

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成29年（2017年）3月

# 【目 次】

## I . 平成 2 8 年度構成員名簿

## II . 総括研究報告

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

横関 博雄（東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野）

（資料 1）AIGA 予後調査票

### . 分担研究報告

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

横関 博雄（東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野）

中里 良彦（埼玉医科大学神経内科）

朝比奈正人（同和会神経研究所・神経内科津田沼）

宗次 太吉（東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野）

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

佐野 健司（信州大学医学部附属病院臨床検査部）

朝比奈正人（同和会神経研究所・神経内科津田沼）

特発性後天性全身性無汗症における血清CEA値

中里 良彦（埼玉医科大学神経内科）

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

犬飼 洋子（愛知医科大学第二生理学教室）

岩瀬 敏（愛知医科大学第二生理学教室）

### . 研究成果の刊行に関する一覧表

### . 班会議プログラム・議事録・抄録

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	横関 博雄	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野	教授
研究分担者	佐藤 貴浩 室田 浩之 渡邊 大輔 中里 良彦 朝比奈正人 岩瀬 敏	防衛医科大学校皮膚科 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 愛知医科大学皮膚科 埼玉医科大学神経内科 医療法人同和会神経研究所神経内科 愛知医科大学第2生理学	教授 准教授 教授 准教授 主任研究員 教授
研究協力者	藤本 智子 宗次 太吉 佐野 健司	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 防衛医科大学校皮膚科学講座 信州大学医学部病態解析診断学教室	非常勤講師 助教 講師

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
代表研究報告書

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

研究代表者 横関 博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

**研究概要** 本研究では改正された特発性後天性全身性無汗症（AIGA）の診療ガイドラインにある診断基準、重症度基準、治療アルゴリズムを用いて全国的なアンケート用紙を用いた予後追跡調査を施行しAIGAの発症頻度、発症因子、悪化因子を明らかにするとともに重症度基準とQOLの相関関係、ステロイドパルス療法の有用性を検討して重症度基準、治療法を確立する。今年度は登録された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、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、重症度が高いほどDLQIは強く障害されており、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。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と同等かそれ以上に障害されている可能性が考えられた。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。AIGAは現在、厚生労働省の指定難病になっている。指定難病の申請書の重症度は無汗面積を基準として25% - 50%軽症、50% - 75%中等症、75%以上を重症としている。AIGA診療ガイドラインでは軽症をスコア1、中等症をスコア2、重症がスコア3としているがこのスコアとDLQIは相関係数が0.488でありガイドラインの重症とDLQIの相関係数より低い。この結果は指定難病申請書の重症度はガイドラインの重症度より患者のDOLを反映しない可能性があり再度、指定難病の申請における重症度を検討する必要性がある。さらに無汗症状と血清CEA値との関連性を検討した結果、血清CEA値は無汗症が改善すると低下し、無汗症の治療効果判定の指標となり得ることが明らかになった。また、AIGA症例の無汗部位では幹細胞の減少と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。

研究分担者：

所属施設：防衛医科大学 皮膚科学講座  
氏名：佐藤貴浩  
所属施設：医療法人同和会神経研究所  
氏名：朝比奈正人  
所属施設：大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科教室  
氏名：室田浩之  
所属施設：埼玉医科大学 神経内科  
氏名：中里良彦  
所属施設：愛知医科大学 皮膚科学分野  
氏名：渡邊大輔  
所属施設：愛知医科大学生理学教室  
氏名：岩瀬 敏

研究協力者

所属施設：都立大塚病院 皮膚科  
氏名：藤本智子  
所属施設：防衛医科大学 皮膚科学講座  
氏名：宗次太吉  
所属施設：信州大学医学部病態解析診断学教室  
氏名：佐野健司

## A. 研究目的

(1) 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容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身にチクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きいと考えられてきたが、実際にどの程度の影響を与えているのかを調査した報告はこれまでにない。

また、疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、自身が無汗症であると認識をしていないこともあり、治療開始が遅れてしまうこともしばしば起こっている。したがって、無汗症の症状で学校生活や社会生活に対して大きく支障をきたしているものの、無汗症と診断されないまま、不自由な生活を送っている患者は潜在的に多数存在すると考えられている。このようなことから、学校や職場、行政、また医療現場においても無汗症に対する理解が進んでいないのが現状である。

そこで今回我々は、AIGAの重症度とQOLの相関関係について調査し、無汗症患者の実態を明らかにするとともに、無汗症の疾患概念についても検討を行った。

(2) AIGAで血清carcinoembryonic antigen (CEA)値の高値、汗腺CEA発現の増加が報告された。本研究では血清CEA値測定がAIGAの治療効果、予後の判定に有効か否かを検討する。

(3) 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

(1) 2014年8月から2015年8月の期間に東京医科歯科大学皮膚科及び研究協力病院(埼玉医科大学神経内科と千葉大学神経内科)で入院検査を行いAIGAと診断した患者を研究の対象とした。2015年8月に研究対象者の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。調査はAIGAの診断基準を満たした44名を対象に行われた。男女比は、男性30名(68%)、女性14名(32%)で、平均年齢は36.55歳(15~75歳)であった。

研究対象者には本研究の主旨を文章で説明し、調査に同意頂ける方は、回答を返送する方式と

した。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

(2) AIGAの17例(36±12歳: mean±SD)を対象とした。このうち、13例は無汗期、8例は寛解期に血清CEA値を測定した。4例は無汗期から寛解期の変動を検討した。さらに、罹病期間、無汗の重症度(範囲)、コリン性蕁麻疹の有無と血清CEA値の関係を検討した。

(3) AIGA22例と年齢と性別を一致させた健康人22例の血清CEAを測定した。そのうちAIGA12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。

### (倫理面への配慮)

被験者には本研究の主旨を説明したうえで調査に同意頂ける方は、回答を返送して頂くという方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

## C. 研究結果

### (1) 重症度基準とQOLの相関関係 AIGAの重症度で分類した結果

AIGAガイドラインの重症度判定基準に基づいて分類した結果、重症度が高くなると、DLQIが強く障害されていた。DLQIの下位尺度について比較すると、特にレジャーの障害が強かった。AIGA重症判定基準の総合スコアとDLQI総合点の相関は、強い相関が認められた。(R=0.720, p=0.001) (図1)

#### AIGA重症度判定とDLQI

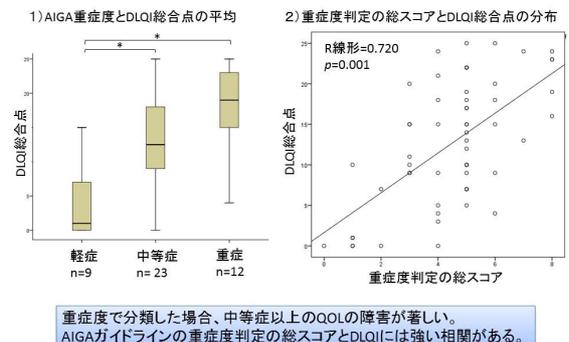


図1: 重症度とDLQI

### 他疾患との比較検討

他の皮膚疾患とAIGA患者のDLQI総合点の平均を比較すると、AIGA患者のDLQIはアトピー性皮膚炎患者や多汗症患者と同等かそれ以上に障害されていた。DLQIの下位尺度を比較すると、

特にレジャー（社会活動、スポーツ）で著しく障害されていることが明らかとなった（図2）。

### 他の皮膚疾患とのDLQI比較

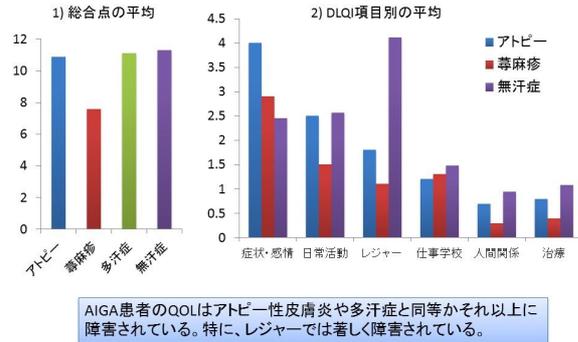


図2：他の皮膚疾患とDLQI

### VASと重症度の相関性の検討

日常生活への影響をVASを用いてAIGAの重症度別に比較したところ、重症であるほどVASは高く、日常生活への影響が強いことが示唆された。VASとDLQI総合点は、強い相関を認めた。(R=0.783, P<0.001) (図3)

### 日常生活への影響 (VAS)

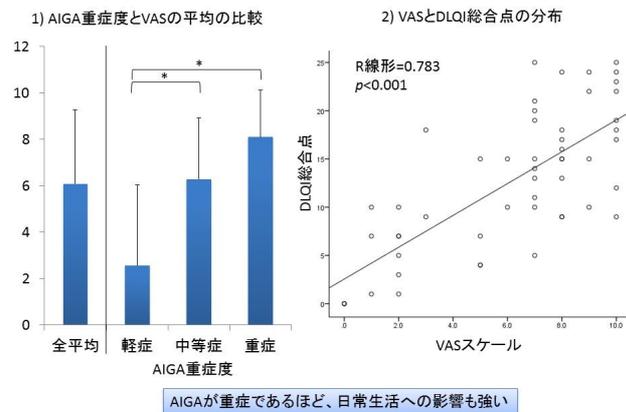


図3 .VAS とDLQI との相関関係

### 無汗部面積とDLQIの相関

AIGAは現在、厚生労働省の指定難病になっている。指定難病の申請書の重症度は無汗面積を基準として25% - 50%軽症、50% - 75%中等症、75%以上を重症としている。ガイドラインでは軽症をスコア1、中等症をスコア2、重症がスコア3としているがこのスコアとDLQIは相関係数が0.488でありガイドラインの重症とDLQIの相関係数より低い。この結果は指定難病申請書の重症度はガイドラインの重症度より患者のDOLを反映しない可能性があり

再度、指定難病の申請における重症度を検討する必要がある（図4）

### 無汗部面積のスコアとDLQI

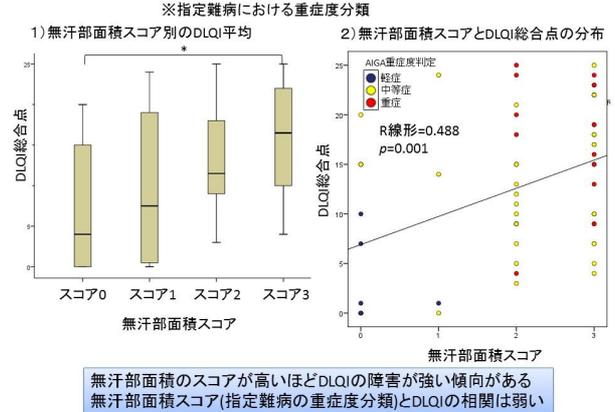


図4：無汗面積スコアとDLQIの相関関係

### (2) 無汗症状と血清CEA値との関連性

血清CEA値が5.0 ng/mL以上の高値を示した症例は無汗期13例中11例、寛解期8例中2例、無汗期CEA値は1.1~28.6 ng/ml (12±9)、寛解期0.8~12.4 (5±3)で無汗期が有意に高値であった(p<0.05)。経過観察しえた4例では13±8(全例5.0以上)から6±4へ全例低下し2例が正常化した(図5)。血清CEA値と発症年齢には有意な相関関係はなかった。血清CEA値と発症年齢には有意な相関関係はなかった。血清CEA値(無汗期)は罹病期間には無関係であった。血清CEA値はコリン性蕁麻疹・疼痛発作の有無には無関係であった。血清CEA値は無汗の重症度には無関係であった。

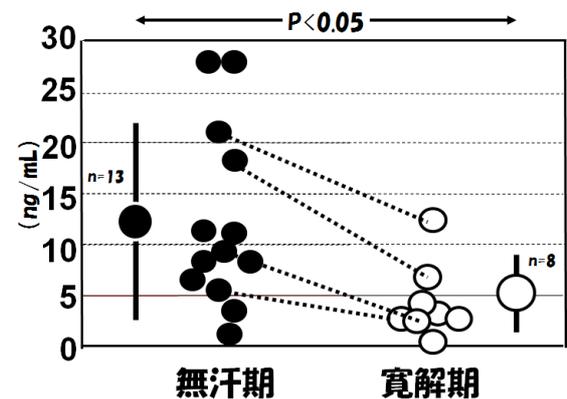


図5：AIGAの血清CEA値  
点線は同一症例の変動を示す。

(3) 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。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。

#### D. 考察

一般的に AIGA の症状は、副腎皮質ステロイドパルス療法によって改善できることが多いが、ステロイドパルス療法が無効でその他の治療が試みられることもある。病態としては免疫学的な機序による汗腺のアセチルコリン受容体の障害が推定されているが、まだ明らかになっていない。患者は、夏季の外出が大変つらいことや、運動や寒暖差によってもコリン性蕁麻疹を生じるため、生活に支障があるということをしばしば訴えるが、実際に AIGA 患者の QOL を調査した報告は前述したように過去に 1 件のみであり、治療による症状の改善が QOL の改善につながっていたことが報告された。今回我々は、AIGA の重症度に注目し QOL との相関関係について調査を行った。

まず男女別に重症度を比較した場合に、男性だけに軽症の患者が認められたことに関しては、AIGA のサブタイプの中で特発性純粋発汗機能不全症 (IPSF) と呼ばれていた群に由来する可能性があると考えた。IPSF に共通する特徴は 1) 若年男性に多い、2) 急性発症し疼痛やコリン性蕁麻疹を伴う、3) 精神性発汗は保たれる、4) 治療には副腎皮質ステロイドが有効であるという点である。IPSF 患者の QOL 障害の程度については今後再調査を行う必要があると考えられる。

AIGA 重症判定基準の総合スコアと DLQI 総合点には強い相関を認めた。重症者の中には、うつ熱やコリン性蕁麻疹を生じるため通勤通学でさえ中断せざるを得なくなり、在宅で勤務している患者もあった。これは日常生活が著しく障害されていることを示す一例である。VAS と DLQI 総合点は強い相関を認め、それぞれが QOL 評価ツールとして妥当であることを示す結果であった。一方、無汗部位面積スコアと DLQI は弱い相関関係であった。無汗面積によって重症度判定する指定難病申請の重症度は再度検討する必要がある。

AIGA 患者の QOL 障害が他の皮膚疾患の患者よりも強かった点に関しては、無汗症自体が引き

起こすうつ熱やコリン性蕁麻疹などの身体的症状に加えて、外出やスポーツなどの活動制限による QOL 低下が生じている点が挙げられる。また、AIGA 患者は、病的な皮疹を生じないため、他人に自身の病気を認識してもらえないことが多く、このことにより仕事や人間関係においてさらに困難な状況に陥っている可能性が考えられた。そのため、疾患への理解を社会全体に広げていく必要があると考えられ、今回の調査は AIGA 患者の実態を知るうえで有効であったと考える。

AIGA 多数例による血清 CEA 値の検討では、AIGA の無汗期では 85% で血清 CEA 値が 5.0 ng/ml 以上の高値を認めた。治療後もしくは自然寛解後の寛解期 (発汗期) に比較して有意に高値であった。AIGA の病勢の把握に血清 CEA 値が有用である可能性が示唆された。

さらに AIGA の病態も解析した。その結果、無汗部では幹細胞の減少と暗細胞の減少、破壊が関与する可能性が示唆された。

#### E. 結論

AIGA の重症度と DLQI は相関しており、重症者ほど QOL の障害が強かった。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 AIGA 患者は、うつ熱/コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛の他に、スポーツ活動や通勤通学や外出が制限されたりする点で、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。AIGA では汗腺 CEA 発現増加に起因した血清 CEA 高値を認める。また、血清 CEA 値は無汗症が改善すると低下し、無汗症の治療効果判定の指標となり得る可能性がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表 (平成 28 年度)

論文発表

1. Namiki T, Tokoro S, Hanafusa T, Yokozeki H. Image Gallery: Periorbital and temporal dermal melanocytosis of hypohidrotic ectodermal dysplasia. Br J Dermatol. 2016 Dec;175(6):e146-e147.

2. Kato K, Namiki T, Yokozeki H. Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy. *J Dermatol.* 2016 Oct 24.
  3. 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 Oct 24.
  4. Yokozeki H. New Pathologies of Skin Disorders Identified from the History of Perspiration Research. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:1-6.
  5. Inoue R. New finding on the mechanism of perspiration including aquaporin-5 water channel. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. *Current Problems in Dermatology*, Vol.51, pp11-21, Karger, 2016
  6. Nishizawa A. Dyshidrotic Eczema and its Relationship to metal allergy. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. *Current Problems in Dermatology*, Vol.51, pp80-85, Karger, 2016
  7. Fujimoto T. Pathophysiology and treatment of Hyperhidrosis. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. *Current Problems in Dermatology*, Vol.51, pp86-93, Karger, 2016
  8. 中里良彦. 先天性無痛無汗症. 今日の整形外科 治療指針 第7版 医学書院 p290,2016
  9. Nakazato Y, Tamura N, Ikeda K, Yamamoto T, Tokura Y. A case of idiopathic pure sudomotor failure associated with prolonged high levels of serum carcinoembolic antigen. *Clin Auton Res* 26 : 451-453,2016
  10. 中里良彦. 特発性後天性全身性無汗症 - 診療ガイドラインを含む - . 発汗学 23 : 14-20,2016
  11. 中里良彦. 特発性後天性全身性無汗症の診断と治療. *新薬と臨床* 65:188-192,2016
  12. 中里良彦. 後天性寒冷誘発性発汗多汗症. *神経内科* 84 : 68-72,2016
  13. 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.
- 学会発表
1. 宗次 太吉, 藤本 智子, 横関 博雄: 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. 第115回日本皮膚科学会総会 2016年6月3-5日 京都市
  2. 天野 真希, 花房 崇明, 近澤 咲子, 上野 真紀子, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄: 四肢の無汗と体幹の代償性多汗を伴った、糖尿病性神経障害による発汗異常の1例 PGP9.5染色による免疫組織学的検討. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
  3. 宗次 太吉, 藤本 智子, 佐藤 貴浩, 中里 良彦, 大嶋 雄一郎, 朝比奈 正人, 横関 博雄: 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)が日常生活に与える影響について. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
  4. 上野 真紀子, 宗次 太吉, 花房 崇明, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄: 無汗症から診断し得たサルコイドーシスの1例. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
  5. 加藤 恒平, 横関 博雄, 西澤 綾, 須川 佳彦, 近江 雅人: OCT(光コヒーレンストモグラフィ)による、掌蹠多汗症患者の発汗動態解析. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
  6. 横関 博雄: 進化論的発汗学. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
  7. 宮田 浩史, 近江 雅人, 横関 博雄: 汗腺の構造/機能解析の最前線 デジタル画像処理を用いたOCTにおける汗腺の3次元構造解析と手掌多汗症治療診断への応用. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
  8. 近澤咲子、野老祥雲、花房崇明、並木 剛、井川 健、横関博雄: 顔面に特異な真皮メラノサイトーシスを伴った外胚葉形成不全症の1例、日本皮膚科学会 868 回東京地方会、2016年9月
  9. 中里良彦. 自律神経検査をやってみよう: この症候にあったらどうする? 発汗障害・体温調節障害に出会ったら. 第57回日本神経学会総会 教育コース8, 2016
  10. 中里良彦, 池田 桂, 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正. 手掌多汗症と味覚性発汗を認めた incidental Lewy body diseaseの1例. 第69回日本自律神経学会総会, 2016

11. 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  
は相関しない 第 24 回日本発汗学会

H . 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

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

AIGA 予後調査 (2016.12)

施設	
回答者	

・患者背景

年齢	歳
性別	男 ・ 女
職歴	
熱中症の既往	・ 熱中症の症状スコア ( )
発症時年齢	歳
発症から治療までの期間	
既往症	

・症状・検査

血清 IgE	( ) IU/mL
CEA 値	( ) ng/mL
組織学的検査	・ 異常なし ・ 汗腺周囲へのリンパ球浸潤 ・ 汗腺の萎縮 ・ 汗腺の変性 ・ その他

・無汗症に対する治療内容

ステロイドパルス療法	・ 合計実施回数 ( )クール ・ 1回あたり投与量 ( )mg
効果判定	・ 不変 ・ 有効 ( )
初回治療前の重症度	・ 無汗部面積スコア ( ) ・ 皮膚の痛み / 膨疹の面積スコア ( )
最終投与後の重症度	・ 無汗部面積スコア ( ) ・ 皮膚の痛み / 膨疹の面積スコア ( )

その他の治療	・ 治療内容 ( ) ・ 量、期間など ( )
効果判定	・ 不変 ・ 有効 ( )
治療前 AIGA 重症度 (分かる範囲で)	・ 無汗部面積スコア ( ) ・ 皮膚の痛み / 膨疹の面積スコア ( )
治療後 AIGA 重症度 (分かる範囲で)	・ 無汗部面積スコア ( ) ・ 皮膚の痛み / 膨疹の面積スコア ( )

その他の治療	・治療内容( ) ・量、期間など( )
効果判定	・不変 ・有効( )
治療前 AIGA 重症度 (分かる範囲で)	・無汗部面積スコア( ) ・皮膚の痛み / 膨疹の面積スコア( )
治療後 AIGA 重症度 (分かる範囲で)	・無汗部面積スコア( ) ・皮膚の痛み / 膨疹の面積スコア( )

・再燃

再燃の有無	・無し ・あり
再燃後の治療内容	
再燃後の治療に対する反応	

・その他、特記事項など

( )

参考：AIGA 重症度判定基準

	無汗・低汗病変部の面積*	皮膚の痛み、膨疹の面積* (コリン性蕁麻疹を伴うこともある)	熱中症の症状
スコア0	25%未満	25%未満	暑熱環境や運動で熱中症の症状はみられない
スコア1	25%以上－50%未満	25%以上－50%未満	暑熱環境や運動でたちくらみ、あるいは筋肉の痛みや硬直がみられる
スコア2	50%以上－75%未満	50%以上－75%未満	暑熱環境や運動でいわゆる熱疲労(頭痛、気分不快、吐き気、嘔吐、倦怠感・虚脱感)がみられる
スコア3	75%以上	75%以上 アナフィラキシー	暑熱環境や運動で意識障害、痙攣、手足の運動障害、高体温がみられる

検討事項

- ・ 検査項目に QSART を入れるか。無治療の場合は。
- ・ 過去 3 年間にける後向き症例集積研究とする。
- ・ 開始前に各大学の倫理委員会に申請する必要がある。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

## 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

研究分担者	横関 博雄	東京医科歯科大学皮膚科学分野
研究分担者	中里 良彦	埼玉医科大学
研究分担者	朝比奈正人	同和会神経研究所・神経内科津田沼
研究協力者	宗次 太吉	東京医科歯科大学皮膚科学分野

**研究要旨** 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、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、重症度が高いほどDLQIは強く障害されており、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。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と同等かそれ以上に障害されている可能性が考えられた。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。

**A．研究目的**

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容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身にチクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きいと考えられてきたが、実際にどの程度の影響を与えているのかを調査した報告はこれまでにない。

また、疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、自身が無汗症であると認識をしていないこともあり、治療開始が遅れてしまうこともしばしば起こっている。したがって、無汗症の症状で学校生活や社会生活に対して大きく支障をきたしているものの、無汗症と診断されないまま、不自由な生活を送っている患者は潜在的に多数存在すると考えられている。このようなことから、学校や職場、行政、また医療現場においても無汗症に対する理解が進んでいないのが現状である。

そこで今回我々は、AIGAの重症度とQOLの相関関係について調査し、無汗症患者の実態を明らかにするとともに、無汗症の疾患概念についても検討を行った。

**B．研究方法**

2014年8月から2015年8月の期間に東京医科歯科大学皮膚科及び研究協力病院（埼玉医科大学神経内科と千葉大学神経内科）で入院検査を行いAIGAと

診断した患者を研究の対象とした。2015年8月に研究対象者の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。調査はAIGAの診断基準を満たした44名を対象に行われた。男女比は、男性30名(68%)、女性14名(32%)で、平均年齢は36.55歳(15~75歳)であった。

研究対象者には本研究の主旨を文章で説明し、調査に同意頂ける方は、回答を返送する方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

**(倫理面への配慮)**

被験者には本研究の主旨を説明したうえで調査に同意頂ける方は、回答を返送して頂くという方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

**C．研究結果****AIGAの重症度で分類した結果**

AIGAガイドラインの重症度判定基準に基づいて分類した結果、重症度が高くなると、DLQIが強く障害されていた。DLQIの下位尺度について比較すると、特にレジャーの障害が強かった。AIGA重症判定基準の総合スコアとDLQI総合点の相関は、強い相関が認められた。(R=0.720, p=0.001) (図1)

