

再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例に関する研究

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

再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例を報告する。症例は54歳の男性。幼児期から全身のアトピー性皮膚炎、40歳代から花粉症の既往あり。53歳時2月頃、アトピー皮疹の搔爬時に出血が止まらず、3月に某病院血液内科にて再生不良性貧血(stage5)と診断され、その後薬物療法〔抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG)療法5日間+シクロスポリン+トロンボポエチン受容体作動薬+プレドニゾロン60 mg/日漸減終了〕を受け続行中である。治療開始後、アトピー性皮膚炎が治った。発汗はそれまで多汗ではなかったが、5月に40℃の高熱があり、この時は著明に発汗した。退院後、合併症としてサイトメガロウイルス抗原血症を認め、6~7月にバルガンシクロビルを内服し改善した。薬剤の副作用として末梢神経障害が出現してきたため、7月初旬からビタミンB12製剤、中旬からプレガバリンが開始された。しかしその後8月(54歳)、夏に暑くても全身で汗が出ないことに気づいた。同時期に、手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じ、味覚異常となり(糖は脂っぽく感じ、タンパク質は苦く感じる)。吐気やげっぷがあった。また同時期に背部全体に皮膚色丘疹を認め、10月、皮膚科にて皮膚生検で毛孔性苔癬と診断された。汗腺に異常なかったが、汗腺や汗管内腔にエオジン好性の貯留物を認めた。これら随伴症状は寛解している。目の乾燥や口渇なし。一方、それまで発汗しなかった辛い物摂取では顔に汗をかくようになった。またビタミンB1欠乏にて同製剤が開始された。輸血を2週に1回施行中。ほかにアシクロビル、ヒスタミンH2受容体遮断薬、ST合剤を内服中。無汗症精査・加療のため当院を紹介された。12月来院時、起立性低血圧なし。以前下痢気味であったのが、むしろ寛解している。総IgE 795↑, IgM 75, IgG 1076, IgA 147, C3 91, C4 21.1, CH50:49.0, 抗SSA/SSB抗体 陰性, 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体 陰性, CRP 0.09, BUN 24.83↑, Cr 1.28↑, eGFR 55.1↓, LD 314↑, 血糖 112, WBC 1800↓, RBC 198↓, Hb 7.4↓, PLT 16000↓, 網状赤血球 2.63%↑。頭部・頸髄MRI: 無汗の原因となる異常なし。神経伝導検査: 末梢神経障害を示す異常所見なし。12月、全身サーモグラフィ: 室温25℃で皮膚温分布が全身で著明に斑状、両下肢40℃温浴15分で、全身皮膚温は同じ分布で下降した。以上より、無汗発症と同時期に他の末梢神経症候を随伴し、皮膚温分布が斑状であることから発汗分布が斑状であろうこと、汗腺病理組織に異常が無いことから、全身性無汗の病態は、末梢感覚・自律神経障害の1症候と想定された。しかし、発汗障害レベルの鑑別には薬物による軸索反射性発汗試験が必要であるが、主治医がidiopathic pure sudomotor failureとの確信を理由に許可せず不明である。原因として、発症直前に薬剤の副作用として末梢神経障害が出現していることから、再生不良性貧血の治療薬である抗胸腺細胞グロブリン(ATG)療法の副作用、とくにATGに含まれる抗体による末梢神経障害であると想定される。以上、再生不良性貧血の治療に用いられた薬剤の作用機序と無汗発症の間に関連性が示唆されるため、報告した。

A. 研究目的

再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例を報告する。治療には、免疫抑制剤(抗胸腺細胞グロブリン、シクロスポリン、ステロイド)、経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬が使用された。無汗症としての障害レベルの鑑別診断が必要であり、治療に用いられた薬剤の作用機序と無汗発症の間に関連性が示唆されるため、報告する。

本症例報告は、「特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立」、「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」課題に対し、無汗症発症の機序の解明、治療指針の検討に有益な知見となると思われる。

B. 研究方法

【症例】54歳の男性。

主訴: 全身性の無汗

現病歴: 幼児期から全身のアトピー性皮膚炎、40歳代から花粉症の既往あり。53歳時2月頃、アトピー皮疹の搔爬時に出血が止まらず、3月に某病院血液内科にて再生不良性貧血(stage5)と診断され、その後薬物療法〔抗胸腺細胞グロブリン

