2023 年 8 月 7 日放送

「第 73 回 日本皮膚科学会 中部支部学術大会 ②
教育講演２－１　特発性後天性全身性無汗症の診断と治療」

愛知医科大学　皮膚科
特任教授　大嶋　雄一郎

発汗のメカニズム

今回は特発性後天性全身性無汗症の診断と治療についてお話しさせて頂きます。よろしくお願いいたします。

まず発汗のメカニズムですが、環境温の上昇が温度受容器により感知され、視床下部の体温調節中枢に伝わると、汗を出せと命令が遠心性神経（交感神経）を介して伝わります。そこで交感神経終末から SNAP25 という蛋白を介してアセチルコリンが分泌されます。このアセチルコリンが汗腺にあるムスカリン受容体サブタイプ 3 に結合することで発汗が誘発されます。

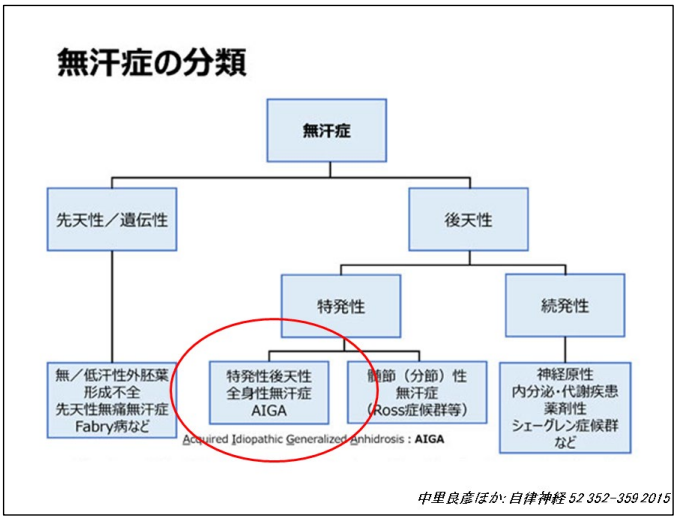
エクリン汗腺は全身で 300 万個あり、合わせると 100g の重さになります。健常成人の発汗量は 1 日 850g の汗が出て、約 500Kcal の熱を逃がしています。さらに炎天下など暑いところで運動すると、最大 1 時間あたり 1.8ℓの汗を作り、1044kcal の熱を逃すことができます。

体温調節以外の汗の働きとしては保湿作用、ダニ抗原、キウイフルーツ抗原の失活作用、汗には抗菌ペプチドが含まれておりますので、皮膚表面の感染防御の作用などがあります。汗が発汗を促す環境下においても、発汗がみられない、もしくは発汗が減少する・低下する疾患を無汗症、乏汗症と定義されております。

無汗症の分類

無汗症の分類ですが、先天性と後天性に分類し、先天性には外胚葉形成不全症、先天性無痛無汗症、Fabry 病などがあります。

後天性はさらに原因が不明な特発性と何らかの疾患や原因があり、そのために無汗状態になる続発性に分類されます。続発性にはシェーグレン症候群や尿崩症などがあります。特発性無汗症のうち、無汗の分布がほぼ全身の広範囲におよぶもので、発汗異常以外の自律神経異常および神経学的異常を伴わない疾患に特発性後天性全身性無汗症（AIGA）があります。



AIGA の診断基準

この AIGA の診断基準ですが、1 つは明らかな原因なく後天性に非髄節性の広範な無汗／減汗を呈するが、発汗以外の自律神経症候及び神経学的症候を認めないこと、2 つ目はヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィーによる高体温領域が全身の 25%以上の範囲に無汗／減汗がみられること、この 2 つを満たすことで診断します。また参考項目としてコリン性蕁麻疹などがあります。

重症度は無汗の範囲で決定します。無汗、低汗病変部位の面積が大きいほど重症と判定します。

AIGA は全身性無汗症とはいうものの、手掌・足底・前額部・腋窩は障害されにくく発汗が残存し、四肢は完全無汗、体幹は低汗であることが多いです。

AIGAの診断基準

A. 明らかな原因なく後天性に非髄節性の広範な無汗／減汗（発汗低下）を呈するが、発汗以外の自律神経症候及び神経学的症候を認めない。

B. ヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィーによる高体温領域が全身の25%以上の範囲に無汗／減汗（発汗低下）がみられる。

参考項目
1. 発汗誘発時に皮膚のピリピリする痛み・発疹（コリン性蕁麻疹）がしばしばみられる。
2. 発汗低下に左右差なく、腋窩の発汗ならびに手掌・足底の精神性発汗は保たれていることが多い。
3. アトピー性皮膚炎はAIGAに合併することがあるので除外項目には含めない。
4. 病理組織学的所見：汗腺周囲のリンパ球浸潤、汗腺の委縮、汗孔に角栓なども認めることもある。
5. アセチルコリン皮内テスト又はQSARTで反応低下を認める。
6. 抗SS-A抗体陰性、抗SS-B抗体陰性、外分泌腺機能異常がないなどシェーグレン症候群は否定する。

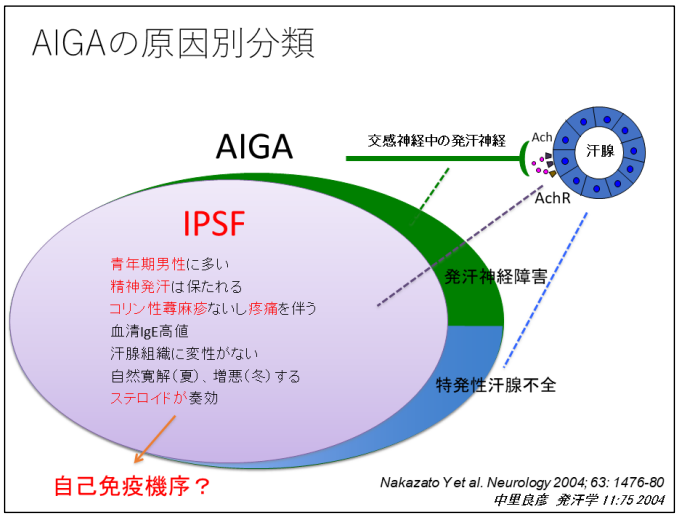
＜診断のカテゴリー＞
A＋Bをもってaigaと診断する。

特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究班
特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン」作成委員会: 自律神経. 2015;52(4):352-9.

AIGA の原因

AIGA の原因としてはアセチルコリンレセプターに関連する IPSF、発汗神経の障害によるもの、汗腺自体に原因のある特発性汗腺不全に分類されます。IPSF は青年期男性に多く、精神発汗は保たれることが多く、コリン性蕁麻疹ないしピリピリとした疼痛を伴

う、血清 IgE 高値、汗腺組織に変性がない、夏に自然寛解、冬に増悪する、ステロイドが奏効するといった特徴があります。



当院の AIGA 患者の検討

治療法のアルゴリズムですが、AIGA と診断し、重症例や生活や仕事に支障がある場合はステロイドパルス療法の適応となります。

当院における AIGA 患者数は年々増加傾向にあります。その理由として 2015 年に AIGA は難病疾患に認定されたこと、AIGA の治療ガイドラインが制定されたこと、新型コロナウイルス感染症により在宅勤務、部活動禁止、外出自粛などで、発汗の機会が減ったなどが考えられます。

そこで当院の過去 10 年間の AIGA 患者について、AIGA の特徴、関連因子、治療法について検討しました。

研究対象は 2010 年 3 月から 2020 年 10 月に全身の発汗障害（無汗または乏汗）を主訴とした当科受診患者 181 名です。そのうち AIGA と確定診断した 109 例について性別、発症年齢、コリン性蕁麻疹の合併、治療法、無治療期間などについて検討してみました。

当院受診患者人数の変遷です。直近 2 年間とそれ以前の 8 年間で比較すると、発汗障害を主訴とする患者、並びに AIGA 患者も増加していることがわかりました。最近 2 年間だけで、それ以前の 8 年間の患者人数を超える受診人数でした。

AIGA の男女比は男性 91%と圧倒的に男性が多い結果となりました。

AIGA の年齢分布です。10-30 歳代に多いですが、若年者や高齢者でも症例を少数認めており、注意が必要です。当院でも過去に 2 歳の女の子の AIGA を経験しております。

AIGA の関連因子の割合です。コリン性蕁麻疹は全体の 79%で認めております。血清 IgE 上昇は、血液検査を施行した AIGA 患者のうち 22%で認めました。病理組織検査を施行した症例のうち、汗腺周囲のリンパ球浸潤を認めたのは 9%でありました。

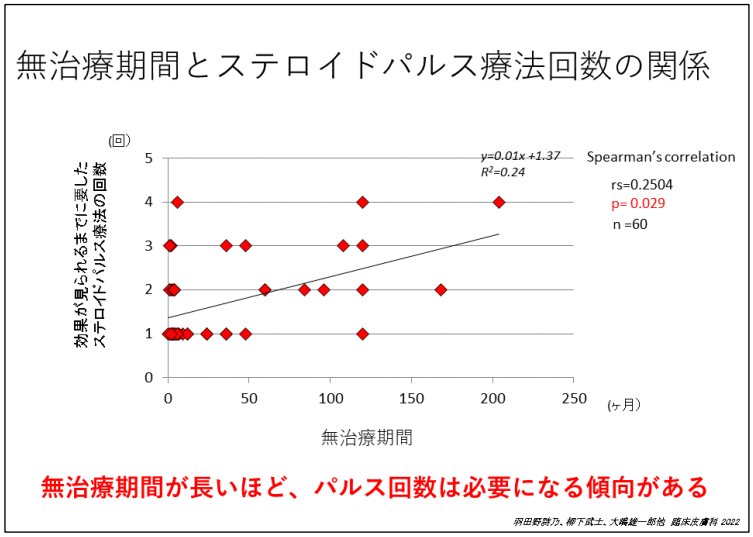
重症度ですが、重症が 89 例（83%）で、掌蹠、腋窩といった精神発汗部位を除く、全身の体表面積の 75%以上の発汗障害を認める例が多くを占めていました。

治療と奏功率です。AIGA は副腎皮質ステロイドホルモン投与が奏功することがよく知られており、特にステロイドパルス療法が有効です。ガイドラインでは推奨度 C1 で、特に IPSF では有効率が高いため推奨されます。

当院でもステロイドパルスの施行件数が 69 例と最も多く、奏功率は 90%と高い結果となりました。その他ステロイド内服、漢方薬や抗ヒスタミン薬の内服、発汗トレーニングなどを行いました。

ステロイドパルスの施行回数です。2-3 回施行し効果を判定することが多く、ガイドラインでも 2-3 回まで推奨され、漫然と施行を繰り返さないように留意することが指摘されています。我々の施設では平均 1.91 回で、1 から 2 回が圧倒的に多い結果となりました。1-2 回パルスした後は温熱負荷や運動負荷といった発汗トレーニングをして再燃を防いでいます。次に 1-2 回のパルスで効果が出る人にはどのような特徴があるのか、解析しました。

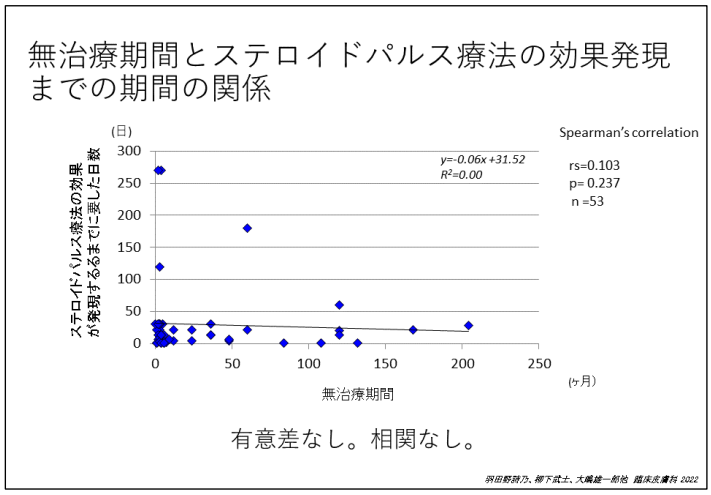
まず着目したのは無治療期間です。皆さんも AIGA の治療をしていると、発症から短期間でステロイドパルスを開始できた症例では、パルス回数が少なくて済む経験があると思います。そこで無治療期間とパルス回数について検討しました。発症からパルス開始までの期間が長い方が、パルスの回数が必要になるという興味深い結果となりました。

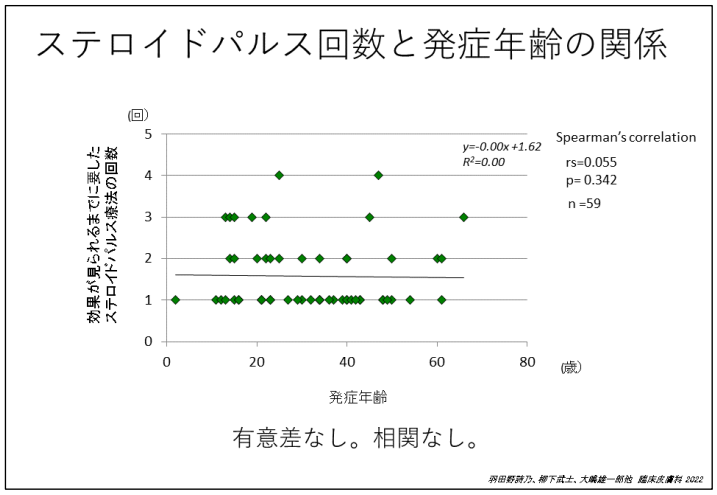


次に、発症からパルスを開始までの期間が長いと、パルスが効くまでに時間がかかる傾向があると考え検討しましたが、明らかな有意差は認めませんでした。

ステロイドパルス療法の効果は、14 日以内に見られることが多く、9 割の症例では 1 ヶ月以内に効果が見られました。

次に、発症年齢が若いと、治療効果が得られるまでに必要としたステロイドパルスの回数が少ないと考え、検討しましたが、ステロイドパルス回数と発症年齢には相関はみられませんでした。





おわりに

最後にまとめですが、無汗症といっても、尿崩症、脳腫瘍からの無汗症、Fabry 病などの無汗症もあるので、詳細な問診が求められます。

過去 10 年間の当院の AIGA 患者を検討し、コリン性蕁麻疹などの合併率や男女差については既存の報告と変わりありませんでした。無治療期間が長いほどパルス回数が必要になる傾向があり、パルス療法の効果発現は 14 日以内にみられることが多く、9 割が 1 ヶ月以内に効果がみられることがわかりました。AIGA は早期診断、早期治療が重要であると考えます。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/