

掌蹠多汗症の患者における発汗変化量と脳血流変化量の相関解析

水澤英洋¹⁾, ○三條伸夫¹⁾, 藤本智子²⁾, 横関博雄³⁾

1) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学),

2) 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野

【目的】掌蹠多汗症患者における中枢神経系の関与を調べるため、掌蹠多汗症患者と健康人において、ストレス負荷時の手掌の発汗変化量と SPECT による前頭葉脳血流変化量を測定し、変化量間に相関関係があるかどうかを統計学的に解析した。

【方法】掌蹠多汗症重症例と診断した患者 7 人と正常コントロール 3 人に対し、安静時と暗算によるストレス負荷時における手掌の発汗量と、SPECT による脳血流を測定した。各個人のデータより、ストレス負荷時のデータと安静時のデータの差(「負荷後」-「付加前」)を計算し、各変化量間における単回帰分析を行った。

【結果】多汗症患者において、左右前頭葉でそれぞれ寄与率(決定係数)0.88、0.84 と強い相関が認められ、ほとんどの患者でストレス負荷時の血流が増加していた。一方、健常者では両側とも 0.62 と中等度の相関関係が認められ、ストレス負荷時の血流は低下していた。

【結語】ストレス負荷時の発汗変化量と脳血流変化量には相関が認められ、多汗症患者では両者の相関性が強いことと、脳血流量が増加することが交感神経系の興奮を介して発汗異常を惹き起こしている可能性が示唆された。

皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析

分担研究者 佐々木 成 東京医科歯科大学大学院腎臓内科学分野 教授
研究協力者 内田信一 東京医科歯科大学大学院腎臓内科学分野 准教授
井上梨紗子 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野 大学院生

アクアポリン（以下 AQP）は水を選択的に通す膜蛋白で、浸透圧勾配により 1 秒間に数百万の水分子を通すが、これはアクアポリンも持たない脂質 2 重膜の 100 倍程度の水透過能となる。よって AQP は、素早い水の透過を必要とする細胞、上皮、および臓器で活躍している可能性があり、実際腎臓での水の出納調節は集合尿細管における AQP2 が担っており、その異常は腎性尿崩症を引き起こす。過去の報告において、我々は、(1) ヒト皮膚汗腺における AQP5 の詳細な局在を示し、(2) マウス汗腺において、発汗時と発汗乏時における AQP5 に局在差があることを示し、(3) 極性をもたせることができる MDCK (Madin-Darby canine kidney) cell line を用いて AQP5 を安定発現させ、Ca²⁺刺激で cytoplasm から apical に細胞内移動することを示した。今回はこれらのデータを補完するデータを示す。

遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析

中野 創 弘前大学医学部皮膚科

原発性掌蹠多汗症の症例を 15 家系収集した。これらのうち、家族歴が明らかな 5 家系について全ゲノムを対象とした、エクソーム解析による原因遺伝子探索が進行中である。また、遺伝性発汗異常症のうち *dyskeratosis congenita* (DC) の 8 つの病型の原因遺伝子 7 つ全て (*TERC*, *TERT*, *TINF2*, *NOLA3*, *NOLA2*, *WRAP53*, *DKC1*) について、塩基配列決定条件を設定した。臨床的に DC が疑われる 2 症例についてこれらの遺伝子変異を検索中である。一方、既に変異検索が実施されている先天性無痛無汗症 (CIPA) および無ないし低汗性外胚葉形成異常症 (A/HED) について、前者は 1 家系、後者は 2 家系を新規に解析した。CIPA の 1 家系では *NTRK1* 遺伝子にエクソン・イントロン接合部の変異と 1 塩基挿入変異が同定し、複合ヘテロ接合性の劣性遺伝性であることが確認された。いずれの変異も既に報告のあるものであった。A/HED の 2 家系のうち 1 家系では発端者男児とその母の *EDA* 遺伝子にナンセンス変異を同定した。もう 1 家系では発端者女性の *EDARADD* 遺伝子にヘテロ接合性の 1 塩基挿入変異を同定した。父も発症しており優性遺伝性と判断した。

原発性手掌多汗症に対する二重盲試験下での塩化アルミニウム外用剤の有効性の検討

藤本智子¹⁾・井上梨紗子¹⁾・横関博雄¹⁾・
伊東慶子²⁾・大嶋雄一郎²⁾・柳下武士²⁾・玉田康彦²⁾
1) 東京医科歯科大学 2) 愛知医科大学

原発性手掌多汗症の患者(発汗量 $\geq 0.5\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$) 90例を対象に、プラセボ・20%・50%塩化アルミニウム液(6水和物)のいずれかの3群に無作為割付し、1日2回8週間の単純塗布を二重盲検下で行った。発汗量、HDSS(Hyperhidrosis disease severity scale)、DLQI(Dermatology life quality index)にて効果判定を行い副作用を集計した。結果、塩化アルミニウム液外用群では、濃度依存性に発汗量の有意な減少が認められた。さらに、治療後はHDSS、DLQIともに改善した。副作用としては、局所の刺激皮膚炎を認めたが、塩化アルミニウムの体内への移行性は認められなかった。このことから、塩化アルミニウム外用療法の有効性が明らかになったとともに、HDSS,DLQIにおいてはプラセボ群にも改善がみられたことから、その理由について考察を行なった。

平成 24 年度肥厚性皮膚骨膜症活動状況報告（含む第 2 回全国一次調査）

新関寛徳 1)、関敦仁 2)、柁島健治 3)、大塚篤司 3)、石河晃 4)、桑原理充 5)、開山麻美 6)、塩濱愛子 7)、佐々木貴史 7)8)、天谷雅行 7)、工藤純 9)、奥山虎之 6)

- 1)国立成育医療研究センター皮膚科
- 2)国立成育医療研究センター整形外科
- 3)京都大学医学部皮膚科
- 4)東邦大学医療センター大森病院皮膚科
- 5)奈良県立医科大学附属病院形成外科センター
- 6)国立成育医療研究センター臨床検査部
- 7)慶應義塾大学医学部皮膚科
- 8)慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター
- 9)慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室

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。約 1 か月の調査期間（11 月 29 日まで）において 186 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よかった。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。平成 23 年度旧研究班報告書以降の遺伝子診断、生化学検査実施例は 5 例で、4 例に *SLCO2A1* 遺伝子変異がみつかった。

500/500 単語

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 片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学教授
室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学講師
研究協力者

高橋 彩 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学医員

松井佐起 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学大学院生

- 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。
- B. 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。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。
- C. 結果 塩酸ピロカルピン(Pilo)、サブスタンスP(SP)、ヒスタミン(His)を同時あるいは別々に足底に皮下注射したのち2分後に発汗を半定量化した。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 ヒスタミン、サブスタンスPはそれぞれ1型ヒスタミン受容体、NK1受容体を介してアセチルコリン性発汗を抑制することが確認された。
- 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。

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

朝比奈正人¹、佐野健司² 伊藤友里花² 藤沼好克¹、桑原聡¹

¹千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 ²信州大学医学部附属病院臨床検査部

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、抗体陽性例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細胞株へ導入して強制発現させた細胞を用いて、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AIGA11例と健常対照10名の血清では陰性であった。

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したが、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 (70mg/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。

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・二宮充喜子・田村直俊 埼玉医科大学 神経内科

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。①視床下部から脊髄までの上位ニューロン 12 例：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、靭帯骨化症 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 13 例：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・内頸動脈 9 例：基礎疾患；頸部腫瘍・腫瘤 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。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。

特発性全身性無汗症のムスカリン型アセチルコリンレセプター(M3)自己抗体の 検討

佐野健司：信州大学医学部附属病院臨床検査部

朝比奈正人 藤沼好克 桑原 聡：千葉大学医学研究院神経内科学

特発性全身性無汗症(AIGA)の原因候補としての、ムスカリン型アセチルコリンレセプター(M3)に対する自己抗体の有無を調べる目的で以下の実験を行った。ヒト由来 M3 分子の cDNA 全長をクローニングし、M3 陰性細胞株 CHO に強制発現させた stable cell line(M3 陽性 CHO)を確立した。M3 陽性 CHO は細胞外ドメイン、細胞内ドメイン特異抗体によって、それぞれ細胞膜上に陽性であり、アセチルコリン刺激によって、細胞内情報伝達物質 ERK が誘導され、アトロピンによって ERK 誘導は阻害された。また、細胞内カルシウムの上昇もアセチルコリン刺激によって誘導され、アトロピンによって阻害された。この機能的 M3 陽性 CHO 細胞に対して、15 例の患者血清中に細胞膜上に反応する抗体がないかどうか検討した。その結果、25 倍希釈の血清で陽性と判断される例が 1 例存在した。健常者 10 例はすべて陰性であった。また、血清あるいは IgG 分画を使用した細胞内カルシウムの変動阻害実験では、患者群と健常者群との明らかな有意な差は認められなかった。M3 自己抗体が AIGA の原因であるかどうかは、さらに症例を増やし他の分子との関連性を考慮した検討をする必要がある。

当科で経験した特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討

宗次太吉¹⁾、藤本智子²⁾、井上梨紗子¹⁾、高山かおる¹⁾、佐藤貴浩³⁾、横関博雄¹⁾

1) 東京医科歯科大学皮膚科

2) 多摩南部地域病院

3) 防衛医科大学校皮膚科

今回我々は、過去 5 年間に当科で加療を行った特発性後天性全身性無汗症(AIGA)患者、男性 9 名、女性 3 名の計 12 名について臨床的検討を行った。発症年齢は 10 歳～54 歳(平均 33 歳)であり、コリン性蕁麻疹は 9 例に認めた。無汗部の病理組織では、汗腺周囲にリンパ球浸潤を認めたものが 1 例、汗腺の軽度萎縮を認めたものが 3 例、他の症例では汗腺は正常であった。治療効果について、ミノール法で治療前後の発汗領域を比較し効果判定を行った症例は 12 例中 9 例あった。発汗領域の 10%以上の改善を認めた症例は 3 例で、うち著明に改善したのは 1 例のみであり、不変あるいは増悪したものは 6 例であった。自検例では、ステロイドパルスが有効であった群は IgE が高い傾向があった。また、無汗部に汗腺萎縮を認める症例でもパルスが有効な例があり、汗腺が萎縮している症例でも治療を試みる価値があると考えた。

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

第2回班会議（発汗異常班）

会 場：東京医科歯科大学 M&D タワー 16 階小会議室 2

日 時：2012 年 12 月 14 日（金曜日）16 時より

出席者：玉田康彦、渡邊大輔、大嶋雄一郎、中野 創、室田浩之、岩瀬 敏、
犬飼洋子、朝比奈正人、新関寛徳、佐野健司、吉岡 洋、佐藤貴浩、
横関博雄、宗次太吉、井上梨紗子、藤本智子

【議題】

- 1、委員長、各委員紹介
- 2、各委員の研究発表
 1. 頭部、顔面多汗症の患者にA型ボツリヌス毒素(BT-A)の局注療法
 2. 局所多汗症の病態解析
 3. 両側内視鏡的交感神経遮断術施行後の代償性発汗に対するボツリヌス毒素 A 局所注射療法のみノール法による評価
 4. 掌蹠多汗症の患者における発汗変化量と脳血流変化量の相関解析
 5. 皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析
 6. 遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析
 7. 原発性手掌多汗症に対する二重盲試験下での塩化アルミニウム外用剤の有効性の検討
 8. 平成 24 年度肥厚性皮膚骨膜症活動状況報告（含む第 2 回全国一次調査）
 9. 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
 10. 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
 11. 症候性 harlequin 症候群における病巣部位・基礎疾患の検討
 12. 特発性全身性無汗症のムスカリン型アセチルコリンレセプター(M3)自己抗体の検討
 13. 当科で経験した特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討
 14. 無汗症ガイドライン
 15. 多汗症ガイドライン改定について
 16. 今後の予定について

以上 13 議題ありました。

この発表の中で、

- ・ 遺伝性発汗異常症の症例については、弘前大学、中野先生に症例を集めていく
- ・ 肥厚性皮膚骨膜炎の症例は新関先生の施設へ症例を登録し、また発汗測定は医科歯科で協力をしていく

・ AIGA の M3 レセプターの検討

など準備をすすめていくことが話し合われた。

3、無汗症ガイドラインの完成報告：佐藤

2013年「自律神経」1号 に掲載決定。

4、多汗症ガイドラインの改定について

顔面・頭部原発性局所多汗症診療ガイドライン作成（横関）

① 背景、概念、分類、病態、診断基準（横関）

② クリニカルクエスチョン EBM 検証の原稿分担

クリニカルクエスチョン（CQ）

- ・ 外用療法は多汗症に有効か？：藤本
- ・ イオントフォレーシスは多汗症に有効か？：横関
- ・ ボトックス療法は多汗症に有効か？：玉田
- ・ 内服療法は多汗症に有効か？：田村、中里
- ・ 交感神経遮断術は多汗症に有効か？：吉岡
- ・ 神経ブロック、スーパーライザーは多汗症に有効か？：室田
- ・ 治療法アルゴリズム案の検討：藤本
- ・ Frey 症候群・味覚発汗についての概念、病態、診断基準について：犬飼

玉田教授より顔面多汗症の有効性に関して症例論文が紹介され本邦では保険適応もないことより推奨度は C1 であることが確認された。また、吉岡先生より ETS の多汗症の有効性に関する推奨度の報告があり C1 が推奨されたが代償性発汗などの問題点もあり次回のガイドライン委員会で再検討となった。

5、第3回顔面・頭部原発性局所多汗症診療ガイドライン委員会開催予定

2013年6月14日～16日の間の予定、場所未定

各 CQ の原稿提出期限 平成 25 年 3 月 31 日

推奨文：顔面多汗症に対する胸部交感神経遮断術の有効率は 80%以上である。一方で T2 領域の遮断が必要であり、重篤な合併症としての代償性発汗は避けられない。顔面多汗症の治療が必要で、かつ他の治療法が効果ない場合、代償性発汗に対するインフォームドコンセントを十分行う条件下に施行すべきである。

推奨度；C1

解説：手掌多汗症に対する胸部交感神経遮断術（Thoracic Sympathectomy 以下 TS）による発汗抑制効果は胸部上半から頭頂部までと Shelley らが報告し¹⁾、以後 TS は手掌だけでなく腋窩・顔面多汗症に対する治療法として広く施行されてきた。顔面発汗もしくは赤面症に対する TS は、掌蹠多汗症に対する治療と同様、交感神経幹切除、切断、クリッピングなどが胸腔鏡下に行われている。すべての報告²⁾⁻¹⁰⁾で遮断範囲に T2 領域が含まれているのが特徴である。効果は 63-100%とまちまちであるが、多くは 80%以上の効果を認めており、概ね良好な成績である。一方術後におきる代償性発汗は 85-100%で、多くは 90%以上で認められる。顔面多汗症に限定した研究報告はなく、手掌、腋窩、足底多汗症と同時に治療し効果（満足度）を判定しているため一概には判断できないが、代償性発汗以外の合併症はほとんど見られず QOL 改善する可能性が高い。他の治療で効果ない場合には代償性発汗に対する十分なインフォームドコンセントを行う条件下に治療として選択しうる。

1. Shelley WB, Florence R. Compensatory hyperhidrosis after sympathectomy. N Engl J Med, 263: 1056-1058, 1960 : エビデンス V
2. Andrews BT et al. Predicting changes in the distribution of sweating following thoracoscopic sympathectomy. Brit J Surg, 84: 1702-4, 1997 : エビデンス VI
3. Chiou TS et al, Intermediate-term results of endoscopic transaxillary T2 sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. Brit J Surg, 86: 45-7, 1999 : エビデンス V
4. Kim DY et al. Comparative analysis of T2 selective division of rami communicantes (ramicotomy) with T2 sympathetic clipping in the treatment of craniofacial hyperhidrosis. Eur J Cardiothorac Surg. 26:398-400, 2004 : エビデンス IV
5. Lin TS et al. Needleless thoracic sympathectomy block by clipping for craniofacial hyperhidrosis: an analysis of 28 cases. Surg Endosc, 16 :1055-8, 2002 : エビデンス IV
6. Reisfeld R et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for treatment of essential hyperhidrosis syndrome: experience with 650 cases. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 10 :5-10, 2000 : エビデンス IV
7. Yilmaz EN et al. Endoscopic versus transaxillary thoracic sympathectomy for primary axillary and palmar hyperhidrosis and or facial blushing; 5-year-experience. Eur J Cardiothorac Surg, 10 :168-72, 1996 : エビデンス IV

8. Schmidt J et al. Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Severe Hyperhidrosis: Impact of Restrictive Denervation on Compensatory Sweating. *Ann Thorac surg*, 81:1048-56, 2007 : エビデンスⅣ
9. Jeganathan Ret al. bilateral thoroscopic sympathectomy. *Intract Cardiovasc Thoracic Surg*, 7: 67-70,2008 : エビデンスⅣ
10. Sugimura H et al. Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137: 1370-6, 2009 : エビデンスⅣ

頭部、顔面多汗症

推奨文：頭部、顔面多汗症の患者にA型ボツリヌス毒素(BT-A)の局所投与は報告例は少ないが QOL の改善に有効である。ただし、本邦では現在保険診療として認められていない。

推奨度：C1

Medline(1996年以降)、医学中央雑誌(1996年以降)による検索ではA型ボツリヌス毒素製剤(BT-A)の局注療法は報告数が少ないが非ランダム化比較試験、症例対照研究、症例報告がなされており、エビデンスレベルIII~Vに相当する。2000年に2施設から研究報告があり、Bogerらは12例の頭部、顔面の多汗症患者の前額の半分にDysport®を2.5-4ng局注し、1ヶ月後のミノール検査で局注部の無汗を確認している。その後残り半分に同量を局注し、27ヶ月間の観察でほぼ全例に発汗量の低下が認められ、副作用は表情筋に軽度の筋力低下をみたのみであったことからBT-Aの有用性を主張している¹⁾(レベルIII)。一方Kinkelinらは10例の前額部の多汗症にBotox®86U局注し、4週後の汗重量測定で全例著明な発汗量の減少がみられ、9例で約5ヶ月間効果が継続した。副作用は一過性に前額部の筋力低下がみられたが、眼瞼下垂はおきていないことからBT-Aの効能と安全性を評価している²⁾(レベルIV)。症例報告ではあるが頭部の多汗症に対して200UのBotox®を頭皮に局注し、特に副作用もなく1年後も発汗量の低下を観察している³⁾。その後数施設から症例報告がなされている。少量のBT-A(2U)を前額部の多汗部位10カ所に局注し、副作用もなく有効であったとの報告⁴⁾、BT-A少量投与で鼻の多汗症2例にQOLの改善がみられたこと⁵⁾や頭部、顔面多汗症にBT-A局注を数年にわたって繰り返しても有効であるとの記載がある⁶⁾。その他頭部、顔面の多汗で悩む更年期婦人5症例で外用療法に抵抗性の2症例にBT-A投与して1例に改善がみられたとの記載がある⁷⁾。

本邦での報告例を医学中央雑誌で検索した結果、2施設から症例報告がなされている。前額の多汗で悩む更年期婦人3症例の前額部にBotox®の局注を行い、3例とも皺の改善と発汗量の低下を観察している⁸⁾。もう一つは25歳男性の顔面多汗症に対してBotox®2単位を前額部7カ所に局注し、発汗の低下とQOLの改善を報告している⁹⁾。耳下腺手術後の合併症として損傷を受けた唾液を分泌させる副交感神経が交感神経節後線維に迷入することにより発症すると考えられているFrey症候群(酸味の強いものを口に含むと患側の耳前部に汗が出る)に対するBT-Aの局注療法は数施設で報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。そのなかで症例研究ではあるが33例にBotox®(16-80U;1U/cm²)を局注し、全例1週間以内に発汗量が低下し、12ヶ月以上にわたって大部分の症例で症状の改善を認め、本症候群に対するBT-Aの局注療法は安全かつ有効な治療法であると記載されている¹²⁾。

2007年カナダのアドバイザリー委員会で限局性多汗症の治療指針が作成され、頭部、顔面多汗症の軽症、重症例とも外用剤、内服療法と並列して最大100UまでのBT-A局注療法が前額部ではエビデンスレベルII-2、Frey症候群ではエビデンスレベルII-1で顔面筋の麻痺を考慮したうえでの投与が推奨されている¹³⁾

1. Boger A, Herath H, Rompel R, Ferbert A. Botulinum toxin for treatment of craniofacial hyperhidrosis. *J Neurol*,415:857-61,2000.
2. Kinkel I, Hund M, Naumann M, Hamm H. Effective treatment of frontal hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Br J Dermatol*, 143:824-27,2000.
3. Anders D, Moosbauer S, Naumann M, Hamm H. Craniofacial hyperhidrosis successfully treated with botulinum toxin type A. *Eur J Dermatol*, 18:87-88, 2008.
4. Rodriguez NS, Clavo-Varas B, Ponce-Gonzalez MA et al. Primary frontal hyperhidrosis successfully treated with low doses of botulinum toxin A as a useful alternative to surgical treatment. *J Dermatol Treat*,23:49-51,2012
5. Geddoa E, Balakumar AK, Paes TRF. The successful use of botulinum toxin for the treatment of nasal hyperhidrosis. *Int J Dermatol*,47:1079-80,2008.
6. Komericki P, Ardjomand N. Hyperhidrosis of face and scalp repeated successful treatment with botulinum toxin type A. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*.78:201-202,2012.
7. Alsharqi A, Wilson NJE. Craniofacial hyperhidrosis in post-menopausal women. *Australasian J Dermatol*, 158-159, 2012.
8. 矢追正幸、林雅敏 1週間後に評価した頭頂部から前額部の発汗で悩む更年期婦人に対して行ったボトックス注射の3例 日本女性医学学会誌、19:Suppl 132, 2011
9. 中尾直樹、佐橋功、岩瀬敏、清水宏和、玉田康彦. 顔面多汗症に対するボツリヌス毒素治療。臨床神経学 47:67,2007.
10. Beerens AJ, Snow GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *Br J Surg*,89:116-119,2002.
11. Eckardt A, Kuettner C. Treatment of gustatory sweating(Frey syndrome) with botulinum toxin A. *Head Neck* 25:624-8, 2003.
12. Ferraro G, Altieri A, Grella E et al. Botulinum toxin: 28 patients affected by Frey syndrome treated with intradermal injections. *Plast Reconstr surg*, 115:344-5, 2005.
13. Solish N, Bertucci V, Dansereau A et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian hyperhidrosis advisory committee. *Dermatol Surg*.33:908-923,2007.

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

第1回班会議（色素異常班）

会 場：東京ステーションコンファレンス 4階 401号室

日 時：2012年5月26日（土曜日）12時30分より

出席予定者：

鈴木民夫、片山一朗、錦織千佳子、山下英俊、深井和吉、阿部さち（同行）、太田口里沙子（川上民裕代理）、大磯直毅、川口雅一、河野通浩

【議題】

- 1、委員長、各委員紹介
- 2、対象とする疾患：
 - 1) 遺伝性色素異常症 ①眼皮膚白皮症（症候性型も含む）、②まだら症、③ワールデンブルグ症候群、④遺伝性対側性色素異常症、⑤その他（結節性硬化症等）
 - 2) 後天性色素異常症 ①尋常性白斑、②その他
- 3、色素異常班の説明（鈴木）
- 4、計画
 - 1) 全国的な遺伝性色素異常症の発症率、予後、治療・生活指導実態を把握（アンケート調査）。
 - 2) 診断ガイドラインの策定
 - 3) 実践的な治療と生活指導ガイドラインの作成
 - 4) 疾患別遺伝子診断依頼リストの作成
 - 5) 新規治療法開発の試み
 - 6) 尋常性白斑のガイドラインの改定（？）：片山、種田
- 5、疾患診断ガイドライン作成（背景、概念、分類、病態、診断基準）
 - 1) 眼皮膚白皮症（症候性型も含む）：鈴木
 - 2) まだら症：大磯
 - 3) ワーデンブルグ症候群：深井
 - 4) 遺伝性対側性色素異常症：川口
 - 5) 結節性硬化症：金田
- 6、各個研究（各班員1分程度で発表）

第1回班会議議事録（色素異常班）

会 場：東京ステーションコンファレンス 4階 401号室

日 時：2012年5月26日（土曜日）12時30分より

出席者：鈴木民夫、片山一朗、錦織千佳子、山下英俊、深井和吉、阿部さち（同行）、
太田口里沙子（川上民裕代理）、大磯直毅、川口雅一、河野通浩

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設立
趣意の説明。中長期的計画について（横関）

【議題】

1、委員長、各委員紹介(鈴木)

