

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Objective Odor Assessment in Patients with Osmidrosis

腋臭症患者における客観的臭気評価

日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野
研究生 久保村 憲

Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, Volume 10, p e4622 2022 掲載

DOI: 10.1097/GOX.0000000000004622

腋臭症特有の臭気は、腋窩アポクリン汗腺由来の蛋白質や脂質等に富んだ汗が皮膚常在細菌により代謝されることで発生するとされ、また腋臭症は顕性遺伝疾患で ABCC11 遺伝子の一塩基多型との関係が示唆されている。治療対象者が多く、多岐に渡る治療法が存在する一方で、腋臭の臭気強度には客観的評価指標が存在しないため、治療の効果判定は患者や医療者側の主観に依存している。本研究では、腋臭症患者の臭気強度の客観的評価方法の確立と、揮発性臭気物質と皮膚細菌叢に関する腋窩環境の研究を行ったので報告する。

腋臭症の家族歴と湿性耳垢を持つ 15 歳以上の患者で、2019 年 12 月から 2021 年 11 月までに当院で腋臭症手術（皮弁法）を施行した 79 人 138 腋窩を対象とした。①手術前後の工業用ガスの臭気センサーを使用した臭気強度数値の推移計測、②腋窩皮膚の擦過培養と、術中に切除した皮膚～アポクリン汗腺の組織細菌培養、③手術前後に患者が着用した T シャツを検体とした臭気鑑定士によるにおい嗅ぎ、およびガスクロマトグラフィー質量分析計（GC/MS）を用いた揮発性臭気物質の特定、④両側腋窩皮膚の術前後 pH 測定、⑤腋臭症患者のアポクリン汗腺部・導管部の電子顕微鏡観察を行った。

平均年齢 28.8 歳、男女比 4:3 であった。①臭気センサーによる臭気強度は、術前 58.37、術後 30.07 ($p<0.001$) と有意差を認め、患者の主観的臭気改善度と一致した。②細菌培養で検出したものは *Staphylococcus* 群が 75%のほか、*Corynebacterium* が 8%、*E.coli* が 3%であった。③におい嗅ぎガスクロマトグラフィーでは主観的臭いの差異に一致して複数の原因物質（揮発性物質）が同定された。Heptanal, Octanal, Nonanal, そして Decanal といった健常者でも認められる臭気物質に加えて、腋臭症患者特有の強烈な臭気もいくつか検知された。しかし、その腋臭症患者特有の臭気物質は臭気鑑定士は感じ取れるものの、極微量成分であるために物質同定には至らなかった。④術前の腋臭症患者 ($n=42$ 人) の腋窩皮膚は pH6.21、健常者 ($n=41$ 人) の腋窩皮膚は pH5.92 ($p<0.01$) と腋臭症患者の腋窩皮膚環境は優位に中性に近かった。⑤電子顕微鏡では導管を形成する皮膚表層開口部付近の上皮細胞質内に細

菌浸潤を認め、それに反応した上皮細胞質内のライソゾーム内部と上皮細胞膜外に 100nm の多数の微粒子を認めた。

腋臭症に関連するとされる ABCC11 遺伝子の一塩基多型はアポクリン汗腺細胞におけるトランスポーターの発現に関与し、汗の分泌量や含有成分に変化が生まれるとされる。その汗が多種の皮膚常在細菌による代謝を経て、様々な揮発性臭気物質を生じ、複数の臭気成分が混ざりあわされた複合臭として腋臭を知覚することが示唆された。

本研究で使用した携帯型臭気センサーは、機器内部の金属酸化物半導体表面への揮発性臭気成分の吸着に伴う抵抗値変化をブリッジ回路の電圧偏差として数値化する。センサーに付着する揮発性化合物の数が増えると値は大きくなる。今回、手術前後でのセンサー値は有意に低下し、患者の主観的臭気改善度と一致しており臭気センサーは客観的な治療効果判定法として使用できる可能性が示された。しかし一方で、におい嗅ぎガスクロマトグラフィーでは腋臭症患者特有の臭気成分が極微量であるということも確認された。このことから、臭気センサーで示される数値は主として一般的な体臭成分の酢酸や水蒸気、Heptanal などの変化を示しており、腋臭症患者特有の極微量臭気成分の寄与は少ないと考えられた。特有の臭気物質同定を進め、それに特化した臭気センサーなどの開発が望まれる。

電子顕微鏡観察で腋窩皮膚常在細菌は皮膚表層付近の導管開口部の上皮細胞質内に浸潤しており、それに伴うライソゾームの活性化所見とライソゾーム内部と上皮細胞膜外に 100nm の多数の微粒子を認め、これは健常者ではあまり認めない所見であった。一方で腋臭症患者の腋窩皮膚常在細菌叢は *Staphylococcus* 群が多く、これは健常者のそれと一致した。腋臭症患者の腋窩皮膚 pH は健常者より中性化する結果が得られ、これは多くの細菌の至適 pH に近い値になっていた。これらのことから、腋臭症患者ではアポクリン汗腺から多量に分泌される汗が皮膚 pH を中性に近づけ、細菌の活性化を促し、より多くの臭気物質を発生させる機序となっていると考えられた。今後は腋窩皮膚 pH をターゲットとした新しい治療法も検討できることが示唆された。

以上より、臭気センサーは腋臭症患者の臭気強度評価に使用でき、また腋窩皮膚 pH の中性化が細菌叢の活性化・臭気物質産生を促す可能性が示唆された。

二次審査においては、電子顕微鏡で確認されたナノパーティクルの病理学的意義に関しては、研究中であることが報告された。臭気成分が揮発性であれば解析に必要な量が採取できない可能性があるのでは、という質問に対しては、着ていたシャツをアルミホイルで包み密閉袋に入れるなどの工夫を行っていることが示された。また現在も細菌培養を継続して行っており、薬剤耐性菌が 70%の症例で検出されており、関連性を研究していることが報告された。また、特定の食事をとったあとに細菌により分解されてイオウ成分が発生する可能性などにも言及された。左右差に関する質問では一般的には左右差は認められないがアポクリン汗腺の分布や量などの個人差は認められると報告された。本研究は臨床の客観的評価法に寄与できる研究であることが確認され、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。