

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者： 高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨**

新規の小児期の疼痛疾患である「小児四肢疼痛発作症」について、日本での患者頻度、診断状況、病態、QOLなどの現況を把握する目的で、2年間にわたって本邦の疫学調査を行い、臨床症状や患者頻度、診療状況について情報を収集した。初年度には全国調査の企画および1次調査を行い、患者数の概算までを実施した。2年目は、1次調査で回答のあった、調査での拾いあげ基準を満たす症例を有する35施設に調査票を送付し、詳細な情報収集を行い、それらのデータを基に本疾患の診断基準案を作成した。また、疾患啓蒙の目的でホームページの立ち上げ、医療者向けハンドブック、一般の方向けのパンフレットを作成し全国へ配布した。

**研究分担者**

野口篤子 秋田大学大学院医学系研究科 助教  
原田浩二 京都大学大学院医学研究科 准教授  
奥田裕子 京都大学大学院医学研究科  
特定准教授  
秋岡親司 京都府立医科大学大学院医学研究科  
准教授  
吉田健司 京都大学大学院医学研究科 助教  
竹谷 朱 京都大学大学院医学研究科  
特定助教

本疾患はこれまで見過ごされてきた疾患であり、乳幼児期から発症し、著しいQOLの低下と長期の療養を必要とすることからも、診断・病態解明・治療の確立が必要と考えた。

本研究では、全国的な症例の収集と実態把握を行った上で、客観的診断基準の確立、診療ガイドラインの策定を行うことを目的とした。最終的には診断基準、重症度基準、診療ガイドラインの関連学会（日本小児科学会や小児神経学会など）における承認を目指す。

**A. 研究目的**

我々は、家族性に乳幼児期から発作性に四肢の激しい疼痛を反復する、という特徴的な症状を示す日本人家系を対象に原因遺伝子の探索を行い、SCN11A 遺伝子 (Nav1.9) の病的バリエーションを特定し (Okuda ら, PLOS ONE 2016)、2016年に本症を「小児四肢疼痛発作症」と命名した。

**B. 研究方法**

**B-1. 全国調査での患者拾いあげ基準の作成**

最初に、全国患者調査に向けてこれまでに臨床症状および遺伝学的検査から確定した患者の臨床症状を総括し、現時点で把握された臨床像に基づく、疾患基準案、全国一次調査での拾いあげ基準を作成した。

## B-2. 一次調査

抽出された全国の対象医療機関（後述）にむけて、一次調査の依頼文書、疾患の概要説明文書、本調査における臨床症状の拾い上げ基準、返信用はがきを郵送する（【添付資料 1-a. b. c. d】）。約 1 ヶ月の回収期間を経て再依頼の文書郵送【添付資料 1-e】を行い、2020 年 4 月を目処に一次調査結果をまとめる。一次調査における調査内容：過去 3 年間(2017-2019)の、各施設での診療経験の有無と人数。同封の臨床症状の調査基準を参考に回答いただく。

## B-3. 研究対象者の選定方針

調査の実施にあたり、「(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・解析に関する研究班(中村班：中村好一教授、自治医科大学)」との共同研究としてリエゾンとしての研究協力者(岐阜大学和田恵子准教授)が本研究班に参加することとなった。前述の暫定診断基準(今回の調査拾いあげ基準)をもとに「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」に則り、調査のための配布文書を作成して倫理申請書と共に秋田大学医学部倫理審査委員会へ提出し、承認を得た。

抽出率は以下のように設定した。

- 1) 特別階層病院として全国のこども病院を含める。患者が集中すると思われる小児神経研修認定施設 152 (うち大学病院 76)、小児膠原病専門施設 59 (うち大学病院 36) は、これらのなかに包含される。
- 2) 本来 299 床以下の機関抽出率は 20%、10%、5%と推奨されているが、症例が少ないことが予想されることから、299 床以下の病院の抽出率を 4 倍引き上げて実施する。  
(【添付資料表 1】参照)

## B-4. 二次調査

1 次調査で「症例あり」と返答を得た施設に対し、臨床情報に関する 2 次調査を実施した。依頼状(資料 2-a)、実際の臨床調査票(資料 2-b)、また、各施設において使用するための、対象者とカルテ番号の対応表(資料 3-a)、情報公開文書(資料 3-b)などを準備し送付した。各施設からの返信をもとにデータをまとめた。

(倫理面への配慮)

<インフォームドコンセントを受ける手続等>

一次調査は機関単位で集計値を収集するのみであるので、患者からのインフォームド・コンセント取得は行わない。二次調査は、「既存情報のみを用いる」「観察研究」(介入なし、侵襲なし、人体試料不使用)に該当する。以下の項目を実施することでインフォームドコンセントの手続きを簡略化する。

\* 協力機関(二次調査の回答機関)側

- (1) 患者情報を匿名化し、対応表に記載し保管する【添付資料 3-a】。
- (2) 患者情報の提供に関する記録を一定期間保管する。
- (3) 協力機関の長が患者情報の提供に必要な体制および規定を整備する(上記 1, 2 の遵守)。
- (4) 研究の概要を対象患者に通知あるいは公開する(施設内で研究対象者が確認できる場所への書面掲示など【添付資料 3-b】)

\* 研究機関側

- (5) 名称、住所、長の氏名などを記した「協力機関のリスト」作成・保管。
- (6) 協力機関が講じた(1)～(4)の措置を確認して記録に残す。
- (7) 研究の終了日から 5 年間、記録を保管する。
- (8) 研究の概要を対象患者に通知あるいは公

開する。

（難病の全国疫学調査を実施する研究者支援マニュアル-倫理指針に準拠した患者情報の取得手引き-2019年12月02版、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版をもとに作成）

#### <個人情報の取扱い>

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。個人情報は含まれず、対応表は作成されない。

二次調査は、患者ありと回答した医療機関から個々の患者情報（年齢、性別、年齢、性別、居住地、発病時期既往症治療内容など）を収集する調査である。調査においては、各機関で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【添付資料3-a】。

研究者は、調査票を取り扱う時点では個人が特定できないよう疾患情報のみを保存管理することとする。さらに、研究結果の情報管理においては、秋田大学小児科学講座が個人情報の管理者となり、外部からアクセスできないコンピュータによってデータを管理する。

二次調査票の「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表は、各医療機関において保管を依頼する。本研究では試料の取り扱いを行わない。

#### B-5. 診断基準（案）の決定

全国調査の開始前に取り決めた暫定診断基準をたたき台として、調査により得た情報等をもとに改めて回を重ねて審議した。ウェブ会議の頻用とメール審議により、基準案内容の吟味や文言の修正、意見の統一を図った。

#### B-6. 患者レジストリの構築

本研究班の研究員を中心として疾患レジストリ構築を開始し、包括的な登録を行うことにより確かな行政への助言を行う基礎とした。また患者は患者会の設立を望んでおり、設立の援助は、研究協力者の小泉（京都保健会）が行い、患者との相互コミュニケーションの場を構築し、患者QOLに向上への手がかりとする。発症リスク評価に関わる評価など診療に関するエビデンスを集積し、診療の質の向上に活かし、創薬・治療の開発とも連携する。

#### B-7. 研究会議開催

令和元年度は2回の研究会議を予定した。京都大学の会議室にて開催した。年度内の情報交換についてはメールかスカイプを通じて行った。また令和2年度は実際に会議を実施することが困難であったことから、年2回のオンライン会議を予定した。初回には2次調査に関する実施方法や結果の取りまとめに関する話し合い、2回目は結果を踏まえた診断基準案の作成、HPなどでの一般公開について論議する予定とした。

#### B-8. ホームページ・ハンドブック・パンフレットの作成

令和2年度は、班員の分担執筆により疾患啓蒙のためのホームページの開設ほか、医療者や一般の方を対象にした、疾患啓蒙のためのハンドブックなどの作成を予定した。ブック内の記載項目については研究責任者が概略を構成し、班員がそれぞれの専門領域を主として一般向けと医療者向けのページを作成することとした。

## C. 研究結果

### C-1. 全国疫学調査前の暫定診断基準作成

全国患者調査の実施にあたり、「(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・解析に関する研究班(中村班)」との共同研究としてリエゾンとしての研究協力者(岐阜大学和田恵子准教授)が本研究班に参加することとなった。全国患者調査に向けて、これまでの患者調査に基づき暫定診断基準を作成した。

### C-2 本疫学調査において用いた調査基準と疾患概要説明

本疫学調査における調査基準は以下のように設定した(後述の診断基準案とは異なる)。

<本調査での拾い上げ基準>

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) 疼痛発作は四肢に局限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。

加えて班員にて討議した疾患概要についてまとめ、一次調査依頼書に付記した。以下に示す。

#### 1: 疾患概念・定義

小児四肢疼痛発作症は、発作性に乳幼児期発作性の手足の痛みを呈する、常染色体優性遺伝疾患である。患児においては、1) 四肢に耐え難い発作的な痛みが繰り返し起こる、2) この痛み

発作は乳幼児期から始まり、多くの例で青年期以降は軽減する、3) 寒冷や悪天候で痛みが誘発・悪化する、4) 発作時以外は無症状である、という特徴がみられる。

#### 2: 病因

本疾患の原因遺伝子として、Na チャネル Nav1.9 をコードする SCN11A が同定されている。罹患家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み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。

#### 3: 臨床徴候

疼痛には以下のような特徴がある。

- 1: 発症時期は正確には不明だが、乳児期には頻回の夜泣き、理由もなく不機嫌になる、など非特異的な所見がみられる。実際には1-2歳頃に有意語が増えるにつれ、疼痛に気づかれることが多い。小学～中学生時には症状が顕著となるが、多くが青年期以降に軽快する。
- 2: 痛みにより睡眠や日常生活に支障を来す。成長痛(一過性下肢痛)と表現される小児の疼痛とは重症度が異なる。
- 3: 疼痛は不定期に発作性に生じる。発作頻度は月に数回～数十回、1回の疼痛発作は15分～1日と患者によって異なり、さらに1回の発作のなかで痛みのある時間とない時間を数回反復するが多い。
- 4: 疼痛は寒冷や低気圧、疲労に誘発されることが多い。概して夏は少なく、冬や梅雨時に多い。
- 5: 疼痛は四肢に局限される。部位としては膝の頻度が高いが肘、手首、肘、足首などにもよくみられ、さらに下腿、前腕、上腕やつま先、手掌や手背にも生じる。頸部、腰背部などの体幹には生じない。出現部位は一定ではなく、時間

と共に変わることもある。しびれや異常感覚は基本的には生じない。

＝鑑別診断＝

＜自己免疫疾患＞

自己免疫疾患(若年性特発性関節炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群、SLE, 皮膚筋炎、MCTD など)、IgA 血管炎 (アレルギー性紫斑病)、川崎病、炎症性腸疾患関連関節炎

＜血液腫瘍性疾患＞

白血病、悪性リンパ種、神経芽細胞腫、ランゲルハンス組織球症

骨軟部腫瘍 (骨肉腫、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫など)

骨転移、血液凝固異常 (血友病など) による関節内出血

＜外傷＞

骨折、骨挫傷、捻挫、脱臼、神経損傷、虐待

＜骨・整形外科疾患＞

オスグッド病、ペルテス病、シーバー病、単純性・化膿性股関節炎、大腿骨頭すべり症、骨髄炎、一過性滑膜炎、フライバーグ病、肘内障、扁平足

＜筋・腱疾患＞

筋炎、筋挫傷、腱鞘炎

＜代謝内分泌疾患＞

ファブリー病、ゴーシェ病、脂肪酸代謝異常、筋型糖原病、痛風、ポルフィリン症、低フォスファターゼ血症、くる病

＜感染症＞

パルボ B19、マイコプラズマ、手足口病、インフルエンザ、コクサッキー、風疹、溶連菌など

＜神経・精神疾患＞

ニューロパチー、線維筋痛症、肢端紅痛症、複合性局所疼痛症候群 (CRPS)、アロディニア、むずむず足症候群、心因性疼痛

＜その他＞

自己炎症性疾患、薬剤・重金属・ワクチン等によるニューロパチー、凍傷、成長痛

### C-3. 一次調査回答状況

2020年2月に全国医療機関を対象とした1次調査を行った。一次調査送付先は方法の項目にて上述した手順に則り、1597施設を抽出した。その結果、

1) 返信数：993施設 (回答率：62.2%)、うち拾いあげ基準を満たす症例ありの施設：37施設 (班員の6施設を含む)。このうち1施設より二次調査への協力不可とのコメントを得た。

2) 「該当患者あり」は37施設(63例)、該当患者なしが934施設、閉院等で回答なしが22施設であった。「患者あり」の返信数にそれぞれの施設病床規模における抽出率を加味し、全体の推計患者数を算定したところ90名(95%CI: 70-110)となった。

### C-4. 二次調査返信状況

一次調査で「該当患者あり」と回答のあった37施設に、2020年6月に2次調査を実施した。2次調査の調査内容は、各症例における、具体的な臨床症状、発症時期、家族集積の有無、などである。二次調査の返信は26施設(49名)から得た。そのうち、遺伝子解析がすでに終了していたのが7施設23例、遺伝子解析未実施が19施設26例となっていた。遺伝子未解析症例については班員研究施設内での遺伝学的解析に参加可能かを打診し、10施設で承諾を得たため、今後各施設の倫理審査を経て解析に移る予定となっている。

### C-4' . 二次調査より得た臨床症状の詳細結果

1次調査で患者ありと返信のあった施設の地域分布は以下の通りである。北海道1、東北3 (宮城2, 秋田1)、関東10 (東京2, 神奈川3, 埼

玉 1, 千葉 4)、甲信越 5 (長野 2, 富山 1, 新潟 1, 石川 1)、中部 2 (愛知 2)、関西 9 (京都 2, 大阪 2, 和歌山 2, 滋賀 1, 兵庫 1, 奈良 1)、中国 3 (広島 2, 岡山 1)、九州沖縄 4 (福岡 2, 熊本 1, 沖縄 1)。

さらに、2 次調査票返信のあった施設は計 26 施設であった。施設規模別に分類すると内訳は大学病院 5、500 床以上の施設 4、400-499 床の施設 6、300-399 床の施設 7、それ未満の施設は 0、特定階層病院が 4、であった。

2 次調査では、個々の症例についての臨床所見を記載していただいた。症例数は Total149 例 (返信のあった 51 通のうち 2 通は重複) で、性別は男性: 女性が 25:24、うち家族性のあるケースは 34 例、なしまたは不明が 15 例であった。これらの調査では、班員の属する施設も含まれており、遺伝子解析解析済みが 23 例 (変異あり 19 例、変異なし 4 例)、未解析が 26 例であった。

改めて 49 例の内訳を示す。

- ・上記基準を満たす+SCN11A(9A) 遺伝子変異あり:19 例→「変異あり群」
- ・上記基準を満たす+遺伝子未解析:15 例→「基準合致遺伝子未解析群」
- ・上記基準に満たない+遺伝子未解析:15 例 (体幹にも疼痛あり、学童期発症、日常生活に支障なし、家族歴なし、誘因がない、など) →「基準外群」

今回の調査では当研究班からの暫定の拾い上げ基準を提示し、それに合致する症例の有無を呼びかけていたが、実際には完全に基準に合致してはいないもの (疼痛が著しく他の原因が見つからない症例) も相当数の返信があったことから、それらも含めてデータをまとめた。また、変異ありの群は全例で基準を満たしていた。

### 1) 年齢分布

調査時の年齢分布は図 1 のとおりである。3 歳から成人まで分布し、また学童期前半が最多であった。実際の発症 (推定も含む) 年齢については (図 2)、1 歳台をピークとして乳児期から 9 歳までにばらつきが見られる。この年齢分布は遺伝子変異の確定した症例に限ると圧倒的に 1 歳台が多く、かつ 3 歳以上での発症症例は認めなかった。遺伝子解析は未実施であるが基準を満たす症例群では、年齢分布は若干上の年齢にずれるもある程度年齢分布は類似していた。さらに基準を満たさない症例群ではその年齢のピークはさらに上の年齢にシフトしている傾向があった。

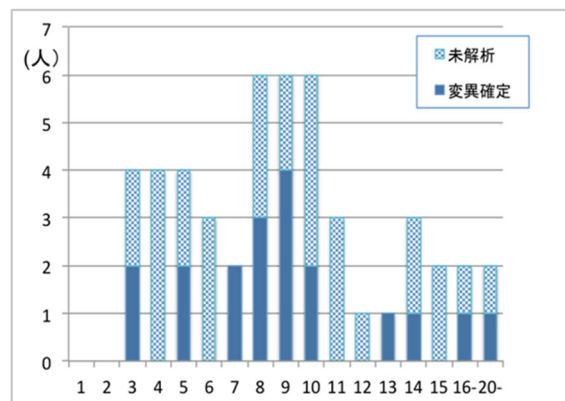


図 1 現在の年齢分布

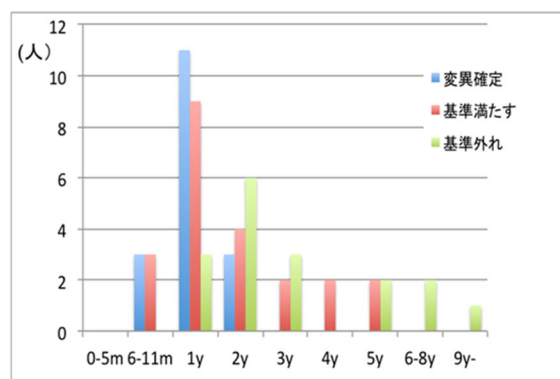


図 2 発症年齢

追加検討：

この2次調査症例以前の、これまでにSCN11Aに病的変異のあった症例も含めての発症年齢をまとめると((図3、2020/12月時点)、変異が判明した症例(24名)の平均発症年齢は1.8歳(0.5歳～5.0歳、SD1.0歳)、変異が同定されなかった群(42名)は平均3.0歳(1.0歳～10.4歳、SD1.8歳)であった(データの不正確さを除外するため親や祖父母世代の自己申告を除外している)。まだ検討の域をでないが、変異のない群のなかにはいわゆる成長痛やほかの疼痛の原因が混在している可能性もある。変異のある症例においては発症年齢もまた重要な臨床情報の一つとなることが推測される。

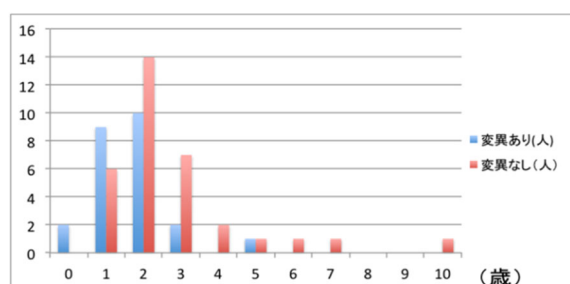


図3 これまでにSCN11Aに病的変異のあった症例の発症年齢

## 2) 平均発作回数

一か月の疼痛発作回数は、SCN11A 変異あり群では 9.9(2-25)回、基準合致遺伝子未解析群では 7.1(2-30)回、基準をみたさない群では 8.9(1-30)回であった。これについてはばらつきが大きく、一定の傾向を示していない。また、1回の発作のなかに痛みのある時間とない時間を反復するというパターンをきたす症例の割合は、変異あり群で 14/19(73%)、基準合致群で 8/15(53%)、基準をみたさない群で 4/15(26%)であった。

## 3) 疼痛部位(図4)

これまでに疼痛のあった部位についてたずねた。分布を図4に示す。変異あり群においては膝が最多で、ほか大腿、足首、上腕、前腕、手首、などの回答が多かった。さらに上肢にも疼痛は出現していた。また基準合致遺伝子未解析群でも同様に膝が最多でほか大腿、ふくらはぎ、足首などが多く、下肢優位であった。一方、基準をみたさない群においても最多は膝、大腿、ふくらはぎなどであったが、この群では他群ではみられない背中、腰、胸などの体幹の痛みについても記載があった。

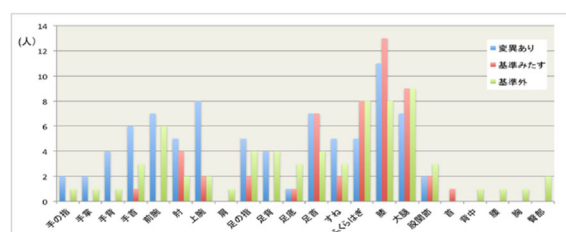


図4 疼痛部位

## 4) 疼痛発作の誘因(表2)

寒冷が発作の契機となるのは変異あり群で 15/19、基準合致遺伝子未解析群 7/15、基準外の群 1/15、であった。また天候の変動・悪天候については変異あり群で 9/19、基準合致群 6/15、基準外の群 0/15 となった。さらに疲労や睡眠不足が疼痛発作のきっかけになる症例はそれぞれ 13/19, 13/15, 4/15 であり、これらの誘発要因が変異あり群では大きく影響していることが想定される。

## 5) 随伴症状(表2)

疼痛発作の際の随伴症状についてたずねた。疼痛部位に冷感を伴うのは変異あり群で 7/19、しかし基準合致遺伝子未解析群と基準外の群では 0/15 であった。さらにしびれや脱力を伴う症例はそれぞれ 4/19, 7/15, 3/15 に、偏頭痛の合併例は 2/19, 5/15, 0/15 に認めた。一方精神

運動発達遅延は基準合致遺伝子未解析群と基準外群でそれぞれ1名存在するのみであった。

## 6) 日常生活への影響 (表 2)

疼痛によって基本的な生活への影響があるかどうかについてたずねた。

夜間の疼痛のために睡眠不足となる症例は、変異あり群で 13/19、基準合致遺伝子未解析群で 12/15 と高率であった。また基準外群でも 5/15 に該当していた。食欲低下は 5/19、1/15、2/15 であり、また痛みのために幼稚園や学校を欠席しなくてはいけないことがあったのは、6/19、7/15、5/15 に、遊びや体育への参加ができないことがあったのは 9/19、9/15、7/15 に認めていた。

さらに、家族歴 (第一度近親の疼痛の有無) については、18/19、10/15、5/15 において認められた。

		SCN11A(9A) 変異あり	基準満たす	基準外
誘発要因	寒冷	15/19	7/15	1/15
	低気圧・悪天候	9/19	6/15	0/15
	疲労・睡眠不足	13/19	13/15	4/15
随伴症状	疼痛部位の冷感	7/19	0/15	0/15
	しびれ・脱力	4/19	7/15	3/15
	精神運動発達遅延	0/19	1/15	1/15
	偏頭痛	2/19	5/15	0/15
日常への影響	睡眠不足	13/19	12/15	5/15
	食欲低下	5/19	1/15	2/15
	幼稚園・学校欠席	6/19	7/15	5/15
	遊びや体育の不参加	9/19	9/15	7/15
家族歴	あり	18/19 (11Aでは18/18)	10/15	5/15

表 2 誘因・症状・生活への影響・家族歴

## 7) 疼痛への対応・薬物使用状況 (表 3)

疼痛に対する対応の回答は、未回答も多く分母が異なる。

疼痛部位の冷却が有用であったのは、変異あり群では 0/17 であった。同様に基準合致遺伝子未解析群でも 0/5 であったが、基準外群では 1 例 (1/5) が回答した。

逆に温めるのが有用と回答したのは、変異あり群で 3/17、基準合致遺伝子未解析群で 2/7、

基準外群で 1/5 であった。また圧迫やマッサージは変異あり群で 13/17、基準合致遺伝子未解析群で 4/11、基準外群で 3/7 が有効であった。ほか、「安静」の回答が基準合致遺伝子未解析群で 1 例あった。

薬物使用状況についても調査した。使用する薬物としては、小児適応のあるものに限局されていた。イブプロフェンは 10 例が使用し 7 例で有効、アセトアミノフェンは 40 例が使用し 29 例は有効と回答していた。ほかロキソプロフェンは 1 名で使用され有効、ジクロフェナクナトリウムは 1 名で使用し無効、プレガバリンも 1 名で使用され有効との回答だった。ガバペンチン、クロナゼパムは基準合致遺伝子未解析群で 2 名が使用しいずれも奏功していた。カルバマゼピンほか抗てんかん薬はそれぞれ 1-2 名の使用があるがいずれも無効であった。回答数が僅少であることからこの項は群別にまとめていない。

		SCN11A(9A)変異あり	基準満たす	基準外
対処	冷やす	0/17	0/5	1/5
	温める	13/17	2/7	1/5
	圧迫・マッサージ	13/17	4/11	3/7
	安静		1/1	
薬剤	イブプロフェン	6/7	1/2	0/1
	アセトアミノフェン	14/17	9/12	6/11
	ロキソプロフェン		1/1	
	ジクロフェナクナトリウム(ボルタレン®)			0/1
	プレガバリン(リリカ®)			1/1
	ガバペンチン(ガバペン®)・クロナゼパム(ランドセン®)		2/2	
	カルバマゼピン(テグレート®)	0/1		
	抗てんかん薬 (種類は不明)			0/1
	ブライベキソール(ビシフロール®)		0/2	0/1
	鉄剤		0/1	
漢方薬	0/3			
湿布	1/2	0/2		

表 3 普段の対処・薬物使用状況

## 8) 一般検査実施状況

本来の病態把握はやや異なるが、ここでは疼痛に対する精査としてすでに行われているものを調査した。血液検査は全体の 45/49 例において実施されていた。ほか、MRI は 16/48、単純 X 線写真撮影は 37/49、エコーは 8/49、神経電気生理学的検査は 9/49 例で行われていた。



## 9) 鑑別診断・随伴所見

疼痛の鑑別にあがった疾患や暫定診断名は、レストレスレッグ症候群(3)、線維筋痛症、などがあった。随伴所見としては、脚長不当、下痢、低血糖、慢性蕁麻疹、係留脊髄、脊髄空洞症、自閉症スペクトラム(2)があった。また、発熱に伴いやすい例が1例、発熱すると治る例が1例存在した。

## C-5. 診断基準(案)の決定

全国調査の開始前に取り決めた暫定診断基準をたたき台として、調査により得た情報等をもとに改めて回を重ねて審議し、本研究班としての診断基準案を以下のようにとりまとめた。

(資料7)

### 小児四肢疼痛発作症診断基準案(研究班作成)

#### 主項目

- A) 乳幼児期に始まる反復性の発作性疼痛。
- B) 疼痛発作は主に四肢に生じる。
- C) 疼痛発作は月3回以上で3か月以上続く。

#### 副項目

- 1) 家族歴を有する(注:疼痛発作は成人期以降には軽減する)。
- 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。

#### Definite

主項目3つを満たし、SCN11A 遺伝子に病的バリエーションを認める場合。

#### Probable

主項目3つと副項目の1)を含めた2項目以上を満たし、疼痛の原因となる他の疾患を認めない場合。

## C-6. 患者レジストリの構築

各地域で本疾患の診療経験を有する機関での

連携体制を構築し、それぞれが有する臨床情報をもとにレジストリの構築を開始した。結果として69家族・193名の患者、近親者の情報を取りまとめた。疫学調査での実際の国内患者数の把握を行うことにより今後も引き続いて整備をすすめる。

## C-7. 研究班会議開催

令和元年度は2回の班会議を、京都大学の会議室にて開催した。それ以外の情報交換についてはメールかスカイプを通じて行った。

令和2年度は、2020年9月にオンライン(Zoom)班会議を開催し、2020年前半に実施した全国調査の進捗状況と内容を報告・討議した。10月は班員間のメール審議を繰り返し、診断基準案の議論、文言の推敲を重ねた。2020年12月オンライン(Zoom)班会議で診断基準案を決定した。

## C-8. ホームページ・ハンドブック・パンフレットの作成

令和2年度は、全国疫学調査情報をまとめるとともに遺伝学的評価をさらに進め、前年度に提案された暫定診断基準案を修正・確定した。関連学会への診断基準案申請には至らなかったが班員の分担執筆により疾患啓蒙のためのホームページ公開(資料5)、一般および医家むけの診療ハンドブック(資料6)、一般へのパンフレット(資料7)の作成を行った。ハンドブック・パンフレットは全国調査でご回答いただいた施設を主として送付した。

## D. 考察

本疾患はまだ国内での認知度が非常に低く、本邦患者頻度は不明である。しかし優性遺伝形式であること、小児期死亡がほぼないことから未診断例が多数潜在している可能性がある。今回、本研究班で初めて疫学調査を行ったこと

で、1) 疾患の啓発、2) 未診断患者の拾い上げ  
3) 疫学データの蓄積、等にわずかでも寄与できたのではないかと考える。

研究はまだ途上であり、今後全国の医療施設にさらにご協力を仰ぎ、本研究で目指す疾患との合致性、多様性、臨床経過の詳細を把握するとともに、疾患概念の確立と啓蒙、ガイドラインや治療薬の開発へとつなげることを目指す。

## E. 結論

国内での詳細が明らかになっていない新規疾患「小児四肢疼痛発作症」について、日本での患者の現況を把握する目的で全国調査を実施した。疑い症例の拾い上げおよび確定診断への紐付けを行うとともに疫学情報の蓄積、レジストリの開始、診断基準の策定を行った、加えて医療者・一般者への啓蒙に寄与した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- ・小泉昭夫（研究協力者）「環境保健から見た小児四肢疼痛発作症」 第61回日本先天代謝異常学会 会長企画講演 2019/10/25 秋田市
- ・野口篤子、高橋 勉「小児四肢疼痛発作症の臨床的特徴」秋田県希少疾病研究会 2019/11/13 秋田市
- ・野口篤子、高橋 勉 「秋田県における小児四肢疼痛発作症8家系の臨床経過」 第36回秋田県脳神経研究会、秋田、2020年2月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 【添付資料】

- 表1：研究対象者の抽出基準
- 資料1-a：1次調査依頼状
- 資料1-b：一次調査返信ハガキ
- 資料1-c：疾患説明と調査基準
- 資料1-d：お礼状
- 資料1-e：再依頼状
- 資料2-a：2次調査の依頼状
- 資料2-b：2次調査票
- 資料3-a：対象者とカルテ番号の対応表
- 資料3-b：情報公開文書
- 資料4：ホームページ
- 資料5：ハンドブック
- 資料6：パンフレット
- 資料7：診断基準（案）
- 資料8：鑑別診断

● 表 1 : 研究対象者の抽出基準

2019年病院データ総数 : 8340

コード	調査対象機関	全体数	小児科	抽出数	抽出率
1	医学部附属病院	149	127	127	100%
2	500床以上の一般病院	308	213	213	100%
3	400~499床	368	225	225	100%
4	300~399床	680	354	354	100%
5	200~299床	1073	303	242	80%
6	100~199床	2812	667	267	40%
7	99床以下	2950	682	136	20%
	計	8340	2571	1564	

	特定階層病院			33	
	合計			1597	

● 資料 1-a : 1次調査依頼状

2020年2月

診療科 責任者様 ご担当医御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
「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」  
研究代表者 高橋 勉 (秋田大学 小児科学)  
疫学調査担当 野口 篤子 (秋田大学 小児科学)  
「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」  
研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

**小児四肢疼痛発作症の全国疫学調査 一次調査のお願い**

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、厚生労働省「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」班は、厚生労働省「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」班と共同で、小児四肢疼痛発作症の全国疫学調査を実施することになりました。

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す。2016年に報告された、これまで見過ごされてきた疾患であります。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するため、また、別途進行している治療薬開発に向けた基礎情報を得るため、本調査へのご理解とご協力をお願いいたします。本調査に関連しまして、小児四肢疼痛発作症に該当する症例について、遺伝子解析を実施する予定であり、研究成果発表へのご協力をお願いすることもあります。

- 1) 同封の診断基準(本調査での拾い上げ基準)を参考に、**2017年から2019年3年間(2017年1月1日～2019年12月31日)**の貴診療科における**小児四肢疼痛発作症受診患者数(初診・再診を問わず、総ての小児四肢疼痛発作症患者が対象)**を同封の葉書にご記入、目隠しラベルを貼付し2020年3月13日(金)までにご返送ください。
- 2) 該当する患者がいない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1.なし」に○をつけてご返送ください。
- 3) 該当する患者「あり」の場合は、後日個人票をお送りいたします(最近数年間の小児四肢疼痛発作症症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である秋田大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。

ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局・臨床事項に関する問い合わせ先

〒010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1

秋田大学大学院医学研究科 小児科学

「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」

事務局 野口 篤子

電話：018-884-6159 FAX：018-836-2620

E-mail：pediatr@med.akita-u.ac.jp

- 資料 1-b : 一次調査返信ハガキ

<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>8</td><td>5</td><td>4</td><td>3</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"> <b>秋田県秋田市本道1-1-1</b>  <b>秋田大学大学院医学系研究科 小児科学</b>  <small>厚生労働科学研究費補助金          「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」</small>  <b>小児四肢疼痛発作症全国疫学調査事務局</b>  <b>行</b> </p>	0	1	0	8	5	4	3	<p>小児四肢疼痛発作症の一次調査</p> <p>記載年月日 2020年 ____月 ____日</p> <p>貴施設名：          貴診療科名：          ご回答医師名：_____</p> <p style="text-align: center;"><b>小児四肢疼痛発作症の診断基準を満たす症例</b></p> <p><b>2017年から2019年</b></p> <p>1. なし 2. あり → ____例 (うち男性 ____例)</p> <p><b>上記のうち2019年(内数)</b></p> <p>1. なし 2. あり → ____例 (うち男性 ____例)</p> <p><b>記入上の注意事項</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 貴診療科における <u>2017年から2019年3年間(2017年1月1日～12月31日)の受診患者数(初診・再診を問わず、総ての小児四肢疼痛発作症患者が対象)</u> について、ご記入下さい。</li> <li>2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。</li> <li>3. 後日、各症例について二次調査を行います(最近数年間に小児四肢疼痛発作症の症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。</li> </ol> <p><b>2020年3月13日(金)</b> までにご返送いただければ幸いです。</p>
0	1	0	8	5	4	3		

● 資料 1-c : 疾患説明と調査基準

添付資料 1-c

## 小児四肢疼痛発作症

### 1: 概念・定義

小児四肢疼痛発作症は、発作性に乳幼児期発作性の手足の痛みを呈する、常染色体優性遺伝疾患である。患児においては、1) 四肢に耐え難い発作的な痛みが繰り返し起こる、2) この痛み発作は乳幼児期から始まり、多くの例で青年期以降は軽減する、3) 寒冷や悪天候で痛みが誘発・悪化する、4) 発作時以外は無症状である、という特徴がみられる。

### 2: 病因

本疾患の原因遺伝子として、Na チャネル Nav1.9 をコードする *SCN11A* が同定されている。罹患家系では本遺伝子の病的バリエント(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ントがみ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。

### 3: 臨床徴候

疼痛には以下のような特徴がある。

- 1: 発症時期は正確には不明だが、乳児期には頻回の夜泣き、理由もなく不機嫌になる、など非特異的な所見がみられる。実際には 1-2 歳頃に有意語が増えるにつれ、疼痛に気づかれることが多い。小学～中学生時には症状が顕著となるが、多くが青年期以降に軽快する。
- 2: 痛みにより睡眠や日常生活に支障を来す。成長痛(一過性下肢痛)と表現される小児の疼痛とは重症度が異なる。
- 3: 疼痛は不定期に発作性に生じる。発作頻度は月に数回～数十回、1 回の疼痛発作は 15 分～1 日と患者によって異なり、さらに 1 回の発作のなかで痛みのある時間とない時間を数回反復する場合が多い。
- 4: 疼痛は寒冷や低気圧、疲労に誘発されることが多い。概して夏は少なく冬や梅雨時に多い。
- 5: 疼痛は四肢に限局される。部位としては膝の頻度が高いが肘、手首、肘、足首などにもよくみられ、さらに下腿、前腕、上腕やつま先、手掌や手背にも生じる。頸部、腰背部などの体幹には生じない。出現部位は一定ではなく、時間と共に変わることもある。しびれや異常感覚は基本的には生じない。

添付資料 1-c

**<本疫学調査における調査基準>**

以下の 1)-3) の 3 項目に加え、4)-6) のうち 2 項目以上を満たすもの。

- 1) 乳幼児期に始まる、反復性の発作性疼痛
- 2) 疼痛発作は四肢に限局され、体幹には生じない。
- 3) 疼痛発作は月に数回以上の頻度を有する。
- 4) 家族歴を有する。
- 5) 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。
- 6) 疼痛は耐え難く、日常生活上の支障や睡眠障害を伴う。

表:鑑別診断

<自己免疫疾患>	自己免疫疾患(若年性特発性関節炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群、SLE,皮膚筋炎、MCTD など)、
<血液腫瘍性疾患>	IgA 血管炎(アレルギー性紫斑病)、川崎病、炎症性腸疾患関連関節炎 白血病、悪性リンパ種、神経芽細胞腫、ランゲルハンス組織球症 骨軟部腫瘍(骨肉腫、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫など) 骨転移、血液凝固異常(血友病など)による関節内出血
<外傷>	骨折、骨挫傷、捻挫、脱臼、神経損傷、虐待
<骨・整形外科疾患>	オスグッド病、ペルテス病、シーバー病、単純性・化膿性股関節炎、大腿骨頭すべり症、骨髄炎、一過性滑膜炎、フライバーグ病、肘内障、扁平足
<筋・腱疾患>	筋炎、筋挫傷、腱鞘炎
<代謝内分泌疾患>	ファブリー病、ゴーシェ病、脂肪酸代謝異常、筋型糖原病、痛風、ポルフィリン症、低フォスファターゼ血症、くる病
<感染症>	パルボ B19、マイコプラズマ、手足口病、インフルエンザ、コクサッキー、風疹、溶連菌など
<神経・精神疾患>	ニューロパチー、線維筋痛症、肢端紅痛症、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、アロディニア、むずむず足症候群、心因性疼痛
<その他>	自己炎症性疾患、薬剤・重金属・ワクチン等によるニューロパチー、凍傷、成長痛



● 資料 1-d : お礼状

<table border="1" style="margin: 0 auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">0</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">〇〇県〇〇市〇〇町 〇〇-〇〇-〇〇</p> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">責任者様    ご担当医御侍史</p> <table border="1" style="margin: 0 auto; border-collapse: collapse; width: 100px;"> <tr> <td style="width: 30px; height: 20px; text-align: center;">000</td> <td style="width: 30px; height: 20px; text-align: center;">0000</td> </tr> </table>	0	0	0	0	0	0	0	000	0000	<p style="text-align: right;">謹啓</p> <p>先生方には益々御清栄のこととお慶び申し上げます。</p> <p>このたびは、厚生労働省「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」の研究の一環として、厚生労働省「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」と共同で、「小児四肢疼痛発作症」の全国疫学調査を実施いたしました。本調査にご協力を賜り、誠にありがとうございました。厚く御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願ひ申し上げます。謹白</p> <p style="text-align: right;">令和二年三月</p> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">〔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〕事務局 〒010-8543 秋田県秋田市本道1-1-1 秋田大学大学院医学研究科 小児科学</p> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">〔難治性疾患の継続的な疫学データの 収集・解析に関する研究班〕事務局 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺33-11-1 自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門</p>
0	0	0	0	0	0	0				
000	0000									

● 資料 1-e : 再依頼状

2020 年 3 月

診療科 責任者様 ご担当医御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
「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」  
研究代表者 高橋 勉 (秋田大学 小児科学)  
疫学調査担当 野口 篤子 (秋田大学 小児科学)  
「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」  
研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

**小児四肢疼痛発作症の全国疫学調査 一次調査の再依頼**

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

過日、小児四肢疼痛発作症の全国疫学調査へのご協力をお願いいたしました但、未だご回答を確認できておりませんので、再度のご依頼を申し上げます。

本調査は、厚生労働省「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」班の研究の一環として、厚生労働省「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」班と共同で実施しております。

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す。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するため、また、別途進行している治療薬開発に向けた基礎情報を得るため、本調査へのご理解とご協力をお願いいたします。本調査に関連しまして、小児四肢疼痛発作症に該当しうる症例について、遺伝子解析を実施する予定であり、研究成果発表へのご協力をお願いすることもあります。

- 1) 同封の診断基準を参考に、**2017 年から 2019 年 3 年間 (2017 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日)** の貴診療科における**小児四肢疼痛発作症受診患者数 (初診・再診を問わず、総ての小児四肢疼痛発作症患者が対象)**を同封の葉書にご記入の上、2020 年 4 月 10 日 (金) までにご返送ください。
- 2) 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1.なし」に○をつけてご返送ください。
- 3) 該当する患者「あり」の場合は、後日個人票をお送りいたします (最近数年間の小児四肢疼痛発作症症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である秋田大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。

本状と行き違いにご回答をいただいている場合には、失礼をお許しください。また、ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局・臨床事項に関する問い合わせ先

〒010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1

秋田大学大学院医学系研究科 小児科学

「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」

事務局 野口 篤子

電 話 : 018-884-6159 F A X : 018-836-2620

E-mail : [pediatr@med.akita-u.ac.jp](mailto:pediatr@med.akita-u.ac.jp)

● 資料 2-a : 2次調査の依頼状

2020 年 4 月

〇〇 〇〇 先生御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
「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」  
研究代表者 高橋 勉 (秋田大学 小児科学)  
疫学調査担当 野口 篤子 (秋田大学 小児科学)  
「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」  
研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

**小児四肢疼痛発作症の全国疫学調査 二次調査のお願い**

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、小児四肢疼痛発作症の全国疫学調査（一次調査）につきまして、貴診療科へご協力を  
をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にも関わらずご回答をいただき誠にありがとう  
ございました。ご回答に基づきまして、二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願い  
で誠に恐縮でございますが、下記についてご協力をお願い申し上げます。

- 1) 一次調査でご報告いただいた小児四肢疼痛発作症患者（2017年1月1日から2019年12月31日3年間に貴科を受診した総ての患者）について、同封の個人票にご記入ください（「抽出状況調査票」もご参照ください）。
- 2) 「個人票」は、2020年6月30日までに返信用封筒にてご返送下さい。
- 3) 匿名化のため、
  - ・ 貴院カルテ番号は、同封の【「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表】にご記入ください。
  - ・ 個人票には、対応する「調査対象者番号」のみご記入下さい。なお、対応表は、貴院にて鍵のかかる場所に2021年3月末日まで保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」です。現行の倫理指針によると、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも要しませんが、ご提供いただく既存情報の内容について、貴施設の所属長に把握いただくことが必要です。

本調査は、情報の提供先である秋田大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局・臨床事項に関する問い合わせ先

〒010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1

秋田大学大学院医学研究科 小児科学

「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」

事務局 野口 篤子

電話：018-884-6159 FAX：018-836-2620

E-mail：pediatr@med.akita-u.ac.jp



● 資料 3-a : 対象者とカルテ番号の対応表

医療機関控え用

小児四肢疼痛発作症 全国疫学調査

【 二次調査個人票の「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表 】

記載者ご氏名 \_\_\_\_\_ 「二次調査個人票」投函日：2020 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

調査対象者 番号	カルテ番号	氏名
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		

※この通し番号を、二次調査個人票の「調査対象者番号」欄にご記入下さい。

この対応表は、個人票の記入内容について後日お問い合わせさせていただく必要が生じた場合に、カルテ番号を同定するために必要となります。2021 年 3 月末日まで、鍵のかかる場所に保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。

● 資料 3-b : 情報公開文書

## 小児四肢疼痛発作症の患者様へのお知らせとお願い

当院は、厚生労働省の研究班が実施する「全国疫学調査」に協力しております。得られた成果は、病気の予防や診断・治療の向上に役立てたいと考えております。

このため、小児四肢疼痛発作症で受診中の患者様のうち、2019 年の期間に診断された方について、調査へのご協力とご理解をお願い申し上げます。

### 【ご協力いただきたいこと】

- あなたの病気に関する診療情報（カルテに記載されている検査結果など）を、調査のために使わせてください。

### 【ご協力にあたり、ご理解いただきたいこと】

- あなた個人に、お電話などで直接問い合わせることは一切ありません。

調査は、あなたの主治医が、カルテに記載されている検査結果などを、所定の調査票に記入することにより行います。調査票は、この調査を担当している秋田大学大学院医学研究科へ送られます。

- あなた個人の情報は、厳重に管理します。

調査票には、あなたの「性別、生年月（日は除く）、居住地（都道府県まで）」を記載します。しかし、「カルテ番号、氏名、住所、電話番号」など、個人を特定できる情報は記載しません。

調査票の内容は、プライバシー保護のため、個人が特定できないような単なる数字の情報に置き換えて集計します。調査結果を公表する場合も、個人名が出ることはありません。

- この調査に関してご質問などございましたら、主治医または下記までお問い合わせ下さい。

全国疫学調査事務局 〒010-8543 秋田市本道 1-1-1  
秋田大学医学部医学系研究科小児科学医局  
電話：018-884-6159 FAX：0180836-2620

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
「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」  
研究代表者 高橋 勉（秋田大学医学部医学系研究科小児科教授）  
疫学調査担当 野口篤子（同 助教）  
「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」  
研究代表者 中村 好一（自治医科大学 公衆衛生学）





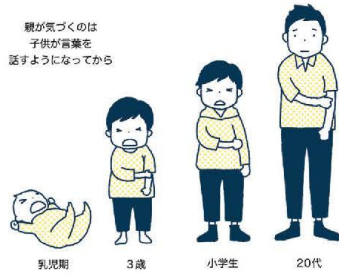


上記の画像

1) 発症時期

発症時期は正確には不明ですが、乳児期には頻度の低減、高年齢で不連続になる、など特徴的な傾向がみられます。実際には1歳ごろに高

親が気づくのは  
子供が言葉を  
送るようになってから



2) 痛みの部位と特徴

痛みは発作的に起こります。部位は腕、足首、肘、手首が多いですが、すねやもも、前腕や二の腕、足の付け根や腰に痛みがでるひともいます。背中

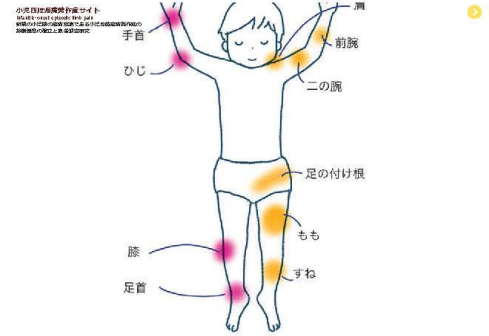
痛みの来るときは泣きだしてぐずり、手に付かない、触れない、夜寝ますまない、など日常生活に変化を来します。一方、痛みのない時は

また、ときに嘔吐、腹痛、下痢、脱臼、脱臼不安) があります。

よくでる部位

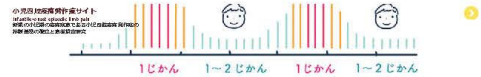
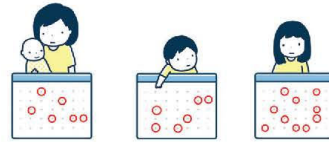


ときどきでる部位



3) 痛みの発作の頻度と持続時間

痛みは不定期に起こります。月に数回〜十回などさまざまで、一部の痛み発作のなかでは、1〜40分程度の痛みのある発作が繰り返す



4) 痛みの原因

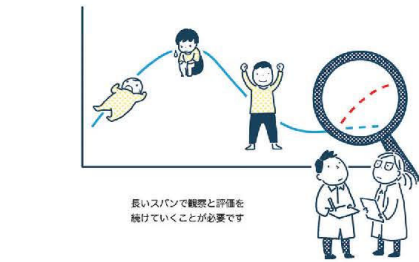
多くの場合「原因のわからない」「よくわからない」が、痛みの原因がわかっている場合、今のところこの痛み発作の原因や発症メカニズムは

また、痛み発作の部位をやすやすと痛みに罹り、痛みが治まるとまた繰り返す傾向があります。



5) 大人になってからは?

青年期になると痛みの頻度が減少する傾向があります。完全に消失する例もありますが、社会生活にはあまり影響を及ぼさないことが多い



長いスパンで観察と評価を  
続けていく必要があります



小児四肢疼痛発作症サイト  
小児四肢疼痛発作症とは、  
原因不明の四肢の痛みを繰り返すことが特徴です。



上記の 検査と診断

ア) 検査

一般的に血液検査、画像検査では異常を認めません。病気で血液やレントゲン、CT・MRI画像検査、骨の検査などをしても、何も異常が見つからないこととなります。



イ) 診断

疑わしい診断方法は患者さんの血液検査の結果や検査の結果を元に、遺伝子検査を行います。検査した「SNP」の型が正常に保たれる。「SCN1A（診断研究用）はこれに加え、同時に検査に使用する遺伝子である。SCN10A、SCN4Bも調べています」という遺伝子検査で、遺伝子の型が分かれば、診断確定になります。

しかし一部には、このような検査結果で異常を認めない場合があります。遺伝子検査をしてもらっても遺伝子の型が分からないという場合があります。なぜ分からないのか、原因がまだ発見されていない原因があるのではないかと考え、これからは診断確定が難しいとされています。

遺伝子検査の結果は必ずしも診断の確定を意味せず、疑わしい遺伝子の型によってそれぞれの特徴も異なります。この遺伝子検査で異常が見つかったからといって必ずしも診断確定ではありません。



小児四肢疼痛発作症サイト  
小児四肢疼痛発作症とは、  
原因不明の四肢の痛みを繰り返すことが特徴です。



「遺伝子検査を希望される場合」

一部、研究費にご負担ください、患者さんやそのご家族から費用のご連絡をいただいております。研究費についてお問い合わせ、さらに血液検査の結果も連絡をさせていただきます。検査についてお問い合わせいただけます。

もちろん血液検査の結果のご紹介、お問い合わせもお待ちしております。



小児四肢疼痛発作症センター  
東京都 豊島区 豊島 1-10-10  
〒130-8585 東京都豊島区豊島1-10-10  
Tel:03-5561-2020 fax:03-5561-2010

小児四肢疼痛発作症サイト  
小児四肢疼痛発作症とは、  
原因不明の四肢の痛みを繰り返すことが特徴です。



上記の 対処

特別な治療はまだなく、通常の薬物療法で対応しているのが現状です。また薬物やマッサージで痛みが軽減するお子さんは多く、薬物療法やマッサージで痛みが軽減して対応されています。

一方、緊急治療の必要が頻りにあります。緊急対応の対応によって対応が難しくなることもありますが、病状に行けば必要に応じて緊急治療を受けることができるという状態です。



小児四肢疼痛発作症センター  
東京都 豊島区 豊島 1-10-10  
〒130-8585 東京都豊島区豊島1-10-10  
Tel:03-5561-2020 fax:03-5561-2010

小児四肢疼痛発作症サイト  
小児四肢疼痛発作症とは、  
原因不明の四肢の痛みを繰り返すことが特徴です。



上記の 遺伝について

これまで遺伝子検査で発見された（特定の遺伝子と関連する遺伝子の型）のあったお子さんでは、遺伝子検査で診断の可能性があることが分かってきました。このように遺伝子の型が「異常な型（遺伝子型）」という場合があります。半分づきの状態で、ご家族も同じ遺伝子型をお持ちです。

ひとつのご家族の間に複数の患者さんがいらっしゃいます。なぜなら世代を超えて遺伝子の異常が伝わったおうちも少なくありません。つまりおうちで100%以上から遺伝子型が受け継がれ、受け継がれていることとなります。しかも、1例例によっておうちから受け継いだ遺伝子型が受け継がれていない、遺伝子検査の結果も異なります。このように遺伝子検査の結果は、受け継いだ遺伝子型が受け継がれていないか、その方の多くは遺伝子検査で受け継がれていないか、という点です。



ほぼ全例で  
ご両親のどちらか一方に  
同じ症状があることが  
わかっています

この病態は、遺伝子型によって発症率は高くなること、遺伝子型が受け継がれているために家族や近親者で受け継がれることが、病状に行くと診断が難しくなることなどが、今後の研究や治療の方向性を示すために重要です。

2018年に国内の診断が確定されましたが、まだわかっていないことも多くあります。病状の発症率の他にも、様々な方から寄せられるようにしてご家族に連絡がいただければ幸いです。



の発症の発症発症発症発症  
発症の発症発症発症発症  
発症の発症発症発症発症



本サイトについて

この発症の発症発症発症発症(以下、本サイト)は、秋田大学小児病態学研究所 医学専攻 機能発症学系 小児科学講座が運営しています。本サイトを利便する場合は以下の事項をお読みください。なお、誤りや変更される場合がありますので、最新の内容をご確認ください。

著作権

本サイトに掲載されているコンテンツ(文書、資料、画像等)は、秋田大学小児病態学研究所 医学専攻 機能発症学系 小児科学講座の著作権が権利者として帰属するものと見做されます。ただし、パスワード等のソフトウェア又はその複製はありません。また、許可なく複製、転用、転売などを行うことは禁止されます。

免責およびリンク規定条件

原則としてリンクを貼つていただく場合には、秋田大学小児病態学研究所 医学専攻 機能発症学系 小児科学講座までご連絡下さい。その際、公衆目に係るウェブサイト等からのリンクお申し込みについてはお断りすることがありますので、あらかじめご了承ください。また、本サイトに掲載する情報は、変更または修正する場合がありますことを予めご了承ください。

個人情報について

秋田大学小児病態学研究所 医学専攻 機能発症学系 小児科学講座では、個人情報を取り扱うには細心の注意を払い、以下の個人情報保護ポリシーに基づいて取り扱います。なお、秋田大学の個人情報方針の詳細につきましては、[個人情報保護の趣旨](#)のページをご覧ください。

個人情報保護の適用範囲

本サイト上で電子メールでのお申し込みにより登録が完了した個人情報は、(漏えい、紛失、不正アクセス等のいよう適切な安全措置を講じること)が目的です。また、この個人情報保護方針は適用されません。ただし、本サイトがリンクしている第三者が提供するウェブサイトの個人情報保護方針は、当該第三者の管理の責任は当該第三者であり、個人情報保護方針の対象外となり、当該ウェブサイト上の個人情報保護ポリシーが適用されます。

個人情報としての利用

個人情報は下記の目的の達成のために必要な範囲でのみ使用いたします。

- ・電子メールでのお問い合わせに関する応答
- ・ウェブでのお問合せに対する応答

第三者に提供される範囲について

秋田大学小児病態学研究所 医学専攻 機能発症学系 小児科学講座は、あらかじめ書面的の同意を得た場合を除き、個人情報を第三者には開示又は提供しません。ただし、法律の定めにより開示が求められた場合、個人情報保護、知的財産権、権利侵害等に対して開示することがあります。

個人情報保護ポリシーの改定

秋田大学小児病態学研究所 医学専攻 機能発症学系 小児科学講座は、皆様への個人情報の取り扱いに関するお約束の履行を確保するために、[個人情報保護方針](#)を定め、公開し、変更の場合は本サイト上にてお知らせいたします。なお、秋田大学の個人情報方針は、[個人情報保護の趣旨](#)のページをご覧ください。

お問い合わせについて

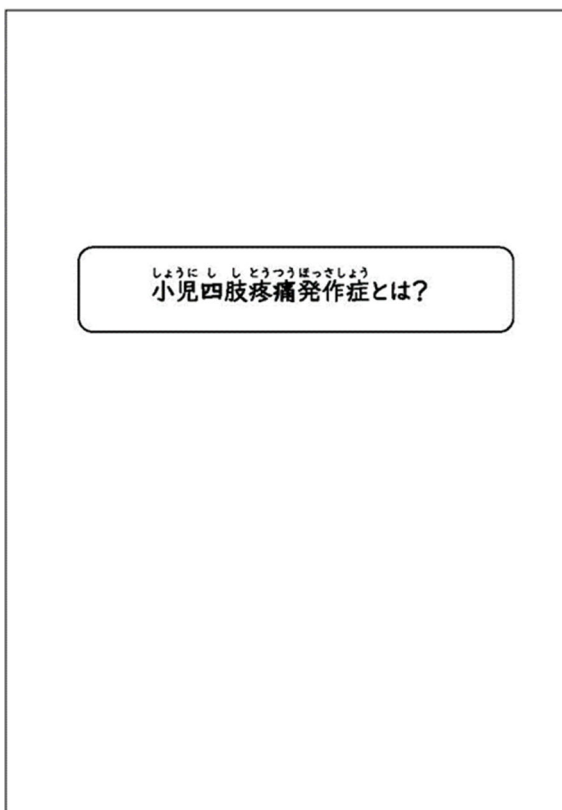
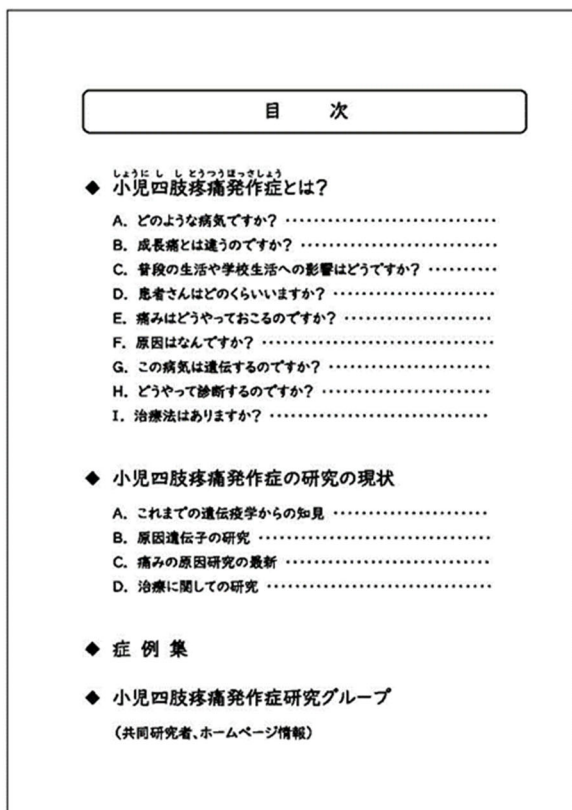
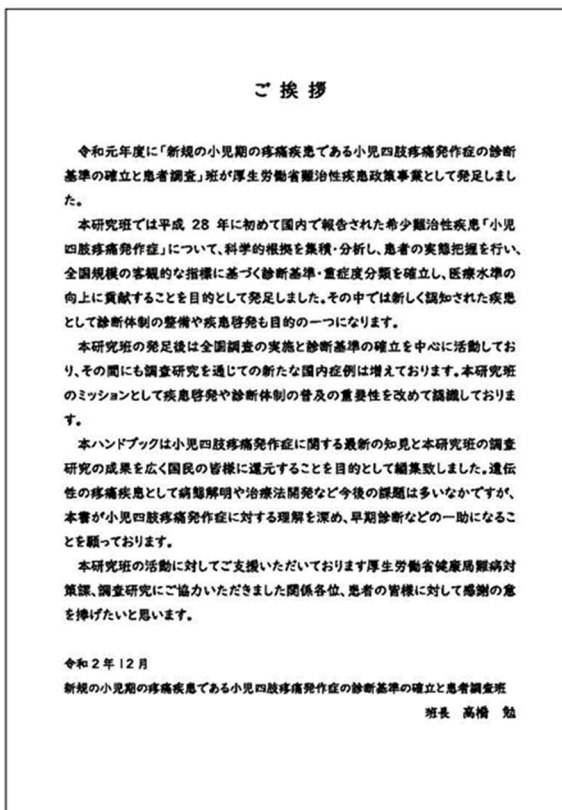
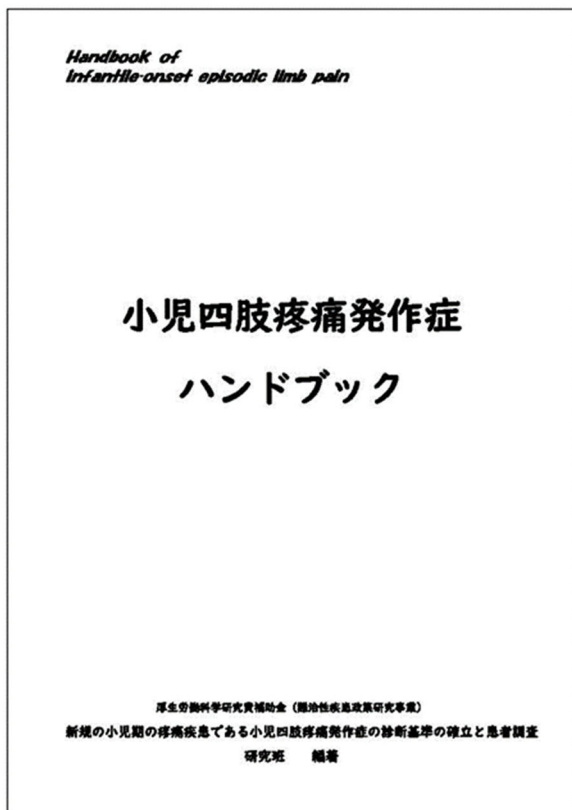
秋田大学小児病態学研究所 医学専攻 機能発症学系 小児科学講座の個人情報保護ポリシーに関するお問い合わせは、下記事務局までお問い合わせください。

ご連絡先

秋田大学小児病態学研究所 医学専攻 機能発症学系  
小児科学講座 総務課 総務課長 樋口 隆子  
〒010-0543 秋田市本町1-1-1  
Tel:010-554-4159 Fax:010-554-2820  
Mail: [total@med.nu.ac.jp](mailto:total@med.nu.ac.jp)

秋田大学小児病態学研究所  
秋田大学小児病態学研究所  
秋田大学小児病態学研究所  
秋田大学小児病態学研究所  
秋田大学小児病態学研究所

● 資料 5 : ハンドブック



## A. どのような病気ですか？

小児四肢疼痛発作症は、乳幼児期から発作性に手足の痛みを生じる病気です。以下に、少し詳しく痛みについて解説します。

### a) 痛みの特徴

この病気の患者さんは普段は元気にすごされていますが、ときどき手足の痛み発作をおこします。痛みは膝、足首、肘、手首に出ることが多いですが、すねやもも、首腕や二の腕、足の付け根や肩を痛がるお子さんもいます。背中や胸、おなかに痛みがでることはないのが特徴です。また、痛くてもその場所がはれたり赤くなったりすることはありません。痛みの発作は数分から数十分持続したのちに一旦おさまり、また痛くなるといったサイクルを数回繰り返します(繰り返さないお子さんもいます)。

### b) 発症時期

発症時期は正確には不明ですが、乳児期には夜泣き、理由もなく不機嫌になる、などがみられます。1-2歳ごろに言葉を話すようになってから気づかれることが多く、ほとんどの方は幼児期前半ごろまでに症状が出始めると考えられます。小学～中学生時には症状が顕著となります。

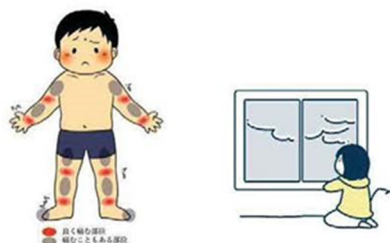


### c) 痛みの原因

この痛み発作は不定期に生じますが、おおよそ月に数回以上の頻度です。多くのお子さんが「天気の崩れる前」や「寒くなる時」に発作がでることを経験しており、低気圧や寒さが痛み発作のきっかけになる傾向があります。ゆえに夏より冬のほうが痛みの頻度が多く、梅雨や台風の日にも痛みのでる方がたくさんおられます。また疲労や寝不足も発作の引き金となるようです。運動会や遠足があった日の夜に痛くなる、というお話はよく聞かれます。

痛みのない時には一切の症状がなく、完全に正常となります。

この病気では、血液検査やレントゲンなどの検査をしても異常はみつかりません。(診断については、p. 参照)



## B. 成長痛とは違うのですか？

この病気は「成長痛」によく似ていますが、成長痛よりもずっと症状が強いです。成長痛もまた、その病態は十分わかってはいません。一般に小児の10-20%にみられる一過性の足の痛みで、幼児から小学校低学年によくみられます。膝やすね、ふくらはぎをいたがることが多く、痛みは夜寝る前などに多いですが、眠れないほどのものは少なく朝には痛みは消失しています。この痛みのために学校に行けなくなるようなことは基本的にはありません。

小児四肢疼痛発作症の発症はそれよりやや早く1-3歳ごろ、もしくはもっと前に「乳児のころから夜泣きがひどくて困る」、などで気づかれます。日常生活にも影響があるお子さんがたくさんおられます。



## C. 普段の生活や学校生活への影響はどうですか？

小児四肢疼痛発作症のお子さんは痛みのために日常生活において様々な影響を受けています。

朝から痛みのあるときは登園・登校できない、せっかく登校しても授業の途中から痛みがでてきて保健室で休んでいた、体育に参加できなかった、がまんできなくなって早退した、など保育園や学校生活に支障がでるお子さんが多いです。

