

201128072B

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～23年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告	
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	…… 3
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	
(資料1) 研究報告会記録	……10
(資料2) 総合的な診療・ケアのための指針 (第1版)	……47
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	…… 133
III. 研究成果の刊行物・別刷 (別添)	

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	栗屋 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

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
	瀧邊富美子	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）
総合研究報告書

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。個別研究の成果をまとめ、「総合的な治療・ケアのための指針（第1版）」を完成した。

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（平成22年度のみ）
- 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22～23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、ならびに診療経験のある医療機関の把握を目標とした。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、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係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、小児神経科的、整形外科的・眼科的・皮膚科的合併症の分析、口腔内合併症や歯髄神経、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、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るとともに、生活支援や生活指導に関する研究を行った。また、認知の発達、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。

C. 研究結果

1) 研究班全体での活動

研究班会議を平成22年6月と10月、平成23年6月に行い、活動の方向性および研究の進捗状況を確認した。平成22年、23年のそれぞれ10月には、約50名の医療従事者・研究者、約20名の患者が参加し、検診会を開催した。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。平成22年の検診会の後には患者・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。また平成 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（内容は別途掲載）。

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 1610 施設から回答を得た（回収率 46.2%）。この結果をもとに、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 型ではばらついていて、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。また、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（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、直接現地赶赴して、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 線維に限局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 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

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)。

さらに 4 型の 6 才女兒の 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)。

CIPA 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)。

CIPA 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)。

また、3型、4型とも下肢の骨・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）。

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）。また、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、眼に関する治療・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）。

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。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。2年連続して検査した患者13名において、TEWLは低下し、皮脂量は増加していた。3年連続して検査した患者6名については、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思われた。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、同年齢の健康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、その量は健康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）。

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）。4型と5型の患者から提供された抜去歯の歯髓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康者と比べて少なく、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ことを示された。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、発熱などがあった。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った（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なり、「先天性無痛無汗症－私たちのケアガイド」を作成した（田中千）。また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）。また、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。

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。

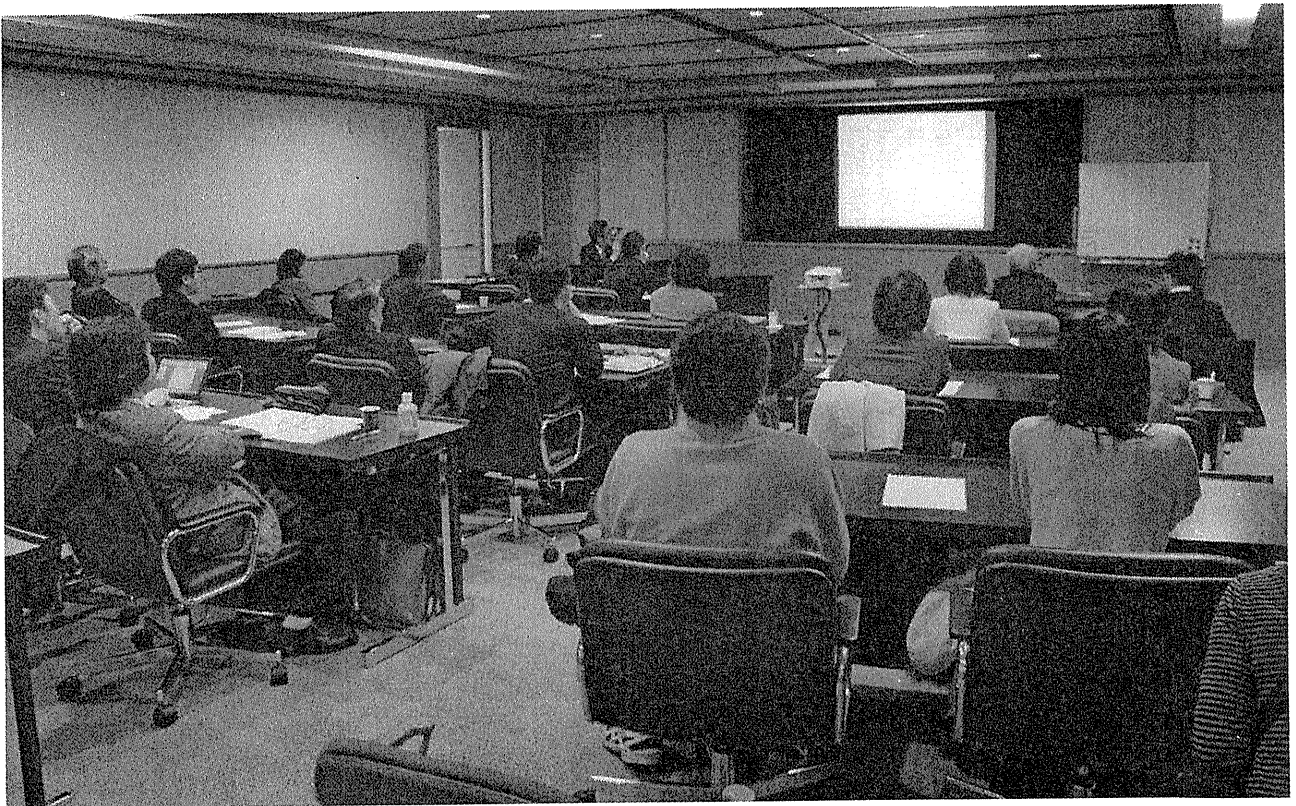
F. 健康危険情報 該当なし

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

資料 1

研究報告会記録



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」報告会

日 時：平成24年1月21日（土）14：00～17：00

場 所：国立障害者リハビリテーションセンター学院棟6階 中会議室

14：00 開会のご挨拶（芳賀信彦）

14：10～ 研究成果報告

1. 先天性無痛症における下肢関節障害の特徴と治療
芳賀信彦（東京大学）、田中信幸（群馬整肢療護園）
田中弘志（心身障害児総合医療療育センター）
2. ビデオを用いた先天性無痛症の歩行分析
張雅素、四津有人、大竹祐子、芳賀信彦（東京大学）
3. 「痛み」の教示・学習ツール—無痛症患者の発達支援ツールの開発—
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）
4. 無痛無汗症患者・家族の社会参加支援 —DVD「先天性無痛無汗症 病気の理解と生活支援」制作を通して—
田中千鶴子（昭和大学）
5. 脳磁図を用いた先天性無痛無汗症患者の侵害受容認識機能の解明
富岡俊也（さいたま赤十字病院）
6. 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
馬場直子（神奈川県立こども医療センター）、野崎誠（国立成育医療研究センター）
7. 歯髄感覚と歯髄神経分布について
佐藤哲二、井上孝二（鶴見大学）、三輪全三（東京医科歯科大学）
池田正一（神奈川歯科大学）、久保寺友子（神奈川県立こども医療センター）
8. 味覚と嗅覚について
杉本久美子、三輪全三（東京医科歯科大学）
9. 先天性無痛無汗症の知能評価と発達特性について
白川公子、鈴木裕子、二瓶健次（東京西徳洲会病院）、蓮見元子（川村学園大学）
佐藤裕子（国立成育医療研究センター）
10. 3種混合予防接種後けいれん重積型脳症となった無痛無汗症の1例
柏井洋文、久保田雅也、太田さやか、寺嶋宙、安藤亜希（成育医療センター）
11. 無痛無汗症と周期性嘔吐症：non-REM atonia の意義について
久保田雅也、柏井洋文、太田さやか、寺嶋宙、安藤亜希（成育医療センター）

16：20～ 総括（芳賀信彦）

12. （追加ファイル）先天性無痛（無汗）症患者の歯髄感覚と歯髄神経分布
三輪全三（東京医科歯科大学）

参加者リスト（他に保育ボランティアとして国立障害者リハビリテーションセンター学院言語聴覚学科2年生4名）

氏名	所属等
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
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
柏木 洋文	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
鈴木 裕子	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	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
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
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 運動機能系障害研究部
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
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
田中 信幸	群馬整肢療護園
北川 起子	東京女子医科大学
患者 (K)	本人・両親
患者 (S)	本人・両親・兄弟2名
患者 (S)	本人・両親・兄弟2名
患者 (M)	本人・母親
患者 (O)	本人・母親
患者 (N)	父親
患者 (H)	本人、両親・兄弟1名

先天性無痛症における 下肢関節障害の特徴と治療

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
芳賀信彦
群馬整肢療護園整形外科
田中信幸
心身障害児総合医療療育センター整形外科
田中弘志

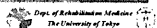
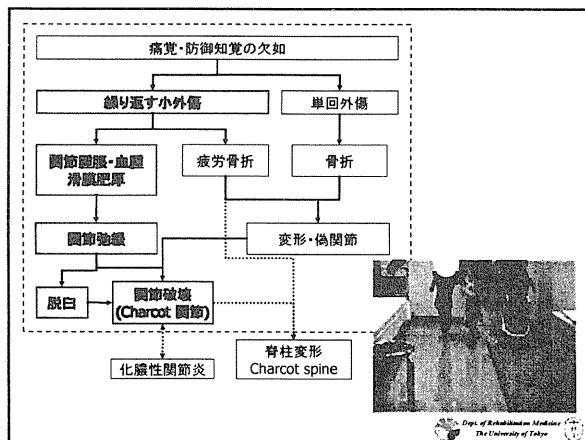
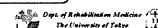
先天性無痛症における関節障害は下肢に多い

Guidera KJ (J Pediatr Orthop 1990): 先天性無痛症5名
股関節脱臼なし
Charcot関節は全5名に生じ、膝関節、足関節が多い

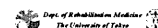
Bar-On E (J Bone Joint Surg Br 2002): 先天性無痛症13名(うち無痛無汗症7名)
股関節脱臼3名
3名は距骨の骨壊死、1名は大腿骨内顆の骨壊死
2名は膝のCharcot関節に対し手術

Minde J (Acta Orthop 2006): Swedenの先天性無痛症1家系6名
初発症状は3名が関節障害、2名が離断性骨軟骨炎
足部・足関節の障害が多い

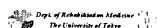
Szöke G (Int Orthop 1996): 先天性無痛無汗症20家系27名のレビュー
21名で整形外科的的症状に関する記載があり、4歳と5歳の2名を除く19名に症状有
19名中11名で足部・足関節障害、10名で膝関節障害(2名は両側)
19名中5名で股関節脱臼(1名は両側)



1. 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
2. Charcot膝関節を生じた先天性無痛無汗症の特徴と経過
3. 先天性無痛無汗症における後足部骨折の特徴



1. 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
2. Charcot膝関節を生じた先天性無痛無汗症の特徴と経過
3. 先天性無痛無汗症における後足部骨折の特徴



11歳、股関節脱臼

24歳(11歳時初回脱臼)

方法

1. 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)の股関節形態の特徴を検討
2. 股関節脱臼に対し保存的治療を行った2名の検討



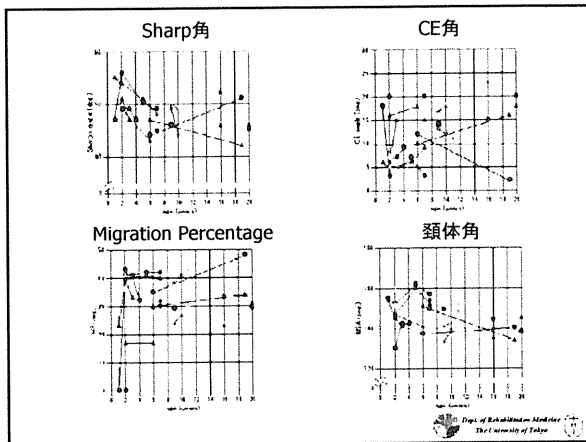
番号	性別	最終股関節X線	股関節予後	他の下肢病変
1	女	4歳	3歳- 左反復性脱臼	左踵骨骨折
2	男	6歳	6歳 右脱臼	右踵骨骨折
3	男	7歳		右大腿骨顆上骨折
4	女	2歳		
5	女	7歳		
6	男	19歳		右膝Charcot関節
7	男	10歳		左?踵骨骨折
8	男	11歳	11歳 右頭部骨折	
9	女	16歳		右大腿骨転子部骨折
10	男	9歳	7歳- 左反復性脱臼	
11	女	20歳		右大腿骨骨折

罹患後は非罹患側のみを評価

結果1 股関節形態の特徴

4歳 女児 明らかな股関節脱臼歴なし(クリックあり)

臼蓋外側・後方の形成不全、骨頭外方化
頭部外反・前捻増加



結果1のまとめ

2歳以降に
Sharp角 $\geq 45^\circ$
CE角 $\leq 20^\circ$
MP ≥ 30
頸体角 $\geq 140^\circ$

1歳 2歳 4歳 7歳

幼児期から臼蓋形成不全、骨頭外方化、外反股があり、徐々に進行

結果2 脱臼に対する保存的治療

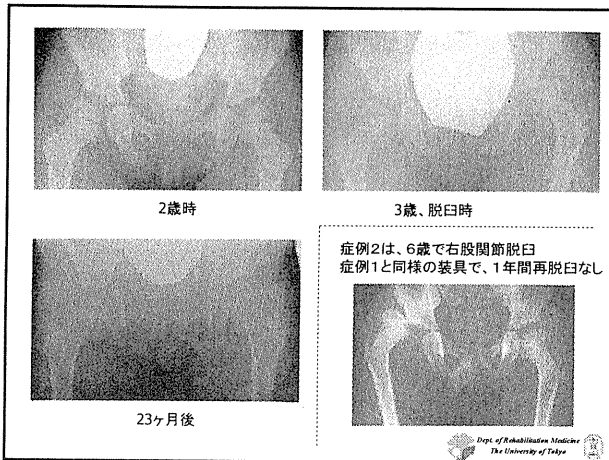
症例1: 女児、5ヶ月時にCIPAの診断

1y6m 歩行開始後より両股関節クリックを繰り返す
1y10m 反復性脱臼の診断で、ストレスの軽減、割り坐禁止
3y 転倒し左股関節を完全脱臼
股関節装具(Hip Action Brace に屈曲制限を追加)を作成し、屋内歩行を許可
4ヶ月後に同側踵骨骨折を合併するも股関節脱臼は継続的に減少

経時的な脱臼回数

Hip Action Brace に屈曲制限を追加

但し内旋は制限できない



考察

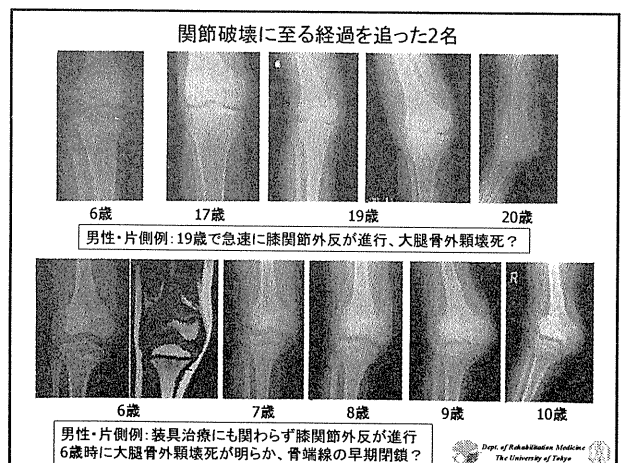
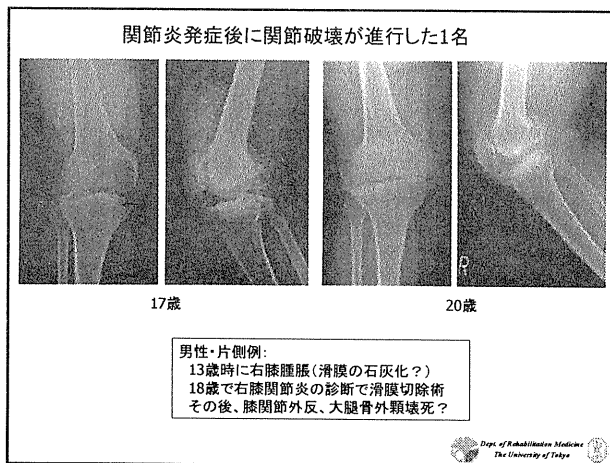
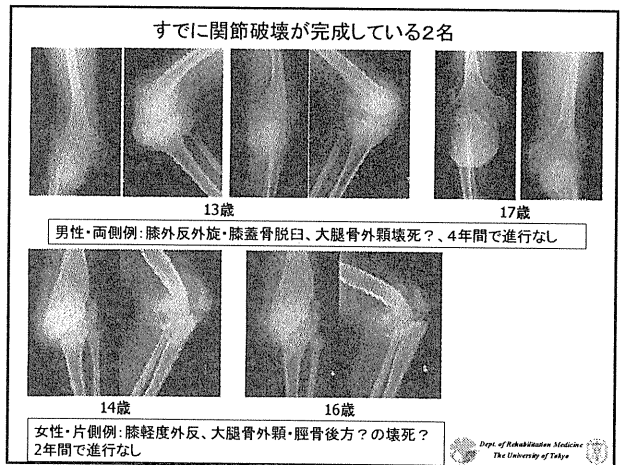
Roberts JM (JBJS,1980)
先天性無痛症の2歳女児。左股関節反復性脱臼
単純X線は正常、股関節造影で後下方への造影剤漏出
後方アプローチで関節包縫縮を行い、1年後まで再脱臼なし

Bar-On E (JBJS,2002)
先天性無痛症13名(うち7名は無痛無汗)のうち3名(いずれも無痛無汗)に股関節脱臼
反復性脱臼の1名はヒップスパイカギプスで治療し安定化
1名は放置、1名は手術を行うも再脱臼、異所性骨化

➢ 股関節脱臼への適切な介入法は不明であるが
本報告の装具が有効である可能性がある
➢ 非脱臼例での装具の効果は検討中

Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

1. 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
 2. Charcot膝関節を生じた先天性無痛無汗症の特徴と経過→Charcot膝関節5名の検討
 3. 先天性無痛無汗症における後足部骨折の特徴
- Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo



考察

- 5名6膝すべて、膝関節の外反変形を伴うCharcot関節
- 全例で、大腿骨外顆の骨壊死を疑う所見
- 骨端線閉鎖前では、骨端線障害も変形進行に関与？

MacEwen GD (Clin Orthop 1970)
大腿骨外顆骨折後にCharcot関節となった先天性無痛無汗症の1例

Bar-On E (J Bone Joint Surg Br 2002)
大腿骨内顆の骨壊死で内反膝となった先天性無痛(無汗?)症の1例

他にも、外反膝(と脱臼)を伴うCharcot関節の報告が散見される

- 骨壊死の早期発見→装具治療でCharcot関節を予防できるか？
- 骨壊死そのものの治療は？ビスフォスフォネート？
- Charcot関節の治療としてビスフォスフォネート投与の報告あり
- 顎骨壊死は？糖尿病患者のRCTでは有効性なし

Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

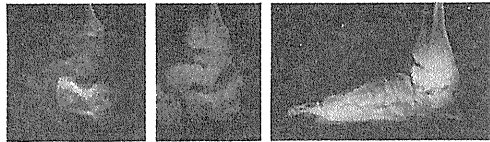
1. 先天性無痛無汗症における股関節形態と反復性脱臼の治療

2. Charcot膝関節を生じた先天性無痛無汗症の特徴と経過

3. 先天性無痛無汗症における後足部骨折の特徴→後足部骨折5名の検討

Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

症例1 右足 4歳:自転車から転落し、踵骨骨折→ギプス固定 6歳:誘因なく足関節腫脹、距骨の骨吸収→Charcot関節



4歳9ヶ月 6歳8ヶ月 16歳

左足 5歳:誘因なく距骨の骨軟骨骨折
6ヶ月後、踵骨に右と同様の骨折線

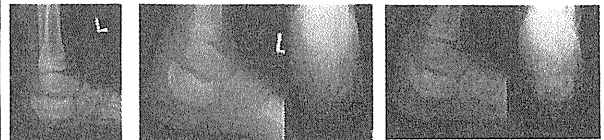


5歳0ヶ月

5歳6ヶ月

Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

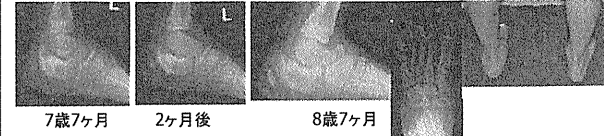
症例2 左足 6歳11ヶ月:誘因なく左踵部の発赤・腫脹、X線異常なしと2週後に踵骨骨折が判明、シーネ固定 感染も疑い経口抗生剤 7歳 7ヶ月:X線で舟状骨の壊死像を認める



6歳(発症後2週)

発症後1ヶ月

発症後4ヶ月(7歳4ヶ月)



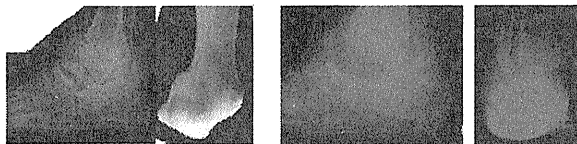
7歳7ヶ月

2ヶ月後

8歳7ヶ月

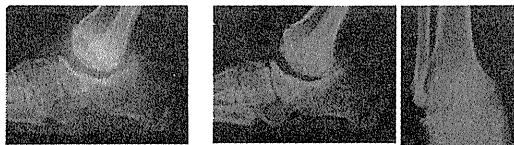
Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

症例3 右足 10歳7ヶ月:誘因なく距骨粉碎骨折→距骨摘出術



10歳7ヶ月

5ヵ月後

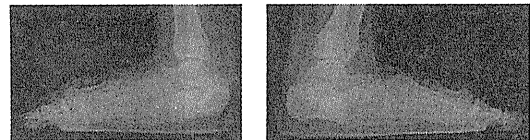


12歳

18歳

Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

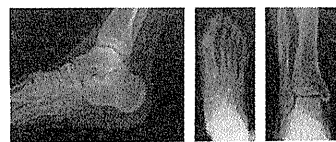
症例4 右足 6歳:踵骨骨折 左足 12歳:踵骨骨折



13歳 右足

左足

症例5 右足 14歳:右脛・腓骨骨折の治療でギプス固定中に脳波検査で暴れて踵骨骨折



18歳

Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

考察 全症例の骨折の特徴

症例	部位	発症年齢	原因	踵骨骨折線	予後
1	右踵骨	4	転落	踵骨隆起背側 →底側前方	変形治癒、距骨変形、Charcot関節
	左踵骨	5	誘因なし	踵骨隆起背側 →底側前方	変形治癒、距骨変形
2	左踵骨	6	誘因なし	踵骨隆起背側 →底側前方	変形治癒、舟状骨壊死
3	右距骨	10	誘因なし	—	距骨切除術
4	右踵骨	6	?	後距骨関節面 →底側前方	変形治癒
	左踵骨	12	?	中距骨関節面 →底側?	変形治癒
5	右踵骨	14	キumas固定中に鼻れて?	不明	良好

Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

小児の踵骨骨折の特徴

Schmidt TL: Clin Orthop 1982

- 成人に比べまれ
- 受傷機転は転落が多い
- 年少では関節外骨折が多く、年長では関節内骨折が多くなる

Ribbans WJ: Clin Orthop 2005

- 小児では軽症で、保存的治療によく反応



本報告の先天性無痛無汗症における踵骨骨折

- 頻度が高い
- 受傷機転がはっきりしない
- 踵骨隆起背側から底側前方に向かう骨折線
- 骨癒合はするが変形治癒が多い
- 距骨や舟状骨の変形につながる?

予防策が必要

Dept. of Rehabilitation Medicine
The University of Tokyo

