

bodyweight) was given initially for 2 months, then half of the initial dose was given for the third month, and the dose was halved again for the fourth and final month. This therapy induced repigmentation in 70.4% of vitiligo patients.⁴⁵ Seiter *et al.*⁴⁶ evaluated the effectiveness of i.v. methylprednisolone (8 mg/kg bodyweight) administered on 3 consecutive days in vitiligo patients. This therapy induced cessation of disease progression and repigmentation in 71% of vitiligo patients, although re-depigmentation occurred in 10–60% of the affected lesions.

The grade of recommendation for the treatment of vitiligo with oral corticosteroids is C1.

Immunosuppressive agents. Clinical question 8: Are immunosuppressive agents effective for vitiligo? Recommendation: It is impossible to determine the grade of recommendation of immunosuppressive agents for the treatment of vitiligo because only a description was present.² Grade of recommendation: Uncertain.

Grafting and surgical treatments. Clinical question 9: Are grafting and surgical treatments effective for vitiligo? Recommendation: Grafting and surgical treatments should only be performed for stable and treatment-resistant vitiligo on cosmetically sensitive regions. Stability refers to no change of the affected lesions for at least more than 1 year. Grade of recommendation: A–C1.

Skin grafts were first used for the treatment of vitiligo in the 1960s and became prevalent in 1980s. This technique has improved through scientific innovation. Currently, five surgical methods are predominant, including: (i) split-thickness skin grafting; (ii) epidermal grafting; (iii) mini-grafting; (iv) autologous non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation/injection; and (v) autologous cultured melanocyte transplantation/injection. In 1998, Njoo *et al.*⁴⁷ summarized the efficacy of skin grafts in 1035 vitiligo patients in 39 published papers: (i) split-thickness skin grafts were 87% effective (201/232 cases); (ii) epidermal grafts were 87% effective (301/347 cases); and (iii) mini-grafts were 68% effective (175/258 cases).

In 2008, the guideline for the diagnosis and management of vitiligo in the UK proposed the following recommendations:³⁹ (i) surgical treatment should be used only for cosmetically sensitive sites where there have been no new lesions, no Koebner's phenomenon and no extension of the lesion in the previous 12 months;³⁹ (ii) s-skin grafting is the best option when a surgical treatment is required;³⁹ (iii) mini-graft is not recommended due to a high incidence of side-effects and poor cosmetic results, including cobblestone and polka-dot appearance;³⁹ and (iv) autologous epidermal suspension applied to laser-abraded lesions followed by NB-UVB or PUVA therapy is the optimal surgical transplantation procedure, but it does require special facilities.³⁹

The first recommendation is acceptable. If Koebner's phenomenon occurs, donor sites may result in vitiligo. However, the second to fourth recommendations should be discussed. The second recommendation introduced the effectiveness of

split-skin grafting. However, ultrathin split-thickness skin grafting or epidermal grafting is usually applied for the treatment of vitiligo. If typical split-thickness skin grafting is used, donor sites may result in scarring as observed in the treatment of skin ulcer or burn. Actually, split-thickness skin grafting is rarely applied for vitiligo.⁴⁸ The third recommendation denied the effectiveness of mini-grafting. Nevertheless, mini-grafting is the simplest and most commonly used surgical method for vitiligo repigmentation.⁴⁸ Cobblestone appearance rarely occurs if the procedure is performed appropriately.⁴⁸ For facial lesions, 1.0-mm mini-grafts are recommended, and 1.2-mm mini-grafts are recommended for other areas.⁴⁸ The procedure of the elimination of the subcutis of mini-grafts further diminishes the possibility of cobblestone appearance.

The treatment of vitiligo has improved with the use of epithelial cell suspensions (ReCell, Spray-On Skin; Avita Medical, Cambridge, UK) for autologous non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation/injection and autologous cultured melanocyte transplantation/injection. Improvement of suction blister roof grafting was also reported.⁴⁹ It is expected that further improvement would result in better prognosis for the treatment of vitiligo, particularly in the cosmetically sensitive regions.

The grade of recommendation for the treatment of vitiligo with grafting and surgical treatments is A–C1. Grafting should only be performed for stable and treatment-resistant vitiligo present on cosmetically sensitive regions. The current prevalent techniques include ultrathin split-thickness skin grafting, epidermal grafting and 1-mm mini-grafting. In the near future, more advanced and novel techniques will be introduced.

Camouflage. Clinical question 10: Is camouflage effective for vitiligo? Recommendation: Camouflage is valuable in improving QOL. Camouflage cannot cure vitiligo. Japanese public health insurance does not cover camouflage. Grade of recommendation: C1.

Vitiligo lesions on cosmetically sensitive regions tend to result in QOL impairment in affected patients. Ongenae *et al.*⁵⁰ showed that camouflage may be recommended, particularly in vitiligo patients with higher Dermatology Life Quality Index scores or self-assessed disease severity, as patients with minor involvement of the face benefit from camouflage. Tanioaka *et al.*⁵¹ supported the idea that camouflage for patients with vitiligo not only covers the white patches but also improves their QOL. Camouflage cannot cure vitiligo. Japanese public health insurance does not cover camouflage.

The grade of recommendation for the treatment of vitiligo with camouflage is C1. Camouflage can be used for vitiligo lesions in which QOL would be improved. Specific cosmetics are recommended as camouflage for vitiligo.

Topical bleaching agents. Clinical question 11: Are topical bleaching agents useful for generalized stable vitiligo? Recommendation: Topical bleaching agents may be applicable for generalized stable and treatment-resistant vitiligo to improve QOL. Grade of recommendation: C1.

Patients with generalized vitiligo are advised to receive medications to induce repigmentation or camouflaging. Topical bleaching agents occasionally may be applied to unaffected skin in patients who do not recover their skin color with various treatments and experience QOL impairment due to camouflage. Hydroquinone monobenzyl ether (*p*-[benzyloxy] phenol) is applied to normal skin to bleach the color of normal skin to match the depigmented color of vitiligo. The evidence level for this recommendation is low because no scientific statistical data have been reported. Hydroquinone monobenzyl ether may induce irritation and contact dermatitis.

Japanese public health insurance does not cover this treatment. Import of hydroquinone monobenzyl ether ointment/cream is needed or is produced by the dermatologists themselves. Topical bleaching agents may be applicable for generalized stable and treatment-resistant vitiligo in order to improve QOL. Informed consent should be obtained cautiously, with explanation of the possibility of irritated sensitization during application, persistent depigmentation on the treated normal skin, recovery of repigmentation on the affected lesions and lack of coverage by Japanese public health insurance.

The grade of recommendation for the treatment of vitiligo with topical bleaching agents is C1.

Algorithm for the treatment of vitiligo and depigmented disorders

This algorithm for the treatment of vitiligo was proposed after discussing the levels of evidence, severity of vitiligo and leukoderma, strategy of treatment, prevention of adverse reactions, and the period of the treatment with reference to published papers (Fig. 6). The current treatment of congenital depigmented disorders is only effective with surgical treatment and camouflage. Therefore, the algorithm focused on vitiligo. Phototherapy was proposed with respect to the skin color of the Japanese population, adaptive criteria and prevention of adverse reactions with reference to the guideline for the diagnosis and treatment of psoriasis in Japan.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a Grant-in-Aid for Research for Incurable Disorders from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan (H21-181, no. 21210901; H22-176, no. 22141101; to I. K., T. S., K. F., N. O., Y. Y., H. S., T. N., M. K. and A. T.).

REFERENCES

- Radtke MA, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, Augustin M. Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2009;**161**:134–139.
- Taieb A, Picardo M. Clinical practice. *Vitiligo N Engl J Med* 2009;**360**:160–169.
- The Vitiligo Japanese Task Force. *The Establishment of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Japan. Research for Incurable Disorders*. Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. 2010. (in Japanese)
- Suzuki T, Kaneda M, Tanemura A *et al*. Guideline for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. Guideline for the management of vitiligo. *Jpn J Dermatol* 2012; **122**: 1725–1740. (in Japanese)
- Saida T, Manabe M, Takenouchi T *et al*. Guidelines for management of skin cancer. *Jpn J Dermatol* 2007; **117**: 1855–1925. (in Japanese)
- Furue M, Yamazaki S, Jimbou K *et al*. A national seasonal survey of patients with dermatologic disorders in clinics and hostitals in Japan. *Jpn J Dermatol* 2009; **119**: 1795–1809. (in Japanese)
- Lerner AB. On the etiology of vitiligo and gray hair. *Am J Med* 1971;**51**:141–147.
- Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 1977;**113**:47–52.
- Venneker GT, de Waal LP, Westerhof W, D'Amaro J, Schreuder GM, Asghar SS. HLA associations in vitiligo patients in the Dutch population. *Dis Markers* 1993;**11**:187–190.
- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993;**129**:994–998.
- Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F. Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Brit J Dermatol* 1993;**129**:408–410.
- Jin Y, Mailloux CM, Gowan K *et al*. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:1216–1225.
- Cui J, Harning R, Henn M, Bystryk JC. Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol* 1992;**98**:162–165.
- Norris DA, Horikawa T, Morelli JG. Melanocyte destruction and repopulation in vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;**7**:193–203.
- Lang KS, Caroli CC, Muhm A *et al*. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *Pigment Cell Res* 1994;**7**:193–203.
- Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I *et al*. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta* 1994;**1226**:181–192.
- Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res* 1998;**11**:81–85.
- Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994; **131**: 160–165.
- Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem* 2000;**108**:262–267.
- Sugita S, Takase H, Taguchi C *et al*. Ocular infiltrating CD4+ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;**47**: 2547–2554.
- Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG. Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electronmicroscopic study. *Int J Dermatol* 1973;**12**:48–58.
- Nazzaro-Porro M, Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol* 1978;**71**:205–208.
- Sanchez MR. Syphilis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KP, Goldsmith LA, Katz Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th edn. New York: McGraw-Hill, 1999; 2551–2581.
- Saeki H, Furue M, Furukawa F *et al*. Guidelines for managements of atopic dermatitis. *J Dermatol* 2009;**36**:563–577.
- Hamzavi I, Jain H, McLean D *et al*. Parametric modeling of narrow-band UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 677–683. (evidence level III)
- Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1532–1540. (evidence level I)
- Clayton R. A double-blind trial of 0-05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 1977; **96**: 71–73. (evidence level II)

- 28 Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2006; **33**: 338–343. (evidence level III).
- 29 Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, beta-methasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 269–273. (evidence level III)
- 30 Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001; **145**: 472–475. (evidence level II)
- 31 Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R *et al.* Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 951–953. (evidence level II)
- 32 Hartmann A, Bröcker EB, Hamm H *et al.* Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12-month prospective study. *Acta Derm Venereol* 2008; **88**: 474–479. (evidence level III)
- 33 Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER *et al.* Guidelines of care for vitiligo. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 620–626. (evidence level VI)
- 34 Kwok YK, Anstey AV, Hawk JL. Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol*, 2002; **27**: 104–110. (evidence level III)
- 35 Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; **133**: 1525–1528. (evidence level III)
- 36 Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 245–253. (evidence level III)
- 37 Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; **44**: 999–1003. (evidence level IV)
- 38 Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007; **143**: 578–584. (evidence level I)
- 39 Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L *et al.* Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; **159**: 1051–1076. (evidence level IV)
- 40 Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K *et al.* Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol* 2007; **127**: 2865–2871. (evidence level IV)
- 41 Young AR. Carcinogenicity of UVB phototherapy associated. *Lancet* 1995; **345**: 1431–1432. (evidence level V)
- 42 Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo – a review. *J Am Acad Dermatol* 2009; **60**: 470–477. (evidence level III)
- 43 Shen Z, Gao T-W, Chen L *et al.* Optimal frequency of treatment with the 308-nm excimer laser for vitiligo on the face and neck. *Photomed Laser Surg* 2007; **25**: 418–427. (evidence level III)
- 44 Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonneville A, Paro VidolinA, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311–313 nm) in the treatment of vitiligo – a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; **21**: 956–963. (evidence level III)
- 45 Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999; **38**: 546–550. (evidence level IV)
- 46 Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; **39**: 624–627. (evidence level IV)
- 47 Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1543–1549. (evidence level I)
- 48 Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; **22**: 42–65. (evidence level II or more)
- 49 Hanafusa T, Yamaguchi Y, Nakamura M *et al.* Establishment of suction blister roof grafting by injection of local anesthesia beneath the epidermis: less painful and more rapid formation of blisters. *J Dermatol Sci* 2008; **50**: 243–247. (evidence level V)
- 50 Ongenae K, Dierckxsens L, Brochez L, van GeelN, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2005; **210**: 279–285. (evidence level IV)
- 51 Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Miyachi Y. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol* 2010; **9**: 72–75. (evidence level IV)

原発性局所多汗症診療ガイドライン 2014年改訂版

著者名

藤本智子¹⁾、横関博雄¹⁾、片山一朗²⁾、金田眞理²⁾、室田浩之²⁾、田村直俊³⁾、菅野範英⁴⁾、吉岡 洋⁵⁾、玉田康彦⁶⁾、四宮滋子⁷⁾、岩瀬 敏⁸⁾、犬飼洋子⁸⁾

1) 東京医科歯科大学医学部皮膚科 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定副委員長

2) 大阪大学医学部皮膚科

3) 埼玉医科大学短期大学 看護学科

4) 東京医科歯科大学医学部血管外科

5) 名古屋第二赤十字病院呼吸器外科

6) 愛知医科大学皮膚科 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員長

7) しのみやクリニック

8) 愛知医科大学医学部生理学講座

1. ガイドライン作成の背景

原発性局所多汗症は、本邦では難治性疾患として認識されておらず、未治療もしくは美容クリニック、エステティックサロンなどで不適切な処置がなされている。しかし、欧米ではすでに原発性局所多汗症に対する適切な診断基準、診療ガイドラインが作成され重症度に応じた段階的な治療がなされている。本邦でも 2009 年に、原発性頭部顔面多汗症を除く原発性局所多汗症の診断基準、診療ガイドラインが作成され、本邦における発症頻度も明らかにされた。今後、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、現在のようにボツリヌス毒素局所注射療法、交感神経遮断術などが安易に施行され過剰医療に伴う多くの弊害がもたらされている現状は改善されると考えられる。さらには、適切な治療により多汗症に悩む活動時の青年層の精神的苦痛を改善し青年期多汗症患者の勤勉、勤労意欲を高めることが可能である。しかし、原発性頭部顔面多汗症も著しく患者の生活に支障をきたすため頭部顔面多汗症を含めた診療ガイドラインの作成が急務である。

