

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に関する研究

全身性無汗症のみを呈した母娘例および家族歴がない女性例の検討

研究分担者 中里 良彦 埼玉医科大学

研究要旨

全身性無汗症のみを呈した母娘例，および遺伝歴がなく全身性無汗症，歯牙，毛髪異常を認めた女性例の発汗分布，皮膚生検を検討した．母娘例，女性例ともに手掌・足底の発汗は保たれていた．無汗部位の皮膚生検では汗腺を認めなかった．母娘例はEDARADD遺伝子異常，遺伝歴のない女性例はEDAR遺伝子異常（*de novo*変異）を認めた．

A．研究目的

無汗性外胚葉形成不全症の2家系における臨床症状の検討ならびに遺伝子異常の検討を行う．

B．研究方法

平成27年度の本班研究で報告した無汗性外胚葉形成不全症（anhidrotic ectodermal dysplasia: AED）の母娘例の遺伝子検討とともに新規症例について臨床症状，家系調査，遺伝子検討を行う．

（倫理面への配慮）

遺伝子検査は当研究班の新潟大学皮膚科にお願いし，新潟大学で作成された説明同意書に従って説明，承諾を得て行った．

C．研究結果

全身性無汗症のみを呈した母娘例．

本家系の家族歴，臨床症状については昨年の報告書に詳細を記述しているため，本稿ではその要旨を記述する．

家族歴：症例1の母親（59歳），弟（27歳）に低汗の訴えがあるが精査されたことはない．ともに外見の異常は認めない．

症例1（母親）：32歳，女性．主訴：全身性無汗．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．18歳時に全身性痙攣発作を発症，てんかんの診断で内服加療が開始された．無汗は不変で娘とともに当科を紹介され受診した．

検査所見：温熱発汗試験では顔面の一部，頸部を除き全身性無汗であった．前腕，下腿の軸索反射性発汗は無反応，手指の精神性発汗は正常であった．上腕，手掌で行った皮膚生検では，上腕部に汗腺は存在しなかったが，手掌は正常に存在した．
症例2（娘）：7歳，女性．主訴：全身性無汗，うつ熱

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．1歳7か月時に某病院小児科に不明熱の精査で入院，発汗試験で手掌・足底，前額部を除き全身性無汗であった．臀部，体幹の皮膚生検で汗腺が存在し

ないことが確認された．運動すると無汗のため，容易にうつ熱状態になったが，手掌は逆に多汗で常に湿潤しており，しばしば湿疹が生じた．2症例とも身体所見では，毛髪，歯を含めて外観に異常は認めなかった．

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．

遺伝子検査：母娘ともにEDAR遺伝子は正常であったが，EDARADD遺伝子のexon7に新規のミスセンス変位 c.350A>T(p.Asn117Ile)がヘテロで同定された．

家族歴がなく全身性無汗症，歯牙，毛髪異常を認めた23歳女性例．

家族歴：両親，祖父母，妹（21歳），弟（17歳）に同様な症状の者はいない．

症例3：23歳，女性．主訴：全身性無汗．現状歴：幼児期より汗をかきにくかった．両手掌，足底，腋窩，背中の一部に軽度発汗を認めるほかは無汗で，夏はすぐにうつ熱になるので外出を控えて暮らしていた．1歳半頃に歯牙が生えてこないことから歯科を受診し外胚葉形成不全が疑われた．生えてきた前歯は尖っており，毛髪は粗造で細かった．検査所見：温熱発汗試験では手掌，足底，背部の一部に発汗を認めるほかは全身性無汗．母指の定量的精神性発汗は正常反応であった．無汗である腹部皮膚生検では汗腺，毛包，皮脂腺などの付属器が欠如していた．

遺伝子検査：EDAR遺伝子のexon12に，変異 c.1193_1194delTT (p.Phe398*)がヘテロで同定された．患者の両親のEDAR遺伝子は正常だった．

なお，症例1～3，両家系の遺伝子検査は新潟大学皮膚科 下村 裕先生による．

D．考察

症例1,2は皮膚生検で汗腺の欠如を認めたがことから，無（低）汗性外胚葉形成不全症と診断したが，毛髪，歯牙，爪に外見上の異常がなかった．同様に無汗のみを認めた家族例は家族性全身性無汗症として報告されているが，この家系では遺伝子検査は行われていない（Ingber A et al. Isr J Med 1990; 26:457-8）．近年，常染色体優性遺伝形式のEDARADD遺伝子変異による低汗症のみを呈する日本人家

系が報告された (Koguchi-Yoshioka H et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29;1443-4) . 本家系においても同様の病態で汗腺異常のみが生じていることが推定された .

症例3はEDAR 遺伝子異常を認めたとが両親の遺伝子異常は認めなかったことから , 突然変異 (*de novo* 変異) と考えられた .

E . 結論

毛髪 , 歯牙異常を認めず全身性無汗症のみの家系や遺伝歴のない症例においては皮膚生検 , 遺伝子検査によるAEDの確定診断が必要である .

F . 健康危険情報

特記事項無し

G . 研究発表

1. 論文発表

1) 中里良彦 . 先天性無痛無汗症 . 今日整形外科治療指針 第7版 医学書院 p290,2016

2) 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

2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし