

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症の診療手引き

日本皮膚科学会「無汗（低汗）性外胚葉形成不全症診療手引き」作成委員会

宗次太吉^{1,4} 中里良彦² 室田浩之³ 佐藤貴浩⁴ 朝比奈正人⁵
下村 裕⁶ 新関寛徳⁷ 藤本智子^{1,8} 横関博雄¹

1. 診療手引き作成の背景

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症（anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia）は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。外胚葉形成不全症の代表的疾患である無汗（低汗）性外胚葉形成不全症は、1929年 Weech により初めて報告され、現在までに150～200を超える病型が記載されている。本邦においてその診断基準、重症度判定基準、標準的な生活指導の診療手引きがなく診断、治療に苦慮する疾患の一つである。また、本邦では、本格的な疫学的調査もなく発症頻度も明らかになっていない。

海外の診療基準、重症度基準などを参考にして日本人に適した診断基準、重症度基準、診療手引きを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指した。

2. 診療手引きの位置づけ

本委員会は日本皮膚科学会、日本神経内科学会、日本発汗学会から委嘱された委員らにより構成され、2015年5月から委員会および書面審議を行い、本手引きを作成した。本手引きは現時点における我が国の無汗（低汗）性外胚葉形成不全症の診断基準、重症度、生活指導の目安をしめすものである。

3. 免責条項

本診療手引きは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、診療の手引き作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究の成果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる

- 1) 東京医科歯科大学
- 2) 埼玉医科大学
- 3) 大阪大学
- 4) 防衛医科大学校
- 5) 神経研究所（神経内科津田沼）
- 6) 山口大学
- 7) 国立成育医療研究センター
- 8) 池袋西口ふくろう皮膚科クリニック

可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本診療手引きから逸脱することも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、本診療の手引きを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本診療の手引きからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

4. 概念

外胚葉形成不全症（ectodermal dysplasia）は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。主要な臨床徴候は、皮膚と付属器の形成不全及び特徴的顔貌であり、その症状は永続的で進行はしない。外胚葉形成不全症の代表的疾患である無汗（低汗）性外胚葉形成不全症は、1929年 Weech により初めて報告され、現在までに150～200を超える病型が記載されている。

5. 症状

本症は、外胚葉形成異常症の中でも最も頻度が高いとされており、1929年に Weech¹⁾が Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type と提唱した遺伝性疾患である。無汗（低汗）・疎毛・歯牙の低形成の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。そのため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。発汗の低下により皮膚は乾燥が強くとアトピー性皮膚炎に類似した皮膚症状を呈する。皮膚の乾燥から眼周囲の色素沈着や雛壁が幼少期からみられるなどの特徴的な顔貌を呈する。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの症状がみられる²⁾。

頭髪・腋毛・眉毛・睫毛・陰毛などの体毛は欠如または細く疎であり、歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う低形成や欠如などを認め、義歯の装着が必要にな

ることがしばしばである。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出する。病理組織学的には、表皮および真皮に著変はないが汗腺や脂腺は、欠如ないし低形成である。患者は身体的機能の問題を持つと同時に、外観上・整容的な問題、社会的な活動の制限をもつため、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。

文献

- 1) Weech AA: Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type. A report of two cases, *Amer J Dis Child*, 1929; 37: 766-890.
- 2) 馬場直子: 乾燥皮膚で見つかった減汗性外胚葉異形成症, *皮膚病診療*, 2014; 36: 729-732.

6. 分類

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症 Hypohidrotic (anhidrotic) ectodermal dysplasia (HED)

1) 免疫不全を伴わない型

X連鎖劣性遺伝型 X-linked HED

・Ectodysplasin A (EDA) 遺伝子変異によるもの (MIM# 305100)

常染色体優性遺伝型 autosomal dominant HED 及び常染色体劣性遺伝型 autosomal recessive HED

・Ectodysplasin A receptor (EDAR) 遺伝子変異によるもの (MIM#604095)

・Ectodysplasin A receptor-associated death domain (EDARADD) 遺伝子変異によるもの (MIM#606603)

2) 免疫不全を伴う型 (HED with immunodeficiency (ID)) は本手引きでは除く

7. 典型的な HED についての診断基準

主要徴候

Definite, Probable を対象とする。

A 出生時から無汗（低汗）である*。

*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を確認する。

B 歯牙形成異常（欠損または低形成）を伴う。

C 毛髪形成異常（頭髪の乏毛症または捻転毛）を伴う。

検査所見

D 遺伝学的検査 EDA, EDAR, EDARADD のいずれかの遺伝子変異を認める。

除外診断

E 以下の疾患を除外できる。

1. TP63 遺伝子変異による外胚葉形成不全症
2. WNT10A 遺伝子変異による外胚葉形成不全症
3. 免疫不全を伴う低汗性外胚葉形成不全症

Definite: A+B+C+D または A+B+C+E (1歳児未満は A+C+D または A+C+E)

Probable: A+B+C

参考所見: 特異な顔貌（前額突出, 下口唇外反, 耳介変形, 耳介低位, 色素沈着, 低い鼻梁, 鼻翼形成不全を伴う小鼻症）を伴うこともある。

HED キャリアや非典型例の診断については、遺伝子診断が必要になることが多い。

8. 検査・鑑別

温熱発汗試験:

人工気象室や、簡易サウナ、電気毛布などを用いて加温により患者の体温を上昇させ発汗を促し、無汗部位を観察する。ミノール法、ラップフィルム法、アリザリン法などを用いると無汗部をより明瞭に評価できる。正常人では15分程度の加温により全身に発汗を認める。一方、無汗（低汗）性外胚葉形成不全症では、広範に無汗を認める。

薬物性発汗試験:

無汗症の病巣診断に用いられる。

・局所投与: 5%塩化アセチルコリン (オピソート®: 0.05~0.1ml) を皮内注射する。正常人では数秒後より立毛と発汗がみられ、5~15分後までに注射部位を中心に発汗を認める。汗腺障害による無汗（低汗）性外胚葉形成不全症では発汗を認めない。

定量的軸索反射性発汗試験 (QSART: quantitative sudomotor axon reflex tests):

アセチルコリンをイオントフォーシスにより皮膚に導入し、軸索反射による発汗のみを定量する試験。無汗（低汗）性外胚葉形成不全症では、発汗が誘発されない。

皮膚生検 (光顕・電顕):

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症では汗腺は欠如ないし低形成である。

サーモグラフィー:

温熱発汗試験と併せて、サーモグラフィーを施行す

無汗・低汗病変部の面積*		軽度：0～1点 中等度：2点 重症：3点
スコア 0	25% 未満	
スコア 1	25% 以上～50% 未満	
スコア 2	50% 以上～75% 未満	
スコア 3	75% 以上	

*：温熱発汗試験施行時に判定する。

ると、発汗のない部位に一致して体温の上昇が認められる。

また、各種検査のうち薬物性発汗試験・定量的軸索反射性発汗試験については現在保険適用がない。全身温熱発汗試験は保険適用がある。

遺伝子診断：

10. 病因・遺伝子異常を参照

9. 疫学

デンマークの統計では、無汗（低汗）性外胚葉形成不全症（HED）の有病率は10万出生あたり21.9、X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED)の有病率は10万出生あたり15.8と推定されている³⁾。11歳～18歳の間に診断されることが多い。

文献

- 3) Nguyen-Nielsen M, et al: *Eur J Med Genet*, 2013; 56: 236.

10. 病因・遺伝子異常

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症は、X連鎖劣性、常染色体優性または常染色体劣性の遺伝形式を示す。以下に、それぞれの責任遺伝子について解説する。

【X連鎖劣性遺伝性無汗(低汗)性外胚葉形成不全症】

X連鎖劣性遺伝性の本症の責任遺伝子は、Xq12-q13.1に局在するectodysplasin A (EDA)である⁴⁾。EDA遺伝子はスプライシングによりEDA-A1やEDA-A2などの複数のアイソフォームをコードするが、EDA-A1が毛包・汗腺および歯牙の発生に最も重要である⁵⁾。EDA-A1蛋白はtumor necrosis factor (TNF)リガンドファミリーに属する膜蛋白質であり、N末端側から細胞内ドメイン、細胞膜貫通ドメインおよび細胞外ドメインから成るが、N末端側のプロドメインが蛋白分解酵素であるfurinによって切断され、

細胞外ドメインが可溶性TNFリガンドとして細胞外に遊離される⁶⁾。現在までに、本症の原因として200種類以上のEDA遺伝子変異が報告されているが、その種類は、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライスサイト変異など多岐にわたる。なお、ミスセンス変異は、細胞外ドメイン内のfurin結合部位やTNFリガンド部位に同定されることが多い。

【常染色体優性・劣性遺伝性無汗（低汗）性外胚葉形成不全症】

常染色体遺伝性の本症は、2q13に局在するEDA receptor (EDAR; 別名DL) 遺伝子または1q42.3に局在するEDAR-associated death domain (EDAR-ADD) 遺伝子の変異によって発症する^{7)~9)}。EDAR遺伝子がコードするEDARは、TNF受容体ファミリーに属するEDA-A1の受容体であり、N末端側から細胞外ドメイン、細胞膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインより構成される。そのうち、細胞外ドメインはEDA-A1の結合部位を有する。一方、細胞内ドメインにはdeath domain (DD) と呼ばれるアミノ酸配列が存在する。EDA遺伝子変異と同様に、現在までに50種類以上のさまざまなEDAR遺伝子変異が報告されている。ミスセンス変異は、EDA-A1結合部位またはDD内に同定される頻度が高い。

