

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)では、汗腺暗細胞の脱顆粒と細胞収縮が起こり、
血清CEA値は上昇する研究分担者 佐野 健司
朝比奈正人信州大学医学部附属病院臨床検査部
同和会神経研究所・神経内科津田沼

研究要旨

特発性後天性全身性無汗症（AIGA）は、汗腺に顕著な器質的变化はないとされてきたが、今回検討では AIGA 症例の発汗部位と無汗部位との比較で、AIGA 症例の無汗部位では汗腺暗細胞の脱顆粒と細胞収縮が生じていることが判明した。また、主として暗細胞に発現している CEA の変動が、血清 CEA 高値の原因となっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症（AIGA）の特徴として、無汗以外の自律神経障害がないこと、汗腺に器質的变化が乏しいこと、及びアセチルコリン皮内試験や定量性発汗試験（QSART）で無汗・低汗が証明されることが挙げられる。近年、AIGAとその血清マーカーの可能性のある血清CEA上昇が報告され^{1,2)}、その由来が汗腺のCEA発現亢進によると推測されている。AIGAにおけるCEAと無汗の関連を自験例で検証し、血清CEAの由来とAIGAの成因について考察した。

B. 研究方法

AIGA 22例と年齢と性別を一致させた健常人 22例の血清 CEA を測定した。そのうち AIGA 12例では、皮膚組織での CEA 発現と暗細胞のマーカーと考えられる dermcidin 発現を免疫組織学的に検討した。さらに、AIGA 4例では、無汗部と発汗部での CEA、dermcidin、FoxA1発現、及び形態学変化を検討した。さらに、非 AIGA（色素性母斑と診断された症例）5例を皮膚コントロールとした。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の定める臨床研究に関する倫理指針に基づいて行った

C. 研究結果

血清 CEA 値は、AIGA 22例のうち14例では基準値（5ng/mL）を超え、その平均値は13.46ng/mLであった。一方、健常者では基準値を超えるものは1例もなく、その平均値は1.36ng/mLであり、健常群に比べて AIGA 群の血清 CEA 値は有意に高かった(p=0.00136)。

AIGA 12例と非 AIGA 5例の汗腺における CEA 発現を定量化し、比較検討した。評価は4段階とし、汗腺に CEA 発現がほとんどないものを陰性、汗腺内腔細胞の膜上に限局して発現している場合を1+、汗腺内腔細胞の膜上と細胞質に発現している場合を2+、びまん性の発現を3+とした。非 AIGA 例では、汗腺の CEA 発現は

全例2+であったのに対し、血清 CEA が正常の AIGA 3例で1+と減弱していた。また血清 CEA が高い AIGA では陰性（症例 A7、A10）から3+（症例 A12）までとばらつきがみられた。

発汗部と無汗部の汗腺の形態学的変化を比較する目的で、同一 AIGA 症例で無汗部と有汗部の皮膚生検が得られた4例について、暗細胞のマーカーとされる dermcidin と FoxA1の発現を評価した。その結果、4例とも有汗部では dermcidin、FoxA1抗体で標識される暗細胞は良く保存されていた。一方、無汗部では dermcidin 抗体で標識される暗細胞は明らかに減少・消失していたが、FoxA1で標識される暗細胞数には大きな変化はなかった。そして、無汗部の分泌細胞の丈は、有汗部のものと比べて明らかに短縮していた。この結果は、無汗部では暗細胞は dermcidin を含んだ顆粒成分が減少し、細胞質が収縮していると考えられた。

表1 AIGA 例と非 AIGA 例の血清 CEA と汗腺における CEA と dermcidin の発現

Case	CEA in situ	CEA in serum	Dermcidin	
A1	2+	Low	1+	CEA-low AIGA
A2	1+	Low	1+	
A3	2+	Low	1+	
A4	1+	Low	1+	
A5	1+	Low	1+	CEA-high AIGA
A6	1+	High	1+	
A7	-	High	-	
A8	1+	High	1+	
A9	1+	High	-	
A10	-	High	1+	
A11	1+	High	-	
A12	3+	High	-	non-AIGA
C1	2+	(Low)	2+	
C2	2+		2+	
C3	2+		2+	
C4	2+		2+	
C5	2+		2+	

AIGA 12例と非 AIGA 5例の汗腺における dermcidin 発現を定量化し、比較検討した。評価は3段階とし、暗細胞の細胞質にびまん性に発現している場合を2+、発現している暗細胞がほとんどないか少数の場合を陰性、その中間を1+とした。表1に血清 CEA 高値の AIGA 7例、血清 CEA 値正常の AIGA 5例及び非 AIGA 5例における dermcidin 発現を示す。非 AIGA 全例で、暗細胞の細胞質内の dermcidin の発現が2+であったのに対し、血清 CEA 高値の AIGA 例では7例中4例で陰性、3例で1+であった。血清 CEA 低値の AIGA 例では全例で1+であり、非 AIGA よりも発現は弱く、血清 CEA 高値の AIGA よりも発現はやや強かった。さらに、AIGA 例では汗腺腺腔内に dermcidin 陽性分泌物の貯留が明らかで、暗細胞の破壊が示唆された。

D . 考察

過去の報告^{1),2)}と同様に今回の検討でも AIGA では血清 CEA 値が上昇することが確認された。AIGA における血清 CEA 高値の病態仮説として、汗腺局所の CEA の発現亢進の可能性が考えられるが、今回の結果はその仮説を必ずしも支持するものではなかった。確かに汗腺 CEA の発現が亢進していた例も1例 (A12) あったが、むしろ低下していた例が多く、陰性化している例も認められた。

今回の検討では、血清 CEA 値が高い AIGA 例で汗腺の dermcidin 発現が弱い可能性が示された(表1)。CEA は主として汗腺内面の細胞膜や細胞質に発現していることから、CEA も dermcidin と同様に主に暗細胞で合成される可能性が高い。Dermcidin 発現の低下は、暗細胞の機能障害を意味すると考えられ、暗細胞が高度に障害された症例では CEA が暗細胞から放出され血清 CEA 値が上昇すると推測される。

AIGA 例の汗腺において dermcidin 発現が低

下していたとする症例報告があるが³⁾、暗細胞との関連や血清 CEA 高値との関連には触れられていない。我々の検討により、血清 CEA の上昇と汗腺での dermcidin 発現の低下・消失が AIGA で高頻度に見られることが明らかとなり、AIGA の病態に汗腺暗細胞の障害が重要であることが示唆された。

E . 結論

AIGA では、汗腺暗細胞の脱顆粒と細胞収縮が生じており、この汗腺暗細胞の障害が無汗の病態に関与している可能性がある。さらに、暗細胞の障害は AIGA でみられる血清 CEA の上昇にも関連があるかもしれない。

G . 研究発表

1. 論文発表

佐野健司、朝比奈正人、荒木信之：特発性後天性全身性無汗症(AIGA)患者で血清CEA値は上昇するが、汗腺でのCEA発現は関連しない。発汗学24：18-20, 2017.

2. 学会発表

佐野健司、朝比奈正人、荒木信之：特発性後天性全身性無汗症(AIGA)患者で血清CEA値は上昇するが、汗腺でのCEA発現は関連しない 第24回日本発汗学会

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