

皮膚疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> 皮膚乾燥(魚鱗癬) <input type="checkbox"/> 乾癬 <input type="checkbox"/> 手掌の角化 <input type="checkbox"/> 爪甲の形成異常 <input type="checkbox"/> 疣贅(いぼ) <input type="checkbox"/> 伝染性軟属腫(水いぼ) <input type="checkbox"/> 色素失調症様皮膚所見(まだらな色素沈着) <input type="checkbox"/> その他：
無汗に伴う症状	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> うつ熱/体温調節障害 <input type="checkbox"/> その他：
顔貌の特徴	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 前額突出 <input type="checkbox"/> 鞍鼻 <input type="checkbox"/> 厚く外翻した口唇 <input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> その他：
頭部毛髪 of 異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 全禿頭 <input type="checkbox"/> 乏毛症(貧毛) <input type="checkbox"/> その他：
眉毛の異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 全欠損 <input type="checkbox"/> 部分欠損
口腔の異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 唾液の減少 <input type="checkbox"/> 歯牙欠損 <input type="checkbox"/> 円錐歯 <input type="checkbox"/> その他：
アレルギー症状	<input type="checkbox"/> 食物アレルギー <input type="checkbox"/> 花粉症 <input type="checkbox"/> その他：
その他特記すべき 合併症	

その他、診断・治療についてのご意見や、研究班に対する要望などございましたらご記入下さい。

アンケートは以上でございます。些少ですが謝礼をお送り致します。  
御協力ありがとうございました。

**【本研究に関する問い合わせ先】**

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学皮膚科 宗次太吉  
 電話 03-5803-5286 FAX03-5803-5289 Email:mtakderm@tmd.ac.jp

## 無汗のみを呈した無汗性外胚葉形成不全症の母娘例における無汗分布の検討

研究分担者 中里良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授

**研究要旨** 無汗性外胚葉形成不全症 (anhidrotic ectodermal dysplasia: AED) は歯牙, 毛髪, 汗腺の形成不全を3主徴とする遺伝性疾患である. 今回, 全身性無汗症を呈するが毛髪, 歯牙の異常を認めないAED家系の母娘例を経験した. 本家系では母娘ともにほぼ全身性無汗であったが, 手掌の精神性発汗は正常で, 皮膚生検でも汗腺は正常に確認できた. AEDの過去の報告でもとくに手掌発汗が障害を逃れている報告がある. 手掌汗腺が保たれている理由は, エクリン腺胚の発生時期が, 手掌・足底では妊娠4か月, 腋窩は5か月初め, その他の全身は5か月末と, 手掌・足底の汗腺が発生学的に最も早く発生することが関係している可能性がある.

**A. 研究目的**

無汗性外胚葉形成不全症 (anhidrotic ectodermal dysplasia: AED) は歯牙, 毛髪, 汗腺の形成不全を3主徴とする遺伝性疾患である<sup>1)2)3)</sup>. しかし, AEDの中には汗腺の形成不全以外の所見を認めず, 無汗も一部残存する家系がある. 無汗以外に異常を認めないAED家系の母娘例をもとに無汗の分布を検討する.

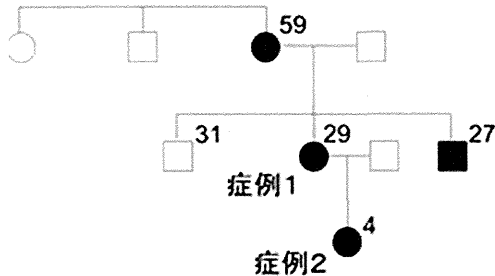
**B. 研究方法**

先天性無汗症以外に身体的異常を認めないAED家系の母娘例について発汗残存部位を検討した.

**C. 研究結果**

## 1) 症例提示

家族歴 (図1): 発端者である母 (症例1), 娘 (症例2) のほかに症例1の母親, 弟が幼小児期から全身性発汗低下で夏季は暑熱を避けて生活している. とともに顔貌, 外観に異常なく, 歯牙, 毛髪も正常. 家系内に血族結婚はない.



症例1: 29歳, 女性.

主 訴: 全身性無汗.

既往歴: てんかん発作 (18歳時に全身性痙攣発作を発症し, バルプロ酸800mg/日を内服継続中). アトピー性皮膚炎.

現病歴: 幼少児期から汗はかかず, 運動するとすぐに身体が熱くなるので運動を控え, 暑熱を避けて生活していた. 無汗は不変で娘とともに当科を紹介され受診した.

身体所見: 顔貌, 頭髪, 歯牙に異常なし. 前腕皮膚は乾燥気味であった. 胸・腹部に異常なし. 神経学的所見では, 脳神経に異常なし. 腱反射は正常で, 運動系, 感覚系, 小脳系に異常はなかった. 血液検査: 末梢血・一般生化学で異常なし.

発汗検査; 温熱発汗試験では, 前額部, 頸部に少量の発汗を認めたほかは, 全身性無汗. 左右の拇指で施行した定量的精神性発汗試験 (quantitative emotional sweating test: QEST) は正常反応 (図2).

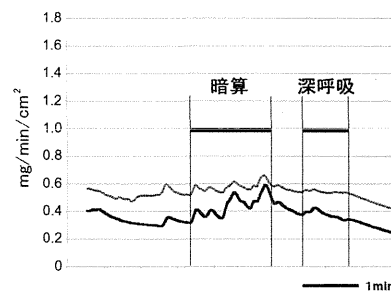


図2: QESTの結果

右前腕, 下腿で施行した定量的軸索反射性発汗試験 (quantitative sudomotor axon reflex test: QSART) は無反応であった.

皮膚生検: 左前腕 (図3), 背部では汗腺, 導管を認めなかった. 左手掌では形態学的異常はなく正常に汗腺を認めた (図4).

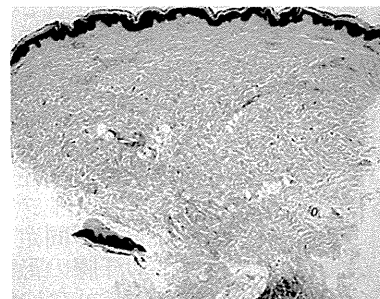


図3: 左前腕には汗腺を認めない

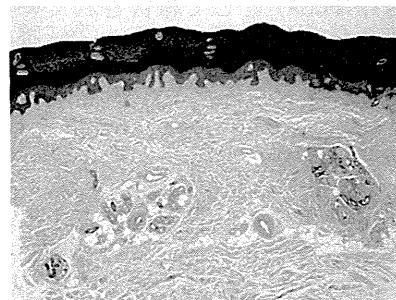


図4: 手掌には正常に汗腺を認める

症例2：4歳，女児。

主訴：全身性無汗。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：出生，発育歴には異常なし。生後7か月ころから，頻回に38～40℃の体温上昇を認めたが炎症所見はなかった。両親が体温上昇時に発汗がないことに気付き，身体を冷やして対応していた。冬季には体温上昇は認めなかった。運動すると容易にうつ熱症状になったが，手掌は逆に多汗で常に湿潤しており，夏季にはしばしば湿疹が生じた。1歳7か月，無汗の精査で某病院小児科に入院した。発汗試験で手掌以外の全身性無汗，皮膚生検（大腿部，臀部）で汗腺の欠如が確認された。

以後，dry skinに対し保湿剤投与，うつ熱症状には発熱時の冷却で対応してきた。4歳時，当科を紹介され受診した。

身体所見：顔貌，頭髪，歯牙に異常なし。温熱負荷では前額部，頸部の一部にのみ発汗を認めた。手掌，足底は多汗で夏季には汗疱状湿疹が生じた（図5）。



図5：手掌は汗疱状湿疹のため皮膚剥離している

神経学的所見では，脳神経に異常なし。腱反射は正常で運動系，感覚系，小脳系に異常はなかった。

#### D. 考察

提示した母娘例はともに幼小児期，発熱時や運動後に容易にうつ熱になり，全身性無汗に気付いた。また，家系内に無汗症の発症者が2例存在し，常染色体優性の遺伝形式を示す家族性全身性無汗症である。母親は前腕，背部，娘は大腿，臀部の皮膚組織で汗腺が全く欠如していることが確認されたことからAEDと診断した。

家族性全身性無汗症（familial generalized anhidrosis）はIngber<sup>4)</sup>により無汗性外胚葉形成不全に伴う臨床症状によって次の3タイプに分類されている。①毛髪，汗腺，歯牙の異常を伴うAED：現在までに報告されているほとんどのAEDはこのタイプである。後述するように現在では責任遺伝子が同定され，遺伝形式により分類されている。②汗腺の形態学的，機能的異常を伴うがその他の異常がないAED：家族性単純性無汗症（familial and congenital simple anhidrosis:FCSA）として報告されている<sup>5)</sup>。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。③汗腺の形態学的，機能的異常やその他の異常がないAED：交感神経節後線維の汗腺への神経支配欠如が推定されている<sup>6)</sup>。①タイプのAEDは遺伝形式によりX連鎖性AED（男性型，女性型），常染色体優性AED，常染色体劣性AEDに分類されている<sup>1)</sup>。ほとんどがX連鎖性AEDで男性型が90%を占め，以下のような特徴的臨床症状を示す<sup>1)2)3)</sup>。突出した額，厚い口唇，突出した耳介，鞍鼻など特徴的な顔貌で薄く乾燥した皮膚などの特有な外観を呈する。中耳炎，萎縮性鼻

炎，アトピー性皮膚炎，掌蹠角化症を合併することがある。女性型はほぼ無症状の症例から男性型と同様症状を呈する症例まで様々である。一方，常染色体性AED遺伝型では歯牙，毛髪，汗腺の形成不全の程度，内容にはバリエーションがある<sup>1)</sup>。本家系は顔貌含め外観は正常で，毛髪，歯牙には全く異常を認めなかったことから遺伝形式は異なるが，Ingber<sup>4)</sup>による臨床分類の②タイプ，FCSAに相当すると思われる。ただし，本症例も過去のFCSA報告例も遺伝子異常は検索されておらず，過去の常染色体性AED遺伝子異常のどれかと同一原因である可能性がある。したがって，現時点では遺伝形式から本家系を含め，FCSAも常染色体性AEDの中に分類するのが妥当と思われる。

AEDの遺伝子異常については，X連鎖性AEDは1996年にectodysplasin-A（EDA）蛋白をコードしているEDA1遺伝子が原因であることが判明し<sup>7)</sup>，1998年にすべての遺伝子配列が同定された<sup>8)</sup>。AEDの原因としてこれまで150種類以上のEDA遺伝子変異が報告されている<sup>9)10)</sup>。一方，常染色体優性・劣性型AEDの原因はEDA受容体蛋白をコードしているEDAR（EDA receptor）の遺伝子変異，そのdeath domainと結合するEDARADD（EDAR-associated death domain）の遺伝子変異が知られている<sup>9)</sup>。家族性AEDの75～95%，孤発性AEDの50%にEDA遺伝子異常，EDA変異がないAEDでは25%にEDAR遺伝子変異が認められる<sup>11)</sup>。正常な外胚葉の器官形成には，EDA-A1（リガンド），EDAR（レセプター），EDARADD（レセプター結合アダプター蛋白）などを介するNF- $\kappa$ Bの活性化による細胞死の抑制が重要であり，これらの分子の遺伝子変異によってAEDが起こると考えられている<sup>9)11)12)</sup>。本家系は遺伝形式，外胚葉形成不全の内容からはEDARまたはEDARADD遺伝子異常によるAEDの可能性が

一般にAEDの無汗症については，全身一律に汗腺が欠如するわけではなく，発汗が残存する部位がある。本家系では母娘ともにほぼ全身性無汗であったが，手掌の精神性発汗は正常で，皮膚生検でも汗腺は正常に確認できた。AEDの過去の報告でもとくに手掌発汗が障害を逃れている報告がある<sup>3)15)16)</sup>。手掌汗腺が保たれている理由はエクリン汗腺の発生時期が関係すると考察されている<sup>15)</sup>。すなわち，エクリン腺胚（eccrine gland germs）の発生時期は，手掌・足底では妊娠4か月，腋窩は5か月初め，その他の全身は5か月末とされ<sup>17)</sup>，手掌・足底の汗腺が発生的に最も早く発生することが関係している可能性がある。

[参考文献]

1. 藤沢重樹. 無汗性外胚葉形成不全症. 日皮会誌 91: 439-451, 1981
2. 藤沢重樹. Anhidrotic ectodermal dysplasia (無汗性外胚葉形成不全症). 小児内科 (臨増): 384-389, 1987
3. Reed WE. Et al. Clinical spectrum of anhidrotic ectodermal dysplasia. Arch Dermatol 102:134-143, 1970
4. Ingber A. Familial generalized anhidrosis. Isr J Med Sci 26:457-458, 1990
5. Mahloudji M, Livingston KE. Familial and congenital simple anhidrosis. Am J Dis Child 113:477-479, 1967
6. Dann EJ, Epstein Y, Sohar E. Familial generalized anhidrosis. Isr J Med Sci 26:451

-456, 1990

7. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 13:409, 1996
8. Monreal AW, Ferguson BM, Headson DJ, et al. Mutations in the human homologue of mouse *dl* cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nature Genet* 22:366, 1999
9. 亀頭晶子, 野田英貴, 高萩俊輔, その他. X連鎖性無汗性外胚葉形成不全症の1例. *西日皮膚* 73:229-232, 2011
10. Hashiguchi T, Yotsumoto S, Kanzaki T. Mutations in the *EDI* gene in Japanese families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Exp Dermatol* 12:518-522, 2003
11. Chassaing N, Bourthoumieu S, Cossee M, et al. Mutations in EDAR account for one-quarter of non-EDA1-related hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Hum Mutat* 27:255-259, 2006
12. 藤本 亘. 低汗性外胚葉形成不全症と色素失調症. NF- $\kappa$ B機能不全による遺伝子疾患. *日皮会誌* 113:381-387, 2003
13. Passage E, Fries E. Autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia with subclinical manifestation of heterozygote. In: Bergsma D, Lowery RD, eds. *Natural history of specific birth defects*, 1<sup>st</sup> ed. Birth Defects: Original Article Series, vol. 13, No 3c. New York: Alan R Liss, 1977:95-100
14. Frydman M, Cohen HA, Kauschansky A, Matot H Y. Familial simple hypohidrosis with abnormal palmar dermal ridges. *Am J Med Gen* 31:591-596, 1988
15. 内山直樹, 坂本ふみ子, 和泉純子, 伊藤雅章: 手掌に限局性の発汗を認めた無汗性外胚葉形成不全症の1例. *臨皮* 54:1059-1061, 2000
16. Verbov J. Hypohidrotic (or anhidrotic) ectodermal dysplasia -an appraisal of diagnostic methods-. *Br J Dermatol* 83:341-348, 1970
17. Murphy GF Lever's Histopathology of the Skin, 8<sup>th</sup> ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, p24, 1997

#### E. 結論

AEDの無汗症については, 全身一律に汗腺が欠如するわけではなく, 発汗が残存する部位がある. とくに, 手掌・足底は発汗が残存することがあり, これはエクリン腺胚の発生時期が関係している可能

性がある.

#### F. 健康危険情報

特記事項なし.

#### G. 研究発表

論文発表

1. Nakazato Y, Tamura N, Ninomiya M, Yoshimaru K, Araki N, Yamamoto T. Acquired idiopathic cold-induced hyperhidrosis in a case of dementia with Lewy bodies. *Neurology Clinical practice*, *Neurol Clin Pract* 5:357-359, 2015
2. 中里良彦. 全身性無汗と手掌疼痛のみを主徴とし十数年間, 確定診断されなかった1例. *フアブリー病症例集vol1* p2-5
3. 中里良彦, 田村直俊, 山元敏正. 無汗のみを呈した無汗性外胚葉形成不全症の1家系. *発汗学* 22:2-6, 2015
4. 池田 桂, 中里良彦, 田中 愛, 田村直俊, 山元敏正, 戸倉新樹. 手掌発汗消失を伴うIdiopathic pure sudomotor failure重症例. *発汗学* 22:56-59, 2015
5. 中里良彦, 二宮充喜子, 三宅晃史, 池田 桂, 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正. Harlequin症候群と上肢冷汗を認めた脊椎Th2/3レベル神経根嚢胞の1例. *発汗学* 22:93-95, 2015
6. 岡田真里子, 中里良彦, 二宮充喜子, 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正. Fabry病における発汗障害, 四肢疼痛の機序について. *自律神経* 52:65-70, 2015
7. 中里良彦. 後天性寒冷誘発性発汗多汗症. *神経内科* 84:68-72, 2016
8. 中里良彦. 特発性後天性全身性無汗症 -診療ガイドラインを含む-. *発汗学* 23:14-20, 2016
9. 中里良彦. 特発性後天性全身性無汗症の診断と治療. *新薬と臨床* 65:188-192, 2016

学会発表

1. 中里良彦, 二宮充喜子, 三宅晃史, 池田 桂, 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正. Harlequin症候群と上肢冷汗を認めた脊椎Th2/3レベル神経根嚢胞の1例. 第23回日本発汗学会総会
2. 中里良彦, 田村直俊, 池田 桂, 荒木信夫, 山元敏正. 血清CEA持続高値を認めたidiopathic pure sudomotor failureの1例. 第68回日本自律神経学会総会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし.

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, Valencia JC, Coelho SG, Yin L, Kawaguchi M, Vieira WD, Kaneko Y, Tanemura A, Katayama I, Yokozeki H, Kawakami Y, Hearing VJ.	NUAK2 Amplification Coupled with PTE N Deficiency Promotes Melanoma Development via CDK Activation.	Cancer Res.	1;75(13)	2708-15.	2015 Jul.
Ugajin T, Nishida K, Yamasaki S, Suzuki J, Mita M, Kubo M, Yokozeki H, Hirano T.	Zinc-binding metalloproteins are key modulators of IL-4 production by basophils.	Mol Immunol.	66(2)	180-8.	2015 Aug.
Okuyama N, Hasegawa H, Oida T, Hirata S, Yokozeki H, Fujimoto M, Miyasaka N, Kohsaka H.	Experimental myositis inducible with transfer of dendritic cells presenting a skeletal muscle C protein-derived CD8 epitope peptide.	Int Immunol.	27(7)	327-32.	2015 Jul
藤本 智子、横関 博雄	原発性手掌多汗症に対する長期50%塩化アルミニウム外用剤使用の効果と副作用の検討	JEDCA	9巻4号	238-242	2015.10
藤本 智子、横関 博雄、片山 一朗、金田 眞理、室田 浩之、田村 直俊、菅野 範英、吉岡 洋、玉田 康彦、四宮 滋子、岩瀬 敏、犬飼 洋子	原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会：日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン2015年改訂版	日本皮膚科学会雑誌	125巻7号	1379-1400	2015.06
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」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改訂版	自律神経	52巻4号	352-359	2015
Nakazato Y, Tamura N, Ninomiya M, Yoshimaru K, Araki N, Yamamoto T.	Acquired idiopathic cold-induced hyperhidrosis in a case of dementia with Lewy bodies.	Neurol Clin Pract	5(4)	357-359,	2015

中里良彦	全身性無汗と手掌疼痛のみを主徴とし十数年間、確定診断されなかった1例.	ファブリー病症例集	vol 1	2-5	2015
中里良彦, 田村直俊, 山元敏正	無汗のみを呈した無汗性外胚葉形成不全症の1家系.	発汗学	22	2-6	2015
池田 桂, 中里良彦, 田中 愛, 田村直俊, 山元敏正, 戸倉新樹	手掌発汗消失を伴う Idiopathic pure sudomotoric failure重症例.	発汗学	22	56-59	2015
中里良彦, 二宮充喜子, 三宅晃史, 池田桂, 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正	Harlequin症候群と上肢冷汗を認めた脊椎Th2/3レベル神経根嚢胞の1例.	発汗学	22	93-95	2015
岡田真里子, 中里良彦, 二宮充喜子, 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正,	Fabry病における発汗障害, 四肢疼痛の機序について.	自律神経	52	65-70	2015
中里良彦	後天性寒冷誘発性発汗多汗症.	神経内科	84	68-72	2016
中里良彦	特発性後天性全身性無汗症 –診療ガイドラインを含む–.	発汗学	23	14-20	2016
中里良彦	特発性後天性全身性無汗症の診断と治療.	新薬と臨床	65	188-192	2016
Poudel A, Asahina M, Fujinuma Y, Yamanka Y, Katagiri A, Arai N, Hirano S, Kuwabara S.	Skin sympathetic function in complex regional pain syndrome type 1.	Clin Auton Res.	25(6)	367-71.	2015
Asahina M, Poudel A, Hirano S.	Sweating on the palm and sole: physiological and clinical relevance.	Clin Auton Res.	25(3)	153-9	2015

V. 班会議プログラム・議事録・抄録



## 第1回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会議

## 第1回無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立班会議

会 場：東京医科歯科大学湯島キャンパス内 MDタワー9階 大学院講義室4

日 時：平成27年5月30日（土曜日）午前11時～12時30分

参加者：朝比奈正人、横関博雄、室田浩之、下村 裕、大嶋雄一郎、岩瀬 敏、  
宗次太吉、新関寛徳（敬称略）

### 審議議題

1. 班長挨拶・班員自己紹介
2. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の調査票の確認
3. A I G Aの重症度の疫学調査の依頼（重症とQOLに関して）
4. 無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の検討
  - 背景、概念（横関、宗次）
  - 症状(藤本)
  - 分類、診断基準（佐藤）
  - 疫学（朝比奈）
  - 病因・遺伝子異常（下村）
  - 生活指導（室田）
5. 無汗性外胚葉形成不全症のアンケート調査（二次調査）の検討
6. 第2回特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症班会議開催予定（平成27年12月）

第1回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会議  
第1回無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立班会議  
議事録

会場：東京医科歯科大学湯島キャンパス内 MDタワー9階 大学院講義室4

日時：平成27年5月30日（土曜日）午前11時～12時

参加者：朝比奈正人、横関博雄、室田浩之、下村 裕、大嶋雄一郎、新関寛徳、岩瀬敏、宗次太吉（順不同）

審議議題

1. 班長挨拶・班員自己紹介
2. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の調査票の確認
  - ・改訂されたガイドラインを自律神経雑誌に投稿予定である。別冊を8月開催の発汗学会で参加者に配布する予定である。
  - ・臨床調査個人票の診断項目の確認と、治療歴などの追加項目の確認を行った。自覚症状などの曖昧になりやすい項目は除いて、重症度は無汗/低汗部面積に基づいたスコアにより判定することとした。
  - ・調査票のコリン性蕁麻疹の合併の項目は随伴症候に訂正する。
  - ・ICDの病名にAIGAを追加するよう働きかける。特定疾患になった場合に必要である。
  - ・IPSFとは明確に区別することは難しく、コリン性蕁麻疹合併の有無で一応の区別をつけてはどうかという意見があった。
3. AIGAの重症度の疫学調査の依頼（重症とQOLに関して）
  - ・班員の先生方に御協力いただき、重症度とQOL調査を行うこととした。
  - ・QOLの評価にはDLQIとWPAI(労働生産性)を用いる。
  - ・調査期間を夏季に限定するか、一番悪化したときにするかは、治療のタイミングの影響などもあるため結論は持ち越しとなった。
4. 無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の検討
  - 背景、概念（横関、宗次）
  - 症状(藤本)
  - 分類、診断基準（佐藤）
  - 疫学（事務局）
  - 病因・遺伝子異常（下村）
  - 生活指導・スキンケア（室田）、小児保護者向け指導(新関)
  - ・8月開催の発汗学会の際に原稿を持ち寄ることとした。
  - ・海外の治験情報に留意する。
5. 無汗性外胚葉形成不全症のアンケート調査（二次調査）の検討

- ・一次調査では全国で 21 例の症例があった。実際にはもっと多数の患者が存在するとみられる。
- ・今回の調査には **NEMO** を含まないことを明記する。
- ・保因者や兄弟には軽度の症状を有していることがあるが(歯の部分欠損等)、それらを含めるかどうか。
- ・ **EDA2**、**WNT-10A** 等の遺伝子型が海外で報告されている。該当する場合は遺伝子型のその他の所に記載してもらおう。
- ・調査票に顔貌の項目(前額突出、下口唇外反、耳介変形、色素沈着など)と、毛髪項目に眉毛の状態、禿頭に乏毛症・貧毛を追加する。

6. 第2回特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症班会議開催予定  
(平成27年12月)

## 第2回無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立班会議

会 場： 千葉市文化センター 5階 市民サロン

日 時：平成27年8月28日（金曜日）午後12時00分～13時00分

参加予定者：朝比奈正人、横関博雄、室田浩之、中里良彦、藤本智子、宗次太吉

（敬称略）

### 審議議題

1. 無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の検討
  - 背景、概念（横関、宗次）
  - 症状（藤本）
  - 分類、診断基準（佐藤）
  - 疫学（事務局）
  - 病因・遺伝子異常（下村）
  - 生活指導・スキンケア（室田）、小児保護者向け指導（新関）
2. 無汗性外胚葉形成不全症のアンケート調査（二次調査）の検討
3. 第3回特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症班会議開催予定（平成27年12月）

## 無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の検討

- 背景、概念（横関、宗次）
- 症状（藤本）
- 分類、診断基準（佐藤）
- 疫学（事務局）
- 病因・遺伝子異常（下村）
- 生活指導・スキンケア（室田）、小児保護者向け指導（新関）

- 背景、概念（横関、宗次）

### 概念

外胚葉形成不全症(ectodermal dysplasia)は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。主要な臨床徴候は、皮膚と付属器の形成不全及び特徴的顔貌であり、その症状は永続的で進行はしない。外胚葉形成不全症の代表的疾患である低汗性外胚葉形成不全症は、1929年 Weech により初めて報告され、現在までに 150~200 を超える病型が記載されている。

- 症状（藤本）

本症は、外胚葉形成異常症の中でも最も頻度が高いとされており、1929年に Weech<sup>1)</sup>が Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type と提唱した遺伝性疾患である。無汗(低汗)・疎毛・歯牙の低形成の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。そのため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたしたり、乳幼児などは死亡に至る場合もある。発汗の低下により皮膚は乾燥が強くアトピー性皮膚炎様を呈する。皮膚の乾燥から眼周囲の色素沈着や鱗壁が幼少期からみられるなどの特徴的な顔貌を呈する。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの症状がみられる<sup>2)</sup>。

頭髪・腋毛・眉毛・睫毛・陰毛などの体毛は欠如または細く疎であり、歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う歯牙の低形成や欠如などを認め、義歯の装着などが必要になることがしばしばである。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出する(図 1)。病理組織学的所見では、表皮および真皮に著変はないが汗腺や脂腺を認めない所見がみられる。患者は身体的機能の問題を持つと同時に、外観上・整容的な

問題、社会的な活動の制限をもつため、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。

1) Weech AA: Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type. A report of two cases, Amer J Dis Child, 37:766-890, 1929

2) 馬場直子: 乾燥皮膚で見つかった減汗性外胚葉異形成症, 皮膚病診療, 36:729-732, 2014

● 分類、診断基準 (佐藤)

低(無)汗性外胚葉形成不全症 Hypohidrotic (anhidrotic) ectodermal dysplasia (HED)

1) 免疫不全を伴わない型

X連鎖劣性遺伝型 X-linked HED

- ・ Ectodysplasin A (*EDA*) 遺伝子変異によるもの (MIM# 305100)

常染色体優勢遺伝型 autosomal dominant HED 及び

常染色体劣性遺伝型 autosomal recessive HED

- ・ Ectodysplasin A receptor (*EDAR*) 遺伝子変異によるもの (MIM#604095)
- ・ Ectodysplasin A receptor-associated death domain (*EDARADD*) 遺伝子変異によるもの (MIM#606603)

遺伝形式未確定 (または常染色体劣性遺伝?)

- ・ Wingless-type MMTV integration site family member 10A (*WNT10A*) 遺伝子変異によるもの

2) 免疫不全を伴う型 (HED with immunodeficiency)

X連鎖劣性遺伝型 X-linked HED-ID (X-linked EDA-ID)

- ・ Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) essential modulator (*NEMO*)/Inhibitory  $\kappa$  kinase  $\gamma$  gene (*IKK $\gamma$* ) 遺伝子変異によるもの (MIM# 300291)

常染色体優勢遺伝型 autosomal dominant HED-ID (autosomal dominant EDA-ID)

- ・ *I $\kappa$ B $\alpha$*  遺伝子変異によるもの (MIM# 612132)

診断基準

- A 出生時から無（低）汗である
- B 皮膚における汗腺の欠如または低形成が証明される

参考所見（不要？）：歯芽形成異常（欠損または低形成）、毛髪形成異常（疎毛または乏毛または貧毛？脱毛？）を伴う

A + B：診断確定

#### ● 疫学（事務局）

##### 疫学

デンマークの統計では、減汗性外胚葉形成不全症(HED)の有病率は 10 万出生あたり 21.9、X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED)の有病率は 10 万出生あたり 15.8 と推定されている。11 歳～18 歳の間診断されることが多い。

(Nguyen-Nielsen M et al. Eur J Med Genet. 2013;56(5):236.)

#### ● 病因・遺伝子異常（下村）

##### 病因・遺伝子異常

低（無）汗性外胚葉形成不全症は、X連鎖劣性、常染色体優性または常染色体劣性の遺伝形式を示す。以下に、それぞれの責任遺伝子について解説する。

##### [X連鎖劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

X連鎖劣性遺伝性の本症の責任遺伝子は、Xq12-q13.1 に局在する ectodysplasin A (*EDA*) である<sup>1)</sup>。*EDA* 遺伝子はスプライシングにより *EDA-A1* や *EDA-A2* などの複数のアイソフォームをコードするが、*EDA-A1* が毛包・汗腺および歯牙の発生に最も重要である<sup>2)</sup>。*EDA-A1* 蛋白は tumor necrosis factor (TNF) リガンドファミリーに属する膜蛋白質であり、N末端側から細胞内ドメイン、細胞膜貫通ドメインおよび細胞外ドメインから成るが、*furin* という蛋白分解酵素によって細胞外ドメインが可溶性 TNF リガンドとして細胞外に遊離される<sup>3)</sup>。現在までに、本症の原因として 200 種類以上の *EDA* 遺伝子変異が報告されているが、その種類は、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライスサイト変異など多岐にわたる。なお、ミスセンス変異は、細胞外ドメイン内の *furin* 結合部位や TNF リガンド部位に同定されることが多い。

##### [常染色体優性・劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

常染色体遺伝性の本症は、2q13 に局在する *EDA receptor* (*EDAR*; 別名 *DL*) 遺伝子

または1q42.3に局在する EDAR-associated death domain (*EDARADD*) 遺伝子の変異によって発症する<sup>4,6)</sup>。*EDAR* 遺伝子がコードする EDAR は、TNF 受容体ファミリーに属する EDA-A1 の受容体であり、N 末端側から細胞外ドメイン、細胞膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインより構成される。そのうち、細胞外ドメインは EDA-A1 の結合部位を有する。一方、細胞内ドメインには death domain (DD) と呼ばれるアミノ酸配列が存在する。*EDA* 遺伝子変異と同様に、現在までに 50 種類以上のさまざまな *EDAR* 遺伝子変異が報告されている。ミスセンス変異は、EDA-A1 結合部位または DD 内に同定される頻度が高い。

*EDARADD* 遺伝子は、その名の通り EDAR のアダプター蛋白質をコードしており、EDAR と同様に DD を有する。現在までに、本症の原因として 5 種類の *EDARADD* 遺伝子変異が同定されているが、そのほとんどが DD 内のミスセンス変異である。EDAR と *EDARADD* は、お互いの DD で結合する性質を持つ<sup>5,7)</sup>。EDA-A1 によって刺激を受けた EDAR が *EDARADD* と結合し、TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) などを介して下流のシグナル伝達系が活性化される。最終的に、転写因子である NF- $\kappa$ B の活性化が誘導されることにより、多くの遺伝子の発現が調節される<sup>8)</sup>。すなわち、EDA-A1、EDAR および *EDARADD* は、外胚葉の形成に重要なシグナル伝達系 (EDAR シグナル) の主要構成分子であり、いずれの遺伝子に変異が生じても同様の臨床像を呈するとみられる。

#### [その他]

- 近年、欧米人の本症の女性患者 1 名に、11p12 に局在する *TRAF6* 遺伝子の変異がヘテロで同定された<sup>9)</sup>。さらに、本症の男性患者 1 名に、Xq12 に局在し EDA-A2 の受容体をコードする ectodysplasin A2 receptor (*EDA2R*; 別名 *XEDAR*) 遺伝子に変異が同定された<sup>10)</sup>。ただし、いずれの患者の両親にも変異が同定されなかったことから突然変異 (*de novo* 変異) と考えられ、それぞれの遺伝子変異による本症が遺伝性を示すかどうかは不明である。
- WNT シグナルのリガンドの 1 つをコードする *WNT10A* 遺伝子の変異によって、常染色体劣性遺伝形式を示す外胚葉形成不全症である Odonto-onycho-dermal dysplasia (ODDD) または Schopf-Schulz-Passarge syndrome (SSPS) を発症することが知られているが、これらの患者の一部が低汗性外胚葉形成不全症に類似した乏毛症、低汗症、乏歯症を呈するという報告がある<sup>11)</sup>。ただし、*WNT10A* 遺伝子変異では顔貌異常は明らかでなく、低汗性外胚葉形成不全症ではほとんど認められない爪甲異常や掌蹠角化症が顕著であることが多い。したがって、*WNT10A* 遺伝子変異によって生じる症状は低汗性外胚葉形成不全症と重複することがありうるものの、ODDD や SSPS の亜型と捉えた方が正しい解釈と考えられる。



- 既知の責任遺伝子の変異が除外された常染色体優性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症の家系が 14q12-q13.1 に連鎖したという報告があるが、責任遺伝子は現在までに特定されていない<sup>11)</sup>。

[遺伝子変異データベースの情報]

Human Gene Mutation Database (HGMD)

(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

[参考文献]

1. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, de la Chapelle A, Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet.* 13(4):409-16, 1996.
2. Bayés M, Hartung AJ, Ezer S, Pispá J, Thesleff I, Srivastava AK, Kere J. The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum Mol Genet.* 7(11):1661-9, 1998.
3. Schneider P, Street SL, Gaide O, Hertig S, Tardivel A, Tschopp J, Runkel L, Alevizopoulos K, Ferguson BM, Zonana J. Mutations leading to X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia affect three major functional domains in the tumor necrosis factor family member ectodysplasin-A. *J Biol Chem.* 276(22):18819-27, 2001.
4. Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J. Mutations in the human homologue of mouse dl cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet.* 22(4):366-9, 1999.
5. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, Zonana J, Overbeek PA. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adaptor in development. *Nature.* 414(6866):913-6, 2001.
6. Bal E, Baala L, Cluzeau C, El Kerch F, Ouldin K, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Munnich A, Courtois G, Sefiani A, Smahi A. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum Mutat.* 28(7):703-9, 2007.
7. Yan M, Zhang Z, Brady JR, Schilbach S, Fairbrother WJ, Dixit VM. Identification of a novel death domain-containing adaptor molecule for ectodysplasin-A receptor that is mutated in crinkled mice. *Curr Biol.* 12(5):409-13, 2002.

8. Mikkola ML. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A*. 149A(9):2031-6, 2009.
9. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A rare heterozygous TRAF6 variant is associated with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol*. 166(6):1353-6, 2012.
10. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A new mutation resulting in the truncation of the TRAF6-interacting domain of XEDAR: a possible novel cause of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet*. 49(8):499-501, 2012.
11. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, Masmoudi S, Bal E, Chassaing N, Vincent MC, Viot G, Clauss F, Manière MC, Toupenay S, Le Merrer M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Amiel J, Faivre L, de Prost Y, Munnich A, Bonnefont JP, Bodemer C, Smahi A. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat*. 32(1):70-7, 2011.

● 生活指導・スキンケア（室田）、小児保護者向け指導(新関)

生活指導（室田）

毛髪は全身的に疎で薄く、色が薄い。毛の性状は粗くねじれており、脆弱である<sup>1,2)</sup>。洗髪の際は髪に負担を与えないように、シャンプー等の洗剤を用いる場合はよく泡立てて用い、地肌をこすらず、十分時間をかけてすすぐようにする。

爪は肥厚と変色を伴い突出しながらのびることがある。爪は脆くなることもある。時に爪は欠損する。爪の成長は遅いことが多い<sup>1,2)</sup>。しかし切らずに放置すると、外的な刺激を受けやすくなり外傷につながるため日頃から爪切りやヤスリなどを用いた手入れを行う。

爪上皮は易感染性のため<sup>1)</sup>、手を洗う際は留意する。

歯牙の発達異常（欠歯、円錐歯など）があり、歯牙エナメルも不完全である<sup>1,2)</sup>。うがいや歯磨きなど口腔内の清潔を保つよう指導する。口腔内乾燥症状は口腔内細菌叢に悪影響を及ぼし、齲歯の原因ともなりうる。口腔内保湿剤や人工唾液の使用も有用なことがある。摂食障害を防ぐためには早期に義歯等の対応が必要である。義歯の定期的な交換も摂食、顎骨の発達、そして美容的な観点から極めて重要である<sup>3)</sup>。

眼は涙液の減少に伴うドライアイ<sup>2)</sup>は角膜障害や眼瞼炎のリスクになることから日頃の人工涙液による保湿を心がける。

萎縮性鼻炎に伴い鼻閉・悪臭を伴う鼻汁は生活の質に影響を及ぼすほか、摂食および呼吸器系の問題に発展する危険性がある<sup>1,2,3)</sup>。日頃から鼻洗浄など鼻粘膜を清潔に保つとよい。

エックリン汗腺の分布は疎か完全に欠失する。そのため発汗機能が著しく損なわれ、体温が適切に制御できないためうつ熱になる。うつ熱は痙攣など神経学的な異常を来すことがある。体温の上昇から多飲となり、多尿・夜尿につながることもある<sup>3)</sup>。そのため、夏場のうつ熱対策の工夫は重要である。何よりも周囲の病状に関する理解、そして暑い時期のクーリング対策、エアコン設置（学校・職場など）、暑熱環境（職場、屋外、入浴など）からの回避が必要である。汗の減少は皮膚の乾燥を生じ、皮膚炎の原因になりうる<sup>4)</sup>。皮膚が乾燥した際は適宜保湿外用薬等を用いるなどスキンケアを心がける。

1. Joseph S, et al. Multidisciplinary management of hypohidrotic ectodermal dysplasia- a case report. Clin Case Rep 2015;3:280-286.
2. Fete M, et al. X-linked hypohidrotic Ectodermal Dysplasia [XLHED]: Clinical and diagnostic insights from an international patient registry. Am J Med Genet PART A 2014;164A:2437-2442
3. 栗屋 豊ほか 先天性無汗症 無汗型外胚葉異形成症と先天性無痛無汗症 発汗学 2004 ; 11 : 64-69.
4. Koguchi-Yoshioka H, et al. Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. Acta Derm Venereol. 2015;95:476-479

小児保護者向け指導(新関)

## 無汗(低汗)性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の検討

## ● 背景、概念 (横関、宗次)

## 概念

外胚葉形成不全症(ectodermal dysplasia)は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。主要な臨床徴候は、皮膚と付属器の形成不全及び特徴的顔貌であり、その症状は永続的で進行はしない。外胚葉形成不全症の代表的疾患である無汗(低汗)性外胚葉形成不全症は、1929年 Weech により初めて報告され、現在までに 150～200 を超える病型が記載されている。

## ● 症状 (藤本)

本症は、外胚葉形成異常症の中でも最も頻度が高いとされており、1929年に Weech<sup>1)</sup>が Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type と提唱した遺伝性疾患である。無汗(低汗)・疎毛・歯牙の低形成の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。そのため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたしたり、乳幼児などは死亡に至る場合もある。発汗の低下により皮膚は乾燥が強くとアトピー性皮膚炎様を呈する。皮膚の乾燥から眼周囲の色素沈着や皺壁が幼少期からみられるなどの特徴的な顔貌を呈する。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの症状がみられる<sup>2)</sup>。

頭髪・腋毛・眉毛・睫毛・陰毛などの体毛は欠如または細く疎であり、歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う歯牙の低形成や欠如などを認め、義歯の装着などが必要になることがしばしばである。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出する(図 1)。病理組織学的所見では、表皮および真皮に著変はないが汗腺や脂腺を認めない所見がみられる。患者は身体的機能の問題を持つと同時に、外観上・整容的な問題、社会的な活動の制限をもつため、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。

1)Weech AA: Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type. A report of two cases, Amer J Dis Child, 37:766-890, 1929

2)馬場直子: 乾燥皮膚で見つかった減汗性外胚葉異形成症, 皮膚病診療, 36:729-732, 2014