

塩化アルミニウム長期制汗治療を行った全身性多汗症患者における  
多汗残存部位での皮膚交感神経活動に関する研究

研究分担者 犬飼 洋子 愛知医科大学講師  
研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学教授

研究要旨

全身性多汗症患者が塩化アルミニウム( $\text{AlCl}_3$ )塗布による制汗治療を年余に渡り行った結果、塗り重ねた部位では汗腺がほぼ消失し、不可逆的無汗となった。この状態での多汗残存部位における発汗神経活動を検討した。症例は46歳の男性。15歳頃から肉体労働、暑熱環境下や精神刺激で著明な多汗を自覚した。28歳時、尿中・血漿カテコールアミン軽度上昇以外は異常なし。汗腺は発達が良く正常であった。治療として20%塩化アルミニウム水溶液の全身外用が行われたが、毎日14年間、とくに上半身で塗り重ねた結果、上半身では汗管・汗腺がほぼ消失した（以上の内容に関しては、平成28、29年度班会議で発表）。しかしそれ以外の上下肢では汗は止まらず、塗布中止後は発汗が多くなった。Microneurography（微小神経電図法）により右腓骨神経（温熱発汗領域支配）にて皮膚交感神経活動(SSNA)を記録したところ、発汗成分は残存しており、暑熱刺激により活性化した。以上より、多汗症患者では、暑熱刺激によるSSNA活性化が著明であると思われる。また、汗腺消失による無汗部以外では、発汗が多くなったことから、無汗部に対する代償性多汗であると考えられる。汗腺消失部では、 $\text{AlCl}_3$ 塗布中止後もさらに発汗が低下していることから、皮膚交感神経活動も廃用性に低下しているかもしれない、それを引き金に他部位で代償性多汗が起こっている可能性がある。しかし、発汗消失部であっても少なくとも温熱性発汗中枢からの代償性出力として高いままであるとも想定される。以上、汗腺消失による発汗神経活動への影響については今後の研究課題である。また同部位の血管収縮神経活動との相違の検討も必要である。

A. 研究目的

全身性多汗症患者に塩化アルミニウム( $\text{AlCl}_3$ )水溶液塗布療法を長期間行った。そのうち、重ね塗りしていた部位では汗腺がほぼ消失し、不可逆的無汗となった（以上は平成28年度、平成29年度当班会議にて発表）。しかしそれ以外の部位では、塗布しなければ未だ多汗である。この時点での多汗部位の皮膚交感神経活動の検討のため、Microneurography（微小神経電図法）を行った。

本研究での発汗障害の病態解析は、「発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究」課題に貢献できる。

B. 研究方法

症例：46歳の男性

原疾患：全身性多汗症

現病歴：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）。肉体労働、暑熱環境下や精神刺激で著明な多汗を自覚した。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、尿中・血漿カテコールアミン軽度上昇以外は異常なし。汗腺は発達が良く正常であった。治療として20%塩化アルミニウム水溶液の全身外用が開始され（1回/日、眠前）、著効した。以後毎日毎日14年間、とくに上半身では塗り重ねるように塗布し、発汗抑制は患者が満足する程度までになり、上半身では汗管・汗腺がほぼ消失した。

しかしそれ以外の腕、脚は、塗らなければ肘、膝で汗は止まらない。塗布中止後2年経過時点で、下半身の汗はむしろ多くなった（44歳）。

検査方法：

20%塩化アルミニウム水溶液の全身連続外用14年後、2年半中止時(44歳)において、下記の検査を

行った。

1. 全身温熱発汗試験：体温調節機能の確認（図1）
  - ・条件：人工気候室：室温40℃、相対湿度50%で暑熱負荷
  - ・ショートパンツのみ着用
  - ・発汗分布：Minor法（ヨウ素デンプン反応により発汗部位が濃紫色に呈色する）による。サーモグラフィ核心温：鼓膜温を同時測定。
  - ・暑熱負荷は、最大発汗までとする

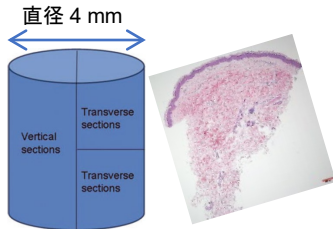


人工気候室

図1 全身温熱発汗試験

2. 皮膚生検：汗腺組織変化の検討（図2）

無汗部、発汗部、多汗部で1か所ずつパンチ・パイオプシー。標本はTyler techniqueすなわちパンチ・パイオプシーによる1標本を、縦に二分し、その一片を、表皮、真皮、皮下組織の各層で横切し（これらにより、限局的な構造物を見逃す恐れが低い）、連続切片を作成。HE染色



'Tyler technique'

図2 皮膚生検

3. Microneurography (微小神経電図法) により右腓骨神経 (温熱発汗領域支配) にて皮膚交感神経活動(SSNA)を記録した (図3)。

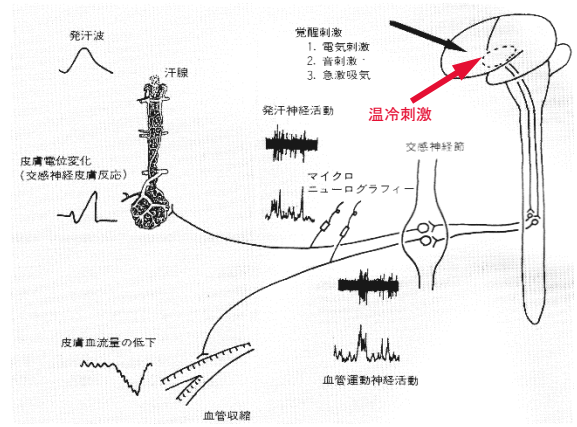


図3 温冷刺激、精神刺激による皮膚交感神経活動

(倫理面への配慮)

患者本人に、検査方法、研究報告について説明した。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

#### 1. 全身温熱発汗試験 (図4)

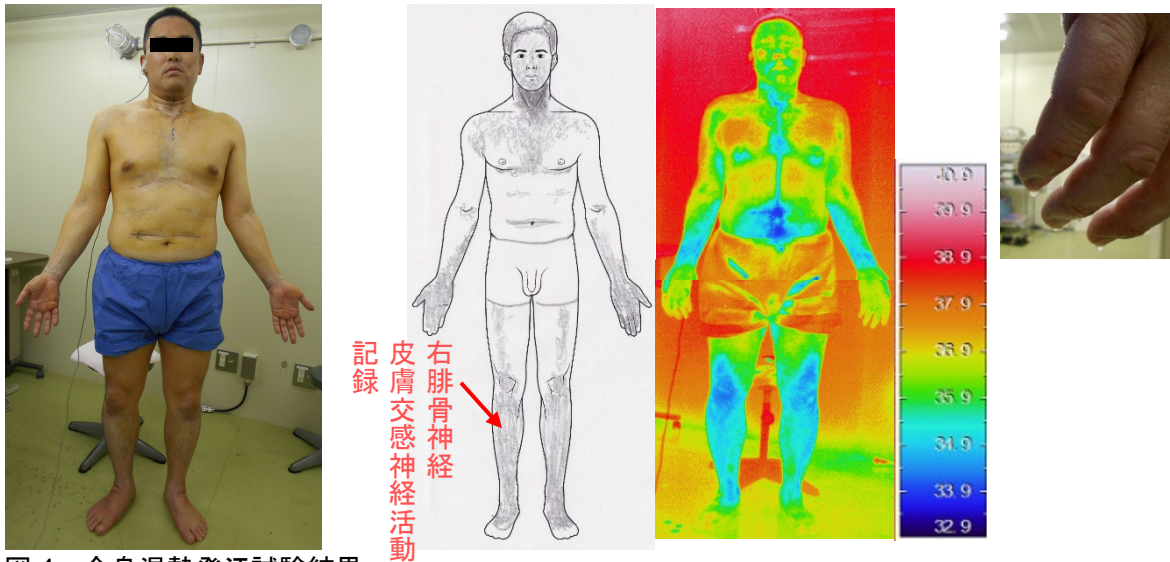


図4 全身温熱発汗試験結果

上半身の体幹部と両上腕を中心に、無汗であった (すなわち、20%塩化アルミニウム水溶液を毎日14年間、塗り重ねるように塗布した箇所)。しかしそれ以外の前腕部や下腿では多汗であった。サー

モグラフィでも、両側前腕部と下腿で皮膚温が高度に低下しており、発汗による。

両側手掌は、温熱刺激にもかかわらず汗が滴り、多汗であった。

#### 2. 皮膚生検 (図5)

平成29年度に発表済みであるが、ほぼ同時期の皮膚病理所見として参考に掲載する。

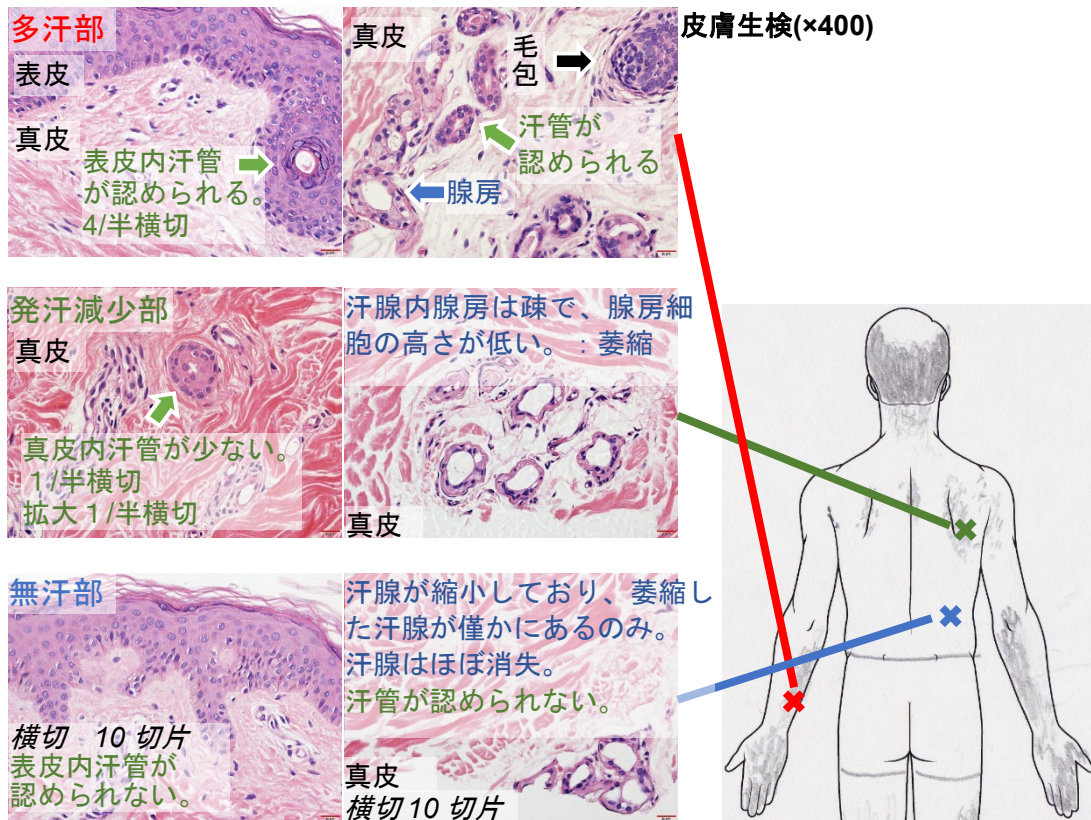


図5 皮膚生検所見  
前腕の多汗部では表皮内汗管、真皮内汗管、汗腺腺房がほぼ正常に認められる。

### 3. Microneurography (微小神経電図法) (図6)

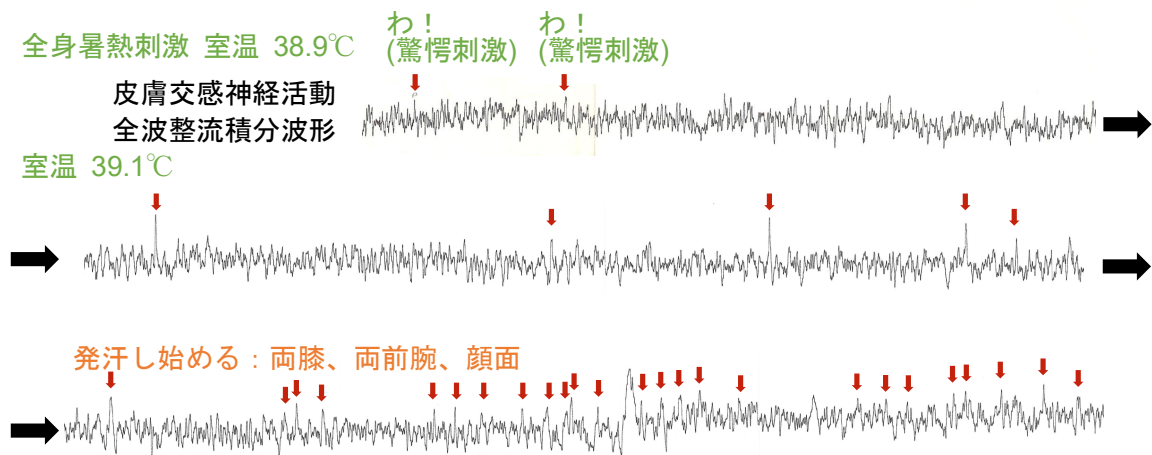


図6 右腓骨神経(温熱発汗領域支配)の皮膚交感神経活動記録  
マイクロニューログラフィ(微小神経電図法)による(検査時46歳 7月)。

多汗部位では、残存している発汗神経活動の活性が、暑熱刺激に反応して著明に増加していた。

#### D. 考察

全身性多汗症患者の多汗残存部の皮膚交感神経活動(SSNA)は活発であった。多汗症患者では、制汗剤として塩化アルミニウム外用を長期間行っても、塗り重ねない限り発汗機能は低下しない可能性がある。原発性掌跖多汗症患者では、暑熱刺激により腓骨神経(温熱発汗領域支配)よりも脛骨神経(精神発汗領域支配)のSSNAが著明に増強した(Iwase et al, 1997)。以上より、多汗症患者では温

