

2010 24166A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

先天性無痛症の診断・評価および
治療・ケア指針作成のための研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 芳賀 信彦

平成23（2011）年 3月

目次

I. 研究者名簿	1
II. 総括研究報告	
先天性無痛症の診断・評価および治療・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：地域による特性	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	
2. 先天性無痛無汗症の高齢者例について	10
二瓶 健次 東京西徳洲会病院 小児科	
富岡 俊也 東京大学医学部附属病院麻酔科	
上原 朋子 東京女子医科大学大学院第2生理学教室	
濱邊富美子 東海大学健康科学部看護学科	
白川 公子 東京西徳洲会病院 小児医療センター	
3. 電流刺激による先天性無痛無汗症患者の表在感覚分析	15
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	
4. 先天性無痛症の分子病態学的研究	17
犬童 康弘 熊本大学医学部附属病院 小児科	
5. 日常生活における体温の経時的変化の検討	20
二瓶 健次 東京西徳洲会病院 小児科	
白川 公子 東京西徳洲会病院 小児医療センター	
6. 機能的脳画像診断法を用いた先天性無痛無汗症患者の感覚評価	23
富岡 俊也 東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター	
7. 睡眠時脳波における non-REM atonia の正常出現率	25
久保田雅也 国立成育医療研究センター 神経内科	
8. ビデオを用いた先天性無痛症患者の歩行分析の可能性	27
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	
四津 有人 東京大学医学系研究科リハビリテーション医学講座	
張 雅素 東京大学医学系研究科リハビリテーション医学講座	
9. 先天性無痛症患者の眼の治療・ケア指針に関する研究	29
天野 史郎 東京大学医学部附属病院 眼科	

10. 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	……………33
馬場 直子 神奈川県立こども医療センター 皮膚科	
11. 先天性無痛無汗症児の歯髄診断に関する研究	……………40
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	
12. 先天性無痛(無汗)症患者における味覚および辛味感覚に関する研究	……………42
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	
杉本久美子 東京医科歯科大学歯学部口腔保健学科	
13. 患者・家族の支援に関する研究	……………44
田中千鶴子 昭和大学保健医療学部 看護学科	
14. 患者・家族の支援に関する研究	……………47
田中千鶴子 昭和大学保健医療学部 看護学科	
15. 先天性無痛症の発達心理に関する調査研究	……………49
白川 公子 東京西徳洲会病院 小児医療センター	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	……………52
V. 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
 先天性無痛症の診断・評価および治療・ケア指針作成のための研究
 平成 22 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 眼科
	犬童 康弘	熊本大学医学部附属病院 小児科
	久保田雅也	国立成育医療研究センター 神経内科
	白川 公子	東京西徳州会病院 小児医療センター
	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	粟屋 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
	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
	上原 朋子	東京女子医科大学 第2生理学教室
	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
	久保寺友子	神奈川県立こども医療センター 歯科
	佐藤 哲二	鶴見大学歯学部解剖学第2講座
	杉本久美子	東京医科歯科大学 歯学部口腔保健学科
	田中 弘志	心身障害児総合医療療育センター 整形外科
	張 雅素	東京大学医学系研究科 リハビリテーション医学講座
	二瓶 健次	東京西徳洲会病院 小児医療センター
	野崎 誠	国立成育医療研究センター 皮膚科
	濱邊富美子	東海大学健康科学部看護学科
	四津 有人	東京大学医学系研究科 リハビリテーション医学講座

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

先天性無痛症の診断・評価および治療・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眼科・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・国立成育医療研究センター神経内科・医長
- 4) 白川公子・東京西徳州会病院小児医療センター・臨床心理士
- 5) 田中千鶴子・昭和大学保健医療学部看護学科・准教授
- 6) 田中信幸・群馬整肢療護園整形外科・部長
- 7) 富岡俊也・東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター・講師
- 8) 馬場直子・神奈川県立こども医療センター皮膚科・部長
- 9) 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

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

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、平成21年度に厚労省科

学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業として「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」班を組織し研究を行い、一定の成果を上げた。平成22年度には、診断・評価に関する指針も確立することを目的に含め、「先天性無痛症の診断・評価および治療・ケア指針作成のための研究」班を立ち上げ1年目の研究を行った。

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、最終的に平成23年度に「総合的な治療・ケアのための指針」を作成することを目標とした。

Aは平成21年度に行った医療機関へのアンケートと患者・家族へのアンケートの集計・分析からなり、国内の患者数の発生頻度、地域差、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。また、国内在住の高齢者患者を訪問し、その生活歴等を調査した。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、知覚障害や発汗障害の分析、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とこれに関係する分子生物学的検討、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、睡眠障害の分析、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。また、認知の発達について検討した。

(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22年6月と10月の2回行い、活動の方向性および進捗状況を確認した。10月には約50名の医療従事者・研究者、22名の患者が参加し、検診会を神戸で開催した。小児科、整形外科・リハ科、歯科、皮膚科、眼科、発達心理、生理検査の各ブースを開き、診察・検査を行った。また検診会の後に患者・家族向けの研究報告会を行い、「研究班活動の全体像」(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)、「睡眠覚醒リズムと消化器症状」(久保田雅也:国立成育医療研究センター神経内科)、「歯の感覚と神経分布」(三輪全三:東京医科歯科大学歯学部付属病院育成系診療科)、の3つの報告を行った。

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、合計 1608 施設から回答を得た（回収率 46.1%）。現在診療中の CIP または CIPA の患者数は延べ 48 施設 77 名であり、国内患者数を 100 名以上と予測した。患者数は関東>中部>近畿地方に多かったが、人口当たりの患者数は関東>東北>中部に多かった。検査や包括的な診療は、小児科 81 施設、神経内科 142 施設で可能であった。診療可能施設は関東>中部>近畿地方に多かったが、人口当りの施設数は中国>中部>四国の順であった。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（芳賀）。また、高齢の CIPA 患者（65 歳女性、51 歳女性、57 歳女性）について、直接現地に赴いて、診察、病歴の聴取を行った。度重なる骨折、骨折やシャルコー関節などによる歩行障害が重要であるが、本人にとっての生活上の苦痛は発汗障害であった（二瓶、富岡、上原、濱邊、白川）。

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。われわれは以前、本症では温痛覚の消失以外にも、触覚の低下、深部知覚の障害を示すことを報告した。そこで、本症の末梢神経障害が真に A δ 線維および C 線維に局限するか否かを知ることを目的に、9 名の患者を対象に電流知覚閾値検査装置を用いて感覚神経伝導域値検査を行った。その結果、本疾患ではいずれの周波数においても電流痛覚を認知することができず、また検知閾値は全ての周波数で中指指腹において健常群と有意差があり、A β 線維に関係する感覚に

も障害が及んでいる可能性が示唆された（芳賀）。

CIP は、遺伝的原因により痛覚が欠如する疾患群であり、遺伝的異質性が存在すると考えられている。CIPA は、原因がはじめて特定された CIP で、その原因は、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。当初 CIPA を疑われたが、*TRKA* 遺伝子には変異が検出されなかった CIP の症例について、その後判明した経過について報告した。また、帯状疱疹に罹患した CIPA 患者の担当医師と討議したことをきっかけに、ヒトにおける神経因性疼痛のメカニズムについて考察する機会を得た（犬童）。

CIPA では体温コントロールの障害が大きな問題になる。そこで体温変化を継時的に捉えることについて検討する目的で、正常成人を対象とし、睡眠時、食事中、入浴中、外出中などについての変化、ならびに冷房、体を濡らす、水で冷やすなどの体温を下げる状態での体温の変化を検討した。今後、CIPA 患者についても検討し、体温コントロールのための指針の参考にしたい（二瓶、白川）。

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で、ならびにそれを裏付ける分子生物学的な検討を行った。これらによると CIPA 患者は、従来の形態学的検討に基づく末梢神経系の変化のみでなく中枢神経系にも変化があり、それが病状に影響を及ぼしている可能性が考えられた（富岡）。

4) 合併症に関する臨床研究

CIPA では乳児期の睡眠構造の異常や運動発達におけるロコモーションの異常が多く

認められる。これらは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、はいはいから歩行に至るロコモーションの異常も脳幹神経核、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。周期性嘔吐症を発現するストレス耐性の低下も特にセロトニン作動系の機能低下が推定されることを昨年度報告した。このセロトニン作動系の機能低下は睡眠脳波における non-REM atonia (non-REM 睡眠におけるオトガイ筋収縮消失) として捉えられる。そこでセロトニン作動系機能低下の指標としてのルーチン睡眠脳波における non-REM atonia 出現率を検討した。対象は 37 名正常小児である。non-REM atonia 出現率は $15.6 \pm 24.4\%$ であった。この値は終夜ポリグラフにおける神山の結果に近似し、終夜ポリグラフを施行しなくとも短時間の睡眠脳波記録で簡便に non-REM atonia 出現率の評価が可能であることを示した (久保田)。

CIP では下肢の骨・関節障害の頻度が高く、これには無痛に伴う動作・歩行の特徴が関係している可能性がある。家庭用ビデオカメラを用いて歩行の特徴を見出せる可能性を検討すべく、9 名の患者の歩行をビデオ撮影した。その結果、6 歳以下の 2 名では正常小児と比べ歩行速度、歩調が大きかった。踵接地から足底全体での接地までの時間は若年者で短い傾向があった (芳賀、田中信、四津、張)。

CIP 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、眼に関しての治療・ケア指針を作成した。CIPA 患者の大部分で正常の視力発達がみられる、一部の患者では角膜潰瘍後の混濁から強い視力障

害が発生する、6 歳以上になると点状表層角膜症が多発する、涙の蒸発が亢進したタイプのドライアイになっているなどのことがわかった。したがって、CIP で正常の視力発達を得るために最も重要な事は角膜潰瘍を発生させない、角膜潰瘍が発生した場合、できるだけ早く見つけて治療を開始すると考えられ、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ことを注意して見守っていくことが求められる (天野)。

昨年度の研究では、CIPA 患者の皮膚において、角層水分量、セラミド量が有意に低く、経皮水分蒸散量 (TEWL) が上昇しており、皮脂量は正常であること、角層細胞中の KLK8 はアトピー性皮膚炎 (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ることが明らかにされた。今年度は、昨年度と同じ患者 13 名においては、皮膚生理学的特性の年次変化を調査した。TEWL は昨年度より低下し、皮脂量は増加していた。さらに CIPA 患者の表皮角層サンプルを用い、NGF の免疫組織学的染色を行ったところ、健常者より NGF 発現量が多かった (馬場)。

自己抜歯が原因で下顎骨骨髓炎を発症し、前歯 6 本を喪失した 11 歳女兒の CIPA 症例を経験した。手術に先がけて腐骨の除去範囲と抜去すべき歯を決定する際、透過型光電脈波法 (TLP 法) を応用し、歯髓脈波の有無を指標として決定した結果、順調な経過であった (三輪)。また、CIP 患者において、Aδ 線維により情報が伝達される味覚および痛覚の受容体 TRPV1 を刺激するとされる辛味物質 (カプサイシン) に対する感

受性を検査した。味覚の認知能検査では、ほとんどの者が味を認識できているが、閾値は健常者より高い傾向にあり、カプサイシン感受性検査では、ほとんどの者がその刺激性を知覚できていた。このことから、物理的刺激による痛覚と化学物質による痛覚は系が異なる可能性が示唆された(三輪、杉本)。

5) 患者・家族の支援に関する研究

先天性無痛無汗症の会ホームページ「医療相談」の‘01年開設から‘07年1月までの約5年間の利用状況および相談・回答内容を分析した。383件のうち多かった項目は、診断や受診・病院に関すること、歯科・口腔のトラブル、関節のトラブルや保護であった。他に骨折、感覚(温・冷・痛覚)、皮膚のトラブル、体温調節、感染症、汗、発熱などがあつた。生活、福祉に関する内容は、車椅子・装具、生活行動、保育・就学、福祉サービス、家族に関することがあつた(田中千)。また、CIP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を、患者家族へのヒヤリング、シンポジウムにおける検診会、患者訪問調査等によって明らかにした(田中千)。

CIPAは多くの例で知能障害を伴っており、学童、成人を対象に詳細な知能検査を行い、認知発達の特徴を検討した。学童は認知発達の偏りが見られ言語性優位であったが、成人例では偏りはなかった。CIPの場合は知的な遅れはないが個人内差が大きいことがわかつた。また、発達特性についての聞き取り調査では多動、自閉性障害が多くの場合に見られていた(白川)。

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。

来年度は個々の研究を更に進め十分な成果を出すと共に、これらを統合し、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」につなげる予定である。

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、「総合的な治療・ケアのための指針作成」につながる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：地域による特性

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、昨年度に引き続き関連学会の研修施設を対象にアンケート調査を行い、合計 1608 施設から回答を得た（回収率 46.1%）。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 48 施設 77 名であった。患者数は関東＞中部＞近畿地方に多かったが、人口当たりの患者数は関東＞東北＞中部に多かった。検査や包括的な診療は、小児科 81 施設、神経内科 142 施設で可能であった。診療可能施設は関東＞中部＞近畿地方に多かったが、人口当りの施設数は中国＞中部＞四国の順であった。

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し、地域による特性を知ることである。

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。

アンケート結果を、八地方区分により分け、地域による特性を検討した。

（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。

C. 研究結果

合計 1608 施設から回答を得た（回収率 46.1%）。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 48 施設で 77 名であり、過去に診察していた患者数は延べ 56 施設で 84 名であった。地方別では関東＞中部＞近畿地方に多かったが、人口当たりの患者数は関東＞東北＞中部地方に多かった（表 1）。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 81 施設（回答施設数の 31.6%）、神経内科で 142 施設（回答施設数

の 45.5%) が可能であった。地方別では関東>中部>近畿地方に多かったが、人口当りの施設数は中国>中部>四国地方の順であった(表 2)。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 46.1%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 48 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もあり、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。地方別では関東>中部>近畿地方に多かったが、人口当たりの患者数は関東>東北>中部地方に多かった。これら 3 地方以外の地方の患者数は全て 10 名未満であり、これらの地域差が有意なものであるか否かは不明である。

検査や包括的な診療は、小児科で 81 施設、神経内科で 141 施設が可能であった。地方別では関東>中部>近畿地方に多かったが、人口当りの施設数は中国>中部>四国地方の順であった。患者数の少ない中国、四国

地方でも人口当りの施設数が多いことから、地域に関わらず適切な検査・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。

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。地方により患者数(有病率)に差がある可能性がある。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

表 1 地方別の患者数

地方	現在診療中の患者数	過去に診療した患者数	人口	現在診療中の患者数(人口当り)	過去に診療した患者数(人口当り)
北海道	2	2	5627737	3.55383E-07	3.55383E-07
東北	7	8	9634917	7.26524E-07	8.30313E-07
関東	32	40	41494836	7.7118E-07	9.63975E-07
中部	15	17	21773742	6.88903E-07	7.80757E-07
近畿	12	7	22760030	5.2724E-07	3.07557E-07
中国	3	3	7675747	3.90841E-07	3.90841E-07
四国	1	0	4086457	2.44711E-07	0
九州	5	7	14714528	3.398E-07	4.7572E-07
合計	77	84	127767994	6.02655E-07	6.57442E-07

表 2 地方別の診療可能施設数

地方	小児科	神経内科	合計	人口	人口当りの合計施設数
北海道	3	6	9	5627737	1.59922E-06
東北	5	13	18	9634917	1.8682E-06
関東	13	42	55	41494836	1.32547E-06
中部	20	28	48	21773742	2.20449E-06
近畿	19	21	40	22760030	1.75747E-06
中国	8	11	19	7675747	2.47533E-06
四国	4	5	9	4086457	2.2024E-06
九州	9	16	25	14714528	1.699E-06
合計	81	142	223	14714528	1.51551E-05

の向上のみに使うこと。プライバシーの保全には十分配慮した。

C. 研究結果

症例1：65歳女性（平成17年に死亡、死亡時年齢）

本患者の介護されてきた弟さんからの聴取による。

乳児期にはCIPAに特有の口腔内の外傷、トラブルとくに見られなかったとしている。しかし、骨折することが多く、小学校の時は松葉杖ついていた。しかし、学校でからかわれ、松葉杖をしなかったら、転んで大腿骨骨折をした。その後小学校3年から学校に行かないで家庭での生活となる。知的には保たれていた。

発汗障害が著明であり、夏場などでの体温調節に苦労していた（種子島の夏はかなり暑いものである）。涼しいところを探して生活していた。

40歳頃から移動が困難となり（シャルコー関節のため、骨折のため）ベッド生活となる。

54歳の時に腹部の痛みが激しく（不快感か？）大学病院を受診して、腸閉塞と診断されたが、手術はしないで入院して点滴による経過観察をした。この時に、汗をかかない、痛みの感覚が低下していることから無痛無汗症が疑われ、発汗試験、皮膚生検、遺伝子検査などを行いCIPAと診断され。また、同時に家系の遺伝子検査も同大学で行った。

（註：四本らおの報告によると、皮膚生検で汗腺は正常で汗腺への神経終末の異常が見られる、ヨウド澱粉試験やアセチルコリンテストによる無汗、四肢での10度から

45度までの温度鑑別が可能、IQ：68であった）

65歳（平成17年）のときに、脳梗塞にて死亡された。

家庭生活、ベッド上の生活になってからは、骨折、外傷のエピソードはとくにみられず、むしろ汗をかけないことによる体温調節に苦労されていた。

症例2、51歳女性

この方は、長い人生の中で受けた苦悩から医療不信、社会不信が強く、拒否的で本人からの聴取、診察することは不可能であった。母親からやっと、短時間聞、その様子を聴くことができた。

出生時体重は2700g、満期産、妊娠中の異常なし。這い這い：6か月、独歩：1歳2カ月。始語：1歳半位。生後すぐに、産湯に使ったと後も皮膚が乾燥していることから、症例1の経験から、同じ病気ではないかと疑った。乳幼児期は不明熱がみられていた。しかし、口腔内の外傷、トラブルはなかった。

乳児期のはいはいの時に手首の骨折の既往がある。その後もしばしば骨折はあった。骨髄炎で右の膝から下7cmのところから切断されている。指の骨折などがあったが、指噛みはなかったという。したがって、指先はインタクトである。

発汗障害で体温調節に苦労している。体を冷やすために、いつも水を入れた桶を持ち歩いていた。熱中症にかかった経緯はない。現在は秋の前になると少し汗が出るというが、現在も体温調節が最も辛いという。近くの病院で皮膚生検しており、汗腺がないといわれた（確認の必要がある）。血圧

は低いといわれているが、立ちくらみ胃腸障害はない。睡眠障害もとくに現在まで見られていないという。

小、中、高校は養護学校に通った。結婚歴があり、娘さんが一人おられる。今は離婚されている。現在は車椅子中心であるが、知的には保たれており、両親の介護もしている。喜怒哀楽が激しい。

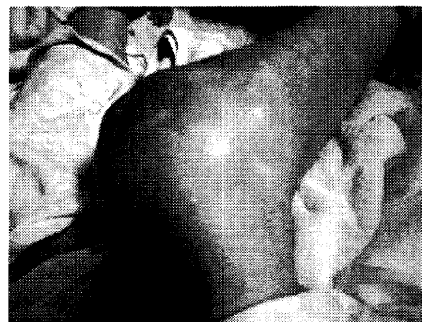
訪問の中で「汗が出ないことがどんなに辛いことか、あんたたちにはわからないだろう」、「医者には汗を出すようにしてくれるのか」、「できもしないのに、早く帰ってくれ」といわれていた。

症例3、57歳女性、直接本人、母親から聴取

生後10日目に発熱を繰り返すこと、汗をかかないことで、症例1の人と同じ病気を疑った。乳児期に口腔内の外傷、抜歯などトラブルがなかった。小学校3年生まで、普通学級に通っていた。

小学校3年の時に膝の関節が腫れた（このとき痛みがあったらしい？不快感か？）。大学病院を受診したが原因不明と言われた。ギブスを行ったが、このときから歩けなくなり、学校をやめる。その後は家で生活するようになる。その後足の骨折、足くび、頸骨などの骨折を経験し。骨髄炎も見られていた。

しかし、指噛みはなく、両手の指は現在もインタクトである。現在は、両方の膝関節の腫脹が著明（写真1）。シャルコー関節があると思われる。



（写真1）

火傷の既往はとくに聴取されなかった。血圧は低め（100/60、訪問時）であるが、立ちくらみ（立つことはあまりない）、車酔い、周期性嘔吐なども見られていない。睡眠障害はとくにみられていない。

平成9年に血尿、尿閉が見られた。鹿児島大学で膀胱の前がん状態と言われ、腫瘍を切除した。1年くらい前に全身の痛み（しびれ？）が見られた。何をしても治らなかったが、サピリメント（NONI）という飲料で改善したという？生理の前になると少し額に汗が出るという。

現在、エアコンの効いた部屋でベッド上の生活で知的には保たれており、普通の会話、テレビを見たり、普通にでき、親和的である。手先も器用で、編み物が趣味である。

D. 考察

家庭内訪問であることと、聞き取り調査が主体であったので、十分臨床的所見は困難であるが、この家系の臨床的特徴は

1) 知的に保たれている：症例1は以前に測定した田中一ビネーで68であった。症例2は結婚歴があり、現在も両親の介護もしている。症例3も実際に面接を行ったが、知的にはたもたれており、小学校3年生までは普通級である。

2) 乳児期の口腔内トラブルが全くない: 3例ともに乳児期の口腔内の外傷、舌の外傷、抜歯の既往がないということである。これはこれまでの CIPA の例にほとんどが乳児期の口腔内のトラブルの既往があるということとは異なる。乳児期であるので知的に保たれていたということではなく、むしろ痛覚がある程度存在していたのかもしれない。

3) 骨折が何度か見られる、痛みがないと思われる: 3例ともに、骨折が繰り返されており、症例 1, 2例ともにシャルコー関節が存在するものと考えられる。従って、無痛あるいは低下があるものと考えられる。

4) 指噛みが全くない: 3例ともに CIPA でしばしば見られる、指噛みによる指先の損傷が見られない。これは知的障害が軽いということと関連するのかもしれないが、痛覚とも関連しているかもしれない。

5) やけどの既往がない: 聞き取りだけであるので確認はできないが、火傷については聴取されなかった。知的に保たれていることや、夏場が暑いという地理的な環境のためストーブなどが用いられないためかも知れない。

外胚葉形成不全との鑑別が問題となるが、症例 1 では皮膚生検で、汗腺の存在が確認されていることから否定的である。症例 2 では、皮膚生検で汗腺が認められなかったとしているが、どの程度正確な検査であったのか確認する必要がある。

経過の中で、年齢が高くなり痛みを訴えている例があり、症例 1 では腹部痛を訴えて、腸閉そくと診断されている。また、症例 3 は、全身痛みを訴えている。これらは本当の痛みなのか、不快感なのかは不明で

ある。年齢がたち、生理の時に額に汗が出る、秋口に少し汗がでるということを言われた。

3例とも共通して、これまでの生活の中で、汗が出ないことと、それによる体温調節が最も苦痛でありその対応が大変だったといわれている。逆に、本人からは骨折や、関節障害などの問題はあがあるが、それらに関しての苦労はほとんど聞かれなかった。

骨折や関節障害は確かに重大な合併症であるが、本人にとって、そのことよりも、本人にとっては毎日の日常生活の中で、汗が出ないことそれによる体温の異常が最も苦痛であるという指摘は重要である。骨折などは周囲から目で見えて理解できるが、汗をかけないということの苦痛は本人以外にはその苦痛が理解できないこともあり、無汗に対する対応が、今後重要だと思われる。

E. 結論

1、すでに遺伝子解析が施行されている、先天性無痛無汗症の家系の 3名について、現地での聴き取り調査と診察を行った。

2、いずれの例も、40歳以上で長期間生活での症状の変化、合併症の状態、生活上の問題などを知り、今後の患者の生活指針の参考にすることを目的とした。

3、本家系の特徴として、乳児期の口腔内トラブルが見られなかった、火傷の既往が見られないこと、指噛みが軽度であること、知的には比較的保たれていることなどがあげられる。

4、長期の経過の中で、少量の汗を経験する例、痛み(?)を経験する例が

見られた。

- 5、 本人からの聴取では、汗をかけないことによる体温調節ができないこと（体温上昇など）が最も生活上の苦痛であったとしている。
- 6、 患者のQOLの向上のために、今後、体温調節についての対応も重要である。

F. 健康危険情報
とくになし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願、登録等
なし

電流刺激による先天性無痛無汗症患者の表在感覚分析

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 先天性無痛無汗症では、末梢神経 A δ 線維および C 線維の障害により温痛覚が消失し、発汗が低下・消失する、とされている。われわれは以前、本症では温痛覚の消失以外にも、触覚の低下、深部知覚の障害を示すことを報告した。そこで、本症の末梢神経障害が真に A δ 線維および C 線維に限局するか否かを知ることがを目的に、電流知覚閾値検査装置を用いて感覚神経伝導域値検査を行った。対象は先天性無痛無汗症患者 9 名（11～34 歳）であり、年齢と性を合致させた健常者をコントロールとして検討した。その結果、本疾患ではいずれの周波数においても電流痛覚を認知することができず、また検知閾値は全ての周波数で中指指腹において健常群と有意差があり、A β 線維に関係する感覚にも障害が及んでいる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、先天性無痛無汗症の感覚神経の伝導閾値を評価し、本症における広範な感覚障害の存在を定量的に示すことである。

B. 研究方法

先天性無痛無汗症（HSAN4 型）9 名（男 5 名、女 4 名、年齢 11～34 歳）を対象とした。年齢と性を合致させた健常者をコントロールとした。

電流知覚閾値検査装置（Neurometer: Neurotron Inc, Baltimore）を用いて三種の末梢感覚神経（C、A δ 、A β ）に対応する特異的周波数（5Hz、250Hz、2000Hz）の正弦波定常電流刺激により、中指指腹部、前腕屈側、足関節内果から感覚神経伝導域値（sNCT）を計測した。電流強度を徐々に増やし、最初に何らかの感覚が感じられる時の刺激閾値（検知閾値）と、刺激感覚が最初に痛みとして感じられる時の刺激閾値

（認知閾値）を計測した。

（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本研究を行った。

C. 研究結果

先天性無痛無汗症患者では、いずれの周波数において電流を増やすことにより痛みの感覚を得ることができなかった。

検知閾値は、前腕屈側と足関節内果では全ての周波数で健常群と差がなかったが、中指指腹において健常群と有意差があり、A β 線維に関係する感覚にも障害が及んでいる可能性が示唆された。

D. 考察

先天性無痛無汗症では従来、末梢神経 A δ 線維および C 線維の障害により温痛覚が消失し、発汗が低下・消失する、とされていた。しかしわれわれは昨年、本症では温痛覚の消失以外にも、触覚の低下、深部知

覚の障害を示すことを報告した。今回の結果は、本症の障害が末梢神経に限局するという前程に立てば、 $A\delta \cdot C$ 線維のみならず $A\beta$ 線維にも障害が及ぶことを示しており、触覚の低下という臨床所見を支持するものである。しかし、本研究における2000Hzでの電気刺激が純粹に $A\beta$ 線維の機能を評価するとは言い切ることができず、また本症の障害が中枢神経に及んでいると仮定した場合、結果の解釈には十分な注意を必要とする。

E. 結論

先天性無痛無汗症の感覚神経伝導域値検査において、いずれの周波数においても電流痛覚を認知することができず、また検知閾値は全ての周波数で中指指腹において健常群と有意差があり、 $A\beta$ 線維に関係する感覚にも障害が及んでいる可能性が示唆された。

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

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 先天性無痛症(CIP)は、遺伝的原因により痛覚が欠如する疾患群であり、遺伝的異質性が存在すると考えられている。先天性無痛無汗症(CIPA)は、原因がはじめて特定された CIP で、その原因は、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。本研究では、当初 CIPA を疑われたが、*TRKA* 遺伝子には変異が検出されなかった CIP の症例について、その後判明した経過について報告する。また、帯状疱疹に罹患した CIPA 患者の担当医師と討議したことをきっかけに、ヒトにおける神経因性疼痛のメカニズムについて考察する機会を得た。このような CIP の稀な症例は、その分子病態を明らかにする糸口になるだけでなく、将来的には多くの人たちを苦しめる難治性疼痛のメカニズム解明に貢献する可能性がある。

A. 研究目的

CIPA は、温覚・痛覚を欠如し発汗障害を伴う常染色体劣性遺伝の疾患である。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初めて報告した。CIPA 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。

生まれつき痛覚を欠如する先天性無痛症(CIP)のなかには、発汗障害を伴うものとそうでないものがある。後者は、CIPA より稀であると考えられている。今回は、私たちが以前解析した CIP 症例について、その後の調査で判明した結果を報告する。

また、ペインクリニックを受診する患者のなかで、その頻度が最も高い帯状疱疹後神経痛は、神経因性疼痛に分類される難治

性疼痛のひとつに挙げられる。そのためメカニズムの解明が期待されているが、まだ不明な点も多い。帯状疱疹に罹患した CIPA 患者についての興味深い症例報告を紹介し、その分子病態について考察する。

B. 研究方法

無汗症を伴わない CIP の症例については、私たちがイタリアの研究者と共同で報告した症例である(Toscano E, et al. *Ann Neurol* 52: 224-227, 2002)。また、帯状疱疹に罹患した CIPA 症例は、佐賀大学皮膚科の尾形らの報告による(Ogata M, et al. *Br J Dermatol* 156: 1084-1086, 2007)。

CIP または CIPA 患者が示す表現型や合併症、既往歴や日常生活での行動パターンあるいは診療で得られた情報をもとに報告された症例について、文献をもとに解析した。

(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。