EDARADD遺伝子は、その名の通りEDARのアダプター蛋白質をコードしており、EDARと同様にDDを有する。現在までに、本症の原因として5種類のEDARADD遺伝子変異が同定されているが、そのほとんどがDD内のミスセンス変異である。EDARとEDARADDは、お互いのDDで結合する性質を持つ⁸⁾¹⁰⁾。EDA-A1によって刺激を受けたEDARがEDARADDと結合し、TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6)などを介して下流のシグナル伝達系が活性化される。最終的に、転写因子であるNF-κBの活性化が誘導されることにより、多くの遺伝子の発現が調節

される¹¹⁾。すなわち、EDA-A1, EDAR および EDAR-ADD は、外胚葉の形成に重要なシグナル伝達系（EDAR シグナル）の主要構成分子であり、いずれの遺伝子に変異が生じても同様の臨床像を呈するとみられる。

[その他]

●近年、欧米人の本症の女性患者1名に、11p12に局在する TRAF6 遺伝子の変異がヘテロで同定された¹²⁾。さらに、本症の男性患者1名に、Xq12に局在し EDA-A2 の受容体をコードする ectodysplasin A2 receptor (EDA2R ; 別名 XEDAR) 遺伝子に変異が同定された¹³⁾。ただし、いずれの患者の両親にも変異が同定されなかったことから突然変異 (de novo 変異) と考えられ、それぞれの遺伝子変異による本症が遺伝性を示すかどうかは不明である。

●WNT シグナルのリガンドの1つをコードする WNT10A 遺伝子の変異によって、常染色体劣性遺伝形式を示す外胚葉形成不全症である Odonto-onycho-dermal dysplasia (ODDD) または Schopf-Schulz-Passarge syndrome (SSPS) を発症することが知られているが、これらの患者の一部が無汗（低汗）性外胚葉形成不全症に類似した乏毛症、低汗症、乏歯症を呈するという報告がある¹⁴⁾。ただし、WNT10A 遺伝子変異では顔貌異常は明らかでなく、低汗性外胚葉形成不全症ではほとんど認められない爪甲異常や掌蹠角化症が顕著であることが多い。したがって、WNT10A 遺伝子変異によって生じる症状は無汗（低汗）性外胚葉形成不全症と重複することがありうるものの、ODDD や SSPS の亜型と捉えた方が正しい解釈と考えられる。

●既知の責任遺伝子の変異が除外された常染色体優性遺伝性無汗（低汗）性外胚葉形成不全症の家系が 14q12-q13.1 に連鎖したという報告があるが、責任遺伝子は現在までに特定されていない¹⁴⁾。

●遺伝子変異解析を実施する際には、日本医学会ガイドライン「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」¹⁵⁾の諸原則を尊重する。

[遺伝子変異データベースの情報]

Human Gene Mutation Database (HGMD)
(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

文献

- 4) Kere J, Srivastava AK, Montonen O, et al: X-linked

anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein, *Nat Genet*, 1996; 13: 409-416.

- 5) Bayés M, Hartung AJ, Ezer S, et al: The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats, *Hum Mol Genet*, 1998; 7: 1661-1669.
- 6) Schneider P, Street SL, Gaide O, et al: Mutations leading to X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia affect three major functional domains in the tumor necrosis factor family member ectodysplasin-A, *J Biol Chem*, 2001; 276: 18819-18827.
- 7) Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J: Mutations in the human homologue of mouse dl cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia, *Nat Genet*, 1999; 22: 366-369.
- 8) Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, et al: Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development, *Nature*, 2001; 414: 913-916.
- 9) Bal E, Baala L, Cluzeau C, et al: Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus, *Hum Mutat*, 2007; 28:703-709.
- 10) Yan M, Zhang Z, Brady JR, Schilbach S, Fairbrother WJ, Dixit VM: Identification of a novel death domain-containing adaptor molecule for ectodysplasin-A receptor that is mutated in crinkled mice, *Curr Biol*, 2002; 12: 409-413.
- 11) Mikkola ML: Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia, *Am J Med Genet A*, 2009; 149A: 2031-2036.
- 12) Wisniewski SA, Trzeciak WH: A rare heterozygous TRAF6 variant is associated with hypohidrotic ectodermal dysplasia, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 1353-1356.
- 13) Wisniewski SA, Trzeciak WH: A new mutation resulting in the truncation of the TRAF6-interacting domain of XEDAR: a possible novel cause of hypohidrotic ectodermal dysplasia, *J Med Genet*, 2012; 49: 499-501.
- 14) Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, et al: Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases, *Hum Mutat*, 2011; 32: 70-77.
- 15) 日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン, <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>, 2011.

11. 生活指導・スキンケア

毛髪は全身的に疎で薄く、色が薄い。毛の性状は粗くねじれており、脆弱である¹⁶⁾¹⁷⁾。洗髪の際は髪に負担を与えないように、シャンプー等の洗剤を用いる場合はよく泡立てて用い、地肌をこすらず、十分時間をかけてすすぐようにする。

爪は肥厚と変色を伴い突出しながらのびることがある。爪は脆くなることもある。時に爪は欠損する。爪

の成長は遅いことが多い¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし切らずに放置すると、外的な刺激を受けやすくなり外傷につながるため日頃から爪切りやヤスリなどを用いた手入れを行う。爪上皮は易感染性のため¹⁶⁾、手を洗う際は留意する。

歯牙の発達異常（欠歯、円錐歯など）があり、歯牙エナメルも不完全である¹⁶⁾¹⁷⁾。うがいや歯磨きなど口腔内の清潔を保つよう指導する。口腔内乾燥症状は口腔内細菌叢に悪影響を及ぼし、齲歯の原因ともなりうる。口腔内保湿剤や人工唾液の使用も有用なことがある。摂食障害を防ぐためには早期に義歯等の対応が必要である。義歯の定期的な交換も摂食、顎骨の発達、そして美容的な観点から極めて重要である¹⁸⁾。

眼は涙液の減少に伴うドライアイ¹⁷⁾は角膜障害や眼瞼炎のリスクになることから日頃の人工涙液による保湿を心がける。

萎縮性鼻炎に伴い鼻閉・悪臭を伴う鼻汁は生活の質に影響を及ぼすほか、摂食および呼吸器系の問題に発展する危険性がある^{16)~18)}。日頃から室内加湿器の使用や鼻洗浄などで鼻粘膜を清潔に保つとよい。

エクリン汗腺の分布は疎か完全に欠失する。そのため発汗機能が著しく損なわれ、体温が適切に制御できないためうつ熱になる。うつ熱は痙攣など神経学的な異常を来すことがある。体温の上昇から多飲となり、多尿・夜尿につながることもある¹⁸⁾。そのため、夏場のうつ熱対策の工夫は重要である。何よりも周囲の病状に関する理解、そして暑い時期のクーリング対策、エアコン設置（学校・職場など）、暑熱環境（職場、屋外、入浴など）からの回避が必要である。汗の減少は皮膚の乾燥を生じ、皮膚炎の原因になりうる¹⁹⁾。皮膚が乾燥した際は適宜保湿外用薬等を用いるなどスキンケアを心がける。

文献

- 16) Joseph S, et al: Multidisciplinary management of hypohidrotic ectodermal dysplasia—a case report. *Clin Case Rep*, 2015; 3: 280–286.
17) Fete M, et al: X-linked hypohidrotic Ectodermal

Dysplasia [XLHED]: Clinical and diagnostic insights from an international patient registry, *Am J Med Genet PART A*, 2014; 164A: 2437–2442.

- 18) 栗屋 豊ほか：先天性無汗症 無汗型外胚葉異形成症と先天性無痛無汗症, *発汗学*, 2004; 11: 64–69.
19) Koguchi-Yoshioka H, et al: Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia, *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 476–479.

12. 生活指導（付記）小児保護者向け指導

本症の診断は、2峰性で就学後に基幹病院で診断されるケースの他に、新生児期より不明熱の診断として確定診断にいたる。本症の患者がすでにおり、その同胞の場合には新生児期に診断される可能性が高くなる。新生児期に診断された場合の指導の骨子は以下の3つである²⁰⁾。

体温管理：

新生児期には保育器の試用は禁忌である。室温や気温に注意し、衣類なども気を配り体温上昇に気を配る。特に高温の季節には注意する。幼児期以降は冷却ベスト、冷房装置による室温調節、濡らしたTシャツ、水をスプレー式に噴霧するボトルなどを用いるとよい。

歯の観察、虫歯のケア：

歯科的なケアは患者によってさまざまであり、単純修復から、人口補綴（ほてつ）まで様々である。唾液の減少より齲歯も発生しやすい。

喘息、アトピー性皮膚炎：

喘息は必発であり、アトピー性皮膚炎に類似した皮膚症状も頻度が高い。目のまわりの湿疹が遷延することが多い。

文献

- 20) Wright JT, Grange DK, Richter MK: Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia, In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews*[®] [Internet], Seattle (WA): University of Washington, 1993–2015.