2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は日本皮膚科学会、日本発汗学会から委嘱された委員らにより構成され、2012 年 5 月から委員会および書面審議を行い、原発性頭部顔面多汗症の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原発性局所多汗症の基本的、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。

5. 概念

エクリン汗腺は発汗により主に体温調節機能を担っているが、その他、皮膚表面の適度な湿度を供給する機能、自然免疫などにより外界の細菌、ウイルスから体を守る作用が注目されている。汗は皮膚が正常な役割を果たすためこのように重要な役割を果たすが、頭

部・顔面、手掌、足底、腋窩に温熱や精神的な負荷、またそれらによらずに大量の発汗が
おこり、日常生活に支障をきたす状態になる状態を原発性局所多汗症と定義している。

6. 分類

多汗症は、全身の発汗が増加する全身性多汗症と体の一部のみの発汗量が増加する局所
性多汗症に分類されている。全身性多汗症には特に原因のない原発性(特発性)全身性多汗症
と他の疾患に合併して起きる続発性全身性多汗症がある。続発性には結核などの感染症、
甲状腺亢進症、褐色細胞腫などの内分泌代謝異常、神経疾患や薬剤性の全身性多汗症があ
る。神経疾患では大脳皮質の障害により発汗機能亢進や低下が認められる。脳梗塞で麻痺
側の発汗量の増加、体温中枢のある視床下部を含む間脳の障害、脊髄損傷による自律神経
障害などによって多汗が起きる。一方、局所性多汗症にも原発性(特発性)と続発性があり
Frey 症候群は続発性局所性多汗症の一つであり耳下腺の手術や外傷の後で食事の時に耳前
部が赤くなり多汗がみられる症候群である。損傷を受けた副交感神経が発汗神経に迷入す
ることにより発症すると考えられている(表1)。原発性頭部・顔面多汗症の中で、鑑別を
すべき疾患としての Frey 症候群(味覚性多汗症)を別記記載する。

●Frey 症候群(味覚性多汗症)についての概念、病態、診断基準について

概念：Frey 症候群(味覚性多汗症、耳介側頭症候群)は、耳下腺周辺の外傷・炎症・手
術による耳介側頭神経の損傷と再生により、その数か月～数年後に、同側の耳介前方や耳
下部に、味覚刺激に際して多汗と皮膚紅潮(血管拡張)を呈するものである¹⁾²⁾。

原因は耳下腺手術による損傷が最多で、耳下腺浅葉切除や耳下腺膿瘍の切開排液の後に
最も高率に出現する。自覚症状として30%に多汗を訴えるが、Minor 法などの半定量的発
汗試験を施行すると90%以上に多汗を呈する。

本症候群の名前は、このような味覚性発汗が末梢性自律神経障害によることを初めて体
系的に研究し記載した(1923)³⁾ Lucja Frey (1889-1942)に由来する。

病態：耳下腺を支配する耳介側頭神経内の副交感神経線維が切断されると、同神経内や
近傍の神経内の交感神経路へ、長期間かけて「迷入再生」し、副交感神経性分泌線維およ
び血管拡張線維が、エクリン汗腺と皮膚血管を過誤支配する⁴⁾結果、唾液分泌時にその部位
の皮膚で発汗と紅潮がおこる¹⁾。耳下腺または耳介側頭神経の損傷では、耳介側頭神経支配
領域である耳前部の、また、大耳介神経と耳介側頭神経の両方の損傷では、大耳介神経支
配領域である耳下腺下部のエクリン汗腺や血管を支配するようになる⁵⁾ことが原因とされ
る。

参考として生理的味覚性発汗は、辛くてスパイスが効いた食物を食べたときに、口唇周
辺部で左右対称性に起こる。これは、口腔内の侵害受容器が刺激され、興奮が三叉神経脊
髄路核から交感神経下行路を伝わり頸部交感神経から顔面皮膚の汗腺へ至るために生ずる

と推定されている⁶⁾。

診断基準：臨床症状、すなわち味覚刺激に際して同側の耳介前方や耳下部に、多汗と皮膚紅潮を呈することと、客観的検査、すなわち Minor 法による味覚性発汗部位の確認による。

【文 献】

- 1) Drummond PD : Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome. *Clin Auton Res*, 12 (3) : 144-146, 2002.
- 2) 田村直俊 : 特異な発汗異常. 味覚性発汗. *神経内科*, 77 (2) : 139-144, 2002.
- 3) Frey L : Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev Neurol*, 30 : 97-104, 1923.
- 4) Ford FR, Woodhall B : Phenomena due to misdirection of regenerating fibres of cranial, spinal and automatic nerves. *Arch Surg*, 36 : 480-496, 1938.
- 5) 野老翔雲, 田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄 : 右根治的頸部郭清術および右耳下腺浅葉切除術後に生じた Frey 症候群の 1 例. *臨床皮膚科*, 65 (3) : 261-264, 2011.
- 6) 犬飼洋子, 菅屋潤壹, 西村直記, 加藤雅子, 松本孝明, 梅山孝江 : 生理的味覚性発汗の機序. *自律神経*, 39 (6) : 508-510, 2002.

7. 病態

原発性局所多汗症では手掌、足底、腋窩に生じることが多く手掌に多汗症がみられるのを手掌多汗症と呼んでいる。掌蹠に分布するエクリン汗腺は $700 \text{ 個}/\text{cm}^2$ であり、背部の $64 \text{ 個}/\text{cm}^2$ 、前額部の $181 \text{ 個}/\text{cm}^2$ と比べて圧倒的に多いことがわかる¹²⁾。しかし手掌多汗症の患者と正常人で汗腺の個数、分布、形状については差がみられることはない。原発性局所多汗症で遺伝的要因の関与が示唆されることが多く、手掌と足底に多汗症がみられるのを掌蹠多汗症と呼んでいる。掌蹠や一部腋窩の発汗様式は、コリン作動性交感神経が関与するとともに、情動を反映する精神発汗であることを特徴とし、その責任部位としては前頭葉³⁾、海馬、扁桃核⁴⁵⁾ともいわれているがまだ解明されてはいない。また、近年家族歴がある多汗症の報告があり、患者の一部には何らかの遺伝子関連も背景にあると考えられている⁶⁻⁹⁾。

【文 献】

- 1) Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT : Biology of sweat glands and their disorders. I .Normal sweat gland function, *J Am Acad Dermatol*, 20:537-63,1989.
- 2) Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT : Biology of sweat glands and their disorders. II .Disorders of sweat gland function, *J Am Acad Dermatol*, 20:713-26,1989.
- 3) Iseri PK, Bayramgurler D, Koc K : Unilateral localized hyperhidrosis associated with frontal lobe meningioma, *Neurology*, 63:1753, 2004.

