

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」

睡眠・覚醒リズムからみた無痛無汗症の気分障害の病態

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 先天性無痛無汗症(CIPA) 6才女児の2010年11月から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2010年のような長期の睡眠・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。本症に対するタンドスピロンなどのセロトニン作動系薬剤や睡眠調節薬としてのラメルテオンの使用は病態をターゲットにした治療として効果のある方法と考えられる。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症 (Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA) では一般にストレス耐性が低く気分障害を生じやすい。身体症状としての周期性嘔吐症もうつ症状を伴い、その背景には睡眠・覚醒リズムの障害をもっていることが多い。今回 CIPA 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ので報告する。

B. 研究方法

対象 CIPA 6 才女児。2010 年 11 月から 2011 年 5 月まで睡眠・覚醒リズムの記録と行動記述を家族に依頼した。1 か月に 1 回の外来受診時にその評価を行い、薬物の調整、生活環境調整を行った。

(倫理面での配慮)

本研究は家族、患者の同意のもと個人情報保護法を遵守して行われた。

C. 研究結果

図に示すように2010年11月から12月までの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する。この間は新しく入学した学校環境に慣れず気分不快を訴え、嘔気、嘔吐が周期性に起こり救急受診を繰り返した。その後12月末から冬季休暇に入り家庭で過ごし、落ち着きを取り戻し2011年1月からは睡眠・覚醒リズムが安定し気分不快を訴える頻度は減少した。2011年3月11日の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2010年のような長期の睡眠・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。

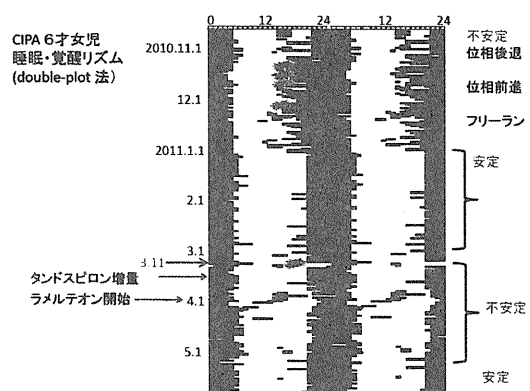


図 CIPA6才女児の睡眠・覚醒リズム

D. 考察

睡眠・覚醒リズムの障害は睡眠相が遅れる睡眠相後退症候群と早まる睡眠相前進症候群、および 24 時間周期に同調できず 24 時間周期より長いフリーランを呈する非 24 時間睡眠・覚醒症候群がある。これらの病態は連続しており相互に移行する。本症例の睡眠・覚醒リズム障害もこれらの病態が全て出現し気分障害の背景となっている。睡眠・覚醒リズムの改善とともに日中の気分障害が緩和し、日中の行動も安定してきたことは両者の病態構造上の関連を強く示している。今回増量したタンドスピロンは抗うつ作用を有し、セロトニン 5-HT_{1A} 自己受容体に部分アゴニストとして作用し自己受容体を脱感作（感受性の低下）することで効果をあらわす。またラメルテオンは視交叉上核に存在するメラトニン MT1/MT2 受容体に作用する初めての睡眠薬で睡眠・覚醒リズムの位相調節効果があるとされる。従来のベンゾジアゼピン系の薬剤に比較して視交叉上核以外に作用しないため慣れや反跳性不眠がないとされる。本症例の睡眠脳波では non-REM atonia が高率に (80%以上) に出現しセロトニン系の低活性が推定されるが、併用しているバルプロ酸とともにタンドスピロンが気分安定化とストレス耐性強化に働いたと推定している。ラメルテオン開始後、睡眠・覚醒リズムは明らかに改善し、気分障害の改善をもたらし、周期性嘔吐症で入院することもなくなった。CIPA の原因としての TrkA-NGF システムの脳内分布解析からコリン作動系とセロトニン作動系の機能低下が示唆されるが、ストレス耐性低下には 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 gating 機能低下が関与する可能性が考えられる。またコリン作動系とセロトニン作動系は睡眠構造そのものを拮抗的に規定している。本症に対するタンドスピロンなどのセロトニン作動系薬剤や睡眠調節薬としてのラメルテオンの使用は病態をターゲットにした治療として効果のある方法と考えられる。

E. 結論

先天性無痛無汗症に対するタンドスピロンなどのセロトニン作動系薬剤や睡眠調節薬としてのラメルテオンの使用は病態をターゲットにした治療として効果のある方法と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表
太田さやか、柏井洋文、寺嶋宙、安藤亜希、久保田雅也 小児精神神経疾患に関連する睡眠障害に対するラメルテオンの効果 (2012 年小児神経学会発表予定)

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

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

無痛無汗症と急性脳症に関する研究

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
研究協力者 柏井 洋文 国立成育医療研究センター神経内科

研究要旨 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は二相性脳症の経過を示す例もあり、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。

A. 研究目的

無痛無汗症では体温調節障害を認めることが多く、そのため異常な高体温となり急性脳症を発症することがあり、それが乳児期の死亡原因の一つにもなっている。

三種混合予防接種後に高体温とけいれん重積発作を起こし、いわゆるけいれん重積型脳症の経過をとった無痛無汗症6才男児を通して、無痛無汗症に合併する脳症の病態とその予防・治療について検討する。

