

● 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)

3) 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

4) 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\*。

\*ヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィーによる高体温領域を確認する。

B 低汗部皮膚における汗腺の欠如または低形成が証明される

A + B : 診断確定

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

- ①歯牙、毛髪の主徴を入れてはどうかとの意見もあったが、かなり variant があるので、参考所見にとどめておくこととなった。
- ②遺伝子診断を入れると診断できなくなる施設も出てくるので、診断基準には入れない。
- ③確定診断には、「免疫不全を伴わない」という文言は入れないこととした。
- ④無痛無汗症は B)の汗腺の状態で鑑別できると考えられる。
- ⑤保因者（軽症者）も診断できるような基準にするかどうか。

● 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 歳の間に診断されることが多い。

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

本邦での報告数を追加する。

● 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-κB* 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]

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. Mikkola ML. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A*. 149A(9):2031-6, 2009.
20. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A rare heterozygous TRAF6 variant is associated with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol*. 166(6):1353-6, 2012.
21. 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.
22. 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）

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使い、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 hypohydrotic 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

爪甲の異常はあまり見かけないので、簡単に触れるにとどめておく。

スキンケアはアレルギー感作の観点からも重要なので、具体的方法を記載して頂く。

熱中症の対策。

歯牙異常、治療については歯科の先生の見解も必要なので、東京歯科大の先生と連携していくこととした。

● 小児保護者向け指導(新関)

小児科の先生の見解も取り入れたい。

● その他

治験情報として、EDI200(phase2)の情報も記載する。

## VI. その他

## 特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版

**監修** 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）稀少難治性皮膚疾患の調査研究班  
（班長 天谷雅行 教授）

（協学会：日本皮膚科学会，日本神経治療学会 日本自律神経学会 日本発汗学会）

**編集** 「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

### 1. ガイドライン作成の背景

特発性後天性全身性無汗症は，概念，診断基準，適切な治療法などは明らかにされておらず本邦における正確な患者数も把握されていない。今回，特発性後天性全身性無汗症の診断基準，診療ガイドラインが策定されることにより，本邦における発症頻度が明らかにされ，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，適切な治療により無汗症に悩む活動期の青壮年層の精神的苦痛を改善し青壮年期無汗症患者の勤勉，勤労意欲を高めることが可能である。

### 2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は日本皮膚科学会，日本自律神経学会，日本発汗学会から委嘱された委員らにより構成され，2014年8月から委員会および書面審議を行い，本ガイドラインを改正した。本ガイドラインは現時点に置ける我が国の特発性後天性全身性無汗症の基本的，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。

#### I 疫学・病因・病態生理

##### 1. 疫学

特発性後天性全身性無汗症（AIGA：acquired idiopathic generalized anhidrosis）の疫学的調査の報告はなく，その有病率・罹患率は不明である。これまでの症例報告は100例程度であり，稀な疾患と推測される。しかし，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，無汗症を伴うコリン性蕁麻疹や無汗症を伴うアトピー性皮膚炎などの診断を受けている症例もあると考えられ，AIGAと診断される症例は全体のごく一部である可能性がある。症例報告のほとんどは日本からであり，有病率に人種差，地域差がある可能性がある。性差に関しては8割以上が男性と際立っている。発症年齢は10歳代から30歳代の若年に多いが，幼児から70歳代までのあらゆる年齢で発症する可能性がある<sup>1)</sup>。

なお，本研究班が行った疫学調査結果では，本邦大学病院神経内科，皮膚科94施設における過去5年間のAIGA患者総数は145例（男性126例，女性19例）で男性有意に発症率が高かった。また発症年齢は1歳～69歳までの広い範囲にわたり，好発年齢は10歳代～30歳代，平均年齢は30.3歳（男性31.0歳，女性22.7歳）であった<sup>2)</sup>。

##### 2. 病因・病態生理

発汗神経から汗腺への神経伝達物質は，通常の交感神経と異なりアセチルコリンが用いられる。発汗神経活動は，バースト状に発射され，呼吸運動にある程度同期している。発汗神経活動に同期して，汗腺からの汗滴分泌は拍出されており，発汗波と呼ばれる。

AIGAでは，

(352)



(付表 1) エビデンスのレベルと推奨度の決定基準 (皮膚悪性腫瘍グループ)

2012年6月

A. エビデンスのレベル分類	
I	システマティック・レビュー／メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学研究(コホート研究や症例対照研究による)
V	記述研究(症例報告や症例集積研究による)
VI	専門委員会や専門家個人の意見*

B. 推奨度の分類#	
A	行うよう強く勧められる (少なくとも1つの有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質のレベル IV のエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (質の劣る III ~ IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI)
C2	根拠*がないので勧められない(有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
D	行わないよう勧められる(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

+基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

\*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

#本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用しない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、(エビデンス・レベルを示した上で)委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

- ① 発汗神経障害 (Sudomotor neuropathy)
- ② 特発性純粋発汗不全 (Idiopathic pure sudomotor failure : IPSF)
- ③ 特発性汗腺不全 (Sweat gland failure)

の3つの病態が考えられる<sup>1)</sup>。

マイクロニューログラフィにより記録される汗腺支配の皮膚交感神経活動は、①発汗神経障害では低下しているが、②IPSFと③特発性汗腺不全の初期では、正常または亢進している<sup>3)</sup>。したがって、②③は発汗を誘発する神経シグナルは正常であるか亢進しているが、汗腺が応答しない状態にあると言える。③特発性汗腺不全の場合、汗腺自体に異常があるために発汗しないが、②IPSFの場合は、発汗運動神経末端から放出されるアセチルコリンに対して、汗腺のコリン受容体が反応しないことにあると考えられる。若年男性に多く、疼痛・異常知覚やコリン性蕁麻疹を合併しやすいが、精神性発汗は保たれる。これはコリン受容体に作用できない過剰なアセチルコリンによるものと考えられている。さらに血清IgE高値を示す症例が多く、早期ならばステロイド・パルス療法が著効することからも、自己免疫的機序が推察されている<sup>4)</sup>。

発汗神経障害の障害部位には、(1)視床下部<sup>5)</sup>、(2)延

髄、脊髄、(3)交感神経節前、節後遠心性線維の可能性が示唆されるが、いずれも環境温の変化に対し、皮膚交感神経活動の発射活動に変化がみられない。特に視床下部性の障害に対しては、発汗閾値の低下のこともある。延髄、脊髄の障害においては、通常は無汗以外の神経症状を伴う。交感神経節前、節後遠心性障害の障害においては、髄節性の障害を呈し、同時に血管収縮神経障害を合併していることも多い。末梢皮膚血流量をレーザードプラー皮膚血流量計により計測し、通常ではみられる皮膚交感神経活動のバースト発射に反応してみられる皮膚血流量低下が、発汗運動神経障害においては見られない。一方、IPSFや特発性汗腺不全では、皮膚血流量の低下が正常に認められる。

IPSFと特発性汗腺不全の間には、病歴に差があり、特発性汗腺不全の病歴はかなり長い。このことから、自律神経性ニューロパシーや発汗神経障害、あるいはIPSFによる無汗症の二次的変化に伴い、組織学的変性を起こす場合と、原発性に免疫学的破壊が汗腺に起こることにより無汗を呈する場合があると考えられるが、この両者は現在においては鑑別ができない。したがって、特発性汗腺不全には、heterogenousな多くの病態が含まれる可能性がある。

これに対してIPSFはかなり確立したhomogenousな疾

患と考えることができる。AIGAの中でもIPSFの占める割合は多く、IPSFは狭義のAIGAといってもよいだろう。

文献

- 1) 岩瀬 敏. 特発性後天性全身無汗, 医事新報 2003; 4136: 1-10.
- 2) 佐藤貴浩ほか: 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, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成23年度総括・分担研究報告書 2012: 28-37.
- 3) Murakami K, Sobue G, Iwase S, et al. Skin sympathetic nerve activity in acquired idiopathic generalized anhidrosis. Neurology 1993; 43: 1137-1140.
- 4) Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, et al. Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. Neurology 2004; 63: 1476-1480.
- 5) Watanabe T, Iwase S, Saito K, et al. Altered sympathetic thermoregulation in patients with hypothalamic dysfunction following resection of suprasellar tumors. Auton Neurosci 2004; 112: 80-87.

II 診断と鑑別

1. 無汗症の分類

発汗を促す環境下(運動, 高温, 多湿)においても, 発汗がみられない(もしくは発汗が減少/低下する)疾患を無汗症という。無汗症には, 先天性/遺伝性に生じる無汗症のほか, 後天性に生じる無汗症が存在する<sup>1)</sup>。さらに,

後天性無汗症は神経疾患, 内分泌・代謝疾患を基礎に生じる無汗症や薬物性無汗症<sup>2)</sup>などの続発性無汗症と発汗障害の病態, 原因・機序が不明の特発性無汗症<sup>3)</sup>に分類できる。特発性無汗症のうち, AIGAは, 無汗の分布がほぼ全身の広範囲におよぶもので, 「後天的に明確な原因なく発汗量が低下し, 発汗異常以外の自律神経異常および神経学的異常を伴わない疾患」と定義される<sup>4)</sup>。患者は体温調節に重要な発汗が障害されるため, 運動や暑熱環境で容易に体温が上昇する。したがって特発性分節型無汗症<sup>5)</sup>やRoss症候群など, 無汗の分布が髄節性/分節型を示す無汗症とは区別される(図1)。

2. AIGA, 特にIPSFの症状

無汗/減汗(発汗低下)は全身の広範囲にみられるが, 発汗が一部残存することも少なくない。特に頭部, 顔面, 腋窩, 手掌・足底は発汗が残存しやすい部位と考えられている。患者は体温調節に重要な発汗が障害されるため, 運動や暑熱環境でうつ熱を起し, 全身のほてり感, 体温上昇, 脱力感, 疲労感, 顔面紅潮, 悪心・嘔吐, 頭痛, めまい, 動悸などがみられ, 熱中症に至ることもある。運動や暑熱環境で誘発される皮膚のピリピリする痛み・発疹(コリン性蕁麻疹)がしばしばみられる。一部に自然寛解する例もあるが, 多くは慢性の経過をとる。

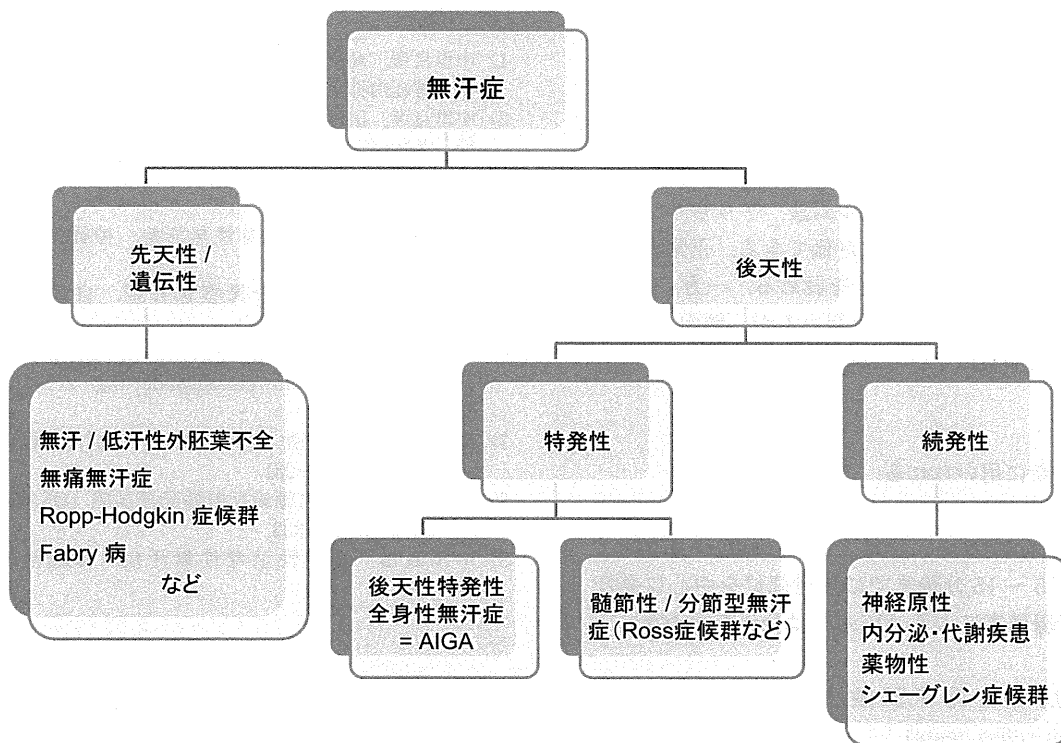


図1 無汗症の分類

3. AIGA の診断基準 (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作成)

A: 明らかな原因なく後天性に非髄節性の広範な無汗/減汗(発汗低下)を呈するが、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。

B: 無汗/発汗低下領域(ヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィーによる高体温領域)が全身の25%以上の範囲にみられる

参考項目

1. 発汗誘発時に皮膚のピリピリする痛み・発疹(コリン性蕁麻疹)がしばしばみられる。
2. 発汗低下に左右差なく、腋窩の発汗ならびに手掌・足底の精神性発汗は保たれていることが多い。
3. アトピー性皮膚炎は AIGA に合併することがあるので除外項目には含めない。
4. 病理組織学的所見: 汗腺周囲のリンパ球浸潤, 汗腺の委縮, 汗孔に角栓なども認めることもある。
5. アセチルコリン皮内テストもしくは QSART で反応低下を認める。
6. 抗 SS-A 抗体陰性, 抗 SS-B 抗体陰性, 外分泌腺機能異常がないなどシェーグレン症候群は否定する。

A + B をもって AIGA と診断する。

4. AIGA の鑑別・検査

温熱発汗試験:

人工気象室や, 簡易サウナ, 電気毛布などを用いて加温により患者の体温を上昇させ発汗を促し, 無汗部位を観察する。ミノール法<sup>6)</sup>, ラップフィルム法, アリザリン法などを用いると無汗部をより明瞭に評価できる。正常人では15分程度の加温により全身に発汗を認める。一方, AIGA では, 非髄節性かつ広範に無汗を認めるが, 顔面, 頸部, 腋窩, 手掌, 足底などはしばしば発汗が残存する。

薬物性発汗試験:

AIGA の病巣診断に用いられる。

・局所投与: 5%塩化アセチルコリン(オピソート®: 0.05~0.1 ml)を皮内注射する。正常人では数秒後より立毛と発汗がみられ, 5~15分後までに注射部位を中心に発汗を認める<sup>7)</sup>。汗腺障害による AIGA では発汗を認めない。

定量的軸索反射性発汗試験(QSART: quantitative sudomotor axon reflex tests):

アセチルコリンをイオントフォレーシスにより皮膚に

導入し, 軸索反射による発汗のみを定量する試験<sup>8)</sup> AIGA では, 発汗が誘発されない。

皮膚生検(光顕・電顕):

AIGA のうち, 特発性純粋発汗不全(IPSF)では光顕上, 汗腺に顕著な形態異常を認めないが, 汗腺周囲にリンパ球浸潤を認めるときがある。また特発性汗腺不全では汗腺分泌細胞の膨化, 角層の過角化などがみられる場合がある<sup>9)</sup>

血清総 IgE 値測定:

IPSF では血清総 IgE 値が高値の場合がある。

サーモグラフィー:

温熱発汗試験と併せて, サーモグラフィーを施行すると, 発汗のない部位に一致して体温の上昇が認められる。

また, 各種検査のうち薬物性発汗試験・定量的軸索反射性発汗試験については現在保険適用がない。全身温熱発汗試験は保険適用がある。

5. AIGA の重症度分類(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作成)

AIGA の重症度判定基準(表)

文 献

- 1) 中里良彦, 島津邦男, 田村直俊. 特集: 発汗の神経学—無汗症. 神経内科 1996; 44: 131-136.
- 2) 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫. 薬物誘発性無汗症. 自律神経 2010; 47: 428-431.
- 3) 中里良彦: 特発性無汗症. Annual Review 神経 2006: 309-317.
- 4) 中里良彦: 特発性全身性無汗症. 神経治療学 2001; 18: 141-149.
- 5) 中里良彦: 特発性分節型無汗症. 自律神経 2004; 40: 327-334.
- 6) Minor V. Ein neues verfahren zu der klinischen untersuchung der shweissabsonderung. Z Neurol 1927; 101: 302-308.
- 7) 斎藤 博: 発汗検査. 医学のあゆみ 別冊神経疾患 state of arts (1) 1999: 228-231.
- 8) 中里良彦: 定量的軸索反射性発汗試験(QSART). 自律神経 2006; 43: 327-333.
- 9) 中里良彦: 特発性全身性無汗症. 神経治療 2001; 18: 141-149.

項目 スコア	無汗・低汗病変部の面積*	皮膚の痛み、膨疹の面積* (コリン性蕁麻疹を伴うこともある)	熱中症の症状
スコア0	25%未満	25%未満	暑熱環境や運動で熱中症の症状はみられない
スコア1	25%以上-50%未満	25%以上-50%未満	暑熱環境や運動でたちくらみ、あるいは筋肉の痛みや硬直がみられる
スコア2	50%以上-75%未満	50%以上-75%未満	暑熱環境や運動でいわゆる熱疲労 頭痛、気分不快、吐き気、嘔吐、倦怠感・虚脱感)がみられる
スコア3	75%以上	75%以上 アナフィラキシー	暑熱環境や運動で意識障害、痙攣、手足の運動障害、高体温がみられる

表：AIGAの重症度判定基準

\*:ミノール法などのヨードデンブンをを用いた温熱発汗試験施行時に判定する。

軽度：0 - 2 点  
中等度：3 - 5 点  
重症：6 点以上

\*厚生労働省が定める医療費助成の対象疾患(指定難病)申請の際の重症度には無汗・低汗病変部の面積のスコアを用い、下記の重症度基準で評価する

軽度：0-1点  
中等度：2点  
重症：3点以上

### Ⅲ 治療とクリニカルクエスチョン

①副腎皮質ステロイド薬の全身投与は AIGA に有効か？

推奨度：C1

推奨文：根拠は十分でないが、多数の症例報告の知見から推奨される治療である。

しかし、発症から治療開始までの期間が長い例、汗腺組織の変性がみられる例では反応が不良とする報告があり、発症早期に行うことが勧められる。ただし保険適用外である。

解説文：

過去に報告された 100 例程度の報告のうち半数以上でステロイド治療に関する記載があり、そのほとんどで改善・治癒が得られている (レベル V)<sup>1-4)</sup>。ステロイドの有効性を検討した無作為化比較試験の報告はなく、治療有効例と無効例の頻度は不明であるが、多数の症例報告の知見からは推奨される治療と考えられる。

過去の報告で施行されているステロイド治療の内容は、

ステロイド・パルス療法単独、ステロイド・パルス療法後に後療法としてプレドニン内服治療を追加するもの、ステロイド内服治療単独などである。ステロイド・パルス療法としてはメチルプレドニゾロン (500~1,000 mg/日) の 3 日間点滴静注を 1~2 クール行っている報告が多い。ステロイド・パルス療法に後療法を行った報告では 30~60 mg/日のプレドニゾロンを経口投与しているものが多い<sup>1-4)</sup>。ステロイド経口単独治療の場合はプレドニンを連日 30~60 mg 投与後に漸減していく報告が多いが、2.5~5 mg 連日とごく少量で開始して改善がみられた症例も報告されている<sup>5)</sup>。しかし、ステロイドの適正な投与量についてのエビデンスはなく、今後の検討が必要である。

治療効果の発現時期については、ステロイド・パルス治療の場合は、しばしば治療開始直後~数日後といったかなり早い時期から改善がみられる<sup>2)3)</sup>。ステロイド治療の効果を迅速に知りたい場合や、短期間での改善を期待する場合はステロイド・パルス療法が適しているかもしれない。ステロイド・パルス療法のクール数、後療法の適否については一定の見解はない。

