

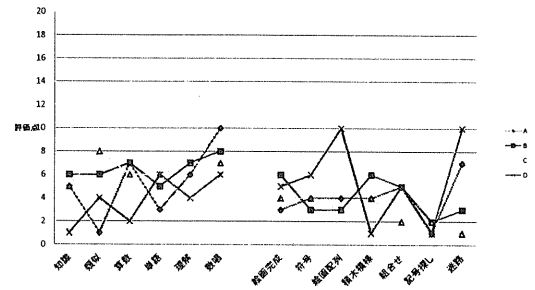
【まとめ】

広汎性発達障害の特性を理解した支援・対応が必要

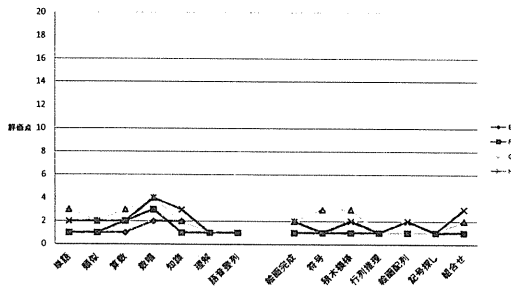
1. 視覚的な刺激を利用して見通しをもたせる
2. 多動・衝動・不注意については環境的な工夫や薬物療法なども考える
3. 学童期以降はコミュニケーションのトレーニングや継続的なカウンセリングが必要である
4. 広汎性発達障害が無痛無汗症の本来の症状なのか無痛無汗であることによる二次的な症状なのかは今後の検討が必要と考えられる



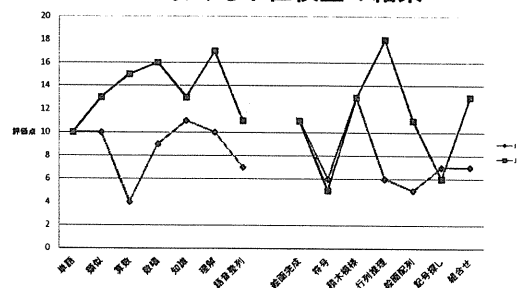
無痛無汗症学童症例の WISC-IIIにおける下位検査の結果



無痛無汗症成人症例の WAIS-IIIにおける下位検査の結果



無痛症成人症例の WAIS-IIIにおける下位検査の結果



三種混合予防接種後 けいれん重積型脳症となった 無痛無汗症の一例

国立成育医療研究センター 神経内科
柏井洋文 久保田雅也 太田さやか
寺嶋宙 安藤亜希

研究目的①

- 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急性脳症を発症し、死亡に至るケースもある。
- RosenbergらのCIPAのreviewでは3歳までに20%の児が高体温により死亡すると報告されており、栗屋らの発表によると、本邦でのCIPAの児の死亡例15例のうち高体温が関連したと思われる死亡例は6例と30%にも及んでいる。

研究目的②

- 今回現在成育医療センター通院中で、臨床的にCIPAと診断されており、生後7か月時に三種混合ワクチン接種後に、高熱とけいれん発作から急性脳症を発症し、後遺症を残した児の経過を再度検証した。
- 近年急性脳症に関連した遺伝子が研究されており、同児について遺伝子検査を行い、CIPAと急性脳症の関連性について検討した。

症例 8歳 男児

【周産期歴】在胎37週4日、2684gにて出生。

【既往歴】

3m 39.4°Cの発熱のエピソードあったが解熱。

6m 38°Cの発熱、口内炎あり

左母指を噛んだりと自傷傾向あり。

体温は変動しやすい、汗をあまりかかない皮膚のびらんが多い、とのことであった。

また体重増加不良認めていた。

経過

7m 入院前日に三種混合予防接種(泣かなかった)。

臨床的に無痛無汗症疑われており、その精査と経管栄養導入目的に入院。

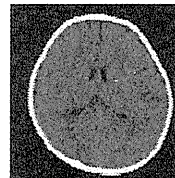
入院翌日未明、病室が自宅より温かかったことも関与しているか、体温42°Cで全身強直性けいれんを起こし、DZP/PHT投与するも痙攣は頓挫せず、ICU転棟。

ICUにてthiopental使用し痙攣は頓挫(約2時間)。

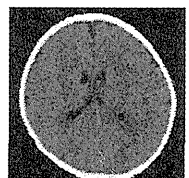
筋弛緩薬を使用し体温コントロールしつつ、集中管理を行った。

頭部CT画像

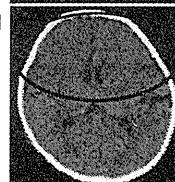
第1病日



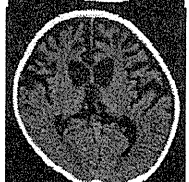
第2病日

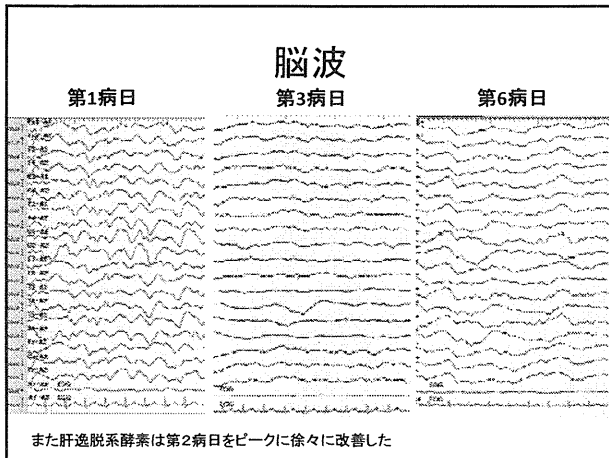


第6病日



3か月後





その後の経過①

- 後遺症として痙性四肢麻痺・重度の知的障害・症候性てんかんを残した。
- 痙性に伴う筋緊張により体温の変動が激しくコントロールに難渋したが、ダントロレンナトリウムを導入し、緊張も緩和し体温の変動が抑えられた。
- その後も体温の変動によるshiveringなどにより高CK血症となることがあり、ダントロレンナトリウムを増量したり、筋弛緩薬を用いたICU管理を要することがある。

その後の経過②

- CIPAに関しては、脳症後発汗テストを行い、発汗認めず、臨床的にはCIPAと診断。
(現在TRKA遺伝子検査施行中)

皮膚生検は光学顕微鏡では汗腺は認め、明らかな異常所見は認めなかった。

本症例のまとめ

- 臨床的にCIPAの診断
(体温調節障害、皮膚障害、無汗 or 乏汗etc)
- 三種混合ワクチン後の高熱、けいれん重積
- 頭部CT上は第6病日に前頭部優位に脳浮腫著明、脳波上は第3病日に最活動低下所見
→単相性というよりは二相性の経過か
- 後遺症による筋緊張により脳症発症前より更に、体温コントロールに苦慮したが、ダントロレンナトリウムがある程度は有効であった。

考察① CIPAとheat stroke

- CIPAに伴う急性脳症はheat stroke様の病態が想定されている。
- 成人のheat-strokeでは、後遺症としては高次脳機能障害、嚥下障害、小脳失調などが知られており、画像上は小脳に所見を認めることが多いとされている。
- 一方、小児ではheat-strokeと類似の病態としてhemorrhagic shock and encephalopathy syndrome(HSES)が挙げられており、高熱に伴って急速に進行し、多臓器不全を来し高率に死に至る。

考察②本症例の急性脳症

- 本症例は42℃という高熱を認め、治療抵抗性のけいれんを起こし、肝逸脱系酵素の上昇も認めたが、脳波は第3病日に最増悪し、画像上の浮腫の進行も緩徐もしくは二相性に経過しており、典型的なHSESの経過に合致しない。
- これまでCIPAの脳症の症例報告は少数であり、皆川らや重里らの報告でもHSESのような最重症の経過ではない。
- 本症例もHSESの軽症の経過とも考えられるが、前頭部優位の病変で二相性様の経過を呈したところは、むしろけいれん重積型脳症といわれる経過に類似する点も多い。

考察③ 本症例と脳症遺伝子

- 近年、急性脳症の遺伝的素因に関して候補遺伝子が見いだされつつあり、本症例もCIPAの他に脳症を起こす因子の有無に関して遺伝子検査を依頼した。
(東京大学発達医学教室 水口雅教授「急性脳症の包括的遺伝子解析」)
- また予防接種後にけいれん重積、急性脳症を発症する疾患として乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)があり、同疾患の原因遺伝子についても検査を依頼した。

脳症関連候補遺伝子検査結果

- 熱性痙攣・SMEI関連遺伝子
SCN1A, (SCN2A, SCN1B, SCN2B, GABRG2)
 - 熱感受性変異が報告されている遺伝子
CPT II (carnitine parmitoyltransferase II)
 - 免疫関連候補遺伝子
Toll-like receptor, RANKL
 - グルタミン酸受容体・トランスポーター
GluR2など
 - アデノシン受容体
A1, A2A, A2B, A3
- 現在のところCPT II のF352CとA2Aのrs5751876は脳症発症児に有意に頻度の高い遺伝子型ではなかった。
その他は継続して遺伝子解析を依頼中。

結論

- CIPAに伴う急性脳症の病態に関しては、まだ不明な点も多いが、一般の急性脳症関連候補遺伝子が発症に関与している可能性あり、今後さらなる検討を続けていきたい。
- 高体温・けいれんの持続は発症因子もしくは増悪因子と考えられ、筋弛緩薬なども用いた迅速な解熱、止痙が必要である。
- 平素の体温管理に環境温の調整が必要であると同時に、ダントロレンナトリウムなどが高体温予防になりうる可能性はある。

無痛無汗症と周期性嘔吐症 : non-REM atoniaの意義について 睡眠からの病態考察

国立成育医療研究センター 神経内科
久保田雅也
柏井洋文、寺嶋宙、太田さやか、安藤亜希

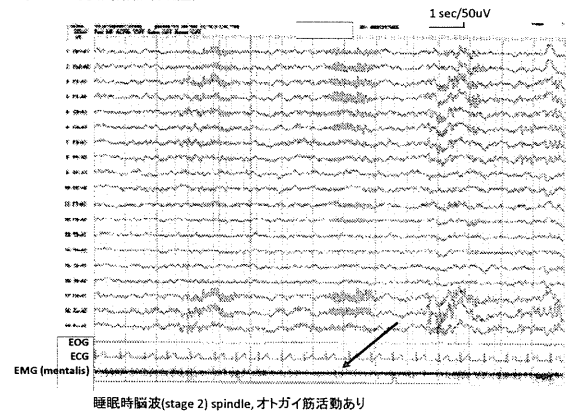
年齢	睡眠(6-12Mo)異常		はいはい開始 (月)	はいはいの パターンの 異常	嘔吐症の 既往	その他の消化器 症状	歩行開始 (月)
	中途覚醒が多 かった	夜泣きで 固った					
3	+	-	14	-	-		18
4	-	-	9	-	-		21
7	-	±	9	-	-		20
12	?	-	12	+	-		
15	+	+	10	-	-		17
12	+	+	11	-	-		20
2	-	-	12	-	-		24
3	+	+	18	-	-		
22	+	+	10	-	-		15
30	±	-	8	-	-		
4	-	-	15	+	-	下痢	
7	+	+	10	-	-	便秘	24
19	+	-	10	+	-	便秘, 下痢	20
12	+	+	10	-	-	便秘, 下痢	18
27	+	+	14	-	-	便秘, 下痢	
6	-	-	?	-	-	便秘	11
6	+	-	17	-	-	便秘, 下痢	18
19	?	?	9	+	-	便秘	18
27	+	-	12	-	+	便秘	24
35	+	+	22	-	+	便秘	18
6	+	+	9	+	+	便秘	17
15	+	+	8	-	+	下痢	11
32	+	-	12	?	+		17

表1 無痛無汗症23名の乳幼児期の睡眠、運動発達と消化器症状

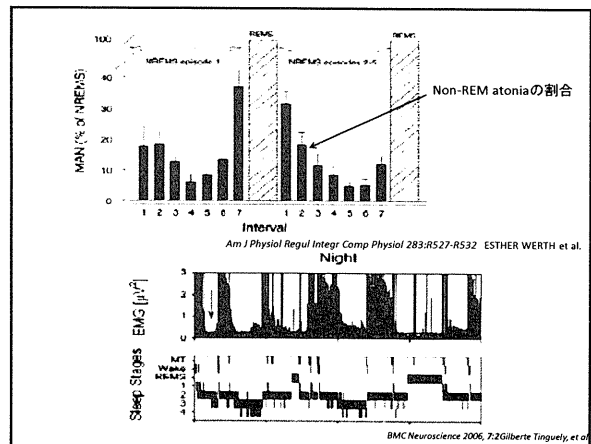
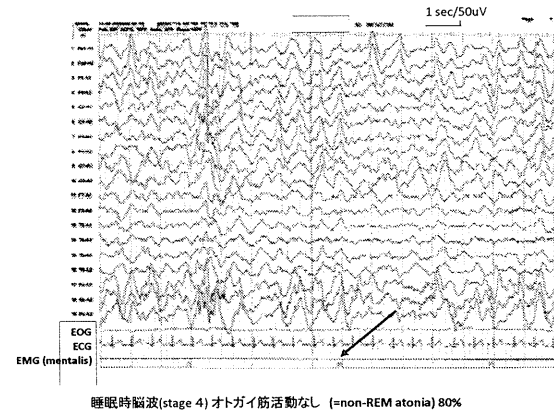
Non-REM睡眠期におけるオトガイ筋活動消失
=non-REM atonia

- 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。
- non-REM atonia増加は脳幹網様体(縫線核)セロトニン系そのものの低活性を反映している。

5才CIPA女児(周期性嘔吐症)



5才CIPA女児(周期性嘔吐症)



ルーチン睡眠脳波におけるnon-REM atonia出現率

対象 37名(年齢1-16才、平均5.3才、男児21名)の神経学および発達に問題のない小児。

方法 自然睡眠、もしくはトリクロロ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5μV以下が10秒以上持続する期間とした。

結果 non-REM atonia出現率は 15.6±24.4%
(0% 21人、1-20% 4人、21-40% 7人、41%以上 5人)

神山は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±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と比較的近似した値とも言える。

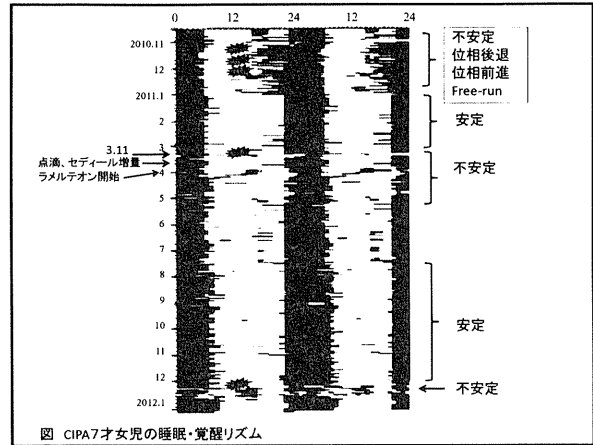
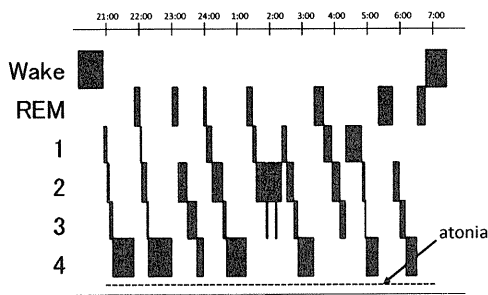


図 CIPA7才女児の睡眠・覚醒リズム



周期性嘔吐症 3才男児の睡眠構造 (PB+VPA蓄効)

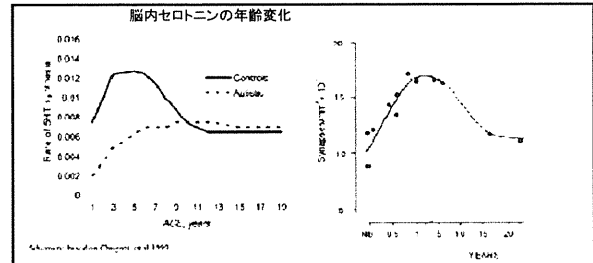


Figure 3. Developmental similarities in Serotonin Synthesis and Synaptic Density

These two schematics depict the capacity of the brain for serotonin synthesis and the number of synapses in frontal cortex. They are based on our interpretation of results from other studies that have examined a limited number of individuals. The serotonin synthesis schematic (A) is based on PET scans of 50 children with autism and 24 controls (8 siblings and 24 children with epilepsy) (Chugani et al 1999). The synaptic schematic (B) is based on 12 postmortem specimens (Huttenlocher 1979). Thus, the exact shapes of the curves is not known.

Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, Chugani HT. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. Ann Neurol 1999;45:287-95.

Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. Brain Res 1979;163:195-205.

CIPAにおける周期性嘔吐症の中樞神経系の病態

- 周期性嘔吐症はCIPAの合併症のひとつである。
- TrkA-NGFシステムの脳内分布からCIPAではコリン作動系とセロトニン作動系が発達上機能低下している可能性がある。ノルアドレナリン系は機能低下を免れている。
- 乳児期の睡眠構造の異常(深睡眠の異常、睡眠の分断)、locomotionの異常は上記機能低下を裏付ける。
- 脳波上のnon-REM atoniaの増加はこれを支持する。
- 周期性嘔吐症に対するバルプロン酸、ジアゼパム、フェノバルビタールの効果はGABA作動系、セロトニン作動系の機能低下を示唆する。
- 周期性嘔吐症には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(=ストレス耐性低下)が関与する。
- これらにはC線維、Aδ線維が欠如するため自己意識を含めた定常性(homeostasis)を常時維持するための内感覚(interoreception)が向上しないことも深く関わっていると思われる。

先天性無痛(無汗)症患者の 歯髄感覚と歯髄神経分布

東京医科歯科大学
歯学部附属病院 小児歯科

三輪全三

仮説

- ・HSAN IV型(先天性無痛無汗症)
無髄のC線維や細い有髄のA δ 線維が欠如。
痛覚や発汗が欠如。
太い有髄のA β 線維は存在し触覚はある。
- ・HSAN V型(先天性無痛症)
無髄のC線維はある(発汗する)。
細い有髄のA δ 線維は欠如。痛覚が低下。
太い有髄のA β 線維は存在し触覚はある。
(仁平ら1995の腓腹神経の生検)

→ A β 線維は両型とも歯髄に存在すると思われるので、EPT(電気歯髄診)により、両型とも pre-pain を感じるであろう。

→ ならば、健常者と同じように歯髄電気診(EPT)による歯の生死診断が可能ならず。

結果

1. 歯髄感覚検査: 歯髄電気診(EPT)によるIV型(先天性無痛無汗症)患者では19例中18例でp.p.を感じなかった。V型(先天性無痛症)患者では5例中すべてp.p.を感じ、その閾値は健常者と同程度であった。

表1 症型によるpre-pain感覚と神経分布の比較

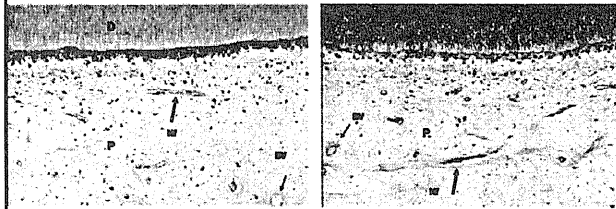
症型	N	pre-pain		神経分布(推定)	
		無	有	欠如	存在
IV型(先天性無痛無汗症)	19	18	1	C, (A δ)	A β
V型(先天性無痛症)	5	0	5	(A δ)	C, A β

[参考]: 神経線維の分類表
(Erlanger-Gasser)

神経線維	直径 (μ m)	伝導速度 (m/sec)	特徴
有髄線維	A β	12-20	運動位置感覚
	A δ	2-12	痛覚・温覚
	B	2-6	痛覚・温覚
無髄線維	C	0.2-1.5	痛覚・温覚
	C	0.2-1.5	交感神経線維

2. 抜去歯 歯髄組織の観察

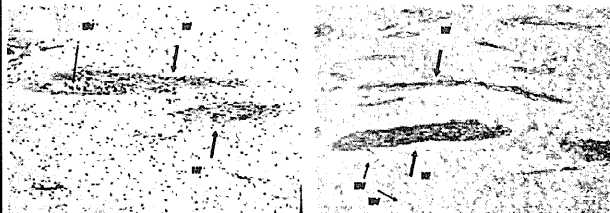
HSAN IV (26y F) の下顎智歯



IVa 少数の有髄線維構造(NF)が歯髄組織内に観察され、これがA β 線維である可能性もあるが、確定はできない。無髄C線維の存在については確認できない。
(ヘマトキシリン・エオジン HE染色)

IVb A β 線維と思われる少数の有髄線維構造(NF)が歯髄組織中央に観察される。無髄C線維の存在については確認できない。
(ルクソールファスト青染色法)