- 4) Homma S, Matunami K, Han XY et al : Hippocampus in relation to mental sweating response evoked by memory recall and mental calculation: a human electroencephalography study with dipole tracing, Neurosci Lett, 305, 1-4, 2001.
- 5) Asahina M, Suzuki A, Mori M et al : Emotional sweating response in a patient with bilateral amygdala damage, Internat J Psychophysiol, 47:87-93, 2003.
- 6) Kaufmann H, Saadia D, Polin C, et al : Primary hiperhidrosis Evidence for autosomal dominant inheritance, Clin Auton Res, 13:96-98, 2003.
- 7) Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS : Palmar hyperhidrosis: Evidence of genetic transmission, J Vasc Surg, 35:382-386, 2002.
- 8) Higashimoto I, Yoshimura K, Hirakawa N : Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13, Am J Med Genetics, 140A:567-572, 2006.
- 9) Yamashita N, Tamada Y, Kawada M et al : Analysis of family history of palmoplantar. hyperhidrosis in Japan. J Dermatol, 36:628-631, 2009.

(表 1) 続発性多汗症の原因

<p>全身性：薬剤性、薬物乱用、循環器疾患、呼吸不全、感染症、悪性腫瘍、 内分泌・代謝疾患（甲状腺機能亢進症、低血糖、褐色細胞腫、末端肥大症、カルチノイド腫瘍）、神経学的疾患（パーキンソン病）</p> <p>局所性：脳梗塞、末梢神経障害、中枢または末梢神経障害による無汗からおこる他部位での代償性発汗（脳梗塞、脊椎損傷、神経障害、Ross syndrome） Frey syndrome、gustatory sweating、エクリン母斑、不安障害、片側性局所性多汗（例：神経障害、腫瘍）</p>

8. 疫学

原発性多汗症は、手掌、足底、腋窩という限局した部位から両側性に過剰な発汗を認める疾患である。その疫学については報告が複数あり、文献的検索では、イスラエルで手掌多汗症が 0.6%から 1%である¹⁾というものからアメリカ合衆国での 2.8%²⁾、また 2007 年に中国で 4.36%³⁾までその報告は様々である。

そのなかでもアメリカ合衆国の全国的な疫学的調査は一番大規模なもので、合衆国全人口のうち 2.8%が原発性多汗症に罹患しており、さらにそのうちの 50.8%（全人口の 1.4%）にあたる人が重症の腋窩多汗症であるとしている。罹患者の平均年齢は 40 歳、平均発症年齢は 25 歳であり、年齢別罹患率では 25-64 歳までの年代にピークがあり、12 歳以下の罹患率が一番低い結果となっている。その中でも腋窩多汗症に限っては平均年齢 37 歳、平均発症年齢 22 歳、18-54 歳にピークがあり、12 歳以下の罹患率が一番低いとされる。

また中国では、抽出した地域の 15 - 22 歳の学生対象に調査を行っており、平均罹患率が

4.36%、その中で重症の多汗症は 6.21% (全体の 0.27%) であるとしている。また、平均発症年齢は 12.27±2.12 歳であり、17.9%の患者に家族歴があったとしている³⁾。

このアメリカからの報告と中国の報告には発症頻度や発症年齢に差があり、何らかの人種間や遺伝様式の背景があることが考えられるが、ハワイでの疫学調査では掌蹠多汗症が日系のアメリカ人に多かった⁴⁾といった報告もあり、人種間の遺伝背景に差があることを示唆していると考えられた。またブラジルでは、医学生 293 人中 5.5%の 16 人に、原発性局所多汗症が認められ、そのうちの 50%に家族歴が認められたこと、部位別の内訳は手掌が 2%、足が 1.2%、腋窩が 1%であったとしている⁵⁾。

遺伝的背景については、この他に胸部交感神経遮断術をおこなった 49 人の患者のうち 65%に家族歴を聴取したという報告⁶⁾や、精神遅滞を有する Xp11.4-Xp22 に責任病変がある遺伝的疾患の患者 13 人中 12 人が原発性多汗症であったという報告⁷⁾、また重症多汗症の 62%に家族歴があったとして遺伝形式として遺伝子欠陥を持っていても発病しない incomplete disease penetrance 様式の常染色体優性遺伝が疑われる⁸⁾といった報告、また、重症多汗症患者の家族歴がある家系での遺伝子分析で 14q11.2-q13 に責任遺伝子がある可能性がある報告⁹⁾などがあり、今後の解析が待たれるところである。

原発性多汗症の疾患の特徴としてもう一つ、社会的な活動範囲が広く、生産性のある年代の罹患率が非常に高いことが挙げられる。このことによって患者は精神的な苦痛を受けており、またこの疾患では恥ずかしいといったような精神的要素が多くの人にみられ、多汗症の治療前後で不安症や、対人恐怖症、QOL が有意に改善した報告¹⁰⁻¹²⁾が数多くでている。その一方で患者の 3 人に 2 人は多汗であることを主訴に病院を受診できていないという統計²⁾もあった。平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究の特発性局所多汗症研究班(班長：横関博雄)がまとめた全国疫学調査において、本邦の原発性局所多汗症の罹患率と発症年齢は、手掌で 5.33%・発症年齢 13.8 歳、足底で 2.79%・発症年齢 15.9 歳、腋窩で 5.75%・発症年齢 19.5 歳、頭部で 4.7%・発症年齢 21.2 歳であり、米国の調査より罹患率が高いことがわかった。さらに患者の医療機関への受診率は 6.3%であり、全体の患者の 47.8%が制汗作用のないデオドラント剤を使用していることが判明した¹³⁾ことから、疾患概念と治療についての診療ガイドラインの普及がさらに広まることが望まれる。

【文 献】

- 1) Adar R, Kurchin A, Zweig A et al : Palmar hyperhidrosis and its surgical treatment: a report of 100 cases. Ann Surg. 186:34-41, 1977.
- 2) Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DR, Stang PE : US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis:Results from a national survey. J Am Acad Dermatol. 51:241-8, 2004.
- 3) Xu L, Rong C, Yuan-rong TU et al : Epidemiological survey of primary palmar hyperhidrosis in adolescents. Chinese Medical Journal. 120(24):2215-2217, 2007.

