

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 本報告の一部は、平成28年度に当班会議にて報告したが、本報告では同症例の体温調節機能の検討を加え、病理組織変化をさらに詳細に検討した。

【研究目的】制汗剤塩化アルミニウム(AlCl_3)水溶液の外用療法は、『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選択とされているが、年余にわたり長期化する傾向がある。また、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、 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、 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、健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% 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法による。発汗量：体重減少量による。核心温：鼓膜温による。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し、連続切片を作成。HE, PAS染色）を、 AlCl_3 開始7年目と14年目で施行した。【研究結果】20% AlCl_3 水溶液塗布開始7年目時において、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】 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。 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。

以下、平成28年度分担研究報告書で報告した図表は省略する。

A. 研究目的

制汗剤塩化アルミニウム(AlCl_3)水溶液の外用療法は、『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選択とされているが、年余にわたり長期化する傾向がある。また、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、 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。本報告の一部は、平成28年度に当班会議にて報告したが、本報告では同症例の体温調節機能の検討を加え、病理組織変化をさらに詳細に検討した。本症例で、 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。

本研究は、「特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究」課題に対して、多汗症治療薬によって医原性に発症した不

可逆的無汗症として、病理学的にAIGAの発症因子の解明、治療法の開発、予後の検討に貢献できると思われる。また「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」にも同様に貢献できる。

B. 研究方法

【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歳時の検査所見：

- ・尿中、血漿カテコールアミンの軽度上昇以外は異常なし：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 ↑

- ・温熱発汗試験（背部、両腕への30℃加温）（図1）：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（図1）：正常で発達

した汗腺が認められた。

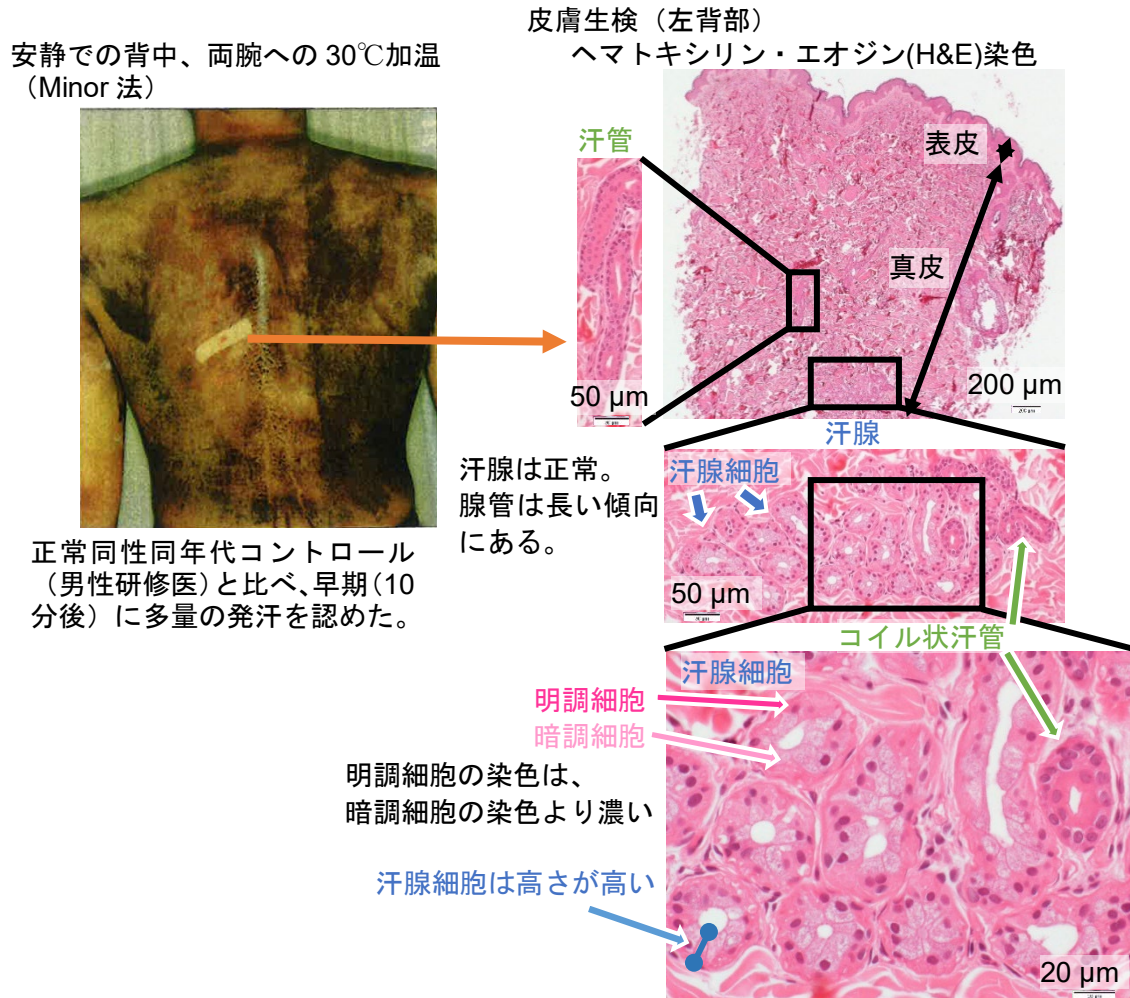


図1 治療前(28歳)の発汗機能(温熱性発汗と汗腺組織所見)

以上より、特発性全身性多汗症との診断で、20% 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。

【方法】以下の検査を、 AlCl_3 塗布治療開始7年目、14年目で施行した。

1. 全身温熱発汗試験：体温調節機能の確認

・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

・検査方法：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。発汗量：体重減少量による。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

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・バイオプシー。標本はTyler techniqueすなわちパンチ・バイオプシーによる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, PAS染色

(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。



図2 全身温熱発汗試験、皮膚生検の施行時期。
20%塩化アルミニウム水溶液全身連続外用 経過。
x: 皮膚生検部位

C. 研究結果

20% AlCl₃水溶液塗布開始7年目において、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(図3-1)。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(図3-2)。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(図4)。14年間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(図3-3)。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(図5,6)。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(図7)。

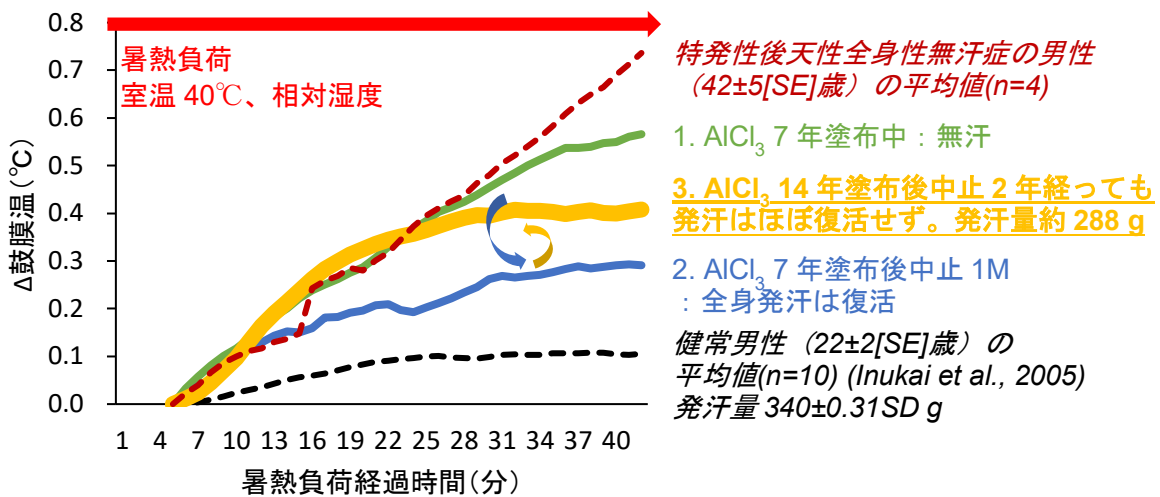


図3 本症例の暑熱負荷時の鼓膜温上昇度 (Δ鼓膜温): 健常男性、無汗症例との比較

1. 塩化アルミニウム塗布中で無汗時は、鼓膜温(核心温)上昇度は特発性後天性全身性無汗症患者と同程度に高かった。体温調節機能不全の状態である。
2. 全身発汗が復活すると、暑熱負荷中の鼓膜温上昇度は、さらに健常男性に近い低いレベルに近づき、体温調節機能が復活し良好となった。
3. 塩化アルミニウムを14年間塗布後には、中止しても発汗はほぼ復活しなくなり、体温調節機能は特発性後天性全身性無汗症と同程度に低くなっていた。

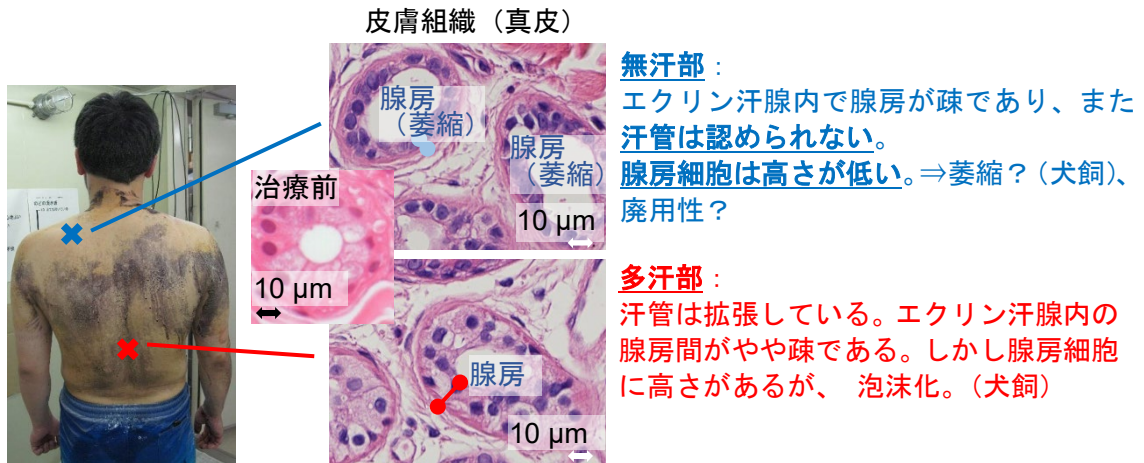


図4 35歳 20%塩化アルミニウム水溶液全身連続外用 7年目

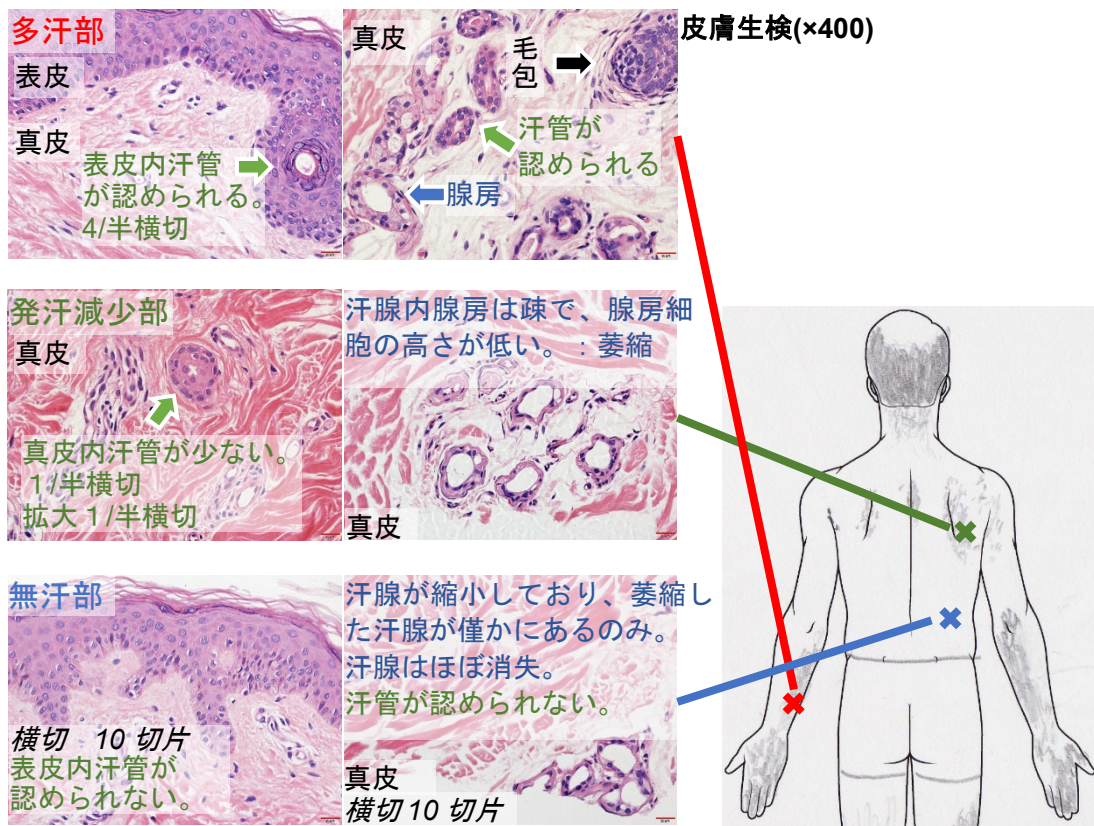


図5 44歳時、(塩化アルミニウムを14年間塗布後、中止2年半経過：発汗は1年前よりさらに低下傾向。

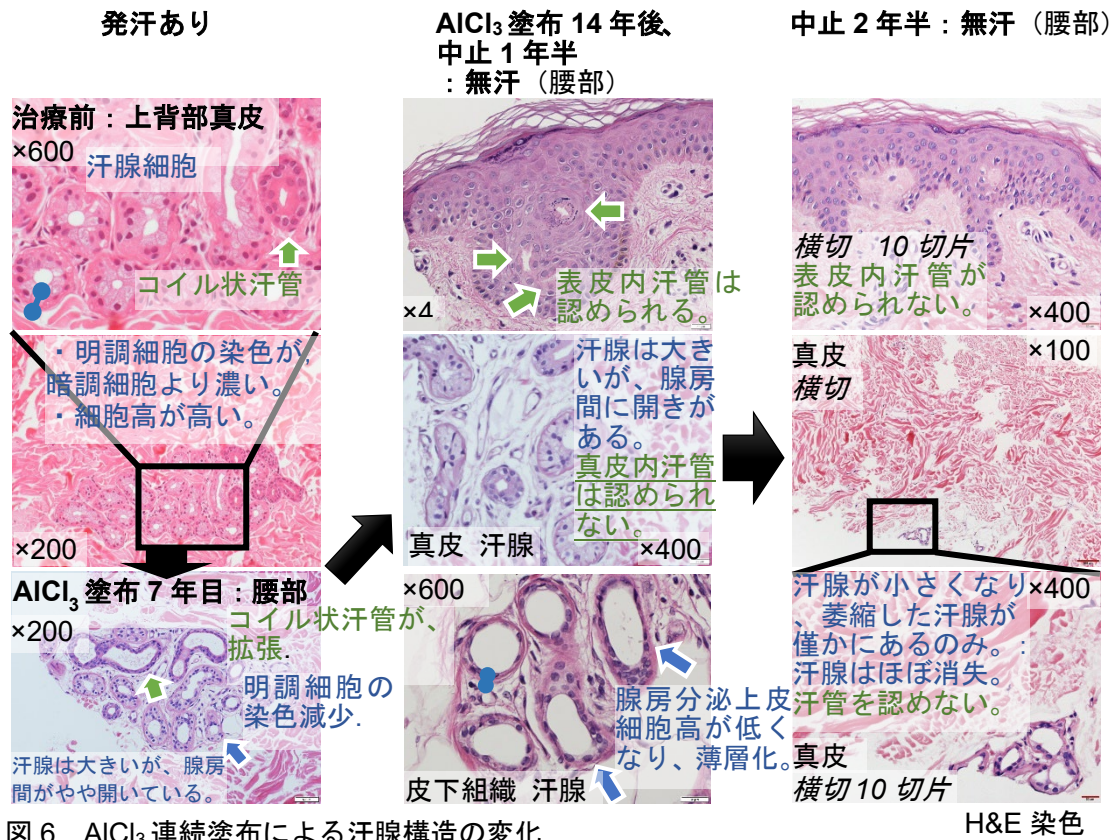


図6 AlCl₃連続塗布による汗腺構造の変化

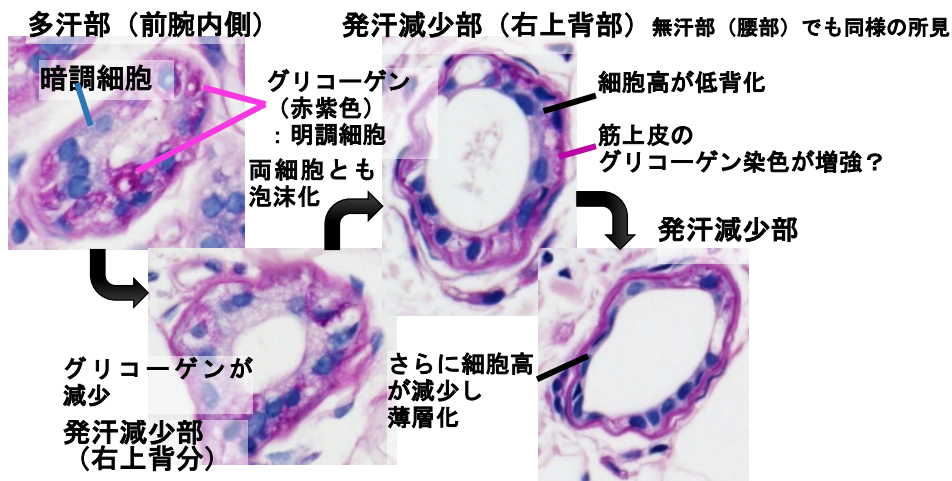


図7 AlCl₃連続塗布によるエクリン汗腺の腺房細胞の変化 PAS 染色(x600) : AlCl₃塗布 14年目の標本から、矢印のような経過を推定した。

D. 考察

塩化アルミニウムで汗管を閉塞することを、毎日年余にわたり行うことによる、汗腺の変化を、本症例の所見から考察する。塩化アルミニウム塗布しても、汗腺からの汗分泌は継続しているため、当初は汗腺のコイル状汗管の内腔が、管腔内静水圧の持続性の上昇により、拡大する。閉塞状態が持続

することにより、腺房細胞内が泡沫化する。また、汗腺内の腺房間が開く。やがて真皮内汗管が消失する。これ以降、無汗が不可逆的となる。続いて汗腺細胞の高さが低く、薄くなり、すなわち汗腺の萎縮が始まる。同時に表皮内汗管も消失する。次第に汗腺全体が縮小し、最後に汗腺は消失する。

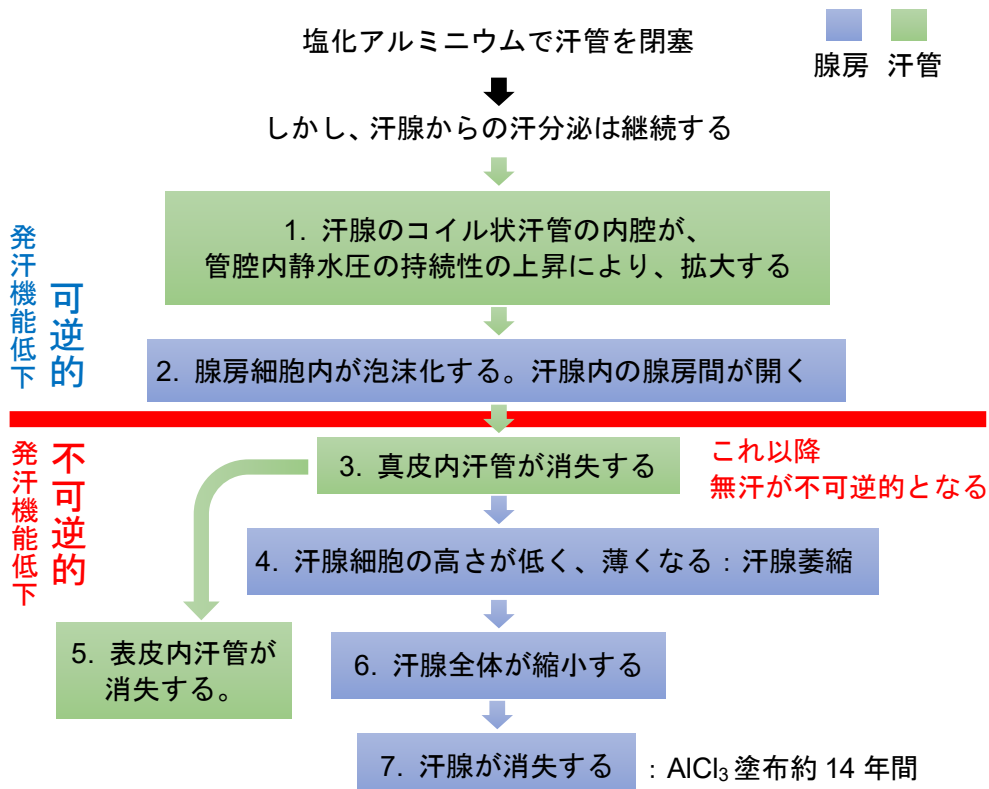


図 8 考察：塩化アルミニウム連続外用による汗腺構造萎縮、消失へのプロセスのまとめ

全身性に塩化アルミニウムを長期塗布したことによる、体温調節機能と汗腺病理組織変化を検討・報告したのは、本症例が初めてである。

塩化アルミニウム水溶液外用の長期連用で、汗腺萎縮、消失が認められた。長期閉塞による管腔内静水圧の持続性の上昇により、汗管内腔の拡張、損傷による消失と、腺房の退縮、細胞萎縮、内腔拡大、汗腺消失をきたしたと考えられる。これらは、Hölzle and Braun-Falco (1984)の所見に酷似する。

真皮内汗管が消失した時点で、発汗機能消失は不可逆的となり、不可逆的な体温調節機能低下に陥る。これより以前であれば、塗布中止により発汗は復活し、その程度に応じて体温調節機能が改善する。

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。

E. 結論

AlCl₃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。AlCl₃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。

本報告の主旨は、【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】平成29年度第二回班会議で発表した。

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。また、病理組織所見をご検閲いただいた（以下当時のご所属）、愛知医科大学病院 病院病理部 教授 都築豊徳先生、防衛医科大学校 皮膚科 教授 佐藤貴浩先生、大阪大学 皮膚科 准教授 室田浩之先生に、深謝いたします。

G. 研究発表

1. 論文発表

・犬飼 洋子, 岩瀬 敏. 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. 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(2016)年度. 分担研究報告書. extension://elhekieabhbkbpmcefcoobjddigjcaadp/h ttps://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/162051/201610106A_upload/201610106A0009.pdf

・犬飼洋子. 特集 痒み十人十色—がんこな痒みの仕組みと対処法. コラムⅡ: 生活習慣と痒み (column 8). 発汗に影響する食べ物. J Visual Dermatol 2017; 16: 1099.

・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;44:394-400. doi: 10.1111/1346-8138.13649.

・岩瀬敏. 精神性発汗の機序と意義. 発汗学, 2017, 24, 29-33.

2. 学会発表

・ Inukai Y. Mechanism of Gustatory Sweating and Compensatory Sweating: Physiological gustatory sweating and pathological gustatory sweating. Lectures - Mechanism of Gustatory Sweating and Compensatory Sweating. The 12th International Symposium on Sympathetic Surgery 第12回国際交感神経外科シンポジウム (ISSS). April 10th-12th 2017. Fukuoka, Japan.

・ 犬飼洋子, 岩瀬 敏. 制汗剤 塩化アルミニウム水溶液の長期連続外用による無汗と汗腺の病理組織学的変化. 第25回日本発汗学会総会. 2017.7.28 - 29, 川越.

・ 犬飼洋子. シンポジウム 分節性/半側性多汗症: 臨床的特徴と病態 Segmental and/or unilateral hyperhidrosis: clinical characteristics and etiologies. 分節性/半側性多汗の病態機序: 皮膚圧一発汗反射の生理的機序からの推定 Pathogenesis of segmental and/or unilateral hyperhidrosis: estimation based on a part of the physiological mechanism of the skin pressure-sweating reflex. 第70回日本自律神経学会 (ISAN 2017 & JSNR 2017). 2017年9月1日. 名古屋.

・ Inukai Y, Iwase S, Sato Motohiko, Sugenoja J. Symposium 24: Infection fever, neurogenic fever and psychogenic fever: how are they different?: The activation of intraoral TRPV1 may induce selective brain cooling to protect the brain from overheating: a hypothesized function of gustatory sweating. the International Society for Autonomic Neuroscience Meeting 国際自律神経科学会議 (ISAN2017). August 30-Sep 2, 2017, Nagoya Japan.

・ Inukai Y, Iwase S, Sato Motohiko, Sugenoja J. A possible significance of physiological gustatory sweating induced by trpv1 activation: speculated by investigating a case with hemifacial gustatory sweating disorder. XXIII World Congress of

Neurology 第23回年世界神経学会議(WCN 2017). September 18 2017, Kyoto, Japan.

・ 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤麻紀, 清水祐樹, 佐藤元彦. 全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期外用療法における体温調節機能と汗腺病理組織変化. 第64回 中部日本生理学会. 平成29年10月6日~7日, 山梨.

・ 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤麻紀, 清水祐樹. 全身性多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法の体温調節への影響と汗腺組織変化との関連. 第45回日本自律神経生理研究会. 2017年12月2日, 東京.

・ 犬飼洋子, 岩瀬 敏. 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. 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)」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】. 2018.1.19, 東京.

・ Inukai Y, Iwase S, Sato Maki, Sato Motohiko. Effect of irreversible anhidrosis due to long-term skin application of aluminum chloride for generalized hyperhidrosis on human thermoregulation: association with structural changes in eccrine sweat glands. 全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期外用療法による不可逆性無汗の体温調節への影響: 温熱性発汗領域のエクリン汗腺構造変化との関連. 第95回日本生理学会大会. 2018年3月28-30日, 高松.

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
なし