

第2部

病気の基礎知識



1. 病気について

先天性無痛無汗症は、「無汗症を伴う先天性感覚性ニューロパチー」のことで、全身性の無痛覚障害、温度覚障害、無汗症及び知能障害を主徴とする遺伝性の稀な疾患で、1951年東大小児科の西田らの発表が世界で最初と考えられます。我が国では1993年患者会が作られています。現在までに約100人が入会、他に文献報告なども合わせ考えると、その2～3倍程度の患者さんが本邦におられると考えられます。

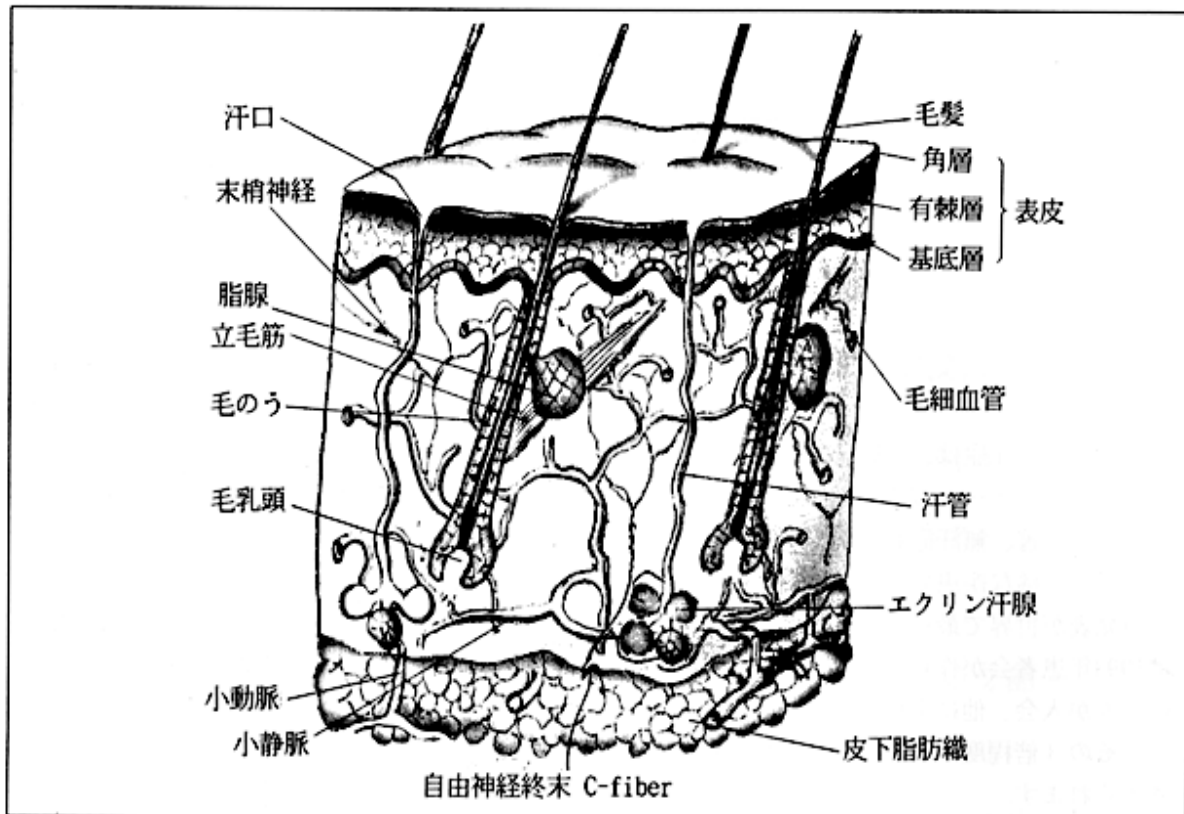
最近の分類では、遺伝性末梢神経疾患として、遺伝性運動感覚性ニューロパチー (HMSN) と遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー (HSAN) と

表1 遺伝性の末梢神経疾患の分類

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

チー (HSAN) に分けられ、本疾患は表1のように HSAN、IV型に相当すると思われま。しかし中枢神経の障害も有しているのが特徴です。無汗症を伴わない無痛症のみはV型とされます。

図1 皮膚の構造



基本病態：次項で述べられるように、発生の過程で、末梢神経のうち有髄神経の一番細かいA δ 線維と無髄(C)線維(自律性と体性からなる)が選択的に欠損ないし、減少します。そのためA δ 線維が司る温度覚(熱い、冷たい)と痛覚のうち特に鋭い痛みやかゆみなども障害されます。無髄線維は骨格筋や内臓諸器官の痛みを伝えるため、本症では腹痛なども通常訴えません。

発汗しないのは図1のように、汗腺をとり囲む毛細血管の機能を調節する自律性C線

維の欠損ないし減少により血管を拡張させ血流を増し汗の材料たる水分、塩類を供給することができないためと考えられます。さらにこの線維は、立毛筋も支配しているため、その欠損により寒くても鳥肌がたたず、しかも皮膚血管の収縮も不良で、熱の放散の抑制ができず、体温の低下防止ができないと考えられます。

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

2. 病気の主な症状

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

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

また我々の調査では、熱に伴うけいれんが46%と高率にみられ、しかも生後6ヶ月以前の通常の熱性けいれんの発症時期より早い例が多いのが特徴です。

さらに無熱けいれんを繰り返すてんかんの発症例も(7/50=14%)と一般頻度より多いのです。

6ヶ月を過ぎると歯の萌出がみられその時点で、ほぼ全例咬傷に気づかれますので、遅くともこの頃までには診断がつくと思われます。またからだがやわらかい例が多く、精神運動発達遅滞例も多いです。体重増加の不良例も見られます。

幼児期：歩行開始時期が一般に遅く、それ以降に骨折、ねんざ、外傷などを繰り返し易く、整形外科との関わりが多くなります。多動もめだつ例が多くなります。

けいれん重積症や熱中症などに関連した急性脳症が乳幼児期にときにみられ、そのために死亡したり、退行し時には寝たきりになる例もみられています。本症の認識とけいれんの早期治療、救急体制の整備により、二次的なこれらの疾患の重症化を防げる可能性はあります。死亡例の我々の検討では、けいれん

重積症を伴っていた例が多く、また一部に外傷性脳障害（自傷行為が激しい例含む）の例が見られました。

乳幼児期に脳症などに遭遇せずその後の感染などに注意すれば生命予後は悪くないと思われます。シャルコー関節などの早期から

の防止対策により QOL の向上が期待されます。本症の場合ふだんから小児科医、特に精神遅滞、多動、痙攣性疾患などの中枢神経障害の頻度が高いことから、小児神経科医の定期的フォローが重要と思われます。

3. しばしば行われる検査

本症では、診断のためやその後の経過、合併症などの有無を知るために幾つかの検査がおこなわれることがあります。その代表的な検査を挙げてみます。

1. 痛みに関する検査

現在、定量的な検査法はありません。日常生活の中での痛み刺激（注射、採血、外傷など）に反応しないことが重要な手掛かりとなります。

直接、痛み刺激を与えるときは、触覚と区別するためにも強く触るのではなく、傷をつけない程度に鋭い金具などで皮膚を刺激しその反応を見る必要があります。また、ある一定の軽度の機械的刺激あるいは電氣的刺激を与えてその反応から痛みの存在を確かめることもあります。

2. 発汗に関する検査

1) ミノール試験（ヨード澱粉反応）

古典的な方法ですが、非侵襲的で一般的な方法です。

発汗の有無を調べようとする皮膚をあらかじめアルコール綿で拭いて、乾燥させます。その部分にヨード溶解液（ヨード 15g、ひまし油 100ml、無水アルコール 900ml の混合液）を塗布したあとに、乾燥させ温熱負荷を与えます（暖かい部屋に入る、皮膚のその

部分を温める）。発汗があれば、汗腺が一致して暗紫色に変色します。発汗がないとまったく変色しないか、わずかに部分的に変色が見られるだけです。これらの方法には他にもいくつかの変法があります。

2) 発汗計（スキノス社）

発汗を調べようとする皮膚に密閉したセルを張り付け、そのセルの中の空気を還流させ、その微量の水分量を計測することで発汗を定量的に、時間経過で調べる器械です。小さな装置で負担をかけない非侵襲的な検査です。

3) 皮膚電気抵抗を用いた発汗計（スキノス社）

発汗により皮膚電気抵抗が低下することを利用した検査で、電極を張り付けて精神的刺激を与えることにより、発汗があれば電気抵抗が低下します。その程度により精神発汗を測定します。

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ます。注射部周辺の発汗と立毛が見られれば正常です。

5) ヒスタミン発赤試験

0.1%のヒスタミンを 0.3ml皮内に注射し、その部位の皮膚の発赤と腫脹をみる検査で、CIPAでは見られないか、その程度が少ないのが特徴です。

6) ピロカルピン試験

1%のピロカルピンを0.01-0.03mg/kgを皮下に注射し、発汗を見る検査で、通常は5分ころから発汗が始まり、30-40分後には全身の発汗となります。(負担が大きいので、小児では行われることはあまりありません。)

3. 皮膚生検

皮膚の一部を採取(生検)し、皮膚内の末梢神経や汗腺について、光学あるいは電子顕微鏡的検査にて、汗腺の有無、無髄線維、小径有髄線維の様子を検索します。

CIPAでは、汗をかかないのに汗腺が認められ、汗腺をとりまく神経線維が消失するのが特徴です。外胚葉形成不全では汗腺が認められないか低形成です。

4. 末梢神経生検

腓腹神経の一部を採取(生検)し、光学あるいは電子顕微鏡で観察します。CIPAでは無髄線維および小径有髄線維の減少が認められます。

5. 末梢神経伝導速度

運動神経、知覚神経の神経伝導速度(神経を電気が流れる速さ)を測定する検査です。通常上肢では、正中神経、尺骨神経、下肢では脛骨神経、腓腹神経で測定されます。それぞれの神経を2か所で電気刺激して、得られた反応時間から速度を算定します。CIPAでは通常、運動神経、知覚神経ともに正常範囲であるとされていますが、時に知覚神経速度が遅延したとする報告もあります。

6. 脳波

CIPAではけいれん、てんかんの合併が多いとされていますので、脳波を検査することも多いと思われます。本人は静かに横になって

いるだけでよく、苦痛が少ない非侵襲的な検査です。しかし、じっとしていなければならぬので、検査用の睡眠剤を検査の30分くらい前に服用することが多いです。CIPAに特徴的な脳波異常は知られていません。

7. CT、MRI 検査

- 1) 頭部：CIPAに特徴的な所見はありませんが、知的障害やけいれんなどが見られるとき、あるいは熱中症や急性脳症などを呈した時は、検査する必要があります。
- 2) 骨・関節部：骨髄炎や蜂窩織炎などの補助診断に、造影CTやMRIが有用です。特にMRIは大きな音がして、20～40分程度動かずにいる必要があるため、脳波同様検査前に睡眠薬を服用することがあります。

8. 自律神経検査(心拍数や血圧を測定する)

- 1) 起立試験：横になっている状態、立位すぐ、5分、10分、15分での血圧、脈拍、心電図などの変化を調べます。その変化の程度により自律神経の機能を見ます。
- 2) 寒冷昇圧試験：4℃の冷水に片方の手首を浸し、冷水に浸していない反対側の腕で血圧を測定します。痛覚、温度覚が求心路なり皮膚血流は低下し血圧は上昇します。
- 3) その他、自律神経検査は様々なものがありますが、詳細は省略します。

9. 超音波検査(エコー)

内臓の様子や、血管や関節の状態が、静かに横になっているだけで検査できます。虫垂炎や関節炎などの炎症を起こしているときだけでなく、検診(スクリーニング)にも有用です。

10. 骨レントゲン

骨折やシャルコー関節の診断に骨レントゲ

ン写真は重要です。知らない間に骨折している場合もあるので、腫れや動きがおかしいなどの疑わしい状態の時はレントゲン写真で確認する必要があります。

11. 骨シンチグラム

知らない間に骨髄炎などを起こしている場合がありますので、確認のためにシンチグラムを行うこともあります。

12. 血液検査・尿検査

CIPAに特徴的な所見はありませんが、発熱時に発汗障害による発熱なのか、感染による発熱なのかの鑑別に血液検査（白血球数の増多、CRPの増加）が有効です。その他、いろいろな病気の鑑別に、血液検査、尿検査が行われます。時には敗血症の有無を調べるのに血液培養もおこなうことがあります。

13. 遺伝子検査は遺伝子の項を参考にしてください。

採血により検査します。検査ができる施設が限られています。

14. 発達・知能検査

本症では知的発達の遅れなどが見られるこ

とが多いので発達検査、知能検査が行われます。また、経過中のケア、合併症などの対処にも重要です。

1) 発達検査：乳児期では、津守式発達検査、遠城寺式発達検査、新版K式発達検査などが用いられています。

2) 知能検査：年齢などを考慮して田中・ビネー V、WPPSI、WISC III、WISC IV、WAIS IIIなどが用いられています。臨床心理士により検査されます。詳細な方法については割愛します。

3) 発達障害に関する検査

知的障害だけでなく、いわゆる発達障害の傾向をもつことがおおいので、広汎性発達障害（自閉症スペクトラム）、学習障害、注意欠陥多動性障害に関する観察、検査が行われます。これらには、WHOの国際疾病分類ICD10、米国精神医学会の DSM-IVが用いられていることが多いです。

4) 心理検査

本症では様々な心理的負荷を負っていることが多いですので、心理検査も行われています。

15. その他：専門的な検査、研究的な検査についてはここでは触れません。

4. 先天性無痛無汗症（CIPA）と鑑別が必要な病気

痛みの感覚が低下している、汗をかくことが少ないなどの症状はCIPAだけでなくいろいろな病気や状況でも見られますので、その鑑別が必要になります。

その主なものを挙げておきます。

1. 遺伝性知覚・自律神経ニューロパチー（HSAN）としての鑑別

CIPAはHSANの中の分類に属している病気ですが、HSANは大きく分けると6つの型に分類されています（7型に分類することもあります）。痛覚、発汗、知能、自律神経症状などから症状は異なります。表にその主な

表1 遺伝性感覚自律神経ニューロパチー (HSAN) の各型の症状(Lieberfarb 1993 改変)

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

一般的な症状による分類ですが、必ずしも一致しないこともあります

症状を挙げておきます。

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

- 1) 表に示したように、HSANのI、II、III、IV型などは、痛覚は低下あるいは消失していますが、発汗は認めています。
- 2) 知的障害のある子どもで、知覚はあるにも関わらず、その認知が十分でないために一見痛みの感覚が鈍いように見えることがあります。
- 3) 自傷行為が見られる疾患で、とくに先天性尿酸代謝異常(レッシュナイハン病)などで唇をかんだり指をかんだりといった自傷行為が目立ちますので、痛覚が低下しているように見える場合があります。しかし痛覚は正常に存在しています。
- 4) 精神的な疾患で自傷行為を示すことがあり、痛覚が低下しているのではないかとと思われることがありますが、精神的な反応であり知覚は正常です。
- 5) 後天的な知覚神経障害：糖尿病のニューロパチーでは知覚障害(痛覚障害も)見られます。近年はみられません、ハンセン病も知覚神経が障害される疾患です。

3、汗をかかないが痛みの感覚はある

- 1) 先天性外胚葉形成不全：外胚葉系組織(毛髪、歯、爪、汗腺など)の形成異常であり、荒い毛髪、歯牙形成異常、汗腺の形成障害などが見られます(無汗性外胚葉形成不全)。痛みは正常にありますが、汗腺が低形成であるので汗をかくことができません。外胚葉形成不全の中にも有汗性外胚葉形成不全もあり、汗をかく型もあります。
- 2) 先天的あるいは後天的に自律神経の障害があると、その自律神経が支配する領域の皮膚の発汗が低下する。
- 3) 体質的に汗をあまりかかない人がいます。この場合は汗が少ないといっても体温が上昇してしまうほどにはなりません。しかし高齢者では発汗機能が悪くなり、熱中症になることもあります。

4、シャルコー関節

シャルコー関節はCIPAのみに見られる症状ではなく、多発性の神経障害で痛みの感覚が障害されると、関節に大きな負担がかかり、シャルコー関節になります。糖尿病性の多発性神経障害が有名ですがこのほか末梢神経障害、脊髄障害、梅毒などにも見られます。

5. 遺伝子について

A. 遺伝子、DNA、染色体の話

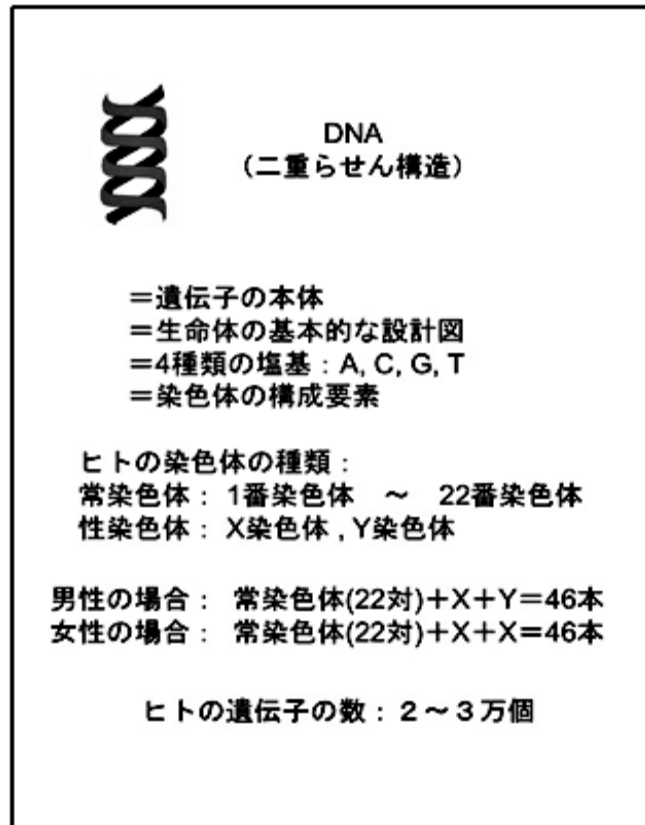
遺伝子は生命体の基本的な設計図です。遺伝情報は生物に共通した言語であるDNAの配列に記述されています。DNAは細胞の核の中にある染色体の構成要素で、2本の鎖が対になった二重らせんと呼ばれる構造をとっています(図1)。

それぞれの鎖は、アデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、チミン(T)の4種類の塩基を含むデオキシリボヌクレオチドと呼ばれる構成単位がつながったものです。遺伝情報はこの塩基配列に含まれ、各鎖の塩基配列は対応する鎖の塩基配列と相補的で、AとT、GとCは、それぞれ特異的に対合しています。このため、両方の鎖は事実上同じ遺伝情報を担っています。細胞が分裂していくときは、それぞれが鋳型になり新しい相補鎖を作るというやり方で遺伝情報がコピーされていきます。この過程をDNAの複製と呼びます。

ヒトの遺伝子の数はおよそ2~3万個あり、これらが1番から22番までの22本の常染色体とXとYの2種類の性染色体に含まれるDNAに分布しています(図1)。子どもは、父親と母親から22本の常染色体と1本の性染色体をそれぞれ受け継ぎます。このため、体を構成する細胞の中には、44本の常染色体と2本の性染色体が含まれています。性の決定は、性染色体の組み合わせで決まり、XYであれば男性で、XXであれば女性になります。

B. 遺伝子と個体の発生・分化について

DNAに含まれる遺伝情報は、RNAを介し



〈図1〉

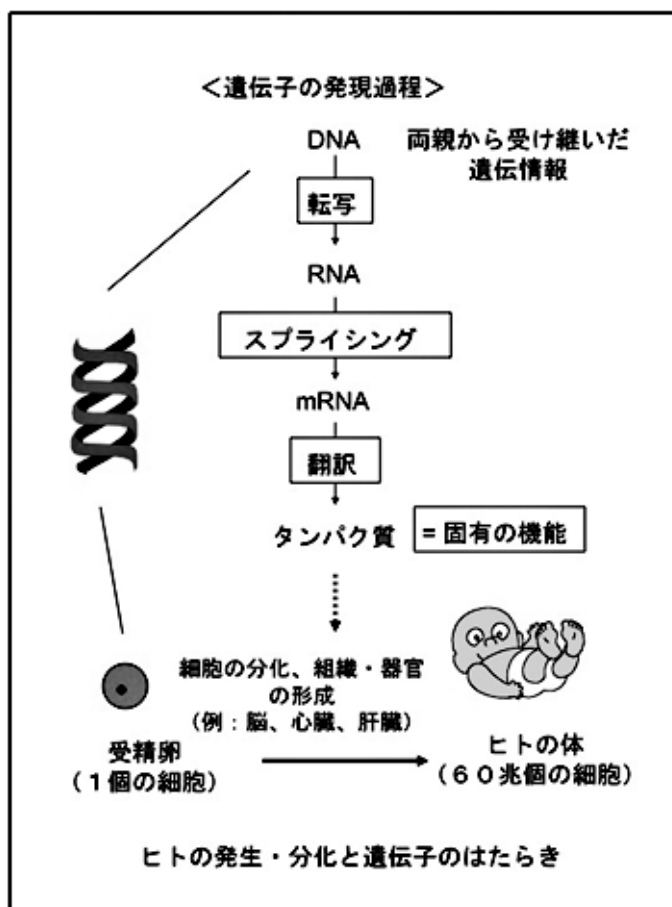
てタンパク質分子の合成を指令します。このタンパク質が細胞の化学的、物理的性質を決定します(図2)。DNAを鋳型にRNAが合成される過程を転写と呼びます。RNAはDNA同様ヌクレオチドが配列したものですが、化学的にすこし異なっています。RNAにはもとのDNAと同じ情報が含まれています。ヒトなどの動物細胞では、スプライシングと呼ばれる反応によりメッセンジャーRNA(mRNA)が作られます。このmRNAから翻訳という過程を経て、アミノ酸が連続してつながったタンパク質が合成されます。もしある遺伝子に変異があると、正常な機能を有するタンパク質が合成されなくなり、細胞の

活動性に何らかの影響を与えることとなります。ヒトの場合は、病気としての表現型（症状）が現れることとなります。

発生とは、1個の受精卵から完全な生物体が形成されることです（図2）。ヒトの体は両親から受け継いだ遺伝情報をもとに、1個の受精卵から発生・分化していきます。体は、脳・心臓・肝臓などの器官やこれを構成する組織から成り立っています。組織はさらに特有の細胞から構成されています。動物には、200種以上の分化した体細胞が認められるそうです。ヒトの場合は、1個の受精卵から約60兆個の細胞ができあがると考えられています。これらの発生・分化の過程は遺伝子によって制御されています。それぞれの遺伝子は、発生や分化の過程で、適切な時期に、適切な細胞ではたらくように調節されています。

C. 先天性無痛無汗症の原因

先天性無痛無汗症(CIPA)の原因は、*NTRK1*と呼ばれる遺伝子が発生の過程で正常に機能しないことにあります。*NTRK1*遺伝子は*TRKA*と呼ばれることもあり、イタリック体で表記されます。*NTRK1*遺伝子は、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)の発生・分化の過程で、その生存・維持に必要不可欠なものです。この遺伝情報をもとに、TrkAと呼ばれるタンパク質がつくられます。TrkAは、神経成長因子(NGF)に対するチロシンキナーゼ型受容体です(図3)。CIPA患者では、両親から受け継いだ*NTRK1*(*TRKA*)遺伝子の両方に変異があるため、これからつくられるTrkAタンパク質が正常に機能することができな



〈図2〉

いのです。このため、ニューロンが欠損することになり、その結果として温覚・痛覚や発汗機能が欠如することとなります。

このメカニズムについては後述します。

*NTRK1*は常染色体である1番染色体に位置しています。そのため、CIPAはメンデルの遺伝の法則でいう「常染色体劣性遺伝形式」の疾患です。患者の父親と母親はこの疾患の原因となる変異遺伝子を1個ずつ持っていますが、いずれも症状を示しません。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を「遺伝的保因者」と呼びます。日本人の場合、正確な頻度はまだ分かりませんが、仮にこの疾患が100万人にひとり発症するとして、全人口の約500人に1人がこのような遺伝的保因者と考えられます。

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となります。別の言い方をしますと保因者どうしが結婚して、健常な子どもが生まれる確率は 3/4 ということです。この確率は、毎回の妊娠でその都度起こりうる確率です。そのため、両親が保因者である場合、子どもが4人いても1人も発症しないこともあるし、3人いて3人も発症することもあります。

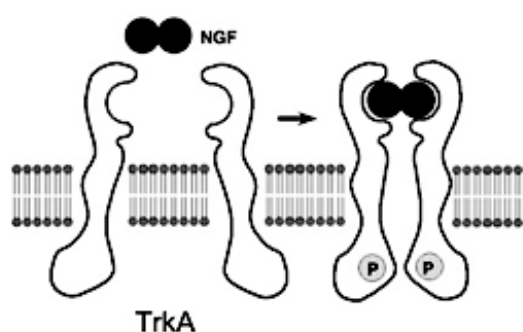
D. 先天性無痛無汗症の発症メカニズム

NTRK1 遺伝子の変異により、CIPAが発症するメカニズムを理解するには、神経成長因子 (NGF) について知る必要があります。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す。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す。NGFが作用するニューロンは、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です (図3)。NGFが特異的に作用する神経はNGF依存性ニューロンと呼ばれます。感覚を伝えるニューロンでも、触覚を伝えるものはNGF依存性ニューロンではありません。

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) が出ています。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す。NGF依存性ニューロンの場合、その細胞体は脊椎の近くにありますが、軸索は長いものでは手や足の先端まで伸びています。成人の場合、この長さが1mくらいになるものもあります。足にケガをした時に痛みを感じるのは、腰の部分にある細胞体から足先まで伸びている軸索に、痛み刺激に反応する受容体があるからで

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3〉

す。NGF依存性ニューロンは、身体のあらゆる部位に分布しています。また、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ます。

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ていくためには、NGFと結合するTrkA受容体タンパク質が必要です (図3)。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きます (図4A)。TrkA受容体は、*NTRK1* 遺伝子の遺伝情報をもとに、NGF依存性ニューロンの細胞体で作られ、その細胞膜に組み込まれます。ある遺伝子の産物であるタンパク質が、このように、特定の組織でつくられ機能していることを、遺伝子の組織特異的発現といいます。TrkA受容体は、NGF依存性ニューロンの細胞膜に存在し、NGFと結合することにより、これらの

細胞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を細胞内に伝えます(図4 B)。NGFがTrkAに結合すると、TrkAはふたつが一緒になり、続いて細胞内にあるTrkAタンパク質のアミノ酸の一部がリン酸化という反応を受け、これを介して情報が伝達されます。また、NGFとTrkAが結合した状態である複合体が神経終末から取り込まれて、細胞体まで輸送されることによる情報伝達経路も存在します。

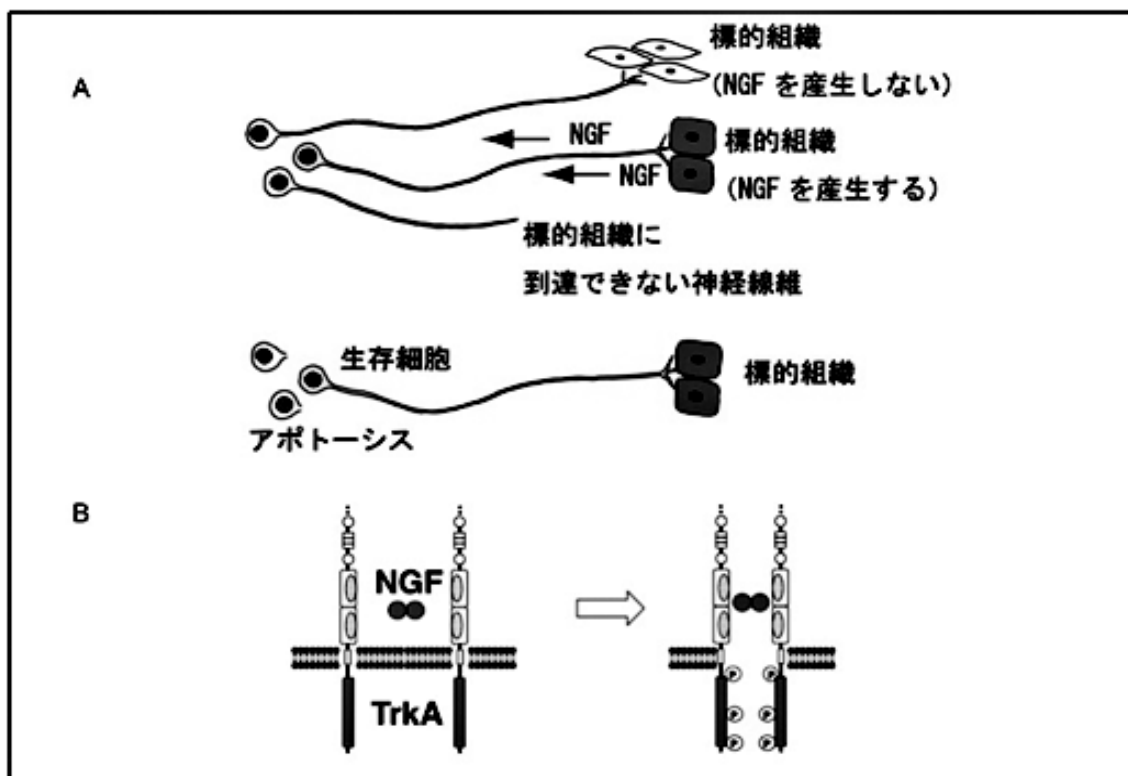
NGF依存性ニューロンは、NGFを合成・分泌する標的細胞に向かって軸索を伸ばし始めます(図4 A)。

発生の過程でニューロンは過剰につくられますが、標的細胞がつくるNGFの量は限られているので、これを求めて競合します。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ません。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

できません。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のです。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ります。このため、生存することができません。こうして、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となります(図4 A)。温覚や痛覚を伝える感覚神経や発汗を調節する自律神経は、NGF依存性ニューロンです。

これらが生存して、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なのです。

CIPAでは、*NTRK1* 遺伝子に変異を有するために、TrkAタンパク質が正常に機能することができません。そのため、NGFに依存するニューロンの生存・維持する機構が障害されます。結果として、これらのニューロンがすべて欠損し、温覚や痛覚だけでなく発汗機能も欠如することになります。NGF依存性



〈図4〉

ニューロンについては、別項でもう少し詳しく述べたいと思います。

CIPA患者には、精神遅滞や多動傾向などの脳の機能障害を示唆する症状がみられます。

原因は未だ明らかではありません。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ますので、これと関連していると推定されています。

6. 内感覚の概念と交感神経機能

A. 神経成長因子(NGF)依存性ニューロン

先天性無痛無汗症(CIPA)の患者では、NGF依存性ニューロンが欠損しています。

このメカニズムについては、別項に解説しています。NGF依存性ニューロンは主として末梢神経系にあります。末梢神経には、運動神経と感覚神経、さらに自律神経が含まれます。運動神経は脳や脊髄から筋肉への興奮性シグナルを伝達し、筋肉を収縮させる刺激を伝えます。また、感覚神経は皮膚、筋肉、関節などに加えられる感覚刺激を、脊髄を介して脳へと伝えます。さらに、自律神経は血管・立毛筋・汗腺や内部臓器などの生体機能を意志とは無関係に自動的に調節する神経です。末梢神経系にあるNGF依存性ニューロンには、温覚・痛覚を伝える感覚神経の侵害受容ニューロンと自律神経の交感神経節後ニューロンが含まれます(図5)。

B. 侵害受容ニューロンと

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ます。一方で、脊髄にも軸索を伸ばしていますので感覚を脊髄に中継できる訳です。感覚をおこす刺激のなかで、侵害刺激は組織を傷害する刺激、もしくは傷害する可能性をもつ刺激のことです。後根神経節ニューロンのうち、侵

害刺激に反応するのが、細い軸索を有し末端が自由神経終末となっている侵害受容ニューロンです(図5)。侵害受容ニューロンは、ポリモーダル受容器とも呼ばれることがあります。これについては後で述べます。ヒトでは侵害刺激が受容されると痛みの感覚が生じます。侵害受容ニューロンは、軸索がミエリンと呼ばれるもので覆われた小径有髄線維(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ます。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と考えられています。

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ります(図5)。交感神経系は副交感神経系とともに、自律神経として身体の反応を調節します。CIPA患者では交感神経節後ニューロンが欠損します。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ません。

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す。

C. ポリモーダル受容器と

内感覚の概念、交感神経の機能

侵害受容ニューロンは、温覚や痛覚を伝え