- 4) Cloward RB : Treatment of hyperhidrosis Palmaris (sweaty hands). A familial disease in Japanese. Hawaii Med J, 16:381-389, 1957.
- 5) Westphal FL, de Carvalho MA, Lima LC et al : Prevalence of hyperhidrosis among medical students. Rev Col Bras Cir, 38:392-397, 2011.
- 6) Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS : Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. J Vasc Surg, 35:382-386, 2002.
- 7) Stromme P, Sundet K et al : X-linked mental retardation and infantile spasm in a family: new clinical data and linkage to Xp 11.4-Xp 22.11. J Med Genet, 36:374-378, 1999.
- 8) Kaufmann H et al : Primary hyperhidrosis: evidence for autosomal dominant inheritance. Clin Auton Res, 13:96-98, 2003.
- 9) Higashimoto I et al : Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. American Journal of Med Gen, 140A:567-572, 2006.
- 10) Weber S et al : Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. Br J Dermatol, 114: 342-345, 2005.
- 11) Naumann MK, Lowe NJ : Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. Ann Neurol, 52:247-50, 2002.
- 12) 田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄 : 掌蹠多汗症の重症度と段階的治療指針, 治療前後の精神的改善度, 発汗学, 14(2):46-48, 2007.
- 13) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H : Epidemiological study and considerations of focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. J Dermatol, 40:886-890,2013.

9. 臨床症状

1) 掌蹠多汗症

幼少児期ないし思春期ころに発症し、手掌、足底は精神的緊張により多量の発汗を認める病的状態である。症状の重い例では時にしたたり落ちる程の多汗がみられ、手、足は絶えず湿って指先が冷たく、紫色調を帯びていることがある。これは発汗神経活動のみならず血管運動神経活動も亢進しており蒸散と血管収縮により皮膚温が低下したためと考えられている。この様な湿った手足は汗疹ができて表皮がめくれたり、真菌や細菌の感染を起ししやすい。

一方軽症例では手掌、足底が正常人と同様に乾いている時もあるが、精神的緊張や物を持つ時に一時的に多量の発汗を認める。

発汗量の日内変動では昼間（10時～18時）に多く、また情動的刺激により覚醒時は正常人

に比べ著しい発汗の増加がみられる¹⁾。しかしながら大脳皮質の活動が低下する睡眠中の発汗は停止している。掌蹠は精神性発汗であるが、季節による発汗量の変動がみられる。寒い時期で体感温度が低い時は発汗量が減り、蒸し暑い時期で体感温度が高くなると発汗量が増える傾向にある。日常生活では書類に汗じみができたり、握手をすると相手に不快感を与えたりすること、パソコン、携帯電話など電気機器の破損など患者はかなりの社会的苦痛を感じている。

2) 腋窩多汗症

腋窩は精神性発汗と温熱性発汗の共存する特殊な環境下にあり、左右対称性に腋窩の多汗がみられ、下着やシャツにしみができる程である。掌蹠多汗を伴っていることもある。

診断

局所多汗症の診断基準として Hornberger ら²⁾は局所的に過剰な発汗が明らかな原因がないまま 6 ヶ月以上認められ、以下の 6 症状うち 2 項目以上あてはまる場合を多汗症と診断している。

- 1) 最初に症状がでるのが 25 歳以下であること
- 2) 対称性に発汗がみられること
- 3) 睡眠中は発汗が止まっていること
- 4) 1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがあること
- 5) 家族歴がみられること
- 6) それらによって日常生活に支障をきたすこと。

これらの 2 項目以上を満たす症例や幼小児例では家族からの指摘などを参考にして、それぞれ発汗検査を行って診断を確定する。

発汗検査

発汗量の測定には定性的測定法と定量的測定法がある。

定性的測定方法

1) ヨード紙法 (汗滴プリント法)³⁾

ゼロックス紙 100g に対して 1g のヨードを加え、瓶に 1 週間保存したのち、紙が茶褐色に変色してきたら使用できる方法であり、発汗部位に触れると黒色に変色するため、視覚的に非常にわかりやすいヨードデンプン法の簡易な方法である。重症ではこの変色は、べったりと全体に広がり、中等症では全体に汗腺に一致して点状に個々が追えるようにみられ、軽症では主に手指指腹、手掌の辺縁など発汗の多い部位のみが点状に変色する。

2) Minor 法⁴⁾

ヨード液 (2g ヨードを 10ml の castor oil で溶解し、無水アルコールを加えて 100ml に調整) を刷毛で塗布後、乾燥させてからでんぷんを振りかける。発汗部位は黒紫色になるため、その範囲を計測して重症度および治療効果の判定に用いる。

和田・高垣法はヨード 2~3g を無水アルコール 100ml に溶かした液を皮膚面に塗布する。乾燥させた後でんぷん 50~100g とヒマシ油 100g との混合液を均等に塗る。発汗が生ずる

と汗滴に一致して濃紫色の点が現れる。汗量が多いほど着色点は大きくなる。ヒマン油が汗滴の蒸発を防ぐために Minor 法より感度が高い。小範囲の汗滴を観察するのに適しており、掌蹠、腋窩の発汗の観察、軸索反射性発汗の判定などに用いられる。

定量的測定方法

1) 重量計測法⁵⁾

あらかじめ重量を計測したろ紙を付着させたパウダーフリーのビニール手袋を5分間装着し、汗を含んだろ紙の重量を再度計測し、最初の重量と比較して発汗量を測定する。各種治療法の効果判定に用いられている。

2) 換気カプセル法⁶⁾

皮膚面を密閉したカプセルで覆い、カプセル内に一定流量で乾燥ガスを流し汗を蒸発させ、流出するガスの湿度を発汗量として換算する方法である。

乾燥ガスを用いると装置が大掛かりとなるため、カプセルに経過する前の湿度とカプセルを経由した後の汗を含む空気湿度を2つの湿度センサーで検出し、その差から発汗量を計測する、差分差式の発汗量測定装置である。これらを内蔵した装置として、Kenz-Perspiro OSS-100 (スズケン社)、アナログ式携帯型発汗計 (TS100, テクノサイエンス社) スキノス SMN-1000、SKD2000(西澤電機計器製作所)などがある。

換気カプセル法の発汗機能定量的検査として①発汗障害のスクリーニング (発汗障害の有無、程度)、②発汗障害の分布 (左右差、上下肢差) ③深呼吸、暗算やハンドグリップなどの刺激による発汗量の時間的様相の評価に有用である。

重症度判定

Strutton らは原発性局所多汗症の重症度は自覚症状により、以下の4つに分類した Hyperhidrosis disease severity scale(HDSS)を提唱している⁷⁾。

自覚症状により

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">① 発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない。② 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある。③ 発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある。④ 発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある。 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

の重症度に分類し、③、④を重症の指標にしている。

また、発汗量測定法を用いて重症度を決める方法がある。これには定性的測定と定量的測定の両方を行うことが望ましいが、簡便な定性的測定のみでも日常診療では十分対応できる。まず定性的測定方法としてヨード紙法が安価で簡便である。重症では手の形全体にべったりと黒く変色し、軽症では主に手指指腹、手掌の辺縁など発汗の多い部分のみが点状に変色する。

次に定量的測定方法では換気カプセル法による発汗量の測定を行う。室温 23~26℃で測定前の刺激 (運動、飲食) を避け、安静座位でセンサー内蔵カプセルを発汗部位に装着する。平均発汗量が 2mg/cm²/min 以上を重症としている。

【文 献】

- 1) Krogstad A.L. et al : Daily pattern of Sweating and response to stress and exercise in patients with palmar hyperhidrosis. Br J Dermatol, 154:1118, 2006.
- 2) Hornberger J. et al : Recognition, diagnosis and treatment of primary focal hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol, 51:274-86, 2004.
- 3) 佐藤賢三, 武村俊之, 嵯峨賢次 : 皮膚科医のための発汗および汗腺機能の検査法, 臨床皮膚, 43:889-896, 1989.
- 4) Minor V : Ein neues verfahren zu der klinischen untersuchung der shweissabsonderung. Z Neurol, 101:302-8, 1927.
- 5) Lowe N.J. et al Efficacy and safety of Botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis: A Double-blind, randomized, placebo-controlled study. Dermatol Surg, 28:822-27, 2002.
- 6) 坂口正雄, 大橋俊夫他, 差分方式皮膚蒸散量計の開発, 発汗学, 6:2-6, 2002.
- 7) Strutton DR, Kowalski JW et al : US prevalence of hyperhidrosis and impact on Individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. Am J Acad Dermatol, 51:241-248, 2004.

