

C. 研究結果

無汗症を伴わないイタリアのCIPの症例は、CIPAと異なる表現型を示すことから、遺伝性感覚自律神経性ニューロパチーV型に分類される。CIPA患者では、温覚・痛覚を伝える感覚神経が欠損する。しかし、このイタリアの患者にはこれらの神経は存在する。また、*TRKA*遺伝子に変異は検出されていない。興味深いことに、この患者は無嗅覚症を合併している。このような表現型を示すCIPの原因は不明であったが、海外の研究グループにより、無汗症を伴わないCIP患者において、ナトリウムチャンネルタンパク質をコードする遺伝子*SCN9A*に変異が検出され、責任遺伝子として同定された (Cox JJ, et al. *Nature* 444: 894-898, 2006)。その後、別の研究グループから、前述の私たちが報告したイタリアのCIP症例においても、*SCN9A*遺伝子に変異が検出されたことが報告された (Goldberg YP, et al. *Clin Genet* 71: 311-319, 2007)。こうして、無汗症を伴わないCIPの患者の少なくとも一部は、*SCN9A*遺伝子の変異によることが明らかにされた。

一方、帯状疱疹に罹患したCIPA患者は、3歳の男児で、生後2ヶ月時に水痘の既往がある。帯状疱疹の診断は、ウイルス分離により確定されている。その病変は、三叉神経の上顎枝が支配する領域にある。通常、私たちが帯状疱疹に罹患した場合、重度の痛みを訴える。しかし、このCIPA患者は痛みを訴えず、その後の経過観察でも、帯状疱疹後神経痛はみられていない。

D. 考察

従来、A δ 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 δ 線維とC線維を有する求心性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寄与している。

CIPA患者では、NGF依存性ニューロンであるA δ 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。

このようにCIPA患者では、求心性ニューロンが欠失しているが、一方でCIP患者での神経組織については不明な点があった。私たちの報告 (Toscano E, et al. *Ann Neurol* 52: 224-227, 2002) と他のグループの報告 (Goldberg YP, et al. *Clin Genet* 71: 311-319, 2007) を合わせて考察すると、*SCN9A* 遺伝子変異によるCIP症例の少なくとも一部では、A δ 線維とC線維を有する求心性ニューロンは存在することが判明した。

以上から、CIPA患者ではNGF依存性ニューロンが欠失することで、痛みの感覚が欠如し、*SCN9A* 遺伝子変異によるCIP患者では、NGF依存性ニューロンが存在するにも関わらず、このニューロンに存在する

Na チャンネルが正常に機能しないために痛覚が欠如すると考えられる。

またさらに、帯状疱疹に罹患した CIPA 患者の症例報告からは、帯状疱疹のメカニズムについて有用な情報が得られる。帯状疱疹は水痘に罹患し治癒した後も、水痘ウイルスが感覚神経節に潜伏し、その後何らかのトリガーにより、潜伏したウイルスが活性化されて、感覚神経に沿って激痛を伴う皮膚病変を引き起こすと推定されている。

皮膚に分布している NGF 依存性ニューロンは、A δ 線維と C 線維を有する求心性ニューロンと C 線維を有する交感神経節後ニューロンである。CIPA 患者は、これらの NGF 依存性ニューロンを欠失する。しかし、皮膚の触覚は維持されているので、これを伝える A β 線維を有する求心性ニューロンは存在すると考えられる。CIPA 患者が帯状疱疹に罹患するという報告は、この原因となるウイルスが潜伏するのは、NGF 依存性ニューロンではなく、触覚を伝える A β 線維を有する求心性ニューロンである可能性を示唆する。

難治性の帯状疱疹後神経痛の患者は、ペインクリニックを受診する患者の多くを占めると言われている。そのメカニズムについては不明な点も多く、有効な治療法の選択肢も限られている。このため、本研究で得られた結果は、無痛症の患者だけでなく、広く痛みを苦しむ患者の病態の解明と治療法の開発に寄与する可能性がある。

E. 結論

CIPA を含むヒトの先天性無痛症の分子病態解析で得られた結果は、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。また、痛みの分子メカニズムや、将来的には痛みの治療戦略を考える上でも、これまでにない新しい視点を与えてくれる可能性がある。

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, pain, itch and inflammation: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis.

Expert Review of Neurotherapeutics 10(11): 1707-1724, 2010

2. 学会発表

犬童康弘.

先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子(NGF)依存性ニューロンとソマティック・マーカー仮説.

第 32 回日本疼痛学会, 2010. 7. 2 - 3, 京都

(抄録) PAIN RESEARCH 25 (2): 113, 2010

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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

日常生活における体温の経時的変化の検討

研究協力者 二瓶 健次 東京西徳洲会病院小児科

研究分担者 白川 公子 同 小児医療センター

研究要旨：経時的に耳体温を測定可能な機器を用いて、日常生活における体温の経過を観察した。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などについて、正常成人で検討した。今後、無痛無汗症についても検討し、体温コントロールのための指針の参考にしたい。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症（以下 CIPA と略）では、発汗障害のために体温調節が困難で体温上昇場面では不快感を感じ、さらには進行すると体温上昇による熱中症に陥ることがある。日常生活の中でどのような場面で体温上昇、低下が見られるのか、それに対してどのように対処すれば体温を維持することができるのかを知る目的で、最近開発された小型の耳に挿入する温度計を用いて、さまざまな生活場面での体温の経時的変化を検討した。

B. 研究方法

耳体温の測定には、テクノサイエンス社製の小型耳体温計を用いた。生活場面として1) 睡眠中、2) 食事中、3) 軽度の運動、4) 入浴中、さらに、体温を下げる方法として、1) 冷たいものを食べる、2) 体を濡らす、3) 水仕事、4) 冷房なども検討した。体温の計測は1分に1回とした。

倫理的配慮：本方法は非侵襲的であり、危険を伴うものではない。健康成人に協力を依頼した。

C. 研究結果

代表的な体温の変化を図に示した。図1、図2は睡眠中のもので、睡眠が始まるとともに体温は低下傾向を示し、多くの場合は朝に体温が元に戻っている（図1）。



図1. 成人女性

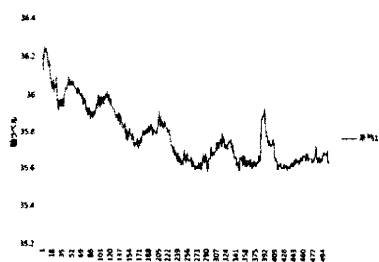


図2 睡眠中 (成人男性)



図3 入浴中 (成人女性)

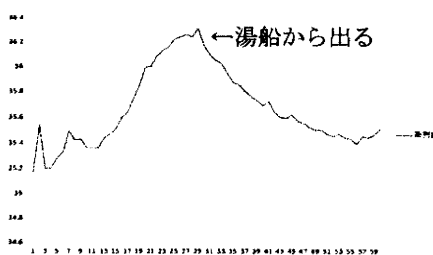


図4 入浴中、後 (成人男性)

図3、4は入浴中の体温の変化で、当然のことながら徐々に体温は上昇していく。図3は入浴中のみであるが、図4は湯船から上がった後の体温の変化も示しており、急速に体温が低下していく。

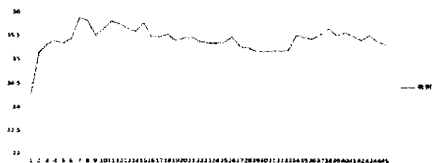


図5 食事中 (成人女性)

図6 食事中 (成人女性)

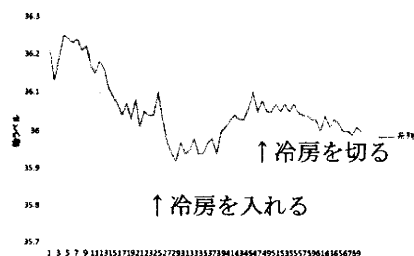
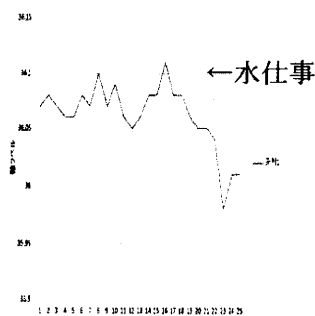
図5、6は食事中の変化であるが、食事により体が熱くなり、発汗が見られることは経験的に知られているが、食事の初めに体温は上昇し、その後発汗により体温はやや低下する。



図7 夏の外出後かき氷

図8 夏に運動後水仕事

夏に外出し、その後かき氷を食べたときのもので、急速な体温低下が見られている。図8は水仕事を下時のものでありやはり、体温低下が見られる。



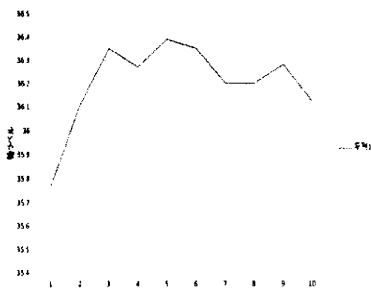


図 9 睡眠中に途中で冷房を切る

図 10 夏に 15 分ほど歩く

図 9 は夏場に睡眠の途中で冷房を OFF にしたもので、その後体温は上昇している。

図 10 は夏場に 15 分ほど歩いた時のものである、体温は次第に上昇していくが途中から発汗のためか体温はコントロールされている。

D. 考察

今回は成人について、さまざまな生活場面での体温の経時的な変化を検討した。睡眠中では、時に体温の上下動はあるが基本的には次第に低下していく傾向がある。これは自律神経の影響があると思われるが、睡眠中の発汗によることも考えられられる。CIPA ではこの夜間の発汗がないために、体温は上昇する可能性があり、寝苦しさにも通じるものと考えられる。

炎天下に歩行することにより体温は上昇し、食事中でも体温は上昇する。しかし、これらは発汗により体温上昇はコントロールされるが、CIPA ではこれがうまくいかない可能性がある。たとえ食事中の軽度の体温上昇で本人にとっては不快である可能性がある。

体温の上昇は、濡れた体をさらしたり、氷などの冷たいものを摂取したり、冷房のある環境で低下していることがわかる。

今回は CIPA の患者さんについて実際に検討することができなかったが、今後ご協力いただいて、体温コントロールのための生活指導に役立たせたい。われわれは種子島在住の長い生活歴のある CIPA の患者さんの聴き取り調査から、体温のコントロールができないことが最もつらかったすべての人が訴えておられた。極端な体温上昇の熱中症だけが問題ではなく生活場面でのちょっとした体温上昇が苦痛であるのかもしれない。

なお、CIPA の患者さんは外耳道の触覚過敏があり、耳体温計の装着が困難であったことが検討できなかった理由である。

E. 結論

- 1、 耳体温計を用いて、さまざまな生活場面での経時的な体温の変化を検討した。
- 2、 CIPA の患者さんの、体温コントロール、生活指導に役立つものと考えられる。

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

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

研究分担者 富岡 俊也 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター講師

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。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。

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で、ならびにそれを裏付ける分子生物学的な検討を目的とした。

B. 研究方法

脳磁図を用いた機能的脳画像診断法による検討ならびに血液サンプリングからのDNAマイクロアレイ（ジーンチップ）を用いた変異スクリーニングを行った。

（倫理面での配慮）

倫理委員会で承認を得るとともに、各被験者から文書による同意を得た。

C. 研究結果

機能的脳画像診断法による研究では、体性感覚刺激に対してCIPA患者では、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、のいずれにも健常人との有意な差は見られなかった。次に選択的な末梢神経刺激に対して健常人と比較して、①1-4Mの磁場成分をふくむ皮質応答が記録され、②両者間で潜時に差はなく、③磁場振幅はCIPA患者で刺激力依存的に小さい、ことが分かった。

分子生物学的な検討では、MAPKシグナル伝達系に異常を見出し、GREB2を中心とした系にCIPAの病態解明の手がかりがある可能性が推測された。

D. 考察

CIPA患者では、触圧覚においてはコードする末梢/中枢神経系には障害がないこと、痛覚においては末梢で侵害刺激を受容器が感知し、その活動が脳、特に島皮質レベ

ルまで上行しているが、そこで侵害刺激を感じていない可能性がわかった。これはCIPAで痛覚を欠損すること、およびこれまでの形態学的な知見と矛盾するが、この理由としては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、を考案し、この考察と分子生物学的な検討との整合性を検討し症例の蓄積を行っている。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S: Using the intact hand for objective assessment of phantom hand-perception. *Eur J Pain* 14(3) 261-265. 2010

2. 学会発表

Shibukawa Y, Tomioka T, Matsuura N, Tamura Y, Shintani M, Sumitani M, Ichinohe T, Tazaki M, Haga N, Yamada Y: CIPA Patients Exhibit No Dysfunction In PNS/CNS Encoding Tactile Sensation. IADR General Session. Barcelona, July 15, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

睡眠時脳波における non-REM atonia の正常出現率

研究分担者 久保田雅也 国立成育医療研究センター 神経内科

研究要旨 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（年齢 1-16 才、平均 5.3 才、男児 21 名）の神経学のおよび発達に問題のない小児である。37 人の 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（2）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。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症（Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, 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（1）。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。

今回はルーチン睡眠時脳波における non-REM atonia の正常における出現率を検討した。

B. 研究方法

対象 37 名（年齢 1-16 才、平均 5.3 才、男児 21 名）の神経学のおよび発達に問題のない小児。診断は単純性熱性けいれん 18 名、

無熱性けいれん 12 名、偏頭痛 1 名、夜驚 2 名、乳児けいれん 1 名、意識障害精査 3 名。脳波検査時てんかんの診断を受けている者はいない。自然睡眠、もしくはトリクロロールや座薬での薬物睡眠脳波（眼球運動およびオトガイ筋電図を併せて）を記録し、non-REM 期（少なくとも spindle の出現する睡眠第 2 期以降）におけるオトガイ筋電図の消失する割合を求めた。オトガイ筋電図の消失は振幅 $5 \mu V$ 以下が 10 秒以上持続する期間とした。

C. 研究結果

37 人の non-REM atonia 出現率は $15.6 \pm 24.4\%$ であった。37 人中 21 人は睡眠脳波の non-REM 期においてオトガイ筋電図の消失（non-REM atonia）を認めず（出現率 0%）。4 人が 1-20%、7 人が 21-40%、5 人が 41% 以上であった。

D. 考察

セロトニン作動系はノルアドレナリン作動系とともにコリン作動系と拮抗的に睡眠段階決定や抗重力筋の緊張制御に関与する。この系の機能低下を唯一臨床神経生理学的に

検出できる可能性があるのが睡眠脳波における non-REM atonia である。本来抗重力筋の緊張消失は REM 期のみの特徴であるがセロトニン作動系の機能低下で non-REM 期にも漏出する。実際には正常でもある割合で non-REM atonia は認められる。神山 (2) は non-REM atonia 出現率を年齢 0.3-12.0 才の健常児 25 名で、一夜の終夜睡眠ポリグラフを施行して算定したところ平均 $14.2 \pm 8.4\%$ であり、しかも加齢変化はないと報告した。今回のルーチン睡眠脳波記録における値は $15.6 \pm 24.4\%$ であり比較的近似した値とも言える。年齢による変化に関しては今回は年齢に偏りがあり評価はできなかった。この値はセロトニン活性低下を評価する際の基礎値となりうる。今後は疾患との関連性、特に睡眠障害、うつ傾向、低緊張性発達遅滞との相関を検討する。

E. 結論

ルーチン睡眠脳波における non-REM atonia 出現率は $15.6 \pm 24.4\%$ であり既報告と近似した値であった。これは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、この値を大きく超える場合セロトニン活性低下を示唆する基礎データとなる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

予定

2. 学会発表

予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

ビデオを用いた先天性無痛症患者の歩行分析の可能性

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
研究分担者 田中 信幸 群馬整肢療護園整形外科
研究協力者 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
研究協力者 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

研究要旨 先天性無痛症では下肢の骨・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。一方で本疾患の患者数は少なく、本格的な動作解析装置を用いての計測は困難である。そこで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。条件をより厳密に設定することで、ビデオによる歩行分析を詳細に行える可能性がある。

A. 研究目的

本研究の目的は、先天性無痛症の歩行の特徴をビデオ撮影により捉えることができるか否かを知ることである。

Med Child Neurol 1993) と比較した。

(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。

B. 研究方法

先天性無痛無汗症 (HSAN4型) 8名、先天性無痛症 (HSAN5型) 1名の患者計9名 (男5名、女4名、年齢4~30歳、平均15歳) を対象とし、通常歩行の様子を側面より家庭用ビデオカメラ (ソニーハンディカム) を用いて撮影した。撮影には「なめらかスローモード」を用い、奥側の壁に50cm毎にマークを付け、距離の計測に利用した。ビデオ映像の時間情報を用いて、歩行速度、歩調 (cadence)、ストライド長、遊脚相比率、ヒールロッカー (踵接地から足底全体での接地まで) の時間を計算した。歩行速度、歩調、ストライド長は Wheelwright が報告した小児の正常値 (*Dev*

C. 研究結果

歩行速度、歩調は4歳、6歳の2名で正常より大きかったが、10歳以上の7名では正常範囲内またはそれより小さい値であった。ストライド長は全員で正常範囲内またはそれ以下であり、若年患者では歩調が大きく歩行速度が大きくなることが示唆された。

遊脚相比率は7名で35~45%の範囲内にあり、ほぼ正常と考えたが、13歳、17歳の2名で35%未満であった。ヒールロッカーの時間は13歳以下の患者で17歳以上の患者より短い傾向があった。

D. 考察

先天性無痛症では、下肢の骨関節障害の頻度が高く、特に後足部の骨折が多いことをわれわれは報告している。これには無痛による特有の動作・歩行が関係している可能性があり、歩行の特徴を知るとは下肢障害の予防の観点から大きい意味を持つと考える。しかし、本疾患は患者数が少ないため、限られた施設にしかない本格的な動作解析装置を用いての計測は困難である。そこで本研究では、家庭用ビデオカメラを用いて先天性無痛症患者の歩行を撮影し、歩行の特徴を知ることができるかを検討した。その結果、ビデオ映像の距離情報、時間情報からいわゆる歩行の時間・空間因子（temporospatial parameters）を計算することができた。

比較的若年の患者で歩行速度、歩調が大きく、ヒールロッカーの時間が短かった。歩行速度が大きいことは、接地時により大きな力が下肢に加わる可能性を示唆し、ヒールロッカーの時間が短いことは、前足部に大きな力が加わることを示唆している。より厳密に歩行や撮影の条件を整えたり、映像解析の専用ソフトを用いることにより、より詳細に歩行の特徴を捉えられると考える。さらに歩行の特徴を捉えることができれば、歩行の指導や適切な装具装着により下肢の障害を予防できる可能性があり、今後データを集積する予定である。

E. 結論

先天性無痛症患者 9 名の歩行をビデオ撮影し、その特徴を検討した。その結果、比較的若年の患者で歩行速度、歩調が大きく、ヒールロッカーの時間が短かった。条件をより厳密に設定することで、ビデオによる

歩行分析を詳細に行える可能性がある。

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

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

先天性無痛症患者の眼の治療・ケア指針に関する研究

研究分担者 天野 史郎 東京大学医学部附属病院眼科教授

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、眼に関しての治療・ケア指針を作成した。先天性無痛無汗症患者さんの目では大部分の患者さんで正常の視力発達がみられる、一部の患者さん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（角膜表面の細かい傷）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、先天性無痛患者さん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。

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し、眼に関しての治療・ケア指針を作成すること。

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。

これらの結果から以下の先天性無痛症患者の目に関する治療・ケア指針を作成した。

先天性無痛症患者の目に関する治療・ケア指針

1. 角膜潰瘍とは

角膜は黒目の一番表面にある透明な膜でその表面に涙が乗っています。角膜潰瘍と言うのは角膜の表面からばい菌(細菌や真菌(かび))が進入して深い傷と濁りができてしまった状態です。角膜は外界に直接面しているので、ばい菌が角膜表面に飛び込んでくるのがしばしばあります。通常は、ばい菌が角膜表面に来てても角膜表面にバリアがあるので角膜の中まで進入することはできません。ところが無痛無汗症患者さんでは、特に年長になるほど(6歳以上)、涙の蒸発が亢進したタイプのドライアイになっているために点状表層角膜症(角膜表面の細かい傷)が多発しており、角膜表面のバリアが弱くなっています。この、涙の蒸発が亢進したタイプのドライアイになったり、点状表層角膜症(角膜表面の細かい傷)が多発したりする原因としては、角膜への知覚神経の分布が少ないことや、涙の際表層にある油を分泌する腺の機能が低下していることなどが考えられますが、まだはっきりとしていません。いずれにしても先天性無

痛無汗症患者さんでは表面に細かい傷がありばい菌が入りやすい状態になっているのです。ばい菌が角膜表面のバリアを潜り抜けて角膜内に侵入して、ばい菌の数がどんどん増えて角膜が溶けかけた状態が角膜潰瘍です。

2. 角膜潰瘍を起こさないためには

無痛無汗症の患者さんではある程度年長になってくると角膜表面に細かい傷がついていて角膜にばい菌が侵入しやすい状態になって事が多いようです。したがって汚い手や水が目接触したり、目を強く擦ったりする事ができるだけないように、普段から心がけておいた方がいいでしょう。また眼科の診察で角膜表面に細かい傷が多くある事がわかった場合は、目の表面をうるおすヒアルロン酸製剤や人工涙液などの点眼薬を処方してもらい普段から使用しておいた方がいいでしょう。角膜表面に細かい傷が多くあるような場合は、数ヶ月に1回くらいの頻度で定期に眼科での診察を受けることをお勧めします。抗菌薬の点眼に関しては、長期間使用し続けると、その抗菌薬に抵抗性を持った菌ができやすくなりますので、あまりだらだらの長期間、抗菌薬を使い続けることはお勧めしません。

3. 角膜潰瘍の早期発見に重要なこと

角膜潰瘍ができると、目の充血、涙が出る、黒目の中に白い点状の濁りがある、といった症状・所見と共に、通常は目の痛みを訴えます。しかし無痛無汗症の患者さんでは自ら痛みを訴えることがないために発見が遅れてしまう可能性があります。普段から白目の充血、涙が多く出る、黒目の中に白い点状の濁りがある、と言ったことが

ないかどうか、家族や周囲の方が注意を払っていることが、角膜潰瘍の早期発見に重要です。

4. 角膜潰瘍の治療

いったん角膜潰瘍が発生すると、ほおっておいて自然に治るということはありません。目の充血、涙が出る、黒目の中に白い点状の濁りがある、といったことに気がついたら、できるだけ早く眼科専門医の診察を受けるようにしてください。角膜潰瘍の診察では、まず潰瘍部にどんなばい菌がいるのかを調べます。治療はばい菌に効果のある点眼薬を1-3種類組み合わせ、1-3時間おきに頻回に点眼します。治療を開始してからの診察は、可能であれば最初は1週間に2-3回と高頻度で通院してもらう必要があります。あるいは重症な場合は入院して治療を行なう場合もあります。通常は治療を開始して2-4週のうちにばい菌をやっつけることができます。ただ角膜潰瘍の発見が遅れると、潰瘍のあった場所に強い濁りが後遺症として残ってしまいます。特に濁りが角膜中央部に残ってしまうと強い視力障害に繋がります。視力障害を残さないために、できるだけ早く角膜潰瘍を発見することが重要です。

無痛無汗症の患者さんは、角膜潰瘍による角膜混濁を起こさないようにしていれば、通常は良好な見え方をずっと維持することができます。角膜潰瘍の予防、早期発見に普段から気をつけておくようにしてください。

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

Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 54:387-391, 2010

Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, Amano S. Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea* 29:858-860, 2010

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

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

研究要旨 前年度の研究では、先天性無痛無汗症(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。今回は、昨年と同じ患者 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。今回新たに加えた研究として、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い、表皮における発現状況を確認した。また、測定可能な患者においては、知覚神経閾値を Neurometer[®]にて測定し、神経障害について検討した。

この結果を踏まえて、CIPA 患者の皮膚の生理学的特性を明らかにし、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

前年度の研究では、先天性無痛無汗症 (CIPA) の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。今回は、昨年と同じ患者 13 名において、皮膚生理学的特性の年次変化を調査し、保湿スキンケア指導の成果を明らかにする。

先天性無痛無汗症は、神経成長因子である NGF の受容体遺伝子 TrkA がその責任遺伝子であると特定されているが、NGF 発現の有無は既報には見受けられないため、先天性無痛無汗症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い、その存在の有無を確認する。

また、測定可能な患者においては、知覚神経閾値を Neurometer[®]にて測定を行い、その結果と NGF 測定値との関係を検討する。

B. 研究方法

2010 年 PICA 患者検診会で、18 名の患者の皮膚において、皮膚所見、角層水分量、経皮水分蒸散量 (TEWL)、皮表の皮脂量を測定し、2009 年の測定データ、正常人およびアトピー性皮膚炎などの他の乾燥性皮膚疾患のデータと比較検討した (昨年と同一患者は 13 名)。

また新しい試みとして、表皮角層中の神経成長因子 NGF の発現量を評価するために、テープストリッピング剥離角層を用いた。皮膚測定実施日に、被験者の前腕内側部を洗浄、乾燥させた後、テープストリッピング (ニチバン製セロハンテープ 24mm: 約 100mm×2 本) によって角層を採取した。

対象として、アトピー性皮膚炎患者の前腕

内側部のテープストリッピング剥離角層, 健常者の前腕内側部のテープストリッピング剥離角層を用いた。

1) NGF 免疫染色

スライドガラス(Matsunami Micro Slide Glass (APS コート付き) S8111)に角層を採取したテープを貼付し, n-Hexane に浸漬, 一晚静置する事によりテープから角層を剥離させた。その後, 新鮮な n-Hexane にスライドガラスを 30 分浸漬し, 乾燥させ, 冷アセトンに 10 分浸漬後, 乾燥させた。

検出方法は, PBS 溶液にて洗浄後, 1% BSA-PBSTにてブロッキング, 再度 PBS 溶液で洗浄を行い, CanGetSignal[®] immunostain SolutionA 溶液で 100 倍希釈した一次抗体 NGF Antibody (Rabbit Monoclonal Antibody against NGF(Clone EP1320Y),ORIGENE)を, 湿室にスライドガラスを静置したうえ, 添加した。湿室に蓋をし, 4°C, overnight 後, PBS 溶液で洗浄を行い, CanGetSignal[®] immunostain SolutionA 溶液で 100 倍希釈した二次抗体 FITC Anti-Rabbit IgG を添加し, 湿室(遮光)で 2 時間静置をした。PBS 溶液で洗浄を行い, mounting medium (H-1000,VECTASHIELD)を滴下し, カバーガラスにて封入を行った。カバーガラスのふちをマニキュアで固定し, 遮光ケースに保存した。

観察は, 顕微鏡(オールインワン蛍光顕微鏡 BZ-8000, KEYENCE)で蛍光観察を行った。

2)神経知覚

右手第二指第一関節部分に知覚神経自動検査装置ニューロメーターCPT/C(プライムテック)の電極を貼付し, R-CPT モードにおける周波数 5Hz(無髄線維(C-fiber)), 250Hz(小径有髄線維(A δ fiber)), 2000Hz(大径有髄線

維(A β fiber))でのスクリーニング測定を行った。

また, 前年と同様に皮膚科検診にて, 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)皮膚所見

昨年と同じ患者 13 人の皮膚所見の変化量を図 1 に示す。ほぼ全例で紅斑やかゆみの減少が認められた。

2)表皮角層水分量, 経表皮水分蒸散量 (TEWL), 皮脂量

表皮角層水分量については, 頬部で 2009 年測定時 $86.3 \pm 46.0 \mu S$ から 2010 年測定時 $97.5 \pm 32.8 \mu S$ に増加し, 前腕内側部で $76.4 \pm 28.5 \mu S$ から $44.5 \pm 12.2 \mu S$ に減少していた。

経表皮水分蒸散量 (TEWL) については, $24.5 \pm 6.1 g/m^2/h$ から $8.2 \pm 3.3 g/m^2/h$ に減少し, バリア機能の異常は軽減した。

皮脂量については、 4.8 ± 4.8 から 15.6 ± 21.7 と増加していた(とくに10歳以上の患者において増加が認められた)。

図2に角層水分量とTEWLの年次変化量を示す。前腕内側部水分量と、TEWLにおいて、2009年測定と比較し2010年測定時に有意な減少を認めた(Mann Whitney U-test; $p=0.016$, $p=0.001$)。

3) NGF 測定結果

CIPA患者、AD患者、健常人各々の角層染色結果の例を図3に示す。さらに、疾患別の発現量比較を図4に示す。健常人角層細胞と比較し、CIPA患者、AD患者ではNGF発現量が多い傾向にあった。

4) 神経知覚測定結果

測定が可能であった5名のみ測定をおこなった。それぞれの項目は、5HzがC-Fiberへの刺激(温感、冷感)、250HzがA δ -Fiberへの刺激(痛み)および2000HzがA $\alpha\beta$ -Fiberへの刺激(触感覚)に相当する。また、測定値は、1~5は敏感、6~13は正常および14~25は敏感と分類される。今回の測定においては、測定値が出ているものの、対象者が刺激を感じていない、あるいはわかりづらいと判断されるものについては、測定不能とした。温感・冷感に相当する5Hz、痛みに相当する250Hzにおいて、測定不能が多かった。また触感覚については、1名を除き正常範囲であった。

図5.に各被験者のNGF発現量と結果を併記する。5名での結果ではあるが、C-fiber測定可能であった1名で最もNGF発現量が多く、C-fiber, A- δ fiber, A- $\alpha\beta$ fiber 全て測定不能であった1名で最もNGF発現量が少なかった。

D. 考察

昨年と同じ患者13人の皮膚所見において、ほぼ全例で紅斑やかゆみの減少が認められたが、これは昨年の検診時に保湿剤の配布を行い保湿の必要性の啓蒙を行った結果と考えてもよいかもしれないと思われる。

表皮角層水分量に関しては、既存のデータ¹⁾より、健常皮膚(平均年齢3歳4ヵ月)での平均表皮角層水分量は $84.96 \pm 66.10 \mu S$ 、乾燥性皮膚炎群(平均年齢3歳0ヵ月)では $74.01 \pm 25.69 \mu S$ であるとされている。年齢による違いも考慮する必要があるが、本検診における無痛無汗症患者群では、水分量に関しては頬部では健常皮膚と同程度で、前腕内側では乾燥性皮膚疾患よりも低かった。頬部は皮脂が多く、その影響を考慮する必要があると思われる。前腕内側部においては昨年よりもさらに水分量が減少しており、また診察時の皮膚所見の乾燥度改善傾向とは解離した結果であった。昨年と同じ患者においては改善していたが、新規の患者5名が加わった影響と思われる。

前腕内側部 TEWL は健常皮膚で $5.56 \pm 3.70 \text{ g/m}^2/\text{h}$ 、乾燥性皮膚炎群で $14.40 \pm 2.61 \text{ g/m}^2/\text{h}$ であるとされている¹⁾。CIPA患者群の2009年測定時は乾燥性皮膚炎群と同程度であったが、2010年測定時には健常皮膚と同程度に TEWL の減少がみられた。これはバリア機能低下の改善とみることができる。

頬部皮脂量は、健常皮膚、乾燥性皮膚炎群、CIPA患者で有意な差は認められず、皮脂分泌は障害されていないという既存の考えと矛盾しない。

先天性無痛無汗症は、神経成長因子であるNGFの受容体遺伝子TrkAがその責任遺伝子であると特定されているが、NGF発現の有無は既報には見受けられない。一方、アトピー性皮膚炎患者の皮膚ではケラチノサイトから産

生される NGF が増加し、神経突起が伸展、かゆみなどの刺激を容易に感知するといったことが報告されている。

今回我々は、CIPA 患者の皮膚で NGF が発現していることを確認し、さらにその発現量は AD 患者と同程度であることを示した。NGF が発現しているにも関わらず、その受容体である TrkA になんらかの欠損があるために神経成長が十分に行われず、その結果、痛覚・発汗障害、中枢・末梢神経障害、骨・関節障害、眼障害などが主な症状として現れてくると考えられる。さらに、その発現量が健常人と比較し高値であることは、神経成長が不足であるために、相補的に NGF 発現量が亢進している可能性も考えられた。

温感・冷感に相当する 5Hz, 痛みに相当する 250Hz において、測定不能が多く、既存の報告と同様に C-fiber, A δ -fiber の障害が予想された。また触感覚については、1 名を除き正常範囲ではあり、触感覚への障害はないあるいは少ないと考えられた。

NGF 発現量と痛みの域値測定結果との関係を考察すると、5 名での結果ではあるが、C-fiber 測定可能であった 1 名で最も NGF 発現量が多く、C-fiber, A δ fiber, A- α β fiber 全て測定不可であった 1 名で最も NGF 発現量が少なかった。今後データを蓄積することで、なんらかの傾向が見出せる可能性が示唆された。

(参考文献)

- 1) 先天性無痛無汗症の皮膚生理学所見:
佐々木りか子 ほか;日小皮会誌 28;
27-32,2009

E. 結論

昨年と同じ患者 13 人の皮膚所見において、

ほぼ全例で紅斑やかゆみの減少が認められた。保湿剤外用の継続は CIPA 患者にとって皮膚所見の改善につながると考えられた。角層水分量および TEWL は頬部と前腕内側部では異なり、頬部においては健常人と同程度、前腕内側部においては乾燥性皮膚疾患と同様であった。皮脂分泌は正常で、そのために皮脂の多い頬の乾燥状態はあまり認められなかった可能性が高い。

CIPA 患者の皮膚で NGF が発現していることを確認し、さらにその発現量は AD 患者と同程度で健常人よりも高値であった。NGF 受容体が欠損もしくは障害されているために、NGF 発現量が亢進している可能性が考えられた。皮膚知覚検査は 5 名でしか行えなかったが、温冷覚、痛覚検査では測定不能が多く、既存の報告と同様に C-fiber, A δ -fiber の障害が予想された。触覚については、1 名を除き正常範囲であり、触感覚への障害はないあるいは少ないと考えられた。

図 1. 皮膚所見 2009-2010 年変化量 (平均値)

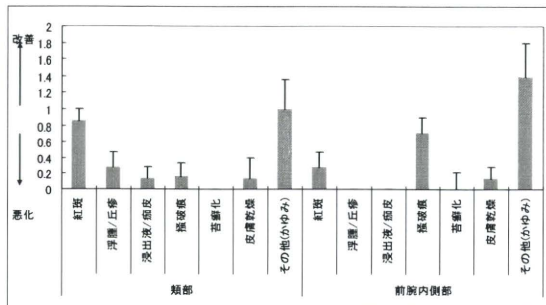


図 2. 皮膚測定 2009-2010 年変化量 (平均値)

