

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

令和4年（2022年）3月

【目 次】

I. 令和3年（2021年）度構成員名簿

II. 総括研究報告

[発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究]

横関 博雄（東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野）

III. 分担研究報告

[特発性全身性無汗症に関する研究]

大嶋 雄一郎（愛知医科大学皮膚科）

[当院における特発性後天性全身性無汗症患者数の推移とその特徴に関する研究]

朝比奈 正人（金沢医科大学脳神経内科）

[データからみるAIGAの体温調節障害に関する研究]

犬飼 洋子、岩瀬 敏（愛知医科大学 生理学）

[医師主導治験対象患者としての無汗性外胚葉異形成症の可能性]

高橋 克（北野病院歯科口腔外科）

[コロナ禍における無痛無汗症の実態調査 2021]

久保田 雅也（島田療育センター）

[低汗性外胚葉形成不全症に関する研究]

下村 裕（山口大学皮膚科学講座）

[肥厚性皮膚骨膜炎患者のエイコサノイドに関する研究]

野村 尚史（京都大学皮膚科）

[全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期全身連用による不可逆的無汗の発症と汗腺病理組織変化に関する研究]（平成29年度班会議での発表分）

犬飼 洋子（愛知医科大学 生理学）

[再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例に関する研究]（平成30年度班会議での発表分）

犬飼 洋子（愛知医科大学 生理学）

[塩化アルミニウム長期制汗治療を行った全身性多汗症患者における多汗残存部位での皮膚交感神経活動に関する研究]（令和元年度班会議での発表分）

犬飼 洋子（愛知医科大学 生理学）

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、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AIGA124例の検討では、**ステロイドパルス療法が有効**であった。治癒率は73%で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。寛解57例の**再発率は48%**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(Iida T, JD, 2021)。また、AIGA患者では、体温が中性温環境ではそれほど高体温でなくても、暑熱暴露時にはとくにその初期に健常者の約5倍の速度で急峻に上昇することが明らかになった。さらに、最近AIGAの新規患者数は増加傾向にあることが明らかになった。その理由の一つとしてAIGAが指定難病に指定されたことで認知度が高まった影響が考えられた。COVID-19流行下におけるステイホームが発症増加に影響したかどうか言及するには今後の継続評価を要する。**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**(Inazawa M, JD, in press)。長引くコロナ禍での**先天性無痛無汗症 (CIPA)**、**先天性無痛症 (CIP)**の56患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すため第2回目のアンケートを施行した(調査期間は2021.10.1~11.31)。家族のストレスは昨年と比較し、増大傾向にあるが、患者と過ごす時間が増えたことをpositiveにとらえる家族もあり、昨年と同様stress copingの術を身に付けていると思われた。コロナ禍においては様々な問題が顕在化した。本疾患のような稀少難病ではレジストリー作成、迅速に対応できるプラットフォームなどの整備が急務である。完全型6名、不完全型3名を含む、9名のPDP患者(18歳から50歳男性、全員がSLC02A1に変異あり)を解析した。常染色体劣性遺伝性疾患である**肥厚性皮膚骨膜炎 (pachydermoperiostosis、以下、PDP)**は、ばち指、骨膜肥厚、頭部皮膚肥厚を3主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。完全型PDP患者では、尿中PGE主要代謝産物(PGE major urinary metabolite、以下、PGE-MUM)濃度が、健常者平均値の10倍高かった。一方、不完全型患者では、健常者平均値の4倍以下であった。以上から、SLC02A1突然変異を有する患者のPDPサブタイプを区別する上で、PGE-MUMが非侵襲的バイオマーカーとして利用できると考えた。

【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 (金沢大学脳神経内科)
室田 浩之 (長崎大学皮膚科学分野)
中里 良彦 (埼玉医科大学脳神経内科)
大嶋雄一郎 (愛知医科大学皮膚科)
岩瀬 敏 (愛知医科大学生理学教室)
犬飼 洋子 (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)
高橋 克 (北野病院歯科口腔外科)
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 (国立障害者リハビリセンター)
久保田雅也 (島田療育センター)
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 太吉 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
佐野 健司 (信州大学医学部病態解析診断学教室)
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)
梅野 淳嗣 (九州大学消化器内科)
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)
秋野 愛 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
伊藤 裕子 (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。AIGA(特発性後天性全身性無汗症)では無汗により体温調節障害をきたす。この性質・治療経過を、当施設(皮膚科・生理学講座)での患者の検査から得た、核心温の指標としての鼓膜温を中心としたデータより、健常者と比較して検証する。特発性後天性全身性無汗症(AIGA)は患者数約100-200名程度の希少疾患とされている¹⁾。AIGA患者数の推移を調査し、AIGA患者が増加しているか評価する。

(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) 常染色体劣性遺伝性疾患である**肥厚性皮膚骨膜炎(pachydermoperiostosis、以下、PDP)**は、ばち指、骨膜肥厚、頭部皮膚肥厚を3主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。PDPの原因遺伝子として、プロスタグランジン(PG)E2分解酵素をコードするHPGD遺伝子と、PGE2輸送タンパクをコードするSLC02A1遺伝子が同定されている。本班会議では、日本人患者の90%以上が、SLC02A1に変異を有することを明らかにしてきた。PDPは、皮膚肥厚の重症度により、臨床的に二亜型に分類される。頭皮が顕著に肥厚し、大脳の皺襞のように変化した、脳回転状皮膚(cutis verticis gyrata、以下、CVG)をきたす臨床型を完全型、皮膚肥厚が軽度でCVGを来さない型を不完全型と分類する。この病型分類は、肉眼的所見でおこなっており、分類に有用な客観的バイオマーカーは確立されていない。そこで、本研究では、PDPの病型分類と相関するバイオマーカーを探索することを目的とした。

(5) 2020年10月に新型コロナウイルス感染症の増大(第3波)から、日常生活に大きな変更を迫られている中で、先天性無痛無汗症(CIPA)、先天性無痛症(CIP)の患者家族

の抱える固有の問題とニーズを洗い出すため第1回めのアンケートを施行した。今回はこの一年後、同様の目的と1年間の変化をみるために2021年10月に第2回めのアンケートを施行した。

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)**124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。

対象：当施設でデータを取得できたAIGA男性患者6名(35 ± 14 [SD]歳)と、健常男性12名(29 ± 6 [SD]歳) (両群の年齢はマッチしている：Fisher の直接確率)。

方法：全身温熱発汗試験：被検者は緩いショートパンツのみ着用し、室温40°C、相対湿度50%に設定した人工気候室に入り、全身暑熱負荷を、皮膚圧一発汗反射による影響を避けるため背もたれの無い椅子に座って行った。暑熱負荷時間は最大発汗までとした。

測定項目：全身発汗分布をMinor法(後述)で観察し、核心温の指標として片側の鼓膜温を同時に連続測定した。Minor法は、ヨウ素でんぷん反応により発汗部位が濃紫色に変化することを利用した、発汗分布を確認するための半定量法である。ヨード液15 ml、無水アルコール溶液90 ml、ヒマシ油10 mlの混合液を、刷毛でむらなく全身の皮膚面に塗布し、乾燥後、篩でこしたばれいしょでん粉をミニダスターで薄く均一に散布する。

(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。

すべての対象患者に、口頭で、検査結果(データ、写真)について、学会や研究会、論文報告を行う可能性があることに承諾を得ている。

2002年から2021年6月20日までの間に千葉大学医学部附属病院脳神経内科を受診し、AIGAの診断基準²⁾を満たす患者を対象に、各年の受診患者数、患者の臨床的背景、発症時期を調査した。また、Pubmedで検索される国別の論文数を調査した。

(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) 京都大学医学部附属病院を受診したPDP患者の血算値、生化学検査値、尿中PGE主要代謝産物(PGE major urinary metabolite、以下、PGE-MUM)濃度、尿中PGE2濃度と、臨床病型との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、京都大学医学部附属病院を受診し、「生体試料の保管と将来の研究利用についての説明文書」に同意を与えたPDP患者、および健常人ボランティアの診療情報と尿検体を用いた。検体解析にあたっては、参加者を特定できる個人情報除外した。

(5) CIPA患者家族会に属する56家族に調査票による無記名式のアンケート（もしくは同封のQRコードからWebアンケート）を実施した。56家族中33家族（回収率58.9%、CIPA31家族、CIP2家族、患者37名（15才以下13名、16-19才4名、20才以上20名）から回答を得た。調査期間は2021.10.1~11.31であり、わが国における新型コロナウイルス感染症の第5波も漸く終息したかにみえる時期に相当する。

(倫理面への配慮)

本研究は島田療育センター倫理委員会の承認を受けた。

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、AIGA124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48%**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)(Iida T, JD, 2021)。

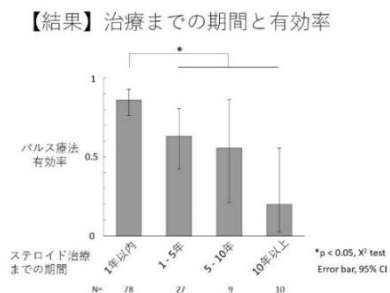


図1：治療までの期間とパルス療法の有効率

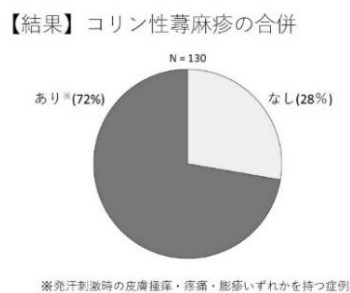


図2：コリン性蕁麻疹の合併

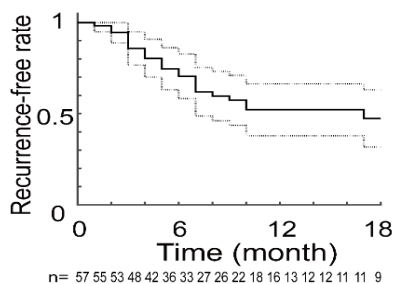


図3：再発率

①AIGA と健常者との中性温環境での鼓膜温の比較 (図 1)

AIGA男性患者と健常男性の鼓膜温は、暑熱負荷前の中性温環境において有意差は無かった (Wilcoxonの順位和検定)。

②AIGA男性患者、健常男性の暑熱負荷時の鼓膜温の変化 (図 2, 3)

全身温熱発汗試験での個々の鼓膜温上昇の経過が分かるよう、各被検者の曲線を示す (図2)。室温40℃、相対湿度40～50%にて暑熱負荷をしたところ、健常男性のほとんどで、鼓膜温はinitial fall (paradoxical fall)、すなわち、環境温が急に上昇すると、核心温は一時的に低下した後、元に戻り (末梢血管拡張により、外層部にある冷たい血液が核心部に環流されるためと説明されている)、その後は遅い速度で上昇していった。一方、AIGA男性患者のほとんどで鼓膜温のinitial fallがみられず、むしろ急峻な上昇があった。その後は早い速度で上昇し、徐々に上昇速度が緩やかになった。

図2で示した、全身温熱発汗試験における、AIGA男性患者、健常男性それぞれの鼓膜温の平均値の変化を示す (図3)。鼓膜温は、健常男性では、暑熱負荷開始後 5 分間はほぼ上昇せず、その後緩徐に (約 0.01℃/分) 上昇する、下向きに弧を描く曲線を示した。一方、AIGA 患者では暑熱負荷開始後急峻に (0.05℃弱/分) 上昇し、上昇速度は健常男性に比べ有意に速く ($P < 0.05$) (反復測定分散分析: IBM SPSS Statistics 21[®]による)、上向きに弧を描く曲線を示した。

③AIGAに対するステロイド・パルス治療の効果

AIGAのほとんどを占めるIPSF (特発性純粋発汗機能不全症: idiopathic pure sudomotor failure) は、ステロイド・パルスが即効的に著効するとされる。その著効例とほぼ無効例の検査データを示し、体温調節について検討した。

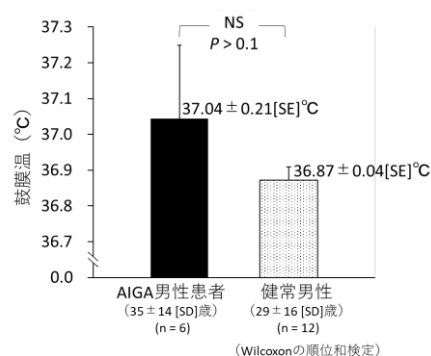


図1 AIGA男性患者と健常男性との中性温環境での核心温の比較

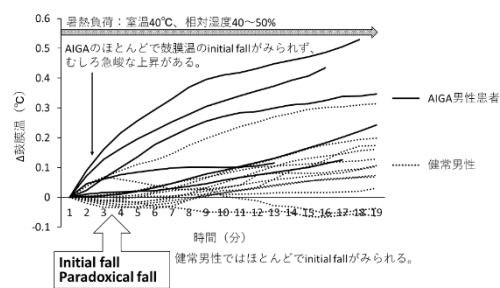


図2 AIGA男性患者、健常男性の暑熱負荷時の鼓膜温の変化

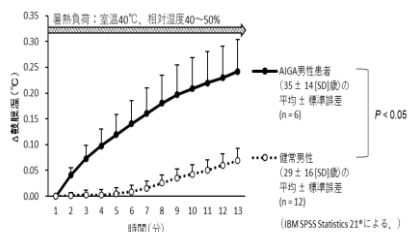


図3 暑熱環境で、AIGA 男性患者の核心温の上昇速度は、健常男性に比べ有意に速い

(犬飼洋子. 第 66 回日本自律神経学会総会/シンポジウム 3/特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) AIGA の治療 犬飼洋子. 自律神経, 2014)

研究結果

n	49
年齢	34±15歳
男女比	47:2
罹病期間	1.7±1.6年
無汗部位	
25%未満	10例
25-50%	4例
75%以上	35例
コリン性蕁麻疹	
あり	32例
なし	17例
治療	
未治療	12例
PSL内服	1例
パルスのみ	8例
パルス+後療法	28例
治療反応あり	68%

表1

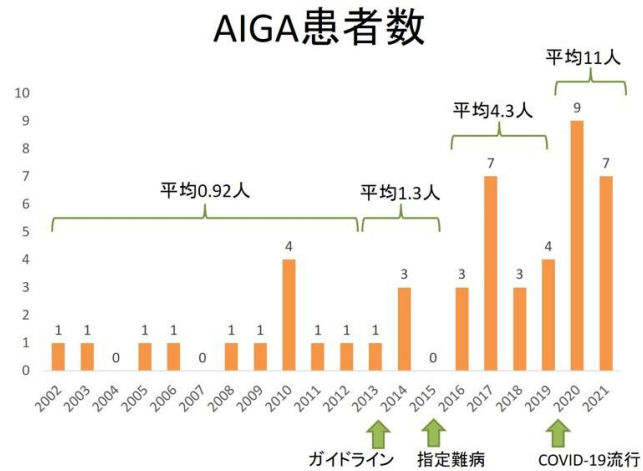


図1

2000年から2021年6月20日までの間に千葉大学医学部附属病院脳神経内科を受診したAIGA患者は49人であった。その背景を表1に示した。また、受診年別にAIGA患者数を棒グラフに示した(図1)。AIGAの診療ガイドラインの発表された2013年では患者数の大きな変化は認めなかったが、AIGAが指定難病に指定された2015年以降患者数は増加を認めた。2002年から2015年までの平均患者数は年間1.1±1.1名であったが、AIGAが指定難病となつてからの2016年から2019年は年間平均4.3±1.9名と増加した。COVID-19感染の流行が始まった後の2020年、2021年の1.5年間は年間平均11名とさらに増加していた。それぞれの患者の発症年でみると発症者数が徐々に増加する傾向が見られた(図2)。PubMedで検索されるAIGAに関する論文数は2011年頃から増加し、2015年以降は年間6編程度で推移し、そのほとんどが日本からの報告であった(図3)。

(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、

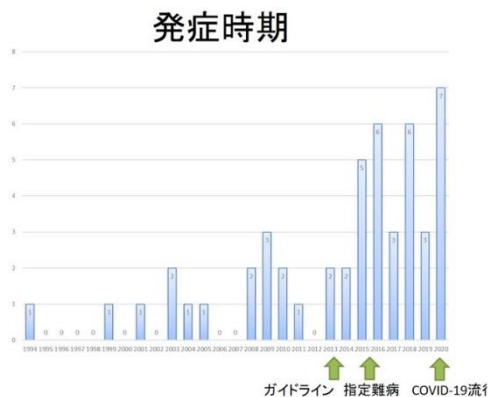


図2

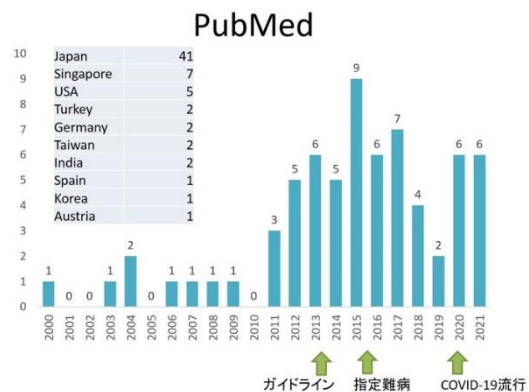


図3

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**を併発し、**11例(42%)で気管支喘息**を併発していた(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(Inazawa M, JD, in press)。

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併発が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

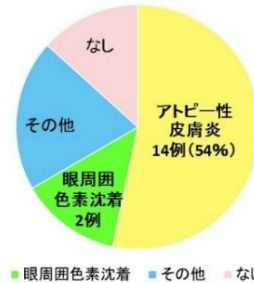


図4：無汗性外胚葉形成不全症の皮膚症状

(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。

さらに、歯牙形成不全の遺伝子療法を開発している。TRG035 の先天性無歯症患者に対する医師主導治験に向けて、PMDA との事前面談を完了し、対面助言を受ける状況です。その対象患者として、症候群性先天性無歯症として X連鎖無汗性外胚葉異形成症患者を想定している。

(4) 完全型6名、不完全型3名を含む、9名のPDP患者(18歳から50歳男性、P1~P9)が参加した。

解析の結果、PDP患者のPGE-MUM濃度が、二峰性分布を示した。この二峰性は、CVGの有無と強く相関した。完全型PDP患者は健常対照者に比べて10倍高いPGEMUM濃度を示した。一方、不完全型患者では、健常者平均値の4倍以下であった。PGE-MUMの二峰性分布は、年齢に関係しなかった。そのほかの検査値（貧血の程度、肝逸脱酵素、腎機能関連項目）は、臨床病型と相関するものは見出されなかった。

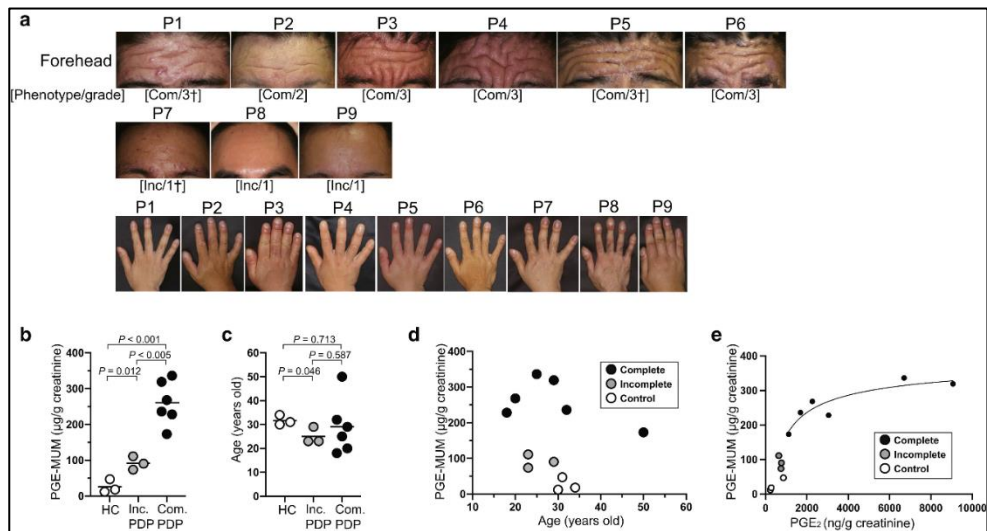


図1 PDP患者の(a)臨床像、(b) PGE-MUM濃度、(c) 年齢分布、(d) PGE-MUMと年齢の関係、(e) PGE-MUMと尿中PGE2の関係

表1 肥厚性皮膚骨膜炎の病型、SLC2A1遺伝子型、PGE-MUM、尿中PGE2濃度の関係

患者	年齢	病型	SLC2A1遺伝子型	PGE-MUM (µg/g Cre)	尿中PGE2 (pg/g Cre)
P1	18	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	228. 0	3055. 4
P2	25	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	336. 0	6700. 0
P3	29	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	319. 0	9070. 1
P4	32	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1807C>T (p. R603*)	236. 0	1694. 0
P5	20	完全型	c. 664G>A (p. G222R)	268. 0	2264. 3
P6	50	完全型	c. 664G>A (p. G222R)	173. 0	1120. 5
P7	23	不完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	111. 0	641. 4
P8	29	不完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	90. 5	768. 2
P9	23	不完全型	c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	73. 9	746. 3
C1	30	健常人	遺伝子診断は実施せず	12. 0	230. 8
C2	34	健常人	遺伝子診断は実施せず	18. 0	276. 6
C3	31	健常人	遺伝子診断は実施せず	47. 1	862. 9

(5) 患者家族で新型コロナウイルス感染症罹患は0であった。コロナワクチンに関しては12才以上の患者のいる31家族のうち27家族が全員2回目の接種を終えていた。

現在の家族の困りごととしては①全く先の予定が立たないこと15例、②家計や仕事について5例、③自分が感染しないかどうか22例が挙げた(複数回答あり)。

先行研究により新型コロナウイルス感染症の増大期間中、神経発達症の小児において睡眠リズムの乱れが顕著になることから、半年間の睡眠リズムの実際を尋ねたところ寝付きの悪さ6例、寝起きの悪さ2例、夜間中途覚醒2例を認めた。4例は元々睡眠リズムの乱れがあるが、変わらず。

この期間中の行動変容につき尋ねたところ、いらつきやかんしゃくが増えた6例、集中力低下5例、多動5例、情緒不安定2例であった(複数回答あり)。

昨年の同時期と異なることを尋ねたところ、一緒に時間が増えてストレスだった6例(stress+群)、また、昨年よりストレスが増加した8例、一緒に時間が増えて理解が増した4例(stress-群)であった(図3)。

自由記述の一部は以下の通りである。

1. この1年で最も大変だったこと

- 例年より外出を慎重に考えざるを得なかった事が多かった。
- 昨年は休校&テレワークとなったことがとてもストレスになったが、今はどちらも通常ではないものの学校や会社に行けているので特に大変なことはなかった。
- 出先の体温チェックは本人がもし、高かったらどうしよう…と不安になる事が多く、出かけてもかえってストレスになってしまうこと。
- 休日になるとドライブ、買い物と出ることが出来ないのを納得させるのが大変でした。
- 通所サービスでの外出の機会が減り、家族での外出も減り、そのストレスからかうつ病になった。
- 2021.4から11月にかけて4回も骨折して、2か月も入院したこと。手術もしました。コロナのせいで面会も禁止、廊下くらいしか出してもらえず、心が病みました。

2. この1年で最もよかったこと

- 特に無し(4家族)
- 親は会議、子供は習い事、が、リアルとwebとでやり方の選択肢が増えたことは良かった。
- 手洗いや消毒の習慣がついたこと。
- 外食しなくなったため家族との会話が増えた。
- 世の中の外出を控える中の安静は、自分だけではない・・・という納得感があるようで、自宅で趣味を満喫しています。

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、時期を逸さないよう**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。AIGAは2015年7月に指定難病に指定され、2016年以降のAIGA患者の新規受診数は増加傾向が見られ、2020年以降さらに顕著となった。指定難病に指定されたことで認知度が上昇したことによる受療機会の増加が原因と推測される。さらに、温暖化の影響も考慮する必要があるかもしれない。日本の平均気温偏差(平均気温から過去30年の平均を差し引いた値)も年々上昇を続けている³⁾。暑熱環境に遭遇する機会が増えることで、うつ熱や熱中症あるいはコリン性蕁麻疹を自覚し、医療機関を受診する患者数が増加している可能性もある。COVID-19流行が落ち着いてステイホームが解除された後に患者数にどのような変化があるか、また、気候の変化とともに患者数に変化が見られるか、引き続き注視していきたい。

①AIGA患者の核心温は、中性温環境では37℃前後で、発症前よりは上昇している可能性はあるが高体温ではなかった。

②しかし、AIGA患者の核心温は、とくに暑熱負荷開始直後には、しばらくは上昇しない健常者とは異なり、健常者の5倍以上の速度で急峻に上昇した。よって、AIGAが発汗機能が障害されるこ

とから、暑熱負荷初期においても核心温維持には能動的血管拡張よりも発汗が重要といえる。また、暑熱暴露経過中もAIGA患者の核心温の上昇速度は健常者に比べ有意に速かった。

以上より、AIGA患者の核心温は、環境温が熱的中性域（代謝性熱産生や発汗の調節性変化なしに、体温調節が行われている環境温度の範囲）にコントロールされていれば高体温にならないが、環境温が高いと核心温の上昇速度が速くなることから、環境温上昇による影響を強く受けるといえ、環境温を中性温環境以上にならないようコントロールすることが重要である。とくに高環境温暴露の初期でAIGA患者の核心温は急峻に上昇するという特徴ゆえ、熱中症予防のために暑熱暴露時には初期から注意して体温調節行動（中性温環境への移動、体表面を濡らす、空調の調節など）をする必要がある。暑熱環境に入る前に、皮膚に水をかけておく（岩瀬案）等の新たな対策が考えられる。気温の影響により高体温となる傾向もあるため、季節ごとの注意も必要である。

③ステロイド・パルス治療の効果は、暑熱暴露での核心温の上昇度は、著効例では減少するが、ほぼ無効例では、暑熱暴露開始時の急峻な上昇は改善されず、おそらく気温の変化を原因として上昇してしまった。

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症例の低（無）汗性外胚葉形成不全症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。

皮膚肥厚は、加齢性に増悪する。そのため、CVGを認めないPDP患者の病型分類は時に困難である。不完全型と完全型が質的に異なる病型なのか、不完全型は一連の連続した病型であり、CVGを伴わない患者が完全型の初期段階と診断すべきかはではなく、この2つの型は互いに質的に異なるものとして識別されるべきであると示唆された。

家族内に新型コロナウイルス感染者がいなかったことは、感染対策が徹底されたことが奏効したと考えられる。ワクチンに関してもほとんどの家族が全員接種し、感染に備えていた。現在の困りごとに関しては昨年の調査と変わらず、自分が感染した時の家族への影響を危惧したものが多かった。調査時の患者の睡眠調節障害、行動変容の割合は昨年とほとんど変わらず、様々な行事の自粛や外出制限などが影響しているものと考えられる。家族のストレスは昨年と比較し、増大傾向にある。中でも少数だが、患者と過ごす時間が増えたことをpositiveにとらえる家族もあり、昨年と同様stress copingの術を身に付けていると思われた。こういう中で患者家族会の交流はストレス軽減に役立っていると思われた。自由記述の中では具体的な日常の大変さが語られた。一般に稀少難病の患者家族は家族間の結びつきも強くはないが、本症の家族会は1993年に設立され、翌年から医療関係者ととともに患者検診会-シンポジウムが毎年開催され、交流を続けてきた。コロナ禍においてもリモートでシンポジウムは開催され、それぞれの困りごとに対応してきた。それでもなお疾患の周知は不十分で、今後の体制作りの工夫が必要である。レジストリー作成、迅速に対応できるプラットフォームなどの整備が急務である。

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。また、千葉大学を新規に受診するAIGA患者は増加傾向にある。増加の一因として、疾患の認知度の上昇、温暖化などの影響が推察された。

1. AIGA患者の核心温は、中性温環境では高体温にならず正常範囲に保たれる。
2. AIGA患者の核心温は、暑熱暴露初期に急峻に上昇し、健常者に比し上昇速度が有意に速い。
3. ステロイド・パルス療法を中心とした治療で発汗が復活することにより、暑熱暴露時の核心温の急速な上昇速度が緩徐化される。

以上より、治療効果が十分でない時期でも、体温調節をできる限り保つために、環境温のコントロールとともに、とくに暑熱暴露初期の急峻な核心温上昇を緩和・予防することが、熱中症防止

のため重要である。

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。

SLC02A1突然変異を有する患者のPDPサブタイプを区別する上で、PGE-MUMは、簡便で、非侵襲的なバイオマーカーとして利用できると考える。

長引くコロナ禍での先天性無痛無汗症（CIPA）、先天性無痛症（CIP）の患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すため第2回めのアンケートを施行した。家族のストレスは昨年と比較し、増大傾向にあるが、患者と過ごす時間が増えたことをpositiveにとらえる家族もあり、昨年と同様stress copingの術を身に付けていると思われた。本疾患のような稀少難病ではレジストリー作成、迅速に対応できるプラットフォームなどの整備が急務である。

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、肥厚性皮膚骨膜炎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

【横関博雄】

1. Iida, T.; Nakamura, M.; Inazawa, M.; Munetsugu, T.; Nishida, M.; Fujimoto, T.; Sasaki, Y.; Ohshima, Y.; Nakazato, Y.; Namiki, T.; Yokozeki H., Prognosis after steroid pulse therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *The Journal of Dermatology* 2021, ;48:271-8
2. Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasu I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi M, Yoshioka A, Egami Y, Matsuo K, Matsuda T, Akamatsu M, Yorozuya T, Takayama S. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol.* 2021 Mar;48(3):279-288. doi: 10.1111/1346-8138.15668. Epub 2021 Jan 7.
3. Inazawa-Terada M, Namiki T, Omigawa C, Fujimoto T, Munetsugu T, Ugajin T, Shimomura Y, Ohshima Y, Yoshida K, Niizeki H, Hayashi R, Nakano H, Yokozeki H. An epidemiological survey of anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia in Japan: High prevalence of allergic diseases. *J Dermatol.* 2022 Apr;49(4):422-431. doi: 10.1111/1346-8138.16278. Epub 2021 Dec 13.
4. Murota H, Fujimoto T, Oshima Y, Tamada Y, Yanagishita T, Murayama N, Inoue S, Okatsu H, Miyama H, Yokozeki H. Cost-of-illness study for axillary hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2021 Oct;48(10):1482-1490. doi: 10.1111/1346-8138.16050. Epub 2021 Jul 9.
5. Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasu I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi M, Yoshioka A, Egami Y, Matsuo K, Matsuda T, Akamatsu M, Yorozuya T, Takayama S, Yokozeki H. A phase III, 52-week, open-label study to evaluate the safety and efficacy of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in

- Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol.* 2021 Aug;48(8):1149-1161. doi: 10.1111/1346-8138.15927. Epub 2021 May 26.
6. Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasu I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi M, Yoshioka A, Egami Y, Matsuo K, Matsuda T, Akamatsu M, Yorozuya T, Takayama S. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol.* 2021 Mar;48(3):279-288. doi: 10.1111/1346-8138.15668. Epub 2021 Jan 7.
 7. Yokozeki H, Fujimoto T, Wanatabe S, Ogawa S, Fujii C. Topical glycopyrronium tosylate in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dermatol.* 2022 Jan;49(1):86-94. doi: 10.1111/1346-8138.16188. Epub 2021 Oct 11.
 8. Kato K, Al-Sobaihi S, Al-Busani H, Nishizawa A, Ohmi M, Yokozeki H, Namiki T. Analysis of sweating by optical coherence tomography in patients with palmo-plantar hyperhidrosis. *The Journal of Dermatology*, 2021;48:333-43

【並木 剛】

1. Iida, T.; Nakamura, M.; Inazawa, M.; Munetsugu, T.; Nishida, M.; Fujimoto, T.; Sasaki, Y.; Ohshima, Y.; Nakazato, Y.; Namiki, T.; Yokozeki H., Prognosis after steroid pulse therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *The Journal of Dermatology* 2021, ;48:271-8
2. Kato K, Al-Sobaihi S, Al-Busani H, Nishizawa A, Ohmi M, Yokozeki H, Namiki T. Analysis of sweating by optical coherence tomography in patients with palmo-plantar hyperhidrosis. *The Journal of Dermatology*, 2021;48:333-43
3. Inazawa-Terada M, Namiki T, Omigawa C, Fujimoto T, Munetsugu T, Ugajin T, Shimomura Y, Ohshima Y, Yoshida K, Niizeki H, Hayashi R, Nakano H, Yokozeki H. An epidemiological survey of anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia in Japan: High prevalence of allergic diseases. *J Dermatol.* 2022 Apr;49(4):422-431. doi: 10.1111/1346-8138.16278. Epub 2021 Dec 13.
4. Wada S, Namiki T, Takahashi M, Miyazaki Y, Miura K, Yokozeki H. Angiosarkom mit diffuser ödematöser Induration im Gesicht: ein seltenes und atypisches klinisches Merkmal. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Jun;19(6):892-895. doi: 10.1111/ddg.14352_g.
5. Eshiba S, Namiki T, Mohri Y, Aida T, Serizawa N, Shibata T, Morinaga H, Nanba D, Hiraoka Y, Tanaka K, Miura K, Tanaka M, Uhara H, Yokozeki H, Saida T, Nishimura EK. Stem cell spreading dynamics intrinsically differentiate acral melanomas from nevi. *Cell Rep.* 2021 Aug 3;36(5):109492. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109492.

【佐藤貴浩】

1. Satoh T, Yokozeki H, Murota H, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, Shiohara T, Morita E, Aiba S, Aoyama Y, Hashimoto T, Katayama I. 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of prurigo. *J Dermatol.* 2021 Sep;48(9):e414-e431. doi: 10.1111/1346-8138.16067. Epub 2021 Jul 27.
2. Shinada Y, Hirose M, Munetsugu T, Sugiura R, Shimokata-Isoe M, Matsuo S, Ishikawa T, Fujimoto N, Satoh T. Generalized pruritic erythema with

neutrophils in a patient with relapsing polychondritis. *J Dermatol.* 2021 Apr;48(4):e153-e154. doi: 10.1111/1346-8138.15755. Epub 2021 Feb 18.

3. Yamazaki Y, Matsuo S, Ishikawa T, Munetsugu T, Nishizawa A, Fujimoto N, Satoh T. Pustular psoriasis with severe liver dysfunction: psoriasis-specific immune hepatitis? *Eur J Dermatol.* 2021 Apr 1;31(2):277-279. doi: 10.1684/ejd.2020.3720.

【室田浩之】

1. Iwanaga A, Kuwatsuka Y, Murota H. Molecular diagnosis of an atypical case of angiomatoid fibrous histiocytoma based on detection of the EWSR1 gene translocation. *J Dermatol.* 2021 May;48(5):e215-e216. doi: 10.1111/1346-8138.15823. Epub 2021 Feb 23.
2. Satoh T, Yokozeki H, Murota H, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, Shiohara T, Morita E, Aiba S, Aoyama Y, Hashimoto T, Katayama I. 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of prurigo. *J Dermatol.* 2021 Sep;48(9):e414-e431. doi: 10.1111/1346-8138.16067. Epub 2021 Jul 27.
3. Murota H, Fujimoto T, Oshima Y, Tamada Y, Yanagishita T, Murayama N, Inoue S, Okatsu H, Miyama H, Yokozeki H. Cost-of-illness study for axillary hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2021 Oct;48(10):1482-1490. doi: 10.1111/1346-8138.16050. Epub 2021 Jul 9.
4. Mine T, Koike Y, Ehara D, Murota H. A case of bilateral plantar pseudo-Kaposi sarcoma successfully treated with propranolol. *JAAD Case Rep.* 2021 Oct 2;18:74-78. doi: 10.1016/j.jdc.2021.09.032. eCollection 2021 Dec.
5. Murota H, Koike Y, Ishii K, Calimlim BM, Ludwikowska M, Toumi M, Kawaguchi I. Evaluating the burden of pruritus due to atopic dermatitis in Japan by patient-reported outcomes. *J Med Econ.* 2021 Jan-Dec;24(1):1280-1289. doi: 10.1080/13696998.2021.2002559.

【大嶋 雄一郎】

1. 堀江 風野, 大嶋 雄一郎, 渡辺 瞳, 安藤 与里子, 高間 寛之, 柳下 武士, 永井 琢人, 渡辺 大輔. 無汗症から診断に至った Fabry 病の 1 例. *皮膚科の臨床* (0018-1404) 63 巻 1 号 Page97-100(2021. 01)
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. *臨床皮膚科* (0021-4973) 74 巻 10 号 Page825-831(2020. 09)

【中里良彦】

1. Nakazato Y, Ikeda K, Ota K, Tamura N, Yamamoto T. Idiopathic basal ganglia calcification may cause pathological conditions resembling Parkinson's disease. *eNeurologicalSci.* 2020 Dec 23;22:100307. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100307. eCollection 2021 Mar.
2. Iida T, Nakamura M, Inazawa M, Munetsugu T, Nishida M, Fujimoto T, Sasaki Y, Ohshima Y, Nakazato Y, Namiki T, Yokozeki H. Prognosis after steroid pulse

therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Dermatol.* 2021 Mar;48(3):271-278. doi: 10.1111/1346-8138.15666. Epub 2020 Nov 4.

3. Ota K, Nakazato Y, Yokoyama R, Kawasaki H, Tamura N, Ohtake A, Saito-Tsuruoka M, Yamamoto T. A Japanese family with P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with a variant Creutzfeldt-Jakob disease-like phenotype among the siblings: A case report. *eNeurologicalSci.* 2021 Nov 16;25:100380. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100380. eCollection 2021 Dec.
4. Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A. Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes. *Cytopathology.* 2021 Nov;32(6):831-835. doi: 10.1111/cyt.13042. Epub 2021 Aug 14.

【朝比奈正人】

1. Araki N, Yamanaka Y, Poudel A, Fujinuma Y, Katagiri A, Kuwabara S, Asahina M. Electrogastrography for diagnosis of early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 May;86:61-66. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.03.016. Epub 2021 Mar 28.
2. Liu W, Yamamoto T, Yamanaka Y, Asahina M, Uchiyama T, Hirano S, Shimizu K, Higuchi Y, Kuwabara S. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Front Neurol.* 2021 May 4;12:656041. doi: 10.3389/fneur.2021.656041. eCollection 2021.
3. Sano K, Asahina M, Uehara T, Araki N, Yamanaka Y, Matsumoto K, Okuyama R. Clear cell injury associated with reduced expression of carbonic anhydrase II in eccrine glands consistently occurs in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Dermatol.* 2021 Apr;48(4):439-446. doi: 10.1111/1346-8138.15722. Epub 2021 Jan 16.

【岩瀬 敏】

1. Nishimura N, Iwase S, Takumi H, Yamamoto K. Gravity-Induced Lower-Leg Swelling Can Be Ameliorated by Ingestion of α -Glucosyl Hesperidin Beverage. *Front Physiol.* 2021 Jun 23;12:670640. doi: 10.3389/fphys.2021.670640. eCollection 2021.
2. Nishimura N, Iwase S, Takumi H, Yamamoto K. Corrigendum: Gravity-Induced Lower-Leg Swelling Can Be Ameliorated by Ingestion of α -Glucosyl Hesperidin Beverage. *Front Physiol.* 2021 Sep 9;12:739125. doi: 10.3389/fphys.2021.739125. eCollection 2021.

【犬飼洋子】

1. 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤元彦: Cervical disc herniation may cause unilateral or segmental anhidrosis: Estimation of the cervical intramedullary sudomotor pathways from a sweating disorder distribution pattern. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会, 2021年3月28-30日, on time配信・on demand 配信
2. 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹, 小川徳雄: 他部位に無汗を伴う半側性/分節性多汗は代償

- 性である。第29回日本発汗学会総会，2021年9月4日，オンライン開催（ライブ配信）
3. Y. Inukai, S. Iwase: Cervical disc herniation or cervical spondylosis may cause unilateral or segmental anhidrosis: the distribution of anhidrosis depends on the site of spinal cord compression. XXV World Congress of Neurology (WCN 2021), VIRTUAL, October 3-7, 2021
 4. 犬飼洋子、岩瀬 敏：半側性／分節性無汗は頸椎椎間板ヘルニア／頸椎症によって引き起こされうる：無汗の分布は脊髄の圧迫部位に依存する。第74回日本自律神経学会総会，2021年10月23・24日，オンライン開催
 5. Nishimura N, Iwase S, Takumi H, Yamamoto K. Gravity-Induced Lower-Leg Swelling Can Be Ameliorated by Ingestion of α -Glucosyl Hesperidin Beverage. *Front Physiol.* 2021 Jun 23;12:670640. doi: 10.3389/fphys.2021.670640. eCollection 2021.

【下村 裕】

1. Suyama T, Shimomura Y, Yoshikawa S, Kamijo T, Komori S, Kusutani N, Yanagisawa H, Kiyohara Y. Squamous cell carcinoma and keratoacanthoma on the neck in a patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Dermatol*, 31(5):664-666, 2021.

【新関寛徳】

1. Oiwa T, Ishibashi M, Okuno T, Ohba M, Endo Y, Uozumi R, Ghazawi FM, Yoshida K, Niizeki H, Yokomizo T, Nomura T, Kabashima K. Eicosanoid profiling in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying SLC02A1 mutations. *J Dermatol.* 2021 Sep;48(9):1442-1446. doi: 10.1111/1346-8138.16012. Epub 2021 Jun 11.
2. Ishibashi M, Oiwa T, Nomura T, Yoshikawa Y, Niizeki H, Kabashima K. Role of Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite Levels in Identifying the Phenotype of Pachydermoperiostosis. *J Invest Dermatol.* 2021 Dec;141(12):2973-2975. doi: 10.1016/j.jid.2021.04.025. Epub 2021 Jun 2.
3. Ishizuka T, Fujioka K, Mori I, Takeda T, Fuwa M, Ikeda T, Taguchi K, Morita H, Nakabayashi K, Niizeki H. Primary hypertrophic osteoarthropathy with severe arthralgia identified by gene mutation of SLC02A1. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021 Jul;5(2):404-408. doi: 10.1080/24725625.2020.1861744. Epub 2021 Jan 18.
4. Uchiyama T, Kawakami S, Masuda H, Yoshida K, Niizeki H, Mochizuki E, Edasawa K, Ishiguro A, Onodera M. A Distinct Feature of T Cell Subpopulations in a Patient with CHARGE Syndrome and Omenn Syndrome. *J Clin Immunol.* 2021 Jan;41(1):233-237. doi: 10.1007/s10875-020-00875-7. Epub 2020 Oct 6.
5. Inazawa-Terada M, Namiki T, Omigawa C, Fujimoto T, Munetsugu T, Ugajin T, Shimomura Y, Ohshima Y, Yoshida K, Niizeki H, Hayashi R, Nakano H, Yokozeiki H. An epidemiological survey of anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia in Japan: High prevalence of allergic diseases. *J Dermatol.* 2022 Apr;49(4):422-431. doi: 10.1111/1346-8138.16278. Epub 2021 Dec 13.

【吉田和恵】

1. Kikuchi N, Nakao H, Matsumoto Y, Yoshida K, Okai M, Kawai T, Kubota M, Ishiguro A. Ecthyma gangrenosum in an infant with neutropenia. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):3-4. doi: 10.1007/s12185-020-03037-y. Epub 2020 Nov 24.
2. Oiwa T, Ishibashi M, Okuno T, Ohba M, Endo Y, Uozumi R, Ghazawi FM, Yoshida K, Niizeki H, Yokomizo T, Nomura T, Kabashima K. Eicosanoid profiling in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying SLC02A1 mutations. *J*

- Dermatol. 2021 Sep;48(9):1442-1446. doi: 10.1111/1346-8138.16012. Epub 2021 Jun 11.
3. Ogita H, Yamamoto-Hanada K, Yoshida K, Uehara O, Funaki Y, Kohta M, Ohya Y. New skin barrier meter for assessing skin barrier functions: A pilot study in healthy human adults. *Skin Res Technol.* 2021 Sep;27(5):982-984. doi: 10.1111/srt.13017. Epub 2021 Feb 19.
 4. Uehara Y, Wada YS, Iwasaki Y, Yoneda K, Ikuta Y, Amari S, Maruyama H, Tsukamoto K, Isayama T, Sakamoto K, Shioda Y, Miyazaki O, Irie R, Yoshioka T, Mochimaru N, Yoshida K, Ito Y. Neonatal systemic juvenile Xanthogranuloma with Hydrops diagnosed by Purpura skin biopsy: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2021 Apr 6;21(1):161. doi: 10.1186/s12887-021-02632-0.
 5. Uchiyama T, Kawakami S, Masuda H, Yoshida K, Niizeki H, Mochizuki E, Edasawa K, Ishiguro A, Onodera M. A Distinct Feature of T Cell Subpopulations in a Patient with CHARGE Syndrome and Omenn Syndrome. *J Clin Immunol.* 2021 Jan;41(1):233-237. doi: 10.1007/s10875-020-00875-7. Epub 2020 Oct 6.
 6. Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Correction to: Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *J Hum Genet.* 2021 Jun;66(6):645. doi: 10.1038/s10038-021-00900-6.
 7. Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *J Hum Genet.* 2021 Feb;66(2):205-214. doi: 10.1038/s10038-020-00836-3. Epub 2020 Sep 9.
 8. Tsuchiya M, Hashimoto R, Arai K, Yoshida K. Psoriasiform dermatitis in a girl with ulcerative colitis receiving vedolizumab. *J Dermatol.* 2022 Feb 23. doi: 10.1111/1346-8138.16318. Online ahead of print.
 9. Inazawa-Terada M, Namiki T, Omigawa C, Fujimoto T, Munetsugu T, Ugajin T, Shimomura Y, Ohshima Y, Yoshida K, Niizeki H, Hayashi R, Nakano H, Yokozeki H. An epidemiological survey of anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia in Japan: High prevalence of allergic diseases. *J Dermatol.* 2022 Apr;49(4):422-431. doi: 10.1111/1346-8138.16278. Epub 2021 Dec 13.

【久松理一】

1. Matsuoka K, Igarashi A, Sato N, Isono Y, Gouda M, Iwasaki K, Shoji A, Hisamatsu T. Trends in Corticosteroid Prescriptions for Ulcerative Colitis and Factors Associated with Long-Term Corticosteroid Use: Analysis Using Japanese Claims Data from 2006 to 2016. *J Crohns Colitis.* 2021 Mar 5;15(3):358-366. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa172.
2. Hisamatsu T. Management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Immunol Med.* 2021 Sep 16:1-8. doi: 10.1080/25785826.2021.1978205. Online ahead of print.
3. Miyoshi J, Hisamatsu T. The impact of maternal exposure to antibiotics on the development of child gut microbiome. *Immunol Med.* 2021 Aug 15:1-6. doi: 10.1080/25785826.2021.1963189. Online ahead of print.
4. Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, Ozaki R, Tokunaga S, Kikuchi O, Minowa S, Mitsui T, Miura M, Saito D, Hayashida M, Miyoshi J, Matsuura M, Yoneyama M, Ohnishi H, Hisamatsu T. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in

- ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2021 May 1;21(1):197. doi: 10.1186/s12876-021-01788-4.
5. Nakase H, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai F, Wagatsuma K, Yokoyama Y, Hisamatsu T. Expert Opinions on the Current Therapeutic Management of Inflammatory Bowel Disease during the COVID-19 Pandemic: Japan IBD COVID-19 Taskforce, Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research. *Digestion.* 2021;102(5):814-822. doi: 10.1159/000510502. Epub 2020 Sep 4.
 6. Watanabe S, Toki M, Shibahara J, Hisamatsu T. Utility of endoscopic transpapillary pancreatic cyst drainage for intraductal papillary mucinous neoplasm infection. *BMJ Case Rep.* 2021 Jun 4;14(6):e242583. doi: 10.1136/bcr-2021-242583.
 7. Saito D, Matsuura M, Ozaki R, Tokunaga S, Minowa S, Mitsui T, Miura M, Sakuraba A, Hayashida M, Miyoshi J, Hisamatsu T. Clinical response of vedolizumab at week 6 predicted endoscopic remission at week 24 in ulcerative colitis. *JGH Open.* 2021 Aug 26;5(9):1056-1062. doi: 10.1002/jgh3.12630. eCollection 2021 Sep.
 8. Miyoshi J, Maeda T, Matsuoka K, Saito D, Miyoshi S, Matsuura M, Okamoto S, Tamura S, Hisamatsu T. Machine learning using clinical data at baseline predicts the efficacy of vedolizumab at week 22 in patients with ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2021 Aug 12;11(1):16440. doi: 10.1038/s41598-021-96019-x.
 9. Hisamatsu T, Suzuki Y, Kobayashi M, Hagiwara T, Kawaberi T, Ogata H, Matsui T, Watanabe M, Hibi T. Long-term safety and effectiveness of adalimumab in Japanese patients with Crohn's disease: 3-year results from a real-world study. *Intest Res.* 2021 Oct;19(4):408-418. doi: 10.5217/ir.2020.00025. Epub 2020 Nov 20.
 10. Watanabe S, Miyoshi J, Toki M, Kambayashi K, Kitada S, Nosaka T, Goto T, Ota H, Ochiai K, Gondo K, Ikeuchi N, Tsuji S, Nakamura K, Shibahara J, Hisamatsu T. Effectiveness of introducing a 20-gauge core biopsy needle with a core trap in EUS-FNA/B for diagnosing pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol.* 2021 Jan 6;21(1):8. doi: 10.1186/s12876-020-01583-7.
 11. Miyoshi J, Matsuura M, Hisamatsu T. Safety evaluation of ustekinumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2022 Jan;21(1):1-8. doi: 10.1080/14740338.2021.1980536. Epub 2021 Sep 13.
 12. Miura M, Shimizu H, Saito D, Miyoshi J, Matsuura M, Kudo T, Hirayama D, Yoshida M, Arai K, Iwama I, Nakase H, Shimizu T, Hisamatsu T. Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study). *J Gastroenterol.* 2021 Dec;56(12):1080-1091. doi: 10.1007/s00535-021-01832-w. Epub 2021 Sep 30.
 13. Hisamatsu T, Kim HJ, Motoya S, Suzuki Y, Ohnishi Y, Fujii N, Matsushima N, Zheng R, Marano CW. Efficacy and safety of ustekinumab in East Asian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subpopulation analysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI). *Intest Res.* 2021 Oct;19(4):386-397. doi: 10.5217/ir.2020.00080. Epub 2020 Dec 1.
 14. Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T. A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity due to arterial and venous thromboembolism in

inflammatory bowel disease in Japan. *J Gastroenterol.* 2021 Dec;56(12):1062-1079. doi: 10.1007/s00535-021-01829-5. Epub 2021 Oct 5.

15. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol.* 2022 Apr;57(4):246-266. doi: 10.1007/s00535-022-01862-y. Epub 2022 Mar 2.
16. Matsuura M, Matsumoto T, Naito Y, Saitoh Y, Kanai T, Suzuki Y, Tanaka S, Ogata H, Hisamatsu T. Advanced endoscopy for the management of inflammatory digestive diseases: Review of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society core session. *Dig Endosc.* 2022 Jan 17. doi: 10.1111/den.14234. Online ahead of print.
17. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhonov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis.* 2022 Mar 3;jjac030. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac030. Online ahead of print.
18. Miyoshi J, Ozaki R, Yonezawa H, Mori H, Kawamura N, Matsuura M, Hisamatsu T. Ratio of submucosal thickness to total bowel wall thickness as a new sonographic parameter to estimate endoscopic remission of ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2022 Feb;57(2):82-89. doi: 10.1007/s00535-021-01847-3. Epub 2022 Jan 24.
19. Kambayashi K, Toki M, Watanabe S, Hisamatsu T. Management of common bile duct stones in a pregnant woman by percutaneous biliary drainage followed by elective endoscopic stone removal after delivery. *BMJ Case Rep.* 2022 Mar 23;15(3):e248285. doi: 10.1136/bcr-2021-248285.

【芳賀信彦】

1. Taketomi S, Kawaguchi K, Mizutani Y, Yamagami R, Sameshima S, Takei S, Kono K, Inui H, Tanaka S, Haga N. Anthropometric and musculoskeletal gender differences in young soccer players. *J Sports Med Phys Fitness.* 2021 Sep;61(9):1212-1218. doi: 10.23736/S0022-4707.21.11617-2. Epub 2021 Feb 8.
2. Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H. Health-related Quality of Life in Adult Patients with Multiple Epiphyseal Dysplasia and Spondyloepiphyseal Dysplasia. *Prog Rehabil Med.* 2021 Dec 7;6:20210048. doi: 10.2490/prm.20210048. eCollection 2021.
3. Sawada R, Yamana H, Shinoda Y, Tsuda Y, Matsui H, Fushimi K, Kobayashi H, Matsubayashi Y, Yasunaga H, Tanaka S, Haga N. Predictive factors of the 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database. *J Orthop Sci.* 2021 Jul;26(4):666-671. doi: 10.1016/j.jos.2020.07.015. Epub 2020 Aug 20.
4. Mano H, Inakazu E, Noguchi S, Nishizaka C, Fujiwara S, Haga N. Rehabilitation Approach for a Child with Cerebral Palsy and Upper Limb Deficiency. *Prog Rehabil Med.* 2021 Mar 18;6:20210016. doi: 10.2490/prm.20210016. eCollection 2021.
5. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N. Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological national survey in Japan. *J Orthop Sci.* 2021 Jul;26(4):650-654. doi: 10.1016/j.jos.2020.05.008. Epub 2020 Jun 26.
6. Mano H, Fujiwara S, Haga N. How Children with Congenital Limb Deficiencies Visually Attend to Their Limbs and Prostheses: Eye Tracking of Displayed Still

- Images and Visuospatial Body Knowledge. *Dev Neurorehabil.* 2021 Nov;24(8):547-554. doi: 10.1080/17518423.2021.1901151. Epub 2021 Apr 9.
7. Mano H, Noguchi S, Fujiwara S, Haga N. Relationship between degree of disability, usefulness of assistive devices, and daily use duration: an investigation in children with congenital upper limb deficiencies who use upper limb prostheses. *Assist Technol.* 2021 Sep 21:1-6. doi: 10.1080/10400435.2021.1970652. Online ahead of print.
 8. Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Takikawa K, Tanaka H, Haga N. Visual Attention to Their Own Paralytic Limbs in Children with Spina Bifida: Measurement of Gaze Direction Using Eye Tracking Technique. *Pediatr Int.* 2021 Oct 26. doi: 10.1111/ped.15037. Online ahead of print.
 9. Kawaguchi K, Taketomi S, Mizutani Y, Inui H, Yamagami R, Kono K, Takagi K, Kage T, Sameshima S, Tanaka S, Haga N. Hip Abductor Muscle Strength Deficit as a Risk Factor for Inversion Ankle Sprain in Male College Soccer Players: A Prospective Cohort Study. *Orthop J Sports Med.* 2021 Jul 26;9(7):23259671211020287. doi: 10.1177/23259671211020287. eCollection 2021 Jul.
 10. Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Tanaka H, Takikawa K, Haga N. Body knowledge in children with spina bifida. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14713. doi: 10.1111/ped.14713. Epub 2021 Dec 2.
 11. Inooka Y, Yamana H, Shinoda Y, Inokuchi H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Haga N. Predictive Factors for Oral Intake Recovery After Acute Stroke: Analysis of a Japanese Nationwide Inpatient Database. *Dysphagia.* 2022 Feb 26. doi: 10.1007/s00455-022-10423-7. Online ahead of print.

【久保田雅也】

1. Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, Sasaki H, Takehara K, Ishiguro A, Kubota M. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021 Apr;180(4):987-997. doi: 10.1007/s00431-020-03845-8. Epub 2020 Oct 30.
2. Hayakawa I, Abe Y, Kubota M. Downbeat Nystagmus in Cerebellitis: The Cerebellar Inhibition to the Vestibulo-Ocular Reflex. *Neurol Clin Pract.* 2021 Aug;11(4):e585-e586. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000951.
3. Morimoto N, Maekawa T, Kubota M, Kitamura M, Takahashi N, Kubota M. Challenge for management without tracheostomy tube after laryngo-tracheal separation in children with neurological disorders. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021 Feb 6;6(2):332-339. doi: 10.1002/lio2.534. eCollection 2021 Apr.
4. Kawai M, Abe Y, Yumoto M, Kubota M. Aphasia and a Dual-Stream Language Model in a 4-Year-Old Female with Landau-Kleffner Syndrome. *Neuropediatrics.* 2021 Dec 1. doi: 10.1055/s-0041-1733983. Online ahead of print.
5. Ohashi E, Hayakawa I, Abe Y, Tsutsumi Y, Kubota M. Transient Probst Bundle Diffusion Restriction: An Acute Encephalopathy Equivalent to Clinically Mild Encephalopathy with a Reversible Splenial Lesion. *Intern Med.* 2021 Aug 15;60(16):2667-2670. doi: 10.2169/internalmedicine.6840-20. Epub 2021 Mar 1.
6. Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M. Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan. *Brain Dev.* 2021 Sep;43(8):873-878. doi: 10.1016/j.braindev.2021.04.009. Epub 2021 May 28.

7. Murofushi Y, Hayakawa I, Abe Y, Ohto T, Murayama K, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Kubota M. Ketogenic Diet for KARS-Related Mitochondrial Dysfunction and Progressive Leukodystrophy. *Neuropediatrics*. 2022 Feb;53(1):65-68. doi: 10.1055/s-0041-1732446. Epub 2021 Aug 26.

【藤本智子】

1. Murota H, Fujimoto T, Oshima Y, Tamada Y, Yanagishita T, Murayama N, Inoue S, Okatsu H, Miyama H, Yokozeki H. Cost-of-illness study for axillary hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol*. 2021 Oct;48(10):1482-1490. doi: 10.1111/1346-8138.16050. Epub 2021 Jul 9.
2. Iida T, Nakamura M, Inazawa M, Munetsugu T, Nishida M, Fujimoto T, Sasaki Y, Ohshima Y, Nakazato Y, Namiki T, Yokozeki H. Prognosis after steroid pulse therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Dermatol*. 2021 Mar;48(3):271-278. doi: 10.1111/1346-8138.15666. Epub 2020 Nov 4.
3. Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasu I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi M, Yoshioka A, Egami Y, Matsuo K, Matsuda T, Akamatsu M, Yorozuya T, Takayama S, Yokozeki H. A phase III, 52-week, open-label study to evaluate the safety and efficacy of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2021 Aug;48(8):1149-1161. doi: 10.1111/1346-8138.15927. Epub 2021 May 26.
4. Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasu I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi M, Yoshioka A, Egami Y, Matsuo K, Matsuda T, Akamatsu M, Yorozuya T, Takayama S. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2021 Mar;48(3):279-288. doi: 10.1111/1346-8138.15668. Epub 2021 Jan 7.
5. Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasu I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi M, Yoshioka A, Egami Y, Matsuo K, Matsuda T, Akamatsu M, Yorozuya T, Takayama S. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2021 Mar;48(3):279-288. doi: 10.1111/1346-8138.15668. Epub 2021 Jan 7.
6. Yokozeki H, Fujimoto T, Wanatabe S, Ogawa S, Fujii C. Topical glycopyrronium tosylate in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dermatol*. 2022 Jan;49(1):86-94. doi: 10.1111/1346-8138.16188. Epub 2021 Oct 11.
7. Fujimoto T, Okatsu H, Miyama H. Two-week prospective observational study of 5% sofpironium bromide gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2022 Apr 8. doi: 10.1111/1346-8138.16384. Online ahead of print.

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

特発性後天性全身性無汗症に関する研究
研究分担者 愛知医科大学皮膚科 大嶋雄一郎、道勇学病院長

研究要旨

愛知医科大学病院皮膚科における特発性後天性全身性無汗症の統計学的検討

A. 研究目的

愛知医科大学病院皮膚科における特発性後天性全身性無汗症（AIGA）の患者数は年々増加傾向である。今回AIGAの関連因子、治療法について当院の過去10年間のデータを解析した。

B. 研究方法

研究対象は2010年3月から2020年10月に全身の発汗障害（無汗または乏汗）を主訴とした当科受診患者181名。そのうちAIGAと確定診断した109例について性別、発症年齢、発汗障害部位、皮膚生検病理所見、血清IgE、コリン性蕁麻疹の合併、初期治療、ステロイドパルス施行回数、無治療期間、発症前の温熱環境曝露について統計的検討を行った。

（倫理面への配慮）

患者には診察時に得られたこれらの臨床情報について統計学的検討する旨を説明し、同意を得ている。

C. 研究結果

①受診患者人数の変遷：直近2年間とそれ以前の8年間で比較すると、発汗障害を主訴とする患者は73人から107人に、そのうちAIGA患者は50人から59人にどちらも増加していた。最近2年間だけで、それ以前の8年間の患者人数を超える受診人数であった。
②AIGAの男女比：男性が91%と圧倒的に男性が多かった。
③AIGAの年齢分布：10～30代が多かったが、若年、高齢者の症例も少数認めていた。
④コリン性蕁麻疹の合併：全体の79%（107例中79例）で認めた。
⑤温熱環境曝露：全体の40%で認めた。
⑥血清IgE上昇：血液検査を施行したAIGA患者のうち22%で認めた。
⑦汗腺周囲のリンパ球浸潤：病理組織検査を施行した88例中8例（9%）で認めた。
⑧重症度：83%（107例中89例）が重症であった。
⑨初期治療と奏効率：ステロイドパルスが69例と最も多く、奏効率は90%であった。
⑩ステロイドパルス施行回数：平均1.91回で、1～2回が圧倒的に多く全体の3/4を占めていた。
⑪無治療期間とステロイドパルス療法の回数：AIGA発症から短期間でステロイドパルスを開始できた例ではパルス回数が少なく、発症からパルス開始までの期間が長い方が、パルス回数が必要であった。
⑫無治療期間とステロイドパルス療法の効果発現までの期間：発症からパルス開始までの期間が長いと、パルスが効くまでに時間がかかる傾向があると考え解析したが、明らかな有意差は認めなかった。ステロイドパルス療法の効果は、14日以内にみられること

が多く、9割の症例では1ヶ月以内に効果が認められた。

⑬ステロイドパルス回数と発症年齢：ステロイドパルス回数と発症年齢に相関はなかった。

D. 考察

10年間の当院のAIGA患者に関して臨床統計的に検討した。受診患者人数は直近2年間とそれ以前の8年間で比較すると、AIGA患者は50人から59人に増加し、最近2年間だけで、それ以前の8年間の患者人数を超える受診人数であった。その理由として、AIGAが難病指定疾患となり、AIGAが医師だけでなく世間にも認知されたことが受診率増加につながっていると考えられる。またAIGAは発汗が促される夏に軽快、汗をあまりかかない冬に増悪する傾向であるため、2020年から新型コロナウイルスがまん延し、外出が減ったり、部活などが中止になったりと、汗をかく機会が減ったことが、AIGA増加に影響がある可能性もある。

AIGAのコリン性蕁麻疹などの関連因子や男女差については既存の報告と変わりなかった。無治療期間が長いほどパルス回数が必要であるため、早期診断・早期治療が重要であると考えられる。

パルス療法の効果発現は14日以内にみられることが多く、9割が1ヶ月以内に効果がみられており、1回目のパルスと2回目のパルスの施行期間は約1ヶ月あけて、パルスの治療効果を確認した方がいいと考える。

E. 結論

AIGA患者数は多くなっており、パルスの奏効率から早期診断・早期治療が重要である。

ステロイドパルス療法の効果発現は14日以内にみられることが多い。9割が1ヶ月以内に治療効果がみられていることからパルスとパルスの期間は約1ヶ月あけて、治療効果をみた方がいいと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表
臨床皮膚科へ投稿中

2. 学会発表
2021年日本皮膚科学会総会の一般演題で発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

当院における特発性後天性全身性無汗症患者数の推移とその特徴に関する研究

研究分担者 朝比奈 正人 金沢医科大学脳神経内科
荒木 信之 千葉大学医学部附属病院脳神経内科
山中 義崇 千葉大学医学部附属病院浦安リハビリテーション教育センター
桑原 聡 千葉大学医学部附属病院脳神経内科

研究要旨

特発性後天性全身性無汗症（AIGA）は希少疾患であるが、近年、受診患者数が増加している可能性が指摘されている。患者数が増加しているかを明らかにするために、当院におけるAIGA患者数を経年的に調査した。2002年から2021年6月20日までの間に無汗症およびコリン性蕁麻疹を主訴に受診し、AIGAの診断基準を満たした患者を後ろ向きに調査した。該当する対象患者は49名であった。平均年齢は34±15歳、男女比は47：2、治療前無汗部位面積比は25-50%が10名、50-75%が4名、75%以上が35名であった。2015年までの平均患者数は年間1.1±1.1名であったが、AIGAが指定難病となってからの2016年から2019年は年間平均4.3±1.9名と増加した。2020年、2021年の1.5年間では年間平均11名とさらに増加していた。AIGAの新規患者数は増加傾向にある。その理由の一つとしてAIGAが指定難病に指定されたことで認知度が高まった影響が考えられた。COVID-19流行下におけるステイホームが発症増加に影響したかどうか言及するには今後の継続評価を要する。

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症（AIGA）は患者数約100-200名程度の希少疾患とされている¹⁾。AIGA患者数の推移を調査し、AIGA患者が増加しているか評価する。

B. 研究方法

2002年から2021年6月20日までの間に千葉大学医学部附属病院脳神経内科を受診し、AIGAの診

断基準²⁾を満たす患者を対象に、各年の受診患者数、患者の臨床的背景、発症時期を調査した。また、Pubmedで検索される国別の論文数を調査した。

（倫理面への配慮）当研究は観察研究であり既存の診療情報を使用した研究である。「特発性後天性全身性無汗症の原因検索」として千葉大学医学部の倫理委員会で承認され、患者からは文書で参加の同意を得た。

n	49
年齢	34±15歳
男女比	47:2
罹病期間	1.7±1.6年
無汗部位	
25%未満	10例
25-50%	4例
75%以上	35例
コリン性蕁麻疹	
あり	32例
なし	17例
治療	
未治療	12例
PSL内服	1例
パルスのみ	8例
パルス+後療法	28例
治療反応あり	68%

表1

AIGA患者数



図1

発症時期

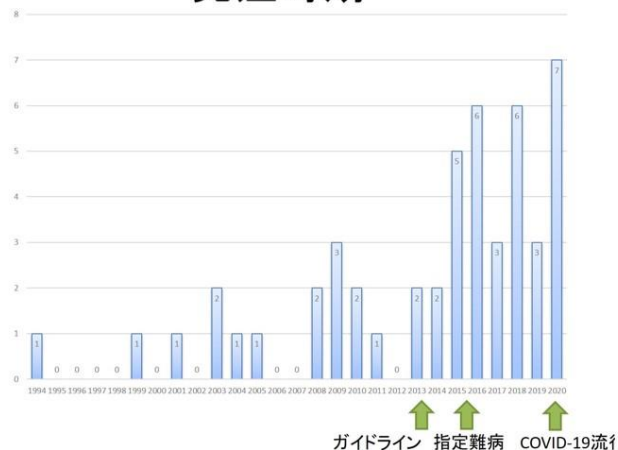


図2

C. 研究結果

2000年から2021年6月20日までの間に千葉大学医学部附属病院脳神経内科を受診したAIGA患者は49人であった。その背景を表1に示した。また、受診年別にAIGA患者数を棒グラフに示した(図1)。AIGAの診療ガイドラインの発表された2013年では患者数の大きな変化は認めなかったが、AIGAが指定難病に指定された2015年以降患者数は増加を認めた。2002年から2015年までの平均患者数は年間 1.1 ± 1.1 名であったが、AIGAが指定難病となつてからの2016年から2019年は年間平均 4.3 ± 1.9 名と増加した。COVID-19感染の流行が始まった後の2020年、2021年の1.5年間では年間平均11名とさらに増加していた。それぞれの患者の発症年でみると発症者数が徐々に増加する傾向が見られた(図2)。Pubmedで検索されるAIGAに関する論文数は2011年頃から増加し、2015年以降は年間6編程度で推移し、そのほとんどが日本からの報告であった(図3)。

D. 考察

AIGAは2015年7月に指定難病に指定され、2016年以降のAIGA患者の新規受診数は増加傾向が見られ、2020年以降さらに顕著となった。指定難病に指定されたことで認知度が上昇したことによる受療機会の増加が原因と推測される。さらに、温暖化の影響も考慮する必要があるかもしれない。日本の平均気温偏差(平均気温から過去30年の平均を差し引いた値)も年々上昇を続けている³⁾。暑熱環境に遭遇する機会が増えることで、うつ熱や熱中症あるいはコリン性蕁麻疹を自覚し、医療機関を受診する患者数が増加している可能性もある。COVID-19流行が落ち着いてステイホームが解除された後に患者数にどのような変化があるか、また、気候の変化とと

PubMed

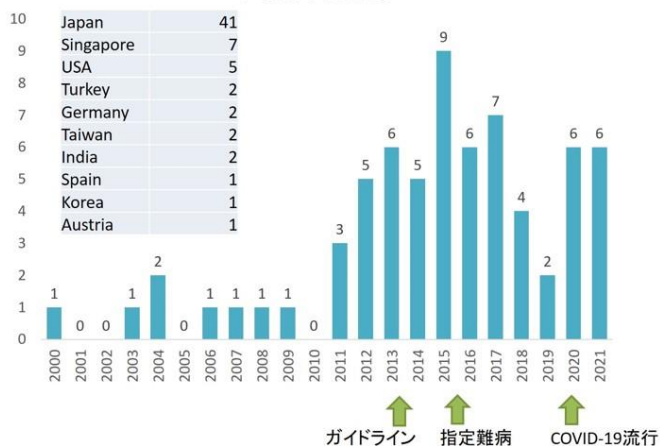


図3

もに患者数に変化が見られるか、引き続き注視していきたい。

E. 結論

千葉大学を新規に受診するAIGA患者は増加傾向にある。増加の一因として、疾患の認知度の上昇、温暖化などの影響が推察された。

引用文献

- 1) 難病情報センターホームページ 特発性後天性全身性無汗症(指定難病163)
- 2) AIGAガイドライン作成委員会、自律神経、2013
- 3) 気象庁ホームページ

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

荒木信之、山中義崇、桑原聡：当院における特発性後天性全身性無汗症患者数の推移、第29回日本発汗学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

データからみるAIGAの体温調節障害に関する研究
研究分担者 犬飼 洋子 愛知医科大学講師
研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学客員教授

研究要旨

AIGA (acquired idiopathic generalized anhidrosis: 特発性後天性全身性無汗症) では無汗により体温調節障害をきたす。この性質・治療経過を、当施設での患者の検査から得た、鼓膜温（核心温の指標）を中心としたデータより、健常者と比較して検証する。【研究方法】対象は、AIGA男性患者6名（35 ± 14 [SD]歳）と、健常男性12名（29 ± 16 [SD]歳）（両群の年齢はマッチしている）。全身温熱発汗試験を人工気候室にて室温40℃、相対湿度50%で、被検者は緩いショートパンツのみ着用し、背もたれの無い椅子に座った状態で行った。全身発汗分布をMinor法で観察し、片側の鼓膜温を同時に連続測定した。【研究結果】①中性温環境では、鼓膜温の平均値はAIGA：37.02 ± 0.14 [SE]℃、健常者：36.87 ± 0.04 [SE]℃であったが、有意差は無かった。②暑熱負荷をしたところ、鼓膜温は、健常者では、暑熱負荷開始後5分間はinitial fallによりほぼ上昇せず、その後緩徐に（約0.01℃/分）上昇する、下向きに弧を描く曲線を示した。一方、AIGAでは暑熱負荷開始直後から急峻に（0.05℃弱/分）上昇し、上昇速度は健常者に比べ有意に速く（ $p < 0.05$ ）（反復測定分散分析：IBM SPSS Statistics 21[®]による）、上向きに弧を描く曲線を示した。③治療有効例：ステロイド・パルス治療後、治療前にもあった発汗部位での発汗量が多くなり、また範囲も広がった1例（34歳の男性）では、暑熱負荷時の鼓膜温の上昇速度は、ステロイド治療前に比べ治療後の方が緩徐になった。④治療ほぼ無効例：全身性に無汗で、ステロイド・パルス療法3クール後によりややく腋窩のみに発汗をみとめた1例（66歳の女性）では、核心温はむしろ治療後の方が高くなった。これは盛夏に近づいて気温が上昇した影響の可能性もある。【結論】AIGA患者では、体温が中性温環境ではそれほど高体温でなくても、暑熱暴露時にはとくにその初期に（しばらくはほぼ上昇しない健常者とは異なり）健常者の約5倍の速度で急峻に上昇する。よって、熱中症予防のために暑熱暴露時には初期から、また暴露前から注意して環境温の調節や体温調節行動をとる必要がある。以上からも、体温調節機能改善のためには治療により発汗機能を改善すること、また環境温の調節が非常に重要である。気温の影響により高体温となる傾向もあるため、季節ごとの注意も必要である。

A. 研究目的

AIGA（特発性後天性全身性無汗症）では無汗により体温調節障害をきたす。この性質・治療経過を、当施設（皮膚科・生理学講座）での患者の検査から得た、核心温の指標としての鼓膜温を中心としたデータより、健常者と比較して検証する。

B. 研究方法

対象：当施設でデータを取得できたAIGA男性患者6名（35 ± 14 [SD]歳）と、健常男性12名（29 ± 6 [SD]歳）（両群の年齢はマッチしている：Fisherの直接確率）。

方法：全身温熱発汗試験：被検者は緩いショートパンツのみ着用し、室温40℃、相対湿度50%に設定した人工気候室に入り、全身暑熱負荷を、皮膚圧一発汗反射による影響を避けるため背もたれの無い椅子に座って行った。暑熱負荷時間は最大発汗までとした。

測定項目：全身発汗分布をMinor法（後述）で観察し、核心温の指標として片側の鼓膜温を同時

に連続測定した。Minor法は、ヨウ素でんぷん反応により発汗部位が濃紫色に変化することを利用した、発汗分布を確認するための半定量法である。ヨード液15 ml、無水アルコール溶液90 ml、ヒマシ油10 mlの混合液を、刷毛でむらなく全身の皮膚面に塗布し、乾燥後、篩でこしたばれいしょでんぷんをミニダスターで薄く均一に散布する。

（倫理面への配慮）

すべての対象患者に、口頭で、検査結果（データ、写真）について、学会や研究会、論文報告を行う可能性があることに承諾を得ている。

C. 研究結果

①AIGAと健常者との中性温環境での鼓膜温の比較（図1）

AIGA男性患者と健常男性の鼓膜温は、暑熱負荷前の中性温環境において有意差は無かった（Wilcoxonの順位和検定）。

②AIGA男性患者、健常男性の暑熱負荷時の鼓膜温の変化（図2, 3）

全身温熱発汗試験での個々の鼓膜温上昇の経過が分かるよう、各被検者の曲線を示す（図2）。室温40℃、相対湿度40～50%にて暑熱負荷をしたところ、健常男性のほとんどで、鼓膜温はinitial fall (paradoxical fall)、すなわち、環境

温が急に上昇すると、核心温は一時的に低下した後、元に戻り（末梢血管拡張により、外層部にある冷たい血液が核心部に環流されるためと説明されている）、その後は遅い速度で上昇していった。一方、AIGA男性患者のほとんどで鼓膜温のinitial fallがみられず、むしろ急峻な上昇があった。その後は早い速度で上昇し、徐々

に上昇速度が緩やかになった。

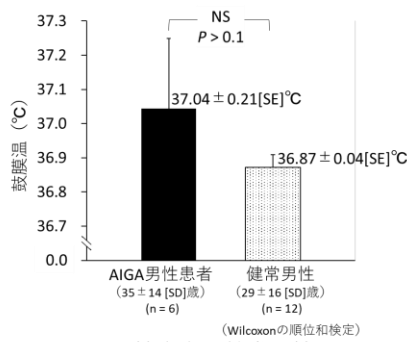


図1 AIGA男性患者と健常男性との中性温環境での核心温の比較

図2で示した、全身温熱発汗試験における、AIGA男性患者、健常男性それぞれの鼓膜温の平均値の変化を示す(図3)。鼓膜温は、健常男性では、暑熱負荷開始後5分間はほぼ上昇せず、その後緩徐に(約0.01°C/分)上昇する、下向きに弧を描く曲線を示した。一方、AIGA患者では暑熱負荷開始後急峻に(0.05°C弱/分)上昇し、上昇速度は健常男性に比べ有意に速く(P<0.05)(反復測定分散分析: IBM SPSS Statistics 21®による)、上向きに弧を描く曲線を示した。

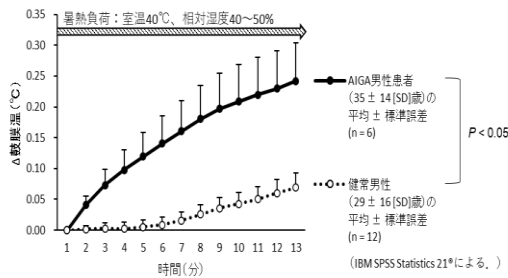


図3 暑熱環境で、AIGA男性患者の核心温の上昇速度は、健常男性に比べ有意に速い

(犬飼洋子, 第66回日本自律神経学会総会/シンポジウム 3/特発性後天性全身性無汗症(AIGA) AIGAの治療)

③AIGAに対するステロイド・パルス治療の効果

AIGAのほとんどを占めるIPSF(特発性純粋発汗機能不全症: idiopathic pure sudomotor failure)は、ステロイド・パルスが即効的に著効するとされる。その著効例とほぼ無効例の検査データを示し、体温調節について検討した。

1. ステロイド・パルス治療の著効例(図4)

IPSFと診断された34歳の男性は、全身温熱発汗試験で発汗の範囲は顔面、頸部、上肢、体幹、下肢には認められたが広範囲に無汗の部位があっ

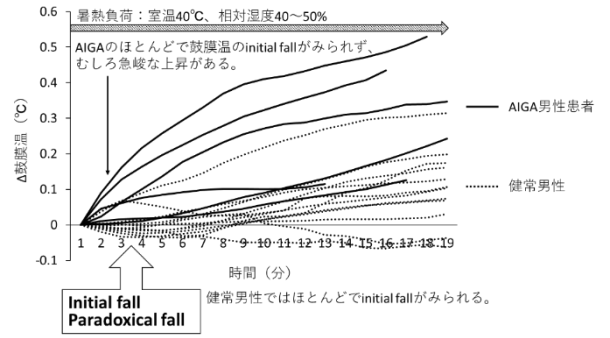


図2 AIGA男性患者、健常男性の暑熱負荷時の鼓膜温の変化

た(現病歴については当施設皮膚科で保管)。ステロイド・パルス治療8日後(後療法としてプレドニゾロン30 mg/日服用中)には、治療前にもあった発汗部位での発汗量が多くなり、また発汗範囲も拡大した(図4a)。鼓膜温の暑熱負荷時の変化は、治療前には暑熱負荷開始時から急峻に上昇し、比較的速い速度で上昇したが、ステロイド・パルス治療8日後には暑熱負荷開始時の上昇度、暑熱負荷経過中の上昇度ともに減少した(図4b)。

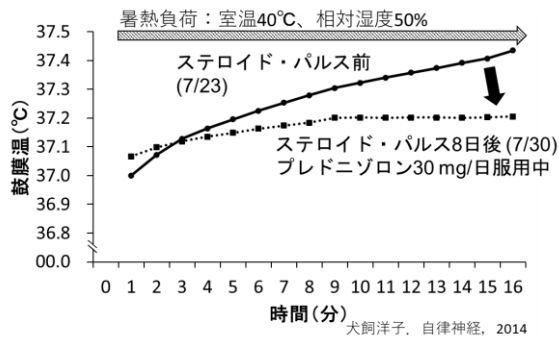
治療前



ステロイド・パルス開始 8 日後



a. ステロイド・パルス治療前後における、発汗分布の変化 (34 歳の男性)
(Minor 法：濃紫色の呈色部位が発汗部位)



b. ステロイド・パルス治療前後における、暑熱負荷時の鼓膜温の変化 (34 歳の男性)

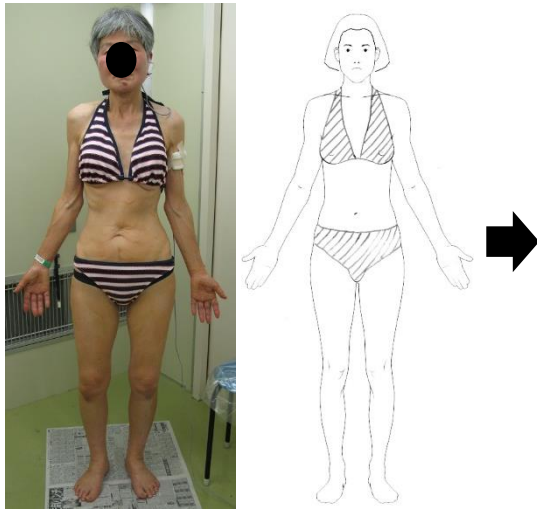
図 4 IPSF と診断された 34 歳の男性の、ステロイド・パルス治療の効果 (著効例)

2. ステロイド・パルス治療のほぼ無効例 (図5)

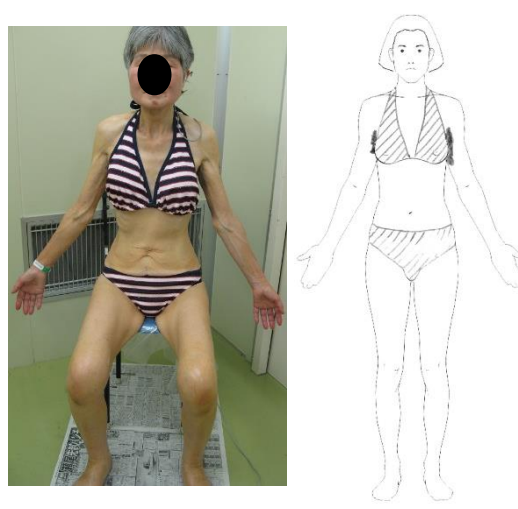
66歳の女性。3年前から、室温が高いと顔が火照る。入浴中や、外を歩いた後に頭痛、嘔気が出現した。汗をかかなくなり、4か月前に無汗となった。IPSFと診断された。全身温熱発汗試験で全身性は無汗で、ステロイド・パルス療法3クール後ようやくわずかに腋窩のみに発汗をみとめた (図5 a)。同時に測定した鼓膜温は、中性温環境では高体温でなかったが、治療前、ステロイド・パルス療

法1クール直後、3クール後ともinitial fallは無く、立ち上がりが急峻であった。ステロイド・パルス療法3クール施行後にかけて、鼓膜温は次第に上昇した (図5b)。以上より、体温調節に対しての治療効果は無かったといえるが、盛夏に向かったの気温上昇の影響かもしれない。

治療前：
全身性に無汗であった。

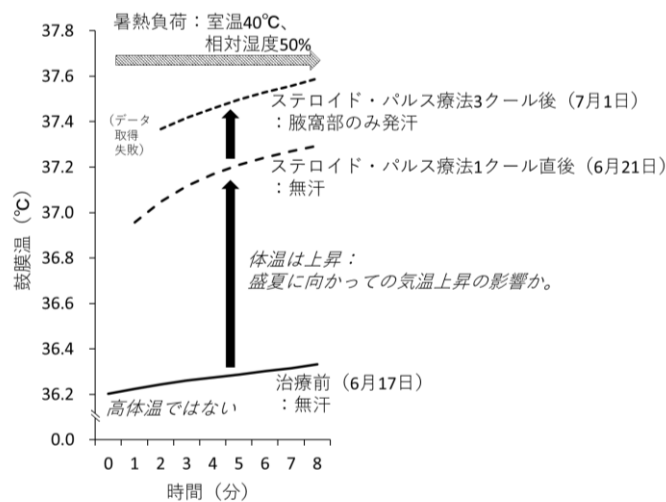


ステロイド・パルス療法3クール後：
ようやくわずかに腋窩のみに発汗をみとめた。



a. ステロイド・パルス治療前後における、発汗分布の変化（66歳の女性）
（Minor法：濃紫色の呈色部位が発汗部位）

第66回日本自律神経学会総会/シンポジウム3/特発性後天性全身性無汗症（AIGA） AIGAの治療
犬飼洋子，自律神経，2014



b. 鼓膜温の治療経過（66歳の女性）

図5 IPSFと診断された66歳の女性の、ステロイド・パルス治療の効果（ほぼ無効例）

D. 考察

①AIGA患者の核心温は、中性温環境では37°C前後で、発症前よりは上昇している可能性はあるが高体温ではなかった。

②しかし、AIGA患者の核心温は、とくに暑熱負荷開始直後には、しばらくは上昇しない健常者とは異なり、健常者の5倍以上の速度で急峻に上昇した。よって、AIGAが発汗機能が障害されることから、暑熱負荷初期においても核心温維持には能動的血管拡張よりも発汗が重要といえる。また、暑熱暴露経過中もAIGA患者の核心温の上昇速度は健常者に比べ有意に速かった。

以上より、AIGA患者の核心温は、環境温が熱的中性域（代謝性熱産生や発汗の調節性変化なしに、体温調節が行われている環境温度の範囲）にコントロールされていれば高体温にならない

が、環境温が高いと核心温の上昇速度が速くなることから、環境温上昇による影響を強く受けるといえる。環境温を中性温環境以上にならないようコントロールすることが重要である。とくに高環境温暴露の初期でAIGA患者の核心温は急峻に上昇するという特徴ゆえ、熱中症予防のために暑熱暴露時には初期から注意して体温調節行動（中性温環境への移動、体表面を濡らす、空調の調節など）をする必要がある。暑熱環境に入る前に、皮膚に水をかけておく（岩瀬案）等の新たな対策が考えられる。気温の影響により高体温となる傾向もあるため、季節ごとの注意も必要である。

③ステロイド・パルス治療の効果は、暑熱暴露での核心温の上昇度は、著効例では減少するが、ほぼ無効例では、暑熱暴露開始時の急峻な上昇は改

善されず、おそらく気温の変化を原因として上昇してしまった。

副腎皮質ステロイド薬は、発症から治療開始までの期間が長い例、汗腺組織の変性がみられる例では反応が不良とする報告があり、発症早期に行うことが勧められる(特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版, 2015)。IPSFの発症後長期間経過すると、汗腺および節後性発汗神経に障害を来すと考えられ、大量かつ長期のステロイド療法が必要とされる(Ando Y et al. J Neurol Sci, 1995)。しかし、AIGA発症からの経過年数に関係なく、発症後10年以上を経過しても有効例があることより(中里良彦, 発汗学, 2016)、発症後3年を経過している呈示例の治療抵抗性は高齢発症(63歳)であることも原因だろう。

E. 結論

1. AIGA患者の核心温は、中性温環境では高体温にならず正常範囲に保たれる。
2. AIGA患者の核心温は、暑熱暴露初期に急峻に上昇し、健常者に比し上昇速度が有意に速い。
3. ステロイド・パルス療法を中心とした治療で発汗が復活することにより、暑熱暴露時の核心温の急速な上昇速度が緩徐化される。

以上より、治療効果が十分でない時期でも、体温調節をできる限り保つために、環境温のコントロールとともに、とくに暑熱暴露初期の急峻な核心温上昇を緩和・予防することが、熱中症防止のため重要である。

G. 研究発表 (2019~2021年度)

1. 論文発表

・犬飼洋子. 臨床オリエンテド 上部・下部消化管の解剖・生理. 神経・精神疾患による消化管障害ベッドサイドマニュアル. 榊原隆次, 福土 審編著. 中外医学社: 東京: 2019. p. 27-59. 2019年3月5日発行. 総ページ数384頁. ISBN978-4-498-14048-6. DOI: <http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=2808>

・Inukai Y: Possible compensatory mechanisms of segmental and unilateral hyperhidrosis: estimation based on the efferent phase of the physiological mechanism of the skin pressure-sweating reflex. (分節性/半側性多汗症 臨床的特徴と病態) The Autonomic Nervous System 自律神経, 56(1), 25 ~ 32, 2019 DOI: https://doi.org/10.32272/ans.56.1_025

・犬飼洋子: 【先端技術で痛みを魅せる!】自律神経機能と痛み 気象や外部変化による自律神経機能の変化. ペインクリニック, 40巻9号, 1203-1213, 2019

・犬飼洋子: 一最先端医療の今一. 辛味性(口腔内 TRPV1 活性化)発汗による選択的脳冷却の検討: 熱中症予防への応用. Investigation of the selective brain cooling caused by the spicy-related gustatory sweating by the intracranial TRPV1 activation: application to prevention of heat stroke. Medical Science Digest, 46(11), 46-48, 2020

2. 学会発表

・Sato M, Oishi S, Kodama C, Inukai Y, Kamiya M, Iwase S, et al: Effect of blue light

blocking glass on clock gene expression, melatonin secretion and sleep quality in humans. Experimental Biology 2019, April 6-9, 2019, Orlando, Florida, USA

・Inukai Y, Iwase S: Proposal for the classification of sweating disorders based on lesion site for accurate treatment. 11th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2019), July 25-27, 2019, Los Angeles CA, USA

・Inukai Y: Segmental or unilateral hyperhidrosis. Possible compensatory mechanisms estimated based on the mechanism of the similar efferent phase of the physiological skin pressure-sweating reflex. Invited Speaker Lecture, The 13th World Symposium of the International Society of Sympathetic Surgery (13th ISSS), 10 & 12 October 2019, Pisa, Italy

・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. 第72回日本自律神経学会総会, 2019年11月2-3日, 北九州

・岩瀬 敏, 犬飼洋子, 西村直記, 塚原玲子: 自律神経, 体性神経系, 高次神経機能の関連—新しいパラダイムの提案. 第47回 自律神経生理研究会, 2019年12月7日, 東京

・Segmental or unilateral hyperhidrosis accompanied by anhidrosis in another area may be compensatory: estimation based on the mechanism of the similar efferent phase of the physiological skin pressure-sweating reflex. 第97回日本生理学会大会, March 17-19, 2020, 誌上開催

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹, 小川徳雄, 佐藤元彦: 半側性/分節性多汗は代償性なのか?: 生理的皮膚圧—発汗反射における類似した出力相の機序に基づいた病態解析. 第67回中部日本生理学会, 2020年10月16~20日, Web開催

・犬飼洋子, 岩瀬 敏: 障害部位に基づいた発汗障害の分類—的確な治療への導入のために. 第28回日本発汗学会総会. 2020年 11月 7日, WEB開催・オンデマンド配信

・岩瀬 敏, 犬飼洋子, 西村直記: 温熱性発汗と精神性発汗の機序とその意義. 第28回日本発汗学会総会. 2020年 11月 7日, WEB開催・オンデマンド配信

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹, 小川徳雄: 生理的皮膚圧—発汗反射の出力相の機序に基づいた分節性/半側性多汗の病態解析. 第73回日本自律神経学会総会, 2020年11月20~21日, 千葉とWEB配信のハイブリット方式・オンデマンド配信

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤元彦: Cervical disc herniation may cause unilateral or segmental anhidrosis: Estimation of the cervical intramedullary sudomotor pathways from a sweating disorder distribution pattern. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会, 2021年3月28-30日, on time配信・on demand配信

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹, 小川徳雄: 他部位に無汗を伴う半側性/分節性多汗は代償性である. 第29回日本発汗学会総会, 2021年9月4日,

オンライン開催（ライブ配信）

・Y. Inukai, S. Iwase: Cervical disc herniation or cervical spondylosis may cause unilateral or segmental anhidrosis: the distribution of anhidrosis depends on the site of spinal cord compression. XXV World Congress of Neurology (WCN 2021), VIRTUAL, October 3-7, 2021

・犬飼洋子、岩瀬 敏：半側性／分節性無汗は頸椎椎間板ヘルニア／頸椎症によって引き起こされる：無汗の分布は脊髄の圧迫部位に依存する。

第74回日本自律神経学会総会，2021年10月23・24日，オンライン開催

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

先天性無歯症に対する分子標的薬の開発
— 医師主導治験対象患者としての無汗性外胚葉異形成症の可能性 —

研究分担者 高橋 克 財団法人田附興風会医学研究所北野病院歯科口腔外科主任部長

研究要旨

先天性無歯症患者は、成人以降に義歯や歯科インプラントによる人工歯を用いた代替治療が施行されてきた。根治的な治療として歯の再生治療の開発が望まれていたが、細胞リソース、コストや安全性などの問題で、臨床応用まで至ってはいない。我々は、先天性無歯症モデルマウス/ビーグル犬に、マウス抗 USAG-1 抗体を単回投与することにより、歯の形成が回復することを見出した。そこで細胞を用いない臨床展開が可能な、歯を再生する「歯再生治療薬」を開発するために、最適化を進めた結果、ヒト抗 USAG-1 抗体を TRG035 に絞り込んだ。TRG035 の先天性無歯症患者に対する医師主導治験に向けて、PMDA との事前面談を完了し、対面助言を受ける状況です。その対象患者として、症候群性先天性無歯症として X 連鎖無汗性外胚葉異形成症患者を想定している。

A. 研究目的

症候群性先天性無歯症の代表的疾患である X 連鎖無汗性外胚葉異形成症患者の先天欠損歯を再生する新規抗体医薬品を開発する。ヒト抗 USAG-1 抗体の最終開発候補物 TRG-035 の有効性安全性を確立し、臨床応用への道筋をつける。

B. 研究方法

マウス抗 USAG-1 抗体の *in vitro* 活性を、Wnt1 レポーターアッセイ、BMP7 添加 ALP アッセイを用いて評価した。また、先天欠損歯回復の *in vivo* 活性を、先天性無歯症モデル EDA/Wnt10a 遺伝子欠損マウス及び先天性無歯症ビーグル犬を用いて評価した。更に、有効性の確認された 3 種類のマウス抗 USAG-1 抗体のヒト化を行った。

C. 研究結果

先天性無歯症モデル EDA/Wnt10a 遺伝子

欠損マウス及び先天性無歯症ビーグル犬に、BMP シグナルと Wnt シグナルの両者を同時に活性化するマウス抗 USAG-1 抗体を単回腹腔内/静脈内投与することにより、歯の形成が回復することを見出した。そこで細胞を用いない臨床展開が可能な、歯を再生する「歯再生治療薬」を開発するために、USAG-1 蛋白の機能を抑制する中和抗体を製造して最適化を進めた結果、3 種類のヒト化抗体の中から、ヒト抗 USAG-1 抗体 TRG035 に絞り込んだ。

D. 考察

共同研究企業は、本研究成果活用事業として起業した京大発ベンチャーのトレジェムバイオファーマ株式会社である。ヒト抗 USAG-1 抗体 TRG035 の先天性無歯症患者に対する医師主導治験に向けて、PMDA との事前面談を完了し、2022 年 2 月 15 日にレギュラトリーサイエンス戦略相談として対面

助言を受ける状況です。その対象患者として、これまでの基礎的な研究成果により、1歳—6歳の永久歯欠損を有する症候群性先天性無歯症としてX連鎖無汗性外胚葉異形成症患者を想定している。

E. 結論

現在のところ具体的には、*EDA* 遺伝子変異を有するもの、小臼歯欠損を含むもの、3歳までの患児が含まれることが望ましく、可能であれば、1—6歳まで各年齢最低1人の患児の登録が望ましく、乳歯欠損の症例は含まない患児を想定している。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukuhara S, Asai K, Fukuhara T, Kakeno A, Yamanaka S, Nakao K, Watanabe T, Takahashi K, Yamazaki T, Umebachi C, Kashiwagi M, Setoh K, Kawaguchi T, Tabara Y, Morita S, Nakayama T, Matsuda F, Nakao K, Bessho K Association between tooth loss and longitudinal changes in B-type natriuretic peptide over 5 years in postmenopausal women: the Nagahama Study. *Curr Probl Cardiol*. In press
Goto H, Kimura M, Machida J, Ota A, Nakashima M, Tsuchida N, Adachi J, Aoki Y, Tatematsu T., Takahashi K, Sana M, Nakayama A, Suzuki S, Nagao T., Matsumoto N., Tokita Y. A Novel LRP6 variant in a Japanese family with oligodontia. *Hum Genome Var*, 8, 30, 2021
Adachi J, Aoki Y, Tatematsu T, Goto H, Nakayama A, Nishiyama T, Takahashi K, Sana

M, Ota A, Machida J, Nagao T., Tokita Y. Novel MSX1 frameshift mutation in Japanese family with nonsyndromic oligodontias. *Hum Genome Var*, 8, 29, 2021
Mishima S, Takahashi K, Kiso H, Murashima-Suginami A, Tokita Y, Jo J, Uozumi R, Nambu Y, Huang B, Harada H, Komori T, Sugai M, Tabata Y, Bessho K, Local application of USAG-1 siRNA has potential to regenerate teeth in Runx2-deficient mice, *Sci Rep*, 11, 13674, 2021
Murashima-Suginami A, Kiso H, Tokita Y, Mihara E, Y. Nambu Y, Uozumi R, Tabata Y, Bessho K, Takagi J, Sugai M, K. Takahashi K. Anti-USAG-1 therapy for tooth regeneration through enhanced BMP signaling, *Sci Adv*, 7, eabf1798, 2021
Takahashi, K., Kiso, H., Murashima-Suginami, A., Tokita, Y., Sugai, M., Tabata, Y., Bessho K. Development of tooth regenerative medicine strategies by controlling the number of teeth using targeted molecular therapy. *Inflamm Regen*, 40, 21, 2020
Kiso, H., Takahashi, K., Mishima, S., Murashima-Suginami, A., Kakeno, A., Yamazaki, T., Asai, K., Tokita, Y., T., Uozumi, Sugai, M., Harada, H., Huang B, MacDougall, M., Bessho, K. Third dentition is the main cause of premolar supernumerary tooth formation. *J Dent Res*, 98, 968-974, 2019
Isobe, Y., Takahashi, K., Kiso, H., Nakao, K., Ikeno, M., Koyama, N., Sugai, M., Shimizu, A., Haga, H., Bessho, K. Direct evidence for the age-dependent demise of

- mutated cells in the lesions of fibrous dysplasia. Arch Oral Biol, 93, 133-140, 2018
- Mishima, S., Yamaguchi, T., Watanabe, T., Komatani, T., Nakao, K., Takahashi, K., Bessho, K. A rare case of maxillary hypoplasia with congenital oligodontia treated by maxillary distraction osteogenesis. J Craniofac Surg. 29, e411-e414, 2018
- Dahy, K., Takahashi, K., Saito, K., Kakeno, K., Kiso, K., Isobe, Y., Mishima, S., Asai, K., Moussa, A.E., Shahat, B., Rezk, I., Oga T., Morita., S., Chin, K., Bessho, K. The relationship between cephalogram analysis and oxygen desaturation index during sleep in patients submitted for mandibular setback surgery. J Craniofac Surg. 29, e375-e380, 2018
- Dahy K, Takahashi K, Saito K, Kiso H, MoussaAE, Shahat B, Rezk I, Oga T, Uozumi Chin K, and Bessho K. Gender differences in morphological and functional outcomes after mandibular setback surgery J Craniomaxillofac Surg. 46, 887-892, 2018
- Tabata,S., Kitago,Y., Fujii, Y., Mihara, E., Tamura-Kawakami, K., Norioka,N.,Takahashi, K., Kaneko,KK., Kato, Y., Takagi, J. An anti-peptide monoclonal antibody recognizing the tobacco etch virus protease-cleavage sequence and its application to a tandem tagging system. Protein Expression and Purification, 147, 94-99, 2018
- Saito, K, Takahashi, K., Huang, B., Asahara, M., Kiso, H., Togo, Y., Tsukamoto, H., Mishima, S.
- Nagata, M., Iida, M., Tokita, Y., Asai, M., Shimizu, A., Komori, T., Harada, H., MacDougall, M., Sugai, M., Bessho, K. Loss of Stemness, EMT and Supernumerary Tooth Formation in *Cebpb^{-/-}Runx2^{+/-}* Murine Incisors. Sci Rep, 8, 5169, 2018
2. 学会発表
- 高橋 克, 令和3年6月7-21日 学術講演
希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究—Wnt シグナル&BMP シグナルに関連する難治性疾患治療への展開—
2020年度AMED成果報告会、難治性疾患実用化研究事業 疾患克服への挑戦、東京 (Web開催)
- 高橋 克, 令和3年6月12日 学術講演
無汗性外胚葉異形成症—希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究—
2021年度 難治性疾患政策研究事業 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査、(Web開催)
- 高橋 克, 令和3年8月7日 学術講演
希少疾患先天性無歯症に対する歯数制御による歯の再生治療薬の開発研究
公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 第95回学術講演会・第19回研究所研究発表会、大阪
- 高橋 克, 令和3年9月26日 学術講演
最近の病院歯科口腔外科診療の現況：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死・骨髄炎、顎変形症への取り組み
徳島大学歯学部同窓会大阪支部主催 2021年度学術講演会、大阪
- 高橋 克, 令和3年10月9日 学術講演

演

先天性無歯症に対する分子標的薬の開発—
USAG-1 を標的分子とした歯再生治療—

第23回日本骨粗鬆学会 第39回日本骨代謝
学会学術集会、日本骨代謝学会・歯科基礎医
学会合同シンポジウム「硬組織を制御する」、
(Web開催)

杉並亜希子、喜早ほのか、三原恵美子、時
田義人、田畑泰彦、高木淳一、菅井学、別
所和久、高橋克：歯数制御による歯の再生
治療薬の開発、第20回 日本再生医療学会
総会、Web開催(神戸)、2021/3/11-13

杉並亜希子、喜早ほのか、時田義人、三原
恵美子、田畑泰彦、別所和久、高木淳一、
菅井学、高橋克：歯の再生治療薬としての
USAG-1 中和抗体の開発、第42回 日本炎
症・再生医学会、Web開催(東京)、2021/7/7-8、

Katsu Takahashi, Akiko
Murashima-Suginami, Honoka Kiso,
Yoshihito Tokita, Manabu Sugai, Jyunichi
Takagi, Kazuhisa Bessho, Yasuhiko
Tabata: Development of tooth
regenerative medicine strategies by
controlling the number of teeth using
targeted molecular therapy,
International Society For Stem Cell
Research TOKYO 2021 SYNPOSIUM

足立潤哉、青木義彦、立松忠、町田純一郎、
後藤大輝、高橋克、長尾徹：永久歯欠損患
者における遺伝学的解析、第66回 日本口
腔外科学会総会、Web開催(千葉)、
2021/11/12-14

高橋 克、令和2年2月7日 学術講演

希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究
—Wnt シグナル&BMP シグナルに関連する
難治性疾患治療への展開—

2019年度AMED合同成果報告会、難治性疾
患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実
用化研究事業 疾患克服への挑戦、東京
高橋 克、令和2年4月15日-5月15日

学術講演

歯数制御による歯の再生治療薬の開発
第74回日本口腔科学会学術集会、シンポジ
ウム：再生医療を先導する口腔科学、新潟
(Web開催)

高橋 克、令和2年8月4日 学術講
演

歯数制御による歯の再生治療薬の開発
次世代医療システム産業化フォーラム2020、
京都(Web開催)

高橋 克、令和2年9月15日-9月27日
学術講演

歯数制御による歯の再生治療薬の開発
第62回歯科基礎医学会学術大会、メインシ
ンポジウム3：発生から再生医療を先導する
口腔科学、鹿児島(Web開催)

高橋 克、令和2年10月5日-10月20日
学術講演

歯数制御による歯の再生治療薬の開発
第33回日本口腔診断学会 第30回日本口腔
内科学会第13回日本口腔検査学会 合同学
術大会、シンポジウム「Life science
seminar “Innovative technologies for
next-generation diagnosis and treatment”」、
東京(Web開催)

高橋 克、令和2年12月19日 学術講
演

希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究
—Wnt シグナル&BMP シグナルに関連する
難治性疾患治療への展開—

2020年度AMED難治性疾患実用化研究事
喜早ほのか、高橋 克、杉並亜希子、三島
清香、別所和久：ヒト過剰歯形成における
歯原性上皮幹細胞に関する検討、第74回日
本口腔科学会学術集会 Web開催(新潟)、
2020/4/15-5/15

高橋克、杉並亜希子、喜早ほのか、三島清
香、時田義人、高木淳一、田畑泰彦、菅井
学、別所和久：USAG-1 を標的分子とした歯
数制御による歯の再生治療薬の開発、第19
回 日本再生医療学会総会、Web開催(東

京)、2020/5/18-29

杉並亜希子、喜早ほのか、時田義人、田畑泰彦、高木淳一、菅井学、別所和久、高橋克：歯数制御による歯の再生治療薬の開発、第41回 日本炎症・再生医学会、Web開催（東京）、2020/7/16-8/16、優秀演題賞

杉並亜希子、喜早ほのか、別所和久、高橋克：歯数制御による先天性無歯症に対する分子標的薬の開発、第65回 日本口腔外科学会総会、Web開催（名古屋）、2020/11/13-12/15

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

令和元年7月12日 基礎出願（特願2019-130153）

令和2年4月30日 優先権主張出願1（特願2020-80723）

令和2年7月10日 優先権主張出願2（特願2020-119469）

PCT 出願

(PCT/JP2020/27127)

歯の再生治療のためのUSAG-1を標的分子とした中和抗体

令和2年2月21日 基礎出願（特願2020-028547）

令和3年2月19日 PCT 出願（PCT/JP2021/6296）

USAG-1を標的とするRNA分子を含む歯の再生治療薬（特願2020-028547）

2. 実用新案登録

特記事項無し

3. その他

特記事項無し

研究要旨

長引くコロナ禍での先天性無痛無汗症（CIPA）、先天性無痛症（CIP）の56患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すため第2回めのアンケートを施行した（調査期間は2021.10.1～11.31）。家族のストレスは昨年と比較し、増大傾向にあるが、患者と過ごす時間が増えたことをpositiveにとらえる家族もあり、昨年と同様stress copingの術を身に付けていると思われた。コロナ禍においては様々な問題が顕在化した。本疾患のような稀少難病ではレジストリー作成、迅速に対応できるプラットフォームなどの整備が急務である。

A. 研究目的

2020年10月に新型コロナウイルス感染症の増大（第3波）から、日常生活に大きな変更を迫られている中で、先天性無痛無汗症（CIPA）、先天性無痛症（CIP）の患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すため第1回めのアンケートを施行した。今回はこの一年後、同様の目的と1年間の変化をみるために2021年10月に第2回めのアンケートを施行した。

B. 研究方法

CIPA患者家族会に属する56家族に調査票による無記名式のアンケート（もしくは同封のQRコードからWebアンケート）を実施した。56家族中33家族（回収率58.9%、CIPA31家族、CIP2家族、患者37名（15才以下13名、16-19才4名、20才以上20名）から回答を得た。調査期間は2021.10.1～11.31であり、わが国における新型コロナウイルス感染症の第5波も漸く終息したかにみえる時期に相当する。

（倫理面への配慮）

本研究は島田療育センター倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

患者家族で新型コロナウイルス感染症罹患は0であった。コロナワクチンに関しては12才以上の患者のいる31家族のうち27家族が全員2回めの接種を終えていた。

現在の家族の困りごととしては①全く先の予定が立たないこと15例、②家計や仕事について5例、③自分が感染しないかどうか22例が挙げられた（複数回答あり）。

先行研究により新型コロナウイルス感染症の増大期間中、神経発達症の小児において睡眠リズムの乱れが顕著になることから、半年間の睡眠リズムの実際を尋ねたところ寝付きの悪さ6例、寝起きの悪さ2例、夜間中途覚醒2例を認めた。4例は元々睡眠リズムの乱れがあるが、変わらず。

この期間中の行動変容につき尋ねたところ、いらつきやかんしゃくが増えた6例、集中力低下5例、多動5例、情緒不安定2例であった（複数回答あり）。

昨年の同時期と異なることを尋ねたところ、一緒の時間が増えてストレスだった6例（stress+群）、また、昨年よりストレスが増加した8例、一緒の時

間が増えて理解が増した4例（stress-群）であった（図3）。

自由記述の一部は以下の通りである。

1. この1年で最も大変だったこと

- 例年より外出を慎重に考えざるを得なかった事が多かった。
- 昨年は休校&テレワークとなったことがとてもストレスになったが、今はどちらも通常ではないものの学校や会社に行けているので特に大変なことはなかった。
- 出先の体温チェックは本人がもし、高かったらどうしよう…と不安になる事が多く、出かけてもかえってストレスになってしまうこと。
- 休日になるとドライブ、買い物と出ることが出来ないのを納得させるのが大変でした。
- 通所サービスでの外出の機会が減り、家族での外出も減り、そのストレスからかうつ病になった。
- 2021.4から11月にかけて4回も骨折して、2か月も入院したこと。手術もしました。コロナのせいで面会も禁止、廊下くらいしか出してもらえず、心が病みました。

2. この1年で最もよかったこと

- 特に無し（4家族）
- 親は会議、子供は習い事、が、リアルとwebとでやり方の選択肢が増えたことは良かった。
- 手洗いや消毒の習慣がついたこと。
- 外食しなくなったため家族との会話が増えた。
- 世の中の外出を控える中の安静は、自分だけではない・・・という納得感があるようで、自宅で趣味を満喫しています。

D. 考察

家族内に新型コロナウイルス感染者がいなかったことは、感染対策が徹底されたことが奏効したと考えられる。ワクチンに関してもほとんどの家族が全員接種し、感染に備えていた。現在の困りごとに関しては昨年の調査と変わらず、自分が感染した時の家族への影響を危惧したものが多かった。調査時の患者の睡眠調節障害、行動変容の割合は昨年とほとんど変わらず、様々な行事の自粛や外出制限などが影響しているものと考えられる。家族のストレスは昨年と比較し、増大傾向にある。中でも少数だが、患者と過ごす時間が増えたことをpositiveにとらえる家族もあり、昨年と同様stress copingの術を身に付けていると思わ

れた。こういう中で患者家族会の交流はストレス軽減に役立っていると思われた。自由記述の中では具体的な日常の大変さが語られた。一般に稀少難病の患者家族は家族間の結びつきも強くはないが、本症の家族会は1993年に設立され、翌年から医療関係者ととも患者検診会-シンポジウムが毎年開催され、交流を続けてきた。コロナ禍においてもリモートでシンポジウムは開催され、それぞれの困りごとに対応してきた。それでもなお疾患の周知は不十分で、今後の体制作りの工夫が必要である。レジストリー作成、迅速に対応できるプラットフォームなどの整備が急務である。

E. 結論

長引くコロナ禍での先天性無痛無汗症 (CIPA)、先天性無痛症 (CIP) の患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すため第2回めのアンケートを施行した。家族のストレスは昨年と比較し、増大傾向にあるが、患者と過ごす時間が増えたことをpositiveにとらえる家族もあり、昨年と同様stress copingの術を身に付けていると思われた。本疾患のような稀少難病ではレジストリー作成、迅速に対応できるプラットフォームなどの整備が急務である。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Ueda R, Okada T, Kita Y, et al (2021). The quality of life of children with neurodevelopmental disorders and their parents

during the Coronavirus disease 19 emergency in Japan. Sci Rep. 11:3042.

(2) Ueda R, Okada T, Kita Y, et al. (2021) Psychological Status Associated With Low Quality of Life in School-Age Children With Neurodevelopmental Disorders During COVID-19 Stay-At-Home Period. Front. Psychiatry 12:676493. doi: 10.3389/fpsy.2021.676493

(3) Ueda R, Okada T, Kita Y, et al. (2022) Quality of life of children with neurodevelopmental disorders and their parents during the COVID-19 pandemic: A one-year follow-up study Sci Rep (in press)

2. 学会発表
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueda R, Okada T, Kita Y, et al.	The quality of life of children with neurodevelopmental disorders and their parents during the Coronavirus disease 19 emergency in Japan.	Sci Rep	11	3042	2021
Ueda R, Okada T, Kita Y, et al.	Psychological Status Associated With Low Quality of Life in School-Age Children With Neurodevelopmental Disorders During COVID-19 Stay-At-Home Period.	Front. Psychiatry	12	676493 doi: 10.3389/fpsyt.2021.676493	2021
Ueda R, Okada T, Kita Y, et al.	Quality of life of children with neurodevelopmental disorders and their parents during the COVID-19 pandemic: A one-year follow-up study	Sci Rep	In press		

低汗性外胚葉形成不全症に関する研究
研究分担者 下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 教授

研究要旨

日本人における低汗性外胚葉形成不全症の遺伝的背景を更に明らかにするために遺伝子解析を行った。令和3年度は、1名の患者のEDA遺伝子に新規のスプライス部位変異を同定した。

A. 研究目的

低汗性外胚葉形成不全症 (hypohidrotic ectodermal dysplasia: HED) の日本人における遺伝的背景を明らかにすること。

B. 研究方法

患者および患者の家系のメンバーから末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出した。その後、抽出したゲノムDNAを用いて、HEDの原因遺伝子のエクソンおよびエクソン・イントロン境界部をPCR法で増幅し、サンガー法で塩基配列を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は山口大学倫理委員会の承認を得ている（遺伝性皮膚疾患の病因・病態解析に関する研究；承認番号 H2019-083）。対象者全員に対し、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に試料採取および解析を行った。

C. 研究結果

頸部に有棘細胞癌を発症したHEDの成人男性について遺伝子解析を行った結果、EDA遺伝子に新規のスプライス部位変異を同定した。培養細胞を用いたin vitro transcription assayで、変異によってスプライシングの異常を生じることが明らかになった。

D. 考察

EDA遺伝子変異と有棘細胞癌との関連性は不明だが、慢性的な表皮の炎症が発癌に関与していた可能性が示唆された。

E. 結論

HEDの発症機構については未知の部分が多く残されており、今後のさらなる解析を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表

Suyama T, Shimomura Y, Yoshikawa S, Kamijo T, Komori S, Kusutani N, Yanagisawa H, Kiyohara Y. Squamous cell carcinoma and keratoacanthoma on the neck in a patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia. Eur J Dermatol, 31(5):664-666, 2021.

2. 学会発表

下村 裕, 無汗（低汗）性外胚葉形成不全症の病態と治療指針. 第120回日本皮膚科学会総会（2021年6月13日）.

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

肥厚性皮膚骨膜炎患者のエICOSAノイドに関する研究

研究分担者 野村 尚史 京都大学大学院医学研究科 難病創薬産学共同研究講座兼皮膚科学

研究要旨

常染色体劣性遺伝性疾患である肥厚性皮膚骨膜炎 (pachydermoperiostosis、以下、PDP) は、ばち指、骨膜炎、頭部皮膚肥厚を3主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。PDPの原因遺伝子として、プロスタグランジン(PG)E2分解酵素をコードするHPGD遺伝子と、PGE2輸送タンパクをコードするSLC02A1遺伝子が同定されている。本学会議では、日本人患者の90%以上が、SLC02A1に変異を有することを明らかにしてきた。

PDPは、皮膚肥厚の重症度により、臨床的に二亜型に分類される。頭皮が顕著に肥厚し、大脳の皺襞のように変化した、脳回転状皮膚 (cutis verticis gyrata、以下、CVG) をきたす臨床型を完全型、皮膚肥厚が軽度でCVGを来さない型を不完全型と分類する。この病型分類は、肉眼的所見でおこなっており、分類に有用な客観的バイオマーカーは確立されていない。そこで、本研究では、PDPの病型分類と相関するバイオマーカーを探索することを目的とした。

完全型6名、不完全型3名を含む、9名のPDP患者 (18歳から50歳男性、全員がSLC02A1に変異あり) を解析した。完全型PDP患者では、尿中PGE主要代謝産物 (PGE major urinary metabolite、以下、PGE-MUM) 濃度が、健常者平均値の10倍高かった。一方、不完全型患者では、健常者平均値の4倍以下であった。

以上から、SLC02A1突然変異を有する患者のPDPサブタイプを区別する上で、PGE-MUMが非侵襲的バイオマーカーとして利用できることを考えた。

A. 研究目的

常染色体劣性遺伝性疾患である肥厚性皮膚骨膜炎 (pachydermoperiostosis、以下、PDP) は、ばち指、骨膜炎、頭部皮膚肥厚を3主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。PDPの原因遺伝子として、プロスタグランジン(PG)E2分解酵素をコードするHPGD遺伝子と、PGE2輸送タンパクをコードするSLC02A1遺伝子が同定されている。本学会議では、日本人患者の90%以上が、SLC02A1に変異を有することを明らかにしてきた。

PDPは、皮膚肥厚の重症度により、臨床的に二亜型に分類される。頭皮が顕著に肥厚し、大脳の皺襞のように変化した、脳回転状皮膚 (cutis verticis gyrata、以下、CVG) をきたす臨床型を完全型、皮膚肥厚が軽度でCVGを来さない型を不完全型と分類する。この病型分類は、肉眼的所見でおこなっており、分類に有用な客観的バイオマーカーは確立されていない。

そこで、本研究では、PDPの病型分類と相関するバイオマーカーを探索することを目的とした。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院を受診したPDP患者の血算値、生化学検査値、尿中PGE主要代謝産物 (PGE major urinary metabolite、以下、PGE-MUM) 濃度、尿中PGE2濃度と、臨床病型との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、京都大学医学部附属病院を受診し、「生体試料の保管と将来の研究利用についての説明書」に同意を与えたPDP患者、および健常人ボランティアの診療情報と尿検体を用いた。検体解析にあたっては、参加者を特定できる個人情報除外した。

C. 研究結果

完全型6名、不完全型3名を含む、9名のPDP患者 (18歳から50歳男性、P1~P9) が参加した。

解析の結果、PDP患者のPGE-MUM濃度が、二峰性分布を示した。この二峰性は、CVGの有無と強く相関した。完全型PDP患者は健常対照者に比べて10倍

高いPGEMUM濃度を示した。一方、不完全型患者では、健常者平均値の4倍以下であった。PGE-MUMの二峰性分布は、年齢に関係しなかった。

そのほかの検査値（貧血の程度、肝逸脱酵素、腎機能関連項目）は、臨床病型と相関するものは見出されなかった。

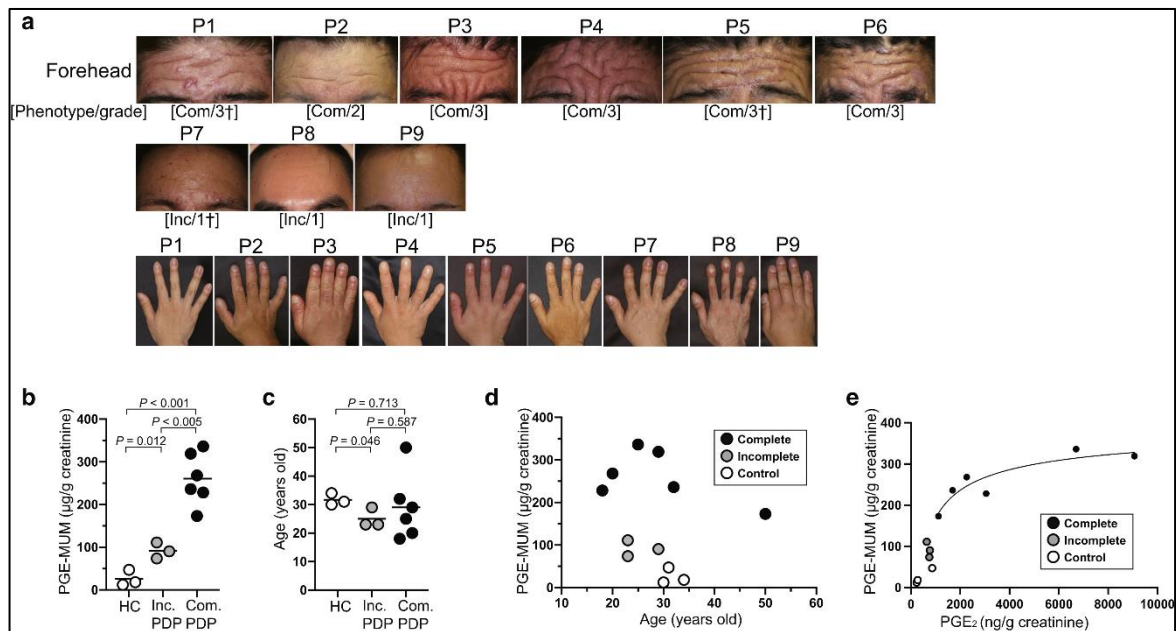


図1 PDP患者の(a)臨床像、(b)PGE-MUM濃度、(c)年齢分布、(d)PGE-MUMと年齢の関係、(e)PGE-MUMと尿中PGE2の関係

表1 肥厚性皮膚骨膜炎の病型、SLC02A1遺伝子型、PGE-MUM、尿中PGE2濃度の関係

患者	年齢	病型	SLC02A1遺伝子型	PGE-MUM (µg/g Cre)	尿中PGE2 (pg/g Cre)
P1	18	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	228.0	3055.4
P2	25	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	336.0	6700.0
P3	29	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	319.0	9070.1
P4	32	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1807C>T (p. R603*)	236.0	1694.0
P5	20	完全型	c. 664G>A (p. G222R)	268.0	2264.3
P6	50	完全型	c. 664G>A (p. G222R)	173.0	1120.5
P7	23	不完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1279_1290 Δ12 (p. E427_P430 Δ4)	111.0	641.4
P8	29	不完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1279_1290 Δ12 (p. E427_P430 Δ4)	90.5	768.2
P9	23	不完全型	c. 1279_1290 Δ12 (p. E427_P430 Δ4)	73.9	746.3
C1	30	健常人	遺伝子診断は実施せず	12.0	230.8
C2	34	健常人	遺伝子診断は実施せず	18.0	276.6
C3	31	健常人	遺伝子診断は実施せず	47.1	862.9

D. 考察

皮膚肥厚は、加齢性に増悪する。そのため、CVGを認めないPDP患者の病型分類は時に困難である。不完全型と完全型が質的に異なる病型なのか、不完全型は一連の連続した病型であり、CVGを伴わない患者が完全型の初期段階と診断すべきかはではなく、この2つの型は互いに質的に異なるものとして識別されるべきであると示唆された。

E. 結論

SLC02A1突然変異を有する患者のPDPサブタイプを区別する上で、PGE-MUMは、簡便で、非侵襲的なバイオマーカーとして利用できると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mami Ishibashi, Tomohiro Oiwa, Takashi Nomura, Yoshiaki Yoshikawa, Hironori Niizeki, Kenji Kabashima. Role of prostaglandin E-major urinary metabolite levels in identifying the phenotype of pachydermoperiostosis. Journal of Investigative Dermatology. Volume 141, Issue 12, December 2021, Pages 2973-2975. doi: 10.1016/j.jid.2021.04.025.

2. Tomohiro Oiwa, Mami Ishibashi, Toshiaki Okuno, Mai Ohba, Yuichiro Endo, Ryuji Uozumi, Feras M Ghazawi, Kazue Yoshida, Hironori Niizeki, Takehiko Yokomizo, Takashi Nomura, Kenji Kabashima. Eicosanoid profiling in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying SLC02A1 mutations. The Journal of Dermatology. Volume 48, Issue 9, September 2021, Pages 1442-1446. doi: 10.1111/1346-8138.16012. Epub 2021 Jun 11.

3. Ishizuka T, Fujioka K, Mori I, Takeda T, Fuwa M, Ikeda T, Taguchi K, Morita H, Nakabayashi K, Niizeki H. Primary hypertrophic osteoarthropathy with severe arthralgia identified by gene mutation of *SLC02A1*. Mod Rheumatol Case Rep. 2021 Jul;5(2):404-408. doi: 10.1080/24725625.2020.1861744. Epub 2021 Jan

4. 新関寛徳：発汗異常を伴う稀少性難治疾患の概念と治療 肥厚性皮膚骨膜症. 発汗学(1340-4423) 27巻2号 Page75-80(2021.06)

5. 新関寛徳、盛一享徳：活かそう 小慢の医療費

助成！ 日本小児皮膚科学会雑誌41巻1号 Page13-20(2022.01)

2. 学会発表

1. M Ishibashi, T Oiwa, T Nomura, Y Yoshikawa, H Niizeki and K Kabashima. Role of prostaglandin E-major urinary metabolite levels in identifying the phenotype of pachydermoperiostosis. The 50th Annual European Society for Dermatological Research (ESDR) Meeting 2021. 22-25 September 2021, Amsterdam, The Neatherlands (Virtual/Online).

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期全身連用による
不可逆的無汗の発症と汗腺病理組織変化に関する研究

研究分担者 犬飼 洋子 愛知医科大学講師
研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学教授

研究要旨 本報告の一部は、平成28年度に当班会議にて報告したが、本報告では同症例の体温調節機能の検討を加え、病理組織変化をさらに詳細に検討した。

【研究目的】制汗剤塩化アルミニウム(AlCl_3)水溶液の外用療法は、『原発性局所多汗症診療ガイドライン2015年改訂版』では、原発性局所多汗症（掌蹠多汗症、腋窩多汗症、頭部・顔面多汗症）治療の第1選択とされているが、年余にわたり長期化する傾向がある。また、全身性多汗症に対する長期全身連続外用による発汗機能、体温調節機能、汗腺組織変化についての詳細は不明である。全身性多汗症例で、 AlCl_3 水溶液を毎日10年間以上連用したことにより、不可逆的無汗となった1例を経験した。本症例で、 AlCl_3 の長期連用による、体温調節機能への影響と不可逆的無汗の原因を、汗腺病理組織との関連で検討した。【症例】44歳の男性。15歳ごろから、とくに頭部、背中の多汗を自覚した（手掌、足底は著明でない）。汗が浸みたズボンは塩が残るほどであった。肉体労働時に多汗による脱水で転倒も経験している。暑熱環境下では他人より早く全身発汗が認められると訴える。28歳時の検査で尿中、血漿カテコールアミンの軽度上昇以外には異常がなく、温熱発汗試験（背部、両腕への 30°C 加温）では、健常同性同年代対照と比べ、早期（10分後）に多量の発汗を認めた。背部発汗部位での皮膚生検では、正常で発達した汗腺が認められた。特発性全身性多汗症との診断で、20% AlCl_3 水溶液の全身外用が開始され（1回/日、眠前塗布）、著効し、発汗抑制は患者が満足する程度までになった。【研究方法】全身温熱発汗試験（人工気候室：室温 40°C 、相対湿度50%。ショートパンツのみ着用。発汗分布：Minor法による。発汗量：体重減少量による。核心温：鼓膜温による。暑熱負荷は、最大発汗までとする）と皮膚生検（無汗部、発汗部、多汗部で1か所ずつパンチ・バイオプシー。標本はTyler techniqueにて表皮、真皮、皮下組織の各層で横切し、連続切片を作成。HE, PAS染色）を、 AlCl_3 開始7年目と14年目で施行した。【研究結果】20% AlCl_3 水溶液塗布開始7年目時において、塗布時には暑熱負荷しても無汗で、鼓膜温上昇度は、特発性後天性全身性無汗症の男性平均値と同等に高かった。しかし塗布を中断したところ、ほぼ全身で発汗が復活し、鼓膜温上昇度は徐々に低くなり、体温調節機能は回復した。多汗部の皮膚生検では、汗管の拡張がみられ、汗腺腺房細胞に泡沫化がみられ、腺房間がやや疎になっていた。14年連用時には塗布を中止しても発汗は認められず、全発汗量は減少し、鼓膜温上昇度は無汗症とほぼ同等にまで高くなっていた。HE染色組織所見では、汗管を認めず、腺房細胞の低背化、汗腺の縮小、ほぼ消失が認められた。PAS染色では、発汗減少部で、腺房細胞の低背化が起こる前に明調細胞のグリコーゲンが消失していた。【結論】 AlCl_3 の10年以上にわたる連用により、汗腺の萎縮、消失が認められた。 AlCl_3 の連用で不可逆的無汗となるのは、真皮内汗管が消失した時点であることが示された。全身性多汗症では、体温調節機能維持のため、汗管・汗腺消失を防止するには、汗管の閉塞状態を長期に持続させないことが肝要であると思われる。

以下、平成28年度分担研究報告書で報告した図表は省略する。

A. 研究目的

制汗剤塩化アルミニウム(AlCl_3)水溶液の外用療法は、『原発性局所多汗症診療ガイドライン2015年改訂版』では、原発性局所多汗症（掌蹠多汗症、腋窩多汗症、頭部・顔面多汗症）治療の第1選択とされているが、年余にわたり長期化する傾向がある。また、全身性多汗症に対する長期全身連続外用による発汗機能、体温調節機能、汗腺組織変化についての詳細は不明である。全身性多汗症例で、 AlCl_3 水溶液を毎日10年間以上連用したことにより、不可逆的無汗となった1例を経験した。本報告の一部は、平成28年度に当班会議にて報告したが、本報告では同症例の体温調節機能の検討を加え、病理組織変化をさらに詳細に検討した。本症例で、 AlCl_3 の長期連用による、体温調節機能への影響と不可逆的無汗の原因を、汗腺病理組織との関連で検討した。

本研究は、「特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究」課題に対して、多汗症治療薬によって医原性に発症した不

可逆的無汗症として、病理学的にAIGAの発症因子の解明、治療法の開発、予後の検討に貢献できると思われる。また「発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究」にも同様に貢献できる。

B. 研究方法

【症例】44歳の男性。15歳ごろから、とくに頭部、背中の多汗を自覚した（手掌、足底は著明でない）。汗が浸みたズボンは塩が残るほどであった。肉体労働時に多汗による脱水で転倒も経験している。暑熱環境下では他人より早く全身発汗が認められると訴える。

28歳時の検査所見：

- ・尿中、血漿カテコールアミンの軽度上昇以外は異常なし：血液 VMA 3.9ng/ml, HVA 16.4 ng/ml ↑, 5HIAA 4.4 ng/ml, 尿 VMA 2.9 mg/dav ↑, HVA 5.2mg/day ↑, 5HIAA 3.5mg/dav ↑

- ・温熱発汗試験（背部、両腕への 30°C 加温）（図1）：正常同性同年代対照と比べ、早期（10分後）に多量の発汗を認めた。

- ・背部発汗部位での皮膚生検（図1）：正常で発達

した汗腺が認められた。

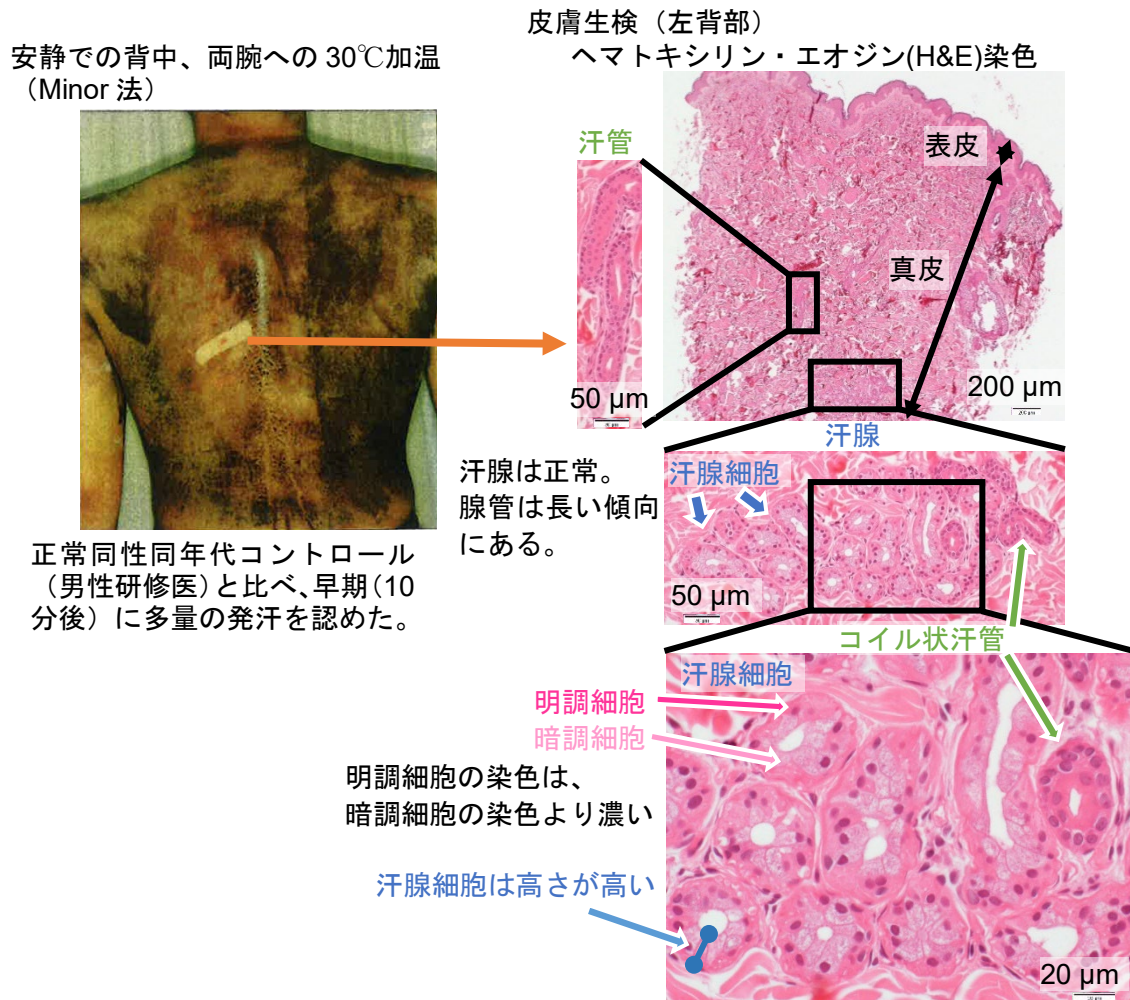


図1 治療前(28歳)の発汗機能(温熱性発汗と汗腺組織所見)

以上より、特発性全身性多汗症との診断で、20% AlCl₃水溶液の全身外用が開始され(1回/日、眠前塗布)、著効し、発汗抑制は患者が満足する程度までになった。

【方法】以下の検査を、AlCl₃塗布治療開始7年目、14年目で施行した。

1. 全身温熱発汗試験：体温調節機能の確認

・条件：人工気候室：室温40℃、相対湿度50%で暑熱負荷

・ショートパンツのみ着用

・検査方法：発汗分布：Minor法(ヨウ素デンプン反応により発汗部位が濃紫色に呈色する)による。発汗量：体重減少量による。核心温：鼓膜温を同時測定。

・暑熱負荷は、最大発汗までとする

2. 皮膚生検：汗腺組織変化の検討(図2)

無汗部、発汗部、多汗部で1か所ずつパンチ・バイオプシー。標本はTyler techniqueすなわちパンチ・パイオプシーによる1標本を、縦に二分し、その一片を、表皮、真皮、皮下組織の各層で横切し(これらにより、限局的な構造物を見逃す恐れが低い)、連続切片を作成。HE, PAS染色

(倫理面への配慮)

患者本人に、検査方法、研究報告について説明した。本症例の情報や検査結果は、守秘義務の元、他に開示しないこと、また、被験者を特定できないようにした上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があることを、本患者に口頭で説明し、同意を得た。



図2 全身温熱発汗試験、皮膚生検の施行時期。
20%塩化アルミニウム水溶液全身連続外用 経過。
×：皮膚生検部位

C. 研究結果

20% AlCl₃水溶液塗布開始7年目において、塗布時には暑熱負荷しても無汗で、鼓膜温上昇度は、特発性後天性全身性無汗症の男性平均値と同等に高かった(図3-1)。しかし塗布を中断したところ、ほぼ全身で発汗が復活し、鼓膜温上昇度は徐々に低くなり、体温調節機能は回復した(図3-2)。多汗部の皮膚生検では、汗管の拡張がみられ、汗腺腺房細胞に泡沫化がみられ、腺房間がやや疎になっ

ていた(図4)。14年間連用時には塗布を中止しても発汗は認められず、全発汗量は減少し、鼓膜温上昇度は無汗症とほぼ同等にまで高くなっていた(図3-3)。HE染色組織所見では、汗管を認めず、腺房細胞の低背化、汗腺の縮小、ほぼ消失が認められた(図5,6)。PAS染色では、発汗減少部で、腺房細胞の低背化が起こる前に明調細胞のグリコーゲンが消失していた(図7)。

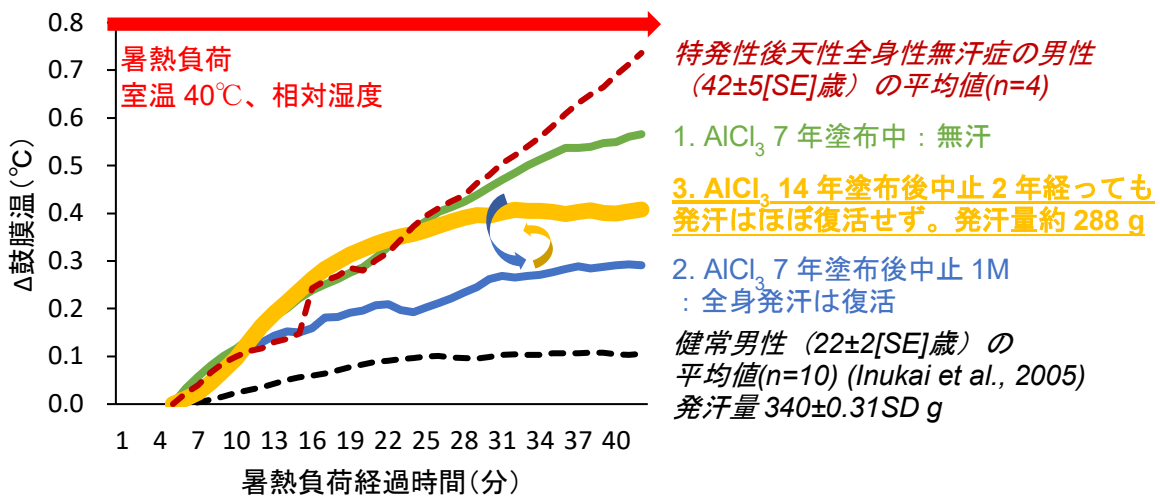


図3 本症例の暑熱負荷時の鼓膜温上昇度(Δ鼓膜温)：健常男性、無汗症例との比較

1. 塩化アルミニウム塗布中で無汗時は、鼓膜温(核心温)上昇度は特発性後天性全身性無汗症患者と同程度に高かった。体温調節機能不全の状態である。
2. 全身発汗が復活すると、暑熱負荷中の鼓膜温上昇度は、さらに健常男性に近い低いレベルに近づき、体温調節機能が復活し良好となった。
3. 塩化アルミニウムを14年間塗布後には、中止しても発汗はほぼ復活しなくなっており、体温調節機能は特発性後天性全身性無汗症と同程度に低くなっていた。

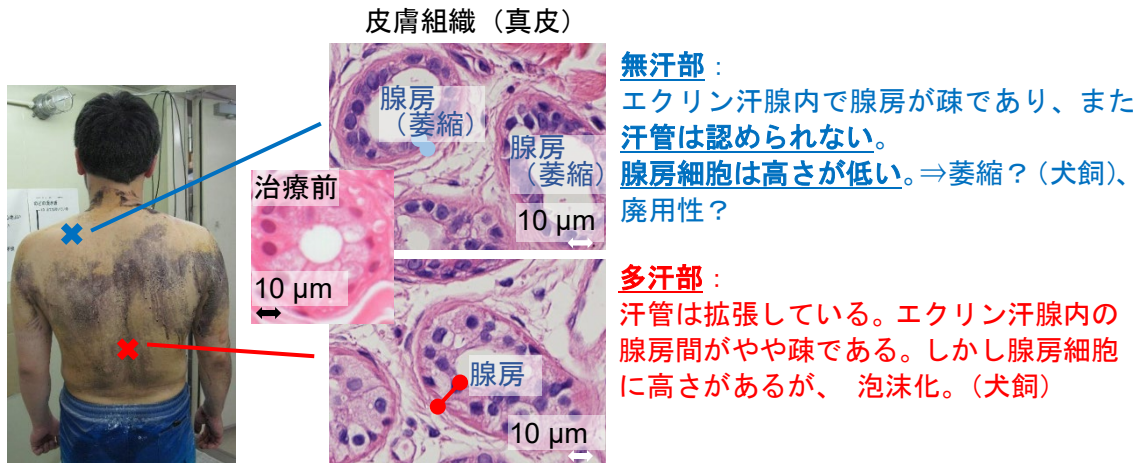


図4 35歳 20%塩化アルミニウム水溶液全身連続外用 7年目

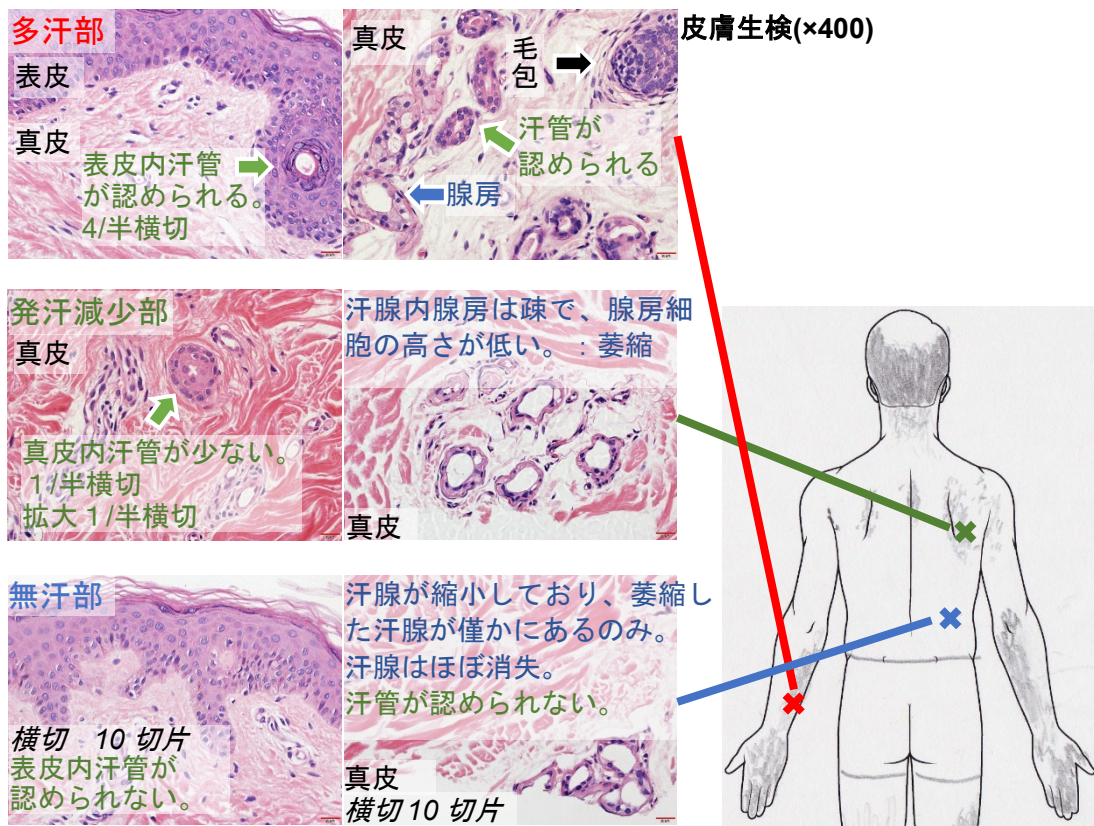


図5 44歳時、(塩化アルミニウムを14年間塗布後、中止2年半経過：発汗は1年前よりさらに低下傾向。

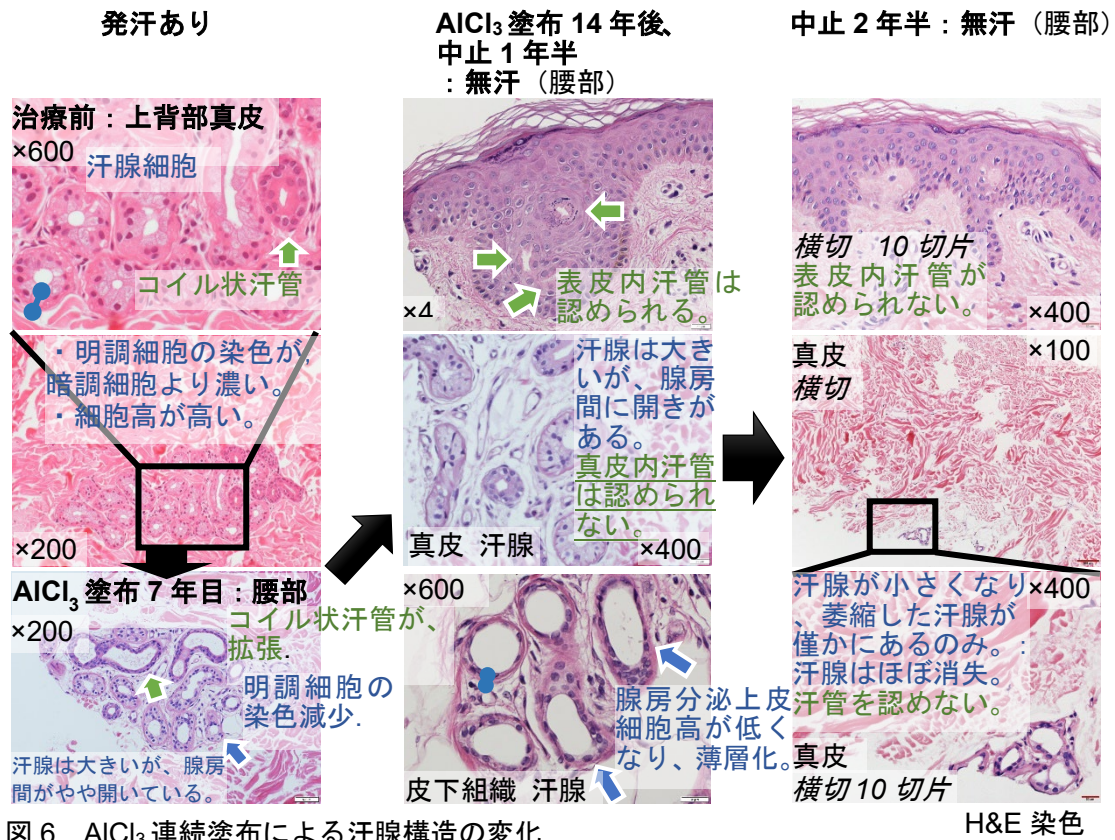


図 6 AICl₃ 連続塗布による汗腺構造の変化

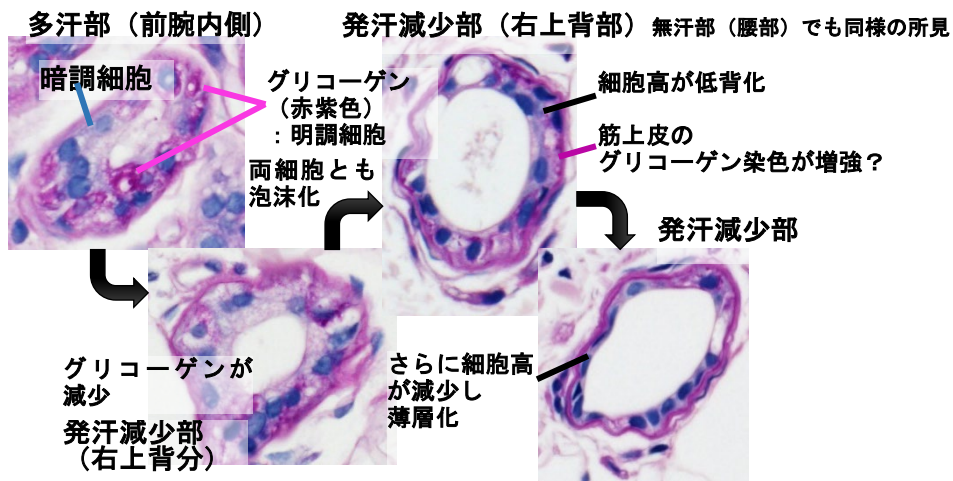


図 7 AICl₃ 連続塗布によるエクリン汗腺の腺房細胞の変化 PAS 染色(x600) : AICl₃ 塗布 14 年目の標本から、矢印のような経過を推定した。

D. 考察

塩化アルミニウムで汗管を閉塞することを、毎日年余にわたり行うことによる、汗腺の変化を、本症例の所見から考察する。塩化アルミニウム塗布しても、汗腺からの汗分泌は継続しているため、当初は汗腺のコイル状汗管の内腔が、管腔内静水圧の持続性の上昇により、拡大する。閉塞状態が持続

することにより、腺房細胞内が泡沫化する。また、汗腺内の腺房間が開く。やがて真皮内汗管が消失する。これ以降、無汗が不可逆的となる。続いて汗腺細胞の高さが低く、薄くなり、すなわち汗腺の萎縮が始まる。同時に表皮内汗管も消失する。次第に汗腺全体が縮小し、最後に汗腺は消失する。

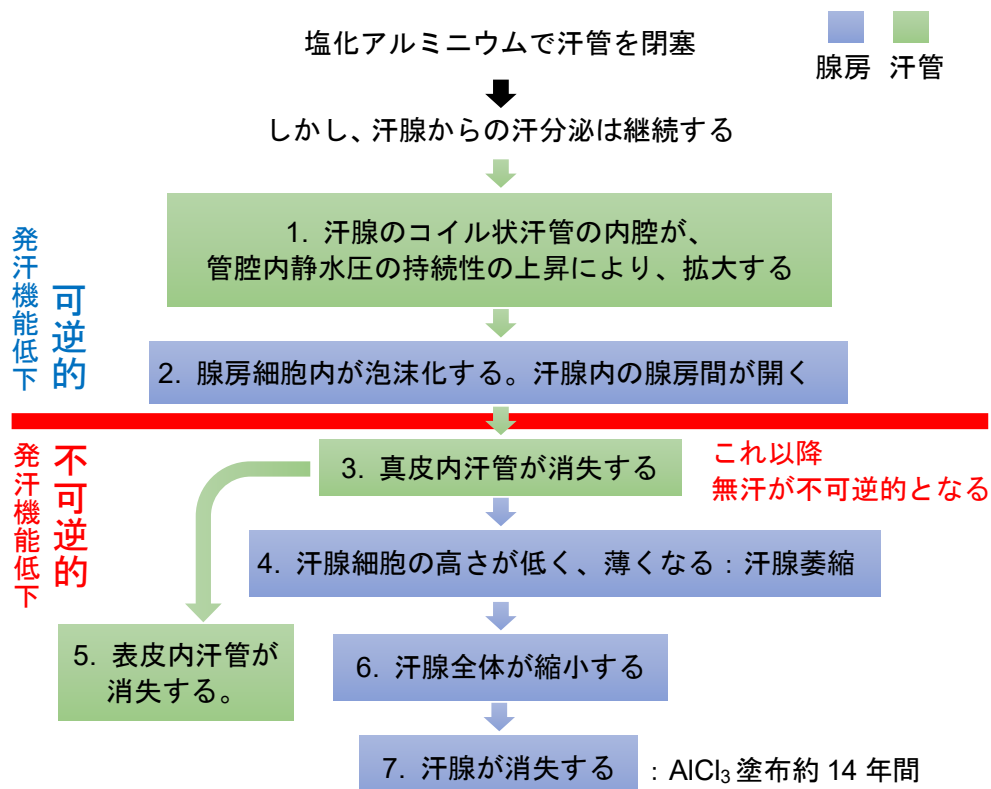


図8 考察：塩化アルミニウム連続外用による汗腺構造萎縮、消失へのプロセスのまとめ

全身性に塩化アルミニウムを長期塗布したことによる、体温調節機能と汗腺病理組織変化を検討・報告したのは、本症例が初めてである。

塩化アルミニウム水溶液外用の長期連用で、汗腺萎縮、消失が認められた。長期閉塞による管腔内静水圧の持続性の上昇により、汗管内腔の拡張、損傷による消失と、腺房の退縮、細胞萎縮、内腔拡大、汗腺消失をきたしたと考えられる。これらは、Hölzle and Braun-Falco (1984)の所見に酷似する。

真皮内汗管が消失した時点で、発汗機能消失は不可逆的となり、不可逆的な体温調節機能低下に陥る。これより以前であれば、塗布中止により発汗は復活し、その程度に応じて体温調節機能が改善する。

全身性多汗症では、体温調節機能維持のため、汗管・汗腺消失を防止するには、汗管の閉塞状態を長期に持続させないことが肝要であると思われる。

E. 結論

AlCl₃の10年以上にわたる連用により、汗腺の萎縮、消失が認められた。AlCl₃の連用で不可逆的無汗となるのは、真皮内汗管が消失した時点であることが示された。全身性多汗症では、体温調節機能維持のため、汗管・汗腺消失を防止するには、汗管の閉塞状態を長期に持続させないことが肝要であると思われる。

本報告の主旨は、【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】平成29年度第二回班会議で発表した。

謝辞

症例をご紹介された愛知医科大学病院皮膚科清

水宏和先生に深謝いたします。また、病理組織所見をご検閲いただいた（以下当時のご所属）、愛知医科大学病院 病院病理部 教授 都築豊徳先生、防衛医科大学校 皮膚科 教授 佐藤貴浩先生、大阪大学 皮膚科 准教授 室田浩之先生に、深謝いたします。

G. 研究発表

1. 論文発表

・犬飼 洋子, 岩瀬 敏. 制汗剤 塩化アルミニウム水溶液の全身への長期連続外用による無汗症と汗腺の病理組織学的変化に関する研究. 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)) 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. 平成28(2016)年度. 分担研究報告書. extension://elhekieabhbkbpmcefcoobjddigjcaadp/h ttps://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/162051/201610106A_upload/201610106A0009.pdf

・犬飼洋子. 特集 痒み十人十色—がんこな痒みの仕組みと対処法. コラムⅡ：生活習慣と痒み (column 8). 発汗に影響する食べ物. J Visual Dermatol 2017; 16: 1099.

・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. 2017;44:394-400. doi: 10.1111/1346-8138.13649.

・岩瀬敏. 精神性発汗の機序と意義. 発汗学, 2017, 24, 29-33.

2. 学会発表

・ Inukai Y. Mechanism of Gustatory Sweating and Compensatory Sweating: Physiological gustatory sweating and pathological gustatory sweating. Lectures - Mechanism of Gustatory Sweating and Compensatory Sweating. The 12th International Symposium on Sympathetic Surgery 第12回国際交感神経外科シンポジウム (ISSS). April 10th-12th 2017. Fukuoka, Japan.

・ 犬飼洋子, 岩瀬 敏. 制汗剤 塩化アルミニウム水溶液の長期連続外用による無汗と汗腺の病理組織学的変化. 第25回日本発汗学会総会. 2017.7.28 - 29, 川越.

・ 犬飼洋子. シンポジウム 分節性/半側性多汗症: 臨床的特徴と病態 Segmental and/or unilateral hyperhidrosis: clinical characteristics and etiologies. 分節性/半側性多汗の病態機序: 皮膚圧一発汗反射の生理的機序からの推定 Pathogenesis of segmental and/or unilateral hyperhidrosis: estimation based on a part of the physiological mechanism of the skin pressure-sweating reflex. 第70回日本自律神経学会 (ISAN 2017 & JSNR 2017). 2017年9月1日. 名古屋.

・ Inukai Y, Iwase S, Sato Motohiko, Sugenoja J. Symposium 24: Infection fever, neurogenic fever and psychogenic fever: how are they different?: The activation of intraoral TRPV1 may induce selective brain cooling to protect the brain from overheating: a hypothesized function of gustatory sweating. the International Society for Autonomic Neuroscience Meeting 国際自律神経科学会議 (ISAN2017). August 30-Sep 2, 2017, Nagoya Japan.

・ Inukai Y, Iwase S, Sato Motohiko, Sugenoja J. A possible significance of physiological gustatory sweating induced by trpv1 activation: speculated by investigating a case with hemifacial gustatory sweating disorder. XXIII World Congress of

Neurology 第23回年世界神経学会議(WCN 2017). September 18 2017, Kyoto, Japan.

・ 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤麻紀, 清水祐樹, 佐藤元彦. 全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期外用療法における体温調節機能と汗腺病理組織変化. 第64回 中部日本生理学会. 平成29年10月6日~7日, 山梨.

・ 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤麻紀, 清水祐樹. 全身性多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法の体温調節への影響と汗腺組織変化との関連. 第45回日本自律神経生理研究会. 2017年12月2日, 東京.

・ 犬飼洋子, 岩瀬 敏. 全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期全身連用による不可逆的無汗の発症と汗腺病理組織変化. 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)」平成29年度第二回班会議【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】. 2018.1.19, 東京.

・ Inukai Y, Iwase S, Sato Maki, Sato Motohiko. Effect of irreversible anhidrosis due to long-term skin application of aluminum chloride for generalized hyperhidrosis on human thermoregulation: association with structural changes in eccrine sweat glands. 全身性多汗症に対する塩化アルミニウム長期外用療法による不可逆性無汗の体温調節への影響: 温熱性発汗領域のエクリン汗腺構造変化との関連. 第95回日本生理学会大会. 2018年3月28-30日, 高松.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例に関する研究

研究分担者 犬飼 洋子 愛知医科大学講師
研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学教授

研究要旨

再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例を報告する。症例は54歳の男性。幼児期から全身のアトピー性皮膚炎、40歳代から花粉症の既往あり。53歳時2月頃、アトピー皮膚疹の搔爬時に出血が止まらず、3月に某病院血液内科にて再生不良性貧血(stage5)と診断され、その後薬物療法〔抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG)療法5日間+シクロスポリン+トロンボポエチン受容体作動薬+プレドニゾロン60 mg/日漸減終了〕を受け続行中である。治療開始後、アトピー性皮膚炎が治った。発汗はそれまで多汗ではなかったが、5月に40℃の高熱があり、この時は著明に発汗した。退院後、合併症としてサイトメガロウイルス抗原血症を認め、6~7月にバルガンシクロビルを内服し改善した。薬剤の副作用として末梢神経障害が出現してきたため、7月初旬からビタミンB12製剤、中旬からプレガバリンが開始された。しかしその後8月(54歳)、夏に暑くても全身で汗が出ないことに気づいた。同時期に、手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じ、味覚異常となり(糖は脂っぽく感じ、タンパク質は苦く感じる)。吐気やげっぷがあった。また同時期に背部全体に皮膚色丘疹を認め、10月、皮膚科にて皮膚生検で毛孔性苔癬と診断された。汗腺に異常なかったが、汗腺や汗管内腔にエオジン好性の貯留物を認めた。これら随伴症状は寛解している。目の乾燥や口渇なし。一方、それまで発汗しなかった辛い物摂取では顔に汗をかくようになった。またビタミンB1欠乏にて同製剤が開始された。輸血を2週に1回施行中。ほかにアシクロビル、ヒスタミンH2受容体遮断薬、ST合剤を内服中。無汗症精査・加療のため当院を紹介された。12月来院時、起立性低血圧なし。以前下痢気味であったのが、むしろ寛解している。総IgE 795↑, IgM 75, IgG 1076, IgA 147, C3 91, C4 21.1, CH50:49.0, 抗SSA/SSB抗体 陰性, 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体 陰性, CRP 0.09, BUN 24.83↑, Cr 1.28↑, eGFR 55.1↓, LD 314↑, 血糖 112, WBC 1800↓, RBC 198↓, Hb 7.4↓, PLT 16000↓, 網状赤血球 2.63%↑。頭部・頸髄MRI: 無汗の原因となる異常なし。神経伝導検査: 末梢神経障害を示す異常所見なし。12月、全身サーモグラフィ: 室温25℃で皮膚温分布が全身で著明に斑状、両下肢40℃温浴15分で、全身皮膚温は同じ分布で下降した。以上より、無汗発症と同時期に他の末梢神経症候を随伴し、皮膚温分布が斑状であることから発汗分布が斑状であろうこと、汗腺病理組織に異常が無いことから、全身性無汗の病態は、末梢感覚・自律神経障害の1症候と想定された。しかし、発汗障害レベルの鑑別には薬物による軸索反射性発汗試験が必要であるが、主治医がidiopathic pure sudomotor failureとの確信を理由に許可せず不明である。原因として、発症直前に薬剤の副作用として末梢神経障害が出現していることから、再生不良性貧血の治療薬である抗胸腺細胞グロブリン(ATG)療法の副作用、とくにATGに含まれる抗体による末梢神経障害であると想定される。以上、再生不良性貧血の治療に用いられた薬剤の作用機序と無汗発症の間に関連性が示唆されるため、報告した。

A. 研究目的

再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例を報告する。治療には、免疫抑制剤(抗胸腺細胞グロブリン、シクロスポリン、ステロイド)、経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬が使用された。無汗症としての障害レベルの鑑別診断が必要であり、治療に用いられた薬剤の作用機序と無汗発症の間に関連性が示唆されるため、報告する。

本症例報告は、「特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立」、「発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究」課題に対し、無汗症発症の機序の解明、治療指針の検討に有益な知見となると思われる。

B. 研究方法

【症例】54歳の男性。

主訴: 全身性の無汗

現病歴: 幼児期から全身のアトピー性皮膚炎、40歳代から花粉症の既往あり。53歳時2月頃、アトピー皮膚疹の搔爬時に出血が止まらず、3月に某病院血液内科にて再生不良性貧血(stage5)と診断され、その後薬物療法〔抗胸腺細胞グロブリン

(antithymocyte globulin: ATG)療法5日間+シクロスポリン+トロンボポエチン受容体作動薬+プレドニゾロン60 mg/日漸減終了〕を受け続行中である。治療開始後、アトピー性皮膚炎が治った。発汗はそれまで多汗ではなかったが、5月に40℃の高熱があり、この時は著明に発汗した。退院後、合併症としてサイトメガロウイルス抗原血症を認め、6~7月にバルガンシクロビルを内服し改善した。薬剤の副作用として末梢神経障害が出現してきたため、7月初旬からビタミンB12製剤、中旬からプレガバリンが開始された。しかしその後8月(54歳)、夏に暑くても全身で汗が出ないことに気づいた。同時期に、手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じ、味覚異常となり(糖は脂っぽく感じ、タンパク質は苦く感じる)。吐気やげっぷがあった。また同時期に背部全体に皮膚色丘疹を認め、10月、皮膚科にて皮膚生検で毛孔性苔癬と診断された。汗腺に異常なかったが、汗腺や汗管内腔にエオジン好性の貯留物を認めた(図2)。これら随伴症状は寛解している。目の乾燥や口渇なし。一方、それまで発汗しなかった辛い物摂取では顔に汗をかくようになった。またビタミンB1欠乏にて同製剤が開始された。輸血を2週に1回施行中。ほかにアシ

クロビル、ヒスタミンH2受容体遮断胃薬、ST合剤を内服中。無汗症精査・加療のため当院を紹介され

た。12月来院時、起立性低血圧なし。以前下痢気味であったのが、むしろ寛解している。(図1)

54歳 男性 【主訴】全身性の無汗

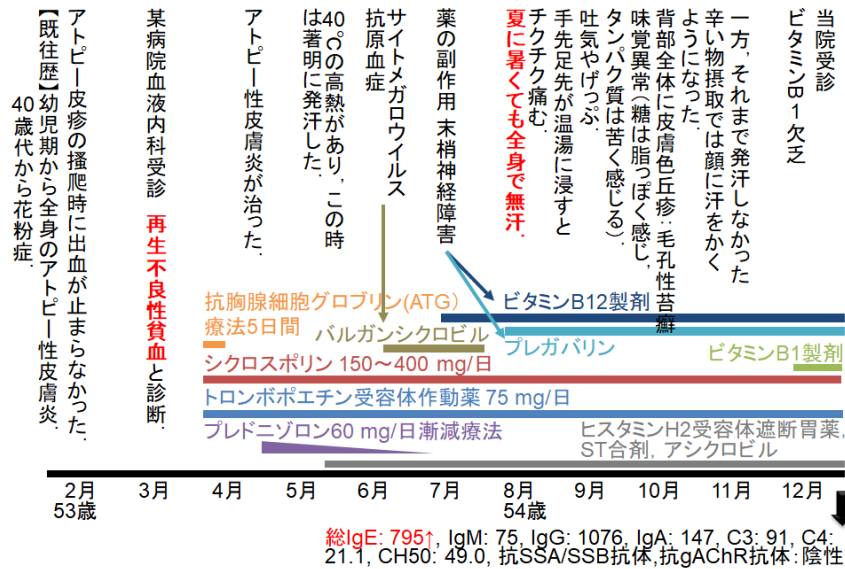


図1 本症例の臨床経過

(倫理面への配慮)

患者には個人情報特定できない方法で検査データ・診断結果等を学術報告することを口頭で説明し、承諾を得ている。

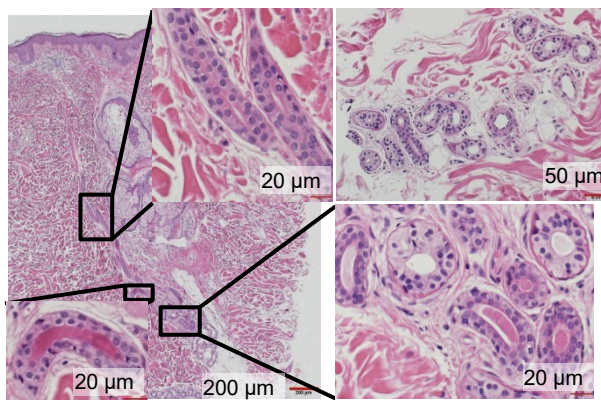
C. 研究結果

検査所見:

・血液検査: 総IgE 795↑, IgM 75, IgG 1076, IgA 147, C3 91, C4 21.1, CH50 49.0, 抗SSA/SSB抗体陰性, 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体(抗gAChR抗体) 陰性, CRP 0.09, BUN 24.83↑, Cr

1.28↑, eGFR 55.1↓, LD 314↑, 血糖 112, WBC 1800↓, RBC 198↓, Hb 7.4↓, PLT 16000↓, 網状赤血球 2.63%↑

- ・頭部・頸髄MRI: 無汗の原因となる異常なし
- ・神経伝導検査: 末梢神経障害を示す異常所見なし
- ・全身温熱サーモグラフィ(12月): 室温25℃で皮膚温分布が全身で著明に斑状、両下肢40℃温浴15分で同じ皮膚温分布で全体に下降した(図3)。
- ・全身温熱発汗試験は、当大学の事情で人工気候室が使用できず不可能であった。

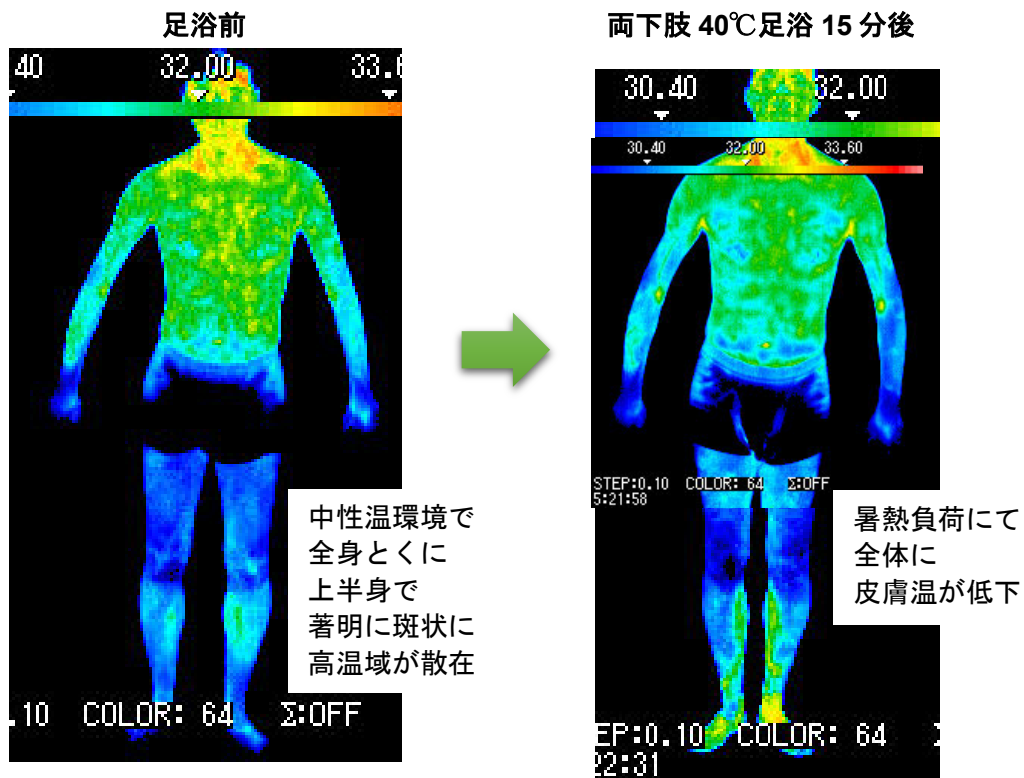


汗腺腺房の高さは保たれているが、腺房間は開いている。: 萎縮腺腔、汗管腔内にエオジン好性の貯留物

図2 皮膚汗腺病理 左背部

サーモグラフィ（室温 25℃ 湿度 31.0%）

前面



背面

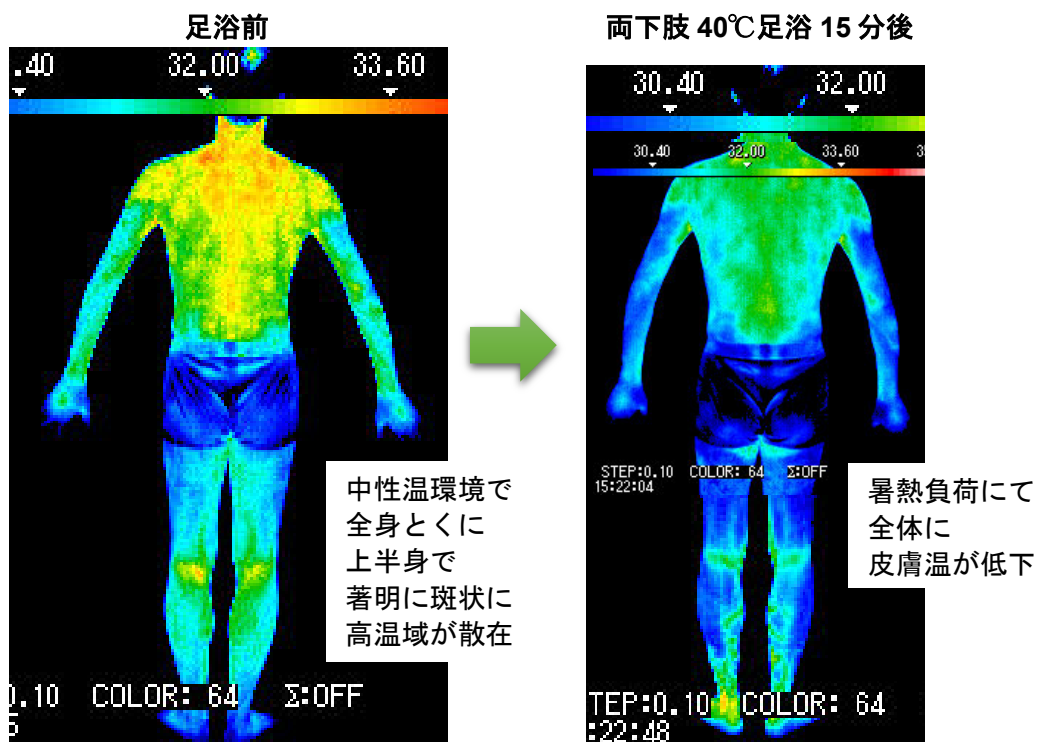


図3 全身サーモグラフィ（12月）：室温 25℃で皮膚温分布が全身で著明に斑状。両下肢 40℃温浴 15 分で、皮膚温は同じ分布で全身性に下降した。

（インフラアイ 3000 富士通特機システム株式会社製）

D. 考察

本症例の特徴は、再生不良性貧血治療後に全身性無汗症を発症したことである。

全身性無汗症の鑑別の根拠となるエピソードとして、

・2月に再生不良性貧血を発症し、3月から薬物療法〔抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG) + シクロスポリン + トロンボポエチン受容体作動薬 + プレドニゾロン〕が開始され続行中である。

・治療開始後、アトピー性皮膚炎が治った。

・5月に40°Cの高熱があり、この時は著明に発汗した。

・サイトメガロウイルス抗原血症を認め、6~7月にバルガンシクロピルを内服し改善した。

・薬剤の副作用として末梢神経障害が出現してきたため、7月初旬からビタミンB12製剤、中旬からプレガバリンが開始された。

そして、その後8月に全身性無汗を自覚した。

・同時期に、随伴症状として手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じ、味覚異常、吐気やげっぷがあった。

・10月、皮膚科にて皮膚生検で毛孔性苔癬と診断された。汗腺に異常なかったが、汗腺や汗管内腔にエオジン好性の貯留物を認めた。

・目の乾燥や口渇なし。(Sjögren症候群は否定的)

・この頃、上記の随伴症状は寛解している。また、それまで発汗しなかった辛い物摂取では顔に汗をかきようになった。起立性低血圧なし。以前下痢気味であったのが、むしろ寛解している。

・神経伝導検査: 末梢神経障害を示す異常所見なし。

・12月、全身サーモグラフィで皮膚温分布が全身で著明に斑状。暑熱負荷で、皮膚温は同じ分布で全体に下降した。

また、幼児期から全身のアトピー性皮膚炎があり、総IgEが高値である

以上の臨床経過より、全身性後天性無汗症として、以下が鑑別に挙げられる:

末梢神経障害か?

● 無汗発症と同時期に、他の末梢神経症候(手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じる、味覚異常、吐気やげっぷ、下痢)を随伴皮膚生検で、汗腺に異常なし。

● 皮膚温分布が斑状であり、発汗分布がそれに対応していると考えられる。

● 無汗の自覚の直前(7月)に、薬剤の副作用として末梢神経障害が出現している。

● 10月の時点では上記の随伴症状は寛解しており、それまでに無かった味覚性発汗が起こるようになった。また、以前下痢気味であったのが寛解している。12月のサーモグラフィでの暑熱負荷で、皮膚温が全体に下降したのは、多少発汗が起こったからだろう。

● 神経伝導検査では末梢神経障害を示す異常所見は無かったが、この時点では寛解していた可能性がある。

以上より、薬剤の副作用による末梢感覚・自律神経障害の1症候としての全身性無汗が想定される。

これを鑑別するために、薬物による発汗誘発試験〔アセチルコリン(ニコチン性→軸索反射性発汗を誘発、ムスカリン性→汗腺を直接刺激)、ピロカルピン(ムスカリン性→汗腺を直接刺激)〕で、障

害レベル診断をすべきであるが、主治医がIPSFとの確信にてこれを許可せず、障害部位は不明である。

Idiopathic pure sudomotor failure (IPSF)か?

● 全身性無汗の随伴症状として手先足先が温湯に浸すとチクチクとした痛みを感じた。

● 皮膚温分布が中性温環境にて斑状であるのは、アトピー性皮膚炎による苔癬化の影響か?しかし、患者本人は、皮疹はそれほどひどくなかったと回答した。

● 無汗発症時の随伴症状は、味覚異常の他は比較的寛解している。

● 総IgE高値

● 神経伝導検査では末梢神経障害を示す異常所見は無かった。

以上より、IPSFも否定はできないが、末梢神経障害の方がより根拠がある。

薬剤の副作用について検証する:

抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG) (サイモグロブリン®)

〔作用機序〕

T細胞表面抗原(CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCRa8)並びに白血球表面抗原(CD11a)に対し親和性を示す。また、ヒトリンパ球細胞傷害性試験において補体存在下リンパ球を溶解させる。以上のことから、ヒトT細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞傷害を惹起させることにより、再生不良性貧血並びにGVHDに関与しているT細胞を減少させ、その結果これらの疾患に対して効果を示すと考えられている。また、腎、肝、乳腺、肺、小腸などさまざまな組織に対する抗体も含まれている。

〔副作用〕

発熱、熱感、白血球減少、CRP増加、好中球減少、ショック、アナフィラキシー、重度のinfusion associated reaction(サイトカイン放出症候群を含む)による重篤な心障害や肺障害、感染症、発熱性好中球減少症、進行性多巣性白質脳症、BKウイルス腎症、間質性肺炎、血小板減少、白血球減少、出血傾向、重篤な肝障害、リンパ増殖性疾患、急性腎不全、発疹、頭痛、悪心、嘔吐、動悸、脱力、疼痛、末梢性浮腫、(10%未満): 筋痛、感覚減退、筋硬直、めまい、など

シクロスポリン(ネオーラル®)

〔作用機序〕

カルシニューリン阻害薬

活性化T細胞核内因子(NFAT)の核内移行を抑え、T細胞からのIL-2産生を抑制することにより免疫抑制作用を示す。

〔副作用〕

腎毒性、骨髄抑制、肝障害、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害、神経Behçet病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)の誘発、感染症、急性膵炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性リンパ腫 など

経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬(レボレード®)

〔作用機序〕

ヒトトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球及び骨髄前駆細胞の増殖及び分化を促進させる。

1. 血小板産生促進作用
2. 造血促進作用（再生不良性貧血）

ヒト骨髄幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進させ、多系統の血球が増加する。

〔副作用〕

重大な副作用：肝機能障害、血栓塞栓症、出血、骨髄線維化

その他の副作用：悪心、嘔吐、下痢、口内乾燥、発疹、脱毛症、筋痛、背部痛、筋骨格痛、頭痛、疲労、血小板増加、低K血症、白内障、咽頭炎、尿路感染

以上より、全身性無汗の考えられる病態は、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)療法の副作用としての末梢神経障害(感覚・自律神経)の1症候であり、おそらくATGに汗腺や神経に対する抗体が含まれ、これによる末梢神経障害が発症した可能性が考えられる。

E. 結論

再生不良性貧血治療後に発症した全身性無汗症の一例を報告した。無汗発症と同時期に他の末梢神経症候を随伴し、皮膚温分布が斑状であることから発汗分布が斑状であろうこと、汗腺病理組織に異常が無いことから、全身性無汗の病態は、末梢感覚・自律神経障害の1症候と想定された。原因として、発症直前に薬剤の副作用として末梢神経障害が出現していることから、再生不良性貧血の治療薬である抗胸腺細胞グロブリン(ATG)療法の副作用、とくにATGに含まれる抗体による末梢神経障害であると想定される。以上、再生不良性貧血の治療に用いられた薬剤の作用機序と無汗発症の間に関連性が示唆されるため、報告した。

本報告の主旨は、平成30年度第2回班会議【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】で報告した。

謝辞

本症例をご紹介いただいた、名古屋第一赤十字病院 皮膚科 井上優貴先生に感謝いたします。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Inukai Y. Possible compensatory mechanisms of segmental and unilateral hyperhidrosis: estimation based on the efferent phase of the physiological mechanism of the skin pressure-sweating reflex. (分節性/半側性多汗症 臨床的特徴と病態) *The Autonomic Nervous System* (自律神経) 2019; 56: 25 — 32. DOI: https://doi.org/10.32272/ans.56.1_025

・犬飼洋子. 夏が来る前に必読! 汗の悩みにさよなら!, 女性セブン(小学館) 6/14号, 65, 発売日2018.5.31.

2. 学会発表

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 安本明弘, 千田 譲. 変動性

の脱力と感覚障害に発汗低下を同側半身にきたし, アトピー性皮膚炎, 感冒を既往に持つ1例. 第151回日本神経学会東海北陸地方会. 平成30年6月23日, 名古屋.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 安本明弘, 千田 譲. 心因性の神経障害の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. 第26回日本発汗学会総会. 2018年8月25日, 神戸.

・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. 第71回日本自律神経学会総会. 2018年10月26日, さいたま.

・西須大徳, 尾張恵子, 犬飼洋子, 佐藤麻紀, 岩瀬敏, 牛田享宏, 柴田由加, 神谷妙子, 山羽亜実, 西原真理. 長期経過の急性自律性感覚性ニューロパチーに対し神経生理学的評価を行った1例. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会. 2018年11月9日, 東京.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 佐藤元彦. 神経症候が心因性か器質性かの鑑別に、発汗障害の有無が一助となる. 第65回 中部日本生理学会. 2018年11月17日, 名古屋.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏, 安本明弘, 千田 譲. 転換性障害(心因性)の特徴とされる神経症候を呈するも、同部位の発汗障害の併存により器質性と判明した1例—病巣同定の試み. 第46回自律神経生理研究会. 2018年12月1日, 東京.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏. 再生不良性貧血治療後に発症した後天性全身性無汗症の一例. 平成30年度第2回『特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立』班会議. 平成30年12月22日, 東京.

・Inukai Y, Iwase S, Sato Motohiko. Proposal for the classification of sweating disorders based on lesion site 病変部位に基づく発汗障害分類の提案. the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019 第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会)&第96回日本生理学会合同大会. March 28—31, 2019, in Kobe, Japan.

・犬飼洋子. 梅雨の湿気が身体を蝕む! 湿邪ってなんじゃ!. 健康カプセル! ゲンキの時間(TBS 系全国ネット・CBC 発). 2018年6月17日放送.

・犬飼洋子. 働き盛りを襲う怖い病気からあなたを救う!. 総合診療医ドクターG+ (プラス) (NHK総合). 2018年7月14日放送.

・犬飼洋子. 岡村隆史(ナインティナイン), 浅野ゆう子, 国分太一(TOKIO), 若槻千夏. なぜ恥ずかしいと顔が赤くなる?. チョチャンに叱られる! 夏休み拡大版 (NHK総合). 2018年8月17日放送.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

塩化アルミニウム長期制汗治療を行った全身性多汗症患者における
多汗残存部位での皮膚交感神経活動に関する研究

研究分担者 犬飼 洋子 愛知医科大学講師
研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学教授

研究要旨

全身性多汗症患者が塩化アルミニウム(AlCl_3)塗布による制汗治療を年余に渡り行った結果、塗り重ねた部位では汗腺がほぼ消失し、不可逆的無汗となった。この状態での多汗残存部位における発汗神経活動を検討した。症例は46歳の男性。15歳頃から肉体労働、暑熱環境下や精神刺激で著明な多汗を自覚した。28歳時、尿中・血漿カテコールアミン軽度上昇以外は異常なし。汗腺は発達が良く正常であった。治療として20%塩化アルミニウム水溶液の全身外用が行われたが、毎日14年間、とくに上半身で塗り重ねた結果、上半身では汗管・汗腺がほぼ消失した（以上の内容に関しては、平成28、29年度班会議で発表）。しかしそれ以外の上下肢では汗は止まらず、塗布中止後は発汗が多くなった。Microneurography（微小神経電図法）により右腓骨神経（温熱発汗領域支配）にて皮膚交感神経活動(SSNA)を記録したところ、発汗成分は残存しており、暑熱刺激により活性化した。以上より、多汗症患者では、暑熱刺激によるSSNA活性化が著明であると思われる。また、汗腺消失による無汗部以外では、発汗が多くなったことから、無汗部に対する代償性多汗であると考えられる。汗腺消失部では、 AlCl_3 塗布中止後もさらに発汗が低下していることから、皮膚交感神経活動も廃用性に低下しているかもしれない、それを引き金に他部位で代償性多汗が起こっている可能性がある。しかし、発汗消失部であっても少なくとも温熱性発汗中枢からの代償性出力として高いままであるとも想定される。以上、汗腺消失による発汗神経活動への影響については今後の研究課題である。また同部位の血管収縮神経活動との相違の検討も必要である。

A. 研究目的

全身性多汗症患者に塩化アルミニウム(AlCl_3)水溶液塗布療法を長期間行った。そのうち、重ね塗りしていた部位では汗腺がほぼ消失し、不可逆的無汗となった（以上は平成28年度、平成29年度当班会議にて発表）。しかしそれ以外の部位では、塗布しなければ未だ多汗である。この時点での多汗部位の皮膚交感神経活動の検討のため、Microneurography（微小神経電図法）を行った。

本研究での発汗障害の病態解析は、「発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究」課題に貢献できる。

B. 研究方法

症例：46歳の男性

原疾患：全身性多汗症

現病歴：15歳ごろから、とくに頭部、背中の多汗を自覚した（手掌、足底は著明でない）。肉体労働、暑熱環境下や精神刺激で著明な多汗を自覚した。暑熱環境下では他人より早く全身発汗が認められると訴える。28歳時、尿中・血漿カテコールアミン軽度上昇以外は異常なし。汗腺は発達が良く正常であった。治療として20%塩化アルミニウム水溶液の全身外用が開始され（1回/日、眠前）、著効した。以後毎日毎日14年間、とくに上半身では塗り重ねるように塗布し、発汗抑制は患者が満足する程度までになり、上半身では汗管・汗腺がほぼ消失した。

しかしそれ以外の腕、脚は、塗らなければ肘、膝で汗は止まらない。塗布中止後2年経過時点で、下半身の汗はむしろ多くなった（44歳）。

検査方法：

20%塩化アルミニウム水溶液の全身連続外用14年後、2年半中止時(44歳)において、下記の検査を

行った。

1. 全身温熱発汗試験：体温調節機能の確認（図1）
 - ・条件：人工気候室：室温40℃、相対湿度50%で暑熱負荷
 - ・ショートパンツのみ着用
 - ・発汗分布：Minor法（ヨウ素デンプン反応により発汗部位が濃紫色に呈色する）による。サーモグラフィ核心温：鼓膜温を同時測定。
 - ・暑熱負荷は、最大発汗までとする

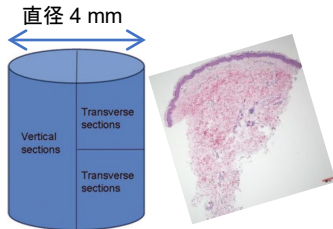


人工気候室

図1 全身温熱発汗試験

2. 皮膚生検：汗腺組織変化の検討（図2）

無汗部、発汗部、多汗部で1か所ずつパンチ・パイオプシー。標本はTyler techniqueすなわちパンチ・パイオプシーによる1標本を、縦に二分し、その一片を、表皮、真皮、皮下組織の各層で横切し（これらにより、限局的な構造物を見逃す恐れが低い）、連続切片を作成。HE染色



'Tyler technique'

図2 皮膚生検

3. Microneurography (微小神経電図法) により右腓骨神経 (温熱発汗領域支配) にて皮膚交感神経活動 (SSNA) を記録した (図3)。

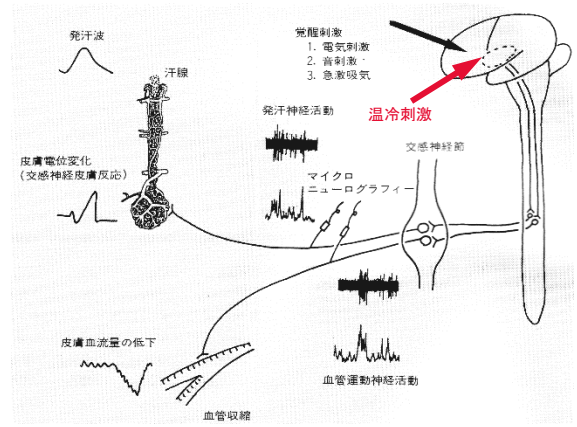


図3 温冷刺激、精神刺激による皮膚交感神経活動

(倫理面への配慮)

患者本人に、検査方法、研究報告について説明した。本症例の情報や検査結果は、守秘義務の元、他に開示しないこと、また、被験者を特定できないようにした上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があることを、本患者に口頭で説明し、同意を得た。

C. 研究結果

1. 全身温熱発汗試験 (図4)

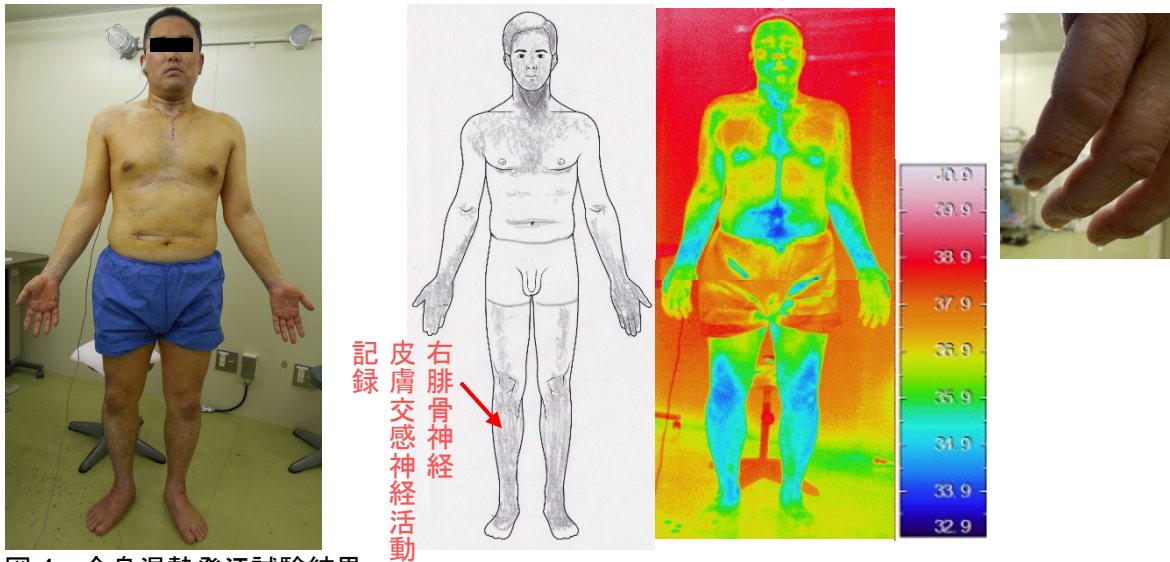


図4 全身温熱発汗試験結果

上半身の体幹部と両上腕を中心に、無汗であった (すなわち、20%塩化アルミニウム水溶液を毎日14年間、塗り重ねるように塗布した箇所)。しかしそれ以外の前腕部や下腿では多汗であった。サー

モグラフィでも、両側前腕部と下腿で皮膚温が高度に低下しており、発汗による。

両側手掌は、温熱刺激にもかかわらず汗が滴り、多汗であった。

2. 皮膚生検 (図5)

平成29年度に発表済みであるが、ほぼ同時期の皮膚病理所見として参考に掲載する。

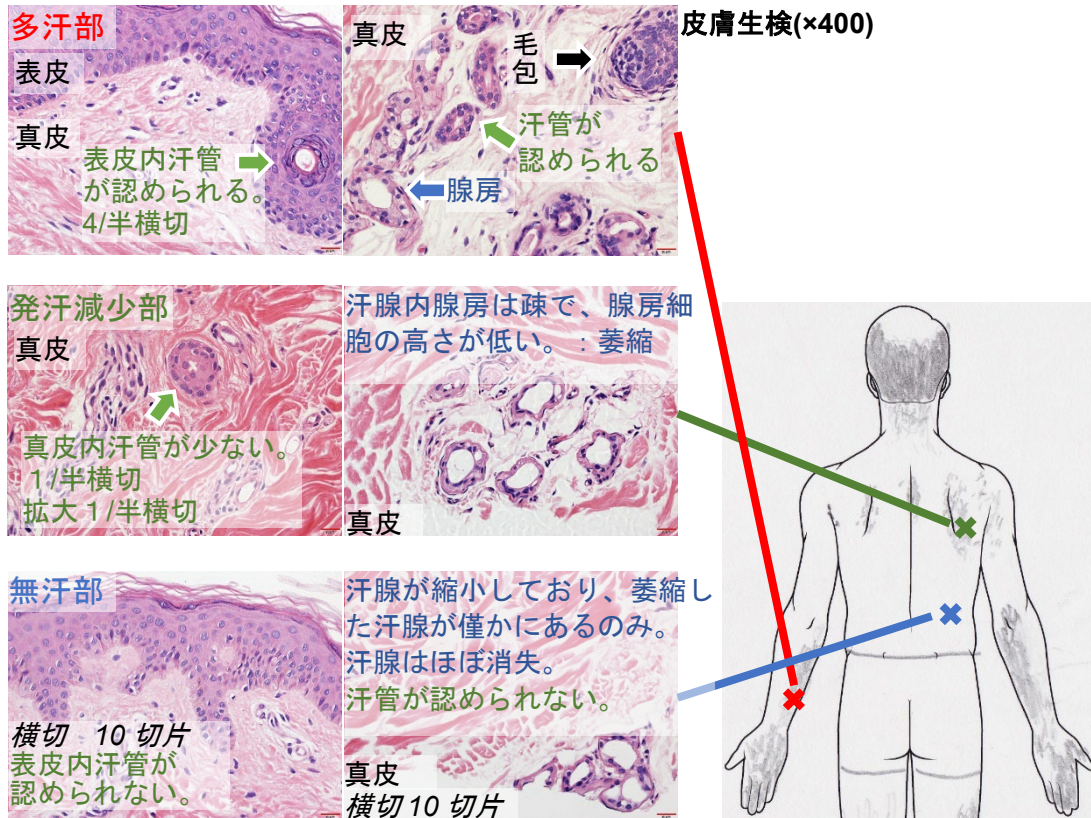


図5 皮膚生検所見
前腕の多汗部では表皮内汗管、真皮内汗管、汗腺腺房がほぼ正常に認められる。

3. Microneurography (微小神経電図法) (図6)

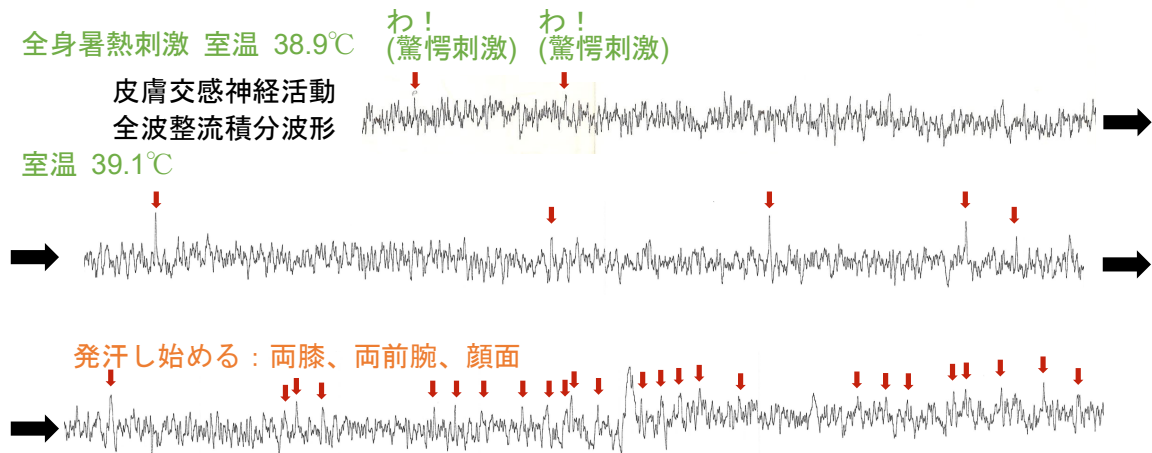


図6 右腓骨神経(温熱発汗領域支配)の皮膚交感神経活動記録
マイクロニューログラフィ(微小神経電図法)による(検査時46歳 7月)。

多汗部位では、残存している発汗神経活動の活性が、暑熱刺激に反応して著明に増加していた。

D. 考察

全身性多汗症患者の多汗残存部の皮膚交感神経活動(SSNA)は活発であった。多汗症患者では、制汗剤として塩化アルミニウム外用を長期間行っても、塗り重ねない限り発汗機能は低下しない可能性がある。原発性掌跖多汗症患者では、暑熱刺激により腓骨神経(温熱発汗領域支配)よりも脛骨神経(精神発汗領域支配)のSSNAが著明に増強した(Iwase et al, 1997)。以上より、多汗症患者では温

熱性でも精神性でも、暑熱刺激によるSSNAの反応性が著明であるようである。

発汗残存部位(下肢)でむしろ汗が多くなったとの自覚から、汗腺消失で無汗となった部位に対する代償性多汗の可能性はある。汗腺のみの機能低下では、他部位への代償性多汗は起こらないとされている。代償性多汗が起こるのは、他部位で発汗神経が遮断されている時であると報告されている。よって、当患者の汗腺消失部位では、AlCl₃中止後

もさらに発汗機能が低下していることから、皮膚交感神経活動も低下している可能性がある。しかし、発汗消失部であっても少なくとも温熱性発汗中枢からの代償性出力として高いままであるとも想定される(Inukai et al, 2015)。Nakazato et al (2004) が報告した特発性後天性全身性無汗症(AIGA)で施行されたmicroneurographyは、精神性発汗領域支配である脛骨神経で記録されたもので(Iwase)、burstが低下していなかったのは、AIGAで足底の精神性発汗は低下しないこととは合致している。しかし、無汗である温熱性発汗領域支配の腓骨神経の検索はされていない。当患者の汗腺消失部は体幹や四肢近位部で、皮膚交感神経活動を測定し難い部位である。汗腺消失による発汗神経活動への影響については今後の研究課題である。また同部位の血管収縮神経活動との相違の検討も必要である。

E. 結論

全身性多汗症患者では、暑熱刺激によるSSNA活性化が著明である。また、汗腺消失による無汗部以外では、発汗が多くなったことから、無汗部に対する代償性多汗であると考えられた。汗腺消失による発汗神経活動への影響については今後の研究課題である。また同部位の血管収縮神経活動との相違の検討も必要である

本報告の主旨は、【発汗異常を伴う稀少難治性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究】2019年度第2回班会議で報告した。

謝辞

症例をご紹介された愛知医科大学病院 皮膚科 清水宏和先生に深謝いたします。

G. 研究発表

1. 論文発表

・犬飼洋子. 先端技術で痛みを魅せる! 自律神経機能と痛み, 気象や外部変化による自律神経機能の変化. ペインクリニック 2019;40:1203—1213.

2. 学会発表

・Inukai Y, Iwase S. Proposal for the classification of sweating disorders based on lesion site for accurate treatment. 11th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2019 第11回 国際自律神経科学会議), July 25-27, 2019, UCLA in Los

Angeles, California, USA.

・Inukai Y. Invited Speaker Lecture. Segmental or unilateral hyperhidrosis. possible compensatory mechanisms estimated based on the mechanism of the similar efferent phase of the physiological skin pressure-sweating reflex. The 13th World Symposium of the International Society of Sympathetic Surgery (13th ISSS). 10 & 12 October 2019, Pisa, Italy.

・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. 第72回日本自律神経学会総会. 令和元年(2019年) 11月2-3日, 北九州.

・岩瀬 敏, ○犬飼洋子, 西村直記, 塚原玲子. 自律神経, 体性神経系, 高次神経機能の関連—新しいパラダイムの提案. 第47回 自律神経生理研究会. 2019年12月7日, 東京.

・犬飼洋子, 岩瀬 敏. 塩化アルミニウム長期制汗治療を行った全身性多汗症患者における多汗残存部位での皮膚交感神経活動. 2019年度 第2回班会議【発汗異常を伴う稀少難治性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究】. 2020年1月11日, 東京.

・Inukai Y, Iwase S, Satou Motohiko. Segmental or unilateral hyperhidrosis accompanied by anhidrosis in another area may be compensatory: estimated based on the mechanism of the similar efferent phase of the physiological skin pressure-sweating reflex (無汗部位を伴う分節性/半側性多汗症は代償性である: 生理的皮膚圧—発汗反射の類似した出力相の機序からの推論). The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (第97回日本生理学会大会). March 17-19, 2020, 新型コロナウイルス感染症の拡大により誌上開催.

・犬飼洋子. 多汗症・原発性腋窩多汗症と新薬ソフピロニウムについて. MedPeer インタビュー. 2020年3月26日, Web会議.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iida, T.; Nakamura, M.; Inazawa, M.; Munetsugu, T.; Nishida, M.; Fujimoto, T.; Sasaki, Y.; Ohshima, Y.; Nakazato, Y.; Namiki, T.; Yokozeki H.	Prognosis after steroid pulse therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis.	The Journal of Dermatology	48	271-8	2021
Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasaku I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi M, Yoshioka A, Egami Y, Matsuo K, Matsuda T, Akamatsu M, Yorozyu T, Takayama S.	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis.	J Dermatol.	48(3)	279-288	2021
Inazawa-Terada M, Namiki T, Omigawa C, Fujimoto T, Munetsugu T, Ugajin T, Shimomura Y, Ohshima Y, Yoshida K, Niizeki H, Hayashi R, Nakano H, Yokozeki H.	An epidemiological survey of anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia in Japan: High prevalence of allergic diseases.	J Dermatol.	Apr;49(4):	422-431.	2022
Murota H, Fujimoto T, Oshima Y, Tamada Y, Yanagishita T, Murayama N, Inoue S, Okatsu H, Miyama H, Yokozeki H.	Cost-of-illness study for axillary hyperhidrosis in Japan.	J Dermatol.	Oct;48(10)	1482-1490	2021
Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasu I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi	A phase III, 52-week, open-label study to evaluate the safety and efficacy of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis.	J Dermatol.	Aug;48(8)	1149-1161	2021

Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, Kitahara H, Kinoshita M, Nakasu I, Hattori N, Horiuchi Y, Maruyama R, Mizutani H, Murakami Y, Watanabe C, Kume A, Hanafusa T, Hamaguchi M, Yoshioka A, Egami Y, Matsuo K, Matsuda T, Akamatsu M, Yorozyu T, Takayama S.	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofipironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis.	J Dermatol.	Mar;48(3)	279-288	2021
Yokozeki H, Fujimoto T, Wanatabe S, Ogawa S, Fuji C.	Topical glycopyrronium tosylate in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study.	J Dermatol.	Jan;49(1)	86-94	2022
Kato K, Al-Sobaihi S, Al-Busani H, Nishizawa A, Othmani M, Yokozeki H, Namiki T.	Analysis of sweating by optical coherence tomography in patients with palmo-plantar hyperhidrosis.	The Journal of Dermatology	48	333-43	2021
Wada S, Namiki T, Takahashi M, Miyazaki Y, Miura K, Yokozeki H.	Angiosarkom mit diffuser ödematöser Induration im Gesicht: ein seltenes und atypisches klinisches Merkmal.	Dtsch Dermatol Ges.	Jun;19(6)	892-895	2021
Eshiba S, Namiki T, Mohri Y, Aida T, Serizawa N, Shibata T, Morinaga H, Nishinaka D, Hiraoka Y, Tanaka M, Miura K, Tanaka M, Uhara H, Yokozeki H, Saikawa T, Nishimura EK.	Stem cell spreading dynamics intrinsically differentiate acral melanomas from normal skin.	Cell Rep.	36(5)	109492	2021
Satoh T, Yokozeki H, Murakami T, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, Shiohara T, Morita E, Aiba S, Aoyama Y, Hashimoto T, Kitayama I.	2020 guidelines for the diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum.	J Dermatol.	48(9)	e414-e431.	2021
Shinada Y, Hirose M, Munetsugu T, Sugiura R, Shimokata-Isoe M, Matsuo S, Ishikawa T, Fujimoto N, Satoh T.	Generalized pruritic erythema with neutrophils in a patient with relapsing polyarteritis nodosa.	J Dermatol.	Apr;48(4)	e153-e154.	2021
Yamazaki Y, Matsuo S, Ishikawa T, Munetsugu T, Nishizawa A, Fujimoto N, Satoh T.	Pustular psoriasis with severe liver dysfunction: psoriasis-specific immune hepatitis?	Eur J Dermatol.	31(2)	277-279.	2021
Iwanaga A, Kuwatsuka Y, Murota H.	Molecular diagnosis of an atypical case of angiomatoid fibrous histiocytoma based on detection of the EWSR1 gene translocation.	J Dermatol.	48(5)	e215-e216.	2021

Mine T, Koike Y, Ehara D, Murota H.	A case of bilateral plantar pseudo-Kaposi sarcoma successfully treated with propranolol.	JAAD Case Reports	2021;18:	74-78.	2021
Murota H, Koike Y, Ishii K, Calimlim BM, Ludwikowska M, Toumi M, Kawaguchi I.	Evaluating the burden of pruritus due to atopic dermatitis in Japan by patient-reported outcomes.	J Med Econ.	24(1)	1280-1289.	2021
堀江 風野, 大嶋 雄一郎, 渡辺 瞳, 安藤 与里子, 高間 寛之, 柳下 武士, 永井 琢人, 渡辺 大輔.	無汗症から診断に至ったFabry病の1例.	皮膚科の臨床	63巻1号	97-100	2021
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.	臨床皮膚科	74巻10号	825-831	2020
Nakazato Y, Ikeda K, Ota K, Tamura N, Yamamoto T.	Idiopathic basal ganglia calcification may cause pathological conditions resembling Parkinson's disease.	Neurological Science	23;22:	100307	2020
Ota K, Nakazato Y, Yokoyama R, Kawasaki H, Tamura N, Ohtake A, Saito-Tsuruoka M, Yamamoto T.	A Japanese family with P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with a variant Creutzfeldt-Jakob disease-like phenotype among the siblings: A case report.	Neurological Science	16;25:	100380	2021
Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A.	Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes.	Cytopathology.	Nov;32(6)	831-835.	2021
Araki N, Yamanaka Y, Poudel A, Fujinuma Y, Katagiri A, Kuwabara S, Asahina M.	Electrogastrography for diagnosis of early-stage Parkinson's disease.	Parkinsonism Related Disorders.	86:	61-66.	2021
Liu W, Yamamoto T, Yamanaka Y, Asahina M, Uchiyama T, Hirano S, Shimizu K, Higuchi Y, Kuwabara S.	Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation.	Front Neurol.	4;12:	656041	2021
Sano K, Asahina M, Uehara T, Araki N, Yamanaka Y, Matsumoto K, Okuyama R.	Clear cell injury associated with reduced expression of carbonic anhydrase II in eccrine glands consistently occurs in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis.	J Dermatol.	Apr;48(4)	439-446	2021

Nishimura N, Iwase S, Takumi H, Yamamoto K.	Gravity-Induced Lower-Leg Swelling Can Be Ameliorated by Ingestion of α -Glucosyl Hesperidin Beverage.	Front Physiol.	23;12:	670640	2021
Suyama T, Shimomura Y, Yoshikawa S, Kamijo T, Komori S, Kusutani N, Yanagisawa H, Kiyohara Y.	Squamous cell carcinoma and keratoacanthoma on the neck in a patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia.	Eur J Dermatol.	31(5):	664-66	2021
Oiwa T, Ishibashi M, Okuno T, Ohba M, Endo Y, Uozumi R, Ghazawi FM, Yoshida K, Niizeki H, Yokomizo T, Nomura T, Kabashima K.	Eicosanoid profiling in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying SLCO2A1 mutation.	J Dermatol.	Sep;48(9)	1442-1446	2021
Ishibashi M, Oiwa T, Nomura T, Yoshikawa Y, Niizeki H, Kabashima K.	Role of Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite Levels in Identifying the Phenotype of Pachydermoperiostosis.	J Invest Dermatol.	Dec;141(12)	2973-2975.	2021
Ishizuka T, Fujioka K, Mori I, Takeda T, Fuwa M, Ikeda T, Taguchi K, Morita H, Nakabayashi K, Niizeki H.	Primary hypertrophic osteoarthropathy with severe arthralgia identified by gene mutation of SLCO2A1.	Mod Rheumatol Case Rep.	Jul;5(2):	404-408.	2021
Uchiyama T, Kawakami S, Masuda H, Yoshida K, Niizeki H, Mochizuki E, Edasawa K, Ishiguro A, Onodera M.	A Distinct Feature of T Cell Subpopulations in a Patient with CHARGE Syndrome and Omenn Syndrome.	J Clin Immunol.	Jan;41(1)	233-237	2021
Kikuchi N, Nakao H, Matsumoto Y, Yoshida K, Okamoto M, Kawai T, Kubota M, Ishiguro A.	Ecthyma gangrenosum in a newborn infant with neutropenia.	Int J Hematol.	Jan;113(1)	3-4	2021
Ogita H, Yamamoto-Hanada K, Yoshida K, Uehara O, Funaki Y, Kohta M, Ohya Y.	New skin barrier meter for assessing skin barrier functions: A pilot study in healthy human adults.	Skin Res Technol.	Sep;27(5):	982-984	2021
Uehara Y, Wada YS, Iwasaki Y, Yoneda K, Ikuta Y, Amari S, Maruyama H, Tsukamoto K, Isayama T, Sakamoto K, Shioda Y, Miyazaki O, Irie R, Yoshioka T, Mochimaru N, Yoshida K, Ito Y.	Neonatal systemic juvenile Xanthogranuloma with Hydrops diagnosed by Purpura skin biopsy: a case report and literature review.	BMC Pediatr.	;21(1)	161	2021
Uchiyama T, Kawakami S, Masuda H, Yoshida K, Niizeki H, Mochizuki E, Edasawa K, Ishiguro A, Onodera M.	A Distinct Feature of T Cell Subpopulations in a Patient with CHARGE Syndrome and Omenn Syndrome.	J Clin Immunol.	Jan;41(1)	233-237.	2021

Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Saito M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S.	Correction to: Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism.	J Hum Genet.	Jun;66(6)	645	2021
Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Saito M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S.	Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism.	J Hum Genet.	Feb;66(2)	205-214.	2021
Tsuchiya M, Hashimoto R, Arai K, Yoshida K.	Psoriasiform dermatitis in a girl with ulcerative colitis receiving vedolizumab.	J Dermatol.	Online ahead of print.		2022
Matsuoka K, Igarashi A, Sato N, Isono Y, Gouda M, Iwasaki K, Shoji A, Hisamatsu T.	Trends in Corticosteroid Prescriptions for Ulcerative Colitis and Factors Associated with Long-Term Corticosteroid Use: Analysis Using Japanese Claims Data from 2006 to 2016.	J Crohns Colitis.	15(3)	358-366	2021
Hisamatsu T.	Management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic.	Immunol Med.	16:	1-8.	2021
Miyoshi J, Hisamatsu T.	The impact of maternal exposure to antibiotics on the development of child gut microbiome.	Immunol Med.	15:	1-6.	2021
Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, Ozaki R, Tokunaga S, Kikuchi O, Minowa S, Mitsui T, Miura M, Saito D, Hayashida M, Miyoshi J, Matsuura M, Yoneyama M, Ohnishi H, Hisamatsu T.	Extent of disease affects the usefulness of fecal bioterror markers in ulcerative colitis.	BMC Gastroenterol.	21(1):	197	2021
Nakase H, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai F, Wagatsuma K, Yokoyama Y, Hisamatsu T.	Expert Opinions on the Current Therapeutic Management of Inflammatory Bowel Disease during the COVID-19 Pandemic: Japan IBD COVID-19 Taskforce, Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research.	Digestion.	102(5):	814-822	2021
Watanabe S, Toki M, Shibahara J, Hisamatsu T.	Utility of endoscopic transpapillary pancreatic cyst drainage for intraductal papillary mucinous neoplasm infection.	BMJ Case Rep.	14(6):	e242583.	2021

Saito D, Matsuura M, Ozaki R, Tokunaga S, Minowada S, Mitsui T, Miura M, Sakuraba A, Hayashida M, Miyoshi J, Hisamatsu T.	Clinical response of vedolizumab at week 6 predicts endoscopic remission at week 24 in ulcerative colitis.	JGH Open.	;5(9):	1056-1062.	2021
Miyoshi J, Maeda T, Matsuoka K, Saito D, Miyoshi S, Matsuura M, Okamoto S, Tamura S, Hisamatsu T.	Machine learning using clinical data at baseline predicts the efficacy of vedolizumab at week 22 in patients with ulcerative colitis.	Sci Rep.	;11(1):	16440.	2021
Hisamatsu T, Suzuki Y, Kobayashi M, Hagiwara T, Kawaberi T, Ogata H, Matsui T, Watanabe M, Hibi T.	Long-term safety and effectiveness of adalimumab in Japanese patients with Crohn's disease: 3-year results from a real-world study.	Intest Res.	Oct;19(4):	408-418	2021
Watanabe S, Miyoshi J, Takahashi M, Kambayashi K, Kitagawa S, Nosaka T, Goto T, Ota H, Ochiai K, Gondo K, Ikeuchi N, Tsuji S, Nakamura K, Shibahara J, Hisamatsu T.	Effectiveness of introducing a 20-gauge core biopsy needle with a core trap in EUS-FNA/B for diagnosing pancreatic cancer.	BMC Gastroenterol.	Jan;21(1):	1-8.	2021
Miura M, Shimizu H, Saito D, Miyoshi J, Matsuura M, Kudo T, Hirayama D, Yoshida M, Arai K, Iwama I, Nakase H, Shimizu T, Hisamatsu T.	Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study).	J Gastroenterol.	Dec;56(12):	1080-1091.	2021
Hisamatsu T, Kim HJ, Motoya S, Suzuki Y, Ohnishi Y, Fujii N, Matsushima N, Zheng R, Marano CW.	Efficacy and safety of ustekinumab in East Asian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subpopulation analysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI).	Intest Res.	Oct;19(4):	386-397.	2021
Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T.	A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity due to arterial and venous thromboembolism in inflammatory bowel disease in Japan.	J Gastroenterol.	Dec;56(12):	1062-1079.	2021

Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Nagatsuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioaka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T.	A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation.	J Gastroenterol.	Apr;57(4):	246-266	2022
Matsuura M, Matsumoto T, Naito Y, Saitoh Y, Kanai T, Suzuki Y, Tanaka S, Ogata H, Hisamatsu T.	Advanced endoscopy for the management of inflammatory digestive diseases: Review of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society core session.	Dig Endosc.	Online ahead of print.		2022
Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhanov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C.	Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension.	J Crohns Colitis.	Online ahead of print.		2022
Miyoshi J, Ozaki R, Yonezawa H, Mori H, Kawamura N, Matsuura M, Hisamatsu T.	Ratio of submucosal thickness to total bowel wall thickness as a new sonographic parameter to estimate endoscopic remission of ulcerative colitis.	J Gastroenterol.	Feb;57(2):	82-89.	2022
Kambayashi K, Toki M, Watanabe S, Hisamatsu T.	Management of common bile duct stones in a pregnant woman by percutaneous biliary drainage followed by elective endoscopic stone removal after delivery.	BMJ Case Rep.	15(3):	e248285.	2022
Taketomi S, Kawaguchi K, Mizutani Y, Yamagami R, Sameshima S, Takei S, Kono K, Inui H, Tanaka S, Haga N.	Anthropometric and muscular gender differences in young soccer players.	J Sports Med Phys Fitness.	Sep;61(9)	1212-1218.	2021
Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitahito H.	Health-related Quality of Life in Adult Patients with Multiple Epiphyseal Dysplasia and Spondyloepiphyseal Dysplasia.	Prog Rehabil Med.	6:	20210048.	2021
Sawada R, Yamana H, Shinoda Y, Tsuda Y, Matsui H, Fushimi K, Kobayashi H, Matsubayashi Y, Yasunaga H, Tanaka S, Haga N.	Predictive factors of the 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database.	J Orthop Sci.	;26(4):	666-671.	2021

Mano H, Inakazu E, Noguchi S, Nishizaka C, Fujiwara S, Haga N.	Rehabilitation Approach for a Child with Cerebral Palsy and Upper Limb Deficiency.	Prog Rehabil Med.	18;6:	20210016.	2021
Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N.	Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological national survey in Japan.	J Orthop Sci.	Jul;26(4):	650-654.	2021
Mano H, Fujiwara S, Haga N.	How Children with Congenital Limb Deficiencies Visually Attend to Their Limbs and Prostheses: Eye Tracking of Displayed Still Images and Visuospatial Body Knowledge.	Dev Neurorehabil.	24(8):	547-554.	2021
Mano H, Noguchi S, Fujiwara S, Haga N.	Relationship between degree of disability, usefulness of assistive devices, and daily use duration: an investigation in children with congenital upper limb deficiencies who use upper limb prostheses.	Assist Technol.	Online ahead of print.		2021
Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Takikawa K, Tanaka H, Haga N.	Visual Attention to Their Own Paralytic Limbs in Children with Spina Bifida: Measurement of Gaze Direction Using Eye Tracking Technique.	Pediatr Int.	Online ahead of print.		2021
Kawaguchi K, Taketomi S, Mizutani Y, Inui H, Yamagami R, Kono K, Takagi K, Kage T, Sameshima S, Tanaka S, Haga N.	Hip Abductor Muscle Strength Deficit as a Risk Factor for Inversion Ankle Sprain in Male College Soccer Players: A Prospective Cohort Study.	Orthop J Sports Med.	9(7):	23259671211020287.	2021
Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Tanaka H, Takikawa K, Haga N.	Body knowledge in children with spina bifida.	Pediatr Int.	Jan;64(1):	e14713.	2022
Inooka Y, Yamana H, Shinoda Y, Inokuchi H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Haga N.	Predictive Factors for Oral Intake Recovery After Acute Stroke: Analysis of a Japanese Nationwide Inpatient Database.	Dysphagia.	Online ahead of print.		2022
Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, Sasaki H, Takehara K, Ishiguro A, Kubota M.	Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis.	Eur J Pediatr.	180(4):	987-997.	2021
Hayakawa I, Abe Y, Kubota M.	Downbeat Nystagmus in Cerebellitis: The Cerebellar Ict.	Neurol Clin Pract.	Aug;11(4):	e585-e586.	2021

Morimoto N, Maekawa T, Kubota M, Kitamura M, Takahashi N, Kubota M.	Challenge for management without tracheostomy tube after laryngo-tracheal separation in children with neurological disorders.	Laryngoscope Investig Otolaryngol.	6(2):	332-339.	2021
Kawai M, Abe Y, Yumoto M, Kubota M.	Aphasia and a Dual-Stream Language Model in a 4-Year-Old Female with Landau-Kleffner Syndrome.	Neuropediatrics.	Online ahead of print.		2021
Ohashi E, Hayakawa I, Abe Y, Tsutsumi Y, Kubota M.	Transient Probst Bundle Diffusion Restriction: An Acute Encephalopathy Equivalent to Clinically Mild Encephalopathy with a Reversible Splenial Lesion.	Intern Med.	60(16):	2667-2670.	2021
Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki M, Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M.	Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan.	Brain Dev.	43(8):	873-878.	2021
Murofushi Y, Hayakawa I, Abe Y, Ohto T, Murayama K, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Kubota M.	Ketogenic Diet for KARS-Related Mitochondrial Dysfunction and Progressive Leukodystrophy.	Neuropediatrics.	53(1):	65-68.	2022
Fujimoto T, Okatsu H, Miyama H.	Two-week prospective observational study of 5% sofipironium bromide gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis.	J Dermatol.	Online ahead of print.		2022

令和 4年 1月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 田中 雄二郎

次の職員の令和3年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 特任教授

(氏名・フリガナ) 横関 博雄 ・ ヨコゼキ ヒロオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 1 月 11 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 田中 雄二郎

次の職員の令和3年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 准教授

(氏名・フリガナ) 並木 剛 ・ ナミキ タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 防衛医科大学校

所属研究機関長 職 名 学校長

氏 名 四ノ宮 成祥

令和3年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学科 ・ 教授
- (氏名・フリガナ) 佐藤 貴浩 ・ サトウ タカヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授

(氏名・フリガナ) 室田 浩之・ムロタ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 3月 3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 祖父江 元

令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 准教授

(氏名・フリガナ) 大嶋 雄一郎 (オオシマユウイチロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 別所 正美

令和3年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 脳神経内科 ・ 教授
- (氏名・フリガナ) 中里 良彦 ・ ナカザト ヨシヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 神田 享勉

令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 神経内科学講座 教授
(氏名・フリガナ) 朝比奈 正人・アサヒナ マサト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学および医療法人同和会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

朝比奈は研究に関する助言と学会発表を行ったが、金沢医科大学では疫学調査等の研究は実施されなかった。

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

令和 3 年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 客員教授

(氏名・フリガナ) 岩瀬 敏 ・ イワセ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 講師

(氏名・フリガナ) 犬飼 洋子 ・ イヌカイ ヨウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山口大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 岡 正朗

令和3年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 下村 裕 ・ シモムラ ユタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山口大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 五十嵐 隆

令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 感覚器・形態外科部皮膚科 非常勤医師
(氏名・フリガナ) 新関 寛徳・ニイゼキ ヒロノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井一宏

令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 ・ 特定准教授
(氏名・フリガナ) 野村尚史 ・ ノムラタカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 五十嵐 隆

令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 感覚器・形態外科部皮膚科 診療部長
(氏名・フリガナ) 吉田 和恵・ヨシダ カズエ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大瀧 純一

令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 教授

(氏名・フリガナ) 久松 理一 (ヒサマツ タダカズ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立障害者リハビリテーションセンター

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 森 浩一

令和3年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 自立支援局長

(氏名・フリガナ) 芳賀 信彦・ハガ ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立障害者リハビリテーションセンター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 2 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 島田療育センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 河 幹夫

令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児科 ・ 院長

(氏名・フリガナ) 久保田雅也 ・ くぼたまさや

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島田療育センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 田 中 雄 二 郎

令和3年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 非常勤講師

(氏名・フリガナ) 藤本 智子 ・ フジモト トモコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人田附興風会

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 岩井 一宏

令和3年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 歯科口腔外科・部長

(氏名・フリガナ) 高橋 克 ・ タカハシ カツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公益財団法人田附興風会 医学研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: DNA組み換え実験等の実施に関する基本指針)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公益財団法人田附興風会 医学研究所	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。