治療の反応性と関連する因子に関しては、発症年齢が若く、コリン性蕁麻疹の合併が高い例でステロイドの反応性が良く<sup>4)</sup>、発症から治療開始までの期間が長い例<sup>4)</sup>や汗腺組織に器質性変化が強い例で反応が不良である可能性を指摘する報告もあるが<sup>1)4)</sup>、十分なエビデンスはなく、今後の症例の蓄積が必要である。

特発性後天性全身無汗症の長期予後については明らかにされていないが、ステロイド治療終了後も寛解が維持される症例もあれば、ステロイドの減量により再発する症例もある。治療に抵抗性のものもある。また、自然寛解する症例も報告されている<sup>2)3)</sup>。ステロイドの投与期間については今後慎重に検討していく必要がある。

## 文 献

- 1) 北 耕平, 下江 豊, 笠畑直喜ら: 特発性全身性無汗症の副腎皮質ステロイド療法—発汗機能の定量的検討—. 神経治療 1994; 11: 619-624.
- 2) 中里良彦: 特発性全身性無汗症. 神経治療 2001; 18: 141-149.
- 3) 岩瀬 敏: 特発性後天性全身無汗症. 医事新報 2003; 4136: 1-10.
- 4) 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 玉田康彦ら: 過去5年間における愛知医科大学皮膚科を受診した特発性後天性全身性無汗症患者の治療経過について. 発汗学 2010; 18: 3-6.
- 5) Itakura E, Urabe K, Yasumoto S, et al. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis: report a case and review of the literature. Br J Dermatol. 2000; 143: 1064-1066.

### ②免疫抑制薬の内服は AIGA に有効か?

推奨度: C1

推奨文: ステロイド・パルス療法が無効な例で試みる価値がある。ただし保険適用外である。

解説文: 免疫抑制薬の内服は本邦から1例のみの症例報告がある(レベルV)。特発性後天性全身性無汗症の22歳男性。ミノール法にて両側前腕伸側から屈側、胸部、顔面全体に、手背に一部無汗部位を認めた。無汗部位の分布、血清IgE値正常、コリン性蕁麻疹、基礎疾患を認めなかった点より特発性後天性全身性無汗症と診断されている。ステロイド・パルス療法(メチルプレドニゾロン1,000 mg/日, 3日)を2回施行され、一時的に発汗を見るようになったが再燃し、さらに同療法を4クール施行されたが無汗部位が拡大し、経口シクロスポリン250 mg/日を開始。1週後より発汗が見られるようになり、中止後3ヵ月で拡大は見られていない。

本症例では完全な発汗の改善は見られていないが、ステロイド・パルス療法が無効で無汗部位が拡大傾向にある症例で経口免疫抑制薬の効果が見られ、エクリン汗腺周囲に浸潤するCD4陽性細胞による腺障害に効果を発揮したと

考えられる。免疫抑制薬の内服は現在まで本邦、海外でもこの1例のみの報告であり、今後の検討が必要である。

## 文 献

- 1) 八木洋輔, 朴 紀央, 藤澤章弘ら. シクロスポリンが奏功した特発性全身性無汗症の一例. 皮膚臨床 2010; 52: 863-868.

