

制汗剤 塩化アルミニウム水溶液の全身への長期連続外用による  
無汗症と汗腺の病理組織学的変化に関する研究研究協力者 犬飼 洋子 愛知医科大学  
研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学

## 研究要旨

制汗剤 塩化アルミニウム水溶液の全身への長期連続外用による発汗機能と汗腺の変化を検討した。全身性多汗症の 1 男性例で、塩化アルミニウム水溶液外用を毎日 1 回、10 年以上行った結果、不可逆的な無汗症となった。塗布を 7 年間行った時点で、多汗部位において、病理組織学的に、コイル状汗管の内腔が拡大していた。13 年間継続したところ、温熱刺激に対しても無汗となり、2 年半塗布しなくても発汗の復活は無かった。無汗部では腺房細胞は萎縮しており、コイル状汗管は認められなかった。アルミニウムによる汗管の長期間の閉塞で、エクリン腺房からの汗分泌による管腔内静水圧の持続性の上昇により、汗管内腔は拡張し、腺房は分泌機能の喪失とともに、エクリン腺房の内腔拡張と腺房細胞の萎縮が引き起こされたと推定される。また、管腔上皮細胞は損傷され消失した可能性がある。本研究は、「特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究」の参考として、続発性無汗症の原因となる汗腺の不可逆性損傷をきたさない塩化アルミニウム水溶液の使用法を考慮する示唆となる。

## A . 研究目的

多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法は、まず全ての部位（腋窩、手掌、足底、頭部顔面）に対して第 1 選択にすることが推奨されている（原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版）。アルミニウムの制汗作用は、表皮内汗管部内でエクリン汗管を機械的に閉塞することであるとされる。その機序として、金属イオンがムコ多糖類とで沈殿複合体を形成し、管腔上皮細胞に損傷を引き起こすと推定されている(Hölzle & Kligman, 1979)。また、手掌多汗症患者の、20% 塩化アルミニウム溶液の 1 回/日、1 か月間の治療後、手掌の角質層のエクリン汗管が、多糖類とケラチンを含んだ無構造好酸性円柱で満たされていたことも報告されている(Yanagishita et al, 2012)。しかし、塩化アルミニウム溶液によって無汗になっている部位でも、エクリン腺の分泌は金属塩の影響をほぼ受けず、暑熱刺激下で発汗活動がある。さらに、表皮形成による表皮内汗管部の再生により、表皮汗管の開存性が回復するので、多汗症の治療は長期間にわたる塩化アルミニウムの頻回の暴露を必要とする(Hölzle and Braun-Falco, 1983)。

このような理由により、多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法は、年余にわたり長期化する傾向があるが、これによる発汗機能や汗腺構造の変化について検討した報告は極めて少ない。

私たちは、特発性全身性多汗症にて、塩化アルミニウム水溶液外用の 10 年以上の連用により無汗となった 1 例で、その病態機序を検討した。

## B . 研究方法

症例：35 歳の男性

【主訴】全身性多汗（手掌を含む）

【現病歴】

15 歳ごろより全身の多汗が出現した。肉体労働時（運搬業）、多汗による脱水で、転倒などする

ことがあった。

28 歳頃から、複数の大学病院で精査された。

【検査所見】28 歳時

尿中カテコールアミン軽度上昇認める他異常なし。  
血液 VMA 3.9ng/ml, HVA 16.4 ng/ml, 5HIAA 4.4 ng/ml, 尿 VMA 2.9 mg/dav , HVA 5.2mg/day , 5HIAA 3.5mg/dav 。

Sympathetic skin response: 正常

末梢神経障害を示唆する所見なし。

温熱負荷発汗テスト (Minor 法) 30 (背中、両腕) : 安静による温熱負荷後、control (同年代男性) に比べて早期に多量の発汗を認めた。

画像 : 脳神経の MRI : 下垂体、視床下部、脳幹などに異常なし。体幹の CT : 正常。2 次性の多汗症は否定的。

【治療】28 歳より、20% 塩化アルミニウム水溶液の外用が開始された (1 回 / 日、眠前) : 著効した。以後、毎日連用した。抗コリン剤では改善は認められなかった。

【経過】

31 歳時に当院皮膚科、その後神経内科に紹介された。

本症例の多汗の重症度は、Hyperhidrosis disease severity scale (HDSS) (Strutton DR et al, 2004) で、「発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある」に相当する。