## AIGA重症度判定とDLQI

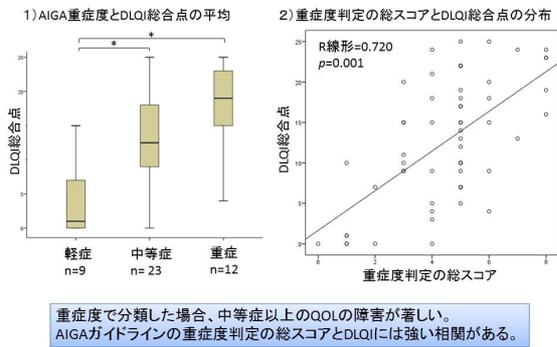


図1：重症度とDLQI

## 他疾患との比較検討

他の皮膚疾患とAIGA患者のDLQI総合点の平均を比較すると、AIGA患者のDLQIはアトピー性皮膚炎患者や多汗症患者と同等かそれ以上に障害されていた。DLQIの下位尺度を比較すると、特にレジャー(社会活動、スポーツ)で著しく障害されていることが明らかとなった(図2)。

### 他の皮膚疾患とのDLQI比較

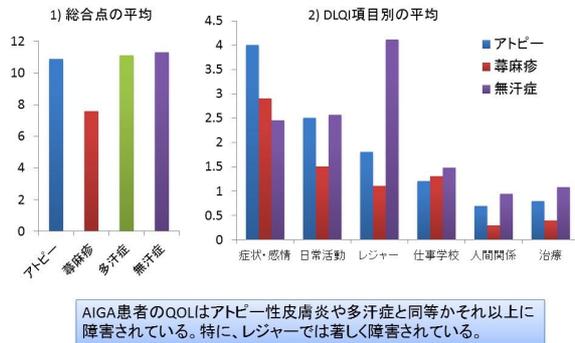


図2：他の皮膚疾患とDLQI

## VASと重症度の相関性の検討

日常生活への影響をVASを用いてAIGAの重症度別に比較したところ、重症であるほどVASは高く、日常生活への影響が強いことが示唆された。VASとDLQI総合点は、強い相関を認めた。(R=0.783, P<0.001) (図3)

## 日常生活への影響(VAS)

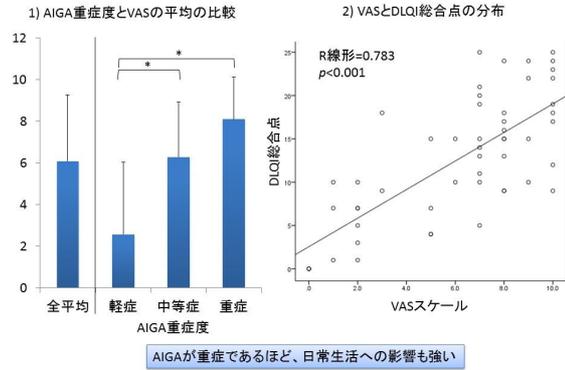


図3：VASとDLQIとの相関関係

## 無汗部面積とDLQIの相関

AIGAは現在、厚生労働省の指定難病になっている。指定難病の申請書の重症度は無汗面積を基準として25% - 50%軽症、50% - 75%中等症、75%以上を重症としている。ガイドラインでは軽症をスコア1、中等症をスコア2、重症がスコア3としているがこのスコアとDLQIは相関係数が0.488でありガイドラインの重症とDLQIの相関係数より低い。この結果は指定難病申請書の重症度はガイドラインの重症度より患者のDOLを反映しない可能性があり再度、指定難病の申請における重症度を検討する必要がある(図4)

### 無汗部面積のスコアとDLQI

※指定難病における重症度分類

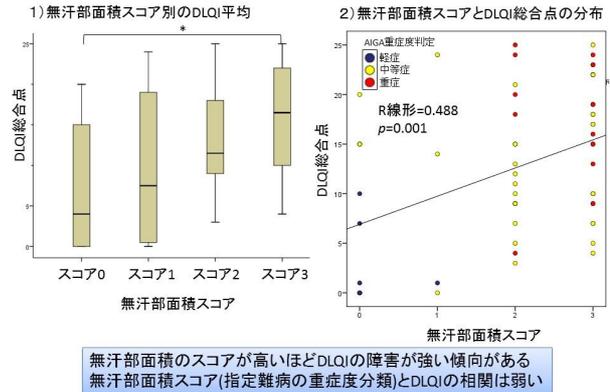


図4：無汗面積スコアとDLQIの相関関係

## D. 考察

一般的にAIGAの症状は、副腎皮質ステロイドパルス療法によって改善できることが多いが、ステロイドパルス療法が無効でその他の治療が試みられることもある。病態としては免疫学的な機序による汗腺のアセチルコリン受容体の障害が推定されているが、まだ明らかになっていない。患者は、夏季の外出が大変つらいことや、運動や寒暖差によ

てもコリン性蕁麻疹を生じるため、生活に支障があるということをししばしば訴えるが、実際に AIGA 患者の QOL を調査した報告は前述したように過去に 1 件のみであり、治療による症状の改善が QOL の改善につながっていたことが報告された。今回我々は、AIGA の重症度に注目し QOL との相関関係について調査を行った。

まず男女別に重症度を比較した場合に、男性だけに軽症の患者が認められたことに関しては、AIGA のサブタイプの中で特発性純粋発汗機能不全症 (IPSF) と呼ばれていた群に由来する可能性があると考えた。IPSF に共通する特徴は 1) 若年男性に多い、2) 急性発症し疼痛やコリン性蕁麻疹を伴う、3) 精神性発汗は保たれる、4) 治療には副腎皮質ステロイドが有効であるという点である。IPSF 患者の QOL 障害の程度については今後再調査を行う必要があると考えられる。

AIGA 重症判定基準の総合スコアと DLQI 総合点には強い相関を認めた。重症者の中には、うつ熱やコリン性蕁麻疹を生じるため通勤通学でさえ中断せざるを得なくなり、在宅で勤務している患者もあった。これは日常生活が著しく障害されていることを示す一例である。VAS と DLQI 総合点は強い相関を認め、それぞれが QOL 評価ツールとして妥当であることを示す結果であった。一方、無汗部位面積スコアと DLQI は弱い相関関係であった。無汗面積によって重症度判定する指定難病申請の重症度は再度検討する必要がある。

AIGA 患者の QOL 障害が他の皮膚疾患の患者よりも強かった点に関しては、無汗症自体が引き起こすうつ熱やコリン性蕁麻疹などの身体的症状に加えて、外出やスポーツなどの活動制限による QOL 低下が生じている点が挙げられる。また、AIGA 患者は、病的な皮疹を生じないため、他人に自身の病気を認識してもらえないことが多く、このことにより仕事や人間関係においてさらに困難な状況に陥っている可能性が考えられた。そのため、疾患への理解を社会全体に広げていく必要があると考えられ、今回の調査は AIGA 患者の実態を知るうえで有効であったと考える。

## E . 結論

AIGA の重症度と DLQI は相関しており、重症者ほど QOL の障害が強かった。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 AIGA 患者は、うつ熱/コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛の他に、スポーツ活動や通勤通学や外出が制限さ

れたりする点で、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。

## F . 健康危険情報

特になし

## G . 研究発表 (平成 28 年度)

### 論文発表

1. Namiki T, Tokoro S, Hanafusa T, Yokozeki H. Image Gallery: Periorbital and temporal dermal melanocytosis of hypohidrotic ectodermal dysplasia. Br J Dermatol. 2016 Dec;175(6):e146-e147.
2. Kato K, Namiki T, Yokozeki H. Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy. J Dermatol. 2016 Oct 24.
3. 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 Oct 24.
4. Yokozeki H. New Pathologies of Skin Disorders Identified from the History of Perspiration Research. Curr Probl Dermatol. 2016;51:1-6.
5. Inoue R. New finding on the mechanism of perspiration including aquaporin-5 water channel. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. Current Problems in Dermatology, Vol.51, pp11-21, Karger, 2016
6. Nishizawa A. Dyshidrotic Eczema and its Relationship to metal allergy. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. Current Problems in Dermatology, Vol.51, pp80-85, Karger, 2016
7. Fujimoto T. Pathophysiology and treatment of Hyperhidrosis. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. Current Problems in Dermatology, Vol.51, pp86-93, Karger, 2016
8. 中里良彦. 先天性無痛無汗症. 今日の整形外科治療指針 第7版 医学書院 p290, 2016

### 学会発表

1. 宗次 太吉, 藤本 智子, 横関 博雄: 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 第 115 回日本皮膚科学会総会 2016 年 6 月 3 - 5 日 京都市
2. 天野 真希, 花房 崇明, 近澤 咲子, 上野 真紀子, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄: 四肢の無汗と体幹の代償性多汗を伴った、糖尿病性神経障害による発汗異常の 1 例 PGP9.5 染色による免疫組織学的検討. 第 24 回日本発汗学会総会 平成 28 年 8 月 27 - 28 日 大阪市
3. 宗次 太吉, 藤本 智子, 佐藤 貴浩, 中里 良

彦, 大嶋 雄一郎, 朝比奈 正人, 横関 博雄: 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)が日常生活に与える影響について. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市

4. 上野 真紀子, 宗次 太吉, 花房 崇明, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄: 無汗症から診断し得たサルコイドーシスの1例. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
5. 加藤 恒平, 横関 博雄, 西澤 綾, 須川 佳彦, 近江 雅人: OCT(光コヒーレンストモグラフィ)による、掌蹠多汗症患者の発汗動態解析. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
6. 横関 博雄: 進化論的発汗学. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
7. 宮田 浩史, 近江 雅人, 横関 博雄: 汗腺の構造/機能解析の最前線 デジタル画像処理を用

いたOCTにおける汗腺の3次元構造解析と手掌多汗症治療診断への応用. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市

8. 近澤咲子, 野老祥雲, 花房崇明, 並木 剛, 井川 健, 横関博雄: 顔面に特異な真皮メラノサイトーシスを伴った外胚葉形成不全症の1例、日本皮膚科学会 868 回東京地方会、2016 年 9 月

#### H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

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

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<sup>1),2)</sup>、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<sup>1),2)</sup>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<sup>3)</sup>、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

特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究に関する研究

## 特発性後天性全身性無汗症における血清CEA値

研究分担者 中里 良彦 埼玉医科大学

**研究要旨**

特発性後天性全身性無汗症では汗腺CEA発現増加に起因した血清CEA高値を認める。血清CEA値は無汗症が改善すると低下し、無汗症の治療効果判定の指標となり得る

**A. 研究目的**

近年、特発性後天性全身性無汗症（AIGA）で血清carcinoembryonic antigen（CEA）値の高値、汗腺CEA発現の増加が報告された。本研究では血清CEA値測定がAIGAの治療効果、予後の判定に有効か否かを検討する。

**B. 研究方法**

AIGAの17例（36 ± 12歳：mean ± SD）を対象とした。このうち、13例は無汗期、8例は寛解期に血清CEA値を測定した。4例は無汗期から寛解期の変動を検討した。さらに、罹病期間、無汗の重症度（範囲）、コリン性蕁麻疹の有無と血清CEA値の関係を検討した。なお、全例で腫瘍はなく、発症前数年間は喫煙もしていなかった。

**C. 研究結果**

血清CEA値が5.0 ng/mL以上の高値を示した症例は無汗期13例中11例、寛解期8例中2例、無汗期CEA値は1.1～28.6 ng/ml（12 ± 9）、寛解期0.8～12.4（5 ± 3）で無汗期が有意に高値であった（ $p < 0.05$ ）。経過観察しえた4例では13 ± 8（全例5.0以上）から6 ± 4へ全例低下し2例が正常化した（図1）。血清CEA値と発症年齢には有意な相関関係はなかった（図1）。血清CEA値と発症年齢には有意な相関関係はなかった（図2）。血清CEA値（無汗期）は罹病期間には無関係であった（図3）。血清CEA値はコリン性蕁麻疹・疼痛発作の有無には無関係であった（図4）。血清CEA値は無汗の重症度には無関係であった（図5）。

**D. 考察**

AIGA多数例による血清CEA値の検討では、AIGAの無汗期では85%で血清CEA値が5.0 ng/mL以上の高値を認めた。治療後もしくは自然寛解後の寛解期（発汗期）に比較して有意に高値であった。経過を観察した4例の血清CEA値は全例、寛解期に低下しており、血清CEA値はAIGA無汗期に高値を示すこと、同一症例においては無汗の程度と連動して変動し、寛解すると低下することが示された。無汗期の血清CEA値は無汗の発症年齢、罹病期間との関係は認めなかった。また、コリン性蕁麻疹・疼痛発作の有無、重症度との関係もなかった。

本研究では血清CEA値の程度に影響を及ぼす因子は明らかではなかった。AIGAの血清CEA値は汗腺CEA発現に依存すると報告されている<sup>2)</sup>。この汗腺CEA発現には全身無汗であることに加えて、高度に発汗誘発刺激が持続するという条件が必要なのかもしれない。暑熱環境や運動を避けているAIGA症例では汗腺CEA発現増加は軽度で、血清CEA値も正常であった可能性がある。

**E. 結論**

AIGAでは汗腺CEA発現増加に起因した血清CEA高値を認める。血清CEA値は無汗症が改善すると低下し、無汗症の治療効果判定の指標となり得る。

**F. 健康危険情報**

特記事項なし。

**G. 研究発表**

## 1. 論文発表

- 1) Nakazato Y, Tamura N, Ikeda K, Yamamoto T, Tokura Y. A case of idiopathic pure sudomotor failure associated with prolonged high levels of serum carcinoembryonic antigen. Clin Auton Res 26 : 451-453, 2016
- 2) 中里良彦. 特発性後天性全身性無汗症 - 診療ガイドラインを含む - 発汗学 23 : 14-20, 2016
- 3) 中里良彦. 特発性後天性全身性無汗症の診断と治療. 新薬と臨床 65 : 188-192, 2016
- 4) 中里良彦. 後天性寒冷誘発性発汗多汗症. 神経内科 84 : 68-72, 2016

## 2. 学会発表

- 1) 中里良彦. 自律神経検査をやってみよう：この症候にあったらどうする？発汗障害・体温調節障害に出会ったら. 第57回日本神経学会総会 教育コース 8, 2016
- 2) 中里良彦, 池田 桂, 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正. 手掌多汗症と味覚性発汗を認めた incidental Lewy body diseaseの1例. 第69回日本自律神経学会総会, 2016

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

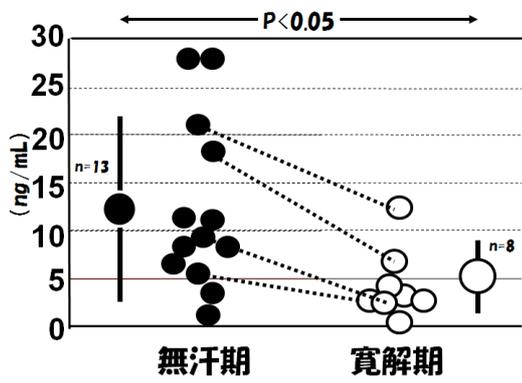


図 1 : AIGA の血清 CEA 値  
点線は同一症例の変動を示す。

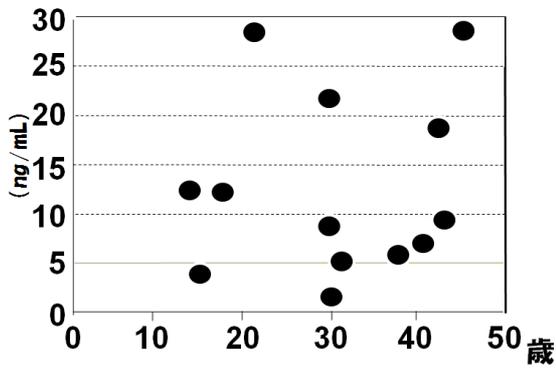


図 2 : 発症年齢と血清 CEA 値 (無汗期)

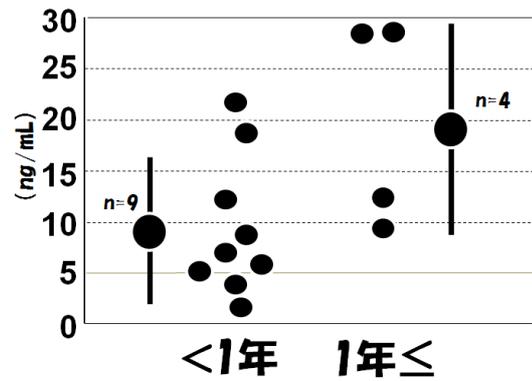


図 3 : 罹病期間 (無汗期) と血清 CEA 値

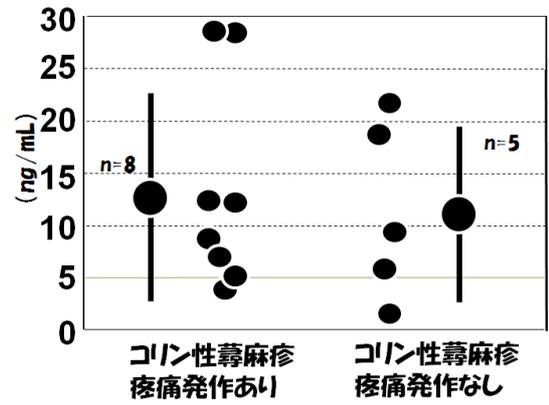


図 4 : コリン性蕁麻疹と血清 CEA 値 (無汗期)

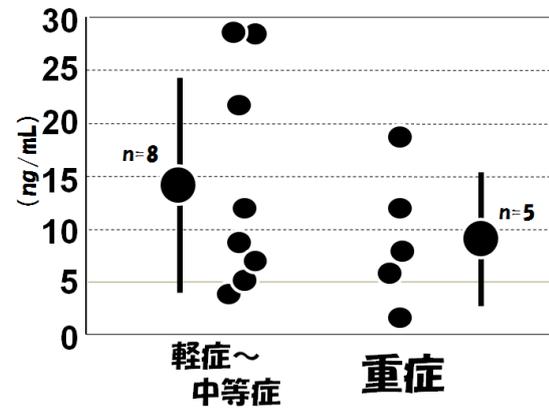


図 5 : 無汗の重症度と血清 CEA 値 (無汗期)

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）。



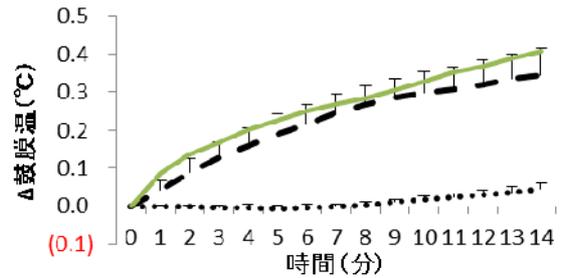
（図 1a）

（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)

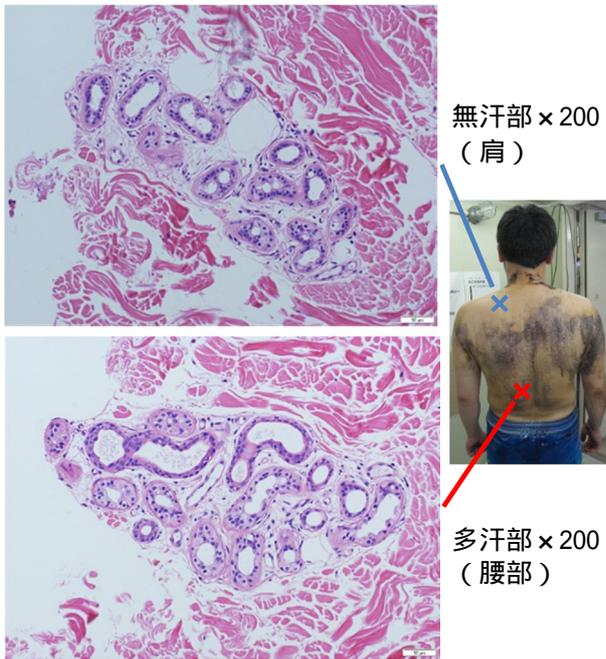
（図 1d）暑熱負荷時の鼓膜温の変化度の経過

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。

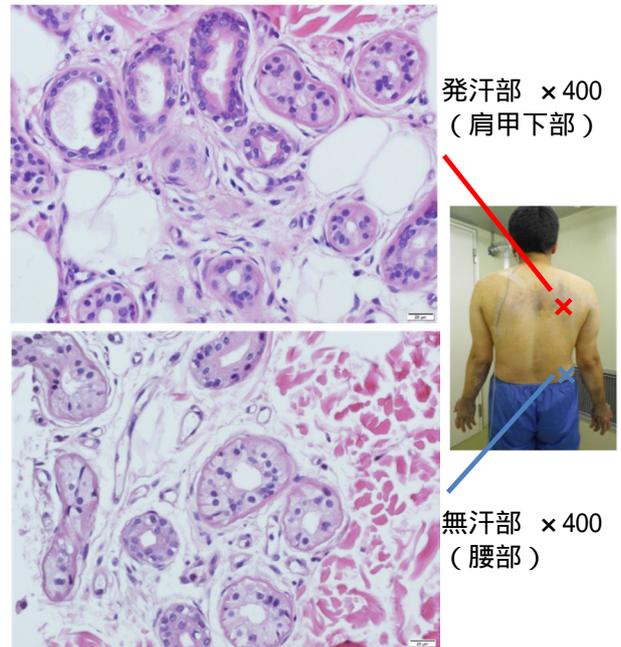


(図5)1年前の検査時と比べ、顔面頬~頤、前胸部、とくに左前腕、両下肢で、多少発汗が復活していた。しかし、背中、腹部の無汗範囲には著変が無かった。

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:

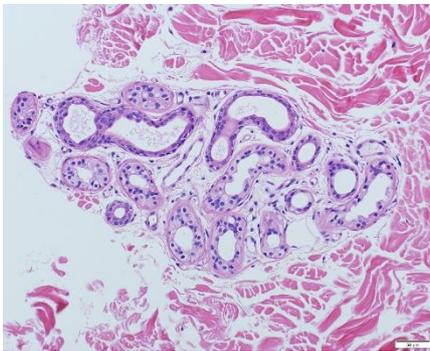
本切片において、皮下組織深部に、汗腺の腺房は認められたが、密度が少なく、その管腔は発汗部に比べて少々拡大していた。汗管は認められなかった。

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。

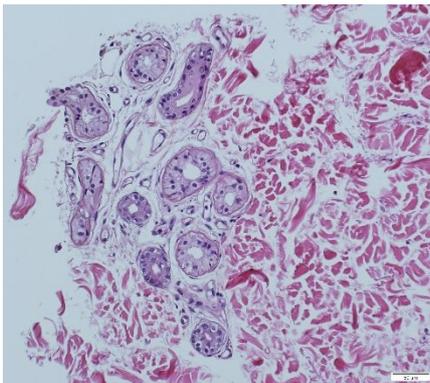
腰部における、塩化アルミニウム塗布 7 年目 (多汗) から 14 年目 (無汗) への変化: (図 7)  
塩化 Al 連用 7 年目 (塩化アルミニウムを 1 か月半塗布せずに施行)  
 多汗



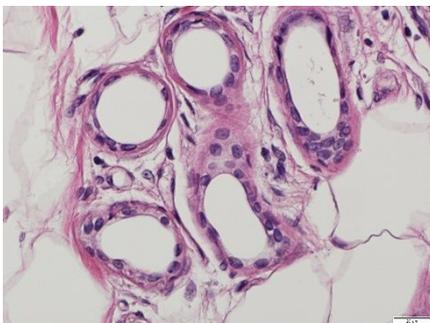
(図 7a)  
汗管が存在するが、内腔が拡大している。  
× 200



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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yokozeki H.	New Pathologies of Skin Disorders Identified from the History of Perspiration Research.	Yokozeki H.	Current Problems in Dermatology,	Karger	スイス	2016	pp1-6
Inoue R.	New finding on the mechanism of perspiration including aquaporin-5 water channel.	Yokozeki H, Murota H, Katayama I.	Current Problems in Dermatology,	Karger	スイス	2016	pp11-21
Nishizawa A.	Dyshidrotic Eczema and its Relationship to metal allergy.	Yokozeki H, Murota H, Katayama I.	Current Problems in Dermatology,	Karger	スイス	2016	pp80-85
Fujimoto T.	Pathophysiology and treatment of Hyperhidrosis.	Yokozeki H, Murota H, Katayama I.	Current Problems in Dermatology,	Karger	スイス	2016	pp86-93
中里良彦	先天性無痛無汗症 .	土屋弘行、紺野愼一、田中康仁、田中栄、松田秀一	今日の整形外科治療指針	医学書院	東京	2016	p290

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Namiki T, Tokoro S, Hanafusa T, Yokozeki H.	Image Gallery: Periorbital and temporal dermal melanocytosis of hypohidrotic ectodermal dysplasia.	Br J Dermatol.	175(6)	e146-e147	2016
Kato K, Namiki T, Yokozeki H.	Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy.	J Dermatol.	44(3)	e36-e37.	2017

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.	44(4)	394-400.	2017
Nakazato Y, Tamura N, Ikeda K, Yamamoto T, Tokura Y.	A case of idiopathic pure sudomotor failure associated with prolonged high levels of serum carcinoembolic antigen.	Clin Auton Res	26	451-453	2016
中里良彦	特発性後天性全身性無汗症 - 診療ガイドラインを含む - .	発汗学	23	14-20	2016
中里良彦	特発性後天性全身性無汗症の診断と治療 .	新薬と臨床	65	188-192	2016
中里良彦	後天性寒冷誘発性発汗多汗症 .	神経内科	84	68-72	2016
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
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.	5(2)		2017
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.	Obstet Gynecol Res.	42(8)	951-9.	2016
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.	594(19)	5629-46.	2016

Eckberg DL, Cooke WH, Diedrich A, 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 on Earth.	J Physiol.	594(19)	5611-27.	2016
Iwase S, Kawahara Y, Nishimura N, Sugeno Y J.	Effect of micro mist sauna bathing on thermoregulatory and circulatory functions and thermal sensation in humans.	Int J Biometeorol.	60(5)	699-709.	2016
岩瀬 敏	【汗の対処法update】 発汗と交感神経活動。	Derma.	244	1-15	2016
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

## 平成28年度 第一回合同班会議

### 【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】

### 【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】

会場：TKP ガーデンシティ御茶ノ水 3階 カンファレンスルーム 3D

日時：平成28年5月21日（土曜日）13:00～15:00

#### 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)の調査票、ガイドラインの確認
  - ・改訂されたガイドラインを自律神経雑誌に掲載された。
  - ・英文のAIGAガイドライン確認
3. AIGAの重症度の疫学調査の依頼（重症とQOLに関して）
  - ・班員の先生方に御協力いただき、重症度とQOL調査を行うこととした。
  - ・QOLの評価にはDLQIとWPAI(労働生産性)を用いる。

**今後、長期予後の調査を追加**
4. 無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の検討
  - 背景、概念（横関、宗次）終了
  - 症状(藤本)終了
  - 分類、診断基準（佐藤）終了
  - 疫学（事務局）終了
  - 病因・遺伝子異常（下村）終了
  - 生活指導・スキンケア（室田）、小児保護者向け指導(新関) 終了
  - **重症度：(横関・宗次) 今後の課題**
5. 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
  - ・一次調査では全国で21例の症例があった。実際にはもっと多数の患者が存在するとみられる。
  - ・今回の調査にはNEMOを含まないことを明記する。
  - ・EDA2、WNT-10A等の遺伝子型が海外で報告されている。該当する場合は遺伝子型のその他の所に記載してもらう。
  - ・調査票に顔貌の項目（前額突出、下口唇外反、耳介変形、色素沈着など）と、毛髪の項目に眉毛の状態、禿頭に乏毛症・貧毛を追加する。
  - ・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。
6. 第2回特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症班会議開催予定  
(平成28年8月27日(土))



## 議事録 平成28年度 第一回合同班会議

### 【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】 【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】

会場：TKP ガーデンシティ御茶ノ水 3階 カンファレンスルーム

日時：平成28年5月21日（土曜日）13:00～15:00

#### 審議議題

#### 7. 班長挨拶・班員自己紹介

参加者 岩瀬先生、朝比奈先生、佐藤先生、新関先生、藤本先生、横関先生、宗次 計7名

#### 8. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の調査票、ガイドラインの確認

- ・改訂されたガイドラインを自律神経雑誌に掲載された。
- ・英文のAIGAガイドライン確認

朝比奈先生の neurology の論文も引用。

#### 9. AIGAの重症度の疫学調査の依頼（重症とQOLに関して）

- ・班員の先生方に御協力いただき、重症度とQOL調査を行うこととした。
- ・QOLの評価にはDLQIとWPAI(労働生産性)を用いる。

**今後、長期予後の調査を追加** 発症時期、治療開始までの期間、治療内容など。8月の発汗学会で、内容を審議。

- ・アトピー性皮膚炎以外の自己免疫疾患（クローン病など）との関連があるか。
- ・職業との関係はあるかどうか。原因なのか、結果的に気付かれやすいのか。
- ・無汗症の発症要因について 遺伝子異常か、IgEなどの抗体によるものか。手足の発汗が残るのはレセプター側の要因によるものか、汗腺の密度の違いか。など
- ・動物実験モデルがあるか、作成できるか
- ・夏季に意識障害を生じた症例では、熱中症やてんかんと誤診されている症例もあるため注意が必要である。

#### 10. 無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の検討

- 背景、概念（横関、宗次）終了
- 症状(藤本)終了
- 分類、診断基準（佐藤）終了
- 疫学（事務局）終了
- 病因・遺伝子異常（下村）終了
- 生活指導・スキンケア（室田）、小児保護者向け指導(新関) 終了
- **重症度：(横関・宗次) 今後の課題**

#### 11. 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

- ・一次調査では全国で21例の症例があった。実際にはもっと多数の患者が存在するとみられる。
- ・今回の調査にはNEMOを含まないことを明記する。
- ・EDA2、WNT-10A等の遺伝子型が海外で報告されている。該当する場合は遺伝子型のその他の所に記載してもらう。
- ・分類にはNEMOは含める。WNTは常染色体劣性の所に分類し、一部優性のものもあることを記載する。
- ・診断基準の毛髪形成異常のカッコ書きは削除。毛髪形成異常は診断基準に含めるが、歯牙は1歳くらいまで生えないこともあるので含めない。どこまでを満たした場合に、確定とするか。
- ・調査票に顔貌の項目（前額突出、下口唇外反、耳介変形、色素沈着など）と、毛髪の項目に眉毛の状態、禿頭に乏毛症・貧毛を追加する。
- ・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。
- ・歯科の先生の意見は必要なので、新関先生から、歯科の先生にコンタクトを取っていただく。
- ・指定難病の申請を行う。重症度の基準として、無汗の面積により重症度を決定するのでよいかどうか。歯や毛髪を含めるかどうか。
- ・家族会代表者との連絡をとる。患者用のホームページは小児科の先生が作成したものがあるので参照を。
- ・治験について EDI200 日本での治験が可能か。投与期間についても確認が必要。

#### 12. 第2回特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症班会議開催予定

（平成28年8月27日（土））

## 平成28年度 第二回合同班会議

### 【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】 【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】

会場：大阪大学 銀杏会館 3階 会議室B

日時：平成28年8月27日（土曜日）13：30～14：30

#### 審議議題

#### 13. 班長挨拶・班員自己紹介

参加予定：室田先生、中里先生、朝比奈先生、下村先生、藤本先生、  
宗次先生、横関

#### 14. AIGAの重症度の疫学調査の依頼（重症とQOLに関して）

- ・班員の先生方に御協力いただき、重症度とQOL調査を行うこととした。
- ・QOLの評価にはDLQIとWPAI(労働生産性)を用いる。最終報告（宗次）

#### 15. 発症時期、治療開始までの期間、治療内容など**長期予後の調査票（資料1）**

#### 16. 無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の最終検討（資料2）

- 背景、概念（横関、宗次）終了
- 症状(藤本)終了
- 分類、**診断基準**（佐藤）一部訂正 **重症度、発汗量測定方法**（横関）追加
- 疫学（事務局）終了
- 病因・遺伝子異常（下村）終了
- 生活指導・スキンケア（室田）、小児保護者向け指導(新関) 終了

#### 17. 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

- ・一次調査では全国で21例の症例があった。実際にはもっと多数の患者が存在するとみられる。
- ・家族の会と連絡がとれ石井様を中心に50家系程度の調査可能
- ・遺伝子研究の倫理委員会への申請必要（資料3：下村先生の資料）

#### 18. 第3回特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症班会議開催予定 （平成28年12月頃）

## 平成28年度 第二回合同班会議

### 会議録

#### 【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】 【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】

会場：大阪大学 銀杏会館 3階 会議室B

日時：平成28年8月27日（土曜日）13：30～14：30

#### 審議議題

##### 19. 班長挨拶・班員自己紹介

参加者：中里先生、朝比奈先生、下村先生、藤本先生、宗次先生、横関先生

##### 20. AIGAの重症度の疫学調査の依頼（重症とQOLに関して）

- ・班員の先生方に御協力いただき、重症度とQOL調査を行うこととした。
- ・QOLの評価にはDLQIとWPAI(労働生産性)を用いる。最終報告（宗次）
- ・AIGA中等症以上の患者ではQOLの障害が著しく、特に無汗部の面積が広い患者では社会活動、スポーツでの障害が強く、コリン性蕁麻疹を伴う場合は、QOL障害は広範に及ぶことが報告された。
- ・AIGA患者のQOLはアトピー性皮膚炎の患者以上に障害されている可能性が示唆された。

