

## 先天性無痛無汗症の実態調査に関する研究

研究分担者 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 久保田雅也 国立成育医療研究センター病院 神経内科

## 研究要旨

先天性無痛無汗症は、全身の温痛覚障害と発汗低下を示す遺伝性疾患で、知的障害や自閉症スペクトラムを伴う。研究班では平成30年9月に「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2版）」を発行した。今回はこれに基づき、本症の治療法開発や、予後予測につなげる目的で、膝関節の障害とそれに対する治療に関する調査を行った。調査対象とした19名中9名10関節に膝関節の障害を認めた。膝関節の腫脹（関節水腫）が装具治療、歩行制限等により制御できない場合、大腿骨遠位または脛骨近位外側に骨壊死の所見を認め、長下肢装具の装着にもかかわらず膝関節外反変形が進行し、膝蓋骨の外側亜脱臼に至っていた。関節水腫発生早期からの装具装着と歩行制限が変形発生の予防となる可能性がある。

## A．研究目的

先天性無痛無汗症は、全身の温痛覚障害と発汗低下を示す遺伝性疾患で、遺伝性感覚・自律神経ニューロパシー（Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: HSAN）4型に相当する。程度の差はあるが、知的障害や自閉症スペクトラムを伴う。われわれは日本人の患者数を130-210名と推定している（Haga: Am J Med Genet 2013）。

本疾患に関する研究は平成11-13年度の障害福祉保健総合研究事業「先天性無痛無汗症の生活支援に関する研究（代表：二瓶健次）」、平成21年度の難治性疾患克服研究事業「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（代表：芳賀信彦）」、平成22-23年度の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（代表：芳賀信彦）」、平成28年度の難治性疾患等政策研究事業「小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立（代表：水口雅）」として断続的に行われ、平成29年度より難治性疾患政策研究事業「特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究（代表：横関博雄）」として継続中である。この中で、平成23年度に当時の研究班で作成した「総合的な診療・ケアのための指針（第1版）」の改訂が必要と判断し、平成30年9月に「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2版）」を発行した。

本研究の目的は、この指針（第2版）に基づき、日本における先天性無痛無汗症患者の実態を調査し、治療法開発や、予後の予測につなげることである。

## B．研究方法

平成30年9月発行した「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2版）」を参考とし、研究分担者自身が診療した患者のデータ（従来行ってきた検診会の結果の一部を含む）を新たに分析した。具体的には患者に生じる膝関節の障害とそれに対する治療に関する調査を行った。

（倫理面への配慮）

研究分担者が診療にあたっている本疾患患者のカルテ情報等の使用に関しては、東京大学医学部倫理委員会承認をすでに得ている。

## C．研究結果

令和元年12月7日に名古屋市で、患者会の協力を得て検診会を行った。検診会は第26回無痛無汗症シンポジウムの中で行われ、検診会としては20年以上の歴史を持つ。今回の検診会には患者14名が参加し、2時間半かけて小児科、整形外科・リハビリテーション科、眼科、歯科、発達心理の検診を行った。眼科では今回初めて、眼球運動の検査を実施した。

研究分担者自身が診療した患者のデータ（今回及び過去の検診会の結果の一部を含む）を用い、膝関節の障害の自然経過と治療の効果を検討した。下肢関節に関する一定程度の診療情報が得られた患者19名（男10名、女9名、最終診察時年齢4-64歳：中央値18歳）を対象とした。

軽度の膝関節不安定性や内反膝除くと、19名中9名10関節に膝関節の障害を認めた。このうち2名2関節では初診時すでに関節が破壊され、Charcot関節の状態と判断した。1名1関節では知的障害の程度が強いため装具治療や手術を行うことができず、数年かけて重度のCharcot関節に至った。残りの6名（男4名、女2名）の7関節は装具治療を受けていた。2名2関節では6歳および28歳時に関節水腫を発症したが、発症早期から膝装具のみを装着し、軽度の不安定性を残して軽快し、関節変形には至らなかった。8歳で関節水腫を発症した1名1関節では当初膝装具を装着したが関節水腫をコントロールできず、長下肢装具に変更した。この1名1関節を含む4名5関節には長下肢装具を用いた。この4名5関節（発症時年齢は6、8、10、13、16歳）のうち4名4関節ではいずれも大腿骨遠位または脛骨近位外側に骨壊死の所見を認め、長下肢装具の装着にもかかわらず膝関節外反変形が進行し、膝蓋骨の外側亜脱臼に至った。1名1関節では長下肢装具装着にもかかわらず関節水腫が悪化し、Charcot関節に至った。4名中2名では膝関節変形の進行制御を目的に部分骨端線閉鎖術を12歳、14歳時に行ったが、変形進行を十分に抑制できなかった。2名2関節では変形に対して矯正骨切り術が行われいずれも変形は軽快したが、うち1関節で術後2年で骨切り部に骨髄炎を発症し、内固定材料の抜去と抗菌薬の投与を必要とした。

## D．考察

下肢の大関節、特に股関節や膝関節の障害は移動能

力の低下につながる。先天性無痛無汗症ではCharcot関節の合併が多いことが知られており (Zhang, Haga: J Orthop Sci 2014)、われわれはその病態として防衛知覚の消失による歩容異常の可能性を指摘している (Zhang, Haga, et al: Dev Neurorehabil 2013)。しかし先天性無痛無汗症に伴う膝関節障害のまとまった報告はなく、適切な治療法も確立されていない。

今回の調査では患者19名中9名10関節に膝関節障害があり、合併症の頻度としては高かった。膝関節腫脹早期から膝装具を装着することで骨壊死や変形を残さなかった2症例があった一方、4名4関節では膝関節周囲に骨壊死の所見があり、長下肢装具の装着にもかかわらず、外反変形と膝蓋骨亜脱臼につながり、Charcot関節を防ぐことができなかった。従って、装具治療の効果は限られているが、関節水腫発生早期から装具を装着し膝関節の安定化を図るとともに、歩行の制限を行うことが変形発生の予防となる可能性がある。

#### E. 結論

先天性無痛無汗症に生じる膝関節の障害とそれに対する治療に関する調査を行った。19名中9名10関節に膝関節の障害を認めた。膝関節の腫脹(関節水腫)が装具治療、歩行制限等により制御できない場合、大腿骨遠位または脛骨近位外側に骨壊死の所見を認め、長下肢装具の装着にもかかわらず膝関節外反変形が進行し、膝蓋骨の外側亜脱臼に至っていた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

1. Haga N, Shinoda Y, Fujiwara S, Mano H, Nishizaka C: Orthotic treatment for knee pathologies in children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. ISPO 17th World Congress, 2019.10.5-8, Kobe

2. 芳賀信彦: 身体性システム科学とリハビリテーション医学. 第10回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会(アカデミックレクチャー), 2019.4.29, 仙台

3. 芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーション診療. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会(教育講演), 2019.6.15, 神戸

4. 芳賀信彦: 感覚の障害と運動器. 第3回身体性システム公開シンポジウム「身体意識と協調運動: 身体性システムのリハビリテーション」、2019.9.17、東京

#### 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

特に無し。