### ③ 後天性特発性全身性無汗症の症状改善を目的とした抗ヒスタミン薬の投与は可能か?

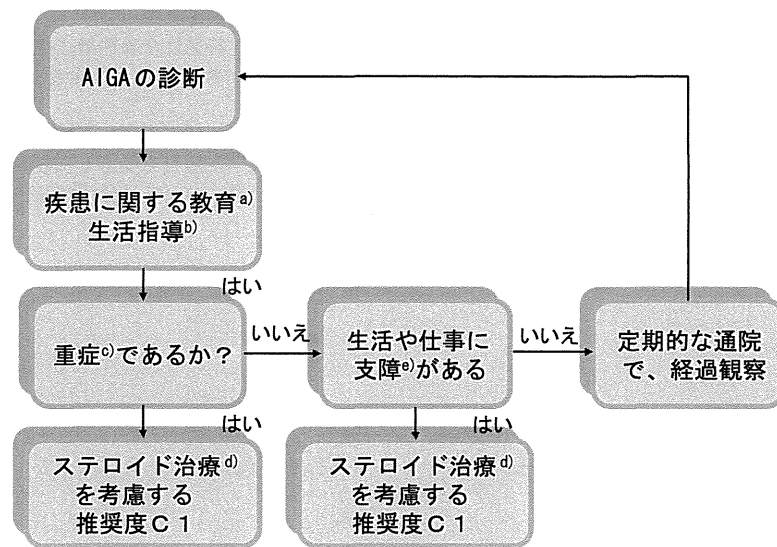
推奨文: 症状に応じた抗ヒスタミン薬の適宜増量投与を検討しても良い。

推奨度: C1

解説文: 後天性特発性全身性無汗症はコリン性蕁麻疹を併発する事がある。双方の病態をつなぐ因子としてヒスタミンがある。ヒスタミンは蕁麻疹の病態形成の主役であり、アセチルコリン誘導性発汗を抑制する因子でもある<sup>1)</sup>。ヒスタミンはH1受容体を介して汗腺分泌細胞からの汗の分泌を阻害し、発汗活動を抑制する<sup>1)2)</sup>。このことから抗ヒスタミン薬は無汗症の治療効果が期待され、ステロイド・パルス治療抵抗性を示す後天性特発性全身性無汗症で検証されている<sup>3)</sup>。定量的軸索反射性発汗試験(quantitative sudomotor axon reflex test: QSART)および全身ミノール法によって無汗症の確認された後天性特発性全身性無汗症2症例に抗ヒスタミン薬を投与したところ、投与量を通常量から増量していく過程でQSARTにおいて検出可能なレベルの発汗が確認されるようになり、その後徐々に入浴や運動等によって患者の自覚できる発汗を促すことで日常生活に支障のないレベルまで発汗が改善した<sup>3)</sup>。エビデンスレベルは低いものの、治療選択肢の限られる現状において副腎皮質ステロイドのパルス療法に反応を示さない、あるいはパルス療法の適用が困難な症例に対する抗ヒスタミン薬の適宜増量と発汗指導は考慮してよいと考えられる。なお、後天性特発性全身性無汗症の保険適用のないことに留意する必要がある。

## 文 献

- 1) Matsui S, Murota H, Takahashi A, et al. Dynamic analysis of histamine-mediated attenuation of acetylcholine-induced sweating via GSK $\beta$  activation. J Invest Dermatol 2014; 134: 326-334.
- 2) Matsui S, Murota H, Ono E, et al. Olopatadine hydrochloride restores histamine-induced impaired sweating. J Dermatol Sci 2014; 74: 260-261.
- 3) Suma A, Murota H, Kitaba S, et al. Idiopathic pure sudomotor failure responding to oral antihistamine with sweating activities. Acta Derm Venereol 2014; 94: 723-724.



⑤治療法アルゴリズム

④その他の治療法は AIGA に有効か？

推奨度：C1

推奨文：難治な例が多いことを考慮すれば試みてもよいが、いずれも確立していない。保険適用外である。

解説文：AIGA に対し、紫苓湯内服とステロイド外用による軽快例の報告がある（レベル V）<sup>1)</sup>。紫苓湯は抗炎症作用のほか、視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）分泌を刺激して内因性のステロイド分泌を亢進させる作用があり、ステロイド内服困難例に試みる価値があると指摘している。 Sjögren 症候群の腺症状に対する全身療法としても使用されるコリン動作性薬物に関しては、塩酸ピロカルピン内服での有効例の報告がある（レベル V）<sup>2)3)</sup>。塩酸セビメリン水和物については報告がない。汗管の閉塞が関与する減汗性コリン性蕁麻疹では、温浴療法や運動療法<sup>4)5)</sup>や角質溶解剤<sup>6)</sup>の外用が有効であったとする報告がある（レベル V）。また、組織学的に器質的異常を認めない例でも運動負荷にて軽快した減汗性コリン性蕁麻疹の報告がある（レベル V）<sup>7)</sup>。

文 献

- 1) 池滝勝史, 河井一浩, 富樫きょう子ら：最近話題の皮膚疾患 特発性後天性全身性無汗症, 臨皮 1990; 53: 34-38.
- 2) 古田淳一, 伊藤倫子, 鬼澤沙織ら。ピロカルピン内服が奏効した特発性後天性全身性乏汗症の2例, 日皮会誌 2010; 120: 84 (会議録)
- 3) 久保田典子, 伊藤倫子, 鬼澤沙織ら。ピロカルピン内服による治療をした特発性後天性全身性乏汗症の4例, 日皮会誌 2011; 121: 746 (会議録)
- 4) 白石 研, 村上信司, 橋本公二。減汗症を伴ったコリン性蕁麻疹の1例, 西日本皮膚科 2007; 69: 359-364.

- 5) Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology* 2002; 204: 173-178.
- 6) Rho NK. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal. *Dermatology* 2006; 213: 357-358.
- 7) 大貫雅子, 橋本洋子, 堀尾 武。減汗性コリン性蕁麻疹の1例, 皮膚 1996; 38: 505-510.

⑤治療法アルゴリズム

- a) 患者に対する疾患教育としては特発性後天性全身性無汗症について十分説明し、発汗低下に伴う体温調節障害により熱中症のリスクが高いことを理解してもらう。
- b) 生活指導としては、熱中症を避けるために、暑熱環境の回避、運動の制限、身体の冷却（適正な冷房の使用、クールベストの着用、ペットボトル水の携帯など）についての指導を行う。
- c) 重症度スコア6点（AIGAの重症度判定基準を参照）の場合は、ステロイド治療を検討する。
- d) ステロイド治療については、ステロイド・パルス療法（1～2クールのみメチルプレドニゾン 500～1,000 mg / 日の3日間点滴静注）単独、ステロイド・パルス療法に加えプレドニゾン 30～60 mg / 日内服の後療法を加えるもの、プレドニゾン 30～60 mg / 日の服用後に漸減などが行われることが多いが<sup>1-4)</sup>、ステロイドの投与量や投与方法に関するエビデンスはない。ステロイド無効例に対してシクロスポリン、紫苓湯、ピロカルピン、内服PUVA療法などによる治療を考慮してもよい。ただしいずれも保険適用外。

- e) 皮膚の痛みや熱中症の症状のため生活や仕事に支障がある場合はステロイド治療を検討する。

## 文献

- 1) 北 耕平, 下江 豊, 笠畑直喜ら. 特発性全身性無汗症の副腎皮質ステロイド療法—発汗機能の定量的検討—. 神経治療 1994; 11: 619-624.
- 2) 中里良彦. 特発性全身性無汗症. 神経治療 2001; 18: 141-149.
- 3) 岩瀬 敏. 特発性後天性全身性無汗症. 医事新報 2003; 4136: 1-10.
- 4) 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 玉田康彦ら. 過去5年間における愛知医科大学皮膚科を受診した特発性後天性全身性無汗症患者の治療経過について. 発汗学 2010; 18: 3-6.

**監修** 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）稀少難治性皮膚疾患の調査研究班（班長 天谷雅行 教授）

（協力学会：日本皮膚科学会，日本神経治療学会 日本自律神経学会 日本発汗学会）

**編集** 「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

### 委員長

中里 良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授

### 副委員長

佐藤 貴浩 防衛医科大学校皮膚科 教授

### 委員

朝比奈正人 千葉大学総合医科学 特任教授

横関 博雄 東京医科歯科大学皮膚科 教授

岩瀬 敏 愛知医科大学生理学 教授

室田 浩之 大阪大学医学部皮膚科 准教授

佐野 健司 信州大学臨床検査部 講師

藤本 智子 都立大塚病院皮膚科 医長

宗次 太吉 東京医科歯科大学皮膚科 助教

大嶋雄一郎 愛知医科大学皮膚科 講師



