

仁、椛島健治、大塚篤司、石河晃、野崎誠、天谷雅行、工藤純：SLCO2A1 遺伝子変異を同定し得た肥厚性皮膚骨膜炎の 8 例、第 112 回日本皮膚科学会総会、横浜、2013.06.15

2. Kudoh J, Sasaki T, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa S, Sakabe J, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Niizeki H: Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene *SLCO2A1* in Japanese patients with pachydermoperiostosis. American Society of Human Genetics 2012 Annual Meeting, San Francisco, USA, November 6-10, 2012
3. 新関寛徳、関 敦仁、石河 晃、桑原 理充、大塚 篤司、椛島 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
4. 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、椛島健治、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キ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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。) 該当なし。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

平成 26 年 1 月 23 日現在、全国調査返信は 519 件中、342 件であり、患者ありと返答した施設は 2 件であった。

以下の 4 症状により確定診断を行う。

①太鼓ばち状指 (ばち指)

②長管骨を主とする骨膜性骨肥厚

③皮膚肥厚性変化

④頭部脳回転状皮膚

- ①-④のすべてがみられる症例を「完全型」と診断する。
- ①-③がみられるが、④頭部脳回転状皮膚を欠く症例のうち除外診断①「2 次性肥大性骨関節症」を除外できた症例を「不全型」と診断する。
- 上記のうち、2つがみられる症例のうち、除外診断①-③を除外できた症例を「疑い例」と診断する。このうち①③のみがみられる症例を「初期型」と称する場合もある。女性例では①②のみがみられることがある。このような場合は *HPGD* と *SLCO2A1* 遺伝子変異の検索が診断に有用であるが、症状がそろうまで「不全型」「完全型」とは呼ばない。

#### 診断に際しての諸注意

- 「完全型」の 4 症状の特異度は高く、確定診断にいたる。「不全型」「疑い例」では除外診断①「2 次性肥大性骨関節症」を除外するために基礎疾患の有無を検討する必要がある。
- 「不全型」「疑い例」は年余にわたり進行し、「完全型」に移行することがある。遺伝子診断が有用であるが、症状がそろうまで「完全型」とは呼ばない。
- 多彩な合併症は診断の参考になるが確定診断に用いてはならない。

#### 除外診断

①2 次性肥大性骨関節症 (secondary hypertrophic osteoarthropathy) : 図 1

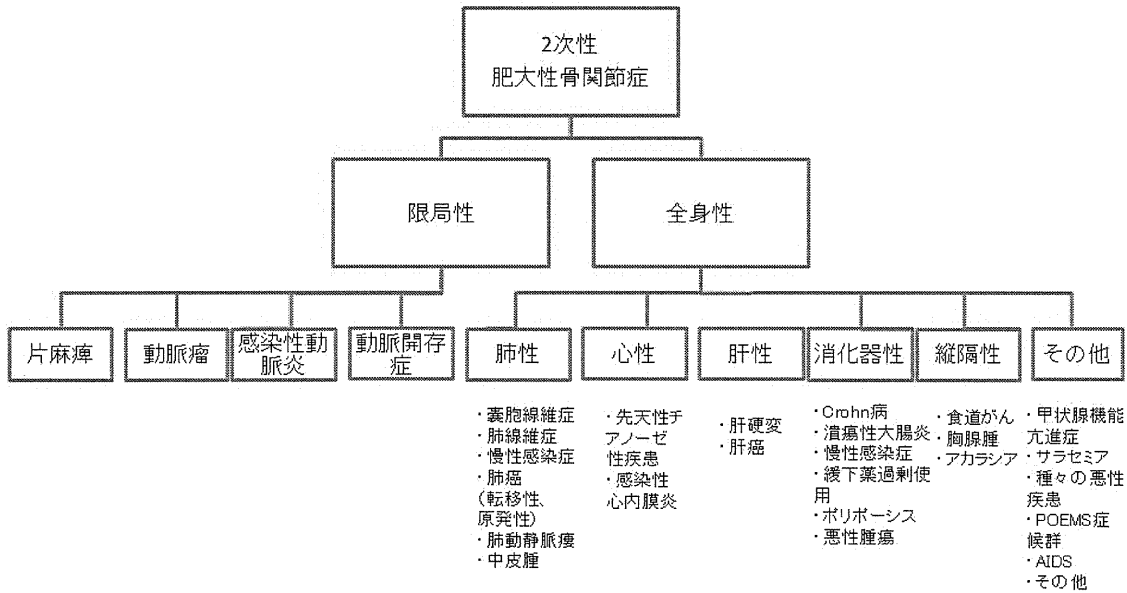
②成長ホルモン過剰症および先端肥大症

③骨系統疾患

③- 1 高アルカリフォスファターゼ血症

③- 2 骨幹異形成症 (Camurati-Engelmann 病)

図1 2次性肥大性骨関節症の分類（文献3より一部を改変）



診断の参考になる合併症（括弧内は2011年全国調査結果より）

- <皮膚症状> 脂漏・油性光沢（69%）、ざ瘡（65.5%）、多汗症（34.5%）、脂漏性湿疹（16.7%）
- <関節症状> 関節痛（51.7%）[運動時関節痛（30.3%）、安静時関節痛（9.1%）]、関節腫脹（42.4%）、関節水腫（24.2%）、関節の熱感（9.1%）、骨折歴（6.3%）
- <その他> 貧血（18.2%）、発熱（15.6%）、胃・十二指腸潰瘍（9.4%）、低カリウム血症（9.1%）、自律神経症状（9.1%）、易疲労性（6.1%）、思考力減退（3%）

参考文献

1. 小崎里華：皮膚骨膜肥厚症、骨系統疾患マニュアル、南江堂
2. Sasaki T, Niizeki H, et al: Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. J Dermatol Sci 68 (1): 36-44, 2012
3. Martinez-Lavin M: 肥大性骨関節症. アメリカ関節炎財団（編）、日本リウマチ学会（訳）、リウマチ入門、第12版（日本語版）、万有製薬、2003; 573-575

## 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

研究分担者 室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 講師  
研究協力者 松井佐紀 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 大学院生  
小野慧美 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 大学院生

**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

生じている事をアンケートによる実態調査と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(図1)。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による汗の定量化、光コヒーレントトモグラフィーによる汗のイメージング、二光子顕微鏡を用いた汗腺の生体内動態観察を用いてヒスタミンの発汗に対する影響を検討した。

### 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「部分的に汗をかく」、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。

次に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）。C57BL6 マウスの足底皮内にアセチルコリンを投与するとミノール法、角層水分量測定で発汗の有意な上昇が確認され、光コヒーレンストモグラフィーによる汗のイメージングでも実際に発汗の生じていることが確認された。

アセチルコリン、サブスタンス P、ヒスタミン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。サブスタンス P とヒスタミンはアセチルコリン誘導性の発汗を有意に抑制した。これらの抑制効果はサブスタンス P 阻害剤、あるいは H1 受容体拮抗薬によって抑制された。ただしサブスタンス P 阻害剤の効果はマウスの系統によって異なり、C57BL6 では抑制されるが BALB/c では抑制されない。一方、H1 受容体拮抗薬はいずれの系統でも抑制作用を示した。この結果よりヒスタミンによる発汗抑制作用に特に注目して検討を続けた。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。アセチルコリンとヒスタミンを同時に皮内に投与すると発汗は抑制される。光コヒーレンストモグラフィーでは汗管内の汗も確認されなくなることからヒスタミンは汗腺腺体を取りまく微小環境に影響し、発汗を抑制するものと考えられた。そこで汗腺の動態を二光子顕微鏡によって観察した（図3）。アセチルコリン投与後、汗腺は腺房細胞に汗の溜まったと、縮みながら汗を分泌する動態が観察された（図4）。ここにヒスタミンを投与すると、汗腺腺房細胞は膨らむが、膨らんだままで汗が腺房細胞から分泌されないという現象が確認された。汗腺腺房細胞でヒスタミンとアセチルコリンのシグナル伝達経路間のクロストークが生じている可能性を考え、アセチルコリンおよびヒスタミン投与前後における皮膚の蛋白抽出サンプルを用いたキナーゼアレイを行った。その結果、アセチルコリンによる GSK3beta のリン酸化がヒスタミンによって阻害されることが判明した（図5）。つまり、ヒスタミンは汗腺腺房細胞でのグリコーゲン合成系に影響を与える結果、腺房細胞からの汗分泌を抑制している。このヒスタミンによる阻害作用は H1 受容体を介していることが判明した。

#### D. 考察

軸索反射性発汗試験の結果から発汗の機会であトピー性皮膚炎では皮膚表面に一樣ではなく、まばらに発汗していると想像できる（図6）。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。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。しかし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。今回、私たちはヒスタミンが発汗を抑制する作用をその分子メカニズムの検討を含め網羅的に解析を行った。

ヒスタミンは H1 受容体を介して汗腺細胞に直接作用することで発汗を抑制していると考えられた。

### 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の関与を検討するとともに、H1 受容体拮抗治療の有用性を検証していく予定である。

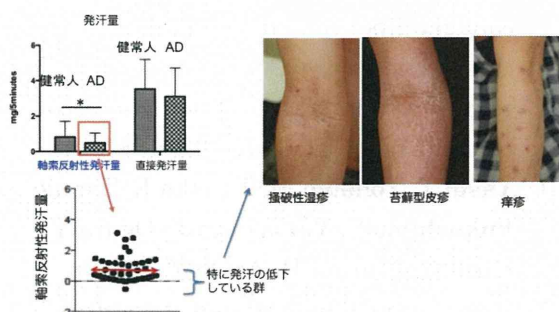


図1：アトピー性皮膚炎では軸索反射性発汗量減少している。\*P<0.05, unpaired t-test. AD:atopic dermatitis. 特に発汗していない群では肘窩に皮疹を高率に認めた。

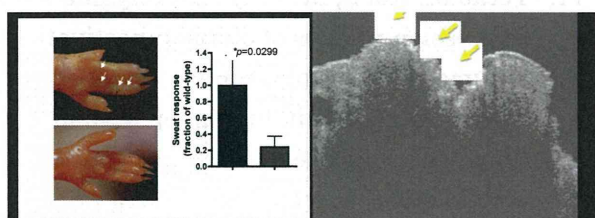


図2：マウスを用いたミノール法による発汗定量(左)。光コヒーレントトモグラフィを用いた発汗動態のイメージング。

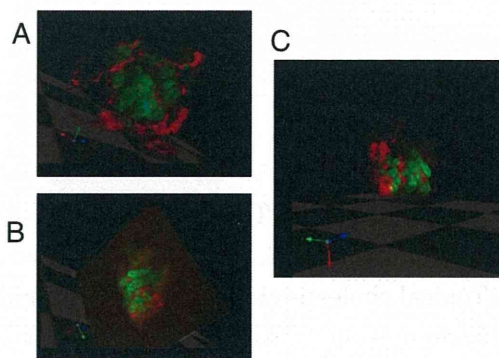


図3：二光子顕微鏡を用いた汗腺の3次元構造 A,B,C はおのおの異なる方向から観察した結果を示す。赤：血管。緑：汗腺。

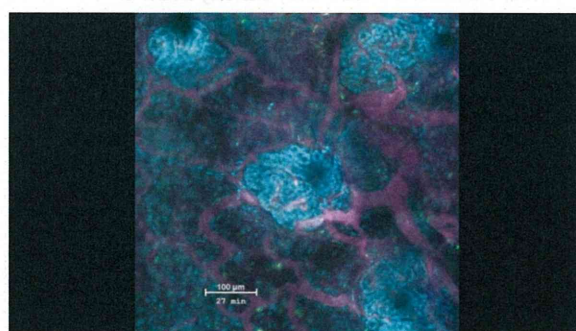


図4：アセチルコリン投与後の汗腺の動態。赤：血管、緑：汗腺。汗腺中の黒い影は pH 変化による蛍光の失活と考えており、汗と想像している。

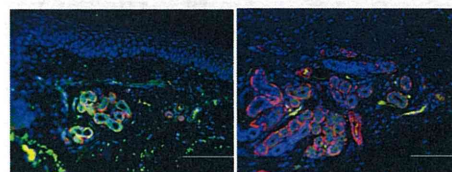


図5：アセチルコリン投与およびアセチルコリン+ヒスタミン投与後の皮膚をリン酸化GSK3betaで免疫染色した。左はアセチルコリン投与、右がアセチルコリン+ヒスタミン投与。緑：リン酸化GSK3beta、赤：SMA、青：ヘキスト。

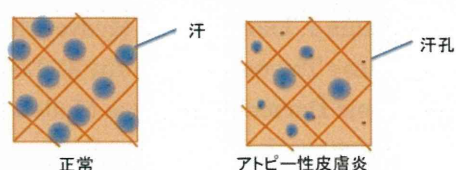


図6：皮膚表面の発汗イメージ図。アトピー性皮膚炎ではまばらに発汗すると想像された。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1.論文発表

1. Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I. Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11 $\beta$ -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol*. 2013 Nov 13. doi: 10.1111/exd.12284
2. Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. *Allergol Int*. 2013 Sep 25.
3. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Oct 18;440(2):265-70.
4. Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I. Effective Oral Psoralen Plus Ultraviolet A Therapy for Digital Ulcers with Revascularization in Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 2013 Aug 8. doi:10.2340/00015555-1678.
5. Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Dynamic Analysis of Histamine-Mediated Attenuation of Acetylcholine-Induced Sweating via GSK3 $\beta$  Activation. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul 30. doi: 10.1038/jid.2013.323.
6. Murota H, El-Latif MA, Tamura T, Katayama I. Olopatadine Hydrochloride Decreases Tissue Interleukin-31 Levels in an Atopic Dermatitis Mouse Model. *Acta Derm Venereol*. 2013 Jul 1. doi: 10.2340/00015555-1648.
7. Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2013 Nov;133(11):2555-65.
8. Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jun;172(3):507-12.
9. Tanaka R, Fukushima S, Sasaki K, Tanaka Y, Murota H, Matsumoto T, Araki T, Yasui T. In vivo visualization of dermal collagen fiber in skin burn by collagen-sensitive second-harmonic-generation microscopy. *J Biomed Opt*. 2013 Jun;18(6):61231.
10. Yasui T, Yonetsu M, Tanaka R, Tanaka Y, Fukushima S, Yamashita T, Ogura Y, Hirao T, Murota H, Araki T. In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope equipped with 1250-nm mode-locked Cr:Forsterite laser. *J Biomed Opt*. 2013 Mar;18(3):031108.
11. Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. *Exp Dermatol*. 2013 Feb;22(2):98-101. doi: 10.1111/exd.
12. Murota H, Katayama I. Reply: To PMID 22770266. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):928-9.
13. Yasui T, Yonetsu M, Tanaka R, Tanaka Y, Fukushima S, Yamashita T, Ogura Y, Hirao T, Murota H, Araki T. In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human



- facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope equipped with 1250-nm mode-locked Cr:Forsterite laser. *J Biomed Opt.* 2013 Mar;18(3):31108.
14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Otsuka K, Kotobuki Y, Shiraiishi 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.* 2012 Jan;180(1):165-76.  
(日本語論文)
  1. 室田 浩之: 【アトピー性皮膚炎の病態と治療】 アトピー性皮膚炎の悪化因子対策. *臨床免疫・アレルギー科 臨床免疫・アレルギー科(1881-1930)60巻3号Page302-308*



2. 木嶋 晶子, 室田 浩之, 熊谷 一代, 瀧原 圭子, 片山 一朗 思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査 : CAMPUS HEALTH(1341-4313)50巻1 Page313-315(2013.03)
  3. 室田浩之他. 【アトピー性皮膚炎治療の新たな展開】 汗とアトピー性皮膚炎(解説/特集). 臨床免疫・アレルギー科(1881-1930)59巻2号 Page187-190(2013.02)
  4. 木嶋晶子、室田浩之、片山一朗 【総合アレルギー診療を目指して】 《アレルギー疾患の病因・病態における最近の話題》 思春期アレルギー疾患の悪化因子とその対策. Modern Physician(0913-7963)33巻2号 Page189-192(2013.02)
  5. 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)
  6. 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.
  7. 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. 室田浩之. 発汗を制御する因子の探索 : 汗腺の動態観察から見えたもの. 日本発汗学会、2013, 9
  2. 小野慧美、室田浩之他. アトピー性皮膚炎患者を対象とした発汗に関する実態調査アンケート 第25回アレルギー学会春季臨床大会、2013, 5
  3. 永田 由子, 中野 真由子, 松井 佐起, 木嶋 晶子, 高橋 彩, 室田 浩之, 片山 一朗アトピー性皮膚炎におけるネコアレルギーとイヌアレルギーの影響第25回アレルギー学会春季臨床大会、2013, 5
4. 室田浩之. 薬剤による発汗の制御 : 無汗症治療の現状と未来 日本皮膚科学会総会 2013, 5
  5. 室田浩之 アトピー性皮膚炎の悪化因子対策 汗と温度の指導箋 日本皮膚科学会総会 2014. 5
  6. 室田浩之 アトピー性皮膚炎 up-to-date アトピー性皮膚炎と汗 発汗は増悪因子か? 日本臨床皮膚科学会 2013 5
  7. 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
  8. 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
  9. Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38<sup>th</sup> Japanese Society of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12
- H.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の臨床像と病態に関する研究  
およびその発汗異常の評価法の開発

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

研究要旨 特発性後天性全身性無汗症（AIGA）15例の臨床像を解析した。AIGAは、若年・壮年での発症が多く、全例男性で、コリン性蕁麻疹をおよそ半数で伴い、腋窩と手掌部の発汗は保たれていることが多いことが確認された。これらの特徴は、AIGAを診断する際に重要と考えられる。AIGAはステロイド治療が有効であることが多いが、高齢での発症はステロイド抵抗性の予測因子であるかもしれない。さらに、我々はAIGA 15例中12例の血清を解析し、1例でM3受容体に対する自己抗体を確認した。しかし、抗体陽性の頻度は低く、この自己抗体がAIGAの病態に関与しているかどうかは不明である。また、我々はビデオ・スコープを用いた汗腺活動の評価法を開発した。この評価法はAIGAなどの発汗異常を呈する疾患の臨床的評価に役立つ可能性がある。

#### A. 研究目的

後天性特発性全身性無汗症（AIGA：acquired idiopathic generalized anhidrosis）は、後天的に全身の発汗低下を呈するが、原因となる基礎疾患を伴わず、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<sup>1,2</sup>。発汗は体温調節に重要であり、発汗が低下・消失するAIGA患者では運動や暑熱環境で体温が上昇し、日常生活の活動が制限される。また容易に熱中症を起こすため生命が脅かされることもある。比較的希な疾患とされるが、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、医療従事者においても疾患の認知度は低く、診断される症例は全体の極一部と推測され、早期に発見し、適切な診断・治療を行う必要がある。また、治療に関しては、ステロイド治療の有効性が指摘されているが、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発展させるために必要な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。

一方、AIGAの病態は明らかにされていない。ステロイドが有効であることから、自己免疫的機序の関与が推測されているが、特異的な自己抗体は発見されていない。AIGA患者ではエクリン汗腺の機能障害が生じていることが生理学的検討から明らかになっている。エクリン腺はコリン作動性交感神経節後線維により支配され、神経終末から分泌されるアセチルコリンにより、発汗が惹起される。アセチルコリン受容体は、M1～M5のサブタイプに分類され、エクリン腺に存在するのはM3受容体であり、AIGAの標的抗原として抗M3受容体が候補にあがる。我々はAIGA患者の血清中の抗M3受容体抗体の存在を調査した。

一方、AIGA の診断には発汗機能の評価が必須である。発汗の古典的な評価方法にミノール法（ヨード・デンプン法）がある。これは 1927 年にモスクワの神経内科医 Victor Minor が提唱した方法である<sup>3</sup>。ミノール法は定性法であり、無汗部位分布の評価には適しているが、定量はできない。定量法としては測定部位の皮膚をカプセルで覆い、カプセル内に空気を送り、蒸発した汗および不感蒸泄を測定する換気カプセル法がある<sup>4</sup>。しかしながら、この方法では個々の汗腺の活動の評価はできない。我々は、ビデオ・マイクروسコープにより撮影した動画を画像解析ソフトを用いて解析し、汗腺活動を経時的かつ半定量的に評価できる方法を開発した。

## B. 研究方法

### AIGA の臨床像に関する研究

1997～2011 年に千葉大学医学部附属病院神経内科を受診し、診断基準<sup>2</sup>を満たす AIGA 15 例（全例男性、年齢  $34.9 \pm 10.5$  歳、罹病期間  $2.0 \pm 2.0$  年）の診療記録を後ろ向きに調査した。

### AIGA 患者血清中の抗 M3 受容体抗体の検索に関する研究

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<sup>2</sup>を満たした AIGA 患者 12 例（全員男性、平均年齢  $36.5 \pm 11.2$  歳、平均罹病期間  $2.2 \pm 2.1$  年）の治療開始前の血清と健常人コントロール 10 例（平均年齢  $32.4 \pm 10.4$  歳）の血清を使用した。

抗 M3 受容体抗体検出のためにヒト M3 受容体遺伝子をクローニングし、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。この培養細胞に AIGA 患者および健常者の血清を加え、蛍光抗体法により、M3 受容体に結合する抗体の有無を評価した。

### 汗腺活動の評価法の開発

ビデオ・マイクروسコープ（Viewmatic、松電舎）を USB ケーブルでパーソナル・コンピュータ（PC）に接続し、附属ソフト EyeCam（松電舎）を用いて PC 画面上で汗孔をリアルタイムで観察した。深呼吸負荷を行った際の指先における発汗反応を 30 枚/秒（ $1280 \times 960$  ピクセル）で撮影し、EyeCam にて動画を 1 フレームごとに BMP 形式の静止画像（ $1280 \times 960$  ピクセル）に変換した。画像の解析には画像解析ソフト Cosmos UI（ライブラリー社）を用いた。

### \*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

### AIGA の臨床像に関する研究

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。アトピー性皮膚炎の既往・合併のある例はなかった。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。

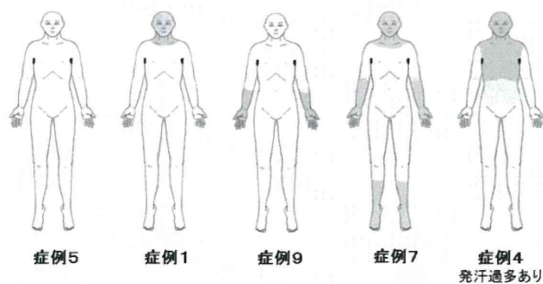


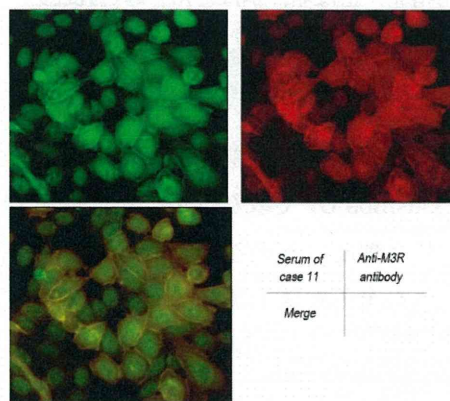
図1. 温熱発汗試験. 黒は正常発汗部位、灰色は発汗低下部位、白は無汗部位.

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、腋窩の発汗は全例で保たれていた。15例中13例で腋窩以外にもの温熱性発汗が残存している部位がみられ、そのうち1例で残存部に発汗過多がみられた。温熱性発汗の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あった（図1）。カプセル換気法を用いて手掌部の精神性発汗を測定した14例では13例（93%）で精神性発汗は保たれていた。

治療が行われた13例の治療内容は、ステロイド・パルス療法（メチルプレドニゾン1000mg/日静注を3日間）に後療法として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、ステロイドの内服治療のみは1例であった。13例中10例（77%）で治療開始後に明瞭な改善が認められ、9例ではステロイドを漸減・終了することができた。1例で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。僅かな改善しかみられなかった3例（23%）の臨床像は以下の通りである。症例1は経過5年の51歳男性で、コリン性蕁麻疹の病歴はなかった。温熱発汗試験では、右こめかみ以外は無汗であった。症例2は経過2ヶ月の55歳男性で、コリン

性蕁麻疹の病歴はなかった。温熱発汗試験では、前額部、両側耳介周囲以外は無汗であった。症例3は経過2年の33歳男性で、コリン性蕁麻疹の病歴がみられた。温熱発汗試験では、両上腕から前腕近位および胸正中部位以外は無汗であった。3例とも手掌の精神性発汗は保たれていた。皮膚生検については、症例1で汗腺分泌細胞の膨化を認めたが、炎症細胞の浸潤はなかった。症例2で汗腺数低下と汗腺への中等度の炎症細胞浸潤を認めた。症例3でごく軽度の炎症細胞浸潤を認めた。症例2と3では汗腺の形態学的変化はなかった。罹病期間、汗腺の病理所見には一定の傾向はみられなかった。

#### AIGA患者血清中の抗M3受容体抗体の検索に関する研究



AIGA12例中1例（前述のち治療反応性不良例の症例2）で抗M3受容体抗体が確認された（図2）。残りのAIGA11例と健常人10例では陰性であった<sup>5</sup>。

図2. 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



### 汗腺活動の評価法の開発

掌側を上にして被検者の指先をビデオ・マイクロスコープの観察台の上に置き、内臓のライトで観察部分を照明することで汗孔を明瞭に観察できた。さらに、深呼吸負荷時に汗孔から分泌される汗を観察できた(図3)。撮影された動画から得られた静止画を経時的にCosmos UIで解析した。

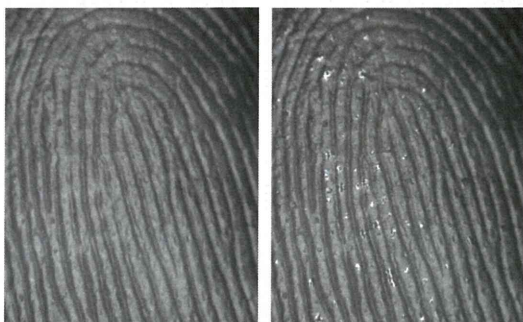


図3.ビデオ・マイクロスコープで撮影した左第2指指先。左は発汗がほとんどみられない安静時、右は深呼吸負荷により発汗がみられた状態。汗が反射して高輝度にみえる。

発汗している汗孔(活動汗腺)を選択するために、Cosmos UIで取り込んだ静止画像で発汗により高輝度にみえる部分を選択できるようにフィルター閾値を調節して部位を特定し(図4A)、抽出した(図4B)。その後、ノイズ・リムーバー機能を用いて画素数50以下の抽出部位を除去した(図4C)。

この状態では、ひとつの汗孔からの汗が複数に分割されて抽出される場合があるため、抽出部位をいったん膨張させることで近い位置にある抽出部位を統合した(図4D)。その後、抽出部位を縮退させて元の大きさに戻した。

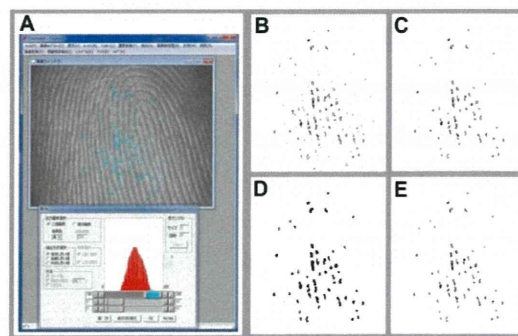


図4.発汗のみられる汗孔の抽出方法

### D. 考察

#### AIGAの臨床像に関する研究

今回の検討では、AIGAは若年・壮年での発症が多く、全例男性で、コリン性蕁麻疹を約半数で伴っていた。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、腋窩の発汗は全例で保たれていた。腋窩の汗腺はアポクリン腺やアポエクリン腺を含んでおり、他の部位と組織学的な違いがあることが関係している可能性がある。一方、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がみられる有毛部と同じエクリン腺であり<sup>6</sup>、温熱発汗との解離を組織学的違いで説明するのは難しく、さらなる検討が必要である。一方、手掌部の発汗が保たれるという特徴はAIGAを診断する際に重要と考えられる。

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、軽度の変化であった。汗腺自体の組織学的な変化が軽度であるのに無汗となることは、AIGAで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。

AIGAの治療に関しては、多くの症例でステロイド治療の有効性を確認できた。しかしながら、3例はステロイド抵抗性であった。

治療抵抗性の3例中2例は40～50歳代での発症であり、高齢発症はステロイド治療の反応性を予測する因子のひとつかもしれない。

### AIGA患者血清中の抗M3受容体抗体の検索に関する研究

抗M3受容体抗体陽性例は、高齢発症で、コリン性蕁麻疹を伴わず、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。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、皮膚生検で汗腺に形態学的異常を認めなかった点はAIGAを支持する点であった。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。

### 汗腺活動の評価法の開発

ビデオ・マイクロスコープを用いて個々の汗腺の活動を評価することができた。発汗量の調節は、活動汗腺数の調節により行われるとされる<sup>7</sup>。しかし、活動汗腺数をどのようにして調節しているのかはよくわかっていない。今回の汗腺活動の観察では、①活動している汗腺と活動していない汗腺がある、②活動汗腺の分布は均一ではない、③短時間の間に活動する汗腺が入れかわることが確認された。この結果は過去の報告と一致する<sup>8,9</sup>。汗腺活動を制御する生理学的機構を明らかにする上で、今回開発した汗腺活動の評価法は有用と思われる。さらに、自律神経機能の評価法として臨床応用できる可能性もある。

### E. 結論

AIGAを支持する所見は、若年・壮年発症、男性、コリン性蕁麻疹、腋窩と手掌部の発汗の残存、汗腺形態の保持、ステロイド治療反

応性などであった。

AIGA 1例の血清でM3受容体に対する自己抗体が確認されたが、この抗体が病態に関与しているかどうかは、現時点で不明である。

ビデオ・スコープを用いて汗腺活動を観察することで経時的に個々の汗腺活動を評価することができた。この方法は、AIGA等の発汗異常を呈する疾患の評価に役立つ可能性がある。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. [Asahina M](#), Sano K, Fujinuma Y, Kuwabara S. Investigation of anti-muscarinic receptor autoantibody in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. Intern Med. 2013;52:2733-2737.
2. [Asahina M](#), Low DA, Mathias CJ, Fujinuma Y, Katagiri A, Yamanaka Y, Shimada J, Poudel A, Kuwabara S. Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:560-562.
3. Yamanaka Y, [Asahina M](#), Akaogi Y, Fujinuma Y, Katagiri A, Kanai K, Kuwabara S. Cutaneous Sympathetic Dysfunction in Patients with Machado-Joseph Disease. Cerebellum. 2012;11:1057-1060.
4. Fujinuma Y, [Asahina M](#), Fukushima T, Katagiri A, Yamanaka Y, Misawa S,

Kuwabara S. Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome. *J Neurol Sci.* 2012;318:131-134.

5. 朝比奈正人：発汗異常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. *発汗学* 2013;20:33-34.
  6. 朝比奈正人：自律神経症候. 河村満 編、メディカルスタッフのための神経内科学、医歯薬出版、東京、2012、76-82 頁
  7. 朝比奈正人：Parkinson 病および類縁疾患の発汗異常. *神経内科* 2012;77:151-157.
  8. 朝比奈正人：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. *発汗学* 2011;18:99-101.
2. 学会発表
1. 朝比奈正人、藤沼好克、山中義崇、片桐明、Anupama Poudel、桑原聡. 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 年 11 月 28-30 日 北九州国際会議場、北九州市.
  2. 朝比奈正人. シンポジウム 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、2012 年 8 月 24-25 日、奈良.
  3. 朝比奈正人、佐野健司、伊藤友里花、藤沼好克、桑原聡. 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 年 8 月 24-25 日、奈良.
  4. 朝比奈正人、佐野健司、伊藤友里花、藤沼好克、山中義崇、片桐明、Anupama Poudel、桑原聡：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. 65 回日本自律神経学会総会 2012 年 10 月 25-26 日、東京.

5. 朝比奈正人、片桐明、藤沼好克、山中義崇、桑原聡. 未治療早期パーキンソン病 50 例における心循環および発汗自律神経機能. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013 年 5 月 29 日-6 月 1 日、東京.
6. 朝比奈正人. シンポジウム 汗の神経診断学 神経疾患でみられる発汗異常. 第 21 回日本発汗学会総会 2013 年 8 月 30-31 日、松本.
7. 朝比奈正人、佐野健司. シンポジウム 後天性特発性全身性無汗症 AIGA の病態-M3 受容体抗体の観点から 第 66 回日本自律神経学会総会 2013 年 10 月 24-25 日、名古屋.

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

#### 文 献

1. 岩瀬敏. 特発性後天性全身無汗症. *日本醫事新報* 2003;4136:1-10.
2. 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;67:73.
3. 田村直. Minor 法と臨床発汗学の歴史的展開. *発汗学* 2006;13:39-44.
4. 朝比奈正人. 交感神経性皮膚反応. *日本自律神経学会 編, 自律神経機能検査第 4 版*, 東京, 文光堂, 2007: 243-248.
5. Asahina M, Sano K, Fujinuma Y, Kuwabara S. Investigation of antimuscarinic receptor autoantibodies in patients with acquired idiopathic



generalized anhidrosis. Internal  
medicine 2013;52:2733-2737.

6. 朝比奈正人. 手掌・足底の発汗. 自律神経  
2007;44:368-373.
7. Randall WC. Sweat gland activity and  
changing patterns of sweat secretion  
on the skin surface. Am J Physiol  
1946;147:391-398.
8. 西山哲成, 菅屋潤壹, 松本孝朗, 岩瀬敏,  
間野忠明. ビデオマイクロスコープを用  
いて観察した個々の汗腺の分泌動態. 日  
本体育大学紀要 2002;31:111-120.
9. 津田孝雄, 青木彩子, 樋本伊織. 汗腺活  
動の観察から得られる情報. 発汗学  
2009;16:17-19.

コリン性蕁麻疹および IPSF の病態

—無汗の分布および汗腺 AchM3 受容体発現に関する考察—

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

研究協力者 田村直俊 埼玉医科大学短期大学看護学科 教授

研究要旨 Idiopathic pure sudomotor failure (IPSF) はコリン性蕁麻疹 (CU) や疼痛を伴うこと、手掌・足底、顔面、腋窩の発汗は障害されないことが特徴である。CU を伴う IPSF と伴わない IPSF の 2 症例において汗腺 AchM3 受容体発現を検討した。19 歳、男性：胸腹部の CU で発症したがパルス治療で寛解、3 か月後に CU を伴う IPSF で再発したが同じ治療で寛解した。CU 発症時に上腕汗腺で AchM3 受容体発現が低下していたが、IPSF 再燃後の寛解時には同部位で発現は改善していた。31 歳、男性：CU を伴わない IPSF で発症した。パルス治療で発汗は体幹部から回復したが、四肢の無汗は高度でステロイド反応性が悪く改善までにパルス 3 クールを要した。IPSF 発症時、上腕、手掌で AchM3 受容体発現はともに高度に低下していた。CU と IPSF は汗腺の AchM3 受容体発現が低下する同一スペクトラム上の病態で、臨床症状の差異は身体各部の発汗能と AchM3 受容体発現量で説明できる。

A. 研究目的

後天性特発性全身性無汗症 (acquired idiopathic generalized anhidrosis: AIGA) <sup>1)</sup> の中核をなす主要病型で、汗腺コリン受容体の機能異常が推定される idiopathic pure sudomotor failure (IPSF) は、コリン性蕁麻疹 (cholinergic urticarial: CU) や疼痛を伴うこと、手掌・足底、顔面、腋窩の発汗は障害されないことが特徴である <sup>2)</sup>。ただし、CU は全例に認めるわけではなく、生じる症例と生じない症例はどこが違うのか、また、なぜ特定の部位が発汗障害を逃れるのかについては不明である。今回、我々は CU を伴う IPSF と伴わない IPSF の 2 症例において汗腺の

muscarinic cholinergic receptor M3

(AchM3 受容体) 発現を検討し、その結果と無汗部位の分布に基づいて IPSF と CU の関係を考察する

B. 研究方法

IPSF の 2 症例において発汗検査 (温熱発汗試験、軸索反射性発汗 (quantitative sudomotor axon reflex test: QSART、定量的精神性発汗検査、サーモグラフィ)、皮膚生検 (HE 染色、acetylcholine M3 (AchM3) 受容体染色) を検討した (浜松医科大学皮膚科 戸倉新樹教授のご厚意による)。

## C. 研究結果

### 症例呈示

症例 1：19 歳、男性

主訴：運動すると身体がピリピリする。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2011 年 8 月頃より、運動中や入浴時に頭部・頸部・前胸部がピリピリと痛むようになった。疼痛時には胸腹部に紅い小き皮疹が出現し、しばらくして体幹に発汗した。身体を冷やすと痛み、皮疹は消失した。疼痛のため運動ができなくなった。症状は不変で 2012 年 8 月に 1 回目の入院をした。

1 回目入院時所見：全身皮膚に異常なし。一般身体所見、神経所見、血液検査に異常なし。温熱発汗試験では運動負荷で前胸部・腹部に粟粒状の円形膨疹が出現、頭部、体幹にピリピリとする疼痛を伴った。運動中止の約 10 分後、遅れて腹部を中心とする体幹に多量の発汗が出現した。両側拇指の精神性発汗は正常、前腕、下腿の QSART は前腕では正常に認めしたが、下腿では反応性が低下していた。左上腕皮膚生検では HE 染色では汗腺組織に形態学的異常なく、リンパ球浸潤も認めなかった。以上から典型的な CU と診断した。8 月 17 日よりステロイドパルス

(methylprednisolone 1g/日 x 3日間) 治療を施行、パルス終了後には運動負荷による疼痛、蕁麻疹はほぼ消失した。9 月～10 月は、頭部のピリピリとした疼痛は残るが、発汗は正常に認めていた。11 月より、運動時の疼痛が再燃、全身の発汗も認めなくなったため H25 年 1 月 12 日に 2 回目の入院をした。

2 回目入院時所見：温熱性発汗試験は額、腋窩を除き全身性無汗で、頭部、前胸部に疼痛、腹部に CU を認めた。精神性発汗は正常、前腕、下腿の QSART は反応消失していた。IPSF

と診断しステロイドパルス治療を行ったところ、パルス終了後から発汗が出現し、疼痛発作も軽快、CU は出現しなくなった。QSART は前腕、下腿ともに反応は正常に回復した。パルス終了 9 日目に再度、左上腕で皮膚生検を施行したところ、真皮上層の血管周囲と汗腺導管周囲に軽度のリンパ球浸潤を認めた。CU 発症時に上腕皮膚から採取した生検標本、IPSF 寛解後に同部位から採取した標本で汗腺 AchM3 受容体の染色を行った（浜松医科大学皮膚科）。その結果、CU 発症時の AchM3 受容体の染色ではコントロールに比較して AchM3 受容体発現が低下していたが、IPSF 寛解後には著明に改善していた。

症例 2：31 歳、男性

主訴：汗をかかない。暑熱環境でうつ熱になる。

既往歴：B 型肝炎

現病歴：もともと汗かきで、仕事（解体業）では常に大量の発汗を認めていた。2013 年 5 月上旬頃より、仕事にうつ熱で気分が悪くなるがあった。5 月下旬のある日、炎天下で仕事にうつ熱状態で全身に汗をかいていないことに気付いた。6 月中旬にサウナに入ったところ、全身に全く汗をかかず、すぐに気分が悪くなった。6 月 25 日、当科に 1 回目の入院をした。

1 回目入院時所見：一般身体所見では、全身皮膚にとくに乾燥はなく、神経所見も異常なし。血液検査で肝機能に異常はなかったが、HBs 抗原陽性、HBc 抗体陽性で B 型肝炎の持続感染の状態と判断した。温熱発汗試験では前額部、腋窩、手掌・足底を除き全身性無汗、QSART は前腕、下腿でまったく無反応であった。両側の精神性発汗は正常、右上腕、左手掌で皮膚生検を施行した。両部位とも HE

染色で汗腺、導管組織に形態学的異常はなかったが、右上腕皮膚では汗腺周囲に軽度のリンパ球浸潤を認めた。IPSFと診断し6月28日よりステロイドパルス治療を施行した。治療直後には発汗を認めなかった。治療2週間後、頸部に発汗を認めたが、発汗回復は不十分であった。7月19日に2回目の入院、7月19日からステロイドパルス2クール目を施行した。治療後、顔面、頸部の発汗は増加、発汗部位は胸腹部に広がったが、四肢の発汗は認めなかった。8月24日に3回目の入院、ステロイドパルス3クール目を行ったところ、体幹部の発汗はさらに増加した。この時点で施行した前腕、下腿のQSARTでは軽度の反応を認めた。以上、本症例はCUを伴わず、ステロイドパルスに対する反応性が不良であった。初回の入院時に右上腕と左手掌から採取した皮膚生検標本で、ともに汗腺AchM3受容体は高度に低下していた。

#### D. 考察

我々はIPSFの病態をAchM3受容体の機能異常によりAchが受容体に結合できない状態であると推定し、受容体に結合できないAchが汗腺周囲の肥満細胞を刺激して、ヒスタミンを遊離し蕁麻疹を、感覚神経末梢を刺激して、疼痛発作を生じると考えている。しかし、この仮説のみではCUを生じる症例と生じない症例、ステロイドが著効する症例とそれほどでない症例が存在する理由、手掌・足底、顔面など特定の部位が発汗障害を逃れる理由は説明困難であった。

近年、Sawadaら<sup>3)</sup>によりCUでは汗腺のAchM3受容体の発現が低下していること、減汗性CUでは無汗部で発現消失、低汗部で発

現低下することが報告された。また、肥満細胞にもAchM3受容体が存在し、CUで発現低下していることが証明された。この結果、CUの出現は肥満細胞のAchM3受容体の発現量に依存し、汗腺・肥満細胞で発現量が高度に低下する部位は無汗で、蕁麻疹も出現しないが、発現低下が軽度の部位は低汗となり、汗腺AchM3受容体に結合できないAchが肥満細胞のAchM3受容体に結合する結果、コリン性蕁麻疹が出現すると推定される。

IPSFでは、手掌・足底、顔面、腋窩など発汗障害を逃れる部位があり、全身各部位で発汗障害の程度は均一ではない。身体各部位における発汗能は能動汗腺密度×個々の汗腺の発汗能によって決定される。Kuno<sup>4)</sup>によると体幹部に比べ上肢、下肢は発汗能が低いと報告されている。一方、手掌・足底、顔面は能動汗腺密度が非常に高い。

健常状態における汗腺・肥満細胞のAchM3受容体発現量と身体各部位の発汗能の関係を模式的に図に示す。この図にCUとIPSFの臨床症状を当てはめると、発汗障害部位、蕁麻疹の出現部位などが説明可能と考える。すなわち、汗腺・肥満細胞のAchM3受容体発現量の低下にしたがって、①四肢・体幹は正常～低汗でCUを伴う（臨床診断：CU）、②四肢は無汗～低汗で体幹は低汗でときにCUを伴う（臨床診断：CU）、③四肢は無汗、体幹は無汗～低汗でCUを伴う（臨床診断：軽症IPSF）、④四肢・体幹は無汗、顔面・手掌・足底の発汗は保たれる（臨床診断：IPSF）、⑤全身無汗（臨床診断：重症IPSF）という順序で病状が進展すると考える。

#### 文献

1. 厚生労働科学研究補助金（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方針の確立班. 「特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン」作成委員会. 特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン. 自律神経 2013;50:67-74.

2. 中里良彦: 特発性全身性無汗症. 神経治療学 2001;18:141-149
3. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, et al. Cholinergic Urticaria: Studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in antidrotic and hypohidrotic skin. J Invest Dermatol 2010;130:2683-2686.
4. Kuno Y. The regional relationship of the amount of sweat. Pp 192-204, Human perspiration. CC Thomas, Springfield, 1956

#### E. 結論

CU と IPSF は汗腺および肥満細胞の AchM3 受容体発現が低下する同一スペクトラム上の病態で、臨床症状の差異は身体各部の発汗能と AchM3 受容体発現量で説明できる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 山元敏正, 荒木信夫. 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. 中里良彦. 無汗症と多汗症. Brain Medical 24 : 53-58, 2012
3. 中里良彦. 寒冷誘発性発汗過多症. 神経内科 77 : 145-150, 2012
4. 二宮充喜子. 分節型無汗症・harlequin

症候群. 神経内科 77 : 127-132, 2012

5. 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 吉丸公子, 荒木信夫. 症候性 harlequin 症候群 34 例の検討. 神経内科 77 : 73-75, 2012
6. 中里良彦ら. 特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン. 自律神経 50 : 67-74, 2013
7. 中里良彦. 特発性無汗症の診断と病態. 発汗学 20 : 35-36, 2013
8. 中里良彦, 荒木信夫. 目で見ると異なる神経症候-まだら様症候群- 日本医師会雑誌 142 : S5, 2013

##### 2. 学会発表

1. 中里良彦, 二宮充喜子, 田村直俊, 荒木信夫, 戸倉新樹, 澤田雄宇: 全身性無汗と手掌疼痛を呈し汗腺 AchM3 受容体発現消失を認めた Fabry 病の 1 例. 第 21 回発汗学会総会
2. 二宮充喜子, 中里良彦: 分節型発汗異常の診断と病態 -harlequin 症候群を中心に- 第 21 回発汗学会総会
3. 中里良彦: AIGA の臨床症状. 第 66 回日本自律神経学会総会 シンポジウム 3 後天性特発性全身性無汗症 (AIGA)
4. 二宮充喜子, 中里良彦, 田中 愛, 田村直俊, 荒木信夫, 戸倉新樹, 澤田雄宇: 汗腺 AchM3 受容体発現低下を認めた IPSF の 1 例. 第 66 回日本自律神経学会総会
5. 岡田真里子, 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫, 大竹 明, 戸倉新樹, 澤田雄宇: Fabry 病 (母, 息子例) における発汗障害, 四肢疼痛の比較検討. 第 66 回日本自律神経学会総会

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし