

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）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策事業

監修 芳賀信彦

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2版）をここにお届けいたします。2012年3月に第1版を、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）の成果としてお届けしました。この第2版は、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立」（平成28年度、代表：水口雅先生）および同「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」（平成29・30年度、代表：横関博雄先生）の中で行った、先天性無痛症および無痛無汗症の研究の成果をもとに、標準的と思われる診療・ケアに関する情報をまとめたものです。

本指針の執筆者は、長年にわたりこれらの疾患の患者さんの診療に携わってきています。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。以後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。本指針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。

なお先天性無痛症、先天性無痛無汗症はいずれも希少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は極めて限られています。そのため本指針は十分なエビデンスに基づく診療ガイドラインではなく、あくまでも本疾患に関わる経験の多い専門家が、自身の経験と過去に基づいて記述しました。従って、本指針に沿った診療を医療従事者に求めるものではなく、あくまでも診療の際に参考にしていただければ幸いです。

平成30年11月

芳賀 信彦

執筆者一覧

(執筆順)

- | | | |
|-------|-------------------------|------------|
| 久保田雅也 | 国立成育医療研究センター病院 | 神経内科 |
| 星野 英紀 | 帝京大学医学部附属病院 | 小児科 |
| 犬童 康弘 | 熊本大学医学部附属病院 | 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 |
| 馬場 直子 | 神奈川県立こども医療センター | 皮膚科 |
| 野崎 誠 | わかばひふ科クリニック | |
| 田中 弘志 | 心身障害児総合医療療育センター | 整形外科 |
| 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 |
| 久保寺友子 | 東京歯科大学千葉歯科医療センター | |
| 福岡 詩麻 | 大宮はまだ眼科西口分院、東京大学医学部附属病院 | 眼科 |
| 富岡 俊也 | 日本赤十字社さいたま赤十字病院 | 麻酔科 |
| 白川 公子 | 東京西徳洲会病院 | 小児医療センター |
| 濱邊富美子 | 東海大学医学部 | 看護学科 |
| 田中千鶴子 | 神奈川工科大学看護学部 | 看護学科 |

目 次

【第1章：総論】	1
① 先天性無痛無汗症とは	久保田雅也…………… 2
② 検査法	星野 英紀…………… 6
③ 遺伝子変異と病態	犬童 康弘……………10
【第2章：病態とケア各論】	28
① 基本的な症状	久保田雅也……………29
② けいれん・てんかん・意識障害	池田喜久子……………32
③ 消化器症状・自律神経症状	久保田雅也……………34
④ 睡眠および運動発達	久保田雅也……………37
⑤ 皮膚の障害	馬場 直子・野崎 誠……………42
⑥ 骨・関節の障害	田中 弘志・芳賀 信彦……………53
⑦ 歯・口腔の障害	久保寺友子……………59
⑧ 眼の障害	福岡 詩麻……………64
⑨ 麻酔上の留意点	富岡 俊也……………72
⑩ 精神発達と行動特性	白川 公子……………76
【第3章：社会参加と福祉】	81
① 就学前後の社会参加	濱邊富美子……………82
② 卒業後の社会参加と家族のサポート	田中千鶴子……………86
③ 福祉サービスと情報リソース	芳賀 信彦……………89

第 1 章

総論

先天性無痛無汗症とは

先天性無痛無汗症(Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis: CIPA)は遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー(Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy)4型 (HSAN-4)に分類され(表 1-1-1)¹⁾、温・痛覚欠如、発汗障害、知的発達症を特徴とする常染色体劣性遺伝の疾患である。責任遺伝子は1番染色体に位置するチロシンキナーゼ型神経成長因子受容体遺伝子 *NTRK1* (Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1) であることが見出され²⁾、発生学的に神経堤から末梢神経への分化異常が生じ、無髄神経(体性C線維と自律性C線維)と小径有髄線維 $A\delta$ の選択的欠損のため温痛覚および発汗障害が起こる(表 1-1-2)。これに対し、遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー5型 (HSAN-5) は温痛覚消失を主徴とするが、一般に発汗障害や知的発達症を伴わず、*NGFB* (Nerve Growth Factor Beta) 遺伝子やナトリウムチャンネル *SCN9A* 遺伝子に変異があり、先天性無痛症と呼ばれ、HSAN-4 (CIPA)とは区別される(表 1-1-1)。よってHSAN-4とHSAN-5は基本的には別の病態の疾患と考えてよいが、稀にオーバーラップする疾患としても報告されている。日本における調査ではHSAN-4 (CIPA)の患者数は130~210名、有病率(日本の人口に占める患者数の割合)は60万から95万人に1人、また年齢分布は5~40歳が多くを占めるが65~70歳の患者も認めている³⁾。HSAN-5の患者数は30~60名とHSAN-4よりも少ない。

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)
	1型: 遺伝性感覚神経根性ニューロパチー
	2型: 先天性感覚性ニューロパチー
	3型: 家族性自律神経失調症 (Riley-Day 症候群)
	4型: 先天性無痛無汗症 (CIPA)
	5型: 先天性無痛覚症

(文献1より引用)

表 1-1-2 体性感覚および自律神経線維の大きさと機能

神経線維			直径 (μ)	伝導速度 (m/sec)	機能
有髄	A	α	12-20	70-120	運動位置感覚、固有感覚
		β	5-12	30-70	触覚、圧覚
		δ^*	2-5	12-30	痛覚（鋭）、温冷覚
	B	1-3	3-15	交感神経節前線維	
無髄	C*（体性）		0.4-1.2	0.5-2.0	痛覚（鈍）、温冷覚、かゆみ
	C*（自律）		0.3-1.3	0.7-2.3	交感神経節後線維、発汗

* :CIPA で消失、もしくは減少する神経 (文献7より引用)

CIPA の世界で初めての症例報告は 1951 年西田ら⁴⁾によるものとされる。彼らは血族婚の両親から生まれた 1 歳 3 か月の女兒に関して報告した。この女兒は周産期に問題はなかったが、生後 17 日に体温 40.4°C となりけいれん重積を起こし、その後夏季の高体温、無汗、乾燥した皮膚が認められた。自傷（噛む）のため舌の先に潰瘍ができ、人差し指先端は瘢痕化していたが、痛がる様子はない。大腿骨骨折を起こしても同様に痛がらず。発達は低緊張でつかまり立ちが不能、簡単な理解は可能だが、発語なしというものであった。発汗テストは陰性で皮膚組織病理では汗腺の形態に異常は認められなかった。この報告は CIPA の初期徴候や基本的検査所見を余すことなく記述している。

本症では神経発生の過程で、末梢神経のうち有髄神経の最も細い A δ 線維と無髄 C 線維（自律性と体性）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の知覚などが障害され、一方無髄 C 線維（体性）が司る鈍い痛みやかゆみの知覚なども障害される（表 1-1-2）。無髄 C 線維は骨格筋や消化管などの内臓諸器官に豊富に存在し、その痛みも伝えるため、本症では腹痛なども通常訴えない。A β 線維は存在し、皮膚の触覚や圧覚は保たれる（表 1-1-2）。

また、無汗は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（交感神経節後線維、神経伝達物質はアセチルコリン）の欠損ないし減少により血管作動性に汗の材料たる水分、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。つまり本症の体温調節障害は高温環境でも低温環境でも起こりえる。本症の体温調節障害の原因は、発汗障害および温冷覚の障害によるほか、この自律神経・血管運動神経障害による、血流の増減の調節障害などのためと考えられる⁵⁾。

皮膚生検においては汗腺自体の構造は保たれるが汗腺を支配する自律性 C 線維（交感神経節後線維）が欠損している。末梢神経生検では A δ および C 線維の欠損を認める。また剖検における脊髄の病理では A δ および C 線維が通るリッサウエル（Lissauer）束の欠損を認める。

痛覚の低下による二次的な結果として乳児期から口腔の自傷（舌、口唇、頬粘膜を噛むこと）、指尖部をかむこと、反復する骨折と関節損傷を認め、無汗のため、高温環境下での体温調節が不良となり、発熱を繰り返すことが多い。新生児における高熱が、本症の最初の徴候となることがある。触覚は保たれていることが多く（むしろ敏感な場合もある）、くすぐりにもよく反応する。これらの症状は疾患の中核を成す病態から来るが、早期に診断する（疑う）ことにより適切なケアが可能であり、疾患概念の周知が期待される。

初期に低緊張が目立つ運動発達遅滞、言語発達遅滞、自閉スペクトラム症、学習障害、注意欠如・多動症（ADHD）などを程度の差はあるが併存することが多い。これら中枢神経系の症状には、一次的なものから環境要因などによる二次的なものまでである。背景には遺伝子変異との関連が想定されているが詳細は不明である。

本症は単なる温痛覚の障害と発汗障害の組み合わせから成り立つ疾患ではなく、全身が影響を受ける疾患であり、生体の生存に関わる重大な障害として包括的にみていかなければならない⁶⁾。

【参考文献】

1. Dyck PJ, Klein CJ et al: Hereditary sensory and autonomic neuropathies. In: Noseworthy JH (ed). Neurological Therapeutics: Principles and Practice. CRC Press, London, p2188, 2003
2. Indo Y, Tsuruta M, et al: Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Nat Genet 13: 485-488, 1996

3. Haga N, Kubota M, Miwa Z: Epidemiology of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and V in Japan. *Am J Med Genet A* 161: 871-874, 2013
4. 西田五郎、野村雅夫、植田穰: 全身無汗症. *最新医学* 6: 1100-1104, 1951
5. 栗屋豊: 先天性無痛無汗症. *小児内科* 28: 184-190, 1996
6. 二瓶健次: 先天性無痛無汗症. *小児科臨床* 57: 121-126, 2004
7. Erlanger J, Gasser HS: *Electrical Signs of Nervous Activity*. Univ. of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1937

検査法

本症は、典型的な症状から臨床診断されることが多い。鑑別診断、症状の客観的な把握のために以下の検査が行われる。

1. 発汗に関する検査

1) ミノール試験

発汗の有無を見る一般的検査である。皮膚を良く拭いて乾燥させた後、全身にヨードチンキ(ヨード 15g、ヒマシ油 100ml, 無水アルコール 900ml の混合液)を塗布し、乾燥後にその上からデンプンを塗布する。その後、室温をあげる、もしくは熱傷に注意しながらドライヤーを当てるなどの温熱負荷を与える。発汗があれば汗腺に一致して紫色に変色する(ヨードデンプン反応)。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。発汗部位を全身的に把握するのに適しているが、発汗量の定量評価はできない。また、腋窩や鼠径部では不感蒸泄した水分が閉じ込められて薄紫色の反応を示すことがある。

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張り付け、その中の空気を還流させ、空気内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ことができる。微量の発汗を定量的に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) ヒスタミン発赤試験

0.1%のヒスタミンを 0.3ml 皮内に注射すると、正常では注射部位に膨疹、周囲に紅斑が出現する。膨疹はヒスタミンの直接作用であるのに対して、周囲の紅斑は交感神経節後線維の神経終末がヒスタミンにより刺激され、逆行性の神経興奮が軸索反射を通じて周囲の紅斑が出現するとされる。そのため、本症患者では膨疹は出現しても周囲の紅斑がみられない、もしくは少ない。

4) アセチルコリン試験

塩化アセチルコリン 5-10mg を皮内に注射し、汗腺・立毛筋の受容体が正常に働くかどうかを見る。注射部周囲の発汗と立毛が見られれば正常であるが、本症では反応が見られない。

5) 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させる。1%のピロカルピン 0.01-0.03mg/kg を皮下注射して発汗を見る検査で、通常は注射後5分ごろから発汗が始まり、30-40分で全身の発汗となるが、本症では発汗が低下する。小児では負担が大きく、あまり行われない。

2. その他の自律神経機能検査

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

本試験は、痛み刺激や情動刺激で生じる交感神経活動と同時に生じる汗腺の電気活動変化を捉える生理学的検査である。実際には正中神経の感覚神経を電氣的に刺激し、その反応として手掌の探査電極と手背の基準電極から得られた電位変化を見る。本症では、感覚刺激に対するSSRが低下もしくは消失する。

2) 起立試験

安静臥位と立位での心拍、血圧の変動を見る。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、本症の一部では、自律神経の働きが悪く、低血圧や徐脈が生じたり気分不快などの症状が出現したりする。

3) 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呼吸性変動を示すが、副交感神経の機能異常によりこの変動が消失することが知られている。15分以上の安静の後で、連続する100心拍以上のR-R間隔を心電図で測定し、平均値と標準偏差を求める。標準偏差/平均×100により算出されるCVR-R(変動係数)は成人で3-5が正常であるが、本症の一部の患者では、この数値が低下する。

4) 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、皮膚血流が低下するため、寒冷刺激前に比べて血圧が上昇するが、本症ではこの上昇がみられないか、弱い。

3. 皮膚生検

皮膚の一部を採取(生検)し、光学顕微鏡・電子顕微鏡で皮膚内の末梢神経

や汗腺の有無を調べる検査。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が縫合は必要ない。

本症では、発汗はないが汗腺は存在しているが、汗腺を取り巻く神経繊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が認められないか低形成であるのが特徴で、本症と区別される。

4. 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。

5. その他の検査

1) 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。本症では通常、細い C 線維、A δ 線維が選択的に障害され、運動線維である A α や A γ 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が、遺伝性感覚自律神経ニューロパチー(Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: HSAN)の一部では伝導速度の異常を認める場合があり、鑑別の上で重要となることがある。

2) 脳波検査

てんかんの合併が認められる場合は検査を行うが、疾患特異的な脳波異常は知られていない。また、脳波記録は安静閉眼を基本とするため、知的発達症を認める場合や安静を保てない乳幼児では、検査のために睡眠導入剤を要する場合がある。

3) 頭部 CT/MRI

先天性無痛無汗症に特徴的な所見はないか、急性脳症を発症した場合や、知的発達症が強い場合には、脳内の器質的な異常を調へるために行う。

4) 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、ミオグロビン尿などに注意が必要である。

5) X線検査

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X線写真が有用である。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。

6) 遺伝子検査

「遺伝子変異と病態」の項目を参照。

【参考文献】

1. 栗屋豊：先天性無痛無汗症. 小児内科 28: 184-190, 1996
2. 寺嶋宙：先天性無痛無汗症. 小児内科 50: 1150-1154, 2018

遺伝子変異と病態

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、遺伝形式や臨床表現型、さらに病理学的所見をもとに5型に分類されてきた。すべての型で感覚神経と自律神経の両方が障害されるわけではない。責任遺伝子が明らかにされるとともに、新たにいくつかの病型も追加されている。先天性無痛症 (Congenital Insensitivity to Pain: CIP) は、HSAN の4型 (HSAN-4) と5型 (HSAN-5) の両者を含む疾患概念である。HSAN-4 は、温覚・痛覚の欠如に加えて発汗障害を伴うことから「先天性無痛無汗症」 (Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis: CIPA) と呼ばれている。一方、HSAN-5 では発汗障害は見られず、「無汗症を伴わない先天性無痛症」である。しかし、これまでの報告をみると HSAN-5 の疾患概念には明確でない点もある。ここでは、まず CIPA の原因遺伝子について述べ、次にこれ以外の疾患の原因遺伝子について言及する。

1. 先天性無痛無汗症

1) 原因遺伝子

ヒトの先天性無痛症 (CIP) のなかで、その原因がはじめて明らかとなったのは先天性無痛無汗症 (CIPA) である。CIPA の原因は、*NTRK1* と呼ばれる遺伝子の機能喪失変異である。遺伝子名はイタリック体で表記される。この遺伝子は *TRKA* と呼ばれることもある。*NTRK1* は、発生・分化の過程で、温覚や痛覚さらに発汗機能の調節に働く神経細胞 (ニューロン) の生存・維持に必要な遺伝子である。*NTRK1* にコードされた遺伝情報をもとに、特定のニューロンで TrkA と呼ばれるタンパク質がつくられる。TrkA は、神経成長因子 (Nerve Growth Factor: NGF) に対するチロシンキナーゼ型受容体である (図 1-3-1)。チロシンキナーゼ型 NGF 受容体は細胞膜を1回貫通するタンパク質で、細胞表面に NGF と結合するドメイン (領域) があり、細胞内にチロシンキナーゼ活性を有するドメインがある。NGF が TrkA 受容体と結合すると、ニューロンの成長と生存・維持に関与する細胞内シグナル伝達系が活性化される。

神経成長因子(NGF) :
発生・分化の過程で温・痛覚を伝える感覚神経や発汗を調節する交感神経の生存・維持に必要な不可欠なタンパク質

チロシンキナーゼ型神経成長因子受容体 (TrkA):
神経の細胞膜に存在しNGFと結合して、神経の生存・維持に必要なシグナルを細胞内に伝達するタンパク質

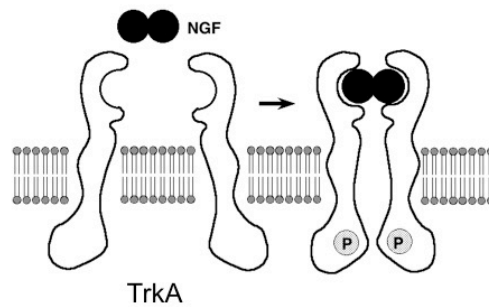


図 1-3-1

CIPA はメンデルの遺伝の法則でいう「常染色体劣性遺伝」の疾患である。*NTRK1* は1番染色体の長腕(1q23.1)に位置している。ヒトは、父親と母親から受け継いだ *NTRK1* を2個持っている。CIPA 患者では、その両方の遺伝子に機能喪失性変異がある。患者の父親と母親はこの疾患の原因となる1個の変異遺伝子と変異のない遺伝子を1個持っているが、いずれも症状を示さない。このように変異遺伝子を持っていても病気の症状を示さない人たちは「遺伝的保因者」と呼ばれる。変異遺伝子の頻度は国によって異なるが、仮にこの疾患が100万人にひとり発症する場合、全人口の約500人に1人がこのような遺伝的保因者と推定される。CIPA の遺伝的保因者どうしが結婚した場合に、子どもにこの疾患が発症する確率は1/4となる。別の言い方をすると保因者どうしが結婚して、健全な子どもが生まれる確率は3/4である。この確率は、毎回の妊娠でその都度起こりうる確率である。そのため、両親が保因者である場合、子どもが4人いて1人も発症しないこともあるし、3人いて3人とも発症することもある。

CIPA 患者では、変異した *NTRK1* の遺伝情報をもとに特定のニューロンで TrkA

が作られるが、このタンパク質は正常に機能しない。このため、胎児発生の過程で NGF-TrkA システムに依存するニューロンの生存・維持が障害される。その結果、患者では温覚・痛覚や発汗機能が欠如することになる。

2) 発症メカニズム

CIPA の発症メカニズムを理解するには、NGF の機能について知る必要がある。NGF は、神経栄養因子(ニューロトロフィン)と呼ばれるタンパク質のひとつである。神経栄養因子は、ヒトでは 4 種類あることが知られており、発生・分化の過程でニューロンが生存し安定した状態で維持されるために必要不可欠なものである。NGF が作用するニューロンには、温覚や痛覚を伝える感覚神経と発汗などを調節する自律神経などがある。NGF は TrkA タンパク質を介して、これらのニューロンに特異的に作用する。このように、胎児発生過程でその生存・維持が、NGF-TrkA システムに依存するニューロンは、「NGF 依存性ニューロン」と呼ばれる。末梢神経系の NGF 依存性ニューロンは、「NGF 依存性一次求心性ニューロン」と「交感神経節後ニューロン」である(図 1-3-2)。

温覚・痛覚を伝える感覚神経は「ポリモーダル受容器」である：
温度・機械的刺激・代謝・細胞破壊・病原体の侵入・免疫細胞の活性化・内分泌系などの
さまざまな刺激に反応する

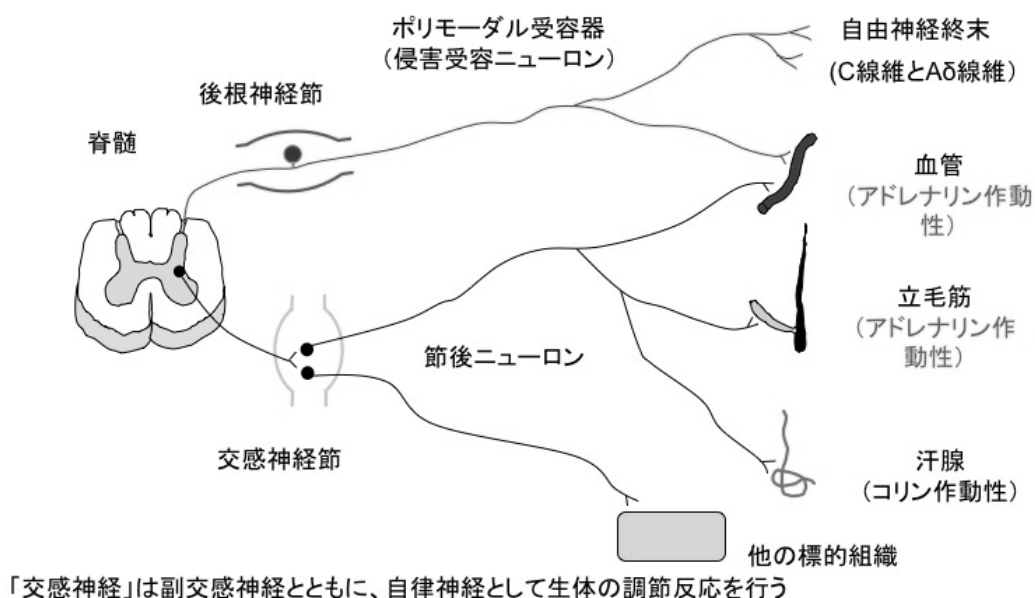


図 1-3-2

温覚・痛覚を伝える感覚性ニューロンは、NGF 依存性一次求心性ニューロンに含まれる。一方、触覚を伝えるものは NGF 依存性ニューロンではない。このことから、温覚・痛覚と触覚は体性感覚としてまとめられているが、それぞれ異なる機能を有していると考えられている。ニューロンは特殊な細胞で、細胞体から長い電線のような神経突起(軸索)が出ている(図 1-3-2)。その基本的なはたらきのひとつは、軸索を介してシグナルを伝えることである。NGF 依存性一次求心性ニューロンの場合、その細胞体は脊椎の近くの「後根神経節」にあり、軸索は長いものでは手や足の先端まで伸びている。その末端は、特殊な神経構造を欠くので、「自由神経終末」と呼ばれている(図 1-3-2)。NGF 依存性一次求心性ニューロンの軸索は、「ミエリン」と呼ばれる膜に包まれた細径有髄線維(A δ 線維)、または「ミエリン」で包まれていない無髄線維(C線維)である。ミエリンは、脂質とタンパク質からなる層状構造の膜である。成人の場合、軸索の長さは1mに達するものもある。足にケガをした時に痛みを感じるは、腰部に位置する細胞体から足先まで伸びている軸索の末端(自由神経終末)に、痛み刺激に反応する受容体が存在するためである。このように組織を損傷するもしくは損傷する可能性をもつ刺激(侵害刺激)に反応するニューロンは、「侵害受容ニューロン」と呼ばれることもある。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、侵害受容ニューロンを含んでいるが、侵害刺激だけでなく身体で起こるさまざまな変化や刺激に反応する。このため、「ポリモーダル受容器」と呼ばれることもある(図 1-3-2)。CIPA患者で、温覚・痛覚が欠如するのは、NGF 依存性一次求心性ニューロンが欠損しているからである。

一方、自律神経系の交感神経節後ニューロンも末梢神経系の NGF 依存性ニューロンである。発汗は交感神経により調節される。交感神経節後ニューロンは、さまざまな生体内部の臓器や組織の機能調節に直接かかわっている。その細胞体は脊椎の近傍にある「交感神経節」に位置している(図 1-3-2)。また、このニューロンの軸索は、無髄線維(C線維)である。CIPA患者で、発汗障害がみられるのは、汗腺を支配する交感神経節後ニューロンが欠損しているからである。

NGFは皮膚などのさまざまな組織にある細胞で合成されて分泌される。このため、NGF 依存性ニューロンは、身体のさまざまな部位に分布している。NGF 依存性ニューロンが、発生の過程で身体のさまざまな組織に軸索を伸ばし生存・維持されていくためには、NGFとこれと結合する TrkA 受容体が必要である。胎児発生の過程において、NGF 依存性ニューロンは NGF をつくる細胞(標的細胞)へ

と軸索を伸ばしていくことになる(図 1-3-3A)。この過程でニューロンは過剰につくられるが、標的細胞が合成・分泌する NGF の量は限られている。このため、NGF 依存性ニューロンは、NGF を求めて競合する。NGF を合成・分泌していない細胞に軸索を伸ばしたニューロンは、NGF を受け取ることができない。また、軸索が標的細胞まで到達できない場合も、NGF を受け取ることができない。標的細胞から TrkA を介して NGF を受け取ったニューロンのみが生き残ることができる。一方、そうでない細胞には、アポトーシスとよばれる選択的な細胞死が起こるために、ニューロンは生存することができない。このような過程を経て、ニューロンと標的組織の間に特異的な関係が確立されることになる(図 1-3-3A)。NGF 依存性ニューロンが生存して、その後も維持されていくには、NGF と TrkA の両者が正常に機能することが必要である。

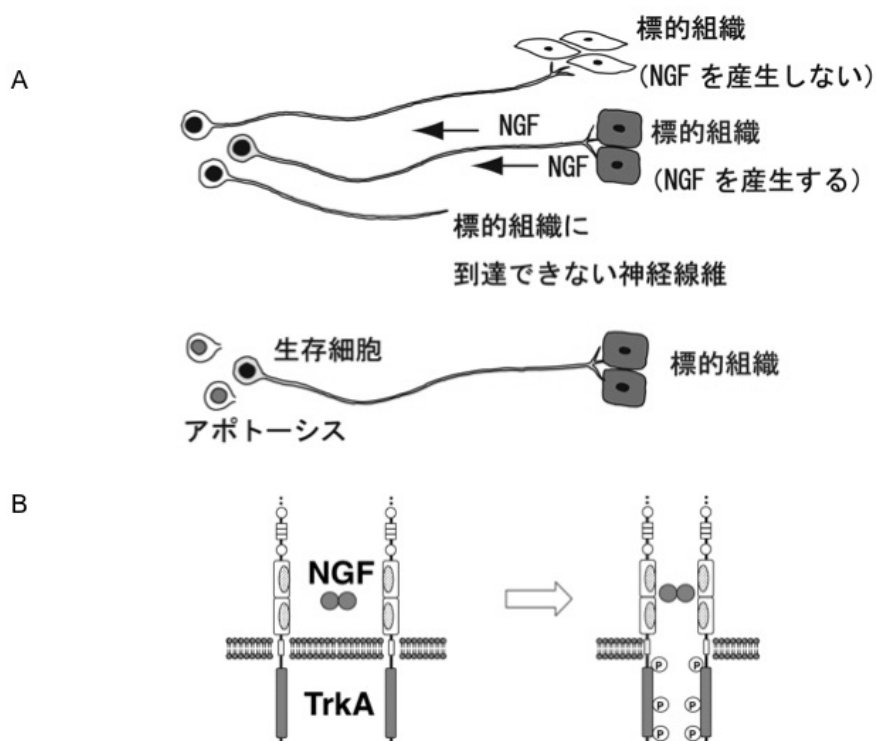


図 1-3-3

TrkA 受容体は、NGF 依存性ニューロンの細胞体で作られ細胞膜に組み込まれている。NGF と TrkA が結合すると、ニューロンが発生の過程で生存・維持されていく上で必要不可欠なシグナルが細胞内に伝えられる(図 1-3-3B)。このとき、

TrkA はふたつが一緒になり（二量体化し）、細胞内ドメインにあるチロシンキナーゼドメインが相互にはたらい、TrkA の特定のアミノ酸(チロシン)がリン酸化という反応を受ける。こうして、NGF 依存性ニューロンの生存・維持に不可欠な細胞内シグナル伝達が活性化される。この他、NGF と TrkA が結合した複合体（NGF-TrkA 複合体）が神経終末から取り込まれて、長い軸索のなかを細胞体まで輸送されることにより、情報が伝達される経路も存在する。この結果、ニューロンの細胞体の核内にあるさまざまな遺伝子が活性化されることになる。

CIPA 患児では *NTRK1* に変異があるために、この変異遺伝子の産物である TrkA タンパク質が正常に機能しない。そのため、NGF 依存性ニューロンの生存・維持が障害される結果、これらのニューロンがすべて欠損することになる。CIPA 患者には、知的発達症や多動傾向などの脳の機能障害を示唆する症状もみられるが、その原因は未だ明らかではない。NGF 依存性ニューロンは末梢神経だけでなく中枢神経の脳にも存在することが分かっているので、これと関連していると推定されている。

2. 先天性無痛症の表現型

CIPA 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、CIPA の場合は、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。この点は、CIPA 以外の CIP の遺伝子変異と表現型の相関にも関連する。

遺伝子変異と表現型の関連について、これまで CIPA において検討されているので、これを例に説明する。CIPA 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。「遺伝子の異常による表現型」は、NGF 依存性ニューロンの欠損である。これはすべての CIPA 患者に共通している。このことは、先に述べた病気のメカニズムを考えたら分かりやすい。NGF 依存性ニューロンの欠損により、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その後遺症も二次的合併症であると考えられる。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。

このように、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。

3. 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種類の神経成長因子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: NCIP) の原因が、神経成長因子遺伝子 (*NGF*) のミスセンス変異であることが報告された。*NGF* は *NGFB* と呼ばれることもある。この家系にみられる患者では、痛みと温度覚が障害されているが、知的発達症や発汗障害はみられない。また、繰り返す皮膚の外傷は目立たず、舌を噛むなどの自傷行為も見られない。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。この家系の遺伝子解析により、NCIP の責任遺伝子は *NGF* であることが明らかにされた。

NCIP の病態を理解するには、*NGF* タンパク質が遺伝子情報をもとに細胞内で合成・分泌される過程を理解する必要がある。遺伝子の DNA 配列により規定される遺伝情報をもとに、さまざまなアミノ酸を連結して合成されるタンパク質には、N 末端と C 末端がある。タンパク質の合成は、N 末端からはじまりアミノ酸を連結しながらその数を増やしていき、C 末端で終了する。*NGF* タンパク質は、まずその N 末端にシグナルペプチドと呼ばれるアミノ酸配列が付加された前駆体 (pro*NGF*) として細胞内で合成される。シグナルペプチドは、*NGF* が細胞外へ分泌される際に必要とされるもので、pro*NGF* が成熟型 *NGF* に変換される際に切り離される。このような過程を経て、*NGF* は細胞外へ分泌される (一部の pro*NGF* は、そのままの形でも分泌されると考えられている)。

NCIP 患者に検出される遺伝子変異は、pro*NGF* タンパク質の 211 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。患者では、成熟型 NGF タンパクの 100 番目のアミノ酸が置換されることになり、その結果正常に機能しないと考えられている。また、R211W 変異を有する変異タンパク質は、proNGF として細胞内に存在するが、細胞外に分泌される NGF の量は正常に比べて減少していることが示された。以上から、NCIP 患者では、NGF タンパク質の構造異常によりその機能が低下しているとともに、その量も低下していると考えられる。

NCIP の患者では、知的発達症や発汗障害などは見られない。このため、NCIP は、はじめ HSAN-5 として報告された。しかし、患者と遺伝子変異の関連が検討された結果、R211W 変異の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、小児期から無痛症に伴う関節症状が出現する。一方、ヘテロ接合体では、関節症状は成人になってから現れ、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 NCIP 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-5 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、NGF の機能喪失変異による CIP 症例が報告された。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-5 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知的発達症が見られるので、むしろ HSAN-4 (CIPA)にいれる方が適切であると考えられる。患者の遺伝子(NGF)には、1 塩基置換と 2 塩基の欠失を伴う変異が検出された。この結果、proNGF タンパク質の 232 番目のアミノ酸(バリン)に対応するコドンの位置で、遺伝子配列の読み枠がずれるフレームシフト(V232fs)が起こる。これに加えて、本来のアミノ酸配列とは異なるものが C 末端に付加される。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。このフレームシフト変異(V232fs)を有する家系では、ヘテロ接合体の両親に症状はみられない。このため、遺伝形式は常染色体劣性である。

このように、同じ遺伝子(NGF)の変異による疾患でありながら、機能喪失性変

異による CIP と、ミスセンス変異による NCIP とは遺伝形式が異なることになる。

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

CIPA の原因が明らかになった後、これとは明らかに異なる CIP 患者が存在することは知られていた。そのような患者では、発汗障害や知的発達症がみられず、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。このような患者家系について遺伝子解析が行われた結果、2006 年に Na チャンネルの遺伝子変異による CIP 症例が報告された。

この遺伝性疾患は、「チャンネル病関連無痛症 (Channelopathy-Associated Insensitivity to Pain)」とも呼ばれている。パキスタン北部の出身で血族結婚のある 3 家系の患者で、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 α -サブユニットをコードしている。それぞれの家系で、3 種類のナンセンス変異 (アミノ酸に対応するコドンが終止コドンに置換されている) が検出された。これらのナンセンス変異を有する *SCN9A* によりコードされる $Na_v1.7$ タンパク質は、正常より短いタンパク質になる。このため、機能喪失性変異となる。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、この疾患の遺伝形式は常染色体劣性である。

痛みを起こすような刺激を受けると、侵害受容ニューロンの細胞膜に脱分極という電氣的現象がおこり、活動電位を生じて電氣的インパルスを身体から中枢神経へ向かって (求心性に) 伝える。電位依存性 Na チャンネルである $Na_v1.7$ は、侵害受容ニューロンの末端に位置し、神経膜の脱分極を増幅すると考えられている。実際に、患者で検出された変異を導入した $Na_v1.7$ タンパク質は、正常に機能しないことが確認されている。ほぼ同時期に、他の研究グループからも同じ遺伝子変異による CIP の症例が報告されている。

以上から、CIPA 患者では NGF 依存性ニューロンが欠失することで、痛みの感覚が欠如する。一方、*SCN9A* 遺伝子変異による CIP 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-5 の患者では、発汗障害などの自律神経障害はなく、知的発達症も認められない。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-5 と判断した患者症例について、*NTRK1* 遺伝子の解析が行われた。その結果、この患者に *NTRK1* 遺伝子の変異が検出されたので、同グループは、CIPA と HSAN-5 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。しかし、彼らが解析したのは、(HSAN-5 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。

また、2004年11月、当時5歳のCIPに罹患したある女兒について、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と臨床診断されていた。その後、詳細な検討がなされた結果、2011年に上記のNaイオンチャネル遺伝子*SCN9A*の変異によるCIPであることが判明した。この症例は、2010年に米国のテレビ番組でも紹介された後、さらに2011年に日本のある民放テレビ番組でも紹介されていた。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、実際はチャネル病関連無痛症である。

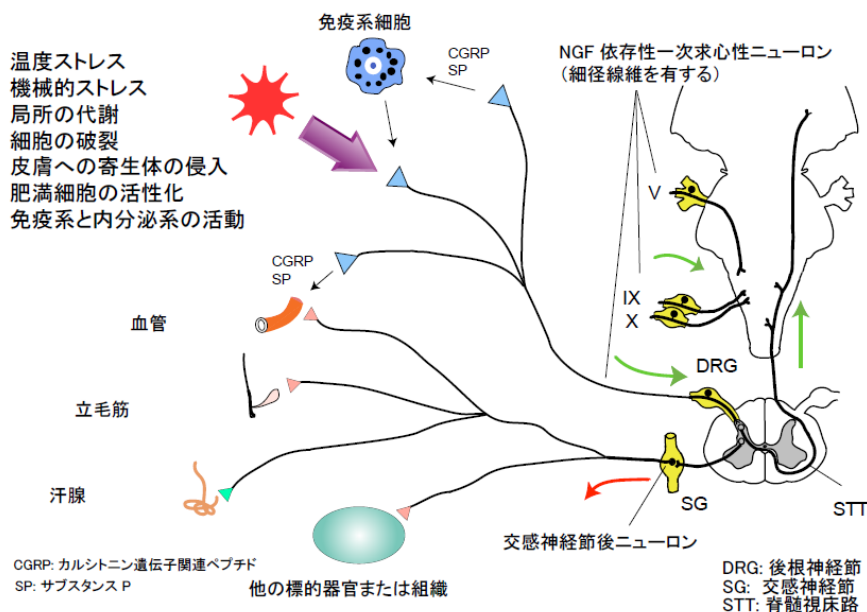
さらに、上記にあげた *NTRK1*, *NGF*, *SCN9A* の遺伝子変異によるCIPに加えて、非常に稀ではあるがこれ以外の遺伝子の変異にもとづく症例の報告もある。しかし、その病態の詳細な解明は今後の課題である。

4. 内感覚の概念と交感神経機能

1) 神経成長因子(NGF)依存性ニューロン

神経系は、中枢神経系と末梢神経系に分けられる。中枢神経系には、脳と脊髄が含まれる。一方、末梢神経系には、運動神経と感覚神経、さらに自律神経が含まれる。例えば、運動神経は、脳や脊髄から遠心性(中枢神経から身体へ向かう方向)にシグナルを伝達し、筋肉を収縮させる刺激を伝える。また、感覚神経は皮膚、筋肉、関節、内臓などに加えられる感覚刺激を、求心性(身体から中枢神経へ向かう方向)に脊髄を介して脳へと伝える。さらに、交感神経は自律神経の一つとして、皮膚の血管・立毛筋・汗腺、また内部臓器や組織の機能を調節している。このように考えると、交感神経は遠心性ニューロンである。CIPAの患者では、末梢神経系のNGF依存性一次求心性ニューロンと交感神経節後ニューロンが欠損している(図1-3-4)。

CIPA 患者では NGF 依存性一次求心性ニューロン(ポリモーダル受容器)と交感神経節後ニューロンが欠損する



(Indo. Neurosci Biobehav Rev 87: 1-16, 2018)

図 1-3-4

2) NGF 依存性一次求心性ニューロンと交感神経節後ニューロン

感覚神経の細胞体は脊椎のそばの後根神経節にあり、支配する体の各領域に神経突起(軸索)を伸ばしてさまざまな感覚を伝える。一方、脊髄にも軸索を伸ばしているので感覚を脊髄に中継できる。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、侵害刺激にも反応し、細い軸索を有し末端が自由神経終末となっている(図 1-3-4)。このニューロンにより侵害刺激が受容されると、ヒトでは痛みの感覚が生じる。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、先に述べたように、ミエリンと呼ばれるもので軸索が覆われた細径有髄線維(A δ 線維)を有するものと、これより細くミエリンで覆われていない無髄線維(C線維)を有するものに分類されている。痛みなどの感覚が伝わる速度は、前者の方が後者より速い。

交感神経節後ニューロンの細胞体は、脊椎のそばにある交感神経節にある(図 1-3-4)。このニューロンは無髄線維である。交感神経系は副交感神経系とともに

に、自律神経として身体の内部臓器や組織の機能を調節している。CIPA 患者では交感神経節後ニューロンが欠損する。このため交感神経により制御されるさまざまな身体の反応の調節が正常に機能しない。発汗機能の欠如とこれによる高温環境下での発熱、立毛筋反射の欠如（鳥肌が立たない）、血管の収縮反応の欠如とこれによる寒冷時の低体温、瞳孔の散大障害などがみられるのはこのためである。

臨床神経学では、Horner 症候群と呼ばれる「軽度の眼瞼下垂、縮瞳傾向、顔面の発汗障害」を伴う病態が知られている。Horner 症候群は、先天的または後天的な種々の原因により起こり、患者で見られる症状は頭部・顔面を支配する交感神経の機能が障害されることによる。CIPA 患者にも観察され、頭部・顔面を支配する交感神経節後ニューロンが欠損することによる。この場合両側性の Horner 症候群となる。

3) NGF 依存性一次求心性ニューロン（ポリモーダル受容器）と内感覚の概念、交感神経の機能

NGF 依存性一次求心性ニューロンは、温覚や痛覚を伝えるだけでなく、種々の刺激に反応する（図 1-3-4）。脳神経科学の分野では、感覚についての新しい考え方が提唱されている。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、ヒトの身体のなかで起こっている種々の生体反応をモニターして、その情報を絶えず脳に伝えている。伝えられる情報には、皮膚、筋肉、関節、歯、血管、内部臓器などに関するさまざまな機械的負荷、温度変化、化学変化、代謝過程、ホルモンやサイトカイン（免疫応答の細胞間伝達物質）のレベルなどが含まれている。図 1-3-4 のさまざまな刺激の内容を具体的に示すと次のようになる。温度ストレスは、熱い・冷たいなどの温度の変化である。これには暖かい、涼しいという痛みを伴わない感覚も含まれる。機械的ストレスは、平滑筋の伸展や圧受容などが考えられる。局所の代謝は、酸性の pH（水素イオンの増加）、低酸素症、高炭酸ガス症、低血糖、低浸透圧、高乳酸血症などである。細胞の破裂により、ATP、グルタミン酸などが放出される。皮膚への寄生体の侵入により、ヒスタミンが増加する。肥満細胞の活性化により、セロトニン、ブラジキニン、エイコサノ

イド（各種プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン）などが放出される。免疫系と内分泌系の活動では、サイトカイン、ソマトスタチンのレベルが上昇する。このように、NGF 依存性一次求心性ニューロンは、さまざま刺激に反応するポリモーダル受容器である。

NGF 依存性一次求心性ニューロンにより感知される刺激には、痛みのように警告信号として自覚されて、防衛反応行動を誘起することもある。しかし、多くは無意識のうちに脳へと伝達されて、生体の恒常性維持に働いている。恒常性はホメオスタシス(homeostasis)とも呼ばれ、多くの生理的機能が協調し合って調節されている身体の状態である。つまり、生体の動的平衡状態が保たれている状態を意味する。例えば、身体の体温（深部体温）が一定に保たれるのは恒常性維持の機構がはたらいているからで、NGF 依存性一次求心性ニューロンによる体温のモニターと交感神経による発汗の調節が重要なはたらきをする。

ヒトが痛みを感じるのは、生体の組織に侵害刺激が加わり、生体の恒常性維持の機構に異常が起きていることを、脳に警告している状態と考えることもできる。脳は、これらの情報をもとに、交感神経系を介して生体の恒常性を維持する。CIPA 患者では生体への警告信号が欠如するだけでなく、恒常性を維持する機構も障害されている。そのため、生命を維持していくために常に大きな問題を抱えている。

生体の恒常性維持には、NGF 依存性一次求心性ニューロンによる生体のモニターと交感神経が重要なはたらきをする。身体の内部に関するあらゆる情報をモニターする機能は、内感覚（interoception）とよばれている。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、温・痛覚を含むさまざまな生体で起こる変化をモニターすることで、内感覚を伝えている。これに対して、外感覚（exteroception）は、身体の外のものを認識する機能である。触覚は、視覚や聴覚などの特殊感覚とともに外感覚に含まれる。

脳と身体は末梢神経系の NGF 依存性ニューロンを介して、遠心性と求心性の双方向の情報をやりとりすることで、全体の生命活動に寄与している。自律神経に対応する求心性神経については、これまで明確には記述されてこなかった。

内感覚の概念に基づくと、NGF 依存性一次求心性ニューロンは、自律神経に対応して身体から脳へ向かう求心性神経であると考えられる。今後、内感覚の概念が広く受け入れられるようになると体性感覚に対する考え方も変わっていく可能性がある。

以上から、末梢神経系の NGF 依存性一次求心性ニューロンと交感神経節後ニューロンは、脳と身体を結ぶ神経ネットワークを形成し、生体の恒常性を維持するために重要な役割をはたしていることが分かる。

4) 脳で統合制御される恒常性維持機構の障害

交感神経を含む自律神経系の本質的な役割は、生体の恒常性を維持することである。自律神経系は、特に脳を介して、内分泌系、免疫系と互いに密接に関連し合いながら、この役割を果たしている。また、ヒトにおいては、精神・心理機能などの心的活動とも深く関連している。

CIPA 患者では、NGF 依存性ニューロンが欠損しているため、脳で統合制御される恒常性維持機構である「体温調節反射」と「防衛反応自律神経反射」が障害されている。CIPA 患者では、前者が欠如しているため、深部体温の恒常性が維持できず、環境温度に依存して体温が常に変動することになる。また、後者は、いわゆる「闘争または逃走反応 (fight-or-flight response)」とよばれるもので、動物が危険な状況にさらされたときに、身体を守る働きをする。ネコが犬に出会ったときにみせる反応を思い出してもらえばわかりやすい。このとき、自律神経の反応と運動を伴う特有の組織だった行動が起こる。すなわち、脈拍増加、血圧上昇、立毛、瞳孔散大などの交感神経の興奮反応と、背中を丸め、尾を上げるなどの反応である。これほど明らかではないが、ヒトでも苦痛や恐怖を感じたときに類似した反応が起こる。このような交感神経系の活性化をともなう情動体験は、脳に記憶されることで自分の身体を守ることにつながる。

私たちは、生後間もなくから毎日の生活の中で、危害から自分の身体を守ることを学んでいる。これには日々の不快な情動体験を周囲の状況と関連づけて学習する能力が不可欠である。しかし、CIPA 患者では、NGF 依存性一次求心性

ニューロンと交感神経節後ニューロンが欠損しているため、自分の身体に迫った危険を感知できないばかりでなく、危険の感知に伴う交感神経の活性化がまったく起こらない。つまり、痛みなどの不快な体験、あるいはその記憶と関連して反射的に惹起される情動反応が起こらない。さらに不快な情動体験と関連づけてこのときの周囲の状況を記憶し、再度同様な状況に遭遇したときにあらかじめ危険を回避する行動をとるなどの学習が困難になる。このため、日常生活でも常に危険にさらされている状態にある。

最近、「情動と感情」などの心的活動は脳と身体との相互作用に依存しているという考え方が提唱されている。このような心的活動は、生物進化の観点から見ると、脳で統合制御される身体の恒常性維持や生体の防御機構と密接に関連している。この考え方に基づくと、NGF依存性ニューロンは「情動と感情の神経生物学的基盤」になっている可能性がある。

【参考文献】

1. Ahmad S, Dahllund L, et al: A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. Hum Mol Genet 16: 2114-2121, 2007
2. Carvalho OP, Thornton GK, et al: A novel *NGF* mutation clarifies the molecular mechanism and extends the phenotypic spectrum of the HSAN5 neuropathy. J Med Genet 48: 131-135, 2011
3. Cox JJ, Reimann F, et al: An *SCN9A* channelopathy causes congenital inability to experience pain. Nature 444: 894-898, 2006
4. Craig AD: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 3: 655-666, 2002
5. Damasio AR: Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain. Putnam and Sons, New York, 1994
6. Damasio A, Carvalho GB: The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. Nat Rev Neurosci 14: 143-152, 2013
7. Drenth JP, Waxman SG: Mutations in sodium-channel gene *SCN9A* cause

- a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest* 117: 3603–3609, 2007
8. Einarsdottir E, Carlsson A, et al: A mutation in the nerve growth factor beta gene (*NGFB*) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 13: 799–805, 2004
 9. Goldberg YP, MacFarlane J, et al: Loss-of-function mutations in the *Nav1.7* gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71: 311–319, 2007
 10. Indo Y, Tsuruta M, et al: Mutations in the *TRKA/NGF* receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13: 485–488, 1996
 11. Indo Y: Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in *TRKA (NTRK1)* gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat* 18: 462–471, 2001
 12. Indo Y: Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron: lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Auton Neurosci* 147: 3–8, 2009
 13. Indo Y: Nerve growth factor, pain, itch and inflammation: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Expert Rev Neurother* 10: 1707–1724, 2010
 14. Indo Y: Nerve growth factor and the physiology of pain: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin Genet* 82: 341–350, 2012
 15. Indo Y: Neurobiology of pain, interoception and emotional response: lessons from nerve growth factor-dependent neurons. *Eur J Neurosci* 39: 375–391, 2014
 16. Indo Y: Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. 2008 Aug 5 [Updated 2014 Apr 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/> 2018. 6. 1 アクセス

17. 犬童康弘: 先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と内感覚と自律神経. 自律神経 52: 36-40, 2015
18. 犬童 康弘: 先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と痛みの生理学: 内感覚と交感神経と情動の関係. 脳と発達 47: 173-180, 2015
19. 犬童 康弘: 末梢神経系の神経成長因子依存性ニューロン -自律神経系の基礎科学的研究 update-. 神経内科 87: 54-61, 2017
20. 犬童 康弘: 先天性無痛無汗症. 発汗学 24: 46-51, 2017
21. Indo Y: NGF-dependent neurons and neurobiology of emotions and feelings: Lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Neurosci Biobehav Rev 87: 1-16, 2018
22. Larsson E, Kuma R, et al: Nerve growth factor R221W responsible for insensitivity to pain is defectively processed and accumulates as proNGF. Neurobiol Dis 33: 221-228, 2009
23. Mardy S, Miura Y, et al: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: novel mutations in the *TRKA (NTRK1)* gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor. Am J Hum Genet 64: 1570-1579, 1999
24. Minde J, Toolanen G, et al: Familial insensitivity to pain (HSAN V) and a mutation in the *NGFB* gene. A neurophysiological and pathological study. Muscle Nerve 30: 752-760, 2004
25. Miura Y, Mardy S, et al: Mutation and polymorphism analysis of the *TRKA (NTRK1)* gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families. Hum Genet 106: 116-124, 2000
26. Schon K, Parker A, Woods CG. Congenital Insensitivity to Pain Overview. 2018 Feb 8. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (eds), GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481553/> 2018. 6. 1 アクセス
27. Staud R, Price DD, et al: Two novel mutations of *SCN9A (Nav1.7)* are associated with partial congenital insensitivity to pain. Eur J Pain 15: 223-230, 2011

28. Toscano E, Simonati A, et al: No mutation in the *TRKA (NTRK1)* gene encoding a receptor tyrosine kinase for nerve growth factor in a patient with hereditary sensory and autonomic neuropathy type V. *Ann Neurol* 52: 224-227, 2002

第 2 章

病態とケア各論

基本的な症状

基本となる症状、小児科領域でよく見られる症状について、年齢別に概説する。

1. 乳児期

新生児期の先天代謝異常検査のための採血時に、注意すれば無痛に気付く可能性はあるが、不明熱などが併存しない限り困難であろう。その後の予防接種でも痛がらないと思われるが、見過ごされることが多く無痛を早期に発見することは稀である。発汗障害のため、環境温に依存して高体温をきたしやすく、保育器内での高体温で気付かれる例や、乳児期早期（1か月未満例も）に熱性けいれんをみる例もある¹⁾。熱性けいれんを起こした例では7割が40-42°Cと通常よりも高体温であった¹⁾。一方寒冷環境では末梢血管の収縮が不良かつ鳥肌がたたず、低体温になりやすい。このように高温、低温環境でともに体温調節に問題を有する。

低緊張を伴う運動発達遅滞や言語発達遅滞がある他、上述の体温コントロール不良と関連して、不機嫌、睡眠障害、哺乳力障害、体重増加不良が目立つ例もある。さらに生後6か月頃、歯牙の萌出とともに、無痛ゆえの舌、口唇や手指の咬傷が絶えず、手指や爪の変形、その後 head banging などの自傷行為も出現する。このことが新たに気分障害、睡眠障害、哺乳力障害の原因となることも多く悪循環に陥る。この時期の自傷、睡眠障害、哺乳力障害に関する早期の歯科的対応（保護プレート）、睡眠覚醒リズムの確立は重要である。

何故痛みがない場合、口腔内や指を噛み続けるのか、真の理由は不明だが、痛みがないからこそそうする、もしくは触覚や圧覚（残っている Aβ 線維の機能）の確認行為などが考えられる。触覚はむしろ過敏といえる。味覚、嗅覚は保たれている。

移動が可能になると何でも触ってしまうが、温冷覚障害のため「熱い・冷たい」はわからず、火傷（手足や口腔内熱傷・低温火傷）の可能性があり、十分な注意が必要である。

2. 幼児期

上記自傷は1歳半までに減少することが多いが、幼児期後期にも残っていることもある。

歩行開始が一般に遅いが、歩き始めると鋭い痛み(fast pain, A δ 線維による)も、鈍い持続する痛み(slow pain, C線維による)も感じないことから、骨折や捻挫、脱臼などの外傷が絶えないことが最も問題となる。症状が悪化しても気づくのが遅れる危険があり、受傷時の特定が困難なことも少なくない。また、疼痛体験からフィードバックされる危険回避や行動の自主規制ができず、本人の自覚が生まれる学童期までは、家族や施設職員が個別の配慮を行う必要がある。普段と違う歩き方、手の使い方、局所の腫脹、発赤を見逃さないことは重要である。骨格筋や消化管の機械的あるいは炎症による損傷も疼痛として知覚されず、発見が遅れることが多い。このように本症では生体に対する警告サインとしての疼痛が知覚されず外傷や炎症が重症化することが多いのが特徴といえる。関節の変形～破壊により長期的にシャルコー関節と呼ばれる状態に陥ることもある。

3歳頃は骨折部位が足根骨や中足骨に多いのが特徴とされる。本症は感覚入力系の障害のため、物をつかむ力が極めて強く、状況に応じた調節力が乏しく²⁾、歩行にも同様な無理な力が加わり、通常骨折しない足根部の骨折がみられるのであろう³⁾。本症では誘因不明の骨折がみられるため、「虐待」も疑われることがあり「不明骨折」の鑑別に本症を入れる必要がある³⁾。無汗症のため皮膚が乾燥し、角化が進み、皮膚のバリアー機能が低下し、また打撲などの外傷に弱く、化膿しやすく、また創傷治癒機転も遅く骨髄炎、蜂窩織炎となることも多い³⁾。知的発達症や多動傾向もこれらの症状を悪化させる要因となりうる。熱傷のリスクは乳児期と同様である。

けいれん重積症や、熱中症、急性脳症で重篤な後遺症を残す危険もある。2003-2004年の報告では死亡例もこの頃が多く、3歳までに2/3、8歳までに1/6、成人例1/6であった。その後本症の理解が広まってきたが、数例の死亡例が加わっており、その大半が急激な高熱と難治けいれんで、数日のうちに亡くなっており、ICU管理による高体温とけいれんの管理が求められる^{4,5)}。

3. 学童期

運動が活発になり、さらに骨折しやすく、特にギプス治療後に新たな骨折を生じる例がある。関節変形、関節弛緩、脱臼など整形外科的問題が多く、スト

レスをためやすい時期で、対応が苦慮される³⁾。一方で永久歯の萌出による咬傷は乳歯萌出期よりも目立たないとされる。

顔貌の特徴として鼻根部が高く幅が広い（鼻筋が通った印象がある）、ややほれぼったい眼瞼、大きめの耳介など特徴的な例が1/3から半数にみられる。これらの特徴は学童期以降で男女を問わずより明らかになることが多い。逆に鼻根部が低い例や他に顎が小さい、両眼の距離が近い例などもある。さらに頭囲、身長ともに年齢平均より小さい例がみられる³⁾。

4. 青少年・成人期

一般に10歳頃から多動も減り、自ら身を守る習慣もでき、外傷なども減る³⁾。しかし一旦損傷を受けた関節を酷使続けると、シャルコー（Charcot）関節になる。体温調節障害はこの時期にも軽快することなく続き、適切な温度環境の設定は必要である。室内外の温度差も生体の恒常性維持に影響し、大きなストレスとなる。

【参考文献】

1. 栗屋 豊、二瓶健次、三宅捷太: 先天性無痛無汗症にみられる有熱けいれんの実態について. 小児科臨床 50: 2342-2344, 1997
2. 河島則天: 無痛無汗症における握力コントロール. In: NPO 法人無痛無汗症の会トゥモロウ第15回神戸シンポジウム報告書. p77-78, 2008.
3. 栗屋豊: 先天性無痛無汗症. 小児内科 28: 184-190, 1996
4. 無痛無汗症国際シンポジウム2003報告書. 和文 p114 ; 英文 p 110, NPO 法人無痛無汗症の会トゥモロウ発刊, 2004
5. 第15回無痛無汗症仙台シンポ・健診会, クルズス資料. NPO 法人無痛無汗症の会トゥモロウ, 2008

けいれん・てんかん・意識障害

先天性無痛無汗症 (Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis: CIPA) は、温覚・痛覚の欠如と発汗障害に加えて、知的発達症を伴う常染色体劣性遺伝の疾患であり、その原因は、チロシンキナーゼ型神経成長因子受容体 (TrkA) をコードする遺伝子 *NTRK1* の機能喪失型変異である。その結果、患者は NGF (神経成長因子) 依存性ニューロンである NGF 依存性一次求心性ニューロンと交換神経節後ニューロンが欠損している。

CIPA 患者にみられる温覚・痛覚の欠如と発汗障害は、NGF 依存性ニューロンが特異的に欠損するためであり、患者では、内臓痛も含めたあらゆる痛みの感覚に加えて、痒みも欠如する。

体温調節機能は、交感神経系の重要な機能の一つであるが、交換神経節後ニューロンは、皮膚の血管、立毛筋、汗腺、さらに身体内部のあらゆる種々の臓器や組織の機能を調節する。体温の恒常性維持には、NGF 依存性一次求心性ニューロンと交感神経系の両者が正常に機能することが必要であるが、CIPA 患者ではこれらの機能が障害されるので、環境温度に依存した高体温または低体温など体温調節障害がみられる。環境温度が高い時の体温調節は、ヒトは、皮膚の血管を拡張させるとともに、発汗することによって熱を放散しているが、CIPA 患者では、無痛に加えて無汗による高体温が特徴的な症状の一つになっている。

乳児期の症状として、未熟児などで哺育器などに入った場合は、汗をかけないため高体温になりやすく、異常に気づかれる。乳児期に不明熱で検査入院する例も多いが、CIPA を鑑別診断に入れておく必要もある。

1. 有熱時のけいれん

われわれの患者会の調査では、熱に伴うけいれん (熱性けいれん) が 46% と高率にみられ、しかも生後 6 か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。発症時の熱は 40~42°C の高熱で、けいれんをおこした例が 7 割で、全体の 87% までが、回数が 1~2 回と少なく持続時間も短く予後は良好であった。

全体として、けいれんの閾値は特に低くはないと考えられた。まだ無痛無汗症と診断がついていない、またはついていても発熱対策が十分とれていない乳児期の早期例が約半数であった。

また、6 か月未満の熱性けいれんは、一般にてんかん疑いとされ、抗けいれん剤の投与も検討されるが、本症の場合は、すぐに投薬せず、脳波検査を含めた経過観察でよいと思われた。

この調査から、20年たち、本疾患の早期発見、発熱などへの早期対策が進み、現在は、有熱時のけいれんの頻度は低下していると思われる。

2. 憤怒けいれん

予後良好な憤怒けいれんが、1～2歳までに、8例（12%）とやや高率に出現し、それらの中には、数十回、数百回などの高頻度例もみられた。

3. てんかん

無熱性けいれんで発症し、その後てんかんと考えられた例が9%と高率で、ウェスト症候群、レノックスガストー症候群が各1例みられた。1歳台発症が半数、残りも6歳までに発症した。他に新生児期のみ無熱けいれんが2例みられた。

4. けいれん重積、急性脳症

けいれん重積や熱中症に関連したと推定されると急性脳症は、8例（12%）と高率で、主に3歳以前に認められた。その際の体温は41℃程度の高熱が多く、けいれんも数日にわたって断続的に出現した症例もあった。予後は不良で、死亡例や重度の脳障害を残した例があった。

乳児期の死亡例が、その後の調査を含め、8例把握されたが、その死因として、高熱とけいれん重積を認め、急性脳症が疑われる例が多くあった。1例、整形外科手術後、1日たつて発症した症例があり、周術期とその直後の体温を含めた十分な管理が必要と思われる。

本症の乳幼児期では、感染を契機に脳症のような状態になって、急死や重度脳障害を残す例もあり、本症の早期発見と、発熱時やけいれん時の早期の十分な治療だけでなく、小児科医や小児神経科医の定期的フォローが重要である。

【参考文献】

1. 犬童康弘：先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と痛みの生理学：内感覚と交感神経と情動の関係．脳と発達 47：S173-179，2015
2. 栗屋豊ほか：先天性無痛無汗症にみられる有熱けいれんの実態について．小児科臨床 50：2342-2344，1997
3. 栗屋豊：先天性無痛無汗症の死亡例の検討．脳と発達 42：S294，2010
4. 栗屋豊：日本における先天性無痛無汗症-疫学とけいれん性疾患の実態．SSK無痛無汗症 国際シンポジウム2003 報告書：23-24
5. 栗屋豊：先天性無痛無汗症-診断から生活指導まで-小児神経学の進歩．第32集：28-37，2003

消化器症状・自律神経症状

先天性無痛無汗症の患者のアンケートでは23人中5人に周期性嘔吐症の既往があり、23人中11人に下痢、便秘等の消化器症状の既往があった。これらの消化器症状の原因はおそらく様々で先天性無痛無汗症に特有のものかどうかは不明だが、痛覚がないことから炎症性腸疾患を繰り返して、手術歴があれば癒着もできそれが繰り返す消化器症状の原因になりえる。しかしそういう消化器自体の実際の病変がないにも関わらず周期性嘔吐症が起こることもある。周期性嘔吐症は現在偏頭痛の中に含まれる疾患だが、原因は単一ではない。睡眠リズムの問題で出てきたセロトニン神経系の異常が関わっている可能性も考えられている。様々なストレスに対して自らを防御する仕組みが生体には備わっているが、いわゆるストレス耐性に関わっているのが視床下部—下垂体—副腎系である。セロトニン神経系はこのシステムを側面から支え、ストレス耐性を保つ役目をしているが、この機能が落ちると種々のストレスにより身体症状が出るようになる。治療としては周期性嘔吐症の背景にあるものを探る必要はあるが、何もストレスはなくとも起こることもあり、おそらく未知の習慣化された神経回路が関わっている可能性がある。

予防内服としては抗ヒスタミン剤のシプロヘプタジン（ペリアクチン®）が効くことがある。まず最初に試みてみるとよい薬剤である。また種々の抗てんかん薬（バルプロ酸（デパケン®）、ジアゼパム（セルシン®）、フェノバルビタール（フェノバル®）等）が効果を示すこともある。シプロヘプタジン（ペリアクチン®）はセロトニンを抑制し、逆にバルプロ酸はセロトニンの活性を上げるとされており、いずれにしてもセロトニン系の調節作用が効果をもたらすと考えられる¹⁾。重症例は脱水を点滴で補う必要があるが、周期が一定していて前兆が分かればジアゼパム座薬（ダイアップ®）の使用で軽症化できる場合もある。また高血圧や抑うつ状態が合併することが多くある。高血圧のほとんどは経過観察で十分である。抗うつ剤（アミトリプチリン（トリプタノール®））が抑うつ状態のみでなく周期性嘔吐症の発作自体に効くこともある。重症例では偏頭痛薬であるスマトリプタン（イミグラン®）点鼻・皮下注や、化学療法の際の嘔気に対し使用されるグラニセトロン（カイトリル®）なども効果があるとされる。以上の薬剤の効果はいずれも経験的なもので症例ごとに有効な薬剤は異なる。この周期性嘔吐症の根本的治療は今のところないが、睡眠リズムの乱れ

と相関する場合もあり、昼夜の適切な睡眠・覚醒リズムの確立が間接的に軽症化へ導く可能性があると考えられる。

重篤な便秘，下痢対策も患者家族の QOL 確保にとっては重要になる。排便のペースには個人差があり、必ずしも毎日出ないと病的だということではないが、しつこい便秘，下痢は抗てんかん薬など定時の薬剤を服用している場合血中濃度の不安定さを招く。また、気分の不安定化をもたらす。薬剤治療は消化器そのものに器質的疾患がないこと、つまり機能性便秘であることを確認してから行う。また食事や運動、排便などの生活習慣の配慮で治らない場合には薬物治療になる。海藻（ワカメ、ヒジキなど）、ゴボウ、ニンジンなど食物繊維に富む高残渣食も効果がある。便秘に対してはピコスルファート（ラキソベロン®）が特に乳幼児には使いやすく繁用されている。一般的には寝る前に1回服用、その滴数はかなり個人差があり、4-5滴でも下痢になることがあるので便の性状をみながら適宜調節する必要がある。逆に年長以上で10-15滴でも効かないこともある。（標準量としては0-1歳：2-3滴、1-6歳：6-7滴、7歳以上：10滴、効果に応じ適宜増減）座薬ではピサコジル（テレミンソフト座薬®）、内服薬としては酸化マグネシウム、ラクツロース（モニラック®）、マルツエキスがある。またグリセリン浣腸薬も繁用される。内服薬でうまくいかない場合はあまり躊躇せず浣腸すべきと考える。排便リズムの確立は睡眠リズムの確立と同様日中の気分の安定にも重要である。

下痢が食中毒、感染性胃腸炎等による場合は原病の治療を、またそれらが除外できストレス耐性低下のための身体症状と捉えられる場合には水分確保、柔らかいものに食形態変更、整腸剤（ビオフェルミン®、ミヤ BM®、ビオラクチス®等）などで保存的に経過をみる。周期性嘔吐症、便秘と同様に昼夜の生活リズムの調整が重要である。

また、自律神経症状のひとつとして夜尿・昼間遺尿症の頻度が高いことが知られる。これは無汗症のため尿量が増えることと、特に暑い季節や暑い場所では、冷たい水分を多く取って（生理的多飲）体温低下を図ろうとするためである。多飲多尿は日中の社会生活上、また夜間の睡眠障害にもつながるため適切な対応が必要である。自律神経機能低下の一症状として尿閉がみられることもある（一部の機序は糖尿病で尿閉をきたす末梢神経障害（排尿筋低活動，膀胱感覚低下）と共通する²⁾）。抗てんかん薬を多剤服用している場合にも合併症として認めることが多い。尿閉は尿路感染や腎不全の誘因となったり、不快感の

基になり気分障害を誘発することもあるので適切な対応（間欠導尿）が便秘の場合と同様に必要となる。膀胱からの知覚神経はA δ およびC 線維の2種類からなっている。ネコを用いた実験から、膀胱の伸展に伴う尿意はA δ 線維を介して伝達され、正常の排尿反射は、骨盤神経を経由するA δ 線維によって引き起こされる³⁾。一方、C 線維は通常の膀胱伸展に反応せず、痛みなどの強い侵害刺激のみに反応する。つまり、正常の状態では膀胱に由来するC 線維は活動していない。蓄尿反射は、主に脊髄レベルの反射によって制御され交感神経（下腹神経）、体性神経（陰部神経）の興奮によって膀胱の弛緩と尿道の収縮が引き起こされる。尿排出反射は、脊髄から脳幹にいたる反射によって引き起こされ、副交感神経（骨盤神経）の興奮による膀胱収縮と尿道弛緩が起こる。そして、これらの反射は、骨盤神経を経由する有髄A δ 線維および無髄C 線維の2種類の知覚神経のうち、A δ 線維を介して引き起こされる³⁾。有髄A δ 線維が消失する本症で尿排出反射の不全により尿閉が起こる可能性がある。詳細は泌尿器科でのウロダイナミックス検査が必要となる。

【参考文献】

1. 野村芳子、余谷暢之、ほか: 周期性嘔吐症における薬物療法の効果および運動と睡眠発達の特徴に関する検討. 脳と発達 48: 401-405, 2016.
2. 榊原隆次、岸雅彦、ほか: 神経内科と膀胱～排尿の神経機序と排尿障害の見方・扱い方～. 臨床神経 53: 181-190, 2013
3. 吉村直樹: 排尿反射機構に関する新しい考え. 日薬理誌 (*Folia Pharmacol. Jpn.*) 121: 290-298, 2003

睡眠および運動発達

1. 小児の睡眠と運動発達について

乳児発達はその定型性からプログラムされた時間軸に沿って自由度の少ない狭い行程を行っているようにもみえる。環境との相互作用もこれを大きく推進する。中でも「9か月の奇跡」¹⁾という言葉があるように乳児期後半には運動発達のみならず睡眠覚醒リズムや共同注意が目覚ましい変化をみせ、我々はそれを観察することができる。

乳児期の睡眠・覚醒リズムをみると生後1か月の睡眠は1-3時間の分断された睡眠で昼夜の変化は乏しい(多相性断続睡眠) ウルトラディアンリズム(超日性リズム)といわれるものである。まだ昼夜の明暗サイクルには同期しない(図2-4-1)。3-6か月になると夜間睡眠割合が増加しサーカディアンリズムの基礎が出現する。6か月では持続の長い睡眠時間帯は夜間に集中し、最長睡眠時間帯の開始時刻が、ほぼ一定の時刻になる。このことは昼間の睡眠が夜の入眠時刻にあまり影響を与えなくなったと解釈できる。乳児期初期と後半では昼間の睡眠の意味がやや異なってくる。6か月以降で夜間睡眠が連続性をもち、割合が増加し、9-12か月で夜間睡眠がさらに強化され、2回の午睡リズムも確立され周期は約24時間となる。図2-4-2に示したように約24時間周期が連続的に強化される。生後9-12か月は昼夜の違い、特に昼間に覚醒することを覚える過程といえる²⁾。夜間睡眠割合は月齢毎に増加するが24時間の総睡眠時間は減少傾向にありそれは午睡の減少のためである(図2-4-3)。これらの睡眠覚醒リズムにおける約24時間周期(サーカディアンリズム)の確立は乳児期の発達全体を無意識の領域から支える。

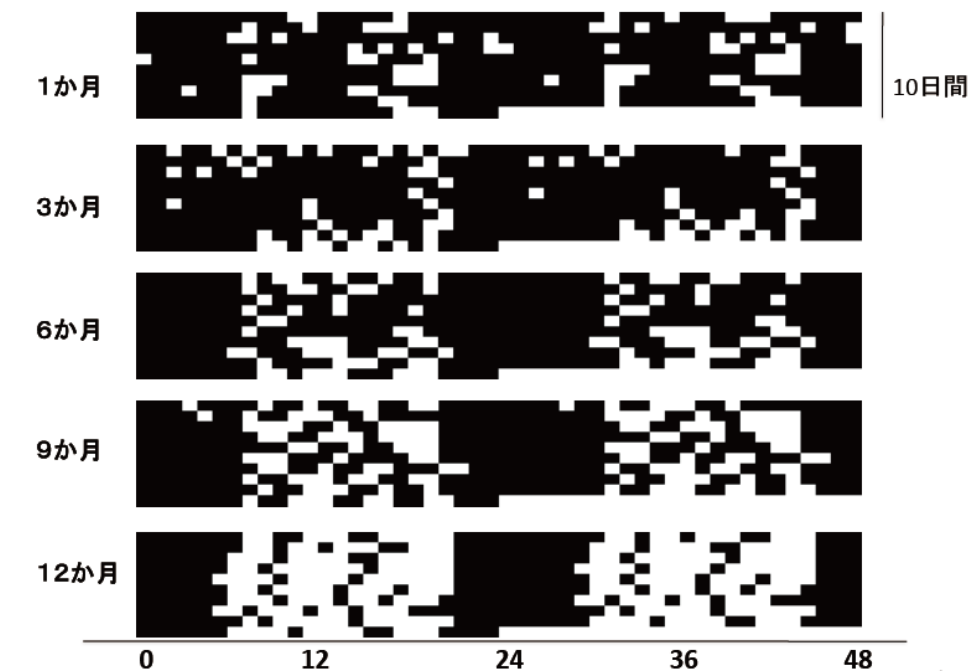


図 2-4-1 定型発達生後1年の睡眠覚醒リズムの変化 (文献3より引用)

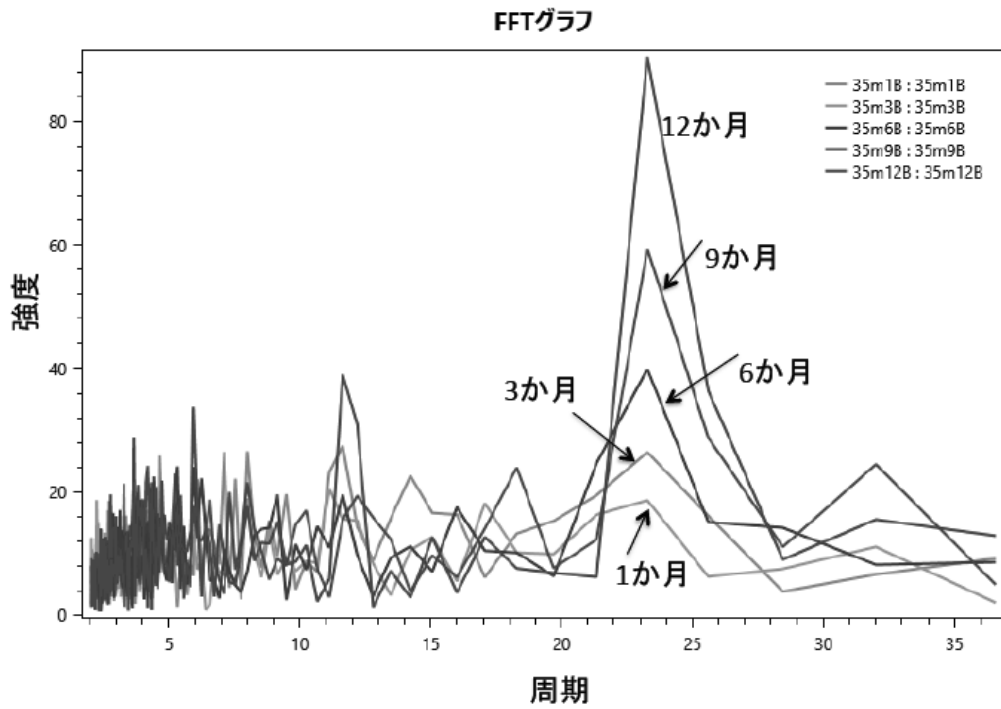


図 2-4-2 定型発達生後1年の睡眠・覚醒リズムの周期の変化 (FFT 法)
(文献 3 より引用)

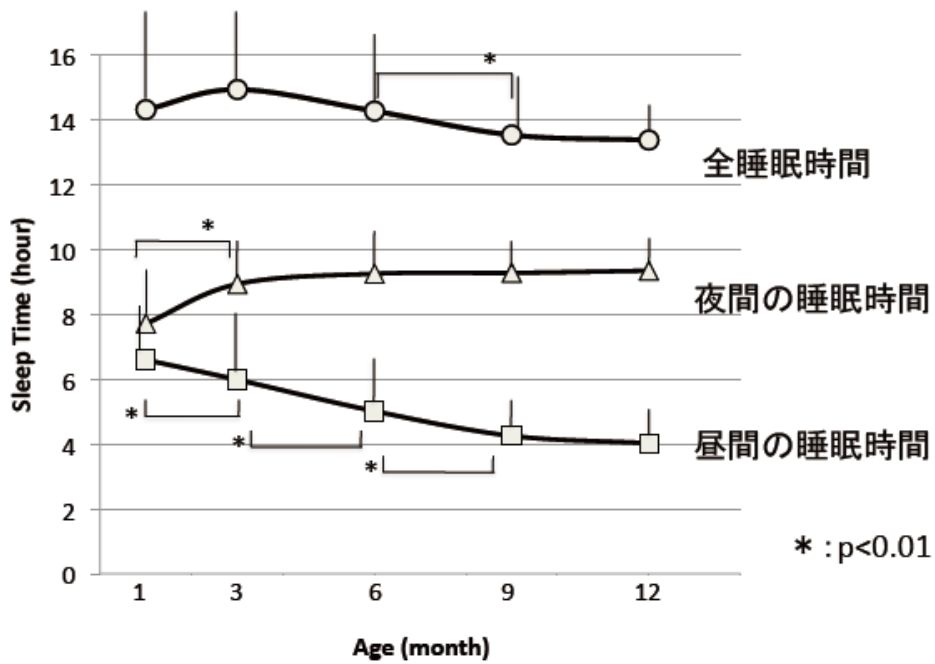


図 2-4-3 定型発達乳児期の睡眠時間の変化 (文献 3 より引用)

運動発達と睡眠を考えた場合、頸定が完成する生後4か月頃、睡眠段階としてのレム(REM: Rapid Eye Movement)期の完成がみられることは注目すべきである。抗重力筋の緊張消失がこの時期にレム期に限局する²⁾。REM期の形成にはコリン作動系活性化とセロトニン、およびノルアドレナリン作動系抑制が必要だが、この2つの系は脳幹由来の筋緊張抑制系と促通系としてそれぞれ働く。ここにおいて運動発達と睡眠構造およびリズムが緊密な連携をとることになる。これらは睡眠覚醒リズムの強化(昼間の覚醒)とハイハイや歩行の成熟(これ自体が覚醒刺激となる)にも連携して機能する。これらの原因、相互関係は不明な部分が多いが、頸がすわる頃には睡眠段階の中でレム期が完成するという事は重要なことである。レム期とは急速眼球運動や脳波の低振幅化、抗重力筋の緊張消失、夢を見ている段階等が特徴だが、この中で抗重力筋の緊張消失は他の要素より遅れて4か月頃に完成する。これに関するのは脳幹コリン神経系やセロトニン神経系とされる。レム期においてはコリン神経系は活性が高くセロトニン神経系の活性は消失している。さらにロコモーションに関してはコリン神経系は筋緊張抑制系として、セロトニン神経系は筋緊張促進系として働く。このように睡眠、運動発達は複数の神経系の巧みな連携によって成熟していく。

出生後からの近親との愛着形成(二項関係)に加えて9か月頃からは姿勢維持やロコモーションの発達による運動の自由度増加、昼間の覚醒時間の増加が身体の空間的拡張をもたらす視覚的共同注意も遠隔化(三項関係)がなされ、これらが無意識の領域に繰り込まれ、発達していくと考えられる³⁾。

2. 先天性無痛無汗症の睡眠と運動発達について

先天性無痛無汗症の患者のアンケートでは表1のような睡眠と運動発達の問題が明らかになっている。夜間にまとまって寝る傾向が少ない3-5か月での異常を23人中13人に認め、6-12か月での睡眠で23人中16人が中途覚醒の多さが目立ち、夜泣きで困ったことが23人中10人であったという結果であった。この時期が夏季にかかった場合、特に顕著だったが必ずしもそれだけが理由ではないと考えられる。

またはいはいの開始の遅れは23人中14人に認め、そのうち5人は四肢協調運動の未完成なはいはいだった。歩行開始は記載のあった17人で平均18.5か月(11-24か月)と遅い傾向にあり、23名全員の家族が身体は柔らかいと感じていた。

Sobrevielaらによるラットなどを用いた先天性無痛無汗症の原因としてのTrkA-NGFシステムの脳内分布解析から先天性無痛無汗症ではコリン神経系とセロトニン神経系が発達上機能低下している可能性があり、上記睡眠構築、身体の柔らかさ、ロコモーションの発達の未熟性と関連するものと思われる。

3. 対策について

睡眠・覚醒リズムの未熟さは内在する神経系の病理に基づくものもあるが体温調節障害が特にリズムの確立を遅くする要因であることは疑いない。エアコン等による夏季の高体温予防、冬季の低体温予防は最重要となる。睡眠リズムの問題は幼児期に落

ち着く場合とそうでない場合がある。深い睡眠を保証するためには昼間の活動度を上げることが必要だが骨折の既往がある場合、難しくなってくる。寝付きが悪い、夜間中途覚醒が多く、昼間も覚醒度がいま一つという場合には入眠剤を使ってもよいと考える。ベンゾジアゼピン系（ニトラゼパム（ネルボン®、ベンザリン®）等）、トリクロホスナトリウム（トリクロリール®）で入眠をはかったり、熱性けいれんの既往が複数回あって高体温の場合は入眠もかねて夜間ジアゼパム座薬（ダイアアップ®）を使うことも可能である。特に夜泣きに対する対策は、一般的ではないが家族が疲れ果てるような場合には、上記薬剤や少量L-ドーパ、漢方（抑肝散、甘麦大棗湯など）、年長以上ではSSRIなどのセロトニン神経系に作用する薬剤も候補に挙がる。また寝付きが悪い、もしくは寝付く時間が少しずつ遅くなる（ある日は9時、翌日は10時、翌々日は11時というように）傾向があればメラトニン（メラトベル®）が奏効する可能性がある。本剤は2020年に小児適応が得られた。ラメルテオン（ロゼレム®）はメラトニンと類似の作用のある薬剤で2010年から成人に使用可能となった。小児に対しては適応外使用だが、奏効することも少なくなく、重大な副作用は認めない⁴⁾。本剤は上記メラトニンに移行していくのではないかと思われる。睡眠のどこに問題があるかは最低2-3週間睡眠表をつけてみるのが重要である。

運動発達に関してはいずれcatch-upすることが多く、対策としては骨折に伴う関節変形等に対する整形外科的対応が主となる。多動や注意集中困難がある場合も上記睡眠の調節が奏効する場合がある。

表1 CIPA 23名の乳児期の睡眠、筋緊張、はいはいについて

年齢	睡眠(0-2Mo)異常	睡眠(3-5Mo)異常	睡眠(6-12Mo)異常			身体は柔らかかった	はいはい開始(Mo)	はいはいの 패턴の異常
			中途覚醒が多かった	夜泣きで困った	よく寝る子だった			
3	-	+	+	-	-	+	14	-
4	-	-	-	-	+	+	9	-
7	-	-	-	±	-	+	9	-
12	-	+	?	-	-	+	12	+
15	-	+	+	+	-	+	10	-
12	-	+	+	+	-	+	11	-
2	?	-	-	-	-	+	12	-
3	-	+	+	+	-	+	18	-
22	-	-	+	-	-	+	10	-
30	-	-	±	-	-	+	8	-
4	+	-	-	-	+	+	15	+
7	-	+	+	+	+	+	10	-
19	-	-	+	-	+	+	10	+
12	+	+	+	+	-	+	10	-
27	-	+	+	+	-	+	14	-
6	-	+	-	-	-	+	?	-
6	-	+	+	-	-	+	17	-
19	?	?	?	?	-	+	9	+
27	+	+	+	-	-	+	12	-
35	-	-	+	+	-	+	22	-
6	-	+	+	+	-	+	9	+
19	-	+	+	+	-	+	8	-
32			+			+	12	?

【参考文献】

1. Tomasello M: On the interpersonal origins of self-concept. In: Neisser U (ed) The Perceived Self - Ecological and interpersonal sources of self knowledge, Cambridge University Press, 174-184, 1993
2. 瀬川昌也: 睡眠のメカニズム. 小児内科 40: 14-17, 2008.
3. 久保田雅也: 乳児期の運動—運動における意識と無意識. 発達 148: 40-46, 2016.
4. 杉浦 由希子, 久保田 雅也、他. 小児精神神経疾患に関連する睡眠障害に対する ramelteon の効果. 脳と発達 (掲載予定)、2020.

皮膚の障害

皮膚は人体の最外層にあって体の外と中を区切り、外界のさまざまな環境変化・刺激・有害物質から人体を守るバリアとしての働きをしている。また、バリア機能だけでなく、温痛覚などの感覚機能、汗腺から汗を分泌することによる体温調節機能、外来抗原を認識して排除しようとする免疫機能などもあり、実にさまざまな大切な働きをしている人体最大の臓器ともいえる。無痛無汗症の皮膚では、これらの皮膚の機能のうち発汗がない、もしくは極端に少なく、痛覚はじめ知覚神経が機能していないため、皮膚および人体にさまざまな重大な障害をもたらす。そのことを理解するために、まず皮膚の解剖学的特徴と生理学的機能について簡単に説明した上で、無痛無汗症の皮膚の特徴について述べる。

1. 皮膚の構造

1) 表皮 (図 2-5-1, 2-5-2)

皮膚の最外層にあり、石垣状に密に表皮角化細胞（ケラチノサイト）が重なり層をなしている。最下層の基底層において細胞分裂し表層に向かって上昇し、約4週間¹⁾で最上層に到達して核を失い、薄く平坦化し、角層となって屋根瓦様に表皮の最外層をなす。この角層は10 μ と僅かラップ1枚分の厚さしかないが、薄くても強力なバリアとして働き、垢としてはがれおちる直前まで皮膚を強力に守っている。また、基底層の基底細胞がメラニン色素を有し、外界から入ってくる紫外線を吸収して皮膚の深部に到達するのを防ぎ、有害な紫外線から皮膚を守っている。多くの紫外線を浴びるとメラニンが増加し、日焼けすることによってさらに守りを強化する。

2) 真皮 (図 2-5-1, 2-5-2)

表皮の下の層で、血管や神経、膠原線維、弾力線維などが豊富にあり、毛包、皮脂腺、汗腺も真皮から出ている。温痛覚などの知覚神経が皮膚感覚をつかさどり、素早く危険を察知して、人体を侵襲的な刺激から守る働きをしている。膠原線維や弾力線維は皮膚の柔軟性や弾力性を保ち、少々の力が加わってもしなやかに対応して傷つきにくい仕組みを作っている。

3) 皮下脂肪組織 (図 2-5-1)

真皮の下にあり、主に脂肪組織と血管からなり、栄養分を蓄えている。同時に皮膚にクッション性を持たせ、保温機能を持っている。

4) 皮膚付属器 (毛包・皮脂腺・汗腺：図 2-5-1)

皮膚には、頭髮や眉毛以外にも、手掌と足底以外には一定間隔で毛が生えて

いる。毛は真皮内の毛包から始まり、表皮を貫いて外へ伸びている。毛包には、血管や神経が入りこみ、毛に酸素と栄養分を供給し、またその供給量を神経が調節している。

真皮内を貫く毛幹の途中に、毛を逆立てる立毛筋と皮脂を分泌する皮脂腺があり、毛孔から皮脂を少しずつ分泌し、皮膚の表面を皮脂膜でワックスのように覆い守っている。皮脂の分泌は性ホルモンの影響を受け、思春期になると急激に分泌が亢進する。

汗を分泌する汗腺は、腋窩や陰部などにあるアポクリン汗腺と、全身の皮膚に一定間隔で分布するエクリン汗腺があり、汗を分泌し体温調節や水分調節を行っている。汗を生成する汗腺分泌部は真皮深くにあり、汗管が表皮を貫いて皮表の汗孔から汗を分泌している。

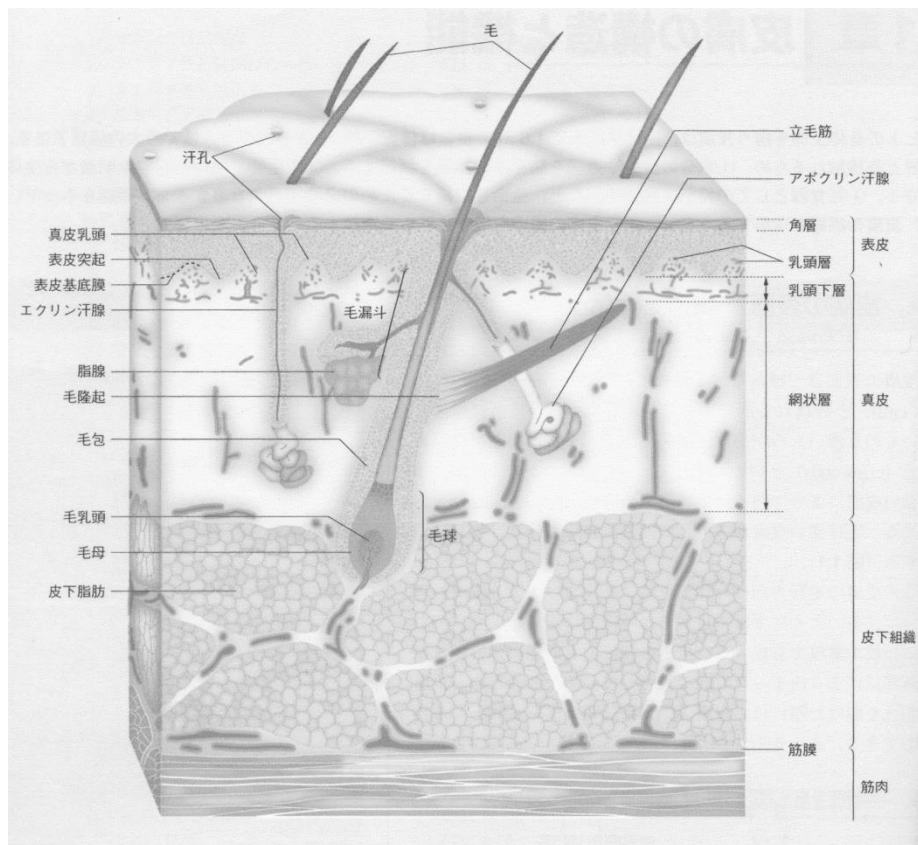


図 2-5-1 皮膚断面図 (文献 1 より引用)

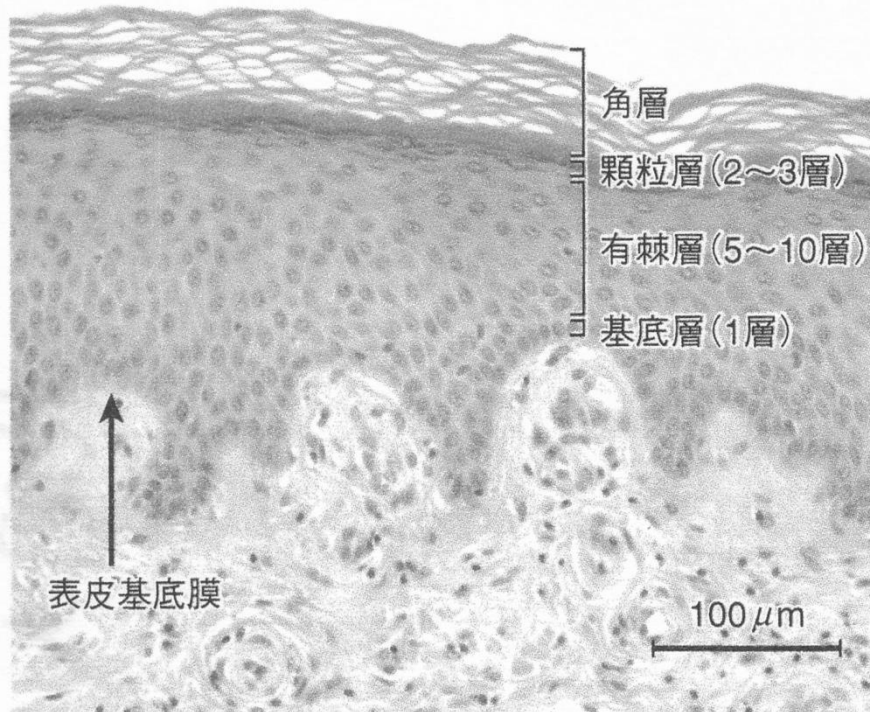


図 2-5-2 表皮を構成する 4 層構造 (文献 1 より引用)

2. 皮膚の機能

1) 保護作用 (バリア機能)

外界のさまざまな有害物質、細菌、ウイルス、カビ、ホコリ、紫外線、化学物質、機械的刺激などをシャットアウトし、皮膚から体内へ侵入しないようにバリアとして働いている。また水分や体液が皮膚から外に漏出しないようにも働いており、内外両方向からの通過を防いでいる。この働きを主に担っているのは、角層と表皮細胞で、表層の皮脂膜もそれを助けている。

2) 感覚 (知覚) 機能

皮膚には、人体を危険から守るために、さまざまな知覚神経の受容体が配置されている。今のところ分かっているのは、痛みを感じる痛覚神経、熱さ冷たさを感じる温覚神経、圧力を感じる圧覚神経、振動を感じる振動覚神経などがあり、近年痒みの神経が別にあることも明らかとなった。

また、自律神経が皮膚にも分布し、節後神経の無髄 C 線維がエクリン汗腺、立毛筋、血管周囲を取り囲み調節を行っている。たとえば暑いときは汗を分泌し、血管を拡張させて熱の放出を促し、また寒い時は逆にこれらを抑えたり、立毛筋を収縮させて鳥肌を立たせたりして熱が逃げるのを防いでいる。

3) 発汗・分泌作用

①エクリン汗腺：全身の皮膚に一定間隔で分布しており、特に足底と手掌に最も多く、次いで腋窩、額などに密に分布している。発汗には、体温調節と皮膚の保湿という二つの重要な作用がある。成人では高温下で最大で1時間あたり2～3リットルもの大量の汗をかくことができる。発汗作用は暑いときの温熱性だけでなく、精神的な緊張（冷や汗など）、辛い、酸っぱいなどの味覚性、気づかないうちにかく不感性発汗などがある。

真皮にあるエクリン汗腺の分泌部の周囲には、毛細血管がたくさん集まっていて汗となる成分を供給している。また交感神経の節後線維（C線維）が皮膚血管、汗腺分泌部に分布して汗の生成と分泌を支配している。

皮膚から蒸散する水分（経皮水分蒸散量）は、成人で1日約500mlにも及ぶ。成人に比べ小児の方が多く、とくに空気が乾燥している冬の方が多くなる。

②アポクリン汗腺：腋窩、乳頭周囲、外陰部などにあり、思春期に発達し、水分だけでなく脂質を分泌し、体臭のもとになっている。

③皮脂腺：顔面、頭部に最も多く分布し、思春期以降に性ホルモンの支配を受けて皮脂の分泌が多くなる。皮脂は皮膚の表面をワックスのように覆い、水分の蒸発を防ぎ、抗菌作用があり、外からの様々な刺激から皮膚を守るバリアとして機能している。

皮脂の分泌は神経支配ではなく、男性ホルモンによって分泌が促される。皮脂分泌が多くなると脂漏性皮膚炎や痤瘡の原因となり、皮脂が少なくなると乾燥肌（ドライスキン、乾皮症）や皮膚癢痒症の原因となる。

4) 免疫機能

皮膚は、免疫・アレルギー反応の起こる代表的な場であり、皮膚に特異的な免疫担当細胞として、ランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、真皮樹状細胞などが主にその役割を担っている。

①ランゲルハンス細胞 (Langerhans cell)

樹状細胞に属し、細胞質内にバーベック顆粒を有する。皮膚固有の抗原提示細胞で、表皮ケラチノサイトと結合して存在し、外来抗原に対する見張りとしての機能をはたしている。T細胞に抗原提示を行う際は表皮から離れ、リンパ管を伝って所属リンパ節に達すると考えられている。抗原刺激を受けると、ケラチノサイトから分泌されるGM-CSF、TNF- α などの作用によってCD-68、CD-86を発現し、強力なT細胞の活性化作用を有するようになる。

②ケラチノサイト

ケラチノサイト（角化細胞）は、角化作用だけでなく皮膚免疫にも関与している。その主な役割は、各種サイトカインを産生して分泌し、免疫細胞の活性化を促すことである。

③真皮樹状細胞

真皮上層に存在する骨髄由来の細胞で、細胞表面に第XⅢa因子を有し、抗原提示能を持ち、皮膚免疫の補助的役割を担っている。

3. 先天性無痛無汗症・無痛症の皮膚の特徴

1) 温・痛覚の障害

知覚神経の末端C線維の形成不全のために、痛み(機械的刺激、化学的刺激)、熱さ、冷たさなどを感じることができない²⁾。そのため打撲、切り傷、噛み傷、熱傷、凍傷などを起こす機会が多くなり、さらに受傷後の安静が保てず重症化しやすくなる³⁾。歯が生えると、舌や唇、指先を噛みちぎることもあり、舌や唇の一部が欠けたり(図2-5-3)、指先が短くなってしまう(図2-5-4)ことも珍しくない³⁾。痛みを訴えないために、周囲の人も気付くのが遅れ、治療開始が遅くなることが多く、重症化しやすい一因と考えられる。そのために皮膚の傷が深部にまでおよび、骨髄炎、敗血症、髄膜炎、脳炎などに進展することさえ稀ではない。

2) 発汗障害(無痛無汗症のみ)

通常は暑いときには体温を下げるために、自律神経の働きでエクリン汗腺から汗を出して体温調節を行う。しかし無痛無汗症では、汗腺の数は正常に保たれ、形態にも異常は認められないが、汗の分泌を促す自律神経節後線維であるC線維が欠損しているために発汗ができない⁴⁾。そのために体温調節ができず、体温が上昇しすぎて、うつ熱や熱中症になりやすい。また保湿作用を有する汗が出ないために皮膚が乾燥しやすく、角層が厚く(図2-5-4, 2-5-5)、柔軟性に乏しいため亀裂を生じやすく、バリア機能が低下する⁵⁾。そのため打撲や擦過などの外傷に弱く、知覚障害とあいまって傷が深部にまで達しやすく、細菌感染を起こして化膿しやすく、さらに傷の治りが遅くなる傾向を示す⁵⁾。無痛症では、発汗障害はないので、上記の症状はないものと思われる。

3) 皮脂分泌は正常

皮脂腺は、神経の支配を受けず性ホルモンの作用で分泌を促される。思春期前の子どもは顔や頭や以外では皮脂は少なく、十分な保湿・保護作用はないが、思春期になると通常通り皮脂が多くなり、痤瘡(にきび)ができる。気になって血が出るまでいじったり、むしったりして化膿させて悪化する場合もある。

4) 精神発達の遅れ、自傷傾向の皮膚への影響

痛み、熱さ、冷たさの実体験がなく、説明しても理解が困難なため安全教育が難しく、危険性を察知したり、自ら回避したりすることが難しい。また、多動で自傷傾向があるため、動きが多くて激しく、繰り返し頭をぶついたり、転倒したり、加減せずに強く膝を床に打ち付けたり、高い所から飛び降りたりす

るので外傷が絶えない⁵⁾。指先や爪、舌や口唇を噛んだり、むしったりを繰り返す。またわざと頭や額を物にぶつけたりするようなこともある⁵⁾。ストレスの発散が上手にできないので、ますます多動や自傷行為が高じることもある。なお、無痛症では知能低下が少ない²⁾とされており、自傷行為による皮膚への影響も少ないものと思われる。



図 2-5-3 舌や唇を噛みちぎり欠損していることが多い



図 2-5-4 指先を噛みちぎり、末節の短縮・変形、爪の短縮・欠損、角層の肥厚・亀裂がみられる



図 2-5-5

膝を強く床に打ちつけるため、膝関節の腫脹・棍棒状変形（シャルコー関節）がみられる。膝の外傷が絶えず、皮膚の乾燥・角層の肥厚がみられる。

4. 皮膚を守るための対処法

1) 清潔を保つ

皮膚の表面を清潔に保つように気をつけ、1日1回は入浴またはシャワーで洗う。その際に全身の皮膚をチェックして、小さな打ち身や傷も見逃さずに見つけ次第、化膿しないように外用薬を塗り、ガーゼや創傷被覆材で保護する。

2) 保湿と保護をはかる

皮膚が乾燥しやすいため、乳児期早期から保湿薬を塗ることを習慣づける³⁾。特に入浴後の角層が水分を含んでいる20分以内に、全身皮膚にくまなく塗ると効果的である。汚れやすい口の周り、手、おむつ部などは、洗ったり、清拭したりするたびに、保湿剤を塗って保湿・保護する。足の裏や趾、手の平や指先など、角層が厚くなっているところは、亀裂が入りやすいため、念入りに保湿剤を塗ることによって少しでも角層を薄く柔軟にする。

3) 紫外線対策

通常晴れた日に紫外線を無防備で20分以上浴び続けると、日焼けが始まり皮膚に傷害を起こす。短期的には赤くなったり、水ぶくれになったり、黒くなったりという日焼けを起こすが、長期的には真皮の結合組織を傷害して老化を早

めたり、皮膚がんを生じることもある。5～9月の日中など紫外線の強い時間帯の外出はなるべく避け、外出の前にはサンスクリーン剤を塗ったり、帽子や日傘、長袖・長ズボンなどの衣類でできるだけ紫外線を直接浴びないように注意する。

4) 栄養

皮膚のトラブルを防ぎ、傷ついた場合の修復をするためにも、微量元素はじめ様々な栄養素が必要である。偏食は避け、多くの種類をバランスよく食べることが大切である。

5) 安全対策

①熱傷の予防

ストーブ、炊飯器、湯沸かしポットなどの高温の熱源や湯気の出るものを、手の届くところに置かないようにする。シャワーや給湯の温度にも注意を払い低めに設定する。食事のときも、熱いスープやみそ汁、カップ麺などは冷ましてから近くに置くようにし、コロッケ、ぎょうざ、ハンバーグなど内部が高温になる食品に注意する。

②凍瘡の予防

寒い季節は手足が冷え過ぎないように、外出時は手袋、厚手の靴下、帽子などを着用し、室内の温度は20℃以下にならないように気を配る。

③転倒や外傷の予防

皮膚を露出せず、なるべく衣類で被う。特に膝～すね、肘～前腕は、衝撃を和らげるパット付きのサポーターなどを着用するとよい。靴は足のサイズにしっかりフィットしたものが転びにくい。室内の家具は角が丸いものにしたたり、クッション性のあるものを付けたりして、ぶつけたときの衝撃を和らげるよう工夫する。頭やすねをぶつけそうな高さのものは片づけておくなどの注意を払う。床はツルツルした硬いフロアではなく、滑りにくく、かつ衝撃を吸収するカーペットの方がよい。

5. 皮膚症状出現時における治療法とその考え方

前項まで述べたとおり、先天性無痛無汗症、無痛症における皮膚症状の出現頻度は極めて高く、時には重篤化することが知られているが、その症状や対処法の系統だった報告はないために現時点では主治医がそれぞれのやり方で治療を行っているのが現状である、したがって本項目のエビデンスレベルは専門家からのアドバイスというレベルのものであり、理論を確立するまではさらなる症例の蓄積が必要である。また本項目では治療前段階の予防として用いられる保湿剤の使用についての説明は行わない。保湿剤の使用方法については（症状を有するわけではないが病態生理学的には軽症の乾燥肌の状態でもあるため、

その重症例である)アトピー性皮膚炎に対する保湿剤の使用方法についての解説を適用可能である。

1) 皮膚症状の捉え方

先天性無痛無汗症、無痛症の皮膚疾患において最も困難であるのが自覚症状の確認である、疼痛・掻痒感・熱感などの湿疹か感染症かを鑑別するために最も重要とされる自覚症状が健常者に比べてきわめて少ないからである。治療はまず湿疹を始めとする非感染性炎症(ステロイドなどの免疫調整が治療のポイントとなる)なのか、感染性炎症(抗生剤などの抗病原微生物薬の使用を行う必要がある)なのかを鑑別するところから始まるのであるが、診断に苦慮するケースが多い。もちろん炎症は疼痛や熱感だけではなく、皮膚表面の浸潤(細胞密度の上昇により、僅かではあるが組織が固くなり、隆起する)や浮腫、苔癬化(慢性炎症による皮膚そのものが肥厚しごわつく症状)を確認することにより鑑別を行うことが可能であるが、最も重要なのは本人及び家族からの問診である。熟練した観察者の意見も最大限に活用し、症状の同定を進めていく必要がある。

この作業はある程度熟練した皮膚科医のもとに行われる必要があり、皮膚科の「主治医」に相談できる体制を構築すべきである。

2) 治療法の大まかな指針

前項にも示した通り、非感染性炎症なのか感染性炎症なのかを鑑別することが当初の目的となる。

非感染性炎症と診断した場合はステロイド外用薬を主とした免疫抑制・調整剤を使用するのが基本である。重篤な症例や鑑別困難な症状に対して内服薬を投与することも検討してもよいが、内服薬の相互作用、全身性副作用を考慮して最低限の期間の使用に留めること、また症状に改善が見られないときには速やかに内服を中断すること。など厳密な観察下のもとに行うべきである。

感染性炎症と診断した場合は次いで病原微生物の同定に移る。細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症の順に多い頻度で発生することが想定されるが、それぞれの場合に行うべき治療薬の投与法はまず内服である。外用薬では感染部位には十分に薬剤が到達できないと考えたほうが良い。一般に無痛無汗症、無痛症の患者の感染性炎症の治療経過は健常者よりも長くなる傾向にある。また深部への感染の進展も健常者よりも多いことが想定される。これは治療中も安静を保持できないことが多いためであり、それ故局所への血中濃度を高くコントロールする必要があるために内服が必要とされるのである。また投与量は薬物相互作用を考慮する必要があるが、可能であれば高用量気味にしておいたほうが治療成績は良くなるであろう。

3) 皮膚外用薬の使用法

皮膚科領域で使用される外用薬は前項に示したようにステロイドなどの免疫抑制・調整剤を使用することが多くなる。本項では特にその使用方法と適応について示したい。

免疫抑制・調整剤であるが、非ステロイド系の消炎鎮痛剤の使用は推薦しない。効果が弱く、治療期間が長くなる割に接触皮膚炎などの発現頻度が高くなるためである。

残るはステロイド外用剤とタクロリムス軟膏であるが、副作用と効果の点を考慮した場合タクロリムス軟膏の使用は最も有益である。

一般的にタクロリムス軟膏はアトピー性皮膚炎に使用される軟膏であるが(保険適応もアトピー性皮膚炎のみである)、その他の湿疹・皮膚炎群にも有効な薬剤である。最も大きなメリットは長期使用時にステロイド外用薬にくらべて皮膚萎縮・脂肪萎縮・毛細血管拡張・多毛といった副作用が少ない点である(免疫抑制作用は双方にみられるため、感染症の誘発はステロイドでもタクロリムスでも認める)。逆にタクロリムス軟膏の使用に伴う副作用である外用初期の皮膚刺激感・熱感といった副作用は無痛無汗症、無痛症においては理論的にも実際の処方例においても問題になることがない。タクロリムス軟膏の使用に伴うこの皮膚刺激感・熱感・無痛無汗症、無痛症ではそもそもその刺激を感じる末梢神経が先天性に消失しているため、この副作用が生じることはないのである。そのためにタクロリムス軟膏を初期から使用することが(特に長期化が予想される場合には)推奨される。もちろんステロイド外用剤を初期から使用しても良いが、長期化するような場合はタクロリムスへの移行を検討したほうが良いであろう。

6. 皮膚と創傷治癒

先天性無痛無汗症、無痛症において、皮膚の外傷などによる物理的な欠損が生じることは多く見られるものである。本項では皮下レベルまでの創傷に対する考え方を述べたい。

臨床的観察においては皮膚損傷に対する創傷治癒機転そのものは健常者と同一と考えてよい。しかし創傷治癒に要する時間は一般人よりも長い。これは局所の安静の保持が得られないためと考えられる。そのため皮膚局所の治療すなわち外用薬で治療すべきか、被覆材を使用すべきかに関しては健常者と同じで良いと考える。

むしろ大切なのはいかに皮膚局所の安静を保持するかであり、この問題に対しては形成外科医や整形外科医と相談し、患者本人の生活習慣を考慮した上でどのように保護されるべきかをともに検討することである。

【参考文献】

1. 馬場直子：皮膚の解剖・生理学. 小児看護 34: 1505-1514, 2011
2. 栗屋豊：先天性無痛無汗症. 小児内科 41: 762-768, 2009
3. 佐々木りか子、松中浩、ほか：先天性無痛無汗症の皮膚生理学的所見. 日本小児皮膚科学会雑誌 28: 27-32, 2009
4. Nolano M, Crisci C, et al: Absent innervations of skin and sweat glands in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Clin Neurophysiol 111: 1596-1601, 2000
5. 吉見契子、田中千鶴子、ほか：先天性無痛無汗症の日常生活の実態. 作業療法 21: 45-54, 2002

骨・関節の障害

1. 骨・関節障害の特徴

先天性無痛症・無痛無汗症では温痛覚がないため、火傷や打撲、骨折や脱臼などを生じても痛みを感じない。痛みを通して体に危害が加わることを経験しそれを避けることを学習できないため、危険を認識することができずに繰り返し外傷を受ける。さらに無痛無汗症では知的発達の遅れ、多動傾向や自閉傾向があるため外傷の危険は増大する。骨関節の破壊により身体機能を著しく障害してしまい生活に支障をきたすようになることは大きな問題である。

成長につれて様々な障害が骨関節に生じる。乳児期は全身の筋肉の緊張が弱く運動発達が遅れる。無痛無汗症では歯への不快感やこだわりが強く、自分の指を噛んで爪や指の末端部が変形・消失したり、感染を起こす。立位歩行が遅れるが、2歳頃までに歩行を開始する。運動が活発になると転倒や飛び降りでの外傷が多くなる。無痛無汗症では多動の傾向がある。骨折や捻挫を起こしても患児は痛みを訴えないまま悪化する。さらに損傷された個所をかばいながら動き続けることにより、隣接部位にあらたな損傷を引き起こすという悪循環を繰り返す。幼児期以降、下肢の骨折や脱臼を繰り返し、学童期以降に骨の成長障害、関節の変形から関節の破壊（シャルコー関節）につながることもある（図2-6-1）。シャルコー関節では、慢性的な関節水腫があり、変形と不安定性のため支持性が失われるが、屋内など短距離の歩行は保たれることが多い。上肢の骨折は下肢に比べて少ない。青年期以降には外傷も減ってくるが、車椅子の生活が多くなり、座位姿勢の時間が増す。時に脊柱の靭帯損傷や椎体の骨折を生じて脊髄が圧迫され、下肢の神経麻痺や直腸膀胱障害を来すことがある。



図 2-6-1 右膝のシャルコー関節

2. 部位別の障害の特徴と治療

1) 上肢

手指骨：乳児期から幼児期にかけて自分の指を噛むなどの自傷行為のため指の末端部が損傷される。感染して蜂窩織炎や骨髓炎になることも多い。

肘関節：転倒した際に手をついて上腕骨遠位部を骨折する。発見が遅れたりギプス固定が不徹底だったりして遷延治癒になることがある。

肩関節：関節弛緩性が強く脱臼することもあるが、関節形態は比較的保たれ機能障害は少ない。

2) 下肢

足部：歩行が活発になる3歳頃から踵骨・距骨などの足根骨や中足骨に骨折が多発する。痛みの訴えがないため急性期に発見されることが少なく、後になってX線上骨折治癒像や変形治癒像を発見することがある。踵骨は後方部が嘴状に突出する特有な変形を生じ、立方骨や舟状骨の圧壊像も見られる(図2-6-2)。

下腿骨：高所から飛び降りや転倒により受傷するほか、明らかな原因が分からないこともある。足関節は骨端線損傷を伴う骨折が多く、適切な治療と安静が保持できないと変形性関節症、さらにはシャルコー関節を来す。下腿骨骨幹部骨折の治療はギプス固定が基本であるが、安静や免荷が守れないため積極的に手術による内固定をすることもある。整復はできるだけ正確に行うべきで、変形が残ると隣接関節への負担が大きくなり、新たな損傷がおこる。ギプス巻きには褥瘡を作らないなど細心の注意が必要である。

膝関節：青年期に関節の腫脹や水腫から、大腿骨の外顆などに骨壊死や陥没像が発見されることが多い。靭帯の動揺が次第に増強し変形が生じてくる。膝装具や長下肢装具の使用は立位歩行時に有効で、関節の腫脹や水腫を軽減する可能性がある。

大腿骨：飛び降りや転倒で発生する。骨幹部骨折は小児では牽引治療の適応であるが、本症では安静を保持することができないため積極的に手術をすることも多い。骨折の転位が少ない場合にはヒップスパイカギプスで治療することもある。

股関節：脱臼は筋力の弱さ、筋緊張の低下と関節の弛緩を基に不自然な肢位や転倒によっておこると考えられる。外傷性脱臼では2-3週間の安静と荷重の禁止が原則で、脱臼直後より歩行すると、関節周囲の靭帯や筋肉が十分修復されず反復性脱臼に至る。脱臼は容易に整復され、慣れれば親が足を引っ張るなどして整復することも可能である。また脱臼防止のために股関節の外転装具も使われるが、それでも再脱臼を完全に防ぐことは難しい。大腿骨近位部や骨頭の骨折を伴う脱臼骨折は治療が困難である。多くは手術を行うが、整復位保持

が困難で、再脱臼、骨頭融解や臼蓋破壊を起こし、恒久的な脱臼位に至ることもある（図 2-6-3）。

脊椎：脊椎の異常可動性や、側弯・後弯変形が多くみられる。青年期以降に後弯変形による脊髄麻痺が出現する可能性がある。

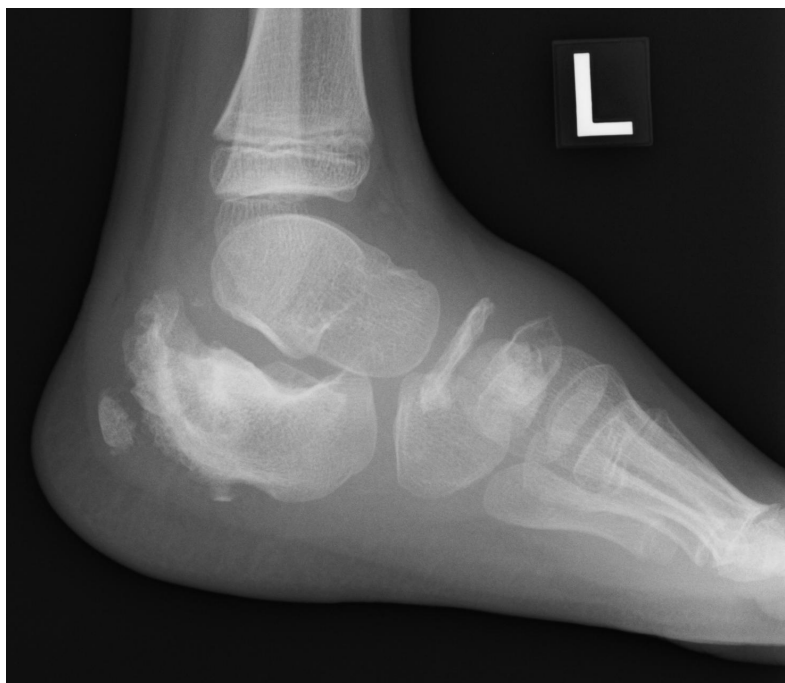


図 2-6-2 腫骨骨折とその後に生じた舟状骨の圧潰



図 2-6-3 両股関節のシャルコー関節
骨頭の消失、脱臼を伴う

3. ギプス治療

骨折や脱臼ではギプス治療を行うことが多い。痛みがないため整復操作に麻酔を必要としないが、無痛無汗症では知的発達症のために協力を得ることが難しく、必要と判断すれば麻酔を使った方が確実である。ギプス巻きには細心の注意が必要である。皮膚は無痛無汗症では乾燥していて皮膚炎を起こしやすい、痛みがないため安静を保てずずれやすい、ギプスをしたまま立ったり歩いたりして骨折部の安静が保持できない、ギプス当たりによる褥瘡が発生しやすく本人の訴えがないため気づきにくい、などの多くの困難な点がある。このためギプス巻きでは、あらかじめ骨突出部にはパッドを当てて褥瘡を予防したり、1～2週毎にチェックして緩みがでたらこまめに巻き直す。またギプス除去後にいきなり全荷重して再骨折しないよう後療法にも注意する。

ギプス以外には牽引治療が小児骨折では良く行われるが、安静臥床に耐えることができず動いてしまうので適切な治療にならないことが多い。

4. 骨折の治癒機転

本症では骨折後の骨癒合は比較的良好であるが、骨折部の安静保持が困難な場合に骨癒合が遅れる。過剰な仮骨が形成されることもあり、それに伴う腫脹や熱感が時に骨髄炎と類似する。また実際に患者が骨髄炎を起こしやすいこともあり、両者を正確に鑑別することが困難である。疑わしい場合には細菌検査をしたり、予防的に抗生物質を投与する。

5. 装具

1) 装具の種類

幼児期には、足の保護のために足底装具や踝を十分おおうハイカットタイプの靴を使うことがある(図 2-6-4)。膝の保護のために膝あてなど使用する人も多い。股関節脱臼防止のために股関節外転装具を装着するのも効果的と考える。

学童期から青年期では足部の保護と安定のためにプラスチック製の短下肢装具や靴型装具をつける。膝の保護のために長下肢装具や膝装具を使うこともある。早めに車椅子を作成して長距離移動時に使用する人もおり、成人期では状態により電動車椅子を作成する。

2) 装具作成上の注意

無痛のため装具の接触や圧迫によって切り傷や褥瘡ができやすく、また無痛無汗症では皮膚が乾燥して亀裂をおこしやすい。肌に優しく快適で傷つけにくく、通気性、保温性に優れた素材を使うようにする。

一つの関節を固定すると隣接関節に負担がかかるので、下肢全体のバランスを考えて強固な固定は避けるようにする。

色々な場面で装具が使われるが、目的をはっきりさせることが大切である。手術後で安静や免荷を目的とするのか、関節の変形増悪防止を目的とするのか、関節動揺性を制限することを目的とするのか、をはっきりさせて作成する。装具の装着は本人にストレスになる場合もある。



図 2-6-4 ハイカットシューズの側面を補強

6. 外傷の早期発見

毎日お風呂に入る時などに全身をくまなく見て、少しでも腫れているところがあれば早めに病院を受診するように指導する。擦過傷や開放創は完全に治癒するまで適切な治療を行う。

7. 体調管理と生活の工夫

外傷を予防するためには、患児の身体的、精神的な体調を管理することが大切である。適度な運動によるストレス発散を心がけ、床を柔らかなマットで被う、角や段差をなくす、など住宅の工夫も指導する。

無痛無汗症では、外傷を避けようとする余りいすや車いすに乗せっぱなしにすると、ストレスが貯まって自傷行為が増えたり、所構わず走り回ったりと思わぬ行動をとることがある。学校は特別支援学校か普通学校の特別支援学級に通うことが多いので、教師に疾患の特徴を理解してもらい、学校でも安全でストレスを貯めない環境をつくることが大切である。

【参考文献】

1. Zhang Y, Haga N: Skeletal complications in congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case series of 14 patients and review of articles published in Japanese. *J Orthop Sci* 19: 827-831, 2014
2. Haga N, Kubota M, Miwa Z: Hereditary sensory and autonomic neuropathy types IV and V in Japan. *Pediatr Int* 57: 30-36, 2015
3. 芳賀信彦、田中信幸、田中弘志: 先天性無痛無汗症の治療戦略. *日本整形外科学科雑誌* 87: 57-60, 2013
4. 田啓樹、田中弘志、ほか: 先天性無痛無汗症患者の現状と保存的治療の取り組み. *日本小児整形外科学会雑誌* 25: 55-57, 2016
5. 芳賀信彦: 先天性無痛無汗症の病態と管理. *新薬と臨床* 65: 77-80, 2016

歯・口腔の障害

無痛無汗症の歯科的な問題として、舌や口唇、頬粘膜の咬傷、手指の咬傷、う歯や歯周疾患に起因した上下顎骨髄炎、外傷による裂傷や顎骨骨折などがあげられる。とくに生後6か月頃から最初の乳歯が萌出するが、それに合わせて舌や口唇、頬粘膜の咬傷が始まり、その時期に本症の診断がつくこともある。このような咬傷は本症のほとんどすべての患者に認められており、舌や口唇の出血が続くためにやむをえず抜歯をされている患者が多く認められる。しかしこのような早期に歯を失うことは、その後の歯槽骨、顎骨の発育に明らかに影響を与えるばかりでなく、歯がないためによく噛むことができず咀嚼能率の低下により身体の成長にも悪影響を与えることは想像に難くない。しかし、咬傷がありながら歯を単に保存するだけでは、舌、口唇などの咬傷が続き、舌がほとんど癩痕化（ケロイド状態）し、舌乳頭がほとんど消失、味蕾細胞の消失にて味覚に異常を来すことも事実である。そこで本症の口腔内臨床症状およびこれらに対する予防対策について述べる。

1. 年齢別に見られる歯科的問題

1) 乳児期

乳歯は生後6か月頃に下顎の乳中切歯から生えてくる。定型発達乳児でも先天性歯（出生時または生後1ヵ月以内に生えてくる歯）や乳児期に下顎の乳中切歯が萌出したとき、舌の下面に潰瘍をつくることがある。この症状は哺乳に際し、舌を前後に動かすため舌下面に擦過傷ができるためである。これはリガフェーデ病とよばれ、発熱や哺乳障害を来す。さらにこのような歯が母親の乳首を傷つけるようであれば、以前は原因歯の抜歯が行われていた。しかし最近はほとんど、歯の先の鋭い部分を削って丸めるなど保存的な処置が行われている。

無痛無汗症児では、同様にまず下顎前歯の萌出に伴い舌下面の潰瘍が発生する。当然出血を伴い、舌下面は筋層に達するほどの深い潰瘍となる。次に10か月頃になって、上顎の乳中切歯も萌出してくると、上下の歯で舌を噛み切ることになる（図2-7-1）。歯の萌出期には、一般に乳児は何でも口に入れる時期があり、本症では舌咬傷の他にも強く歯ぎしりをしたり、おもちゃやコード類などを過度に強く咬んだりすることで、歯が動揺したり、抜け落ちることもある。生歯に伴う不快感によるものか、自分で歯を抜いてしまうこともある（自己抜歯）（図2-7-2）。前歯だけでなく乳臼歯の萌出に伴って、舌の側縁や舌背部あるいは頬粘膜にも咬傷を生じることもある。



図 2-7-1 乳歯の萌出時の舌咬傷



図 2-7-2 一人の患者で次々と自己抜去された歯

2) 幼児期

上下で 20 本の乳歯が生え揃うのは、2 歳半前後である。それまでは生歯に伴い、萌出途上の歯で舌咬傷を生ずることが多く認められる。舌だけでなく、頬粘膜や口唇を咬んだり、爪や指先を咬んで傷を作ることも多く認められる。この時期、以前は多くの患者がすでに数本の歯を失っており、その欠損部に舌を突き出すことにより、さらに舌咬傷が重篤となっていた。

むし歯(う歯)ができて進行しても、痛みを訴えないために、さらに進行してしまいうこともある。歯髄炎や歯根膜炎になっても自覚症状がないため、歯肉が腫れたり、頬や顎が腫れたりして(膿瘍や蜂窩織炎)はじめて気づくことにもなりかねない。またむし歯からの感染で顎骨の骨髄炎を起こして、顎骨骨折を起こした例もあるため、定期的な歯科健診や予防処置が必要である。

3) 学童期

6歳前後から始まる永久歯の萌出に伴う自己咬傷は、乳歯の萌出期に比べて発生は少ないようである。これが本人の学習による効果なのか不明であるが、場合によっては乳幼児期の咬傷により舌側縁が癒痕化し、舌全体が小さくなって実際には咬めない可能性もある。しかし、乳歯の脱落や永久歯の萌出に伴う不快感によって、咬傷や自己抜歯あるいは歯ぎしりによる著しい歯の摩耗(咬耗)の見られることもある。咬耗で歯髄の炎症や感染を起こすことがあっても、痛みを訴えないので注意が必要である。精神的な不安や恐怖、葛藤が自己咬傷や歯ぎしりの原因となることもあるため、日常の心理的なサポートが大切である。

4) 青少年期

この時期にすでに多くの歯を失っている例もあり、咀嚼機能の回復および舌、頬粘膜咬傷の予防のためにも義歯の装着が必要である。ただし顎は成長期にあるため(義歯は成長に合わせて大きくはならない)、頻回のチェックと場合によっては再作製を要する。

17~18歳以降では、智歯が萌出する。特に下顎の智歯が生えてくるときには萌出するスペースが足りないことが多く、化膿性の智歯周囲炎を起こすことがある。智歯周囲炎になると発熱、腫脹、口臭、開口障害や嚥下障害などが見られる。すべての人に上下左右で4本の智歯があるとは限らないので、できれば適当な時期にパノラマレントゲン写真を撮って、智歯があるかないか、また萌出できるスペースがあるかどうか調べておくとうまくいくと安心である。

5) 成人期

成人の無痛無汗症者の歯科的な問題については、乳幼児期に比べて、特別な問題は少ないと思われる。

一般にう歯や歯周炎、外傷あるいは自己抜歯等によって、歯が失われると、義歯を作製して、装着することが勧められる。抜けた歯の数が少ないときは、固定式の義歯(ブリッジ)が応用されるが、著しい歯ぎしりさえなければ、安心できる方法である。多数の歯が失われたときには可撤式の義歯が適応となる。しかし、適合のよくない義歯を、痛みを訴えないためにそのまま入れていると、粘膜の潰瘍や時に骨面の露出、歯の動揺などを来すことがあるので細心の注意を要する。

2. 歯科における対応

1) 咬傷の予防と治療

歯が萌出し、咬傷が出現したら、保護プレートを装着する。これには熱可塑性レジン(エルコジュール等)を用いる。また歯を失ったり、未萌出部に頻繁に咬傷が認められる場合、空隙部分をソフトレジンで埋める方法も効果的である。これらも歯の萌出や成長に伴って頻回に作りなおす必要がある(図 2-7-3)。



図 2-7-3 上下顎保護プレート装着
(下顎は保持をよくするため、ソフトレジンで補強している)

2) う歯の予防と治療

むし歯の予防には、歯面をきれいに磨くこと(歯垢除去)、または砂糖の含まれた食品や飲み物をとる回数を少なくすること(甘味制限)が大切である。

また、フッ素塗布や、フッ素入りの歯磨剤の使用がう蝕予防に最も効果的である。定期的に歯科健診を受けること、また、むし歯ができたときには、早めに処置を受ける必要がある。なお、保護プレートを装着する際は、プレート内面にフッ化物(チェックアップジェル等)を塗布して装着するとう蝕予防に有効である。

3) 歯周疾患の予防と治療

歯肉炎、歯周炎(歯槽膿漏)は、口腔の偏性嫌気性菌等が原因の感染症である。歯周疾患の予防には、日常の歯みがきの励行と定期的な歯科受診により歯垢、歯石を除去すること、歯周治療を受けることが必要である。また、発熱や栄養不良などの全身状態によっても、歯周疾患は影響を受ける。

4) てんかんに伴う歯科的問題

無痛無汗症児者の 17%には、てんかんの発作があるといわれている。てんかんに伴う歯科的な問題としては、顔面、口腔の打撲と関連して、歯が折れたり、欠けたり、抜けたりすること(外傷)がある。また顎骨の骨折も起こる。外見的には何もないようでも、受傷後、数週から数ヵ月後に症状がでてくることがある。顎や顔面の受傷が疑われるときは、歯科的診察を受けておくことが勧められる。

抗てんかん薬には歯肉の肥大をきたすものがある。フェニトイン(商品名:アレビアチン)の服用者の約半数に歯肉肥大が見られ、思春期の頃に最も顕著になることが多い。この歯肉肥大の予防には、歯垢を歯ブラシで除去して、口腔、歯

面を清潔に保つことが大切である。審美的、機能的に障害となるようなら、歯肉切除などの積極的な歯科管理が必要である。

3. 最近の研究結果から

1) 歯髄感覚と神経分布

先天性無痛(無汗)症患者において、歯髄の感覚(電気診による応答)と提供された抜去歯の歯髄神経分布を調べた。先天性無痛無汗症患者である HSANIV型(A δ およびC線維が欠如し、A β 線維は存在するとされている)では痛覚はもちろん pre-pain 感覚もなかったが、先天性無痛症である HSANV型(A δ 線維が欠如し、CおよびA β 線維は存在するとされている)では健常者と同じく pre-pain 感覚があり、閾値も同程度であった。このことから、歯髄の pre-pain 感覚の発現機序が従来 A β 線維由来とされていたが C 線維である可能性も示唆された。

2) 味覚と嗅覚

先天性無痛(無汗)症患者において、A δ 線維により情報が伝達される味覚および痛覚の受容体 TRPV1 を刺激する辛味物質(カプサイシン)に対する感受性を検査した。その結果、ほとんどの患者が5種類の基本的味を認識できていたが、認知閾値を健常者と比較すると、うま味で有意に高く、酸味および苦味で高くなる傾向がみられた。カプサイシンについてもほとんどの者が健常者よりも閾値は高いもののその刺激性を知覚できており、物理的刺激による痛覚と化学物質による痛覚は系が異なる可能性が示唆された。嗅覚についても測定したところ、ほとんどの者で経験のある臭いについては認知できていることがわかった。

【参考文献】

1. 池田正一、二瓶健次：無痛無汗症歯科診療の手引。厚生省 先天性無痛無汗症の生活支援に関する研究。相川書房，東京，2000
2. 三輪全三、柿野聡子、ほか：先天性無痛無汗症児に発症した下顎骨骨髄炎—歯髄診断に透過型光電脈波法(TLP)を応用した1例—。小児歯科学雑誌 49: 41-46, 2011
3. 三輪全三、久保寺友子、ほか：先天性無痛無汗症患者の歯髄感覚の発現機序についての考察。障害者歯科 29: 341, 2008
4. 三輪全三、久保寺友子、ほか：先天性無痛無汗症患者の歯髄感覚と神経分布。障害者歯科 30: 510, 2009
5. 池田正一、秋山茂久、ほか：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—。障害者歯科 32: 184-186, 2011

眼の障害

我々は2004年から無痛無汗症の会「トゥモロウ」の主催するシンポジウム及び検診会に参加し、2017年までに先天性無痛無汗症患者63例（初診時年齢3ヶ月～59歳）と先天性無痛症患者1例（初診時年齢17歳）の眼科検診を行ってきた。本項では主に先天性無痛無汗症の眼科的な問題について述べる。

これまでの検診の結果として、先天性無痛無汗症患者の目では

- ① 角膜神経が減少し、角膜知覚が低下している¹⁾
- ② 涙の水と油のバランスがくずれ、様々なタイプの涙液の異常がみられる²⁾
- ③ 6歳以上になると点状表層角膜症（角膜表面の細かい傷）が多発する³⁾
- ④ 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³⁾
- ⑤ 大部分の患者では正常の視力発達がみられる³⁾

などのことがわかった。したがって、先天性無痛無汗症患者で正常の視力発達を得るために最も重要なことは、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ことであると考えている。

1. 角膜と涙液の異常

先天性無痛無汗症患者では年長になってくると点状表層角膜症が高率に見られる³⁾（図2-8-1）。先天性無痛無汗症患者では、角膜内神経が減少し角膜知覚が低下している¹⁾。痛みを自覚しないため、点状表層角膜症がきっかけとなり、遷延性角膜上皮欠損、角膜潰瘍、さらに角膜感染症といった重篤な角膜障害をきたす可能性がある。またこれらが治癒しても、瘢痕性角膜混濁による視力障害が後遺症として残ってしまうことがある。海外の文献では先天性無痛無汗症患者の角膜炎、角膜潰瘍、角膜白斑の報告がある⁴⁻⁷⁾。国内では、神経麻痺性角膜炎と思われる難治性角膜潰瘍の報告⁸⁾、両眼円錐角膜の報告³⁾がある。

1) 角膜知覚低下

角膜には、三叉神経第一枝、交感神経、副交感神経に属する末梢神経が分布している。三叉神経の障害で、遷延性上皮欠損や神経麻痺性角膜炎を生じることがよく知られている。先天性無痛無汗症、先天性無痛症患者では角膜神経が減少し、角膜知覚が低下している¹⁾。三叉神経の先天的欠損が、角膜上皮の正常な創傷治癒を阻害している可能性がある。

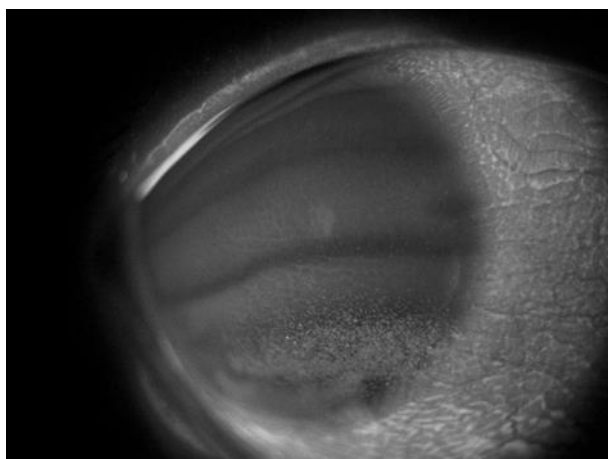


図 2-8-1 先天性無痛無汗症患者の点状表層角膜症

22 歳男性、右眼。角膜下方に点状表層角膜症を認めた。角膜の最表層に点状の上皮の脱落があり、蛍光色素で点状に黄色に染色されている。

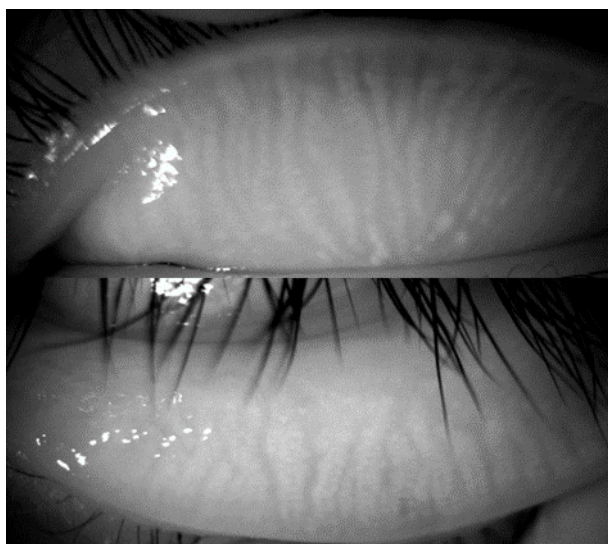


図 2-8-2 先天性無痛無汗症患者の非侵襲的マイボグラフィ

22 歳男性、左眼(図 2-8-1 と同一症例)。上眼瞼のマイボーム腺に狭細化と短縮、下眼瞼に短縮を認めたが、マイボーム腺の形態変化は軽度であった。涙液油層厚は 35 nm (正常は 75 nm 以上) と菲薄化していた。涙液油層の菲薄化の原因はマイボーム腺の形態変化というよりは、マイボーム腺機能低下によるものと考えられた。

2) 涙液の異常

眼の表面は、涙液油層、液層(水分と分泌型ムチン)、角結膜上皮(膜型ムチンと上皮細胞)の3層で構成されている。涙液油層は眼瞼に存在するマイボ

ム腺から分泌され、涙液の過剰な蒸発を防いでいる。水分は涙腺で産生される。我々の初期の先天性無痛無汗症の検診結果では、シルマー試験 I 法で涙液分泌量は正常であるが、涙液層破壊時間 (tear film breakup time: BUT) は短縮しており、蒸発亢進型ドライアイが特徴的であると考えていた³⁾。蒸発亢進型ドライアイの背景として、マイボーム腺機能不全に伴う涙液油層の異常が多いことが知られている。非侵襲的マイボグラフィ^{9,10)}で観察したところ、マイボーム腺の形態異常は軽度の症例がほとんどであった (図 2-8-2) ことから、マイボーム腺の形態異常ではなく機能低下のためである可能性がある²⁾。

2016 年に改訂されたドライアイの定義¹¹⁾では、涙液の異常とドライアイ症状 (眼不快感や視機能異常) の両者がそろったものがドライアイと確定診断される。先天性無痛無汗症患者は、涙液の異常、角結膜上皮障害があっても、痛みを感じにくく自覚症状に乏しいことから、ドライアイの診断基準を満たさない場合が多いと考えられる。自覚症状はなくとも、軽微な角膜障害の段階から治療を開始することで、重篤な角膜障害から強い視力障害に至る過程を予防することができる。点状表層角膜症がある場合には、数ヶ月に 1 回くらいの頻度で定期的に眼科での診察を受けることを勧める。ジクアホソルナトリウム (ジクアス®)、レバミピド (ムコスタ®)、ヒアルロン酸製剤などの点眼薬を使用しておいたほうがよい。抗菌薬の点眼に関しては、耐性菌発生の観点から予防的な投与は勧めない。

3) 角膜潰瘍

角膜潰瘍とは、角膜の上皮だけでなく、深く角膜実質にまで傷と濁りが及んでいる状態である (図 2-8-3, 2-8-4)。先天性無痛無汗症患者では年長になると点状表層角膜症が高率にみられ (図 2-8-1)、角膜表面から細菌や真菌が侵入しやすい状態になっていることが多い。角膜潰瘍の予防としては、汚い手や水が目接触到したり、目を強くこすったりする事ができるだけないように、普段から心がけておいた方がよい。

角膜潰瘍ができると、目が赤い、涙が出る、角膜に白い点状の濁りがある、めやにが出るといった症状・所見と共に、通常は目の痛みを訴える。しかし先天性無痛無汗症患者では自ら痛みを訴えることがないために発見が遅れてしまう可能性がある。

いったん角膜潰瘍が発生すると、経過観察だけで自然に透明治癒することはない。角膜潰瘍の診察では、まず潰瘍部の病原体検査を行う。治療は病原体に応じて、抗菌薬もしくは抗真菌薬点眼を 1-3 種、1-3 時間おきに頻回に点眼する。重症な場合は入院を要する。通常は治療を開始して 2-4 週のうちに感染を鎮静化することができる。角膜潰瘍の発見が遅れると、癥痕性角膜混濁が後遺症として残ってしまう^{2,3)} (図 2-8-5)。特に濁りが角膜中央部に残り、瞳孔領にか

かかってしまうと強い視力障害につながる。普段から感染徴候や自傷行為に注意し、家族や周囲が異常に気づいた場合には早めに眼科専門医を受診することを勧める。

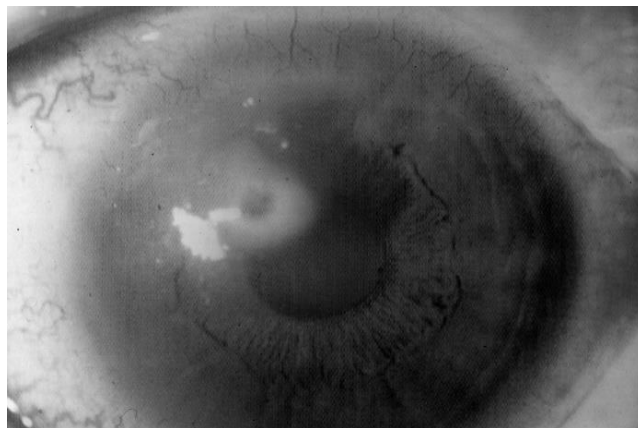


図 2-8-3 角膜潰瘍
まだ発症したばかりで小さい潰瘍

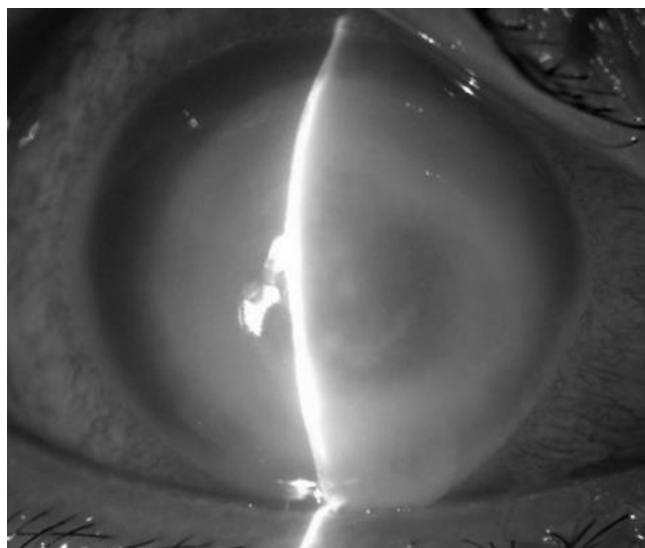


図 2-8-4 角膜潰瘍
広い範囲に広がり重篤な潰瘍

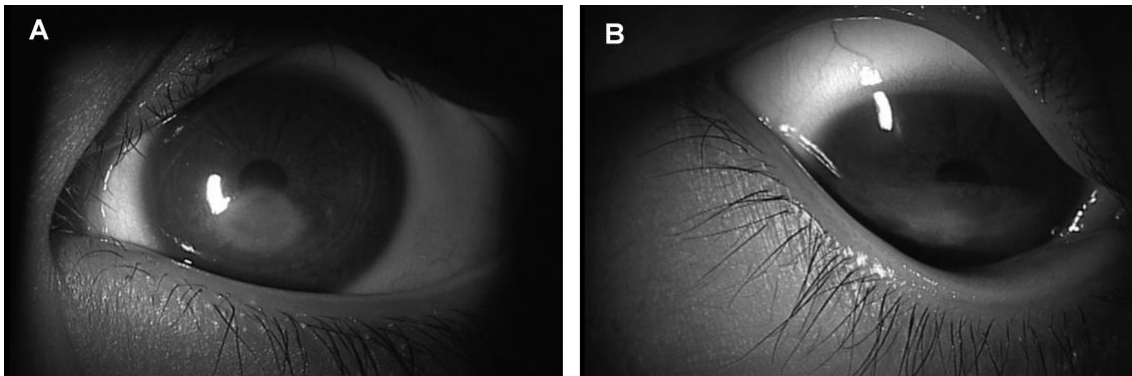


図 2-8-5. 先天性無痛無汗症患者の角膜混濁と視力障害

A: 7 歳男性、左眼感染性角膜潰瘍後の角膜混濁。

右裸眼視力 1.0 (矯正不能)、左裸眼視力 0.7 (矯正不能)

B: 10 歳女性、右眼。両眼自傷行為による角膜潰瘍後の角膜混濁。

右裸眼視力 0.2 (矯正不能)、左視力 測定不可

2. 視覚の異常

大部分の先天性無痛無汗症患者では、正常な視力発達がみられる³⁾。一部の患者では、角膜潰瘍後の角膜混濁から強い視力障害が発生する³⁾ (図 2-8-5)。

斜視は、物をみようとするときに両眼の視線がそろわず、片方の眼が違う方向をむいている状態である。複視、眼精疲労、立体感や遠近感の低下が問題になる。弱視は、視力の発達が障害されておきた低視力の状態をいう。斜視、屈折異常 (近視、遠視、乱視)、屈折の大きな左右差、角膜混濁などさまざまな原因で、視力の発達の感受期にものを鮮明に見ることが妨げられ、視力の発達が遅れてしまい、眼鏡で矯正しても視力が出なくなる。先天性無痛無汗症では、角膜混濁がなくとも、斜視・弱視がみられる患者がいる。視覚の感受性は、生後 1 か月から 8 歳ごろまでと言われており、この時期であれば眼鏡、アイパッチ、斜視手術などの治療に反応し、視覚の発達を得られる可能性がある。先天性無痛無汗症は様々な程度の知的発達症を伴うことがあり、視力や眼位の検査が困難な場合があるが、眼鏡をかけても視力が出にくい場合や、斜視がある場合は、年齢が小さいうちに斜視弱視外来での治療が必要になることがあるので、早めに眼科専門医の受診を勧める。

3. その他の異常

国内では、両眼網膜剥離¹²⁾の報告がある。目を強くこする、たたくといった自傷行為や眼球打撲の際には、角膜の診察だけでなく眼底検査も必要となることがある。

先天性無痛無汗症では、交感神経節後ニューロンが欠損しており、交感神経

により制御されている瞳孔散大筋が働かず縮瞳している。

4. 最近の研究結果から～涙の水と油のバランスの異常

近年、開発された非侵襲的に涙液の検査を行う機器を用いて、涙液油層厚、涙液メニスカス高（下眼瞼の縁にたまっている涙液量）、非侵襲的涙液層破壊時間（noninvasive BUT: NIBUT、涙液安定性の指標）を測定したところ、症例によりばらつきがあった²⁾。涙液光干渉像では、干渉縞を認めない蒸発亢進型ドライアイパターンと、多色干渉縞がみられる涙液減少型ドライアイパターンのどちらの症例もいることがわかった²⁾（図 2-8-6）。これらの結果から、先天性無痛無汗症では、蒸発亢進型ドライアイだけでなく、いろいろなタイプの涙液の異常をきたすことがあることがわかった（図 2-8-6）。

通常、涙液の水と油はバランスを保つことで涙の安定性を保っており、油が足りない分は水で、水が足りない分は油で補てんしている（compensation theory）¹³⁾。しかし、先天性無痛無汗症では、油が足りない場合でも水の増加がみられず、油が増加していても水の不足がみられない症例が多くみられた（図 2-8-6）。先天性無痛無汗症で欠損する NGF 依存性ニューロンは、生体のホメオスタシス維持の神経ネットワーク形成に関与していることがわかってきている¹⁴⁾。先天性無痛無汗症では、角膜知覚障害があり、ホメオスタシスの維持が困難なことから、涙液中の水と油のバランスが悪化することで、涙液の安定性が低下し、多様な涙液の異常を来しているのではないかと考えている。

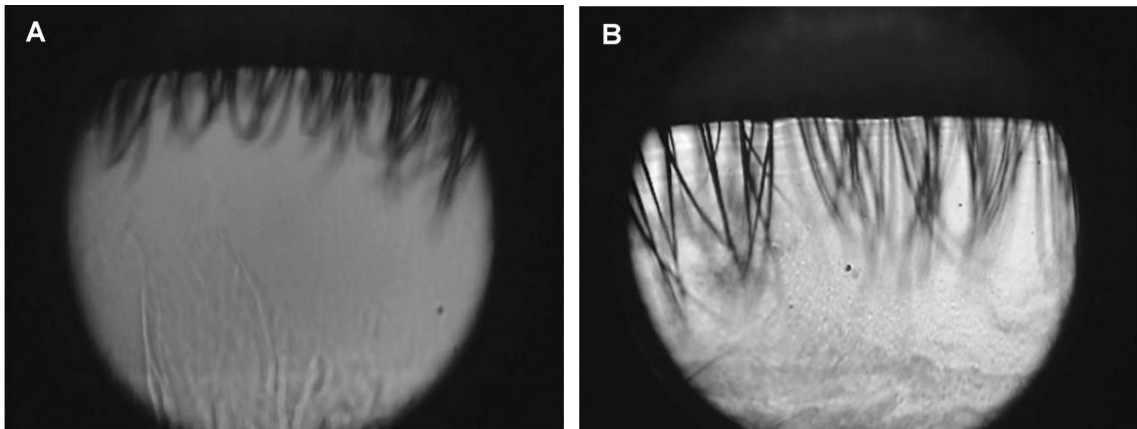


図 2-8-6. 先天性無痛無汗症患者の涙液光干渉像

先天性無痛無汗症患者では、いろいろなタイプの涙液の異常が観察された。

A: 干渉縞がみられない、蒸発亢進型ドライアイパターン。

26 歳女性、右眼。涙液油層厚 40 nm、涙液メニスカス高 0.12 mm、NIBUT 1 秒。

B: 多色干渉縞がみられる、涙液減少型ドライアイパターン。

16 歳男性、左眼。涙液油層厚 133 nm、涙液メニスカス高 0.19 mm、NIBUT 1 秒。

通常、蒸発亢進型ドライアイでは油が少なく水が多く、涙液減少型ドライアイでは水が少なく油が多くなり、水と油のバランスを保っているが、A は水も油も少ない、B は油が多く水はほぼ正常であった。先天性無痛無汗症では涙液のホメオスタシス維持が障害されている可能性がある。

【参考文献】

1. Mimura T, Amano S, et al: In vivo confocal microscopy of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Curr Eye Res* 33: 940-945, 2008
2. 福岡詩麻: 先天性無痛無汗症のドライアイ (ドライアイと関連疾患). *Frontiers in Dry Eye* 13: 48-51, 2018
3. Amano S, Fukuoka S, et al: Ocular manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Am J Ophthalmol* 141: 472-477, 2006
4. Jarade EF, El-Sheikh HF, Tabbara KF: Indolent corneal ulcers in a patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case report and literature review. *Eur J Ophthalmol* 12: 60-65, 2002
5. John D, Thomas M, Jacob P: Neurotrophic keratitis and congenital insensitivity to pain with anhidrosis--a case report with 10-year follow-up. *Cornea* 30: 100-102, 2011
6. Biedner B, Dagan M, et al: Congenital insensitivity to pain with

- neuroparalytic keratitis. *Ann Ophthalmol* 22: 312-313, 1990
7. Yagev R, Levy J, et al: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: ocular and systemic manifestations. *Am J Ophthalmol* 127: 322-326, 1999
 8. 植田真未, 有地美和, 岡見豊一: 先天性無痛無汗症患者に発症した角膜潰瘍. *眼科臨床医報* 95: 37-40, 2001
 9. Arita R, Itoh K, et al: Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 115: 911-915, 2008
 10. Arita R, Itoh K, et al: A newly developed noninvasive and mobile pen-shaped meibography system. *Cornea* 32: 242-247, 2013
 11. ドライアイ研究会、ドライアイの定義および診断基準委員会. 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂 (2016年版) . <http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/dryeye.pdf> (2018/6/23アクセス)
 12. 野本裕貴, 松本長太, 下村嘉一: 両眼の鋸状縁断裂を伴う網膜剥離を認めた先天性無痛無汗症の1例. *眼科臨床紀要* 1: 755-758, 2008
 13. Arita R, Morishige N, et al. Tear interferometric patterns reflect clinical tear dynamics in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57: 3928-3934, 2016
 14. 犬童康弘: 先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と痛みの生理学: 内感覚と交感神経と情動の関係. *脳と発達* 47: 173-180, 2015

麻酔上の留意点

先天性無痛無汗症は生下時よりおこる予期せぬ発熱、全身の無痛無汗、知的発達症を特徴とする疾患であり、患者（児）は痛覚を欠如するため外傷にともなう手術等を受ける機会が多い。しかし本疾患は稀少疾患であるため麻酔管理に関する経験が蓄積されづらく、手術時の麻酔方法についても意見の集約をみづらかった。これまで本疾患患者の麻酔管理に関する集約的な研究論文としては、当グループらによる本邦からの発表¹⁾しかなかったが、最近になってイスラエルのグループによる集約的な研究論文²⁾が発表された。これらを中心に、他の論文の知見も交えて、現時点での本疾患患者に対する麻酔管理上の、ならびに周術期管理の留意点を述べる。

一般に本疾患患者が手術となった場合、麻酔は必要である。患者はもちろんのこと医療従事者にも、「麻酔＝痛みをとるもの」という誤解があり、痛覚を欠如する本疾患患者に麻酔は必要ないのでは、といった意見も散見される。しかし手術時の麻酔管理は、鎮痛を得ることはもちろんであるが、鎮静あるいは体動を防ぐこと、体温管理をはじめとした生体のホメオスタシス維持のサポートをすることも重要な構成要素であり、当然、本疾患患者にも麻酔管理は必要である。本疾患患者では周術期（術前～術中～術後）の体温管理が重要であり、手術時の麻酔だけでなく周術期を見通した体温管理を含めた麻酔管理が要求される¹⁾。本疾患は‘無痛’無汗症の名称の為に、疼痛等の侵襲刺激への対応が必要ないとも考えられがちだが、本疾患患者での気道確保の為に気管挿管時に循環動態に反応があることが知られており、これは本疾患患者への侵襲刺激が加わる場合に対応することの必要性のひとつの根拠である²⁾。

麻酔方法に関しては、一般の患者と同様な対応が望まれる。小手術、たとえば歯科の抜歯などでは処置への協力、安静が保たれば局所麻酔でよいであろう。一方、中程度の侵襲の手術、たとえば整形外科の大きな骨折の手術などでは全身麻酔がよい。大手術、たとえば腹部の悪性腫瘍手術に関しては、これまで本疾患患者の長期予後がさほど良くなかったため同種の手術の機会がほとんどなく、また世界的にも報告が少なかったが、現在はケアの向上とともに患者の生命予後が伸びており、今後は大手術の麻酔方法も課題となるであろう。

具体的な麻酔薬に関しては、局所麻酔薬で禁忌となる薬剤はない。また全身麻酔薬では吸入麻酔薬、静脈麻酔薬いずれも重篤な副作用の報告はない。しかし本疾患患者のなかには、抜歯時の歯科ドリルによる歯牙研磨を非常に嫌悪するものがあり¹⁾、これは触覚過敏による可能性がある。触覚に関する作用は静脈麻酔薬よりも吸入麻酔薬のほうが強いことを考慮すると、吸入麻酔薬の使用が

望ましいかもしれない。なお神経筋疾患患者では吸入麻酔薬あるいは脱分極性筋弛緩薬（サクシニルコリン）使用時には悪性高熱症の発症が危惧されるが、これまでに本疾患で悪性高熱症の発症は、劇症型、亜型ともに報告はない^{1,2)}。

近年の一般的な中程度以上の侵襲の手術では、全身麻酔に区域麻酔（脊椎麻酔や硬膜外麻酔など）を併用することが多いが、本疾患患者に鎮痛目的で敢えて積極的に区域麻酔を使用する意義は低いと思われるので、手術時の麻酔方法としては吸入麻酔薬を主体とした全身麻酔が良い。全身麻酔時には脳波モニター等を使用して鎮静度を評価することが望ましい³⁾。以前に海外から本疾患患者に区域麻酔（脊椎麻酔）が可能であったとの報告があったが⁴⁾、全身麻酔の安全性が飛躍的に向上している現在、積極的に区域麻酔を適応する意義は、本疾患患者にはあまりないと考える。幸いにして本邦での本疾患患者の麻酔では重篤な合併症の報告はないが、イスラエルからの報告では本疾患患者の麻酔では心血管系合併症の発症頻度が高いとのことである⁵⁾。

次に本疾患患者の麻酔管理における、個別の留意点を述べる。一般に手術、特に全身麻酔のあとの悪心、嘔吐はよく見られる症状で、その原因としては吸入麻酔薬である笑気の影響、麻薬の使用過多、特定の術式などが誘因として挙げられている。悪心・嘔吐はすみやかな術後の回復を妨げる因子として可能なかぎり避けなければならない病態であるが、加えて本疾患患者の麻酔において手術中に予期せぬ嘔吐を認めたケースがあり、本疾患での胃内容停滞が疑われたとの報告があり⁶⁾、本疾患における自律神経障害が関与しているのかもしれない²⁾。胃内容物の誤嚥は危険であるので、なるべく悪心・嘔吐をきたさないようにする、全身麻酔後は完全な覚醒を得て咽喉頭反射が確実なことを確認する、なるべく胃内容が空虚になるようにする、の3点を心掛ける。具体的には、全身麻酔時には声門上気道確保器機（ラリングマスク、i-gel など）は用いず、確実に気道をシールド出来る気管挿管を行ったうえで胃管を留置して胃内容物を空虚にするのが賢明である。

周術期の体温調整については、本疾患患者は日常より体温が外気温に左右されやすい病態であり、周術期においても積極的な体温管理が望まれる。見方を変えれば、能動的な体温管理により患者体温をコントロールすることが可能である。術後にシバリングをきたした場合には、積極的に加温するに尽きる。また本疾患患者では周術期の循環動態として、徐脈がみられやすいことが報告されており²⁾、これは本疾患の自律神経障害に起因するものかもしれない。

患者あるいは患者家族より、手術が必要な状態になったときに適切な医療機関に関して問い合わせを受けた場合には、歯科の抜歯などの小手術であれば普段からのかかりつけの施設で十分と考える。全身麻酔が必要な手術であれば入院施設のある、できれば麻酔科認定施設で受けたほうがよい。麻酔科認定病院

は、日本麻酔科学会のホームページの認定病院検索で調べることができる（公益社団法人日本麻酔科学会 認定病院検索：<http://www.anesth.or.jp/> 2018.6.25 アクセス）。本疾患患者の麻酔のリスク自体は通常患者と同様であるが、術後にうつ熱をきたす可能性などを考えると入院設備があり、術後のケアがしっかり出来る施設での手術のほうが好ましい。なお特に小児の患者で、MRI 検査等で鎮静が必要なケースがあるが、本疾患患者への確立された鎮静手段は未だない。一般的な小児患者に準じた鎮静では検査が不可能な場合には、鎮静薬を過重に投与することは避け検査時の全身麻酔を行っている、地域の小児病院等に依頼して検査を行うことも検討したい。

最後に患者家族より麻酔に関するリスクに関する質問されることがあるが、現在のところ具体的な答えはまだない。一般患者を対象とした調査では、1990年代までは麻酔により1万件に1件の死亡事故があるといわれていたが、モニターの充実、医薬品の向上などにより近年麻酔の安全性は飛躍的に向上しており、最近の報告では我が国における手術中の予期しない死亡症例は1万人に4.91人で、そのうち麻酔が原因と考えられるものは0.07人（10万人に1人未満）とされている。この数字はわが国で1年間に交通事故で死亡する人の1/1000程度で現在の麻酔は極めて安全であり、本疾患患者の麻酔に関するリスクもこれより若干高くなる程度と回答すればよいであろう。

【参考文献】

1. Tomioka T, Awaya Y, et al: Anesthesia for patients with congenital insensitivity to pain and anhidrosis: a questionnaire study in Japan. *Anesth Analg* 94: 271-274, 2002
2. Zlotnik A, Natanel D, et al: Anesthetic management of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a retrospective analysis of 358 procedures performed under general anesthesia. *Anesth Analg* 121: 1316-1320, 2015
3. Brandes IF, Stuth EA: Use of BIS monitor in a child with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Paediatr Anaesth* 16: 466-470, 2006
4. Oliveira CR, dos Santos FA, et al: Spinal anesthesia in a patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Anesth Analg* 104: 1561-1562, 2007
5. Rozentsveig V, Katz A, et al: The anaesthetic management of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Paediatr*

Anaesth 14: 344-348, 2004

6. Zlotnik A, Gruenbaum SE, et al: Risk of aspiration during anesthesia in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: case reports and review of the literature. J Anesth 24: 778-782, 2010

精神発達と行動特性

1. 精神運動発達について

1) 乳児・幼児期

先天性無痛無汗症の乳児期の発達は、正常発達から遅れを示す子どもまで個人差が見られる。定頸、座位、歩行などの運動発達においては正常に発達している場合もあるが、全体の約6～7割に中等度の遅れが認められる。

幼児期は発達のばらつきが見られるのが特徴で、物への興味が少ない、おもちゃでじっくり遊べない、対人反応が悪い、人とのコミュニケーションがとれない、言葉が遅い、食事・排泄などの自立ができないなど様々な問題が生じてくる。これは多くの場合、運動、探索操作、社会性、言語、生活習慣など全般的な発達領域において遅れが見られるからである。特に言語発達に関しては言葉の獲得に時間を要し、理解や表出、会話の遅れが目立っている。

また幼児期は、指嚙み、舌嚙み、多動・衝動、こだわり、過敏などの発達特性や問題行動が強くなる時期でもある。

発達の遅れや偏りが心配される場合は、発達・知能検査（津守式乳幼児精神発達検査、新版K式発達検査、田中ビネーV知能検査など）を施行、子どもの発達程度を把握することが大事である。幼児の場合は、保育園に在園されていることが多く、それに合わせて発達支援センターや児童デイサービスなどを利用し、療育やリハビリを早期にスタートさせることが望まれる。

2) 学童期

学童期の知的発達も幼児期同様に正常範囲内から中等度の遅れまで個人差が見られる。一般に用いられる田中ビネーV知能検査の検査課題の中から認知発達の特徴を見ると、記銘、分類能力、図形模写などが不十分で特に数概念については習得が難しくなっている。WISC-Ⅲ知能検査では、群指数の注意記憶が他群に比して高い傾向があり、数字の機械的な短期記憶を得意としている。また、WISC-Ⅳ知能検査では、知能指数に個人差があるが、言葉での説明の苦手さは共通して見られる。学校の教科では算数を苦手とする子どもが多く、これは理解力の遅れ、数的処理能力の低さからくるものと考えられる。

学童期の子どもにも、過敏、こだわり、不注意、多動・衝動といった発達特性が見られる。

子どもが在籍している学校は普通級、特別支援学級、特別支援校まで様々であるが、普通級に在籍していても学習の困難さを抱えていることが多い。そのため就学を迎える際の学校選びは慎重にしなければならないが、子どもの知的発達のレベル、集団適応力、行動特性を考慮して、子どもが理解され、安心して、楽しく、負担が少なく学べる環境を選ぶことが重要である。

3) 青年期・成人

青年期以降になると知能検査においてやや伸び悩みがあり、軽度～重度の遅れが見られるようになる。これは理解力の不十分さからくる学習面でのつまずきや集団生活での制限による経験不足が検査結果に反映しているためと考えられる。WISC-Ⅲ知能

検査の下位検査では、学童期と同様に数字の機械的な短期記憶を得意としている。学校生活では手先の不器用さ、力加減や体のバランスの悪さなどが目立つようになる。しかし、子どもに適した環境の中で勉強よりも友達関係の楽しさを見出すことや、子どもが力を発揮できるものを見つけることもあり、知能検査では測ることができない成長が見られる。また痛みがわからなくても、子どもなりの成長の鋭さで危険から身を守っていくことを習得していく。

思春期の特徴として性への目覚めがある。このような性成熟の時期は健常児とあまり大きな差はない。性に関する知識を正しく理解できず、コントロールや加減が難しいために興味本位の行動をとる場合があるが周りがあまり神経質になる必要はない。

青年期後半～成人に WAIS-III 成人知能検査を行うと、軽度遅滞の人もあるが、多くは中等度～重度のレベルとなる。様々な認知能力の中で、数字の短期記憶は、知能の程度や学童～成人までの年齢に関わらず得意な能力の一つである。

青年期後半になると、衛生面の管理ができない、お金の管理ができないなど生活面で本人が困ることが増えてくる。しかし、自立へ向けて可能な限り社会生活参加の機会をもつ必要がある。就労の問題は大きく、対人関係のトラブル、仕事内容の複雑さ、仕事のスピードについていられない、あるいは体調が不安定などの理由で思うように仕事につけない場合が少なくない。それぞれの就労意欲に加え、社会生活能力、適性などをきちんと把握し、出来ることを見つけて生活のリズムをつくることが大切と考えられる。

幼児期から青年期まで、子どもの発達や知能について把握しておくことは、対応や指導の際の重要な助けとなる。知能検査は単に知能指数によって判断することではなく、検査項目のばらつきにより学習面や行動面に子どもの苦手さがどのように影響しているのかを知り、様々な工夫を考えることに役立つ。療育、医療機関などで必要な時期に検査を受けることが望まれる。

2. 気になる行動について

先天性無痛無汗症児は、乳児期から気になる行動が見られる。図 2-10-1 は発熱、舌噛み、指噛み、多動、骨折、火傷について、年齢による頻度の平均をだしたものである。

1) 発熱、舌噛み、指噛み

「発熱、舌噛み、指噛み」は 0 歳から出現しているが、4～5 歳頃になると急激に減少していることがわかる。舌噛み、指噛み、壁や床に頭を打ち付けるといった自傷行為は発達に遅れがある場合に起こる。自分の思い通りにならない時、不快と覚えることがあった時や言葉で伝えられない時、さらには全く理由もなく自己刺激行動として自傷行為に耽ることもある。注意をして自傷行為をやめさせても同じことを繰り返し何も改善はされていかない。子どもの行動を観察し、どのような状況で自傷行為を起こしやすいのか、その理由がわかると工夫や対策ができる。日々の生活の中で不安やストレスを少なくしていくことが大事である。物事の理解がついて、興味の対象が増え、言葉が発達してくると減少していく。

2) 足の骨折

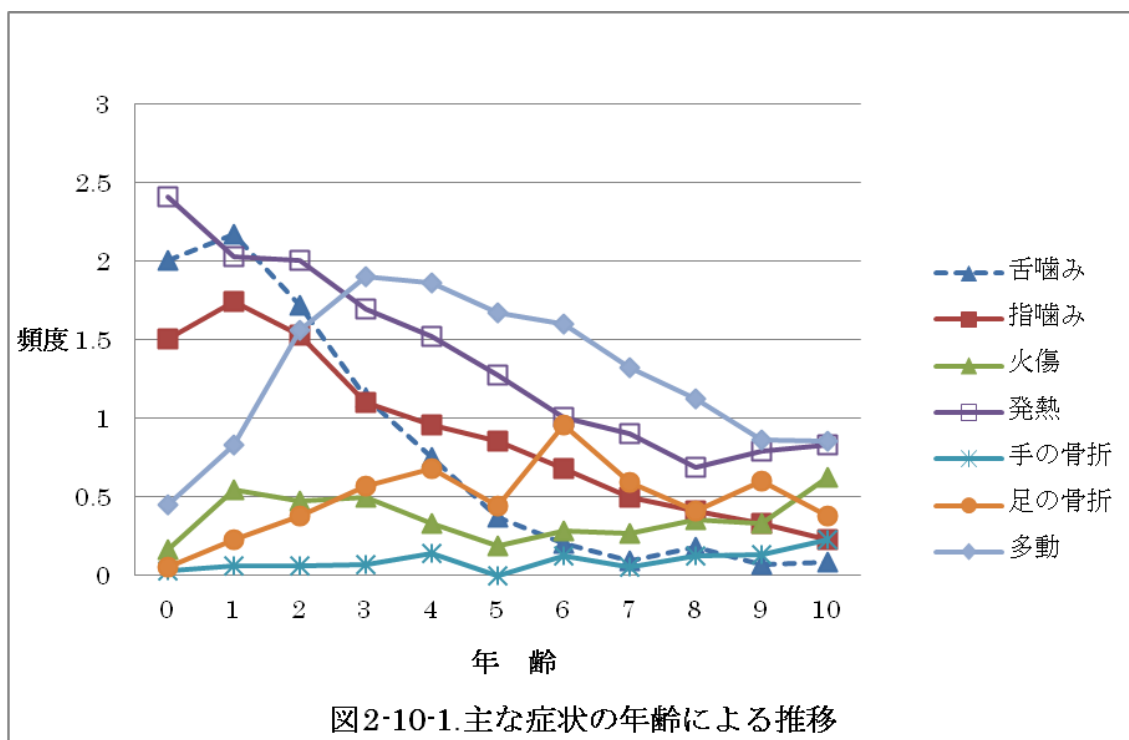
足の骨折は、歩行が可能になる時期から出現し、3～4 歳がピークとなる。骨折につ

いては、就学の時期、つまり新しい環境適応の時期にもやや多くなる傾向が見られる。本来、知的発達とは通常的生活や経験の中で培われていくため、骨折を恐れて制限のある生活を送ることは知的活動を阻害することにもつながる。骨折を予防し、なおかつ豊富な経験をさせていくことは難しいことではあるが重要なことと考えられる。

3) 多動

多動も歩行が安定する頃から見られる。幼児期はじっとしていられず動き回り、一時も目を離すことが出来ずに親のストレスが大きくなる。就学後は注意の持続ができず、行動を制限するとパニックを起こすことがあり、学習指導の面で問題が大きくなる。しかし、多動も年齢とともに落ち着いていくことがわかる。

気になる行動は、どれも1~4歳に集中しているが、いつまでも続くことはなく、興味や行動範囲の広がり、理解力が発達することにより徐々に減少していく。



3. 神経発達症の特性について

先天性無痛無汗症児には、単純な知能の遅れだけで説明ができない発達的な特徴が認められる。こだわり行動や感覚過敏、コミュニケーションのとりづらさ、多動・衝動など自閉スペクトラム症の特性が幼児期から見られる。自閉度の強い子どもから自閉度は低いコミュニケーションの問題を抱える子どもまで様々である。

特に幼児期は音、感触、におい、味などの過敏さをもつ子どもが多く、更にこだわり行動があると生活の中で不快と感ずることが多いため、言葉で伝えられないイライラが自傷、他傷、パニックなどの問題行動につながることもある。成人に至るまで感覚過敏の訴えは多く、自分がやりたいことが思うようにいかない、ストレスがあると感覚の過敏さも増している。生活場面での工夫、ストレスの軽減が必要である。

また、多動・衝動が強い場合は危険なことも多くなる。家庭の中ではあまり目立たないようなことでも、集団に入ると発達の特徴から生じる問題が表面化してくる。子どもの行動の裏に様々な発達の特徴があることを理解されないまましていると、子どものやっていることがすべて問題行動と捉えられがちであり、そのために集団不適應を起こすこともある。子どもが抱える苦手さから、学習の困難さや対人関係のトラブルなどを生じやすいということを理解しておく必要がある。対応としては、刺激を少なくする環境調整や学習・生活面の工夫が必要で、薬物療法も選択肢の一つである。

年齢が上がってくると多動はなくなるが、過敏やこだわりは残存し、特にコミュニケーションの問題が目立ってくる。人との適度な距離感がわからない、相手の意図が理解出来ない、場の空気が読めないために人から誤解をされ、うまく対人関係が築けずに自信を失っていくこともある。対人関係の悩みを抱えているようであれば、継続的なカウンセリングやコミュニケーションスキルのトレーニングなども必要となる。痛みや体温などの環境調整や配慮だけではなく、療育的な指導にあたっては、神経発達症の特性を理解した支援や対応が求められる。

4. 心のケアについて

先天性無痛無汗症児は、幼児期から様々な制限のある生活を強いられる。骨折、火傷などのトラブルを予防するためには、当然身体面、生活面の制限が必要になるが、それだけに子どものストレスは大きい。やりたいことができない、気持ちをわかってもらえないと前述したようにこだわりや過敏さが強くなり、パニックや怒りとして現すことが多くなる。このような場合でもできないということを植えつけないよう、子どもの気持ちを汲み取って、できるだけその意欲をつぶさないように対応することが望まれる。

思春期以降になると、自分のやりたいこと、目標があったとしても思うように体がついていかないためにイライラすることが多くなる。心と体のバランスがうまくとれない状態、いわゆる「反抗期」も訪れ、親から干渉されることに抵抗するようになる。更に神経発達症の特性でコミュニケーションの苦手さをもっていると、自分の気持ちや思いを言葉で人に伝えることができない。自分に何ができて、何ができないのか、イライラして周りに当り散らすだけでは何も解決していかないことに気づかせていく必要がある。そのためには、学校、デイサービス、医療機関、相談機関など、自分の気持ちをだせる、話せる場が求められる。親だけではなく多くの支援者との関わりの中で、人に伝えれば相手はわかってくれるという経験を積み、自己理解につなげていくことが大切である。

先天性無痛無汗症児は、明るく人懐っこい性格の子どもが多く、反面敏感で繊細な部分をもっている。「親は私ではなく、私の体を心配している」と表現した子どもがいるように、親の反応や態度に敏感である。中には親や周りの人に迷惑をかけてはいけないと我慢をしている子どももいる。それだけに心のケアも十分に行っていかなければならない。

子どもも親もストレスをためないために、相談機関、医療機関を上手に利用することを勧めたい。子どもの悩みも親の悩みも年齢によってその内容が変わるものの絶えることがない。今後、親子それぞれの精神的なケアができる体制を整えていくことが

望まれる。

5. 先天性無痛症の特徴について

先天性無痛症の特徴についても簡単に述べておく。先天性無痛症の知能発達を検討すると、WAIS-Ⅲ成人知能検査では認知発達のアンバランスがあり、特に作業スピードの低さは顕著であるが、正常知能から平均知能レベルで知的な遅れは認められない。知能面では先天性無痛無汗症とは明らかに異なっているが、知的に問題はないものの先天性無痛症も先天性無痛無汗症と同様に自閉スペクトラム症の特性を有している。こだわりが強い、独特の物事の捉え方をする、まわりくどい、他者との距離感がわからない、状況が読めない、場面の切り替えができてにくいなどの特徴が見られる。

第 3 章

社会参加と福祉

就学前後の社会参加

1. 事前準備

1) 集団保育の選択

幼児期の先天性無痛無汗症の子どもを持つ家族は、集団保育に子どもを入れるか否か悩む。「大きなケガや骨折はしないだろうか」「保育中は体温調節ができるだろうか」「お友だちとうまく遊べるだろうか」など様々な心配事を抱え、「心配をするくらいなら小学校入学までは家庭で育てれば良い」と思うこともある。

障害があっても社会の人々と同等の権利を有し、社会参加への機会の平等が保障されることは周知の通りである。障害のある子どもも健常の子どもと一緒に保育や教育を受けるという統合保育・統合教育の考え方は浸透しつつあるが、実際に現場での受け入れは厳しい面も多々ある。

集団生活は子どもの社会性を育て、子ども同士の関わりの中から人間関係やさまざまなルールを学ぶことができるのは言うまでもない。また、遊びは楽しみだけでなく、感覚運動機能を刺激し、発達を促す一助となる。集団保育は、子どもの発達を促すチャンスである。不安や心配はあるが、子どもの成長発達の可能性を信じて、納得のいく選択ができるよう医療者もバックアップしていくことが大切である。

2) 幼児期の園の選択と設備の検討

(1) 保育園・幼稚園

家族が見学して、園の方針・職員の姿勢などが気に入ったら、まず入園の相談を試みると良い。病気があることで入園を断られたり、受け入れてくれる園がすぐには見つからないことがあるかもしれない。受け入れ側も初めてのことに慎重になるので、家族は根気強く理解してもらえる努力をしてみる必要がある。最近では、障害や医療的ケアのある子どもを受け入れ、それに伴い看護師を配置している園も増えてきている。基準は市町村や保育園により異なるが、保育園では療育手帳を持っている障害のある子どもを預かる場合、加配保育士をつけることがある。

入園を許可してもらうためには、まず初めに、入園を希望する施設の職員に子どもの理解を深めてもらうことが必要となる。それには無痛無汗症の会で発行している本・DVD・ホームページを使用すると病気や障害が理解しやすい。次に、子どものために何をどのように介助してほしいのかを具体的に伝えることが必要である。無痛無汗症の会の先輩に同席してもらい、集団保育での注意や受けて良かったことなどを、実体験を通して説明してもらうことも効果的である。

安全に集団保育が受けられるために、設備面での検討が必要な場合もある。体温の調節をするためには、夏も冬もエアコンが必要であり、高体温になった時に身体を冷やすためのシャワーや保冷剤を凍らせるための冷蔵庫の確保や、車椅子で通園することになった時のためのバリアフリー構造など、確認と準備が必要となる。入園までに

設備を整えてもらうためには、早めに対応する必要がある。

(2) 障害児通所支援サービス

集団保育には、幼稚園や保育園のほかに、障害のある子が通園する障害児通所支援サービスの施設もある。6歳以下の子どもであれば、いわゆる福祉型の児童発達支援センター（日常生活における基本的な動作の指導、知識技能の付与、集団生活への適応訓練などの支援）と医療型児童発達支援センター（上肢、下肢または体幹の機能に障害を持つ子どもが利用し、支援内容は福祉型の内容に加えて治療も入る）がある。

障害児通所支援サービスでは、子どもの障害や発達に合わせた療育が期待できるので、できるだけ早くから療育を受けることが子どもにとっては望ましい。

3) 就学前相談にむけての準備

小学校就学時には、地域で就学前相談（就学指導）がある。就学前相談の目的は、一人ひとりにもっとも適切な教育の場を配慮して、教育の機会均等を図ることである。障害の程度や発達に応じて、普通学級・特別支援学級・特別支援学校、それぞれの特徴を考慮して就学先を選ぶことになる。

家族はどのような教育を子どもに受けさせたいと願っているのかよく考え、家族の考えをしっかりと就学前相談で伝える必要がある。判断が難しい場合には、主治医や発達相談をしている臨床心理士や、障害をみてもらっている理学療法士や作業療法士などに意見を聞くことも良い。入学させたい学校が決定したら、家族は学校に見学いき、その学校の教育方針や設備（前述の保育園・幼稚園の内容参照）の確認をすると良い。

統合教育と言いつつも、普通学級での先天性無痛無汗症の子どもの受け入れについては、家族の希望をすべて満たすことは残念ながら難しいかもしれない。教員も初めての疾患に少なからず戸惑いを感じるだろう。教育環境を整えてもらえるように、教育委員会や学校との話し合いを設けて、根気よく説明していくことが必要となるであろう。病気の理解が得られず、画一的な対応しかされない場合には、医療の専門家が話し合いの場に同席するなどの対応も必要になるかもしれない。学校生活を経験した先天性無痛無汗症の子どもの家族や、保育園の先生なども話し合いの場に参加してもらおうと、学校の先生の不安も緩和できると思う。

2. 楽しい集団生活のための調整

1) 通園施設の職員と学校の教員への対応と環境調整

入園・入学したら、職員・教員との話し合いを定期的に設けると良い。実際に通園・通学していくうちに、子どもも成長発達し、職員・教員の対応を変えてほしいという状況が出てくることもあるだろう。普段から通園・通学先の職員と密にコミュニケーションを取り、意見や希望が言える関係を築いておくことが大切である。必要があれば、専門家から説明をしてもらい、病気や日常生活の注意点などを理解してもらうことも可能である。

学校には特別支援教育推進のキーパーソンとなる「特別支援教育コーディネーター」という役割を持つ教員がいて、担任の相談役となり、支援体制づくりなどの調整役を担っている。特別支援の必要がある子どもには、子どものニーズに合わせた個別支援

計画を立案して対応してもらえるので、担任とともに気になることは相談できる。

通園・通学先では、まず、生活環境を整えてもらうことが必要となる。体温を調節するためのエアコンは必需品である。遊びや運動によってうつ熱して高体温になった時に、冷凍・冷蔵してあるものですぐに体を表面から冷やし、飲水することで体を内部から冷却する方法を職員・教員に覚えてもらうと良い。子どもが水をいつでも自由に飲めるようにすることも必要である。家庭で使用している冷却グッズを通園・通学先にも揃えておくと、対応しやすくなる。

骨折や外傷をしやすいだけでなく、無痛によりそれらを発見しにくいことを理解してもらうことも必要となる。高所からの飛び降りや、不自然な姿勢の保持がないように注意して観察してもらえるようにする。どの程度の運動が可能かを伝えておくと、職員・教員も目安ができ安心できると思う。

熱傷にも注意が必要である。通園・通学先で子どもが火を扱うことはないだろうが、コロッケのような揚げたての熱い食べ物で口腔内を熱傷することがあるので、食事の時に気をつけてもらうことが必要となる。歯が萌出するところには歯を触って自己抜歯することや、舌を噛むことも多いので注意が必要となる。

このような集団生活をする上で注意してほしいことを職員・教員に伝え、生活環境を整えることが子どもの安全・安楽のために必要となる。実際に家庭で行っている工夫や方法を、具体的に職員・教員に伝えると対処しやすくなる。学校においては、体調の管理や創傷処置に関しては、担任の教員だけでなく、養護教諭も保健室で関わることが多くなる。養護教諭とも十分なコミュニケーションをとり、健康管理をしていくことが必要となる。

先天性無痛無汗症の子どもは痛みがわからないので、自分で自分の身を守ることが難しい。危険回避は周囲の大人の役割だが、そのために何もかも「ダメ」と禁止してしまうと、集団保育の意味がなくなってしまうばかりか、子どもは怒られていると感じ、ストレスになってしまうかもしれない。本当に危険な時に「それは危険」ということを子どもに伝え、行動を止めてもらうように職員・教員に説明すると良い。登園・登校に際しては、初めのうちは母親の同伴を求められる可能性がある。子どもも職員もお互いに慣れてきたら、徐々に同伴回数を減らし、母親のレスパイトと子どもの自立を見守るようにする。

2) 園児・クラスメートへの対応

病気があること、そのために協力してほしいことをあらかじめ伝え、子どもが関係を築きやすい環境を整えることが大切になる。

遊びや運動の後に、無汗によるうつ熱で体を冷却することや、決められた時間以外に冷たい飲み物を飲むことを伝えていく。これは特別扱いではなく、健康を維持するために必要であるということを、理解できるようにわかりやすく説明することが大切である。また、無痛により骨折や創傷などを受傷しやすいので、皆が平気なジャンプもできないことや、歩行可能であっても障害予防のために車いすで生活することもあること、そのために静かな遊びが多くなることも説明しておく。無痛無汗症の会で作製した紙芝居を使用すると理解しやすい。

痛みがわからないので、友人との遊びの中で力の加減がうまくいかないことがある。もしも痛いことをされたら痛いと言って行動をやめてもらうようにすることなどを、園児・クラスメートに教えておくことが子ども同士の関係性を良好に保つためには非常に重要なことである。痛みは感じなくても、他人が嫌がることや悲しむことはしてならないということは理解できる。遊びの場面で友人関係が壊れることのないように、園児・クラスメートに対してしてはいけないことが上手に学べるよう、周囲の大人（職員・教員）が指導することが大切である。遊びは、先天性無痛無汗症の子どもにとって友人の痛みを理解する学習の場になる。また、園児・クラスメートも病気の子を理解し、関係性の学習をする機会になる。

3) 園児・クラスメートの保護者への対応

危険な行動をしようとしている時には、職員・教員と同様にそれを止めてもらえるように、先天性無痛無汗症がどのような病気であるかということと、そのために協力してほしいことを、あらかじめ園児・クラスメートの保護者に伝えておくことが必要である。また、病気のことを保護者からも園児・クラスメートたちに教えてもらい、友人関係がスムーズに築けるように働きかけてもらいながら、子どもたちを職員とともに一緒に見守り、育てていく意識を持ってもらえるように働きかけていくことが大切である。

3. 進級・進学の見直し

小学校から中学校、高校と、子どもの健康状態や成長発達に合わせて、友人や先生との関係も考慮しながら、普通学級・特別支援学級・特別支援学校のどの集団で教育を受けることが子どもにとって望ましいのか、本人の気持ちを大切に、進級や進学などの際に見直しや再検討をする必要がある。

【参考文献】

1. 吉見契子、田中千鶴子、ほか：先天性無痛無汗症の日常生活の実態。作業療法 21：45-54, 2002
2. 飯野順子：教育。岡田喜篤（監）：新版 重症心身障害療育マニュアル：294-302, 医歯薬出版, 東京, 2015
3. 玉井真理子、寺本晃久：統合保育・統合教育。及川郁子（監）：発達に障害のある子どもの看護：351-353, メヂカルフレンド社, 東京, 2005
4. 厚生労働省 障害児支援の体系～平成 24 年児童福祉法改正による障害児施設・事業の一元化～：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokuyokushougaiihokenfukushibu/0000117930.pdf> (2018. 6. 30 アクセス)
5. 文部科学省 特別支援教育の推進について（通知）：http://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/nc/07050101.htm (2018. 6. 30 アクセス)

卒業後の社会参加と家族のサポート

1. 無理のない社会参加の支援を

1) 就労

学校を卒業すると就労ということが一つの目標になる。長く続けるためには、本人に興味・関心のある事を大切に選択できると良い。就労は賃金を得るというだけでなく、生活リズムを整えるという意味も大きい。また、仲間をつくり人間関係を広げ、家庭や社会の中で自分の存在を確立する自立にもつながる。

就労にはさまざまな形態がある。一般企業や公務員などの一般雇用、自営業、保護的措置が講じられている保護雇用、福祉的就労（自立支援法による就労移行支援：就労継続支援雇用型、就労継続支援非雇用型）等。また、障害のある人の就労・雇用の促進をはかるための相談・指導・訓練・就労援助・障害者の生業に必要な資金の貸し付け等の福祉制度の情報などを入手し、提供できると良い。（「就労支援センター」や「障害者の社会参加をすすめる会」など）。

とはいえ、障害のある人にとって働きやすい保護雇用や福祉的雇用は、質も量もニーズを満たせない現状がある。小規模作業所等も最近増加しているが、個別の身体状況や興味、ニーズに十分応えてくれるところを探すのは大変困難な状況である。

無痛無汗症の症状や精神的な発達は、個人差が大変大きいため、本人の状態や興味関心などを考慮し、柔軟にいくつかの企業や事業所を当たり、雇用主とも根気よく話し合いを持ち理解してもらえるような支援が必要である。

就労においては、室温管理、長時間同じ姿勢や作業を続けることの負荷を避ける、体の一箇所に力がかかることを避ける、車いすでの就労、体温調節などの休憩のできる部屋の確保、人間関係などに調整が必要となる。皆と同じ室温では無理が生じるため、冷房、暖房の設置場所の配慮やアイスノン・保冷剤・扇風機の使用など個別対応の必要がある。特に、夏場の通勤や職場での暑さ対策には、十分な注意が必要である。場合によっては、夏季休暇を長く取る、休職などの考慮を必要とする。また、長時間の同じ姿勢、同じ動作は関節への負担が増すため、配慮が必要となる。「痛みを感じないため、本人が気づかない」ことを周囲が理解し、配慮する環境づくりも必要である。具体的には、本人や家族、あるいは卒業した学校からの情報を得て、これらに対応することが大切である。

受診や体調の変化によって、休暇を取らなければならないこともあるため、職場との調整が必要である。本人が、自分に出来ないこと、体を守るために必要なことなどを言葉にして周囲に理解してもらえるような、また、これらの配慮が、周囲に「特別扱い」と誤解されないための環境づくりが必要である。

患者数の少ない疾患であるため、新たな集団に入るとき、おそらく受け入れ側は初めて出会う病気である。無痛無汗症に関する本やDVDなどの映像を活用し、支援のイメージづくりも必要である。

2) デイサービスの利用

就労が適していない場合にも、障害者自立支援の地域活動ホームや作業所などのデイサービスを利用し、日中活動の場を確保することが大切である。また、地域のサークルやスポーツセンター、NPOなどの社会活動を利用し、友達や理解者を地域の中で増やしていけるような支援が必要である。いくつかの施設や活動場所を週や月単位で組み合わせて利用する場合は、心身に無理のない配慮をする。

しかし、仕事内容が合わない、対人関係のトラブル、体調が安定しないなどの理由で思うように仕事が続けられない場合もある。周囲は、無理をせず、焦らず、本人に合うところを選びながら見守り、無理のない社会参加を継続できるよう支援する必要がある。

2. 自立について

「自立した生活」とは、独居生活をし独立して生計を営むことと考えがちである。しかし、家族と共に生活することや共同生活、あるいは施設での生活など選択肢はさまざまである。さらに、たくさんの人々の協力を得ながら、自己の主体性を発揮して生活できることを自立と考えれば、社会の中でいかにたくさんの人と繋がり、支援の輪を広げているかということが肝心である。

彼らが積極的に社会のサービスを利用し、自分らしい生活や社会参加ができるよう、疾患を理解する協力者を地域・社会に広げていく支援が重要である。

3. 家族も支援の対象

無痛無汗症は、稀少難病であり患者数も極めて少ないため、疾患や治療、療育、教育、福祉の情報も得にくく、対応経験のある専門職も少ないことから、家族の不安は大きい。また、無痛無汗症は多彩な症状を示すため、小児内科ばかりでなく、整形外科、リハビリテーション科、歯科、感染症科、皮膚科、麻酔科など多くの科の受診や入退院を繰り返し、療育にも多くの配慮と労力が必要なため、家族の心身の負担は並大抵のものではない。

親の立場に立ってみると、聞いたこともない難病と診断され、検査や治療が続き、これからどうなるのか分からない不安や付き添いの負担を抱える。病院、リハビリテーション、幼稚園、学校、ご近所・・・どこに行っても指摘されるのは、「普通」と違うところである。その結果、親はどうしても障害ばかりに目がいき、「普通」ではない「この子」が恨めしくなったり、不憫になったり、負担に思ったりする。楽しいはずの子育てのスタートが、とても辛いものになるのは、どんな障害や病気を持った親にも共通している。

さらに家族は、医療者から、学校の先生から頑張ると指導され、親戚からあなたが頑張らないと励まされ、友達から頑張ってるわねと尊敬される。このように家族は、当然のように、患者を支援し介護する頑張る人として期待される（家族資源モデル）。しかし、他人事のような「頑張って」は、「24時間365日頑張っているのに、これ以上どう頑張ればいいのか」と、家族を追い詰めることになる。頑張れない自分を責めることに、実は専門職が追い込んでいることがある。

家族も時には、支援の対象と考える必要がある。「お母さん、そんなに頑張らなくて

いいよ。少し休んで」というメッセージが、家族を救い、また頑張ろうという励みになる。「頑張ってるね」ではなく、「一緒に頑張ろう」というパートナーシップの支援が必要である。

4. 無痛無汗症の会や社会的なつながりができる支援を

家族が孤独でなく、外の世界につながる支援が大切である。無痛無汗症の会へのアクセスをまず第1歩としたい。無痛無汗症の会「トゥモロウ」は、無痛無汗症のこどもの家族や専門職などで作る会で、医療や教育、福祉サービスの情報などさまざまな情報発信を行っている。また、そのネットワークを生かして、患者家族の体験を生活の工夫や予防に生かすことができる。専門職の支援とは違った形で、家族のネットワークは家族同士が支えあうピア（仲間）サポートとして、支えあい育てあう仲間として大きな役割を果たしている。

また、家族の役割は、「誰もわかってくれない」と抱え込まず、「街にどんどん出て、分かってもらい」理解者や支援者を増やすことであると、認識の転換を支援することも大切である。専門職や支援者は家族の社会化を支援しつつ、幼稚園、保育園、学校、社会に出向いて、地域に理解者を増やす努力も求められるだろう。

5. ほっと一息のレスパイト

レスパイトとは、障害のある児（者）を介護する家族が、一時的に介護から開放されほっと一息できるようにする援助のことである。

先にも述べたが、障害のある児を介護する家族は、24時間、365日介護にかかりきりになることが多く、緊張と不安の連続から、疲労が慢性化し健康を害することも少なくない。介護する家族自身が健康であり、普通の生活リズムを保ち、当たり前の生活の質を保てることは大切である。時には、ディサービスやショートステイに託し、ほっと一息することが必要である。

しかし、レスパイトサービスはニーズに対して極端に不足しており、利用が困難なのが現実である。そのことを理解し、保育園や幼稚園、学校、作業所など、日常的にお子さんを受け入れる支援者の一人ひとりが、「お母さん、ほっと一息してね」の心意気を発揮してほしい。

他人に託すことは、地域に理解者を増やし子どもの自立を促すことにつながる。そのような支援の環境づくりが重要である。

【参考文献】

1. 吉見契子、田中千鶴子、ほか：先天性無痛無汗症の日常生活の実態. 作業療法 21: 45-54, 2002
2. 田中千鶴子、濱邊富美子、ほか：稀少難病（先天性無痛無汗症）のホームページを利用した家族と専門職による医療・療育相談. 小児保健研究 69: 496-502, 2010
3. 田中千鶴子、小田幸子、ほか：先天性無痛無汗症 私たちのケアガイド. タチカワ印刷, 2010

福祉サービスと情報リソース

1. 福祉サービス

先天性無痛症・無痛無汗症で利用できる可能性がある代表的な福祉サービスを、以下に紹介する。

1) 小児慢性特定疾病

2015年に児童福祉法が改正され、従来の小児慢性特定疾患の制度は、小児慢性特定疾病対策となり、現在800近い疾病が対象に認定されている。先天性無痛無汗症は、神経・筋疾患の群の中で、先天性ニューロパチーの一つとして対象となっており、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーの4型と5型が相当する。小児慢性特定疾病では、医療費の自己負担分の一部が助成されるほか、日常生活用具（車いすやクールベストを含む）の給付を受けられる。新規認定は18歳未満、継続申請は20歳まで認められる。患者・家族が医療意見書とともに役所に申請する。1年毎の更新が必要である。本制度は研究の側面も併せ持っており、登録された情報は疾病の研究に利用される。

2) 指定難病

2015年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が施行され、同年7月に先天性無痛無汗症が指定難病になった。遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーの4型と5型が相当する。指定難病では、一定の重症度規準を満たすものが医療費助成の対象になるが、先天性無痛無汗症では重症度に関わらず対象となる。新規の診断は「難病指定医」のみが行えるが、1年ごとの更新は「協力難病指定医」も行える。医療費の負担額は2割であるが、所得に応じた自己負担上限額が定められている。本制度も研究の側面も併せ持っており、登録された情報は疾病の研究に利用される。

3) 障害者手帳

シャルコー関節など身体に障害を持つ場合には、身体障害者手帳の対象になりうる。知的発達症がある場合には療育手帳の対象に、神経発達症がある場合は精神障害者保健福祉手帳の対象になりうる。申請の方法は、指定医の意見書を添えて役所に申請、地域で指定された保健福祉センターでの判定などがある。障害者手帳により、各種税の減免、医療費の減免、各種交通機関の割引、公共施設利用料の減免などを受けることができる。身体障害者手帳を持つ場合は、補装具の給付を障害者総合支援法に基づいて受けることができる。

4) 自立支援医療

育成医療、更生医療、精神通院医療の総称である。このうち育成医療は、18歳未満の身体に障害を持つものが手術等を受け、これにより障害の改善が見込まれる時に対象となる。原則、治療費の1割が自己負担額となり、所得額に応じた1月当たりの負担上限額が設定されている。更生医療は、身体障害者手帳を持つ18歳以上の患者が、

障害に対する確実な治療効果の期待できる医療を受ける場合に対象となる。

5) 特別児童扶養手当

精神または身体に障害を有する 20 歳未満の障害児の福祉増進を図る目的で、養育者（保護者）に対して国から支給されるものである。手当は障害の程度によって 1 級（重度）、2 級（中度）に分けられ、手当の 1 級は身体障害者手帳の 1～2 級、療育手帳の A 判定に概ね相当し、手当の 2 級は身体障害者手帳の 3～4 級（の一部）、療育手帳の B 判定に概ね相当する。

6) 障害児福祉手当と特別障害者手当

障害児福祉手当は「精神または身体に重度の障害を有する」20 歳未満の障害児、特別障害者手当は「精神または身体に著しく重度の障害を有する」成人に対して支払われるものである。特別児童扶養手当が養育者に対して給付されるのに対し、これらは障害を持つ方本人に対して給付される。

2. 情報リソース

インターネットの進歩により、疾患に関わる情報を集めやすくなっている。ここでは先天性無痛症、先天性無痛無汗症に関連するサイトを紹介する。

1) NPO 無痛無汗症の会「トゥモロウ」：www.tomorrow.or.jp

先天性無痛無汗症の患者家族を中心とした会。先天性無痛症の患者もおり、情報を収集することができる。

2) GeneReviews Japan：grj.umin.jp

米国の医療スタッフ向け遺伝性疾患情報サイトである GeneReviews の日本語版。先天性無痛無汗症は遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー4 型として登録されている。

3) 難病情報センター：www.nanbyou.or.jp

厚生労働省が行う難病対策に関する HP で、難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野で平成 21 年度から 23 年度まで行われた先天性無痛（無汗）症の研究に関連した情報を得ることができる。

4) 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：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/cyousajigyou/dl/seikabutsu1-2-02.pdf>

厚生労働省障害者総合福祉推進事業で作成された冊子を閲覧することができる。