

200936197A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

先天性無痛症の実態把握および  
治療・ケア指針作成のための研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 芳賀 信彦

平成22（2010）年 3月

## 目次

I. 研究者名簿	1
II. 総括研究報告	
先天性無痛症の実態把握および治療・ケア指針作成のための研究	2
芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科	
III. 分担研究報告	
1. 先天性無痛症の診療実態に関する調査	7
芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科	
(資料) アンケート用紙	
2. 先天性無痛無汗症の知覚に関する臨床的検討	12
芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科	
3. 先天性無痛症の分子病態学的研究	14
犬童 康弘 熊本大学医学部附属病院 小児科	
4. 先天性無痛無汗症患者での末梢神経刺激時の脳内認識機能に関する研究	16
富岡 俊也 東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター	
5. 無痛無汗症患者にみられる周性嘔吐症状の検討： その中枢性メカニズムについて	18
久保田雅也 国立成育医療センター 神経内科	
6. 先天性無痛症に合併する後足部骨折に関する検討	23
芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科	
田中 信幸 群馬整肢療護園 整形外科	
7. 先天性無痛症患者の視機能発達に関する研究	25
天野 史郎 東京大学医学部附属病院 角膜移植部	
8. 先天性無痛無汗症における皮膚生理学的所見に関する研究	27
馬場 直子 神奈川県立こども医療センター 皮膚科	
9. 先天性無痛症(HSAN4型, 5型)の歯髄感覚と歯髄神経分布に関する研究	31
三輪 全三 東京医科歯科大学歯学部附属病院 育成系診療科	
10. 患者・家族の支援に関する研究	
田中千鶴子 昭和大学保健医療学部 看護学科	33
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	35

V. 資料：GeneReviews Japan（翻訳） 「遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーⅣ型」	……36
VI. 研究成果の刊行物・別刷（別添）	



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
 先天性無痛症の実態把握および治療・ケア指針作成のための研究  
 平成 21 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究代表者	芳賀 信彦	東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科
研究分担者	天野 史郎	東京大学医学部附属病院 角膜移植部
	犬童 康弘	熊本大学医学部附属病院 小児科
	久保田雅也	国立成育医療センター 神経内科
	田中千鶴子	昭和大学保健医療学部 看護学科
	田中 信幸	群馬整肢療護園 整形外科
	富岡 俊也	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター
	馬場 直子	神奈川県立こども医療センター 皮膚科
	三輪 全三	東京医科歯科大学 歯学部附属病院 育成系診療科
研究協力者	二瓶 健次	東京西徳洲会病院 小児医療センター
	栗屋 豊	聖母病院 小児科
	池田喜久子	千葉徳洲会病院 リハビリテーション科
	上原 朋子	福生病院 小児科
	佐藤 哲二	鶴見大学歯学部解剖学第2講座
	池田 正一	神奈川歯科大学附属横浜研修センター総合歯科学講座
	久保寺友子	神奈川県立こども医療センター 歯科
	白川 公子	東京西徳洲会病院 小児医療センター
	濱邊富美子	東海大学健康科学部看護学科
	河島 則天	国立障害者リハビリテーションセンター研究所
	野崎 誠	江戸川台皮膚科クリニック
	田中 弘志	心身障害児総合医療療育センター 整形外科

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

先天性無痛症の実態把握および治療・ケア指針作成のための研究

研究代表者 芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科教授

研究要旨 先天性無痛症を対象とし班研究を行った。研究班全体としての活動のほか個別研究として、A. 診療実態に関する調査、B. 病態把握のための基礎・臨床研究、C. 合併症に関する臨床研究、D. 患者・家族の支援に関する研究、を行い、「総合的な治療・ケアのための指針」作成を目標とした。個別研究には継続中のものもあり、最終目標には至っていないが、一定の成果を出すことができた。

研究分担者氏名・所属機関名・職名

- 1) 天野史郎・東京大学医学部附属病院角膜移植部・准教授
- 2) 犬童康弘・熊本大学医学部附属病院小児科・講師
- 3) 久保田雅也・国立成育医療センター神経内科・医長
- 4) 田中千鶴子・昭和大学保健医療学部看護学科・准教授
- 5) 田中信幸・群馬整肢療護園整形外科・部長
- 6) 富岡俊也・東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター・助教
- 7) 馬場直子・神奈川県立こども医療センター皮膚科・部長
- 8) 三輪全三・東京医科歯科大学歯学部附属病院・育成系診療科・講師

いるが、正確な患者数・発生頻度は不明である。CIPA については 1996 年に犬童らにより責任遺伝子 (*TRKA*) が明らかになったこともあり、その後も国内の各領域の研究者により基礎研究、臨床研究が継続されていた。一部の研究者間で情報交換が行われていたが、患者の治療・ケア指針作成につながるまとまった動きには至っていなかった。一方 CIP については、海外からの報告は多いが日本の患者数は少ないと考えられている。知的障害を伴わないなど CIPA とは異なる面もあり、治療・ケア指針は策定されておらず、また海外でもまとまった指針は公表されていない。患者数が少ない上に、多彩な臨床症状や合併症を示す本疾患の患者にとっては、総合的な治療・ケアを受ける環境が生命予後のみならず機能予後、QOL の向上のためには必須である。

A. 研究目的

遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーは Dyck により 5 型に分類されているが、このうち 4 型（先天性無痛無汗症：CIPA）と 5 型（先天性無痛症：CIP）は全身の無痛を特徴とし、いずれも稀な疾患である。国内の総患者数は 200 名に満たないと考えられて

そこで近年の脳神経科学の進歩、医療検査技術の進歩に基づいた関連各領域の研究を行い、最終的には CIPA および CIP の「総合的な治療・ケアのための指針」を策定することを目的とし、研究班を組織し研究を行った。

## B. 研究方法

本年度は研究班全体での活動を行うと同時に、個々の研究分担者と研究協力者が協力し、いくつかの個別研究を行うこととした。個別研究に関しては、研究を大きく、A. 診療実態に関する調査、B. 病態把握のための基礎・臨床研究、C. 合併症に関する臨床研究、D. 患者・家族の支援に関する研究、に分け、最終的に「総合的な治療・ケアのための指針」を作成するのを目標とした。全ての研究を単年度で終了することは困難であり、Aをできるだけ進めると共に、B・Dを開始することとした。

Aは医療機関へのアンケートと患者・家族へのアンケートからなり、国内の患者数の発生頻度および診療経験のある医療機関を把握することを目標とした。Bは基本的症状である知覚の障害と、CIPAに伴うことのある自律神経障害・高次脳機能障害に関する複数の研究よりなる。具体的には、知覚障害の分析、分子遺伝学・分子病態学的分析による内感覚と自律神経による生体機能調節の検討、脳磁図を用いた感覚刺激時の認識機能の分析、を行った。Cは本疾患の様々な合併症の適切な管理を目的とした臨床研究で、周期性嘔吐症の分析、整形外科的・眼科的・皮膚科的・口腔内合併症の分析を行った。Dは患者の発達支援、患者や家族の生活指導のあり方を知るための研究で、日常生活における合併症の予防やセルフケア指導、家族支援への介入を通じて、発達支援・生活指導の指針を定めた。

(倫理面での配慮)

全ての研究は、研究参加者の自発的な同意に基づくことを前提とし、必要に応じ研究者所属機関の倫理委員会の承認を得て行

った。詳細は各分担研究報告書を参照。

## C. 研究結果

### 1) 研究班全体での活動

研究班ミーティングを平成21年7月と11月の2回行い、活動の方向性および進捗状況を確認した。11月には50名以上の医療従事者・研究者、23名の患者が参加し、検診会を開催した。小児科、整形外科・リハ科、歯科、皮膚科、眼科、発達心理、看護、生理検査の各ブースを開き、診察・検査を行った。また11月には自律神経障害をテーマにクルズスを開催し、「自律神経機能検査について」(和泉博之先生：北海道医療大学歯学部生理学)、「無痛無汗症患者にみられる周期性嘔吐症状の検討」(久保田雅也先生：国立成育医療センター神経内科)、「自律神経失調症の発生機序—体位性頻脈症候群を中心に—」(田村直俊先生：埼玉医科大学神経内科)、の3つの講義を受け、ディスカッションを行った。また米国の臨床遺伝情報サイト GeneReviews の翻訳を行い、日本語版サイト (GeneReviews Japan：事務局 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部) にアップした。

### 2) 診療実態に関する調査

本症の患者数、診療医療機関把握を目的に、関連学会の研修施設を対象にアンケート調査を行い、1577施設から回答を得た(回収率45.2%)。現在診療中のCIPまたはCIPAの患者数は延べ47施設77名であり、国内患者数を100名以上と予測した。検査や包括的な診療は、小児科80施設、神経内科141施設で可能であり、適切な診療体制作りが可能と考えた。今後は本アンケートを参考に、診断医療機関、包括診療医療機関

のリスト作りを目指す予定である。またこのためには患者側にもアンケート調査を行い、診断に至る経過などを把握する予定である（芳賀）。

### 3) 病態把握のための基礎・臨床研究

CIPA の感覚障害については、侵害性感覚である温痛覚は消失・低下するとされているが、識別知覚や複合感覚等の非侵害性感覚については注目されてこなかった。そこで、CIPA 患者の非侵害性感覚障害を臨床神経学的検査法により検査し、同性・同年齢の対照群と比較した。触・圧覚、振動感覚、関節覚、二点識別覚は、対照群と比べ低下していた。患者では皮膚角質水分含有率が低く、触・圧覚、二点識別覚の低下に影響した可能性はあるが、振動感覚、関節覚も低下していることから非侵害性感覚にも障害が及んでいるという新たな知見を得た（芳賀）。

