

## 平成29年度

### 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

会場：埼玉医科大学かわごえクリニック

日時：平成29年7月28日（金曜日）午前10時30分～11時30分

#### 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)の疫学調査の結果報告（資料1）  
・班員の先生方に御協力いただき、重症度とQOL調査を施行した。  
**今後、長期予後の調査を追加（資料2）**
3. 無汗性外胚葉形成不全症診療ガイドラインの現在投稿中の最終原稿（資料3）  
と 厚労省指定難病申書（資料4）に関して
4. 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（資料5）  
二次調査には倫理委員会の承認が必要なため班員のみで行う。  
下村先生が山口大学教授に就任されたため再度倫理委員会の承認必要
5. 先天性無痛無汗症診療ガイドラインの改正に関して（資料6）
6. 第2回 特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症・先天性無痛無汗症  
合同班会議開催予定について（平成29年12月予定）

## 平成29年度

### 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

#### 議事録

会 場：埼玉医科大学かわごえクリニック 6階小会議室

日 時：平成29年7月28日（金曜日）午前10時30分～11時30分

参加者：中里先生、朝比奈先生、岩瀬先生、芳賀先生、佐野先生、  
犬飼先生、横関、宗次（8名）

#### 審議議題

##### 1. 班長挨拶・班員自己紹介

厚生労働省からの指示により、今後は、AIGA と無汗性外胚葉形成不全症と無痛無汗症の“無汗症研究班”として活動をしていく旨をお伝えした。

##### 2. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の疫学調査の結果報告（資料1）

・班員の先生方に御協力いただき、重症度とQOL調査を施行した。

##### 今後、長期予後の調査を追加（資料2）

予後調査の調査票について、特に重症度判定基準について厚生労働省より客観的な指標を求められているため無汗病変部などの面積を用いている。病変部の面積だけの重症度よりガイドラインの重症度のほうがQOLと強い相関関係にあった。

熱中症の症状の“体温上昇”を定量的なものとしてあわせて使うのかどうか、というご意見がでた。

調査は、目標の症例数を70症例としている。

##### 3. 無汗性外胚葉形成不全症診療ガイドラインの現在投稿中の最終原稿(資料3)

と 厚労省指定難病申書（資料4）に関して

ガイドラインについては、特に、“診断基準”について修正し、歯牙と毛髪の形成異常（=B）を加えたこと、Definite = A+B+C, Probable = A+C とするようにしたことについて賛同を得た。

##### 4. 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(資料5)

二次調査には倫理委員会の承認が必要なため班員のみで行う。

下村先生が山口大学教授に就任されたため再度倫理委員会の承認必要

本学での承認がおりていたので、倫理審査委員会からの“審議結果通知書”を添付します。改めて、調査対象の施設の先生方には調査票などを送付させていただきます。

山口大学での遺伝子検査の受付は、9月以降になる見込み、とのことでした。

5. 先天性無痛無汗症診療ガイドラインの改正に関して（資料6）

芳賀先生よりこれまでの班会議の活動についてご報告いただいた。今後、2次調査にあたる疫学調査を予定している、とのこと。

研究には小児科、整形外科、皮膚科、歯科などの協力が必要である。

ガイドラインについては、いずれかの学会にて認定してもらう必要がある。（小児神経学会がよいのではないかと検討中）

6. 第2回 特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症・先天性無痛無汗症  
合同班会議開催予定について（平成29年12月予定）

12月頃に、本学会議室にて開催予定。報告会とする予定。

## 平成29年度 第二回 班会議

### 【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】

会場：東京医科歯科大学 MDタワー17階 会議室

日時：平成30年1月19日（金曜日）15：30～18：00

#### 【プログラム】

1. 班長挨拶 15：30-15：35（5分）
  
2. 各個研究発表 \*ppt スライド使用 15：35-16：50（15分×5演題 75分）
  1. 宗次太吉先生（防衛医科大学校皮膚科）  
「特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査」
  2. 佐野健司先生（飯田市立病院病理診断科）、朝比奈正人先生（神経内科津田沼）  
「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。」
  3. 犬飼洋子先生、岩瀬 敏先生（愛知医科大学生理学）  
「全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期全身連用による不可逆的無汗の発症と汗腺病理組織変化」
  4. 下村 裕先生（山口大学皮膚科）  
「低汗性外胚葉形成不全症の遺伝的背景の検索：過去に同定されたEDAR遺伝子変異の機能解析の結果も含めて」
  5. 芳賀信彦先生（東京大学リハビリテーション医学）  
「先天性無痛無汗症に関する研究の経緯と今年度の成果」
  
3. 無汗性外胚葉形成不全症 16：50-17：00（10分）
  - ・ガイドライン原稿の最終校正原稿について
  - ・アンケート調査（二次調査）の検討
  
4. AIGA 17：00-17：10（10分）
  - ・長期予後の調査票

## 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の QOL と重症度の相関に関する調査

宗次太吉 1)3)、藤本智子 2)、佐藤貴浩 3)、中里良彦 4)、大嶋雄一郎 5)  
朝比奈正人 6,7)、横関博雄 1)

- 1) 東京医科歯科大学皮膚科
- 2) 都立大塚病院皮膚科
- 3) 防衛医科大学校皮膚科
- 4) 埼玉医科大学神経内科
- 5) 愛知医科大学皮膚科
- 6) 千葉大学神経内科
- 7) 神経内科津田沼

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために、うつ熱や熱中症を生じる疾患である。またコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活に与える影響が大きい、その実態は十分把握されていない。そこで今回我々は登録された3施設において入院検査によってAIGAと診断した患者44名に対し、検査結果をベースにした重症度評価と、患者自己記入方式によるDLQI調査を実施した。AIGAの重症度とDLQIの相関関係、DLQIの下位尺度別の障害度を評価した。

調査の結果、AIGAガイドラインの重症度判定基準に基づいて重症度を分類した場合、重症度が高いほどDLQIは強く障害されており( $p < 0.01$ )、重症度とDLQIには強い相関を認めた( $R = 0.665$ ,  $p < 0.001$ )。DLQIの下位尺度では、特にレジャー(社会活動、スポーツ)の障害が強かった( $p < 0.01$  vs Mild)。他の皮膚疾患との比較では、AIGA患者のQOLはアトピー性皮膚炎患者以上に障害されている可能性が考えられた。

また、自覚症状について調査したところ、無汗部面積のスコアが高い群では「日中の外出を控えるようになった」と回答した人は73.8%と高く、「屋外などの暑い場所での仕事では、仕事を中断したり、職場を異動しなければならなかったことがある」と回答した人の割合は無汗部面積のスコアが低い群と比較して有意に高かった( $p < 0.038$ )。無汗部面積のスコアが高い群と蕁麻疹スコアが高い群に共通する自覚症状は「日中の外出を控えるようになった」「運動ができなくなった、体育を休んでいる」であった。

以上より、AIGAの重症度が高いほどDLQIは強く障害され、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが明らかとなった。

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 飯田市立病院病理診断科

朝比奈正人 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、汗腺そのものに器質的变化はないものとされてきたが、今回 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可能性が高いことが判明した。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ある。

### A. 研究目的

AIGA(特発性後天性全身性無汗症)の汗腺形態変化を検討し、電顕による微細構造観察を追加した。暗細胞に発現する TRPV4 の関連も検討した。

### B. 研究方法

AIGA22 例と健常人 22 例の血清 CEA を測定した。そのうちの AIGA12 例では、皮膚組織での CEA 発現と暗細胞のマーカーを免疫組織学的に検討した。AIGA4 例では、無汗部と発汗部での形態学変化を比較検討した。

### C. 研究結果

#### 血清 CEA 値

AIGA 例 22 例のうち、14 例で有意な上昇を示した。

#### 汗腺の CEA 発現

非 AIGA では、汗腺での CEA 発現は概ね一定であったのに対して、AIGA では陰性から 3+までと症例によって変動していた。

#### 同一 AIGA 患者の汗腺部位の比較検討

暗細胞のマーカーとされる dermcidin と FoxA1 の発現解析から、無汗部位では暗細胞は dermcidin を含んだ顆粒成分が脱顆粒を示し、細胞質が極端に収縮していた。

#### AIGA と非 AIGA の dermcidin 発現定量検討

AIGA 例では汗腺の dermcidin 発現が減少し、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。

## AIGA の汗腺電顕観察

暗細胞の収縮とともに、細胞質の空胞が多発し、細胞接着装置が著減していた。

### TRPV4 との関連

AIGA では汗腺の発現が有意に減少していたが、特異的な自己抗体は観察されなかった。

### D. 考察

AIGA では、汗腺の有意な器質的变化はないとされて来たが、暗細胞が障害のターゲットになっている可能性が高いと思われる。CEA 発現も暗細胞で強いため、暗細胞の障害で血清 CEA の上昇するものと考えられる。ではなぜ、暗細胞が障害されるのか。皮膚急性 GVHD との形態学的類似性がヒントになるかもしれない。

### E. 結論

AIGA では、暗細胞の障害を示唆する形態変化を生じ、血清 CEA が上昇する。

### F. 健康危険情報

特記事項無し

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Degranulation and shrinkage of dark cells in eccrine glands and elevated serum carcinoembryonic antigen in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. Sano K, Asahina M, Uehara T, Matsumoto K, Araki N, Okuyama R. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Dec;31(12):2097-2103.

#### 2. 学会発表

佐野健司、朝比奈正人：特発性後天性全身性無汗症における自己抗体の探索と汗腺暗細胞形態変化 第 70 回自律神経学会

### H. 知的財産権の出願・登録状況・その他

該当なし

## 全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期全身連用による不可逆的無汗の発症と汗腺病理組織変化

犬飼洋子、岩瀬 敏

愛知医科大学 医学部生理学講座

【研究目的】制汗剤塩化アルミニウム( $\text{AlCl}_3$ )水溶液の外用療法は、年余にわたり長期化する傾向があるが、『原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版』では、原発性局所多汗症（掌蹠多汗症、腋窩多汗症、頭部・顔面多汗症）治療の第1選択とされている。しかし、全身性多汗症に対する長期全身連続外用による発汗機能、体温調節機能、汗腺組織変化についての詳細は不明である。全身性多汗症例で、 $\text{AlCl}_3$ 水溶液を毎日10年間以上連用したことにより、不可逆的無汗となった1例を経験した。本症例で、 $\text{AlCl}_3$ の長期連用による、体温調節機能への影響と不可逆的無汗の原因を、汗腺病理組織との関連で検討した。【症例】44歳の男性。15歳ごろから、とくに頭部、背中の多汗を自覚した（手掌、足底は著明でない）。汗が浸みたズボンは塩が残るほどであった。肉体労働時に多汗による脱水で転倒も経験している。暑熱環境下では他人より早く全身発汗が認められると訴える。28歳時の検査で尿中、血漿カテコールアミンの軽度上昇以外は異常がなく、温熱発汗試験（背部、両腕への30加温）では、正常同性同年代対照と比べ、早期（10分後）に多量の発汗を認めた。背部発汗部位での皮膚生検では、正常で発達した汗腺が認められた。特発性全身性多汗症との診断で、20%  $\text{AlCl}_3$ 水溶液の全身外用が開始され（1回/日、眠前塗布）著効し、発汗抑制は患者が満足する程度までになった。【研究方法】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。発汗分布：Minor法。発汗量：体重減少量。核心温：鼓膜温。暑熱負荷は、最大発汗までとする）と皮膚生検（無汗部、発汗部、多汗部で1か所ずつパンチ・バイオプシー。標本はTyler techniqueにて表皮、真皮、皮下組織の各層で横切り、連続切片を作成。HE、PAS染色）を、 $\text{AlCl}_3$ 開始7年目、14年目で施行した。【研究結果】塗布開始7年時には、塗布時には暑熱負荷しても無汗で、鼓膜温上昇度は、特発性後天性全身性無汗症の男性平均値と同等に高かった。しかし塗布を中断したところ、ほぼ全身で発汗が復活し、鼓膜温上昇度は徐々に低くなり、体温調節機能は回復した。多汗部の皮膚生検では、汗管の拡張がみられ、汗腺腺房細胞に泡沫化がみられ、腺房間がやや疎になっていた。14年連用時には塗布を中止しても発汗は認められず、全発汗量は減少し、鼓膜温上昇度は無汗症とほぼ同等にまで高くなっていた。HE染色組織所見では、汗管を認めず、腺房細胞の低背化、汗腺の縮小、ほぼ消失が認められた。PAS染色では、発汗減少部で、腺房細胞の低背化が起こる前に明調細胞のグリコーゲンが消失していた。【結論】 $\text{AlCl}_3$ の10年以上にわたる連用により、汗腺の萎縮、消失が認められた。 $\text{AlCl}_3$ の連用で不可逆的無汗となるのは、真皮内汗管が消失した時点であることが示された。全身性多汗症では、体温調節機能維持のため、汗管・汗腺消失を防止するには、汗管の閉塞状態を長期に持続させないことが肝要であると思われる。

低汗性外胚葉形成不全症の遺伝的背景の検索：  
過去に同定された EDAR 遺伝子変異の機能解析の結果も含めて

下村 裕（山口大学皮膚科）、中里良彦（埼玉医科大学神経内科）

平成 29 年度は、山口大学医学部附属病院皮膚科を受診した低汗性外胚葉形成不全症の 2 家系について、遺伝子診断目的に遺伝子解析を施行した。その結果、各家系の患者の EDAR 遺伝子に別々の新規の変異が同定された。また、平成 28 年度に埼玉医科大学神経内科から試料をご提供いただいた本疾患の患者の EDAR 遺伝子に既知の病的変異 p.Phe398\* がヘテロ接合型で同定されたが、機能解析は未施行だった。そこで、同変異について若干の機能解析を施行したので、その結果についても報告する。遺伝子解析により DNA レベルで原因を明らかにすることに加え、変異が発現・機能に及ぼす影響についても検討を加えることで、本疾患の病態解明に大きく貢献できると考える。



## 先天性無痛無汗症に関する研究の経緯と今年度の成果

東京大学リハビリテーション医学 芳賀信彦

国立成育医療研究センター病院神経内科 久保田雅也

先天性無痛症は、1932年にDearbornにより初めて報告され、日本では1951年に西田により報告されている。前者は無汗を伴わない無痛症、後者は無痛無汗症と考えられる。本研究の対象は、先天性無痛無汗症（Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis : CIPA）（= 遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4型：OMIM #256800）と、先天性無痛症（Congenital Insensitivity to Pain : CIP）（= 遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5型：OMIM #608654）であり、指定難病として診断基準が定められている。いずれも常染色体劣性遺伝を示し、末梢神経A、C線維が欠損・減少する。CIPAでは神経成長因子のチロシンキナーゼ型受容体 TrkA 遺伝子の異常が1996年に熊本大の犬童により報告され、またCIPAおよびCIPで神経成長因子 NGF 遺伝子の異常が報告されている。指定難病の診断基準では、channelopathy-associated insensitivity to pain (OMIM: #243000) とされる遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー2D型の原因遺伝子である SCN9A の異常を含めている。全身の痛覚、温度覚障害、さらにCIPAでは全身の無汗のため、骨・関節外傷、熱傷・凍傷、発熱・低体温を示し、その他、眼科的合併症、口腔内合併症、消化器症状、睡眠障害、脳症、CIPAでは精神発達地帯など多くの障害を合併する。平成5年に無痛無汗症の会「トゥモロウ」が設立され、翌年から関係する医療専門家が検診会を毎年実施している。平成11-13年度には障害福祉保健総合研究事業「先天性無痛無汗症の生活支援に関する研究」（代表：二瓶健次）により、各専門領域の研究と海外への発信、国際シンポジウム、ガイド

ライン作成などが行われ、平成 21 年度には難治性疾患克服研究事業「先天性無痛症の実態把握および治療・ケア指針作成のための研究」、平成 22-23 年度には同「先天性無痛症の診断・評価および治療・ケア指針作成のための研究」により、疫学調査、各専門領域の研究、研究報告会の開催、DVD 作成などが行われ、総合的な診療・ケアのための指針（第 1 版）が策定された。

平成 29 年度は、例年行っている検診会を 10 月 21 日に神戸で開催し、小児科、整形外科・リハビリ科、歯科、皮膚科、眼科、臨床心理、看護の医療従事者 30 名以上が参加し、12 名の患者（3 歳～64 歳）の検診を行った。また「総合的な診療・ケアのための指針」を改訂した第 2 版の作成に着手し、内容の検討を進めた。疫学調査に関しては、患者数の推定はすでに過去に行い公表済みであるため（Am J Med Genet 2013）、患者会会員等を対象に、症状の内容などに関する実態調査（患者会会員約 70 名＋関係医療者の患者）を行う計画である。問題点として、調査項目が多岐にわたること、調査対象を患者とするか医療者とするか、患者レジストリーを作成するかとそれの場合の倫理的配慮、が残っているが、レジストリーが構築できれば、関係診療科・分野毎の縦断研究が進めやすくなると考えている。

## 平成 29 年度第二回班会議

### 『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』

#### 議事録

会 場：東京医科歯科大学 MDタワー 17階 会議室

日 時：平成 30 年 1 月 19 日（金曜日）15 時 30 分～17 時 00 分

参加者：佐藤先生、朝比奈先生、岩瀬先生、芳賀先生、佐野先生、  
下村先生、犬飼先生、宗次先生、横関（9 名）

#### 審議議題

##### 1. 班長挨拶

厚生労働省からの指示により、来年度は、現在の“無汗症研究班”に、新関先生の“肥厚性皮膚骨膜症”研究班を加えて活動をしていく旨をお伝えした。

##### 2. 各個研究『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』という研究について、佐野先生よりご発表いただいた。

AIGA患者の汗腺は、暗細胞の収縮とともに、細胞質の空胞が多発し、細胞接着装置が著減していた。AIGAでは、暗細胞の障害を示唆する形態変化を生じ、血清CEAが上昇する、ということであった。

##### 3. 各個研究『特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査』という研究について、宗次先生よりご発表いただいた。

AIGAの重症度が高いほどDLQIは強く障害され、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが明らかとなった、とのことであった。

##### 4. 各個研究『全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期全身連用による不可逆的無汗の発症と汗腺病理組織変化』という研究について、犬飼先生よりご発表いただいた。

症例では、制汗剤塩化アルミニウム(AICl<sub>3</sub>)水溶液の外用療法を毎日10年間以上連用したことにより、汗腺の萎縮、消失が認められ不可逆的無汗となった、とのことであった。

##### 5. 各個研究『低汗性外胚葉形成不全症の遺伝的背景の検索：過去に同定されたEDAR遺伝子変異の機能解析の結果も含めて』という研究について、下村先生よりご発表いただいた。

低汗性外胚葉形成不全症の2家系(患者は全て男性)について、遺伝子診断目的に遺伝子解析を施行し、母親が保因者であったことが分かったということであった。

埼玉医科大学神経内科から試料(患者は女性)についての機能解析を行い、突然変異であると考えられた、とのことであった。

6. 各個研究『先天性無痛無汗症に関する研究の経緯と今年度の成果』という研究について、芳賀先生よりご発表いただいた。

まずはこれまでの活動についてご報告いただいた。また今年度に行われた検診会の様子、「総合的な診療・ケアのための指針」を改訂した第2版の作成に着手したこと、患者会会員等を対象とした症状の内容などに関する実態調査を行う予定である、ということであった。

7. 『無汗（低汗）性外肺葉形成不全症の診療手引き』

班長より、最終校正原稿にて報告をした。すでに日本皮膚科学会へ提出済みである。

8. A I G Aの長期予後の調査研究について

班長より、本学倫理審査委員会にて審査中であり、審査が完了した際には各施設にてアンケート調査を実施いただきたい、という旨をお伝えした。

9. 今後の予定と終了の挨拶

班長より、今年度の報告書についてなるべく早い時期でのご提出にご協力をお願いしたい旨をお伝えした。（可能であれば1月中）