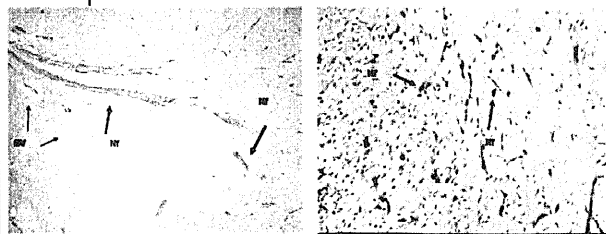
HSAN V (19y F) の下顎智歯



Va 根尖から歯冠側に向かって、A β 線維と思われる有髄線維束(NF)が観察される。血管に沿って太い線維束が見られる。
(ヘマトキシリン・エオジン HE染色)

Vb 歯髄中央に濃染してA β 線維と思われる太い有髄線維束(NF)が観察される。血管に沿って太い線維束が見られる。
(ルクソールファスト青染色法)

HSAN V (19y F) の智歯



Vc 歯根から歯冠側に向かって分離していく様々な太さの神経束(NF)が免疫染色で染まり観察される。
(PGP9.5免疫組織化学染色)

Vd 多数のA β 線維と思われる有髄神経線維ならびにC線維と思われる無髄神経線維が歯髄内に分布しているのが観察される。歯髄辺縁付近で、より濃染した様々な大きさの静脈瘤様小帯(NF)が観察される。
(PGP9.5免疫組織化学染色)

資料 2

総合的な診療・ケアのための指針（第1版）

ごあいさつ

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（第1版）をここにお届けいたします。これは、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患研究克服事業「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21年度）および「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（平成22、23年度）の成果をまとめたものです。これらの研究班は、「先天性無痛無汗症（遺伝性感覚自律神経ニューロパチー4型）」および「先天性無痛症（遺伝性感覚自律神経ニューロパチー5型）」を対象とした研究を行ってきました。しかし3年間の経験だけに基づくものではなく、研究者の一部は20年以上前からこれらの疾患の患者さんの診療に携わってきました。平成5年には先天性無痛無汗症の患者さん、ご家族が集まり、「無痛無汗症の会 トゥモロウ」が設立され、翌年には第1回のシンポジウムが開催されました。毎年行われるシンポジウムでは本疾患が関係する各科の医療従事者が検診会を行い、少ない患者さんのデータを蓄積するとともに、蓄積された経験をもとに患者さん、ご家族に専門家が適切なアドバイスを行うことができるようになってきました。

しかし、シンポジウムに参加できる患者さん、ご家族は限られています。そこでわれわれの研究班では、目標の一つに「総合的な診療・ケアのための指針」の作成を設定し、研究を続けてきました。これは主な対象を医療従事者とし、患者さんの診断、治療、サポートに際して役立つと思われる情報を集めたものです。希少な疾患ではありますが、患者さんの診療に際して参考になるものと確信しております。また、今回のものを第1版とし、今後も改訂を加えていきたいと考えています。なお、われわれの研究班では、患者さん自身、ご家族、そして教育関係者や職場の方など多くの関係者を対象に、「先天性無痛無汗症－私たちのケアガイド」という冊子と、「先天性無痛無汗症－病気の理解と支援」というDVDを作成しました。またNPO 無痛無汗症の会「トゥモロウ」が平成22年度に得た厚生労働省障害者総合福祉推進事業による「改訂版 先天性無痛無汗症－難病の理解と生活支援のために」もごさいます。これらも参考に頂ければ幸いです。

平成24年3月

芳賀 信彦

目 次

【第1章：総論】

- | | |
|-----------------|--------------|
| ① 先天性無痛症・無汗症とは | 栗屋 豊……………51 |
| ② 検査法 | 星野 英紀……………54 |
| ③ 鑑別疾患 | 二瓶 健次……………57 |
| ④ 遺伝子変異と病態 | 犬童 康弘……………59 |
| ⑤ 内感覚の概念と交感神経機能 | 犬童 康弘……………71 |

【第2章：病態とケア各論】

- | | |
|------------------|--------------------|
| ① 基本的な症状 | 栗屋 豊……………79 |
| ② けいれん、てんかん、意識障害 | 池田喜久子……………81 |
| ③ 消化器症状・自律神経症状 | 久保田雅也……………82 |
| ④ 睡眠および運動発達 | 久保田雅也……………85 |
| ⑤ 皮膚の障害 | 馬場 直子……………88 |
| ⑥ 骨・関節の障害 | 田中 信幸・芳賀 信彦……………97 |
| ⑦ 歯・口腔の障害 | 三輪 全三……………102 |
| ⑧ 眼の障害 | 天野 史郎……………107 |
| ⑨ 麻酔上の留意点 | 富岡 俊也……………111 |
| ⑩ 精神発達と行動の異常 | 白川 公子……………114 |

【第3章：社会参加と福祉】

- | | |
|-----------------|---------------|
| ① 就学前の社会参加 | 濱邊富美子……………120 |
| ② 学校教育 | 濱邊富美子……………123 |
| ③ 卒業後の社会参加 | 田中千鶴子……………125 |
| ④ 家族のサポート | 田中千鶴子……………128 |
| ⑤ 福祉サービスと情報リソース | 芳賀 信彦……………131 |

第 1 章

総論

先天性無痛症・無汗症とは

先天性無痛無汗症は、「無汗症を伴う先天性感覚性ニューロパチー」のことで、全身性の痛覚障害、温度覚障害、無汗症及び知能障害を主徴とする遺伝性の稀な疾患で、1951年東大小児科の西田らの発表が世界で最初と考えられる。我が国では1993年に患者会が作られているが、現在までに約100人が入会、他に文献報告なども合わせ考えると、その2～3倍程度の患者さんが本邦にいると考えられる。ここでは先天性無痛症については補足的に説明し、基本的には先天性無痛無汗症に関して記述する。

最近の分類では、遺伝性末梢神経疾患として、遺伝性運動感覚性ニューロパチー (HMSN) と遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー (HSAN) に分けられ、先天性無痛無汗症は表 1-1-1 のように HSAN IV型に相当する。しかし中枢神経の障害も有しているのが特徴である。無汗症を伴わない無痛症はV型とされる。

表 1-1-1 遺伝性の末梢神経疾患の分類

A. 遺伝性運動感覚性ニューロパチー (HMSN)
B. 遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー (HSAN)
I型: 遺伝性感覚神経根性ニューロパチー
II型: 先天性感覚性ニューロパチー
III型: 家族性自律神経失調症 (Riley-Day 症候群)
IV型: 先天性無痛無汗症
V型: 先天性無痛覚症

1. 基本病態

発生の過程で、末梢神経のうち有髄神経の一番細いA δ 線維と無髄(C)線維(自律性と体性からなる)が選択的に欠損ないし、減少する。そのためA δ 線維が司る温度覚と痛覚のうち特に鋭い痛みなどが障害され、一方無髄線維が司る鈍い痛みやかゆみなども障害される。無髄線維は骨格筋や内臓諸器官の痛みを伝えるため、本症では腹痛なども通常訴えない。

発汗しないのは図 1-1-1 のように、汗腺をとり囲む毛細血管の機能を調節する自律性C線維の欠損ないし減少により血管を拡張させ血流を増し汗の材料たる水分、塩類を供給することができないためと考えられる。さらにこの線維は、立毛筋も支配しているため、その欠損により寒くても鳥肌がたたず、しかも皮膚血管の収縮も不良で、熱の放散の抑制ができず、体温の低下防止ができないと考えられる。

これらの症状も A δ と C 線維の欠損の程度及び部位による差により、個人差がみられ、一部だけ発汗するなどの例も見られる。

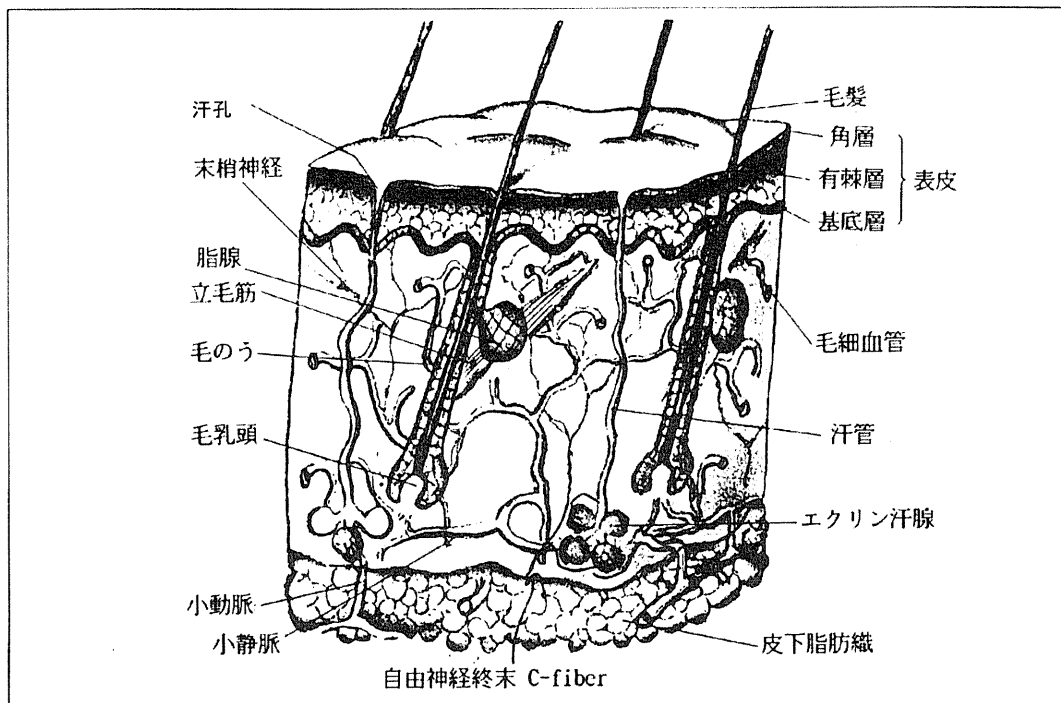


図 1-1-1

2. 乳児期の主な症状

無痛状態は新生児期から判断はつくので、日本のように生後 5 日頃先天性代謝異常スクリーニング検査がほぼ全例で施行される国では、その時点で早期発見の可能性はある。

無汗については、正常の新生児も早期では発汗は余り目立たないため、極早期の発見は難しい。しかし未熟児などで哺育器に入った場合は、高体温になりやすいことから、異常が気づかれることがある。また夏場に体温が上がりやすいことから、一方冬場には低体温で異常に気づかれる例もある。その際やはり不機嫌になっていることが多い。この時期に体温と室温を 1 週間くらいきちっと測定した温度表をみると早期診断に役立つ。

またわれわれの調査では、熱に伴うけいれんが 46% と高率にみられ、しかも生後 6 ヶ月以前の通常の熱性けいれんの発症時期より早い例が多いのが特徴である。さらに無熱けいれんを繰り返すてんかんの発症例も一般頻度より多い。

