

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

研究代表者 横関 博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

研究概要 本研究では全国的なアンケート用紙を用いた**予後追跡調査を施行し特発性後天性全身性無汗症 (AIGA)** の発症頻度、発症因子、悪化因子を明らかにするとともに、ステロイドパルス療法の有用性を検討して重症度基準、治療法を確立した。東京医科歯科大学、埼玉医科大学、愛知医科大学を受診したAIGA124例の検討では、**ステロイドパルス療法が有効**であった。治癒率は73%で発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があった。寛解57例の**再発率は48%**であった。AIGAの72%にコリン性蕁麻疹を合併しておりステロイドパルス療法は63%に有効であった(Iida T, JD, 2021)。また、AIGA患者では、体温が中性温環境ではそれほど高体温でなくても、暑熱暴露時にはとくにその初期に健常者の約5倍の速度で急峻に上昇することが明らかになった。さらに、最近AIGAの新規患者数は増加傾向にあることが明らかになった。その理由の一つとしてAIGAが指定難病に指定されたことで認知度が高まった影響が考えられた。COVID-19流行下におけるステイホームが発症増加に影響したかどうか言及するには今後の継続評価を要する。**外胚葉形成不全症患者の遺伝子解析、皮膚症状の解析、合併症の解析を試みた。**対象患者は2011年8月から2018年11月まで4施設、皮膚科を受診した無汗、疎毛、歯の欠損を有し、外胚葉形成不全症と診断された26症例。内訳は男性24名、女性2名。平均年齢18.2歳であった。26例中19例で遺伝子検査を施行し、16例とも原因遺伝子であるEDA遺伝子変異を認めた。26例全例でうつ熱の症状があり、前額突出・鞍鼻・口唇の肥厚と突出のいずれかの特徴を認めていた。**興味深いことに26例中14例 (54%) でアトピー性皮膚炎を合併し、11例 (42%) で気管支喘息を合併していた**(Inazawa M, JD, in press)。長引くコロナ禍での**先天性無痛無汗症 (CIPA)**、先天性無痛症 (CIP)の56患者家族の抱える固有の問題とニーズを洗い出すため第2回目のアンケートを施行した(調査期間は2021.10.1~11.31)。家族のストレスは昨年と比較し、増大傾向にあるが、患者と過ごす時間が増えたことをpositiveにとらえる家族もあり、昨年と同様stress copingの術を身に付けていると思われた。コロナ禍においては様々な問題が顕在化した。本疾患のような稀少難病ではレジストリー作成、迅速に対応できるプラットフォームなどの整備が急務である。完全型6名、不完全型3名を含む、9名のPDP患者(18歳から50歳男性、全員がSLC02A1に変異あり)を解析した。常染色体劣性遺伝性疾患である**肥厚性皮膚骨膜炎 (pachydermoperiostosis、以下、PDP)**は、ばち指、骨膜肥厚、頭部皮膚肥厚を3主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。完全型PDP患者では、尿中PGE主要代謝産物(PGE major urinary metabolite、以下、PGE-MUM)濃度が、健常者平均値の10倍高かった。一方、不完全型患者では、健常者平均値の4倍以下であった。以上から、SLC02A1突然変異を有する患者のPDPサブタイプを区別する上で、PGE-MUMが非侵襲的バイオマーカーとして利用できると考えた。

【研究分担者】

並木 剛 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)
佐藤 貴浩 (防衛医科大学皮膚科学講座)
朝比奈正人 (金沢大学脳神経内科)
室田 浩之 (長崎大学皮膚科学分野)
中里 良彦 (埼玉医科大学脳神経内科)
大嶋雄一郎 (愛知医科大学皮膚科)
岩瀬 敏 (愛知医科大学生理学教室)
犬飼 洋子 (愛知医科大学生理学教室)
下村 裕 (山口大学生皮膚科)
新関 寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)
野村 尚史 (京都大学皮膚科)
高橋 克 (北野病院歯科口腔外科)
吉田 和恵 (国立成育医療研究センター皮膚科)
久松 理一 (杏林大学第三内科学)
芳賀 信彦 (国立障害者リハビリセンター)
久保田雅也 (島田療育センター)
藤本 智子 (東京医科歯科大学皮膚科学分野)

【研究協力者】

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

A. 研究目的

(1) **特発性後天性全身性無汗症(AIGA)**とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身にチクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きいと考えられてきたが、実際にどの程度の影響を与えているのかを調査した報告はこれまでにない。また、疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、自身が無汗症であると認識をしていないこともあり、治療開始が遅れてしまうこともしばしば起こっている。したがって、無汗症の症状で学校生活や社会生活に対して大きく支障をきたしているものの、無汗症と診断されないまま、不自由な生活を送っている患者は潜在的に多数存在すると考えられている。このようなことから、学校や職場、行政、また医療現場においても無汗症に対する理解が進んでいないのが現状である。東京医科歯科大学皮膚科、埼玉医科大学、愛知医科大学に受診したAIGA症例を集計し、ステロイドパルス療法の治療効果と再発など長期予後に関連する患者因子を検討した。AIGA(特発性後天性全身性無汗症)では無汗により体温調節障害をきたす。この性質・治療経過を、当施設(皮膚科・生理学講座)での患者の検査から得た、核心温の指標としての鼓膜温を中心としたデータより、健常者と比較して検証する。特発性後天性全身性無汗症(AIGA)は患者数約100-200名程度の希少疾患とされている¹⁾。AIGA患者数の推移を調査し、AIGA患者が増加しているか評価する。

(2) **外胚葉形成不全症**の代表的疾患である**低(無)汗性外胚葉形成不全症**は、1929年Weechにより初めて報告され、現在までに150~200を超える病型が記載されている。厚労科研の研究課題「外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成」、研究代表者 小野寺雅史先生(国立成育医療研究センター)らの小児科を中心としたグループにより免疫不全を伴う外胚葉形成不全症のガイドライン作成、疫学調査は行われ小児難病疾患医に指定されている。一方、**免疫不全を伴わない低(無)汗外胚葉形成不全症**はまだ診断基準案を策定されていない。今回**診療ガイドライン**を策定した(宗次太吉ほか・無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の診療手引き・日皮会誌:128(2):163, 2018)。今年度は、ガイドラインの診断基準に沿って東京医科歯科大学、新潟大学、愛知医大、国立成育医療センターの4施設を受診した低(無)汗性外胚葉形成不全症の患者に**二次疫学調査**も施行した。アレルギー疾患の合併率を検討した。

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

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

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

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

B. 研究方法

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

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

(倫理面への配慮)

本研究は島田療育センター倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

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

治療内容の内訳として、AIGA124例のうちステロイドパルス療法を施行後、発汗領域が20%以上改善した症例を有効症例とした。**ステロイドパルスが有効**であった症例は発症1年以内の症例は**86%**であったが、発症後時間が経過するにつれて有効率が減少した(図1)。**再発率は48%**であり半数の症例が再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は65%が有効であった。AIGAの72%にコリン性蕁麻疹を合併(図2)しておりステロイドパルス療法はコリン性蕁麻疹の63%に有効であった。再発は秋口に多く寒くなり汗をかきにくくなるとAIGAを再発しやすくなる傾向にあった(図3)(Iida T, JD, 2021)。

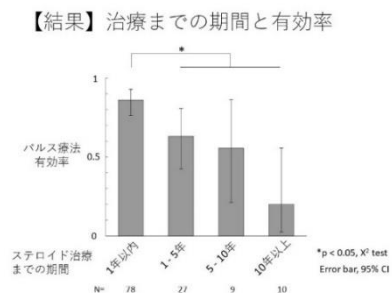


図1：治療までの期間とパルス療法の有効率



図2：コリン性蕁麻疹の合併

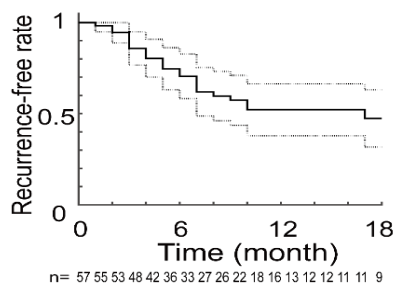


図3：再発率

①AIGA と健常者との中性温環境での鼓膜温の比較 (図 1)

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

②AIGA男性患者、健常男性の暑熱負荷時の鼓膜温の変化 (図 2, 3)

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

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

③AIGAに対するステロイド・パルス治療の効果

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

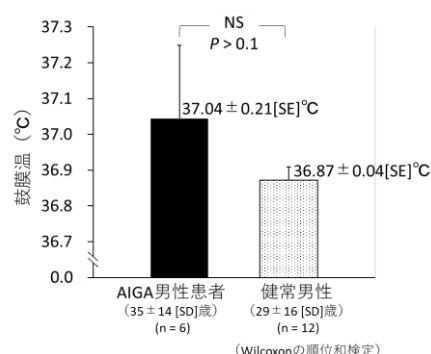


図1 AIGA男性患者と健常男性との中性温環境での核心温の比較

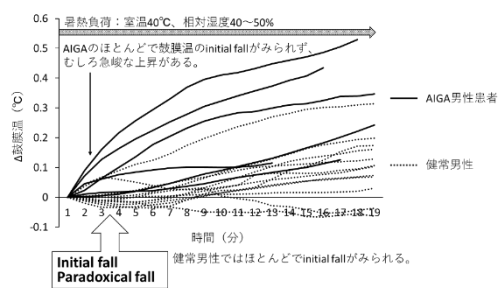


図2 AIGA男性患者、健常男性の暑熱負荷時の鼓膜温の変化

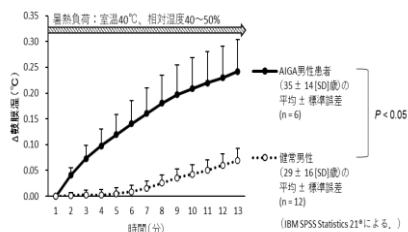


図3 暑熱環境で、AIGA 男性患者の核心温の上昇速度は、健常男性に比べ有意に速い

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

研究結果

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

表1

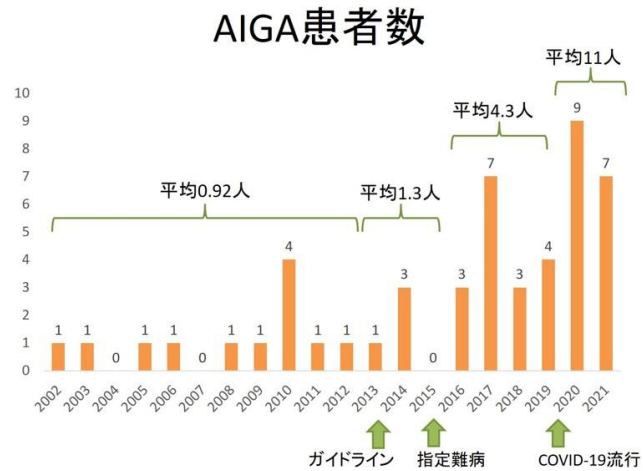


図1

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

(2) 無汗性外胚葉形成不全症の定義としては「外胚葉形成不全症は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。」として全国の大学、主要病院にアンケート用紙を郵送してその結果を解析した。1次調査で全国大学医学部の皮膚科、小児科、神経内科にアンケート用紙がきを送った結果、**21家系**がいることが明らかになった。さらに、皮膚症状、アレルギー合併症、遺伝子解析結果などを東京医科歯科大学皮膚科、新潟大学皮膚科、

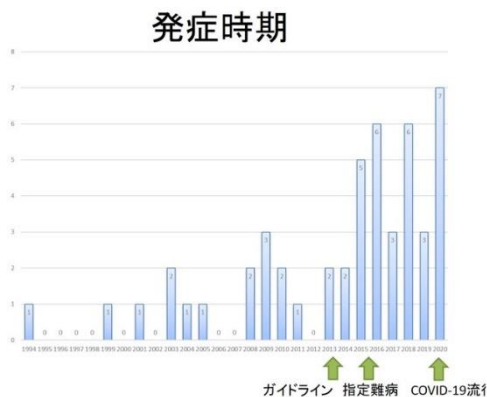


図2

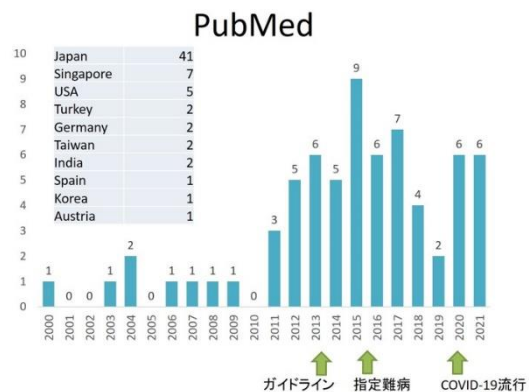


図3

愛知医大、国立成育医療センターを受診した **26 症例**を対象として解析した。対象患者は

2011年8月から2018年11月までに受診した無汗、疎毛、歯の欠損を有し、外胚葉形成不全症と診断された26症例である。内訳は男性24名、女性2名。平均年齢18.2歳であった。26例中19例で遺伝子解析を行った。男性24例中16例でEDA遺伝子変異、女性は2例中1例でEDAR遺伝子変異を認めた。26例全例でうつ熱の症状があり、前額突出・鞍鼻・口唇の肥厚と突出のいずれかの特徴を認めていた。興味深いことに **26例中14例(54%)でアトピー性皮膚炎**を併発し、**11例(42%)で気管支喘息**を併発していた(図4)。12例(54%)にアレルギー症状が認められた。9例(64%)で花粉アレルギー、4例(12%)で食物アレルギー(大豆、キウイとピーナッツ)を伴っていた(Inazawa M, JD, in press)。

皮膚症状の解析結果

- 皮膚症状について
アトピー性皮膚炎の併発が8例
眼周囲の色素沈着が2例
手掌過角化、全身色素沈着、
有棘細胞癌がそれぞれ1例

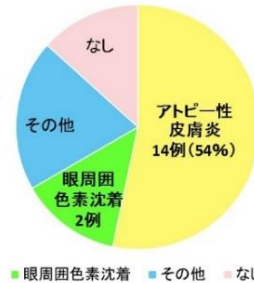


図4：無汗性外胚葉形成不全症の皮膚症状

(3) 無汗性外胚葉形成不全症 (HED) の診療手引き作成

診療手引きを日本皮膚科学会に投稿印刷された(日皮会誌:128(2), 163-167, 2018)。

診断基準は下記に記すように訂正された。

典型的な HED についての診断基準

Definite、Probable を対象とする。

主要徴候

A: 出生時から無汗(低汗)である*。

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

B: 歯牙形成異常(欠損または低形成)を伴う。

C: 毛髪形成異常(頭髪の乏毛症または捻転毛)を伴う。

検査所見

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

除外診断

E: 以下の疾患を除外できる。

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

Definite : A+B+C+D または A+B+C+E

(1歳児未満は A+C+D または A+C+E)

Probable : A+B+C

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

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

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

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

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

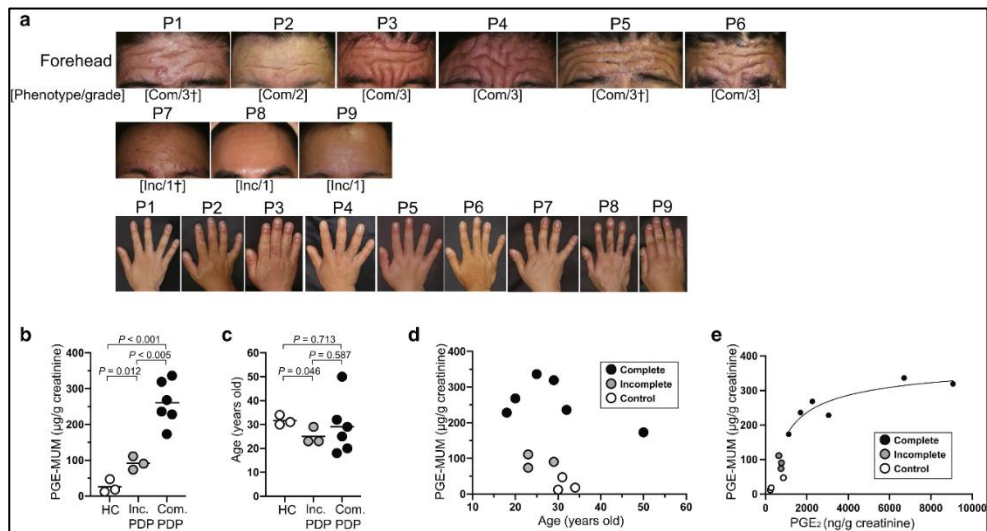


図1 PDP患者の(a)臨床像、(b) PGE-MUM濃度、(c) 年齢分布、(d) PGE-MUMと年齢の関係、(e) PGE-MUMと尿中PGE2の関係

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

患者	年齢	病型	SLC02A1遺伝子型	PGE-MUM (µg/g Cre)	尿中PGE2 (pg/g Cre)
P1	18	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	228. 0	3055. 4
P2	25	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	336. 0	6700. 0
P3	29	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	319. 0	9070. 1
P4	32	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1807C>T (p. R603*)	236. 0	1694. 0
P5	20	完全型	c. 664G>A (p. G222R)	268. 0	2264. 3
P6	50	完全型	c. 664G>A (p. G222R)	173. 0	1120. 5
P7	23	不完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	111. 0	641. 4
P8	29	不完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	90. 5	768. 2
P9	23	不完全型	c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	73. 9	746. 3
C1	30	健常人	遺伝子診断は実施せず	12. 0	230. 8
C2	34	健常人	遺伝子診断は実施せず	18. 0	276. 6
C3	31	健常人	遺伝子診断は実施せず	47. 1	862. 9

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

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

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

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

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

自由記述の一部は以下の通りである。

1. この1年で最も大変だったこと

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

2. この1年で最もよかったこと

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

D. 考察

AIGAのアンケート調査より発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があったことから、時期を逸さないよう**早期のステロイド治療**を開始するのが望ましいと考えられた。また、ステロイドパルス療法の**再発率は47%**で半数近くが再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は65%が有効であった。AIGAの72%にコリン性蕁麻疹を合併しておりステロイドパルス療法は63%に有効であった。今後再発例の病態を解析し、より有効な治療法を検討していく必要があると考える。AIGAは2015年7月に指定難病に指定され、2016年以降のAIGA患者の新規受診数は増加傾向が見られ、2020年以降さらに顕著となった。指定難病に指定されたことで認知度が上昇したことによる受療機会の増加が原因と推測される。さらに、温暖化の影響も考慮する必要があるかもしれない。日本の平均気温偏差(平均気温から過去30年の平均を差し引いた値)も年々上昇を続けている³⁾。暑熱環境に遭遇する機会が増えることで、うつ熱や熱中症あるいはコリン性蕁麻疹を自覚し、医療機関を受診する患者数が増加している可能性もある。COVID-19流行が落ち着いてステイホームが解除された後に患者数にどのような変化があるか、また、気候の変化とともに患者数に変化が見られるか、引き続き注視していきたい。

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

AIGAは発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があったことから、時期を逸しないよう早期のステロイド治療を開始するのが望ましいと考えられた。また、ステロイドパルス療法の再発率は47%で半数近くが再発した。再発は秋口に多く再発後のステロイドパルス療法は65%が有効であった。寒くなり基礎発汗が低下すると再燃する傾向にあり汗腺トレーニングである運動、半身浴が再発予防になる可能性が示唆された。また、千葉大学を新規に受診するAIGA患者は増加傾向にある。増加の一因として、疾患の認知度の上昇、温暖化などの影響が推察された。

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

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

のため重要である。

無汗性外胚葉形成不全症の診断、生活指導のガイドラインが策定されることによりうつ熱のため労働、勉学などが十分にできない状態を改善し適切に治療することにより**勤勉、勤労意欲を高め**ことが可能となり**日本の経済生産性**も向上する。先天性無痛症の総合的な診療・ケアのための指針（第2版）が完成したことにより日常生活の指導などが十分になり患者のQOLが向上する。

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

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

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

【横関博雄】

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

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

【並木 剛】

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

【佐藤貴浩】

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

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

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

【室田浩之】

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

【大嶋 雄一郎】

1. 堀江 風野, 大嶋 雄一郎, 渡辺 瞳, 安藤 与里子, 高間 寛之, 柳下 武士, 永井 琢人, 渡辺 大輔. 無汗症から診断に至ったFabry病の1例. *皮膚科の臨床* (0018-1404)63巻1号 Page97-100(2021.01)
2. 安藤 与里子, 大嶋 雄一郎, 渡辺 瞳, 石黒 暁寛, 柳下 武士, 渡辺 大輔, 玉田 康彦. 頭部・前額部多汗症におけるA型ボツリヌス毒素局注療法の有効性について. *臨床皮膚科* (0021-4973)74巻10号 Page825-831(2020.09)

【中里良彦】

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

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

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

【朝比奈正人】

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

【岩瀬 敏】

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

【犬飼洋子】

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

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

【下村 裕】

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

【新関寛徳】

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

【吉田和恵】

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

Dermatol. 2021 Sep;48(9):1442-1446. doi: 10.1111/1346-8138.16012. Epub 2021 Jun 11.

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

【久松理一】

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

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

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

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

【芳賀信彦】

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

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

【久保田雅也】

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

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

【藤本智子】

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

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録

特になし
3. その他
特になし