

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究

研究代表者 室田 浩之 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 教授

研究要旨

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

【研究分担者】

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

【研究協力者】

荒木 信之（千葉大学地域医療教育学）
岡田真里子（埼玉医科大学脳神経内科）
佐野 健司（飯田市立病院病理診断科）
渋谷倫太郎（京都大学皮膚科）
竹上 智也
（兵庫県立尼崎総合医療センター皮膚科）
田中 諒
（国立成育医療研究センター皮膚科）
中林 一彦
（国立成育医療研究センター周産期ゲノミクス
研究室）
新関 寛徳
（国立成育医療研究センター皮膚科）
早稲田朋香（長崎大学病院皮膚科）

A. 研究目的

（1）**特発性後天性全身性無汗症(AIGA)**とは、温熱環境下や運動時において体の広範囲（>25%）の発汗が後天的に障害されることで体温調節に支障を生じ、熱中症、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る。実際にどの程度の生活の支障が生じているかを調査した報告は不足している。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懸念されている。上述した症状は学校生活や社会生活に大きな支障を及ぼしているものと推察され、AIGA と診断されないまま、不自由な生活を送っている潜在例も多数存在すると考えられている。学校や職場、行政、また医療現場においても AIGA の認知は進んでいないのが実情であった。厚生労働省難治性疾患政策研究事業研究において診療ガイドラインが作成され、その認知度は徐々に高まっている。これまで AIGA は患

者数約 100~200 名程度とされており、AIGA の実態を把握するには患者数の推移をさらに調査する必要がある。治療も確立されていないため、本研究では慣習的に実施されているステロイドパルス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する。新規治療開発のためには病態解明が急務であり、AMED 班の基礎研究班と連携しつつ、本研究班で作成するレジストリ情報をアカデミア、製薬企業とネットワークングできるレジストリを構築する。

(2) 外胚葉形成不全症の代表的疾患である**低(無)汗性外胚葉形成不全症**は、1929 年 Weech により初めて報告され、現在までに 150~200 を超える病型が記載されている。低汗性外胚葉形成不全症は、低汗症、乏歯症、乏毛症を 3 徴候とする先天性疾患で、ほとんどが X 連鎖潜性(劣性)遺伝だが、一部では常染色体顕性(優性)または潜性(劣性)遺伝形式を示す家系も存在する。遺伝型と疾患重症度との相関関係についての知見は極めて乏しいというのが現状である。そこで、本研究では、4 種類の潜性(劣性)変異について培養細胞レベルで検討を行い、得られた結果と臨床型との相関関係の有無を明らかにすることを目的とする。

(3) 常染色体劣性遺伝性疾患である**肥厚性皮膚骨膜炎(pachydermoperiostosis、以下、PDP)**は、ばち指、骨膜炎、頭部皮膚肥厚を 3 主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。PDP の原因遺伝子として、プロスタグランジン(PG)E2 分解酵素をコードする HPGD 遺伝子と、PGE2 輸送タンパクをコードする SLC02A1 遺伝子が同定されている。本班会議では、日本人患者の 90%以上が、SLC02A1 に変異を有することを明らかにしてきた。PDP は、皮膚肥厚の重症度により、臨床的に二亜型に分類される。頭皮が顕著に肥厚し、大脳の皺襞のように変化した、脳回転状皮膚(cutis verticis gyrata、以下、CVG)をきたす臨床型を完全型、皮膚肥厚が軽度で CVG を来さない型を不完全型と分類

する。この病型分類は、肉眼的所見でおこなっており、分類に有用な客観的バイオマーカーは確立されておらず、本研究では PDP の病型分類、共存症状と遺伝子変異の関連について探索することを目的とした。

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

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

(6) **レジストリ**は難病の臨床情報の集積によって疾患の理解につなげること、そして患者に創薬・治験へのマッチングを促進するデータベースであるべきである。そのためにはデータベースの定義、患者への re-contact が重要であり、マンパワーからデジタルへのタスクシフトを実現することで、コストパフォーマンスに優れたレジストリとなるはずである。

B. 研究方法

(1) 2015 年 4 月から 2020 年 3 月までの DeSC の管理する保険診療情報によるリアルワールドデータから無汗症病名の診療情報

内容を閲覧し疫学的調査を実施した。さらに長崎大学病院、埼玉医科大学における特発性後天性全身性無汗症の後ろ向き調査により臨床症状の特徴、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。

埼玉医科大学は1991年から2021年までに受診したAIGA患者75例(男性59例、女性16例)を対象とし、疼痛のある群(A群:48例)と疼痛のない群(B群:27例)の2群に分けて①発症年齢、②性差、③コリン性蕁麻疹の有無、④手掌・足底発汗障害の有無、⑤罹病期間、⑥自然寛解・ステロイド反応性を検討した。

長崎大学病院は2014年から2022年の9年間にステロイドパルス療法を施行したAIGA患者を対象とした。対象患者に対し、後方視的に電子カルテを振り返り、背景・臨床経過について検討した。調査項目は、ステロイドパルス療法の施行年(年)および施行した季節、性別、ステロイドパルス療法施行時の年齢(歳)、無汗症重症度スコア、ステロイドパルス療法前の抗ヒスタミン薬使用の有無・処方量、コリン性蕁麻疹合併の有無、ステロイドパルス療法前の運動習慣の有無、無汗発症からステロイドパルス療法までの期間(月)、ステロイドパルスのmPSL1日量(mg/日)、ステロイドパルス療法後の発汗トレーニングの有無、血清CEA値(ng/ml)、皮膚病理所見、ステロイドパルス療法の有効性の13項目とした。調査項目のうち、ステロイドパルス療法の施行年は複数回の場合、最終治療時を記載した。重症度スコアは無汗・低汗病変部の面積で評価し、スコア0(25%未満)、スコア1(25%以上50%未満)、スコア2(50%以上75%未満)、スコア3(75%以上)と分類した。

(倫理面への配慮) 院内における後ろ向き症例集積研究については、長崎大学病院は施設内の倫理審査で受理された。埼玉医科大学病院では本研究は診療録をもとにした後方視的検討であり、倫理面での問題はない。リアルワールドの診療情報解析につい

ては、症例数の少ない地域では個人の特定につながる恐れがあるため、そのような情報はDeSC側の判断で共有されないよう倫理的に配慮されていた。

(2) 無汗性外胚葉形成不全症本は疾患レジストリによる臨床情報の蓄積に必要な収集項目について収集すべき情報を決定した。遺伝子変異が蛋白の機能面に影響を及ぼすかについて、過去にEDARのdeath domain内に同定された潜性(劣性)遺伝形式を示す4種類のミスセンス変異(p. R358Q, p. G382S, p. I388T, p. T403M)について、培養細胞での過剰発現系で一連の解析を実施した。

(倫理面への配慮) 遺伝子変異に関する研究は山口大学倫理委員会の承認を得ている(遺伝性皮膚疾患の病因・病態解析に関する研究; 承認番号 H2019-083)。

(3) 肥厚性皮膚骨膜炎患者における臨床データ、遺伝子情報、尿中代謝物、皮膚組織の解析を行う横断的研究を計画した。肥厚性皮膚骨膜炎の診断が確定している患者、罹患が疑われる患者、患者(または罹患が疑われる者)の親族に対して、遺伝子診断(血液の残検体)としてエクソーム解析を用いてHPGDおよびSLC02A1の遺伝子変異同定、血中、尿中prostaglandin E2(PGE2)測定、エピゲノム解析、臨床データの検討を実施する。特に、本年度はアセトアミノフェン投与量と尿中PGE2濃度の関係について検討を行った。

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

(4) 先天性無痛無汗症(CIPA)患者家族会に属する48家族(患者57名)に調査票による無記名式のアンケートを実施した。48家族中28家族(回収率58.3%)から回答を得た。調査期間は2023.2.1~3.31であり、わが国における新型コロナウイルス感染症の第8波が終息しつつあるかにみえる時期に

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。

(5) 原発性局所多汗症診療ガイドライン作成(2023年度) 前回の2015年度版から変更点として原発性腋窩多汗症に対して保険適用の外用抗コリン薬(ソフピロニウム臭化物、グリコピロニウムトシル酸)が加わったこと、本邦の疫学についての新たな知見、多汗症が心理的、社会的な負荷を負う疾患であることを新たにEBMに基づいた観点から検証して多汗症の診療アルゴリズムを作成する。さらに多汗症の認知度を高める活動を行う。愛知医科大学では原発性腋窩多汗症の新規薬剤であるソフピロニウム臭化物による治療前および治療開始後4週時のHDSS、発汗 visual analogue scale (VAS) および dermatology life quality index (DLQI) 合計スコアを評価した。また、本剤による治療前および治療開始後4週時にアンケート調査を実施し、治療の患者満足度などを調査した。

(倫理面への配慮) 本試験は、愛知医科大学医学部倫理委員会にて承認を得た(承認番号2021-131)。

(6) レジストリの構築については現在、研究者と患者相互の情報提供が可能なデータベースの構築に取り組んでいる。具体的にはNTTdataのデータベース内にレジストリを構築し、NTTdataが提供するVPNを介して分担研究施設からの情報入力を行う。オンライン診療・疾患管理システムYaDocがAmazon Web Serviceで同データベースに接続しており、患者個人の端末と分担研究施設の間で双方向的な情報共有が可能になる。

(倫理面への配慮) 長崎大学病院を基幹施設として倫理審査中である。

C. 研究結果

(1) 無汗症のレセプト情報によるリアルワールドの疫学と診療の実態調査を行い、2015年から2020年の累積患者数は80人、平均13.3人/年であった。埼玉医科大学病

院の検討結果: 発症年齢: A群 27.5 ± 13.1 (mean \pm SD) 歳、B群 36.7 ± 10.2 歳であり、A群はB群に比較し有意に若年であった ($p < 0.01$)。②性差(男:女): A群(39:9)、B群(20:7)で、両群間に差はなかった。③コリン性蕁麻疹の合併: A群32例(66%)、B群4例(14%)と、A群ではB群に比べ有意に合併していた ($p < 0.01$)。④手掌・足底の発汗障害: A群3例(6%)、B群8例(36%)と、B群はA群に比較し有意に合併していた ($p < 0.01$)。⑤罹病期間: A群 2.5 ± 5.3 年、B群 5.4 ± 10.1 で、両群間に有意差はなかった。⑥自然寛解・ステロイド反応良好: A群37例(77%)、B群17例(62%)と両群間に有意差はなかった。

長崎大学病院での検討は2014年から2022年の9年間に当該施設でステロイドパルス療法を施行したAIGA患者は22例(男性19名、女性3名)であった。年代割合は10代が最多の7名、10から30代が全体の82%を占め、治療時の年齢は15歳~63歳(中央値26歳)であった。全患者での治療効果は22例中、有効11例、無効11例で有効率は50%であった(図1)。有効群・無効群間でステロイドパルス施行回数に顕著な差はなかった。男女間では男性の有効率は58%、女性の有効率は0%であり、男性の有効率が比較的高かった。年代別では10~20代の有効率は58%、30~40代の有効率は42%、50~60代の有効率は33%となり、有効率は若い世代で高い傾向を示した。ステロイドパルス療法前に抗ヒスタミン薬を使用した患者の有効率は55%、使用しなかった患者の有効率は40%で有意差はなかった ($p = 0.610$)。一方で、抗ヒスタミン薬の処方量については、無効群に比べ2倍量処方した患者の割合が有効群で多い傾向があったが統計的な有意差を認めなかった ($p = 0.057$)。AIGA患者22人中18人がコリン性蕁麻疹を合併しており、コリン性蕁麻疹合併者のステロイドパルス療法の有効率は56%であった。ステロイドパルス療法前に運動習慣がなかった患者で有効率30%、

運動習慣があった患者で有効率 67%と、運動習慣のある患者の有効率が高かったが、統計的な有意差を認めなかった ($p=0.086$)。ステロイドパルスの 1 日量については mPSL 1000 mg/日の患者は有効率 73%、500 mg/日の患者は有効率 27%であり 1000 mg/日の有効率が有意に高かった ($p=0.033$)。ステロイドパルス療法を施行した季節は夏と秋に治療した患者が 18 人と多くを占めた。季節別の治療効果については、夏は有効率 62%、秋は有効率 20%、春と冬はそれぞれ有効率 50%であり、特に秋の有効率が低かった。無汗の症状発症からステロイドパルス療法を開始するまでの期間で比較すると、6 か月以内が有効率 62%、6~12 か月が有効率 50%、1 年以上が有効率 20%と、発症から治療までの時間が長い程有効率が低下していた (図 2)。ステロイドパルス療法後に発汗トレーニングを行った患者の有効率は 69%であったが、発汗トレーニングを行わなかった患者では有効率 0%であった (図 3)。発汗トレーニングの内容は入浴が最多でサウナ・ジョギングがそれに次いで多かった。血清中 CEA (基準値: $\leq 5.0\text{ng/ml}$) を測定していた患者 20 名について、CEA が 10.0ng/ml 以上の患者で有効率 63%、 10.0ng/ml 以下の患者で有効率 33%であったが有意差はなかった ($p=0.199$)。次に無汗部の皮膚病理検査を行った 13 名について CEA 値と病理所見の関係性を検討した。CEA が 10.0ng/ml 以上の患者では AIGA でみられるとされる、汗腺・汗管周囲のリンパ球浸潤、汗腺分泌細胞の膨化、角層の過角化を多く認めた。

(2) 無汗性外胚葉形成不全症

レジストリの収集項目の設定を行った。本疾患の原因遺伝子とされる EDA 受容体 (EDAR) の変異体の機能を検討する基礎研究を実施した。p. R358Q および p. T403M 変異型 EDAR 蛋白は野生型 EDAR 蛋白に比べ発現量の減少と分子量の増加が western blot 法で確認された。一方で、p. G382S および p. I388T 変異型 EDAR 蛋白は野生型 EDAR 蛋白と同様の発現パターンを示した。各 EDAR

蛋白の細胞内での局在は、p. G382S および p. I388T 変異型 EDAR 蛋白は野生型 EDAR 蛋白と同しく細胞質内にその局在が確認された。一方、p. R358Q と p. T403M 変異型 EDAR 蛋白は細胞膜に発現していた。それら変異体の EDAR の機能をしらべる NF- κ B レポーターアッセイでは、すべての変異型 EDAR 蛋白が NF- κ B の活性化を抑制した。EDAR とそのシグナル伝達に関わる EDARADD の結合を検討した共免疫沈降法では、p. R358Q と p. T403M 変異型 EDAR 蛋白は EDARADD との結合能を完全に喪失していたが、p. G382S と p. I388T 変異型 EDAR 蛋白は、ある程度結合能を維持した。これらの解析で、p. G382S 変異型 EDAR の機能喪失の程度は最も軽度と考えられた (図 4)。

(3) 肥厚性皮膚骨膜炎における尿中 PGE 主要代謝産物に対するアセトアミノフェンの効果を検討した。選択的シクロオキシゲナーゼ阻害薬は、肥厚性皮膚骨膜炎患者の体内 PGE 濃度を減少させ、症状を可逆的に改善した。実際、非ステロイド性抗炎症薬の内服は、本邦の肥厚性皮膚骨膜炎患者の関節痛に有効であり、ある程度の QOL の改善を期待できる。しかし、消化管穿孔を併発した肥厚性皮膚骨膜炎患者では、選択的シクロオキシゲナーゼ阻害薬は安易に投与できない。そこで、*SLCO2A1* 遺伝子変異を有する完全型 3 名、不完全型 2 名の患者について、胃腸障害が比較的起こしにくいとされるアセトアミノフェンが関節痛や体内 PGE 濃度の低下に有用か検討した。その結果、アセトアミノフェンの内服により、無治療時尿中 PGE 主要代謝産物が $200 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cre}$ 以上の場合は、尿中 PGE 濃度が用量依存性に低下することが判明した (図 5)。

(4) 先天性無痛無汗症患者のコロナ感染は 28 家族中 14 家族に認めしたが、酸素投与の必要な重症患者の発生はなかった。家族の感じる心理的ストレスに関してのアンケート第 1 回目はコロナ禍の状況で精神的ストレスの増大した群は 39.5%、精神的ストレスの少ない群は 26.3%であった。今回の検討

では聖戦的ストレス増大群は 34.5%、精神的ストレスの少ない群は 20.7%であり、有意な変化はなかった。患者の多動等の行動変容に関しては第 1 回目よりも今回で有意に減少した。患者の夜間覚醒等の睡眠障害に関してはこの 3 年間で有意な変化はなかった。新たな薬物使用はない。(図 6)

(5) 原発性局所多汗症診療ガイドラインでは多汗症診療アルゴリズムにおいては、多汗の部位に対して、費用や身体への侵襲の観点からリスクの低い治療から行うことを表記することで選択順序についての一定の方向性を示した(図 7)。新規薬剤であるソフピロニウム臭化物の原発性腋窩多汗症への有効性において、治療開始後 4 週時に手掌多汗症重症度評価基準 HDSS が 1 または 2 (最悪で 4) に改善した患者割合は 82.6%であった。発汗 VAS および DLQI 合計スコアでも 4 週時に有意な低下が見られ、本剤が実臨床でも有効性を支持する結果であった。

(6) レジストリ構築

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

D. 考察

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

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

(2) 無汗性外胚葉形成不全症の EDAR 変異体の病態への関与は未だ不明だが、EDAR はこれまで細胞質内に発現すると知られていたことから、p. R358Q および p. T403M 変異型 EDAR が細胞膜に局在する発現パターンは異常なものと考えられる。NF- κ B レポーターアッセイおよび共免疫沈降法の結果から、各変異型 EDAR 蛋白と EDARADD の親和性は NF- κ B 活性低下の程度と強く相関することが示唆された。今回解析した 4 種類のミスセンス変異は、いずれも EDAR の機能や構造に重大な影響を与えると複数のデータベースで推測されていたが、本研究では変異型に違いが実際に発現・機能に影響することが明らかになった。

つまり各変異を機能喪失の度合いで区別すると、R358Q と T403M を「重度」、p. I388T を「中等度」、p. G382S を「軽度」と分類できる。各変異と表現型を比較検討した結果、EDAR 遺伝子変異の機能喪失の程度が HED の重症度と相関している可能性が示唆された。

(3) 肥厚性皮膚骨膜炎の診断を均てん化するため、ガイドラインの作成が急務であると考えた。アセトアミノフェンによる胃腸障害は、セレコキシブなどの選択的シクロオキシゲナーゼ阻害薬の胃腸障害よりも頻度が少ない。アセトアミノフェンによる尿中 PGE 主要代謝産物の減少は、セレコキシブによるものよりも弱い。しかし、セレコキシブを使えない患者には、アセトアミノフェンが有用と考えられた。

(4) 先天性無痛無汗症は家族会を通して、

長引くコロナ禍の中で感染者を出しながら、新たな日常生活を構築している様子が見えてくる。コロナ感染自体は重症化することはなかったが、生活上の制限は患者家族にストレスを与えていると思われた。疾患の特性としての多動等の行動変容はこの3年間で有意に減少しており、制限の多い環境に対する慣れも生じていることや対処に余裕が出てきたことも関係すると思われる。

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

(6) レジストリの構築を進めている。現在、研究者と患者相互の情報提供が可能なレジストリの構築に取り組んでいる。実際の試験運用は次年度の夏頃を予定している。(図8, 9)

E. 結論

発汗異常をきたす稀少難病の病態研究と疫学的情報集積が進みつつあり、それに基づく疾患概念と重症度評価の確立が診療ガイドラインの作成につながり、啓蒙と診療の均てん化につながっている。先天性無痛無汗症は患者会との情報交換が密に行われており、他疾患の患者会でも、交流を進めていく必要がある。また、患者と研究者双方向性のレジストリの構築が急務であり、迅速に進めていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)

- 岡田真里子, 大田一路, 中里良彦ほか. 疼痛を伴う特発性後天性全身性無汗症の特徴. 発汗学 29:49-50, 2022.
- 佐野健司, 朝比奈正人, 荒木信之, 岩谷舞, 上原 剛: 特発性後天性全身性無汗症とGCDFP15の汗管漏出との関係. 発汗学, 29(1): 2-8, 2022
- 朝比奈正人 自律神経系の機能検査法. 内科学 第12版, 矢崎義男, 小室一成編, 朝倉書店(東京), 2022, pp232-234
- 朝比奈正人 自律神経症候. メディカルスタッフのための神経内科学, 河村 満編, 医歯薬出版(東京), 2023, pp76-82
- Asahina M. Research history and current concept of the autonomic nervous system. J Kanazawa Med Univ. 147: 13-19, 2022
- 朝比奈正人. 自律神経システムの予測処理機能—臨床の立場から—. 自律神経, 59(3): 266-269, 2022

(2) 無汗性外胚葉形成不全症

- Yagi S, Yasuno S, Ansai O, Hayashi R, Shimomura Y. Different degree of loss-of-function among four missense mutations in the EDAR gene responsible for autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia may be associated with the phenotypic severity. J Dermatol, 50(3): 349-356, 2023.

(4) 先天性無痛無汗症

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

(5) 原発性局所多汗症

- 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.

- 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
 - Fujimoto T, Okatsu H, Miyama H. Two-week prospective observational study of 5% sofipironium bromide gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol.* 2022 Jun; 49(6): 594-599. doi: 10.1111/1346-8138.16384.
 - Fujimoto T, Inose Y, Nakamura H, Kikukawa Y. Questionnaire-based epidemiological survey of primary focal hyperhidrosis and survey on current medical management of primary axillary hyperhidrosis in Japan. *Arch Dermatol Res.* 315(3): 409-417, 2023. doi: 10.1007/s00403-022-02365-9.
 - 藤本智子, 大勝寛通, 深山 浩, 大嶋雄一郎. 腋窩多汗症の患者意識調査 インターネットアンケート調査 608 人の結果報告. *日本臨床皮膚科医会雑誌*, 39(3): 431-439, 2022.
 - 横関博雄, 藤本智子, 渡辺俊輔, 小川修平, 藤井千恵. グリコピロニウムトシル酸塩水和物ワイプ製剤の原発性腋窩多汗症患者に対する長期投与試験 ランダム化並行群間比較多施設共同試験. *日本臨床皮膚科医会雑誌*, 39(1): 55-63, 2022.
 - 藤本智子. 【「攻めない治療」で攻める!】(Part3.)攻めない治療 感染症、その他 (case 21) 外用できれいにする集簇性ざ瘡 (重症ざ瘡). *Visual Dermatology*, 21(5): 501-503, 2022.
 - 大嶋雄一郎, 石黒和守, 渡辺大輔: 原発性腋窩多汗症治療におけるソフピロニウム臭化物の臨床的有効性と患者満足度調査. *皮膚の科学*, 21(2): 79-85, 2022
 - 並木 剛: 多汗症. *皮膚科の臨床*, 64(5): 860-863, 2022.
2. 学会発表
- (1) 特発性後天性全身性無汗症 (AIGA)
- 岡田真里子. 基礎と臨床の融合シンポジウム 9. 発汗と疼痛 疼痛発作を伴う全身性無汗症—Fabry 病と AIGA について— 第 75 回日本自律神経学会総会, 埼玉 (2022. 10.28)
- (2) 無汗性外胚葉形成不全症
- 下村 裕, 安野秀一郎, 林 良太, 安齋 理. 常染色体潜性低汗性外胚葉形成不全症の発症に関わる EDAR 遺伝子変異の比較検討. 第 30 回日本発汗学会総会 (2022 年 9 月 17 日)
- (5) 原発性局所多汗症
- 須賀 康, 藤本 智子, 志水弘典. 【汗・体臭】汗と体臭のコントロール. *Bella Pelle* 7(2): 110-116, 2022. 座談録
 - 藤田真依子, 飯田忠恒, 大竹里奈, 竹下八菜, 藤本智子, 沖山奈緒子. 血清 CEA 高値を示す特発性後天性全身性無汗症の検討. 日本皮膚科学会東京地方会第 901 回例会 2022 年 5 月 21 日 東京
 - 藤田真依子, 飯田忠恒, 竹下八菜, 藤本智子, 沖山奈緒子. 特発性後天性全身性無汗症において血清 CEA 低値と IgE 高値はステロイド治療抵抗性のマーカーとなる. 第 30 回日本発汗学会総会 2022 年 9 月 17 日 Web 開催
 - 稲澤美奈子, 並木 剛, 藤本智子, 横関博雄. 薬剤耐性腸内細菌感染による psuedochromhidrosis と診断した 1 例. 第 30 回日本発汗学会総会 2022 年 9 月 17 日 オンライン開催
 - 藤本智子. 多汗症診療の未来について.

第 30 回日本発汗学会総会 2022 年 9 月
17 日 Web 開催

- 稲澤美奈子, 並木 剛, 端本知佳, 宇賀神
つかさ, 藤本智子, 宗次太吉, 横関博雄.
本邦における無汗性外胚葉形成不全症患
者 24 名の疫学調査 アレルギー疾患合併
の検討を中心に. 第 121 回日本皮膚科学
会総会 2022 年 6 月 2~5 日 京都府ハイ
ブリッド開催
- 藤本智子, 渡辺俊輔. Glycopyrronium
tosylate の原発性腋窩多汗症患者におけ
る患者報告 outcome. 第 38 回日本臨床皮
膚科医会総会・臨床学術大会 2022 年 4
月 23~24 日 鹿児島市ハイブリッド開催
- 藤本智子. 多汗症診療で遭遇!ガイドライン
では対応不可能な症例にであったら. 第 38
回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大
会 2022 年 4 月 23~24 日 鹿児島市ハイ

ブリッド開催

- Terada-Inazawa 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 ectoderma dysplasia in Japan:
high prevalence of allergic diseases. J
Dermatol 2022; Apr 49(4): 422-431.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含
む。)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

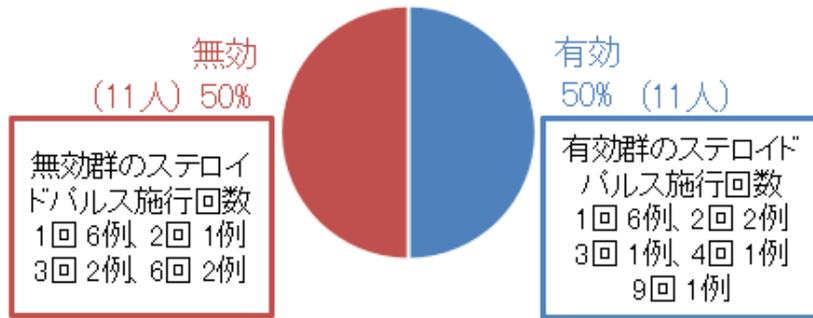


図 1 : 長崎大学病院における特発性後天性全身性無汗症の後方視的調査。
全患者のステロイドパルス療法有効率

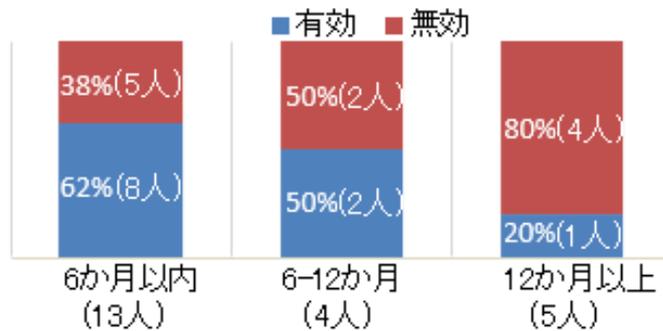


図 2 : 長崎大学病院における特発性後天性全身性無汗症の後方視的調査。
無汗症発症と治療までの期間別の有効率

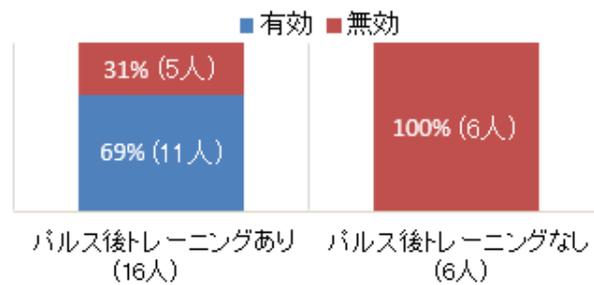


図 3 : 長崎大学病院における特発性後天性全身性無汗症の後方視的調査。
ステロイドパルス療法後の発汗トレーニング別の有効率

	R358Q	G382S	I388T	T403M
発現量	減少	正常	正常	減少
発現パターン	分子量が増加	正常	正常	分子量が増加
細胞での局在	細胞膜	細胞質	細胞質	細胞膜
NF-κBの活性化	顕著に低下	わずかに低下	中程度低下	顕著に低下
EDARADDとの結合能	喪失	わずかに低下	中程度低下	喪失
変異の評価	完全な機能喪失	軽度の機能低下	中等度の機能低下	完全な機能喪失
臨床型	重症	軽症～中等症	中等症	重症

図4 : 無汗性外胚葉形成不全症の遺伝子変異と表現型の関係

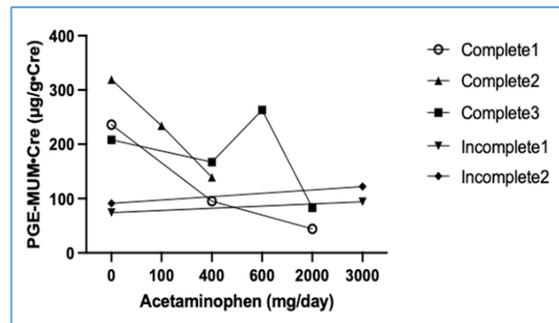


図5 : 肥厚性皮膚骨膜炎 アセトアミノフェン内服量 (横軸) と尿中PGE主要代謝産物クレアチニン換算濃度 (PGE-MUM・Cre) の関係

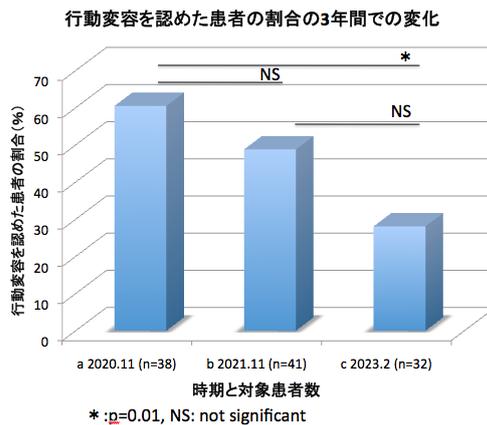


図6 : 先天性無痛無汗症 行動変容を認めた患者の割合の年次変化

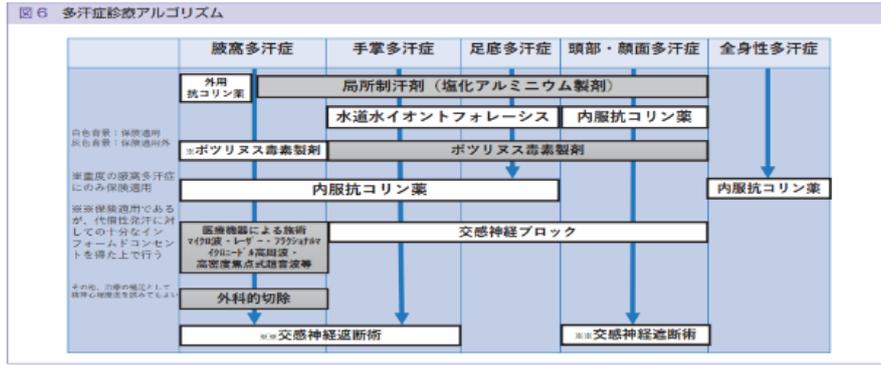


図7：原発性局所多汗症診療ガイドライン2023の診療アルゴリズム

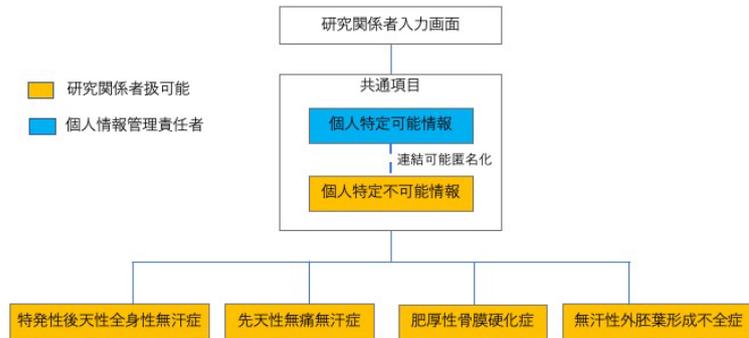


図8：研究者と患者の相互情報を可能にするレジストリの階層図

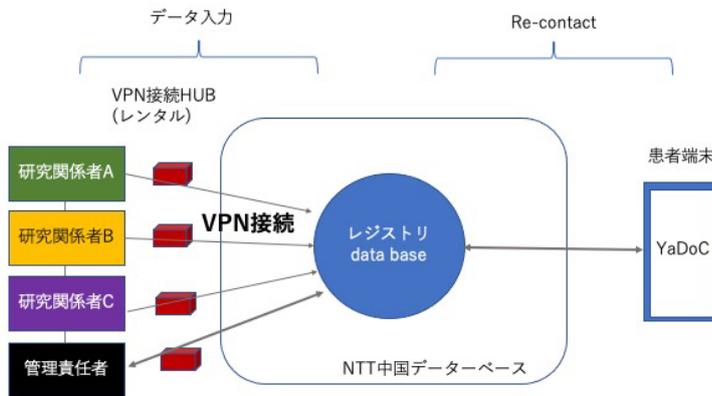


図9 レジストリのネットワークング図

『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』

2022年度 第1回 スタートアップ班会議

2022年8月26日(金) 14:00~16:00 zoom 開催

プログラム

1. 班長挨拶
2. 国立保健医療科学院研究事業推進官・武村真治先生ご挨拶
3. 班員自己紹介

4. 今年度の各個研究の計画について
 - 【先天性無痛無汗症】：久保田先生、芳賀先生
 - 【肥厚性皮膚骨膜症、遺伝子解析】：野村先生、吉田先生、久松先生
 - 【原発性局所多汗症】 室田、横関先生、藤本先生、中里先生、朝比奈先生、大嶋先生
 - 【特発性後天性全身性無汗症、無汗性外胚葉形成不全症】：室田、鋤塚、横関先生、
並木先生、下村先生、中里先生、朝比奈先生、大嶋先生、野村先生、高橋先生
 - 【レジストリ作成/QOL 評価指標確立/遺伝子解析/病態解明のための基礎研究】：
室田、鋤塚、松本先生、下村先生、野村先生、高橋先生

5. 次回の開催予定について

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究班

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

発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査研究の概要

室田浩之、鍛塚 大(長崎大学皮膚科)、松本武浩(長崎大学医療情報学)

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

先天性無痛無汗症(CIPA) 今後の研究課題

久保田雅也(島田療育センター)

1. 診断の実際に関する調査 遺伝子検査での確定 もしくは臨床症状のみ(患者家族会)
2. 第29回検診会による年齢別の現状把握 何に困っているか
3. 第3回コロナ禍実態調査 2022(患者家族会)
4. ガイドライン英訳 HP 収載
5. 非典型例の記載
6. 整形外科的な対応の論文レビュー

肥厚性皮膚骨膜炎～これまでの成果と患者データベースの構築にむけて

野村尚史^{1,2)}、渋谷倫太郎²⁾、吉田和恵³⁾、田中 諒³⁾、新関寛徳³⁾、中林一彦⁴⁾、久松理一⁵⁾

(1.京都大学大学院医学研究科難病創薬産学共同研究講座、2.京都大学大学院医学研究科皮膚科学、3.国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部皮膚科、4.国立成育医療研究センター周産期ゲノミクス研究室、5.杏林大学医学部消化器内科学)

肥厚性皮膚骨膜炎(PDP)は、ばち指、骨膜炎、皮膚肥厚を3主徴とする遺伝性疾患である。PGE2分解酵素(HPGD)またはPG輸送体(SLCO2A1)に異常があり、背景にPGE2過剰症が存在する。本学会で調査した日本人42例中、26例(64%)が掌蹠多汗症を合併した。日本人PDPのほとんどはSLCO2A1変異型で、胃腸障害を合併する。そのためCOX阻害薬によるPGE2の補正が困難である。本会議では、代替薬によるPGE2の補正が可能か検討したい。本症の多くは常染色体劣性遺伝だが、中国で常染色体優性遺伝の症例が報告されている。日本人患者の実態を引き続き調査し、本会議を通して患者データベースを構築したい。

原発性局所多汗症の治療指針作成、疫学調査と疾患啓蒙活動について

藤本智子(池袋西口ふくろう皮膚科クリニック)、横関博雄(東京医科歯科大学)

原発性局所多汗症の本邦の疫学調査が行われた2013年以降、新しく検討された疫学調査はなかった。そのため今回2020年度に新しく疫学調査を行いました。Webアンケートを用いた約6万人を対象に行っ

た疫学調査では原発性局所多汗症の有病率は 10.0%、部位別では原発性腋窩多汗症が 5.9% (頭部・顔面 3.6%、手掌 2.9%、足底 2.3%) で最も多かった。原発性局所多汗症で医療機関を受診したことがある割合は 4.6 % といまだに低い受診率がうかがわれた (Archives of Dermatological Research <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02365-9>)。

さらに、原発性腋窩多汗症の患者 608 人へのインターネットアンケート調査でも、腋窩多汗症の症状で医療機関を受診したのは 9.5% と低く、腋窩多汗症の症状で学業・仕事への影響があったと回答したのは 17.1%、その内訳は、「希望の職種・職業を諦めた経験がある」回答が 6.6% を占めていた (日臨皮会誌:39 (3), 431-439, 2022(令和 4))

現在、原発性腋窩多汗症に対して保険適用の外用薬が 2 剤発売されたこともあり、日本皮膚科学会に原発性局所多汗症診療ガイドラインの改訂版を提出済みの状態であり、班会議委員とともに公開にむけて会議を重ねている状態です。

今後は、いまだに認知度の低い多汗症への理解を、患者の現状を示す疫学データなどの集積は引き続き必要と考えます。さらに学会や勉強会なども通じ医療者側、患者側に対してそれぞれ啓蒙も必要であり、教育現場、患者会 (NPO 法人多汗症サポートグループ) などとの連携も行っていく予定であります。

足底多汗症における A 型ボツリヌス毒素局注の有効性について

大嶋雄一郎 (愛知医科大学皮膚科)

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

疼痛を伴う特発性後天性全身性無汗症の臨床的特徴

中里良彦 (埼玉医科大学脳神経内科)

AIGA ではしばしば発汗誘発時に全身の疼痛発作を伴う。温熱性負荷時のみならず、精神的緊張時にも用意に疼痛が誘発され、ときに激痛となる。一方、疼痛発作を全く伴わない AIGA も存在し、両者の違いが生じる理由は明らかではない。疼痛を伴う AIGA では全身性無汗によるうつ熱症状よりもこの疼痛発作が日常生活の大きな妨げになっている。本研究では疼痛を伴う AIGA の特徴と治療法を検討する。

特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の病態における細胞障害性 T 細胞の役割に関する研究

佐野健司¹⁾、朝比奈正人²⁾、荒木信之³⁾ (1.飯田市立病院病理診断科、2.金沢医科大学脳神経内科、3.千葉大学医学部附属病院脳神経内科)

多くの AIGA 例では汗管上皮の破壊性変化を伴う T 細胞浸潤を汗管上皮内に認める。血清 CEA はこれらの症例のほとんどで上昇し、汗管上皮破壊性炎症との関連が示唆される。浸潤 T 細胞は CD4 と CD8

が混在し、TIA1 が発現する。また、この障害汗管や浸潤 T 細胞には I 型インターフェロンの関与を示す myxovirus resistance protein A が発現する。このことから I 型インターフェロンと細胞障害性 T 細胞由来の II 型インターフェロンの両者が AIGA の病態に関与すると推測され、本研究ではこの仮説を明らかにする。

無汗性外胚葉形成不全症の成人における指定難病の認定に向けて

下村 裕（山口大学皮膚科）

無汗性外胚葉形成不全症（以下 AED）は無汗症、乏歯症および乏毛症を 3 徴候とする遺伝性疾患であり、既に小児慢性特定疾患の 1 つである。現在の診断基準では、p63 遺伝子変異による外胚葉形成不全症なども AED として認定される可能性があり、さらには認定基準が発汗症状のみであることにも違和感を覚える。例えば、乏歯症の程度なども考慮されるべきと考える。AED の成人における指定難病の認定を目指す際の今後の課題等を提示したい。

特発性後天性全身性無汗症の病態解析・疫学調査・無汗性外胚葉形成不全症のレジストリ作成・肥厚性皮膚骨膜炎の症例集積

並木 剛（東京医科歯科大学皮膚科）

特発性後天性全身性無汗症については当科の飯田らが 3 次元イメージングと網羅的遺伝子解析を組み合わせた病態解析を進めており、今後はマウスを用いた動物モデルにて特発性後天性全身性無汗症の新規治療につながる成果を得られるよう研究を進展させていきたい。また AMED「希少疾患先天性無歯症患者の欠損歯を再生する新規抗体医薬品の開発」班と連携して無汗性外胚葉形成不全症のレジストリ作成を進めていく。さらに肥厚性皮膚骨膜炎の症例集積も進めていく。

希少疾患先天性無歯症患者の欠損歯を再生する新規抗体医薬品の開発

高橋 克（公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院歯科口腔外科）

「希少疾患先天性無歯症患者の欠損歯を再生する新規抗体医薬品の開発」が、AMED 難治性疾患実用化研究事業に採択されました。症候群性先天性無歯症である X 連鎖無汗性外胚葉異形成症は、USAG-1 抗体の有効性が確認され、医師主導治験の対象疾患と考えております。3 月 PMDA との RS 戦略相談が完了し、前臨床試験の内容が確定し、臨床試験開始を目指している状況です。班員の先生方のご理解が得られるようであれば、貴重な情報の共有の可能性について議論させて頂ければ幸いです。また、EDA/USAG-1 ダブルノックアウトマウスの解析をすすめています。無汗腺/低汗腺のレスキューの表現型が確認されるようであれば、USAG-1 抗体の有効性の確認に進む予定です。