##### 21. 発症時期、治療開始までの期間、治療内容など長期予後の調査票（資料1）

- (ア) ステロイドパルス療法を複数回実施している患者もいるため、ステロイドパルス療法の回数と、投与量も記載するように変更する。
- (イ) 複数の手段を用いて治療された症例もあるため、まとめて記載できるように検討が必要。
- (ウ) 過去3年間における後向き症例集積研究とする。
- (エ) 開始前に各大学の倫理委員会に申請する必要がある。

##### 22. 無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインの分担原稿の最終検討（資料2）

- 背景、概念（横関、宗次）終了
- 症状(藤本)終了
- 分類、診断基準（佐藤）一部訂正 重症度、発汗量測定方法（横関）追加
- 疫学（事務局）終了
- 病因・遺伝子異常（下村）終了
- 生活指導・スキンケア（室田）、小児保護者向け指導(新関) 終了

- ・重症度判定について、無汗部の面積を基にして重症度を判定することで了承された。
- ・AIGA ガイドラインを基に発汗量測定方法が追加された。
- ・歯牙形成不全の重症度も今後考慮しては？（下村先生）

#### 23. 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

- ・ 一次調査では全国で 21 例の症例があった。実際にはもっと多数の患者が存在するとみられる。
- ・ 家族の会と連絡がとれ石井様を中心に 50 家系程度の調査可能
- ・ 遺伝子研究の倫理委員会への申請必要（資料 3：下村先生の資料）
- ・ 国立成育医療センターの歯科の先生に班会議に加わって頂くこととなった。
- ・ 歯の本数（乳歯の数）により重症度が判定できないか。治療介入の指標になるか。
- ・ 遺伝子診断について 既知の原因遺伝子を読むだけであれば、通常の診療の範囲内であるので、改めて倫理委員会に申請を出す必要はないと考えられる。ただし、将来的にエクソーム解析をする可能性があるので、その時は各大学で倫理委員会に通す必要があるだろう。
- ・ 患者会にアンケートを送る場合でも、調査項目は患者会用に作り直す必要はないだろう。ただし、倫理委員会の申請書に患者アンケートに送ることを追加する必要がある。

#### 24. 第 3 回特発性後天性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症班会議開催予定 （平成 28 年 12 月頃）

## 平成28年度 第三回 合同班会議

### 【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】 【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】

会場：横浜パシフィコ 会議センター 4階 422

日時：平成29年2月11日（土曜日）12:00～13:30

参加予定：室田、中里、朝比奈、佐藤、新関、藤本、宗次、  
渡辺、岩瀬、佐野、犬飼、小見川、横関 （敬称略）

#### 【プログラム】

1. 班長挨拶 12:00-12:05 (5分)
2. 各個研究発表 \*ppt スライド使用 12:05-13:05 (60分)
  1. 小見川知佳（東京医科歯科大学皮膚科）  
「無汗性外胚葉形成不全症の疫学調査について」
  2. 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検討」
  3. 佐藤貴浩先生、宗次太吉先生（防衛医科大学校皮膚科）  
「汗腺のStem Cell染色を行った特発性後天性全身性無汗症の1例」
  4. 中里良彦先生（埼玉医科大学神経内科）  
「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」  
「特発性後天性全身性無汗症における血清CEA値」
  5. 新関寛徳先生（国立成育医療研究センター皮膚科）、下村 裕先生（山口大学皮膚科）  
「遺伝子診断」
  6. 犬飼洋子先生、岩瀬 敏先生（愛知医科大学生理学）  
「減汗性外胚葉形成不全症の症状を軽度に呈するも確証のない体温調節障害例」  
(+「全身性多汗による塩化アルミニウム水溶液外用の長期連用により無汗となった1例」)
3. 無汗性外胚葉形成不全症 13:10-13:20 (10分)
  - ・ガイドライン原稿の最終検討
  - ・アンケート調査（二次調査）の検討
4. AIGA 13:20-13:30 (10分)
  - ・重症度の疫学調査
  - ・長期予後の調査票

**平成28年度 第三回 合同班会議 議事録**  
**【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】**  
**【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】**

会場：横浜パシフィコ会議センター 4階 422

日時：平成29年2月11日（土曜日）12:00～14:00

参加者：室田、中里、朝比奈、佐藤、佐野、渡辺、岩瀬、  
犬飼、新関、横関、藤本、宗次、小見川（敬称略）

審議議題

1. 班長挨拶

無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインはすでに作成され皮膚科学会に投稿予定である。また、AIGA班では長期予後調査のアンケートを医科歯科大学で承認後、班員の施設でも承認していただき来年度始める予定である。

AIGA 斑は各個研究の報告書ご提出をお願いしたい。

2. 各個研究発表

1) 小見川知佳（東京医科歯科大学皮膚科）

「無汗性外胚葉形成不全症疫学調査について」

当院と新潟大学を受診した無汗性外胚葉形成不全症の患者14名について調査。13例で遺伝子を解析し13例で遺伝子変異あり。またアトピー性皮膚炎、気管支喘息、呼吸器感染症、花粉アレルギーの合併率が高かった。

2) 宗次太吉（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検討」

AIGAと診断された44名に重症度評価と患者自己記入方式によるDLQI(Dermatology Life Quality Index)調査を行った。重症度スコアとDLQI総合点は強い相関を認めた。他疾患との比較ではQOLに関してAIGA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。

「汗腺のStem Cell染色を行った特発性後天性全身性無汗症の1例」

AIGA患者1名と健常者の汗腺のstem cellの数を比較。AIGA患者の方がstem cell1数が減少していた。今後汗腺stem cellと治療反応性や汗腺萎縮の程度との関連、汗腺の再生などについて検討していく。

3) 中里良彦（埼玉医科大学神経内科）

「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」

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、皮膚生検病理組織検査結果を検討した。母娘例、女性例ともに手掌と足底の発汗は保たれていた。無汗部の皮膚生検では汗腺を認めず、母娘例ではEDARADD遺伝子異常、遺

伝歴のない女性は EDAR 遺伝子異常 (de novo) 変異を認めた。

「特発性後天性全身性無汗症における血清 CEA 値」

特発性後天性全身性無汗症では汗腺 CEA 発現増加に起因した血清 CEA 高値を認める。85%で血清 CEA 5.0ng/ml 以上の高値となる。血清 CEA 値は無汗症が改善すると低下していくことから、無汗症の治療効果判定となりえる。

4) 佐野健司 (信州大学医学部附属病院臨床検査部)

「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」

AIGA22例と健常人22例の血清CEAを測定し、AIGA12例では、皮膚組織でのCEAと汗腺暗細胞特異的マーカーの発現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CEA発現と汗腺暗細胞特異的マーカーの発現を検討した。

AIGA症例の2/3はCEA血清高値を示し、発汗部-無汗部の汗腺部位の比較から、無汗部位では汗腺暗細胞の脱顆粒が生じ、高度の細胞収縮を示していることがわかった。暗細胞の形態変化は暗細胞の機能低下が示唆され、AIGAの成因に關与している可能性がある。

5) 新関寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)

「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」

本邦における遺伝的背景を明らかにするために、日本人の本疾患の患者13名の試料を用いて遺伝子検査を施行。11名がEDA遺伝子変異、1例ずつEDARとEDARADD遺伝子に病的変異を有することが判明された。EDA遺伝子の微小欠損がある症例もあった。変異の種類(ミスセンス、ナンセンス、微小欠損)と臨床症状との関係について今後検討していく。

6) 犬飼洋子 (愛知医科大学 医学部生理学講座)

「減汗性外胚葉形成不全症の症状を軽度に呈するも確証のない体温調節障害例」

27歳女性。体温調節障害の家族歴あり、髪の毛の縮れ毛、爪の脆弱性などがあった。病理では汗腺や汗管は存在していた。AIGAも疑い mPSL 点滴したが無効。外胚葉形成不全症も否定的で、慎重な経過観察をしながら、今後病態を解析していく。

「全身性多汗による塩化アルミニウム水溶液外用の長期連用により無汗になった1例」

35歳男性。全身性多汗あり。28歳時検査し、多汗症の明らかな原因なく、20%塩化アルミニウム水溶液の外用を開始。外用の継続をしたところ41歳時から全身から無汗となった。汗腺も萎縮し汗腺機能の低下と考えられた。

3. 班長挨拶

今後無汗性外胚葉形成不全症ガイドラインを完成させ、AIGA 長期予後についても調べていく方針である。

報告書ご提出をお願いしたい。