2、対象とする疾患：

1) 遺伝性色素異常症 ①眼皮膚白皮症（症候性型も含む）、②まだら症、③ワール
デンブルグ症候群、④遺伝性対側性色素異常症、⑤その他（結節性硬化症等）

2) 後天性色素異常症 ①尋常性白斑、②その他

後天性色素異常症で眼病変を伴うものも対象にしてはどうか。また、他の研究会等
では検討されていないか。

3、色素異常班の説明（鈴木）

4、計画

1) 全国的な遺伝性色素異常症の発症率、予後、治療・生活指導実態を把握

（アンケート調査）

2) 診断ガイドラインの策定

3) 実践的な治療と生活指導ガイドラインの作成

山下先生(眼科)の御参加により実践的なガイドライン作成を目指す。

4) 疾患別遺伝子診断依頼リストの作成

遺伝子診断を行っている施設の公表等

5) 新規治療法開発の試み

6) 尋常性白斑のガイドラインの改定(?)：片山、種村

5、疾患診断ガイドライン作成（背景、概念、分類、病態、診断基準）

1) 眼皮膚白皮症（症候性型も含む）：鈴木

2) まだら症：大磯

3) ワーデンブルグ症候群：深井

4) 遺伝性対側性色素異常症：川口

5) 結節性硬化症：金田

6、各個研究（各班員1分程度で発表）

・鈴木 尋常性白斑モデルマウスの開発、遺伝性対側性色素異常症の病態解明に向けた実

験系の確立、蒙古斑関連遺伝子の同定と機能解析、眼皮膚白皮症新規治療法開発への基礎実験、健常日本人の色素色決定遺伝子の検索

- ・ 錦織 白皮症における適切な遮光指導の確立、遺伝性対側性色素異常症の治療の模索、Hermansky-Pudlak 症候群に関する検討
- ・ 大磯 尋常性白斑発症に関するマクロファージによる自己抗原クリアランス機能低下の検討
- ・ 深井 SOX10 遺伝子とワールデンブルグ症候群
- ・ 川口 メラニン合成に関わる新規分子の解析、メラノサイトにおいて紫外線照射で発現が亢進する分子の機能解析、色素異常症の新規治療薬の探索
- ・ 河野 遺伝性対側性色素異常症における ADAR1-RNA 編集機能改善薬剤のスクリーニング
- ・ 太田口（川上） 尋常性白斑と遺伝性対側性色素異常症の治療（ミニグラフト術）、発生初期のマウス皮膚色素細胞におけるチロシナーゼ関連蛋白質 1(Tyrp1)の位置づけ
- ・ 片山 mTOR 阻害剤を用いた結節性硬化症の新しい治療方法、尋常性白斑と樹状細胞

事務連絡、次回開催日程の確認

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

第2回班会議（色素異常班）

日 時：2012年11月23日（金曜日・勤労感謝の日）

13時30分～15時30分

会 場：長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部

命北館1Fセミナー室5 （後程学内配置の地図等お送りします。）

〒526-0829 滋賀県長浜市田村町1266番地

研究班班員先生 各位御侍史

第24回日本色素細胞学会（会頭：山本博章先生）が長浜で11月24・25日に開催されます。そこで、その前日に色素異常班の第2回班会議を山本先生のご厚意により、同学会会場の長浜バイオ大学のセミナー室で上記のごとく開催したいと存じます。何とぞ、ご参加をよろしくご願ひ申し上げます。

班員全員の個別研究発表（一人7分、発表5分、討論2分）を予定しております。

【予定議題】

- 1、 色素班世話人挨拶
- 2、 下記計画進行具合報告
 - 1) 全国的な遺伝性色素異常症の発症率、予後、治療・生活指導実態を把握（アンケート調査）。
 - 2) 疾患診断ガイドライン作成（背景、概念、分類、病態、診断基準）
 - ①眼皮膚白皮症（症候性型も含む）：
 - ②まだら症：
 - ③ワーデンプルグ症候群：
 - ④遺伝性対側性色素異常症：
 - ⑤結節性硬化症：
 - 3) 実践的な治療と生活指導ガイドラインの作成
 - 4) 疾患別遺伝子診断依頼リストの作成
 - 5) 尋常性白斑のガイドラインの改定・英文化
- 3、 各個研究（各班員発表）