(antithymocyte globulin: ATG)療法5日間+シクロスポリン+トロンボポエチン受容体作動薬+プレドニゾロン60 mg/日漸減終了〕を受け続行中である。治療開始後、アトピー性皮膚炎が治った。発汗はそれまで多汗ではなかったが、5月に40℃の高熱があり、この時は著明に発汗した。退院後、合併症としてサイトメガロウイルス抗原血症を認め、6~7月にバルガンシクロビルを内服し改善した。薬剤の副作用として末梢神経障害が出現してきたため、7月初旬からビタミンB12製剤、中旬からプレガバリンが開始された。しかしその後8月(54歳)、夏に暑くても全身で汗が出ないことに気づいた。同時期に、手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じ、味覚異常となり(糖は脂っぽく感じ、タンパク質は苦く感じる)。吐気やげっぷがあった。また同時期に背部全体に皮膚色丘疹を認め、10月、皮膚科にて皮膚生検で毛孔性苔癬と診断された。汗腺に異常なかったが、汗腺や汗管内腔にエオジン好性の貯留物を認めた(図2)。これら随伴症状は寛解している。目の乾燥や口渇なし。一方、それまで発汗しなかった辛い物摂取では顔に汗をかくようになった。またビタミンB1欠乏にて同製剤が開始された。輸血を2週に1回施行中。ほかにアシ

クロビル、ヒスタミンH2受容体遮断胃薬、ST合剤を内服中。無汗症精査・加療のため当院を紹介され

た。12月来院時、起立性低血圧なし。以前下痢気味であったのが、むしろ寛解している。(図1)

54歳 男性 【主訴】全身性の無汗

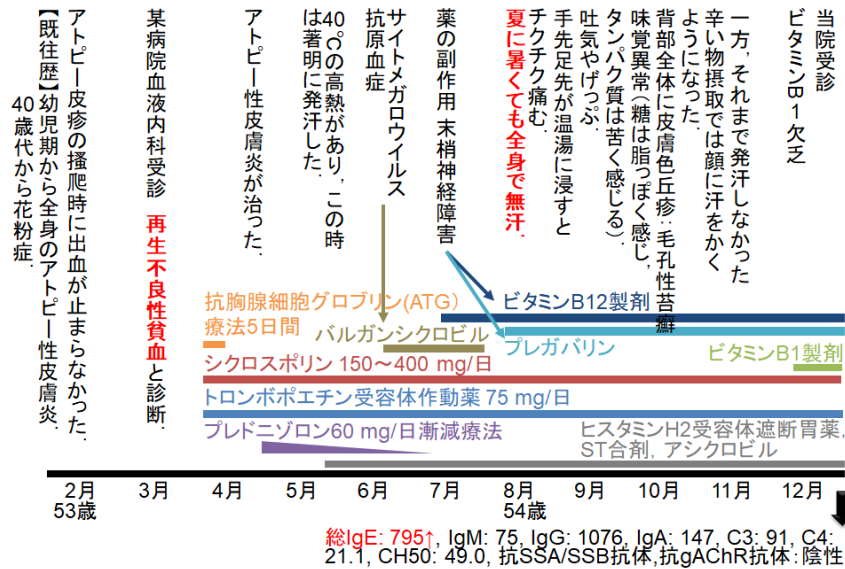


図1 本症例の臨床経過

(倫理面への配慮)

患者には個人情報特定できない方法で検査データ・診断結果等を学術報告することを口頭で説明し、承諾を得ている。

C. 研究結果

検査所見:

・血液検査: 総IgE 795↑, IgM 75, IgG 1076, IgA 147, C3 91, C4 21.1, CH50 49.0, 抗SSA/SSB抗体陰性, 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体(抗gAChR抗体) 陰性, CRP 0.09, BUN 24.83↑, Cr

1.28↑, eGFR 55.1↓, LD 314↑, 血糖 112, WBC 1800↓, RBC 198↓, Hb 7.4↓, PLT 16000↓, 網状赤血球 2.63%↑

- ・頭部・頸髄MRI: 無汗の原因となる異常なし
- ・神経伝導検査: 末梢神経障害を示す異常所見なし
- ・全身温熱サーモグラフィ(12月): 室温25°Cで皮膚温分布が全身で著明に斑状、両下肢40°C温浴15分で同じ皮膚温分布で全体に下降した(図3)。
- ・全身温熱発汗試験は、当大学の事情で人工気候室が使用できず不可能であった。

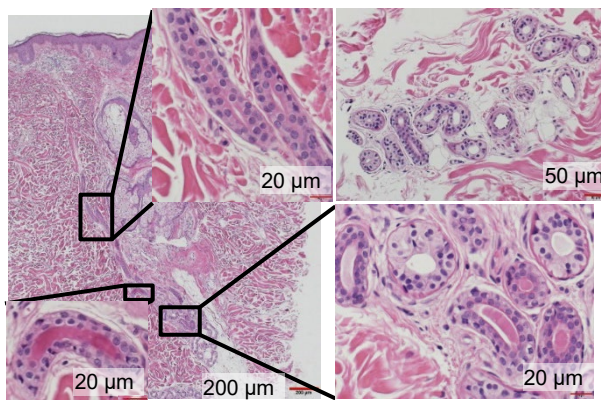
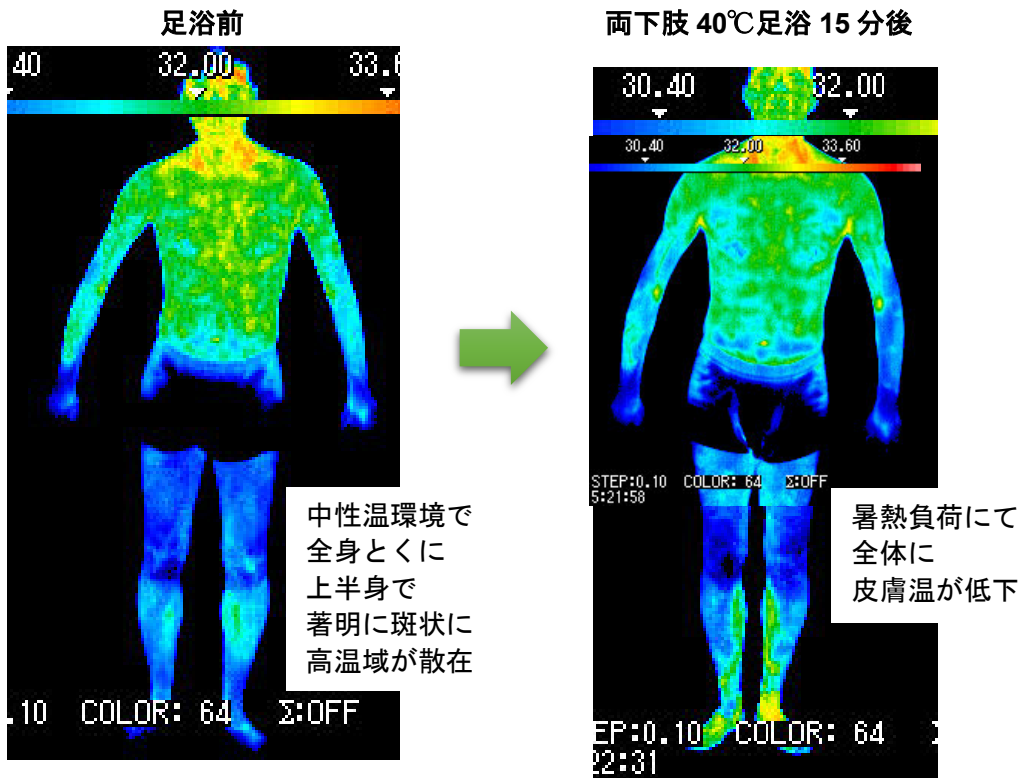


図2 皮膚汗腺病理 左背部

汗腺腺房の高さは保たれているが、腺房間は開いている。: 萎縮腺腔、汗管腔内にエオジン好性の貯留物

サーモグラフィ (室温 25°C 湿度 31.0%)

前面



背面

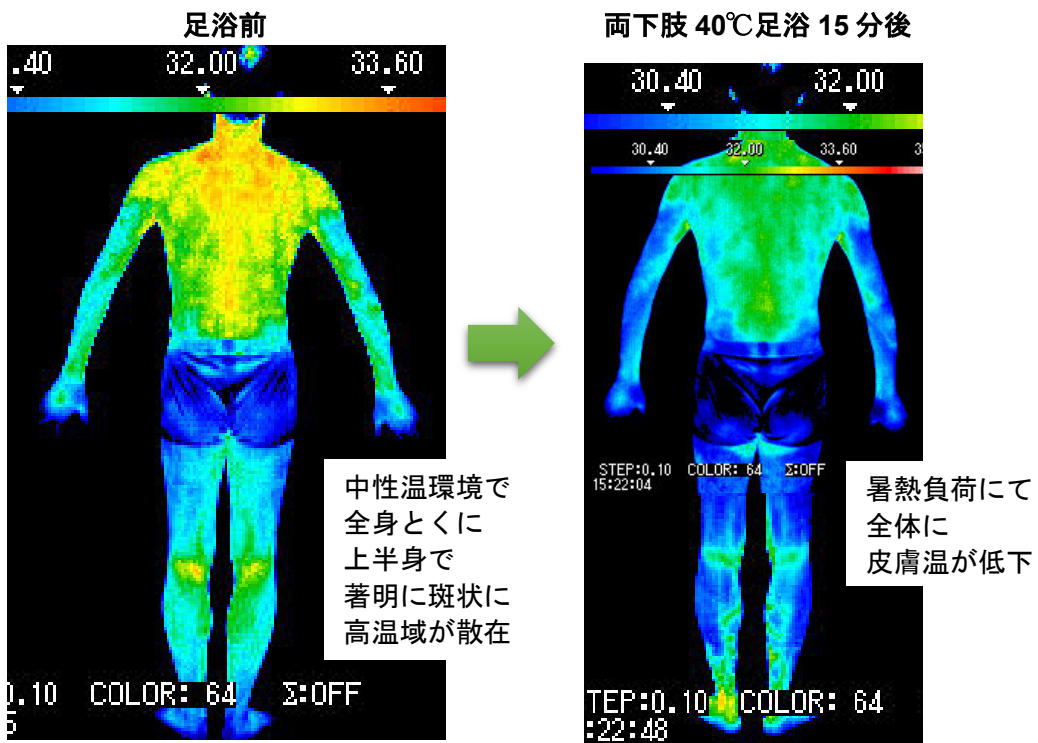


図3 全身サーモグラフィ (12月): 室温 25°Cで皮膚温分布が全身で著明に斑状。両下肢 40°C温浴 15 分で、皮膚温は同じ分布で全身性に下降した。

(インフラアイ 3000 富士通特機システム株式会社製)

D. 考察

本症例の特徴は、再生不良性貧血治療後に全身性無汗症を発症したことである。

全身性無汗症の鑑別の根拠となるエピソードとして、

・2月に再生不良性貧血を発症し、3月から薬物療法〔抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG) + シクロスポリン + トロンボポエチン受容体作動薬 + プレドニゾロン〕が開始され続行中である。

・治療開始後、アトピー性皮膚炎が治った。

・5月に40°Cの高熱があり、この時は著明に発汗した。

・サイトメガロウイルス抗原血症を認め、6~7月にバルガンシクロピルを内服し改善した。

・薬剤の副作用として末梢神経障害が出現してきたため、7月初旬からビタミンB12製剤、中旬からプレガバリンが開始された。

そして、その後8月に全身性無汗を自覚した。

・同時期に、随伴症状として手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じ、味覚異常、吐気やげっぷがあった。

・10月、皮膚科にて皮膚生検で毛孔性苔癬と診断された。汗腺に異常なかったが、汗腺や汗管内腔にエオジン好性の貯留物を認めた。

・目の乾燥や口渇なし。(Sjögren症候群は否定的)

・この頃、上記の随伴症状は寛解している。また、それまで発汗しなかった辛い物摂取では顔に汗をかきようになった。起立性低血圧なし。以前下痢気味であったのが、むしろ寛解している。

・神経伝導検査: 末梢神経障害を示す異常所見なし。

・12月、全身サーモグラフィで皮膚温分布が全身で著明に斑状。暑熱負荷で、皮膚温は同じ分布で全体に下降した。

また、幼児期から全身のアトピー性皮膚炎があり、総IgEが高値である

以上の臨床経過より、全身性後天性無汗症として、以下が鑑別に挙げられる:

末梢神経障害か?

● 無汗発症と同時期に、他の末梢神経症候(手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じる、味覚異常、吐気やげっぷ、下痢)を随伴皮膚生検で、汗腺に異常なし。

● 皮膚温分布が斑状であり、発汗分布がそれに対応していると考えられる。

● 無汗の自覚の直前(7月)に、薬剤の副作用として末梢神経障害が出現している。

● 10月の時点では上記の随伴症状は寛解しており、それまでに無かった味覚性発汗が起こるようになった。また、以前下痢気味であったのが寛解している。12月のサーモグラフィでの暑熱負荷で、皮膚温が全体に下降したのは、多少発汗が起こったからだろう。

● 神経伝導検査では末梢神経障害を示す異常所見は無かったが、この時点では寛解していた可能性がある。

以上より、薬剤の副作用による末梢感覚・自律神経障害の1症候としての全身性無汗が想定される。

これを鑑別するために、薬物による発汗誘発試験〔アセチルコリン(ニコチン性→軸索反射性発汗を誘発、ムスカリン性→汗腺を直接刺激)、ピロカルピン(ムスカリン性→汗腺を直接刺激)〕で、障

害レベル診断をすべきであるが、主治医がIPSFとの確信にてこれを許可せず、障害部位は不明である。

Idiopathic pure sudomotor failure (IPSF)か?

● 全身性無汗の随伴症状として手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じた。

● 皮膚温分布が中性温環境にて斑状であるのは、アトピー性皮膚炎による苔癬化の影響か? しかし、患者本人は、皮疹はそれほどひどくなかったと回答した。

● 無汗発症時の随伴症状は、味覚異常の他は比較的寛解している。

● 総IgE高値

● 神経伝導検査では末梢神経障害を示す異常所見は無かった。

以上より、IPSFも否定はできないが、末梢神経障害の方がより根拠がある。

薬剤の副作用について検証する:

抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG) (サイモグロブリン®)

〔作用機序〕

T細胞表面抗原(CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCRa8)並びに白血球表面抗原(CD11a)に対し親和性を示す。また、ヒトリンパ球細胞傷害性試験において補体存在下リンパ球を溶解させる。以上のことから、ヒトT細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞傷害を惹起させることにより、再生不良性貧血並びにGVHDに関与しているT細胞を減少させ、その結果これらの疾患に対して効果を示すと考えられている。また、腎、肝、乳腺、肺、小腸などさまざまな組織に対する抗体も含まれている。

〔副作用〕

発熱、熱感、白血球減少、CRP増加、好中球減少、ショック、アナフィラキシー、重度のinfusion associated reaction(サイトカイン放出症候群を含む)による重篤な心障害や肺障害、感染症、発熱性好中球減少症、進行性多巣性白質脳症、BKウイルス腎症、間質性肺炎、血小板減少、白血球減少、出血傾向、重篤な肝障害、リンパ増殖性疾患、急性腎不全、発疹、頭痛、悪心、嘔吐、動悸、脱力、疼痛、末梢性浮腫、(10%未満): 筋痛、感覚減退、筋硬直、めまい、など

シクロスポリン(ネオーラル®)

〔作用機序〕

カルシニューリン阻害薬

活性化T細胞核内因子(NFAT)の核内移行を抑え、T細胞からのIL-2産生を抑制することにより免疫抑制作用を示す。

〔副作用〕

腎毒性、骨髄抑制、肝障害、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害、神経Behçet病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)の誘発、感染症、急性膵炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性リンパ腫 など

経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬(レボレード®)

〔作用機序〕

ヒトトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球及び骨髄前駆細胞の増殖及び分化を促進させる。

1. 血小板産生促進作用
2. 造血促進作用（再生不良性貧血）

ヒト骨髄幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進させ、多系統の血球が増加する。

〔副作用〕

重大な副作用：肝機能障害、血栓塞栓症、出血、骨髄線維化

その他の副作用：悪心、嘔吐、下痢、口内乾燥、発疹、脱毛症、筋痛、背部痛、筋骨格痛、頭痛、疲労、血小板増加、低K血症、白内障、咽頭炎、尿路感染

以上より、全身性無汗の考えられる病態は、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)療法の副作用としての末梢神経障害（感覚・自律神経）の1症候であり、おそらくATGに汗腺や神経に対する抗体が含まれ、これによる末梢神経障害が発症した可能性が考えられる。

E. 結論

再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例を報告した。無汗発症と同時期に他の末梢神経症候を随伴し、皮膚温分布が斑状であることから発汗分布が斑状であろうこと、汗腺病理組織に異常が無いことから、全身性無汗の病態は、末梢感覚・自律神経障害の1症候と想定された。原因として、発症直前に薬剤の副作用として末梢神経障害が出現していることから、再生不良性貧血の治療薬である抗胸腺細胞グロブリン(ATG)療法の副作用、とくにATGに含まれる抗体による末梢神経障害であると想定される。以上、再生不良性貧血の治療に用いられた薬剤の作用機序と無汗発症の間に関連性が示唆されるため、報告した。

本報告の主旨は、平成30年度第2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】で報告した。

謝辞

本症例をご紹介いただいた、名古屋第一赤十字病院 皮膚科 井上優貴先生に感謝いたします。

G. 研究発表

1. 論文発表

・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) 2019; 56: 25 — 32. DOI: https://doi.org/10.32272/ans.56.1_025

・犬飼洋子. 夏が来る前に必読! 汗の悩みにさよなら!, 女性セブン(小学館) 6/14号, 65, 発売日2018.5.31.

2. 学会発表

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 安本明弘, 千田 譲. 変動性

の脱力と感覚障害に発汗低下を同側半身にきたし, アトピー性皮膚炎, 感冒を既往に持つ1例. 第151回日本神経学会東海北陸地方会. 平成30年6月23日, 名古屋.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 安本明弘, 千田 譲. 心因性の神経障害の症候を呈するも発汗障害の存在により器質性であると判明した1例. 第26回日本発汗学会総会. 2018年8月25日, 神戸.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏. 心因性(転換性障害)様の神経症候を呈するも発汗障害の存在により器質性であると判明した1例. 第71回日本自律神経学会総会. 2018年10月26日, さいたま.

・西須大徳, 尾張恵子, 犬飼洋子, 佐藤麻紀, 岩瀬敏, 牛田享宏, 柴田由加, 神谷妙子, 山羽亜実, 西原真理. 長期経過の急性自律性感覚性ニューロパチーに対し神経生理学的評価を行った1例. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会. 2018年11月9日, 東京.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤元彦. 神経症候が心因性か器質性かの鑑別に、発汗障害の有無が一助となる. 第65回 中部日本生理学会. 2018年11月17日, 名古屋.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 安本明弘, 千田 譲. 転換性障害(心因性)の特徴とされる神経症候を呈するも、同部位の発汗障害の併存により器質性と判明した1例—病巣同定の試み. 第46回自律神経生理研究会. 2018年12月1日, 東京.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏. 再生不良性貧血治療後に発症した後天性全身性無汗症の一例. 平成30年度第2回『特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立』班会議. 平成30年12月22日, 東京.

・Inukai Y, Iwase S, Sato Motohiko. Proposal for the classification of sweating disorders based on lesion site 病変部位に基づく発汗障害分類の提案. the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019 第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会)&第96回日本生理学会合同大会. March 28—31, 2019, in Kobe, Japan.

・犬飼洋子. 梅雨の湿気が身体を蝕む! 湿邪ってなんじゃ!. 健康カプセル! ゲンキの時間(TBS 系全国ネット・CBC 発). 2018年6月17日放送.

・犬飼洋子. 働き盛りを襲う怖い病気からあなたを救う!. 総合診療医ドクターG+ (プラス) (NHK総合). 2018年7月14日放送.

・犬飼洋子. 岡村隆史(ナインティナイン), 浅野ゆう子, 国分太一(TOKIO), 若槻千夏. なぜ恥ずかしいと顔が赤くなる?. チョチャンに叱られる! 夏休み拡大版 (NHK総合). 2018年8月17日放送.

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