

## 論文の内容の要旨

論文題目 先天性無痛無汗症の末梢神経機能に関する研究

指導教員 芳賀信彦教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 飯嶋正広

先天性無痛無汗症（以下 CIPA と略す）は、痛覚消失、発汗減少、体温調節障害および精神遅滞を特徴とする希少な疾患で、常染色体劣性遺伝の形式をとる。先天性無痛症に関する最初の症例が 1932 年に報告されて以来、痛覚消失関連の諸症候、例えば気付かれない骨折と変形治癒、Charcot 関節、自傷による舌や指の損傷、が認識されるようになった。CIPA はかつて無汗症を伴う先天性感覚神経症（CSNA）と呼ばれ、Dyck らの新たな遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー（HSAN）分類では CIPA は HSAN-IV に相当する。CIPA の感覚神経および自律神経の障害は神経成長因子の受容体の一つであるチロシンキナーゼである TrkA 遺伝子の細胞内ドメインの変異により生じる。この遺伝子は神経栄養性チロシン受容体キナーゼ 1 をコードする遺伝子(NTRK1)による。NTRK1 の変異が神経成長因子の信号の欠如となって胎生期に神経成長因子依存性の様々な神経（侵害刺激感覚神経および自律神経のうち交感神経群）をアポトーシスに至らしめる。CIPA の臨床症状のうち、全身の温・痛覚の欠如は Aδ 線維および C 線維の障害、全身の発汗減少は汗腺を支配する交感神経線維の減少による。Aβ など太い有髄感覚神経の支配を受ける触覚等の感覚は正常とされるが綿密な検討はなされていない。

CIPA はこれまで半世紀にわたって報告されてきたが、比較的少数例の臨床報告もしくはそれらをまとめた若干の総説があるに過ぎず、多数例を対象とし末梢感覚神経機能を調査し健常対照群と比較した報告はない。本研究では、CIPA の末梢感覚障害を基本的な臨床神経学的検査および電流知覚閾値検査装置により評価し健常者との違いを明らかにすることを目的とし、触、深部および複合感覚に対して日常診療的な簡便な手法により、定量的な方法を中心に検査し CIPA 患者の末梢神経障害について新しい知見を得ることができた。

### 第一研究：非侵害性感覚機能検査

CIPA の感覚について、これまで触覚、深部感覚、二点識別覚等の非侵害性感覚について

は格別に注目されてこなかった。また、CIPA では減発汗のため皮膚が乾燥傾向にあることが知られ、このことが特に触覚や二点識別覚の感受性に影響を与える可能性があるが、詳細な検討はない。そこで、われわれは CIPA においては、減発汗との関連で興味深い表皮角層の所見として「表皮角層中の水分含有率が低下している」ことを検証したうえで、さらに末梢の非侵害感覚のうち触覚の感覚閾値、深部感覚の感覚閾値、二点識別覚の感覚閾値の検討を行った。本研究では、まず、CIPA の診断が確定し、本研究に関して同意が得られた 12 名（男 6 名：女 6 名）の患者群と、患者群のそれぞれの患者の性別・年齢に合致する 12 名の一般健常者を対象とした。皮膚角質水分量、触覚、深部感覚（母趾受動運動覚、振動覚）、二点識別覚を検査した。角質水分量には皮膚角質水分量測定器（Moisture Checker®）、触覚にはモノフィラメント圧触覚計（Sensory Evaluator Semmes-Weinstein Monofilament®）、振動覚には周波数特性 C128Hz の音叉、二点識別覚にはツベルクリン反応判定用キャリパスを用いた。

皮膚角質水分量測定器を用いた発汗機能検査で、CIPA 群では皮膚角質水分量は有意に低下していた。また触覚および二点識別覚の感覚閾値は有意（ $P<0.05$ ）に上昇していた。深部感覚である振動覚および母趾受動運動覚についてもすべての計測部位において有意（ $P<0.05$ ）な末梢感覚機能の低下が認められた。この結果は、CIPA においては、広範な非侵害性感覚の有意な閾値上昇が認められるが、CIPA では何らかの非侵害性感覚障害が存在する可能性を示唆するものであると考えた。この研究で得られた結果から導かれる仮説は、従来指摘されていた「CIPA の末梢感覚神経障害が Aδ および C 線維の侵害性感覚に限定したのではなく、非侵害感覚を司る Aδ 線維にも及んでいる」ということである。

## 第二研究：電流知覚閾値検査装置による感覚神経伝導閾値検査

CIPA では広範な感覚障害が認められ、これらは末梢性感覚障害として認識されてきた。また、CIPA の感覚障害は侵害性感覚障害が臨床上顕著な特徴であり、その病態としては小径有髄の Aδ 線維および無髄の C 線維の障害に起因するとされてきた。しかし、われわれの行った第一研究の結果から新しい仮説が得られた。すなわち「CIPA の感覚障害が、大径有髄の Aδ 線維にも障害が及んでいる」ことである。そこで、電流知覚閾値検査装置による知覚線維選択的侵害受容評価により、特異的周波数電流刺激により末梢感覚神経種別の選択的検討を行うことにより仮説の検証を行った。

電流知覚閾値検査装置（Neurometer®）を用いて、CIPA 患者の三種の末梢感覚神経（Aδ、Aδ、C）に対応する特異的周波数による電氣的刺激による感覚神経伝導閾値を測定した。第一研究と同様に、いずれも年齢・性別をマッチさせた対照群において調査したところ各種末梢感覚神経機能の評価結果から CIPA の末梢感覚刺激による感覚閾値に関して新知見が得られた。すなわち、電気刺激の強度を徐々に増やしていくときに、最初に何らかの感覚が感じられてくる際の刺激閾値（検知閾値：DTs）に関して、CIPA 群では健常対照群との間で 5Hz および 2,000Hz において有意（ $P<0.05$ ）な閾値の上昇を認め、また何らかの刺

激感覚が最初に痛みとして感じられてくるときの刺激閾値 (認知閾値: RTs) に関して CIPA 群のみではいずれも認められなかった。

これは従来指摘されてこなかった、末梢神経 A $\delta$  線維 (2,000Hz 刺激に対応) の機能に関して、非侵害性刺激感覚を含めた感覚閾値の上昇をのみならず、刺激強度を高めても侵害刺激として感受されないという事実を示すことができ、仮説を支持する結果である。ただし、この結果は CIPA の感覚障害が末梢感覚神経の障害を前提とするものであり、中枢神経系の関与を考慮していないという点、電流知覚閾値検査装置が厳密に神経選択的に分析できているかどうかという点で限界がある。

### まとめ

本研究の結果は、従来指摘されていなかった CIPA 患者の大径有髄神経 (A $\delta$  線維) の機能を評価するうえでいずれも重要な手がかりを与えている。とりわけ皮膚角質水分量測定器を用いた角質水分量検査で、CIPA 群では皮膚角質水分量が有意に低下していた。大変意義深いことに、検査の結果 CIPA 患者群においてこれらの諸検査のすべての計測部位において有意 ( $P<0.05$ ) な末梢感覚機能の低下が認められた (第一研究)。これは、CIPA 患者の感覚障害は、従来指摘されてきた A $\delta$ 、C の末梢感覚神経障害の他に多様なモダリティの感覚障害が存在することを示唆できた点で、重要な結果が得られたと考えられる。

次に、電流知覚閾値検査装置を用いて、先天性無痛無汗症 (CIPA) 患者の三種の末梢感覚神経 (A $\delta$ 、A $\delta$ 、C) に対応する特異的周波数による電氣的刺激による感覚神経伝導閾値を測定し、その末梢感覚神経機能を評価した結果、CIPA の末梢感覚刺激による感覚閾値に関して新知見が得られた。すなわち、最初に何らかの感覚が感じられてくるときの検知閾値 (DTs) に関して、CIPA 群では健常対照群との間で 5Hz および 2,000Hz において有意 ( $P<0.05$ ) な閾値の上昇を認め、また何らかの刺激感覚が最初に痛みとして感じられてくるときの認知閾値 (RTs) に関して CIPA 群のみではいずれも認められなかった。また 250Hz では検知閾値の有意な上昇を認めなかったことは、CIPA の A $\delta$  線維に関しては検知閾値と認知閾値とにおいて障害の及び方に解離があることを示し、また末梢における痛覚刺激を中枢に伝える末梢神経に残存機能が認められることを示す (第二研究)。

これは、第一研究の結果の妥当性を、電気生理学的な側面から補強するにとどまらず、従来指摘されてこなかった、末梢神経 A $\delta$  線維 (2,000Hz 刺激に対応) の機能に関して、非侵害性刺激感覚を含めた感覚閾値の上昇をのみならず、刺激強度を高めても侵害刺激として感受されないという事実を示すことができた。このような新知見が得られ、CIPA の末梢感覚神経に関する病態の一環を発見できたことは、臨床上有意義であると考えられる。

さらにわれわれは CIPA の病理が何らかの中枢神経系の障害に起因しているのではないかと考えている。その理由は、CIPA の感覚障害が侵害性のみならず非侵害性刺激にもとづく広範にわたっているからであり、その一つである複合感覚は、一般に中枢性およびあるいは末梢性の神経系の疾患によるからである。

以上、本研究では、皮膚角質水分量測定器、日常診療的な簡便な手法および電流知覚閾値検査装置による検査を組み合わせることで従来十分に検討されていなかった CIPA 患者の新たな末梢神経障害の存在を、特に非侵害性感覚障害の存在に関して臨床的に貴重な新知見が得られたことを示した。