

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

研究分担者 久保田雅也 国立成育医療センター神経内科医長

研究要旨 先天性無痛無汗症(CIPA)の合併症のひとつである(周期性)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。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症(Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA)は遺伝性感覚自律神経性ニューロパチーIV型(HSAN-IV)に分類され、温・痛覚欠如、発汗障害、精神遅滞を特徴とする常染色体劣性遺伝の疾患である。原因遺伝子はわかったものの病態はいまだ不明といわざるをえない。合併しやすい嘔吐症などの消化器症状もどのような機序で起こっているのかについては不明である。

乳児の精神運動発達は睡眠・覚醒リズムの発達と密接に関連する。また睡眠とロコモーションの発達の過程が脳幹にあるアミン系神経系の発達の過程を直接反映するとされる。本疾患の乳児期の精神運動発達の詳細と睡眠・覚醒リズムの発達を調査し、どの神経系の未熟性が発達遅滞や合併症状と関連しているのかを聞き取り調査により明らかにすることは本症の病態に迫る意味で重要なことである。先天性無痛無汗症は注意集中困難や情動不安定、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。発症年齢、誘因の有無、周期、経過、治療薬、他の周期性嘔吐症との相違を明らかにし、診断と治療のプロトコールを作成することが期待される。

今回は本症家族会 NPO 無痛無汗症の会「トゥモロウ」の協力によりアンケートを実施し(周期性)嘔吐症と乳児期睡眠覚醒リズムの確立およびロコモーションの発達を後方視的に解析したので報告する。

B. 研究方法

CIPA の患者 23 名(年齢: 2-35 才、平均 14 才 3 か月、男 12 名)に乳児期の睡眠覚醒リズムの変遷と locomotion の中でははいはいから歩行に至る発達および嘔吐症をはじめとする消化器症状の有無をアンケート形式で質問した。

特に今回は生後 6-12 か月の中途覚醒の多さ、はいはいの開始月齢、はいはいの

パターンの異常の有無、歩行開始の遅れと消化器症状の出現に注目した。

夜間、寝付きが悪く途中何度も起き、夜泣きを伴うことが多く、抱いていないとすぐに起きるなどの中途覚醒の多さを異常ととった。またはいはいに関しては10か月でも腹臥位で全く移動不能、もしくはその後ズリバイのみで四肢協調運動の未完成なパターンを異常とした。

1例(27才男性)での周期性嘔吐症罹患時の臨床経過と生化学データを分析、また他の1例(6才女児)で安定期の睡眠脳波を記録し、特にnon-REM atoniaの割合を算出した。

C. 研究結果

23人中16人に夜間の中途覚醒の多さを認め、そのうち10名は激しい夜泣きを伴っていた。またはいはいの開始の遅れは23人中14人に認め、そのうち5人は四肢協調運動の未完成なはいはいであった。歩行開始は記載のあった17人で平均18.5か月(11-24か月)と遅い傾向にあり23名全員の家族が身体は柔らかいと感じていた。(周期性)嘔吐症は23人中5人に認め、これに下痢、便秘などを加えると23人中14人に消化器症状を認めた。(周期性)嘔吐症を認めた5人は全員乳児期の夜間の中途覚醒の多さを認め、1人を除いてはいはいの開始の遅れを認めた。

CIPA 27才男性の周期性嘔吐症は誘因として室温上昇、気温の変動、排尿、排便減少、睡眠障害などのストレスがあり、前兆として多飲、過食、血圧上昇が認められた。入院時には副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)(933.0pg/ml(n:7.5-55.0))、抗利尿

ホルモン(ADH)(58.6pg/ml(n:0.3-3.5))が著明に上昇し、周期性ACTH-ADH分泌症候群を呈した。

周期性嘔吐症を呈するCIPA 6才女児の睡眠脳波では突発性異常や睡眠パラメータの異常は認めなかったがnon-REM atoniaをnon-REM睡眠中80%に認めた。

D. 考察

CIPAではTrkA遺伝子の異常により、神経堤から末梢神経への分化異常が生じ、無髄神経(体性C線維と自律性C線維)と小径有髄線維A δ の選択的欠損のため温痛覚および発汗障害が起こるが、CIPA患者の症状の多様性は末梢神経由来のみでは全ては説明できず中枢神経系の障害も考えられる。

今回のアンケートでのCIPA患者の乳児期の睡眠構造の異常には中途覚醒の多さ(深睡眠の異常)や夜泣き(REM睡眠変調の指標、覚醒を制御する神経系の発達に遅れ)などが認められた。睡眠はnon-REM睡眠とREM睡眠に分類されるがNon-REM睡眠では交感神経の活性が低下、副交感神経の活性が上昇、抗重力筋の筋活動、自律神経の反射系は保たれる。REM睡眠ではさらに副交感神経優位となり、脳波は覚醒時に類した低振幅、脱同調となり、コリン作動性神経が覚醒時とともに最大に発火し、アミン作動系(セロトニン系、ノルアドレナリン系)はその活性が消失し、急速眼球運動は出現するが抗重力筋活動は強く抑制され、atoniaの状態となる。これは脳波ではオトガイ筋活動の消失でみる。このatoniaは正常ではサーカディアンリズムの出現する生後4か月以降REM期に限局して出現する。REM期とnon-REM期のswitchの機構は不明だがREM期の

tonia は、脳の統合的機能をカット、脳の各部分が個々独立して動くことを可能にする役割をもつ(1)。したがって、自律神経系の反射機構も抑制してしまう。このREM期への atonia の限局には non-REM 期に atonia を leak させないアミン作動系 (セロトニン系、ノルアドレナリン系) の活動が重要となる (2)。このREM期への atonia の限局は覚醒時のアミン作動系の活性上昇と連動し、睡眠・覚醒リズムの成熟とともに抗重力筋活動の活性化、ロコモーションの発達につながる (1)。睡眠・覚醒リズムは生後 1-2 か月は短時間の断続的睡眠であったものが 2 か月以降覚醒時間が昼間に集中し、サーカディアンリズムが形成され、生体の他のリズムも昼夜に同調するようになる。

今回のCIPA患者の乳児期の睡眠構造の異常 (中途覚醒の多さ、夜泣き) は以上の早期睡眠構築に関与する神経系の何らかの未熟性を想定させる。

またはいはいから歩行に至るロコモーションの異常も多く認められたがこれらも脳幹神経核、特にセロトニン作動系をはじめとするアミン系やコリン作動系の機能不全を示唆する。

Sobreviela et al. (3) による rat, monkey を用いた TrkA-NGF システムの脳内分布解析からCIPAではコリン作動系とセロトニン作動系が発達上機能低下している可能性があり、上記睡眠構築、ロコモーションの発達の未熟性と関連するものと思われる。

周期性嘔吐症を呈するCIPA 6才女児で脳波上の non-REM atonia の増加 (80%) を認めたが、一般に non-REM 睡眠期においてオトガイ筋活動が消失する割合は加齢変化を受けず小児では 0.3-12才で $14.2 \pm 8.4\%$ であ

るとされ (2)、本患者の値は異常高値である。これは脳幹網様体 (縫線核) セロトニン系 (およびノルアドレナリン系) そのものの低活性を反映していると考えられる。先述のようにREM期の要素としての atonia を non-REM 期に leak させない機能をセロトニン系 (およびノルアドレナリン系) は担っているからである。

周期性嘔吐症に対するバルプロ酸の効果はセロトニン作動系を介した機序が想定されているが (4)、non-REM atonia の増加はセロトニン系低活性が周期性嘔吐症の原因の一端にあるとする説を支持する神経生理学的所見と考えられる。

CIPA 27才男性の周期性嘔吐症の経過は周期性ACTH-ADH分泌症候群と合致した。ADH高値は嘔吐そのものによる二次的な変化の可能性はあるが、ACTHの異常高値は過剰な反応である。急性のストレスに対する反応としては青斑核ノルアドレナリン系→室傍核CRF細胞、(情動関連領域)→HPA (視床下部・下垂体・副腎) 軸を介した反応が知られている。また主に慢性のストレスに対する反応としては背側縫線核セロトニン神経の糖質コルチコイド分泌促進および正中縫線核セロトニン神経の糖質コルチコイド分泌抑制が知られ、後者の機能低下ではストレス反応遷延が認められる。つまり正中縫線核セロトニン神経の機能としてCRF神経への抑制性GABA作動性神経の機能を亢進させてストレスに対するゲート機能を亢進させる (ストレス耐性) というものがある。このことから周期性ACTH-ADH分泌症候群を呈した周期性嘔吐症にはHPA (視床下部・下垂体・副腎) 軸に対するセロトニン作動系→GABA作動系機能低下を介したゲート機

能低下（＝ストレス耐性低下）が関与する可能性が考えられる。また室傍核CRH神経軸索は直接縫線核に投射しGABAを介してセロトニン神経の活動を抑制する経路を有する(5)。慢性ストレスは絶えずセロトニン神経の活動を抑制する方向に働くのである。

ラットに対する早期のストレス（foot shock）では背側ではなく正中縫線核セロトニン神経細胞が減少する(6.)。このことから正中縫線核セロトニン神経のストレスに対するゲート機能の未熟性（ストレス耐性低下）は早期に作られると考えられる。CIPAにおいては先天的にこのゲート機能の未熟性があり、さらに生後早期の種々の無痛や体温調節異常に基づくストレスがこれを加速する。また早期のストレス（foot shock）ではセロトニン作動系の中でも5-HT(1A)受容体機能の低下が内側前頭葉で示唆されている(7)。また5-HT(1A)受容体を介したストレス反応の確立には臨海期が想定されている(8)。これらを考慮するとCIPAのストレス耐性低下による（周期性）嘔吐症には5-HT(1A)作動薬での治療の可能性があるといえる。

E. 結論

（周期性）嘔吐症はCIPAの中樞神経系、特に発達上は睡眠覚醒リズム、locomotionなどに関連する系の機能不全と少なくとも間接的に関連するストレス耐性低下に基づく合併症のひとつとしてとらえる必要がある。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

【参考文献】

文献

- (1) 瀬川昌也 睡眠のメカニズム 小児内科 2008;40:14-17
- (2) 神山潤 睡眠の生理と臨床 診断と治療社 改訂第2版
- (3) Sobreviela T et al. TrkA-immunoreactive profiles in the central nervous system: colocalization with neurons containing p75 nerve growth factor receptor, choline acetyltransferase, and serotonin. J Comp Neurol 1994;350:587-611.
- (4) Hikita T et al. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using valproate. Brain Dev 2009;31:411-3
- (5) Waselus M et al. Ultrastructural evidence for a role of gamma-aminobutyric acid in mediating the effects of corticotropin-releasing factor on the rat dorsal raphe serotonin system. J Comp Neurol. 2005 ;482(2):155-65.
- (6) Konno K et al. Early postnatal stress affects the serotonergic function in the median raphe nuclei of adult rats. Brain Res. 2007;1172:60-6.
- (7) Matsuzaki H et al. Early postnatal stress affects 5-HT1A receptor function in the medial prefrontal cortex in adult rats. Eur J Pharmacol. 2009;615:76-82.
- Matsumoto M et al. Early postnatal stress alters

the 5-HTergic modulation to emotional stress at postadolescent periods of rats. *Hippocampus*. 2005;15:775-81.

先天性無痛症に合併する後足部骨折に関する研究

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
研究分担者 田中 信幸 群馬整肢療護園整形外科部長

研究要旨 先天性無痛症の骨・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。

A. 研究目的

先天性無痛症に合併する後足部骨折と特徴を知ること。

B. 研究方法

後足部骨折の既往のある5名を対象とし、病歴、X線画像を後方視的に検討した。

（倫理面での配慮）

個人情報特定されないように配慮した。

C. 研究結果

全例が先天性無痛無汗症であった。4名6足に踵骨骨折、1名1足に距骨骨折があり、受傷時年齢は4から14歳であった。このうち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。受傷時のX線が入手可能である踵骨骨折5足のうち3足では骨折線が踵骨隆起背側から底側前方に向かっていた。踵骨骨折6足中5足で変形治癒に至り、うち2足で距骨変形、1足で舟状骨壊死、1足でCharcot関節を生じた。距骨骨折の1足では距骨切除術が行われていた。

D. 考察

小児の踵骨骨折の特徴として、成人に比べてまれであること、受傷機転は転落が多いこと、年少では関節外骨折・年長では関節内骨折が多いこと、軽症で保存的治療に良く反応すること、が報告されている。今回の結果では、先天性無痛無汗症においては頻度が高いこと、受傷機転がはっきりしないこと、骨折線が踵骨隆起後方から底側前方に向かうこと、骨癒合はするが変形治癒が多いこと、距骨や舟状骨の変形を生じる可能性、が明らかとなった。頻度が高いこと、受傷機転がはっきりしないことから、本症では歩行に後足部骨折を引き起こすような特徴があるものと考えた。

E. 結論

先天性無痛無汗症に合併した後足部骨折を後方視的に検討した。後足部骨折の頻度は高く、受傷機転がはっきりしないことが多かった。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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

芳賀信彦、田中信幸、滝川一晴、岡田慶太、田中弘志、四津有人、張雅素：先天性無痛無汗症における後足部骨折の特徴. 第20回日本小児整形外科学会, 2009. 12. 4-5, 松山

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

先天性無痛症患者の視機能発達に関する研究

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准教授

研究要旨 先天性無痛症患者の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、先天性無痛症患者での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事、起きた場合は早期に発見し治療を開始する事が最も重要である事がわかった。普段から家族をはじめとした周囲の人が角膜潰瘍などの眼障害が発生していない事を注意して見守っていくことが求められる。

A. 研究目的

先天性無痛症患者の視機能発達を評価し視機能発達に影響する因子を解析すること。

B. 研究方法

対象は眼科での検査を行った先天性無痛無汗症患者 42 例 84 眼（男性 22 例、女性 20 例）、初診時年齢は 3 ヶ月～45 歳（平均 11 ± 10 歳）である。前眼部、涙膜破壊時間(tear breakup time = BUT)、角膜知覚、シルマー試験、非接触型赤外線マイボグラフィ、マイボーム腺分泌、瞳孔形状の解析、などを可能な限り検査した。

（倫理面での配慮）

被験者には研究の意義、検査内容、危険性などについて口頭で説明したのちに同意を得られた場合に限り検査を行った。全ての結果は研究担当者（天野史郎）が居室のインターネットに接続していないパソコン内に責任をもって管理した。患者名、ID番号は用いず、全てナンバリングにより保管し、ナンバリングデータの照合はパスワードによってファイルを管理した。また守秘義務に基づき、対象に関する個人情報は公表されない。また本研究を学会並びに論文などで発表する場合、個人データは発表されな

い。

研究期間終了後、得られた資料は研究担当者(天野史郎)が責任を持って破棄する。

C. 研究結果

点状表層角膜症（superficial punctate keratopathy = SPK）を 80 眼中 38 眼（47.5%）、10 歳未満で 44 眼中 8 眼（18%）、10～20 歳で 20 眼中 14 眼（70%）、20 歳以上では 16 眼中 15 眼（94%）に認めた。角膜混濁を 7 眼に認め、うち 4 例 5 眼が角膜潰瘍後、1 例 2 眼が円錐角膜であった。シルマー試験 I 法は平均 19 ± 9 mm、BUT は平均 4.6 ± 2.6 秒、角膜知覚は 0～40 mm であった。下眼瞼縁圧迫によりマイボーム腺分泌がみられた開口部の数は、平均 8.7 ± 8.4 箇所であった。マイボーム腺開口部所見は正常であったが、マイボスコア（上下眼瞼の合計）は平均 1.0 ± 1.3 で、10 歳未満 13 眼で 0.1 ± 0.3 、10 代 12 眼で 0.7 ± 0.9 、20 歳以上 16 眼で 2.1 ± 1.2 と、特に 20 歳以上で高値であった。大部分の症例で瞳孔形状が正円ではなくいびつな形状であった。

D. 考察

先天性無痛症患者では 15%ほどの割合で

視機能障害が発生しており、その原因の多くが感染性角膜潰瘍の後遺症としての角膜混濁であった。角膜障害のない眼では正常な視機能発達が見られる事より、先天性無痛症患者での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事、起きた場合は早期に発見し治療を開始する事が最も重要であると考えられる。角膜潰瘍発生時には通常であれば眼痛からごく初期の段階で気づき、治療が開始されるが、無痛症患者では眼痛を訴えず発見が遅れ後遺症が残りやすい。従って普段から家族をはじめとした周囲の人が角膜潰瘍などの眼障害が発生していない事を注意して見守っていくことが求められる。こうした眼のケアに関する注意点を先天性無痛症患者のケアガイドに盛り込み、周囲の人々への啓蒙を行うことで、先天性無痛症患者の視機能発達がどれだけ改善されていくかを今後、長期にわたって検討していく予定である。

また今回の検討で、年長者ほど点状表層角膜症の頻度、重症度が上がっていた。その原因の一つとして皮脂腺の一種であるマイボーム腺の機能不全の関与がこれまでの我々の検討で明らかになった。先天性無痛無汗症患者では汗腺はあるが交感神経障害のために汗が出ない事がわかっている。今後、同じ皮膚にある皮脂腺に対する交感神経障害の影響についても検討を行う予定である。

また今回の我々の検討から、先天性無痛症のほとんどの患者において、瞳孔形状異常や縮瞳気味などの瞳孔に関する異常があることがわかった。これらの瞳孔に関する異常の視機能への影響についても今後検討する。

E. 結論

先天性無痛症患者での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事、起きた場合は早期に発見し治療を開始する事が最も重要である。普段から家族をはじめとした周囲の人が角膜潰瘍などの眼障害が発生していない事を注意して見守っていくことが求められる。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 116:379-384, 2009
- 2) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, Tomidokoro A, Amano S. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 116:2058-2063, 2009

2. 学会発表

福岡詩麻、有田玲子、本田紀彦、落合真紀子、柳沢美衣子、天野史郎、粟屋豊. 先天性無痛無汗症患者多数例の眼科検診. 第33回角膜カンファレンス・第25回日本角膜移植学会. 大阪、2009年

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

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

研究分担者 馬場 直子 神奈川県立こども医療センター皮膚科部長

研究要旨

先天性無痛無汗症(CIPA)の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。

この結果を踏まえて、皮膚の乾燥などの皮膚トラブルの改善、感染防止、創傷治癒の遷延化改善につながる日頃の皮膚のケア方法を考え、患者の QOL の向上に貢献することを目指す。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症(CIPA)患者の皮膚は、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、などについては具体的に調査された報告はあまりみあたらない。皮膚の乾燥は、バリア機能の低下につながり、非特異的な皮膚炎を引き起こしたり、痒みを誘発したり、ひいては感染防御能の低下をきたし、皮膚の感染症の誘発につながる可能性が考えられる。

そこで、CIPA 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)、セラミド量などを測定し、正常人およびアトピー性皮膚炎のドライスキンと比較して、その特徴を明らかにする。また、皮膚科検診会においては、先天性無痛無汗症の患者

の皮膚の診察、皮膚科アンケート（皮膚乾燥度、皮膚疾患既往歴、かゆみの有無などの問診）を行い、さらに家庭での日頃のスキンケアの一つの提案として、角層の水分保持とバリア機能強化を目的とした保湿薬を外用してもらい、その効果をアンケートにて確かめ、今後の皮膚科的アドバイスの方針を考える一助とする計画である。

本研究によって先天性無痛無汗症患者の皮膚の乾燥、その他の皮膚トラブルや感染防止、創傷治癒の遷延化改善につながる日頃の皮膚のケア方法を考え、患者の QOL の向上に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

2009 年 PICA 患者検診会で、20 名の患者の皮膚において、角層水分量、皮表の皮脂量、経皮水分蒸散量 (TEWL)、角層最外層中のセラミド量を測定し、前回の神戸で

の測定データ、および正常人およびアトピー性皮膚炎のドライスキンと比較した。また新しい試みとして、テープストリッピングによる角層採取法を用いて、角層細胞中のカリクレイン 8(KLK8)、アクアポリン 3(AQP3)、角層細胞の面積を測定した。また、皮膚科検診にて、患者の皮膚の診察と、皮膚科アンケート（皮膚乾燥度、皮膚疾患既往歴、かゆみの有無などの問診）を行い、さらに家庭での日頃のスキンケアの一つの提案として、角層の水分保持とバリア機能強化を目的とした保湿薬をサンプルとして全患者に手渡し、帰宅後 2 週間、連日 2 回外用してもらうこととした。その効果をアンケートにて確かめ、今後の皮膚科的アドバイスの方針を考える一助とした。

（倫理面での配慮）

本研究、調査で得られた臨床情報は匿名化の上収集処理し、厳重に保管しており、特定の個人情報外部に漏れることがないように配慮している。また、本研究は神奈川県立こども医療センターの倫理委員会の承認のもとに行われている。

C. 研究結果

1】皮膚科検診患者 20 名、年齢 2～35 歳(平均 14 歳)、男 11 名、女 9 名

2】皮膚科検診結果：皮膚は全身乾燥状態、手掌足蹠は角化傾向が強く、亀裂・出血がみられた。乳幼児期の指噛みのために、手指末節骨の短縮、爪の変形・脱落がみられたケースは 20 例中 13 例みられた。また、乳児期に舌や口唇を噛みちぎったために、舌の短縮や下口唇の菲薄化・変形が約半数にみられた。

3】皮膚科アンケート結果（20 人中 10 人回

収）：

- ・乾燥度：全身 5/10,部分的 5/10,
1 年中乾燥する 3/10,秋冬のみ 7/10
- ・皮膚で困ること：手足の皮膚が厚くなる 10/10・ひび割れる 7/10・手がある 9/10
- ・しもやけ/あかぎれ 6/10
- ・創傷治癒に要する期間：1 カ月以上に及ぶ人 3/10
- ・皮膚疾患既往歴：伝染性膿痂疹 1/10, オムツ皮膚炎 3/10, 足白癬 1/10
- ・痒み：全く感じない 7/10 少し感じる 3/10
- ・汗：全くかかない 1/10 少しだけ（鼻尖部のみ、臀部のみ、足のみ）8/10 よくかく 1/10
- ・皮膚のことで困ること：傷が治りにくい、傷跡が色素沈着となる、口唇や指先の乾燥による亀裂・出血、手足や仙骨部の角化・色素沈着
- ・日常的に保湿薬を塗っているかどうか：全身に塗っているのは母親が幼児に塗る場合のみで、自分で塗る場合は秋冬のみ、手足のみがほとんどであった。

4】皮膚生理学的機能測定結果

- ・表皮角層水分量 (μS)①無痛無汗症群全例(平均 14 歳 2 カ月)52.2、②10 歳以下(平均 5 歳 8 カ月) 52.6、③2005 年検診時の無痛無汗症群(平均 6 歳 9 カ月)28.1、④健常皮膚群 3 歳 4 カ月)85.0、⑤アトピー性皮膚炎などの乾燥皮膚炎群(平均 3 歳 0 カ月)74.0

・表皮皮脂量 (mg/sebum/cm²)①10.1 ②2.4 ③3.7 ④2.1 ⑤2.9

・経皮水分蒸散量 (g/m²/h)①22.7 ②20.1 ③5.8 ④5.6 ⑤14.4

・セラミド量 (mg/mg protein)①0.56 ②0.17 ③0.92 ④1.68 ⑤1.11

※過去のデータと比較するために、全例に

加え 10 歳以下での集計②を行った。

5] 皮膚の角層中のサイトカインの解析

・KLK8(A.U.)①無痛無汗症群全例(平均 14 歳 2 ヶ月, n=18)710.7、②無痛無汗症 20 歳以上(平均 30 歳 2 ヶ月, n=5)698.1、③健常皮膚群(平均 28 歳 7 ヶ月,)597.3、④アトピー性皮膚炎群(平均 30 歳 0 ヶ月, n=5)2072.1

※手持ちのデータと比較するために、②無痛無汗症の 20 歳以上でも集計した。

※④アトピー/②無痛無汗症、④アトピー/③健常に有意差が認められた。

・AQP(A.U.)①733.7②640.1③472.0④1020.5

※②無痛無汗症/③健常者、②無痛無汗症/④アトピーにおいて有意な差が認められた。

D. 考察

前年の仙台での検診会において、CIPA 患者の生活における QOL 低下をもたらしている皮膚科問題として、汗が出ないことによる皮膚の乾燥、手足の角層肥厚および亀裂、創傷治癒の遅延、易感染性などが示唆された。しかし、単に汗が出ないことによる乾燥と皮膚のバリア機能傷害だけではなく、他に皮膚の生理学的な異常がある可能性が、2005 年の検診会における皮膚生理学的測定値より示唆されていた。そこで、今回の検診では、診察とアンケートにて、問題点を再認識し、さらに角層の水分量、セラミド、サイトカインなどの測定によって生理学的特性を明らかにした上で、解決策を考えることにした。

まず、検診結果で際立っていたのは、全身皮膚のドライスキン、手掌・足蹠の角質肥厚・亀裂・出血、指噛みや外傷・熱傷による手指末節の短縮などであった。アンケートによる患者自身が困っている自覚症状は、手足のひび割

れ、手荒れ、あかぎれ、創傷治癒の遅延、色素沈着などの声が多かった。これらの自覚症状は、皮膚の乾燥と、無痛のために外傷・熱傷を負いやすく、気づきにくく、重症化しやすいことに起因すると思われた。これらの症状を少しでも軽減する対症療法として、保湿剤の塗布を徹底させ、皮膚のバリア機能を補強するということが考えられる。しかし、実際の保湿剤の使用状況は、秋冬のみであったり、手足のみ部分的にしか塗っていない人が多かった。そこで、保湿剤としてクリーム剤とローション剤を、2 週間連日 2 回塗布を徹底してもらい、その後の変化・効果をアンケート調査した。結果は、乾燥度の改善:クリーム 14/16(88%),ローション 12/16(75%),肌の柔らかさ改善:クリーム 10/14(72%),ローション 8/14(57%),赤みの改善:クリーム 6/13(46%),ローション 5/13(38%),痒みの改善は、もともと痒みがない人が多かったために、ほとんど認められなかった。保湿剤を定期的に塗ることによって、皮膚の乾燥度と柔らかさの自覚症状において改善されることが確かめられ、ローション剤よりもクリーム剤の方がより効果が高いことが伺えた。一方、赤み、痒みに関しては、CIPA 患者においてはあまり改善しないと思われた。

皮膚生理学的機能測定の結果では、2005 年神戸での検診時と比べると、角層水分量と水分蒸散量が上昇していた。また、同じ乾燥性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎と比べても皮膚の乾燥が高度であった。今回は 2005 年と比べて水分蒸散量が高くなっており、皮膚のバリア機能の低下が伺えた。

KLK(カリクレイン)8(neuropsin)は、表皮細胞に存在するセリンプロテアーゼであり、角化の亢進を伴う皮膚疾患(乾癬、アトピー性皮膚炎)において発現が

増加することが知られている。KLK8 は角層細胞を脱落させることによって、乾癬などの病変部での角質過剰増殖を調節することが示唆されている。CIPA 患者の角層における KLK8 については、亢進は認められず、健常人との有意差はなかった。同じ、乾燥性皮膚疾患でもアトピー性皮膚炎との間に差異があり、アレルギー的な機序の違いによる変動があるのかもしれないと思われた。

AQP(アクアポリン: Aquaporin)3 は、細胞膜に存在する細孔(pore)をもったタンパク質で、MIP(major intrinsic protein)ファミリーに属する主要膜タンパク質の一種である。アトピー性皮膚炎皮膚疹部において、AQP3 が増加しており、一般に老化によって減少することが知られている。CIPAの角層におけるAQP3の発現については、アトピー性皮膚炎群よりは低かったものの、健常皮膚群に比べて有意に高かった。すなわち、同じ乾燥性疾患のアトピー性皮膚炎と同様に、皮膚の乾燥によって AQP3 発現が亢進しているものと考えられた。

E. 結論

CIPA 患者皮膚の乾燥・角層肥厚などの症状は、角層水分量の減少、TEWL の上昇、セラミド量の低下、角層細胞中の AQP3 発現の亢進などの皮膚生理学的特性によるものではないかと結論付けられた。一方、皮表の皮脂量に有意な変化はなく、KLK8 の発現に AD のような亢進はみられなかった。

CIPA 患者の乾燥肌に伴う自覚症状の改善に、保湿剤の定期的な塗布はある程度の効果をもたらすことが示唆された。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表
該当なし

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(HSAN4型, 5型)の歯髄感覚と歯髄神経分布に関する研究

分担研究者 三輪 全三 東京医科歯科大学歯学部附属病院講師

研究要旨

HSAN 4 型と 5 型の患者の歯について 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、患者から提供された抜去歯（智歯など）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 A β 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。

A. 研究目的

遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー(HSAN)は症状により5つの症型に分類されるが、そのうち典型的な症型である4型(先天性無痛無汗症)は発生初期に無随のC線維や細い有随のA δ 線維が欠如し痛覚や発汗はみられないが、太い有随のA β 線維は存在しているため触覚などはあるとされている。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、歯科的な管理には注意を要する。類似症型の5型(先天性無痛症)は無随のC線維はあるが、細い有随のA δ 線維は欠如しているとされている。前回、EPT(電気歯髄診)により両者の歯髄感覚の発現に差が認められたことを報告したが、今回、4型と5型の患者から提供された抜去歯の歯髄を観察する機会を得たので、その神経分布についても比較した。

B. 研究方法

検査に同意の得られた無痛無汗症の患者19人(男8人, 女11人, 4歳~26歳)について、EPTにより歯髄感覚閾値を調べた。上顎前歯をAT社製pulp testerで刺激し、

違和感を感じたら手で合図をして教えるように指示した。健常者では痛覚以下のpre-pain(p.p.)が最初に発現し、その後に痛覚があるが、本症では予め痛覚がないことがわかっており歯髄への侵襲を避けるためp.p.を感じた時点、もしくは感じが無くても健常者のp.p.閾値付近に達したら測定を終了した。また、4型と5型の患者から抜去された下顎の第3大臼歯(智歯)を、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、PGP9.5抗体に対する免疫組織化学染色ならびにルクソールファスト青染色法を用いて組織学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究にかかわる倫理性的の承認手続きについては、疫学調査(個人情報を伴うアンケート調査)も含めた臨床研究(患者の同意を得て行う各種の包括的検査)の双方の観点から、東京大学医学部倫理委員会に審査請求を提出し、承認されている。また、患者から同意書と共に提供された抜去歯の組織検査についても、検査を行う研究協力者の所属する鶴見大学歯学部倫理委員会において審査され承認されている。

C. 研究結果

EPT検査： 4型患者では19例中18例で p. p. を感じなかったが、 5型患者では5例中すべてp. p. を感じ、その感覚閾値は健常者と同程度であった。

< 歯髄感覚と神経分布 >

症型	N	pre-pain		神経分布	
		無	有	欠如	存在
4型(先天性無痛無汗症)	19	18	1	C,(Aδ)	Aβ
5型(先天性無痛症)	5	0	5	(Aδ)	C, Aβ

歯髄神経の観察： 4型の歯のHE染色ならびにPGP9.5抗体に対する免疫組織化学染色では、明瞭な神経線維様構造は認められなかったが、ルクソールファスト青染色では、少数の有髄神経線維様構造が観察されたが、確定するには至らなかった。5型の歯では、多数の有髄神経線維束ならびに無髄神経線維が歯髄内に分布しているのが観察された。

D. 考察

歯における痛覚は歯髄に分布する無髄のC線維と細い有髄のAδ線維由来であり、p. p. 感覚は太い有髄のAβ線維由来であり、痛覚の発現メカニズムとは別のものと考えられている。しかしp. p. 感覚を不快に感じる人も多いことから、p. p. も無髄のC線維自由神経終末からなる侵害受容器（ポリモデル受容器）由来であり、痛覚は同機序で刺激を増大して誘発される感覚とも考えられる。今回、4型と5型の患者でp. p. 感覚の発現に差がみられたが、これは歯髄に分布する神経が表のように異なるためと推察される。すなわち4型も5型も p. p. 感覚を伝達されるとされているAβ線維が観

察されるにもかかわらず、4型が感じなく、5型が健常者と同じように感じるのはC線維の有無が関わると推察され、これが p. p. 感覚の発現機序とも考えられる。

E. 結論

HSAN患者のEPT検査結果と抜去歯の歯髄神経分布の観察から、歯髄のpre-pain感覚の発現機序は、Aβ線維ではなくC線維由来の可能性があることが示唆された。また、EPT（歯髄電気診）は4型患者の歯の診断には無効であり、5型患者には有効であることが分かった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文
 - なし
2. 学会発表
 1. Miwa Z., Kubodera T., Takagi Y., Ikeda M., Sato T., Sensation and innervation of dental pulp in patients with HSAN. 2nd Meeting of IADR Pan Asian Pacific Federation (PAPF), Wuhan, Sep 22-24, 2009.
 2. 三輪全三, 久保寺友子, 井上吉登, 大多和由美, 高木裕三, 池田正一, 佐藤哲二, 先天性無痛無汗症患者の歯髄感覚と歯髄神経分布, 第26回日本障害者歯科学会, 名古屋, 11月1日, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

患者・家族の支援に関する研究

研究分担者 田中 千鶴子 昭和大学保健医療学部看護学科准教授

先天性無痛症患者に日常的に見られる症状や合併症、生活上の諸問題、およびこれらの予防や対処法について、患者家族へのヒヤリングやシンポジウムにおける検診会等によって明らかにし、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ケアガイドを作成した。

A. 研究目的

本疾患は、痛みや温・冷感を感じないために、患児は幼少期から外傷、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。

このため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。

平成 12 年に厚生省障害福祉医療総合事業「先天性無痛無汗症の生活支援のための研究」（班長：二瓶健次）の援助により、患児のQOLの向上、すみよい社会づくりの助けになることを願い、「先天性無痛無汗症 難病の理解と生活支援のために」（日本小児医事出版社）を作成した。

今回はこの手引きと、患者家族へのヒヤリングやシンポジウムにおける検診会・親の交流会等によって得られた生活上の諸問題、およびこれらの予防や対処法をもとに、

本人のセルフケアと家族や患児の介護にあたる介護職員、教員、ボランティアなどが本疾患への理解を深め、介助や支援に役立てる具体的で分かりやすいガイドブックの作成に取り組んだ。

B. 研究方法

1) 患者家族に日常生活における症状や合併症およびその対処法、セルフケアの指導法などをヒヤリング調査する。

対象：東京在住 3 家族および 11 月の無痛無汗症シンポジウムに参加した家族

2) 上記で明らかになった結果および過去の研究成果（「二瓶健二他：先天性無痛無汗症 その理解と生活支援のために 日本小児医事出版社 2002」「吉見契子他：先天性無痛無汗症の日常生活の実態 作業療法 21 (1) 45-54, 2002」「NPO 無痛無汗症の会トゥモロウ 無痛無汗症Q&A2008.9」）をもとにセルフケアおよび支援者のためのケアガイド指導書を作成する。

3) ケアガイド作成のための会議および編集作業（メンバー：研究分担者、家族 4 名、研究協力者 4 名）を 5 回開催した。

4) 倫理面での配慮

ヒヤリングやシンポジウム検診会、交流

会の前に、参加者に結果をケアガイドの作成に使用すること、データは個人が特定できないよう処理することなどを口頭で説明し承諾を得た。

C. 研究結果・成果（別冊）

「先天性無痛無汗症 わたしたちのケアガイド」作成（A4版、54ページ、2色刷り、タチカワ印刷）

内容

- I 先天性無痛無汗症とは
 - 1. 病気について
 - 2. 子どもの成長と主な症状
- II 主な症状と予防
 - 1. けがを防ぐために
 - 2. ねんざや骨折を防ぐために
 - 3. シャルコー関節を防ぐために
 - 4. 歯と口の中のトラブルを防ぐために
 - 5. 自傷行為、指噛みを防ぐために
 - 6. 高体温・低体温を防ぐために
 - 7. 皮膚のトラブルを防ぐために
 - 8. やけどや凍傷を防ぐために
 - 9. 発達の遅れの理解と支援のために
- III 生活・教育・福祉
 - 1. 病院のかかり方
 - 2. 集団保育で
 - 3. 学校で
 - 3. 社会参加
 - 4. 家族
 - 5. 利用できる制度
 - 6. NPO 無痛無汗症の会「トゥモロウ」

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

田中千鶴子、小田幸子編集：先天性無痛無汗症 わたしたちのケアガイド、東京、2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中千鶴子、小田幸子		田中千鶴子、小田幸子	先天性無痛症：わたしたちのケアガイド		東京	2010	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iijima M, Haga N	Evaluation of nonnociceptive sensation in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis	Childs Nerv Syst	Published online: 16 Dec. 2009		2009
Indo Y	Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron: Lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis	Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical	147	3-8	2009
Sumitani M, Yozu A, Tomioka T Yamada Y, Miyauchi S	Using the intact hand for objective assessment of phantom hand-perception	Eur J Pain	Available online 27 May 2009		2009
Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S.	Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands.	Ophthalmology	116	379-384	2009
Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuroka S, Tomidokoro A, Amano S.	Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction.	Ophthalmology	116	2058-2063	2009
久保田雅也	医療連携について 小児科医の立場から	日本臨牀	68	145-150	2010

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」

遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーⅣ型

[先天性無痛無汗症; HSAN IV、HSAN IV 型]

要約

疾患の特徴。遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーⅣ型(HSAN IV)の特徴は、痛覚と温度覚に影響を及ぼす先天的かつ重篤な感覚消失と発汗欠如である。痛覚の低下による二次的な結果として以下の症状が認められる: 口腔の自傷(舌、口唇、頬粘膜をかむこと); 指尖部をかむこと; 反復する骨折と関節損傷。無汗の結果、高温環境下での体温調節が不良となり、発熱エピソードを繰り返す可能性がある。発達の進行は、健常者と同様に推移するか軽度の遅延が認められるに過ぎないが、重度の学習障害が発生する可能性がある。一般的に、多動および情緒不安定が認められる。

診断/検査。リン酸ヒスタミンの皮内注射後に軸索性紅斑は認められないが、このことはHSANの全ての型に共通する所見であり、HSAN IVに特異的なものではない。HSAN IVの診断基準を満たす全患者の遺伝子配列解析により、HSAN IVとの関連性が知られている唯一の遺伝子である*NTRK1*(*TRKA*)の変異が同定されている。

臨床的マネジメント。症状の治療: 歯の平滑化または抜歯によって自傷を防止すること; 認識されない傷害の初期徴候を毎日評価することによって整形外科領域の二次的な重篤障害または消耗性障害を防止すること; アセトアミノフェンおよび/またはイブプロフェンを投与して、あるいは水浴または冷却用ブランケットで覆うことによって直接体温を低下させることにより異常高熱を抑制すること; 瞼板縫合術、角膜パッチ移植、角膜形成術および/または強膜保護コンタクトレンズで神経栄養性角膜炎を防止すること。抗精神病薬および/または注意欠陥多動性障害(ADHD)治療薬を必要に応じ行動療法と併用すること。行動遅滞、発達遅滞、運動遅滞に対する介入; 学齢期および思春期の小児には教育支援と社会支援の提供。二次性合併症の予防: 周術期には、体温管理に注意すること。検診: 眼科、歯科、整形外科領域の検査を毎年受けること。回避しなければならない薬剤/環境: 高温で乾燥した気候; 運動量の多い活動およびスポーツ; 術後期における不適切な鎮静。本症のリスクを有する血縁者の検査: 患者に高体温症が発生するのを防ぐため、家系に特異的な変異について分子遺伝学的検査を実施することにより、リスクを有する乳児の遺伝状況を解明すること。