

201128072A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 芳賀 信彦

平成24（2012）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. 日本における先天性無痛症患者の疫学調査と患者数の推計	..... 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. 先天性無痛症の分子病態学的研究	.....11
犬童 康弘 熊本大学医学部附属病院 小児科	
3. 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	.....16
富岡 俊也 日本赤十字社さいたま赤十字病院 麻酔科	
4. 睡眠・覚醒リズムからみた無痛無汗症の気分障害の病態	.....18
久保田雅也 国立成育医療研究センター 神経内科	
5. 無痛無汗症と急性脳症に関する研究	.....20
久保田雅也 国立成育医療研究センター 神経内科	
柏井 洋文 国立成育医療研究センター 神経内科	
6. 先天性無痛無汗症における股関節形態と反復性脱臼の治療	.....22
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	
田中 弘志 心身障害児総合医療療育センター 整形外科	
7. 先天性無痛症患者の眼の治療・ケア指針に関する研究	.....25
天野 史郎 東京大学医学部附属病院 眼科	
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	
野崎 誠 国立成育医療研究センター 皮膚科	
9. 先天性無痛(無汗)症の歯髄神経分布と歯髄診断に関する研究	.....33
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	
佐藤 哲二 鶴見大学歯学部 解剖・組織細胞学講座	
池田 正一 神奈川歯科大学附属横浜研修センター	
久保寺友子 神奈川県立こども医療センター 歯科	

10. 無痛無汗症患者の嗅覚および辛味感覚に関する研究	……………35
杉本久美子    東京医科歯科大学歯学部口腔保健学科	
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	
11. 先天性無痛無汗症の生活支援と生活指導指針作成	……………38
田中千鶴子    昭和大学保健医療学部 看護学科	
12. 先天性無痛症の発達心理に関する調査研究	……………40
白川 公子    東京西徳洲会病院 小児医療センター	
13. 先天性無痛症および無痛無汗症に対する総合的な診療・ケアのための指針作成	……………44
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	
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    東京西徳洲会病院 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	
富岡 俊也    日本赤十字社さいたま赤十字病院 麻酔科	
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	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	……………46
V. 研究成果の刊行物・別刷（別添）	

平成 23 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
	富岡 俊也	さいたま赤十字病院 麻酔科
	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
	安藤 亜希	国立成育医療研究センター 神経内科
	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
	太田さやか	国立成育医療研究センター 神経内科
	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
	柏井 洋文	国立成育医療研究センター 神経内科
	北川 起子	東京女子医科大学 総合医科学研究所
	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・組織細胞学講座
	杉本久美子	東京医科歯科大学 歯学部口腔保健学科
	田中 信幸	群馬整肢療護園 整形外科
	田中 弘志	心身障害児総合医療療育センター 整形外科
	俵積田ゆかり	昭和大学保健医療学部 看護学科
	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	東京西徳州会病院 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) 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
- 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、平成 21 年度に厚生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、平成23年度は2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「総合的な治療・ケアのための指針」を作成する方針とした。

Aは平成21年度から22年度にかけて行った医療機関へのアンケートの集計・分析からなり、日本における先天性無痛症患者の疫学調査と患者数の推計を行った。Bは分子病態学的分析による先天性無痛症と遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーの関係の検討、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からなる。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、気分障害や急性脳症の分析、整形外科的・眼科的・皮膚科的合併症の分析、歯髄神経や嗅覚・味覚に関する研究を行った。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、生活支援や生活指導に関する研究、発達障害の評価に関する研究を行った。

(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

研究会議を平成23年6月に行い、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、20名弱の患者が参加し、検診会を福岡で開催した。小児科・神経科、整形外科・リハ科、歯科、皮膚科、眼科、発達心理の各ブースを開き、診察・検査を行った。また今回初めての試みとして、平成24年1月に、患者、家族、研究者を対象とした研究報告会を国立障害者リハビリテーションセンターにて行った。

### 2) 診療実態に関する調査

関連学会の研修施設を対象に行ったアンケート調査結果をもとに、先天性無痛症の患者数を推計し、疫学データを収集した。現在または過去に患者を診察していたのは延べ105施設で、94名が現在診療中、98名が過去に診察していた患者であった。重複を除いた後、回収率を考慮に入れ、4型の患者数を130～210名、5型を30～60名、有病率を4型は60万から95万人に1人、5型は22万から43万人に1人と推定した。4型、5型とも男女差は明らかでなく、家系例は同胞に限られていた。調査時年齢は、4型では5～20歳が多いのに対し、5型ではばらばらであった。4型では北海道、四国に人口当たりの患者数が少ない傾向があった(芳賀)。

### 3) 病態把握のための基礎・臨床研究

CIP は、遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー (HSAN) に含まれる疾患であると考えられてきた。先天性無痛無汗症では責任遺伝子を同定することで、臨床的にも分子遺伝学的にも HSAN-IV 型と同じものであることが確認された。最近、海外から CIPA とは、異なるタイプの無痛症症例について責任遺伝子がいくつか報告されている。しかし、これまでの報告をみると無痛症には臨床的・遺伝学的に異質性が存在し、HSAN 分類との相関については、必ずしも明確ではない点がある。CIP と HSAN の病型分類について考察することで、CIP 症例の診断と評価の問題点を明らかにした。また、CIP の発症メカニズムや病態を考える上で、「遺伝子の異常による表現型」と「環境との相互作用による表現型」を区別することが重要であることを報告した (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で、ならびにそれを裏付ける分子生物学的な検討を前年度に引き続き行った。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複数名の患者での検討でより深まった。(富岡)。

#### 4) 合併症に関する臨床研究

4 型の 6 才女児の 7 か月以上にわたる睡眠・覚醒リズムを記録し、気分障害との関連を検討した。気分障害の強い不安定な期間は睡眠相の位相後退と前進を相互に繰り返し、就寝時間のずれていくフリーランを呈した。環境調整により一時安定したが、東日本大震災を機に再び不眠、フリーランとなったがタンドスピロン増量、ラメルテ

オン開始により長期の睡眠・覚醒リズム障害には陥らず安定化をはかることができた (久保田)。無痛無汗症では体温調整障害を認め、それに伴う高体温により、けいれん発作・急性脳症を発症し、死亡に至るケースもある。脳症のパターンとして二相性脳症の経過を示した症例を通じ、heat stroke だけではない病態が関与している可能性が示唆された (久保田、柏井)。

4 型では股関節脱臼、大腿骨近位部骨折などにより股関節が破壊され Charcot 関節に至ることがある。特に股関節反復性脱臼の治療は困難で定まった治療はない。Charcot 関節に至っていない股関節正面 X 線写真が入手できる 11 名を対象とし、股関節形態の特徴を検討した結果、全体に臼蓋は外側と後方がやや浅く、骨頭は外方化し、頸体角は大きかった。ほとんどの X 線で CE 角 20 度以下、Sharp 角 45 度以上、migration percentage 30 以上であった。反復性脱臼に対し内転・屈曲を制限するが外転を制限しない股関節装具を処方した 2 名の治療経過は順調であった。(芳賀、田中信、田中弘)。

先天性無痛無汗症患者 17 名を対象に、視力、眼位、前眼部、眼をあけてから涙の膜の破れるまでの時間、瞳孔の大きさや形などの検査と、瞼にあり脂を分泌する腺であるマイボーム腺の形を赤外線カメラで観察した結果、多くの場合、正常な視機能発達があること、マイボーム腺に関しては、若干マイボーム腺の脱落が多かったことが示された (天野)。

一昨年、昨年に引き続き、先天性無痛無汗症(CIPA)皮膚の診察所見、角層水分量、経表皮水分蒸散量 (TEWL)、皮脂量、テープストリッピング法によって採取した角層

中のEGFなどを測定し、CIPA患者の皮膚特性を明らかにした。同一患者6名については、3年間の経時的変化を検討したところ、紅斑、丘疹、苔癬化、乾燥度などが改善しており、保湿・保護のスキンケア指導の効果が現れているのではないかと考えられた。表皮角層におけるNGF発現状態について、CIPA患者の表皮角層サンプルを用い、NGF免疫組織学的染色を行い、同年齢の健常皮膚およびアトピー性皮膚炎との比較を行った結果、CIPA角層中にEGFは多く存在しており、その量は健常人およびアトピー性皮膚炎よりも高値を示していることが明らかにされた(馬場、野崎)。

4型と5型の患者から提供された抜去歯の歯髄神経組織を免疫染色法にて観察した。4型では陽性線維はほとんど観察されず、あっても僅かであった。5型では細い線維も含めてより多く観察されたが健常者と比べて少なく、この所見は4型では歯髄電気診でpre-pain感覚の無いことと一致し、本疾患の歯髄診断法として歯髄電気診は無効で、透過型光電脈波法が有効であることを示した(三輪、佐藤、池田、久保寺)。また、摂食に重要である嗅覚の同定能力と、痛覚系を介して伝えられる辛味感覚について検討を行った。その結果、患者の嗅覚同定能力は良好であるが、嗅いだ経験の乏しい一部の匂いについては正答率が低いという状況であった。一方、辛味成分のカプサイシンに対する感受性をろ紙ディスクを用いた局所刺激法で調べると、患者は相当な高濃度になって初めて弱い刺激性を感じる事が示された。このことから、本症患者では日常的な食生活において重要な味覚、嗅覚にはほとんど問題がないものの、辛味に対

する感受性が低いため刺激を感じるまで濃くした場合には、消化器粘膜に障害を生じる可能性が示唆された(杉本、三輪)。

#### 5) 患者・家族の支援に関する研究

先天性無痛無汗症の患児・者とともに活動する集団保育、学校、就労先などの仲間や医師や看護師などの医療職、教師、福祉・介護職員、ボランティアなどの支援者、あるいは広く社会の人々に、先天性無痛無汗症の理解を深め介助や支援に役立つDVDを作成した。(田中千)。

4型の発達特性について広汎性発達障害の評価尺度を用いて検討し、幼児期では全症例で広汎性発達障害が強く示唆された。知能障害の程度とは関係なく、言葉の遅れ、多動・衝動、こだわり、自傷など発達障害の特性が強く見られ、支援の困難さが明らかとなった(白川)。

#### 6) 診療・ケアのための指針の作成

平成21年度の「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、平成22、23年度の「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、の成果を踏まえ、「先天性無痛症および無痛無汗症に対する総合的な診療・ケアのための指針」を作成した(芳賀、天野、犬童、久保田、白川、田中千、富岡、馬場、三輪)。

#### 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。今後は個々の研究を更に進め十分な成果を出すと共に、今回作成した「総合的な治療・ケアのための指針作成」の改訂作業を進めていく予定である。



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

日本における先天性無痛症患者の疫学調査と患者数の推計

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把握と疫学データ収集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った。現在または過去に患者を診察していたのは延べ105施設で、94名が現在診療中、98名が過去に診察していた患者であった。重複を除いた後、回収率を考慮に入れ、4型の患者数を130～210名、5型を30～60名と推定した。4型、5型とも男女差は明らかでなく、家系例は同胞に限られていた。調査時年齢は、4型では5～20歳が多いのに対し、5型ではばらついていた。4型では北海道、四国に人口当たりの患者数が少ない傾向があった。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症（遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー4型）は、日本人とイスラエルのベドウィン族に患者が集積しているといわれ、粟屋は患者会での調査および文献から130余名の患者を確認し、総患者数を200から300名と推測している（粟屋：小児内科41増刊号、2009）。一方、無汗を伴わない無痛症（遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー5型）は、スウェーデン北部に患者の集積があるが、日本での患者数は不明である。

本研究の目的は、関連学会の研修施設へのアンケート調査に基づき先天性無痛症（4型および5型）の国内患者数を推計することである。

B. 研究方法

本疾患の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。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。

本研究では①の結果をもとに、患者数を推計した。

（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1610施設から回答を得た（回収率46.2%）。現在診療中または過去に診察して

いた先天性無痛症または先天性無痛無汗症の患者数は延べ 105 施設で 192 名であり、このうち 94 名が現在診療中、98 名が過去に診察していた患者であった。

患者の重複をチェックするため、アンケート結果より患者のイニシャル、性別、生年月日、居住地（都道府県）を検討し、明らかに重複していると考えている場合は、一人の患者としてカウントすることとした。この作業は、転居や診療機関の変更も考慮し、現在診療中の患者と過去に診察していた患者の間でも行った。重複を削除した結果残ったのは、4 型では現在診療中の患者 62 名、過去に診察していた患者（死亡例を除く）36 名、死亡患者 5 名であった。5 型ではそれぞれ 14 名、13 名、0 名であった（表 1）。

患者数の推定に当たり、最少を現在診療中の患者数をアンケート回収率（46.2%）で除したものの、最多を（現在臨床中の患者数＋死亡例を除く過去に診察していた患者数）をアンケート回収率で除したものとした。その結果、4 型の患者数を 130～210 名、5 型の患者数を 30～60 名と推定した。これから 2010 年の日本の人口（127,522,000 人）を用いて有病率を計算すると、4 型は 60 万から 95 万人に 1 人、5 型は 22 万から 43 万人に 1 人となった。

4 型、5 型それぞれの現在診療中の患者、これに過去に診察していた患者（死亡例を除く）を加えたもの、について、性別、遺伝性の有無を調べた（表 2）。いずれも男女差は明らかでなかった。4 型で遺伝性のある患者は約 4 分の 1 であり（兄弟などは 2 名とカウント）、内容が分かっているものは全て同胞例（1 組の双子を含む）であった。

5 型では約半数に遺伝性があり、やはり双子を含む同胞例であった。

患者の生年を調べると表 3 のようになり、4 型では調査時（2009～2010 年）に 5～20 歳が多いのに対し、5 型では 70 歳以上までばらついていた。患者の居住地は表 4 のごとくであり、地方による人口当たりの患者数をみると、4 型では北海道、四国に少ない傾向があった。

#### D. 考察

先天性無痛症の日本における正確な有病率は今まで不明であった。今回の調査では、4 型の患者数を 130～210 名、5 型の患者数を 30～60 名と推定した。4 型の患者数は、粟屋の推測（200～300 名）よりやや少なかったが、今回の調査は現在生存していると思われる患者のみを対象としており、より正確であると考ええる。

4 型、5 型とも男女差が明らかでなく、家系例は同胞に限られていたことは、近親婚の有無は調査していないが、いずれの疾患もが常染色体劣性遺伝形式を取ることに合致した。海外では 5 型としてヘテロ接合が軽症の表現型を示す家系も報告されており、今後日本の患者でも詳細な家系調査を行う意味があると考ええる。

患者の年齢として、4 型で調査時に 5～20 歳が多いのは、乳児期には診断を受けていない患者がいる可能性、また成人以降は何らかの理由で医療機関にかかる患者数が減少する、あるいは死亡例が増加することが理由として考えられた。

地域による患者数の違いでは、4 型で北海道、四国に少ない傾向があった。今回の調査では出生地でなく居住地を調査してお

り、地域差に意味があるか否かは今後の検討課題である。

#### E. 結論

医療機関に対するアンケート調査を通じ、先天性無痛症の患者数を推計した。4型の患者数を130～210名、5型の患者数を30～60名と推定した。4型、5型とも男女差が明らかでなく、家系例は同胞に限られていた。患者の調査時年齢を調べると、4型では5～20歳が多いのに対し、5型では小児から70歳以上までばらついていた。地方による人口当たりの患者数をみると、4型では北海道、四国に少ない傾向があった。

F. 健康危険情報  
該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 患者数

	延べ数	重複	実数
4型現在	80	18	62
4型過去	63	27	36
4型死亡	9	4	5
5型現在	14	0	14
5型過去	14	1	13
5型死亡	0	0	0

表2 患者の性別と遺伝性

	4型現在 (n=62)	4型全体 (n=98)	5型現在 (n=14)	5型全体 (n=27)
男	27	50	8	10
女	35	44	5	15
性別?	0	4	1	2
遺伝有	15	23	7	11
遺伝無	46	69	7	15
遺伝?	1	6	0	1

表3 患者の生年

	4型現在 (n=62)	4型全体 (n=98)	5型現在 (n=14)	5型全体 (n=27)
-1940	0	0	2	2
-1945	1	1	1	2
-1950	0	0	0	1
-1955	1	2	2	2
-1960	1	1	0	0
-1965	0	0	0	0
-1970	1	3	1	1
-1975	4	6	0	1
-1980	8	12	0	0
-1985	7	8	0	0
-1990	4	7	0	1
-1995	9	13	2	4
-2000	6	9	0	2
-2005	16	18	2	2
-2010	3	3	2	3
不明	1	15	2	6

表4 患者の居住地

	4型現在 (n=62)	4型全体 (n=98)	5型現在 (n=14)	5型全体 (n=27)
北海道	2 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
東北	6 (6.2)	8 (8.3)	1 (1.0)	1 (1.0)
関東	23 (5.5)	37 (8.9)	5 (1.2)	9 (2.2)
中部	9 (4.1)	21 (9.6)	4 (1.8)	5 (2.3)
近畿	12 (5.3)	14 (6.2)	3 (1.3)	4(1.8)
中国	3 (3.9)	4 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.3)
四国	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.4)
九州	6 (4.1)	8 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.0)
不明	1	4	0	2

( )内は人口当たりの患者数( $\times 10^{-7}$ )

(人口は平成22年の国勢調査による)

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、遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー(HSAN)に含まれる疾患であると考えられてきた。私たちは、先天性無痛無汗症(CIPA)の責任遺伝子を同定することで、CIP の原因のひとつをはじめて明らかにした。これにより、CIPA が臨床的にも分子遺伝学的にも HSAN-IV 型と同じものであることが確認された。最近、海外から CIPA とは、異なるタイプの CIP 症例について責任遺伝子がいくつか報告されている。しかし、これまでの報告をみると CIP には臨床的・遺伝学的に異質性が存在し、HSAN 分類との相関については、必ずしも明確ではない点がある。本研究では、CIP と HSAN の病型分類について考察することで、CIP 症例の診断と評価の問題点を明らかにする。また、CIP の発症メカニズムや病態を考える上で、「遺伝子の異常による表現型」と「環境との相互作用による表現型」を区別することが重要であることを報告する。

A. 研究目的

遺伝的原因により感覚神経と自律神経の機能が障害される疾患群は、遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー(Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: HSAN)と呼ばれる。HSAN は5型に分類されているが、すべての型で感覚神経と自律神経の両方が障害される訳ではない。CIP の疾患概念は、HSAN の IV 型 (HSAN-IV) と V 型 (HSAN-V) の両者を含むと考えられる。

CIPA は HSAN-IV に分類され、患者は温覚・痛覚の欠如に加えて発汗障害を伴うことが特徴である。一方、HSAN-V 患者では発汗障害は見られないとされているが、これまでの報告をみるとその疾患概念には明確でない点もある。ここでは、これまで明らかになった CIP 原因遺伝子と分子病態についてまとめ、CIP と HSAN の病型分類とその問題点について考察する。

B. 研究方法

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に加えて、これまで報告された症例についても文献をもとに解析した。

また、本年度は福岡県福岡市で開催された第 18 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。その際、私自身が診断した複数の乳児患者について、青年期にいたるまでの成長過程や臨床経過の概要を知ることができた。ここで得られた情報を、CIPA だけでなく、これ以外の CIP を含めた疾患群の発症メカニズムや病態を考察する上で参考にした。

(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

CIP の原因遺伝子について、発汗障害を伴うことが特徴である CIPA と、これ以外のものに分けて考察する。

### 1. 先天性無痛無汗症 (CIPA)

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、そ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 *NTRK1* (*TRKA*) の機能喪失性変異であることを、初めて報告した(Indo et al. *Nat Genet*, 1996)。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。

CIPA 患者にみられる温覚・痛覚の欠如と発汗障害は、それぞれ侵害受容ニューロンと交感神経節後ニューロンが欠損することが原因である。

### 2. 先天性無痛無汗症とは区別される先天性無痛症

#### 1) 神経成長因子遺伝子(*NGFB*)の変異による先天性無痛症

これまで、2種類の遺伝子変異による疾患が報告されている。まず、2004年にスウェーデン最北部に位置する Norrbotten 地方の大きな家系にみられる先天性無痛症(Norrbottnian Congenital Insensitivity to Pain)の原因が、神経成長因子遺伝子(*NGFB*)のミスセンス変異であることが報告された(Einarsdottir et al. *Hum Mol Genet*, 2004; Minde et al. *Muscle Nerve*, 2004)。この家系の患者では、痛みと温度覚が障害されているが、精神遅滞や発汗障害はみられない。ま

た、皮膚の繰り返す外傷は目立たず、舌を噛むなどの自傷行為は見られない。患者では、小児期に下肢の関節破壊(Charcot 関節)がみられる。しかし、成人期になってはじめて足や膝の軽度の関節症状を示す患者もいる。末梢神経の組織学的検査では、無髄線維(C線維)と細径有髄線維(A $\delta$ 線維)ともに減少しているが、無髄線維の減少の方がより著しい。

この家系の遺伝子変異は、NGFの前駆体である proNGF タンパク質の221番目のアミノ酸であるアルギニン(Arg)がトリプトファン(Trp)に置換されるミスセンス変異(R211W)である。*NGFB* 遺伝子に R211W 変異があると、これから翻訳されるタンパク質は、proNGFとして細胞内に存在するが、細胞外に分泌される成熟型の NGF は減少していることが明らかにされた。

この家系の患者では、精神遅滞や発汗障害などは見られない。このため、報告者は、病型分類では HSAN-V に当てはまると考えている。その後の研究で、患者と *NGFB* 遺伝子変異の関連が検討された結果、ホモ接合体だけでなく、ヘテロ接合体にも症状が見られることが明らかにされた。ホモ接合体では、小児期から症状が出現する。一方、ヘテロ接合体では、無痛症に伴う関節症状は年齢が進んで成人になってから現れるが、ホモ接合体ほど重度ではない。神経生検でも、神経線維の減少の程度は、ホモ接合体よりも少ないようである。このため、この家系の先天性無痛症の遺伝形式は、常染色体劣性遺伝ではなく優性遺伝(厳密には言えば、不完全優性)と考えられる。この家系でみられる疾患を、HSAN-V と分類することには異論もある。

次に、2011年にアラブ人の家系で、*NGFB* 遺伝子の機能喪失変異を有する先天性無痛症の症例が報告された(Carvalho et al. J Med Genet, 2011)。血族結婚の両親に生まれた子ども6人のうち5人が患者であった。この家系でみられる疾患も、HSAN-Vと報告されている。しかし、この家系の患者には、無痛症に加えて発汗障害と精神遅滞が見られるので、むしろHSAN-IV(CIPA)にいれる方が適切であろうと考えられる。患者の*NGFB* 遺伝子に、1塩基置換と2塩基の欠失を伴う変異がおこる結果、proNGFタンパク質の232番目のアミノ酸バリンの位置でフレームシフト(V232fs)を起こす。この変異したタンパク質は、構造も機能も正常のものとは明らかに異なり、また細胞から分泌されることもない。このため、患者では、NGFタンパク質がNGF依存性ニューロンに作用することができず、これらのニューロンの生存が障害されると推定される。この家系の患者の神経生検所見についての記載は無い。このV232fs変異を有する家系では、ヘテロ接合体の両親には症状はみられない。このため、遺伝形式は常染色体劣性である。

## 2) ナトリウムチャンネル遺伝子(*SCN9A*)の変異による先天性無痛症

2006年にチャンネル病関連無痛(Channelopathy - Associated Insensitivity to Pain)が報告された(Cox et al. Nature, 2006)。患者には、発汗障害や精神遅滞がみられず、また末梢神経の生検でも形態学的には明らかな異常は認められない。パキスタン北部の出身で血族結婚のある3家系の先天性無痛症患者で、2番染色体の長腕(2q24)に

位置する責任遺伝子*SCN9A*が同定された。この遺伝子は侵害受容ニューロンに発現する電位依存性Naチャンネル( $Na_v1.7$ )の $\alpha$ -サブユニットをコードしている。それぞれ3種類のナンセンス変異が検出された。これらの変異について、患者はいずれもホモ接合体であり、両親はヘテロ接合体であった。両親には症状はみられないので、疾患の遺伝形式は常染色体劣性である。

*SCN9A* 遺伝子変異による先天性無痛症患者では、NGF依存性ニューロンが存在するにも関わらず、このニューロンに特異的に発現する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。

## 3) その他の症例報告

HSAN-Vの患者では、発汗障害などの自律神経障害はなく、精神遅滞も認められない。しかし、報告された症例は少なく、疾患概念について専門家の間でも混乱があった。

例を挙げると、2001年に、英国の研究グループにより、彼らがHSAN-Vと判断した患者症例について、*NTRK1(TRKA)*遺伝子の解析が行われた。その結果、この患者に*NTRK1(TRKA)*遺伝子の変異が検出されたので、同グループは、CIPAとHSAN-Vは同一遺伝子の変異による疾患で、表現型だけが異なるものと報告した(Houlden et al. Ann Neurol, 2001)。しかし、彼らが解析したのは、(HSAN-Vではなく)CIPA患者であった可能性が他の研究グループから指摘された。

一方、イタリアと私たちの共同研究グループは、英国のグループが解析した患者とは異なるイタリアのHSAN-V患者について、*NTRK1(TRKA)* 遺伝子の解析を行った



(Toscano et al. Ann Neurol 52: 224-227, 2002)。この患者は、発汗障害を伴わない典型的な HSAN-V 症例で、臨床症状からもあきらかに CIPA と区別できる。興味深いことに、無嗅覚症を合併している。この患者では、*NTRK1*(*TRKA*)遺伝子には変異は検出されなかった。また、神経組織学的検査では、NGF 依存性ニューロンは健常人と同程度に存在する。その結果も合わせて、HSAN-V 症例の少なくとも一部の症例では、その責任遺伝子は *NTRK1*(*TRKA*)以外のものであると報告された。

その後の研究により、このイタリアの症例は、チャンネル病関連無痛症であることが判明した(Goldberg et al. Clin Genet 71: 311-319, 2007)。このことから、これまで HSAN-V と呼ばれる疾患として報告されてきた CIP の一部には、チャンネル病関連無痛症の症例が含まれている可能性が示唆される。

さらに、2004 年 11 月、当時 5 歳の先天性無痛症に罹患した女兒について、米国のマスメディアにおいて報道されて話題になったことがある。当初、彼女の疾患は CIPA と診断されていた。その後、詳細な検討がなされた結果、2011 年に上記の Na イオンチャンネル遺伝子 *SCN9A* の変異による先天性無痛症であることが判明した(Staud et al. Eur J Pain, 2011)。この症例は、2010 年に米国のテレビ番組で紹介された後、さらに 2011 年に日本の民放テレビ番組でも紹介された。その際に、病名や病態について少し混乱があったようである。彼女の疾患は CIPA ではなく、チャンネル病関連無痛症である。

#### D. 考察

CIP の疾患概念は、HSAN-IV と HSAN-V の両者を含むものと考えられる。CIPA すなわち HSAN-IV の原因は、*NTRK1*(*TRKA*)遺伝子または *NGFB* 遺伝子の機能喪失性変異によると考えられる。また、これまで遺伝的原因があきらかにされたチャンネル病関連無痛症の一部は、HSAN-V に対応する疾患であると考えられる。

しかし、HSAN-V としてこれまで報告されてきた疾患概念には、臨床的・遺伝的異質性が存在する可能性がある。例を挙げると *NGFB* 遺伝子のミスセンス変異による先天性無痛症 (Norrbottnian Congenital Insensitivity to Pain)がある。このため、疾患名として HSAN-V を用いられている場合には注意が必要である。

また、CIP 患者にみられる表現型(症状)には、多様性がみられる。このため、同一遺伝子の変異に基づく疾患であるにもかかわらず、患者それぞれで表現型が異なるように見えることもある。このような場合、他の遺伝性疾患の一部では遺伝子変異の違いにより説明できることもある。しかし、二次的な組織損傷により起こる表現型についても考慮する必要がある。

このことから CIP の表現型を考える場合、「遺伝子の異常による表現型」と「環境との相互作用による表現型」を区別して考えた方が理解しやすい。

CIPA を例にあげて説明すると、「遺伝子の異常による表現型」は、NGF 依存性ニューロンの欠失である。これはすべての CIPA 患者に共通している。このことは、病気のメカニズムを考えたら分かりやすい。この欠失により、温・痛覚の欠如と交感神経機能の障害が起こる。

一方、「環境との相互作用による表現型」には、外傷や感染症などに罹患した際の二次的な合併症やこれによる後遺症が含まれる。そのため、すべての患者にみられるとは限らない。二次的な合併症には、外傷や骨折による神経損傷（これには、運動障害や温覚・痛覚以外の感覚障害が含まれる）、また種々の臓器障害がある。熱中症による脳症や後遺症も二次的な合併症だと考えられる。腹膜炎などの感染症に続発する腹膜の癒着によるイレウスなどの消化器症状も二次的な合併症と考えた方がよい。

(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

#### E. 結論

先天性無痛症の表現型について考える場合、「遺伝子の異常による表現型」と「環境との相互作用による表現型」を区別することが、発症メカニズムや病態を考える上で重要である。

#### 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

犬童康弘.

先天性無痛無汗症(CIPA)の分子病態からみた痛みと痒みと神経成長因子(NGF)依存性ニューロン.

第33回日本疼痛学会, 2011. 7. 22 - 23,  
松山

(抄録) PAIN RESEARCH 26 (2): 95, 2011

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

先天性無痛症の診断・評価および治療・ケア指針作成のための研究

研究分担者 富岡 俊也 日本赤十字社さいたま赤十字病院麻酔科部長

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機能的脳画像診断法で調べること、ならびにそれを裏付ける分子生物学的な検討を引き続き行った。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病状に影響している可能性が、複数名の患者での検討でより深まった。

#### 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、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複数名の CIPA 患者に行った。

（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、選択的な末梢神経刺激に対して健常人と比較して、①1-4 M 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、ことが複数名の被験者での検討で確かめられた。

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を見出した。

#### 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確かめられた。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、を考案し分子生物学的な検討を行った。その結果、MAPK シグナル伝達系の異常までは見出したが、これが病態の本質によるものなのか、派生によるものなのかの解明には至らなかった。

#### 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深まった。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

① Hozumi J, Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Sekiyama H, Miyauchi S, Yamada Y. Oral Local Anesthesia Successfully Ameliorated Neuropathic Pain in an Upper Limb Suggesting Pain Alleviation through Neural Plasticity within the Central Nervous System: A Case Report. *Anesthesiol Res Pract.* 2011 ; 2011 : 984281. Epub 2011 May 22.

② Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y. Complex Regional Pain Syndrome Revived by Epileptic Seizure Then Disappeared Soon during Treatment with Regional Intravenous Nerve Blockade: A Case Report. Anesthesiol Res Pract. 2011; 2011 : 494975. Epub 2011 May 3.

③ 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, 辛 正廣, 関山裕詩, 山田芳嗣. 脊髄電気刺激療法による神経障害痛に併発した睡眠障害の改善を客観的に評価した 2 症例. 日本ペインクリニック学会誌. 2011 ; 18 (2) , 44-47

④ 中村 敦, 深谷 碧, 柏 公一, 久保仁, 富岡俊也, 玉井久義. 手術室の業者立会いを減らすのはなぜ難しいか-ステントグラフト内挿術からの考察-. 手術医学. 2011 ; 32(4), 328-331

## 2. 学会発表

特になし。

## 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