

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

東京医科歯科大学皮膚科で経験した
特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討

研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
皮膚科学分野 教授

【研究要旨】

特発性後天性全身性無汗症(acquired idiopathic generalized anhidrosis: 以下 AIGA)は、基礎疾患を有する続発性無汗症や、分節性の無汗を示さない原因不明の全身性無汗症の一群である。今回我々は、過去 6 年間に当科で経験した AIGA の症例をまとめ、副腎皮質ステロイド薬の治療効果について検討した。

過去 6 年間に当科を受診し AIGA と診断した患者、男性 20 名女性 7 名の計 27 名のうち、ステロイドパルス療法を施行した症例は 19 例あった。19 例中 10 例で、後療法としてプレドニゾロンの内服を施行した。ステロイドパルス療法を施行した群(19 例)の効果判定は、無効 14 例(73.7%)、有効 3 例(15.8%)、著効 2 例(10.5%)であった。今回の検討では発症から治療開始までの期間が短い方が、ステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があった。また、初回のステロイドパルス療法で著効する症例がある一方で、再燃時にステロイドパルス療法を追加しても効果が減弱し無効となる症例もあった。ステロイドパルス療法の有効率が他施設よりも低い理由は不明であり、今後無効例の病態を解析し、より有効な治療法を検討していく必要があると考える。

共同研究者

宗次太吉 東京医科歯科大学皮膚科

過去6年間に当科で経験したAIGAの症例をまとめ、副腎皮質ステロイド薬の治療効果について検討を行った。

A . 研究目的

AIGA は、基礎疾患を有さず、分節性の無汗を示さない原因不明の全身性無汗症の一群の疾患である。患者は暑熱環境でうつ熱やコリン性蕁麻疹を生じ難治例も多いことから、職業上の制限が必要であったり、QOL に及ぼす影響は大きい。しかしながら症例数が少なく治療の検討はまだ十分なされていない。今回我々は、

B . 研究方法

2008 年 4 月から 2014 年 3 月までの 6 年間に東京医科歯科大学皮膚科を受診し、AIGA と診断した患者計 27 名を対象とした。

定義として、AIGA は明らかな原因がなく後天性に全身の無汗ないし減汗を生じ、発汗以外の自律神経症候および神経学的

症候を認めないものとし、可能な限りミノール法（当科では和田高垣法の変法で施行）により無汗領域を同定して、本邦のAIGA診断基準に準じて診断した。また1例を除き全ての症例で汗腺の組織所見を確認し、可能な症例では発汗に関連する自律神経検査を施行した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「皮膚汗腺における発汗のしくみ・病態の研究」として本学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

・患者背景

年齢性別、既往症、発症時の年齢、治療開始時年齢(または診断時年齢)、血清IgE値、コリン性蕁麻疹の有無、発汗が残存している領域、無汗部位の病理組織学的所見について評価した。自律神経機能の評価として、交感神経皮膚反応(Sympathetic Skin Response; SSR)、定量的軸索反射性発汗試験(Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test; QSART)、緊張性瞳孔の有無と起立性低血圧の有無を検査した。

患者:男性20名、女性7名の計27名、発症年齢は10歳頃~68歳頃までで、発症年齢の平均はおよそ28.8歳であった。

既往歴:精神的疾患として、強迫性障害が1例、身体表現性障害が2例あった。

治療前の発汗残存部位:体幹・四肢に広範に無汗を認める症例が多かった。また顔面、腋窩、掌蹠などの発汗は保

たれている症例が多かった。

コリン性蕁麻疹の合併:27例中15例(56%)でコリン性蕁麻疹の合併を認めた。

自律神経機能の評価:27例中25症例で緊張性瞳孔の有無、起立性低血圧の有無を検査したが、異常を認めなかった。SSRの結果は表に記載した通りであった。

定量的軸索反射性発汗試験(QSART):27例中23例で軸索反射性発汗(AXR)を測定した。いずれの症例も低下もしくは無反応であった。一部の症例では2個の発汗計プローブを用いてAXRとイオントフォレーシス後の直接刺激性発汗(DIR)を並行して測定したが、DIRも低下もしくは無反応であった。

無汗部位の病理組織像:多くの症例では汗腺の形態異常を認めなかった。症例によっては、汗腺周囲に軽度のリンパ球浸潤を伴う例、分泌腺の膨化変性を伴う例、汗腺の表皮開口部に角栓形成を認めた例があった。

・治療経過

AIGAと診断した症例のうち、ステロイドパルス療法が施行可能で、患者の同意が得られた症例については、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1000mg/日を3日間連続点滴静注)を施行した。1回のステロイドパルス療法で治療効果が乏しい症例は、1ヵ月程度期間をおいて2回目のステロイドパルス療法を施行し、後療法としてプレドニゾン30mg/日を投与し、3ヵ月程度かけて漸減中止した。それでもなお治療効果が乏しい症例については、ステロイドパルス療法と後療法を繰り返した。

治療効果の評価については、基本的にミノール法を用いて発汗領域を治療前と比較した。治療前の発汗領域と比較し、治療後に発汗領域が拡大しなかったものを無効(×)とし、発汗領域が体表面積の20-30%程度拡大したものを有効(○)、発汗領域が全身の80%以上まで改善したものを著効(◎)とした。再燃については、有効、著効とした症例のうち、通院中に無汗が再燃した症例を再発ありとした。

治療内容

AIGA27例のうち、他院で治療したものが2例、治療を施行しなかったものが3例あった。治療を施行しなかった3例について詳しくみると、症例5は治療の同意が得られず、症例9は精神科治療を優先、症例25は中途退院であった。ステロイドを使用せず他の内服薬で治療した症例は3例あり、詳細をみると症例11は精神科投薬治療中のためステロイド投与を見合わせたもの、症例21と症例26はステロイド投与を希望されなかったものであった。3症例とも塩酸ピロカルピンや塩酸セビメリンの内服を試みた。

ステロイドパルス療法を施行した症例は19例あった。内訳は、ステロイドパルス療法1回が4例、2回が8例で、3回が2例、4回が2例、6回が2例、ハーフパルス1回が1例であった。後療法として、19例中10例でプレドニゾロンの内服を施行した。詳細をみるとプレドニゾロン30mg/日から漸減したものが9例、プレドニゾロン60mg/日から漸減したものが1例あった。ステロイド投与による副作用は2例で認め、症例12で続発性副腎皮質機能不全、症例24で明らかな関与は不明であるが、経過中に帯状疱疹を発症した。

また、ステロイド内服のみで治療を行った症例や、免疫抑制剤を使用した症例はなかった。

治療効果

ステロイドパルス療法を施行した群(19例)は、無効14例(73.7%)、有効3例(15.8%)、著効2例(10.5%)であった。無効例とした症例16はステロイドパルス療法施行後16ヵ月後に軽快したもので、ステロイドパルス療法そのものは無効で、後に自然軽快したものと考えた。

ステロイドパルス療法後、後療法でステロイド内服を行った群(10例)は、症例13と症例17を除いた8例でいずれも治療前後を比較して、発汗領域の拡大は認めなかった。症例13については他院で治療された症例で、ステロイドパルス療法1回施行後、後療法としてプレドニゾロン30mg/日より内服した症例であった。ステロイドを使用せず他の内服薬で治療した群(3例)は、症例21では塩酸セビメリン服用後3~4時間は一時的に発汗の増加があった。

再燃について

ステロイドパルス療法が有効及び著効と判定した5例のうち、4例を当院で経過観察した。著効例(症例10)を除いた3例は全例で再燃を認めた。症例14、15、24については、初回のステロイドパルス療法後には、一部発汗領域の拡大を認めしたが、再度ステロイドパルス療法を追加した際には効果が減弱し、反応しなくなったためステロイドの効果判定を無効とし、再発ありとした。

過去の自験例との整合性

過去の自験例の報告で症例 14 はステロイドパルス療法の治療効果を有効としていたが、再燃に対し追加でステロイドパルス療法を施行したところ、効果が減弱し治療に反応しなくなったため、ステロイドの効果判定を無効とし、再発ありとした。また症例 2 はステロイドパルス療法の効果を有効としていたが、治療後もともと発汗が残存していた部位の発汗量は増加したが、発汗領域の拡大はなかったため、無効に訂正した。

D. 考 察

過去の AIGA 症例を集積した報告によると、集計の方法に差はあるが、ステロイドの有効率を 7-9 割程度としている報告が多い。今回自験例の AIGA 27 例の集計ではステロイドパルス療法を施行した症例は 19 例で、うち有効及び著効と判定したのは 5 例であり有効率は 26.3% だった。自験例は、他の報告よりも有効率が低く、また発汗領域の改善も少なかった。さらに自験例を解析すると、ステロイドパルス療法が有効であった群は、発症から治療開始までの期間が短い傾向を認めしたが、有意ではなかった。

治療効果に関連する患者因子について詳細に検討した大嶋らの報告によると、13 例中 12 例にステロイドパルス療法を、1 例にステロイド内服療法を施行し、有効率は 100% であった。よってステロイドの有効性を予測する因子の検討はされていないが、再燃を認めた症例は、発症年齢が若く、コリン性蕁麻疹の合併している症例、また発症から治療までの期間が長く、ステロイド治療に抵抗性のある症例は無汗の再燃を繰り返しやすい可能

性が報告されている。

自験例についてまとめると、ステロイドパルス療法が著効した症例は、ステロイドパルス療法の 1 回目で効果を認めているという特徴があった。またステロイドパルス療法後再燃を認めた症例では、ステロイドパルス療法を追加しても、効果が減弱し反応しなくなる症例(症例 14、15、24)と、ステロイドパルス療法の度に発汗領域が改善し、その後再燃する症例があった(症例 17)。自験例に限っては、初回のステロイドパルス療法で著効する症例がある一方で、ステロイドパルス療法の効果が有効程度に止まる症例では、再燃時にステロイドパルス療法を追加しても効果が減弱し無効となる傾向があった。

自験例の無汗部位での病理組織学的所見を検討したところ、ステロイドパルス療法を施行した 19 例のうち 11 例で何らかの変化を認めた。一般に汗腺の形態に異常のないものはステロイドパルス療法の反応は良いと考えられるが、過去に汗腺の変性を認めた症例でもステロイドの有効例が報告されている。このようなことから我々は、無汗部の汗腺が変性している症例でも、減汗部に残存する汗腺にステロイドが作用するのではないかと考え、汗腺の形態異常を認めた症例にもパルス療法を施みたところ、症例 10 では汗腺汗管とも萎縮を認めたがステロイドパルス療法が著効した。ただし自験例も含め、汗腺の形態が正常であってもステロイドが無効な症例も報告されており、無汗部の病理組織像とステロイドパルス療法の治療効果に相関はないと考えた。それは、AIGA の汗腺の形態は、同一個体の中でも部位や進行度(重症度)に差異があ

り、単一ではないと予想されるため、病理組織学的所見とステロイドの治療効果は一定しないことがあると考えた。

AIGA の病態については新たな知見が報告されている。一般に、発汗系の交感神経節後線維からアセチルコリンが放出されると、汗腺にあるムスカリン性アセチルコリン M3(CHRM3)受容体に作用し発汗が起こるが、減汗部の汗腺では、CHRM3 受容体発現の低下を認めたと報告された。さらに CHRM3 に対する自己抗体の検出についても Asahina らにより報告された。報告によると、AIGA 12 例の患者血清のうち、1 例(8.3%)のみ CHRM3 に対する自己抗体の存在を認めた。その症例は、55 歳の男性で発症から 6 ヶ月を経過しており、ほぼ全身の無汗を呈し、コリン性蕁麻疹を伴っていなかった。ステロイドパルス療法に対する反応は不良であった。またステロイドパルス療法が著効した症例は 2 例あったが、いずれも CHRM3 に対する自己抗体は有していなかった。これらの結果より、一部の AIGA では、CHRM3 に対する自己抗体が発症に関連する可能性があるが、AIGA は自己抗体のみならず他の要因も関連する複合的な疾患であることが示唆された。自験例のステロイドパルス療法が著効した 2 例についても、Asahina らの報告から推察すると必ずしも自己抗体を有しているとは限らないと考えられる。

E . 結 論

AIGA は自然軽快例も一定の割合で報告されているが、今回の検討では発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があったことから、汗腺の形態異常の有無

に関わらず、時期を逸しないよう早期のステロイド治療を開始するのが望ましいと考える。また、初回のステロイドパルス療法で著効する症例がある一方で、再燃時にステロイドパルス療法を追加しても効果が減弱し無効となる症例があったのも特徴的であった。ステロイドパルス療法の有効率が他施設よりも低い理由は不明であり、今後無効例の病態を解析し、より有効な治療法を検討していく必要があると考える。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

1. 宗次太吉、藤本智子、芝間さやか、西澤綾、井川健、横関博雄 . 高 IgE 症候群の患者に生じた寒冷誘発性発汗過多症 . 皮膚病診療 vol36, No8 741-744
2. 宗次太吉、藤本智子、高山かおる、井川健、横関博雄 . 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 . 皮膚病診療 vol36, No8 777-782

学会発表

1. 宗次太吉、藤本智子、芝間さやか、西澤綾、井川健、横関博雄 . 高 IgE 症候群の患者に生じた寒冷誘発性発汗過多症 . 第 113 回日本皮膚科学会総会、2014.5.30.
2. Takichi Munetsugu, Tomoko Fujimoto, Sayaka Shibama, Aya Nishizawa, Ken Igawa, Hiroo Yokozeki. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper-IgE syndrome. 11th Meeting of the

German-Japanese Society of Dermatology,
Heidelberg, Germany, 2014.6.12.

3. 宗次太吉、藤本智子、高山かおる、井川健、横関博雄．東京医科歯科大学皮膚科で経験した特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討．第 22 回日本発汗学会総会、2014.9.18.

H．知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし