

博士論文

先天性無痛無汗症の骨・関節障害とその予防に関する研究

張 雅素

目次

要旨	6
第一章 序文	7
1 先天性無痛無汗症の概説	7
2 先天性無痛無汗症の病因、発症機序	9
1) 基本病態	9
2) 責任遺伝子	10
3 先天性無痛無汗症の疫学	10
4 先天性無痛無汗症の臨床症状	11
1) 無痛	11
2) 無汗	11
3) 骨・関節	12
4) 歯・口腔	13
5) 皮膚	14
6) 眼症状	15
7) 精神発達	15
8) その他	16
5 研究の動機及び目的	16

第二章 研究 1：日本人患者における先天性無痛無汗症の骨・関節障害	19
1 背景	19
2 目的	20
3 対象と方法	20
1) 対象患者及び選出方法	20
2) 分析方法	22
3) 統計方法	22
4 結果	23
1) 患者一般情報	23
2) 骨・関節障害の情報	24
骨折	24
脱臼	28
骨髓炎・関節炎	31
Charcot 関節	33
5 考察	35
6 まとめ	38

第三章 研究2：ビデオを用いた先天性無痛無汗症の歩行分析	39
1 背景	39
2 目的	40
3 対象と方法	40
1) 対象	40
2) 測定装置の設定及びデータ収集方法	41
3) 評価項目	42
4) 統計方法	43
4 結果	44
1) 研究参加者一般情報	44
2) 歩行速度	46
3) 歩行率	47
4) 歩幅	49
5) 立脚期時間	50
6) 踵接地から全足底接地までにかかった時間	52
7) 踵接地から全足底接地の角速度	53
5 考察	56
6 まとめ	60

第四章 研究3：インソールの材質の違いが歩行に及ぼす影響	61
1 背景	61
2 目的	62
3 対象と方法	63
1) 対象	63
2) 計測器械	63
3) インソールの材質	65
4) データ収集	68
5) 評価項目	69
6) 統計方法	70
4 結果	71
1) 研究参加者一般情報	71
2) 歩行速度	72
3) 歩行率	73
4) 歩幅	74
5) 踵接地時垂直成分の最大値	75
6) 踵接地時垂直成分の最大値に達する時間	76
7) 踵接地時垂直成分の最大値と垂直成分の最大値に達するまでの時間の	

比	77
8) 踵部の圧力分布の最大値	78
9) 踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間	79
10) 踵部の圧力分布の最大値と踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間の比	80
5 考察	82
6 まとめ	84
第五章 本研究全体についての考察	85
1 本研究の臨床的意義	85
2 本研究の限界	87
1) 研究対象による限界	87
2) 研究方法による限界	88
3 今後の展望	88
4 全体のまとめ	89
謝辞	91
参考文献	93

要旨

先天性無痛無汗症（以下 CIPA）患者には、骨・関節障害の発症が多いため、移動能力に影響を及ぼす。CIPA 患者の骨・関節障害の現状の把握、原因の解明、予防法の確立は重要である。

研究 1 では、日本人患者における骨・関節障害の特徴を明らかにすることを目的に、91 名の CIPA 患者の骨・関節障害の具体的な状況を調査した。研究 2 では、デジタルビデオを使用し CIPA 患者の歩行を撮影し、健常者の歩行パラメーターと比較することにより、CIPA 患者の歩行の特徴を見出した。研究 3 ではインソールの材質の違いが歩行に及ぼす影響を調査し、CIPA 患者に対して有効なインソールの材質を提案した。

第一章 序文

1 先天性無痛無汗症の概説

先天性無痛無汗症 (congenital insensitivity to pain with anhidrosis、以下 CIPA) は、全身性の無痛と無汗を示す先天性の疾患で、遺伝性末梢神経疾患に含まれる。遺伝性末梢神経疾患は遺伝性運動感覚性ニューロパチーと遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー (hereditary sensory and autonomic neuropathy、以下 HSAN) の二つに分けられる。Dyck らによって、HSAN は I 型～V 型の 5 型に分類され[1]、近年 VI 型も加えられた[2]。各型にはいくつかのサブタイプがある。CIPA は表 1-1 のように HSAN IV 型に該当する。CIPA は、生下時から全身性の痛覚障害、温度覚障害、無汗及び精神発達遅滞を示す[3, 4]。CIPA 患者の成長とともに、これらの症状に伴う合併症が多数生じるため、小児科、整形外科、歯科、皮膚科、眼科、耳鼻科など多数の診療科の診療が必要である[5]。

表 1-1 HSAN のサブタイプの概要 (参考文献 4 から引用、改変)

サブタイプ	遺伝子	臨床特徴	発症時期	OMIM*
常染色体優性遺伝				
HSAN-I	<i>SPTLC1</i>	温痛覚、鋭い痛みの消失、潰瘍性切断、遠位運動神経障害	思春期	162400
HSAN-I	<i>SPTLC2</i>	温痛覚、鋭い痛みの消失、潰瘍性切断、遠位運動神経障害	成人期	613640
HSAN-I	<i>ATL1</i>	下肢遠位における重度の感覚の喪失と筋萎縮、皮膚栄養と爪の変化、潰瘍性切断	成人期	613708
CMT2B	<i>RAB7A</i>	すべての体性感覚モダリティの消失、潰瘍性切断、顕著な遠位運動神経障害	成人期	600882
認知と聴力損失を伴う HSAN-I	<i>DNMT1</i>	すべての体性感覚モダリティと鋭い痛みの消失、潰瘍性切断、聴力損失および認知障害	成人期	614116
HSAN-IB	3p24-p22	咳と胃食道逆流を伴う感覚障害、足の潰瘍 (稀少)	成人期	608088
常染色体劣性遺伝				
HSAN-II	<i>WNK1</i>	温痛覚、触覚の消失、手足の切断、肢端部障害	児童期	201300
HSAN-II	<i>FAM134B</i>	手足骨髄炎と肢端骨溶解を伴う進行性、切断性潰瘍	児童期	613114
HSAN-II	<i>KIF1A</i>	位置覚と振動覚の消失、潰瘍性切断、軽度の遠位筋力低下	児童期から思春期	614213
HSAN-III	<i>IKBKAP</i>	痛い刺激と温度変化に対する反応なし、無涙、舌の茸状乳頭の損失、血管運動の不安定性と多汗症	先天性	223900
HSAN-IV	<i>NTRK1</i>	痛い刺激に対する反応消失あるいは減少、無汗、発熱、軽度精神遅滞、皮膚や角膜病変、関節変形	先天性	256800
HSAN-V	<i>NGFB</i>	痛みに対して鈍感、深部痛みの知覚損失、無痛性骨折、関節変形	先天性	608654
痙性対麻痺を伴う HSAN	<i>CCT5</i>	すべての体性感覚モダリティの損失、肢端部切断、痙性対麻痺	幼児期	256840

*Online Mendelian Inheritance in Man reference number.

2 先天性無痛無汗症の病因、発症機序

1) 基本病態

ヒトの身体には、外界からの刺激を検知する侵害受容線維が分布し、小径有髄線維A δ と無髄線維Cがこれに相当する。CIPA患者の末梢神経生検所見では、A δ とC線維が欠損ないし減少している[6]。痛みには即時性の鋭い痛みと持続性の鈍い痛みの二種類があり、前者はA δ 線維、後者はC線維が支配している[7]。そのためCIPA患者では、A δ 線維が司る温度覚と鋭い痛みが障害され、C線維が司る鈍い痛みも障害される[6]。また、C線維は皮膚以外の骨格筋や内臓諸器官の痛みを伝えるため、これらに生じる痛みも障害される。

汗腺を支配する交感神経節後ニューロンの神経伝達物質はアセチルコリンである。CIPA患者では、汗腺が存在するが、これを支配する交感神経節後線維が欠損しているため、発汗が起こらない[8]。発汗の低下には線維の欠損の程度及び部位による差があり、鼻や手掌など体表の一部に発汗する患者もいる[9]。皮膚の皮脂腺は正常であるが、発汗をしないことにより保湿が十分でないために、乾燥し、亀裂がみられることが多く、傷の修復も遅延する[10]。

交感神経節後線維は、立毛筋も支配しているため、その欠損により皮膚血管

の収縮は不良で、熱の放散も抑制できない。

2) 責任遺伝子

1996年、Indoらは、CIPAの責任遺伝子は1番染色体長腕上に位置する*NTRK1*であると報告し[11]、その他の数多くの研究がこの結果を支持した[12-14]。CIPAでは、*NTRK1*が発生の過程で正常に機能しないため、温痛覚を伝える無髄線維と小径有髄線維、さらに自律神経の中で汗腺や皮膚の血管・立毛筋を支配する交感神経線維が分化・生存できずにアポトーシスを起こす。その結果として温覚・痛覚や発汗機能が欠如することになる。

3 先天性無痛無汗症の疫学

CIPA は大多数の民族において非常に希少な疾患であるが、イスラエルのネジブ地域では、ベドウィン族に近親婚が多く、本疾患の発生が比較的多い[13, 15-17]。その他、日本人にも患者が比較的多い。栗屋らの調査では、日本で本疾患と確認された患者は130余名であった[7]。Hagaらの2011年の多施設調査研究によると、日本においては、CIPA患者は調査時点で診療していたのは62名、

過去に診療していたのは36名、死亡していたのは5名であった。以上から日本においては、本疾患の患者数は130～210名であり、有病率は1/600,000～950,000と推計されている[18]。

4 先天性無痛無汗症の臨床症状

1) 無痛

CIPAの主症状である無痛は全身に及び、多様な合併症の原因となる。乳幼児期に、注射などの際に泣かないことで、無痛が疑われることが多い。CIPA患者では、鋭い痛みも鈍い痛みも感じないため、行動の自主規制が困難で、外傷が多く、骨・関節の他、歯・口腔、皮膚、目などにも傷害を生じる。内臓の痛覚も障害されているので、虫垂炎、腹膜炎なども見逃される危険がある[19]。

2) 無汗

乳幼児期に、気温が高い時期に汗をかかないことや不明熱をきっかけとして、無汗が疑われる。環境温に依存して発熱するために、高温時に熱中症を生じ、

死亡の原因となることがある。高熱によりけいれんを引き起こす場合もあり、予後は不良で、重度の脳障害を残す患者もいる。

3) 骨・関節

骨折、脱臼、骨髄炎のほか、Charcot 関節を生じることがある。歩行を始めると、痛みを感じないため、骨折（図 1-1a）、捻挫などを繰り返す。本人の訴えが少ないために、外傷が見逃されることが多く、X 線検査で初めて発見されることがある。痛みによる防御がないため、関節の過度の伸展や屈曲など無理な姿勢をとることにより、股関節などの脱臼（図 1-1b）を繰り返す[20-24]。

骨折の治療中や治癒後に固定による骨や筋肉の萎縮のため、新たな骨折が生じることがある。骨折の変形治癒も多く、いったん生じると不自然な力が骨・関節に加わり、さらに外傷の原因となるなど悪循環に陥りやすい。

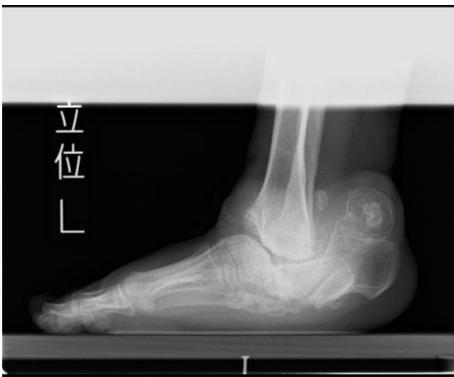
度重なる関節への負担により、関節水腫が生じる。さらに靭帯の損傷が加わり、関節は支持性を失い、変形が進行し、Charcot 関節（図 1-1c, d）となる。Charcot 関節では、変形と不安定性のため下肢の支持性が失われ、自立歩行が困難になり、車椅子生活を余儀なくされる自然経過を辿ることが多い。上肢の骨・関節や脊椎にも損傷がみられることがある。



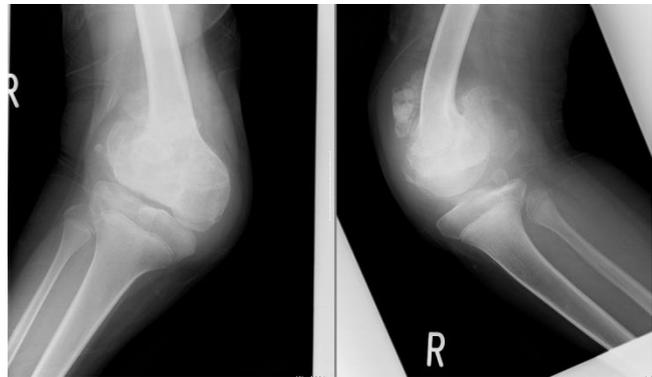
a 踵骨骨折



b 股関節脱臼



c 足関節 Charcot 関節



d 膝関節 Charcot 関節

図 1-1 多様な骨・関節障害

4) 歯・口腔

痛みがないため、歯が生える時期には舌で歯をこすって舌に深い潰瘍ができたり、舌で歯を強く押し出す動作により歯が脱落することがある。上下の歯が生えそろう時期になると、歯で舌や唇、頬粘膜をかみ切るといった自傷行為を繰り返すようになる。舌の損傷により舌乳頭味蕾細胞が消失し、味覚障害にい

たこともある。齲歯や歯髄炎になっても痛みを訴えないために重症化する場合があります、CIPA 患者の下顎骨骨髄炎の発生率は、一般集団より高い 19%と報告されている[15]。

5) 皮膚

CIPA 患者では、組織学的に汗腺の数および形態の異常はないが、汗腺を支配する交感神経の欠損による発汗障害を呈する[6, 8, 25]。CIPA 患者の皮膚では、表皮角質水分量、経皮水分蒸散量及び皮表 pH 値、セラミド量が、健常者皮膚と比較して低い。剥離細胞密度は健常者より低い[26-28]。

吉見らの調査研究によると、皮膚については、乾燥・角化や亀裂・創傷が 90%とほぼすべてにおいて認められた。乾燥・角化は指先、手、膝、踵に多く、亀裂・創傷は手指や足趾の付け根や踵で認められた。乾燥や亀裂は冬期に増悪の傾向を示した。火傷や凍傷も数多くの患者が体験しており、いずれも受傷すると創傷部位は治りにくい傾向があった[5]。また、爪を噛んで、指尖部が化膿、破損してしまうことも多い。

6) 眼症状

CIPA 患者では、角膜潰瘍後の混濁による視力障害、点状表層角膜症、ドライアイが発生する。表層角膜症の発生率は 64%と高く、これは角膜の感染につながる [29]。点状表層角膜症が多発する原因としては、角膜の知覚神経の分布が少ないこととマイボーム腺の機能が低下していることなどが考えられる。

7) 精神発達

CIPA 患者には精神遅滞と共に様々な程度の発達障害が伴い、多動、こだわり、感覚過敏、コミュニケーション障害が認められる。白川らは広汎性発達障害の評価尺度を使用し、CIPA 患者の発達特性を検討した。その結果、幼児期では全症例で広汎性発達障害が強く示唆された。児童期でも広汎性発達障害と判定できるが、幼児期に比較すると軽度になる。青年・成年期にかけては自閉の程度が軽くなっていく症例もある [30]。精神発達遅滞については、境界域から軽度の遅れが大多数であるが、一部の脳障害後遺症を示す患者では、中～重度の遅れを認める。

8) その他

CIPA 患者では夜尿、昼間遺尿の頻度が同年齢に比較して高い。これは無汗と、高体温防止のための多飲、さらには精神発達の遅れなどが原因と考えられる。その他、自律神経の異常が関連する可能性もある。

CIPA 患者では周期性嘔吐の発生率も高い。CIPA 患者 23 人中 5 人に周期性嘔吐症の既往があり、その病態にセロトニン神経系の異常が関わっている可能性が考えられると報告されている [31]。

CIPA では全身の温度覚が消失する。このため、ストーブ、やかん、鍋などに触っても熱さを感じないために、重篤な火傷となる。逆に凍傷の合併も多い。触覚が過敏で、触れられることを極度に嫌う患者もいる。

5 研究の動機及び目的

CIPA 患者では、骨・関節障害の発症が多く、繰り返し発生したり、治療が困難であるために、移動能力に影響を及ぼすことが多い。歩行が困難で、車椅子で生活している患者も少なくない。吉見らの報告によると、10 名の CIPA 患者のうち、7 名は歩行可能であったが、8 名は車椅子やバギーをほぼ常時使用し、そ

のうち4名は室内でも使用していた。4名が電動車椅子を使用していた[5]。移動能力の低下は社会参加の制約につながる。

骨・関節障害の発症や進行の予防法の一つとして装具治療がある。CIPA患者には靴型装具、短下肢装具、膝装具、長下肢装具、股装具などが使われているが（表1-2）、骨・関節障害を予防するための適切な装具の適応や素材に関する報告は少ない。

表1-2 CIPA患者における装具の種類、使用目的及び使用時期

装具の種類	使用目的	使用時期
靴型装具	足の保護のため	幼児期
短下肢装具	足部・足関節の保護と安定のため	学童期から青年期
膝装具・長下肢装具	膝の保護のため	学童期から青年期
股装具	股関節脱臼防止のため	幼児期から学童期

以上より、本研究においては、以下の三つを目的とした。

- 1) 日本のCIPA患者における骨・関節障害の特徴を明らかにすること

研究1では、日本人患者における骨・関節障害の特徴を明らかにすることを目的に、東京大学医学部附属病院リハビリテーション科の外来受診患者、及び日本語医学論文のデータベースである医学中央雑誌に掲載された先行文献の

症例報告をまとめ、合計 91 名の CIPA 患者の骨・関節障害の具体的な状況を調査した。

2) 患者の歩行の特徴を明らかにすること

CIPA では明確な外傷を伴わずに下肢に骨・関節障害を生じることがあるが、その具体的な機序がいまだに明らかにされていない。そこで研究 2 では、デジタルビデオを使用し CIPA 患者の歩行を撮影し、健常者の歩行データと比較した。

3) インソールの材質の違いが歩行に及ぼす影響を明らかにすること

CIPA 患者の足部の骨・関節を有効に保護できる方法の一つとして、足底装具を作製することと考えられる。足底装具の効果はインソールの材質の相違に影響されると考えられるため、研究 3 ではインソールの材質の違いが歩行に及ぼす影響を調査した。

第二章 研究 1:日本人患者における先天性無痛無汗症の骨・関節障害

1 背景

CIPA 患者には、骨折、脱臼、感染（骨髄炎と関節炎）、Charcot 関節などの骨・関節障害が多い。吉見らの調査研究では、初回骨折の年齢は 2 から 9 歳と述べられているが、その他の詳細な情報は記載されていない[5]。Bar-On らは、骨折の発症部位に着目したが、その他の骨・関節障害は記載されていない[17]。Schulman らは 20 名の CIPA 患者の X 線画像を分析し、骨折、関節脱臼、関節変形、骨髄炎の発症頻度をまとめたが、いずれも具体的な発症年齢、部位、頻度などは記載されていない[16]。

これらの報告では、骨・関節障害発症の原因に関して、外傷または不明とされ、また治療方法に関しては、保存療法、手術療法が報告されている。原因と治療に関する詳細な情報は、一部の症例報告には記載されているが、多くの症例数をまとめた報告はなかった。

日本人の CIPA 患者に関する多くの症例報告があるが、客観的に骨・関節障害の具体的な情報をまとめた報告はいまだにない。日本においては、本疾患の有病率が比較的高いため、日本人患者の骨・関節障害に関する情報の収集はこれ

からの管理方法に価値ある情報を提供できると考える。

2 目的

本研究の目的は東京大学医学部附属病院リハビリテーション科の外来受診患者、及びデータベース医学中央雑誌に掲載された先行文献の事例報告をまとめ、日本人 CIPA 患者の骨・関節障害発症の頻度、部位、年齢、発症原因及び管理方法を明らかにすることである。

3 対象と方法

1) 対象患者及び抽出方法

自験例の抽出方法

2008 年 1 月から 2011 年 12 月までに東京大学医学部附属病院リハビリテーション科を受診した CIPA 患者 14 名を対象とした。以下この 14 名を「自験群」と記載する。すべての患者は臨床症状及び生理検査によって診断された。このうち、3 名では *NTRK1* 遺伝子の変異が確認された。

対象文献及び症例の抽出方法

対象文献及び症例は、医学中央雑誌 Web「Ver. 4」を使用し、過去 29 年間（1983 年～2011 年）の研究論文を検索することにより抽出した。キーワードとして「先天性無痛無汗症」、「無痛、無汗」、「無汗、無痛」、「無痛無汗症」を用いた。その結果、会議録を除いて、合計 209 件の文献が得られた。これらの文献のうち、症例の詳細な情報が記述されていない解説、総説、原著論文を除外したところ、76 件の文献が残った [9, 22, 23, 24, 32-103]。この 76 文献には 85 名の患者が報告されており、明らかな症例の重複（同一症例の複数回の報告）を除くと、分析対象となる患者は 77 名であった。以下この 77 名を「文献群」と記載する。同一症例の複数回の報告では、それぞれの症例報告に記載されている情報をまとめて 1 つのデータとして扱った。77 名のうち、6 名では *NTRK1* 遺伝子の変異が確認されていた。自験群と文献群との間に症例の重複はなかった。

2) 分析方法

自験群と文献群の患者について、性別、年齢（自験群患者の最終診察時年齢と文献群患者の報告時年齢）、経過観察期間（自験群のみ）及び精神発達遅滞の有無を調査した。また骨・関節障害として、骨折、関節脱臼、感染（骨髄炎と関節炎）と Charcot 関節の発症年齢、部位、症状、原因および管理の情報を調査した。一人の患者に複数の骨・関節障害がある場合、それぞれを別に集計した。

3) 統計方法

統計処理は SPSS パッケージ ver. 16.0 (SPSS, シカゴ, アメリカ) を用いた。自験群と文献群の患者について、性別、年齢、及び精神発達遅滞の有無の群間比較には、Mann-Whitney U 検定を行った。なお、統計的有意水準は 5%未満とした。

4 結果

1) 患者一般情報

性別、年齢、経過観察期間、精神発達遅滞の有無を表 2-1 に示す。対象患者は合計 91 名であり、男性 41 名、女性 49 名、無記載 1 名であった。年齢の中央値は 11 歳、精神発達遅滞のある患者は 55 名、ない患者は 11 名であった。自験群は 14 名であり、男性 7 名、女性 7 名、最終診察時の年齢の中央値は 14 歳、平均経過観察期間は 30 ヶ月、精神発達遅滞のある患者は 10 名、ない患者は 3 名であった。文献群は 77 名であり、男性 34 名、女性 42 名、無記載 1 名であった。年齢の中央値は 11 歳、精神発達遅滞のある患者は 45 名、ない患者は 8 名であった。文献群患者の年齢は自験群患者より有意に低かった ($p=0.041$) (表 2-1)。2 群間の性別、精神発達遅滞の有無について、差はなかった (性別: $p=0.775$ 、精神発達遅滞の有無 : $p=0.682$)。

表 2-1 患者一般情報

	合計	自験群	文献群
対象人数 (名)	91	14	77
男性/女性/無記載	41/49/1	7/7/0	34/42/1
年齢 (歳)	11 (0~37)	14 (4~35)	11 (0~37)
経過観察期間 (月)	-----	30 (3~46)	-----
精神発達遅滞 あり/なし/不明	55/11/25	10/3/1	45/8/24

年齢と経過観察期間は中央値と範囲で示す。

2) 骨・関節障害の情報

骨折

自験群において、14名中12名(86%)に32回の骨折が発症した。32回の骨折中27回(84%)が下肢に発症した。文献群において、77名中47名(61%)は骨折を経験し、このうち、34名の84回の骨折では発症部位と年齢の記載があったため分析した。84回の骨折のうち、78回(93%)は下肢に発症した。自験群と文献群両者に合わせて、116回中105回の骨折は下肢に発症し、中でも下腿部や足部に多かった(表2-2)。骨折の発症は1歳から7歳に多く、特に4歳から6歳で多かった(図2-1)。

自験群の32回の骨折において、原因は椅子からの転落(1回)、異常な歩行(2回)、不明(1回)と記載され、残りの28回では記載がなかった。文献群におい

て、骨折の原因は転倒（8回）、台からの飛び降り（4回）、軽微な外力（6回）、交通事故（1回）、原因なし（6回）と記載されていた。両者を合わせた116回の骨折の原因は転倒（9回）、軽微な外力（6回）、台からの飛び降り（4回）、異常な歩行（2回）、交通事故（1回）、明確な原因なし（7回）であり、残りの87回の原因は記載されていなかった（図2-2）。

自験群において、32回の骨折のうち2回は手術療法を、14回は保存療法を受けていた。文献群において、84回骨折のうち11回は手術療法を、33回は保存療法を受けていた。両者を合わせた116回の骨折のうち13回は手術療法を、47回は保存療法を受けていた。残りの56回の骨折に対する治療法は記載されていなかった（図2-3）。

表 2-2 骨折の部位

	合計	自験群（14名）	文献群（77名）
	116	32	84
鎖骨	2	2	なし
上腕	2	1	1
肘	2	2	なし
前腕	5	なし	5
股関節	2	なし	2
大腿部	26	6	20
膝	7	3	4
下腿	35	6	29
足	35	12	23

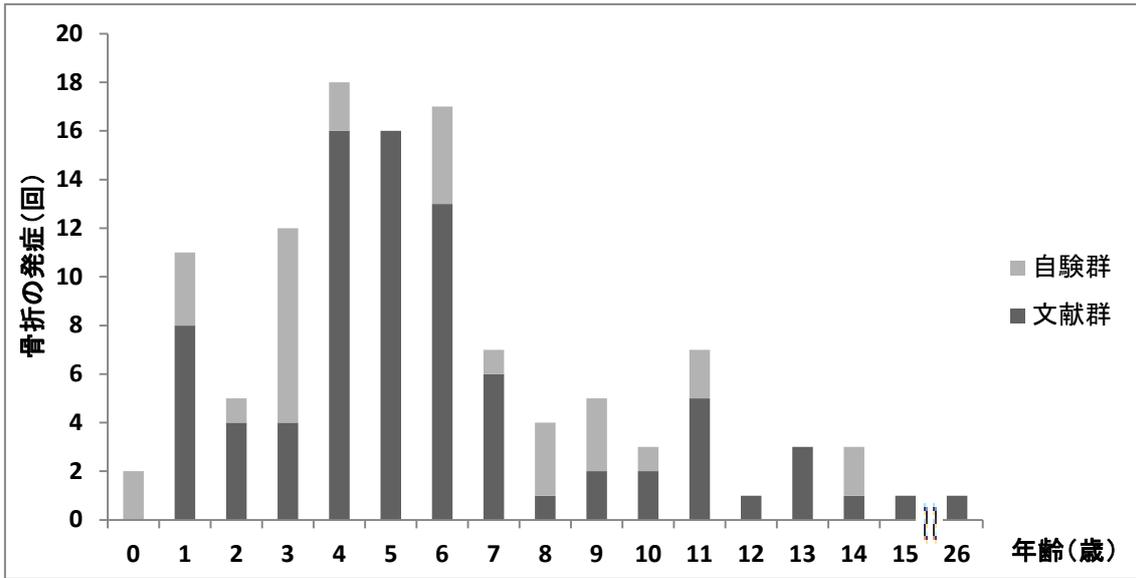


図 2-1 骨折の発症時年齢

骨折の発症は1歳から7歳に多い。

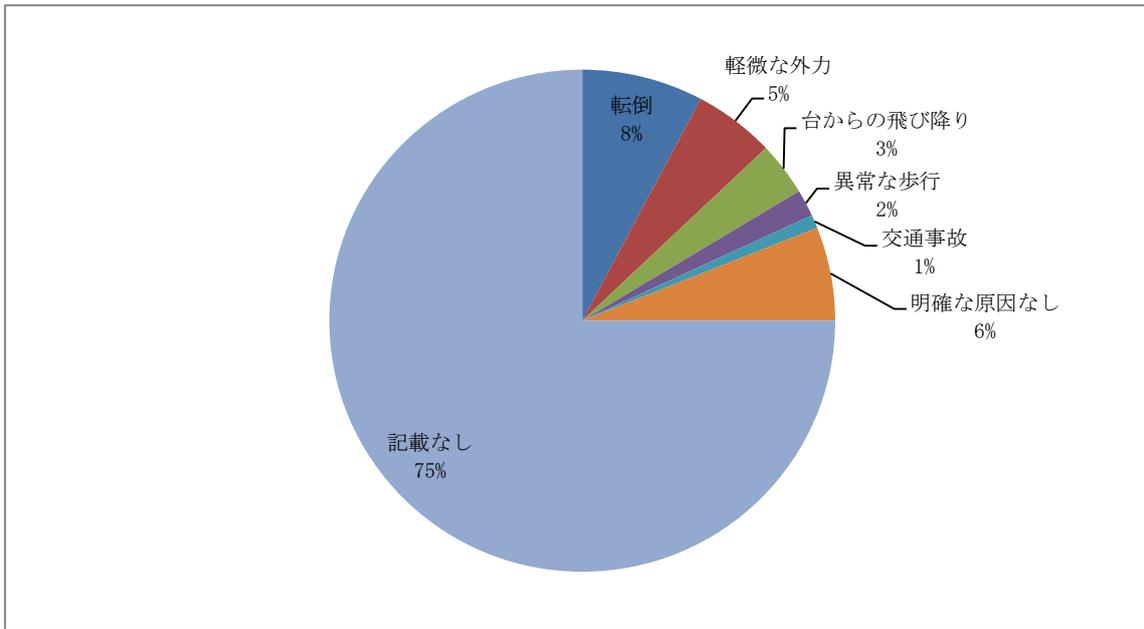


図 2-2 骨折の原因

骨折の原因として転倒、軽微な外力が多いが、明確な原因がない骨折も多い。

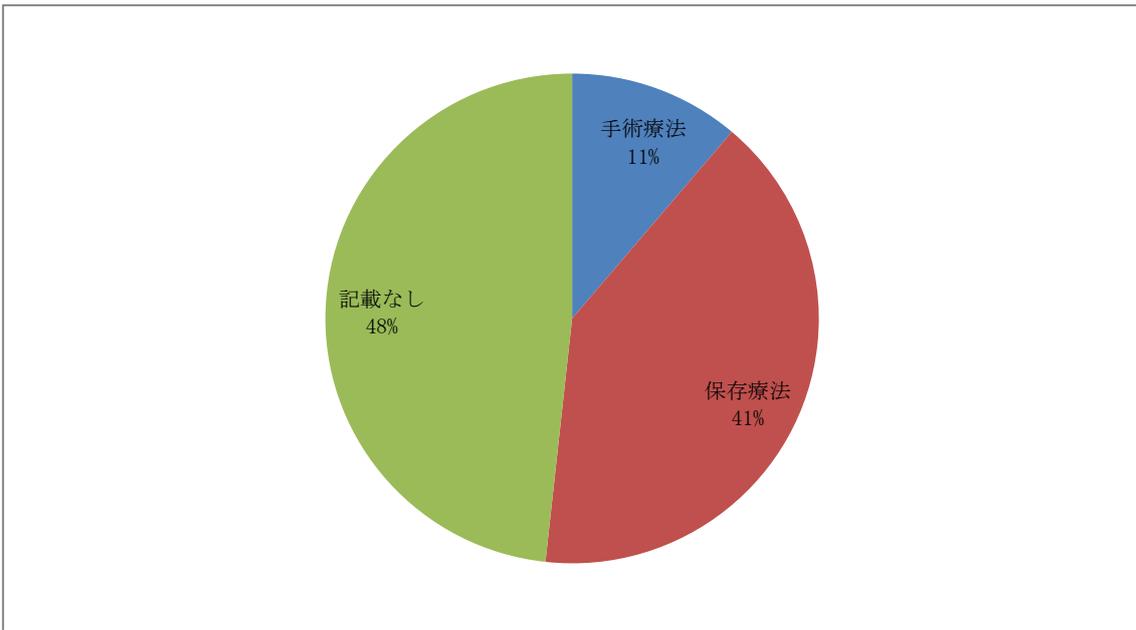


図 2-3 骨折の管理

骨折の管理として、保存療法が、手術療法より多く行われていた。

脱臼

自験群において、14名中8名（57%）に18回の関節脱臼が発症した。18回の脱臼中17回（94%）が股関節に発症した。文献群において、77名中19名（25%）は関節脱臼を発症したことがあると記載されていた。このうち、11名の15回の関節脱臼は発症部位と年齢の記載があったため分析した。15回の脱臼のうち、13回（87%）は股関節で発症した。自験群と文献群両者を合わせて、33回の脱臼のうち30回（91%）は股関節で発症した。関節脱臼の発症と年齢との間に明らかな関係性はなかった（図2-4）。

自験群において、18回の脱臼の原因は、転倒（1回）、異常な歩行（1回）、オムツ交換（1回）、原因不明（3回）であり、残りでは原因の記載はなかった。文献群において、1回の原因は事故、残りについては原因の記載がなかった。両者を合わせると、33回の脱臼の原因は転倒（1回）、異常な歩行（1回）、オムツ交換（1回）、事故（1回）であり、残りの29回の原因は記載がなかった（図2-5）。

自験群において、18回の脱臼のうち7回は保存療法を受けていた。文献群において、15回の脱臼のうち3回は手術療法を、1回は保存療法を受けていた。両者を合わせて33回脱臼のうち、3回は手術療法を、8回は保存療法を受けていた。残りの22回の治療については記載がなかった（図2-6）。

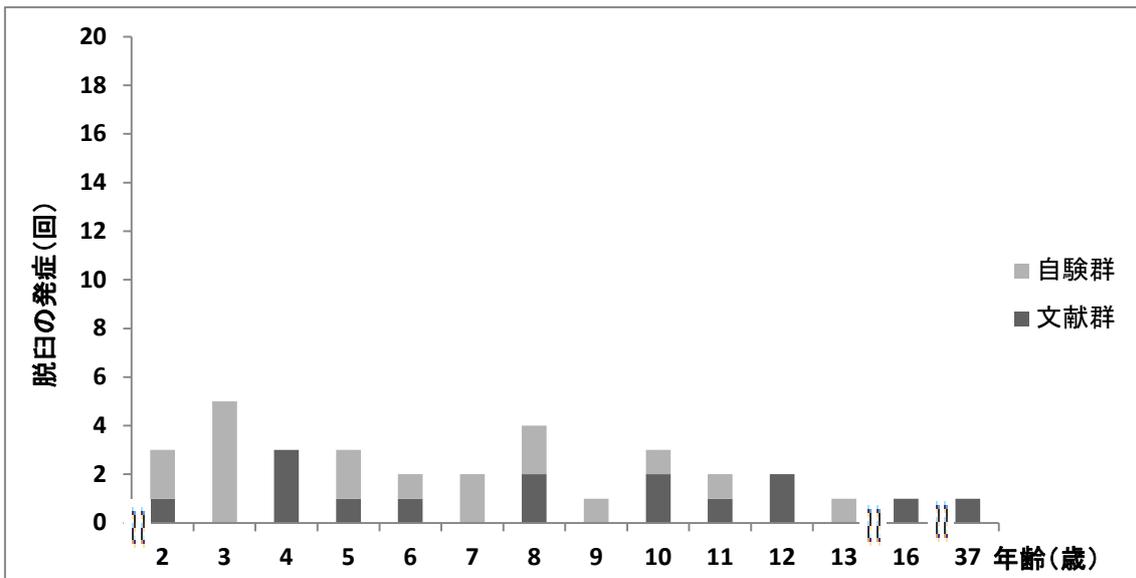


図 2-4 脱臼の発症時年齢

脱臼の発症と年齢との間に明らかな関係性はなかった。

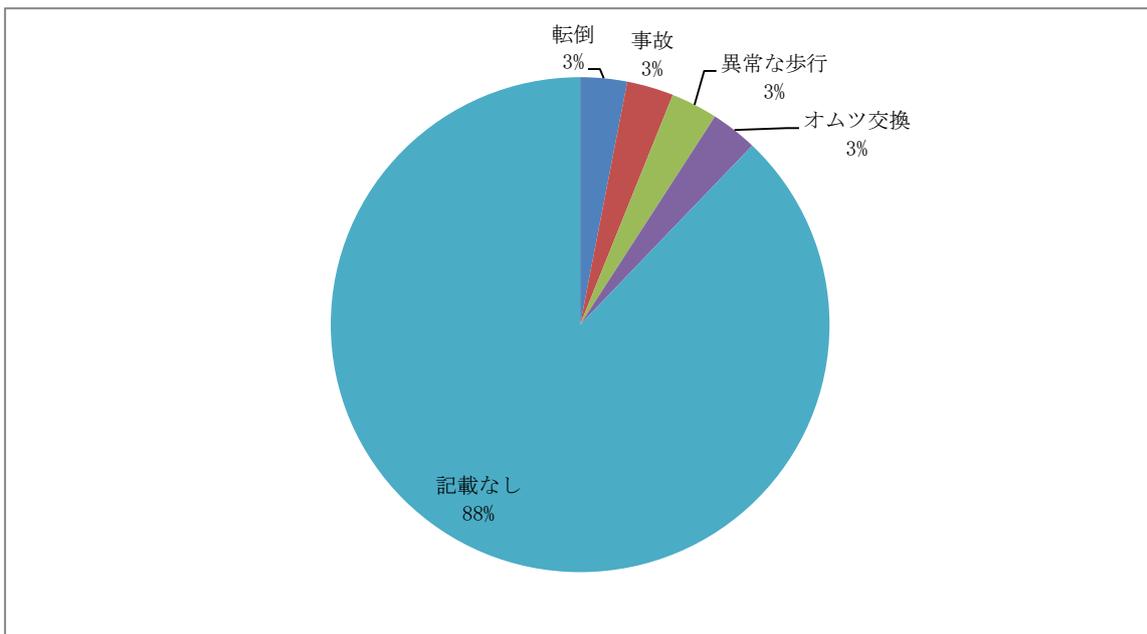


図 2-5 脱臼の原因

記載されていた脱臼の原因は、転倒、事故、異常な歩行、オムツ交換であった。

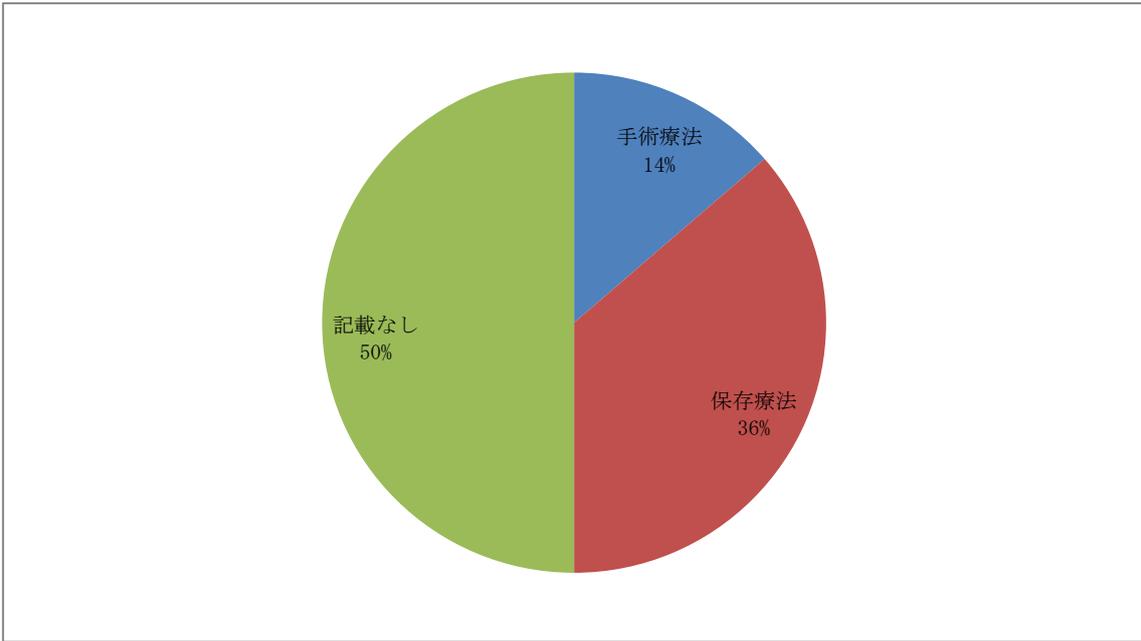


図 2-6 脱臼の管理

脱臼の管理として、保存療法が、手術療法より多く行われていた。

骨髄炎・関節炎

自験群において、14名中7名（50%）に11回の骨髄炎・関節炎が発症した。このうち、9回の骨髄炎・関節炎には発症部位と年齢の記載があったため、分析した。9回のうち、7回は骨髄炎、2回は関節炎であった。9回の骨髄炎・関節炎中6回（67%）が下肢に発症した。文献群において、77名中15名（19%）に39回の骨髄炎・関節炎が発症した。30回の骨髄炎・関節炎には発症部位と年齢の記載があったため、分析した。30回のうち、17回は骨髄炎、13回は関節炎であった。30回の骨髄炎・関節炎中18回（60%）が下肢に発症した。自験群と文献群両者を合わせて、39回の骨髄炎・関節炎のうち、24回（62%）は下肢に発症した。骨髄炎・関節炎の発症と年齢との間に明らかな関係性はなかった（図2-7）。

自験群において、9回の骨髄炎・関節炎のうち、1回は保存療法を受けていた。文献群において、16回の骨髄炎・関節炎は手術療法を、5回は保存療法を受けていた。両者を合わせて39回の骨髄炎・関節炎のうち、17回は手術療法を、6回は保存療法を受けていた。残りの16回では治療の記載がなかった（図2-8）。

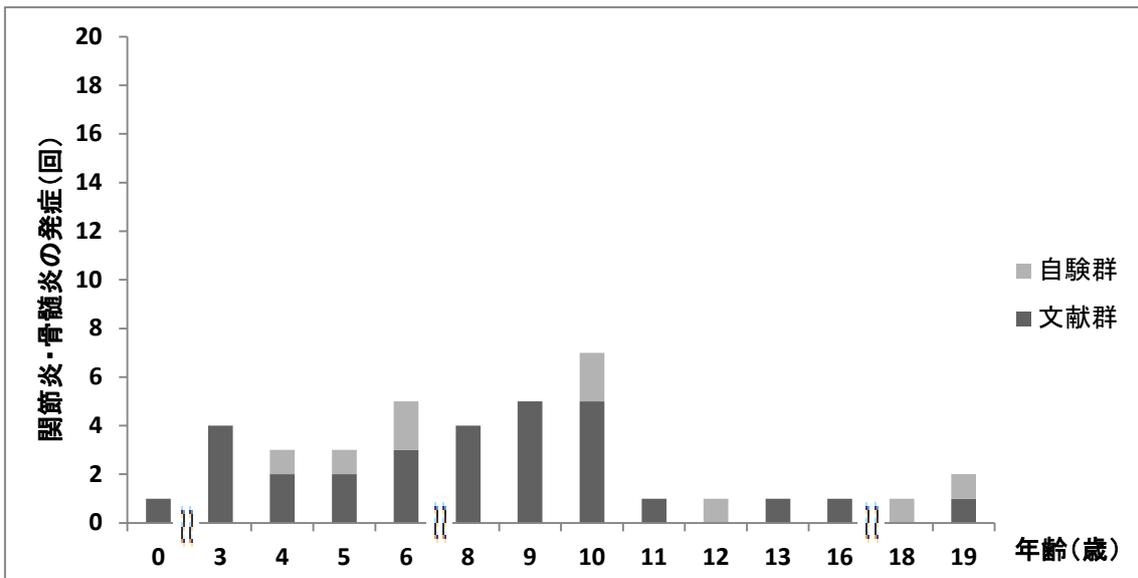


図 2-7 骨髄炎・関節炎の発症時年齢

骨髄炎・関節炎の発症と年齢との間に明らかな関係性はなかった。

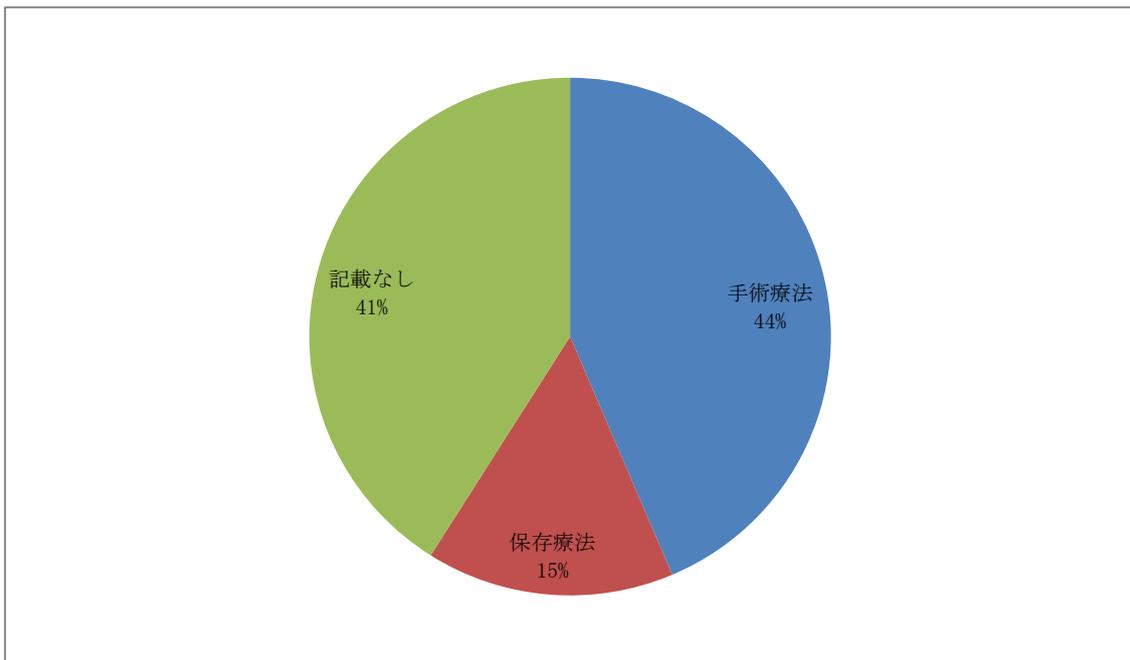


図 2-8 骨髄炎・関節炎の管理

骨髄炎・関節炎の管理において、手術療法が、保存療法より多く行われていた。

Charcot 関節

自験群において、14 名中 8 名（57%）の 15 関節に Charcot 関節が発症した。このうち、12 関節（80%）は下肢であった。文献群において、77 名中 20 名（26%）に Charcot 関節が発症した。このうち、18 名 37 関節の Charcot 関節は発症部位と年齢の記載があったため、分析した。33 関節（89%）は下肢であった。自験群と文献群の両者を合わせて、52 関節の Charcot 関節のうち、45 関節（87%）は下肢であった。脊椎の発症は 4 名であった（表 2-3）。

自験群において、15 関節の Charcot 関節のうち、1 関節は手術療法を、1 関節は保存療法を受けていた。文献群において、37 関節の Charcot 関節のうち、3 関節は手術療法を、7 関節は保存療法を受けていた。両者を合わせて 52 関節の Charcot 関節のうち、4 関節は手術療法を、8 関節は保存療法を受けていた。残りの 40 関節の治療法は記載されていなかった（図 2-9）。

表 2-3 Charcot 関節の部位

	合計	自験群（14 名）	文献群（77 名）
	52	15	37
肘関節	3	2	1
股関節	12	2	10
膝関節	16	5	11
足関節	17	5	12
脊椎	4	1	3

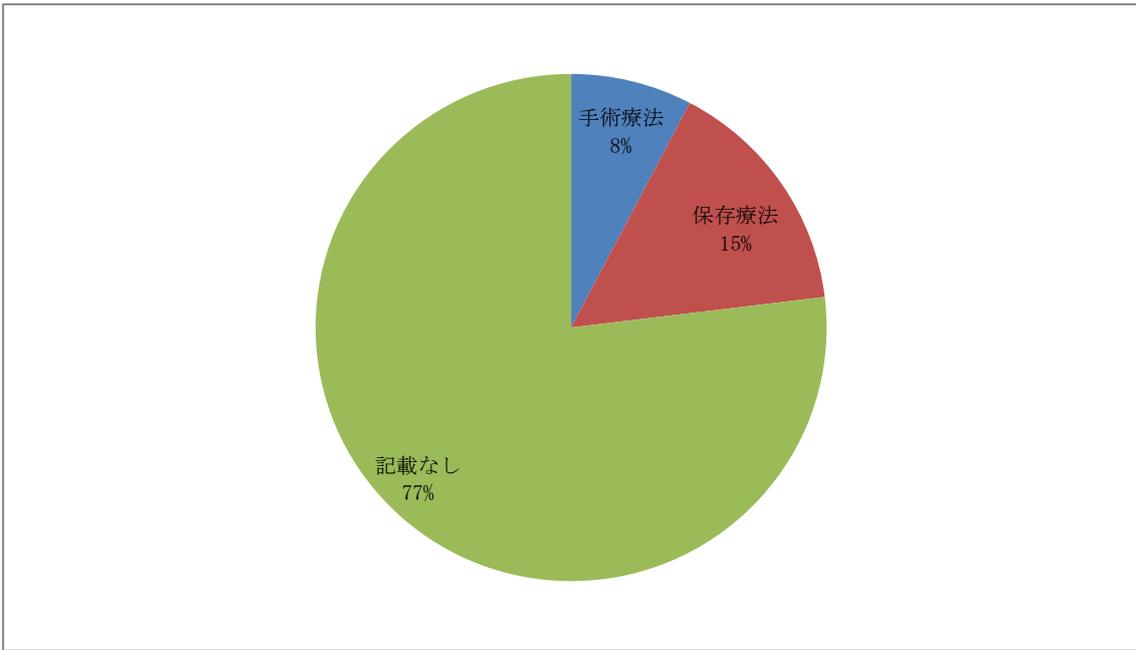


図 2-9 Charcot 関節の管理

Charcot 関節の管理として、保存療法が、手術療法より多く行われていた。

5 考察

CIPA 患者では、痛みに対する反応が低下している。また発達障害を合併する患者も多い。自傷行為が多く、四肢に過度な力を入れることにより、骨折や関節脱臼を引き起こすことがある。骨・関節障害は、ほぼ全身の骨や関節に生じる。Szöke らは、CIPA 患者の 58%で足や足関節、53%で膝、26%で股関節に骨・関節障害が生じていたと報告している[104]。Bar-On らは、CIPA 患者の 31 骨折のうち、20 骨折は下肢で発症したと報告している[17]。これらの報告は、本研究で調査した全ての骨・関節障害は下肢に多いという結果と一致した。自験群の患者と比較すると、文献群の患者の骨・関節障害の発症率は低かった。この理由の一つとして、われわれの外来に受診する患者の年齢が文献群患者より高かったことが考えられる。もう一つの理由として、リハビリテーション科の外来患者のほとんどが骨・関節障害の管理方法を求めて受診してきたのに対し、文献群患者には、リハビリテーション科や整形外科のみではなく、小児科、皮膚科、歯科などの科からの報告も含まれているからと考えられる。

本研究では、骨折が 1 歳から 7 歳の間が多発することを明らかにした。この年齢層における骨折の多発は多動に関係している可能性があり、多動が緩和した以降、骨折の発症頻度も減少すると考えられる。その他、下肢を保護するた

めに屋外の移動に車椅子を使用すること、骨折しないように意識して行動することは、8歳以上患者で骨折が減少することに繋がると考える。自験群の患者のうち、13歳以下の7名では、屋内での移動手段は全員（100%）が歩行であり、屋外での移動手段は歩行3名（43%）、車椅子4名（57%）であった。15歳以上の7名では、屋内での移動手段は歩行4名（57%）、車椅子2名（29%）、這う1名（14%）であり、屋外での移動手段は全員（100%）が車椅子であった。屋外で車椅子を使用することは骨折の発症頻度を減らしたと考える。今回の研究においては、関節脱臼と感染の発症は年齢と明らかな関係を示さなかった。先行研究にも、骨・関節障害の発症年齢を調査したものはなく、患者教育や管理の上で役立つ情報と考える。

骨折や脱臼の原因に関する記述は少なかったが、記述されている範囲では、単純な転倒など軽微な外傷が多く、また明らかな外傷がない症例もあった。これはCIPA患者では、健常小児では骨折や脱臼を生じない程度の外力でも、外傷を引き起こしたこと、すなわち、CIPA患者の骨・関節に損傷を生じやすい特徴があることを示唆している。CIPA患者は正常と異なる歩容を示すことが臨床的に観察され、これが外傷と関係している可能性も考えられる。

骨・関節障害の管理として、骨折、脱臼、Charcot関節では、保存療法が、手術療法より多く行われていたのに対し、骨髄炎・関節炎では、手術療法の方が

多かった。関節脱臼の管理について、Köster らは手術療法により解剖的な形態は改善されるが、脱臼の進展は阻止できないと報告している[105]。その他、CIPA患者は手術の際、周術期に徐脈、低血圧といった心血管イベントを引き起こすことが多いとの報告もあり[106]、手術療法が避けられていた可能性がある。一方、保存療法の代表であるギプス治療には、欠点もある。一つは、CIPA患者には発達障害が伴うため、安静を保つことができず、十分な固定力が得られないことである。もう一つは感覚障害のために褥瘡の発症リスクが高いことである。Ali らは、骨折などの外傷を防止することが最も重要であると述べている[107]。

本研究にはいくつかの限界がある。限界の1つ目は、後ろ向き研究であることであり、情報の記述が不十分である可能性があり、また調査時又は報告時以降のデータがないことである。文献群に欠損データがあり、完全なデータを得ることができなかった。CIPAは稀少な疾患であるため、前向き調査で多くの患者の情報を収集することは難しい。そこで、本研究では、文献群データを使用することにより、後ろ向き研究ではあるが、対象は91名という大きなサンプル数になり、今までの報告の中で最も多い対象者数となった。本研究の限界の2つ目は、91名のうち、わずか9名しか遺伝子診断を受けていないことである。これは現時点で国内に *NTRK1* の遺伝子解析を行う施設がないこと、また文献群には本疾患の原因遺伝子が解明される以前の報告が多く含まれていることによ

る。残りの患者は臨床症状や、神経生理学的検査、神経生検など多くの方法で診断された。本研究の限界の 3 つ目は、文献群において、データベースと検索条件を限定したことである。これにより選択されなかった文献が存在する可能性は否定できない。本研究の結果の解釈には、こうした限界の存在を踏まえる必要がある。

6 まとめ

日本人 CIPA 患者の多くには骨・関節障害があり、そのうちの多数は下肢に生じていた。骨折は 1 歳から 7 歳までに頻発するが、その他の障害の発症には年齢と明らかな関係がなかった。骨折、脱臼の発症原因は転倒など軽微な外傷が多かった。骨・関節障害の管理方法として、保存療法が、手術療法より多く行われていた。

第三章 研究 2: ビデオを用いた先天性無痛無汗症の歩行分析

1 背景

CIPA 患者では、痛みを感じないため、下肢の外傷、骨折や脱臼を引き起こすことが多いと報告されている [16, 17, 20]。研究 1 でも同様の結果が得られ、骨・関節障害は下肢、特に足関節から足部に多かった。しかし、CIPA 患者で下肢に骨・関節障害が多い理由は不明であり、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。そこで、このメカニズムに CIPA 患者特有の下肢動作や歩容が関係している仮説を立てた。この仮説を検証し、CIPA 患者の歩行動作の特徴を把握することは、患者の下肢に生じる骨・関節障害を防止するための対策法の創出にもつながる可能性がある。本疾患の患者の歩行の特徴は、過去に報告されていない。

2 目的

本研究は、デジタルビデオカメラによって撮影した歩行動作の映像を客観的に分析することで、CIPA 患者の歩行の特徴を明らかにすることを目的とした。

3 対象と方法

1) 対象

対象は患者群 10 名及び健常対照群 15 名とした。すべての患者は先天性無痛無汗症の患者会「トゥモロウ」に所属する会員であり、臨床所見、神経生理学的検査、神経生検等により CIPA と診断されている。除外基準は歩行不可のもの、装具を装着しているもの、下肢の新鮮骨折や脱臼で治療中のもの、転倒の危険性が高いもの、精神発達遅滞のために指示に従えないものとした。健常対照群は神経学的、整形外科的な疾患の既往を有しないものとした。研究参加者及び保護者は、事前に研究の目的と内容の説明を受け、同意の上参加した。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を受けた（審査番号 3191）。

2) 測定装置の設定及びデータ収集方法

- ① 平坦な床に長さ 5 m、幅 0.6 m の歩行路を設置した。デジタルビデオカメラ (SONY HDV-HC3) (SONY 社, 東京, 日本) は歩行路から垂直方面で 3.1 m、床から 0.65 m の場所に三脚にて設置した。歩行路 1 m おきに印をつけた (図 3-1)。
- ② デジタルビデオカメラをなめらかスロー録画モードに設定することで、動画はスローモーション映像として記録された。これにより 3 秒間の歩行を毎秒 240 フレームで記録した。
- ③ 研究参加者は歩行路に沿って、3 回自由速度で歩いた。5 m の歩行路のうち中央 2 m の歩行を右側面より撮影した。

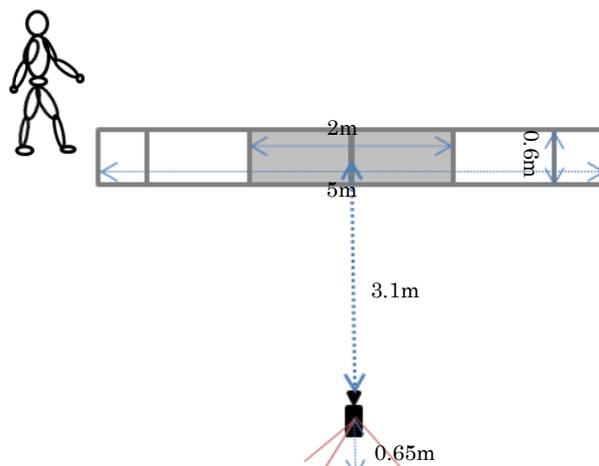


図 3-1 測定装置の設定

患者群のデータは、NPO 無痛無汗症の会「トゥモロウ」が主催した第 17 回（神戸）及び第 18 回（福岡）の無痛無汗症シンポジウムにおける検診会で収集した。

指示に従えない研究参加者では、母親が歩行路の目的地に立ち、誘導した。研究参加者が明らかに走った場合は、解析から除外した。

3) 評価項目

デジタルビデオカメラで撮影した動画をパーソナルコンピュータへ取り込み、2次元画像解析ソフト Dartfish ver. 5.5（Dartfish 社，フリブール，スイス）を用いて、歩行速度、歩行率、一歩行周期中の立脚期時間の割合、踵接地から全足底接地までの時間の割合、及び踵接地から全足底接地に至る間の角速度を計算した。歩行速度は右肩の進行速度により計算した。身長による歩行速度の違いを考慮し、歩行速度を身長で除して、正規化した。歩行率は一步の時間により計算した。歩幅も身長で正規化した。

足の踵接地、全足底接地、前足部離地の時間をスローモーション映像にて観察した。これらのデータを使用し、 $\frac{\text{立脚期時間}}{\text{一歩行周期時間}}$ 、 $\frac{\text{踵接地から全足底接地までにかかった時間}}{\text{一歩行周期時間}}$ も計算した。踵接地から全足底接地までの角速度は

$\frac{\text{踵接地時の足底と床の間の角度 } \theta}{\text{踵接地から全足底接地までにかかった時間 } t}$ で計算した（図 3-2）。

すべての協力者が3回実施し、3回の平均値を用いて統計処理をした。

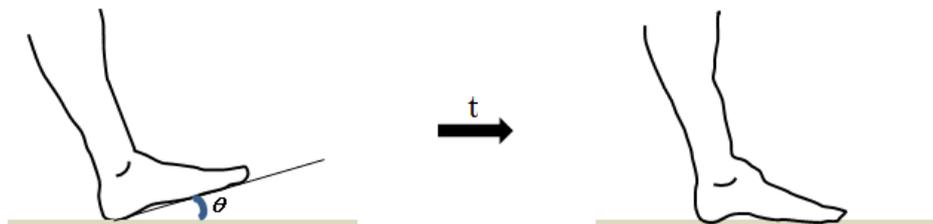


図 3-2 踵接地から全足底接地に至る間の角速度の計算方法

4) 統計方法

統計処理には SPSS パッケージ ver. 16.0 (SPSS, シカゴ, アメリカ) を用いた。

得られた各測定値と年齢との相関及び群間の差に対して統計処理を行った。歩行速度、歩行率、歩幅、立脚期時間の割合、踵接地から全足底接地までの時間及び踵接地から全足底接地の角速度と年齢との相関では、Spearman の相関係数を算出した。患者群と健常対照群の比較には、Mann-Whitney U 検定を行った。なお、統計的有意水準は 5%未満とした。先行文献によると、小児の足関節の動作が成人と同じようになるのは 8 歳 [108]、9~13 歳 [109, 110]、10 歳 [111] と報告されている。そこで、本研究では研究参加者を 9 歳以下と 10 歳以上のサブグループに分けて検討を行った。

4 結果

1) 研究参加者一般情報

患者群は2歳から21歳までの10名（男性6名、女性4名）であった。年齢の中央値は8.5歳（2歳～21歳）、身長中央値は122 cm（88 cm～150 cm）であった。健常対照群は2歳から23歳までの15名（男性7名、女性8名）であった。年齢中央値は8歳（2歳～23歳）、身長中央値は119 cm（92 cm～170 cm）であった。2群間で性別、年齢、身長に差はなかった（性別： $p=0.522$ 、年齢： $p=0.780$ 、身長： $p=0.505$ ）（表 3-1）。10名のCIPA患者のうち、精神発達が正常又は軽度遅滞の患者は6名であり、中等度の遅滞は2名、重度の遅滞は1名であった。残りの1名では精神発達遅滞の有無を評価できなかった。

表 3-1 研究参加者一般情報

患者群				健常対照群			
No.	性別	年齢 (歳)	身長 (cm)	No.	性別	年齢 (歳)	身長 (cm)
1	F	2	88	1	M	2	92
2	M	5	98	2	F	4	95
3	F	5	102	3	M	4	102
4	M	8	114	4	F	4	106
5	F	8	125	5	M	5	108
6	M	9	124	6	M	5	112
7	M	10	120	7	F	7	119
8	M	10	140	8	M	8	118
9	M	13	140	9	F	8	132
10	F	21	150	10	F	10	144
				11	M	12	154
				12	M	12	150
				13	F	16	170
				14	F	21	156
				15	F	23	170
中央値		8.5	122			8	119
(範囲)		(2~21)	(88~150)			(2~23)	(92~170)

2) 歩行速度

患者群、健常対照群とも歩行速度と年齢との間に有意な相関を認めた（CIPA群： $r=-0.765$ 、 $p=0.010$ 、健常対照群： $r=-0.624$ 、 $p=0.013$ ）。年齢が高いほど歩行速度が遅かった（図 3-3）。患者群の歩行速度は健常対照群より有意に速かった（ $p=0.007$ ）。年齢別で比較しても、患者群は健常対照群より有意に速かった（9歳以下 $p=0.034$ 、10歳以上 $p=0.019$ ）（図 3-4、表 3-2）。

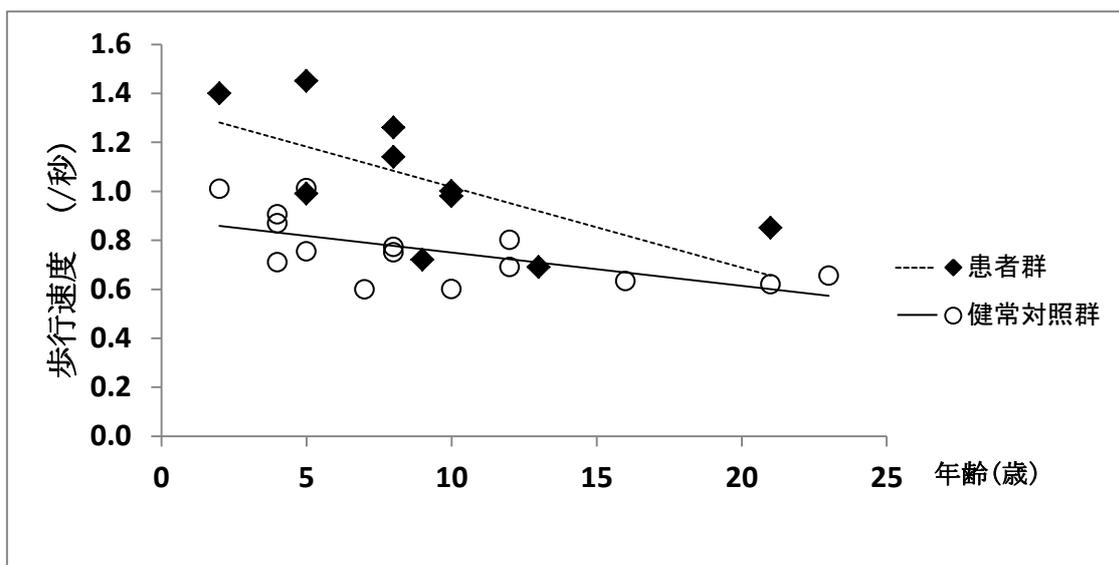


図 3-3 歩行速度と年齢の関係

患者群、健常対照群とも歩行速度と年齢との間に有意な相関を認めた。

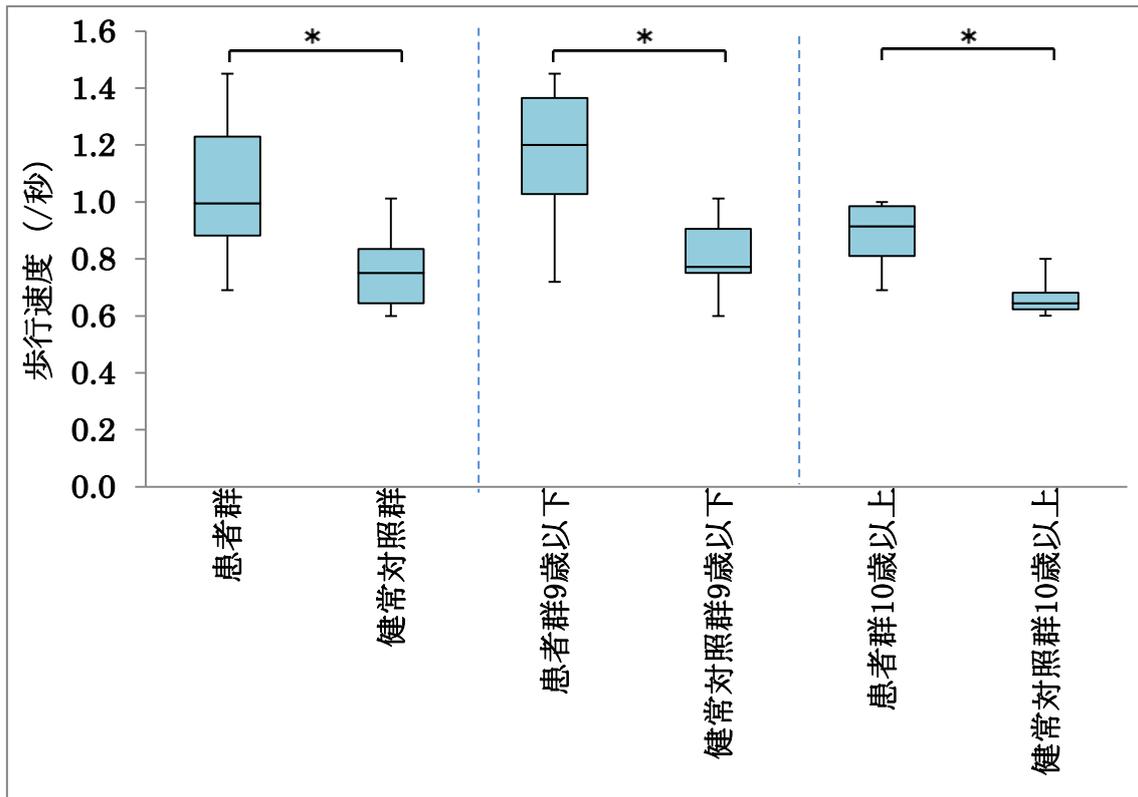


図 3-4 患者群、健常対照群の歩行速度の比較 * $p < 0.05$
ヒゲの末端は最大値と最小値、箱の末端は 75%と 25%点、箱の中は中央値。
患者群の歩行速度は健常対照群より有意に速かった。

3) 歩行率

患者群、健常対照群とも歩行率と年齢との間に有意な相関を認めた (CIPA 群 : $r = -0.862$ 、 $p = 0.001$ 、健常対照群 : $r = -0.916$ 、 $p = 0.000$) (図 3-5)。年齢が高いほど歩行率が小さかった。患者群の歩行率は健常対照群と有意差を認めなかった ($p = 0.892$)。年齢別で比較しても、患者群は健常対照群と有意差を認めなかった (9 歳以下 : $p = 0.637$ 、10 歳以上 : $p = 0.762$) (図 3-6、表 3-2)。

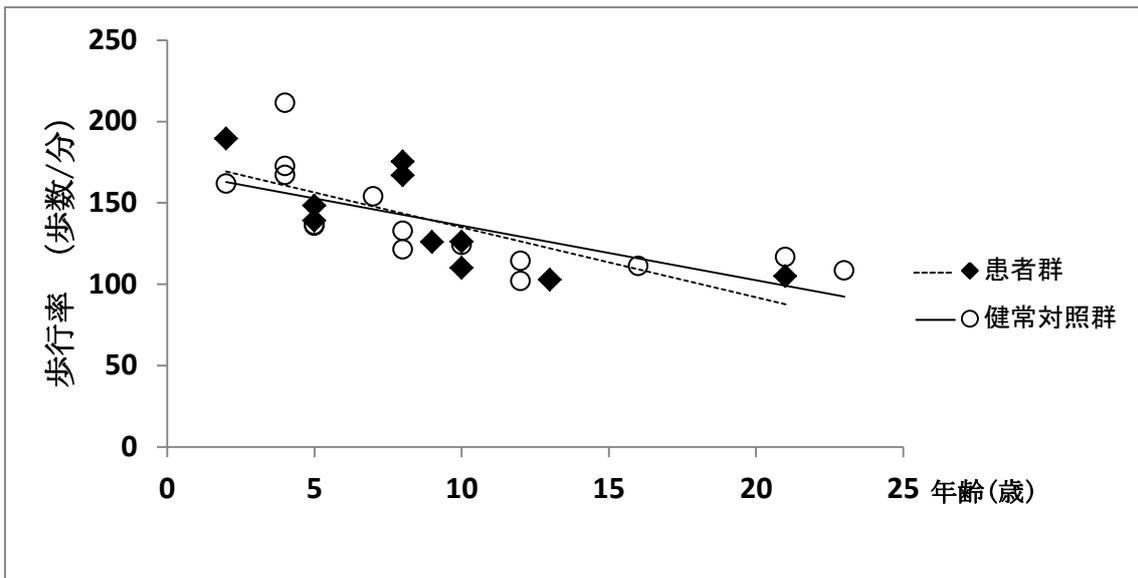


図 3-5 歩行率と年齢の関係

患者群、健常対照群とも歩行率と年齢との間に有意な相関を認めた。

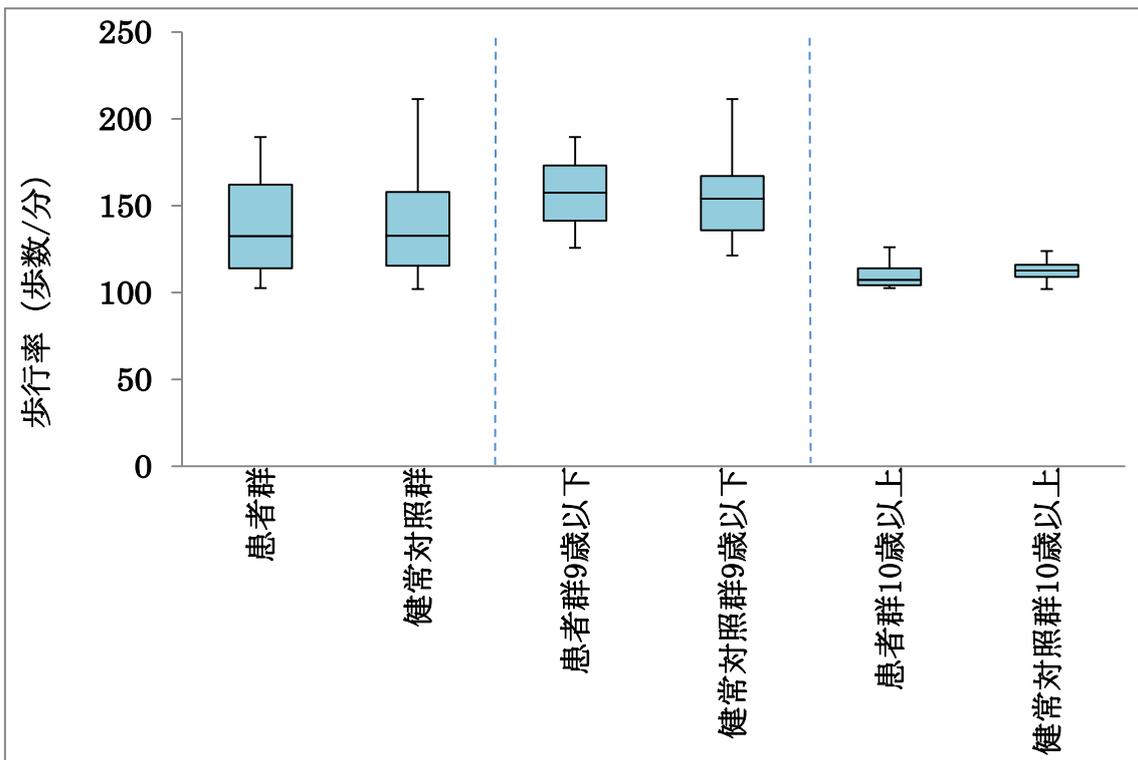


図 3-6 患者群、健常対照群の歩行率の比較 * $p < 0.05$

ヒゲの末端は最大値と最小値、箱の末端は75%と25%点、箱の中は中央値。
患者群の歩行率は健常対照群と有意差を認めなかった。

4) 歩幅

患者群、健常対照群とも歩幅と年齢との間に有意な相関を認めなかった (CIPA 群 : $r=0.086$ 、 $p=0.814$ 、健常対照群 : $r=0.192$ 、 $p=0.492$) (図 3-7)。患者群の歩幅は健常対照群より有意に大きかった ($p=0.001$)、年齢別で比較しても、患者群は健常対照群より有意に大きかった (9 歳以下 : $p=0.025$ 、10 歳以上 : $p=0.019$) (図 3-8、表 3-2)。

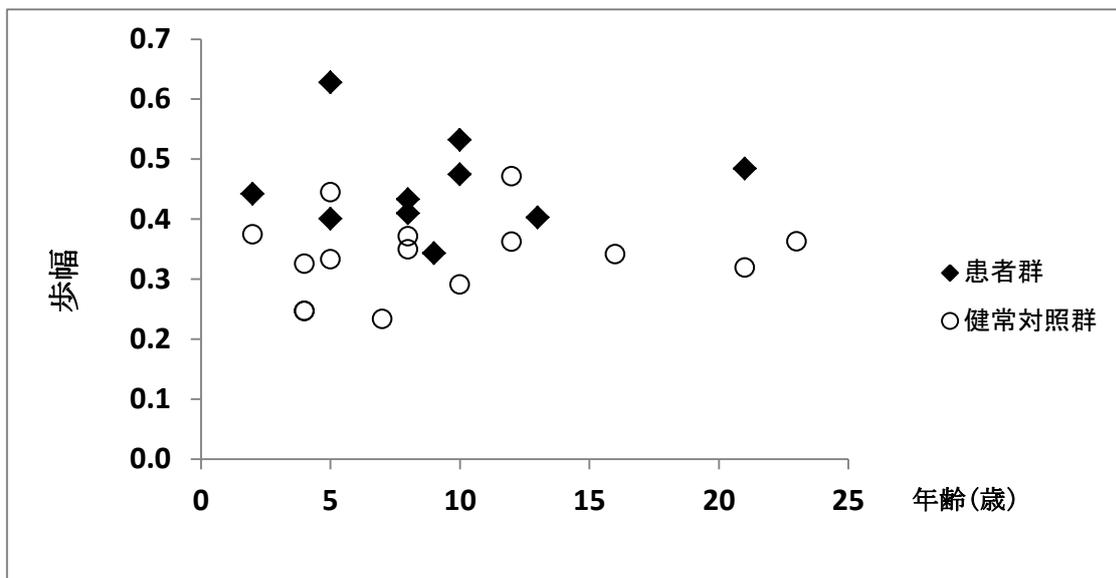


図 3-7 歩幅と年齢の関係

患者群、健常対照群とも歩幅と年齢との間に有意な相関を認めなかった。

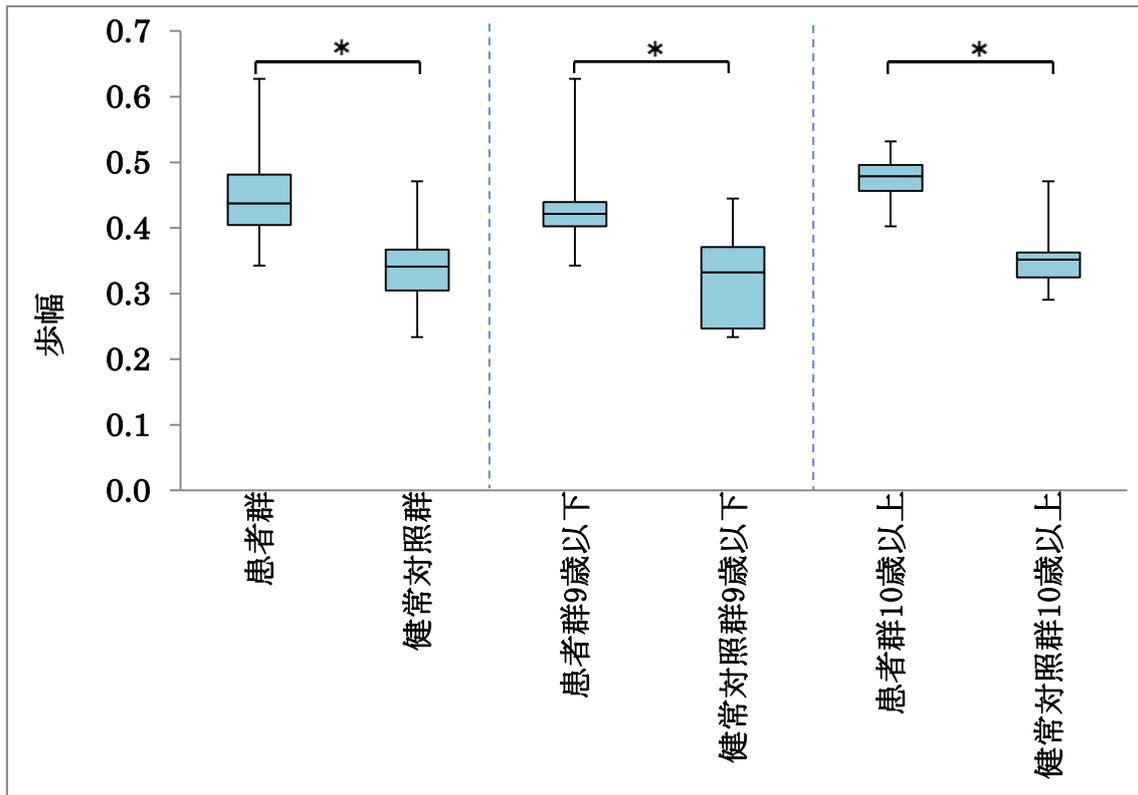


図 3-8 患者群、健常対照群の歩幅の比較 * $p < 0.05$

ヒゲの末端は最大値と最小値、箱の末端は 75%と 25%点、箱の中は中央値。患者群の歩幅は健常対照群より有意に大きかった。

5) 立脚期時間

患者群、健常対照群とも $\frac{\text{立脚期時間}}{\text{一歩行周期時間}}$ と年齢との間に有意な相関を認めなかつ

た (CIPA 群 : $r = -0.024$, $p = 0.947$ 、健常対照群 : $r = 0.504$, $p = 0.056$) (図 3-9)。

患者群の立脚期時間は健常対照群と有意差を認めなかつた ($p = 0.428$)、年齢別

で比較しても、患者群は健常対照群と有意差を認めなかつた (9 歳以下 : $p = 0.637$ 、

10 歳以上 : $p = 0.476$) (図 3-10、表 3-2)。

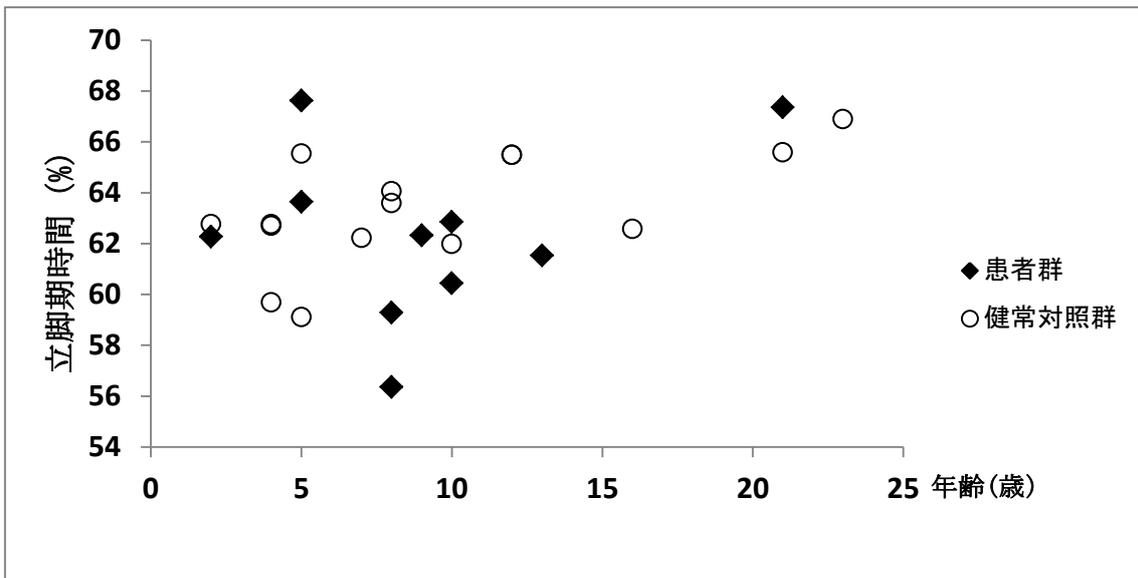


図 3-9 立脚期時間と年齢の関係

患者群、健常対照群とも立脚期時間と年齢との間に有意な相関を認めなかった。

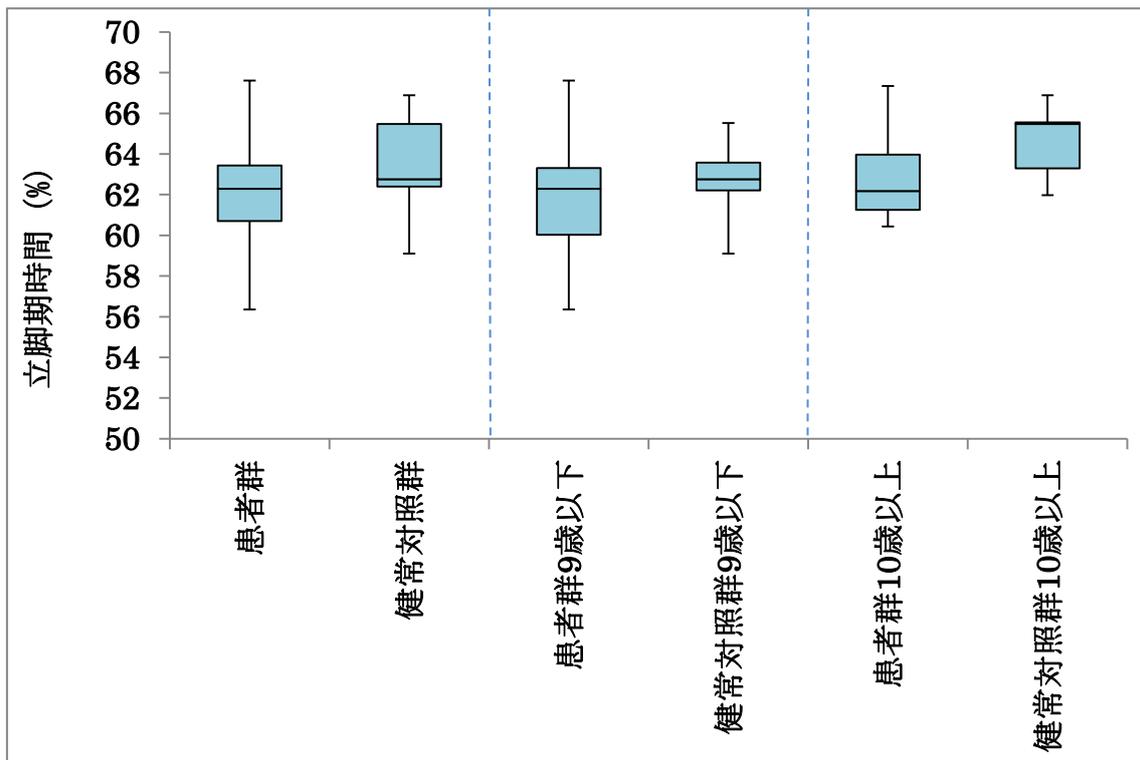


図 3-10 患者群、健常対照群の立脚期時間の比較 * $p < 0.05$

ヒゲの末端は最大値と最小値、箱の末端は75%と25%点、箱の中は中央値。患者群の立脚期時間は健常対照群と有意差を認めなかった。

6) 踵接地から全足底接地までにかかった時間

患者群、健常対照群とも $\frac{\text{踵接地から全足底接地までにかかった時間}}{\text{一歩行周期時間}}$ と年齢との間に有意な相関を認めなかった (CIPA 群: $r=0.606$, $p=0.64$ 、健常対照群: $r=0.151$, $p=0.591$)

(図 3-11)。患者群の踵接地から全足底接地までにかかった時間は健常対照群と有意差を認めなかった ($p=0.129$)。年齢別で比較しても、患者群は健常対照群と有意差を認めなかった (9 歳以下: $p=0.99$ 、10 歳以上: $p=0.762$) (図 3-12、表 3-2)。

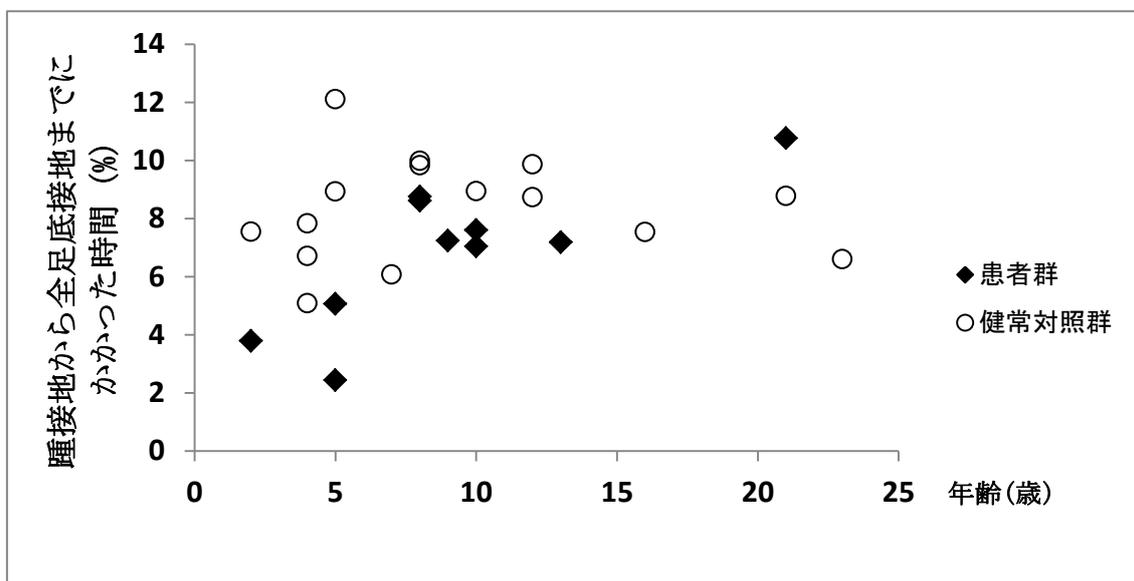


図 3-11 踵接地から全足底接地までにかかった時間と年齢の関係
患者群、健常対照群とも踵接地から全足底接地までにかかった時間と年齢との間に有意な相関を認めなかった。

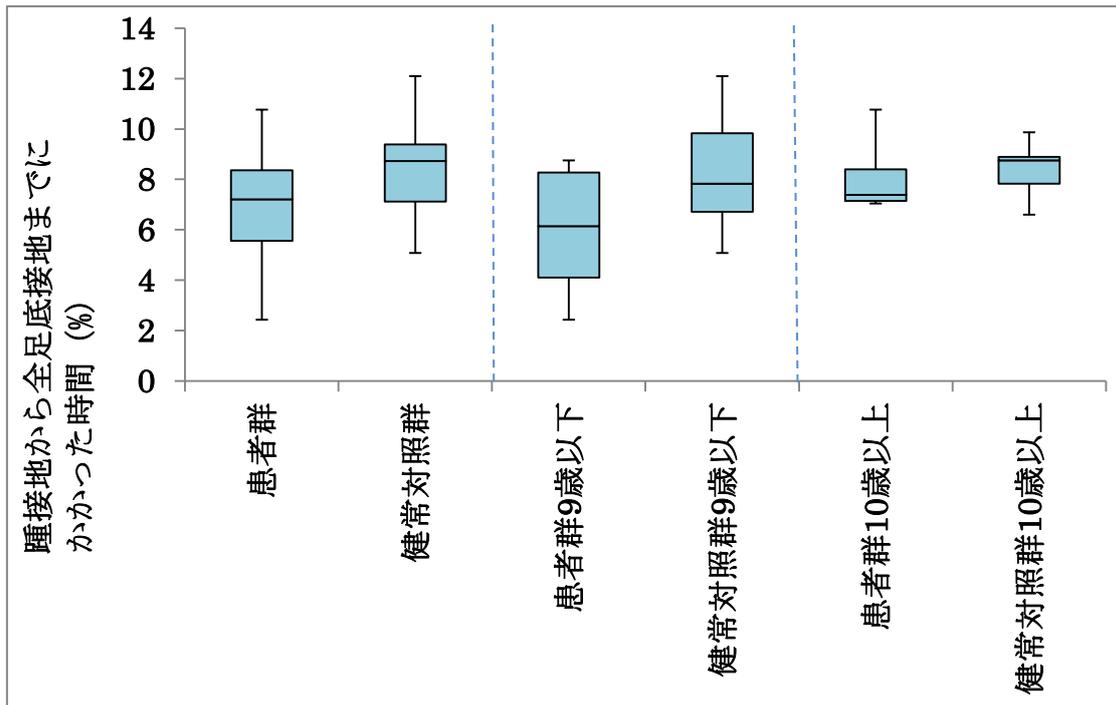


図 3-12 患者群、健常対照群の踵接地から全足底接地までにかかった時間の比較 * $p < 0.05$

ヒゲの末端は最大値と最小値、箱の末端は75%と25%点、箱の中は中央値。患者群の踵接地から全足底接地までにかかった時間は健常対照群と有意差を認めなかった。

7) 踵接地から全足底接地の角速度

患者群、健常対照群とも踵接地から全足底接地の角速度と年齢との間に有意な相関を認めた (CIPA 群 : $r = -0.924$, $p = 0.000$ 、健常対照群 : $r = 0.783$, $p = 0.001$)

(図 3-13)。年齢が高いほど角速度が遅くなった。患者群の踵接地から全足底接地の角速度は健常対照群と有意な差を認めなかった ($p = 0.103$)。9歳以下の患者群は、健常対照群より、有意に速かった ($p = 0.034$)。10歳以上では、患者群は健常対照群と有意差を認めなかった ($p = 0.610$) (図 3-14、表 3-2)。

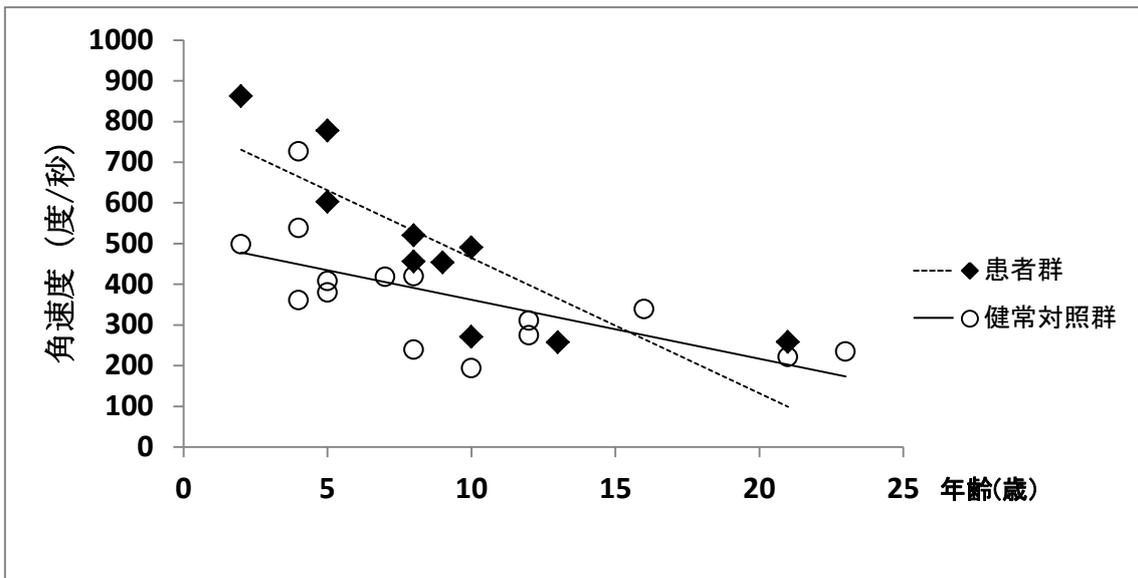


図3-13 踵接地から全足底接地の角速度と年齢の関係

患者群、健常対照群とも踵接地から全足底接地の角速度と年齢との間に有意な相関を認めた。

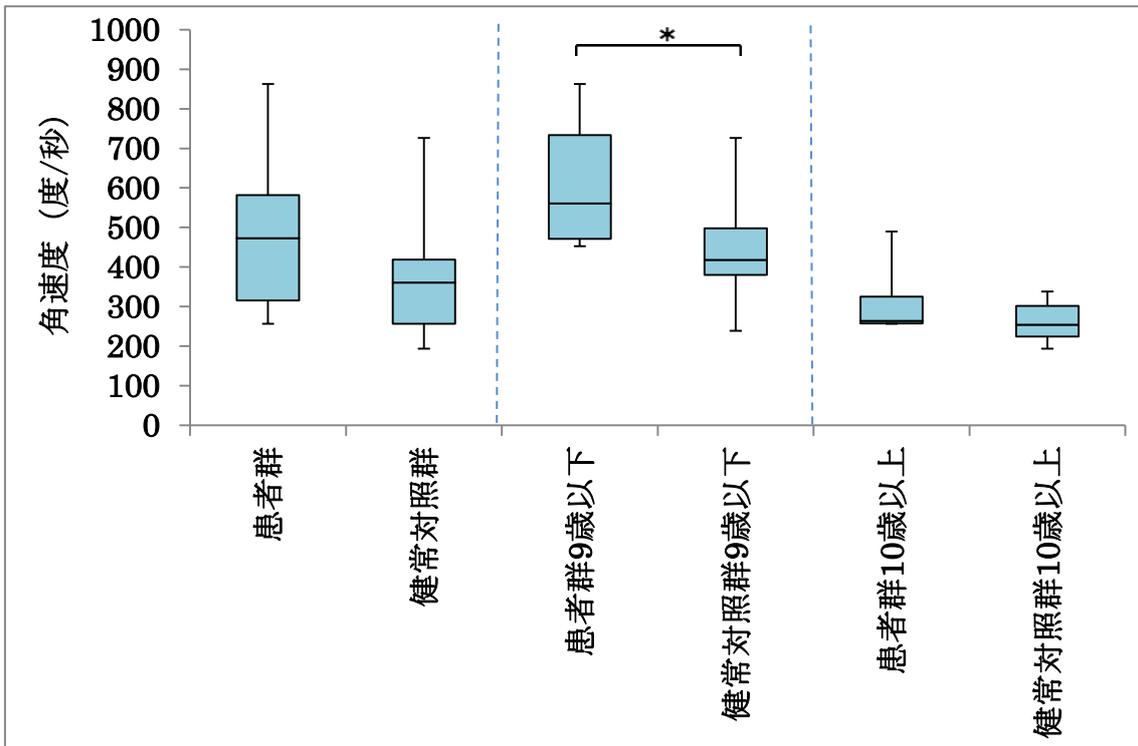


図3-14 患者群、健常対照群の踵接地から全足底接地の角速度の比較 * $p < 0.05$

ヒゲの末端は最大値と最小値、箱の末端は75%と25%点、箱の中は中央値。

9歳以下の患者群は、健常対照群より、有意に速かった。

表3-2 歩行パラメーターの比較

	患者群	健常対照群
歩行速度/身長 (/秒)	1.00 (0.69-1.45) *	0.75 (0.60-1.01)
9 歳以下	1.20 (0.72-1.45) *	0.85 (0.60-1.01)
10 歳以上	0.92 (0.69-1.00) *	0.64 (0.60-0.80)
歩行率 (歩数/分)	133 (103-189)	133 (102-211)
9 歳以下	157 (126-189)	154 (121-211)
10 歳以上	107 (103-126)	113 (102-124)
歩幅/身長	0.44 (0.34-0.63) *	0.34 (0.23-0.47)
9 歳以下	0.44 (0.34-0.63) *	0.33 (0.23-0.44)
10 歳以上	0.48 (0.40-0.53) *	0.35 (0.29-0.47)
立脚期時間 (%)	62 (56-68)	63 (59-67)
9 歳以下	63 (56-68)	63 (59-66)
10 歳以上	62 (60-67)	65 (62-67)
踵接地から全足底接地 までにかかった時間 (%)	7 (2-11)	9 (5-12)
9 歳以下	6 (2-9)	8 (5-12)
10 歳以上	7 (7-11)	9 (7-10)
踵接地から全足底接地の 角速度 (度/秒)	473 (257-862)	361 (193-726)
9 歳以下	561 (453-862) *	418 (239-726)
10 歳以上	264 (257-490)	254 (193-338)

結果は中央値と範囲で示す。* $p < 0.05$ (vs 健常対照群, Mann-Whitney U test)

5考察

われわれの臨床経験では、CIPA患者の歩行速度は健常者と比べて速い。また健常者では、ジャンプなどで足が着地する際、膝関節と足関節に衝撃吸収動作が見られるが、CIPA患者では、これらの特徴は観察できない。これはCIPA患者では、痛みを感じないために、疼痛による防御反応がないからと考えられる。その他、CIPAでは、触覚、圧力覚、振動覚、2点識別テストに関しても健常者より有意に低下してたと報告されている[112]。これらの異常も動作に影響を与えたと考えられる。

歩行動作解析には、赤外線反射式動作分析装置、圧センサーシートを用いた装置、2次元ビデオカメラ撮影などが使われる。赤外線反射式動作分析装置は3次元の位置情報を得られるが、計測の際に固定空間が必要であり、研究参加者は装置を備える研究施設などに来なければならない。また、体に赤外線反射マーカを貼付する必要があるが、発達障害を伴う小児では難しいと考えられる。その他、赤外線反射式動作分析装置は床反力計と組み合わせることでより詳細なデータを得ることができるが、床反力計も歩行中足接地時の踏み分けが必要であるため、小児には適さない。圧センサーシートでは、足接地時の踏み分けは不要であるが、研究参加者は装置を備える研究施設などに来なければなら

い。CIPAは国内の患者数が少ない疾患であり、本研究の参加基準に合った多くの参加者を研究施設に集めることは困難と判断した。そこで、本研究は2次元デジタルビデオカメラ撮影の手法を使用した。2次元デジタルビデオカメラ撮影は臨床でよく使われる歩行評価方法の一つである[113, 114]。その特徴は、扱い方が簡単で、持運びが可能、得られたデータは長期に保存することが可能、廉価である。特にCIPAは患者数が少ないが、年に1回各地で開催される検診会などで同一条件下のビデオカメラ撮影を行うことにより、多数の患者データを集めることが可能であった。本研究で使用した画像解析ソフトDartfishは、他の歩行分析や体幹動作解析の研究においてもよく使われている[113, 115]。

本研究においては、歩行速度、歩行率、歩幅、立脚期時間の割合、踵接地から全足底接地までの時間及び踵接地から全足底接地の角速度と、年齢との相関を見た。その結果、年齢が高いほど、歩行速度は遅く、歩行率が小さく、踵接地から全足底接地の角速度が遅くなった。歩幅、立脚期時間、及び踵接地から全足底接地までにかかった時間は年齢との間に有意な相関を認めなかった。先行文献は、3～18歳の健常者では、年齢が高いほど、歩行速度は速く、歩行率は小さく、歩幅は大きくなったが、立脚期時間は年齢との相関はなかったと報告している[116]。歩行速度と歩幅が先行文献の結果と一致しない理由は、データ処理時、本研究では身長で正規化したことと考える。また指示に従えない研究

参加者では、母親が歩行路の目的地に立ち、誘導した。これが研究参加者に影響し、歩行速度が普段より速かった可能性がある。

また、本研究においては、CIPA患者の歩行速度、歩行率、歩幅、立脚期時間、踵が床に着いてから足底全体が着くまでにかかった時間及び踵接地から全足底接地の角速度を患者の年齢別及び健常者と比較した。9歳以下の患者では、歩行速度が速い、歩幅が大きい、歩行率は正常との差がないことが分かった。歩幅が大きいことはCIPA患者では、股関節の可動域が大きく、歩行時の骨盤の回旋角度や股関節伸展屈曲角度が大きいためであると推測できる。若年期の患者では、踵接地から全足底接地までの角速度が速いことから、足が床に着地する時点の速度が速いと推測する。感覚の障害により、踵接地に際してスムーズに減速できず、通常感覚を得るためには、より力強い地面との接触が必要である。そして、このことが足部の外傷につながると考えられ、またより近位の骨・関節へも影響する可能性がある。なお研究1の結果ではCIPA患者の骨折は1～7歳に多発したが、健常小児の歩行が成熟する年齢は9歳前後であるため、研究2ではサブグループを9歳以下と10歳以上に分けて検討した。7歳以下の3名の患者に限って同じく7歳以下の7名の健常者と比較すると、踵接地から全足底接地までの時間が有意に短く、踵接地から全足底接地の角速度は有意に速かった。9歳以下の患者を健常群と比較した結果では、踵接地から全足底接地までの時間に

両群間で有意差がなかったが、角速度の結果はいずれの解析でも結果は一致した。

本研究の限界の1つは、サンプル数が少ないことと年齢の幅が大きいことである。研究参加者の人数が少ないが、9歳以下グループと10歳以上グループに分けて検討した。それぞれのグループの中で年齢の幅が大きい、いずれの研究参加者も本研究に協力する時点では、十分な歩行経験を有していた。数多くの研究参加者の募集及び縦断的データを収集することに意味はあるが、CIPAは患者数が少なく、また研究期間が限られていたため、これらの実施は不可能であった。また、本研究の限界の2つ目として、2次元動作解析では、歩行時の時間因子及び距離因子を計測することが可能であるが、運動学的、運動力学的なデータを獲得できないことがある。3次元動作解析装置を用いてこれらを検討することが今後の課題になる。

6まとめ

本研究では、CIPA患者と健常者を対象として、デジタルビデオカメラによって撮影した歩行動作の映像を客観的に分析した。若年患者は健常小児より、歩行速度は速く、歩幅が大きく、踵接地から全足底接地の角速度が速かった。この結果によりCIPA患者に多い下肢の外傷を説明できる可能性がある。

第四章 研究 3：インソールの材質の違いが歩行に及ぼす影響

1 背景

インソールの装着は、足部機能障害に対する治療法の一つである。インソールの効果に関して、木下らは荷重時の関節の痛みを軽減できること[117]、吉村らは足部や全身のアライメントを矯正できること、を報告している[118]。さらに Nester らは足接地時の緩衝機能を改善できること[119]、Branthwaite らは歩行時の空間時間因子に変化があることを報告している[120-122]。このようにインソールの効果は数多く報告されているが、その材質は様々である。

インソールの効果は材質の違いにより異なる。Healy らは、普通密度のインソールは密度の低いインソールより、足底の圧力のピーク値は大きく、密度の低いインソールは普通密度のインソールより、足底の接触面積は広く、圧力は減少したと報告している[123]。Hinz らは、4種類の材質のインソールの効果を検討し、合成ゴム(商品名：ネオプレン)製のインソールはその他のインソールより中足骨への圧力が有意に減少したと報告している[124]。

研究 1 では、CIPA の自験例及び症例報告を調査・分析することにより、骨・関節障害の発生頻度が下肢に多いことを示した。研究 2 では、CIPA 患者の歩行

の特徴を分析し、CIPA 患者に多い下肢の外傷を説明できた。研究 1 によって示された障害を予防あるいは治療するために、装具を使用する患者も少なくない [125]。一部の患者はオーダーメイドのインソールを利用しているが、材質の違いがインソールの効果に影響するため、研究 2 の結果に基づいてインソールの材質を選択することが重要であると考えた。

2 目的

本研究では、インソールの材質の違いが足底接地力の垂直成分及び足底の圧力分布に及ぼす影響を健常成人を対象として検討することを目的とした。具体的には、材質の異なるインソールを装着時の、歩行中の時間・距離因子、及び足底圧を比較した。

3 対象と方法

1) 対象

対象は神経学的、整形外科的な疾患の既往を有しない健常成人 20 名とした。研究参加者に対して、事前に研究の目的と内容の説明し、同意を得た。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を受けた(審査番号 3191)。

2) 計測器械

歩行の計測には、Gaitscan Ver. 4.1 (ニッタ, 大阪, 日本) を使用した。サンプリングレートは 60 Hz と設定した。歩行中の足底圧信号をパソコンに取り込み、記録、保存した。

Gaitscan は圧センサーシートの上を歩くことによって、歩行時の時間因子、距離因子、足底接地力の垂直成分、足底圧分布を同時にリアルタイムに測定できる装置である (図 4-1)。

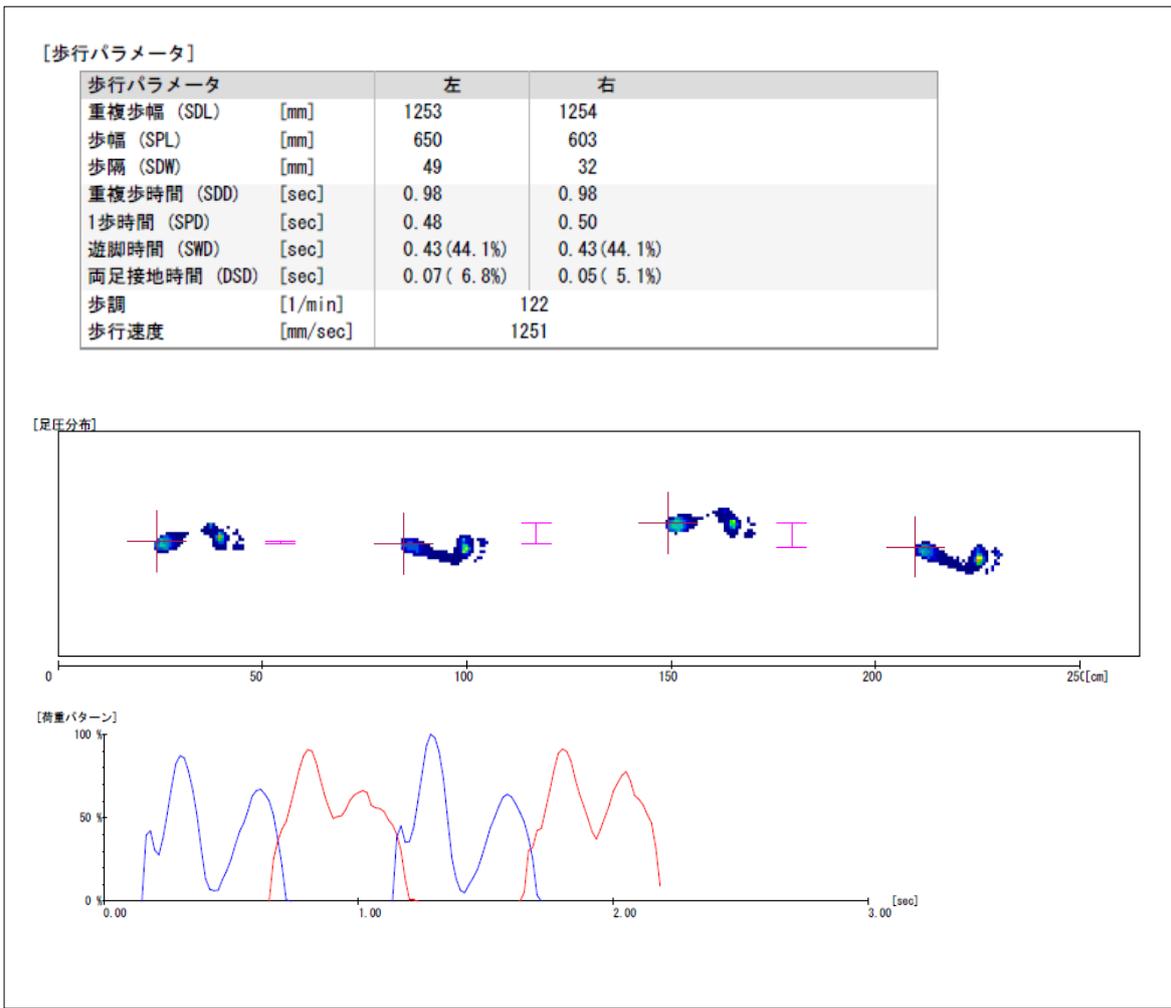


図 4-1 Gaitscan Ver. 4.1 の計測内容

図は健常成人を計測したものである。
 上：歩行時の時間因子、距離因子を示している。
 中：足底の圧力分布を示している。
 下：足底接地力の垂直成分を示している。

3) インソールの材質

インソールの材質として以下ア（商品名：スーパープラスト）、イ（商品名：ソルボ）、ウ（商品名：ダイアベットローサ）の3種類を選択した（図4-2）。いずれも厚さは5 mmであった。これらの材質は密度、荷重に対する変位、反発性が異なるため、選択した。それぞれの材質の特性は、以下の通りである。



図4-2 3種類の材質

密度：

それぞれの密度はア 2.12 g/cm^3 、イ 36.59 g/cm^3 、ウ 6.92 g/cm^3 であった。

変位と荷重との関係：

万能材料試験機（AG-I）（島津製作所，京都，日本）（図4-3）を使用し、変位と荷重との関係を計測した。圧縮速度は 2 mm/min と 5 mm/min とした。結果をグラフで示す（図4-4）。横軸は材料に与える力（kg）、縦軸は変位の大きさ（mm）

をあらわす。20 kg以上の力を加えると、圧縮速度 2 mm/min、5 mm/min のいずれにおいてもそれぞれの材質が示す波形は同様であった。材質ウが変形しやすく、その次はア、その次はイであった。

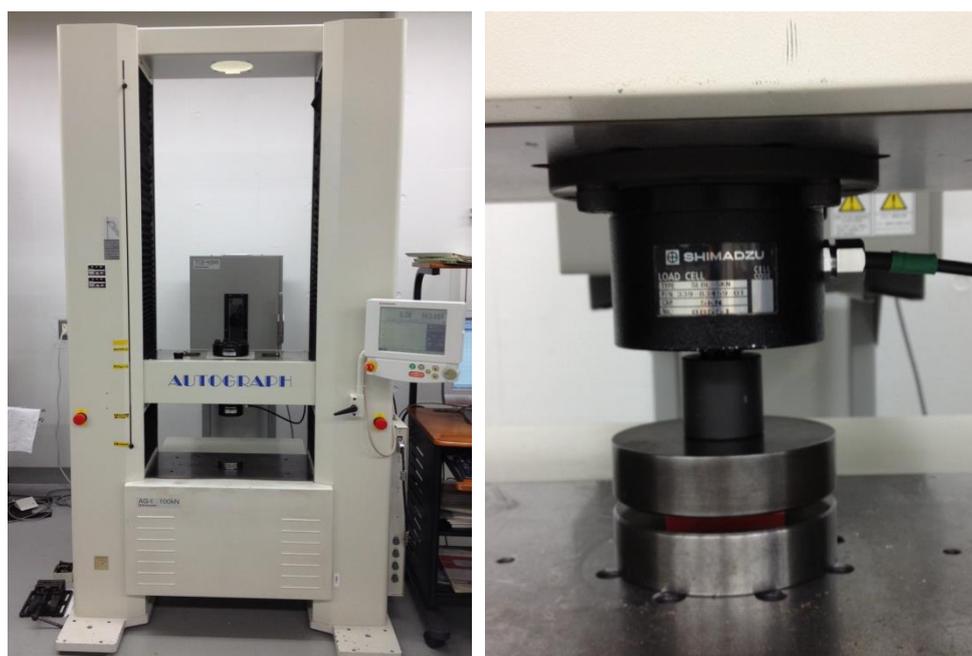


図 4-3 万能材料試験機 (AG-I)

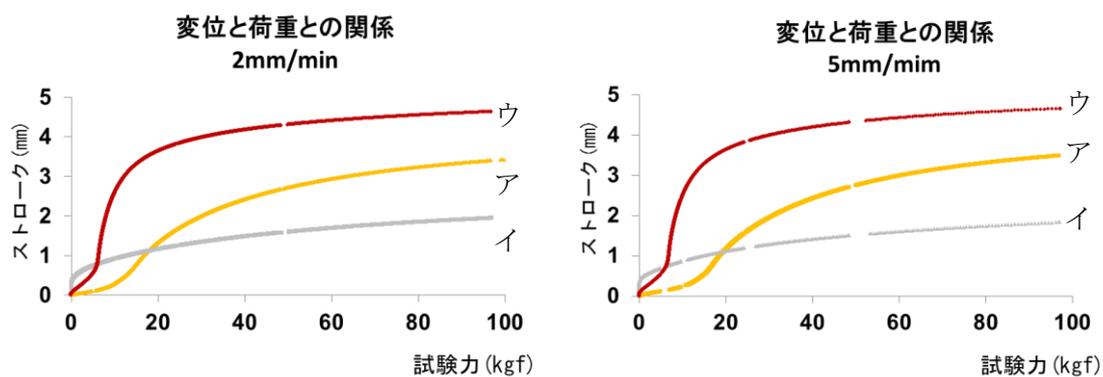


図 4-4 変位と荷重との関係

反発性：

3種類の材質の反発性を測るために、落球試験を行った。6gのガラス球を30cmと50cmの高さから落下し、材質に衝突して跳ね返った高さを計測した。反発率は $\frac{\text{跳ね返った高さ}}{\text{落下した高さ}}$ で示す。結果は30cmの高さからの落下では、材質ア、イ、ウの反発率はそれぞれ24%、8%、4%であり、50cmの高さからの落下では、それぞれ24%、9%、4%であった（表4-1）。いずれも材質アの反発性が高く、その次はイ、その次はウであった。

表4-1 落球試験による反発性の測定結果

		ア	イ	ウ
30 cm	跳ね返った高さ (cm)	7.1	2.3	1.2
	(反発率)	(24%)	(8%)	(4%)
50 cm	跳ね返った高さ (cm)	12	4.6	1.8
	(反発率)	(24%)	(9%)	(4%)

以上の結果をまとめると、材質ア、イ、ウの特性は、表4-2のようにあらわされる。

表4-2 3種類の材質の特性のまとめ

	ア	イ	ウ
密度	小	大	中
荷重に対する変位	中	小	大
反発性	高	中	低

4) データ収集

データ収集は東京大学医学部附属病院リハビリテーション科にて行った。

Gaitscan を床上に設置し、協力者は以下 A~F の 6 の条件で、マットの上を靴をはかずに歩行した。以下 B~F の 5 種類のインソールは靴下の中に入れる状態で計測した (図 4-5)。特に足関節及び踵骨を保護できる材質を検討する目的で、インソール E、F の踵部には前足部と異なる材質を使用した。なお、計測は、各インソールを装着した状態でそれぞれ 3 回ずつ実施した。

A 裸足

B 材質アで作製したインソール

C 材質イで作製したインソール

D 材質ウで作製したインソール

E 前足部は材質ア、踵部は材質イで作製したインソール

F 前足部は材質ア、踵部は材質ウで作製したインソール

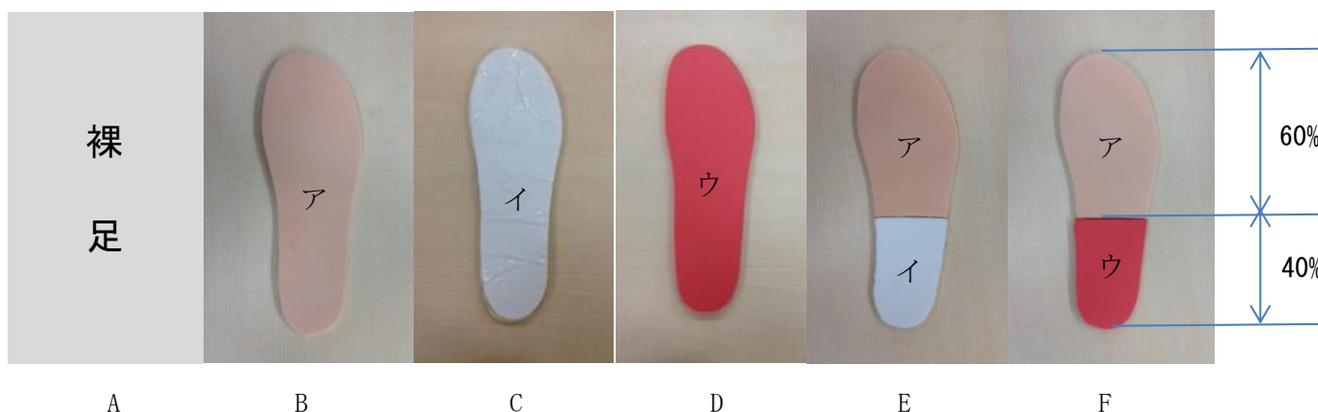


図 4-5 A~F の 6 種類の計測条件

図 4-5 の写真 E、F ように、インソールの長さの前の 60%を前足部、後の 40%を踵部と定義した。これは足部変形を生じていない CIPA 患者 5 人の足部側面 X 線写真を使用し、踵骨の長さを計測したところ、足全体の 32.5% (28.6%~35.7%) を占めたからである。

5) 評価項目

本研究では

- ① 歩行速度
- ② 歩行率
- ③ 歩幅
- ④ 踵接地時垂直成分の最大値 (F1) (図 4-6)
- ⑤ 垂直成分の最大値に達するまでの時間 (t1) (図 4-6)
- ⑥
$$\frac{\text{踵接地時垂直成分の最大値 (F1)}}{\text{垂直成分の最大値に達するまでの時間 (t1)}}$$
- ⑦ 踵部の圧力分布の最大値 (P) (図 4-7)
- ⑧ 踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間 (t2)
- ⑨
$$\frac{\text{踵部の圧力分布の最大値 (P)}}{\text{踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間 (t2)}}$$

を解析した。

⑥に関しては、衝撃緩衝性が高いインソールでは、踵接地時の垂直成分の最大値が低くなり、垂直成分が最大値に達するまでの時間が長くなると考えられるため、踵接地時垂直成分の最大値と垂直成分の最大値に達するまでの時間の比を算出した。⑨に関しては、衝撃緩衝性が高いインソールでは、踵部の圧力分布の最大値が低くなり、踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間が長くなると考えられるため、踵部の圧力分布の最大値と圧力分布の最大値に達するまでの時間の比を算出した。

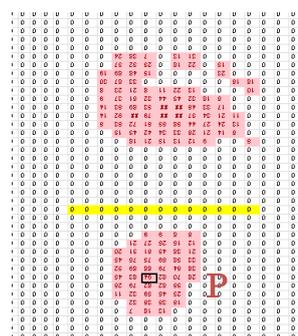
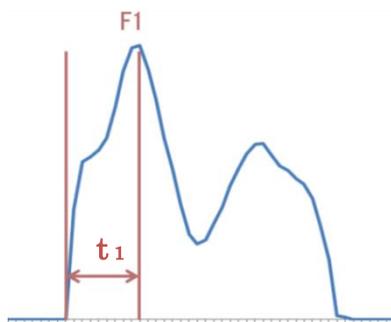


図 4-6 垂直成分の第一ピーク値 F1 及び時間 t1 図 4-7 黒い枠内は踵部の圧力分布の最大値 P

6) 統計方法

踵接地時垂直成分の最大値及び踵部の圧力分布の最大値は、体重で正規化した。垂直成分の最大値に達するまでの時間、及び踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間は立脚期時間を 100%にし、最大値に達するまでの時間の割合を

示した。統計処理は SPSS パッケージ ver. 16.0 (SPSS, シカゴ, アメリカ) を用いた。群間の比較には、Tukey 検定を行った。なお、統計的有意水準は 5%未満とした。

4 結果

1) 研究参加者一般情報

研究参加者は健常成人 20 名であり、男性 10 名、女性 10 名であった。年齢は平均 33.7 歳 (23~47 歳)、身長は平均 166.2 cm (147~179 cm)、体重は平均 58.4 kg (41~79 kg)、足サイズは平均 24.3 cm (22~26 cm) であった (表 4-3)。

表 4-3 研究参加者一般情報

	平均値±標準偏差	範囲
年齢(歳)	33.7±8.2	23~47
身長(cm)	166.2±8.5	147~179
体重(kg)	58.4±10.9	41~79
足サイズ(cm)	24.3±1.4	22~26

2) 歩行速度

E 群と F 群の歩行速度は、A 群より有意に速かった (E 群 : $p=0.047$ 、F 群 : $p=0.012$)。B 群、C 群と D 群は、A 群と差がなかった (B 群 : $p=0.427$ 、C 群 : $p=0.759$ 、D 群 : $p=0.106$) (図 4-8) (表 4-4)。

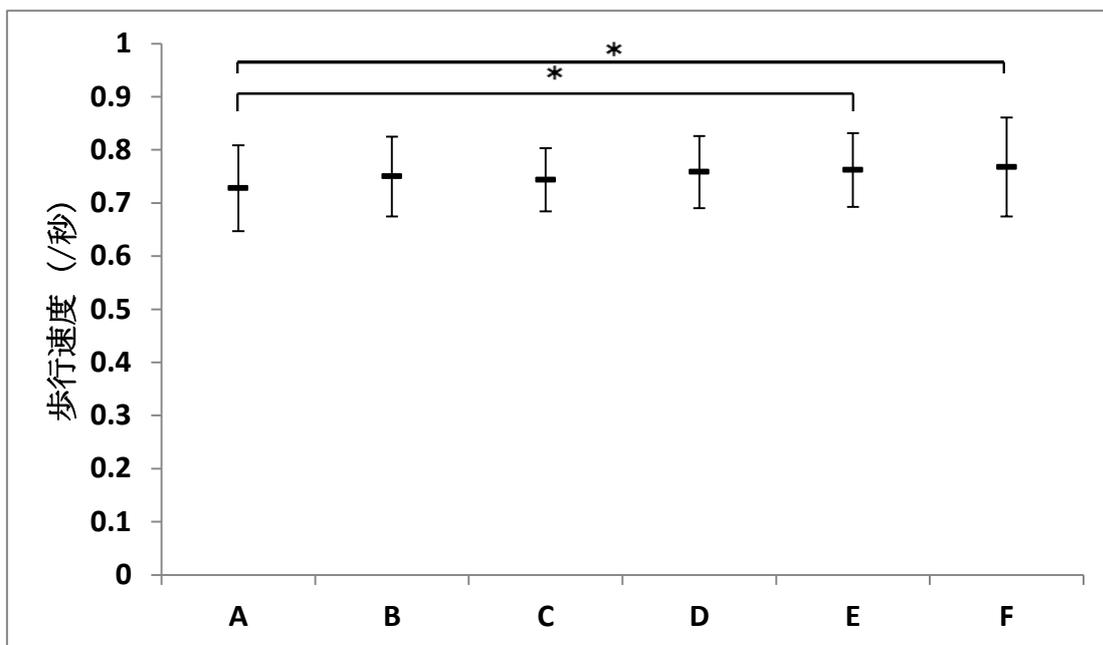


図 4-8 歩行速度の群間比較 (* $p<0.05$)

結果は平均値と標準偏差で示す。A 群より、E 群と F 群の歩行速度は有意に速かった。

3) 歩行率

歩行率は、A 群より、いずれも有意な差はなかった (B 群 : $p=0.927$ 、C 群 : $p=0.972$ 、D 群 : $p=0.893$ 、E 群 : $p=0.758$ 、F 群 : $p=0.231$) (図 4-9) (表 4-4)。

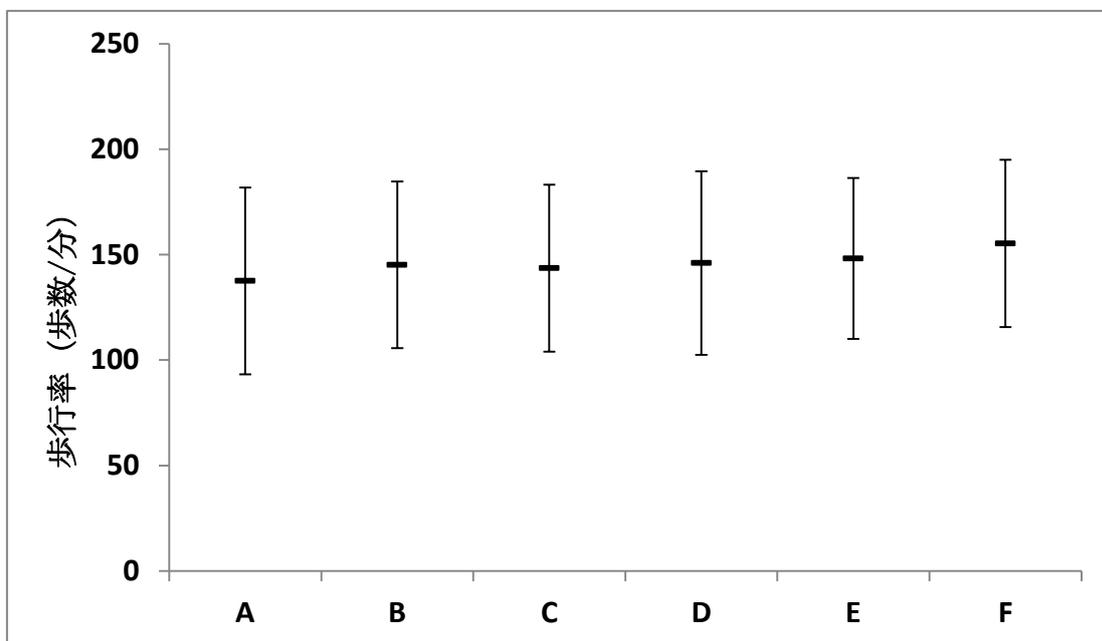


図 4-9 歩行率の群間比較 (* $p<0.05$)

結果は平均値と標準偏差で示す。A 群より、他群の歩行率は変化しなかった。

4) 歩幅

F 群の歩幅は、A 群より有意に大きかった (F 群 : $p=0.049$)。B 群、C 群、D 群と E 群は、A 群と差がなかった (B 群 : $p=0.698$ 、C 群 : $p=0.869$ 、D 群 : $p=0.624$ 、E 群 : $p=0.074$) (図 4-10) (表 4-4)。

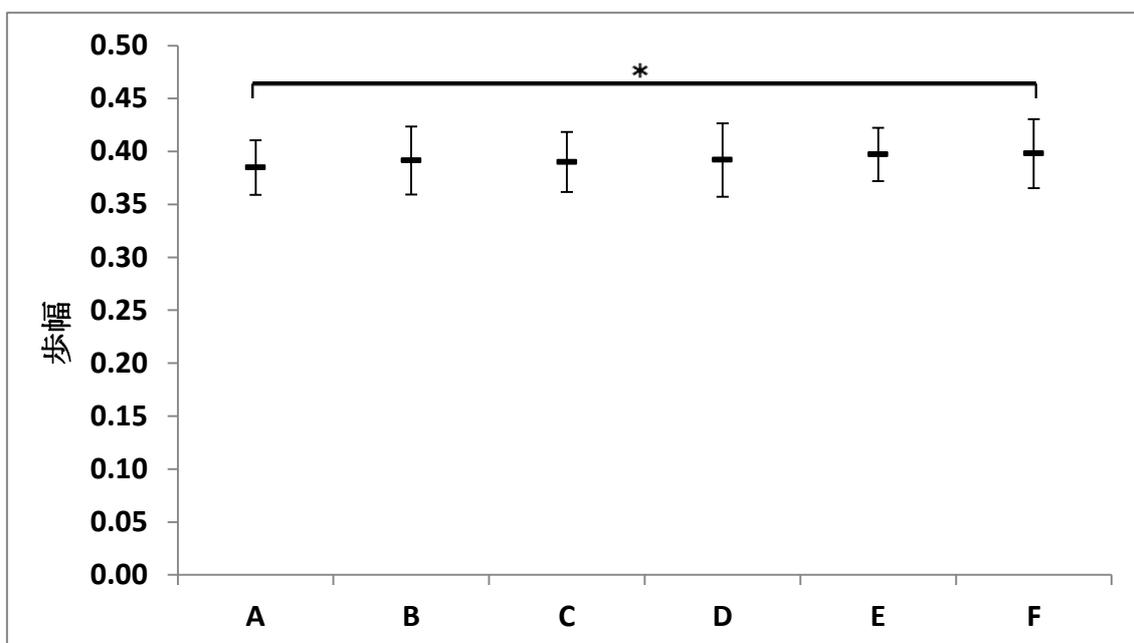


図 4-10 歩幅の群間比較 (* $p<0.05$)

結果は平均値と標準偏差で示す。A 群より、F 群の歩幅は有意に大きかった。

5) 踵接地時垂直成分の最大値 (F1)

D 群の踵接地時垂直成分の最大値 (F1) は、A 群より有意に小さかった (D 群 : $p=0.000$)。B 群、C 群、E 群と F 群は、A 群と差がなかった (B 群 : $p=0.962$ 、C 群 : $p=1.000$ 、E 群 : $p=1.000$ 、F 群 : $p=0.107$) (図 4-11) (表 4-4)。

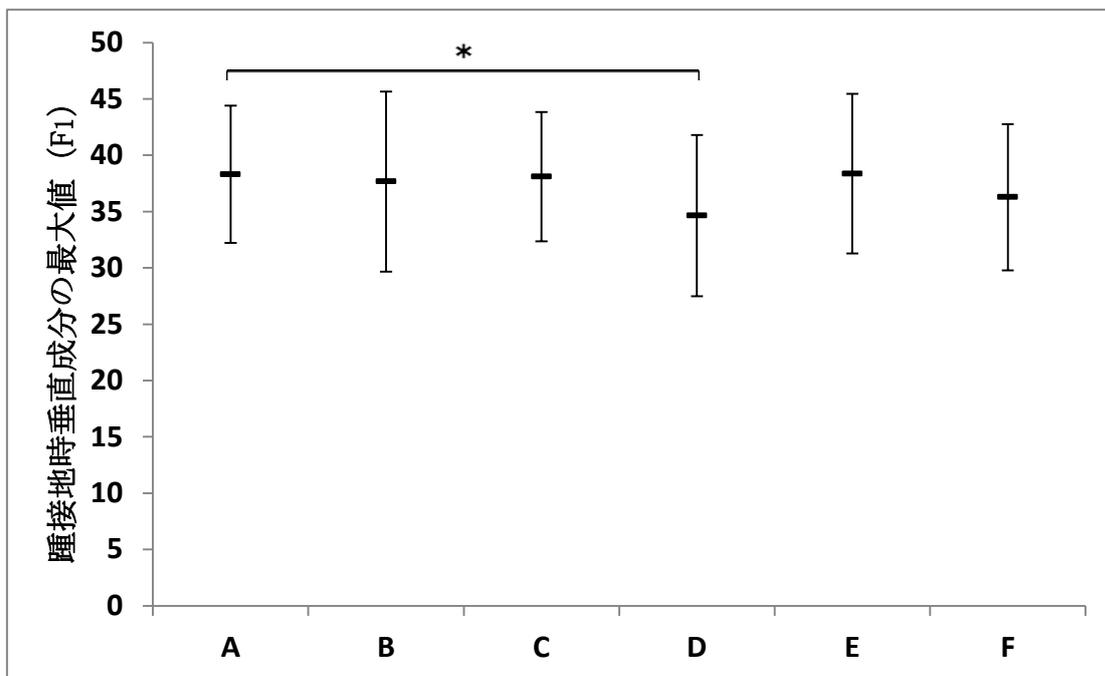


図 4-11 踵接地時垂直成分の最大値 (F1) の群間比較 (* $p<0.05$)
結果は平均値と標準偏差で示す。A 群より、D 群の F1 は有意に小さかった。

6) 踵接地時垂直成分の最大値に達する時間 (t1)

踵接地時垂直成分の最大値に達する時間 (t1) は、A 群と、いずれも有意な差はなかった (B 群 : p=0.285、C 群 : p=0.936、D 群 : p=0.996、E 群 : p=0.861、F 群 : p=0.993) (図 4-12) (表 4-4)。

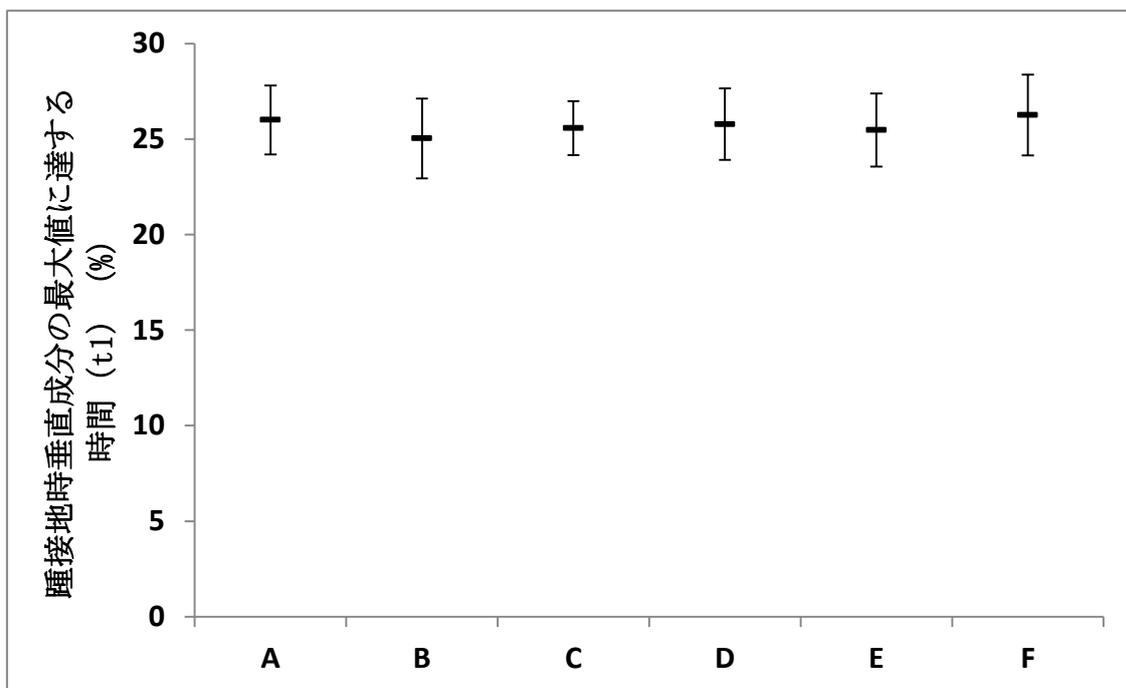


図 4-12 踵接地時垂直成分の最大値に達する時間 (t1) の群間比較 (*p<0.05) 結果は平均値と標準偏差で示す。A 群より、他群の t1 は差がなかった。

7) $\frac{\text{踵接地時垂直成分の最大値 (F1)}}{\text{垂直成分の最大値に達するまでの時間 (t1)}}$

D群とF群の $\frac{F1}{t1}$ は、A群より有意に小さかった(D群: $p=0.000$ 、F群: $p=0.026$)。

B群、C群とE群は、A群と差がなかった(B群: $p=0.948$ 、C群: $p=0.999$ 、E群: $p=0.971$) (図 4-13) (表 4-4)。

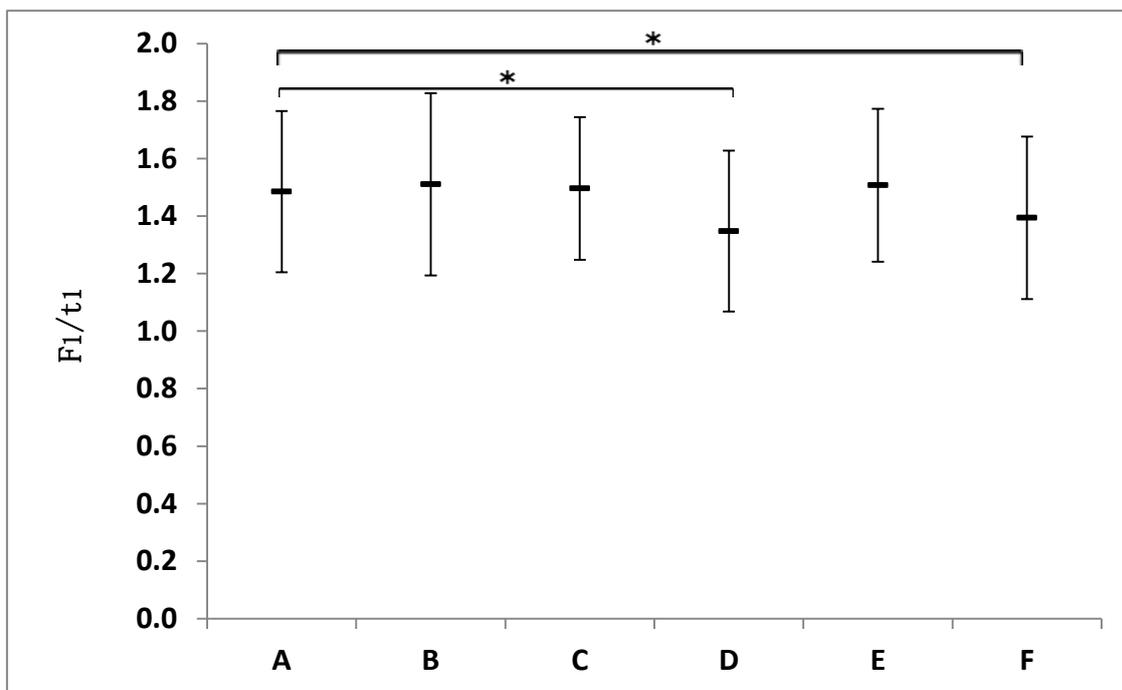


図 4-13 $\frac{\text{踵接地時垂直成分の最大値 (F1)}}{\text{垂直成分の最大値に達するまでの時間 (t1)}}$ の群間比較 (* $p<0.05$)

結果は平均値と標準偏差で示す。A群より、D群とF群の $\frac{F1}{t1}$ は有意に小さかった。

8) 踵部の圧力分布の最大値 (P)

B 群、D 群と F 群の踵部の圧力分布の最大値 (P) は、A 群より有意に小さかった (B 群 : $p=0.000$ 、D 群 : $p=0.000$ 、F 群 : $p=0.000$)。C 群と E 群は、A 群と差がなかった (C 群 : $p=1.000$ 、E 群 : $p=0.872$) (図 4-14) (表 4-4)。

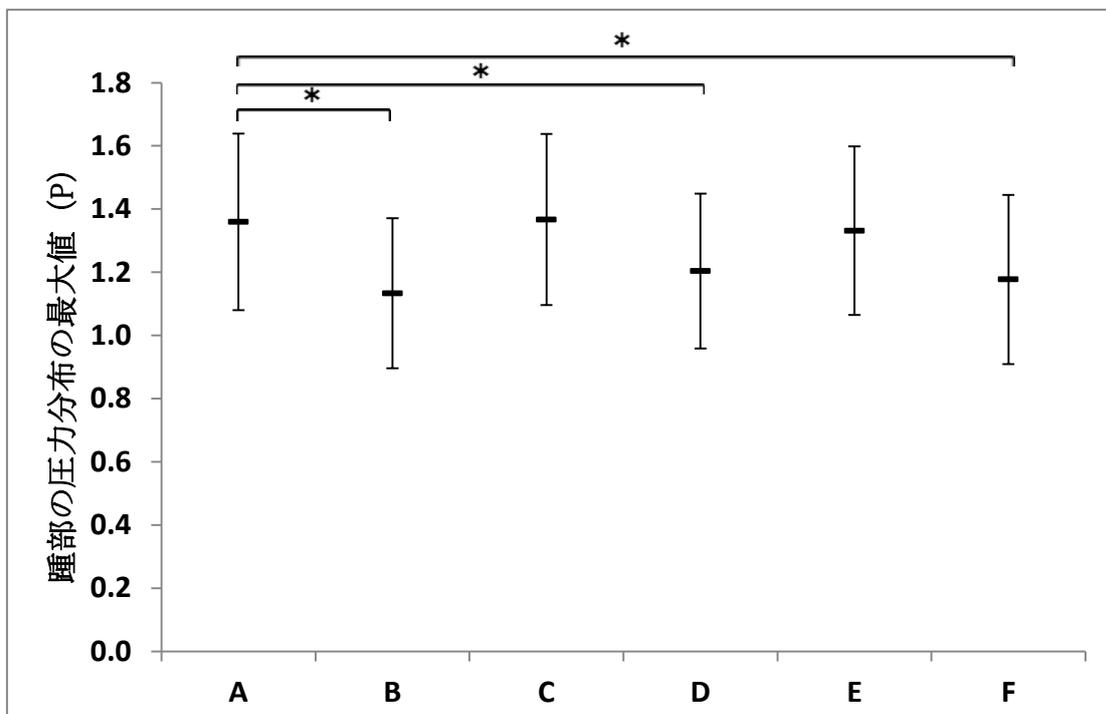


図 4-14 踵部の圧力分布の最大値 (P) の群間比較 (* $p<0.05$)

結果は平均値と標準偏差で示す。A 群より、B 群、D 群と F 群の P は有意に小さかった。

9) 踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間 (t₂)

踵部の最大値に達する時間(t₂)は、A群と有意な差がなかった(B群: p=0.979、C群: p=0.903、D群: p=0.926、E群: p=0.910、F群: p=0.979) (図 4-15) (表 4-4)。

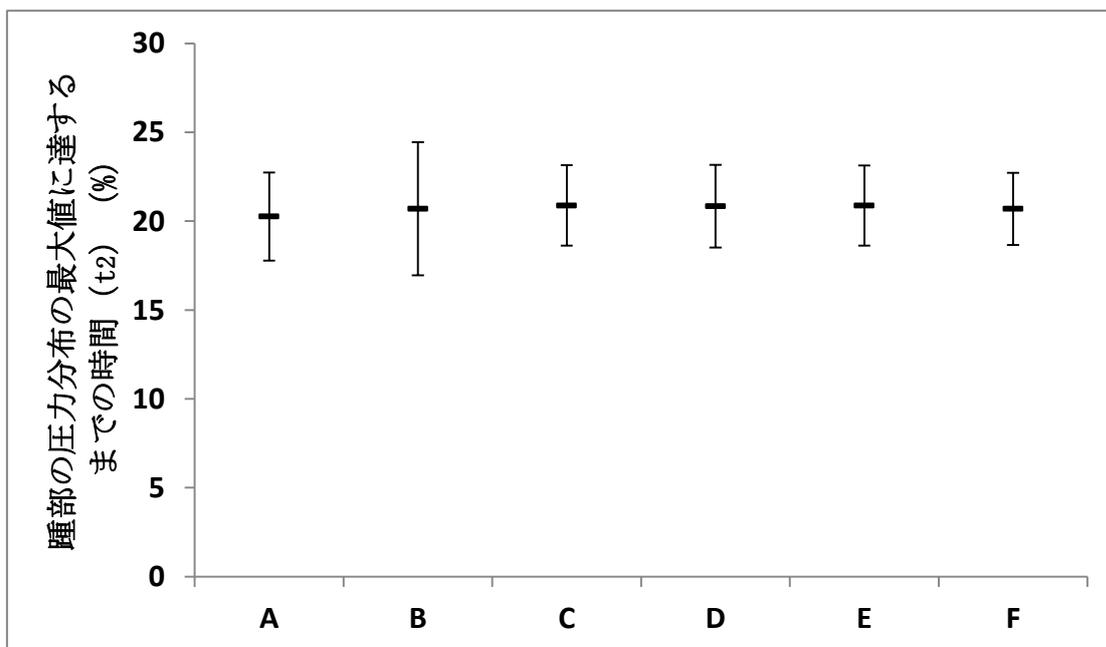


図 4-15 踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間 (t₂) の群間比較 (*p<0.05) 結果は平均値と標準偏差で示す。A群と比べて、他群の t₂ は差がなかった。

10) 踵部の圧力分布の最大値 (P)
踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間 (t2)

D群とF群の $\frac{P}{t2}$ は、A群より有意に小さかった(D群: p=0.000、F群: p=0.009)。

B群、C群とE群は、A群と差がなかった(B群: p=0.424、C群: p=0.727、E群: p=0.514) (図 4-16) (表 4-4)。

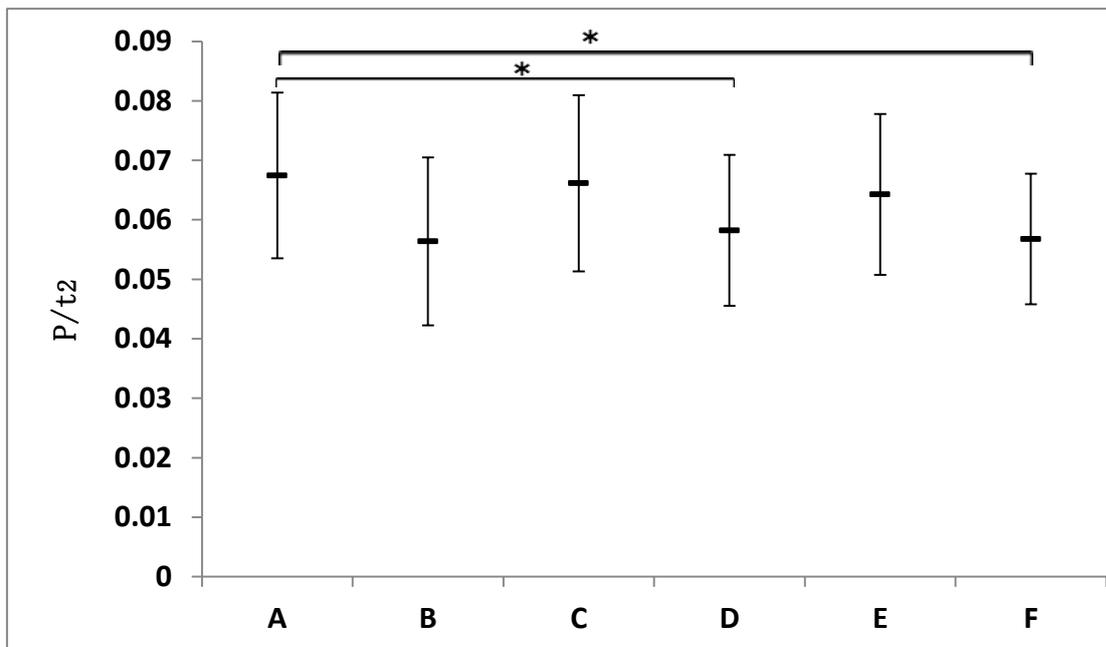


図 4-16 踵部の圧力分布の最大値 (P)
踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間 (t2)の群間比較 (*p<0.05)

結果は平均値と標準偏差で示す。A群より、D群とF群の $\frac{P}{t2}$ は有意に小さかった。

表 4-4 歩行ペラメーターの比較

	A	B	C	D	E	F
歩行速度(/秒)	0.73 ± 0.08	0.75 ± 0.08	0.74 ± 0.06	0.76 ± 0.07	0.76 ± 0.07*	0.77 ± 0.09*
歩行率 (歩数/分)	138 ± 44	145 ± 40	144 ± 40	146 ± 44	148 ± 38	155 ± 40
歩幅	0.39 ± 0.03	0.39 ± 0.03	0.39 ± 0.28	0.39 ± 0.03	0.40 ± 0.03	0.40 ± 0.03*
踵接地時垂直成分の最大値 (F1)	38.31 ± 6.09	37.66 ± 7.99	38.11 ± 5.74	34.64 ± 7.16*	38.35 ± 7.09	36.28 ± 6.49
垂直成分の最大値に達するまでの時間(t1) (%)	26 ± 2	25 ± 2	26 ± 1	26 ± 2	25 ± 2	26 ± 2
F1/t1	1.48 ± 0.28	1.51 ± 0.32	1.49 ± 0.25	1.35 ± 0.28*	1.51 ± 0.27	1.39 ± 0.28*
踵部の圧力分布の最大値(P)	1.36 ± 0.28	1.13 ± 0.24*	1.37 ± 0.27	1.20 ± 0.24*	1.33 ± 0.27	1.18 ± 0.27*
踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間(t2) (%)	20 ± 2	21 ± 4	21 ± 2	21 ± 2	21 ± 2	21 ± 2
P/t2	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01*	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01*

結果は平均値と標準偏差で示す。*p<0.05 (vs A 群, Tukey test)

5 考察

先行研究では、インソールの装着により荷重時の関節の痛みを軽減、足部や全身のアライメントを矯正、足接地時の緩衝機能を改善できると述べられているが[117-121]、これらの研究で用いられたインソールは材質が一定でなく、パットを組み合わせることで製作されているため、材質毎の効果が評価されていない。本研究においては、材質の違いによる効果を評価するため、縦アーチ、横アーチ等他の部品は一切使用せず、違う材質のシンプルなインソールを使用し、その効果を検定した。

インソールの装着による足圧力の計測には、床反力計[119]、F-SCAN[123]、Gaitscan[122]などが使用されている。床反力計は足底接地時の全体的な反力を計測できるが、足底部の各区域の圧力分布を分析することができない。F-SCANでは、各区域の圧力分布を分析することができるが、圧センサーシートを直接足部に付ける必要があり、ケーブルを着ける状態で歩行を行うことになる。本研究では、Gaitscan を使用した。Gaitscan は歩行路を歩行する際の時間因子、距離因子、足底接地力の垂直成分、足底圧分布が同時に測定できるため、本研究のデータ収集及び解析に適していると考えた。その他、圧センサーシートの上を歩くだけでデータを収集できるため、研究参加者に負担かけずに計測できる。

その結果、裸足と比較すると、インソール F の装着により、歩幅は大きく、歩行率は変わらず、歩行速度が速く変化した。先行文献によると、インソールを装着することで、小林らは歩行速度が有意に低下すると報告しているが[122]、大山らは重複歩幅が拡大し、速度が増加すると報告している[121]。これらの研究による結果の違いはインソールの成型方法、材質の違いによると考える。

骨・関節障害を防止できるインソールに関して、Hinz らは、合成ゴム（商品名：ネオプレン）製のインソールはその他のインソール（synthetic mesh）より中足骨への圧力が有意に少なく、中足骨の骨折リスクが減ったと報告した[124]。研究 2 の結果より、CIPA 患者の骨・関節障害を防止するためには、衝撃緩衝性が高いインソールが適切と考える。衝撃緩衝性が高いインソールでは、踵接地時の垂直成分の最大値が低くなり、垂直成分が最大値に達するまでの時間が長くなると考えられる。従って、踵接地時垂直成分の最大値と垂直成分の最大値に達するまでの時間の比は小さくなる。本研究の結果では、インソール D、F において、踵接地時垂直成分の最大値と垂直成分の最大値に達するまでの時間の比は裸足と比較して有意に小さかった。踵部の圧力分布の最大値と踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間の比でも同様な結果を得た。インソール D、F のいずれも踵部に材質ウを使用しており、材質ウは CIPA 患者の歩行時に踵部にかかる衝撃を緩衝するのに有効であると考え。よって、材質ウの特性であ

る荷重に対する変位が大きく、反発性が低い材質のインソールが適切と考える。
インソール F ではインソール D と比較して、歩行速度が速く、歩幅が大きかった。このためインソール F では CIPA 患者の下肢に、骨折や脱臼を引き起こす可能性がより高いと考えられるため、インソール D の方がより好ましいと考える。

本研究では、健常者を対象に、インソールの材質の違いが歩行に及ぼす影響を調査したが、CIPA 患者のデータを収集することができなかった。今後は患者にインソールを装着し、長期間の継続的な調査を行い、インソールの効果を検討する必要がある。

6 まとめ

本研究では、健常成人 20 名に対して、Gaitscan を使用し、各種類のインソールを装着した際の歩行パラメーターを比較した。荷重に対する変位が大きく、反発性が低い材質で作製したインソールの装着により、歩行時の踵接地時垂直成分の最大値と垂直成分の最大値に達するまでの時間の比、及び踵部の圧力分布の最大値と踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間の比は有意に小さくなった。

第五章 本研究全体についての考察

1 本研究の臨床的意義

従来、CIPA 患者では、骨・関節障害が多いことが知られていたが、その詳細な情報は報告されていない。そこで、本研究 1 は、日本人患者の骨・関節障害に関する情報を知ることが目的に、東京大学医学部附属病院リハビリテーション科の外来受診患者、及び日本語医学論文のデータベースである医学中央雑誌に掲載された先行文献の症例報告をまとめ、合計 91 名の CIPA 患者の骨・関節障害の詳細を明らかにした。本研究の 91 名という調査対象は、今までの報告の中で最も多い数となった。過去の CIPA 患者の骨・関節障害に関する報告の中で、対象患者数が最も多いのは Schulman らの 20 名の患者をまとめたものである [16]。本研究の 91 名という調査対象は、今までの報告の中で最も多い数となり、日本人の CIPA 患者でも海外の報告と同様、下肢に骨・関節障害が多発することが明らかになった。特に骨折が 1～7 歳に多いことは本研究で初めて分かった。これらは CIPA 患者の骨・関節障害の現状を把握するために、重要な情報であったと考えられる。

研究 1 の結果から、下肢に骨・関節障害が多いことに CIPA 患者の特有の歩行

方法が関係しているという仮説を立て、研究 2 では、デジタルビデオを使用し CIPA 患者の歩行を撮影し、健常者の歩行データと比較した。その結果、若年患者は健常小児と比較して、歩行速度は速く、歩幅が大きく、踵接地から全足底が接地するまでの角速度が速かった。本研究は初めて CIPA 患者の歩行方法を分析したものである。この結果は CIPA 患者に多い下肢の骨・関節障害を解釈でき、障害を予防するための患者の歩行方法の教育や装具の開発に繋がると考えられる。

CIPA 患者の下肢の骨・関節を有効に保護できる方法の一つとしては、足底装具を作製することと考えられる。そこで、研究 3 では、足底装具の効果はインソールの材質の相違に影響されると考えられるため、インソールの材質の違いが歩行に及ぼす影響を調査した。その結果を研究 2 の結果に当てはめて考えると、荷重に対する変位が大きく、反発性が低い材質のインソールが下肢の障害予防に適切と考えた。研究 2、3 から、CIPA に伴う下肢の骨・関節障害は早期から適切な材質のインソールを用いて治療を受けることにより、防止することができる可能性がある。この結果は、下肢に感覚障害を伴い、下肢の外傷や Charcot 関節を引き起こすことのある疾患、すなわち糖尿病、不全脊髄損傷、二分脊椎などにも応用できると考える。

以上をまとめると、本研究全体を通じて、CIPA 患者の骨・関節障害の現状、

CIPA 患者の歩行の特徴及びインソールの有効性を確認した。これらは CIPA 患者の足部を守るための重要な手がかりを提供できる。

2 本研究の限界

1) 研究対象による限界

CIPA は有病率が低いため、患者が少ない。また、CIPA 患者は様々な程度の精神発達遅滞を伴い、重度の精神発達遅滞を有する患者は指示を理解できないことや、歩行中の危険を回避できないことがあるため、研究 2 では、研究対象に加えることができなかった。このため、研究 2 では、サンプル数が少なく、これが正しく母集団を代表することができない可能性があり、研究結果をそのまますべての患者に一般化させることはできない。

また研究 1、2 で得られた結果は、日本人患者を対象に調査した結果であり、これを世界中のすべての患者に一般化させることはできない可能性がある。

2) 研究方法による限界

研究 2 では、ビデオを用いた 2 次元分析手法で歩行を解析した。この方法は、一歩行周期の時間因子及び距離因子を計測することが可能であるが、運動学的、運動力学的なデータを獲得できなかった。3 次元動作解析装置で検討することは今後の課題になる。また研究 2 は横断研究であり、患者群に対する継続的な調査を行っていない。従って縦断的な変化を考慮した因果関係については言及することができない。

3 今後の展望

今後の研究の方向性については以下のように考える。

研究 1 では、日本人患者における CIPA 患者の骨・関節障害を調査した。今後は自験例を中心に前方視的な縦断調査を行い、患者の骨・関節障害の発症と予防・治療に対する反応を追跡する必要がある。

研究 2 では、CIPA 患者の歩行分析においては、横断研究のみではなく、一定の期間にわたって継続的に計測し、患者の歩行の特徴の時間経過に伴う変化や病状の進行を明らかにする。また、2 次元動作分析手法のみではなく、3 次元動

作分析手法を使い、運動学的、運動力学的なデータを獲得し、分析する必要がある。

研究 3 では、健常者を対象に、インソールの材質の違いが歩行に及ぼす影響を調査したが、患者のデータを収集できなかった。今後は患者にインソールを装着してもらい、長期間の継続的な調査を行い、インソールの効果を検討する必要がある。

4 全体のまとめ

研究 1 では、東京大学医学部附属病院リハビリテーション科の外来受診患者、及びデータベース医学中央雑誌に掲載された先行文献の事例報告をまとめ、91名の CIPA 患者の骨・関節障害発症の頻度、場所、年齢、発症原因及び管理方法を明らかにした。結果として、日本人 CIPA 患者は骨・関節障害が多く、そのうちの多数は下肢に発症していた。骨折は 1 歳から 7 歳までは頻発するが、その他の障害の発症は年齢と明らかな関係がなかった。原因は転倒、外力が多いが、明確な原因がない発症も多い。骨・関節障害の管理方法として、保存療法が、手術療法より多く行われていた。

研究 2 では、デジタルビデオカメラによって撮影した歩行動作の映像を客観

的に分析することにより、CIPA 患者の歩行の特徴を明らかにした。その結果は、若年患者は健常小児より、歩行速度は速く、歩幅が大きく、踵接地から全足底が接地の角速度が速かった。この結果は CIPA 患者の下肢の骨折、変形を解釈できる。

研究 3 では、20 名の健常者を対象に、インソールの材質の違いが床反力及び足底の圧力分布に及ぼす影響を検討した。具体的には、材質の異なるインソールを装着時の、歩行中の時間・距離因子、及び足底圧を比較した。その結果、荷重に対する変位が大きく、反発性が低い材質で作製したインソールの装着により、歩行時の踵接地時床反力の最大値と床反力の最大値に達するまでの時間の比、及び踵部の圧力分布の最大値と踵部の圧力分布の最大値に達するまでの時間の比は有意に小さくなったため、CIPA 患者に対して有効であると考えられる。

謝辞

本研究を遂行し博士論文をまとめるに当たり、指導教官である東京大学大学院医学系研究科芳賀信彦教授には研究員として入った当初から 5 年間の長期にわたりご指導を賜りました。研究の進め方、考え方、まとめ方など基礎から懇切丁寧にご教授していただきました。時に応じて、厳しくご指導いただいたこと、またやさしく励ましてくださったことを通して、私自身の至らなさを実感することができたことは今後の努力の糧になるものであります。心から感謝申し上げます。また、本研究を遂行するに当たり日々の研究だけではなく多岐にわたりご指導をいただきました東京大学医学部附属病院リハビリテーション科緒方直史講師に深く感謝しております。

研究協力者を募るにあたってご尽力いただいた特定非営利活動法人無痛無汗症の会「トゥモロウ」の先天性無痛無汗症患者及びご家族の皆様、健常者の協力者及びご家族の皆様に深く感謝いたします。

研究情報収集にあたってご協力いただいた故田中信幸先生（群馬整肢療護園整形外科）にも深く感謝の意を表します。

そして素晴らしい研究計測環境をご提供してくださいました東京大学医学部附属病院リハビリテーション科の技師長である横田一彦先生をはじめスタッフ

全員に感謝申し上げます。計測用足底板をご作製してくださいました大仁商店の梅原秀康義肢装具士にも心からお礼を申し上げます。

最後に、これまでわがまま自分の思う道を進むことに対し、温かく見守りそして辛抱強く、来日してから 8 年間ご支援してくださいました家族に対しては深い感謝の意を表して謝辞と致します。

- [1] Dyck PJ, Mellinger JF, Reagan TJ, Horowitz SJ, McDonald JW, Litchy WJ, Daube JR, Fealey RD, Go VL, Kao PC, Brimijoin WS, Lambert EH. Not 'indifference to pain' but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Brain* 106:373-390, 1983
- [2] Edvardson S, Cinnamon Y, Jalas C, Shaag A, Maayan C, Axelrod FB, Elpeleg O. Hereditary sensory autonomic neuropathy caused by a mutation in dystonin. *Ann Neurol* 71:569-572, 2012
- [3] Indo Y. Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) or hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Clinical, biological and molecular aspects of mutations in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Clin Auton Res* 12:I20-I32, 2002
- [4] Rotthier A, Baets J, Timmerman V, Janssens K. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 8:73-85, 2012
- [5] 吉見契子, 田中千鶴子, 宮宣子, 濱邊富美子, 田代千恵美. 先天性無痛無汗症の日常生活の実態. *作業療法* 21:45-54, 2002
- [6] Nolano M, Crisci C, Santoro L, Barbieri F, Casale R, Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Provitera V, Di Lorenzo N, Caruso G. Absent innervation of skin and sweat glands in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin*

Neurophysiol 111:1596-601, 2000

- [7] 栗屋豊. 先天性無痛無汗症. 小児内科 28:184-190, 1996
- [8] Langer J, Goebel HH, Veit S. Eccrine sweat glands typeIV. An electron-microscopic study. Acta Neuropathol 54:199-202, 1981
- [9] 山田悦子, 首藤治, 坂井由美, 柴祿朗, 依田建吾, 宮崎正夫. 先天性無汗無痛症の麻酔管理. 日臨麻会誌 6:161-165, 1986
- [10] Sayyahfar S, Chavoshzadeh Z, Khaledi M, Madadi F, Yeganeh MH, Sawamura D, Nakano H, Rezaei N. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis presenting with palmoplantar keratoderma. Pediatr Dermatol doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01833.x. 2012
- [11] Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, Mitsubuchi H, Tonoki H, Awaya Y, Matsuda I. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Nat Genet 13:485-488, 1996
- [12] Mardy S, Miura Y, Endo F, Matsuda I, Indo Y. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): effect of TRKA (NTRK1) missense mutations on autophosphorylation of the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. Hum Mol Genet 10:179-188, 2001

- [13] Shatzky S, Moses S, Levy J, Pinsk V, Hershkovitz E, Herzog L, Shorer Z, Luder A, Parvari R. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) in Israeli-Bedouins: genetic heterogeneity, novel mutations in the TRKA/NGF receptor gene, clinical findings, and results of nerve conduction studies. *Am J Med Genet* 92:353-60, 2000
- [14] Greco A, Villa R, Tubino B, Romano L, Penso D, Pierotti MA. A novel NTRK1 mutation associated with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Am J Hum Genet* 64:1207-1210, 1999
- [15] Machtei A, Levy J, Friger M, Bodner L. Osteomyelitis of the mandible in a group of 33 pediatric patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75:523-526, 2011
- [16] Schulman H, Tsodikow V, Einhorn M, Levy Y, Shorer Z, Hertzanu Y. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): the spectrum of radiological findings. *Pediatr Radiol* 31:701-705, 2001
- [17] Bar-On E, Weigl D, Parvari R, Katz K, Weitz R, Steinberg T. Congenital insensitivity to pain. Orthopaedic manifestations. *J Bone Joint Surg Br* 84:252-257, 2002
- [18] 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

- [19] 河野太郎, 柏田政利, 矢野武志, 谷口正彦, 高崎眞弓. 先天性無痛無汗症患者の虫垂切除術の麻酔経験. *日臨麻会誌* 23:355, 2003
- [20] Karmani S, Shedden R, De Sousa C. Orthopaedic manifestations of congenital insensitivity to pain. *J R Soc Med* 94:139-140, 2001
- [21] Uehara K, Tsuchiya H, Kabata T, Sakurakichi K, Shimozaki E, Tomita K. Ankle arthrodesis and tibial lengthening for congenital sensory neuropathy with anhidrosis. *J Orthop Sci* 6:430-434, 2001
- [22] 尾崎鈴子, 菅原園枝, 紘野繁雄, 後藤康之, 八木知徳. 先天性無汗無痛症の麻酔管理. *臨床麻酔* 7:201-204, 1983
- [23] 田中信幸, 富沢仙一, 高岸憲二. 成人まで追跡した先天性無痛無汗症の2例. *関東整災外会誌* 31:399-406, 2000
- [24] 星野雄志, 宮岡英世, 中村正則, 山藤賢. 小児期より成人まで経過観察し得た先天性無痛無汗症の一例. *日小整会誌* 11:168-171, 2002
- [25] Goebel H, Veit S, Dyck P. Confirmation of virtual unmyelinated fiber absence in hereditary sensory neuropathy type IV. *J Neuropathol Exp Neurol* 39:670-675, 1980
- [26] 佐々木りか子, 松中浩, 乾まどか, 村上有美. 先天性無痛無汗症の皮膚生理

学所見. 日小皮会誌 28:27-32, 2009

[27] Ismail EA, Al-Shammari N, Anim JT, Moosa A. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: lack of eccrine sweat gland innervation confirmed. *J Child Neurol* 13:243-246, 1998

[28] Itoh Y, Yagishita S, Nakajima S, Nakano T, Kawada H. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: morphological and morphometrical studies on the skin and peripheral nerves. *Neuropediatrics* 17:103-110, 1986

[29] Amano S, Fukuoka S, Usui T, Honda N, Ideta R, Ochiai M, Yamagami S, Araie M, Awaya Y. Ocular manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Am J Ophthalmol* 141:472-477, 2006

[30] 白川公子. 先天性無痛症の発達心理に関する調査研究. 先天性無痛症の診断・評価および治療・ケア指針作成のための研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書 40-43, 2012

[31] 久保田雅也. 無痛無汗症患者にみられる周期性嘔吐症状の検討: その中枢性メカニズムについて. 先天性無痛症の実態把握および治療・ケア指針作成のための研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書 18-22, 2010

[32] 三輪全三, 柿野聡子, 上原奈緒子, 土橋なつみ, 今村由紀, 黒原一人, 高木裕三. 先天性無痛無汗症児に発症した下顎骨骨髓炎 歯髓診断に透過型光電

- 脈波法（TLP）を応用した 1 例. 小児歯誌 49:41-46, 2011
- [33] 相澤徳久, 篠田奈々, 春山博貴, 加川千鶴世, 島村和宏, 鈴木康生. 無痛無汗症患児に対する歯科的管理. 奥羽大歯学誌 37:49-52, 2010
- [34] 上村裕平, 小杉寿文, 緒方理恵, 平田道彦, 三溝慎次, 中島幹夫. 先天性無痛無汗症患者のプロポフォール単独による麻酔経験 術中の血中カテコラミン値の変化. 日臨麻会誌 30:480-484, 2010
- [35] 鈴木一範. 先天性無痛無汗症患者における乳歯の神経支配に関する組織学的研究. 鶴見歯学 35:31-37, 2009
- [36] 田中竜太, 須貝研司, 富士川善直, 小牧宏文, 中川栄二, 斎藤義朗, 大戸達之, 橋本俊顕, 佐々木征行. 短潜時体性感覚誘発電位で中枢伝導時間の著明な延長を認めた先天性無痛無汗症の 2 例. 脳と発達 41:452-456, 2009
- [37] 竹村宜記, 永井宏和, 難波江正浩, 井上四郎. 先天性無痛無汗症の同胞例. 中部整災誌 52:413-414, 2009
- [38] 上原朋子, 植野悦司, 荒木清, 鈴木敏雄. 不明熱を契機に生後 4 ヶ月で診断された先天性無痛無汗症の 1 症例. 小児臨 62:1143-1147, 2009
- [39] 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. 眼臨紀 1:755-758, 2008

- [40] 田中宏幸, 川原範夫, 村上英樹, 出村諭, 岡山忠樹, 富田勝郎. 先天性無痛無汗症による Charcot spine に対し脊柱再建術を行った姉弟例. 中部整災誌 51:1121-1122, 2008
- [41] 和田山文一郎, 藤原正利, 中井一成, 吉田圭二, 石川正洋, 原田豪人. 先天性無痛無汗症の 1 例. 中部整災誌 50:473-474, 2007
- [42] 長澤哲郎. 【症例に学ぶ 診断に苦慮する長引く発熱疾患】先天性無痛無汗症. 小児内科 39:2065-2067, 2007
- [43] 小見山洋人, 日下義章, 小椋明子, 久保俊一. 脛腓骨骨折後に同側大腿骨骨折をきたした先天性無痛無汗症の 1 例. 整形外科 56:1339-1342, 2005
- [44] 青柳充, 大谷卓也, 小野直樹, 加藤武, 山岸千晶, 小牧宏和, 田口哲也, 井上雄, 藤井克之. 大腿骨骨折に対して観血的治療を要した先天性無痛無汗症の 1 例. 関東整災外会誌 35:182-184, 2004
- [45] 荒井千春, 松本有史, 古川雅英, 佐伯真紀, 水城春美, 柳澤繁孝. 口腔粘膜の難治性潰瘍および不明熱を呈した先天性無痛無汗症の 1 例. 日口腔外会誌 50:765-768, 2004
- [46] 辻香織, 時崎暢, 高梨正勝, 阿部哲士, 今村哲夫. 先天性無痛無汗症患者における TRKA 遺伝子変異部位の同定. 帝京医誌 25:99-109, 2002

- [47] 船山徹, 西浦康正, 落合直之. 先天性無痛無汗症に伴うシャルコー肘関節の治療経験. 日肘関節研究会誌 9:89-90, 2002
- [48] 山田博, 犬塚幹, 秋吉健介, 古城昌展, 泉達郎, 森敏雄. 【先天異常・奇形】
口腔内潰瘍, 発熱を主訴とした先天性無痛無汗症の1乳児例. 小児臨
55:173-176, 2002
- [49] 坪田聡, 山本恵子, 和田真, 馬場久敏, 富田勝郎. 先天性無痛無汗症における骨・関節病変 成人に達した1例. 日小整会誌 10:68-72, 2001
- [50] 坪田聡, 山本恵子, 馬場久敏, 和田真. 先天性無痛無汗症の長期観察例. リ
ハ医 38:490-492, 2001
- [51] 中谷晃之, 竹内賢治, 大成浩征, 濱田彰. 大腿骨顆部骨折後に変形治癒をきたした先天性無痛無汗症の一例. 骨折 23:595-599, 2001
- [52] 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.
眼臨医報 95:37-40, 2001
- [53] 寺田仁秀, 古屋敦司, 石山忠彦, 松川隆, 熊澤光生. 先天性無汗無痛症の麻
酔経験. 麻酔 50:789-791, 2001
- [54] 瀬戸一郎. 頬粘膜の異常治癒経過を示した先天性無汗無痛症の1例. 日口腔
外会誌 46:602-604, 2000

- [55] 松原吉宏, 山崎伸, 瀬野幸治, 後藤伸一, 徳永茂行, 石井祐信. 先天性無痛無汗症により Charcot spine となり馬尾障害をきたした 1 例. 整形・災害外科 43:1447-1450, 2000
- [56] 山田博之, 佐藤浩一, 吉田裕俊, 北原建彰, 松岡正. 無痛無汗症による Charcot spine の 1 例. 東日臨整外会誌 12:108-111, 2000
- [57] 佐藤文彦, 長尾徹, 木下弘幸, 河合幹. 頬粘膜に重度褥瘡性潰瘍を併発した先天性無痛無汗症の 1 例. 日口腔外会誌 46:123-125, 2000
- [58] 皆川公夫, 仁平洋. 先天性無痛無汗症の臨床経過 兄妹例の比較. 小児臨 53:115-118, 2000
- [59] 税所幸一郎, 藤本茂紘. 頻回の骨折をきたした先天性無汗無痛覚症の 1 例. 医療 53:722-727, 1999
- [60] 下藪英史, 松崎交作, 中谷如希, 麻殖生和博, 玉置哲也, 重里敏子. 大腿骨骨折を起した先天性無痛無汗症の 1 例. 整形外科 50:186-189, 1999
- [61] 芳賀信彦, 滝川一晴, 中村茂, 谷口和彦, 岩谷力. 乳児期より 16 歳まで経過観察した先天性無痛無汗症の 1 例. 日小整会誌 7:151-156, 1998
- [62] 森信一郎, 山下昌子, 高崎眞弓. 先天性無汗無痛症児の麻酔経験. 麻酔 47: 356-358, 1998

- [63] 稲尾茂則, 武田政俊, 後藤英司, 寺西正, 松野丈夫. Bipolar 型人工股関節の脱臼骨折を起した先天性無痛無汗症の 1 例. 整形外科 49:805-808, 1998
- [64] 伊藤弘紀, 沖高司, 荒尾和彦, 鬼頭浩史, 野上宏. 乳児期より 19 歳まで経過観察した先天性無痛無汗症の 1 例. 臨床整形外科 33:1141-1144, 1998
- [65] 重里敏子, 樋口隆造, 白井高司, 宮代英吉, 牟田好博, 大西晃生. 14 ヶ月時に heat stroke と思われる急性脳症を契機に遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーIV 型 (無痛無汗症) と診断した 1 例. 脳と発達 29:254-260, 1997
- [66] 名倉武雄, 山中芳, 松本隆志, 新井健, 丸岩博文, 森田知史, 日下部浩, 鎌田修博. 先天性無痛無汗症の骨折に対する治療経験. 整形外科 47:1180-1184, 1996
- [67] 新倉久美子, 小林幹夫, 中川力丸, 成田昌宏, 鬼頭剛, 水戸野裕之. 先天性無汗無痛症の麻酔経験. 臨床麻酔 20:217-220, 1996
- [68] 後藤昌子, 佐藤一望, 諸根彬, 手塚主夫. 先天性無痛無汗症の 3 例. 東北膝関節研究会誌 6:37-43, 1996
- [69] 坂本浩, 小田朗, 松村千穂子, 堂崎信一, 佐藤賢一, 劔物修. 先天性無汗無痛症児に対する 10 回の麻酔経験. 日臨麻会誌 15:173-178, 1995

- [70] 奥野徹子, 石松伴子, 有吉護, 堀克夫, 柴山慶, 江頭幹男. 17年間観察した先天性無痛無汗症の1例 臨床症状と病理組織学的所見. 日小整会誌 4: 328-332, 1995
- [71] 畠野宏史, 石井卓, 野本努. 先天性無汗無痛覚症の1例. 新潟整外研会誌 10:129-132, 1994
- [72] 田中礼子, 北村和也, 平野吉雄, 乾真登可, 田川俊郎, 小島當三. 舌の変形および潰瘍形成をみた先天性無痛無汗症の1例. 日口腔外会誌 43:489-493, 1994
- [73] 青木健一郎, 鈴木宗明, 佐藤一望, 諸根彬, 手塚主夫. 先天性無痛無汗症の3例. 日小整会誌 4:53-57, 1994
- [74] 小田泰生, 佐竹孝之, 鳥巢岳彦, 中村雅彦. 大腿骨遠位骨端線損傷を伴った先天性無痛無汗症に対する矯正骨切り術の経験. 整外と災外 43:534-537, 1994
- [75] 山口孝二郎, 杉原一正, 向井洋, 吉田雅司, 山下佐英. 口腔内に外傷性潰瘍を繰り返した全身無汗無痛症の1例と文献的考察. 小児口腔外 4:81-89, 1994
- [76] 笹井邦彦, 赤木繁夫, 斎藤貴徳, 渡邊治彦, 小川亮恵. 先天性無痛無汗症の一例. 日小整会誌 3:346-351, 1994

- [77] 関矢仁, 須賀哲夫, 大井淑雄, 中村耕三, 岩谷力. Charcot spine を合併した遺伝性知覚性ニューロパチー (4 型) の 1 例. 関東整災外会誌 25: 407-410, 1994
- [78] 奥野徹子, 出雲周二. 先天性無痛無汗症の 1 例 臨床像と病理組織像. 整形外科 45:1190-1191, 1994
- [79] 白川正樹, 近藤秀丸, 飯塚久晴, 潁川功, 大橋俊子, 替地恭介, 林敬治. 先天性無痛無汗症の 1 例. 関東整災外会誌 24:561-565, 1993
- [80] 青木健一郎, 鈴木宗明, 佐藤一望, 諸根彬, 手塚主夫. 先天性無痛無汗症の 1 例. 東北整災外紀 37:153-155, 1993
- [81] 吉武重徳, 松本浩司, 宮川明美, 森正和, 北野敬明, 織田俊介, 谷口一男, 本多夏生. 先天性無汗無痛症の麻酔管理. 麻酔 42:1233-1236, 1993
- [82] 中井川泰, 鈴木美佐子, 清水禮壽. 先天性無汗無痛症の麻酔経験. 臨床麻酔 14:673-676, 1990
- [83] 大西暢子, 五十嵐博恵, 猪狩和子, 斎藤峻, 神山紀久男. 顎関節症を伴った全身無汗無痛症の 1 症例. 障害者歯 11:62-70, 1990
- [84] 加藤公, 細井哲, 館靖彦, 北村哲也, 岡田元, 園田潤, 藤澤幸三, 山崎保, 小島當三. 先天性無痛無汗症の 1 例. 整形外科 41:1812-1815, 1990

- [85] 伊藤治彦, 神長昌子, 渡辺浩次, 大塚武, 江波戸久元, 北沢重孝, 朱博光, 瀧田誠司, 奥山和男, 田中正敏, 須貝研司. 冬期に著明な体温低下を示した先天性無痛無汗症の1例 特に患児体温と環境温との関係について. 日小児会誌 94:1438-1443, 1990
- [86] 田中昭彦, 宇田憲司, 綱本健太郎, 加藤欣士郎, 日下部虎夫, 榊田喜三郎. 股関節脱臼後急速に大腿骨頭破壊をきたした全身無汗無痛症の1例. 整形外科 40:1807-1811, 1989
- [87] 栗原宏介. 両足関節に骨関節症をきたした先天性無痛無汗症の1例について. 埼玉医会誌 24:136-142, 1989
- [88] 船曳哲典, 高橋協, 藤岡伸欣, 臼田湛, 藤田伸二, 木村清次, 三杉信子. 先天性無痛無汗症の1例. 小児診療 51:1037-1040, 1988
- [89] 浅野雅敏, 青野充志, 大西啓靖, 村田紀和, 櫛谷昭一, 前田邦雄, 高山優, 勝部博之, 小林章郎, 原田潔, 西澤徹, 前田晃. 先天性無痛無汗症の1例. 整形・災害外科 31:1379-1383, 1988
- [90] 栗原宏介. 両足関節に骨関節症をきたした先天性無痛無汗症の1例について. 埼玉医師会誌 (458):30-39, 1988
- [91] 竹内友康, 津田真, 中村勝, 森山浩志, 広瀬伊佐夫, 宮沢裕夫, 今西孝博. 先天性無汗無痛症の管理経験. 日歯麻会誌 15:362-369, 1987

- [92] 石井則久, 宮川淳子, 大沢純子, 川口博史, 中嶋弘. 先天性無痛無汗症の 1 例. 臨皮 41:159-162, 1987
- [93] 佐々木鉄人, 菅野吉一. 全身性無汗無痛覚症. 日本臨床 45 (春季増刊) :146, 1987
- [94] 赤坂俊英, 千葉純子, 下田肇. 先天性無痛無汗症. 皮膚臨床 28:113-121, 1986
- [95] 秋山順史, 式守道夫, 鈴木章司, 神谷浩, 小長井理世子, 水野明夫, 茂木克俊, 太田邦明, 坂入博. 下顎骨骨折を呈した全身無汗無痛症の 1 例. 日口腔外会誌 35:284-288, 1986
- [96] 四宮茂, 青山亮介, 宇田川晃一, 角谷徳芳, 鬼塚卓弥. 無痛無汗症患者の自傷行為による下口唇欠損例. 日美容外会報 8:71-78, 1986
- [97] 佐々木鉄人, 菅野吉一, 高橋士郎, 計良基治. 各種疾患と外分泌異常 先天性無汗無痛覚症. 日本臨床 44:1629-1634, 1986
- [98] 二宮正志, 倉知明彦, 原田敦, 長谷川幸治, 加藤文彦. 両膝シャルコ関節を伴った先天性無痛無汗症の一症例. 中部整災誌 28:2003-2005, 1985
- [99] 森本文子, 伊東隆雄, 財津正博, 山本毅征, 秦恒彦, 近藤乾. 先天性無汗無痛症を合併した Larsen 症候群の麻酔経験. 臨床麻酔 9:306-310, 1985

- [100] 平泉裕, 中野健治, 福沢啓一, 上村正吉, 田代浩二, 宮岡英世, 藤巻悦夫.
両側尺骨骨折を合併した全身無痛無汗症の1例. 東北整災外紀 28:188-191,
1984
- [101] 梶木秀樹, 落合陽治, 近藤哲司. 先天性無汗無痛症の帝切麻酔管理. 臨床
麻酔 8:1137-1140, 1984
- [102] 計良基治, 佐々木鉄人, 八木知徳, 門司順一. 頻回に骨折を起こした先天
性無汗無痛覚症の1症例. 北海道整災外会誌 28:75-79, 1983
- [103] 葦原滋, 前野幹幸, 武仲善孝, 七川歆次. 急性化膿性骨髓炎をともなった
全身無汗無痛症の1症例. 整形・災害外科 26:2047-2050, 1983
- [104] Szöke G, Rényi-Vámos A, Bider MA. Osteoarticular manifestations of congenital
insensitivity to pain with anhidrosis. *Int Orthop* 20:107-110, 1996
- [105] Köster G, von Knoch M, Willert HG. Unsuccessful surgical treatment of hip
dislocation in congenital sensory neuropathy with anhidrosis. A case report. *J
Bone Joint Surg Br* 81:102-105, 1999
- [106] Rozentsveig V, Katz A, Weksler N, Schwartz A, Schilly M, Klein M, Gurman
GM. The anaesthetic management of patients with congenital insensitivity to pain
with anhidrosis. *Paediatr Anaesth* 14:344-348, 2004

- [107] Ali N, Sharma S, Sharma S, Kamal Y, Sharma S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (HSAN Type IV), extremely rare syndrome that can be easily missed by bone and joint surgeons: a case report. *Iran J Pediatr* 22:559-563, 2012
- [108] Cupp T, Oeffinger D, Tylkowski C, Augsburger S. Agerelated kinetic changes in normal pediatrics. *J Pediatr Orthop* 19:475-478, 1999
- [109] Chester VL, Tingley M, Biden EN. A comparison of kinetic gait parameters for 3-13 year olds. *Clin Biomech* 21:726-732, 2006
- [110] Chester VL, Wrigley AT. The identification of age-related differences in kinetic gait parameters using principal component analysis. *Clin Biomech* 23:212-220, 2008
- [111] Oeffinger D, Augsburger S, Cupp T. Pediatric kinetics: Age related changes in able-bodied populations. *Gait Posture* 5:155-156, 1997
- [112] Iijima M, Haga N. Evaluation of nonnociceptive sensation in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Childs Nerv Syst* 26:1085-1089, 2010
- [113] Borel S, Schneider P, Newman CJ. Video analysis software increases the interrater reliability of video gait assessments in children with cerebral palsy. *Gait Posture* 33:727-729, 2011

- [114] 小林まり子, 原田和宏, 福田敦美, 玉利光太郎, 遠藤彰, 小林隆司. 地域
高齢者における動画観察による歩行異常性尺度の評価者間信頼性. 理療科
39:397-403, 2012
- [115] Womersley L, May S. Sitting posture of subjects with postural backache. *J
Manipulative Physiol Ther* 29:213-218, 2006
- [116] Wheelwright EF, Minns RA, Law HT, Elton RA. Temporal and spatial
parameters of gait in children. I: Normal control data. *Dev Med Child Neurol*
35:102-113, 1993
- [117] 木下光雄, 奥田龍三, 安田稔人. 【扁平足障害の病態と治療の現況】 思春期
扁平障害の病態と治療. *整形・災害外科* 47:1141-1146, 2004
- [118] 吉村直樹, 蒲田和芳, 鈴川仁人, 三木英之. 足底板による足部アライメント
コントロール 踵立方関節の下方からの支持効果に着目して. *J Athletic
Rehab* 4:69-75, 2003
- [119] Nester CJ, van der Linden ML, Bowker P. Effect of foot orthoses on the
kinematics and kinetics of normal walking gait. *Gait Posture* 17:180-187, 2003
- [120] Branthwaite HR, Payton CJ, Chockalingam N. The effect of simple insoles on
three-dimensional foot motion during normal walking. *Clin Biomech (Bristol,
Avon)* 19:972-977, 2004

- [121] 大山貴裕, 横尾浩, 永山理恵, 内田俊彦, 佐々木克則. 外側縦アーチパッド付加による歩行の変化. 靴医学 19:37-40, 2006
- [122] 小林裕和, 伊藤浩充, 安倍浩之, 下嘉幸, 福山支伸. 異なる方法で成型された熱可塑性インソールが歩行に与える影響. 臨バイオメカニクス 31:439-444, 2010
- [123] Healy A, Dunning DN, Chockalingam N. Effect of insole material on lower limb kinematics and plantar pressures during treadmill walking. Prosthet Orthot Int 36:53-62, 2012
- [124] Hinz P, Henningsen A, Matthes G, Jäger B, Ekkernkamp A, Rosenbaum D. Analysis of pressure distribution below the metatarsals with different insoles in combat boots of the German Army for prevention of march fractures. Gait Posture 27:535-538, 2008
- [125] 田中千鶴子, 濱邊富美子, 小田幸子, 栗屋豊. 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 69:496-502, 2010