6 ヶ月を過ぎると歯の萌出がみられその時点で、ほぼ全例咬傷に気づかれるので、遅くともこの頃までには診断がつく。また体が柔らかい例が多く、精神運

動発達遅滞例も多い。体重増加の不良例も見られる。

3. 幼児期の主な症状

歩行開始時期が一般に遅く、それ以降に骨折、ねんざ、外傷などを繰り返し易く、整形外科との関わりが多くなる。多動も目立つ例が多くなる。

けいれん重積症や熱中症などに関連した急性脳症が乳幼児期にときにみられ、そのために死亡したり、退行し時には寝たきりになる例もみられている。本症の認識とけいれんの早期治療、救急体制の整備により、二次的なこれらの疾患の重症化を防げる可能性がある。死亡例のわれわれの検討では、けいれん重積症を伴っていた例が多く、また一部に外傷性脳障害（自傷行為が激しい例含む）の例が見られた。

乳幼児期に脳症などに遭遇せずその後の感染などに注意すれば、生命予後は悪くないと思われる。シャルコー関節などの早期からの防止対策により QOL の向上が期待される。本症の場合ふだんから小児科医、特に精神遅滞、多動、痙攣性疾患などの中枢神経障害の頻度が高いことから、小児神経科医の定期的フォローが重要と思われる。

検査法

先天性無痛無汗症に対してしばしば行われる検査を以下に示す。先天性無痛症では、これらの中の一部の検査が行われる。

1. 自律神経検査

1) 発汗試験

① ルミノール試験

発汗の有無を調べる皮膚を良く拭いて乾燥させた後、皮膚にヨード溶解液（ルミノール液）を塗るか噴霧する。乾燥後、デンプンを満遍なく振りかけて、ドライヤーなどを用いて温熱負荷を与える。発汗があれば汗腺に一致して紫色に変色する（ヨウ素デンプン反応）。無汗症では変色がないか、あっても部分的にわずかな変色が見られるだけである。

② 発汗計（スキノス社）

発汗を調べたい部分の皮膚に密閉したセルを貼り付け、その中の空気を還流させ、その空気の水分量を時間的に測定して発汗の程度を定量的に測定する。微量の発汗を時間経過を追って調べることができるのが利点である。

③ ピロカルピン試験

ピロカルピンはアルカロイドの一種で、非選択的ムスカリン受容体刺激薬で、副交感神経を興奮させ、汗腺からの汗の分泌を促進する。

1%ピロカルピン 0.01~0.03mg/kg を皮下注射して発汗を見る検査で、通常は投与5分ごろから発汗が始まり、30-40分で全身の発汗となる。先天性無痛無汗症では、発汗が低下する。

④ アセチルコリン試験

塩化アセチルコリン 5-10mg を皮内注射し、汗腺からの発汗が正常かどうかを見る。

2) 心拍変動

① 起立試験

安静臥位と立位での心拍、血圧の変動をみる。正常では心血管系交感神経活動の亢進を反映して心拍数の増加と血圧の維持が起きるが、自律神経の働きが悪いと低血圧や徐脈が見られる。

② 心電図 R-R 間隔

正常では呼吸性の洞性不整脈によりある程度の変動を示すが、副交感神経機能異常によりこの変動が消失する。15分以上の安静の後、連続する10

0心拍以上のR-R間隔を測定し、平均値と標準偏差を求める。

CV R-R(変動係数)= 標準偏差/平均×100で成人のCVは3-5が正常である。

③ 寒冷昇圧試験

4℃の水に片方の手首を浸し、水に浸していない反対側の腕で血圧を測定する。正常では温痛覚が求心路となり、皮膚血圧が低下し、血圧が上昇する。

3) 交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response:SSR)

SSRは求心性の各種刺激に対する polysynaptic な体性-交感神経反射である。求心路は後根から脊髄に入り、脊髄を上行し視床を経て大脳皮質に到達する。皮質で刺激を認知すると同時に発汗機構が始動する。SSRでは、皮膚交感神経活動のうち、手掌に発汗が生じると相対的な皮膚電位変化として捉える事が出来る。先天性無痛無汗症の患者では、感覚刺激に対するSSRが欠如している。

2. 皮膚生検

皮膚の一部を生検し、光学顕微鏡・電子顕微鏡で皮膚に分布する汗腺の有無を顕微鏡で調べる検査。通常は、生検部位の皮膚を消毒、局所麻酔し、小切開にて切除する。縫合は必要ない。

先天性無痛無汗症では、発汗はないが汗腺は存在しており、汗腺を取り巻く神経線維が消失しているのが特徴である。一方、外胚葉形成不全症では汗腺の形成が悪いのが特徴であり、先天性無痛無汗症と区別される。

3. 末梢神経生検

通常、腓腹神経の一部を生検し、光学顕微鏡・電子顕微鏡で観察すると、無髄線維および小径有髄線維の減少が認められる。

4. 末梢神経伝導速度

運動神経、知覚神経の神経伝導速度、振幅などを測定する。通常上肢（正中神経、尺骨神経）、下肢（脛骨神経、腓腹神経）における電気刺激を行う。

無痛無汗症では通常、細いC線維、Aδ線維が選択的に障害されるが、運動線維であるAαやAγ神経は障害されないため、末梢神経伝導速度は原則正常である。

5. 脳波

けいれんなどが見られる場合は、てんかんの合併の有無を調べるために、脳波検査を行う。てんかん性の波が出ていないかどうかは、原則安静閉眼または

睡眠時の記録により判断される。

6. 頭部 CT/MRI

先天性無痛無汗症に特徴的な所見はないが、急性脳症を発症した場合や、知的障害が強い場合には、脳内の器質的な異常を調べるために行う。

7. 血液検査、尿検査

特徴的な血液、尿所見はない。先天性無痛無汗症では発汗障害のために、特に夏場に熱中症様の体温上昇を来しやすく、感染症との区別のために必要となる。

重症の熱中症では、横紋筋融解症を来すことがあり、血中 CK、アルドラーゼの上昇、DIC、ミグロビン尿などに注意が必要である。

8. レントゲン検査

本症では、しばしば骨折やシャルコー関節を来す。診断のために骨、関節のレントゲン写真が有用である。骨髄炎や蜂窩織炎の質的診断のためには、造影 CT が有用である。

9. 遺伝子検査

「遺伝子変異と病態」の章を参照。

鑑別疾患

痛みの感覚が低下している、汗をかくことが少ないなどの症状は様々な疾患や状況でも見られるので、鑑別が必要になる。主なものを挙げる。

1. 遺伝性知覚・自律神経ニューロパチー (HSAN) としての鑑別

先天性無痛症、先天性無痛無汗症は HSAN 中の分類に属している病気である。HSAN は大きく 6 つの型に分類されている (7 型に分類することもある)。痛覚、発汗、知能、自律神経症状などから症状は異なる。表 1-3-1 にその主な症状を挙げておく。

表 1-3-1 遺伝性感覚自律神経ニューロパチー (HSAN) の各型の症状

	I 型	II 型	III 型	IV 型	V 型	VI 型
発症年齢	10-20 代	生下時	生下時	生下時	生下時	10-20 代
知能	正常、低下	正常、低下	正常	正常、低下	正常	正常
痛覚	末梢消失	消失	低下	消失	消失	消失
血压	正常	正常	起立性低 血压	正常	起立性低 血压	?
発汗	正常、低下	正常	増加	消失	低下	正常
涙の分泌	正常	正常	低下	正常	低下	正常

(Lieberfarb 1993 を改変)

一般的な症状による分類であるが、必ずしも一致しないこともある

2. 痛みの感覚がないか、低下しているが汗は出ている。一見痛みの感覚が低下しているように見える場合。

1) 表 1-3-1 に示したように、HSAN の I、II、III、VI 型などは、痛覚は低下あるいは消失しているが、発汗は認める。その他、臨床症状、各種検査から鑑別する。

2) 知的障害のある子どもで、知覚はあるにもかかわらず、その認知が十分でないために一見痛みの感覚が鈍いように見えることがある。

3) 自傷行為が見られる疾患で、とくに先天性尿酸代謝異常 (レッシュナイハン病) などで唇をかんだり指をかんだりといった自傷行為が目立つので、痛覚が低下しているように見える場合がある。しかし痛覚は正常に存在している。

4) 精神的な疾患で自傷行為 (繰り返すリストカットなど) を示すことがあり、痛覚が低下しているのではないかとと思われることがあるが、精神的な反応であ

り知覚は正常である。

5) 後天的な知覚神経障害

後天性の神経疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患で痛覚障害をきたすことがある。糖尿病のニューロパチーでは知覚障害が（痛覚障害も）見られる。近年は見られないが、ハンセン病も知覚神経が障害される疾患である。

3. 汗をかかないが痛みの感覚はある

1) 先天性外胚葉形成不全

外胚葉系組織（毛髪、歯、爪、汗腺など）の形成異常であり、荒い毛髪、歯牙形成異常、汗腺の形成障害などが見られる（無汗性外胚葉形成不全）。痛みは正常にあるが、汗腺が低形成であるので汗をかくことができない。外胚葉形成不全の中にも有汗性外胚葉形成不全もあり、汗をかく型もある。

2) 先天的あるいは後天的に自律神経の障害があると、その自律神経が支配する領域の皮膚の発汗が低下する。

3) 体質的に汗をあまり掻かない人がいる。この場合は汗が少ないといっても体温が上昇してしまうほどにはならない。しかし高齢者では発汗機能が悪くなり、熱中症になることもある。

4) ある種の薬剤（エクセグランなどの抗てんかん剤）などで、副作用として発汗障害きたす例がある。難治性てんかんなどで、乳児期から本剤が使用されている場合、先天性の発汗障害と間違われることがある。

5) その他、稀な疾患であるが、スフィンゴ糖脂質代謝異常のファブリー病でも発汗障害みられることが知られている。その他の症状、検査から鑑別できる。

4. シャルコー関節からの鑑別

シャルコー関節は先天性無痛（無汗）症のみに見られる症状ではなく、多発性の神経障害で痛みの感覚が障害されると、関節に大きな負担がかかり、シャルコー関節になる。糖尿病性の多発性神経障害が有名であるが、このほか末梢神経障害、脊髄障害、梅毒などにも見られる。

5. 多発性骨折からの鑑別

頰回の骨折、火傷は先天性無痛（無汗）症に特徴的であるが、

1) 骨形成不全症では乳児期から易骨折性から、頰回到骨折を起こすのが特徴であるが、臨床症状、検査所見から鑑別できる。

2) 被虐待児では、異常な骨折ややけどが頰回に見られるので注意が必要である。逆に、繰り返す骨折、火傷から先天性無痛（無汗）症の患者さんが被虐待児と誤診され通報されたりすることがあるので、注意が必要である。