

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 室田 浩之

令和6年（2024年）3月

【目 次】

I. 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 ----- 1
室田浩之（長崎大学皮膚科）
（資料1）2023年度第1回班会議プログラム
（資料2）分節性無汗症

II. 分担研究報告

1. コリン性蕁麻疹と血清CEA値からみた特発性後天性全身性無汗症の予後予測に関する研究-- 29
中里良彦、岡田真里子、大田一路、山口智子（埼玉医科大学脳神経内科）
2. 当院における特発性後天性全身性無汗症の統計的検討 ----- 31
大嶋雄一郎、羽田野詩乃、道勇学（愛知医科大学皮膚科）
3. 特発性後天性全身性無汗症はI型インターフェロンの活性化と細胞障害性T細胞による汗管を標的
とした炎症性破壊が生じている ----- 33
朝比奈正人1、佐野健司2（1.金沢医科大学神経内科、2.飯田市立病院）
4. 特発性後天性全身性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症の疫学調査とガイドライン作成 ----- 35
並木剛、竹下八菜、飯田忠恒（東京医科歯科大学皮膚科）
5. 低汗性外胚葉形成不全症に関する研究 ----- 38
下村裕（山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座）
6. 肥厚性皮膚骨膜炎の疫学調査とガイドライン作成、遺伝子解析、病態解明のための基礎研究--41
野村尚史1、吉田和恵2、久松理一3、新関寛徳4、田中諒5、米倉慧6、竹上智也7（1.京都大学
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、2.国立成育医療研究センター皮膚
科、3.杏林大学消化器内科学、4.明大前皮フ科、5.国立成育医療研究センター皮膚科、6.京都大
学大学院医学研究科皮膚科、7.京都大学大学院医学研究科皮膚科）
7. 第30回無痛無汗症シンポジウム・検診会について ----- 44
久保田雅也1、芳賀信彦2（1.島田療育センター、2.国立障害者リハビリテーションセンター）
8. 原発性局所多汗症の治療指針作成、疫学調査に関する研究 ----- 47
横関博雄1、藤本智子2（東京医科歯科大学皮膚科）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 51

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

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 室田 浩之 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 教授

研究要旨

発汗異常を来し健康と生活の質を損なう疾患には限局性局所多汗症、肥厚性皮膚骨膜炎、無・減汗性外胚葉形成不全症、先天性無痛汗症、特発性後天性全身性無汗症などがある。本研究課題はこれら疾患の実態、疫学、および疾病負荷の調査を通して、診断基準、重症度分類、生活指導など治療指針の作成・改変を実施する。これら成果は当該難病への理解と適切な医療の提供を促進することで社会生活の質の向上につながると期待される。

【研究分担者】

横関 博雄（東京医科歯科大学皮膚科）
藤本 智子（東京医科歯科大学皮膚科）
中里 良彦（埼玉医科大学脳神経内科）
朝比奈正人（金沢医科大学脳神経内科）
大嶋雄一郎（愛知医科大学皮膚科）
鋤塚 大（長崎大学皮膚科）
並木 剛（東京医科歯科大学皮膚科）
下村 裕（山口大学皮膚科）
野村 尚史（京都大学皮膚科）
高橋 克
（田附興風会医学研究所歯科口腔外科）
吉田 和恵
（国立成育医療研究センター皮膚科）
久松 理一（杏林大学消化器内科学）
芳賀 信彦
（国立障害者リハビリテーションセンター）
久保田雅也（島田療育センター）
松本 武浩（長崎大学医療情報部）

【研究協力者】

荒木 信之（千葉大学地域医療教育学）
岡田 慶太（東京大学病院整形外科）
岡田真里子（埼玉医科大学脳神経内科）
佐野 健司（飯田市立病院病理診断科）
渋谷倫太郎（京都大学皮膚科）
関 敦仁（国立成育医療研究センター小児
外科系専門診療部）
竹上 智也
（兵庫県立尼崎総合医療センター皮膚科）
田中 弘志（心身障害児総合医療療育セン
ター整形外科）
田中 諒
（国立成育医療研究センター皮膚科）
中林 一彦
（国立成育医療研究センター周産期ゲノミクス
研究室）
新関 寛徳
（国立成育医療研究センター皮膚科）
早稲田朋香（長崎大学病院皮膚科）

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において体の広範囲(>25%)の発汗が後天的に障害されることで体温調節に支障をきたし、熱中症、全身にチクチクした激しい疼痛を伴うコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活／社会生活に与える影響は大きい。症状が生活に支障をきたす程度について、その情報は不足している。また、本疾患の認知度が低いため、

自身の症状が無汗症によるものであると認知できず、治療開始が遅延することも懸念される。上述した症状は学校生活や社会生活に大きな支障を及ぼしており、診断のつかないまま、不自由な生活を送る潜在症例も多数存在すると推察される。AIGAの疾患概念の社会的な浸透が望まれる。厚生労働省難治性疾患政策研究事業研究において診療ガイドラインが作成され、その認知度は

徐々に高まっている。これまで AIGA は患者数約 100~200 名程度とされており、AIGA の実態を把握するには患者数の推移をさらに調査する必要がある。治療も確立されていないため、本研究では本疾患で見られる臨床症状とバイオマーカーの探索、そして長期予後に関連する患者因子を検討する。新規治療開発のためには病態解明が急務であり、本研究班で作成するレジストリ情報をアカデミア、製薬企業とネットワークングできるレジストリを構築する。

(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。低汗性外胚葉形成不全症は、低汗症、乏歯症、乏毛症を 3 徴候とする先天性疾患で、ほとんどが X 連鎖潜性(劣性)遺伝だが、一部では常染色体顕性(優性)または潜性(劣性)遺伝形式を示す家系も存在する。現状において、遺伝型と疾患重症度との相関関係についての知見は極めて乏しい。そこで、本研究では、4 種類の潜性(劣性)変異について培養細胞レベルで検討を行い、得られた結果と臨床型との相関関係の有無を明らかにすることを目的とする。

(3) 常染色体劣性遺伝性疾患である肥厚性皮膚骨膜症(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おらず、本研究では PDP の病型分類、共存症状と遺伝子変異の関連について探索することを目的とした。

(4) 先天性無痛無汗症(CIPA)では患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すためアンケートを実施しておきており、疾患の実態を把握する上で大いに役立っている。新型コロナウイルス感染症の増大によって生活における困難が大きくなっていた。新型コロナウイルスが 5 類感染症となり、アフターコロナの生活様式に急激に変化する中で、本年度もアンケート調査を施行した。

(5) 原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。局所多汗症は多汗の症状により、患者は様々な精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、QOL を著しく低下させる疾患であるといえる。本邦における労働生産性の低下や多汗症の疫学についての研究の結果や、新しく原発性腋窩多汗症に対し保険適用となった治療(ソフピロニウム臭化物を含む)が加わったことから、現状の多汗症診療に即した新たな改正を加えたガイドライン作成が必要である。

(6) 分節性無汗症は稀少難治性発汗異常として臨床で経験するが、疾患概念は確立されておらず、その樹立が急務である。

(7) レジストリは難病の臨床情報の集積によって疾患の理解につなげること、そして患者に創薬・治験へのマッチングを促進するデータベースとして活用できることが求められる。この目的に即したデータベース定義、患者への re-contact 方法を念頭に

置く必要がある。さらにマンパワーを最小限にするデジタルヘタスクシフトの実現に向けて検討を行う。

B. 研究方法

(1) 特発性後天性全身性無汗症は各施設で症例集積調査を実施した。埼玉医科大学で2015年から2023年までに受診したAIGAのうち、初診時に血清CEA値を測定した50例(男性56例, 女性4例, 年齢 33 ± 12 歳: mean \pm SD)を対象とした。コリン性蕁麻疹は、皮膚疼痛と蕁麻疹の有無によって、ともに認めない群(N群, 3例), 疼痛のみ認める群(P群, 4例), 蕁麻疹のみ認める群(U群, 5例), 両症状を認めるコリン性蕁麻疹群(B群, 38例)に分類した。各群における①無汗の重症度, ②初診時の血清CEA値, ③予後について検討を行った。愛知医科大学では研究対象は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名である。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、血清IgE上昇の有無、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、またそれぞれの相関について統計的検討を行った。金沢医大は臨床的にAIGAと診断された症例30例の臨床情報と無汗部/有汗部から皮膚生検された患者皮膚材料を使用して、汗腺/汗管の形態学的変化と臨床経過や血清CEAとの関連性を解析した。

長崎大学病院は2014年から2022年の9年間にステロイドパルス療法を施行したAIGA患者を対象とした。対象患者に対し、後方視的に電子カルテを振り返り、背景・臨床経過について検討した。調査項目は、ステロイドパルス療法の施行年(年)および施行した季節、性別、ステロイドパルス療法施行時の年

齢(歳)、無汗症重症度スコア、ステロイドパルス療法前の抗ヒスタミン薬使用の有無・処方量、コリン性蕁麻疹合併の有無、ステロイドパルス療法前の運動習慣の有無、無汗発症からステロイドパルス療法までの期間(月)、ステロイドパルスのmPSL1日量(mg/日)、ステロイドパルス療法後の発汗トレーニングの有無、血清CEA値(ng/ml)、皮膚病理所見、ステロイドパルス療法の有効性の13項目とした。調査項目のうち、ステロイドパルス療法の施行年は複数回の場合、最終治療時を記載した。重症度スコアは無汗・低汗病変部の面積で評価し、スコア0(25%未満)、スコア1(25%以上50%未満)、スコア2(50%以上75%未満)、スコア3(75%以上)と分類した。

東京医科歯科大では以前より蓄積されている豊富なAIGA検体を利用し、本研究分担任においてすでに確立している汗腺のイメージングプロトコル(T細胞を抗CD3抗体、マスト細胞を抗CPA抗体、マクロファージを抗IBA1抗体にて検出し、組織透明化による高解像度3次元イメージングにて描出)を用いることでAIGA患者汗腺周囲における浸潤免疫細胞の解析を進めた。さらに、患者汗腺の網羅的遺伝子発現量解析を行った。これらの結果をもとに、汗腺周囲の免疫系活性化によるAIGAの病態モデルの開発を行った。

(倫理面への配慮) これら研究は各施設の倫理審査で受理されている。

(2) 無汗性外胚葉形成不全症本は疾患レジストリによる臨床情報の蓄積に必要な収集項目について収集すべき情報を決定した。山口大学医学部附属病院を受診した外胚葉形成不全症疑いの患者について遺伝子検査を行った。さらに、同定した病的バリエーションについて、培養細胞での過剰発現系で発現・機能解析を実施した。

(倫理面への配慮) 遺伝子変異に関する研

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）。

（3）肥厚性皮膚骨膜炎患者における臨床データ、遺伝子情報、尿中代謝物、皮膚組織の解析を行う横断的研究を計画した。対象者は、肥厚性皮膚骨膜炎の診断が確定している患者、罹患が疑われる患者、患者（または罹患が疑われる者）の親族とし次の項目の調査を開始した。（遺伝子診断）臨床検査のために採取した血液の残検体から DNA を抽出後、エクソーム解析を行い、*HPGD* および *SLC02A1* の遺伝子変異を同定する。

（血中、尿中 prostaglandin E2 (PGE2) 測定）血清および新鮮尿を用いて ELISA 法にて PGE2 および中間代謝物 PGE2-M 濃度を測定する

（全ゲノム解析、エピゲノム解析）肥厚性皮膚骨膜炎における小腸潰瘍症などの合併症を既定する修飾遺伝子を検索するため、全ゲノム解析、エピゲノム解析を施行する。全ゲノム解析では、エクソーム解析では同定することが困難なタイプの遺伝子変異（ゲノム構造異常や転移因子挿入など）が同定される可能性が考えられる。エピゲノム解析（DNA メチル化解析）では、遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化異常をゲノムワイドに探索することで、遺伝子発現低下・消失やその原因となる遺伝子発現制御領域変異が同定される可能性が考えられる。DNA メチル化解析にはアレイ法あるいはバイサルファイトシーケンス法を用いた。（臨床データの検討）臨床症状を集積調査し、遺伝子変異、PGE2 濃度との相関を検討する。皮膚組織における PGE2 の影響を免疫組織化学にて検討するとともに mRNA を採取し、原因遺伝子発現の有無、塩基配列を決定する。

（倫理面への配慮）

本研究は国立成育医療研究センター倫理審査委員会・京都大学医学部附属病院医の

倫理委員会において審査され承認された。関連施設から情報や試料の提供を受ける場合は、各施設において倫理審査され承認された場合に実施している。

（4）先天性無痛無汗症は 2023 年 11 月 25 日、ウイנקあいちを会場とし、オンラインとのハイブリッドで神経内科、整形外科、リハビリテーション科、眼科、皮膚科、歯科、発達心理の専門家が、13 家族 15 人の無痛無汗症（CIPA）の患者・家族と面談した。

（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。

（5）原発性局所多汗症診療ガイドライン作成（2023 年度）。前回の 2015 年度版から変更点として原発性腋窩多汗症に対して保険適用の外用抗コリン薬が加わり、さらに原発性手掌多汗症に対して保険適用の外用抗コリン薬が加わったこと、本邦の疫学についての新たな知見、多汗症が心理的、社会的な負荷を負う疾患であることを新たに EBM に基づいた観点から検証して多汗症の診療アルゴリズムを作成する。さらに多汗症の認知度を高める活動を行う。

（6）分節性無汗症の疾患概念について、オンライン会議を行った。

（7）構築されたレジストリの実装に取り組む

（倫理面への配慮）長崎大学病院を基幹施設として各施設で倫理審査を受け、受理された。

C. 研究結果

（1）特発性後天性全身性無汗症の検討結果は次のとおりである。皮膚疼痛・蕁麻疹と無汗の重症度の関係について：皮膚疼痛なし群は皮膚疼痛あり群に比較して無汗が重度である割合が有意に多かった ($p=0.0264$, Fisher 正確確率検定)。皮膚疼痛・蕁麻疹と

血清 CEA 値の関係：蕁麻疹あり群は蕁麻疹なし群に比較して有意に血清 CEA 高値の割合が高かった ($p=0.0052$, Fisher 正確確率検定)。愛知医科大受診患者人数の変遷について、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 (AIGA、無汗性外胚葉形成異常症、Fabry 病、先天性無痛無汗症、中枢性尿崩症、Germinoma など) は約6倍、特に AIGA 患者は約5倍に増加していた。AIGA の男女比は男性 91%と圧倒的に男性に多く、年齢は 10~30 歳代に多い。AIGA 関連因子の割合はコリン性蕁麻疹が 79 例 (72%)、温熱環境曝露は 24 例 (40%)、血清 IgE 上昇は 17 例 (22%) で認めた。病理組織検査を施行した 88 例のうち汗腺周囲のリンパ球浸潤を認めたのは 8 例 (9%) であった。重症度に関しては腋窩や掌蹠といった精神発汗部位や一部の頭部を除くほぼ全身の発汗障害を認める重症例が 89 例 (83%) と多くを占めていた。

初期治療にステロイドパルスを施行した件数は 69 例 (63%) と最も多く、奏効率 90% と高い結果であった。ステロイドパルスの施行回数は 1~2 回が約 8 割を占め (平均 1.91 回) ていた。発症後からパルス開始までの期間が長い症例はパルス回数が必要になるという結果となった。また発症からパルス開始までの期間が長いと、パルス効果の出現に時間がかかる傾向があると考えたが、明らかな有意差は認めなかった。さらに発症年齢が若い方が、効果がみられるまでに要したパルス回数が少ないと考え解析したがパルス回数と発症年齢に相関はなかった。

金沢医大は汗管の炎症と汗腺の萎縮の観点で 30 例の AIGA を整理すると、汗管の炎症と汗腺の萎縮が共存する炎症性 AIGA 20 例と、汗管の炎症は消退し汗腺の萎縮のみが存在する 10 例の非炎症性 AIGA に大別されることを確認した。汗管の炎症は、I 型インター

フェロンの活性化を示唆する myxovirus resistance protein A (MxA) の発現を示す汗管に生じており、TIA1 の発現が明らかな細胞障害性 T リンパ球の汗管上皮内浸潤による汗管破壊を示すことが明らかとなった。炎症性 AIGA では血清 CEA の上昇が非炎症性 AIGA に比して、有意に上昇しており、汗管の炎症が血清 CEA の上昇に寄与しているものと考えられた。また、臨床経過を観察すると、炎症性 AIGA は数か月から 2 年の経過の症例が多いのに対して、非炎症性 AIGA は数年の経過を示す症例が多く、全体的に炎症性 AIGA よりも経過が長いことが予想された。東京医科歯科大の本年度までの数年間における研究の結果として本研究分担班はステロイド治療症例を解析し、発症 1 年以内にステロイド治療を開始すれば 8 割以上の症例において治療に反応するものの、残りは難治化し一度寛解しても約半分の症例で再燃を認めることを確認した。さらに高解像度 3 次元イメージングプロトコルを用いた解析にて AIGA 患者の汗腺周囲の神経線維の減少や T 細胞・マスト細胞・マクロファージなどの汗腺周囲浸潤細胞の特定を行った。長崎大学病院での検討は 2014 年から 2022 年の 9 年間に当該施設でステロイドパルス療法を施行した AIGA 患者は 22 例 (男性 19 名、女性 3 名) であった。年代割合は 10 代が最多の 7 名、10 から 30 代が全体の 82% を占め、治療時の年齢は 15 歳~63 歳 (中央値 26 歳) であった。全患者での治療効果は 22 例中、有効 11 例、無効 11 例で有効率は 50% であった (図 1)。有効群・無効群間でステロイドパルス施行回数に顕著な差はなかった。男女間では男性の有効率は 58%、女性の有効率は 0% であり、男性の有効率が比較的高かった。年代別では 10~20 代の有効率は 58%、30~40 代の有効率は 42%、50~60 代の有効率は 33% となり、有効率は若い世代で高い傾向を示した。ステロイドパ

ルス療法前に抗ヒスタミン薬を使用した患者の有効率は55%、使用しなかった患者の有効率は40%で有意差はなかった($p=0.610$)。一方で、抗ヒスタミン薬の処方量については、無効群に比べ2倍量処方した患者の割合が有効群で多い傾向があったが統計的な有意差を認めなかった($p=0.057$)。AIGA患者22人中18人がコリン性蕁麻疹を合併しており、コリン性蕁麻疹合併者のステロイドパルス療法の有効率は56%であった。ステロイドパルス療法前に運動習慣がなかった患者で有効率30%、運動習慣があった患者で有効率67%と、運動習慣のある患者の有効率が高かったが、統計的な有意差を認めなかった($p=0.086$)。ステロイドパルスの1日量についてはmPSL1000mg/日の患者は有効率73%、500mg/日の患者は有効率27%であり1000mg/日の有効率が有意に高かった($p=0.033$)。ステロイドパルス療法を施行した季節は夏と秋に治療した患者が18人と多くを占めた。季節別の治療効果については、夏は有効率62%、秋は有効率20%、春と冬はそれぞれ有効率50%であり、特に秋の有効率が低かった。無汗の症状発症からステロイドパルス療法を開始するまでの期間で比較すると、6か月以内が有効率62%、6~12か月が有効率50%、1年以上が有効率20%と、発症から治療までの時間が長い程有効率が低下していた(図2)。ステロイドパルス療法後に発汗トレーニングを行った患者の有効率は69%であったが、発汗トレーニングを行わなかった患者では有効率0%であった(図3)。発汗トレーニングの内容は入浴が最多でサウナ・ジョギングがそれに次いで多かった。血清中CEA(基準値: $\leq 5.0\text{ng/ml}$)を測定していた患者20名について、CEAが 10.0ng/ml 以上の患者で有効率63%、 10.0ng/ml 以下の患者で有効率33%であったが有意差はなかった($p=0.199$)。次に無汗部の皮膚病理検

査を行った13名についてCEA値と病理所見の関係性を検討した(図1)。CEAが 10.0ng/ml 以上の患者ではAIGAで見られるとされる、汗腺・汗管周囲のリンパ球浸潤、汗腺分泌細胞の膨化、角層の過角化を多く認めた。他施設の集積調査成果物のレビューを実施し、比較検討をおこなった(図2)。長崎大学の集積調査結果から図3に示すようなステロイドパルス有効性の指標が示された。

(2) 無汗性外胚葉形成不全症

レジストリの収集項目の設定を行った。臨床症状から何らかの外胚葉形成不全症を疑い、患児および両親の血液由来のDNAを用いて、*EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *TP63* および *WNT10A* 遺伝子をサンガー法で解析した。その結果、患児の *TP63* 遺伝子に、ミスセンスバリエーション c.1798G>T (p.G600C) をヘテロ接合型で同定した。なお、患児の両親の *TP63* 遺伝子には同バリエーションは同定されず、*de novo* で生じたものと考えられた。興味深いことに、過去に Rapp-Hodgkin syndrome (RHS) の患者の解析で、コドン600に2種類の別のミスセンスバリエーション (p.G600D および p.G600V) が同定されていた。RHS の患者は、口唇口蓋裂など、自験例よりも重篤な異常を呈することが知られている。そこで、まずは野生型 (Wt) と3種類のバリエーション (p.G600C, p.G600D, p.G600V) の発現ベクターを作製し、HEK293T細胞での過剰発現系において各蛋白の発現をwestern blot (WB) 法で解析した。その結果、野生型蛋白では2本のバンドが検出された一方で、3種類の変異型蛋白ではいずれも分子量の小さい方のバンドのみが検出された(図3)。*TP63* 遺伝子は上皮系の主要な転写因子である p63 をコードしているが、コドン600のバリエーションによって、その発現に何らかの異常をきたすことが示唆された。続いて、各ミスセンスバリエーションが機能に及ぼす影響を明らか

にするために、p63 の標的遺伝子であることが証明されている *CDH3* のプロモーターを用いたルシフェラーゼレポーターアッセイを施行した (図 4)。野生型または変異型蛋白のみを過剰発現させた系では、3 種類の変異型蛋白すべてが活性をほぼ完全に消失していた。次に、野生型蛋白と変異型蛋白の共発現系において同様にアッセイを行った結果、いずれの変異型蛋白も野生型蛋白の活性を抑制する dominant-negative 効果を示した。特記すべきことに、p. G600C 蛋白では、p. G600D 蛋白と p. G600V 蛋白に比べ有意に抑制効果が弱かった。

(3) 肥厚性皮膚骨膜炎の患者レジストリの項目を作成し、患者調査票を改訂した。臨床分類の再検討とガイドラインの作成についても上記の患者調査票をもとに、班員ワーキンググループで検討中である。病態解明にむけた遺伝子検査では肥厚性皮膚骨膜炎患者および罹患者が疑われる患者 5 症例について、*SLC02A1* および *HPGD* のエクソーム解析を施行した。過去に遺伝子検査を施行した肥厚性皮膚骨膜炎患者 43 例について、genotype-phenotype correlation を検討した。その結果、*SLC02A1* 遺伝子の c. 1279_1290del112 変異を有する患者は不全型で有意に多かった。本症では尿中プロスタグランジン代謝物が増加するが、c. 1279_1290del112 変異を有する患者では、軽微な増加にとどまった。以上から、本症では遺伝子検査が臨床型の予測に有用である可能性が示された。

(4) 先天性無痛無汗症患者の患者面談には 13 家族、15 名が参加した。年齢ごとに症状や課題が異なることはこれまでの報告と同様であった。成人 CIPA では就労している者 2 名 (1 名は車で通勤)、就職活動中の者、24 時間ヘルパーがついて自活している者、精神疾患を併存し加療中の者など様々な課題を抱えていた。高校生以下では移行を検

討している者、難治てんかん治療中の者、神経発達症は複数いたが、内服中は 1 名で内服は不注意症状に効果があり、外傷の予防にもつながっていた。睡眠障害は複数見られた。

精密瞳孔径検査において CIPA では交感神経節後線維は形成不全にあり、Horner 症候群を示すことがあげられる。これに加えて副交感神経系も機能低下が推測された。多くの患者が骨折や脱臼を繰り返し、装具と車椅子を使用しており、移動手段や歩行の許容範囲について相談があった。眼科検診では、ほとんどの患者が問題なく、既に治療を受けている方もいた。発達心理の面談では、幼児から成人まで幅広い年齢層に対応した。幼児の発達については言葉の成長や食事に関する課題があり、食のこだわりが見られることもあった。皮膚科検診では、皮膚の乾燥と湿疹に関する相談が多かった。特に汗をかけないことが皮膚トラブルの原因となっていると感じられた。外用量が少ないことが多く、保湿剤の適切な使用方法について説明があり、保湿剤の種類や使用方法に関する質問もあった。爪のケアや熱傷、創傷の処置についても相談があり、特に褥瘡の治りにくさに関する相談があった。また、ニキビに関する相談もあった。また、かゆみが本来ないはずの子供でも搔抓行動をする者がおり、その行動の原因についても検討が必要である。湿疹の治療については、ステロイドよりも副作用の少ない薬が使用可能になり、その治療方法についても検討が進んでいる

(5) 原発性局所多汗症診療ガイドラインでは日本皮膚科学会より原発性局所多汗症診療ガイドライン 2023 年改訂版 (日皮会誌: 133 (2), 157-188, 2023) が公表された。多汗症診療アルゴリズムにおいては、多汗の部位に対して、費用や身体への侵襲の観点

からリスクの低い治療から行うことを表記することで、多汗症診療を行う医師、医療機関から多汗症診療を行わない医師、さらには一般の多汗症患者に対して、世に氾濫する複数の多汗症治療の選択順序についての一定の方向性を示した(図5)。原発性腋窩多汗症は抗コリン外用薬の治療選択肢が加わったことで、保険適用でありかつ複数の良質な論文が存在することから推奨度 B の第一選択肢として診療アルゴリズムに組み込まれた。また、実際の臨床現場において医療機器による保険診療外の治療が広く行われていることを鑑み、今回アルゴリズムにその治療選択肢を組み込み、本文にて良質な報告とは言えず、システマティックレビューもないため、有効性と安全性に関する結論を引き出すには不十分と考えられることを明記した。

さらに、原発性手掌多汗症に対して外用抗コリン薬が保険適用薬として治療選択肢に加わった。この治療薬推奨度 B の第一選択肢として診療アルゴリズムに組み込まれた。

現時点で手掌足底多汗症と、頭部・顔面多汗症については前回ガイドラインから新しい治療法はないことから変わらない運用となった。また、抗コリン内服薬については、脳への移行性の観点から推奨されない抗コリン薬があることについて明記した。また、胸部交感神経遮断術については、多汗症に対して有効であるものの、主に術後の代償性発汗の合併症がある観点から、その前に神経ブロックや、精神(心理)療法をためしてもよいことが記載をされている。

(6) 分節性無汗症の疾患概念の概要を次のようにまとめた。発汗を促す環境下(運動、高温)においても、発汗がみられない(もしくは発汗が減少/低下する)疾患を無汗症という。無汗症のうち後天性に生じて明らかな基礎疾患を認めない場合を特発性無汗症

とする。特発性無汗症には、無汗の範囲によって左右差を認めず身体広範囲に無汗である特発性後天性全身性無汗症(acquired idiopathic generalized anhidrosis: AIGA)と身体の一部が分節性に無汗である特発性分節性無汗症(idiopathic segmental anhidrosis: ISA)がある。ISAは、「後天的に明確な原因なく、身体の一部が分節性に無汗/減汗(発汗低下)となる疾患」の総称であり、原因が明らかな分節性の無汗/減汗とは区別して定義される。併存症状により特発性分節性無汗症、Ross 症候群、特発性 Horner 症候群、特発性 harlequin 症候群と呼ばれることがある。いずれも腫瘍性病変や外傷、膠原病、医原性等による器質的な交感神経障害を否定する必要がある。ISAの病変・病態として交感神経節の炎症(神経節炎)が推定されている。

(7) レジストリ構築

データベースを構築し、NTTdata 中国のサーバー内に設置し、VPN ハブを介したオンライン接続によって、連携施設からセキュアに情報を入力できるシステムを完成させた(図6,7)。

D. 考察

(1) 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)について、皮膚疼痛もしくは蕁麻疹のどちらかを認める症例はAIGA全体の94%と高率であった。皮膚疼痛を認めない症例は無汗の範囲が広い重症例が多く、皮膚疼痛と蕁麻疹とともに認めない症例は無汗が寛解しなかった。また、血清CEA値は蕁麻疹を認める症例で高値となる割合が高かった。血清CEA値の上昇は汗腺コリン受容体の機能的障害のみならず、汗腺自体に組織的障害が生じた場合にCEAが血中に漏出した結果とも考えられた。一方、皮膚疼痛はアセチルコリンやヒスタミン、CGRPなどによる感覚神

経刺激が関わるものと考えられた。皮膚疼痛、蕁麻疹のどちらか一方、あるいはともに認められた場合には高頻度で寛解が得られていた。愛知医科大学の検討では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1ヶ月以内に効果がみられており、患者への説明に役立つ知見と考える。病態解明ではI型インターフェロンの曝露と細胞障害性Tリンパ球に由来すると考えられるインターフェロン γ によって、汗管に破壊性の炎症が生じている可能性がある。このような炎症性サイトカインの皮膚付属器に対する破壊性炎症は、円形性脱毛症における毛包の炎症性破壊と類似している。AIGAに対して萎縮が完成する前の可能な限り早期に、抗サイトカイン療法がステロイド療法を補完する効果が期待される。さらに東京医科歯科大の研究成果において、AIGA患者汗腺周囲に浸潤する免疫細胞の特定およびマウスモデルを用いた汗腺周囲の免疫細胞の浸潤の変化などを解析することができ病態への理解をさらに深めることができた。現在さらにsingle cell RNA-seqを用いた網羅的遺伝子解析を行っており詳細なAIGAの免疫病態の解明に進んでいる。これらの解明からガイドライン改訂にも必要な血中バイオマーカー等の所見が得られればと考えている。

疼痛を伴うAIGAは疼痛を伴わないAIGAに比較して、若年発症、コリン性蕁麻疹を高率に合併、手掌・足底の発汗は保たれていた。疼痛をきたす病態は詳細不明であるが、交感神経緊張により発汗系交感神経終末から遊離したアセチルコリン(Ach)が関わりと想像できる。その関わり方については、Ach軸索反射を介して放出された炎症性メディエーター、あるいはアセチルコリンの刺激でエクリン汗腺から組織中に漏出した汗中に含まれる蛋白分解(セリンプロテアーゼ)が起痛因子であるブラジキニン産生を触媒し、疼痛、血管拡張を誘発していると考えられる。

AIGA患者後方視的検討を行った結果、性差やコリン性蕁麻疹合併の有無で有効率に差があるものの、ステロイドパルス療法の効果は5割程度であった。医療者側で治療効果を上げるためには、mPSL 1000 mg/日でステロイドパルス療法を行うこと、発症からステロイドパルス療法施行までの期間を短くすること(少なくとも1年以内)、ステロイドパルス療法前後で習慣的な運動・発汗トレーニングの指導を行うことが重要であると考えられた。

(2) 無汗性外胚葉形成不全症のEDAR変異体の病態への関与は未だ不明だが、EDARはこれまで細胞質内に発現すると知られていたことから、p. R358Qおよびp. T403M変異型EDARが細胞膜に局在する発現パターンは異常なものと考えられる。発現・機能解析の結果より、自験例の患者で同定されたTP63遺伝子のミスセンスバリエーションp. G600Cは病的である可能性が極めて高い。しかしながら、TP63遺伝子変異ではほぼ必発の口唇口蓋裂は認められず、乏毛症、低汗症、乏歯症が主症状だったため、HEDとの鑑別を要した。ただし、自験例では低汗症が軽度であり、さらにHEDでは通常認められない爪の低形成と外耳道狭窄が明らかだった。また、自験例の患者では、眼瞼周囲の色素沈着、鞍鼻や下口唇の外反などの顔貌異常を呈していなかった。以上より、自験例はHEDではなく、軽症のRHSまたはRHSの亜型と考えられる。本研究の機能解析の結果を踏まえると、p. G600Cによるdominant-negative効果が他の2種類のバリエーションよりも弱かったことが典型的なRHSよりも軽症だったことと相関している可能性が示唆された。現在のHEDの診断基準では、3徴候が認められ、AIGAなどが除外されれば診断確定(definite)という内容になっているので、自験例もHEDの診断基準を満たす可能性がある。同様に、WNT10A遺伝子変異による外胚葉形成不全症も現行の診断基準ではHEDに該当するという問題がある。

(3) 肥厚性皮膚骨膜炎の診断を均てん化するため、ガイドラインの作成が急務であると考えた。患者レジストリは、入力が簡易であることが必要である。今回の項目を全て登録する予定だが、実際の使い勝手を考慮する余地がある。今後も検討を続けていく予定である。臨床分類の再検討とガイドラインの作成肥厚性皮膚骨膜炎の診断を平均化するため、ガイドラインが有用である。現在、ガイドラインを作成中である。

(4) 先天性無痛無汗症は自律神経系の機能不全はこれまでも睡眠障害、周期性嘔吐症、低緊張型運動発達遅滞から想定されていたが、簡便な瞳孔径検査でその機能不全が明らかになった。整形外科的対応の課題と評価、眼科の早期治療の必要性、発達心理の発達特性と心理的サポートの重要性、皮膚科の適切な診断と適切な薬物選択が明らかにされた。それぞれの貴重なデータは今後論文化される予定である。

(5) 原発性局所多汗症診療ガイドラインにおいて、2023年のガイドラインでは、原発性腋窩多汗症と原発性手掌多汗症に対する抗コリン外用薬による保険診療が可能になったことが新しく加わった。日本皮膚科学会や発汗学会といった学会での多汗症に関するシンポジウムや、学会や製薬会社主催による一般市民向けの公開講座なども行われるようになってきており、多汗症の認知度を向上させることで、学校や社会生活でうける苦痛が理解され環境が改善されることや、患者が医療機関へアクセスしやすくなること、さらに費用やリスクが低い治療から始めることなどといった、正しい情報を今後も広めていく必要があると考える。

(6) 分節性無汗症の疾患概念の確立に向けてさらに討論を続ける必要がある。

(7) レジストリによるデータの収集を進めていく。

E. 結論

発汗異常をきたす稀少難病の病態研究と疫学的情報集積が進みつつあり、それに基

づく疾患概念と重症度評価の確立が診療ガイドラインの作成につながり、啓蒙と診療の均てん化につながっている。先天性無痛無汗症は患者会との情報交換が密に行われており、他疾患の患者会でも、交流を進めていく必要がある。また、患者と研究者双方向性のレジストリの構築が急務であり、迅速に進めていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 樋口 実里, 鋤塚 さやか, 早稲田 朋香, 室田 浩之 特発性後天性全身性無汗症に対するステロイドパルス療法の治療成績 単施設後方視的研究 日本皮膚科 86(1) 62-67 2024年2月
- 早稲田 朋香, 小池 雄太, 吉村 俊祐, 辻野 彰, 室田 浩之 それぞれ異なる背景疾患を有する Harlequin 症候群の2例 日本皮膚科学会雑誌 133(9) 2161-2168 2023年8月
- 根井 悠里江, 早稲田 朋香, 室田 浩之 【-無汗症と多汗症up to date-】 続発性多汗症の診療と背景疾患精査 t tufted angioma合併の自験例提示 発汗学 30(Suppl.) 52-56 2023年6月
- 室田 浩之 【腋臭症・多汗症の治療とケア】 汗腺の構造と発汗の機序 美容皮膚医学Beauty 6(7) 6-11 2023年7月
- 室田 浩之 汗と皮膚疾患 アトピー性皮膚炎を含めて 日本発汗学会総会プログラム・抄録集 31回 21-21 2023年9月
- 樋口 実里, 鋤塚 さやか, 早稲田 朋香, 室田 浩之 特発性後天性全身性無汗症に対するステロイドパルス療法の有効性予測因子の検討 日本発汗学会総会プログラム・抄録集 31回 28-28 2023年9月
- 松本 舞, 竹中 基, 室田 浩之 デュピルマブがアトピー性皮膚炎の発汗機能及び精神不安に与える影響の検討

- アレルギー 72(6-7) 931-931 2023
年8月
- 8) 樋口実里、室田浩之ほか 特発性後天性全身性無汗症に対するステロイドパルス療法の治療成績：単施設後方視的研究 西日本皮膚 2024, 86:62-67
 - 9) Nakashima K, Kato H, Kurata R, Qianwen L, Hayakawa T, Okada F, Fujita F, Nakagawa Y, Tanemura A, Murota H, Katayama I, Sekiguchi K. Gap junction-mediated contraction of myoepithelial cells induces the peristaltic transport of sweat in human eccrine glands. *Commun Biol.* 2023 Nov 18;6(1):1175. doi: 10.1038/s42003-023-05557-9.
 - 10) 中里良彦, 岡田真里子. 疼痛を伴う特発性後天性全身性無汗症の特徴に関する研究. 令和5年度厚生労働科学研究費補助(難治性疾患政策研究事業)分担研究報告書, 2023
 - 11) 岡田真里子, 大田一路, 中里良彦ほか: 疼痛を伴う特発性後天性全身性無汗症の特徴. 発汗学, 29, 49-50, 2023
 - 12) Nakazato Y, Tamura N, Ikeda K et al: A case of idiopathic pure sudomotor failure associated with prolonged high levels of serum carcinoembolic antigen. *Clin Auton Res*, 26, 451-453, 2016
 - 13) 中里良彦. 特発性後天性全身性無汗症. *Annual review 神経*2019 Page291-298, 2019
 - 14) 大嶋 雄一郎ほか: 発汗学, 30巻1号 p 2-5 2023
 - 15) Sano K. Asahina M. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31:2097-2103. 2023.
 - 16) 佐野 健司、朝比奈正人. *MB Derma.* 35:68-78, 2023.
 - 17) 佐野健司、朝比奈正人ら, 発汗学 30: 12-19. 2023
 - 18) 朝比奈正人. *自律神経* 60:119-123, 2023.
 - 19) 朝比奈正人. 発汗学 30:26-31, 2023.
 - 20) 飯田忠恒, 沖山奈緒子, 【多汗症・無汗症診療マニュアル】特発性後天性全身性無汗症に対するステロイドパルス療法, *Monthly Book Derma*, 335号, pp. 79-84, 2023年6月
 - 21) 飯田忠恒, 小笹静佳, 和田昇悟, 生田目拓, 若佐卓矢, 片桐正博, 稲澤美奈子, 藤本智子, 並木剛, 横関博雄, 沖山奈緒子, アナフィラキシーに至るコリン性蕁麻疹を合併した特発性後天性全身性無汗症の1例, *皮膚科の臨床*, 65巻(13号), pp. 2062-2065, 2023年12月
 - 22) 田村直俊, 中里良彦. 哺乳類の進化における汗腺と体毛の関係. 発汗学 30 (2) 18-22, 2023
 - 23) 下村 裕. 低汗性外胚葉形成不全症. 発汗学. 30: 2-7, 2023.
 - 24) Niizeki Hironori, Tanaka Ryo, Nomura Takashi, Seki Atsuhito, Miyasaka M, Matsumoto Y, Ishibashi Mami, Narumi S, Nakabayashi K and Yoshida K. Lack of verticis gyrata is associated with c.1279_1290del12 of SLC02A1 in 43 Japanese patients with pachydermoperiostosis. *Journal of Dermatological Science.* (Pre-Proof)
 - 25) Ishibashi M, Nomura T, Takegami T, Yonekura S, Yoshikawa Y, Niizeki H and Kabashima K. Paracetamol as a possible treatment option for Pachydermoperiostosis (in preparation)
 - 26) Takegami T, Nomura T, Yonekura S,

- Senda A, Yoshida K, Seki A, Nakabayashi K, Hisamatsu T, Kitamoto H, Yamamoto S, Honzawa Y, Seno H, Niizeki H, and Kabashima K. Acetaminophen for Pachydermoperiostosis: Good Effectiveness with Minimal Adverse Effects. (minor revision in *JEADV clinical practice*)
- 27) 竹上智也、野村尚史、米倉慧、吉田和恵、関敦仁、中林一彦、久松理一、新関寛徳、梶島健治. SLC02A1遺伝子変異を有する完全型肥厚性皮膚骨膜炎にアセトアミノフェンが有効であった一例. 第122回日本皮膚科学会総会. 神奈川. 2023年6月6日. 日皮会誌. 133(5):1362. 2023.
- 28) 竹上智也、米倉慧、野村尚史、梶島健治、田中諒、吉田和恵、新関寛徳. 原発性脳回転状皮膚の2例. 第116回近畿皮膚集団会. 大阪. 2023年7月30日. 皮膚の科学. 22(4):262. 2023.
- 29) Takegami T, Nomura T, Ishibashi M, Nakabayashi K, Niizeki H, and Kabashima K. Acetaminophen improves arthralgia in complete form of pachydermoperiostosis with SLC02A1 mutation. *ISID*. Tokyo. 10th-13th May 2023.
- 30) Kubota M, Haga N. Impact of the COVID-19 pandemic on families of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Ped Int* 2023 e15415.
- 31) 芳賀信彦、久保田雅也: 先天性無痛無汗症. 発汗学 30(Supplement): 8-11, 2023
- 32) Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, Inakura H, Hirayama Y, Yokozeki H. A novel lotion formulation of 20% oxybutynin hydrochloride for the treatment of primary palmar hyperhidrosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jul;89(1):62-69. doi:10.1016/j.jaad.2023.03.025. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36990320
- 33) Fujimoto T, Inose Y, Nakamura H, Kikukawa Y. Questionnaire-based epidemiological survey of primary focal hyperhidrosis and survey on current medical management of primary axillary hyperhidrosis in Japan. *Arch Dermatol Res*. 2023 Apr;315(3):409-417. doi: 10.1007/s00403-022-02365-9. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35768620
- 34) Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, Inakura H, Hirayama Y, Yokozeki H. Long-term evaluation of the safety and efficacy of a novel 20% oxybutynin hydrochloride lotion for primary palmar hyperhidrosis: An open-label extension study. *J Dermatol*. 2023 Nov;50(11):1459-1472. doi: 10.1111/1346-8138.16922. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37605375
- 35) 藤本 智子(池袋西口ふくろう皮膚科クリニック), 原田 栄, 馬場 直子, 大勝寛通, 深山 浩, 島田 辰彦. 中高生の腋窩多汗症に対する認識調査 中高生患者と母親を対象としたインターネットアンケート調査. 日本臨床皮膚科医会雑誌(1349-7758)40巻2号 Page170-180(2023.04)
- 36) Oshima Y, Fujimoto T, Nomoto M, Fukui J, Ikoma A. Hyperhidrosis: A targeted literature review of the disease burden. *J Dermatol*. 2023 Oct;50(10):1227-1236. doi: 10.1111/1

- 346-8138.16908. Epub 2023 Jul 31.P
MID: 3751134 Review.
- 37) 藤本 智子. 【さまざまな手湿疹】(Part1)さまざまな手湿疹の臨床像と検査・治療 (case4)手掌多汗症. Visual Dermatology(2186-6589)22巻10号 Page937-939(2023.09)
- 38) 藤本 智子. 【腋臭症・多汗症の治療とケア】多汗症治療のアルゴリズム. 美容皮膚医学Beauty6巻7号 Page30-36(2023.07)
- 39) 藤本 智子. 【腋臭症・多汗症の治療とケア】多汗症の機序・疫学・診断. 美容皮膚医学Beauty6巻7号 Page17-23(2023.07)
- 40) 藤本 智子. 【-無汗症と多汗症up to date-】多汗症概説. 発汗学(1340-4423)30巻Suppl. Page32-37(2023.06)
- 41) 藤本 智子. 【知っておくべき皮膚科キーワードのピットフォール】多汗症治療薬. Derma.(1343-0831)336号 Page129-136(2023.07)
- 42) 藤本 智子. 【多汗症・無汗症診療マニュアル】原発性局所多汗症診療ガイドライン2023年度版の概要. Derma.(1343-0831)335号 Page27-34(2023.06)
- 43) 藤本 智子. 【こどもの皮膚疾患検査マニュアル】子どもによくみられる発汗異常. Derma.(1343-0831)334号 Page57-66(2023.05)
- 44) 藤本 智子. 【最新の腋窩多汗症・腋臭症治療】抗コリン外用薬を用いた腋窩多汗症治療. 形成外科(0021-5228)66巻2号 Page145-151(2023.02)
- 45) Terada-Inazawa M, Namiki T, Omigawa C, Fujimoto T, Munetsugu T, Ugajin T, Shimomura Y, Ohshima Y, Yoshida K, Niizeki H, Hayashi R, Nakanoh H, Yokozeki H; An epidemiological survey of anhidrotic/ hypohidrotic ectoderma dysplasia in Japan: high prevalence of allergic diseases. J Dermatol 2022; Apr 49(4): 422-431.
2. 学会発表
- 1) 山口 智子, 中里 良彦, 岡田 真里子ほか. コリン性蕁麻疹、血清CEA値からみた特発性後天性全身性無汗症の予後予測. 第31回日本発汗学会総会. 山口 2023
- 2) 岡田真里子. シンポジウム 多面的なアプローチで汗腺を科学する. 疼痛発作から特発性後天性全身性無汗症の病態を考える. 第31回日本発汗学会総会. 山口 2023
- 3) 逆井佑太, 大田一路, 横山 立ほか. 寒冷誘発性多汗症を認めたLewy小体型認知症の1例. 第76回日本自律神経学会総会, 埼玉 2023
- 4) 大田一路. レクチャー 神経内科医が知っておきたい神経疾患. 発汗障害のみかた. 第76回日本自律神経学会総会, 埼玉 2023
- 佐野健司ほか 第112回日本病理学会総会, 下関, 2023/4/15
- 佐野健司ほか 第32回日本発汗学会, 下関, 2023/9/9
- 5) 藤原美香, 小田充思, 飯田忠恒, 竹下八菜, 並木剛, 沖山奈緒子, 特発性分節性無汗症の1例, 日本皮膚科学会東京地方会, 2023年4月, 口演
- 6) 飯田忠恒, 沖山奈緒子, 【教育講演 54】特発性後天性全身性無汗症の病態解析 無汗症になぜステロイドが効くのか, 2023年6月, 口演
- 7) 竹下八菜, 島英輝, 小笹静佳, 飯田忠恒, 稲澤美奈子, 藤本智子, 沖山奈緒子, 無汗を主訴に受診し悪性リンパ腫と診断された1例, 第31回日本発汗学

- 会総会, 2023年9月, 口演
- 8) 飯田忠恒, 発汗異常症の病態と治療について, 第114回日本皮膚科学会茨城地方会, 2024年3月, 口演(スポンサードセミナー)
 - 9) 飯田忠恒, 【令和5年度第4回難病医療ネットワーク医療従事者向け研修】特発性後天性全身性無汗症の病態, 2023年11月, Web講演
 - 10) 竹下八菜, 沖山奈緒子【令和5年度第4回難病医療ネットワーク医療従事者向け研修】特発性後天性全身性無汗症の臨床, 2023年11月, Web講演
 - 11) 山口 智子, 中里 良彦, 岡田 真里子ほか. コリン性蕁麻疹、血清CEA値からみた特発性後天性全身性無汗症の予後予測. 第31回日本発汗学会総会. 山口 2023
 - 12) 岡田真里子. シンポジウム 多面的なアプローチで汗腺を科学する. 疼痛発作から特発性後天性全身性無汗症の病態を考える. 第31回日本発汗学会総会. 山口 2023
 - 13) 逆井佑太, 大田一路, 横山 立ほか. 寒冷誘発性多汗症を認めたLewy小体型認知症の1例. 第76回日本自律神経学会総会, 埼玉 2023
 - 14) 大田一路. レクチャー 神経内科医が知っておきたい神経疾患. 発汗障害のみかた. 第76回日本自律神経学会総会, 埼玉 2023
 - 15) 下村 裕. 無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の特徴と発症機序. 第122回日本皮膚科学会総会(教育講演)(2023年6月4日)
 - 16) 竹下 八菜, 島 英輝, 小笹 静佳, 飯田 忠恒, 稲澤 美奈子, 藤本 智子, 沖山 奈緒子. 無汗を主訴に受診し悪性リンパ腫と診断された1例. 第31回日本発汗学会総会 2023年9月9日 ANA クラウンプラザホテル宇部
 - 17) 藤本 智子, 寺原 孝明, 大川 宏司, 平山 雄太, 横関 博雄. 手掌多汗症におけるオキシブチニンローション長期投与時の有効性及び安全性. 第39回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2023年6月17-18日 ロイトン札幌
 - 18) 藤本 智子. 新時代に乗り遅れない変容する多汗症診療に対する行動とは. 第39回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2023年6月17-18日 ロイトン札幌
 - 19) 藤本 智子. 皮膚科クリニックにおける新・三種の神器 UVB-LED 光線療法. 第39回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2023年6月17-18日 ロイトン札幌
 - 20) 藤本 智子. 発汗障害に悩む学生と学校と医師のかかわり. 第39回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2023年6月17-18日 ロイトン札幌
 - 21) 藤本 智子, 寺原 孝明, 大川 宏司, 稲倉 裕, 平山 雄太, 横関 博雄. 原発性手掌多汗症患者における定量的評価を指標としたオキシブチニンローションの有効性検証. 第122回日本皮膚科学会総会 2023年6月1-4日 パシフィコ横浜
 - 22) 藤本 智子. 「皮膚科 汗っとマネジメント」 原発性局所多汗症の基本診療と治療, 鑑別疾患. 第122回日本皮膚科学会総会 2023年6月1-4日 パシフィコ横浜
 - 23) 藤本 智子. 多汗症診療最前線. 第122回日本皮膚科学会総会 2023年6月1-

4日 パシフィコ横浜

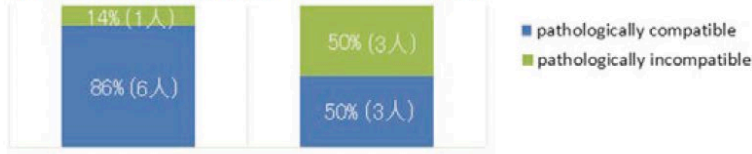
- 24) 岡田真里子. 基礎と臨床の融合シンポジウム9. 発汗と疼痛 疼痛発作を伴う全身性無汗症—Fabry 病と AIGA について— 第75回日本自律神経学会総会, 埼玉 (2022. 10. 28)
- 25) 下村 裕、安野秀一郎、林 良太、安齋理. 常染色体潜性低汗性外胚葉形成不全症の発症に関わる EDAR 遺伝子変異の比較検討. 第30回日本発汗学会総会 (2022年9月17日)
- 26) 須賀 康, 藤本 智子, 志水弘典. 【汗・体臭】汗と体臭のコントロール. *Bella Pelle* 7(2): 110-116, 2022. 座談録
- 27) 藤田真依子, 飯田忠恒, 大竹里奈, 竹下八菜, 藤本智子, 沖山奈緒子. 血清 CEA 高値を示す特発性後天性全身性無汗症の検討. 日本皮膚科学会東京地方会第901回例会 2022年5月21日 東京
- 28) 藤田真依子, 飯田忠恒, 竹下八菜, 藤本智子, 沖山奈緒子. 特発性後天性全身性無汗症において血清 CEA 低値と IgE 高値はステロイド治療抵抗性のマーカーとなる. 第30回日本発汗学会総会 2022年9月17日 Web開催
- 29) 稲澤美奈子, 並木 剛, 藤本智子, 横関博雄. 薬剤耐性腸内細菌感染による psuedochromhidrosis と診断した1例. 第30回日本発汗学会総会 2022年9月

17日 オンライン開催

- 30) 藤本智子. 多汗症診療の未来について. 第30回日本発汗学会総会 2022年9月17日 Web開催
- 31) 稲澤美奈子, 並木 剛, 端本知佳, 宇賀神つかさ, 藤本智子, 宗次太吉, 横関博雄. 本邦における無汗性外胚葉形成不全症患者24名の疫学調査 アレルギー疾患合併の検討を中心に. 第121回日本皮膚科学会総会 2022年6月2~5日 京都府ハイブリッド開催
- 32) 藤本智子, 渡辺俊輔. Glycopyrronium tosylate の原発性腋窩多汗症患者における患者報告 outcome. 第38回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2022年4月23~24日 鹿児島市ハイブリッド開催
- 33) 藤本智子. 多汗症診療で遭遇!ガイドラインでは対応不可能な症例にであったら. 第38回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2022年4月23~24日 鹿児島市ハイブリッド開催
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

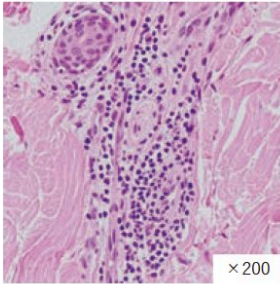
a.CEAと病理所見

①CEA \geq 10.0ng/ml(7人) ②CEA<10.0ng/ml(6人)

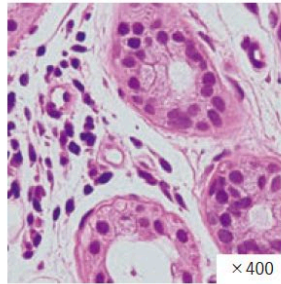


b.無汗部皮膚病理所見

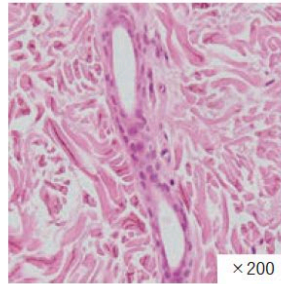
①CEA 22.3ng/ml
汗管周囲



②CEA 16.3ng/ml
汗腺周囲



③CEA 5.5ng/ml
汗管周囲



④CEA 5.5ng/ml
汗腺周囲

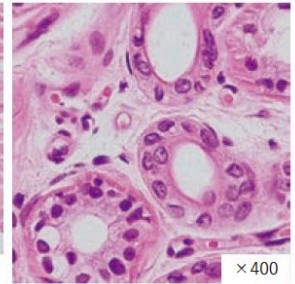


図1 : 長崎大学病院における特発性後天性全身性無汗症の後方視的調査。病理所見とCEA値の関係。A. CEAと病理所見。B. 無汗部病理所見

発表年	文献	判定	症例数	mPSL	有効率		
2014	佐野ら ⁶⁾	発汗面積の増加 (ミノール法, 水で消えるインク)	男 6人	1000 mg	6/7 (内訳不明)	86%	
			女 1人				
2014	宗次ら ⁷⁾	発汗面積の20~30%増加 (ミノール法)	男 16人	1000 mg	4/16	26%	
			女 3人	2人	1000 mg		0/2
				1人	500 mg		1/1
2017	高橋ら ⁸⁾	重症度スコアの低下 (ミノール法)	男 9人	7人	1000 mg	5/7	67%
			女 0人	2人	500 mg	1/2	
				—	—	—	
2021	Iida ら ⁹⁾	治療1ヵ月後の問診 (一部患者はミノール法)	男 97人	500 mg~1000 mg (内訳不明)	72/97	73%	
			女 27人		18/27		

図2 : AIGA症例集積調査 多施設の結果のまとめ。

- 年齢（30歳未満）
- 前治療に適宜増量した抗ヒスタミン薬内服
- 夏季にステロイドパルスを実施
- 比較的短い罹病期間（6~12カ月未満）
- 治療前に運動習慣
- 治療後に発汗トレーニング

図3 : 長崎大学病院における特発性後天性全身性無汗症の後方視的調査から得られたステロイドパルス療法の有効性予測因子。

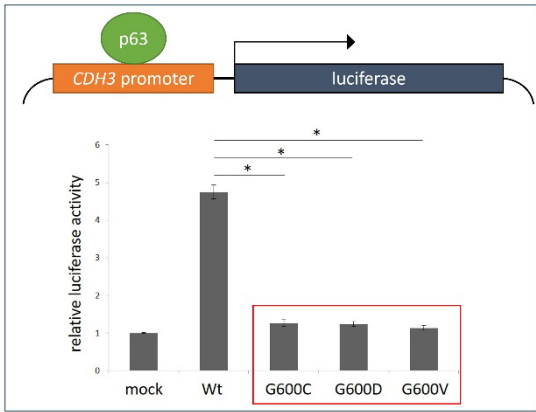


図4：無汗性外胚葉形成不全症の遺伝子変異と機能の関係

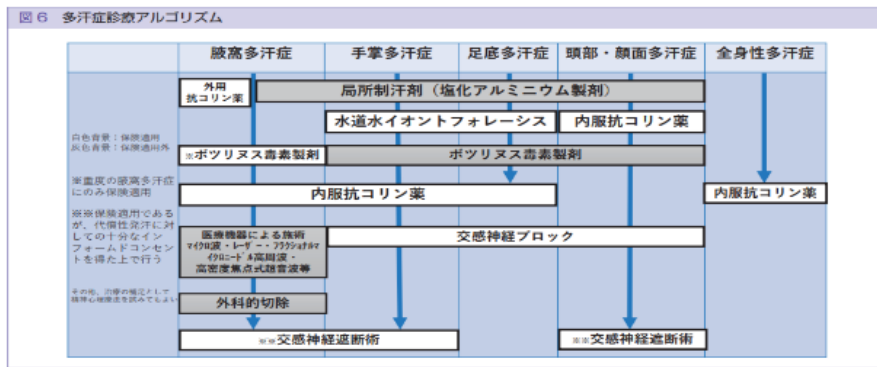


図5：原発性局所多汗症診療ガイドライン2023の診療アルゴリズム

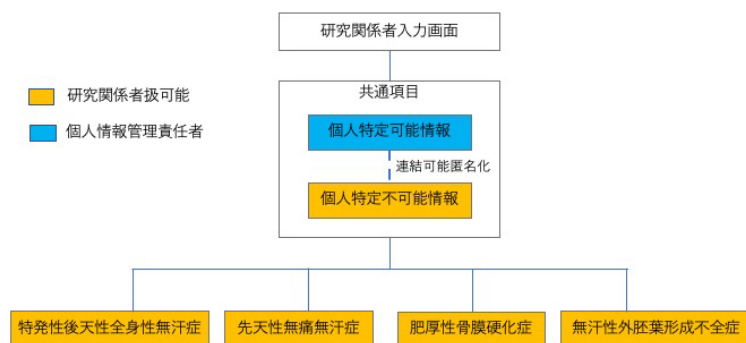


図6：研究者と患者の相互情報を可能にするレジストリの階層図

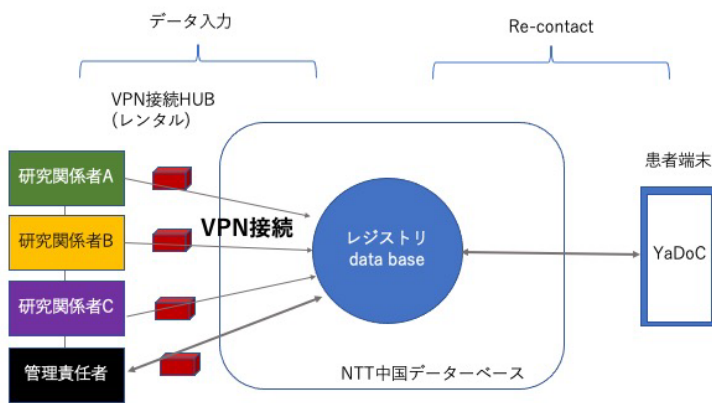


図7 レジストリのネットワーク図

(資料1) 班会議プログラム

『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』 2023年度 班会議

2023年7月29日(土) 13:00~17:00

長崎大学医学部第4講義室 ハイブリッド開催

プログラム

1. 班長挨拶 室田浩之

2. 国立保健医療科学院研究事業推進官・武村真治先生ご挨拶

3. 昨年度の報告と、今後の展望・計画

【原発性局所多汗症】室田、横関先生、藤本先生、中里先生、朝比奈先生、大嶋先生

【特発性後天性全身性無汗症、無汗性外胚葉形成不全症】：室田、鋤塚、横関先生、

並木先生、下村先生、中里先生、朝比奈先生、大嶋先生、野村先生、高橋先生

【肥厚性皮膚骨膜症、遺伝子解析】：野村先生、吉田先生、久松先生

【先天性無痛無汗症】：久保田先生、芳賀先生

【レジストリ作成/QOL 評価指標確立/遺伝子解析/病態解明のための基礎研究】：

室田、鋤塚、松本先生、下村先生、野村先生、高橋先生

4. その他

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究班

氏名	研究所属機関	専門
室田 浩之	長崎大学	皮膚科学
横関 博雄	東京医科歯科大学	皮膚科学
藤本 智子	東京医科歯科大学	皮膚科学
中里 良彦	埼玉医科大学	神経内科学
朝比奈 正人	金沢医科大学	神経内科学
大嶋 雄一郎	愛知医科大学	皮膚科学
鋤塚 大	長崎大学	皮膚科学
並木 剛	東京医科歯科大学	皮膚科学
下村 裕	山口大学	皮膚科学
野村 尚史	京都大学	皮膚科学
高橋 克	田附興風会	口腔外科学
吉田 和恵	国立成育医療研究センター	皮膚科学
久松 理一	杏林大学	消化器内科学
芳賀 信彦	国立障害者リハビリテーションセンター	リハビリテーション医学
久保田 雅也	島田療育センター	小児神経学
松本 武浩	長崎大学	医療情報学

研究協力者

(2023年4月時点 五十音順)

荒木 信之	千葉大学	地域医療教育学
岡田 慶太	東京大学	整形外科
岡田 真里子	埼玉医科大学	脳神経内科
佐野 健司	飯田市立病院	病理診断科
渋谷 倫太郎	京都大学	皮膚科
関 敦仁	国立成育医療研究センター	小児外科系専門診療部
竹上 智也	兵庫県立尼崎総合医療センター	皮膚科
田中 弘志	心身障害児総合医療療育センター	整形外科
田中 諒	国立成育医療研究センター	皮膚科
中林 一彦	国立成育医療研究センター研究所	周産期ゲノミクス研究室
新関 寛徳	国立成育医療研究センター	皮膚科
早稲田 朋香	長崎大学病院	皮膚科・アレルギー科

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査研究の概要

室田浩之¹、松本武浩²、鎌塚 大¹、早稲田朋香¹(¹長崎大学皮膚病態学、²長崎大学医療情報学)

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患には無汗症、多汗症、多汗症を伴う肥厚性皮膚骨膜症などがある。無汗症は先天性と後天性に分類され先天性無汗症には無汗性外胚葉形成不全症、先天性無痛汗症などがある。本研究班ではこれら難病の診断基準、重症度基準、分類、生活指導など治療指針の作成・改変を行う。さらに全国的な疫学調査を継続して施行し発症頻度を明らかにするとともに、レジストリを作成して適切な治療法の確立を目指す。

原発性局所多汗症ガイドラインの改定

横関博雄(横関皮膚科クリニック)、藤本智子(池袋西口ふくろう皮膚科クリニック)

原発性局所多汗症の治療薬として抗コリン外用薬が加わったことに伴い、今年度多汗症診療ガイドライン作成委員会により新たに診療ガイドラインを改正し日本皮膚科学会雑誌に掲載された(日皮会誌: :133(2), 157-188, 2023)。さらに多汗症診療の実態や疫学に関する調査論文が作成された。2023年度については、手掌多汗症への保険適応外用薬が加わったことによるガイドラインの改訂(限定的な)を予定している。さらに、今後の展望としては、多汗症の遺伝的背景についての調査や、多汗症治療薬についての市販後調査等を検討したいと考えている。

疼痛、血清 CEA 値からみた特発性後天性全身性無汗症

中里良彦、岡田真里子、大田一路、山口智子(埼玉医科大学脳神経内科)

AIGAは heterogeneous な疾患群である。全身性無汗以外の症状には variation があるが、多くの症例で全身性無汗以外に疼痛やコリン性蕁麻疹を伴うこと、無汗時に血清 CEA 値上昇を認めることが知られている。しかし、経過中に疼痛を全く認めない、血清 CEA 値が正常な症例も存在し、疼痛あり、CEA 高値群とは別の病態の可能性があるが、両者の病態の差異は不明である。当科で経験した AIGA86 例(男性 71:女性 15, 発症年齢 32 ± 13 歳)を対象として、疼痛の有無、血清 CEA 値をもとに臨床症状や治療効果、予後の特徴を検討する。

AIGA におけるサイトカインの動態について

佐野健司(飯田市立病院)、朝比奈正人(金沢医科大学脳神経内科)、荒木信之(千葉大学大学院
医学研究院地域医療教育学)

AIGA は汗管に対する炎症性破壊を初発として、近接する腺房を萎縮させる T リンパ球の過敏性反応である可能性を報告した(JEADV <http://doi.org/10.1111/jdv.19284>)。その際に炎症を形作るサイトカインの種類が推定され、さらに乾癬と AIGA の併発例の治療経過から、以下のようなサイトカインの連続性の関与が示唆されて来ている。

☑ Type 1 インターフェロン 根拠:炎症性 AIGA の炎症細胞浸潤を示す汗管に myxovirus resistance protein A の誘導が認められる。

☑ Type 2 インターフェロン(インターフェロン γ) 根拠:汗管の炎症は TIA1+, CXCR3+ の Cytotoxic T リンパ球が多くを占め、汗管破壊性の炎症を生じている。

☑ IL17 根拠:乾癬患者に AIGA の合併例を認め、その患者が乾癬の治療のために IL17RA 抗体(ブ
ロダルマブ)を局所に使用したところ、使用部位に限局して無汗が消失した。

今後、Th1 免疫に関与するサイトカインとともに、Th17 に由来する IL17 の関与も追及していきたい。

足底多汗症における A 型ボツリヌス毒素局注の有効性について

大嶋雄一郎(愛知医科大学皮膚科)

重度の原発性腋窩多汗症では、A 型ボツリヌス毒素(BTX-A)局注の有効性が認められ、保険適応もある確立した治療法となっている。しかし足底多汗症における BTX-A 局注の効果を評価するための研究は十分に進められていない。また局所多汗症診療ガイドラインでも治療法として推奨はされているが、本邦での症例報告数はきわめて少ない。2022 年から足底多汗症における BTX-A 局注療法について臨床研究を開始し、治療効果や効果持続期間、有効な投与量などを検証している。現在10症例終了している。今後さらに症例数を増やしていく予定である。

希少疾患先天性無歯症患者の欠損歯を再生する新規抗体医薬品の開発

高橋 克(公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院歯科口腔外科)

PMDA RS 戦略相談対面助言にて非臨床試験の項目を確定し、ヒト抗 USAG-1 抗体の最終開発候補物 TRG035 の開発を進めている。USAG-1 とのダブルノックマウスやマウス抗 USAG-1 抗体投与にて有効性が確認されている無歯症の原因遺伝子 WNT10A, EDA1を先天性無歯症患者選択のためのバイオマーカーとした。治験に向けて、先天性無歯症臨床グループの先生方の支援及び「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」の厚生省難病研究班の先生方とも連携し、家系を集積している。

「発汗異常を伴う稀少難治性疾患の病態解明レジストリ」構築の現状と展望

鎌塚 大、室田浩之(長崎大学病院皮膚科・アレルギー科)、松本武浩(長崎大学病院医療情報部)

稀少難治性疾患の病態解明のため種々のレジストリが構築されているなか、本研究班のレジストリでは、1) 疾患情報の速やかな取得、2) セキュリティの担保、3) 患者への速やかなリコンタクトを目標として、新たな形でのレジストリ構築体制の確率を目指している。現時点での進捗状況と課題について触れたい。

肥厚性皮膚骨膜炎～疾患データベースの構築と診療ガイドラインの作成

野村尚史^{1,2)}、米倉 慧²⁾、田中 諒³⁾、吉田和恵³⁾、関 敦仁⁴⁾、鳴海覚志⁵⁾、久松理一⁶⁾、中林一彦⁷⁾、新関寛徳⁸⁾ (1 京都大学大学院医学研究科難病創薬産学共同研究講座、2 京都大学大学院医学研究科皮膚科学、3 国立成育医療研究センター皮膚科、4 国立成育医療研究センター整形外科、5 慶應義塾大学医学部小児科、6 杏林大学医学部消化器内科学、7 国立成育医療研究センター周産期病態研究部周産期ゲノミクス研究室、8 明大前皮フ科)

肥厚性皮膚骨膜炎(pachydermoperiostosis, PDP)は、ばち指、骨肥厚、皮膚肥厚(脳回転状皮膚)を3主徴とする常染色体潜性遺伝性疾患である。HPGD(PGE2 分解酵素)またはSLCO2A1(PGE2 輸送体)が原因遺伝子で日本人例の多くはSLCO2A1変異型である。

本症は高率に発汗異常症を合併し、本班会議が調査した日本人42例中26例(64%)で掌蹠多汗症が併存した。今後も調査を継続し、日本人患者の実態をより正確に把握する。

PDPは10代前半に症状が顕在化し30代まで急速に増悪するため、早期発見と早期介入が重要である。本班会議では日本人疾患データベースを構築し、診断・鑑別・治療に資するガイドラインを作成する。

コロナ禍における無痛無汗症患者・家族の実態調査 2023

久保田雅也(島田療育センター)、芳賀信彦(国立障害者リハビリテーションセンター)

我々は誰もが当事者であるコロナパンデミックの影響が、先天性無痛無汗症を抱える患者家族には強く現れるのではと考え、第3回目(2023.2～3、第8波)の実態調査を行なった。患者のコロナ感染は28家族中14家族に認めたが、酸素投与の必要な重症患者は1人も認めず。患者の睡眠障害に関しては3年間で変わらず、行動変容に関しては有意に減少していた。家族のストレスに関しては変わらず。孤立しやすい稀少神経難病において家族会や医療関係者とのつながり、および啓発は重要である。

(資料2) 分節性無汗症

告示番号 疾患名 分節性無汗症

○ 概要

1. 概要

発汗を促す環境下(運動、高温)においても、発汗がみられない(もしくは発汗が減少/低下する)疾患を無汗症という。無汗症のうち後天性に生じて明らかな基礎疾患を認めない場合を特発性無汗症とする。特発性無汗症には、無汗の範囲によって左右差を認めず身体広範囲に無汗である特発性後天性全身性無汗症(acquired idiopathic generalized anhidrosis: AIGA)と身体の一部が分節性に無汗である特発性分節性無汗症(idiopathic segmental anhidrosis: ISA)がある。ISAは、「後天的に明確な原因なく、身体の一部が分節性に無汗/減汗(発汗低下)となる疾患」の総称であり、原因が明らかな分節性の無汗/減汗とは区別して定義される。併存症状により特発性分節性無汗症、Ross 症候群、特発性 Horner 症候群、特発性 harlequin 症候群と呼ばれることがある。いずれも腫瘍性病変や外傷、膠原病、医原性等による器質的な交感神経障害を否定する必要がある。ISA の病変・病態として交感神経節の炎症(神経節炎)が推定されている。

2. 原因

現時点でその病態は不明である。Sjögren 症候群などの膠原病を伴うことがしばしばあり、自己免疫学的機序による交感神経節炎の可能性もある。また、帯状疱疹ウイルス感染との関連を指摘する報告もある。

3. 症状

後天的に明確な原因なく、身体の一部が分節性に無汗/減汗(発汗低下)となる。無汗/減汗(発汗低下)は身体の一部に交感神経節の支配皮節領域に一致して分節性に生じる。通常、患者は発汗の左右差であるいは上下差で症状に気づくが、有汗部の代償性発汗過多が主訴となることがある。

- ① Ross 症候群:ISA には Adie 瞳孔と四肢腱反射消失を呈する Adie 症候群を伴うことがあり、この組み合わせは Ross 症候群と呼ばれている。分節性無汗、Adie 瞳孔、四肢腱反射消失はそれぞれ交感神経節、毛様体神経節、後根神経節が病巣と考えられ、ISA、Ross 症候群は神経節障害をきたす同一スペクトラム上の疾患と考えられている。
- ② 特発性 Horner 症候群:中枢神経障害、または顔面支配の交感神経障害により顔面片側の発汗低下、眼瞼下垂/眼裂狭小、縮瞳を呈するものを Horner 症候群と呼ぶ。
- ③ 特発性 harlequin 症候群:顔面片側の発汗系交感神経障害により、顔面片側の無汗に加え、暑熱環境下や運動時に反対側顔面の紅潮・発汗過多が生じる状態を harlequin 症候群と呼び、Horner 症候群を伴うこともある。(Horner 症候群と harlequin 症候群は腫瘍や脳梗塞などの器質的疾患に伴って症候性に生じることがあるが、特発性に生じるものは ISA に含まれる。)
- ④ 特発性分節性無汗症:上述したような神経症状を伴わず、明らかな原因疾患を認めず、分節性に無汗/減汗を呈する。

4. 治療法

現在のところ有効な治療の報告はない。

5. 予後

緩徐進行性または慢性の経過をとり、経過とともに無汗部位が別部位に拡大することがある

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明

2. 発病の機構

現時点でその病態は不明である。Sjögren 症候群などの膠原病を伴うことがしばしばあり、自己免疫学的機序による交感神経節炎の可能性がある。また、帯状疱疹ウイルス感染との関連を指摘する報告もある

3. 効果的な治療方法

現在のところ有効な治療の報告はない。

4. 長期の療養

緩徐進行性、または慢性の経過をとり、長期療養を要する。

5. 診断基準

暫定版あり

6. 重症度分類

なし

○ 情報提供元

✓ 「発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究班」

✓ 研究代表者	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学	教授	室田浩之
✓ 研究分担者	埼玉医科大学 神経内科学	教授	中里良彦
	金沢医科大学 脳神経内科学	教授	朝比奈正人
	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科	名誉教授	横関博雄
	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科	准教授	並木剛
	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科	非常勤講師	藤本智子
	愛知医科大学 皮膚科学	准教授	大嶋雄一郎
	山口大学大学院医学系研究科 皮膚科学	教授	下村裕
	京都大学大学院医学研究科 皮膚科学	特定准教授	野村尚史
	田附興風会医学研究所北野病院 歯科口腔外科	主任部長	高橋克
	国立成育医療研究センター皮膚科	診療部長	吉田和恵
	杏林大学医学部消化器内科学	教授	久松理一
	国立障害者リハビリテーションセンター	総長	芳賀信彦
	島田療育センター小児神経学	院長	久保田雅也
	長崎大学病院医療情報学	准教授	松本武浩
	長崎大学病院皮膚科アレルギー科	講師	鎌塚大

✓ 承認学会名 なし

<診断基準>

Definite および Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見 : 本欄に入りうる内容: 症状、神経所見、合併、発症時期、臨床経過

(a) 発汗異常

原因の明らかでない後天性の分節性無汗/減汗(発汗低下)を認める^{注1)}。有汗部に代償性発汗過多がみられることがある。

(b) 随伴症候

Horner 瞳孔、眼瞼下垂/眼裂狭小、Adie 瞳孔、腱反射低下/消失、harlequin 症候群を伴うことがある

B. 検査所見

A. (a) 注 1) 温熱発汗試験で確認することを推奨する。

C. 遺伝学的検査

現時点で確立されていない

D. その他

なし

E. 鑑別診断

画像検査で推定される病巣部位に器質的異常がないことを確認する

F. 診断のカテゴリー

Definite: A の 2 項目を満たす

Probable: A の(a)項目を満たす

G. 参考事項

Sjögren syndrome などの膠原病を伴う場合がある

<重症度分類>

現時点で確立されていない

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

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

コリン性蕁麻疹と血清CEA値からみた特発性後天性全身性無汗症の予後予測に関する研究

研究分担者 中里 良彦 埼玉医科大学 脳神経内科 教授
研究協力者 岡田真里子 同 助教
研究協力者 大田 一路 同 助教
研究協力者 山口 智子 同 助教

研究要旨

特発性後天性全身性無汗症（AIGA : acquired idiopathic generalized anhidrosis）50例のうち、皮膚疼痛もしくは蕁麻疹を47例（94%）と高率に認めた。皮膚疼痛を認めない症例は重度の無汗が多く、皮膚疼痛と蕁麻疹を認めなかった3症例では無汗が寛解しなかった。血清CEA値は蕁麻疹を認める症例で高値となる割合が大きかった。皮膚疼痛と蕁麻疹の有無、血清CEA値は無汗症の重症度、予後予測に有用であり、AIGAの診療ではコリン性蕁麻疹は皮膚疼痛と蕁麻疹の有無に留意する必要がある。

A. 研究目的

これまで、我々は特発性後天性全身性無汗症（AIGA : acquired idiopathic generalized anhidrosis）では、疼痛発作を高率に合併すること、疼痛のある群はない群に比し、有意に若年発症でコリン性蕁麻疹の合併率が高く、手掌・足底の発汗障害が少なく自然寛解率が高い、ステロイドの反応性が良好であることを報告した¹⁾²⁾。また、AIGAでは高率に血清CEA高値であり、寛解後には低下することも確認している³⁾。今回は、コリン性蕁麻疹と血清CEA値からAIGAの特徴とステロイド反応性、予後が推定できるかを検討した。

B. 研究方法

2015年から2023年までに当科で診療したAIGAのうち、初診時に血清CEA値を測定した50例（男性56例、女性4例、年齢 33 ± 12 歳 : mean \pm SD）を対象とした。コリン性蕁麻疹は、皮膚疼痛と蕁麻疹の有無によって、ともに認めない群（N群、3例）、疼痛のみ認める群（P群、4例）、蕁麻疹のみ認める群（U群、5例）、両症状を認めるコリン性蕁麻疹群（B群、38例）に分類した。各群における①無汗の重症度、②初診時の血清CEA値、③予後について検討を行った。無汗の重症度は手掌と足底は正常で四肢と体幹が低汗となる例を軽度、手掌と足底は正常でも四肢は無汗で体幹が低汗となる例を中等度、手掌・足底含め全身で無汗となる例を重度と分類し

た⁴⁾。各群の重症度（軽度/中等度/重度）は、N群(0例/0例/3例)、P群(2/2/0)、U群(3/1/1)、B群(13/19/6)であった。統計学的検討では、無汗の重症度を軽度～中等度群と重度群の2群に分け、皮膚疼痛の有無、蕁麻疹の有無との関係を検討した。初診時の血清CEA値は、5.0 mg/dLをcut off値とし、5.0以上を高値とした。予後については、自然寛解またはステロイドパルス治療で改善した症例を「寛解」とした。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録をもとにした後方視的検討であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

① 皮膚疼痛・蕁麻疹と無汗の重症度の関係：皮膚疼痛なし群（N+U）は皮膚疼痛あり群（P+B）に比較して無汗が重度である割合が有意に多かった（ $p=0.0264$, Fisher正確確率検定）。②皮膚疼痛・蕁麻疹と血清CEA値の関係：蕁麻疹あり群（U+B）は蕁麻疹なし群（N+P）に比較して有意に血清CEA高値の割合が高かった（ $p=0.0052$, Fisher正確確率検定）。③皮膚疼痛、蕁麻疹と予後の関係：P、U、B群の寛解率はそれぞれ、100%、100%、79%と予後良好であったが、N群においては寛解率0%、3例全例で寛解を得られなかった。

D. 考察

皮膚疼痛もしくは蕁麻疹のどちらかを認める症例はAIGA全体の94%と高率であっ

た。皮膚疼痛を認めない症例は無汗の範囲が広い重症例が多く、皮膚疼痛と蕁麻疹とともに認めない症例は無汗が寛解しなかった。また、血清CEA値は蕁麻疹を認める症例で高値となる割合が高かった。AIGAの中心的病態であるidiopathic pure sudomotor failure(IPSF)では、発汗刺激により発汗系交感神経からアセチルコリンが分泌されるが、汗腺コリン受容体に作用できず、over flowしたアセチルコリンが肥満細胞に結合し、ヒスタミンが放出され蕁麻疹が生じると考えられる²⁴⁾。したがって、血清CEA値の上昇は汗腺コリン受容体の機能的障害のみならず、汗腺自体に組織的障害が生じた場合にCEAが血中に漏出した結果と考える。一方、皮膚疼痛はアセチルコリンやヒスタミン、CGRPなどにより感覚神経刺激が生じた結果であり²⁾、汗腺の組織障害とは直接の関係がないため、皮膚疼痛と血清CEA値に関連を認めなかったと考える。皮膚疼痛、蕁麻疹と予後の関係では、皮膚疼痛、蕁麻疹とともに認めなかった場合には全例寛解せず、どちらか一方、あるいはともに認めた場合には高頻度で寛解が得られていた。このことから、コリン性蕁麻疹を伴わない症例はAIGAの中でもIPSFとは異なるメカニズムで全身性無汗が生じている一群である可能性がある。

E. 結論

皮膚疼痛と蕁麻疹の有無、血清CEA値は無汗症の重症度、予後予測に有用であり、AIGAに伴うコリン性蕁麻疹の診療においては皮膚疼痛と蕁麻疹に分けての検討が必要と思われる。

F. 文献

- 1) 中里良彦, 岡田真里子. 疼痛を伴う特発性後天性全身性無汗症の特徴に関する研究. 令和5年度厚生労働科学研究費補助(難治性疾患政策研究事業) 分担研究報告書, 2023
- 2) 岡田真里子, 大田一路, 中里良彦ほか: 疼痛を伴う特発性後天性全身性無汗症の特徴. 発汗学, 29, 49-50, 2023
- 3) Nakazato Y, Tamura N, Ikeda K et al: A case of idiopathic pure sudomotor

failure associated with prolonged high levels of serum carcinoembolic antigen. Clin Auton Res, 26, 451-453, 2016

- 4) 中里良彦. 特発性後天性全身性無汗症. Annual review 神経 2019 Page291-298, 2019

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①田村直俊, 中里良彦. 哺乳類の進化における汗腺と体毛の関係. 発汗学 30 (2) 18-22, 2023

2. 学会発表

- ①山口 智子, 中里 良彦, 岡田 真里子ほか. コリン性蕁麻疹、血清CEA値からみた特発性後天性全身性無汗症の予後予測. 第31回日本発汗学会総会. 山口 2023
- ②岡田真里子. シンポジウム 多面的なアプローチで汗腺を科学する. 疼痛発作から特発性後天性全身性無汗症の病態を考える. 第31回日本発汗学会総会. 山口 2023
- ③逆井佑太, 大田一路, 横山 立ほか. 寒冷誘発性多汗症を認めたLewy小体型認知症の1例. 第76回日本自律神経学会総会, 埼玉 2023
- ④大田一路. レクチャー 神経内科医が知っておきたい神経疾患. 発汗障害のみかた. 第76回日本自律神経学会総会, 埼玉 2023

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

当院における特発性後天性全身性無汗症の統計的検討

研究分担者 大嶋雄一郎 愛知医科大学皮膚科 教授
研究協力者 羽田野詩乃 同 助教
研究協力者 道勇 学 同 病院長

研究要旨

当院における特発性後天性全身性無汗症（AIGA）患者数は年々増加傾向にある。過去10年間にAIGAと確定診断した109例について、臨床的特徴、関連因子、治療法について統計的検討を行った。新知見として、無治療期間が長いほど治療効果を得るためにステロイドパルスの回数が必要になる、ステロイドパルス療法の効果発現は治療後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た。

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症（acquired idiopathic generalized anhidrosis: AIGA）は、無汗の分布がほぼ全身の広範囲に及び、後天的に明確な原因がなく発汗量が低下し、発汗異常以外の自律神経異常および神経学的異常を伴わない疾患と定義される。今回、AIGAの特徴、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名である。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、血清IgE上昇の有無、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、またそれぞれの相関について統計的検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究については患者の承諾を得ている。

C. 研究結果

当院受診患者人数の変遷について、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（AIGA、無汗性外胚葉形成異常症、Fabry病、先天性無痛無汗症、

中枢性尿崩症、Germinomaなど）は約6倍、特にAIGA患者は約5倍に増加している。AIGAの男女比は男性91%と圧倒的に男性に多く、年齢は10～30歳代に多い。AIGA関連因子の割合はコリン性蕁麻疹が79例（72%）、温熱環境曝露は24例（40%）、血清IgE上昇は17例（22%）で認めた。病理組織検査を施行した88例のうち汗腺周囲のリンパ球浸潤を認めたのは8例（9%）であった。重症度に関しては腋窩や掌蹠といった精神発汗部位や一部の頭部を除くほぼ全身の発汗障害を認める重症例が89例（83%）と多くを占めていた。

初期治療にステロイドパルスを施行した件数は69例（63%）と最も多く、奏効率90%と高い結果であった。ステロイドパルスの施行回数は1～2回が約8割を占め（平均1.91回）ていた。発症後からパルス開始までの期間が長い症例はパルス回数が必要になるという結果となった。また発症からパルス開始までの期間が長いと、パルス効果の出現に時間がかかる傾向があると考えたが、明らかな有意差は認めなかった。さらに発症年齢が若い方が、効果がみられるまでに要したパルス回数が少ないと考え解析したがパルス回数と発症年齢に相関はなかった

D. 考察

ステロイドパルス療法を行う際に患者から「どのぐらいで効果が出ますか?」とよく聞かれることがある。今回の解析では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 1 ヶ月以内に効果がみられており、患者への説明に役立つ知見と考える。

過去 10 年間の当院を受診した AIGA 患者に関して統計的検討をおこなった。AIGA の関連因子や男女差については既存の報告と変わらない結果であったが、無治療期間とステロイドパルス回数との関係、ステロイドパルス療法の効果発現に必要な期間については新しい知見を得ることができた。

E. 結論

AIGA患者において、無治療期間が長いほど治療効果を得るためにステロイドパルスの回数が必要になる、ステロイドパルス療法の効果発現は治療後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た。

G. 研究発表

1. 論文発表

大嶋 雄一郎ほか：発汗学, 30巻1号 p2-5
2023

2. 学会発表

第30回日本発汗学会総会にて発表

(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

2. 実用新案登録

3. その他

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

特発性後天性全身性無汗症はI型インターフェロンの活性化と細胞障害性T細胞による汗管を標的とした炎症性破壊が生じている

研究分担者 朝比奈正人 金沢医科大学神経内科 教授
研究協力者 佐野 健司 飯田市立病院 病理部長

研究要旨

30例の特発性後天性全身性無汗症（AIGA）を汗管の炎症と汗腺（腺房）の萎縮の観点で整理すると、AIGAは汗管の炎症と汗腺の萎縮が共存する炎症性AIGAと汗管の炎症が消退し、汗腺の萎縮のみが残存する非炎症性AIGAに大別されることがわかった。汗管の炎症はI型インターフェロンの活性化を示唆するmyxovirus resistance protein A (MxA)の発現を示す汗管に生じており、TIA1の発現が明らかな細胞障害性Tリンパ球の汗管上皮内浸潤による汗管破壊を示すことが明らかとなった。臨床経過などから、炎症性AIGAが経過とともに非炎症性AIGAに移行していくものと推定された。

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の原因と病態の解析を進め、ステロイドでは不十分な治療の選択肢を見出すことを目的としている。

B. 研究方法

臨床的にAIGAと診断された症例30例の臨床情報と無汗部/有汗部から皮膚生検された患者皮膚材料を使用して、汗腺/汗管の形態学的変化と臨床経過や血清CEAとの関連性を解析した。

（倫理面への配慮）

すべての症例に対して、臨床研究への参加の承諾書を得るとともに、所属施設の倫理委員会の承認（承認番号4073）を得ている。

C. 研究結果

汗管の炎症と汗腺の萎縮の観点で30例のAIGAを整理すると、汗管の炎症と汗腺の萎縮が共存する炎症性AIGA20例と、汗管の炎症は消退し汗腺の萎縮のみが存在する10例の非炎症性AIGAに大別することが可能であった。汗管の炎症は、I型インターフェロンの活性化を示唆するmyxovirus resistance protein A (MxA)の発現を示す汗管に生じており、TIA1の発現が明らかな細胞障害性Tリンパ球の汗管上皮内浸潤による汗管破壊を示すことが明らかとなった。炎症性AIGAでは血清CEAの上昇が非炎症性AIGAに比して、有意に上昇しており、汗管の炎症

が血清CEAの上昇に寄与しているものと考えられた。また、臨床経過を観察すると、炎症性AIGAは数か月から2年の経過の症例が多いのに対して、非炎症性AIGAは数年の経過を示す症例が多く、全体的に炎症性AIGAよりも経過が長いことが予想された。

D. 考察

炎症性AIGAは形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)に由来すると考えられるI型インターフェロンの曝露と細胞障害性Tリンパ球に由来すると考えられるインターフェロン γ によって、汗管に破壊性の炎症が生じているものと考えられた。その後汗管の炎症は消退し、汗腺の萎縮のみが残存した状態が非炎症性AIGAに相当するものと理解している。このような炎症性サイトカインの皮膚付属器に対する破壊性炎症は、円形性脱毛症(AA)における毛包の炎症性破壊と同じサイトカイン環境と考えられる。現在のところ、pDCを活性化する最初の刺激はAAと同様に不明であるが、AAに対する抗サイトカイン療法が効果を上げていることを考慮すると、AIGAに対して萎縮が完成する前の可能な限り早期に、抗サイトカイン療法がステロイド療法を補完する効果が期待される。

E. 結論

30例のAIGAを臨床病理学的に検討した結果、20例の炎症性AIGAと10例の非炎症

性AIGAに大別することが可能であった。炎症性AIGAでは、MxA陽性の汗管に対して、汗管破壊性の細胞障害性Tリンパ球(TIA1陽性)の浸潤を示し、汗腺の萎縮を伴っていた。一方、非炎症性AIGAでは炎症は消退し、汗腺の萎縮のみが形態変化と考えられた。MxA, TIA1の結果から、AIGAはI型インターフェロンの活性化と細胞障害性T細胞の汗管に対する炎症性破壊が生じているものと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① : Sano K. Asahina M. et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 31:2097-2103. 2023.
- ② : 佐野 健司、朝比奈正人. MB Derma. 335:68-78, 2023.

③ : 佐野健司、朝比奈正人ら, 発汗学 30:12-19. 2023

④ : 朝比奈正人. 自律神経 60:119-123, 2023.

⑤ : 朝比奈正人. 発汗学 30:26-31, 2023.

2. 学会発表

第112回日本病理学会総会, 下関, 2023/4/15
第32回日本発汗学会, 下関, 2023/9/9

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

特発性後天性全身性無汗症・無汗性外胚葉形成不全症の疫学調査とガイドライン作成

研究分担者 並木 剛 東京医科歯科大学 准教授
研究協力者 竹下八菜 同 助教
研究協力者 飯田忠恒 同 助教

研究要旨

本研究分担班においては主に特発性後天性全身性無汗症（AIGA）に対するステロイド療法を施行した症例の蓄積および疫学調査、ガイドライン作成および改訂に向けてより最適化されたガイドラインを作成していくための基盤データの蓄積に主眼を置いている。特にガイドライン最適化に向けて患者検体とマウスモデルを用いた高解像3次元イメージングテクノロジーを活用することでAIGA病態の解明を進めている。この病態解明から得られた知見からより最適化されたガイドラインの改訂を進めていきたいと考えている。

A. 研究目的

本研究分担班においては、特発性後天性全身性無汗症（AIGA）および無汗性外胚葉形成不全症の症例集積およびその解析を行い、さらに研究計画に病態解明を含めることでより最適化されたガイドラインの改訂を行うための基盤データを取得することを目的としている。

AIGAは無汗による熱中症を併発する難病であり根本的な原因およびその解明に基づく標準的治療法の確立が遅れている。わが国においても経験的にステロイドパルス療法が行われ有効な報告はあるものの、半数以上を占めるステロイド抵抗性の患者に対する有効な治療法はない。本分担研究グループでは、以前よりAIGAに対してステロイドパルス療法を行いステロイド反応性および抵抗性の患者データを集積しており、今年度も症例の蓄積を増やすことでさらに解析精度を上げている。また患者汗腺においてマクロファージやT細胞を中心とした免疫活性化を見出し主マウスモデルを用いた病態解析を進めることで、既存の臨床データの解析のみからでは見出すことの難しい免疫病態を反映した血中バイオマーカーなどの解析につなげることでより最適化されたガイドライン改訂に向けたデータ蓄積を試みている。

B. 研究方法

今年度は主に当科にて以前より蓄積されている豊富なAIGA検体を利用し、本研究分担班においてすでに確立している汗腺のイメージングプロトコル（T細胞を抗CD3抗体、マスト細胞を抗CPA抗体、マクロファージを抗IBA1抗体にて検出し、組織透明化による高解像度3次元イメージングにて描出）を用いることでAIGA患者汗腺周囲における浸潤免疫細胞の解析を進めた。さらに、患者汗腺の網羅的遺伝子発現量解析を行った。

これらの結果をもとに、汗腺周囲の免疫系活性化によるAIGAの病態モデルの開発を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面での配慮に基づき研究対象者に対しては倫理審査委員会に研究計画を提出して承認を受け、動物愛護上の観点より動物実験委員会に研究計画を提出し承認を受けている。以下に各研究計画を示す。

- 1) 医学部倫理審査委員会承認 M2021-157: 特発性後天性全身性無汗症の皮膚検体を用いた病態研究
- 2) 動物実験委員会承認 A2023-083C: 発汗における免疫細胞の役割

C. 研究結果

本年度までの数年間における研究の結果

として本研究分担班はステロイド治療症例を解析し、発症1年以内にステロイド治療を開始すれば8割以上の症例において治療に反応するものの、残りは難治化し一度寛解しても約半分の症例で再燃を認めることを明らかにしている。さらに高解像度3次元イメージングプロトコルを用いた解析にてAIGA患者の汗腺周囲の神経線維の減少やT細胞・マスト細胞・マクロファージなどの汗腺周囲浸潤細胞の特定を行った(図1)。現在、さらにsingle cell RNA-seqを用いた汗腺周囲浸潤細胞の詳細な解析を進めている。

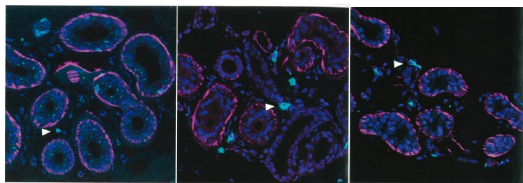


図1 AIGA患者汗腺周囲に浸潤するT細胞(左)、マスト細胞(中)、マクロファージ(右)を矢印に示す。

D. 考察

本研究分担班の今年度までの研究成果において、ステロイド治療を施行した症例の蓄積とそれら患者の統計的な解析が進めてきているが、今年度ではさらに患者検体およびマウス標本を用いて本研究分担班にて最適化した汗腺のイメージングプロトコルを活用することでAIGAの病態解析をさらに進めることができた。これら解析にてAIGA患者汗腺周囲に浸潤する免疫細胞の特定およびマウスモデルを用いた汗腺周囲の免疫細胞の浸潤の変化などを解析することができ病態への理解をさらに深めることができた。現在さらにsingle cell RNA-seqを用いた網羅的遺伝子解析を行っており詳細なAIGAの免疫病態の解明に進んでいる。これらの解明からガイドライン改訂にも必要な血中バイオマーカー等の所見が得られればと考えている。

E. 結論

AIGAの病態形成に患者汗腺での免疫系の活性化が生じており、汗腺機能に影響することで発汗低下に結びついていると考えられるが、本研究分担班の今年度までの研究成果によりマウスモデルおよび患者検体

の双方からの解析が進み病態の解明の進捗が見られた。次年度からはさらに詳細な病態解明を進めることで免疫病態を反映した血中バイオマーカーの特定につなげ、ガイドライン改訂に向けた基盤データの整備が進むものと考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

- **飯田忠恒**, 沖山奈緒子, 【多汗症・無汗症診療マニュアル】特発性後天性全身性無汗症に対するステロイドパルス療法, Monthly Book Derma, 335号, pp. 79-84, 2023年6月
- **飯田忠恒**, 小笹静佳, 和田昇悟, 生田目拓, 若佐卓矢, 片桐正博, 稲澤美奈子, 藤本智子, 並木剛, 横関博雄, 沖山奈緒子, アナフィラキシーに至るコリン性蕁麻疹を合併した特発性後天性全身性無汗症の1例, 皮膚科の臨床, 65巻(13号), pp. 2062-2065, 2023年12月

2. 学会発表

- 藤原美香, 小田充思, **飯田忠恒**, **竹下八菜**, 並木剛, 沖山奈緒子, 特発性分節性無汗症の1例, 日本皮膚科学会東京地方会, 2023年4月, 口演
- **飯田忠恒**, 沖山奈緒子, 【教育講演 54】特発性後天性全身性無汗症の病態解析無汗症になぜステロイドが効くのか, 2023年6月, 口演
- **竹下八菜**, 島英輝, 小笹静佳, **飯田忠恒**, 稲澤美奈子, 藤本智子, 沖山奈緒子, 無汗を主訴に受診し悪性リンパ腫と診断された1例, 第31回日本発汗学会総会, 2023年9月, 口演
- **飯田忠恒**, 発汗異常症の病態と治療について, 第114回日本皮膚科学会茨城地方会, 2024年3月, 口演(スポンサーセミナー)

- **飯田忠恒**,【令和5年度第4回難病医療ネットワーク医療従事者向け研修】特発性後天性全身性無汗症の病態, 2023年11月, Web講演
- **竹下八菜**, 沖山奈緒子【令和5年度第4回難病医療ネットワーク医療従事者向け研修】特発性後天性全身性無汗症の臨床, 2023年11月, Web講演

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
 - **飯田忠恒**, 科学研究費助成事業・若手研究（R3-R5年度）, マスト細胞と発汗の相互作用の研究, 研究代表者, 360万円

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

低汗性外胚葉形成不全症は、乏毛症、低汗症と乏歯症を3徴候とする遺伝性疾患であり、**EDA-A1** シグナル伝達系の構成分子をコードする遺伝子の異常で発症すると定義づけられている。一方で、本疾患と類似の症状を呈する遺伝性疾患も複数存在し、しばしば鑑別を要する。令和5年度には、低汗性外胚葉形成不全症と部分的に重複する臨床像を呈し、**TP63** 遺伝子に病的バリエーションが同定された興味深い症例を経験した。今後、低汗性外胚葉形成不全症の診断基準等を改訂する際の参考になる知見が得られたと考えられる。

A. 研究目的

低汗性外胚葉形成不全症（hypohidrotic ectodermal dysplasia：以下HED）は、低汗症、乏歯症、乏毛症を3徴候とする先天性疾患で、ほとんどがX連鎖潜性（劣性）遺伝だが、一部では常染色体顕性（優性）または潜性（劣性）遺伝形式を示す家系も存在する。現在までに、X連鎖潜性（劣性）遺伝の原因遺伝子として**EDA**遺伝子が、常染色体遺伝の原因遺伝子として**EDAR**遺伝子と**EDARADD**遺伝子がそれぞれ同定されている。これら3つの遺伝子がコードする蛋白は、外胚葉の形成に重要な**EDA-A1**シグナル伝達系で密接に相互作用していることがわかっている。一方で、**TP63**遺伝子や**WNT10A**遺伝子などの病的バリエーションによってもHEDに類似した遺伝性疾患を発症することが知られており、HEDと誤診されている症例が存在している可能性がある。本研究では、HEDと部分的に重複した症状を呈した外胚葉形成不全症の症例について解析を行い、得られた結果から、現在のHEDの診断基準について再考を提案することを目的とする。

B. 研究方法

山口大学医学部附属病院を受診した外胚葉形成不全症疑いの患者について遺伝子検査を行った。さらに、同定した病的バリエーションについて、培養細胞での過剰発現系で発現・機能解析を実施した。

（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）。

C. 研究結果

1. 症例

患者は2歳男児。出生時から頭髪が少なく、歯牙が少ないことを主訴に受診した。患児は頭部の乏毛症と乏歯症に加え、爪の低形成と外耳道の狭窄を呈していた（図1）。また、発汗テスト等は未実施だが、体温調節には支障がない程度の低汗症も認められた。



図1. 患児の臨床像

2. 遺伝子検査の結果

臨床症状から何らかの外胚葉形成不全症を疑い、患児および両親の血液由来のDNAを用いて、**EDA**, **EDAR**, **EDARADD**, **TP63**および**WNT10A**遺伝子をサンガー法で解析した。その結果、患児の**TP63**遺伝子に、ミスセンスバリエーションc.1798G>T (p.G600C)をヘテロ接合型で同定した。なお、患児の両親の**TP63**遺伝子には同バリエーションは同定されず、de novoで生じたものと考えられ

た (図2)。

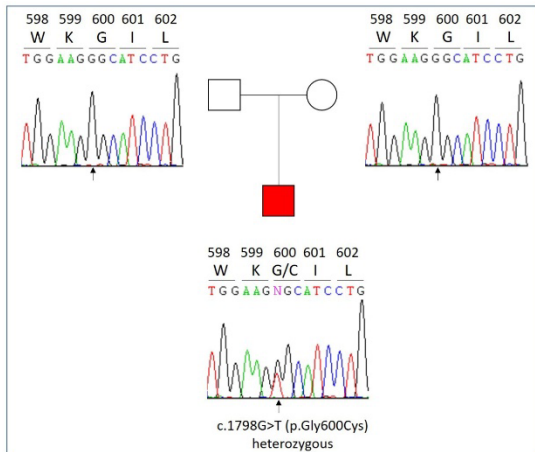


図2. 遺伝子検査の結果

3. 発現解析の結果

興味深いことに、過去にRapp-Hodgkin syndrome (RHS) の患者の解析で、コドン600に2種類の別のミスセンスバリエーション (p.G600Dおよびp.G600V) が同定されていた。RHSの患者は、口唇口蓋裂など、自験例よりも重篤な異常を呈することが知られている。そこで、まずは野生型 (Wt) と3種類のバリエーション (p.G600C, p.G600D, p.G600V) の発現ベクターを作製し、HEK293T細胞での過剰発現系において各蛋白の発現をwestern blot (WB) 法で解析した。その結果、野生型蛋白では2本のバンドが検出された一方で、3種類の変異型蛋白ではいずれも分子量の小さい方のバンドのみが検出された (図3)。*TP63*遺伝子は上皮系の主要な転写因子であるp63をコードしているが、コドン600のバリエーションによって、その発現に何らかの異常をきたすことが示唆された。



図3. WB法の結果

4. 機能解析の結果

続いて、各ミスセンスバリエーションが機能に及ぼす影響を明らかにするために、p63の標的遺伝子であることが証明されている*CDH3*のプロモーターを用いたルシフェラーゼレポーターアッセイを施行した。野生型または変異型蛋白のみを過剰発現させた系では、3種類の変異型蛋白すべてが活性をほぼ完全に消失していた (図4)。

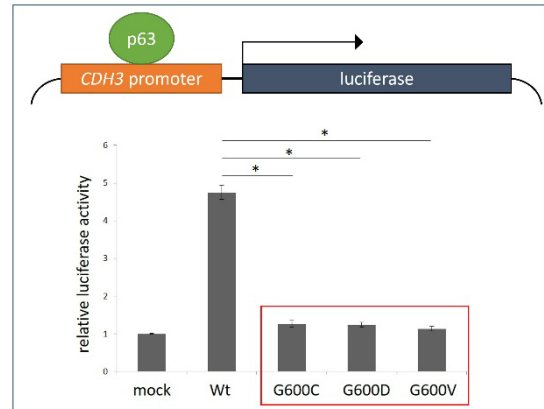


図4. ルシフェラーゼアッセイの結果①

次に、野生型蛋白と変異型蛋白の共発現系において同様にアッセイを行った結果、いずれの変異型蛋白も野生型蛋白の活性を抑制するdominant-negative効果を示した。特記すべきことに、p.G600C蛋白では、p.G600D蛋白とp.G600V蛋白に比べ有意に抑制効果が弱かった (図5)。

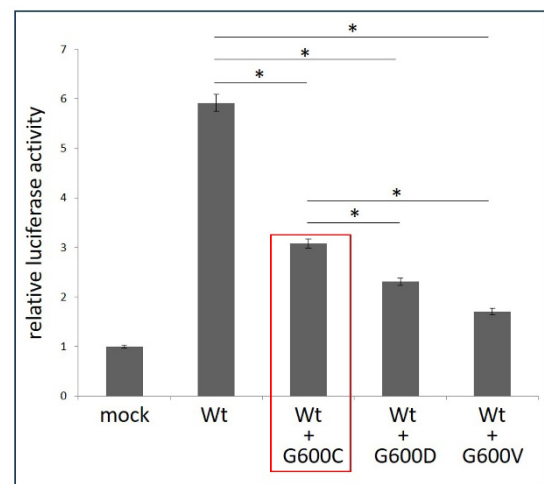


図5. ルシフェラーゼアッセイの結果②

D. 考察

発現・機能解析の結果より、自験例の患者で同定された*TP63*遺伝子のミスセンスバリエーションp.G600Cは病的である可能性が極

めて高い。しかしながら、*TP63*遺伝子変異ではほぼ必発の口唇口蓋裂は認められず、乏毛症、低汗症、乏歯症が主症状だったため、**HED**との鑑別を要した。ただし、自験例では低汗症が軽度であり、さらに**HED**では通常認められない爪の低形成と外耳道狭窄が明らかだった。また、自験例の患者では、眼瞼周囲の色素沈着、鞍鼻や下口唇の外反などの顔貌異常を呈していなかった（表1）。

以上より、自験例は**HED**ではなく、軽症の**RHS**または**RHS**の亜型と考えられる。本研究の機能解析の結果を踏まえると、*p.G600C*によるdominant-negative効果が他の2種類のバリエーションよりも弱かったことが典型的な**RHS**よりも軽症だったことと相関している可能性が示唆された。

	低汗性外胚葉形成不全症	自験例
乏毛症	+	+
低汗症	+（重度）	+（軽度）
乏歯症	+	+
顔貌異常	+	-
爪の低形成	-	+
外耳道狭窄	-	+

表1. **HED**と自験例の臨床症状の比較

現在の**HED**の診断基準では、3徴候が認められ、*AIGA*などが除外されれば診断確定（definite）という内容になっているので、自験例も**HED**の診断基準を満たす可能性がある。同様に、*WNT10A*遺伝子変異による外胚葉形成不全症も現行の診断基準では**HED**に該当するという問題がある。

E. 結論

TP63, *WNT10A*遺伝子変異による外胚葉形成不全症を広義の**HED**として含めるという方針もありかもしれないが、国際的に

も**HED**は**EDA-A1**シグナル伝達系の異常によって生じる疾患と定義されている。今後、国際的な概念により厳密に沿って診断基準を改訂するかどうかについて検討を要する。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

下村 裕. 低汗性外胚葉形成不全症. 発汗学. 30: 2-7, 2023.

2. 学会発表

下村 裕. 無汗（低汗）性外胚葉形成不全症の特徴と発症機序. 第122回日本皮膚科学会総会（教育講演）（2023年6月4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

肥厚性皮膚骨膜炎の疫学調査とガイドライン作成、遺伝子解析、病態解明のための基礎研究

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
研究分担者	吉田 和恵	国立成育医療研究センター皮膚科
研究分担者	久松 理一	杏林大学消化器内科学教授
研究協力者	新関 寛徳	明大前皮フ科院長
研究協力者	田中 諒	国立成育医療研究センター皮膚科
研究協力者	米倉 慧	京都大学大学院医学研究科皮膚科
研究協力者	竹上 智也	京都大学大学院医学研究科皮膚科

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎は、掌蹠多汗症をともなう難治性疾患である。掌蹠の多汗は、携帯電話の故障や、文書類の破損などをきたすため、患者の社会生活に支障をきたしQOLの低下や、就労困難により、我が国の経済活動の損耗原因の一因である。肥厚性皮膚骨膜炎は希少疾患であることから、病態に不明な点が多く、確立した治療法もない。そのため病態解明が急務であり、全国的疫学調査を施行し発症頻度を明らかにすることが望まれる。

本研究では、肥厚性皮膚骨膜炎患者の臨床データ、遺伝子情報、尿中代謝物、皮膚組織解析を統合し、(1) 肥厚性皮膚骨膜炎の患者レジストリ作成、(2) 臨床分類の再検討とガイドラインの作成、(3) 病態解明を進めることを目的とする。

令和5年度は、レジストリに登録する患者の収集を進めた。また患者の臨床症状と遺伝子型に相関があることを明らかにした。

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎は、掌蹠多汗症をともなう難治性疾患である¹⁾。掌蹠の多汗は、携帯電話の故障や、文書類の破損などをきたすため、患者の社会生活に支障をきたしQOLの低下や、就労困難により、我が国の経済活動の損耗原因の一因である。肥厚性皮膚骨膜炎は希少疾患であることから、病態に不明な点が多く、確立した治療法もない。そのため病態解明が急務であり、全国的疫学調査を施行し発症頻度を明らかにすることが望まれる。

本研究では、肥厚性皮膚骨膜炎患者の臨床データ、遺伝子情報、尿中代謝物、皮膚組織解析を統合し、(1) 肥厚性皮膚骨膜炎の患者レジストリ作成、(2) 臨床分類の再検討とガイドラインの作成、(3) 病態解明を進めることを目的とする。

B. 研究方法

肥厚性皮膚骨膜炎患者における臨床データ、遺伝子情報、尿中代謝物、皮膚組織の解析を行う横断的研究を計画した。対象者は、肥厚性皮膚骨膜炎の診断が確定している患

者、罹患が疑われる患者、患者（または罹患が疑われる者）の親族とした。下記の項目の調査を開始した。

① 遺伝子診断：臨床検査のために採取した血液の残検体（EDTA採血管2ml以上）からDNAを抽出後、エクソーム解析を行い、HPGDおよび*SLCO2A10*の遺伝子変異を同定する。

② 血中、尿中prostaglandin E2 (PGE2) 測定：血清および新鮮尿を用いてELISA法にてPGE2および中間代謝物PGE2-M濃度を測定する。コントロールには患者家族の検体を用いる。

③ 全ゲノム解析、エピゲノム解析：肥厚性皮膚骨膜炎における小腸潰瘍症などの合併症を既定する修飾遺伝子を検索するため、全ゲノム解析、エピゲノム解析を施行する。全ゲノム解析では、エクソーム解析では同定することが困難なタイプの遺伝子変異（ゲノム構造異常や転移因子挿入など）が同定される可能性が考えられる。エピゲノム解析（DNAメチル化解析）では、遺伝子プロモーター領域のDNAメチル化異常をゲノムワイドに探索することで、遺伝子発現低下・消失やその原因となる遺伝子発現制御領域変異が同定される可能性が考えられる。DNAメチル化解析にはアレイ法あるいはバイサルフ

アイトシーケンス法を用いる。

- ④ 臨床データの検討：別添のごとく多彩な臨床症状について臨床調査票を用いて調査し、遺伝子変異、PGE2濃度との相関 (genotype-phenotype correlation) を検討する。改版時に臨床調査票の項目を改訂した場合、既に同意取得が済んでいる対象者へ新版の同意書に基づき説明を行う。再同意を取得、同意書へ署名を得た場合、新版の臨床調査票を用いて再調査する。
- ⑤ 皮膚組織におけるPGE2の影響を免疫組織化学にて検討する。
- ⑥ 皮膚組織におけるmRNAを採取し、原因遺伝子発現の有無、塩基配列を決定する。

(倫理面への配慮)

本研究は国立成育医療研究センター倫理審査委員会・京都大学医学部附属病院医の倫理委員会において審査され承認された。関連施設から情報や試料の提供を受ける場合は、各施設において倫理審査され承認された場合に実施している。

C. 研究結果

(1) 肥厚性皮膚骨膜炎の患者レジストリ作成
患者レジストリの項目を作成した。

具体的には、従来の患者調査票に、下記を追加した：

Q61 <低カリウム血症・Bartter症候群>

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q62 発症年齢 発症 歳頃

Q63 血清カリウム値 mEq/l

Q64 血清レニン値 ng/ml/h

Q65 血清aldosterone ng/dl

Q66 血圧 (収縮期)

Q67 血圧 (拡張期)

Q68 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

Q102 発熱前48時間内の出来事

1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

Q103 次の内該当があるか？*

1. ウイルス感染 2. 紫外線暴露 3.

射精 4. その他

Q104 再現性の有無**

1. なし 2. あり

* 患者のプライバシーを尊重して質問をする。特に未成年への質問の仕方には十分に配慮をすること

** Q103に該当する出来事を伴う発熱を繰り返すかどうか

またこの項目について患者調査票を更新した。

(2) 臨床分類の再検討とガイドラインの作成

上記の患者調査票をもとに、班員ワーキンググループで検討中である。

また、臨床調査個人票を改訂した。

(3) 病態解明

遺伝子検査：

今年度、肥厚性皮膚骨膜炎患者および罹患が疑われる患者5症例について、SLC02A1およびHPGDのエクソーム解析を施行した。過去に遺伝子検査を施行した肥厚性皮膚骨膜炎患者43例について、genotype-phenotype correlationを検討した。

その結果、SLC02A1遺伝子のc. 1279_1290del12変異を有する患者は不全型で有意に多かった。本症では尿中プロスタグランジン代謝物が増加するが、c. 1279_1290del12変異を有する患者では、軽微な増加にとどまった。

以上から、本症では遺伝子検査が臨床型の予測に有用である可能性が示された。この結果は論文に発表した。

D. 考察

(1) 肥厚性皮膚骨膜炎の患者レジストリ作成

患者レジストリは、入力が簡易であることが必要である。今回の項目を全て登録する予定だが、実際の使い勝手を考慮する余地がある。今後も検討を続けていく予定である。

(2) 臨床分類の再検討とガイドラインの作成

肥厚性皮膚骨膜炎の診断を平均化するため、ガイドラインが有用である。現在、ガイドラインを作成中である。

E. 結論

本研究では、肥厚性皮膚骨膜炎患者の基本情報をレジストリに登録し、年齢や症状などの疾患の特性を明らかにする。また、疾患合併症や疾患に対する治療内容、その有効性と副作用を中心に定期的に追跡し、長期的に疾患の病態を把握する。これらを通じ、最適な診断、予後、治療効果、合併症におけるエビデンスが得られ、今後最適な治療法を検出可能となりえると考えられる。また得られた疾患の実態情報を患者へ迅速にフィードバックするシステムを構築し、患者が疾患の治療法などをより迅速に得られる機会を増やす。これにより疾患の啓発が行われ、更に適切な診療情報の収集が可能となり、疾患病態解明が

深まってゆくものと考える。

参考文献

- 1) Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, Lachman RS, et al: Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet*68:477-86, 2005
 - 2) Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al: A hereditary enteropathy caused by mutations in the SLC02A1 gene, encoding a prostaglandin transporter. *PLoS Genet*11:e1005581, 2015.
 - 3) Li Z, Yang Q, Yang Y, et al. Successful treatment of pachydermoperiostosis with etoricoxib in a patient with a homozygous splice-site mutation in the SLC02A1 gene. *Br J Dermatol*180:682-684, 2019.
- Umeno J, Matsumoto T, Fuyuno Y, et al. SLC02A1 gene is the causal gene for both primary hypertrophic osteoarthropathy and hereditary chronic enteropathy. *J Orthop Translat*28:10-11, 2021.

G. 研究発表

1. Niizeki Hironori, Tanaka Ryo, Nomura Takashi, Seki Atsuhito, Miyasaka M, Matsumoto Y, Ishibashi Mami, Narumi S, Nakabayashi K and Yoshida K. Lack of verticis gyrata is associated with c.1279_1290del12 of *SLC02A1* in 43 Japanese patients with pachydermoperiostosis. *Journal of Dermatological Science*. (Pre-Proof)
2. Ishibashi M, Nomura T, Takegami T, Yonekura S, Yoshikawa Y, Niizeki H and Kabashima K. Paracetamol as a possible treatment option for Pachydermoperiostosis (in preparation)

3. Takegami T, Nomura T, Yonekura S, Senda A, Yoshida K, Seki A, Nakabayashi K, Hisamatsu T, Kitamoto H, Yamamoto S, Honzawa Y, Seno H, Niizeki H, and Kabashima K. Acetaminophen for Pachydermoperiostosis: Good Effectiveness with Minimal Adverse Effects. (minor revision in *JEADV clinical practice*)

2. 学会発表

1. 竹上智也、野村尚史、米倉慧、吉田和恵、関敦仁、中林一彦、久松理一、新関寛徳、梶島健治. SLC02A1遺伝子変異を有する完全型肥厚性皮膚骨膜炎にアセトアミノフェンが有効であった一例. 第122回日本皮膚科学会総会. 神奈川. 2023年6月6日. 日皮会誌. 133(5):1362. 2023.
2. 竹上智也、米倉慧、野村尚史、梶島健治、田中諒、吉田和恵、新関寛徳. 原発性脳回転状皮膚の2例. 第116回近畿皮膚学会. 大阪. 2023年7月30日. 皮膚の科学. 22(4):262. 2023.
3. Takegami T, Nomura T, Ishibashi M, Nakabayashi K, Niizeki H, and Kabashima K. Acetaminophen improves arthralgia in complete form of pachydermoperiostosis with SLC02A1 mutation. ISID. Tokyo. 10th-13th May 2023.

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

第30回無痛無汗症シンポジウム・検診会について

研究分担者 久保田雅也 島田療育センター 院長
研究分担者 芳賀信彦 国立障害者リハビリテーションセンター 総長

研究要旨

我々は先天性無痛無汗症家族会トゥモロウと連携し、1年に1度シンポジウム・検診会を行っている。2023年11月25日、ウィンクあいちを会場とし、オンラインとのハイブリッドで神経内科、整形外科、リハビリテーション科、眼科、皮膚科、歯科、発達心理の専門家が、13家族15人の無痛無汗症（CIPA）の患者・家族と面談・診察をした。現段階では根治の望めないCIPAではあるが、それだからこそ年齢ごとに課題は山積し、医学モデルから社会モデルへの拡張による個別の対応が必要となる。外来では十分聞けなかったことがこういう場では明らかになることも多かった。今回も各科の専門家が問題の新たな抽出も行った。このような30年続く患者家族会との連携による検診会は世界的にも稀である。

A. 研究目的

我々は先天性無痛無汗症家族会トゥモロウと連携し、1年に1度シンポジウム・検診会を行っている。医療関係者と患者家族が現地とオンラインで1年を振り返り、現状を報告し、現在の課題を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

2023年11月25日、ウィンクあいちを会場とし、オンラインとのハイブリッドで神経内科、整形外科、リハビリテーション科、眼科、皮膚科、歯科、発達心理の専門家が、13家族15人の無痛無汗症（CIPA）の患者・家族と面談した。

（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

神経内科

13家族、15名が参加した。年齢ごとに症状や課題が異なることはこれまでの報告と同様である。成人CIPAでは就労している者2名（1名は車で通勤）、就職活動中の者、24時間ヘルパーがついて自活している者、精神疾患を併存し加療中の者など様々な課題を抱えていた。高校生以下では移行を検

討している者、難治てんかん治療中の者、神経発達症は複数いたが、内服中は1名で内服は不注意症状に効果があり、外傷の予防にもつながっていた。睡眠障害は複数見られた。コロナ感染は複数あったが、重症化はなし。生活に関して自立度の高い者は少数であり、医学モデルから社会モデルへ拡張した細かい個別のサポートが重要である。

精密瞳孔径での検査

図1, 2に示すようにCIPA8名（平均年齢14.7才、男性7名）と定型発達（TD）コントロール（小児110名（平均年齢10.1才、男児52名）、成人133名（平均年齢46.7才、男性39名））を比較すると、初期瞳孔径と縮瞳速度は有意に小さく、前者は交感神経、後者は副交感神経の機能低下を示唆する。前者の原因としてはCIPAでは交感神経節後線維は形成不全にあり、Horner症候群を示すことがあげられる。これに加えて副交感神経系も機能低下が推測される。自律神経系は何らかの危機的状態に対して即応できるように車のアイドリング状態と類似の状態を作っているが、この機能不全により、様々な高次機能の問題が現れ、ストレス耐性低下の原因ともなる。神経発達症において同様のデータが得られており、今後の詳細な比較検討が必要である。

整形外科(リハビリ)

今回の検診では 13 家族 15 人が参加し、うち 2 人はオンラインで、1 人は代理で参加。多くの患者が骨折や脱臼を繰り返し、装具と車椅子を使用しており、移動手段や歩行の許容範囲について相談があった。小児期の骨折後の過成長により足の長さが異なる患者もおり、手術が有効な場合もある。また、人工関節手術を受けた成人の患者もおり、その報告が少ないため、経験を共有する必要があると考えられる。

眼科

眼科検診では、ほとんどの患者が問題なく、既に治療を受けている方もいた。角膜の小さな傷は頻繁に見られ、明らかな傷や充血があれば早めの受診が推奨される。角膜の傷が深く感染すると後遺症が残り、視力低下のリスクがある。斜視や視力低下がある場合は早期治療が必要であり、目に異物を入れたりこすったりすることや花粉症の際のこすり過ぎには注意が必要である。無痛無汗症の患者は痛みを感じにくく、傷の早期発見が難しいため、定期的な眼科検診が重要である。

発達心理

発達心理の面談では、幼児から成人まで幅広い年齢層に対応した。幼児の発達については言葉の成長や食事に関する課題があり、食のこだわりが見られることもある。小・中学生の相談では、こだわりや感覚過敏による不安や適応の難しさが挙げられる。特別支援校への在籍や環境の変化によるストレスも見受けられた。成人では自立や就職、社会性の向上に関する相談があり、仕事での挑戦や心理的な問題に対するサポートが必要だった。暑い夏に無汗症への対策も多く患者から聞かれ、環境整備が重要であることが示唆された。また、オンラインではなく直接対話できたことや親子同席面接の実施が有益だったとの意見もあった。

皮膚科

検診では、皮膚の乾燥と湿疹に関する相談が多かった。特に汗をかけないことが皮膚トラブルの原因となっていると感じられた。外用量が少ないことが多く、保湿剤の適

切な使用方法について説明があり、保湿剤の種類や使用方法に関する質問もあった。爪のケアや熱傷、創傷の処置についても相談があり、特に褥瘡の治りにくさに関する相談があった。また、ニキビに関する相談もあった。また、かゆみが本来ないはずの子供でも搔抓行動をする者がおり、その行動の原因についても検討が必要である。湿疹の治療については、ステロイドよりも副作用の少ない薬が使用可能になり、その治療方法についても検討が進んでいる

D. 考察

自律神経系の機能不全はこれまでも睡眠障害、周期性嘔吐症、低緊張型運動発達遅滞から想定されていたが、簡便な瞳孔径検査でその機能不全が明らかになった。整形外科的対応の課題と評価、眼科の早期治療の必要性、発達心理の発達特性と心理的サポートの重要性、皮膚科の適切な診断と適切な薬物選択が明らかにされた。それぞれの貴重なデータは今後論文化される予定である。

E. 結論

現段階では根治の望めないCIPAではあるが、それだからこそ年齢ごとに課題は山積み、個別の対応が必要となる。外来では十分聞けなかったことがこういう場では明らかになることも多い。今回も各科の専門家が問題の新たな抽出も行った。このような30年続く患者家族会との連携による検診会は世界的にも稀である。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kubota M, Haga N. Impact of the COVID-19 pandemic on families of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Ped Int 2023 e15415.

2) 芳賀信彦、久保田雅也: 先天性無痛無汗症. 発汗学 30(Supplement): 8-11, 2023

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

3. その他

なし

1. 特許取得

なし

図1 TDとCIPA 初期瞳孔径の比較

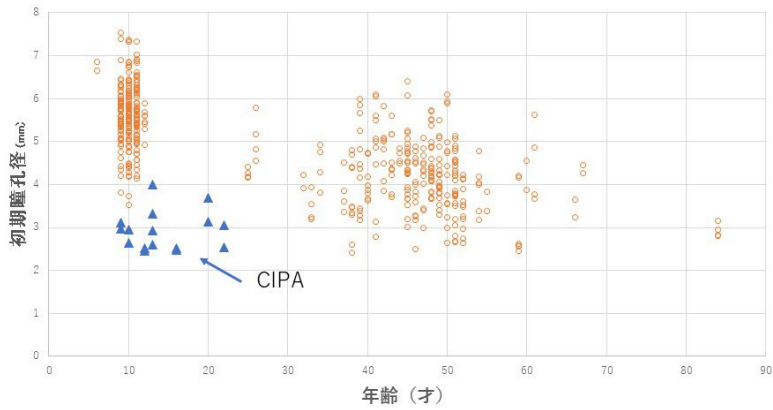
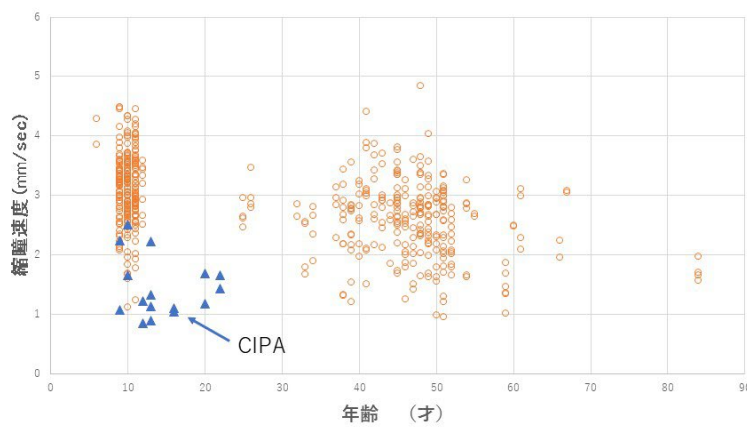


図2 TDとCIPA縮瞳速度比較



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

原発性局所多汗症の治療指針作成、疫学調査に関する研究

研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学名誉教授（横関皮膚科クリニック）
研究分担者 藤本智子 東京医科歯科大学非常勤講師（池袋西口ふくろう皮膚科クリニック）

研究要旨 原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。原発性局所多汗症診療ガイドライン2015年改訂版（日皮会誌 125(7),1379-1400,2015）が頭部・顔面多汗症をくわえた診療ガイドラインとして改定されたが、2020年より原発性腋窩多汗症に対して抗コリン外用薬が保険適用の治療薬として新たに選択肢に加わったことより新たに診療ガイドラインが改訂された（日皮会誌：133（2），157-188，2023）。その後さらに原発性手掌多汗症治療薬が保険適用の治療薬として加わったことにより、手掌多汗症の治療選択肢を含めて再度診療ガイドラインが改訂された（日皮会誌：133（13），3025-3056，2023）。選択肢が増えたことで治療アルゴリズムが改定されたこと、関連した多汗症についての疾患啓発活動や患者への市民公開講座も開催されることで、今後困っている患者が適した治療にたどり着ける環境が整っていくことが期待される。

A. 研究目的

原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。局所多汗症は多汗の症状により、患者は様々な精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、**QOL** を著しく低下させる疾患であるといえる。本邦における労働生産性の低下や多汗症の疫学についての研究の結果や、新しく原発性腋窩多汗症に対し保険適用となった治療が加わったことから、現状の多汗症診療に即した新たな改正を加えたガイドライン作成のため、今年度、ガイドライン委員会を開催した。

B. 研究方法

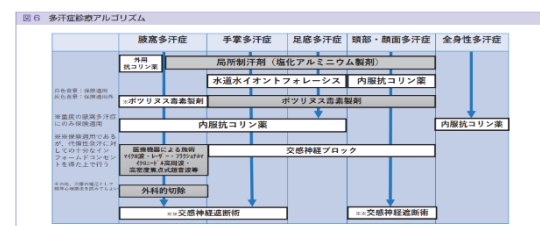
診療ガイドライン作成（2023年度）

前回の2015年度版から変更点として**原発性腋窩多汗症**に対して**保険適用の外用抗コリン薬**が加わり、さらに**原発性手掌多汗症**に対して**保険適用の外用抗コリン薬**が加わったこと、**本邦の疫学**についての新たな知見、多汗症が心理的、社会的な負荷を負う疾患であることを新たにEBMに基づいた観

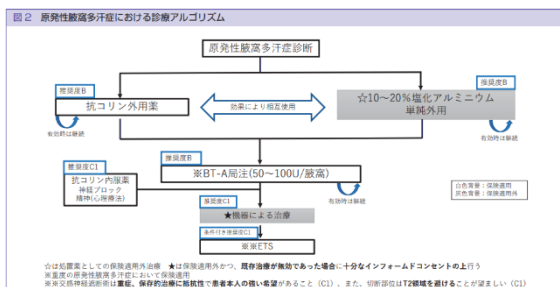
点から検証して**多汗症の診療アルゴリズム**を作成する。さらに**多汗症の認知度を高める活動**を行う。

C. 研究結果

日本皮膚科学会より**原発性局所多汗症診療ガイドライン2023年改訂版**（日皮会誌：133（2），157-188，2023）が公表された。

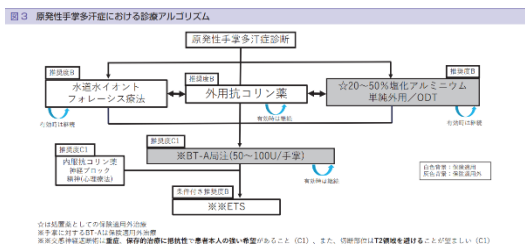


多汗症診療アルゴリズムにおいては、多汗の部位に対して、費用や身体への侵襲の観点からリスクの低い治療から行うことを表記することで、多汗症診療を行う医師、医療機関から多汗症診療を行わない医師、さらには一般の多汗症患者に対して、世に氾濫する複数の多汗症治療の選択順序についての一定の方向性を示した。



原発性腋窩多汗症は抗コリン外用薬の治療選択肢が加わったことで、保険適用でありかつ複数の良質な論文が存在することから推奨度 B の第一選択肢として診療アルゴリズムに組み込まれた。また、実際の臨床現場において医療機器による保険診療外の治療が広く行われていることを鑑み、今回アルゴリズムにその治療選択肢を組み込み、本文にて良質な報告とは言えず、システムティックレビューもないため、有効性と安全性に関する結論を引き出すには不十分と考えられることを明記した。

さらに、原発性手掌多汗症に対して外用抗コリン薬が保険適用薬として治療選択肢に加わった。この治療薬は推奨度 B の第一選択肢として診療アルゴリズムに組み込まれた。



現時点で手掌足底多汗症と、頭部・顔面多汗症については前回ガイドラインから新しい治療法はないことから変わらない運用となった。また、抗コリン内服薬については、脳への移行性の観点から推奨されない抗コリン薬があることについて明記した。また、胸部交感神経遮断術については、多汗症に対して有効であるものの、主に術後の代償性発汗の合併症がある観点から、その前に神経ブロックや、精神（心理）療法をためしてもよいことが記載をされている。

D. 考察

2023 年のガイドラインでは、原発性腋窩

多汗症と原発性手掌多汗症に対する抗コリン外用薬による保険診療が可能になったことが新しく加わった。日本皮膚科学会や発汗学会といった学会での多汗症に関するシンポジウムや、学会や製薬会社主催による一般市民向けの公開講座なども行われるようになってきており、多汗症の認知度を向上させることで、学校や社会生活でうける苦痛が理解され環境が改善されることや、患者が医療機関へアクセスしやすくなること、さらに費用やリスクが低い治療から始めることなどといった、正しい情報を今後も広めていく必要があると考える。

E. 結論

多汗症診療ガイドラインの改定による標準治療が一般化し多汗症の治療レベルが向上する。

G. 研究発表

ガイドライン

1. 藤本智子(池袋西口ふくろう皮膚科クリニック), 横関博雄, 中里良彦, 室田浩之, 村山直也, 大嶋雄一郎, 吉岡 洋, 宗次太吉, 羽白誠. 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2023 年改訂版. 日本皮膚科学会ガイドライン. 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会. 日皮会誌: 133 (2), 157-188, 2023
2. 藤本智子(池袋西口ふくろう皮膚科クリニック), 横関博雄, 中里良彦, 室田浩之, 村山直也, 大嶋雄一郎, 吉岡 洋, 岸部麻里, 羽白 誠. 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2023 年改訂版. (2023 年 12 月一部改訂*) 日本皮膚科学会ガイドライン. 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会. 日皮会誌: 133 (13), 3025-3056, 2023

論文発表

1. Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, Inakura H, Hirayama Y, Yokozeki H. A novel lotion formulation of 20% oxybutynin hydrochloride for the treatment of primary palmar hyperhidrosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. J Am Acad Dermatol. 2023 Jul;89(1):62-69. doi: 10.1016/j.jaad.2023.03.025. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36990320
2. Fujimoto T, Inose Y, Nakamura H,

- Kikukawa Y. Questionnaire-based epidemiological survey of primary focal hyperhidrosis and survey on current medical management of primary axillary hyperhidrosis in Japan. Arch Dermatol Res. 2023 Apr;315(3):409-417. doi: 10.1007/s00403-022-02365-9. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35768620
3. Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, Inakura H, Hirayama Y, Yokozeki H. Long-term evaluation of the safety and efficacy of a novel 20% oxybutynin hydrochloride lotion for primary palmar hyperhidrosis: An open-label extension study. J Dermatol. 2023 Nov;50(11):1459-1472. doi: 10.1111/1346-8138.16922. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37605375
4. 藤本 智子(池袋西口ふくろう皮膚科クリニック), 原田 栄, 馬場 直子, 大勝 寛通, 深山 浩, 島田 辰彦. 中高生の腋窩多汗症に対する認識調査 中高生患者と母親を対象としたインターネットアンケート調査. 日本臨床皮膚科医会雑誌(1349-7758)40 巻 2 号 Page170-180(2023. 04)
5. Oshima Y, Fujimoto T, Nomoto M, Fukui J, Ikoma A. Hyperhidrosis: A targeted literature review of the disease burden. J Dermatol. 2023 Oct;50(10):1227-1236. doi: 10.1111/1346-8138.16908. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37519134 Review.
6. 藤本 智子. 【さまざまな手湿疹】(Part1)さまざまな手湿疹の臨床像と検査・治療 (case4) 手掌多汗症. Visual Dermatology(2186-6589)22 巻 10 号 Page937-939(2023. 09)
7. 藤本 智子. 【腋臭症・多汗症の治療とケア】多汗症治療のアルゴリズム. 美容皮膚医学Beauty6 巻 7 号 Page30-36(2023. 07)
8. 藤本 智子. 【腋臭症・多汗症の治療とケア】多汗症の機序・疫学・診断. 美容皮膚医学Beauty6 巻 7 号 Page17-23(2023. 07)
9. 藤本 智子. 【-無汗症と多汗症 up to date-】多汗症概説. 発汗学(1340-4423)30 巻 Suppl. Page32-37(2023. 06)
10. 藤本 智子. 【知っておくべき皮膚科キーワード】のピットフォール】多汗症治療薬. Derma. (1343-0831)336 号 Page129-136(2023. 07)
11. 藤本 智子. 【多汗症・無汗症診療マニュアル】原発性局所多汗症診療ガイドライン 2023 年度版の概要. Derma. (1343-0831)335 号 Page27-34(2023. 06)
12. 藤本 智子. 【こどもの皮膚疾患検査マニュアル】こどもによくみられる発汗異常. Derma. (1343-0831)334 号 Page57-66(2023. 05)
13. 藤本 智子. 【最新の腋窩多汗症・腋臭症治療】抗コリン外用薬を用いた腋窩多汗症治療. 形成外科(0021-5228)66 巻 2 号 Page145-151(2023. 02)
2. 学会発表
1. 竹下 八菜, 島 英輝, 小笹 静佳, 飯田 忠恒, 稲澤 美奈子, 藤本 智子, 沖山 奈緒子. 無汗を主訴に受診し悪性リンパ腫と診断された 1 例. 第 31 回日本発汗学会総会 2023 年 9 月 9 日 ANA クラウンプラザホテル宇部
2. 藤本 智子, 寺原 孝明, 大川 宏司, 平山 雄太, 横関 博雄. 手掌多汗症におけるオキシブチニンローション長期投与時の有効性及び安全性. 第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2023 年 6 月 17-18 日 ロイトン札幌
3. 藤本 智子. 新時代に乗り遅れない変容する多汗症診療に対する行動とは. 第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2023 年 6 月 17-18 日 ロイトン札幌
4. 藤本 智子. 皮膚科クリニックにおける新・三種の神器 UVB-LED 光線療法. 第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2023 年 6 月 17-18 日 ロイトン札幌
5. 藤本 智子. 発汗障害に悩む学生と学校と医師のかかわり. 第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2023 年 6 月 17-18 日 ロイトン札幌
6. 藤本 智子, 寺原 孝明, 大川 宏司, 稲倉 裕, 平山 雄太, 横関 博雄. 原発性手掌多汗症患者における定量的評価を指標としたオキシブチニンローションの有効性検証. 第 122 回日本皮膚科学会総会 2023 年 6 月 1-4 日 パシフィコ横浜
7. 藤本 智子. 「皮膚科 汗っとマネ

ジメント」 原発性局所多汗症の基本診療
と治療,鑑別疾患. 第122回日本皮膚科学会
総会 2023年6月1-4日 パシフィコ横浜

8. 藤本 智子. 多汗症診療最前線. 第
122回日本皮膚科学会総会 2023年6月1-
4日 パシフィコ横浜

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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
朝比奈正人	12. 自律神経症候群	河村 満	メディカルスタッフのための神経内科学	医歯薬出版株式会社	東京	2023	76-82
岡田真里子, 中里 良彦	自律神経症状 (立ちくらみ, 失神) .	鈴木則宏	最新ガイドラインに基づく. 診療指針2023-2024	総合医学社	東京	2023	487-493
時田義人、杉並 (村島) 新亜希子、喜早ほのか、高橋克	先天性無歯症患者的欠損歯を再生する新規抗体医薬品の開発	市川剛志	No23-06, Healthcare note	野村ヘルスケア・サポート&アドバイザリー株式会社	東京	2023	p1-23
時田義人、高橋克	希少疾患先天性無歯症患者的欠損歯を再生する新規抗体医薬品の開発	河崎直人	小児歯科臨床	東京臨床出版株式会社	東京	2023	p33-45

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
V. Ravi V, Murashima-Suginami A, Kiso H, Tokita Y, Huan CL, Bessho K, Takagi J, Sugai M, Tabata Y, <u>Takahashi K.</u>	Advances in tooth agenesis and tooth regeneration.	Regen Therapy	22	160-168	2023
Kubota M, Haga N	Impact of the COVID-19 pandemic on families of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis.	Ped Int	65	e15415	2023
Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, Inakura H, Hirayama Y, Yokozeki H.	A novel lotion formulation of 20% oxybutynin hydrochloride for the treatment of primary palmar hyperhidrosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study.	J Am Acad Dermatol.	89(1)	62-69.	2023

Fujimoto T, Inose Y, Nakamura H, Kikukawa Y.	Questionnaire-based epidemiological survey of primary focal hyperhidrosis and survey on current medical management of primary axillary hyperhidrosis in Japan.	Arch Dermatol Res.	315(3)	409-417.	2023
Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, Inakura H, Hirayama Y, Yokozeki H.	Long-term evaluation of the safety and efficacy of a novel 20% oxybutynin hydrochloride lotion for primary palmar hyperhidrosis: An open-label extension study.	J Dermatol.	50(11)	1459-1472.	2023
Oshima Y, Fujimoto T, Nomoto M, Fukui J, Ikoma A.	Hyperhidrosis: A targeted literature review of the disease burden.	J Dermatol.	50(10)	1227-1236.	2023
K. Sano, M. Asahina, N. Araki, T. Uehara, M. Iwaya, R. Okuyama.	Type 1 Interferon Signature and cytotoxic T lymphocyte activation targeted against sweat ducts in inflammatory acquired idiopathic generalized anhidrosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	37	2124-2132	2023
飯田忠恒, 沖山奈緒子	【多汗症・無汗症診療マニュアル】特発性後天性全身性無汗症に対するステロイドパルス療法	Monthly Book Dermatol	335	79-84	2023
松林 俊佑, 宇賀神つかさ, 飯田忠恒, 竹下八菜, 白井剛, 具芳明, 並木剛	びまん浸潤型のサルコイドーシスに骨病変の合併が疑われた1例	臨床皮膚科	77(8)	616-622	2023
飯田忠恒, 小笹静佳, 和田昇悟, 生田目拓, 若佐卓矢, 片桐正博, 稲澤美奈子, 藤本智子, 並木剛, 横関博雄, 沖山奈緒子	アナフィラキシーに至るコリン性蕁麻疹を合併した特発性後天性全身性無汗症の1例	皮膚科の臨床	65(13)	2062-2065	2023
芳賀信彦, 久保田雅也	先天性無痛無汗症	発汗学	30(Supplement)	8-11	2023

藤本智子, 横関博雄, 中里良彦, 室田浩之, 村山直也, 大嶋雄一郎, 吉岡 洋, 宗次太吉, 羽白 誠. 日本皮膚科学会ガイドライン. 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会.	原発性局所多汗症診療ガイドライン 2023 年改訂版.	日皮会誌	133 (2)	157- 188	2023
藤本智子, 横関博雄, 中里良彦, 室田浩之, 村山直也, 大嶋雄一郎, 吉岡 洋, 岸部麻里, 羽白 誠. 日本皮膚科学会ガイドライン. 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会.	原発性局所多汗症診療ガイドライン 2023 年改訂版. (2023 年 12 月一部改訂*)	日皮会誌	133 (13)	3025- 3056	2023
藤本 智子, 原田 栄, 馬場直子, 大勝 寛通, 深山 浩, 島田 辰彦.	中高生の腋窩多汗症に対する認識調査 中高生患者と母親を対象としたインターネットアンケート調査.	日本臨床皮膚科医会雑誌(1349-7758)	40 巻 2 号	170- 180	2023
藤本 智子.	【さまざまな手湿疹】(Part1)さまざまな手湿疹の臨床像と検査・治療 (case4)手掌多汗症.	Visual Dermatology(2186-6589)	22 巻 10 号	937- 939	2023
藤本 智子.	【腋臭症・多汗症の治療とケア】多汗症治療のアルゴリズム.	美容皮膚医学 Beauty	6 巻 7 号	30-36	2023
藤本 智子.	【腋臭症・多汗症の治療とケア】多汗症の機序・疫学・診断.	美容皮膚医学 Beauty	6 巻 7 号	17-23	2023
藤本 智子.	【-無汗症と多汗症 up to date-】多汗症概説.	発汗学 (1340-4423)	30 巻 Sup pl.	32-37	2023
藤本 智子.	【知っておくべき皮膚科キーワードのピットフォール】多汗症治療薬.	Derma.(1343-0831)	336 号	129- 136	2023
藤本 智子.	【多汗症・無汗症診療マニュアル】原発性局所多汗症診療ガイドライン 2023 年度版の概要.	Derma.(1343-0831)	335 号	27-34	2023
藤本 智子.	【こどもの皮膚疾患検査マニュアル】こどもによくみられる発汗異常.	Derma.(1343-0831)	334 号	57-66	2023
藤本 智子.	【最新の腋窩多汗症・腋臭症治療】抗コリン外用薬を用いた腋窩多汗症治療.	形成外科 (0021-5228)	66 巻 2 号	145- 151	2023

大田一路, 中里良彦.	多岐にわたる自律神経の役割 発汗調整機構と発汗障害.	医学の歩み	285	610-615	2023
岡田真里子, 中里 良彦.	多汗症・無汗症診療マニュアル 無汗症の分類.	Derma	335	59-66	2023
下村 裕	低汗性外胚葉形成不全症	発汗学	30	2-7	2023
佐野健司, <u>朝比奈正人</u> , 荒木信之	突発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の病態: 1型インターフェロン関与の可能性.	発汗学	30	12-19	2023
佐野健司, <u>朝比奈正人</u>	突発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の病理組織像	Monthly Book Derma	335	68-78	2023
朝比奈正人	自己免疫性疾患における自律神経症候	自律神経	60	119-123	2023
朝比奈正人	分節性無汗症	発汗学	30	26-31	2023
大嶋雄一郎ほか	当院における特発性後天性全身性無汗症の統計的検討	発汗学	30巻 1号	2-5	2023年

令和6年3月31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 永安 武

次の職員の令和5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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<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5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) 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 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

次の職員の令和5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 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹内 勤

次の職員の令和5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) 医学部・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 6 年 2 月 21 日

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 宮澤 克人

次の職員の令和 5 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) 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"/>	国立大学法人 長崎大学	<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 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和5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) 医学部 ・ 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 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永安 武

次の職員の令和5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) 病院・講師

(氏名・フリガナ) 鋏塚 大・クワツカ 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"/>	長崎大学	<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5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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<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 国立大学法人山口大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 谷澤 幸生

次の職員の令和5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 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 伊佐 正

次の職員の令和5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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学医の倫理委員会	<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)

(※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 稲垣 暢也

次の職員の令和5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) 保健・健康研究部 ・ 研究主幹

(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"/>	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 組み換え申請)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	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。

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

次の職員の令和5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) 小児外科系専門診療部皮膚科・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 渡邊 卓

次の職員の令和5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) 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 芳賀 信彦

次の職員の令和5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) 総長
(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。

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

次の職員の令和 5 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) 島田療育センター・院長

(氏名・フリガナ) 久保田雅也・(クボタマサヤ)

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。

令和6年3月31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 永安 武

次の職員の令和5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) 病院・准教授

(氏名・フリガナ) 松本 武浩・マツモト タケヒロ

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。