熱性でも精神性でも、暑熱刺激によるSSNAの反応性が著明であるようである。

発汗残存部位(下肢)でむしろ汗が多くなったとの自覚から、汗腺消失で無汗となった部位に対する代償性多汗の可能性がある。汗腺のみの機能低下では、他部位への代償性多汗は起こらないとされている。代償性多汗が起こるのは、他部位で発汗神経が遮断されている時であると報告されている。よって、当患者の汗腺消失部位では、AlCl<sub>3</sub>中止後

もさらに発汗機能が低下していることから、皮膚交感神経活動も低下している可能性がある。しかし、発汗消失部であっても少なくとも温熱性発汗中枢からの代償性出力として高いままであるとも想定される(Inukai et al, 2015)。Nakazato et al (2004) が報告した特発性後天性全身性無汗症(AIGA)で施行されたmicroneurographyは、精神性発汗領域支配である脛骨神経で記録されたもので(Iwase)、burstが低下していなかったのは、AIGAで足底の精神性発汗は低下しないこととは合致している。しかし、無汗である温熱性発汗領域支配の腓骨神経の検索はされていない。当患者の汗腺消失部は体幹や四肢近位部で、皮膚交感神経活動を測定し難い部位である。汗腺消失による発汗神経活動への影響については今後の研究課題である。また同部位の血管収縮神経活動との相違の検討も必要である。

#### E. 結論

全身性多汗症患者では、暑熱刺激によるSSNA活性化が著明である。また、汗腺消失による無汗部以外では、発汗が多くなったことから、無汗部に対する代償性多汗であると考えられた。汗腺消失による発汗神経活動への影響については今後の研究課題である。また同部位の血管収縮神経活動との相違の検討も必要である

本報告の主旨は、【発汗異常を伴う稀少難治性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究】2019年度第2回班会議で報告した。

#### 謝辞

症例をご紹介された愛知医科大学病院 皮膚科 清水宏和先生に深謝いたします。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・犬飼洋子. 先端技術で痛みを魅せる! 自律神経機能と痛み, 気象や外部変化による自律神経機能の変化. ペインクリニック 2019;40:1203—1213.

##### 2. 学会発表

・Inukai Y, Iwase S. Proposal for the classification of sweating disorders based on lesion site for accurate treatment. 11th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2019 第11回 国際自律神経科学会議), July 25-27, 2019, UCLA in Los

Angeles, California, USA.

・Inukai Y. Invited Speaker Lecture. Segmental or unilateral hyperhidrosis. possible compensatory mechanisms estimated based on the mechanism of the similar efferent phase of the physiological skin pressure-sweating reflex. The 13th World Symposium of the International Society of Sympathetic Surgery (13th ISSS). 10 & 12 October 2019, Pisa, Italy.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏. 病変部位に基づいた発汗障害の分類の提案—的確な治療への導入のために. 第72回日本自律神経学会総会. 令和元年(2019年) 11月2-3日, 北九州.

・岩瀬 敏, ○犬飼洋子, 西村直記, 塚原玲子. 自律神経, 体性神経系, 高次神経機能の関連—新しいパラダイムの提案. 第47回 自律神経生理研究会. 2019年12月7日, 東京.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏. 塩化アルミニウム長期制汗治療を行った全身性多汗症患者における多汗残存部位での皮膚交感神経活動. 2019年度 第2回班会議【発汗異常を伴う稀少難治性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究】. 2020年1月11日, 東京.

・Inukai Y, Iwase S, Satou Motohiko. Segmental or unilateral hyperhidrosis accompanied by anhidrosis in another area may be compensatory: estimated based on the mechanism of the similar efferent phase of the physiological skin pressure-sweating reflex (無汗部位を伴う分節性/半側性多汗症は代償性である: 生理的皮膚圧—発汗反射の類似した出力相の機序からの推論). The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (第97回日本生理学会大会). March 17-19, 2020, 新型コロナウイルス感染症の拡大により誌上開催.

・犬飼洋子. 多汗症・原発性腋窩多汗症と新薬ソフピロニウムについて. MedPeer インタビュー. 2020年3月26日, Web会議.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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