B. 研究方法

上記経過を呈した臨床的に無痛無汗症と診断されていた6才男児に関して、無痛無汗症の原因遺伝子である TRKA 遺伝子の解析を行った。本症例は3種混合予防接種の2日後にけいれん重積を発症した。乳児期に予防接種関連のけいれん重積発作を起こし後遺症を残すことがある Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）の原因遺伝子 SCN1A、および脳症関連遺伝子（CPTII, RANKL, アデノシン受容体など）の解析も同時に行った。

臨床経過に関しては後方視的に検討を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析を依頼した東京女子医科大学病院、東京大学病院に関しては当該施設の倫理委員会の承認を得ている。また解析にあたり御家族の同意を得た。

C. 研究結果

遺伝子に関しては現在解析中。

急性期の頭部CT画像上は第1,2病日では脳浮腫所見は認めなかったが、第6病日前頭部～頭頂部の脳浮腫の所見を認めた。同日肝逸脱系酵素が最大値を示した。

後遺症としての痙性麻痺と重度の知的障害が残存した。その後の経過では、筋緊張に伴う体温の変動に対してダントロレンナトリウムの投与を行うことで、体温の変動が緩和された。

D. 考察

臨床経過としては、高体温・けいれん重積発症後数日に前頭部優位の脳浮腫の悪化を認め、いわゆる二相性の経過を示すけいれん重積型脳症の経過と考えられた。無痛無汗症に伴う急性脳症は高体温に伴う heat stroke 様の病態が起こると想定されているが、二相性脳症の病態も関与している可能性が考えられる。

いずれにしろ高体温・けいれんの持続が増悪因子と考えられ、早めの解熱・止痙が必要であり、けいれんなどの筋緊張亢進状態に伴う二次的な体温上昇を防ぐ意味でダントロレンナトリウムが有効な可能性がある。

E. 結論

無痛無汗症に合併する急性脳症では、heat stroke の病態以外に、二相性の経過を示す急性脳症の病態が関与している可能性がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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股関節形態と反復性脱臼の治療

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
研究協力者 田中 信幸 群馬整肢療護園整形外科
研究協力者 田中 弘志 心身障害児総合医療療育センター整形外科

研究要旨 先天性無痛無汗症では股関節脱臼、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。①Charcot 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。②反復性脱臼に対し保存的治療を行った 2 名の治療経過を調査した。①11 名中 3 名で習慣性脱臼、2 名で大腿骨近位部骨折を生じた。X 線観察では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。②1 歳から股関節クリックを繰り返していた女兒は、3 歳時に転倒し左股関節を完全脱臼した。内転・屈曲を制限するが外転を制限しない股関節装具を作成し、屋内歩行を許可した。脱臼回数は継時的に減少し、1 年経過時点で股関節形態は保たれていた。6 歳時に初回脱臼の男児も同様の装具を装着し、順調に経過した。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症は、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー 4 型に相当し、NTRK1 遺伝子の変異により生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。末梢神経の A δ 、C 線維が障害され、温痛覚の消失、発汗低下などの自律神経障害を示し、更に精神遅滞などの中枢神経症状を合併する。このため、骨折に気付かれずに経過し Charcot 関節に至ったり、自傷行為により手指先端の欠損や骨髓炎を生じることがある。

本症における Charcot 関節の発生機序の中で、繰り返す小外傷により関節腫脹から関節弛緩に至り、一部は脱臼を介して関節が破壊されるメカニズムが大関節では重要と考える。股関節では、軽微な外傷により脱臼や骨折を生じ、下の写真のように若年

期に Charcot 関節に至ると、移動能力は著しく障害される。

そこで、先天性無痛無汗症の股関節形態の特徴を検討し、脱臼に対する保存的治療の経過を報告することを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

まず Charcot 関節に至っていない股関節正面 X 線が入手できる 11 名（男 6 名、女 5 名）を対象とし、股関節形態の特徴を検討した。さらに、股関節脱臼に対し保存的治療を行った 2 名の治療経過を調査した。

対象とした 11 名の最終股関節 X 線は 2～20 歳時のものであった。3 名で股関節が脱臼し、1 名で頸部骨折を生じ、これらの罹患後は、非罹患側のみを評価した。他の下

肢病変として、踵骨骨折、大腿骨骨折が多かった。

(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

股関節形態の特徴として、臼蓋外側・後方の形成不全、骨頭外方化、頸部外反・前捻増加を示すことが多かった。

そこで、全症例の Sharp 角、CE 角、migration percentage、頸体角を横軸を年齢にしてプロットした。Sharp 角は 45 度以上、CE 角は 20 度以下が多かった。Migration percentage は 30 以上が多く、2 歳以降に悪化する傾向にあった。頸体角は 140 度以上が多かった。

脱臼に対して保存的治療を行った 2 名の経過を以下に示す。

症例 1 の女兒は 1 歳 6 ヶ月の歩行開始後より両股関節クリックを繰り返し、1 歳 10 カ月時に反復性脱臼と診断。ストレスの軽減、割り坐禁止を指示した。3 歳時に転倒し左股関節を完全脱臼し、Hip Action Brace に屈曲制限を追加した股関節装具を装着し屋内歩行を許可した。4 ヶ月後に同側の踵骨骨折を合併するも、股関節脱臼は継時的に減少し、1 年経過以降は脱臼していない。受傷後 12 カ月の X 線では、患側である左の求心性は良いが、後外側の臼蓋形成はやや不十分である。

先天性感音性難聴を合併する症例 2 の男児は、4 歳の初診時、大関節の弛緩性、股関節クリックがあるも、診察中に明らかな脱臼はなかった。割り座を禁止し経過観察としていた。6 歳時に水痘に罹患した際、

脚の様子がおかしいとのことで受診し、右股関節脱臼と診断した。3 週間ヒップスパイカ・ギプスの後、Hip Action Brace を作成し、屋内歩行を許可した。その後、踵骨骨折を合併したが、股関節は脱臼していない。受傷後 13 カ月の X 線では、患側である右の求心性は良く、後外側の臼蓋も形成されてきている。

D. 考察

Schulman は先天性無痛無汗症患者 20 名中 3 名に反復性股関節脱臼を生じたと報告している。また治療について、Robert は先天性無痛症の 2 歳女兒の反復性脱臼に対し関節包を縫縮し、1 年後まで再脱臼なしと報告しているが、長期経過は不明である。Bar-On は先天性無痛症 13 名（うち 7 名は無痛無汗）のうちいずれも無痛無汗症の 3 名に股関節脱臼を生じ、反復性脱臼の 1 名はヒップスパイカギプスで安定化、1 名は放置、1 名は観血整復+DVO+Salter 行うも再脱臼し異所性骨化を生じたと報告している。

本研究の結果、Sharp 角 45 度以上、CE 角 20 度以下、Migration percentage 30 以上、頸体角 140 度以上が多く、特に 2 歳以降に目立つ傾向であった。

以上より、本疾患では先天的な筋緊張の低下や関節異常可動性が股関節形態を変化させ、脱臼しやすい状態に関与している可能性があり、Charcot 関節の発症を防ぐためには、これらのメカニズムを考慮した装具治療や手術治療が必要である。今回報告した Hip Action Brace は、立位歩行や座位を大きく制限せずに股関節内転・屈曲を防ぐことができ、今後他の患者にも使用して

効果を検討する予定である。

E. 結論

先天性無痛無汗症患者の股関節正面X線写真より、幼児期からの臼蓋形成不全、骨頭外方化、外反股が明らかになった。

股関節脱臼に対し、内転・屈曲を制限する装具を用いた2名で、歩行を許可しながら再脱臼を減少させることができた。

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

芳賀信彦、田中信幸、君塚葵、伊藤順一、田中弘志、四津有人、岡田慶太、滝川一晴：
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. 第50回小児股関節研究会，2011.6.24-25，上諏訪

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およびマイボーム腺機能を評価することを目的とした。先天性無痛無汗症患者 17 名（男性 11 名、女性 6 名）、年齢は 7 カ月から 24 歳の方の眼を診察した。年齢によりできない検査もあったが、可能な限り、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する検査を行った。その結果として、先天性無痛症患者では多くの場合、正常な視機能発達がある。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。

A. 研究目的

先天性無痛症患者の視機能およびマイボーム腺機能を評価すること。

B. 研究方法

先天性無痛無汗症患者 17 名（男性 11 名、女性 6 名）、年齢は 7 カ月から 24 歳の方の眼を診察した。年齢によりできない検査もあったが、可能な限り、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する検査を行った。

（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

6 歳以上の 12 名 24 眼のうち、17 眼で矯正視力が 1.0 以上、3 眼で 0.9~0.7、2 眼で 0.6 以下、2 眼でご本人の協力得られず測定不能であった。

眼位の検査では、1 名に軽度の外斜視が見られた。

前眼部の検査では、34 眼中 6 眼に角膜表層の小さい点状の傷を認めた。この点状の傷は 6 歳未満で 10 眼中 2 眼に、6 歳以上では 24 眼中 4 眼に見られた。まったく角膜に

障害を認めない症例は6歳未満で10眼中8眼、6歳以上では24眼中18眼であった。

瞳孔の形状は正円でなくいびつな形状をしている場合が散見された。

マイボグラフィの結果は撮影可能だった59眼眼中、スコア2が1眼眼(1.7%)、スコア1が8眼眼(13.5%)、0が50眼眼(84.7%)であった。対照として、正常小児116眼眼中ではマイボスコアは2が2眼眼(1.7%)、1が6眼眼(5.2%)、0が108眼眼(93.1%)であった。先天性無痛症患者では若干マイボーム腺の脱落が多く、スコア1の眼眼が多かった。

E. 結論

先天性無痛症患者では多くの場合、正常な視機能発達がある。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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

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
研究協力者 野崎 誠 国立成育医療研究センター 皮膚科

研究要旨 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。CIPA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、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。その結果、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。

A. 研究目的

過去2年間の研究では、先天性無痛無汗症(CIPA)患者の皮膚において、角層水分量とセラミド量が有意に低く、経表皮水分蒸散量(TEWL)が上昇しており、皮脂量は正常であることが確認されたが、この3年間に皮膚の保護・保湿のためのスキンケアの重要性を強調しており、その効果が検査結果に現れているかを確認する。

CIPAはチロシンキナーゼ型神経成長因子(NGF)受容体遺伝子TRKAの変異が原因であることは知られているが、表皮におけるNGF発現の有無やその多寡について調べた。昨年は発現が認められることまでは確認できたが、同年代のコントロールとの比較はできなかった。今回は神奈川県立こども医療センター皮膚科を受診した同年代の健常皮膚、およびアトピー性皮膚炎の皮膚をコントロールとして同時にFGF量を測定し、比較検討した。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、その結果とNGF測定値との関係を検討する。

B. 研究方法

2011年無痛症検診会で、17名の患者皮膚の、診察所見、皮膚疾患既往歴や皮膚トラブルの問診(アンケート含む)、角層水分量、TEWL、皮脂量などを測定し、2009年、2010年の測定データ、健常人およびアトピー性皮膚炎のデータと比較検討した。

テープストリッピング法により、表皮角層を採取し、NGFの発現量を、CIPA患者(17人)、同年代の健常人(20人)およびアトピー性皮膚炎(20人)と比較した(蛍光免疫抗体法)。

測定可能な患者においては、複数の波長の知覚神経閾値をNeurometer[®]にて測定を行った。

(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) 皮膚所見および問診

皮膚科検診患者数は2011年17人、3年間の合計数は39人(男22人、女17人)であった。

- ・皮膚の乾燥：全身19/39、部分的20/39、1年中乾燥22/39、秋冬のみ11/39
- ・手掌・指先・足底の角化・亀裂21/39
- ・指噛みによる手指末節の短縮9/39
- ・爪の変形・脱落11/39
- ・舌の短縮・口唇の菲薄化・変形18/39
- ・皮膚で困ること：手足の皮膚が厚くなる31/39、ひび割れる20/39、手荒れ22/39、しもやけ・あかぎれ10/39
- ・創傷治癒が遅い：1ヵ月以上に及ぶ人25/39
- ・皮膚疾患既往歴：オムツ皮膚炎28/39、伝染性膿痂疹9/39、疣贅4/39、足白癬4/39
- ・痒みについて：全く感じない34/39、少し感じる5/39
- ・汗について：全くかかない13/39、部分的にかく26/39
- ・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
- ・保湿薬を日常的に塗っている割合は、この3年間で25%から68%に増えた。
- ・皮膚所見(スコア化)の変化：頬部と前腕内側部について、紅斑、浮腫/丘疹、滲出液/痂皮、掻破痕、苔癬化、皮膚乾燥、その他(か

ゆみ)の症状の度合いを、なし:0、軽症:1、中等症:2、重症:3で点数化した。3年継続して測定できた6人において、すべての項目で改善がみられた。

2) 皮膚生理学的機能測定結果

- ・表皮角層水分量：頬部で $131.0 \pm 66.77 \mu S$ 、前腕内側部で $99.2 \pm 70.3 \mu S$
- ・経表皮水分蒸散量 (TEWL) : $9.1 \pm 4.0 g/m^2/h$ (バリア機能の異常は認められなかった。)

- ・皮脂量: $18.7 \pm 26.6 mg/sebum/cm^2$

表皮角層水分量、経表皮水分蒸散量、皮脂量の2009年、2010年、2011年の年次推移、健常人、アトピー性皮膚炎との比較を図1、2、3に示した。

・角層中のEGF発現量: CIPA患者、小児アトピー性皮膚炎、小児健常皮膚の角層EGF染色結果の例を示す(図4)。さらに、疾患別の発現量を蛍光輝度で計測し比較した図を示す(図5)。CIPA患者から採取した角層細胞では、同年代のアトピー性皮膚炎および健常皮膚の角層に比べて、NGF発現量が多い傾向がみられた(有意差なし)。

・神経知覚: 測定が可能であったのは8名のみで、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。測定値は、1~5は敏感、6~13は正常および14~25は鈍感と分類される。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(C-Fiber)に相当する5Hzにおいて、8人中7人が測定不能、250Hzでは8人中2人で測定不能、2000Hzでは1人を除いて正常であった。角層NGF発現量と知覚神経閾

値との関連性は見出すことができなかった。

D. 考察

過去3年間の検診会において、CIPA患者の日常生活におけるQOL低下をもたらしている皮膚科的問題として浮き彫りにされたことは、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、創傷の重症化及び治癒の遷延、易感染性などであった。また、傷跡の色素沈着が消えないという悩みが意外に多いことに気付いた。これらの問題を少しでも解決するために、日常できる予防対策として、皮膚の保湿・保護剤を常に塗ることであると思われたため、検診会の度に保湿剤をサンプルとして提供し、毎日塗布してもらい、その改善度や感想をフィードバックしてもらうようにした。その結果、乾燥度、柔軟性などの自覚的改善がみられた人が8割以上を占め、検診結果においても乾燥度、紅斑・痂皮・苔癬化などの皮疹の改善が認められた。

皮膚生理学的機能検査の結果では、角層水分量は年によるばらつきが大きく、気温や湿度、患者の年齢や安静度などに左右されるためではないかと思われた。2011年度の頬における水分量が過去のいずれよりも多く、健常人やアトピー性皮膚炎と比べても多かった。保湿剤塗布の影響もあるのではないかと思われたが、ここまで多くなった理由はよく分からない。経表皮水分蒸散量は経年的に減少しており、アトピー性皮膚炎に比べてかなり少なく、特に今年度は正常人と変わらなかった。バリア機能の改善効果を反映していると考えられる。皮脂量はそもそも年齢による差が大きく、思春期から急激に上昇するため、各群間で年齢

を揃えなければ比較はできない。少なくともCIPAでは皮脂分泌は充分にあり、むしろ健常人やアトピー性皮膚炎よりも多い可能性があると思われた。

角層中のNGF発現量については、昨年行ったCIPA18人(平均年齢11歳5カ月)と、アトピー性皮膚炎(25~30歳)、健常人(25~30歳)の比較で、CIPAとアトピー性皮膚炎において健常人よりもNGFの発現量が多いという結果であった。今年度は、コントロールの年齢を揃えることと、同時に測定することで、より正確な比較を行うために、神奈川県立こども医療センター皮膚科を受診したアトピー性皮膚炎患児20人(平均年齢6.4歳)と健常人20人(平均年齢7.2歳)の両頬及び両前腕屈側皮膚からテープストリップングにより採取した角層をコントロールとして比較検討した。その結果、CIPA、アトピー性皮膚炎、健常人の順に角層中のNGF発現量が多いことが確かめられた。CIPAでは神経成長因子であるNGFの受容体遺伝子TrkAの変異があることが知られているが、表皮におけるNGF発現状態についての報告はこれまでにあまり見いだせない。今回の研究によって、CIPAの表皮角層においてNGFは明らかに発現されており、アトピー性皮膚炎や健常人よりも多く発現している可能性が示唆された。角層中にNGFが多く発現していたということは、CIPA患者の表皮ケラチノサイトがNGFを多く遊離していたことを意味すると思われるが、その機序については不明である。一つの可能性として、NGFが多くあるにもかかわらず、その受容体の方に異常もしくは欠損があるために、神経成長が十分に行われず、相補的に表皮細胞におけるNGFの産生が亢進している可能性

が考えられる。CIPA 表皮における EGF の産生亢進の機序を解明することによって、CIPA 患者の皮膚の生理的特性をよりの確に理解し、皮膚トラブル解消や予防のために役立てることが今後の課題と思われる。

E. 結論

3年間にわたる 39 人の CIPA 患者皮膚の検診の結果、CIPA 患者の皮膚は乾燥が強く、角層が肥厚し、亀裂・出血が多く、創傷治癒が遷延しており、これらが患者の QOL を低下させていることが分かった。その生理学的特性として、角層水分量が少ないが、角層の肥厚のために TEWL は必ずしも多くなく、保湿剤を定期的に外用することはこれらの異常を是正することにつながった。角層における NGF の発現は健常人やアトピー性皮膚炎よりも多かったが、この機序の解明とスキンケアに役立てることが今後の課題である。

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。

図 1. 頬部の角層水分量

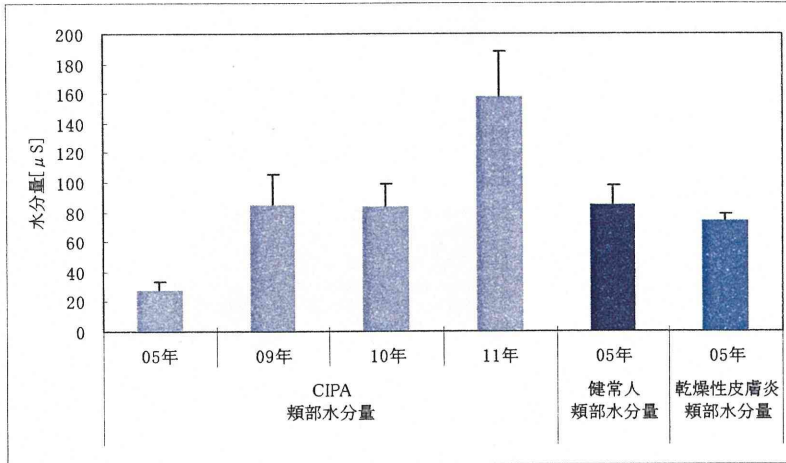


図 2. 前腕部の経表皮水分蒸散量 (TEWL)

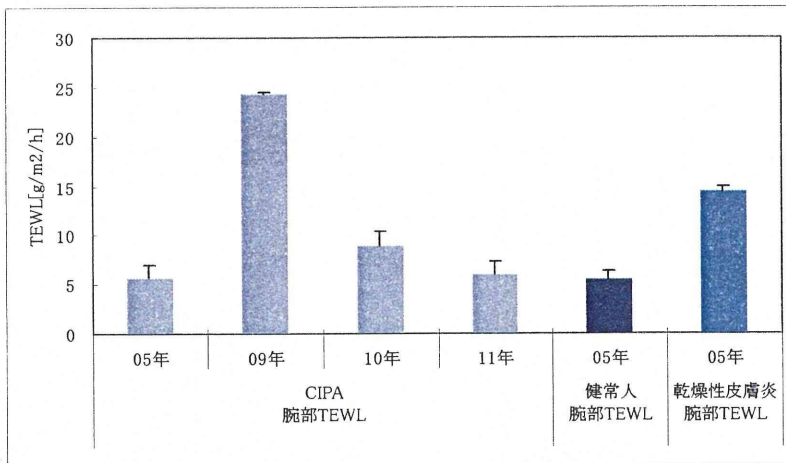


図 3. 頬部の皮脂量

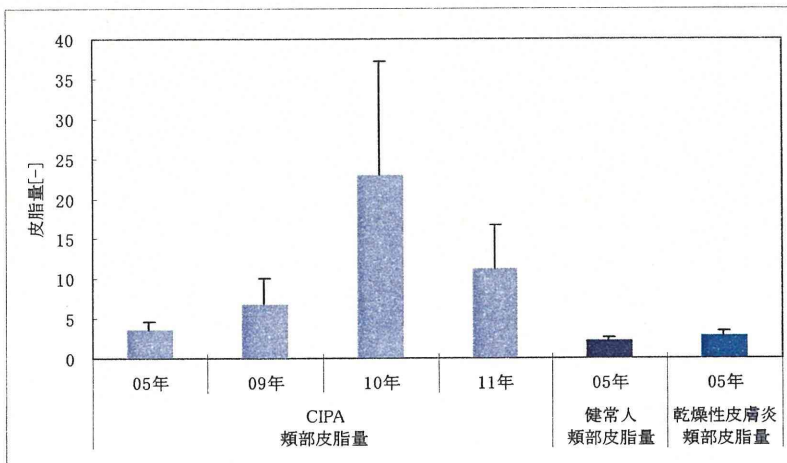


図 4 NGF

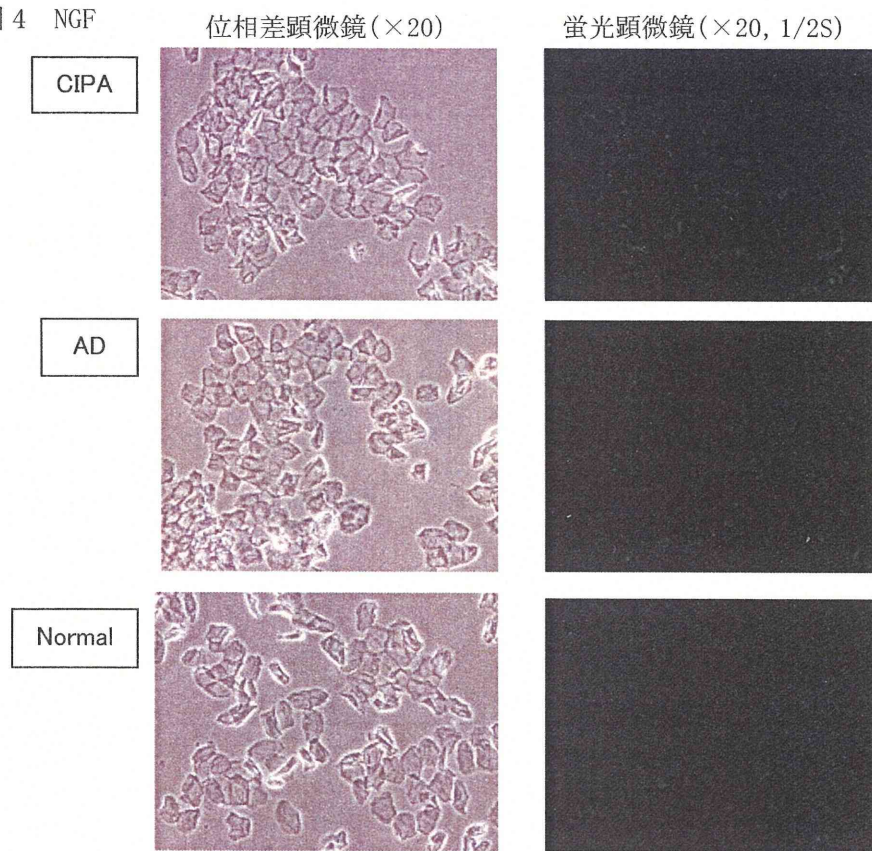
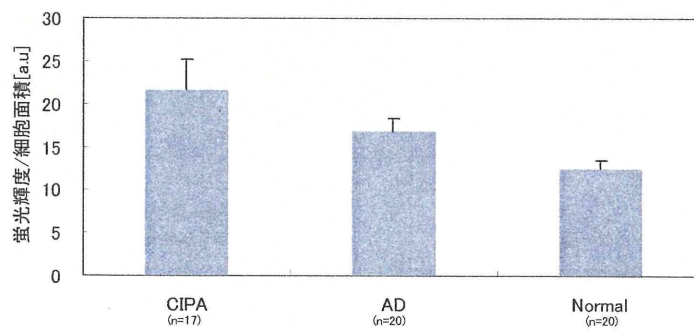
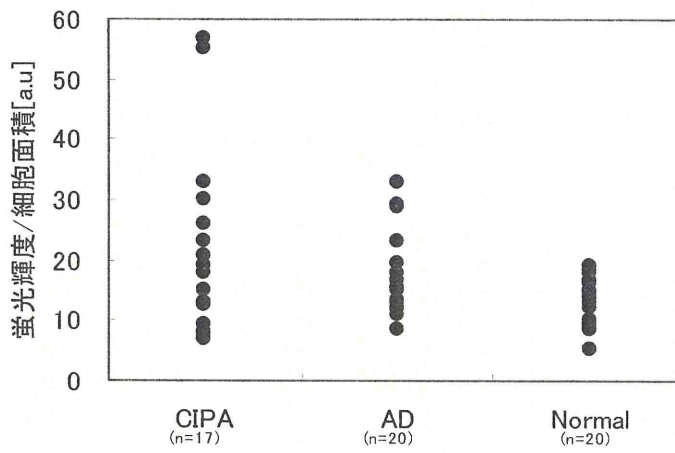


図 5. NGF の蛍光輝度/細胞面積



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)症の歯髄神経分布と歯髄診断に関する研究

研究分担者 三輪 全三 東京医科歯科大学歯学部附属病院 講師
研究協力者 佐藤 哲二 鶴見大学歯学部解剖・組織細胞学講座 教授
研究協力者 池田 正一 神奈川歯科大学附属横浜研修センター 教授
研究協力者 久保寺友子 神奈川県立こども医療センター歯科 医長

研究要旨 HSAN4 型（先天性無痛無汗症）と HSAN5 型（先天性無痛症）の患者から提供された抜去歯を免疫染色法（PGP9.5 抗体およびルクソールファスト青染色および β III tubulin 染色）にて歯髄神経組織を観察した。HSAN4 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。HSAN5 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い。この所見は HSAN4 型では歯髄電気診（EPT）で pre-pain（PP）感覚の無いことと一致し、本疾患の歯髄診断法としては歯髄電気診（EPT）は無効で、透過型光電脈波法（TLP）が有効であるといえる。

A. 研究目的

Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy (HSAN) の 4 型（先天性無痛無汗症）で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。歯科臨床的にも痛覚が欠如するため、舌、口唇、頬粘膜の咬傷や自傷行為による歯の脱臼や抜去、う蝕の重度進行の見落としから重篤な骨髄炎を発症することもあり、歯科的な管理には十分注意を要する。一方、HSAN の 5 型（先天性無痛症）では A δ 線維が欠如し、C 線維および A β 線維は存在するため、歯髄の pre-pain（PP）感覚を有し、発汗する。健常者では、歯を微弱な電気刺激により歯髄神経の反応閾値を検査する歯髄電気診（EPT）で歯の生死診断が可能であるが、HSAN は 5 型では反応するが、4 型では全く反応がみられない。そこで、4 型と 5 型の歯髄神経分布の相違について観察するととも

に、本疾患に適用できる歯髄診断法として、新しく開発した感覚を指標としない非侵襲的・客観的な透過型光電脈波法（TLP）の適用を検討した。

B. 研究方法

1) 歯髄組織の観察：

昨年度、患者から提供された抜去歯の歯髄組織を、免疫染色（PGP9.5 抗体およびルクソールファスト青染色）し神経組織を観察したが、今年度は軸索輸送の免疫染色法である β III tubulin 染色を追加して行った。

2) TLP による歯髄血流測定：

緑色発光ダイオード（525nm）を光源した歯の透過光をフォトダイオードで受光し、得られた歯髄脈波が指尖脈波と同期しているか否かを観察し、患者の歯の生死を診断した。

（倫理面での配慮）

1) は鶴見大学倫理委員会、2) は東京医科歯科大学倫理委員会にて審査承認されている。

C. 研究結果

1) PGP9.5 抗体に対する免疫組織化学染色では、4 型の歯のほとんどで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ものの、神経線維を確定するには至らなかった。神経の軸索輸送の免疫染色法である β III tubulin 染色を用いて、4 型の第 1 小臼歯を調べた結果、健常者と比べて β III tubulin 陽性線維は少なく、あってもわずかであった。

D. 考察

歯髄組織所見では免疫染色に染まらない陰性線維もあるが、これは染色感度の低下なのか軸索輸送機能の低下なのかについては、さらに資料を増やして観察し、検討する必要がある。もし A β 線維が多く観察されているにもかかわらず pre-pain (PP) を感じていないなら、PP の発生機序が A β 線維ではなく C 線維という仮説は成り立つが、今回、PP を全く感じない HSAN4 型の歯髄の組織観察においては神経線維そのものが非常に少ないという結果であり、やはり PP は太い有髄線維由来の感覚の可能性であることも否定できない。

TLP 法は、神経の反応を患者の感覚から判断する EPT とは異なり、歯髄血流の有無を非侵襲的・客観的に測定できる利点から、本疾患の歯のみならず客観性に乏しい知的障害者や高齢者、低年齢小児の歯、また EPT に感受性の低い幼若永久歯や神経損傷した外傷歯などの歯髄診断には有効な方法であるといえる。

E. 結論

- 1) 神経の軸索輸送の免疫染色法である β III tubulin 染色を用いて、4 型の第 1 小臼歯を調べた結果、健常者と比べて陽性線維は少なく、あってもわずかであった。
- 2) 4 型の歯の生死診断は EPT が無効であるが、TLP は有効であり、治療歯の予後や骨髄炎等の診断に適用できる。

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

なし。

2. 学会発表

- 1) 三輪全三、宿題依託研究報告「先天性無痛無汗症のライフステージに即した歯科的支援—実態把握とガイドラインの作成を目指して—」先天性無痛(無汗)症患者の歯髄感覚と歯髄神経分布、障害者歯科、2011 32(3), 184-186.
- 2) 三輪全三、柿野聡子、上原奈緒子、土橋なつみ、高木裕三、誤抜歯により再植された上顎中切歯歯胚の予後経過—透過型光電脈波(TLP)による歯髄血流の変化—、小児歯誌、2011 49(4), 403.
- 3) 柿野聡子、三輪全三、高木裕三、櫛引真也、松浦祐司、歯髄血液酸素飽和度測定による新たな歯髄診断への試み、生体医工学、2011 49 (suppl.1), 122. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

無痛無汗症患者の嗅覚および辛味感覚に関する研究

研究協力者 杉本久美子 東京医科歯科大学歯学部口腔保健学科教授
分担研究者 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

研究要旨 昨年度検討した味覚に加え、今年度は、摂食に重要な感覚である嗅覚の同定能力について検討するとともに、痛覚系を介して伝えられる辛味感覚についてより詳細な検討を行った。その結果、本症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、本症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。

A. 研究目的

先天性無痛無汗症患者において、摂食に重要な感覚の感受性を明らかにすることを目的に、昨年度は味覚感受性および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、各味の認知にはほとんど問題がないこと、およびカプサイシンの辛味を知覚できていることを報告した。今年度は、味覚とともに「おいしさ」に不可欠な感覚である嗅覚について検討するとともに、辛味感覚の感受性についてより詳細な検討を行った。

B. 研究方法

被検者：無痛無汗症患者は 2011 年度福岡シンポジウムの検診会に参加した者および東京医科歯科大学小児歯科を受診した者を対象とした。健常対照群は東京医科歯科大学学部学生とした。

1. 嗅覚検査

ニオイスティックを使用した 4 件法により、8 種類（カレー、みかん、材木、ばら、墨汁、練乳、蒸れた靴下・汗くさい、メントール）の匂いについて検査を行い、各匂いを「この匂いである」と正しく同定できるか否かを調べた。

2. 辛味成分カプサイシンの知覚閾値検査

直径 6mm の円形ろ紙に 5 段階濃度のカプサイシン溶液（0.003～0.3 mM）を浸みこませ、位置をずらしながら、舌上に置き、ピリピリといった刺激性を感じ感じ始める最低濃度を測定した。

（倫理面での配慮）

本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会の承認（承認番号第 603 号）を得て行った。本研究の目的・意義について説明し、研究協力の意思を本人あるいは保護者に確認の上、実施した。

C. 研究結果

1. 嗅覚検査

無痛無汗症患者 7名 [男性 5名、女性 2名；平均年齢 13.6 ± 5.8 (標準偏差) 歳] の匂い正答数は、8種類中 5~8種類に分布しており、平均正答数は 6.6 ± 1.1 (正答率 $82.1 \pm 14.2\%$) であった。匂い別の正答者率では「墨汁」のみ健常者より低かったが、他の匂いでは健常者より低いものはなく、「みかん」の正答者率は健常者よりも高かった (図1)。

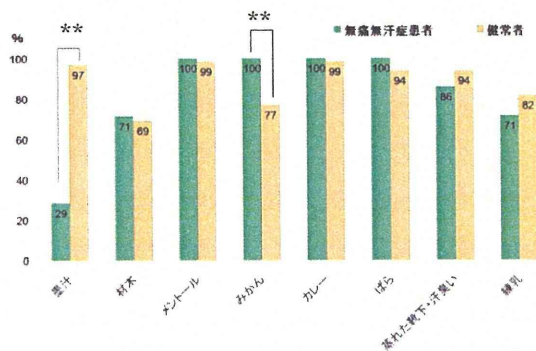


図1 検査に用いた8種類の匂いの正答者率

***: $p < 0.001$ (カイ二乗検定)

2. カプサイシンの知覚閾値

無痛無汗症患者 10名 (男性 8名、女性 2名；平均年齢： 16.6 ± 8.0 歳) において、ろ紙ディスク法で測定した知覚閾値は 0.03mM が3名、 0.3mM が7名であった。健常者では平均 0.004mM という値が得られていることから、通常よりも10倍以上高濃度にならないと知覚できないという結果であった。

D. 考察

1. 嗅覚について

今回検査対象の無痛無汗症患者の匂いの同定力は良好であった。「墨汁」については同定できた者の割合が健常者より低かったが、対象者に5歳という低年齢も含まれていたことから、嗅いだ経験がないことが要因と推察された。

昨年度の味覚検査の結果とあわせると、食を楽しむ上で重要な感覚である味覚、嗅覚については、本症患者は基本的に良好な感受性を有しており、食生活での問題は少ないと推測された。

2. 辛味感覚 (痛覚) について

一般的には確実に知覚できる濃度を用いて全口腔法で検査した昨年度の結果では、ほとんどの患者がカプサイシンの刺激性を感知でき、感受性を有することが明かとなった。しかし、今年度実施したろ紙ディスクによる局所刺激法の検査では、患者の知覚閾値は健常者に比較して非常に高く、辛味の感受性が低いことが示された。このことは、本症患者がおいしいと感じるまで辛さを増すと、消化器官の粘膜に障害を及ぼす可能性があるため、食事に気をつける必要があることを示唆する。

E. 結論

1. 無痛無汗症患者の嗅覚同定能力は良好であった。匂い別にみると、健常者より同定者率が低かったものは墨汁のみで、嗅いだ経験がないことがその要因であると推測された。

2. 無痛無汗症患者において、ろ紙ディスクで狭い面積を刺激する方法を用いてカプサイシンの感受性を検査した結果、健常者よりも相当高濃度にならないと知覚できないことが明かとなった。

F. 研究発表 (学会発表)

1. 上原奈緒子, 土橋なつみ, 三輪全三, 高木裕三, 杉本久美子: 先天性無痛 (無汗) 症患者における味覚および辛味感覚の感受性について. 第58回日本小児保健協会学術集会講演集, p. 226, 2011.

2. 杉本久美子: 先天性無痛無汗症のライフステージに即した歯科的支援—実態把握とガイドラインの作成を目指して—. 第28回日本障害者歯科学会学術集会プログラム集,

pp. 111-113, 2011.