時点ではM3の自己抗体がAIGAの主たる原因とは考え難い。しかし、M3自己抗体陽性例では、無汗症との関連性をさらに追及すべきと思われる。

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)が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。