10. 治療法と予後

アルゴリズム概説 (図1～4)

原発性多汗症のアルゴリズムを5つの図にまとめた。診断については、図1に示すような続発性多汗症を除外する必要があるものの、Hornbergerら¹⁾の診断基準にてらしあわせれば、問診と臨床症状から原発性多汗症の診断は比較的容易であろう。つまり局所的に過剰な発汗が明らかな原因がないまま6ヶ月以上認められ、以下の6症状うち2項目以上あてはまる場合を多汗症と診断している。

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1) 最初に症状がでるのが25歳以下であること2) 対称性に発汗がみられること3) 睡眠中は発汗が止まっていること4) 1週間に1回以上多汗のエピソードがあること5) 家族歴がみられること6) それらによって日常生活に支障をきたすこと。 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

これらの2項目以上を満たす症例や幼小児例では家族からの指摘などを参考にして、それぞれ発汗検査を行って診断および重症度を確定する。

治療について、塩化アルミニウムの単純/ODT(occlusive dressing technique)外用はまず全ての部位に対して第1選択にすることが推奨される(手掌、腋窩:推奨度B、足底:推奨度C1、頭部顔面多汗症B~C1)。その効果は腋窩については単純外用で有効であるが(図2)、

手掌については重症度に応じて、中等症～重症例については ODT 療法を行うなど外用方法を変える必要がでてくる (図 3)。外用という手軽さと、副作用としては刺激性皮膚炎があるものの、治療の休止やステロイド外用といったことで対応可能である。足底については過去の報告がわずかなため推奨度 C1 であるが、やはり第 1 選択の治療法であると考え (図 4)。頭部顔面多汗症についても他に有効な治療があまりないため第 1 選択であるが、刺激性皮膚炎や粘膜への貼付についての注意が必要である (図 5)。現在のところ、塩化アルミニウム溶液は病院での院内製剤として処方されており、外用薬の普及が望まれる。

イオントフォレーシスは、手掌、足底には非常に有効な治療法であり、塩化アルミニウム外用療法と並んで推奨度 B～C1 で塩化アルミニウム外用療法と同じく第一治療法とした (図 3、4)。簡便かつ保険適応となっている治療でもあり、機器の普及が今後望まれる。

第 2 選択の療法は腋窩、手掌、足底、頭部顔面多汗症全てに A 型ボツリヌス毒素 (BT-A) の局注療法である。ボツリヌス毒素局注療法は、腋窩に対して国内外で非常に推奨度の高い治療であり、本邦においても 2012 年 11 月より重度腋窩多汗症に対して保険適応となったため、今回のガイドラインにおいて推奨度 B とした (図 2)。ただ、手掌、足底、頭部顔面に対しては、欧米でも保険適応にはなっていない。その理由として、施術の際の疼痛コントロール法、重症度に応じた投与単位数に決まった見解がまだ十分統一されていないことが挙げられる。この背景を踏まえ、アルゴリズムには推奨度 C1 とした (図 3、4、5)。

第 3 選択療法は手掌多汗症のみ手掌多汗症において可逆的な治療を試したが治療に難渋し、かつ十分な説明のもと患者本人の強い希望がある際という条件付きで推奨度 B とした (図 3)。ETS が有効であるとする EBM に優れた文献が少なく、代償性発汗をはじめとした合併症の存在も無視できない背景を加味し、遮断部位の T2 を避けることを条件として欄外に記載した。また、腋窩に対する ETS は有効であるものの、外用療法や BT-A の可逆的治療でもコントロールが比較的望めることから、あえて強くは勧めないという点を加味して欄外への記載、かつ推奨度 C1 とした。顔面に対しては、ETS は T2 領域の切断が必要であり、重篤な合併症としての代償性発汗は避けられないため、十分なインフォームドコンセントは必須である。そのため、重度の症例で条件付きの推奨度 C1～C2 とした (図 5)。

神経ブロック、レーザー療法、内服療法、精神(心理)療法については、いずれもエビデンスレベルがやや低い。神経ブロック、レーザー療法は推奨度 C1、主体的な治療法にはならないが患者にとって侵襲が低いことから内服療法、精神(心理)療法については推奨度 C1～C2 とした。特に、頭部顔面多汗症に対しての内服療法は、他に治療選択肢が少ない点も踏まえ、推奨度 B～C1 の第 1 選択とした。

今回のガイドラインでは腋窩多汗症に対して保険診療が可能になった A 型ボツリヌス毒素局注療法と、頭部顔面多汗症への治療について加筆した。しかしながら重度の掌蹠多汗症や、頭部顔面多汗で非常に困っている患者は多く、今後新しい治療が開発されることを期待する。

【文 献】

- 1) Hornberger J. et al : Recognition, diagnosis and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 51:274-86, 2004.

1 1. クリニカルクエスチョン (CQ)

1. 外用療法は多汗症に有効か？

推奨文：原発性局所多汗症において、塩化アルミニウム外用療法はまず行ってよい治療である。重症度に応じて、単純外用から、密封療法(ODT : occlusive dressing technique 療法)まで指導するとよい。腋窩多汗症や掌蹠多汗症の軽症例、頭部顔面に関しては単純外用。掌蹠多汗症中等～重症例には ODT 療法が望ましい。塩化アルミニウムは現在、保険診療に適応のある外用薬がなく院内製剤として一般的に処方されている。

推奨度：腋窩、手掌多汗症 B，足底多汗症 C1，頭部顔面多汗症 B～C1

解説：外用剤の歴史としては 1916 年に Laden¹⁾により制汗剤の記載があり、同年 Stillians²⁾が塩化アルミニウム六水和物 Aluminum chloride hexahydrate(ACH)の水溶液を紹介している。今まで塩化アルミニウム液以外では 10%のフォルムアルデヒドをホルマリンとして処方したもの³⁾、グルタルアルデヒドの 10%水溶液⁴⁾、メテナミンの 8%クリーム⁵⁾⁶⁾などの報告がある。しかしこれらの外用剤は長期使用によってアレルギー性接触皮膚炎がおこることが問題であり以降は使用されなくなっている。

現在外用治療の主体は ACH であり、その基剤として無水アルコールに溶解したものか、基剤を水性アルコールゲルとして 5 - 6%のサリチル酸 (SA) を混合したものもちいている。Holzle らは、ムコ多糖類と金属イオンが合成した沈殿物が上皮管腔細胞に障害を与え、表皮内汗管が閉塞するという機序で発汗の減少がおこることを示している、汗の分泌細胞自体は障害をうけないが、長年表皮内汗管がダメージを受け続けることで分泌細胞の機能的、構造的な変性がおこり廃用性萎縮の結果、分泌機能を失うとしているため、⁹⁾¹⁵⁾。継続した外用が望ましいといえる。

外用治療のエビデンスについては、治療による効果が発汗部位やその重症度によって異なるため、腋窩、手掌、足底、頭部顔面と各々について検討することが望ましい。

腋窩については、複数の報告⁷⁾¹⁵⁾で ACH が第一選択の治療法であるとしている。1975 年に Shelley らは、5 人の腋窩多汗症患者にエチルアルコールに溶解した 25%の塩化アルミニウム液を用いて夜間 ODT 療法を行い著効した報告をしている(レベルIV)⁷⁾。数年後、Scholes らは 65 人の腋窩多汗症患者にアルコールに溶解した 20%塩化アルミニウム液を単純外用したところ 64 人が奏功し、ODT が必ずしも必要ないことを報告した(レベルIII)⁸⁾。また、Open-Label 試験で、15%の塩化アルミニウムを 2%のサリチル酸に混合したゲルの

外用が中等症から重症の腋窩多汗症に有効であったとの報告もある¹⁵⁾。近年まで腋窩多汗症に対する塩化アルミニウム溶液の効果はほとんど全て有効であるとのものが占めている。

手掌について、Goh らは 20%塩化アルミニウム外用の効果は 48 時間以内であると報告¹²⁾、副作用として痒みや灼熱感がでる場合があることとしている¹⁶⁾。最近の報告としては、水性アルコールゲルに 4%のサリチル酸を基剤に用いた塩化アルミニウムゲルの外用を 238 人の多汗症患者に施行、腋窩では 20%~30%濃度の塩化アルミニウムサリチル酸ゲルを、手掌、足底では 30~40%の塩化アルミニウムサリチル酸ゲルで加療したところ、各々の部位でそれぞれ 94%、60%、84%の改善を認めたとの報告がある。サリチル酸が塩化アルミニウムの浸透を助け、自身も発汗の抑制効果を持つと考察している。副作用としての刺激皮膚炎はアルコール基剤と比べて少ないこともすぐれている(レベルⅢ)¹⁰⁾。本邦では 20%塩化アルミニウム ODT 療法を 53 人の重症患者に施行、1 ヶ月後発汗量は有意に減少し、BTX-A 投与群と比較して同様の効果であったとしている(レベルⅢ)¹⁷⁾。さらに 50%、20%塩化アルミニウム液、プラセボの外用液の単純外用を二重盲験下で行った報告では、濃度依存性に塩化アルミニウム溶液外用群で 8 週間後にかけて有意な発汗量の低下を認めたことでその有効性は明らかとしている(レベルⅡ)¹⁸⁾

顔面多汗症に対する塩化アルミニウムの外用では、clonidine hydrochloride の内服(3-4mg/日)と、20%塩化アルミニウム溶液(Drysol®)の外用で 2, 3 週間後に頭部顔面多汗症の症状が寛解した報告¹⁹⁾がある(レベルⅤ)が、その他多数症例を検討した報告には乏しい。塩化アルミニウム以外の外用剤では抗コリン製剤の glycopyrrolate^{20~26)}や 2%diphepanil methylsulfate(Prantal®)²⁷⁾に関して複数の報告があるが、本邦では現在使用ができない薬剤となっている。

以上より、腋窩、手掌多汗症に対しては Open-label 試験があり、ほとんどすべてにおいて治療効果があるという報告がそろっておりエビデンスレベルはⅢ推奨度 B。足底に関してはエビデンスレベルⅤ、推奨度 C1、頭部顔面に関してはエビデンスレベルⅤ、推奨度 B~C1 と考えられる。

外用方法：

- ① 腋窩全般、掌蹠の軽症例：20%~30%塩化アルミニウム溶液の単純外用。就寝前に、溶液を発汗している局所に外用する。効果がでるまで毎日継続する。日中に外用してもよい。外用での皮膚炎発症時は、外用液に精製水を加えて濃度を薄める。また休薬の上、皮膚炎に対しステロイド外用が推奨される。
- ② 頭部顔面例：10~20%塩化アルミニウム溶液の単純外用。就寝前に局所に外用する。日中に外用してもいい。眼、眼囲、口唇とその周囲などの表皮障害が強いと予想される部位は避ける。
- ③ 掌蹠中等症~重症例：20%~30%塩化アルミニウム溶液の ODT 療法。就寝前に外用液を手掌または足底の発汗部位に大量に塗布（薄手のガーゼや綿手袋に ACH を含ませてもよい）し、さらに上からゴム手袋またはサランラップなどで覆い翌朝まで ODT を行

う方法。翌朝水洗いして外用液は取り去る。効果がでるまで連日投与。効果がた後は発汗する個人の間隔で行う。傷がある部位や、acral area 以外は刺激皮膚炎を避けるため、あらかじめ白色ワセリンなど用いて保護を行う。また、塩化アルミニウムサリチル酸ゲルは 20～55%の報告があり¹⁰⁾¹³⁾こちらの外用も試す価値があると思われる。

- ④ 副作用：今まで報告された副作用で一番多いのは、外用液による刺激皮膚炎であり、外用の中止またはステロイド軟膏の外用により軽快する。また、アルミニウムとアルツハイマー病(AD)の因果関係について、アルミニウムが発症に関与するかいまだ議論の余地がある²⁸⁾上に、現在まで皮膚に塩化アルミニウムを外用することでの因果関係を報告された論文はない。また、アルミニウム経口摂取により AD 発症する因果関係についてはないとの報告²⁹⁾もある。手掌の単純外用では血中の塩化アルミニウム濃度の上昇は認められなかった報告がある¹⁸⁾。

【文 献】

- 1) Laden K : Antiperspirants and deodorants:history of major HBA market : Antiperspirants and Deodorants, K Laden(Ed.), Marcel Dekker, New York, USA, 1-15, 1999.
- 2) Stillians AW : The control of localized hyperhidrosis. JAMA, 67:2015-2016, 1916.
- 3) Spoor H : Deodorants and antiperspirants. Cutis, 13:180, 1974.
- 4) Juhlin L, Hansson H : Topical glutaraldehyde for plantar hyperhidrosis. Arch Dermatol, 97:327-330, 1968.
- 5) Bergstresser PR, Quero R : Treatment of hyperhidrosis with topical methenamine. Int J Dermatol, 15:452-455, 1976.
- 6) Cullen SI : Topical methenamine therapy for hyperhidrosis. Arch Dermatol, 111: 1158-1160, 1975.
- 7) Shelley WB, Hurley HJ : Studies on topical antiperspirant control of axillary hyperhidrosis. Acta Dermatovener, 55:241-260, 1975 .(レベルⅣ)
- 8) Scholes KT et al : Axillary hyperhidrosis treated with alcoholic solution of aluminum chloride hexahydrate. Br Med Journal, 2:84-85, 1978 .(レベルⅢ)
- 9) Hozle E,Braun-Falco O : Structural changes in axillary eccrine glands following long-term treatment with aluminum chloride hexahydrate. Br J Dermatol, 110(4): 399-403, 1984.(レベルⅢ)
- 10) Benohanian A, et al: Localized hyperhidrosis treated with aluminum chloride in a salicylic acid gel base. Int J Dermatol, 37:701-708, 1998.(レベルⅢ)
- 11) Innocenzi,et al : Efficacy of a new aluminium salt thermophobic foam in the treatment of axillary and palmar primary hyperhidrosis : a pilot exploratory trial. Cur Med Res and Opi, 21(12), 1949-53,2005(レベルⅢ)

