

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療方針作成、疫学調査の研究

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**特発性後天性全身性無汗症（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、治療法を確立した。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AIGA157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発症から1年以内では86%**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。**再発率は47%**であった。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は65%が有効であった。AIGAの72%にコリン性蕁麻疹を合併しておりステロイドパルス療法は63%に有効であった。**低（無）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、**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月までにまとめた。**肥厚性皮膚骨膜炎患者の全国調査の一環として、非特異性多発性小腸潰瘍症（小腸潰瘍症）**患者の本症の合併頻度を調査した。小腸潰瘍症患者通院施設27施設（患者63名分の調査票63件）へ本研究調査実施の依頼と調査票を送付し、平成31年4月末を締め切りとして61例（96.8%）から調査票を回収できた。小腸潰瘍症患者61例の男女比は、男23名（37.7%）、女38名（62.3%）であり1:1.6であった。3主徴をはじめ皮膚外症状の頻度では明らかに男性有意であり女性に少なかった。3主徴全てを有する患者は11例であった。発症年齢では記載された度数が項目によりまちまちなので、最小値、最大値、および平均値、標準偏差を記載した。3主徴では明らかにばち指が早く10代であったが、他は平均で40歳以降であった。小腸潰瘍症平均は26歳であり、皮膚肥厚より早かった。

【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）
野村 尚史（京都大学皮膚科）
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）
藤本 智子（東京医科歯科大学皮膚科学分野）

【研究協力者】

宗次 大吉（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）
中村美智子（東京医科歯科大学皮膚科学分野）
稲澤美奈子（東京医科歯科大学皮膚科学分野）
飯田 忠恒（東京医科歯科大学皮膚科学分野）
松下真理子（東京医科歯科大学皮膚科学分野）
今井亜希子（東京医科歯科大学皮膚科学分野）

A. 研究目的

(1) **特異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。東京医科歯科大学皮膚科、埼玉医科大学、愛知医科大学に受診したAIGA症例を集計し、ステロイドパルス療法の治療効果と再発など長期予後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**低(無)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低(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施設を受診した低(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。アレルギー疾患の合併率を検討した。

(3) 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。

(4) 本研究の目的は、**肥厚性皮膚骨膜炎患者全国調査の一環として、非特性異性多発性小腸潰瘍症(小腸潰瘍症)**患者の本症の合併頻度と実態を調査することである。

肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚(頭部脳回転状皮膚を含む)を3主徴とする遺伝性疾患である。掌蹠の多汗症の合併頻度が高いことでも知られている。1868年、Friedreichが3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年Touraineらによって臨床亜型を用いた本症の概念が確立された。2008年にProstaglandin E2 (PGE2)分解酵素遺伝子 *HPGD*⁽¹⁾、2012年にPG輸送蛋白遺伝子 *SLCO2A1*^(2,3)という2つの原因遺伝子が発見されたことにより本症がPGE2分解不全による過剰症であることが確立した。一方、小腸潰瘍症は、肥厚性皮膚骨膜炎とは独立して本邦で確立された疾患概念である。2015年、Umenoらにより原因遺伝子が、肥厚性皮膚骨膜炎と同じ *SLCO2A1* 遺伝子であり、しかも病的変異の位置がまったく同じ症例で、小腸潰瘍症だけを発症している症例、肥厚性皮膚骨膜炎のみの症例、双方を発症している症例が存在していることが判明した。従って、今回の両疾患の厚労省研究班合同調査による全国規模の調査において、2つの疾患の発症年齢(どちらが先か)、性差、その他の合併症の特徴などが明らかになると期待される。

(5) **先天性無痛症**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シー(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。

B. 研究方法

(1) 2008年4月から2017年7月までに当科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)157症例をまとめ、副腎皮質ステロイド薬のパルス治療効果、長期予後について検討した。

(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、倫理的な問題はない。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低(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) 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。

(4) 非特異性多発性小腸潰瘍症研究班(当時、松本班)にて渉猟し九州大学より開示を受けた、小腸潰瘍症患者通院施設27施設(患者

63名分の調査票63件)へ本研究調査実施の依頼と調査票を送付し、平成31年4月末を締め切りとして61例(96.8%)から調査票を回収できた。調査票を送付した症例は、2例をのぞいた61例がSLC02A1遺伝子変異がホモ接合性または複合ヘテロ接合性に発見された患者である。

調査票は肥厚性皮膚骨膜炎の主症状である、ばち指、骨膜炎骨肥厚、皮膚肥厚、頭部脳回転状皮膚や、同症の診断の参考となる皮膚症状、関節症状、その他、貧血、発熱、胃・十二指腸潰瘍、小腸症など、同症の診断の参考となる合併症の有無、発症年齢、進行性・活動性の有無などを問う項目、および治療方法に関する項目などより構成されている(調査票を資料として添付する)。これらの度数、陽性率、平均年数などを集計した。

(倫理面への配慮)

本研究「肥厚性皮膚骨膜炎患者と非特異性多発性小腸潰瘍症患者における臨床症状のアンケート調査研究」は、国立成育医療研究センター倫理審査委員会において、平成30年9月3日に承認され(受付番号1772)、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会において、平成30年11月13日に承認されている(受付番号30-336)。

(5) 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、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。

C. 研究結果

(1) 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代から30代で。男女比は、男性が約75%を占め、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、AIGA157例のうちステロイドパルス療法を施行後、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発症1年以内の症例は86%であったが、発症後時間が経過するにつれて有効率が減少した(図1)。

再発率は47%であり半数の症例が再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は65%が有効であった。AIGAの72%にコリン性蕁麻疹を合併(図2)しておりステロイドパルス療法はコリン性蕁麻疹の63%に有効であった。再発は秋口に多く寒くなり汗をかきにくくなるとAIGAを再発しやすくなる傾向にあった(図3)。

【結果】治療までの期間と有効率

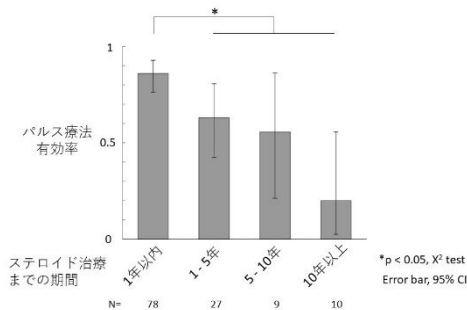
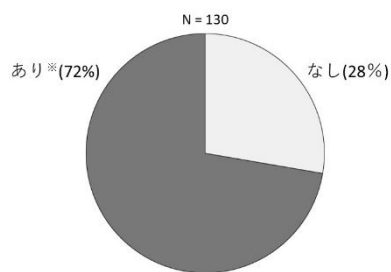


図1：治療までの期間とパルス療法の有効率

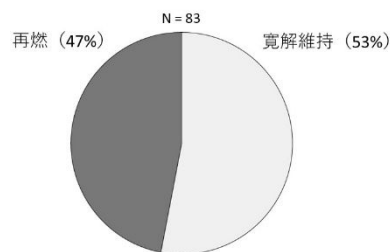
【結果】コリン性蕁麻疹の合併



※発汗刺激時の皮膚掻痒・疼痛・膨疹いずれかを持つ症例

図2：コリン性蕁麻疹の合併

【結果】再燃率



※再燃：寛解後に再び発汗面積が縮小した症例。当科での寛解例のフォローアップ期間は約1年。

図3：再発率

(2) 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。」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はがきを送った結果、**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4)。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。

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

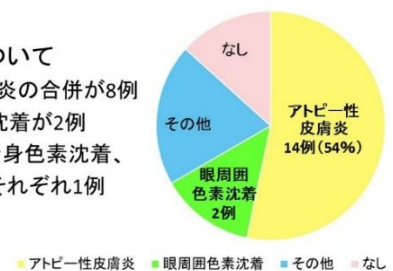


図4：無汗性外胚葉形成不全症の皮膚症状

(3) 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。

(4) 非特異性多発性小腸潰瘍症の皮膚症状

小腸潰瘍症患者 61 例の男女比は、男 23 名(37.7%)、女 38 名(62.3%)であり 1:1.6 であった。以下(表 1)に 3 主徴をはじめ皮膚外症状の頻度を男女別に示す。3 主徴全てを有する患者は 11 例であった。

61 例中記載がなかった項目は省いている。アンケート対象が小腸潰瘍症であるため、やはり内科的症状以外の記載例が少なかった。retrospective 研究であり観察対象外であったことは否定できない。

(5) 先天性無痛症の総合的な診療・ケアのための指針(第 2 版)の内容及び執筆分担者を決定した。指針は 3 つの章より構成され、第 1 章: 総論は 3 項目、第 2 章: 病態とケア各論は 10 項目、第 3 章: 社会参加と福祉は 3 項目より構成される。また、患者家族会との議論では、患者が救急で医療機関にかかった場合等に、本疾患の経験のない医療従事者が Web 上で参照できるものが要望され、これに配慮した構成を検討することになった。

表1 肥厚性皮膚骨膜炎関連症状の頻度

	全体		男		女	
	度数 (n=61)	有効パーセント(%)	度数 (n=23)	有効パーセント(%)	度数 (n=38)	有効パーセント(%)
3主徴						
ばち指	16/61	26.2	13/23	56.5	3/38	7.9
骨膜性骨肥厚	14/55	25.5	12/21	57.1	2/34	5.9
皮膚肥厚	19/60	31.7	14/22	63.6	5/38	13.2
頭部脳回転状皮膚	12/61	19.7	11/23	47.8	1/38	2.6
皮膚症状						
脂漏・油性光沢	2/60	3.3	2/23	8.7	0/37	0
ざ瘡	5/60	8.3	3/23	13	2/37	5.4
脂漏性湿疹	5/59	8.5	3/22	13.6	2/37	5.4
多汗症	3/60	5	2/23	8.7	1/37	2.7
脱毛	0/60	0	1/23	4.3	1/37	2.7
眼瞼下垂	0/60	0	2/23	8.7	0/37	0
関節症状						
関節腫脹	7/61	11.5	4/23	17.4	3/38	7.9
正座	5/60	8.3	3/23	13	2/37	5.4
骨折歴	6/59	10.2	1/22	4.5	5/37	13.5
関節痛	14/60	23.3	6/23	26.1	8/37	21.6
安静時関節痛	3/60	5	1/23	4.3	2/37	5.4
運動時関節痛	6/60	10	2/23	8.7	4/37	10.8
関節水腫	3/61	4.9	2/23	8.7	1/38	2.6
関節の熱感	0/61	0	0/23	0	0/38	0
その他の症状、所見						
発熱	3/59	5.1	1/22	4.5	2/37	5.4
貧血	56/61	91.8	21/23	91.3	35/38	92.1
消化管潰瘍（小腸潰瘍以外）	37/61	60.7	13/23	56.5	24/38	63.2
低カリウム血症	2/61	3.3	1/23	4.3	1/38	2.6
思考力減退	2/61	3.3	0/23	0	2/38	5.3
自律神経症状	1/60	1.7	1/23	4.3	0/37	0
精神症状	3/61	4.9	0/23	0	3/38	7.9
学習障害	0/61	0	0/23	0	0/38	0
ADHD	1/61	1.6	1/23	4.3	0/38	0
頭蓋骨癒合不全	0/60	0	0/23	0	0/37	0
粗毛症	4/61	6.6	3/23	13	1/38	2.6
易疲労症	17/59	28.8	6/23	26.1	11/36	30.6

ADHD : attention deficit hyperreactivity disorder

D . 考察

AIGA のアンケート調査よ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。また、ステロイドパルス療法の**再発率は 47%**で半数近くが再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は 65%が有効であった。AIGA の 72%にコリン性蕁麻疹を合併しておりステロイドパルス療法は 63%に有効であった。今後再発例の病態を解析し、より有効な治療法を検討していく必要があると考える。

東京医科歯科大学皮膚科、新潟大学皮膚科、愛知医大皮膚科、国立成育医療センターを受診した 26 症例の二次疫学調査および遺伝子解析をした。その結果、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**。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。**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低(無)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**。

小腸潰瘍症の責任遺伝子が肥厚性皮膚骨膜症原因遺伝子と同一であることが判明したのは、2015 年の Umeno らの報告である。したがってそれまでの診療では両者の皮膚外症状について診察は行っていないと思われる。今後はこのアンケートが啓発的となり、小腸潰瘍患者の肥厚性皮膚骨膜症皮膚外症状の記載がふえてくると期待される。今回の 61 例の報告のなかで注目されるのは、実に 15%以上の症例で肥厚性皮膚骨膜症の症状が記載されていたことである。平成 23 年度の厚労省研究班報告書において、肥厚性皮膚骨膜省患者 33 例において消化管潰瘍の報告が 9.4%であったことから考える

と意外に多いことであった。さらには、アンケート記載時年齢の最小値が 0 歳であることより、小腸潰瘍症の発症の方が早い可能性がある。実際、前述の平成 23 年度の報告では、ばち指の発症年齢の最小値は 10 歳、平均 16.81 (標準偏差 3.2) 歳であった。このことは両者の発症の順番を裏付ける根拠である。さらには男女別では、3 主徴の頻度は男性に圧倒的に多い(表 1)。したがって、小腸潰瘍症と診断したら、(特に)男性では肥厚性皮膚骨膜症の検討を行うだけでなく、その後おそらく 10 代のあいだは肥厚性皮膚骨膜症の症状がでてくることを念頭にフォローアップを行うべきであると考えられる。

先天性無痛症に関係する医療従事者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。

E . 結論

AIGA は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、ステロイドパルス療法の**再発率は 47%**で半数近くが再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は 65%が有効であった。

寒くなり基礎発汗が低下すると再燃する傾向にあり汗腺トレーニングである運動、半身浴が再発予防になる可能性が示唆された。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。小腸潰瘍症患者61例からアンケート回答を得た。患者の男女比は、おおよそ1:1.6、肥厚性皮膚骨膜症の3主徴すべてを有する患者は11名であった。発症年齢の検討では小腸潰瘍症の発症の方が早いため、小腸潰瘍症患者では診断時に肥厚性皮膚骨膜症の検討を行うだけでなくその後も発症を念頭おいて経過観察をすべきであると考えられた。

F . 健康危険情報

非特性性多発性小腸潰瘍症を発症した10代男性では、肥厚性皮膚骨膜症の発症に注意を払い経過観察を行うべきである。観察項目としては、ばち指、皮膚肥厚、頭部脳回転状皮膚、骨膜性骨肥厚(掌蹠を中心とした)多汗症などである。また、自覚症状として関節痛、易疲労症が挙げられる。

G . 研究発表(令和元年度)

【横関博雄】

1. Ugajin T, Yokozeki H. Efficacy of anti immunoglobulin E therapy in patients with prurigo: A pilot study. *J Cutan Immunol Allergy*, 2019;2:75-81
2. Hashimoto T, Sakai K, Yosipovitch G, Akiyama T. Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Keratinocytes Regulates Histaminergic Itch but Not Nonhistaminergic Itch. *Acta Derm Venereol*. 2019 May 29
3. Liu N, Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Geroges-Labouesse E, Nanba D, Nishimura EK. Stem cell competition orchestrates skin

homeostasis and ageing. *Nature*. 2019 Apr;568(7752):344-350.

4. Ishikawa T, Hashimoto T, Munetsugu T, Yokozeki H, Satoh T Increased b-endorphin and autotaxin in patients with prurigo. *J Cutan Immunol Allergy*. 2019;00:1-8.
5. Sanders KM, Sakai K, Henry TD, Hashimoto T, Akiyama T. A Subpopulation of Amygdala Neurons Mediates the Affective Component of Itch. *J Neurosci* 2019 Apr 24;39(17):3345-3356.
6. Leon A, Rosen JD, Hashimoto T, Fostini AC, Paus R, Yosipovitch G. Itching for an answer: A review of potential mechanisms of scalp itch in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2019 Apr 25
7. Hashimoto T, Yosipovitch G. Rostrum: Itching as a systemic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr 17;
8. 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]

【佐藤貴浩】

1. Yamazaki Y, Munetsugu T, Satoh T. Circumscribed palmar hypokeratosis with sweating disturbance: successful treatment with a heparinoid-containing moisturizer. *Eur J Dermatol*. 2019 Oct 1;29(5):559-561.
2. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Prurigo successfully treated with duloxetine hydrochloride. *Australas J Dermatol*. 2019 Aug;60(3):237-

239. doi: 10.1111/ajd.12996.
Epub 2019 Jan 24.

態 汗と皮膚疾患の関わり. 臨床
皮膚科 (0021-4973)73 巻 5 号
Page59-62(2019.04)

【室田浩之】

1. Murota H, Yamaga K, Ono E, Murayama N, Yokozeki H, Katayama I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp Dermatol*. 2019 Dec;28(12):1416-1421.
2. 室田 浩之:スキルアップのための Q&A 発汗評価の具体的な手順を教えてください(Q&A). *皮膚アレルギーフロンティア* (1348-7280)18 巻 1 号 Page49-50(2020.02)
3. 江原 大輔, 村山 直也, 室田 浩之:【汗とかゆみ】アトピー性皮膚炎のかゆみと汗. *皮膚アレルギーフロンティア* (1348-7280)18 巻 1 号 Page11-14(2020.02)
4. 室田 浩之:【汗とかゆみ】オーバービュー 汗を知り、汗に向き合おう. *皮膚アレルギーフロンティア* (1348-7280)18 巻 1 号 Page7-10(2020.02)
5. 村山 直也, 福地 麗雅, 鋤塚 大, 大仁田 亜希, 室田 浩之:アポクリン色汗症を疑った一例. *発汗学* (1340-4423)26 巻 2 号 Page56-58(2019.12)
6. 村山 直也, 室田 浩之:【変わりつつあるアトピー性皮膚炎の常識-最新の知識と治療の極意】(第 1 章)最新の知識 病態の新しい考え方 汗の関与. *皮膚科の臨床* (0018-1404)61 巻 6 号 Page748-753(2019.05)
7. 室田 浩之, 小野 慧美, 山賀 康右, 村山 直也, 片山 一朗:【最近のトピックス 2019 *Clinical Dermatology* 2019】皮膚疾患の病

【渡邊大輔】

1. 大嶋 雄一郎, 白坂 木之香, 柳下 武士, 渡辺 大輔, 大野 隆之, 下村 裕, 高間 弘道:Acro-dermato-ungual-lacrima-tooth syndrome の 1 例. *発汗学* (1340-4423)26 巻 1 号 Page26-28(2019.04)
2. 安藤 与里子, 大嶋 雄一郎, 渡辺 瞳, 石黒 暁寛, 柳下 武士, 渡辺 大輔, 玉田 康彦:頭部・前額部多汗症における A 型ボツリヌス毒素局注療法の有効性について. *日本発汗学会総会プログラム・抄録集* 27 回 Page29(2019.06)

【中里良彦】

1. 大田 一路, 中里 良彦, 田村 直俊, 山元 敏正:体幹の帯状表在感覚低下と顔面を含む分節性無汗を呈した 1 例. *発汗学* (1340-4423)26 巻 2 号 Page49-51(2019.12)
2. 中里 良彦, 田村 直俊, 奥田 理沙, 大田 一路, 川崎 一史, 山元 敏正:Idiopathic pure sudomotor failure 治療後に全身性多汗症となった 1 例. *発汗学* (1340-4423)26 巻 2 号 Page47-48(2019.12)
3. 田村 直俊, 中里 良彦:交感神経切除後の代償性発汗・味覚性発汗と発汗の二重神経支配仮説. *発汗学* (1340-4423)26 巻 2 号 Page35-40(2019.12)
4. 中里 良彦:分節性/半側性多汗症:臨床的特徴と病態 特発性分節性無汗症と harlequin 症候群.

自律神経 (0288-9250)56 卷 1 号
Page37-44(2019.03)

5. 中里 良彦:【温度を基軸とした生命活動(温度生物学)】温熱性発汗の生理学的メカニズムとその障害. 脳神経内科 (2434-3285)90 卷 6 号 Page627-633(2019.06)
6. 中里 良彦:各種疾患 自律神経疾患 特発性後天性全身性無汗症. Annual Review 神経 2019 卷 Page291-298(2019.03)

【朝比奈正人】

1. 朝比奈 正人, 坂口 正雄: 健常者における睡眠時の発汗活動とその季節変動. 発汗学 (1340-4423)27 卷 1 号 Page26-28(2020.1)

【岩瀬 敏】

1. 大野 秀夫, 西村 直記, 岩瀬 敏, 菅屋 潤壹, 西村 るみ子, 杉山 理: 中年期女性の皮膚潤いに関わる生物物理特性の冬期4年間にわたる経年変化. 日本生気象学会雑誌 (0389-1313)56卷1号 Page35-42(2019.06)
2. 犬飼 洋子, 岩瀬 敏: 病変部位に基づいた発汗障害の分類の提案-的確な治療への導入のために. 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 72回 Page108(2019.11)
3. 犬飼 洋子, 岩瀬 敏: 心因性(転換性障害)様の神経症候を呈するも発汗障害の存在により器質性であると判明した1例. 自律神経 (0288-9250)56卷2号 Page xxxviii(2019.06)

【新関寛徳】

1. Nakazawa S, Niizeki H, Nakabayashi K, Tanese K, Tokura Y: Congenital nail clubbing. J Dermatol 2019; 46(3):e101-e102.
2. 畠中 美帆, 種瀬 啓士, 新関 寛徳, 持丸 奈央子, 関 敦仁, 新井 勝大, 入江 理恵, 和田 芳雅, 江浦 重義, 吉田 和恵: 中学生で診断しえた肥厚

性皮膚骨膜炎の 2 例. 臨床皮膚科 2019;73:416-422

3. 新関 寛徳, 吉田 和恵:【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 染色体・遺伝子関連 肥厚性皮膚骨膜炎 [指定難病 165]. 日本医師会雑誌 2019; 148 (特別 1):S307

【吉田和恵】

1. 安田 葉月, 持丸 奈央子, 新関 寛徳, 久保田 雅也, 小崎 里華, 吉田 和恵: 顔面血管線維腫を契機に診断し得た TSC2/PKD1 隣接遺伝子欠失症候群の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X)129 卷 5 号 Page1208(2019.05)

【久松理一】

1. 久松 理一:【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 消化器系 非特異性多発性小腸潰瘍症 [指定難病 290]. 日本医師会雑誌 (0021-4493)148 卷特別 1 Page S235-S236(2019.06)

【芳賀信彦】

1. Haga N, Shinoda Y, Fujiwara S, Mano H, Nishizaka C: Orthotic treatment for knee pathologies in children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. ISPO 17th World Congress, 2019.10.5-8, Kobe (口頭発表)
2. 芳賀信彦: 身体性システム科学とリハビリテーション医学. 第 10 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会 (アカデミックレクチャー), 2019.4.29, 仙台 (口頭発表)
3. 芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーション診療. 第 56 回日本リハビリテーション医学会学術集会 (教育講演) 2019.6.15, 神戸 (口頭発表)
4. 芳賀信彦: 感覚の障害と運動器. 第 3 回身体性システム公開シンポジウム「身体意識と協調運動: 身体性システムのリハビリテーション」, 2019.9.17, 東京 (口頭発表)

【久保田雅也】

1. 早川 格, 久保田 雅也 :【小児神経学-現在から未来へ】総論 小児神経疾患の病歴 . 小児内科 (0385-6305)52 巻 3 号 Page316-321(2020.03)
2. 久保田 雅也 : 児童青年期の神経・精神発達疫学 乳幼児発達の意味するもの 成育母子コホートにおける観察研究から . 児童青年精神医学とその
3. 近接領域 (0289-0968)60 巻 4 号 Page415-424(2019.08)

【藤本智子】

1. 藤本智子 : 多汗症の治療の行方 . 発汗学 (1340-4423)27 巻 1 号 Page13-19(2020.1)

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