

特発性後天性全身性無汗症患者における手掌部発汗残存の頻度とその臨床背景

研究分担者 朝比奈正人 同和会 神経研究所・脳神経内科津田沼
研究協力者 佐野健司 飯田市立病院病理診断科

荒木信之 千葉大学医学部附属病院総合医療教育研修センター
山中義崇 タムス浦安病院
吉田俊樹 旭中央病院神経内科
片桐明、藤沼好克 君津中央病院脳神経内科
桑原聡 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

研究要旨

【目的】特発性後天性全身性無汗症（AIGA）は全身性の無汗を呈する疾患で、男性に多く、しばしばコリン性蕁麻疹を伴い、多くはステロイド治療に反応する。近年、診断基準・ガイドラインが整備され、指定難病に認定された。AIGAでは手掌・足底の精神性発汗が比較的保たれることが指摘されているが、比較的少数例での報告にとどまる。我々は千葉大学医学部附属病院脳神経内科で診断されたAIGA症例を後方視的に調査し、手掌部における交感神経性発汗反応（SSwR）の結果を解析した。

【方法】対象は治療前にSSwR検査を行ったAIGA 30例（平均年齢 34 ± 12 歳、性別は全例男性、平均罹病期間 2 ± 3 年）で、右第1指の指腹に発汗計を装着し、息こらえ、暗算、下肢挙上時の発汗反応を記録した。さらに、AIGAの重症度、ステロイドへの反応性、病理での汗腺への炎症細胞浸潤および汗腺の萎縮の有無を調べた。

【結果】SSwRはAIGA 25例（83%）で認められたが、5例（17%）で消失していた。SSwR消失群の平均年齢（ 45 ± 11 歳）は、SSwR反応群（ 32 ± 11 歳）と比べて有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。SSwR消失群の発症年齢（ 44 ± 11 歳）は、SSwR反応群（ 29 ± 11 歳）と比べて有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。経過年数はSSwR消失群（ 1.2 ± 1.1 年）とSSwR反応群（ 2.1 ± 3.2 年）間で有意差を認めなかった。重症度に関しては、SSwR消失群の全例（100%）で無汗は重度、SSwR反応群においては19例（76%）で重度であり、2群間で有意な差はなかった。コリン性蕁麻疹は、SSwR消失群の全例で認められなかったが、SSwR反応群では13例（52%）で認められ、コリン性蕁麻疹を伴う頻度はSSwR反応群と比べてSSwR消失群で有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。ステロイド治療は、SSwR消失群のうち4例で施行され、全例（100%）で何らかの改善がみられた。SSwR反応群では18例でステロイド治療が施行され、15例（83%）で何らかの改善がみられた。2群間でステロイド治療の反応性に有意差を認めなかった。SSwR消失群では4例で皮膚生検が施行され、3例（75%）で汗腺周囲に軽度の細胞浸潤が認められ、そのうちの1例で汗腺の軽度の形態学的変化がみられた。SSwR反応群では18例で皮膚生検が施行され、6例（33%）で汗腺周囲に軽度の細胞浸潤を認めた。汗腺の形態学的変化としては、1例（6%）で汗腺細胞の腫大、2例（11%）で汗腺の萎縮を認めた。

【結論】AIGA症例の17%で手掌発汗（SSwR）は消失していた。SSwR消失例では発症年齢が高く、コリン性蕁麻疹を伴わなかった。

A. 研究目的

生理学的機能の観点から発汗は、辛い物などを経口摂取した際に顔面・顔面にみられる味覚性発汗、暑熱環境下や運動時に身体冷却のために全身の有毛部にみられる温熱性発汗、ものをつかむ時などに滑り止めとして手掌・足底の有毛部にみられる精神性発汗に分類される¹⁾。

手の皮膚に電極を装着して汗腺活動を反映する皮膚の電気活動を記録することで手掌部の発汗活動を評価できるが、皮膚電気活動は定性的な指標である。最近では、局所発汗量を測定できる発汗計が開発され、手掌部の発汗活動を定量的に評価できる。この方法を用いて記録される種々の刺激に対する手掌部の発汗反応は「交感神経性皮膚反応（sympathetic sweat response; SSwR）」と呼ばれ、精神性発汗の評価に用いられる²⁾。

一方、全身性に無汗・低汗がみられる疾患に特発性後天性全身性無汗症（acquired ideopathic generalized anhidrosis: AIGA）がある。AIGAは若い男性に多く、無汗・低汗以外に自律神経系を含めて神経障害を認め

ず、しばしばチクチクした痛みを伴うコリン性蕁麻疹がみられる。ステロイド治療が有効であることから、その病態として自己免疫機序が推測されている。無汗・低汗は全身性にみられるが、手掌・足底の発汗は残存しやすいことが指摘されている^{3),4)}。

本研究では、過去に千葉大学脳神経内科に受診したAIGA症例を対象に手掌部のSSwR（精神性発汗）の障害の有無を後方視的に調査し、臨床的背景との関連を解析した。

B. 研究方法

千葉大学脳神経内科を受診し、AIGAの診断基準⁵⁾に基づき診断され、SSwRの測定を施行したAIGA 30例を対象とした。対象患者は全例男性で、平均年齢 34 ± 12 歳、平均発症年齢 32 ± 12 歳、平均罹病期間 2.0 ± 3.0 年であった。

SSwRの測定には、発汗計SKN-2000（Skinos, Japan）を用いた。被験者を仰臥位とし、発汗計プローブを両手の第1指に装着し、深呼吸、暗算負荷、運動負荷（両下肢挙上）、手掌部への触刺激に対する発汗反応

を記録した。

2群間の比較にはstudent t-testとカイ2乗検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

研究計画は、千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

SSwRはAIGA 25例(83%)で保たれていたが、5例(17%)で消失していた。SSwR反応群と消失群の臨床背景を表1に示す。SSwR消失群の評価時年齢と発症年齢は、SSwR反応群と比較して有意に高齢であった。2群の経過年数に有意な差はなかった。

重症の発汗障害の頻度は、SSwR消失群とSSwR反応群で有意差はなかった。SSwR消失群ではコリン性蕁麻疹を伴った例はなく、コリン性蕁麻疹の頻度はSSwR反応群(52%)と比較して有意に低かった。ステロイド治療はSSwR消失群では4例、SSwR反応群では18例で施行され、治療反応性はいずれの群も良好で2群間に有意差はなかった。皮膚生検はSSwR消失群では4例、SSwR反応群では18例で施行され、一部の症例で汗腺への炎症細胞浸潤および汗腺の形態異常を認めたが、SSwR消失群とSSwR反応群で病理所見に有意差はなかった(表1)。

表1. AIGAのSSwR消失群とSSwR反応群の臨床背景の相違

	SSwR消失群 (n=5, 17%)	SSwR反応群 (n=25, 83%)	p値
評価時年齢	45±11歳	32±11歳	$p < 0.05$
発症年齢	44±11歳	29±11歳	$p < 0.01$
経過年数	1.2±1.1年	2.1±3.2年	NS
重症者頻度	100%	76%	NS
コリン性蕁麻疹頻度	0%	52%	$p < 0.05$
ステロイド反応頻度	100%	83%	NS
汗腺細胞浸潤	75%	33%	NS
汗腺形態異常	25%	33%	NS

さらにAIGA例においてコリン性蕁麻疹あり群となし群で臨床背景を比較した(表2)。コリン性蕁麻疹なし群では、コリン性蕁麻疹あり群と比較して評価時年齢、発症年齢が有意に高齢で、経過年数はコリン性蕁麻疹を伴う群で有意に長かった。重症例の頻度、治療反応性は2群で有意な差を認めなかった。

D. 考察

本研究では、手掌のSSwRは83%のAIGA例で保たれており、AIGAでは手掌の発汗が残存しやすいとする過去の報告^{3,4)}を支持す

る。

表2. コリン性蕁麻疹あり群となし群の臨床背景の相違

コリン性蕁麻疹	なし (n=17, 57%)	あり (n=13, 43%)	p値
評価時年齢	39±11歳	28±11歳	$p=0.02$
発症年齢	38±11歳	25±9歳	$P=0.003$
経過年数	1.0±0.9年	3.2±4.2年	$p=0.04$
重症例の頻度	94%	61%	NS
ステロイド反応頻度	75%	100%	NS

一方、17%のAIGA例で手掌のSSwRは消失していた。SSwR消失群では、SSwR反応群に比べて評価時年齢および発症年齢が高かった。加齢により手掌の発汗反応の出現頻度は低下することが報告されており⁶⁾、AIGAでのSSwR消失には加齢が関与している可能性がある。

別の可能性として、SSwRの障害の有無はAIGAの病態のを不均一性を意味しているかもしれない。今回の検討では、SSwR反応群の52%でコリン性蕁麻疹を伴っていたが、SSwR消失群では全例でコリン性蕁麻疹を伴わなかった(表1)。AIGAの病態は明らかにされていないが、SSwR消失群と反応群でコリン性蕁麻疹の頻度が異なるのは、2群の背景にある病態の違いを反映しているのかもしれない。しかし、表2に示すようにコリン性蕁麻疹を伴わない群は、伴う群と比べて評価時年齢と発症年齢が高く、加齢の影響も考慮する必要がある。

Nakazatoら⁴⁾は、AIGAの病態として、汗腺支配のコリン作動性交感神経節後線維終末と汗腺に存在するムスカリン受容体の神経・汗腺接合部に障害があると推察した。さらに、サルの手掌の汗腺はβ受容体(ノルアドレナリン作動性)とムスカリン受容体(アセチルコリン作動性)の両者を介して調節されているとの指摘があることから⁷⁾、Nakazatoら⁴⁾は、AIGAではムスカリン受容体が機能しないために有毛部では無汗となるが、手掌無毛部ではノルアドレナリン作動性交感神経が機能することで発汗反応が保持されると考察した。しかし、手掌の汗腺を支配するノルアドレナリン作動性交感神経節後線維の存在はヒトでは確認されていない。また、Sanoら⁸⁾は、AIGAの病態は神経・汗腺接合部の障害ではなくエクリン腺の分泌細胞そのものの障害による可能性を指摘している。AIGAが神経・汗腺接合部の病変によるとする仮説は、再考の時期にあるのかもしれない。

一方、Asahinaら³⁾は、ヒトの手掌の汗腺密度は他の部位に比べて高いため⁹⁾、発汗が残存しやすい可能性を指摘している。さらにAIGAでは手掌部発汗に加えて頭部・顔面や腋窩の発汗も残存しやすいことが臨床的に

経験される。これらの部位も汗腺密度の高い部位であることは⁹⁾、Asahinaらの仮説を支持する。

本研究により、AIGA例では手掌の発汗が残存しやすいことが再確認された。AIGAと異なり、糖尿病ニューロパチーなどの多発ニューロパチーによる発汗障害は四肢遠位で顕著である¹⁰⁾。AIGAと末梢神経障害による無汗・低汗の鑑別にSSwRの測定は役立つ可能性がある。しかし、AIGAでも手掌の発汗が障害される例がある。また、本研究では手掌部発汗を他の無汗を呈する疾患と直接比較していない。AIGAの診断におけるSSwR測定の有用性については、さらなる検討が必要である。

文献

- 1) Asahina M, Poudel A, Hirano S: Sweating on the palm and sole: physiological and clinical relevance. *Clin Auton Res*. 2015;25(3):153-9.
- 2) 朝比奈正人: 交感神経皮膚反応(SSR). 日本自律神経学会編, 自律神経機能検査 第4版, 文光堂, 2007
- 3) Asahina M, Sano K, Fujinuma Y, Kuwabara S: Investigation of antimuscarinic receptor autoantibodies in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Intern Med*. 2013;52(24):2733-7.
- 4) Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, Yoshimaru K, Shimazu K: Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. *Neurology*. 2004;63(8):1476-80.
- 5) 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*. 2017;44(4):394-400.
- 6) Watanabe H, Shindo K, Ida H, Tanaka H, Nagasaka T, Shiozawa Z: Aging effects of sympathetic reflex activities on skin nerves. *Gerontology* 2003;49:366-373.
- 7) Uno H, Montagna W. Catecholamine-containing nerve terminals of eccrine sweat glands of Macaques. *Cell Tiss Res* 1975;158:1-13.
- 8) Sano K, Asahina M, Uehara T, Matsumoto K, Araki N, Okuyama R. Degranulation and shrinkage of dark cells in eccrine glands and elevated serum carcinoembryonic antigen in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(12):2097-2103.
- 9) Kuno Y; Human perspiration, CC Thomas, 1956.
- 10) Asahina M, Yamanaka Y, Akaogi Y, Kuwabara S, Koyama Y, Hattori T. Measurements of sweat response and skin vasomotor reflex for assessment of autonomic dysfunction in patients with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2008;

E. 結論

AIGA 30例において手掌部発汗を評価し、83%の症例で手掌部発汗が残存していた。手掌部発汗消失例は、高齢発症でコリン性蕁麻疹を伴わなかった。AIGAにおける手掌部発汗の障害の有無は、加齢や病態の違いを反映している可能性がある。手掌部発汗の残存はAIGAの診断を支持する所見と言える。

G. 研究発表

該当なし

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