当施設 40 歳時 : 前額部の汗に関しては、発汗波頻度が手掌と同期していたことから、精神性ともいえる。

本症例の発汗の臨床経過を、以下の方法で確認した。

全身温熱性発汗試験 (人工気候室 : 室温 40 、相対湿度 50%。ショートパンツのみ着用。暑熱負荷は、最大発汗までとする。)

発汗分布 : Minor 法

皮膚温分布 : サーモグラフィ

核心温：鼓膜温  
皮膚生検（Hematoxylin-Eosin 染色）

（倫理面への配慮）

本症例の情報や検査結果は、守秘義務の元、他に開示しないこと、また、被験者を特定できないようにした上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があることを、本患者に口頭で説明し、同意を得た。

C . 研究結果

35 歳：20%塩化アルミニウム水溶液外用の全身連用 7 年目

腋窩温：37.6：高体温であった。

〔全身温熱性発汗試験〕（9 月上旬）：塩化アルミニウム塗布（当日）部位は、当然であるが無汗であった（図 1a）。



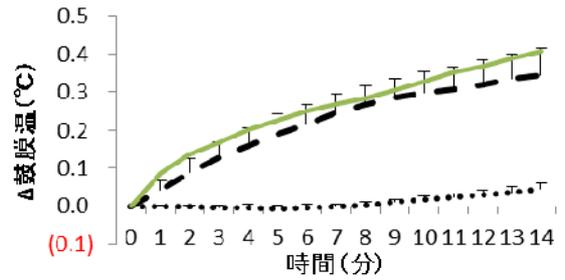
（図 1a）

（図 1b）塩化アルミニウム塗布部以外では多汗であった。



（図 1c）同部位は、汗孔と思われる部位が隆起していた。汗疹といえる。

同時測定した鼓膜温は、初期値、上昇度とも高く、全身性無汗症例と同程度であった（図 1d）。



- ΔAIGA (45 ± 11 [SE] 歳) の平均値 (n=3) (犬飼, 2014)
- ..... Δ健康男性 (77 ± 7 [SE] 歳) の平均値 (n=10) (Inukai, et al, 2005)
- Δ 本症例 (35) (塩化アルミニウム塗布)

（図 1d）暑熱負荷時の鼓膜温の変化度の経過

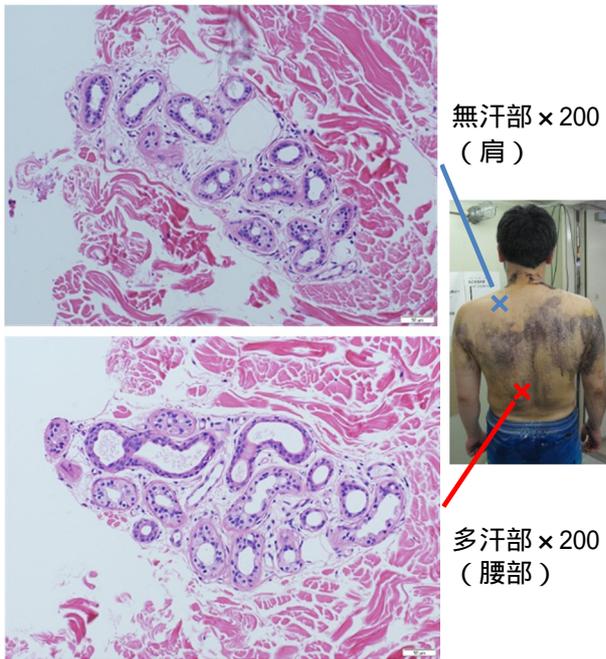
しかし、1 週間休薬すれば、発汗は復活した。

〔全身温熱性発汗試験〕（10 月下旬）：塩化アルミニウムを 1 か月半塗布せずに施行。全身性に発汗が復活し、多汗であった。しかし、左肩から背中上部にかけて無汗部があったが、これは、塩化アルミニウムを塗布するのに手が届き、塗る頻度が高い部位とのことだった（図 2）。



（図 2）

〔皮膚組織〕(図2と同日)20%塩化アルミニウム水溶液外用の全身連用7年目



(図3)

無汗部:

本切片において、皮下組織深部に、汗腺の腺房は認められたが、汗管は認められなかった。腺房細胞はほぼ全て、より小さく、細胞の高さが低い。

多汗部:

汗腺にコイル状汗管、腺房ともに認められた。しかし、汗管は拡大していた。腺房細胞の高さはより高いと思われる。

40歳：塩化アルミニウム塗布12年目



(図4)

後頸部、両側上腕、腰部の塩化アルミニウム外用連用部位が炎症を起こしており、紅色汗疹となっていた。塗布すると10分後から痛いとのことであった。

42歳：塩化アルミニウム塗布14年目

〔全身温熱性発汗試験〕(9月):

夏は多汗に耐えられないため、体に塩化Alを毎日塗布していた。全身の皮膚温が熱いとのこと。

塩化アルミニウムを、顔は2年間塗布せず、体

は半年間塗布せずに行った。

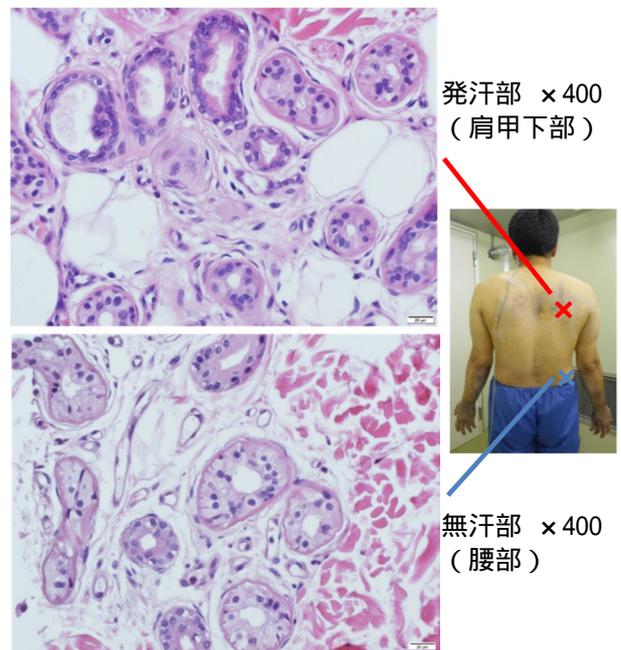


(図5)1年前の検査時と比べ、顔面頬~頤、前胸部、とくに左前腕、両下肢で、多少発汗が復活していた。しかし、背中、腹部の無汗範囲には著変が無かった。

すなわち、塩化アルミニウムを中止して1年半経過しても、発汗は復活しなかった。

43歳

〔皮膚組織〕前述の発汗試験から1年後：塩化アルミニウムは塗布せず2年半経過:



(図6)

発汗部:

汗腺に汗管、腺房ともに認められた。

無汗部:

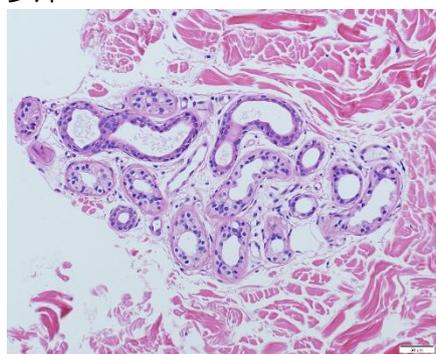
本切片において、皮下組織深部に、汗腺の腺房は認められたが、密度が少なく、その管腔は発汗部に比べて少々拡大していた。汗管は認められなかった。

塩化アルミニウム外用連用 13 年時点での皮膚生検による 22 切片での、形態的特徴 (表 1) :

	発汗部 (肩甲下)		無汗部 (腰部)
汗腺	3 個	>	1 個
汗管開口部	2 個	>	1 個
腺房萎縮	2 個	<	3 個

汗腺や汗管は無汗部で少なく、腺房萎縮は無汗部で多い傾向があった。

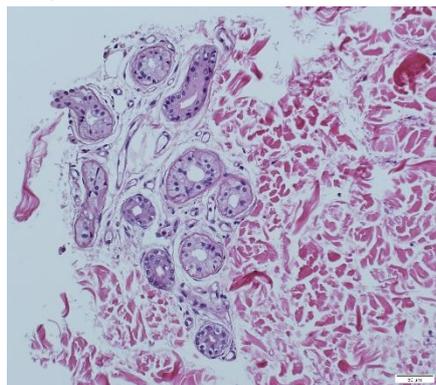
腰部における、塩化アルミニウム塗布 7 年目 (多汗) から 14 年目 (無汗) への変化: (図 7)  
塩化 Al 連用 7 年目 (塩化アルミニウムを 1 か月半塗布せずに施行)  
 多汗



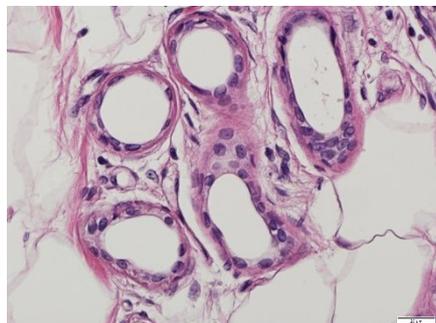
(図 7a)  
汗管が存在するが、内腔が拡大している。  
× 200



塩化 Al 連用 14 年  
 (塩化アルミニウムは 2 年半塗布していない)  
 無汗



(図 7b)  
腺房の密度が少ない。汗管が存在しない。  
× 200



(図 7c)  
皮下組織底部:  
腺房内腔は著しく広がり、分泌上皮は伸ばされ萎縮したような薄層を呈する。  
× 600

腺房は、発汗していた頃に比べ、無汗となった

ときには密度が少なくなり、房間は線維化が少々多いと思われた (図 7b)。無汗となった標本には、内腔が著しく広がり、分泌細胞が萎縮したような薄層を呈する汗腺腺房細胞が認められた (図 7c) が、発汗していた標本には認められなかった (図 7a)。

コイル状汗管は、発汗していたときは存在した (図 7a) が、無汗となったときには消失していた (図 7b)。また、多汗であったときの汗管の内腔は拡大していた (図 7a)。

#### D. 考察

本症例は、特発性全身性多汗症との診断で、20%塩化アルミニウム水溶液の 1 回 / 日毎日の外用を約 13 年間連用したところ、不可逆的な無汗となった。その病理組織学的実態は、コイル状汗管の内腔拡大に始まり、消失と、エクリン腺房の内腔拡大と腺房細胞の萎縮であった。

病理組織学的変化を詳述すると、20%塩化アルミニウムの 7 年間連用時点で、多汗部位ではコイル状汗管の内腔が拡大していた。既に無汗部位も存在し、そのエクリン腺房は小さく、腺房の高さが低く萎縮様で、汗管は認められなかった。塩化アルミニウム外用を 14 年間継続したところ、温熱刺激に対しても広範囲に無汗となり、2 年半塗布しなくても発汗の復活は無かった。無汗部では、腺房の密度は少なく、その管腔は発汗部に比べて少々拡大していた。皮下組織底部では、内腔が著しく広がり、分泌上皮は伸ばされ萎縮したような薄層を呈する腺房がみとめられた。コイル状汗管は認められなかった。

アルミニウムの制汗作用として、表皮内汗管部内でエクリン汗管を機械的に閉塞することが分かっている。金属イオンがムコ多糖類とで沈殿複合体を形成し、完全に表皮内汗管部を閉塞する凝塊が生成され、管腔上皮細胞に損傷を引き起こすことが示唆された (Holzle & Kligman, 1979)。このように塩化アルミニウム溶液によって無汗になる部位では、温熱刺激下で汗疹が発生することから、エクリン腺の分泌は金属塩にはほとんど影響を受けずに活動性が維持される。15 または 20%塩化アルミニウム六水和物を腋窩多汗症の成人男女 15 例で平均 5~6 日に 1 回、6~40 か月間塗布し、腋窩の皮膚生検をしたところ、エクリン腺において顕著な形態学的変化がみられた: すなわち、汗腺上皮の空胞形成、汗分泌細胞の萎縮によるエクリン腺房の拡張、分泌コイルの拡張した管腔に、PAS 陽性ジアスターゼ抵抗性物質の蓄積がみられた (Holzle and Braun-Falco, 1983)。これら組織学的変化は、汗が減少した大部分の患者で認められた。よって、塩化アルミニウムによる表皮内汗管部の長期の閉塞が、エクリン腺の機能的および構造的変性を引き起こす恐れがあるとされた (Holzle

and Braun-Falco, 1983)。以上より、塩化アルミニウムの急性作用は、表皮内汗管部での、汗管の内側を覆っている上皮細胞の壊死を伴う特徴的な栓であるとされる(Hölzle and Braun-Falco, 1983)。損傷が高度になるとともに、腺体の拡大はより顕著になり、腺房は不規則で構造の破壊がみられた。分泌細胞は萎縮しているようであった。高度に変化したエクリン腺では、腺房は著しく広がり、分泌上皮は伸ばされ萎縮したような薄層を形成していた(Hölzle and Braun-Falco, 1983)。この所見は、本症例の塩化アルミニウム 14 年目の腺房の所見(図 7c)に酷似する。

エクリン腺で汗の分泌では浸透圧 300 ~ 500mmHg となる。分泌腺周囲の筋上皮細胞は構造上、腺房がこのひずみに耐えるよう、十分にサポートしているが、管腔内の静水圧は上昇し、腺体は持続的な圧上昇に耐えられないようである。このような慢性的な汗貯留によって、エクリン腺房の分泌機能の喪失とともに、拡張と萎縮につながるとされる(Hölzle and Braun-Falco, 1983)。

以上より、本症例が不可逆性の無汗に至った機序は、アルミニウムによる汗管の長期間の閉塞で、エクリン腺房からの汗分泌による管腔内静水圧の持続性の上昇により、汗管腔が拡張し、腺房は分泌機能の喪失とともに、エクリン腺房の内腔拡張と萎縮が引き起こされたと推定される。また、管腔上皮細胞は損傷され消失した可能性がある。

本症例は、塩化アルミニウム塗布 12 年目に、後頸部、両側上腕、腰部の塩化アルミニウム外用連用部位に炎症と紅色汗疹を発症していた。紅色汗疹は、表皮内汗管の閉塞により、表皮内に汗が貯留し水疱を作ったもので、このときに、汗管の損傷が起こった可能性もある。

手掌多汗症患者に対し、20%塩化アルミニウム溶液による 1 回/日、1 か月間の治療後、アルミニウムは、表面のみでなく、角質層の汗管まで通過していたことが示された(Yanagishita et al, 2012)。一方、前腕または腋窩では、アルミニウムが角質層とそれより深い顆粒層のレベルのエクリン汗管でも析出された(Hölzle & Kligman, 1979)。これについて、角質層は手掌・足底で最も厚いこととの関連が指摘されている(Yanagishita et al, 2012)。本症例の塗布対象部位は、手掌のみでなく全身の皮膚であり、アルミニウムがより深く浸透する恐れがある。

本症例は、ほぼ全身性の無汗になってしまったゆえ、核心温が高くなっているため、治療前の多汗による脱水とは別に、今後はうつ熱による熱中症などの危険性も生じている。

塩化アルミニウム水溶液の使用法、すなわち適切な回数や期間について、腋窩、手掌、足底、頭部顔面のみでなく、その他の全身皮膚についても検討を要する。本患者は、「発汗は我慢できず、

日常生活に常に支障がある」(HDSS)との理由で、毎日塗布することを強く希望していたが、エクリン腺房の分泌機能の喪失、破壊に至らせないよう、腺房からの汗分泌による汗管内の静水圧の持続的上昇を防ぐことが重要と思われる。よって、多少は皮膚表面への発汗を促すよう、塗布頻度を減らすことが、理想的な方法と考える。とくに全身性の場合、体温調節不全にならぬよう、部位を選び限定するのも得策と考える。

## E. 結論

多汗症に対する、塩化アルミニウム水溶液外用療法は、回数多くかつ長期化すると、無汗症を引き起こす危険性がある。その原因となるエクリン汗腺腺房の汗分泌機能喪失、萎縮、内腔の拡張、汗管の損傷による不可逆的無汗に至らしめぬよう、適切な塗布回数、期間を考慮する必要がある。とくに全身性の場合、体温調節不全にならぬよう、部位を選び限定するのも良策と思われる。

本研究は、「特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究」の参考として、続発性無汗症の原因となる汗腺の不可逆性損傷をきたさない塩化アルミニウム水溶液の使用法を考慮する示唆となる。

## 謝辞

最後に、病理組織所見をご検閲いただいた、愛知医科大学病院 病院病理部教授 都築豊徳先生に、深謝申し上げます。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Takakura H, Ojino M, Jue T, Yamada T, Furuichi Y, Hashimoto T, Iwase S, Masuda K.: Intracellular oxygen tension limits muscle contraction-induced change in muscle oxygen consumption under hypoxic conditions during Hb-free perfusion. *Physiol Rep.* 2017;5(2).
2. Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, Yokozeki H.: Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2016 [Epub ahead of print]
3. Nakagaki A, Inami T, Minoura T, Baba R, Iwase S, Sato M.: Differences in autonomic neural activity during exercise between the second and third trimesters of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016, 42(8):951-9.
4. Eckberg DL, Diedrich A, Cooke WH, Biaggioni I, Buckley JC Jr, Pawelczyk JA, Ertl AC, Cox JF, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Mano T, Iwase S, Baisch FJ, Levine BD, Adams-Huet B, Robertson D, Blomqvist

CG.: Respiratory modulation of human autonomic function: long-term neuroplasticity in space. J Physiol. 2016;594(19):5629-46.

5. Eckberg DL, Cooke WH, Diedrich A, Biaggioni I, Buckey JC Jr, Pawelczyk JA, Ertl AC, Cox JF, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Mano T, Iwase S, Baisch FJ, Levine BD, Adams-Huet B, Robertson D, Blomqvist CG.: Respiratory modulation of human autonomic function on Earth. J Physiol. 2016;594(19):5611-27.
6. Iwase S, Kawahara Y, Nishimura N, Sugeno J.: Effect of micro mist sauna bathing on thermoregulatory and circulatory functions and thermal sensation in humans. Int J Biometeorol. 2016;60(5):699-709.
7. 岩瀬 敏：【汗の対処法 update】 発汗と交感神経活動 . Derma. 244, 1-15, 2016
8. 岩瀬 敏：中枢神経から末梢神経までの神経支配とこれをターゲットとした発汗異常症の治療法 . 日本皮膚科学会雑誌 . 126(5), 809, 2016

#### 学会発表

1. Yoko Inukai, Iwase Satoshi, Nishimura Naoki, Sato Motohiko, Kato Masako, Sugeno Junichi: A possible feedforward mechanism for human selective brain cooling through gustatory sweating induced by TRPV1 activation. 第 94 回 日本生理学会大会 ( 浜松 ) , 2017 年 3 月 28 日 ~ 30 日, The Journal of Physiological Sciences, 2017;67 Suppl. 1, S104. プログラム, 201
2. 犬飼洋子：味覚 ( 辛味 ) 性発汗の選択的脳冷却効果の可能性 . 第 4 4 回 自律神経生理研究会 ( 東京 ) , 2016 年 12 月 3 日
3. 犬飼洋子、岩瀬 敏、菅屋潤壹：生理的味覚性発汗 ( 口腔内痛覚性発汗 ) は熱刺激受容体への刺激により誘発される . 第 69 回日本自律神経学会総会 ( 熊本 ) , 2016 年 11 月 10 日・11 日 . 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 69 回, 86, 2016
4. 西村直記, 岩瀬 敏：自律神経と体外環境 検査室のクオリティコントロール . 第 69 回日本自律神経学会総会 ( 熊本 ) , 2016 年 11 月 10 日・11 日 . 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 69 回, 69, 2016
5. 岩瀬 敏：重力・水圧と自律神経 . 第 69 回日本自律神経学会総会 ( 熊本 ) , 2016 年 11 月 10 日・11 日 . 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 69 回, 57, 2016
6. 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤元彦, 菅屋潤壹：生理的味覚性発汗 ( 口腔内痛覚性発汗 ) は 熱刺激受容体 TRPV1 への刺激により誘発される: 温熱性発汗としての フィードフォワード制御の可能性 . 第 6 3 回中部日本生理学会 ( 岡崎 ) , 2016 年 11 月 5 日
7. 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 西村直記, 佐藤麻紀 . 幼児期からの低汗症の後に Crohn 病 / 炎症性腸炎を発症した 1 女性例 . 第 24 回日本発汗学会総会 ( 大阪 ) , 2016 年 8 月 27 日 ~ 28 日 . 日本発汗学会総会プログラム・抄録集 24 回, 46, 2016
8. 犬飼洋子：教育シンポジウム「生活と汗：クイズに答えて知識を深めよう ( アナライザー ) 」 1. 食と汗 . 第 24 回日本発汗学会総会 ( 大阪 ) , 2016 年 8 月 27 日 ~ 28 日 . 日本発汗学会総会プログラム・抄録集 24 回, 24, 2016
9. 岩瀬 敏：宇宙と汗 宇宙における体温調節 . 第 24 回日本発汗学会総会 ( 大阪 ) , 2016 年 8 月 27 日 ~ 28 日 . 日本発汗学会総会プログラム・抄録集 24 回, 20, 2016
10. Yoko Inukai, Satoshi Iwase, Takeshi Yanagishita, Yasuhiko Tamada, Daisuke Watanabe, Motohiko Sato, Junichi Sugeno : Gustatory sweating pathways are different from thermoregulatory sweating pathways 味覚性発汗神経路は温熱性発汗神経路と異なる : 味覚性半側発汗障害患者の病態解析から . 第 57 回日本神経学会学術大会 ( 神戸 ) , 2016 年 5 月 18 日 ~ 21 日

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし