

マルホ皮膚科セミナー

2019年6月24日放送

「第82回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ④シンポジウム6-3

特発性後天性全身性無汗症におけるバイオマーカー」

旭川医科大学 皮膚科
准教授 本間 大

AIGA とは

乏汗症・無汗症とは適切な発汗刺激にも関わらず、発汗が低下した状態あるいは発汗がみられない状態を指します。これらは、発汗障害のために容易に高体温症、熱疲労、熱失神などを生じることから、生活上種々の制限が生じ、患者 QOL を大きく損なう疾患といえます。

この無汗症・乏汗症は種々の病態により生じますが、先天性に汗腺形成不全がみられるもの、また、内分泌代謝性疾患やシェーグレン症候群に続発するものなどがあります。これらの内、最も頻度が高いのが、特発性後天性全身性無汗症（Acquired Idiopathic Generalized Anhidrosis）、すなわち AIGA です。

AIGA については厚生労働省研究班により、診断基準が示されています。

1. 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。2. ヨードデンプン反応を

乏汗症

- 適切な発汗刺激にも関わらず発汗が低下した状態

無汗症

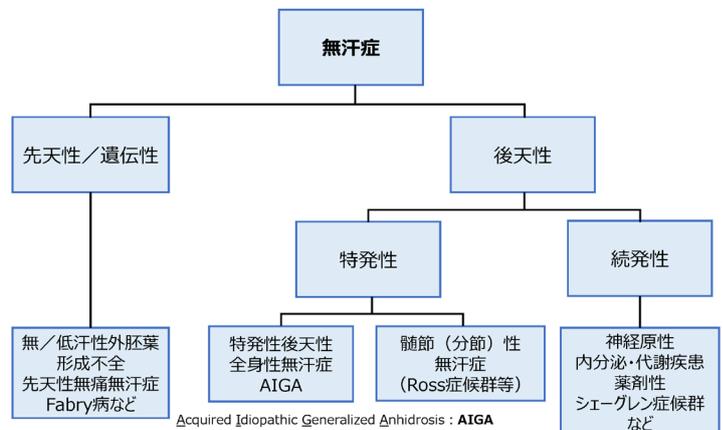
- 発汗がみられない状態

乏汗症/無汗症

- 良性疾患だが、社会生活上、制限が多い。
- 高体温症、熱疲労、熱失神などを生じ、死に至る可能性がある。

Chia and Tey. J EADV 2013; 27: 799-804.

無汗症の分類



Munetsugu T et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. J Dermatol. 2017 Apr;44(4):394-400.

用いた Minor 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%以上の範囲にみられる。この 2 項目の両者を満たすものを AIGA と診断するというものです。

AIGA の診断には発汗機能低下の証明が必要で、最も一般的なのが、ヨードデンプン反応を用いたいわゆる Minor 法です。全身の発汗機能を定性的に検査でき、特殊な機器が必要ない点で、有用性が高いのですが、手技が煩雑なため、頻回の実施が難しいという側面があります。この煩雑さを解消する意味で、ムラサキツユクサの色素を用いたマーカーペンによる発汗テストも提案されています。

AIGA 重症度は無汗あるいは発汗低下部位の面積により分類され、この面積が体表面積の 75%以上におよぶ場合に重症と診断します。特に 2017 年に改訂された本邦 AIGA 診断治療ガイドラインでは、発汗機能に加え、皮膚の痛みや膨疹の生じる面積を評価し、重症度が分類されています。

この重症度は患者 QOL 障害とよく関連します。皮膚疾患による QOL 障害スコアである DLQI は AIGA 重症度と関連して増加します。この DLQI をサブスケール別にみてまいりますと、中等症以上の患者さんで日常生活、レジャー、仕事・学業といった場面で QOL 障害の程度が高くなります。

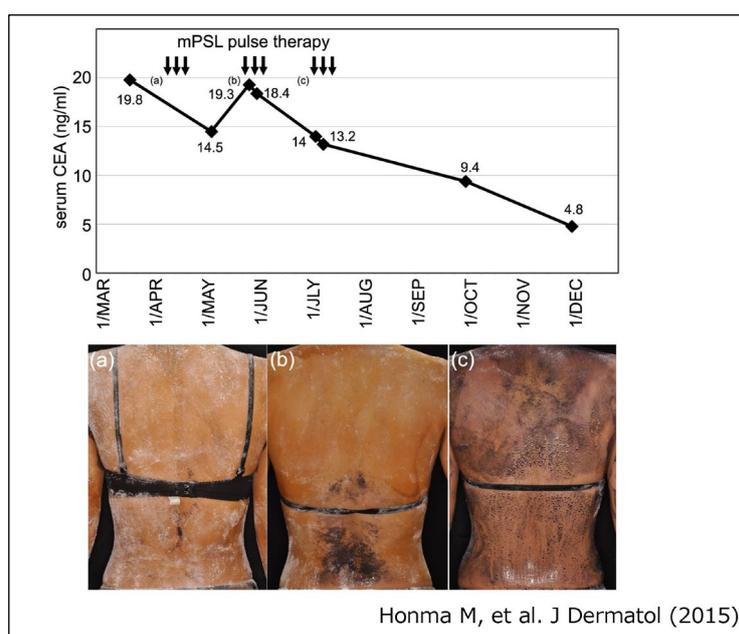
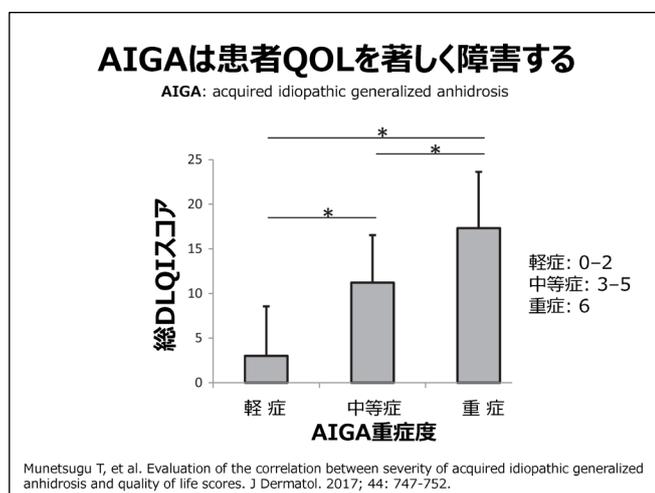
改訂ガイドラインでは重症度に沿った治療選択が示されています。患者教育や生活指導を実施したうえで、重症例あるいは日常生活や就労に障害がある患者では薬物療法としてステロイドパルス療法が推奨されています。

また、最近の研究結果から、ヒスタミンが発汗を抑制することが示されており、抗ヒスタミン剤の投与により AIGA 患者の発汗機能が改善したという報告があり、副作用が少ない点からも、抗ヒスタミン薬の投与は試すべき治療法の一つといえます。

AIGA と血清 CEA 値の関連性

一方、標準的な治療プロトコルの確立には、既存の発汗テストに加え、日常診療において簡便に使用でき、客観性のあるバイオマーカーの存在が不可欠といえます。

最近、我々は、AIGA と血清 CEA (

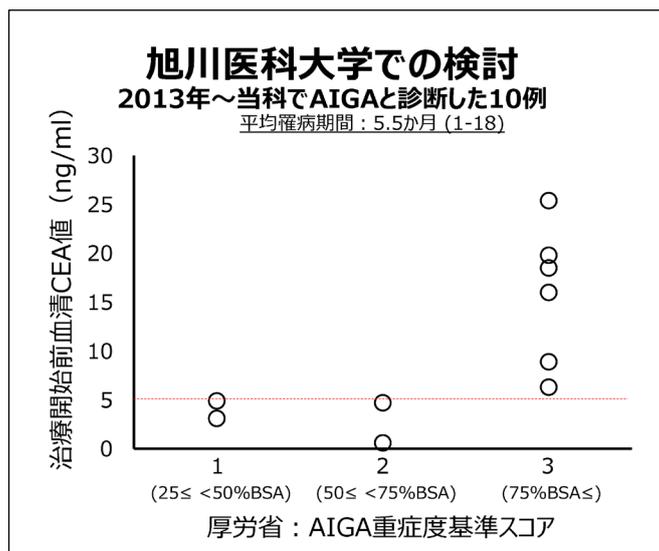
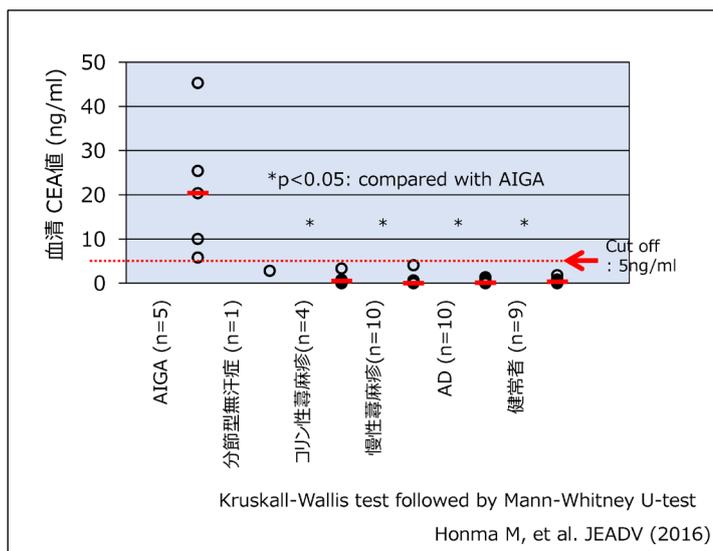


Carcinoembryonic antigen、ガン胎児性抗原) の関係性を示唆する知見を得ていますのでここでご紹介したいと思います。

当科で AIGA と診断し、ステロイドパルス療法を実施した症例について詳細に血清 CEA 値の推移をみたところ、診断時に正常上限値の 4 倍ほどの高値を呈していた血清 CEA 値が 3 回のパルス療法後、発汗機能の改善に伴って正常範囲内に低下していることがわかりました。そこで、AIGA と血清 CEA 値の関連性について、複数の AIGA 患者で検討を行いました。

ちなみに、ヒト汗腺が CEA を発現することがよく知られていますが、CEA ファミリー分子間で発現パターンに若干の違いがあります。特に AIGA の発汗低下に直接関与するエクリン汗腺では、CEA ファミリー分子の内、CEACAM1、CEACAM5、CEACAM6 が強く発現しており、いわゆる CEA はこの CEACAM5 にあたります。CEACAM1 は完全膜貫通型糖タンパクで細胞膜から遊離しにくい構造ですが、CEACAM5 と CEACAM6 は構造上、細胞膜を貫通しないため、血中に遊離しやすいと考えられます。

免疫組織染色を用いた AIGA 患者病変部エクリン汗腺腺房部における CEA 発現の検討では健常皮膚、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎の病変部組織を比し、CEA 発現が亢進する傾向にあります。血清 CEA 値については AIGA、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎患者、健常者のうち、AIGA で特異的、かつ有意に血清 CEA 値が上昇していました。さらに重症度別に血清 CEA 値をみてまいりますと、重症度スコアが高い症例で血清 CEA 値が高値を示しました。一方、発汗低下の自覚があり、熱中症の既往があるものの、Minor 法で発汗低下を検出できない症例でも血清 CEA が高値を示す例があります。したがって、Minor 法で検出可能な程度の発汗低下に先行して、血清 CEA 値が上昇する可能性があることを示唆される所見と考えられます。



CEA はいわゆる腫瘍マーカーの一つですが、抗体アレイを用いた検討では、CA19-9、CA125 などの種々の腫瘍マーカーのうち、CEA が血清中で特異的に上昇します。

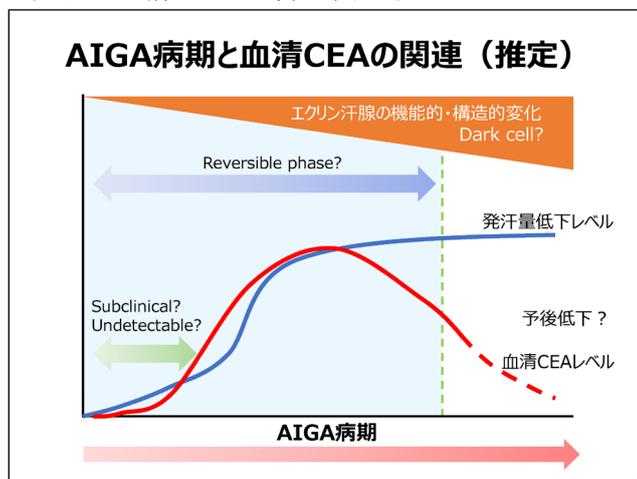
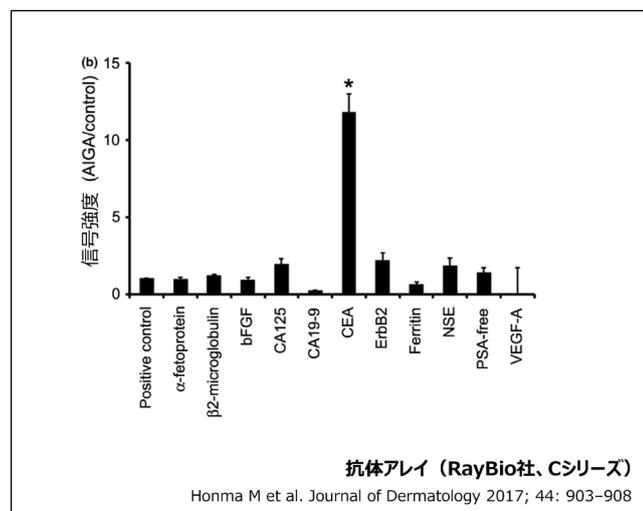
また、ステロイドパルス療法や半身浴などにより治療効果が得られた症例群においては治療前の血清 CEA 値が治療後に低下することから、血清 CEA 値は発汗機能の改善とともに低下することがわかりました。

