

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長期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)。共同研究しているAMED班では、AIGA患者の皮膚生検検体を用いた検討により、汗腺において患者では免疫系の異常な活性化が生じており、この免疫系の活性化が発汗低下をもたらしていることを示唆する所見を得た。RNA-seqを用いて患者の汗腺での遺伝子発現量を網羅的に調べると、患者において発現変動が見られた遺伝子群の多くは免疫系に関わっており主に単球系細胞に発現していることがわかった。さらに我々は、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, in press)。共同研究のAMED班では「歯再生治療薬」を開発するために、ヒト抗USAG-1抗体をTRG035に絞り込んだ。TRG035の先天性無歯症患者に対する医師主導治験に向けて、PMD Aとの事前面談を完了し、対象患者として、X連鎖無汗性外胚葉異形成症患者を想定している。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 (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。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。

共同研究の AMED 班では、AIGA 患者汗腺および周囲組織の網羅的遺伝子発現解析、免疫染色、さらにマウスを用いて免疫系活性化が発汗に与える影響を調べた。

(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。

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

(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炎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、肥厚性皮膚骨膜炎と同じ *SLC02A1* 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、肥厚性皮膚骨膜炎のみの症例、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。

共同研究のMED班ではAMEDモデルマウスの作成、AIGA患者の汗腺の遺伝子解析を行った。

(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。

共同研究のAMED班では、マウス抗USAG-1抗体のin vitro活性を、Wnt1レポーターアッセイ、BMP7添加ALPアッセイを用いて評価した。また、先天欠損歯回復のin vivo活性を、先天性無歯

症モデル EDA/Wnt10a 遺伝子欠損マウス及び先天性無歯症ビーグル犬を用いて評価した。更に、有効性の確認された3種類のマウス抗 USAG-1 抗体のヒト化を行った。

(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、骨膜炎性骨肥厚、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。

(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）

(1) 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。

(2) 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。

(4) 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、および健康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) 本研究は島田療育センター倫理委員会の承認を受けた。

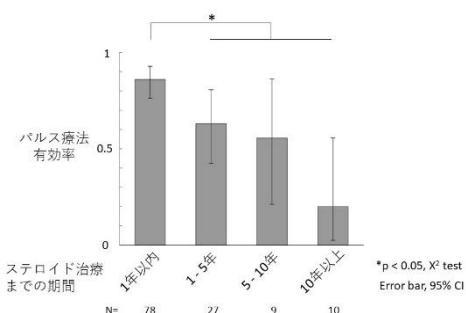
C. 研究結果

(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, 2020)。

【結果】治療までの期間と有効率



【結果】コリン性蕁麻疹の合併

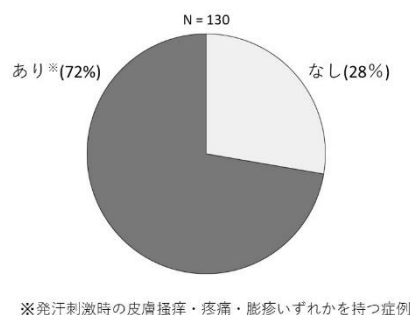


図1：治療までの期間とパルス療法の有効率

図2：コリン性蕁麻疹の合併

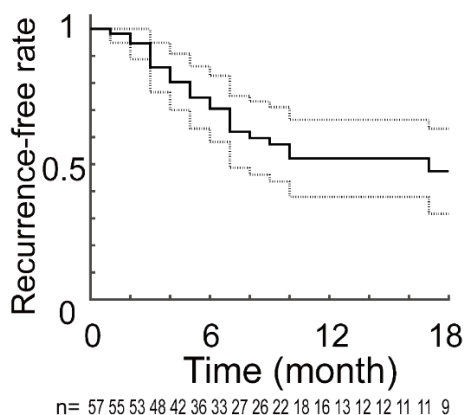


図3：再発率

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。

遺伝子解析の結果、患者汗腺では単球系細胞を中心とした免疫系の活性化が見られること、またマウスでは単球系細胞の活性化により発汗低下が誘導することを見出した。ほとんどの患者や健常者、およびマウスにおいて、汗腺周囲に存在する免疫細胞は主に単球系細胞であった。また患者汗腺における発現変動遺伝子群は、単球系細胞に多く発現するものであった。マウス汗腺周囲の単球系細胞を薬理的に活性化させると、数日間持続する発汗低下が誘導され、さらにデキサメタゾン投与により回復が見られた。

(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, in press)

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

先天性無歯症モデル EDA/Wnt10a 遺伝子欠損マウス及び先天性無歯症ビーグル犬に、BMP シグナル

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

(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。

(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)。

昨年と同時期と異なることを尋ねたところ、一緒の時間が増えてストレスだった15例(stress+群)、一緒の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。

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。

AIGAの汗腺の遺伝子解析から、患者汗腺では単球系細胞を中心とした免疫系活性化が生じており、これが発汗低下を促している可能性が示唆された。ステロイド治療が特に発症初期の患者に有効であるのは、単球系細胞を主とした汗腺周囲の免疫細胞の活性を抑制するためと予想される。

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。

共同研究企業は、本研究成果活用事業として起業した京大発ベンチャーのトレジエムバイオファーマ株式会社である。ヒト抗 USAG-1 抗体 TRG035 の先天性無歯症患者に対する医師主導治験に向けて、PMDA との事前面談を完了し、2022 年 2 月 15 日にレギュラトリーサイエンス戦略相談として対面助言を受ける状況です。その対象患者として、これまでの基礎的な研究成果により、1 歳—6 歳の永久歯欠損を有する症候群性先天性無歯症として X 連鎖無汗性外胚葉異形成症患者を想定している。

今回の調査で、PDP における小腸潰瘍症の頻度が始めて記載された。42 例の集計であるが、小腸潰瘍症と同じ *SLCO2A1* 遺伝子異常が見つかった 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。調査方法は変わっていないので、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、*SLCO2A1* 変異が見つければ、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、勉強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。また、AIGAの汗腺組織の遺伝子解析より汗腺周囲の単球系（マクロファージ）の異常活性が病因でありJAK阻害剤が今後の治療法として有用である可能性が高い。歯牙欠損の遺伝子療法は、*EDA* 遺伝子変異を有するもの、小臼歯欠損を含むもの、3歳までの患児が含まれることが望ましく、可能であれば、1-6歳まで各年齢最低1人の患児の登録が望ましく、乳歯欠損の症例は含まない患児を想定している。

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に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割に認められた。患者の新たな行動変容は約5割に認められた。「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

非特異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。

【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
 9. Ugajin T, Yokozeki H. Efficacy of anti-immunoglobulin E therapy in patients with prurigo: A pilot study. *J Cutan Immunol Allergy*, 2019;2:75-81

10. Hashimoto T, Sakai K, Yosipovitch G, Akiyama T. Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Keratinocytes Regulates Histaminergic Itch but Not Nonhistaminergic Itch. *Acta Derm Venereol.* 2019 May 29
11. Liu N, Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Geroges-Labouesse E, Nanba D, Nishimura EK. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature.* 2019 Apr;568(7752):344-350.
12. Ishikawa T, Hashimoto T, Munetsugu T, Yokozeki H, Satoh T Increased b-endorphin and autotaxin in patients with prurigo. *J Cutan Immunol Allergy.* 2019;00:1-8.
13. Sanders KM, Sakai K, Henry TD, Hashimoto T, Akiyama T. A Subpopulation of Amygdala Neurons Mediates the Affective Component of Itch. *J Neurosci* 2019 Apr 24;39(17):3345-3356.
14. Leon A, Rosen JD, Hashimoto T, Fostini AC, Paus R, Yosipovitch G. Itching for an answer: A review of potential mechanisms of scalp itch in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2019 Apr 25
15. Hashimoto T, Yosipovitch G. Rostrum: Itching as a systemic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Apr 17;

【並木 剛】

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

EK. Stem cell spreading dynamics intrinsically differentiate acral melanomas from nevi. *Cell Rep.* 2021 Aug 3;36(5):109492. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109492.

【佐藤貴浩】

1. Satoh T, Yokozeki H, Murota H, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, Shiohara T, Morita E, Aiba S, Aoyama Y, Hashimoto T, Katayama I. 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of prurigo. *J Dermatol.* 2021 Sep;48(9):e414-e431. doi: 10.1111/1346-8138.16067. Epub 2021 Jul 27.
2. Shinada Y, Hirose M, Munetsugu T, Sugiura R, Shimokata-Isoe M, Matsuo S, Ishikawa T, Fujimoto N, Satoh T. Generalized pruritic erythema with neutrophils in a patient with relapsing polychondritis. *J Dermatol.* 2021 Apr;48(4):e153-e154. doi: 10.1111/1346-8138.15755. Epub 2021 Feb 18.
3. Yamazaki Y, Matsuo S, Ishikawa T, Munetsugu T, Nishizawa A, Fujimoto N, Satoh T. Pustular psoriasis with severe liver dysfunction: psoriasis-specific immune hepatitis? *Eur J Dermatol.* 2021 Apr 1;31(2):277-279. doi: 10.1684/ejd.2020.3720.
4. 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.
5. Shimokata-Isoe M, Munetsugu T, Okuzawa M, Hirose M, Ishikawa T, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. Atypical pemphigus with anti-desmocollin 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.
6. 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)
7. 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)
8. Yamazaki Y, Munetsugu T, Satoh T. Circumscribed palmar hypokeratosis with sweating disturbance: successful treatment with a heparinoid-containing moisturizer. *Eur J Dermatol.* 2019 Oct 1;29(5):559-561.

9. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Prurigo successfully treated with duloxetine hydrochloride. *Australas J Dermatol*. 2019 Aug;60(3):237-239. doi: 10.1111/ajd.12996. Epub 2019 Jan 24.

【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, 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.jdcr.2021.09.032. eCollection 2021 Dec.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Murota H, Yamaga K, Ono E, Murayama N, Yokozeki H, Katayama I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp Dermatol.* 2019 Dec;28(12):1416-1421.
11. 室田 浩之:スキルアップのためのQ&A 発汗評価の具体的な手順を教えてください (Q&A). *皮膚アレルギーフロンティア* (1348-7280)18巻1号 Page49-50(2020.02)
12. 江原 大輔, 村山 直也, 室田 浩之:【汗とかゆみ】アトピー性皮膚炎のかゆみと汗. *皮膚アレルギーフロンティア* (1348-7280)18巻1号 Page11-14(2020.02)
13. 室田 浩之:【汗とかゆみ】オーバービュー 汗を知り、汗に向き合おう. *皮膚アレルギーフロンティア* (1348-7280)18巻1号 Page7-10(2020.02)
14. 村山 直也, 福地 麗雅, 鋤塚 大, 大仁田 亜希, 室田 浩之:アポクリン色汗症を疑った一例. *発汗学* (1340-4423)26巻2号 Page56-58(2019.12)

15. 村山 直也, 室田 浩之:【変わりつつあるアトピー性皮膚炎の常識-最新の知識と治療の極意】(第I章)最新の知識 病態の新しい考え方 汗の関与. 皮膚科の臨床 (0018-1404)61 巻 6 号 Page748-753(2019. 05)
16. 室田 浩之, 小野 慧美, 山賀 康右, 村山 直也, 片山 一朗:【最近のトピックス 2019 Clinical Dermatology 2019】皮膚疾患の病態 汗と皮膚疾患の関わり. 臨床皮膚科 (0021-4973)73 巻 5 号 Page59-62(2019. 04)

【渡邊大輔】

1. 大嶋 雄一郎, 白坂 木之香, 柳下 武士, 渡辺 大輔, 大野 隆之, 下村 裕, 高間 弘道: Acro-dermato-ungual-lacrima-tooth syndrome の 1 例. 発汗学 (1340-4423)26 巻 1 号 Page26-28(2019. 04)
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. 日本発汗学会総会プログラム・抄録集 27 回 Page29(2019. 06)

【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.
 5. 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)
 6. 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)
 7. 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)
 8. 大田 一路, 中里 良彦, 田村 直俊, 山元 敏正: 体幹の帯状表在感覚低下と顔面を含む分節性無汗を呈した 1 例. *発汗学* (1340-4423)26 巻 2 号 Page49-51(2019. 12)
 9. 中里 良彦, 田村 直俊, 奥田 理沙, 大田 一路, 川崎 一史, 山元 敏正: Idiopathic pure sudomotor failure 治療後に全身性多汗症となった 1 例. *発汗学* (1340-4423)26 巻 2 号 Page47-48(2019. 12)
 10. 田村 直俊, 中里 良彦: 交感神経切除後の代償性発汗・味覚性発汗と発汗の二重神経支配仮説. *発汗学* (1340-4423)26 巻 2 号 Page35-40(2019. 12)
 11. 中里 良彦: 分節性/半側性多汗症:臨床的特徴と病態 特発性分節性無汗症と harlequin 症候群. *自律神経* (0288-9250)56 巻 1 号 Page37-44(2019. 03)
 12. 中里 良彦: 【温度を基軸とした生命活動(温度生物学)】温熱性発汗の生理学的メカニズムとその障害. *脳神経内科* (2434-3285)90 巻 6 号 Page627-633(2019. 06)

13. 中里 良彦：各種疾患 自律神経疾患 特発性後天性全身性無汗症. Annual Review 神経 2019 巻 Page291-298(2019. 03)

【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.
4. 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)
5. 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】

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.
3. 大野 秀夫, 西村 直記, 岩瀬 敏, 菅屋 潤壹, 西村 るみ子, 杉山 理：中年期女性の皮膚潤いに関わる生物物理特性の冬期4年間にわたる経年変化. 日本生気象学会雑誌 (0389-1313)56巻1号 Page35-42(2019. 06)
4. 犬飼 洋子, 岩瀬 敏：病変部位に基づいた発汗障害の分類の提案-的確な治療への導入のために. 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 72回 Page108(2019. 11)
5. 犬飼 洋子, 岩瀬 敏：心因性(転換性障害)様の神経症候を呈するも発汗障害の存在によ

【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.
6. 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. 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, 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.
6. 新関 寛徳：肥厚性皮膚骨膜炎. *日本小児皮膚会誌* 40(1) :7-14(2021.01)
7. 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.
8. Nakazawa S, Niizeki H, Nakabayashi K, Tanese K, Tokura Y: Congenital nail clubbing. *J Dermatol* 2019; 46(3):e101-e102.
9. 畠中 美帆, 種瀬 啓士, 新関 寛徳, 持丸 奈央子, 関 敦仁, 新井 勝大, 入江 理恵, 和田 芳雅, 江浦 重義, 吉田 和恵：中学生で診断しえた肥厚性皮膚骨膜炎の2例. *臨床皮膚科* 2019;73:416-422
10. 新関 寛徳, 吉田 和恵：【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 染色体・遺伝子関連 肥厚性皮膚骨膜炎[指定難病 165]. *日本医師会雑誌* 2019; 148 (特別1) :S307

【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. 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.
10. 安田 葉月, 持丸 奈央子, 新関 寛徳, 久保田 雅也, 小崎 里華, 吉田 和恵: 顔面血管線維腫を契機に診断し得た TSC2/PKD1 隣接遺伝子欠失症候群の 1 例. *日本皮膚科学会雑誌* (0021-499X) 129 巻 5 号 Page1208(2019. 05)

【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.
 20. 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.
 21. 久松 理一：【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 消化器系 非特異性多発性小腸潰瘍症[指定難病 290]。日本医師会雑誌 (0021-4493)148 巻特別 1 Page S235-S236(2019.06)

【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, 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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)
14. 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)
15. Haga N, Shinoda Y, Fujiwara S, Mano H, Nishizaka C: Orthotic treatment for knee pathologies in children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. ISPO 17th World Congress, 2019.10.5-8, Kobe (口頭発表)
16. 芳賀信彦: 身体性システム科学とリハビリテーション医学. 第10回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会 (アカデミックレクチャー), 2019.4.29, 仙台 (口頭発表)
17. 芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーション診療、第56回日本リハビリテーション医学会学術集会 (教育講演)、2019.6.15、神戸 (口頭発表)
18. 芳賀信彦: 感覚の障害と運動器、第3回身体性システム公開シンポジウム「身体意識と協調運動: 身体性システムのリハビリテーション」、2019.9.17、東京 (口頭発表)

【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.
 8. 早川 格, 久保田 雅也 :【小児神経学-現在から未来へ】総論 小児神経疾患の病歴. *小児内科* (0385-6305)52 卷 3 号 Page316-321(2020.03)
 9. 久保田 雅也 : 児童青年期の神経・精神発達疫学 乳幼児発達の意味するもの 成育母子コホートにおける観察研究から. *児童青年精神医学とその近接領域* (0289-0968)60 卷 4 号 Page415-424(2019.08)

【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.
8. 藤本智子：多汗症の治療の行方. 発汗学 (1340-4423)27 卷1号 Page13-19(2020.1)

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