従来、A $\delta$ 線維と C 線維を有する求心性ニューロンは、温・痛覚などを伝える侵害受容ニューロンと考えられてきた。しかし、侵害刺激や温度刺激以外のさまざまな刺激にも反応することからポリモーダル受容器とも呼ばれ、侵害受容だけでなく生体内で起こっている種々の生理学的反応をモニターして、その情報を絶えず脳に伝える「内感覚」(interoception)に重要な役割をはたすことが明らかになってきた。検診会で実際に患者を診察したり、また専門家と意見を交換することで、A $\delta$ 線維と C 線維を有する求心性ニューロンが欠損している CIPA 患者において、温・痛覚などの侵害受容だけではなく、生体内で起こる種々の生理学的変化をモニターする内感覚がすべて欠如しているという予想を支持する観察結果を得る

ことができた（犬童）。

CIPA 患者に対して、選択的な末梢神経系の刺激時の中枢神経系における感覚認識機構を調べることを目的とし、脳磁図を用いた評価を行った。評価は①刺激後からの脳磁場応答までの時間、②波形強度、③磁場発生源（皮質活動部位）座標、④皮質活動強度、により行った。選択的な末梢神経刺激としては、(a) 手首正中神経の電気刺激、(b) 手指への触角刺激、(c) 手指への CO2 レーザーによる刺激、の三種を用いた。(a) ならびに (b) による刺激では、CIPA 患者と健常人に①～④の各項目に有意な差は見られなかった。(c) による刺激では、CIPA 患者と健常人とともに 1-4M の磁場成分をふくむ皮質応答が記録され両者間に潜時に有意な差はなかったが、磁場振幅は CIPA 患者でレーザー出力依存的に有意に小さかった。以上より CIPA 患者では触圧覚をコードする末梢/中枢神経系には障害がないこと、A $\delta$ /C 線維の刺激によって皮質活動が見られること、の二点が明らかとなった（富岡）。

### 4) 合併症に関する臨床研究

CIPA は周期性嘔吐症を合併しやすいことが知られる。これらの原因は不明だが、患者家族の日常生活を著しく阻害していることは確かである。嘔吐症をはじめとする消化器症状と乳児期の睡眠・覚醒リズムの発達、ロコモーション（はいはいから歩行確立）の関連を調査した。消化器症状が強いほど睡眠リズム、ロコモーションの発達が未熟であった。睡眠リズム、ロコモーションの発達が乳児期早期の脳幹セロトニン系、コリン系の発達に依存することと CIPA の脳病変に脳幹セロトニン系、前頭葉コリン系が含まれることを考えると上記消化器症

状は特に脳幹セロトニン系機能不全に基づくストレス耐性低下に起因する症状ととらえられる可能性がある。本症状に対するセロトニン作動薬による治療の可能性が示唆された(久保田)。

CIP、CIPAの骨・関節合併症は多様であるが、研究者らは健常小児にはまれな後足部骨折の頻度が高いことに気付いていた。そこで後足部骨折の既往のある5名の病歴、X線画像を後方視的に検討した。受傷時年齢は4~14歳で、明らかな外傷を契機としたものは1足の踵骨骨折のみであった。踵骨骨折では特徴的な骨折線を示し、距骨や舟状骨の変形につながるがあった(芳賀、田中信)。

CIPAにおける眼合併症は現在までも少数の報告があった。今回は42名84眼を対象とし、視機能発達を評価し視機能発達に影響する因子を解析した。その結果、正常な視機能発達を達成するためには、角膜障害を起こさないこと、起きた場合は早期に発見し治療を開始することが最も重要であることがわかった(天野)。

CIPA患者は汗をほとんどかかないために、乾燥状態すなわちドライスキンであることが予想されるが、実際に健常人に比べてどのくらい乾燥程度が強いのか、またアトピー性皮膚炎のドライスキンに比べてどうなのか、に関する報告は少ない。そこで患者の皮膚において、角層水分量、皮脂量、経皮水分蒸散量(TEWL)、セラミド量、角層細胞中のカリクレイン8(KLK8)、アクアポリン3(AQP3)を測定し、正常人およびアトピー性皮膚炎(AD)のドライスキンと比較した。その結果、CIPA患者の皮膚は、角層水分量、セラミド量が有意に低く、TEWLが

上昇しており、皮脂量は変わらなかった。角層細胞中のKLK8は、ADのような亢進はみられず、AQP3はAD程ではないが正常コントロールに比べて発現が亢進していた。これらの結果より、CIPA患者皮膚の乾燥、手足の角層肥厚・亀裂などの自覚症状は、以上の生理学的特徴によるものと考えられた(馬場)。

CIPA患者は痛覚が欠如するため、口腔においては舌、口唇、頬粘膜の咬傷や自傷行為による歯の脱臼や抜去などがあり、歯科的管理には注意を要する。CIPおよびCIPA患者の歯についてEPT(歯髄電気診)による歯髄感覚(pre-pain)検査を行ったところ、両者で感覚の有無に差があった。そこで抜去歯の神経分布を調べることにより、誘発される感覚と神経線維の種類との関連を検索したところ、これまでpre-painの伝達機序がAβ線維とされていたが、C線維である可能性が示唆された。また健常者では通法とされているEPT(歯髄電気診)は、4型患者では全く反応を示さないために歯髄診断には無効であったが、5型患者では健常者と同様に有効であることが示された(三輪)。

#### 5) 患者・家族の支援に関する研究

CIPおよびCIPA患者は、痛みや温・冷感を感じないために、幼少期から外傷、捻挫、骨折、火傷、口腔・皮膚のトラブルなどを繰り返し、内臓疾患の発見の遅れによる敗血症、骨髄炎なども稀ではない。また、発達障害や軽度の知的障害を伴うことが多く、予防や危険回避の学習をさらに困難にしている。生活のあらゆる場面、家庭や保育園・幼稚園、学校などの集団教育の場、卒業後の社会で、患児を支援するための手引き書



が必要であるが、本疾患は患者数が少なく、症状の個人差が大きいことから、ケアの具体的な方法などの集積が困難であった。そこで、患者家族へのヒアリングや検診会を通じて、日常的に見られる合併症、生活上の問題、これらの予防や対処法について明らかにし、患者のセルフケアや家族の指導、介助者や教員などの支援者に役立つ「先天性無痛無汗症：わたしたちのケアガイド」を作成した。これは計 52 ページの冊子で、内容は「先天性無痛無汗症とは」、「主な症状と予防」、「生活・教育・福祉」より構成されている。医療従事者以外にも分かりやすいようにイラストを多用した。(田中千)。

#### D. 考察

これまでに述べたように、本研究班では CIP および CIPA に関して多方面から多彩な研究を行った。しかし、研究期間の短さから、十分なデータ収集に至らなかった研究も多く、また研究成果を統合する作業に入ることもできなかった。

今後は個々の研究を更に進め十分な成果を出すと共に、これらを統合すること、さらにこれを十分に反映して、当初の目標である、「総合的な治療・ケアのための指針作成」につなげることが必要である、と考える。

#### E. 結論

CIP および CIPA に関して多方面から多彩な研究を行い、一定の成果を出すことができた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

「研究成果の刊行に関する一覧表」参照

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性無痛症の診療実態に関する調査

研究代表者 芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科教授

研究要旨 先天性無痛症の患者数、診療医療機関把握を目的に、関連学会の研修施設を対象にアンケート調査を行い、1577施設から回答を得た（回収率45.2%）。現在診療中の先天性無痛症または先天性無痛無汗症の患者数は延べ47施設77名であり、国内患者数を100名以上と予測した。検査や包括的な診療は、小児科80施設、神経内科141施設で可能であり、適切な診療体制作りが可能と考えた。

A. 研究目的

本研究の目的は、先天性無痛症の国内患者数を把握すること、ならびに診療医療機関を把握することである。

東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た。また、アンケートを郵送する各学会に研究内容を説明した上で、研修施設名簿を提出して頂いた。

B. 研究方法

診療に関わる可能性が高い小児科、神経内科、整形外科、歯科を対象としてアンケート調査を行った。アンケート対象は関連学会の研修施設とし、日本小児科学会（研修施設：520）、日本神経学会（教育施設：312、准教育施設：278、教育関連施設：144）、日本整形外科学会（研修施設：1994）、日本小児歯科学会（専門医研修施設：47）、日本障害者歯科学会（臨床経験施設：121、障害児・者歯科診療実施口腔（歯科）センター：87）の合計3488施設とした（歯科2学会間の重複を除く）。

アンケートの内容は、①先天性無痛症または先天性無痛無汗症の患者診療経験、②先天性全身性無汗症の患者診療経験、であり、小児科と神経内科に対してはこれに加え、③先天性無痛症患者の検査や包括的診療の可能性、④先天性無痛症患者の診断に係わる各種検査の可能性、である。

（倫理面での配慮）

C. 研究結果

合計1577施設から回答を得た（回収率45.2%）。①現在診療中の先天性無痛症または先天性無痛無汗症の患者数は延べ47施設で77名であり、過去に診察していた患者数は延べ55施設で84名であった。②現在診療中の先天性全身性無汗症の患者数は延べ8施設で12名であり、過去に診察していた患者数は延べ7施設で7名であった。③検査や包括的な診療は、小児科で80施設（回答施設数の31.5%）、神経内科で141施設（回答施設数の45.2%）が可能であった。④診断に関わる検査について回答施設数の20%以上で可能であったのは、小児科では末梢神経伝導速度（141施設、回答施設数の55.5%）、皮膚生検（97施設、38.2%）、発汗テスト（59施設、23.2%）であった。神経内科では末梢神経伝導速度（247施設、79.2%）、末梢神経生検（140施設、44.9%）皮膚生検（103施設、33.0%）、発汗テスト（86施設、27.6%）、皮膚交感神経活動（71

施設、22.8%)であった。

#### D. 考察

先天性無痛症の日本における正確な有病率は不明であり、患者数は150~200程度と推測されている。今回は関連学会の研修施設のアンケートを通じて患者数の把握を試みた。全体で45.2%の回収率の中で、現在診療中の先天性無痛症または先天性無痛無汗症の患者数は延べ47施設で77名であった。異なる診療科に対するアンケート調査を行っていることから、患者の重複が考えられるが、少なくとも100名の患者が日本にいる可能性が高い。今回のアンケートでは患者の識別情報も得ており、今後重複のチェックを行って、より正確な患者数把握が行えると考ええる。

検査や包括的な診療は、小児科で80施設、神経内科で141施設が可能であり、予測患者数を考えると適切な検査・診療体制は組むことができそうである。診断に関わる検査の中で、末梢神経伝導速度、皮膚・神経生検、発汗テストは多くの施設で可能であったのに対し、軸索反射、皮膚血流反応、遺伝子検査は可能施設が少なかった。今後は本アンケートを参考に、診断医療機関、包括診療医療機関のリスト作りを目指す予定である。またこのためには患者側にもアンケート調査を行い、診断に至る経過などを把握する必要がある。

#### E. 結論

医療機関に対するアンケート調査を通じ、国内に100名以上の先天性無痛症患者が存在することが予測された。小児科・神経内科を中心に診断に係わる検査や包括的な診

療体制を組むことが可能と考えた。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

1次調査アンケートと回答用紙

施設名： \_\_\_\_\_ 診療科： \_\_\_\_\_

回答者名： \_\_\_\_\_ メールアドレス： \_\_\_\_\_

質問1) 貴施設（貴科）で現在あるいは過去に、先天性無痛症または先天性無痛無汗症の患者様を診療しておられますか？

- A, 現在（ ）名の患者様を診療している
- B, 過去に（ ）名の患者様を診療していた  
(Aと重複してお答えいただいても構いません)
- C, 今までに診療した経験がない
- D, その他（ \_\_\_\_\_ )

質問2) 貴施設（貴科）で現在あるいは過去に、先天性の全身性の無汗症\*の患者様を診療しておられますか？

\*無汗性外胚葉形成異常症、後天性特発性全身性無汗症は除きます。

- A, 現在（ ）名の患者様を診療している
- B, 過去に（ ）名の患者様を診療していた
- C, 今までに診療した経験がない
- D, その他（ \_\_\_\_\_ )

\*質問1、2でAまたはBとご回答いただいた先生は、次ページの質問3へお進み下さい。それ以外の整形外科、歯科・口腔外科の先生はこれでアンケートは終わりです。ご協力ありがとうございました。小児科および神経内科の先生は、診療の経験がない場合でも質問4にお進み下さい。宜しくお願い申し上げます。

質問3) 質問1、2でAまたはBとご回答いただいた先生方へお願いです。患者様のイニシャル、性別、生年月日、住所(都道府県名のみ)、現在の診療状況等について分かる範囲でお答え下さい。5名分の用紙をお送りいたしますので、万一足りないようでしたら、申し訳ございませんがコピーしてご記入下さい。

**【患者1】**

- 疾患名 ( ) 先天性無痛無汗症(遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4型)  
( ) 無汗を伴わない先天性無痛症(遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5型)  
( ) 先天性無汗症(疾患名をご記入下さい: )  
( ) その他(疾患名をご記入下さい: )

患者名(イニシャル) 名 \_\_\_\_\_ ・性 \_\_\_\_\_ 性別 ( ) 男・( ) 女  
生年月日 昭和・平成・西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 住所(都道府県名) \_\_\_\_\_

(個人情報に気になる場合、年月だけでも結構です)

- 現在の診療状況 ( ) 現在診療中  
( ) 過去に診療していた(最終診察時年齢 \_\_\_\_\_ 歳)  
( ) 死亡(死亡時年齢 \_\_\_\_\_ 歳)

- 家族歴の有無 ( ) 家族歴はない  
( ) 家族歴がある

→内容をお書き下さい。他の患者も貴施設で診療していましたら、「患者2は患者1の妹」のようにご関係をお示し下さい。

( )

この患者さんに関して学会等で症例報告されているようでしたら、学会(研究会)名・雑誌名等をご記入いただければ幸いです。

(可能であれば抄録や論文のコピーもお送りいただければ有難く存じます)

学会・研究会(第 \_\_\_\_\_ 回 開催:西暦 \_\_\_\_\_ 年)  
論文発表(雑誌名: \_\_\_\_\_ 発行年:西暦 \_\_\_\_\_ 年)



質問4) この質問は、小児科・神経内科の先生のみお答えいただければ結構です。今後、無痛無汗症の疑い患者さんの検査（外来、入院）やフォローなどを、関連各科（整形外科、歯科他）などと協力のもとにさせていただきますか？（可能、不可能）

A, 可能

B, 不可能

C, その他 ( )

質問5) この質問も、小児科・神経内科の先生のみお答えいただければ結構です。貴科で下記の検査は可能ですか？（○, ×でお答え下さい）

- ( ) 発汗テスト；ヨード化澱粉法やヨード紙法（簡易プリント法\*文献下記）など
- ( ) 軸索反射検査（ヒスタミン皮内反応）
- ( ) 末梢神経伝導速度（MCV, SCV）
- ( ) 皮膚交感神経活動（Sympathetic skin response :SSR\*\*）
- ( ) 定量的軸索反射発汗試験（QSART\*\*）
- ( ) 皮膚血管反応としての交感神経性皮膚血流反応（SFR\*\*）
- ( ) 末梢神経生検
- ( ) 皮膚生検（汗腺とその血管周囲のC線維の減少の有無など）
- ( ) 遺伝子検査（現在準備中の場合もお書き下さい）

\* MB Derma No.151 p199-200, 2009

\*\*日本自律神経学会編 自律神経機能検査 第3版, 第4版 文光堂

以上でアンケートは終了です。誠にありがとうございました。その他ご意見があれば、ご自由にご記入下さい。

( )

先天性無痛無汗症の知覚に関する臨床的検討

研究代表者 芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科教授

研究要旨 先天性無痛無汗症患者の非侵害性感覚障害を臨床神経学的検査法により検査し、同性・同年齢の対照群と比較した。触・圧覚、振動感覚、関節覚、二点識別覚は、対照群と比べ低下していた。患者では皮膚角質水分含有率が低く、触・圧覚、二点識別覚の低下に影響した可能性はあるが、振動感覚、関節覚も低下していることから非侵害性感覚にも障害が及んでいると考えた。

A. 研究目的

知覚には防御知覚と識別知覚があり、先天性無痛無汗症（CIPA）の感覚について、侵害性感覚である防御知覚についての研究・報告は多いが、これまで識別知覚や複合感覚等の非侵害性感覚については注目されてこなかった。そこでCIPAの感覚障害を基本的な臨床神経学的検査により評価することを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

CIPAの診断が確定し、本研究に関して同意が得られた12名（男6名：女6名）の患者（CIPA群）と、それぞれの患者の性別・年齢に合致する12名の一般健常者（対照群）を対象とした。

評価したのは、皮膚角質水分含有率（角質水分量計）、触・圧覚（Semmes-Weinsteinモノフィラメント触・圧覚計）、振動感覚（周波数特性C128の音叉）、関節覚（母趾受動運動感覚テスト）、二点識別覚（ノギス）である。検査により、一部の患者のみを対象とした。

（倫理面での配慮）

東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て、研究参加者から書面で同意を得た

上で本研究を行った。

C. 研究結果

CIPA群においては、全ての計測部位で皮膚角層水分含有率は対照群より低かった。触・圧覚、振動感覚、二点識別覚はいずれもCIPA群が対照群と比べ閾値が高かった。関節覚も対照群では全て正常であったが、CIPA群では有意に低下していた。触・圧覚検査を行った6例について、さらに触覚障害と圧覚障害を分けて検討したところ、6例全例に触覚障害を認め、そのうち2例において圧覚障害も認めた。

D. 考察

CIPA群では皮膚角質水分含有率が低く、これが触・圧覚、二点識別覚の低下に影響した可能性はある。しかし、振動感覚、関節覚も低下していることから、CIPAでは非侵害性感覚にも障害が及んでいると考えた。

CIPAでは末梢神経の病理検査において、有髄小径のA $\delta$ 線維および無髄C線維の障害が確認されており、これが温痛覚障害、自律神経障害につながるとされている。今回調査した非侵害性感覚は、A $\beta$ 線維が関与するとされており、非侵害性感覚の低下が

示されたということは、A $\beta$ 線維にも障害が及んでいる可能性、あるいは中枢神経レベルでの障害が共存している可能性を示唆する。

#### E. 結論

CIPA 患者では、同性・同年齢の対照群と比較し、触・圧覚、振動感覚、関節覚、二点識別覚がいずれも低下していた。非侵害性感覚の低下が示されたということは、A $\beta$ 線維に障害が及んでいる可能性、あるいは中枢神経レベルの障害が共存している可能性を示唆する。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Iijima M, Haga N: Evaluation of nonnociceptive sensation in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Childs Nerv Syst, Published online: 16 December 2009

##### 2. 学会発表

飯嶋正広、芳賀信彦：日本人先天性無痛無汗症患者の残存神経機能. 第46回日本リハビリテーション医学会総会, 2009.6.4-6, 静岡

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

先天性無痛症の分子病態学的研究

研究分担者 犬童 康弘 熊本大学医学部附属病院小児科講師

研究要旨 先天性無痛無汗症(CIPA)は、温覚・痛覚と発汗機能を欠如し、精神遅滞を伴う常染色体劣性遺伝性疾患である。私たちは、CIPA の原因がチロシンキナーゼ型神経成長因子受容体遺伝子 *TRKA(NTRK1)* の機能喪失性変異であることをはじめて明らかにした。しかし、CIPA の病態については、まだ不明な点も多い。本研究では、責任遺伝子によりコードされるタンパク質の機能をもとに、患者でみられる表現型や臨床症状の病態解析を行った。

A. 研究目的

CIPA は温覚・痛覚と発汗機能を欠如し、精神遅滞を伴う常染色体劣性遺伝性疾患である。患者では神経成長因子(NGF)に依存するニューロンの分化と生存を維持する機構が障害される。その結果、NGF 依存性ニューロンである侵害受容ニューロンと交感神経節後ニューロンが特異的に欠損することになる。温覚・痛覚の欠如と発汗機能の欠如は、これらのニューロンの欠損で説明できる。しかし CIPA 患者には、これ以外のさまざまな感覚障害や自律神経障害が合併をすることも示唆されている。さらに、精神遅滞や多動傾向などの中枢神経症状も認められる。

本研究では、まず CIPA の患者が示す感覚障害と自律神経による生体機能調節の異常について検討する。

また、脳科学の分野で新たに報告された結果や概念を取り入れることで、本疾患の分子病態について考察する。これにより、病態解明と治療、さらに合併症のコントロールについて新たな展望が開ける可能性がある。

B. 研究方法

CIPA 患者が示す表現型や合併症について、既往歴や日常生活での行動パターンあるいは実際の患者検診会で得られた情報をもとに解析した。

(倫理面での配慮)

研究遂行に際し、臨床研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

従来、A $\delta$  線維とC線維を有する求心性ニューロンは、温・痛覚などを伝える侵害受容ニューロンと考えられてきた。しかし、侵害刺激や温度刺激以外のさまざまな刺激にも反応することからポリモーダル受容器とも呼ばれている。

最近、ポリモーダル受容器は、侵害受容だけでなく生体内で起こっている種々の生理学的反応をモニターして、その情報を絶えず脳に伝える「内感覚」(interoception)に重要な役割をはたすことが明らかになった。

内感覚は、皮膚、筋肉、関節、歯、血管、内部臓器などに関するさまざまな機械的負荷、温度変化、化学変化、代謝過程などの情報を、A $\delta$ 線維とC線維を有する求心性ニ

ニューロンを介して脳へと伝達することで生体の恒常性維持に役立っている。

CIPA 患者では、A $\delta$ 線維と C 線維を有する求心性ニューロンが欠損している。このため、温・痛覚などの侵害受容だけではなく、生体内で起こる種々の生理学的変化をモニターする内感覚がすべて欠如していることが予想される。

本年度は、埼玉県飯能市で開催された第 16 回無痛無汗症シンポジウムに参加し、検診会で実際に患者を診察する機会が得られた。また専門家と意見を交換することで、上記の予想を支持する観察結果を得ることができた。

#### D. 考察

生命を安定に保つ恒常性を維持するためには、身体の内部に関する情報をモニターする機能に加えて、自律神経系も重要なはたらきをする。CIPA の患者は、内感覚により身体の内部に関する情報をモニターすることができない。このため、身体に起こる危険を回避することができず、常に生命が脅かされる危険な状態にある。また、患者では発汗障害だけでなく、これ以外の自律神経機能も障害されていると予想されるが、まだ不明点も多い。

今後は、CIPA 患者における内感覚の解析を進めるとともに、自律神経機能についても検討する。また、患者が示す特有の中樞神経症状の解明にも取り組んでいきたい。

#### E. 結論

CIPA の分子病態解析で得られた結果は、将来的には先天性無痛症に含まれる疾患群の合併症の予防や治療、さらにケア指針の

作成に有用な情報を提供するものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yasuhiro Indo.

Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron: Lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis.

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 147: 3-8, 2009

##### 2. 学会発表

犬童康弘.

先天性無痛無汗症の分子病態と表現型：神経成長因子（NGF）は内感覚神経と交感神経の生存・維持に必須である。

第 31 回日本疼痛学会, 2009. 7. 17-18, 名古屋

(抄録) PAIN RESEARCH 24 (2): 59, 2009

#### 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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性無痛無汗症患者での末梢神経刺激時の脳内認識機能に関する研究

研究分担者 富岡 俊也 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター助教

**研究要旨** 先天性無痛無汗症（以下、CIPA）患者に対して、選択的な末梢神経の刺激時の中枢神経系における感覚認識機構に関して脳磁図を用いた評価を行った。評価は①刺激後からの脳磁場応答までの時間、②波形強度、③磁場発生源（皮質活動部位）座標、④皮質活動強度、により行った。選択的な末梢神経刺激としては、(a) 手首正中神経の電気刺激、(b) 手指への触角刺激、(c) 手指へのCO<sub>2</sub>レーザーによる刺激、の三種を用いた。(a)ならびに(b)による刺激では、CIPA患者と健常人に①～④の各項目に有意な差は見られなかった。(c)による刺激では、CIPA患者と健常人でともに1-4Mの磁場成分をふくむ皮質応答が記録され両者間に潜時に有意な差はなかったが、磁場振幅はCIPA患者でレーザー出力依存的に有意に小さかった。以上よりCIPA患者では触圧覚をコードする末梢/中枢神経系には障害がないこと、A $\delta$ /C線維の刺激によって皮質活動が見られること、の二点が明らかとなった。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症（以下、CIPA）患者に対して、選択的な末梢神経系の刺激時の中枢神経系における感覚認識機構を調べることを目的とした。

B. 研究方法

CIPA患者を対象に各種刺激時の脳磁図の反応を調査した。選択的な末梢神経刺激には、(a) 手首正中神経の電気刺激、(b) 手指の触角刺激、(c) 手指のCO<sub>2</sub>レーザー刺激、の三種を用いた。得られた結果を背景因子を同じくする健常人群と比較検討した。

（倫理面での配慮）

研究実施施設における倫理委員会に、研究計画の承認を得るとともに、被験者に対し十分な説明を行い書面による同意をえた。

C. 研究結果

脳磁図の評価は、①刺激後からの脳磁場応答までの時間、②波形強度、③磁場発生源（皮質活動部位）座標、④皮質活動強度により行った。(a) 手首正中神経の電気刺激、および(b) 手指の触角刺激による刺激では、CIPA患者と健常人に①～④に有意な差はなかった。(c) 手指のCO<sub>2</sub>レーザーに

よる刺激による刺激では、CIPA患者と健常人でともに1-4Mの磁場成分をふくむ皮質応答が記録され両者間に潜時に差はなかったが、磁場振幅はCIPA患者でレーザー出力依存的に有意に小さかった。

D. 考察

CIPA患者では、触圧覚をコードする末梢/中枢神経系には障害がないこと、A $\delta$ /C線維の刺激によって皮質活動が見られること、の二点が明らかとなった。これはCIPA患者においてで痛覚を欠損していることと矛盾するが、この理由として①皮質ニューロンの機能異常、②皮質情報投影部位の異常が考案された。

E. 結論

CIPA患者に対して、選択的な末梢神経の刺激時の中枢神経系における感覚認識機構に関して脳磁図を用いた評価を行った。CIPA患者では触圧覚は保たれていることが明らかになるとともに、痛覚は存在しないものの健常人において痛覚を伝える経路が存在する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand-perception. Eur J Pain (In Press, Available online 27 May 2009)

### 2. 学会発表

- ① 澁川義幸、富岡俊也、松浦信幸、田村洋平、住谷昌彦、新谷益朗、一戸達也、田崎雅和、芳賀信彦、山田芳嗣：TrkA 遺伝子変異疾患である無痛無汗症における中枢性感覚認知 第8回釧路ニューロサイエンスワークショップ. 釧路. 2009、7、4.
- ② 大淵麻衣子、住谷昌彦、平井絢子、佐藤可奈子、富岡俊也、小川 真、関山裕詩、山田芳嗣. 神経障害性疼痛患者の客観的睡眠障害の評価と脊髄電気刺激療法の睡眠効率に対する効果 日本ペインクリニック学会第43回大会. 名古屋. 2009、7、17.
- ③ 平井絢子、住谷昌彦、大淵麻衣子、佐藤可奈子、富岡俊也、小川 真、関山裕詩、山田芳嗣. Neuropathetic pain inventory 日本語版を用いた脊髄損傷後疼痛に対する治療効果の評価 (症例報告) 日本ペインクリニック学会第43回大会. 名古屋. 2009、7、17.
- ④ 富岡俊也、松浦信幸、澁川義幸、田村洋平、新谷益朗、山田芳嗣：脳磁図を用いた先天性無痛無汗症患者の侵害受容認識機能の解明. 日本麻酔科学会第56回学術集会, 2009.8.17, 神戸
- ⑤ Shubukawa Y, Tomioka T, Matsuura N,

Tamura Y, Sumitani M, Shintani M, Ichinohe T, Tazaki M, Haga N, Yamada Y: Patients with congenital insensitivity to pain and anhidrosis exhibit no dysfunction in peripheral/central nervous system encoding tactile sensation. 18<sup>th</sup> International Congress on Brain Electromagnetic Topography, 2009.10.1, Kyoto

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当事項なし

### 2. 実用新案登録

該当事項なし

### 3. その他

該当事項なし