

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

「小児四肢疼痛発作症」の全国疫学調査に関する研究

研究協力者：和田恵子（岐阜大学大学院医学系研究科 疫学・予防医学）
研究協力者：原田浩二（京都大学大学院医学研究科 環境衛生学）
研究協力者：野口篤子（秋田大学大学院医学系研究科 小児科学）
研究協力者：奥田裕子（京都大学大学院医学研究科 疼痛疾患創薬科学）
研究協力者：秋岡親司（京都府立医科大学大学院医学研究科 小児科学）
研究協力者：吉田健司（京都大学大学院医学研究科 発達小児科学）
研究協力者：高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科 小児科学）

研究要旨：小児四肢疼痛発作症は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず乳幼児期から周期性四肢大関節疼痛を生じる疾患である。小児四肢疼痛発作症の患者数と臨床疫学特性についての情報を把握し、治療薬開発に向けた基礎情報を得るため、「新規の小児期の疼痛疾患である小児四肢疼痛発作症の診断基準の確立と患者調査研究」班（代表研究者：高橋勉）と本研究班が共同し、全国疫学調査を実施した。調査対象診療科を小児科とし、全国の病院データから層化無作為抽出を行い、1597機関を選定した（抽出率：60.8%）。2020年2月に、調査対象機関に一次調査票を郵送し、2017年から2019年の3年間（2017年1月1日～2019年12月31日）に受診した患者数を報告してもらった。今後、該当の患者が報告された施設に対し、受療状況や臨床像に関する二次調査を実施する予定である。

A．研究目的

小児四肢疼痛発作症は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず乳幼児期から周期性四肢大関節疼痛を生じる疾患である。日本では、2016年に初めて報告されたが、それまでは見過ごされてきた可能性がある。本疾患の原因遺伝子として、NaチャンネルNav1.9をコードするSCN11Aが同定されている。罹患者系では本遺伝子の病的バリエーション（機能獲得変異）を認め、優性遺伝形式を呈する。しかし、遺伝学的解析でバリエーションが見つからない家系も存在し、本疾患の遺伝学的病因は単一ではない可能性が推測されている。本疾患の詳細な臨床像や自然経過には未だ不明な点が多く、効果的な診断法および治療法も確立していない。小児四肢疼痛発作症の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握し、治療薬開発に向けた基礎情報を得るため、「新規の小児期の疼痛疾患である小児四肢疼痛発作症の診断基準の確立と患者調査研究」班（代表研究者：高橋勉）と本研究班が共同し、全国疫学調査を実施した。臨床像を把握し、疾患概念および

診断基準を確立し、患者レジストリを構築するための礎とする。

B．研究方法

全国疫学調査は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に従って実施された。患者数を推計する一次調査と受療状況や臨床疫学像に関する二次調査からなる。調査対象診療科は小児科とした。まず、特定階層病院として全国のこども病院33機関を選定、その後、大学医学部附属病院、500床以上の一般病院、400～499床の一般病院、300～399床の一般病院、200～299床の一般病院、100～199床の一般病院、99床以下の一般病院の各層で、抽出率をそれぞれ、100%、100%、100%、100%、80%、40%、20%と設定した。各抽出率で、全国の病院データから層化無作為抽出を行い、1597機関を選定した（全体の抽出率は60.8%）。

小児四肢疼痛発作症は、今までに診断基準がない。全国疫学調査では、表1に示す定義で小児四肢疼痛発作症患者の報告を依頼した。

表 1.

全国調査での「小児四肢疼痛発作症」定義

以下のA).B).C) の3 項目に加え、1)-3)のうち2 項目以上を満たすもの。

- A) 乳幼児期に始まる、反復性の発作性疼痛
 - B) 疼痛発作は四肢に限局され、体幹には生じない
 - C) 疼痛発作は月に数回以上の頻度を有する
- 1) 家族歴を有する
 - 2) 寒冷、低気圧・悪天候、疲労のいずれかが疼痛発作の誘因となる
 - 3) 疼痛は耐え難く、日常生活上の支障や睡眠障害を伴う

(倫理面への配慮)

本調査は、人体への侵襲を伴わない観察研究である。本研究は、秋田大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得た。患者の情報を提供する調査協力者や協力機関は、共同研究者ではないため、協力機関における倫理委員会での審査は必須ではない。

一次調査は、医療機関の診療科を対象に、調査基準に合致する患者の有無とその人数のみを把握する調査である。個人情報に含まれない。二次調査では、協力機関に「匿名化された既存情報」の提供をお願いする。協力機関の長は患者情報の提供に必要な体制および規定を整備する。協力機関は患者の個人識別情報を匿名化し、対応表を作成して保管する。対応表は、研究者には送付されない。研究機関では、協力機関リストを作成し、協力機関が講じた措置を把握し、記録を保管する。研究機関、協力機関において、研究の概要を対象に通知、公開する。これらの措置により、対象患者からのインフォームド・コンセントの手続きを省略できる。

C . 研究結果

2020 年 2 月に、調査対象機関に一次調査票を郵送し、2017 年から 2019 年の 3 年間(2017 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日)に受診した患者数(初診・再診を問わず、総ての小児四肢疼痛発作症患者)を報告してもらった。2020 年 3 月 13 日までの返送を依頼し、3 月 16 日時点での回収率は 52.1%であった。一次調査票が返送されない施設に対しては再度依頼を行った。今後、「症例あり」と報告された施設に対し、二次調査を実施する予定である。

D . 考察

全国疫学調査を実施中である。今後、集められた調査票を集計、分析する。

E . 結論

小児四肢疼痛発作症の患者数と臨床疫学特性についての情報を把握し、治療薬開発に向けた基礎情報を得るため、2020 年 2 月より、小児四肢疼痛発作症に関する全国疫学調査を開始した。今後、調査票の回収を待って、患者数の推計や、詳細な患者情報の分析を行う。

F . 研究発表

- 1 . 論文発表
なし
- 2 . 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1 . 特許取得
なし
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他
なし