

201510068A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成28年(2016年)3月

# 【目 次】

## I. 平成27年度構成員名簿

## II. 総括研究報告

無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立	-----	1
---------------------------	-------	---

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）

## III. 代表・分担研究報告

1. 無汗性外胚葉形成不全症の全国疫学調査	-----	9
-----------------------	-------	---

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）

佐藤貴浩（防衛医科大学校皮膚科学講座）

室田浩之（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室）

中里良彦（埼玉医科大学神経内科）

朝比奈正人（千葉大学総合医科学講座）

下村 裕（新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野）

新関寛徳（国立成育医療研究センター感覚器・生態外科部皮膚科）

藤本智子（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）

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）

資料1：調査票：全国疫学調査（一次調査）	-----	13
----------------------	-------	----

資料2：調査票：全国疫学調査（二次調査）	-----	15
----------------------	-------	----

2. 無汗のみを呈した無汗性外胚葉形成不全症の母娘例における無汗分布の検討	-----	19
---------------------------------------	-------	----

中里良彦（埼玉医科大学神経内科）

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	23
--------------------	-------	----

V. 班会議プログラム・議事録・抄録	-----	25
--------------------	-------	----

VI. その他	-----	43
---------	-------	----

特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版

I. 平成27年度構成員名簿

無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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
研究分担者	佐藤 貴浩 室田 浩之 中里 良彦 朝比奈正人 下村 裕	防衛医科大学校皮膚科学講座 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 埼玉医科大学神経内科 千葉大学総合医科学講座 新潟大学大学院医歯学研究科皮膚科学分野	教授 准教授 准教授 特任教授 准教授
研究協力者	新関 寛徳 藤本 智子 宗次 太吉	国立成育医療研究センター感覚器・形態外科部皮膚科 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 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	医長 非常勤講師 大学院生

## Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
総括研究報告書

無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立

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

研究要旨

本研究では無汗外胚葉形成不全症の診断基準を作成し本邦における全国的な疫学調査を継続して施行し無汗外胚葉形成不全症の発症頻度を明らかにするとともに重症度基準、分類、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指す。今年度は無汗外胚葉形成不全症のガイドライン委員会を立ち上げ2回の審議での概念、病型、診断基準、疫学、病因・遺伝子異常、生活指導の案をまとめた。次年度には最終案を作成し日本皮膚科学会の承認を得る。また、無汗性外胚葉形成不全症の定義としては「外胚葉形成不全症は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。」年齢、性別、発症年齢、など無汗症を認める部位、治療歴などを調査する。全国の大学、主要病院にアンケート用紙を郵送してその結果を解析予定。すでに1次調査で全国大学医学部の皮膚科、小児科、神経内科にアンケート用紙はがきを送り21家系がいることが明らかになった。

研究分担者：

所属施設：防衛医科大学校皮膚科学講座 教授  
氏名：佐藤貴浩  
所属施設：大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 准教授  
氏名：室田浩之  
所属施設：埼玉医科大学神経内科 准教授  
氏名：中里良彦  
所属施設：千葉大学総合科学講座 特任教授  
氏名：朝比奈正人  
所属：新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 准教授  
氏名：下村 裕

研究協力者：

所属施設：国立成育医療研究センター感覚器・形態外科部皮膚科 医長  
氏名：新関寛徳  
所属施設：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 非常勤講師  
氏名：藤本智子  
所属施設：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  
氏名：宗次太吉

A. 研究目的

外胚葉形成不全症の代表的疾患である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。厚労科研の研究課題「外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成」、研究代表者 小野寺雅史先生(国立成育医療研究センター)らの小児科を中心としたグループにより免疫不全を伴う外胚葉形成不全症のガイドライン作成、疫学調査が行われ小児難病疾患に指定されている。一方、免疫不全を伴わない無汗外胚葉形成不全症はまだ診断基準案を策定されていない。今回診断基準を策定、疫学調査を施行した。

B. 研究方法

本研究ではまず本邦における全国的な疫学調査を施行し無汗性外胚葉形成不全症の発症頻

度を明らかにするとともに海外の診療基準、重症度基準、診療ガイドラインなどを参考に、日本人に適した診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指す。本年度はガイドライン委員会を立ち上げ2回審議した。また、審議の結果決定した概念、定義、診断基準を記したアンケート用紙を全国の大学、主要病院の皮膚科、小児科に出して回収した。

(倫理面への配慮)

被験者には本研究の主旨を説明したうえで調査に同意頂ける方は、回答を返送して頂くという方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

## C. 研究結果

### 1. 無汗性外胚葉形成不全症の診療ガイドラインの策定

#### (1) 背景、概念 (担当：横関、宗次)

##### 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<sup>1)</sup>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。

#### (2) 症状 (担当：藤本)

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 Weech<sup>1)</sup>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したり、乳幼児などは死亡に至ったりする場合もある。発汗の低下により皮膚は乾燥が強くアトピー性皮膚炎様を呈する。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<sup>2)</sup>。

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、杭状の切歯を伴う歯牙の低形成や欠如などを認め、義歯の装着など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。病理組織学的所見では、表皮および真皮に著変はないが汗腺や脂腺を認めない所見がみられる。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。

[参考文献]

1. Weech AA : Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type. A report of two cases, Amer J Dis Child, 37:766-890, 1929
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，36:729-732, 2014

#### (3) 分類、診断基準 (担当：佐藤)

##### 分類

低(無)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)

##### 常染色体優勢遺伝型 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)

## 遺伝形式未確定 (または常染色体劣性遺伝?)

- ・ Wntless-type MMTV integration site family member 10A (*WNT10A*) 遺伝子変異によるもの

## 2) 免疫不全を伴う型 (HED with immunodeficiency)

## X連鎖劣性遺伝型 X-linked HED-ID (X-linked EDA-ID)

- ・ Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) essential modulator (*NEMO*)/Inhibitory  $\kappa$  kinase  $\gamma$  gene (*IKK $\gamma$* ) 遺伝子変異によるもの (MIM#300291)

## 常染色体優勢遺伝型 autosomal dominant HED-ID (autosomal dominant EDA-ID)

- ・ *IKB $\alpha$*  遺伝子変異によるもの (MIM#612132)

### 診断基準

- A 出生時から無 (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 低汗部皮膚における汗腺の欠如または低形成が証明される

A + B : 診断確定

参考所見: 歯芽形成異常 (欠損または低形成)、毛髪形成異常 (疎毛または乏毛または貧毛? 脱毛?) を伴う

## (4) 疫学 (担当: 事務局)

### 疫学

デンマークの統計では、減汗性外胚葉形成不

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。11 歳~18 歳の間診断されることが多い。

[参考文献]

1. Nguyen-Nielsen M et al. Eur J Med Genet. 2013;56(5):236.

## (5) 病因・遺伝子異常 (担当: 下村)

### 病因・遺伝子異常

低 (無) 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<sup>1)</sup>。*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<sup>2)</sup>。*EDA-A1* 蛋白質は 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、furin という蛋白分解酵素によって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<sup>3)</sup>。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 (EDARADD)* 遺伝子の変異によって発症する



<sup>4-6)</sup>。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<sup>5)7)</sup>。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- $\kappa$ B 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<sup>8)</sup>。すなわち、EDA-A1、EDAR および EDARADD 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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。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<sup>11)</sup>。

[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>)

[参考文献]

1. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, de la Chapelle A, Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet.* 13(4):409-16, 1996.
2. Bayés M, Hartung AJ, Ezer S, Pispá J, Thesleff I, Srivastava AK, Kere J. The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous

- repeats. *Hum Mol Genet.* 7(11):1661-9, 1998.
3. Schneider P, Street SL, Gaide O, Hertig S, Tardivel A, Tschopp J, Runkel L, Alevizopoulos K, Ferguson BM, Zonana J. 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.* 276(22):18819-27, 2001.
  4. 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.* 22(4):366-9, 1999.
  5. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, Zonana J, Overbeek PA. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature.* 414(6866):913-6, 2001.
  6. Bal E, Baala L, Cluzeau C, El Kerch F, Ouldin K, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Munnich A, Courtois G, Sefiani A, Smahi A. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum Mutat.* 28(7):703-9, 2007.
  7. 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.* 12(5):409-13, 2002.
  8. Mikkola ML. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 149A(9):2031-6, 2009.
  9. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A rare heterozygous TRAF6 variant is associated with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol.* 166(6):1353-6, 2012.
  10. 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.* 49(8):499-501, 2012.
  11. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, Masmoudi S, Bal E, Chassaing N, Vincent MC, Viot G, Clauss F, Manière MC, Toupenay S, Le Merrer M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Amiel J, Faivre L, de Prost Y, Munnich A, Bonnefont JP, Bodemer C, Smahi A. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat.* 32(1):70-7, 2011.
- (6) 生活指導・スキンケア (担当：室田)**
- 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<sup>1,2)</sup>。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使い、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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1)</sup>、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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

眼は涙液の減少に伴うドライアイ<sup>2)</sup>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<sup>1,2,3)</sup>。日頃から鼻洗浄など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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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。

[参考文献]

1. Joseph S, et al. Multidisciplinary management of hypohidrotic ectodermal dysplasia- a case report. Clin Case Rep 2015;3:280-286.
2. 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
3. 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.
4. Koguchi-Yoshioka H, et al. Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. Acta Derm

Venereol. 2015;95:476-479

## (7) 生活指導（付記）小児保護者向け指導 （担当：新関）

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。Proband 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。  
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、アトピー性皮膚炎も頻度が高い。目のまわりの湿疹が遷延することが多い。

[参考文献]

1. Wright JT, Grange DK, Richter MK: Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia, In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.

### 2. 疫学調査

無汗性外胚葉形成不全症の定義としては「外胚葉形成不全症は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。」年齢、性別、発症年齢、など無汗症を認める部位、治療歴などを調査する。全国の大学、主要病院にアンケート用紙を郵送してその結果を解析予定。すでに 1 次調査で全国大学医学

部の皮膚科、小児科、神経内科にアンケート用はがきを送り 21家系 がいることが明らかになった。

#### D. 考察

無汗外胚葉形成不全症の診断基準、分類、生活指導を作成しさらに本邦における全国的な疫学調査を施行した。1次調査で全国大学医学部の皮膚科、小児科、神経内科にアンケート用はがきを送り 21家系 がいることが明らかになった。今後、疫学調査による発症頻度、疾患を有する家系がわかることによりEDA1遺伝子異常をターゲットとした海外ですでに開発されている 遺伝子療法の臨床研究 の対象が明らかになり 新規治療法の開発 に貢献できる。

#### E. 結論

無汗性外胚葉形成不全症の診断、生活指導のガイドラインが策定されることによりうつ熱のため労働、勉学などが十分にできない状態を改善し適切に治療することにより **勤勉、勤労意欲を高め** ことが可能となり日本の経済生産性も向上する。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表 (平成 27 年度)

##### 論文発表

1. Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, Valencia JC, Coelho SG, Yin L, Kawaguchi M, Vieira WD, Kaneko Y, Tanemura A, Katayama I, Yokozeki H, Kawakami Y, Hearing VJ. NUA2 Amplification Coupled with PTEN Deficiency Promotes Melanoma Development via CDK Activation. *Cancer Res.* 2015 Jul 1;75(13):2708-15.
2. Ugajin T, Nishida K, Yamasaki S, Suzuki J, Mita M, Kubo M, Yokozeki H, Hirano T. Zinc-binding metallothioneins are key modulators of IL-4 production by basophils. *Mol Immunol.* 2015 Aug;66(2):180-8.

3. Okiyama N, Hasegawa H, Oida T, Hirata S, Yokozeki H, Fujimoto M, Miyasaka N, Kohsaka H. Experimental myositis inducible with transfer of dendritic cells presenting a skeletal muscle C protein-derived CD8 epitope peptide. *Int Immunol.* 2015 Jul;27(7):327-32.
4. 藤本 智子, 横関 博雄: 原発性手掌多汗症に対する長期 50%塩化アルミニウム外用剤使用の効果と副作用の検討 JEDCA (1882-0123)9 巻 4 号 Page238-242 (2015.10)
5. 藤本 智子, 横関 博雄, 片山 一朗, 金田 眞理, 室田 浩之, 田村 直俊, 菅野 範英, 吉岡 洋, 玉田 康彦, 四宮 滋子, 岩瀬 敏, 犬飼 洋子, 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版 日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X)125 巻 7 号 Page1379-1400 (2015.06)
6. 中里良彦ら「特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン」作成委員会【特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版】自律神経 52 巻 4 号, 352-359, 2015

##### 学会発表

1. Munetsugu.T, Fujimoto.T, Shibama.S, et al. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome 23rd world congress of dermatology. 2015 年 6 月 8~13 日
2. Munetsugu.T, Fujimoto.T, Shibama.S, et al. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome International summer academy 2015. 2015 年 7 月 28~31 日
3. 宗次太吉、藤本智子、横関博雄. 特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の QOL と重症度の相関に関する調査. 日本発汗学会総会. 2015 年 8 月 28~29 日
4. 宗次太吉、藤本智子、横関博雄特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の QOL と重症度の相関に関する調査. 日本皮膚科学会中部

支部学術大会. 2015年10月31日～11月1日

5. 朝比奈正人. 自律神経障害はこう診断し治療する. 第33回日本神経治療学会, 2015年11月26～28日, 名古屋.
6. 朝比奈正人. 精神性発汗の中樞路. 第23回日本発汗学会, 2015年8月28～29日, 千葉.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

### Ⅲ. 代表・分担研究報告

## 無汗性外胚葉形成不全症の全国疫学調査

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  
研究協力者 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

### 研究要旨

無汗性外胚葉形成不全症は、現在までに 150～200 を超える病型が記載されているが、病型が多岐にわたるため、統一された診断基準がなく、また本邦での患者数も把握されていない。毛髪、歯牙、爪の異常は、外表奇形の観察により診断可能であるが、汗腺の異常の有無については、診断時に正確に評価できているとは言い難い。無汗症であることが分からず、日中屋外で活動することにより、熱中症を発症することもある。外胚葉形成不全症の原因遺伝子も明らかにされつつあり、遺伝子診断や発汗異常の正確な評価法も踏まえた、現代の診療に即した診断基準の策定が望まれている。それらの課題を踏まえ我々は、無汗性外胚葉形成不全症の診断の実態を明らかにするために全国疫学調査を実施した。一次調査の結果、計 180 施設中 126 施設(70%) [皮膚科 65 施設(72.2%)、小児科 61 施設(67.8%)] より回答を得た。過去 5 年間で無汗性外胚葉形成不全症は 21 症例あることが判明した。単一施設で 3 症例以上診断している施設は 2 施設あった。

### 研究分担者：

所属施設：防衛医科大学校皮膚科学講座 教授  
氏名：佐藤貴浩  
所属施設：大阪大学大学院医学系研究科皮膚科  
教室 准教授  
氏名：室田浩之  
所属施設：埼玉医科大学神経内科 准教授  
氏名：中里良彦  
所属施設：千葉大学総合科学講座 特任教授  
氏名：朝比奈正人  
所属：新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科  
科学分野 准教授  
氏名：下村 裕

### 研究協力者：

所属施設：国立成育医療研究センター感覚器・  
形態外科部皮膚科 医長  
氏名：新関寛徳  
所属施設：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 非常勤講師  
氏名：藤本智子  
所属施設：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  
氏名：宗次太吉

### A. 研究目的

外胚葉形成不全症の代表的疾患である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。厚労科研の研究課題「外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成」、研究代表者 小野寺雅史先生(国立成育医療研究センター)らの小児科を中心としたグループにより免疫不全を伴う外胚葉形成不全症のガイドライン作成、疫学調査が行われ小児難病疾患に指定されている。一方、免疫不全を伴わない無汗外胚葉形成不全症はまだ診断基準案を策定されていない。今回診断基準を策定、疫学調査を施行した。

### B. 研究方法

本研究では一次調査として、過去5年間(平成21年4月1日～平成26年3月31日)に、全国の大病院の皮膚科計90施設、小児科計90施設の

計180施設を受診した無汗性の外胚葉形成不全症の患者について疫学調査を実施した。除外基準として、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は今回の研究対象としなかった。研究のバイアスとして、大学病院のみを対象とし総合病院等を対象としていないこと、また神経内科などの他の診療科を含まないことが考えられた。

#### (倫理面への配慮)

被験者には本研究の主旨を説明したうえで調査に同意頂ける方は、回答を返送して頂くという方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

#### C. 研究結果

##### 無汗性外胚葉形成不全症の診療ガイドラインの策定

一次調査の結果、計180施設中126施設(70%) [皮膚科65施設(72.2%)、小児科61施設(67.8%)] より回答を得た。過去5年間で無汗性外胚葉形成不全症は21症例あることが判明した。単一施設で3症例以上診断している施設は2施設あった。皮膚科と小児科で重複していると考えられる症例はなかった。

#### D. 考察

今回の調査では、過去5年間で無汗性外胚葉形成不全症は21症例あることが判明した。諸外国で報告されている頻度を考慮すると、今回報告された症例は全体の中では一部の症例のみであることが推察された。また、大学病院等で減汗症の評価や遺伝子診断を含めた正確な診断を受けている症例は少ないことが推察された。加えて今回の調査では、皮膚科と小児科で重複している症例がなかったことが特徴であった。このことは、小児科を受診した患者に対しては、減汗症や皮膚生検等の皮膚の症状の評価が十分でないことや、皮膚科を受診した患者に対しては、精神遅滞、学習障害、食餌摂取障害などの小児科

で行われる評価やフォローアップが不十分である可能性があるのではないかと考えた。今後二次調査では、患者背景、遺伝子診断の状況、検査所見、合併症の有無を調査したいと考えている。調査の結果を基に、診断のための検査手順や遺伝子診断についても言及した診断基準を提案したい。また、無汗性外胚葉形成不全症の正確な診断及びフォローアップには、より一層皮膚科・小児科・歯科等の連携が必要であることを啓発し、患者のQOL向上のため努力したいと考えている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, Valencia JC, Coelho SG, Yin L, Kawaguchi M, Vieira WD, Kaneko Y, Tanemura A, Katayama I, Yokozeki H, Kawakami Y, Hearing VJ. NUA2 Amplification Coupled with PTEN Deficiency Promotes Melanoma Development via CDK Activation. *Cancer Res.* 2015 Jul 1;75(13):2708-15.
2. Ugajin T, Nishida K, Yamasaki S, Suzuki J, Mita M, Kubo M, Yokozeki H, Hirano T. Zinc-binding metallothioneins are key modulators of IL-4 production by basophils. *Mol Immunol.* 2015 Aug;66(2):180-8.
3. Okiyama N, Hasegawa H, Oida T, Hirata S, Yokozeki H, Fujimoto M, Miyasaka N, Kohsaka H. Experimental myositis inducible with transfer of dendritic cells presenting a skeletal muscle C protein-derived CD8 epitope peptide. *Int Immunol.* 2015 Jul;27(7):327-32.
4. 藤本 智子, 横関 博雄: 原発性手掌多汗症に対する長期 50%塩化アルミニウム



- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| 外用剤使用の効果と副作用の検討<br>JEDCA (1882-0123)9 巻 4 号<br>Page238-242(2015. 10)   | 特になし                        |
| 5. 藤本 智子, 横関 博雄, 片山 一朗, 金田 眞理, 室田 浩之, 田村 直俊, 菅野 範英, 吉岡 洋, 玉田 康彦, 四宮 滋子, 岩瀬 敏, 犬飼 洋子, 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会:日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版 日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X)125 巻 7 号 Page1379-1400(2015. 06) | 2. 実用新案登録 4/22/2016<br>特になし |
| 6. 中里良彦ら「特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン」作成委員会【特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン 改正版】 自律神経 52 巻 4 号, 352-359, 2015   | 3. その他<br>特になし              |

#### 学会発表

1. Munetsugu. T, Fujimoto. T, Shibama. S, et al. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome 23rd world congress of dermatology, 8-13/6/2015
2. Munetsugu. T, Fujimoto. T, Shibama. S, et al. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome International summer academy 2015, 28-31/7/2015
3. 宗次太吉、藤本智子、横関博雄. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査. 日本発汗学会総会、2015年8月28～29日
4. 宗次太吉、藤本智子、横関博雄. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査. 日本皮膚科学会中部支部学術大会、2015年10月31日～11月1日

#### H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

## 全国疫学調査（一次調査）

無汗性外胚葉形成不全症およびそれらの疑い例が、過去 5 年間(平成 21 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日)に、貴診療科が新規に診療した人数を記載して下さい。(免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は今回の集計には含みません)

平成 21 年度 ( ) 人

平成 22 年度 ( ) 人

平成 23 年度 ( ) 人

平成 24 年度 ( ) 人

平成 25 年度 ( ) 人

施設名	
部署	皮膚科 ・ 小児科
記入者氏名	
メールアドレス	

御回答ありがとうございました。

## 全国疫学調査（二次調査）

## 無汗性外胚葉形成不全症の疫学調査

施設情報			
貴施設名		貴診療科	
記載者氏名			

患者背景	
患者性別	男 ・ 女
患者生年(西暦)	年
最終診察日	年 月
最後に計測した身長（                      cm）、体重（                      kg）、（                      年                      月時点）	
母親の習慣性流産の有無（ 有 ・ 無 ・ 不明 ）	

遺伝子型	
<input type="checkbox"/> 実施せず、 <input type="checkbox"/> 実施（以下の該当型にチェック下さい）	
遺伝子型（ <input type="checkbox"/> EDA、 <input type="checkbox"/> EDAR、 <input type="checkbox"/> EDARADD ）	
<input type="checkbox"/> その他（                                      ）	

検査所見	
血算・生化学検査での異常（ <input type="checkbox"/> 無・ <input type="checkbox"/> 有：  ）	
内分泌検査での異常（ <input type="checkbox"/> 施行せず・ <input type="checkbox"/> 無・ <input type="checkbox"/> 有：  ）	
免疫グロブリン・補体・リンパ球数と機能・その他の免疫学的異常 （ <input type="checkbox"/> 施行せず・ <input type="checkbox"/> 無・ <input type="checkbox"/> 有：          ）	

発汗試験結果 (□施行せず・□施行) 検査法・結果 :
病理検査結果 (□施行せず □施行) 汗腺の状態 (所見 : ) 毛包・脂腺 (所見 : ) その他の所見 ( )
その他の検査結果がございましたら御記載下さい。

合併症	
重症感染症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 肺炎球菌感染症 <input type="checkbox"/> その他 :
膠原病	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
関節炎	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
悪性腫瘍	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
気管支喘息	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
神経疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
精神発達遅滞	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
脳形成異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 脳炎 <input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 脳腫瘍 <input type="checkbox"/> てんかん発作 <input type="checkbox"/> その他 :
心血管疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
呼吸器疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
腎泌尿器疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
肝胆膵疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
腸疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患 <input type="checkbox"/> その他 :
眼疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 涙液減少 <input type="checkbox"/> その他 :
耳鼻科疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :
代謝内分泌疾患	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :