

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

データからみるAIGAの体温調節障害に関する研究
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 愛知医科大学客員教授

研究要旨

AIGA (acquired idiopathic generalized anhidrosis: 特発性後天性全身性無汗症) では無汗により体温調節障害をきたす。この性質・治療経過を、当施設での患者の検査から得た、鼓膜温（核心温の指標）を中心としたデータより、健常者と比較して検証する。【研究方法】対象は、AIGA男性患者6名（35 ± 14 [SD]歳）と、健常男性12名（29 ± 16 [SD]歳）（両群の年齢はマッチしている）。全身温熱発汗試験を人工気候室にて室温40℃、相対湿度50%で、被検者は緩いショートパンツのみ着用し、背もたれの無い椅子に座った状態で行った。全身発汗分布をMinor法で観察し、片側の鼓膜温を同時に連続測定した。【研究結果】①中性温環境では、鼓膜温の平均値はAIGA：37.02 ± 0.14 [SE]℃、健常者：36.87 ± 0.04 [SE]℃であったが、有意差は無かった。②暑熱負荷をしたところ、鼓膜温は、健常者では、暑熱負荷開始後5分間はinitial fallによりほぼ上昇せず、その後緩徐に（約0.01℃/分）上昇する、下向きに弧を描く曲線を示した。一方、AIGAでは暑熱負荷開始直後から急峻に（0.05℃弱/分）上昇し、上昇速度は健常者に比べ有意に速く（ $p < 0.05$ ）（反復測定分散分析：IBM SPSS Statistics 21[®]による）、上向きに弧を描く曲線を示した。③治療有効例：ステロイド・パルス治療後、治療前にもあった発汗部位での発汗量が多くなり、また範囲も広がった1例（34歳の男性）では、暑熱負荷時の鼓膜温の上昇速度は、ステロイド治療前に比べ治療後の方が緩徐になった。④治療ほぼ無効例：全身性に無汗で、ステロイド・パルス療法3クール後によりややく腋窩のみに発汗をみとめた1例（66歳の女性）では、核心温はむしろ治療後の方が高くなった。これは盛夏に近づいて気温が上昇した影響の可能性もある。【結論】AIGA患者では、体温が中性温環境ではそれほど高体温でなくても、暑熱暴露時にはとくにその初期に（しばらくはほぼ上昇しない健常者とは異なり）健常者の約5倍の速度で急峻に上昇する。よって、熱中症予防のために暑熱暴露時には初期から、また暴露前から注意して環境温の調節や体温調節行動をとる必要がある。以上からも、体温調節機能改善のためには治療により発汗機能を改善すること、また環境温の調節が非常に重要である。気温の影響により高体温となる傾向もあるため、季節ごとの注意も必要である。

A. 研究目的

AIGA（特発性後天性全身性無汗症）では無汗により体温調節障害をきたす。この性質・治療経過を、当施設（皮膚科・生理学講座）での患者の検査から得た、核心温の指標としての鼓膜温を中心としたデータより、健常者と比較して検証する。

B. 研究方法

対象：当施設でデータを取得できたAIGA男性患者6名（35 ± 14 [SD]歳）と、健常男性12名（29 ± 6 [SD]歳）（両群の年齢はマッチしている：Fisherの直接確率）。

方法：全身温熱発汗試験：被検者は緩いショートパンツのみ着用し、室温40℃、相対湿度50%に設定した人工気候室に入り、全身暑熱負荷を、皮膚圧一発汗反射による影響を避けるため背もたれの無い椅子に座って行った。暑熱負荷時間は最大発汗までとした。

測定項目：全身発汗分布をMinor法（後述）で観察し、核心温の指標として片側の鼓膜温を同時

に連続測定した。Minor法は、ヨウ素でんぷん反応により発汗部位が濃紫色に変化することを利用した、発汗分布を確認するための半定量法である。ヨード液15 ml、無水アルコール溶液90 ml、ヒマシ油10 mlの混合液を、刷毛でむらなく全身の皮膚面に塗布し、乾燥後、篩でこしたばれいしょでん粉をミニダスターで薄く均一に散布する。

（倫理面への配慮）

すべての対象患者に、口頭で、検査結果（データ、写真）について、学会や研究会、論文報告を行う可能性があることに承諾を得ている。

C. 研究結果

①AIGAと健常者との中性温環境での鼓膜温の比較（図1）

AIGA男性患者と健常男性の鼓膜温は、暑熱負荷前の中性温環境において有意差は無かった（Wilcoxonの順位和検定）。

②AIGA男性患者、健常男性の暑熱負荷時の鼓膜温の変化（図2, 3）

全身温熱発汗試験での個々の鼓膜温上昇の経過が分かるよう、各被検者の曲線を示す（図2）。室温40℃、相対湿度40～50%にて暑熱負荷をしたところ、健常男性のほとんどで、鼓膜温はinitial fall (paradoxical fall)、すなわち、環境

温が急に上昇すると、核心温は一時的に低下した後、元に戻り（末梢血管拡張により、外層部にある冷たい血液が核心部に環流されるためと説明されている）、その後は遅い速度で上昇していった。一方、AIGA男性患者のほとんどで鼓膜温のinitial fallがみられず、むしろ急峻な上昇があった。その後は早い速度で上昇し、徐々

に上昇速度が緩やかになった。

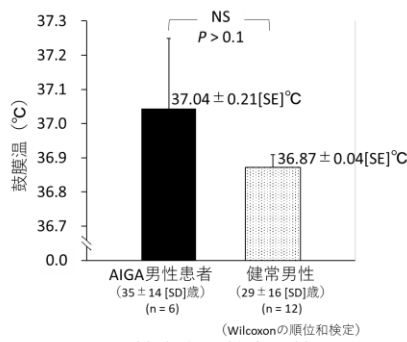


図1 AIGA男性患者と健常男性との中性温環境での核心温の比較

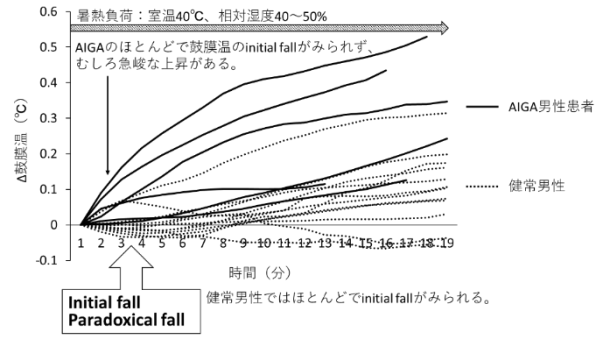


図2 AIGA男性患者、健常男性の暑熱負荷時の鼓膜温の変化

図2で示した、全身温熱発汗試験における、AIGA男性患者、健常男性それぞれの鼓膜温の平均値の変化を示す(図3)。鼓膜温は、健常男性では、暑熱負荷開始後5分間はほぼ上昇せず、その後緩徐に(約0.01°C/分)上昇する、下向きに弧を描く曲線を示した。一方、AIGA患者では暑熱負荷開始後急峻に(0.05°C弱/分)上昇し、上昇速度は健常男性に比べ有意に速く(P<0.05)(反復測定分散分析: IBM SPSS Statistics 21®による)、上向きに弧を描く曲線を示した。

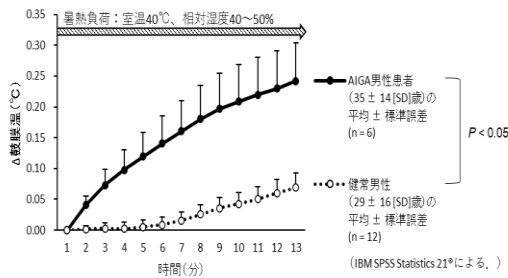


図3 暑熱環境で、AIGA男性患者の核心温の上昇速度は、健常男性に比べ有意に速い

(犬飼洋子, 第66回日本自律神経学会総会/シンポジウム 3/特発性後天性全身性無汗症(AIGA) AIGAの治療)

③AIGAに対するステロイド・パルス治療の効果

AIGAのほとんどを占めるIPSF(特発性純粋発汗機能不全症: idiopathic pure sudomotor failure)は、ステロイド・パルスが即効的に著効するとされる。その著効例とほぼ無効例の検査データを示し、体温調節について検討した。

1. ステロイド・パルス治療の著効例(図4)

IPSFと診断された34歳の男性は、全身温熱発汗試験で発汗の範囲は顔面、頸部、上肢、体幹、下肢には認められたが広範囲に無汗の部位があっ

た(現病歴については当施設皮膚科で保管)。ステロイド・パルス治療8日後(後療法としてプレドニゾロン30 mg/日服用中)には、治療前にもあった発汗部位での発汗量が多くなり、また発汗範囲も拡大した(図4a)。鼓膜温の暑熱負荷時の変化は、治療前には暑熱負荷開始時から急峻に上昇し、比較的速い速度で上昇したが、ステロイド・パルス治療8日後には暑熱負荷開始時の上昇度、暑熱負荷経過中の上昇度ともに減少した(図4b)。

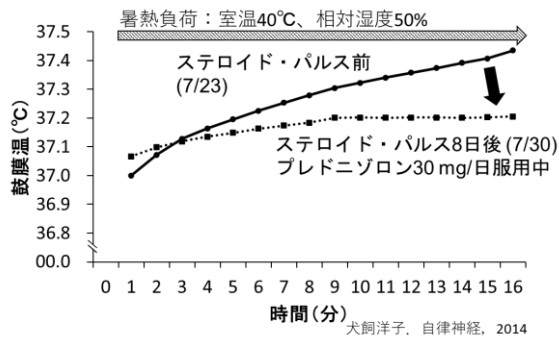
治療前



ステロイド・パルス開始 8 日後



a. ステロイド・パルス治療前後における、発汗分布の変化 (34 歳の男性)
(Minor 法：濃紫色の呈色部位が発汗部位)



b. ステロイド・パルス治療前後における、暑熱負荷時の鼓膜温の変化 (34 歳の男性)

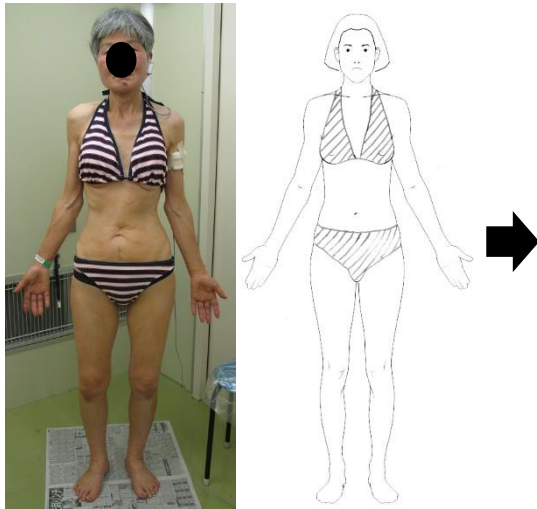
図 4 IPSF と診断された 34 歳の男性の、ステロイド・パルス治療の効果 (著効例)

2. ステロイド・パルス治療のほぼ無効例 (図5)

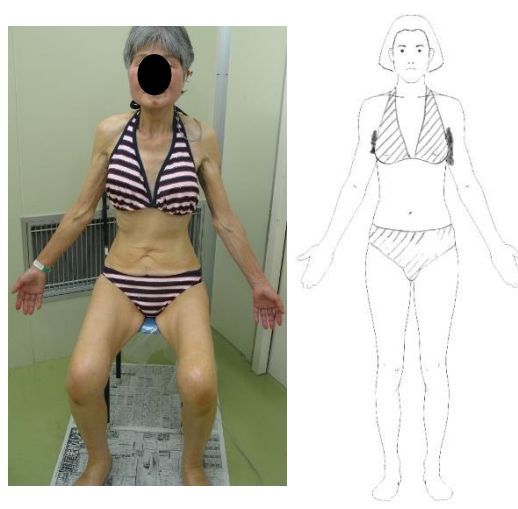
66歳の女性。3年前から、室温が高いと顔が火照る。入浴中や、外を歩いた後に頭痛、嘔気が出現した。汗をかかなくなり、4か月前に無汗となった。IPSFと診断された。全身温熱発汗試験で全身性は無汗で、ステロイド・パルス療法3クール後ようやくわずかに腋窩のみに発汗をみとめた (図5 a)。同時に測定した鼓膜温は、中性温環境では高体温でなかったが、治療前、ステロイド・パルス療

法1クール直後、3クール後ともinitial fallは無く、立ち上がりが急峻であった。ステロイド・パルス療法3クール施行後にかけて、鼓膜温は次第に上昇した (図5b)。以上より、体温調節に対しての治療効果は無かったといえるが、盛夏に向かったの気温上昇の影響かもしれない。

治療前：
全身性に無汗であった。

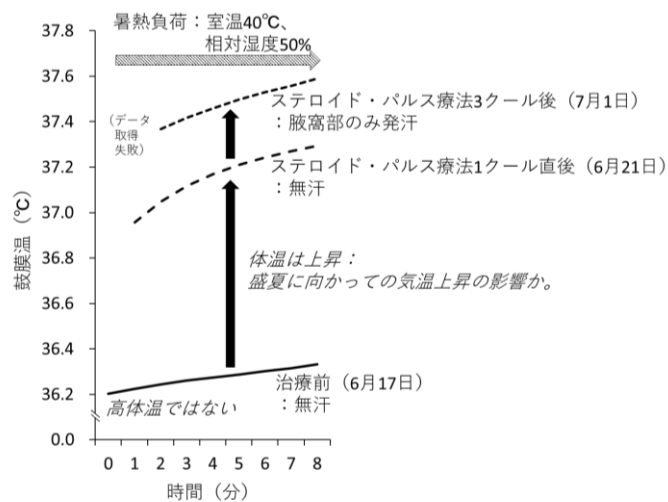


ステロイド・パルス療法 3クール後：
ようやくわずかに腋窩のみに発汗をみとめた。



a. ステロイド・パルス治療前後における、発汗分布の変化（66歳の女性）
（Minor法：濃紫色の呈色部位が発汗部位）

第66回日本自律神経学会総会/シンポジウム3/特発性後天性全身性無汗症（AIGA） AIGAの治療
犬飼洋子，自律神経，2014



b. 鼓膜温の治療経過（66歳の女性）

図5 IPSFと診断された66歳の女性の、ステロイド・パルス治療の効果（ほぼ無効例）

D. 考察

①AIGA患者の核心温は、中性温環境では37°C前後で、発症前よりは上昇している可能性はあるが高体温ではなかった。

②しかし、AIGA患者の核心温は、とくに暑熱負荷開始直後には、しばらくは上昇しない健常者とは異なり、健常者の5倍以上の速度で急峻に上昇した。よって、AIGAが発汗機能が障害されることから、暑熱負荷初期においても核心温維持には能動的血管拡張よりも発汗が重要といえる。また、暑熱暴露経過中もAIGA患者の核心温の上昇速度は健常者に比べ有意に速かった。

以上より、AIGA患者の核心温は、環境温が熱的中性域（代謝性熱産生や発汗の調節性変化なしに、体温調節が行われている環境温度の範囲）にコントロールされていれば高体温にならない

が、環境温が高いと核心温の上昇速度が速くなることから、環境温上昇による影響を強く受けるといえ、環境温を中性温環境以上にならないようコントロールすることが重要である。とくに高環境温暴露の初期でAIGA患者の核心温は急峻に上昇するという特徴ゆえ、熱中症予防のために暑熱暴露時には初期から注意して体温調節行動（中性温環境への移動、体表面を濡らす、空調の調節など）をする必要がある。暑熱環境に入る前に、皮膚に水をかけておく（岩瀬案）等の新たな対策が考えられる。気温の影響により高体温となる傾向もあるため、季節ごとの注意も必要である。

③ステロイド・パルス治療の効果は、暑熱暴露での核心温の上昇度は、著効例では減少するが、ほぼ無効例では、暑熱暴露開始時の急峻な上昇は改

善されず、おそらく気温の変化を原因として上昇してしまった。

副腎皮質ステロイド薬は、発症から治療開始までの期間が長い例、汗腺組織の変性がみられる例では反応が不良とする報告があり、発症早期に行うことが勧められる(特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版, 2015)。IPSFの発症後長期間経過すると、汗腺および節後性発汗神経に障害を来すと考えられ、大量かつ長期のステロイド療法が必要とされる(Ando Y et al. J Neurol Sci, 1995)。しかし、AIGA発症からの経過年数に関係なく、発症後10年以上を経過しても有効例があることより(中里良彦, 発汗学, 2016)、発症後3年を経過している呈示例の治療抵抗性は高齢発症(63歳)であることも原因だろう。

E. 結論

1. AIGA患者の核心温は、中性温環境では高体温にならず正常範囲に保たれる。
2. AIGA患者の核心温は、暑熱暴露初期に急峻に上昇し、健常者に比し上昇速度が有意に速い。
3. ステロイド・パルス療法を中心とした治療で発汗が復活することにより、暑熱暴露時の核心温の急速な上昇速度が緩徐化される。

以上より、治療効果が十分でない時期でも、体温調節をできる限り保つために、環境温のコントロールとともに、とくに暑熱暴露初期の急峻な核心温上昇を緩和・予防することが、熱中症防止のため重要である。

G. 研究発表 (2019~2021年度)

1. 論文発表

・犬飼洋子. 臨床オリエンテド 上部・下部消化管の解剖・生理. 神経・精神疾患による消化管障害ベッドサイドマニュアル. 榊原隆次, 福土 審編著. 中外医学社: 東京: 2019. p. 27-59. 2019年3月5日発行. 総ページ数384頁. ISBN978-4-498-14048-6. DOI: <http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=2808>

・Inukai Y: Possible compensatory mechanisms of segmental and unilateral hyperhidrosis: estimation based on the efferent phase of the physiological mechanism of the skin pressure-sweating reflex. (分節性/半側性多汗症 臨床的特徴と病態) The Autonomic Nervous System 自律神経, 56(1), 25 ~ 32, 2019 DOI: https://doi.org/10.32272/ans.56.1_025

・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, 40巻9号, 1203-1213, 2019

・犬飼洋子: 一最先端医療の今一. 辛味性(口腔内 TRPV1 活性化)発汗による選択的脳冷却の検討: 熱中症予防への応用. Investigation of the selective brain cooling caused by the spicy-related gustatory sweating by the intracranial TRPV1 activation: application to prevention of heat stroke. Medical Science Digest, 46(11), 46-48, 2020

2. 学会発表

・Sato M, Oishi S, Kodama C, Inukai Y, Kamiya M, Iwase S, et al: Effect of blue light

blocking glass on clock gene expression, melatonin secretion and sleep quality in humans. Experimental Biology 2019, April 6-9, 2019, Orlando, Florida, USA

・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), July 25-27, 2019, Los Angeles CA, USA

・Inukai Y: Segmental or unilateral hyperhidrosis. Possible compensatory mechanisms estimated based on the mechanism of the similar efferent phase of the physiological skin pressure-sweating reflex. Invited Speaker Lecture, 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, 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

・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. 第97回日本生理学会大会, March 17-19, 2020, 誌上開催

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹, 小川徳雄, 佐藤元彦: 半側性/分節性多汗は代償性なのか?: 生理的皮膚圧—発汗反射における類似した出力相の機序に基づいた病態解析. 第67回中部日本生理学会, 2020年10月16~20日, Web開催

・犬飼洋子, 岩瀬 敏: 障害部位に基づいた発汗障害の分類—的確な治療への導入のために. 第28回日本発汗学会総会. 2020年 11月 7日, WEB開催・オンデマンド配信

・岩瀬 敏, 犬飼洋子, 西村直記: 温熱性発汗と精神性発汗の機序とその意義. 第28回日本発汗学会総会. 2020年 11月 7日, WEB開催・オンデマンド配信

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹, 小川徳雄: 生理的皮膚圧—発汗反射の出力相の機序に基づいた分節性/半側性多汗の病態解析. 第73回日本自律神経学会総会, 2020年11月20日~21日, 千葉とWEB配信のハイブリット方式・オンデマンド配信

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤元彦: Cervical disc herniation may cause unilateral or segmental anhidrosis: Estimation of the cervical intramedullary sudomotor pathways from a sweating disorder distribution pattern. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会, 2021年3月28-30日, on time配信・on demand配信

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹, 小川徳雄: 他部位に無汗を伴う半側性/分節性多汗は代償性である. 第29回日本発汗学会総会, 2021年9月4日,

オンライン開催（ライブ配信）

・Y. Inukai, S. Iwase: Cervical disc herniation or cervical spondylosis may cause unilateral or segmental anhidrosis: the distribution of anhidrosis depends on the site of spinal cord compression. XXV World Congress of Neurology (WCN 2021), VIRTUAL, October 3-7, 2021

・犬飼洋子、岩瀬 敏：半側性／分節性無汗は頸椎椎間板ヘルニア／頸椎症によって引き起こされる：無汗の分布は脊髄の圧迫部位に依存する。

第74回日本自律神経学会総会，2021年10月23・24日，オンライン開催

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他