

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

特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究

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

研究概要 本研究では改正された**特発性後天性全身性無汗症（AIGA）**の診療ガイドラインにある診断基準、重症度基準、治療アルゴリズムを用いて全国的なアンケート用紙を用いた**予後追跡調査**を施行しAIGAの発症頻度、発症因子、悪化因子を明らかにするとともに、**ステロイドパルス療法の有用性**を検討して重症度基準、治療法を確立する。今年度、東京医科歯科大学埼玉医科大学、愛知医科大学、埼玉医大を受診した**AIGA141例**の検討では、ステロイドパルス療法が有効であった例は**79例（74%）**であり、発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があったことから、時期を逸しないよう早期のステロイド治療を開始するのが望ましいと考えられた。

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症とは無汗、疎毛、歯牙の形成異常を3徴とする通常はX連鎖劣性遺伝の先天性疾患である。無汗のために皮膚は乾燥を呈し皮脂欠乏性湿疹やアトピー性皮膚炎を合併しやすいと考えられるが詳細な統計は少ない。今回我々は東京医科歯科大学、新潟大学、愛知医大、国立成育医療センターを受診し精査を施行し、外胚葉形成不全症患者の遺伝子解析、皮膚症状の解析、合併症の解析を試みた。対象患者は2011年8月から2018年11月まで4施設、皮膚科を受診した無汗、疎毛、歯の欠損を有し、外胚葉形成不全症と診断された26症例。内訳は男性24名、女性2名。平均年齢18.2歳であった。26例中19例で遺伝子検査を施行し、16例とも原因遺伝子であるEDA遺伝子変異を認めた。26例全例でうつ熱の症状があり、前額突出・鞍鼻・口唇の肥厚と突出のいずれかの特徴を認めていた。興味深いことに**26例中14例（54%）でアトピー性皮膚炎を合併し、11例（42%）で気管支喘息を合併していた。**

先天性無痛無汗症に関してはエビデンスレベルの点から「診療ガイドライン」と呼ぶことはできないが、先天性無痛症および無痛無汗症に対する**総合的な診療・ケアのための指針（第2版）**を平成30年11月に発行した。レジストリに関しては、作業が進んでいない。患者の検診会を平成30年10月20日に開催し、その概要を当日報告している。詳細は報告書の形で平成31年3月までにまとめる予定である。

肥厚性皮膚骨膜炎に関してはCQを作成し、システマティックレビューを追加し、論文掲載された。現在、昨年度に引き続きCQレビューに基づき、診療ガイドラインを策定中である。全国調査（二次）については、合併症である**非特性多発性小腸潰瘍症（指定難病290）**患者の本症の発生率調査は倫理審査委員会の承認を得て、現在実施中である。また、今年度の肥厚性皮膚骨膜炎の遺伝子学的検討より日本人1億2千万人中では、333例となる。ただし、男性のみ発症と考えると167例と推定された。

【研究分担者】

並木 剛（東京医科歯科大学皮膚科学分野）
佐藤 貴浩（防衛医科大学皮膚科学講座）
朝比奈正人（医療法人同和会神経研究所）
室田 浩之（長崎大学皮膚科学分野）
中里 良彦（埼玉医科大学神経内科）
渡邊 大輔（愛知医科大学皮膚科）
岩瀬 敏（愛知医科大学生理学教室）
下村 裕（山口大学生皮膚科）
新関 寛徳（国立成育医療研究センター皮膚科）
吉田 和恵（国立成育医療研究センター皮膚科）
久松 理一（杏林大学第三内科学）
芳賀 信彦（東京大学医学部附属病院リハビリテーション部）
久保田雅也（国立成育医療研究センター神経内科）

【研究協力者】

藤本 智子（東京医科歯科大学皮膚科学分野）
宗次 太吉（防衛医科大学皮膚科学講座）
佐野 健司（信州大学医学部病態解析診断学教室）
犬飼 洋子（愛知医科大学生理学教室）
五十川伸崇（国立成育医療研究センター小児歯科・矯正歯科）
野老 翔雲（東京医科歯科大学皮膚科学分野）

A．研究目的

(1) **特発性後天性全身性無汗症 (AIGA)** とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身にチクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きいと考えられてきたが、実際にどの程度の影響を与えているのかを調査した報告はこれまでにない。また、疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、自身が無汗症であると認識をしていないこともあり、治療開始が遅れてしまうこともしばしば起こっている。したがって、無汗症の症状で学校生活や社会生活に対して大きく支障をきたしているものの、無汗症と診断されないまま、不自由な生活を送っている患者は潜在的に多数存在すると考えられている。このようなことから、学校や職場、行政、また医療現場においても無汗症に対する理解が進んでいないのが現状である。東京医科歯科大学、埼玉医科大学、愛知医科大学を受診した AIGA141 例に受診した AIGA 症例を集計し、治療効果と再発に関連する患者因子を検討した。

(2) **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。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、疫学調査は行われ小児難病疾患医に指定されている。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**診療ガイドライン**を策定した(宗次太吉ほか・無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の診療手引き・日皮会誌:128(2).163.2018)。今年度は、ガイドラインの診断基準に沿って東京医科歯科大学、新潟大学、愛知医大、国立成育医療センターの4施設を受診した無汗性外胚葉形成不全症の患者に**二次疫学調査**も施行した。

(3) 臨床的に AIGA と診断された 3 歳と 16 歳の 2 男性例について、その皮膚の形態変化を無汗部と有汗部を比較して検討した。

(4) 低(無)汗性外胚葉形成不全症

(hypohidrotic ectodermal dysplasia: 以下 HED) の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成のために、本邦における HED の情報をさらにアップデートすることを目的とする。

(5) **先天性無痛無汗症**は、全身の温痛覚障害を示す遺伝性疾患で、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: HSAN) に含まれる。日本人患者数は HSAN4 型 130-210 名、5 型 30-60 名と推定される希少疾患である (Haga: Am J Med Genet 2013)。平成 23 年度には先天性無痛症(無痛無汗症を含む)に関し、**総合的な診療・ケアのための指針(第1版)**を研究班として作成した。それから 5 年以上が経過し、本疾患に関する研究の発展も考え、本指針の改訂が必要と判断した。本研究の目的は、先天性無痛症の**総合的な診療・ケアのための指針(第2版)の作成**に向けた準備を進めることである。

(6) **肥厚性皮膚骨膜炎** 34 例(男性 33 例、女性 1 例)の遺伝子診断結果を報告する。

B．研究方法

(1) 2008 年 4 月から 2018 年 10 月までに東京医科歯科大学および埼玉医科大学、愛知医科大学を受診された特発性後天性全身性無汗症 (AIGA:acquired idiopathic generalized anhidrosis)141 症例をまとめ、副腎皮質ステロイド薬のパルス治療効果について検討した。

(倫理面への配慮)

AIGA の診断および治療は通常の診療の範囲でなされており、倫理的問題はない。また、データ抽出に当たっては、症例番号を割り付けて匿名化し、個人を特定する情報は収集していない。

(2) 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(低汗)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して日本人に適した**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。ガイドライン委員会を立ち上げ後、審議の結果「**診療手引き**」を策定した。その概念、定義、診断基準を記した一次アンケート用紙を全国の皮膚科、小児科に送り疫学調査を行った。今年度、二次疫学調査は皮膚症状、アレルギー疾患の合

併、遺伝子解析の結果のアンケート用紙を東京医科歯科大学、新潟大学皮膚科、愛知医大、国立成育医療センターに受診した患者に渡して疫学調査を行った。

(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。

(3) 臨床的に AIGA と診断された 3 歳と 16 歳の 2 男性例について、その皮膚の形態変化を無汗部と有汗部を比較して検討した。

(4) HED の診療ガイドライン委員会を立ち上げ概念、診断基準、重症度、生活指導などに関して検討した。

(5) 先天性無痛無汗症の総合的な診療・ケアのための指針(第2版)の作成に向け、他の研究分担者、研究協力者と議論を行い、内容と執筆者を検討した。また、指針の内容等について先天性無痛無汗症の患者家族会である「トゥモロウ」の役員と議論した。また、「トゥモロウ」会員を対象とした検診会を、本指針の改定に向け継続して開催した。

(倫理面への配慮)

研究分担者が診療にあたっている本疾患患者のカルテ情報等に関しては、東京大学医学部倫理委員会で承認をすでに得ている。

(6) 国立成育医療研究センター皮膚科を受診あるいは遺伝子診断のみの依頼を含む肥厚性皮膚骨膜症 34 例(男性 33 例、女性 1 例)について遺伝子診断を行うとともに、患者頻度の推定を行った。

C . 研究結果

(1) 特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の患者背景として、発症年齢は、3 歳頃~73 歳まで、10 代が最も多く、10 から 30 代で、全体の 74% を占めた。男女比は、男性 109 名、女性 32 名と男性が約 8 割を占め、発症から初診までの期間は 1 年以内に受診している症例が、全体の約 58% を占めた。発汗量の重症度は、スコア 3 が最も多く、全体の 74% を占めた。

治療内容の内訳として、AIGA141 例のうちステロイドパルス療法をしたのは 107 例であった。発汗領域が 20% 以上改善した症例を有効症例とした。ステロイドパルスが有効であった症例は 79

例(74%)、無効であった症例は 28 例(26%)。有効であった 79 例のうち、パルス回数が 3 回以内で改善した症例が全体の 89.9% であった(図 1)。発症期間とステロイドパルス療法の有効率との関係は、発症から 1 年以内に受診し治療開始できた症例のうち、約 9 割の患者でパルスが有効であった。発汗量の重症度とステロイドパルス療法の有効率との関連については、スコア 1、2 の症例は 8 割以上でステロイドパルス療法が有効で、スコア 3 の重症患者では 72% の有効率であった (図 2)。

ステロイドパルス療法を施行した 107 例の評価

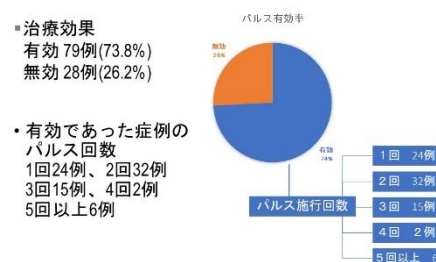


図 1 : パルス療法の有効率

ステロイドパルス療法を施行した 107 例の内訳



図 2 : 重症度、発症からの期間と有効率

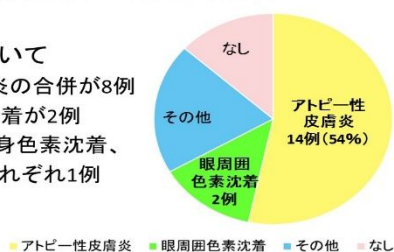
(2) 無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の定義としては「外胚葉形成不全症は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。」として全国の大学、主要病院にアンケート用紙を郵送してその結果を解析した。1次調査で全国大学医学部の皮膚科、小児科、神経内科にアンケート用紙がきを送った結果、21家系がいることが明らかになった。さらに、皮膚症状、アレルギー合併症、遺伝子解析結果などを東京医科歯科大学皮膚科、新潟大学皮膚科、愛知医大、国立成育医療センターを受診した 26 症例を対象として解析した。対象患者は 2011 年 8 月から 2018 年 11 月までに受診した無汗、疎毛、歯の欠損を有し、外胚葉形成不全症と診断された 26 症例である。内訳は男性 24 名、女性 2 名。平均年齢 18.2 歳であった。26 例中 19 例で

遺伝子解析を行った。男性 24 例中 16 例で EDA 遺伝子変異、女性は 2 例中 1 例で EDAR 遺伝子変異を認めた。26 例全例でうつ熱の症状があり、前額突出・鞍鼻・口唇の肥厚と突出のいずれかの特徴を認めていた。興味深いことに 26 例中 14 例 (54%) でアトピー性皮膚炎を合併し、11 例 (42%) で気管支喘息を合併していた(図 3)。12 例 (54%) にアレルギー症状が認められた。9 例 (64%) で花粉アレルギー、4 例 (12%) で食物アレルギー(大豆、キウイとピーナッツ)を伴っていた。

図 3 : 無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の皮膚症状

皮膚症状の解析結果

- 皮膚症状について
- アトピー性皮膚炎の合併が 8 例
- 眼周囲の色素沈着が 2 例
- 手掌過角化、全身色素沈着、有棘細胞癌がそれぞれ 1 例



(3) 2 症例ともに、Dermcidin の発現低下を無汗部で生じ、電顕的に暗細胞の空胞変性や接着装置の消失が観察された。また、汗腺周囲に分布する末梢神経線維の分布が無汗部では相対的に疎になっており、その径が減少していた。末梢神経線維を電顕的に比較すると無髄神経線維の減少が示唆された。

(4) 無汗性外胚葉形成不全症 (HED) の診療手引き作成

診療手引きを日本皮膚科学会に投稿印刷された(日皮会誌:128(2),163-167, 2018)。診断基準は下記に記すように訂正された。

典型的な HED についての診断基準

Definite、Probable を対象とする。

主要徴候

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(頭髮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。

- TP63 遺伝子変異による外胚葉形成不全症
- WNT10A 遺伝子変異による外胚葉形成不全症
- 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。

(5) エビデンスレベルの点から「診療ガイドライン」と呼ぶことはできないが、先天性無痛症および無痛無汗症に対する総合的な診療・ケアのための指針(第 2 版)を平成 30 年 11 月に発行した。レジストリに関しては、作業が進んでいない。患者の検診会を平成 30 年 10 月 20 日に開催し、その概要を当日報告している。詳細は報告書の形で平成 31 年 3 月までにまとめる予定である。

(6) 国立成育医療研究センター皮膚科を受診あるいは遺伝子診断のみの依頼を含む肥厚性皮膚骨膜症 34 例(男性 33 例、女性 1 例)の遺伝子診断結果を報告する。全例厚労省診断基準において確定診断症例であり、33 例は SLC02A1 変異、1 例は HPGD 変異を検出した。変異の種類は、SLC02A1 では、13 種類(nonsense 5 種類、missense 6 種類、splice 異常 1 種類、欠失変異 1 種類)、HPGD は splice 異常 1 種類のホモであった。SLC02A1 アレル頻度の検討では、c.940+1G>A が 33/66 (50%)と圧倒的に多く、次いで c.1279_1290del12 が 12/66 (18.2%)、c.1807C>T が 5/66 (7.58%)であった。遺伝子型では、c.940+1G>A ホモ 10 例、c.940+1G>A/ c.1279_1290del12 の複合ヘテロが 8

例と圧倒的に多かった。頭部脳回転状皮膚を伴った完全型の割合は、c.940+1G>A ホモで 9/10 例と多く、c.940+1G>A/ c.1279_1290del12 の複合ヘテロは 4/8 例であった。さらに、c.940+1G>A が 50%であったことから、患者頻度の推定を行った。京都大学 Human genetic variation database より、c.940+1G>A 変異の保因者数は 2/1202 名であることから、全変異アレルの健常人頻度は、約 1/300 と推定され、発症率は $1/300 \times 300 \times 4 = 1/36000$ である。日本人 1 億 2 千万人中では、333 例となる。ただし、男性のみ発症と考えると 167 例と推定された。

D . 考察

AIGA の臨床的特徴として、発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があったことから、時期を逸しないよう早期のステロイド治療を開始するのが望ましいと考えられた。また、自験例では、著効例以外は再発を認めた。ステロイドパルス療法の奏効率が一般的な傾向よりも低い理由は不明であり、今後無効例の病態を解析し、より有効な治療法を検討していく必要があると考える。AIGA では、恒常的に汗腺、末梢神経ともに形態変化を生じている可能性があるものと考えられた。

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症の遺伝子解析をした結果、男性 24 例中 16 例で EDA 遺伝子変異、女性は 2 例中 1 例で EDAR 遺伝子変異を認めた。興味深いことに **26 例中 14 例（54%）でアトピー性皮膚炎を合併し、11 例（42%）で気管支喘息を合併していた**。今後、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。さらに、アレルギー疾患の合併率の高い病因に関してさらに解析したい。汗腺周囲に分布する末梢神経線維の分布が無汗部では相対的に疎になっており、その径が減少していた。末梢神経線維を電顕的に比較すると **無髄神経線維の減少** が示唆された。 **HED の診断基準を含めた診療手引き** ができたことにより全国的疫学調査意が可能になりレジストリ構築を計画している。。今回の遺伝子検査では **無汗（低汗）性外胚葉形成不全症も臨床**

症状と遺伝子型との間に明確な関連性はないと思われた。おそらくは、EDA 遺伝子変異に加え、症状の決定に関与する修飾遺伝子が存在していると推測される。

先天性無痛症に関係する医療従事者らが協力する検診会は、平成 6 年以降毎年行われており、その研究成果は様々な形で公表されてきている。今回の指針第 2 版制作にあたっては、日本での研究成果を中心に、海外からの発表も含めて網羅的で分かり易い内容を目指しており、平成 30 年度中の完成を目指している。一方本研究班では **先天性無痛無汗症のレジストリ構築も** 計画しており、これが実現すれば、関係診療科・分野毎の縦断研究が進めやすくなる。「トゥモロウ」会員約 70 名と、研究分担者、協力者が診療している患者を中心にレジストリ構築していく予定である。

肥厚性皮膚骨膜炎に関しては CQ を作成し、システマティックレビューを追加し、論文掲載された。現在、昨年度に引き続き CQ レビューに基づき、診療ガイドラインを策定中である。全国調査（二次）については、非特異性多発性小腸潰瘍症患者の肥厚性皮膚骨膜炎の合併頻度と実態を明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。非特異性多発性小腸潰瘍症患者通院施設 27 施設（調査票 63 件）へ本研究調査実施の依頼と調査票を送付し、27 施設中 21 施設（77.8%）調査票 63 件中 55 件（87.3%）の回答を得た。患者の男女比は、男 20 名（36.4%）、女 35 名（63.6%）であり、肥厚性皮膚骨膜炎の 3 主徴（ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚）全てを有する患者は 9 名（14.3%）であった。

E . 結論

AIGA の重症度と DLQI は相関しており、重症者ほど QOL の障害が強かった。他の皮膚疾患との比較では、AIGA 患者の QOL はアトピー性皮膚炎患者以上に障害されている可能性が考えられた。また AIGA 患者は、うつ熱/コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛の他に、スポーツ活動や通勤通学や外出が制限されたりする点で、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが明らかとなった。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。先天性無痛症の総合的な診療・ケアのための指針(第2版)が完成したことにより日常生活の指導などが十分になり患者のQOLが向上する。今年度の肥厚性皮膚骨膜炎の遺伝子学的検討より日本人1億2千万人中では、333例となる。ただし、男性のみ発症と考えると167例と推定された。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表 (平成30年度)

【横関博雄】

1. Namiki T, Hashimoto T, Omigawa C, Fujimoto T, Ugajin T, Miura K, Satoh T, Nakano H, Yokozeki H. Case of generalized anhidrosis associated with diffuse reticular hyperpigmentation and syndactyly. *J Dermatol*. 2018 Nov 16. doi: 10.1111/1346-8138.14697. [Epub ahead of print]
2. Yokozeki H, Izuhara K. Two facets of sweat: A defensive factor in skin tissues and an accelerating factor for allergic skin diseases. *Allergol Int*. 2018 Oct;67(4):433-434. doi: 10.1016/j.alit.2018.09.001.
3. Nishida M, Namiki T, Sone Y, Hashimoto T, Tokoro S, Hanafusa T, Yokozeki H. Acquired anhidrosis associated with systemic sarcoidosis: Quantification of nerve fibers around eccrine glands by confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):e59-e61. doi: 10.1111/bjd.15880. Epub 2017 Dec 14.
4. Komura Y, Kogure T, Kawahara K, Yokozeki H. Economic assessment of actual prescription of drugs for treatment of atopic dermatitis: Differences between dermatology and pediatrics in large-scale receipt data. *J Dermatol*. 2018 Feb;45(2):165-174. doi: 10.1111/1346-8138.14133. Epub 2017 Nov 23.
5. Nishida M, Namiki T, Sone Y, Hashimoto T, Tokoro S, Hanafusa T, Yokozeki H. Acquired anhidrosis associated with systemic sarcoidosis: Quantification of nerve fibers around eccrine glands by confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):e59-e61. doi: 10.1111/bjd.15880. Epub 2017 Dec 14.
6. Munetsugu T, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Ohshima Y, Asahina M, Yokozeki H. Evaluation of the correlation between severity of acquired idiopathic generalized anhidrosis and quality of life scores. *J Dermatol*. 2017 Jul;44(7):747-752.
7. 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*. 2016 Oct 24.
8. 横関 博雄:【押さえておきたい新しい指定難病】特発性後天性全身性無汗症(疾患番号163)(解説/特集) *Derma*. (1343-0831)257.48-56(2017.05)
9. 宗次太吉ほか. 無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の診療手引き・日皮会誌: 128(2).163.2018
10. 中里 良彦, 佐藤 貴浩, 朝比奈 正人, 横関 博雄, 岩瀬 敏, 室田 浩之, 佐野 健司, 藤本 智子, 宗次 太吉, 大嶋 雄一郎, 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)稀少難治性皮膚疾患の調査研究班, 日本皮膚科学会, 日本神経治療学会, 日本自律神経学会, 日本発汗学会, 「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 Page352-359(2015.12)
11. 上野 真紀子, 宗次 太吉, 花房 崇明, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄. 無汗症から診断し得たサルコイドーシスの1例. *発汗学* (1340-4423)24 巻 1 号 Page22-24(2017.04)
12. Munetsugu T, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Ohshima Y, Asahina M, Yokozeki H. Evaluation of the correlation between severity of acquired idiopathic generalized anhidrosis and quality of life scores. *J Dermatol*. 2017 Jul;44(7):747-752.
13. Munetsugu T, Igawa K, Fujimoto T, Shibama S, Nishizawa A, Yokozeki H. Cold-induced hyperhidrosis: possible

association with hyper-IgE syndrome. *Int J Dermatol.* 2016 Oct 25.

14. Ugajin T, Shibama S, Nishida K, Yokozeki H. Metallothioneins are required for human basophil interleukin-4 gene induction via FcεR stimulation. *Allergol Int.* 2016 Apr 20.
15. Ugajin T, Takahashi M, Miyagishi C, Takayama K, Yokozeki H. A case of bullous pemphigoid associated with infiltration and activation of basophils. *Br J Dermatol.* 2015 Oct;173(4):1095-8.
16. 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.
17. 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.*
18. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Protective Role of STAT6 in Basophil-Dependent Prurigo-like Allergic Skin Inflammation. *J Immunol.* 2015 May 15;194(10):4631-40.
19. ○宗次 太吉, 藤本 智子, 高山 かつお, 井川 健, 横関 博雄: 当科で経験した特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討. *皮膚病診療* 36 巻 8 号 Page777-782(2014.08)
20. Ueno M, Aoto T, Mohri Y, Yokozeki H, Nishimura EK.: Coupling of the radiosensitivity of melanocyte stem cells to their dormancy during the hair cycle. *Pigment Cell Melanoma Res.* 27(4):540-51. 2014

【佐藤貴浩】

1. ○Satoh T. Clinical Analysis and Management of Acquired Idiopathic Generalized Anhidrosis. Yokozeki H, Murota H, Katayama I (eds): *Perspiration Research. Curr Probl Dermatol.* Basel, Karger, 2016, vol 51,

pp 75-79

2. ○佐藤 貴浩:【無汗症と多汗症】先天性無汗症 特発性後天性全身性無汗症 皮膚科の立場から 皮膚生検含め. *発汗学* 23 巻 Suppl. Page21-24(2016.02)
3. ○佐藤 貴浩:【知っておきたい汗の必須知識】無汗症の分類、診断と治療. *Derma.*220 号 Page50-54 (2014.07)

【室田浩之】

1. ○小野 慧美, 室田 浩之, 進藤 翔子, 田原 真由子, 清原 英司, 片山 一朗: 大阪大学皮膚科における後天性特発性全身性無汗症の臨床的検討と治療経験. *発汗学* (1340-4423)23 巻 1 号 Page23-25 (2016.04)
2. ○小野 慧美, 室田 浩之, 片山 一朗:【汗の対処法 update】後天性特発性全身性無汗症に対する対策. *Derma.* 244 号 Page64-69(2016.05)

【渡邊大輔】

1. ○大嶋 雄一郎, 柳下 武士, 伊東 慶子, 玉田 康彦, 渡辺 大輔: 性同一性障害患者に発症した特発性後天性全身性無汗症の 1 例. *発汗学* 21 巻 2 号 Page66-69(2014.12)
2. ○大嶋 雄一郎, 柳下 武士, 岡地 奈津子, 春日井 親俊, 伊東 慶子, 玉田 康彦, 西村 直記, 犬飼 洋子, 岩瀬 敏, 菅屋 潤壹, 早河 秀治, 渡辺 大輔:【毛包・脂腺系疾患-最近の話題-】2 歳女兒に発症した特発性後天性全身性無汗症の 1 例. *皮膚科の臨床* 56 巻 3 号 Page359-363(2014.03)

【中里良彦】

1. 中里 良彦, 池田 桂, 田村 直俊, 山元 敏正. 特発性後天性全身性無汗症における血清 CEA 値. *発汗学* (1340-4423)23 巻 2 号 Page55-57(2016.12)
2. ○中里 良彦:【無汗症と多汗症】先天性無汗症 特発性後天性全身性無汗症 診療ガイドラインを含む. *発汗学* (1340-4423)23 巻 Suppl. Page14-20(2016.02)

3. 中里 良彦, 田村 直俊, 山元 敏正. 無汗のみを呈した無汗性外胚葉形成不全症の1家系. 発汗学 (1340-4423)22 巻 1号 Page2-6(2015.04)
4. ○中里 良彦: 特発性後天性全身性無汗症(AIGA) AIGAの臨床症状. 自律神経 51 巻 4号 Page223-225 (2014.12)

【朝比奈正人】

1. 朝比奈正人, 神田武政, 水谷智彦, 湯浅龍彦, 服部孝道. 神経内科クリニックにおける発汗異常診療の現状. 発汗学 25(1): 28-30, 2018.
2. ○Sano K, Asahina M, Uehara T, Matsumoto K, Araki N, Okuyama R. Degranulation and shrinkage of dark cells in eccrine glands and elevated serum carcinoembryonic antigen in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jun 29. [Epub ahead of print]
3. ○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)患者で血清CEA値は上昇するが、汗腺でのCEA発現は相関しない. 発汗学 (1340-4423)24 巻 1号 Page25-27(2017.04)

【岩瀬 敏】

1. ○Iwase S, Nishimura N, Kuwahara Y, Sugeno J. Skin sympathetic nerve activity and thermoregulatory control in humans. In: Iwase S, Hayano J, Orimo S. (eds) Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System. Springer Japan, Tokyo, pp.47-71, 2016. 10
2. ○岩瀬 敏. パーキンソン病と多系統萎縮症における発汗異常. 第68回日本自律神経学会総会シンポジウム7, 多系統萎縮症 vs パーキンソン病-自律神経症候から見た鑑別法-, 自律神経 53: 227-230, 2016. 12
3. ○岩瀬 敏: 【無汗症と多汗症】 マイクロニューログラフィによる無汗症・多汗症の

病態解析. 発汗学 23巻Suppl. Page39-46(2016.02)

4. ○伊吹 恵里, 岩瀬 敏, 犬飼 洋子, 西村直記, 山口 英明: 葛根湯が短期間に奏効した20年来の無汗症の1例. 発汗学 21 巻 2号 Page60-62(2014.12)

【新関寛徳】

1. ○Nakazawa S, Niizeki H, Matsuda M, Nakabayashi K, Seki A, Mori T, Tokura Y: Involvement of prostaglandin E2 in the first Japanese case of pachydermoperiostosis with HPGD mutation and recalcitrant leg ulcer. J Dermatol Sci. 2015 May;78(2):153-5.
2. ○Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A: Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. J Dermatol. 2015 Jul;42(7):710-4.
3. ○Minakawa S, Kaneko T, Niizeki H, Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose R, Nakabayashi K, Kabashima K, Sawamura D. Case of pachydermoperiostosis with solute carrier organic anion transporter family, member 2A1 (SLC02A1) mutations. J Dermatol. 2015 Sep;42(9):908-10.
4. ○杉本 佐江子, 佐田 憲映, 新関 寛徳, 中林 一彦, 岩月 啓氏: 【遺伝子検索を行った皮膚病】 <臨床例>SLC02A1 遺伝子へテロ複合型変異が同定された肥厚性皮膚骨膜症. 皮膚病診療 38(8):813-816(2016.08)
5. ○Nakazawa S, Mori T, Niizeki H, Nakabayashi K, Tokura Y: Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the SLC02A1 gene. J Dermatol, J Dermatol. 2017 Dec;44(12):1411-1412.
6. ○Tanese K, Niizeki H, Seki A, Nakabayashi K, Nakazawa S, Tokura Y, Kawashima Y, Kubo A, Ishiko A:

Infiltration of mast cells in pachydermia of pachydermoperiostosis. J Dermatol, 2017 Nov;44(11):1320-1321.

7. ○新関寛徳：【押さえておきたい新しい指定難病】肥厚性皮膚骨膜炎(疾病番号 165) . Derma. 257:63-72(2017.05)
8. ○新関寛徳：【非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS-遺伝子異常と類縁疾患】非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS の消化管外病変 肥厚性皮膚骨膜炎(解説/特集) . 胃と腸 52(11) :1445-1452(2017.10)
9. ○Shakya P, Pokhrel KN, Mlunde LB, Tan S, Ota E, Niizeki H: Effectiveness of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs among patients with Primary Hypertrophic Osteoarthropathy: a systematic review. J Dermatol Sci, in press (2017)

【吉田和恵】

1. ○中嶋 萌, 新関 寛徳, 前川 貴伸, 吉田 和恵, 田中 諒, 小森 学, 義岡 孝子, 下村 裕, 林 良太, 窪田 満, 石黒 精 難治性の鼻腔内痂皮が診断の一助となった Ectodysplasin A 遺伝子変異・低汗性外胚葉形成不全の乳児例. 外来小児科 (1345-8043)21 巻 1 号 Page72-75(2018.03)

【久松理一】

1. 細江 直樹, 久松 理一.【狭窄を来す小腸疾患の診断】非特異性多発性小腸潰瘍症(chronic enteropathy associated with SLC02A1;CEAS) 胃と腸 (0536-2180)51 巻 13 号 Page1724-1726(2016.12)

【芳賀信彦】

1. ○田 啓樹, 田中 弘志, 伊藤 順一, 山本 和華, 游 敬, 小崎 慶介, 芳賀 信彦. 先天性無痛無汗症患者の現状と保存的治療の取り組み 日本小児整形外科学会雑誌 (0917-6950)25 巻 1 号 Page55-57(2016.09)

学会発表

1. Haga N, Shinoda Y, Fujiwara S, Mano H, Okada K, Tanaka H: Orthotic treatment for hip and knee pathologies in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. 12th ISPRM World Congress, 2018.7.8-12, Paris

【久保田雅也】

1. 成相 諒子, 亀井 宏一, 余谷 暢之, 加納 優治, 小椋 雅夫, 久保田 雅也, 塩田 曜子, 田中 恭子, 前田 浩利, 木須 彩, 栃谷 治子, 鈴木 彩, 石黒 精, 石倉 健司. 生体腎移植後末期腎不全に腎代替療法を行えなかった結節性硬化症の 1 例 .日本小児腎不全学会雑誌 (1341-5875)38 巻 Page242-244(2018.07)
2. 久保田 雅也, 木村 育美.【「小児神経生理学の進歩」】MEG とアイトラッキングによるアスペルガー症候群の顔認知解析 .臨床神経生理学 (1345-7101)46 巻 3 号 Page124-131(2018.06)

【藤本智子】

1. Munetsugu T, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Ohshima Y, Asahina M, Yokozeki H. Evaluation of the correlation between severity of acquired idiopathic generalized anhidrosis and quality of life scores. J Dermatol. 2017 Jul;44(7):747-752.
2. ○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. 2016 Oct 24.
3. ○Munetsugu T, Igawa K, Fujimoto T, Shibama S, Nishizawa A, Yokozeki H. Cold-induced hyperhidrosis: possible association with hyper-IgE syndrome. Int J Dermatol. 2016 Oct 25.
4. ○小見川 知佳, 藤本 智子, 宗次 太吉, 横関 博雄. 東京医科歯科大学皮膚科を受診した外胚葉形成不全症患者の統計と検討 . 発汗学 (1340-4423)25 巻 1 号 Page24-27(2018.04)

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