

報告

第1回杏林医学会研究助成金 部門B 研究報告

特発性後天性全身性無汗症における発症性差の背景にあるメカニズムの解析

下 田 由莉江

杏林大学医学部皮膚科学教室

【背景】

特発性後天性全身性無汗症 (acquired idiopathic generalized anhidrosis: AIGA) は全身性の発汗低下をきたす原因不明の疾患であり、男性に好発し女性患者は非常に稀である¹⁾。患者は熱中症を繰り返し、生活に大きな支障を来たす¹⁾。生体には不要な免疫応答から逃れる機構として免疫学的特権 (immune privilege: IP) が存在することが知られる²⁾が、我々は汗腺にもIPが存在することを見出した³⁾。その破綻が汗腺周囲の炎症が顕著なサブタイプのAIGA (inflammatory type (infAIGA)) の発症の一因となり得ることを報告している⁴⁾。

【目的】

本研究では、AIGAにおいて発症の性差が生じる理由を解明するために男女AIGA患者の汗腺におけるバイオマーカーとIP分子の発現強度を皮膚生検検体を用いて半定量的デジタル画像解析と免疫組織化学染色を組みあわせて比較した^{3,4)}。

【方法】

まず男性AIGA患者 (n=11) の皮膚生検組織の残余ブロックを用いて、IP分子の発現を正常皮膚検体 (n=10) と比較した。皮膚生検検体の免疫組織化学染色を施行し得られた画像を8-bitグレースケールに変換し、表皮基底層、汗管、汗腺の各測定部位の明度を複数個所ランダムに測定し平均値を算出した。また、発汗テスト時の臨床写真をimage Jを用いて画像解析する^{3,4)}ことにより、治療前後の発汗改善率の定量化を試みた。ヨード澱粉法により黒色に変化した面積の割合と測定部位の明度の平均を掛け合わせ、治療前後の比率をimprovement indexと定義した⁴⁾。

【結果】

男性AIGAでは、温熱負荷後に汗管周囲に炎症性細胞浸潤がみられるサブタイプ (n=8, infAIGA) が多かった。InfAIGAでは、コントロールと比べて汗管におけるMHC class Iの発現が亢進し、免疫抑制分子であるmacrophage migration inhibitory factor (MIF), alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) の発現が低下していた。Non-inflammatory type (non-inf) AIGA (n=3) では、infAIGAと比べてIP分子発現の変化は乏しかった。

次に女性AIGA症例も同様に解析を行い男性例と比較した。研究期間中に皮膚生検を施行可能であった女性AIGA症例は1例のみであった。女性AIGA (n=1) では、汗管周囲の炎症細胞浸潤は温熱負荷後にも目立たず、non-infAIGAに分類される症例と考えられた。汗腺分泌部は小型であり、汗腺の萎縮を伴っていた。汗管のIP分子の発現変化は男性症例のinfAIGAと比べて乏しかった(図1)。

さらに、男性AIGAでは発汗改善率が温熱負荷後の汗管周囲の炎症の程度と相關した。女性AIGAでは男性AIGAと比べ発汗改善率は小さく(図2)、男性のnon-infAIGAの発汗改善率と温熱負荷後の汗管周囲の炎症の程度との相関と傾向が類似していた。

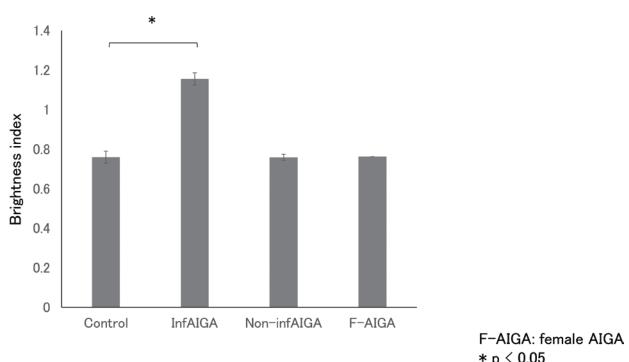


図1 Image Jを用いた画像解析による温熱負荷後の汗管におけるMHCclass Iの発現強度の比較

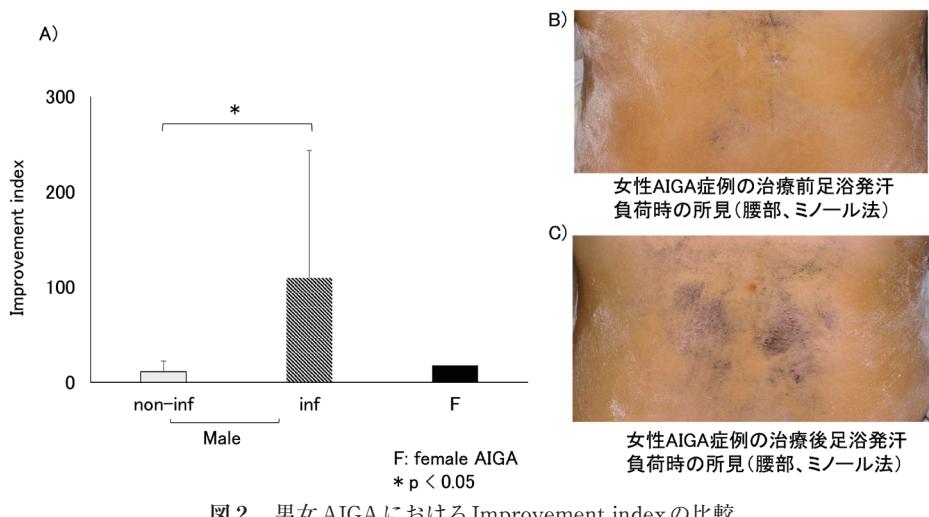


図2 男女AIGAにおけるImprovement indexの比較

【考察】

既報では、汗腺の暗調細胞からアンドロゲン依存性に産生されるgross cystic disease fluid protein-15(GCDFP-15)がinfAIGAの汗管炎症性部位から漏出することが報告されており、これがAIGAが男性に優位に発症する背景として示唆されている⁵⁾。本研究の結果からも、男性AIGAではinfAIGAの割合が高くIPの破綻の病態への関与が示唆される一方で、女性AIGAでは病理組織学的変化や治療反応性なども男性症例とは異なり、AIGAの病態には性差がある可能性が示された。女性AIGAにおける発汗障害の病態については今後も症例の蓄積と検討が必要である。

【謝辞】

ご指導賜りました杏林大学皮膚科学教室 大山 学教授に深謝申し上げます。

【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; 44: 394-400.
- 2) Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W, Sinclair R, Paus R. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. Br J Dermatol. 159; 2008: 1077-1085.
- 3) Shimoda-Komatsu Y, Yamazaki Y, Tsukashima A, Kimishima M, Ohyama M. Digital immunohistological dissection of immune privilege collapse in syringotrophic autoimmune diseases: Implication for the pathogenesis. J Dermatol Sci. 2021; 101: 30-39.
- 4) Shimoda-Komatsu Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Ohyama M. Clinicopathological digital image analyses before and after thermal stimulation subdivide acquired idiopathic generalized anhidrosis into inflammatory and non-inflammatory type. J Dermatol Sci. 2022; 108: 12-21.
- 5) 佐野健司, 朝比奈正人, 荒木信之. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の病態: 1型インターフェロン関与の可能性. 発汗学. 2023; 30: 12-19.