

皮膚系疾患

特発性後天性全身性無汗症

1. 概要

発汗を促す環境下(高温、多湿)においても、発汗がみられない疾患を無汗症という。まれな疾患で発症率は明らかでない。無汗のため、皮膚は乾燥し、時にはコリン性蕁麻疹を合併することもある。また、高温の環境下において体温調節ができず熱中症を容易に発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもある。このため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。特に、特発性後天性全身性無汗症(AIGA)は現在、診療ガイドラインが改定(自律神経、印刷中)され指定難病となっているが治療に苦慮する疾患である。AIGAは、特発性分節型無汗症と idiopathic pure sudomotor failure(IPSF)などに分類されているが、その病態は明らかにされていない。IPSFは血中のIgEが高値で全身性ステロイド投与により軽快することが知られているため、エクリン汗腺のアセチルコリン受容体に対する自己免疫疾患である可能性が推測されている。

2. 疫学

特発性後天性全身性無汗症(AIGA: acquired idiopathic generalized anhidrosis)の疫学的調査の報告はなく、その有病率・罹患率は不明である。これまでの症例報告は100例程度であり、稀な疾患と推測される。しかし、暑熱の暴露や激しい運動をしなければ発病に気付かなかつたり、無汗症を伴うコリン性蕁麻疹や無汗症を伴うアトピー性皮膚炎などの診断を受けている症例もあると考えられ、AIGAと診断される症例は全体のごく一部である可能性がある。症例報告のほとんどは日本からであり、有病率に人種差、地域差がある可能性がある。性差に関しては8割以上が男性と際立っている。発症年齢は10歳代から30歳代の若年に多いが、幼児から70歳代までのあらゆる年齢で発症する可能性がある。

なお、本研究班が行った疫学調査結果では、本邦大学病院神経内科、皮膚科94施設における過去5年間のAIGA患者総数は145例(男性126例、女性19例)で男性有意に発症率が高かった。また発症年齢は1歳～69歳までの広い範囲にわたり、好発年齢は10歳代～30歳代。平均年齢は30.3歳(男性31.0歳、女性22.7歳)であった。

3. 原因

発汗神経から汗腺への神経伝達物質は、通常の変感神経と異なりアセチルコリンが用いられる。発汗神経活動は、バースト状に発射され、呼吸運動にある程度同期している。発汗神経活動に同期して、汗腺からの汗滴分泌は拍出されており、発汗波と呼ばれる。AIGAでは、①発汗神経障害(Sudomotor neuropathy)②特発性純粋発汗不全(Idiopathic pure sudomotor failure: IPSF)③特発性汗腺不全(Sweat gland failure)の3つの病態が考えられる。マイクロニューログラフィにより記録される汗腺支配の皮膚変感神経活動は、①発汗神経障害では低下しているが、②IPSFと③特発性汗腺不全の初期では、正常または亢進している。したがって、②③は発汗を誘発する神経シグナルは正常であるか亢進しているが、汗腺が応答しない状態にあると言える。③特発性汗腺不全の場合、汗腺自体に異常があるために発汗しないが、②IPSFの場合は、発汗運動神経末端から放出されるアセチルコリンに対して、汗腺のコリン受容体が反応しないことにあると考えら

れる。若年男性に多く、疼痛・異常知覚やコリン性蕁麻疹を合併しやすいが、精神性発汗は保たれる。これはコリン受容体に作用できない過剰なアセチルコリンによるものと考えられている。さらに血清 IgE 高値を示す症例が多く、早期ならばステロイド・パルス療法が著効することからも、自己免疫的機序が推察されている。発汗神経障害の障害部位には、(1)視床下部、(2)延髄、脊髄、(3)交感神経節前、節後遠心性線維の可能性が示唆されるが、いずれも環境温の変化に対し、皮膚交感神経活動の発射活動に変化がみられない。特に視床下部性の障害に対しては、発汗閾値の低下のこともある。延髄、脊髄の障害においては、通常は無汗以外の神経症状を伴う。交感神経節前、節後遠心性障害の障害においては、髄節性の障害を呈し、同時に血管収縮神経障害を合併していることも多い。末梢皮膚血流量をレーザードプラー皮膚血流量計により計測し、通常ではみられる皮膚交感神経活動のバースト発射に反応してみられる皮膚血流量低下が、発汗運動神経障害においては見られない。一方、IPSF や特発性汗腺不全では、皮膚血流量の低下が正常に認められる。IPSF と特発性汗腺不全の間には、病歴に差があり、特発性汗腺不全の病歴はかなり長い。このことから、自律神経性ニューロパシーや発汗神経障害、あるいはIPSFによる無汗症の二次的変化に伴い、組織学的変性を起こす場合と、原発性に免疫学的破壊が汗腺に起こることにより無汗を呈する場合があると考えられるが、この両者は現在においては鑑別ができない。したがって、特発性汗腺不全には、heterogenousな多くの病態が含まれる可能性がある。これに対してIPSFはかなり確立したhomogenousな疾患と考えることができる。AIGAの中でもIPSFの占める割合は多く、IPSFは狭義のAIGAといってもよいだろう。

4. 症状

無汗／減汗(発汗低下)は全身の広範囲にみられるが、発汗が一部残存することも少なくない。特に頭部、顔面、腋窩、手掌・足底は発汗が残存しやすい部位と考えられている。患者は体温調節に重要な発汗が障害されるため、運動や暑熱環境でうつ熱を起し、全身のほてり感、体温上昇、脱力感、疲労感、顔面紅潮、悪心・嘔吐、頭痛、めまい、動悸などがみられ、熱中症に至ることもある。運動や暑熱環境で誘発される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。一部に自然寛解する例もあるが、多くは慢性の経過をとる。

5. 合併症

コリン性蕁麻疹

6. 治療法

・副腎皮質ステロイド薬

根拠は十分でないが、多数の症例報告の知見から推奨される治療である。しかし、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。ただし保険適用外である。

・免疫抑制薬の内服

ステロイド・パルス療法が無効な例で試みる価値がある。ただし保険適用外である。

・抗ヒスタミン薬

症状に応じた抗ヒスタミン薬の適宜増量投与を検討しても良い。

・その他の治療法(紫苓湯内服とステロイド外用)

難治な例が多いことを考慮すれば試みてもよいが、いずれも確立していない。保険適用外である。

7. 研究班

(研究代表者)

横関 博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 教授

(分担研究者)

佐藤 貴浩 防衛医科大学校皮膚科 教授

室田 浩之 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 准教授

渡邊 大輔 愛知医科大学皮膚科 教授

中里 良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授

朝比奈正人 医療法人同和会神経研究所神経内科 主任研究員

岩瀬 敏 愛知医科大学第2生理学 教授

(研究協力者)

藤本 智子 都立大塚病院皮膚科 医長

宗次 太吉 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 大学院生