

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症の疫学調査について

研究分担者 横関 博雄 東京医科歯科大学皮膚科学分野 教授
研究分担者 佐藤 貴浩 防衛医科大学校皮膚科学講座 教授
研究協力者 宗次 太吉 防衛医科大学校皮膚科学講座 助教
研究協力者 稲沢美奈子 東京医科歯科大学皮膚科学分野 大学院生

研究要旨

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

A. 研究目的

外胚葉形成不全症の代表的疾患である無汗（低汗）性外胚葉形成不全症は、1929年Weechにより初めて報告され、現在までに150～200を超える病型が記載されている。厚労科研の研究課題「外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成」、研究代表者 小野寺雅史先生(国立成育医療研究センター)らの小児科を中心としたグループにより免疫不全を伴う外胚葉形成不全症のガイドライン作成、疫学調査は行われ小児難病疾患医に指定されている。一方、**免疫不全を伴わない無汗外胚葉形成不全症**はまだ診断基準案を策定されていない。今回**診療ガイドライン**を策定した（宗次太吉ほか・無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の診療手引き・日皮会誌:128(2).163.2018)。今年度は、ガイドラインの診断基準に沿って東京医科歯科大学、新潟大学、愛知医大、国立成育医療センターの4施設を受診した無汗性外胚葉形成不全症の患者に**二次疫学調査**も施行した。

B. 研究方法

本研究ではまず本邦における**全国的な疫学調査**を施行し**無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の発症頻度**を明らかにするとともに海外の診療基準、重症度基準、診療ガイドラインなどを参考にして**日本人に適した診断基準、重症度基準、診療ガイドライン**を作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指す。ガイドライン委員会を立ち上げ後、審議の結果「**診療手引き**」を策定した。その概念、定義、診断基準を記した一次アンケート用紙を全国の皮膚科、小児科に送り疫学調査を行った。今年度、二次疫学調査は皮膚症状、アレルギー疾患の合併、遺伝子解析の結果のアンケート用紙を東京医科歯科大学、新潟大学皮膚科、愛知医大、国立成育医療センターに受診した患者に渡して疫学調査を行った。
(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症の定義と

しては「外胚葉形成不全症は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。」として全国の大学、主要病院にアンケート用紙を郵送してその結果を解析した。1次調査で全国大学医学部の皮膚科、小児科、神経内科にアンケート用紙がきを送った結果、**21家系**がいることが明らかになった。さらに、皮膚症状、アレルギー合併症、遺伝子解析結果などを東京医科歯科大学皮膚科、新潟大学皮膚科、愛知医大、国立成育医療センターを受診した**26症例**を対象として解析した。対象患者は2011年8月から2018年11月までに受診した無汗、睫毛、歯の欠損を有し、外胚葉形成不全症と診断された26症例である。内訳は男性24名、女性2名。平均年齢18.2歳であった。26例中19例で遺伝子解析を行った。男性24例中16例でEDA遺伝子変異、女性は2例中1例でEDAR遺伝子変異を認めた。26例全例でうつ熱の症状があり、前額突出・鞍鼻・口唇の肥厚と突出のいずれかの特徴を認めていた。興味深いことに**26例中14例(54%)でアトピー性皮膚炎を合併し、11例(42%)で気管支喘息を合併していた**(図1)。12例(54%)にアレルギー症状が認められた。9例(64%)で花粉アレルギー、4例(12%)で食物アレルギー(大豆、キウイとピーナッツ)を伴っていた。

皮膚症状の解析結果

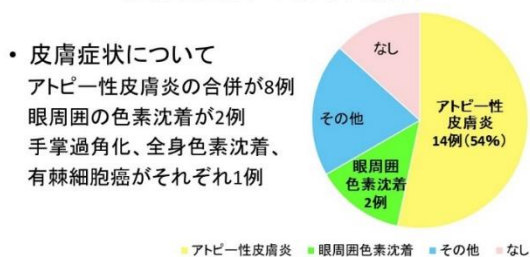


図1：無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の皮膚症状

D. 考察

東京医科歯科大学皮膚科、新潟大学皮膚科、愛知医大皮膚科、国立成育医療センターを受診した26症例の二次疫学調査および遺伝子解析をした。その結果、男性24例中16例でEDA遺伝子変異、女性は2例中1例でEDAR遺伝子変異を認めた。興味深いことに**26例中14**

例(54%)でアトピー性皮膚炎を合併し、11例(42%)で気管支喘息を合併していた。今後、EDA1遺伝子異常をターゲットとした海外ですでに開発されている**遺伝子療法の臨床研究**の対象が明らかになり**新規治療法の開発**に貢献できる。さらに、アレルギー疾患の合併率の高い病因に関してさらに解析したい。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(令和2年度)

論文発表

1. Kumazawa T, Kotake K, Nishimura A, Asai N, Ugajin T, Yokozeki H, Adachi T. Isolation of food-derived bacteria inducing interleukin-22 in B cells. *Biosci Microbiota Food Health*. 2020;39(1):1-9. doi: 10.12938/bmfh.19-012. Epub 2019 Sep 21.
2. Inui K, Ugajin T, Namiki T, Yokozeki H. Chronic prurigo: A retrospective study of 168 cases. *J Dermatol*. 2020 Mar;47(3):283-289. doi: 10.1111/1346-8138.15212. Epub 2020 Jan 6.
3. Chinuki Y, Yagami A, Adachi A, Matsunaga K, Ugajin T, Yokozeki H, Hayashi M, Katayama I, Kohno K, Shiwaku K, Morita E. In vitro basophil activation is reduced by short-term omalizumab treatment in hydrolyzed wheat protein allergy. *Allergol Int*. 2020 Apr;69(2):284-286. doi: 10.1016/j.alit.2019.09.006. Epub 2019 Nov 18.
4. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA, Nanda S, Shah SM, Nattkemper L, Yokozeki H, Yosipovitch G.

- Mechanisms of Itch in Stasis Dermatitis: Significant Role of IL-31 from Macrophages. *J Invest Dermatol.* 2020 Apr;140(4):850-859.e3. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.012. Epub 2019 Oct 15.
5. Iida, T.; Nakamura, M.; Inazawa, M.; Munetsugu, T.; Nishida, M.; Fujimoto, T.; Sasaki, Y.; Ohshima, Y.; Nakazato, Y.; Namiki, T.; Yokozeki H., Prognosis after steroid pulse therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *The Journal of Dermatology* 2020, Inpress.
 6. Yokozeki, H.; Fujimoto, T.; Abe, Y.; Igarashi, M.; Ishikoh, A.; Omi, T.; Kanda, H.; Kitahara, H.; Kinoshita, M.; Nakasu, I.; Hattori, N.; Horiuchil, Y.; Maruyama, R.; Mizutani, H.; Murakami, Y.; Watanabe, C.; Kume, A.; Hanafusa, T.; Hamaguchi, M.; Yoshioka, A.; Egami, Y.; Matsuo, K.; Matsuda, T.; Akamatsu, M.; Yorozuya, T.; Takayama S., A Phase III, multi-center, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofipironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *The Journal of Dermatology* 2020, Inpress.
 7. Hashimoto, T.; Namiki, T.; Iikawa, M.; Ugajin, T.; Miura, K.; Yokozeki H., Prurigo nodularis in a patient with anaplastic large cell lymphoma: A potential role for M2- macrophages in its pathogenesis. *Annals of Dermatology* 2020, Inpress.
 8. Kato K, Al-Sobaihi S, Al-Busani H, Nishizawa A, Ohmi M, Yokozeki H, Namiki T. Analysis of sweating by optical coherence tomography in patients with palmo-plantar hyperhidrosis. *The Journal of Dermatology*
 9. Mori Y, Ugajin T, Okada K, Handa Y, Umemoto N, Iijima H, Igawa K, Yokozeki H. Epicutaneously sensitized food-induced anaphylaxis is ameliorated with "oral tolerance" to antigen. *Exp Dermatol.* 2020 Oct 16. doi: 10.1111/exd.14216. Online ahead of print.
 10. Ugajin T, Namiki T, Yokozeki H. A case of prurigo caused by hair dye containing p-phenylenediamine: histopathological findings. *Eur J Dermatol.* 2021 Feb 1;31(1):103-104. doi: 10.1684/ejd.2020.3961.

学会発表

1. 野老 翔雲, 稲澤 美奈子, 宇賀神 つかさ, 並木 剛, 横関 博雄. Dupilumab (抗 IL-4R α 抗体)が奏効し、投与開始後から発毛を認めた全頭型円形脱毛症合併内因性アトピー性皮膚炎. 第71回日本皮膚科学会西部支部学術大会

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし