

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療方針作成、疫学調査の研究

研究代表者 横関 博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

研究概要 本研究では全国的なアンケート用紙を用いた予後追跡調査を施行し特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の発症頻度、発症因子、悪化因子を明らかにするとともに、ステロイドパルス療法の有用性を検討して重症度基準、治療法を確立した。東京医科歯科大学、埼玉医科大学、愛知医科大学を受診した AIGA124 例の検討では、ステロイドパルス療法が有効であった 治癒率は 73% で発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があった。寛解 57 例の再発率は 48% であった。AIGA の 72% にコリン性蕁麻疹を合併しておりステロイドパルス療法は 63% に有効であった (Iida T, JD, 2020)。また、6 名の AIGA にステロイド内服療法を行い 4 例で効果が認められた。今回我々は、外胚葉形成不全症 患者の遺伝子解析、皮膚症状の解析、合併症の解析を試みた。対象患者は 2011 年 8 月から 2018 年 11 月まで 4 施設、皮膚科を受診した無汗、疎毛、歯の欠損を有し、外胚葉形成不全症と診断された 26 症例。内訳は男性 24 名、女性 2 名。平均年齢 18.2 歳であった。26 例中 19 例で遺伝子検査を施行し、16 例とも原因遺伝子である EDA 遺伝子変異を認めた。26 例全例でうつ熱の症状があり、前額突出・鞍鼻・口唇の肥厚と突出のいずれかの特徴を認めていた。興味深いことに 26 例中 14 例 (54%) でアトピー性皮膚炎を合併し、11 例 (42%) で気管支喘息を合併していた (Inazawa M, JD, submitted)。新型コロナウイルス感染症の増大から、国の緊急事態宣言、休校、在宅ワークへのシフトを経て、日常生活に大きな変更を迫られている中で、先天性無痛無汗症 の患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すことを目的にアンケート調査を行った。56 家族中 38 家族 (回収率 67.9%, CIPA35 家族、CIP3 家族) から回答を得た。現在の家族の困りごととしては①全く先の予定が立たないこと 19 例、②家計や仕事について 8 例、③自分が感染しないかどうか 25 例が挙げられた。患者の新たな睡眠障害は約 2 割に認めた。患者の新たな行動変容は約 5 割に認めた。肥厚性皮膚骨膜炎 (PDP) 患者 42 例を渉猟した。遺伝子変異は HPGD 変異 1 例、SLCO2A1 変異 41 例 である。臨床亜型では、完全型 25 例 (59.5%)、不全型 15 例 (35.7%)、その他 (皮膚肥厚がわずかの症例) 2 例 (4.8%) である。家族歴は 4 例 (3 家系) あり、血族結婚は 2 家系あった。臨床症状の頻度では平成 23 年度の全国調査の結果との大きな違いは、小腸潰瘍症の症例を記載できたことと、掌蹠多汗症の頻度が 30% 程度から 60% 程度にふえたこと である。今回はじめて小腸潰瘍症の頻度が 12.2% と報告され、また、平成 22 年の全国調査に比べ、掌蹠多汗症の頻度が 64.3% と約 2 倍 であることが判明した。

【研究分担者】

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

【研究協力者】

宗次 太吉 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
佐野 健司 (信州大学医学部病態解析診断学教室)
五十川伸崇 (国立成育医療研究センター小児歯科・矯正歯科)
梅野 淳嗣 (九州大学消化器内科)
飯田 忠恒 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
稲澤美奈子 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
野老 翔雲 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
松下真理子 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
秋野 愛 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
伊藤裕子 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
善利奈保美 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)

A. 研究目的

(1) **特発性後天性全身性無汗症(AIGA)**とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身にチクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きいと考えられてきたが、実際にどの程度の影響を与えているのかを調査した報告はこれまでにない。また、疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、自身が無汗症であると認識をしていないこともあり、治療開始が遅れてしまうこともしばしば起こっている。したがって、無汗症の症状で学校生活や社会生活に対して大きく支障をきたしているものの、無汗症と診断されないまま、不自由な生活を送っている患者は潜在的に多数存在すると考えられている。このようなことから、学校や職場、行政、また医療現場においても無汗症に対する理解が進んでいないのが現状である。東京医科歯科大学皮膚科、埼玉医科大学、愛知医科大学に受診したAIGA症例を集計し、ステロイドパルス療法の治療効果と再発など長期予後に関連する患者因子を検討した。ガイドラインでは、入院後のパルス治療が推奨されているが、これまでの自己免疫性神経疾患の治療はほとんど経口ステロイドの漸減量法を用いているため、状況変化に伴い、経口ステロイド療法による治療がどのくらい効果があるかを検証した。

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

医療センターの4施設を受診した低(無)汗性外胚葉形成不全症の患者に**二次疫学調査**も施行した。アレルギー疾患の合併率を検討した。

(3) 低(無)汗性外胚葉形成不全症

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

(4) 本研究の目的は、肥厚性皮膚骨膜症患者全国調査の一環として、遺伝子診断と臨床症状との関連を明らかにすることである。

肥厚性皮膚骨膜症(pachydermoperiostosis, PDP)は、ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚(頭部脳回転状皮膚を含む)を3主徴とする遺伝性疾患である。掌蹠の多汗症の合併頻度が高いことでも知られている。1868年、Friedreichが3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年Touraineらによって臨床亜型を用いた本症の概念が確立された。2008年にProstaglandin E2 (PGE2)分解酵素遺伝子 *HPGD*¹⁾、2012年にPG輸送蛋白遺伝子 *SLCO2A1*^{2),3)}という2つの原因遺伝子が発見されたことにより本症がPGE2分解不全による過剰症であることが確立した。

一方、非特性多発性小腸潰瘍症(小腸潰瘍症)をはじめとする多彩かつ治療を必要とする合併症が本症では知られているが、本症における発症率、発症時期については未だ明らかになっていない点も多い。

小腸潰瘍症は肥厚性皮膚骨膜症とは独立して本邦で確立された疾患概念である。2015年、Umenoらにより原因遺伝子が、肥厚性皮膚骨膜症と同じ *SLCO2A1* 遺伝子であり、しかも病的変異の位置がまったく同じ症例で、小腸潰瘍症だけを発症している症例、肥厚性皮膚骨膜症のみの症例、双方を発症している症例が存在していることが判明した。PDPの3主徴のいずれかを持つ症例は38%であった。上記の調査は小腸潰瘍症における本症の頻度であり、本症の側からの小腸潰瘍症の頻度は未だ明らかではない。

2つの疾患の療法から調査することにより、2つの疾患の発症年齢(どちらが先か)、性差、その他の合併症の特徴などが明らかになると

期待される。

(5) 先天性無痛無汗症(CIPA)は温痛覚低下、発汗低下を主症状とし、高率に知的発達症、神経発達症を合併する。このうち温痛覚低下のみの群を先天性無痛症(CIP)という。新型コロナウイルス感染症の増大から、国の緊急事態宣言、休校、在宅ワークへのシフトを経て、日常生活に大きな変更を迫られている中で、CIPA、CIPの患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すことを目的にアンケート調査を行った。

B. 研究方法

(1) 2008年4月から2017年7月までに当科および埼玉医科大学、愛知医科大学を受診された**特発性後天性全身性無汗症(AIGA:acquired idiopathic generalized anhidrosis)124症例**をまとめ、副腎皮質ステロイド薬のパルス治療効果、長期予後について検討した。

(倫理面への配慮)

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

患者は6名(男3名、女3名)で、表1に示すような年齢、性別である。この症例にステロイド内服療法を試みた。

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

(倫理面への配慮)

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

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

(4) 全国医療施設(診療科を問わない)より遺伝子診断を受け付けており、原則、本症の3主徴の揃っている患者を対象とした。年齢を考慮し、皮膚肥厚がはっきりしない症例は他の2症状があれば早期診断のために対象に含めた。

遺伝子診断は文章による説明後に同意を得た患者より末梢血を採取し、型通り genome DNA を抽出、サンガー法により SLC02A1 遺伝子変異を解析、病的変異のみつからなかった症例では HPGD 変異解析を行った。検体送付の際に担当医により患者調査票記入提出を依頼した。

患者調査票(昨年度提出より変更なし)は肥厚性皮膚骨膜炎の主症状である、ばち指、骨膜炎骨肥厚、皮膚肥厚、頭部脳回転状皮膚や、同症の診断の参考となる皮膚症状、関節症状、その他、貧血、発熱、胃・十二指腸潰瘍、小腸潰瘍症など、同症の診断の参考となる合併症の有無、発症年齢、進行性・活動性の有無などを問う項目、および治療方法に関する項目などより構成されている。これらの度数を集計した。

(倫理面への配慮)

本研究「肥厚性皮膚骨膜炎における genotype-phenotype correlation の検討」は、研究期間延長や分担研究者変更のため再申請を行い、国立成育医療研究センター倫理審査委員会において、令和2年8月17日に承認された(受付番号374)

(5) CIPA患者家族会に属する56家族に調査票による無記名式のアンケート(もしくは同封のQRコードからWebアンケート)を実施した。38家族(回収率67.9%, CIPA35家族、CIP3家族)から回答を得た。調査期間は2021.10.1~11.31であり、わが国における新型コロナウイルス感染症の増大第3波の開始前後に相当する。

(倫理面への配慮)

本研究は島田療育センター倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

(1) 患者背景として、発症年齢は、3歳頃～73歳まで、10代が最も多く、10代から30代で。男女比は、男性が約75%を占め、発汗量の重症度は、スコア3が最も多く、全体の74%を占めた。

治療内容の内訳として、AIGA124例のうちステロイドパルス療法を施行後、発汗領域が20%以上改善した症例を有効症例とした。ステロイドパルスが有効であった症例は発症1年以内の症例は86%であったが、発症後時間が経過するにつれて有効率が減少した(図1)。

再発率は48%であり半数の症例が再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は65%が有効であった。AIGAの72%にコリン性蕁麻疹を合併(図2)しておりステロイドパルス療法はコリン性蕁麻疹の63%に有効であった。再発は秋口に多く寒くなり汗をかきにくくなるとAIGAを再発しやすくなる傾向にあった(図3)(Iida T, JD, 2020)。

【結果】治療までの期間と有効率

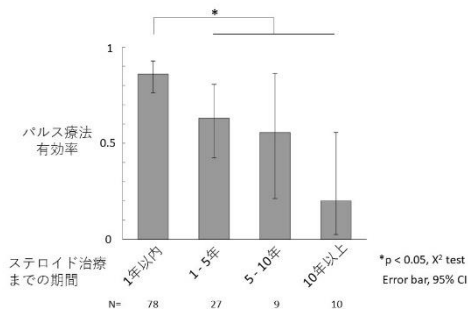


図1：治療までの期間とパルス療法の有効率

【結果】コリン性蕁麻疹の合併

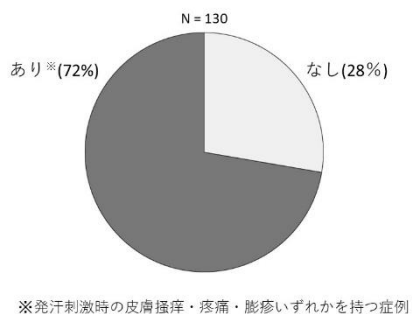


図2：コリン性蕁麻疹の合併

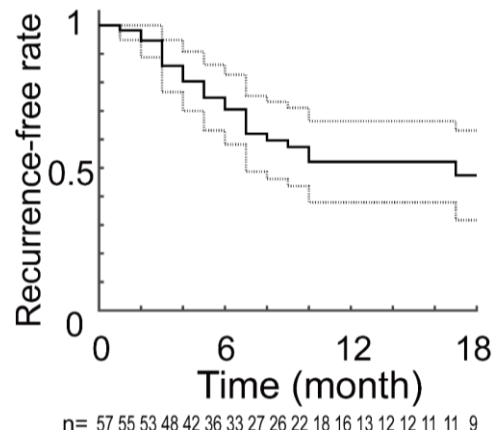


図3：再発率

神経内科における多発神経炎、顔面神経麻痺などの投与量は、通常30 mg/日開始、4週間投与の後、5-10 mg/週で漸減する方法が多い。AIGAの場合、発症から治療までの期間が短ければ短いほど、治癒の可能性が高いことが知られている。そこで、PSL30 mg/日開始、10 mg/週の減量療法を用いて治療したところ、発症間もなければ高い成功率が得られた。30歳代の患者に関して、60 mg/日開始、10 mg/週の減量療法により治療しているが、これも高い成功率であった。

内外の文献を参照してみても、特発性後天性全身性無汗症に対する傾向ステロイドの漸減量法に関する記載はない。そこで神経疾患治療のプロトコールに沿って治療を行ったところ、一般的な治療法により3か月以内の発症ならば、有効な治療法と思われた。コロナ禍の現在、入院せずに外来で行う経口ステロイド漸減量法は有用な治療法である。

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

症と診断された26症例である。内訳は男性24名、女性2名。平均年齢18.2歳であった。26例中19例で遺伝子解析を行った。男性24例中16例でEDA遺伝子変異、女性は2例中1例でEDAR遺伝子変異を認めた。26例全例でうつ熱の症状があり、前額突出・鞍鼻・口唇の肥厚と突出のいずれかの特徴を認めていた。興味深いことに**26例中14例(54%)でアトピー性皮膚炎**を合併し、**11例(42%)で気管支喘息**を合併していた(図4)。12例(54%)にアレルギー症状が認められた。9例(64%)で花粉アレルギー、4例(12%)で食物アレルギー(大豆、キウイとピーナッツ)を伴っていた(Inazawa M, JD, submitted)。

皮膚症状の解析結果



図4：無汗性外胚葉形成不全症の皮膚症状

(3) 無汗性外胚葉形成不全症 (HED) の診療手引き作成

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

典型的な HED についての診断基準

Definite、Probable を対象とする。

主要徴候

A: 出生時から無汗(低汗)である*。

*ヨードデンプン反応を用いたミノー法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィによる高体温領域を確認する。

B: 歯牙形成異常(欠損または低形成)を伴う。

C: 毛髪形成異常(頭髮の乏毛症または捻転毛)を伴う。

検査所見

D: 遺伝学的検査 EDA, EDAR, EDARADD のいずれかの遺伝子変異を認める。

除外診断

E: 以下の疾患を除外できる。

1. TP63 遺伝子変異による外胚葉形成不全症
2. WNT10A 遺伝子変異による外胚葉形成不全症
3. 免疫不全を伴う低汗性外胚葉形成不全症

Definite: A+B+C+D または A+B+C+E

(1歳児未満は A+C+D または A+C+E)

Probable: A+B+C

参考所見: 特異な顔貌(前額突出、下口唇外反、耳介変形、耳介低位、色素沈着、低い鼻梁、鼻翼形成不全を伴う小鼻症)を伴うこともある。

HED キャリアや非典型例の診断については、遺伝子診断が必要になることが多い。

(4) PDP 患者 42 例を渉猟した。これは平成 29 年度までに報告した 31 例を含む。男女比は、男 41 名(97.6%)、女 1 名(2.4%)であり 41:1 であった。(遺伝子診断時)平均年齢は 31 歳であった。遺伝子変異は HPGD 変異 1 例、SLCO2A1 変異 41 例である。

臨床亜型では、完全型 25 例(59.5%)、不全型 15 例(35.7%)、その他(皮膚肥厚がわずかの症例) 2 例(4.8%)である。家族歴は 4 例(3 家系)あり、血族結婚は 2 家系あった。

臨床症状の頻度を表 1 に示す。平成 23 年度の全国調査⁵⁾の結果との大きな違いは、小腸潰瘍症の症例を記載できたことと、掌蹠多汗症の頻度が 30%程度から 60%程度にふえたことである。

(5) 患者家族で新型コロナウイルス感染症罹患は 0 であった。

現在の家族の困りごととしては①全く先の予定が立たないこと 19 例、②家計や仕事について 8 例、③自分が感染しないかどうか 25 例が挙げられた(複数回答あり)。

先行研究により新型コロナウイルス感染症の増大期間中、神経発達症の小児において睡眠リズムの乱れが顕著になることから、半年間の睡眠リズムの実際を尋ねたところ寝付きの悪さ 5 例、寝起きの悪さ 1 例、夜間中途覚醒 3 例を認めた。9 例は元々睡眠リズムの乱れがあるが変わらず(図 1)。

この期間中の行動変容につき尋ねたところ、いらつきやかんしゃくが増えた 13 例、集中力低下 1 例、多動 4 例、情緒不安定 3 例であった(複数回答あり)(図 2)。

昨年の同時期と異なることを尋ねたところ、一緒に時間が増えてストレスだった15例 (stress+群)、一緒に時間が増えて理解が増した10例(stress-群)であった(図3)。この2つはstay home中の相反する見解を示しており、注目して睡眠リズムや症状などの要因を解析し

D. 考察

AIGAのアンケート調査より発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があったことから、時期を逸しないよう**早期のステロイド治療**を開始するのが望ましいと考えられた。また、ステロイドパルス療法の**再発率は47%**で半数近くが再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は65%が有効であった。AIGAの72%にコリン性蕁麻疹を合併しておりステロイドパルス療法は63%に有効であった。今後再発例の病態を解析し、より有効な治療法を検討していく必要があると考える。また、ステロイド内服療法も有効であり今後試みる治療法の一つと考えられた。

東京医科歯科大学皮膚科、新潟大学皮膚科、愛知医大皮膚科、国立成育医療センターを受診した26症例の二次疫学調査および遺伝子解析をした。その結果、男性24例中16例でEDA遺伝子変異、女性は2例中1例でEDAR遺伝子変異を認めた。興味深いことに**26例中14例(54%)でアトピー性皮膚炎を合併し、11例(42%)で気管支喘息を合併していた**。さらに、アレルギー疾患の合併率の高い病因に関してさらに解析したい。**HEDの診断基準を含めた診療手引き**ができたことにより全国的疫学調査意が可能になりレジストリ構築を計画している。今回の遺伝子検査では**低(無)汗性外胚葉形成不全症も臨床症状と遺伝子型との間に明確な関連性はない**と思われた。

今回の調査で、PDPにおける小腸潰瘍症の頻度が初めて記載された。42例の集計であるが、小腸潰瘍症と同じSLC02A1遺伝子異常がみつかった41例中では、5例である(12.2%)。多汗症や関節症に比べれば低い数字であるが8人に一人くらいであるので決して低い数字ではないことが明らかとなった。

一方で多汗症は30%程度から約2倍の60%程度にふえたことも特筆される。調査方法は

たが、特に有意なものは見出せなかった。有意差はないが、漠然とした不安、家計、自らの感染の心配などがstress+群に多い傾向はあった。

変っていないので、これは約10年の間に疾患の特徴が認知されてきたことを示していると考えられる。

本症の診断はあくまでも3主徴や遺伝子診断によって確定されるが、疑い例(3主徴が揃わない例)では、合併症の診断が、本症の診断に無視できなくなってくる。例えば小腸潰瘍症でばち指があり、SLC02A1変異がみつければ、やはりいずれ本症の他の症状が出現することを予想せずにはおられない。また、逆に3主徴が揃った患者では、合併症を念頭においた定期通院も必要となろう。このように本症では合併症の予測のため、早期診断が重要である。そのためにも合併症の発症頻度や好発年齢などのデータベースの蓄積が今後も必要であると考えられる。

今回のような状態でストレスを感じない者は少ないと考えられるが、今回有意なストレス要因が出なかった理由はまずnが小さく、統計的な解析には適しなかったことが挙げられる。また、ストレスには多因子が関与すること、生活の困難度を規定する因子は家族により異なること、第3波であったため初期よりも対処法に慣れていた可能性、もともと睡眠障害を有する場合は、悪化しない限り対処の方法を心得ており、それほどストレスと感じなかった可能性、先行きの不安はあるものの、1人も感染者は出ておらず、日々の生活を微修正する中で既に疾患に対する中で培われたレジリエンスが発揮されたことなどがある。上海の小中高生のアンケートではパンデミックで「Stay home」になっても必ずしもnegativeにはとらえていない者も多く、親子での会話が精神症状と負の相関があり、生活満足度と正の相関があった(2)。結論としてパンデミックでは、子どもや青年の精神的健康問題とレジリエンスが共存しており、親子間の話し合いが重要な役割を果たしているとしていた。

E. 結論

AIGAは発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があったことから、時期を逸しないよう**早期のステロイド治療**を開始するのが望ましいと考えられた。また、ステロイドパ

ルス療法の再発率は 47%で半数近くが再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は 65%が有効であった。寒くなり基礎発汗が低下すると再燃する傾向にあり汗腺トレーニングである運動、半身浴が再発予防になる可能性が示唆された。無汗性外胚葉形成不全症の診断、生活指導のガイドラインが策定されることによりうつ熱のため労働、勉学などが十分にできない状態を改善し適切に治療することにより**勤勉、勤労意欲を高め**ことが可能となり**日本の経済生産性**も向上する。先天性無痛症の総合的な診療・ケアのための指針(第2版)が完成したことにより日常生活の指導などが十分になり患者のQOLが向上する。肥厚性皮膚骨膜炎患者 42 例の遺伝子診断と臨床症状の頻度を検討した。今回はじめて小腸潰瘍症の頻度が 12.2%と報告され、また、平成 22 年度の全国調査に比べ、掌蹠多汗症の頻度が 64.3%と約 2 倍であることが判明した。肥厚性皮膚骨膜炎疑う患者では小腸潰瘍症や多汗症の存在を検討し、その後も発症を念頭おいて経過観察をすべきであると考えられた。

CIPA の生活実態調査はわが国の新型コロナウイルス感染症の増大第 3 波の開始前後(2021.10.1~11.31)に行われた。現在の家族の困りごととしては①全く先の予定が立たないこと 19 例、②家計や仕事について 8 例、③自分が感染しないかどうか 25 例が挙げられた。患者の新たな睡眠障害は約 2 割に認めた。患者の新たな行動変容は約 5 割に認めた。「Stay home」中の家族の関係を positive にとらえる群(stress-)10 名と negative にとらえる群(stress+)15 名がいたのでその違いの要因を各質問で解析してみたが、単一な有意な要因は見出せなかった。患者家族の QOL は多因子が関与することと、患者および家族の病理とレジリエンスが共存していることが、これらの理由のひとつであろう。

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表(令和元年度)

【横関博雄】

1. 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.
2. Yokozeki, H.; Fujimoto, T.; Abe, Y.; Igarashi, M.; Ishikoh, A.; Omi, T.; Kanda, H.; Kitahara, H.; Kinoshita, M.; Nakasu, I.; Hattori, N.; Horiuchi, Y.; Maruyama, R.; Mizutani, H.; Murakami, Y.; Watanabe, C.; Kume, A.; Hanafusa, T.; Hamaguchi, M.; Yoshioka, A.; Egami, Y.; Matsuo, K.; Matsuda, T.; Akamatsu, M.; Yorozuya, T.; Takayama S., A Phase III, multi-center, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. The Journal of Dermatology 2020, Inpress.
3. 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 palmoplantar hyperhidrosis. The Journal of Dermatology

【並木 剛】

1. Iida, T.; Nakamura, M.; Inazawa, M.; Munetsugu, T.; Nishida, M.; Fujimoto, T.; Sasaki, Y.; Ohshima, Y.; Nakazato, Y.; Namiki, T.; Yokozeki H., Prognosis after steroid pulse therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis. The Journal of Dermatology 2020, Inpress.

2. Kato K, Al-Sobaihi S, Al-Busani H, Nishizawa A, Ohmi M, Yokozeki H, Namiki T. Analysis of sweating by optical coherence tomography in patients with palmoplantar hyperhidrosis. *The Journal of Dermatology*

【佐藤貴浩】

1. Matsuo S, Yamazaki Y, Yoshii Y, Satoh T. Prurigo in a patient with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 Jun;18(6):631-633. doi: 10.1111/ddg.14109. Epub 2020 May 11.
2. Shimokata-Isoe M, Munetsugu T, Okuzawa M, Hirose M, Ishikawa T, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. Atypical pemphigus with anti-desmoglein 2 and 3 antibodies, initially presenting as pemphigus vulgaris with anti-desmoglein 3 antibodies. *Eur J Dermatol.* 2020 Aug 1;30(4):417-418. doi: 10.1684/ejd.2020.3819.
3. 佐藤 貴浩【知っておきたい痒疹の鑑別と治療】. *日本医事新報* (0385-9215)5047号 Page18-26(2021.01)
4. 佐藤 貴浩【皮疹はこう見る, こう表現する】よく見る皮膚疾患を発疹レベルで理解する 皮膚炎・蕁麻疹など 結節性痒疹. *Medicina* (0025-7699)57 卷11号 Page1874-1875(2020.10)

【室田浩之】

1. Iwanaga A, Kuwatsuka Y, Murota H. Molecular diagnosis of an atypical case of angiomatoid fibrous histiocyoma based on detection of the EWSR1 gene translocation. *J Dermatol.* 2021

May;48(5):e215-e216. doi: 10.1111/1346-8138.15823. Epub 2021 Feb 23.

2. Nakahara T, Izuhara K, Onozuka D, Nunomura S, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ichiyama S, Saeki H, Kabata Y, Abe R, Ohtsuki M, Kamiya K, Okano T, Miyagaki T, Ishiuchi Y, Asahina A, Kawasaki H, Tanese K, Mitsui H, Kawamura T, Takeichi T, Akiyama M, Nishida E, Morita A, Tonomura K, Nakagawa Y, Sugawara K, Tateishi C, Kataoka Y, Fujimoto R, Kaneko S, Morita E, Tanaka A, Hide M, Aoki N, Sano S, Matsuda-Hirose H, Hatano Y, Takenaka M, Murota H, Katoh N, Furue M. Exploration of biomarkers to predict clinical improvement of atopic dermatitis in patients treated with dupilumab: A study protocol. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 18;99(38):e22043. doi: 10.1097/MD.00000000000022043.
3. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):141-150. doi: 10.1056/NEJMoa1917006.

【渡邊大輔】

1. 堀江 風野, 大嶋 雄一郎, 渡辺 瞳, 安藤 与里子, 高間 寛之, 柳下 武士, 永井 琢人, 渡辺 大輔. 無汗症から診断に至ったFabry病の1例. *皮膚科の臨床* (0018-1404)63 卷1号 Page97-100(2021.01)
2. 安藤 与里子, 大嶋 雄一郎, 渡辺 瞳, 石黒 暁寛, 柳下 武士, 渡辺

大輔, 玉田 康彦. 頭部・前額部多汗症における A 型ボツリヌス毒素局注療法の有効性について. 臨床皮膚科 (0021-4973)74 巻 10 号 Page825-831 (2020. 09)

【中里良彦】

1. 田村 直俊, 中里 良彦. 味覚性発汗再考 発現機序に対する一元的仮説(総説). 自律神経 (0288-9250)57 巻 4 号 Page200-205(2020. 12)
2. 田村 直俊, 中里 良彦. 味覚性発汗再考 生理的味覚性発汗と味覚発汗反射(総説). 自律神経 (0288-9250)57 巻 4 号 Page193-199(2020. 12)
3. 中里 良彦. 【付属器疾患 その疑問にお答えします!-ニキビから巻き爪まで Q&A50-】(第 III 章)汗腺(Q38)無汗症の診断と治療について教えてください(Q&A/特集). 皮膚科の臨床 (0018-1404)62 巻 6 号 Page900-906(2020. 05)

【朝比奈正人】

1. 朝比奈 正人, 坂口 正雄: 健常者における睡眠時の発汗活動とその季節変動. 発汗学 (1340-4423)27 巻 1 号 Page26-28(2020. 1)
2. 佐野 健司, 朝比奈 正人. ノルエピネフリン合成酵素は特発性後天性全身性無汗症と関係があるか(原著論文). 発汗学 (1340-4423)27 巻 1 号 Page2-4(2020. 04)

【岩瀬 敏】

【犬飼洋子】

1. 犬飼 洋子. 最先端医療の今 辛味性(口腔内 TRPV1 活性化)発汗による選択的脳冷却の検討 熱中症予防への応用

(解説). Medical Science Digest (1347-4340)46 巻 11 号 Page706-708(2020. 10)

【新関寛徳】

1. 新関 寛徳: 肥厚性皮膚骨膜炎. 日本小児皮膚学会誌 40(1) :7-14(2021. 01)
2. Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, Ashitani K, Ohgo H, Yamaoka M, Ishizawa K, Kayano H, Hisamatsu T, Umeno J, Hosoe N, Matsumoto T, Nakamoto H, Imaeda H. Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1 with Pachydermoperiostosis. Intern Med. 2020;59(24):3147-3154. doi: 10.2169/internalmedicine.4756-20.
3. Mami Ishibashi, Tomohiro Oiwa, Takashi Nomura, Yoshiaki Yoshikawa, Hironori Niizeki, Kenji Kabashima. Role of prostaglandin E-major urinary metabolite levels in identifying the phenotype of pachydermoperiostosis. J Invest Dermatol, in press.
4. Tomohiro Oiwa, Mami Ishibashi, Toshiaki Okuno, Mai Ohba, Yuichiro Endo, Ryuji Uozumi, Feras M. Ghazawi, Kazue Yoshida, Hironori Niizeki, Takehiko Yokomizo, Takashi Nomura, Kenji Kabashima. Eicosanoid profileing in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying SLC02A1 mutations. The Journal of Dermatology. In revision.

【野村尚史】

1. Mami Ishibashi, Tomohiro Oiwa, Takashi Nomura, Yoshiaki Yoshikawa, Hironori Niizeki, Kenji Kabashima. Role of prostaglandin E-major urinary metabolite levels in identifying the phenotype of pachydermoperiostosis. J Invest Dermatol, in press.

【吉田和恵】

1. Tomohiro Oiwa, Mami Ishibashi, Toshiaki Okuno, Mai Ohba, Yuichiro

Endo, Ryuji Uozumi, Feras M. Ghazawi, Kazue Yoshida, Hironori Niizeki, Takehiko Yokomizo, Takashi Nomura, Kenji Kabashima. Eicosanoid profileing in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying SLC02A1 mutations. The Journal of Dermatology. In revision.

【久松理一】

1. Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, Ashitani K, Ohgo H, Yamaoka M, Ishizawa K, Kayano H, Hisamatsu T, Umeno J, Hosoe N, Matsumoto T, Nakamoto H, Imaeda H. Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1 with Pachydermoperiostosis. Intern Med. 2020;59(24):3147-3154. doi: 10.2169/internalmedicine.4756-20.

【芳賀信彦】

1. 真野 浩志, 滝川 一晴, 芳賀 信彦. 小児総合医療施設におけるリハビリテーション診療体制に関する全国調査(原著論文). The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine (1881-3526)57 巻 12 号 Page1185-1196(2020.12)
2. 芳賀 信彦. 小児希少疾患のリハビリテーション診療(解説). The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine (1881-3526)57 巻 4 号 Page334-339(2020.04)

【久保田雅也】

1. Ueda R, Okada T, Kita Y, Ozawa Y, Inoue H, Shioda M, Kono Y, Kono C,

Nakamura Y, Amemiya K, Ito A, Sugiura N, Matsuoka Y, Kaiga C, Kubota M, Ozawa H. The quality of life of children with neurodevelopmental disorders and their parents during the Coronavirus disease 19 emergency in Japan. Sci Rep. 2021;11:3042.

【藤本智子】

1. Iida, T.; Nakamura, M.; Inazawa, M.; Munetsugu, T.; Nishida, M.; Fujimoto, T.; Sasaki, Y.; Ohshima, Y.; Nakazato, Y.; Namiki, T.; Yokozeki H., Prognosis after steroid pulse therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis. The Journal of Dermatology 2020, Inpress.
2. 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.; Yorozyua, 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.

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