以上、我々の検討から得られた所見をまとめますと、次のようになります。①血清 CEA 値は AIGA 患者の 60%程度で上昇 (>5 ng/ml) し、他の腺ガン系腫瘍マーカーの上昇は伴わない。②また、ステロイド全身投与を要する重症例で上昇する傾向がある一方、Minor 法で減汗を検出できない症例でも上昇しうる可能性が示唆されました。③この血清 CEA 値は治療による発汗改善とともに低下する傾向があることが示されました。④また、汗腺での CEA (CEACAM5) 発現については、エクリン汗腺腺房部で CEA 発現が増強することがわかりました。また、正常の汗腺腺房部では管腔側の細胞膜で強い発現がみられますが、AIGA 患者ではその極性が失われる傾向があります。

これまでに、AIGA と血清 CEA 値の関連性に関しては、我々の報告以外に、いくつかの報告があります。

埼玉医大の中里先生らは、AIGA の一型である idiopathic pure sudomotor failure 患者 15 例中 9 例で血清 CEA が上昇しており、この CEA 値は治療により正常化することが示しています。また、免疫染色において、エクリン汗腺腺房部で CEA の発現が亢進していたと報告しています。また、信州大学の佐野先生らの報告では、AIGA 22 症例中 14 例で血清 CEA 値が高値を示しています。エクリン汗腺における CEA 発現については一定の傾向は確認されていませんが、この報告では腺房部の暗細胞の変性が血清 CEA 上昇と関連する可能性が指摘されています。この報告から、罹病期間と血清 CEA 値の関連性について検討しますと、有意差はないものの、血清 CEA 上昇例では血清 CEA 値が正常であった症例と比し、罹病期間が短い傾向にあることがわかります。

したがって、AIGA における血清 CEA の推移については以下の経過が推定されます。血清 CEA 値は、Minor 法で検出できる発汗低下に先行して上昇し、重症度に相関して高値を示しますが、罹病期間が長期化し、汗腺の構造的萎縮が進行すると、むしろ低



下するのではないかと考えられます。

血清 CEA 値は特に早期の乏汗症/無汗症における有用なバイオマーカーの候補の一つである可能性があります。今後、経時的な推移・予後との関連性など、より多数の症例を対象とした検討が必要と考えています。

引用文献

1. 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 Apr;44(4):394-400.
2. Munetsugu T, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Ohshima Y, Asahina M, Yokozeki H. [Evaluation of the correlation between severity of acquired idiopathic generalized anhidrosis and quality of life scores.](#) J Dermatol. 2017 Jul;44(7):747-752.
3. Uhara H, Nakamura K, Mikoshiba Y, Miyake T, Okuyama R. Sweat test with water-erasable ink. Acta Derm Venereol. 2012 Jul;92(4):432-3.
4. Suma A, Murota H, Kitaba S, Yamaoka T, Kato K, Matsui S, Takahashi A, Yokomi A, Katayama I. Idiopathic pure sudomotor failure responding to oral antihistamine with sweating activities. Acta Derm Venereol. 2014 Nov;94(6):723-4.
5. Honma M, Iinuma S, Kanno K, Komatsu S, Minami-Hori M, Ishida-Yamamoto A. [Correlation of disease activity and serum level of carcinoembryonic antigen in acquired idiopathic generalized anhidrosis: A case report.](#) J Dermatol. 2015 Sep;42(9):900-2.
6. Honma M, Iinuma S, Kanno K, Komatsu S, Minami-Hori M, Iizuka H, Ishida-Yamamoto A. Serum carcinoembryonic antigen (CEA) as a clinical marker in acquired idiopathic generalized anhidrosis: a close correlation between serum CEA level and disease activity. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Aug;30(8):1379-83.
7. Honma M, Nozaki H, Nagahata H, Fujii M, Shibuya T, Kanno K, Minami-Hori M, Ishida-Yamamoto A. [Serum carcinoembryonic antigen specifically increases among various serum markers of adenocarcinoma in hypohidrosis or conditions related to hypohidrosis.](#) J Dermatol. 2017 Aug;44(8):903-908.
8. Honma M, Nozaki H, Nagahata H, Fujii M, Kanno K, Minami-Hori M, Ishida-Yamamoto A. [Elevation of serum carcinoembryonic antigen in a case of cholinergic urticaria with failed detection of hypohidrosis by the conventional starch-iodine test.](#) J Dermatol. 2017 Mar;44(3):e38-e39
9. Nakazato Y, Tamura N, Ikeda K, Yamamoto T, Tokura Y. [A case of idiopathic pure sudomotor failure associated with prolonged high levels of serum carcinoembryonic antigen.](#) Clin Auton Res. 2016 Dec;26(6):451-453.

10. Sano K, Asahina M, Uehara T, Matsumoto K, Araki N, Okuyama R. Degranulation and shrinkage of dark cells in eccrine glands and elevated serum carcinoembryonic antigen in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Dec;31(12):2097-2103.