- 12) Benohanian A : Palmar and plantar hyperhidrosis : a practical management algorithm. *Therapy*, 4(3):279-283, 2007.(レベルⅢ)
- 13) Innocenzi D, et al : An open-label tolerability and efficacy study of an aluminum sesquichlorhydrate topical foam in axillary and palmar primary hyperhidrosis. *Dermatologic Therapy*, 21:S27-S30, 2008.(レベルⅢ)
- 14) Goh CL, Med M : Alminum chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrosis. *Pharmacology and Therapeutics*, 29(5):368-370,1990.(レベルⅢ)
- 15) Flanagan KH, Glaser DA : An open-label trial of the efficacy of 15% alminum Chloride in 2% salicylic acid gel base in the treatment of moderate-to-severe primary axillary hyperhidrosis. *J Drug Derm*, 8: 477-480, 2009.(レベルⅢ)
- 16) Hozle E, Kligman AM: Mechanism of antiperspirant action of aluminum salts. *J Soc Cosmet Chem*, 30:279-295,1979.(レベルⅢ)
- 17) 田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄 : 掌蹠多汗症の重症度と段階的治療指針. *発汗学*, 14(2):46-48, 2007.(レベルⅢ)
- 18) 藤本智子, 井上梨紗子, 横関博雄他 : 原発性手掌多汗症に対する二重盲験下での塩化アルミニウム外用剤の有効性の検討. *日皮会誌*, 123(3) : 281-289,2013(レベルⅡ)
- 19) Torch E. Remission of facial and scalp hyperhidrosis with clonidine hydrochloride and topical aluminum chloride. *Southern Medical Journal*.93(1):68-9, 2000.(レベルⅤ)
- 20) Hays LL. The Frey syndrome: a review and double blind evaluation of the topical use of a new anticholinergic agent. *Laryngoscope*.88(11):1796-824, 1978
- 21) Hays LL, Novack AJ, Worsham JC. The Frey syndrome: a simple, effective treatment. *Otolalyngol Head Neck Surg*.90(4):419-25, 1982
- 22) May JS, McGuirt WF. Frey's syndrome: treatment with topical glycopyrrolate. *Head Neck*.11(1): 85-9, 1989
- 23) Seukeran DC, Hight AS. The use of topical glycopyrrolate in the treatment of hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol*.23(5):204-5, 1998
- 24) Luh JY, Blackwell TA. Cranyofacial hyperhidrosis successfully treated with topical glycopyrrolate. *Southern Medical Journal*.95(7):756-8, 2002
- 25) Kim WO, Kil HK, Yoon DM, Cho MJ. Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. *Yonsei Med J*.44(4):579-82, 2003
- 26) Kim WO, Kil HK, Yoon KB, Yoon DM. Topical glycopyrrolate for patients with facal hyperhidrosis. *Br J Dermatol*.158:1094-7, 2008
- 27) Laccourreye O, Bonan B, Brasnu D, Laccourreye H. Treatment of Frey's syndrome with topical 2% dphemanil methylsulfate(Prantal): a double-blind evaluation of 15 patients. *Laryngoscope*. 100(6):651-3, 1990

- 28) Sakae Y, et al : Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. J Inorg Biochem , 103(11):1579-84,2009 .
- 29) Madhusudan GS et al : Safty evaluation of dietary aluminum. Reg Toxi Pharm, 33:66-79, 2001.

2. CQ : 水道水イオントフォレーシス療法は多汗症に有効か？

推奨文：水道水イオントフォレーシス療法は掌蹠多汗症に対しては行うことが勧められる。腋窩多汗症に関しては行うことを考慮しても良い。頭部顔面多汗症に対して行うことは根拠がないので勧められない。

推奨度：掌蹠多汗症 B、腋窩多汗症 C1、頭部顔面多汗症 C2

解説：イオントフォレーシス療法は、市橋が 1935 年に電流を種々の液体中で通電することにより発汗量が減少することを報告したのが最初の報告である¹⁾。その後、20 年近く追試などの報告がないが Bouman が臨床的に多汗症の方に効果があることを報告した²⁾。さらに、1968 年、1980 年に Levit ら³⁾⁴⁾が水道水で通電しても発汗を抑制することを報告して以来、欧米では多汗症に対する一般的な治療法とされている。水道水を用いたイオントフォレーシス療法の掌蹠多汗症に対する治療効果に関しては、11 症例から 25 症例と症例数は少ないが double-blind,controlled study の条件を満たす臨床研究が 3 グループより報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。その結果、直流電流では 2-10mA,12-20mA,12-20mA の通電で、交流電流では 8-25mA の 20-30 分の通電をそれぞれ 15-18 回、11 回、6-12 回施行することにより発汗量の低下が認められることが報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾(レベルⅢ)。本邦では横関らが Kenz-Perspir OS100 を用いて多汗症に対するイオントフォレーシス療法の効果を定量的に評価した⁸⁾。対象患者は、掌蹠多汗症の方 10 症例、正常人 10 症例に週 1 回のみイオントフォレーシス療法を試みた。イオントフォレーシス治療法は、患者の右手、右足を水道水で浸した金属トレイの中に入れ一方を陽極に他方を陰極にして 6-9mA の電流で通電を 20 分間行ない、左手、足は通電せず水につけるだけの controlled study を施行した。この通電を週に 1 回毎週繰り返し施行した結果、6 回イオントフォレーシス療法を施行した後、統計学的に有意に発汗量が低下することを報告している⁸⁾(レベルⅢ)。さらに、清水らは掌蹠多汗症の患者に 0-20mA 交流電流で 30 分間通電したグループと 5-10mA 直流電流で 15 分間施行したグループで比較検討をしている⁹⁾。その結果、直流電流イオントフォレーシス施行グループでは 3 回施行後、交流電流イオントフォレーシス施行グループでは 4 回施行後、正常人の発汗量程度に改善すること交流電流イオントフォレーシスグループのほうは副作用がないことを明らかにしている⁹⁾(レベルⅢ)。掌蹠多汗症に対する水道水イオントフォレーシス療法は欧米、本邦ともに良質のエビデンスレベルⅢの報告が多く認められ