おうちの生活も同様です。なかなか寝付けない、夜間に目覚める、食事がすまない、遊ぶこともなくごろごろしている、転げ回って痛がる、歩かないなど日常生活への影響があります。小さいお子さんであれば不機嫌や夜泣きがみられたりします。

この病気は、痛みがあっても見た目は正常であること、痛くないときはけろっとしているために詐病やなまけてはいないと疑われること、病院に行っても検査では異常がないことなどから、学校の理解を得るのに苦労されている方もたくさんおられるようです。

一方、青年期になると痛みの頻度や強さは軽減する傾向にあります。完全に消失する方は少ないですが、社会生活にはあまり影響を及ぼさないことが多いです。



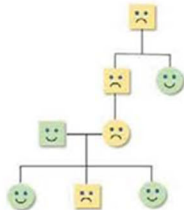
#### D. 患者さんはどのくらいいますか？

これまでに、全国から研究班にお問い合わせをいただき遺伝子解析を行ったのは 76 家系です(2020年8月時点)。そのなかで遺伝子に病的バリエーション(病気の原因となる、遺伝子の異常・変化のこと)が見つかり、確定診断となった患者さんは 25 家系でした。

すなわち 2/3 のご家系では、症状はあるのに遺伝子の変化が見つかっていないという状況です。他の遺伝子が原因になっている可能性はあるのか、ということについては、引き続き研究が必要と考えています。

これまで見つかった患者さんの家系の中には必ず複数の患者さんがいらっしゃいます(わずかに例外あり)。これはこの病気(体質)が「常染色体優性遺伝」という遺伝形式によって、上の世代から伝わるが多いためです(遺伝 p. 参照)。

親御さんからは「自分も痛かったけど、病院にいってもわからなかった。息子の症状も同じなのでほんぼさせていた」などのお話を伺うことがあります。このようなお話から想像されることは、患者さんの多くはあまり病院受診をされていないのではないか、ということです。実際、これまで診断に協力いただいたお子さんのうち、半分は新聞やインターネット、ラジオから情報を得て親御さんが直接ご連絡をくださったケースです。



#### E. 痛みはどうやっておこるのですか？

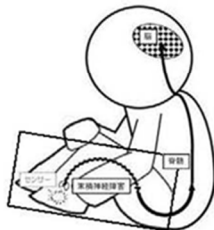
痛みは、人間にとって危険を知らせるシグナルです。人間は痛みを感じるとそこから回避する動作をとり、その危険なことが自分にとって大問題にならないようにします。生体防衛の点から、痛みを感じることは大切です。

人間は痛みを知るためのセンサーを体の表面に張り巡らせています。特に外界と接する皮膚にはたくさんのセンサーがあります。センサーが何らかの刺激を感じると、センサーに繋がっている神経(末梢神経)に危険が迫っていることを「痛みのシグナル」として伝えます。神経は電線のようなもので、「痛みのシグナル」は末梢神経を介して脊髄に行き、脊髄を通過して脳に伝わり、最終的に脳が「痛い」と感じるのです。この「痛みのシグナル」の回路が壊れることにより、脳が正しく痛みを感じるができなくなった状態を疼痛障害と言います。痛みを感じなくなる病気もあれば、過剰な、あるいは感じるはずのない痛みを感じることもあります。小児四肢疼痛発作症は後者に該当します。



#### F. 原因は何ですか？

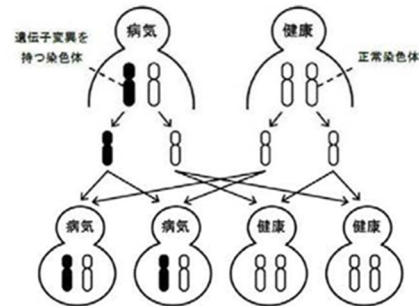
小児四肢疼痛発作症は、「痛みのシグナル」の回路を司る末梢神経の細胞が壊れることにより、過剰な、あるいは感じるはずのない痛みを感じる病気です。末梢神経の細胞が「痛みのシグナル」を適切に伝えるためには様々なスイッチが必要ですが、その一つ、「ナトリウムチャネル 1.9(Nav1.9)」がこの病気では働いていません。この「Nav1.9」はタンパク質ですが、その働きは怪我などで生じるものではありません。Nav1.9 タンパク質を作るための設計図、つまり遺伝子に異常があり、間違ったタンパク質ができてしまうのです。ただし、なぜ、痛みが発作性に起きるのか、なぜ寒冷刺激や疲労が誘発するのかなど、詳しいメカニズムはまだわかっていません。



■ 末梢神経障害で過剰な痛みを感じる

#### G. この病気は遺伝するのですか？

私たちは親からそれぞれ遺伝子をもらうので、遺伝子の多くをペアで持っています。この病気はペアのどちらか一方の遺伝子に病的な変化(変異)があるときに発症します(常染色体優性遺伝または常染色体顕性遺伝と言います)。図のように、両親のどちらかがこの病気の場合、次の世代には 50%の確率で遺伝する可能性があります。





## H. どうやって診断するのですか？

症状と遺伝子検査を組み合わせて診断します。この病気が遺伝する可能性があるため、ご家族に同じような症状の方がいらっしゃるかどうか(家族歴)が非常に参考になります。また、手足の疼痛をひき起こす他の病気を否定することも重要です。

下の図は2020年の全国疫学調査をもとに研究班により作成された診断基準です。ただし、この病気が遺伝子との関係は完全には分かっていないので、診断基準は将来的に変わる可能性があります。



### 主項目

- 乳幼児期に始まる反復性の発作性疼痛
- 疼痛発作は主に四肢に生じる
- 疼痛発作は月3回以上で3か月以上継続

### 副項目

- 家族歴を有する(注:疼痛発作は成人期以降には軽減する)
- 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
- 疼痛は耐え難く、日常生活上の支障や睡眠障害を伴う

確定例: 主項目3つを満たし、SCN11A 遺伝子に変異を認められる場合

疑い例: 主項目3つと副項目の1.を含めた2項目以上を満たし、疼痛の原因となる他の疾患を認めない場合

## I. 治療法はありますか？

特異的な治療はまだありません。

以下のような対処によって痛みが和らぐお子さんは多くおられるようです。

痛い時にその部位を冷やすとともに痛みが増悪し、温めたりさすったりすると緩和する傾向があります。

\*保温:患部をお湯やカイロであたためる、風呂であたためる、膝掛け・カイロ・レッグウォーマーを学校におく、夏も長ズボン、クローラーに直接あたらない、寝るときはバスタオルで足をくるむ、プールには入らない。(以上、患者さんご意見から抜粋)  
\*マッサージ:圧をかけて強く揉む、さするなどにより痛みが軽減します。

\*鎮痛剤:小児科領域で一般的な痛み止めである、アセトアミノフェン(カロナール®、アンヒバ(坐剤®)など)、イブプロフェン(ブルフェン®)などは、お子さんによっては有効です。ただし十分に奏功するとは言えず、1時間ほどで効果が得られてしまうこともあります。一方で1度の発作に対し1回の内服で症状が落ち着く子どもさんもいます。ほか少数ですがメントール系などの塗り薬や温布が効くという方もおられます。

一方、現在治療薬の開発が進んでいます。新型コロナウイルスの影響によっては進捗がずれこむこともありえますが、順調に行けば2021年度には治験を開始できるのではないかと期待されています。



## 小児四肢疼痛発作症の研究の現状

### A. これまでの遺伝疫学からの知見

小児四肢疼痛発作症の患者は、これまでの研究の経緯から、秋田大学医学部附属病院が位置する秋田県から報告されてきた。2016年に発表された論文<sup>1)</sup>においては、特に、家族集積性の強い症例を対象として調査され、全国23名の子供・家族たち6家族(東北、関東、中国地方在住)の協力を得た。全例でSCN11A 遺伝子の変異を認めている(p.R222H変異、p.R222S変異)。

SCN11A 遺伝子の変異は小児の痛みだけでなく、高齢者の疼痛疾患(小脳線維ニューロパシー)、無痛症など様々な痛み関連疾患の原因となることが報告され注目を集めている。

SCN11A 遺伝子p.L811P変異は、ドイツ人の家族において、痛みの感覚の喪失を伴う患者に de novo ミスセンス変異として報告された<sup>2)</sup>。さらに、3例の de novo 変異症例が、ドイツ、スウェーデン、スコットランドで報告された<sup>3)</sup>。疼痛感覚の喪失のみでなく、腸管運動障害に続く成長障害を呈した。腸生検は正常な組織像を示すが、下痢または便秘が見られた。3例すべてに重度の痙攣があり、乳児期に頸部の痙攣を引き起こすほどかゆみがあり、多汗症も持続したと記載されている。また温度に対する知覚は残存していたとされる。

オランダのマーストリヒト大学における比較的高齢の小脳線維ニューロパシー患者393名のうち、SCN11Aの膜貫通部位の高度保存領域にp.I381T変異、p.L1158P変異が4名に認められたと報告された<sup>4)</sup>。これらの例では、疼痛に灼熱感を感じるという特徴が記載されている。さらに同一施設で1139名の小脳線維ニューロパシー患者について遺伝子変異を探索した報告では、9名(0.7%)がSCN11Aの膜貫通部位の高度保存領域に変異を有していた<sup>5)</sup>。SCN11Aと同じ慢害受容器に発現するSCN9A、SCN10A変異も合わせると患者の11.6%がそれらのナトリウムチャンネルに変異を持つことが示されており、純粋に疼痛を示す症例において、ナトリウムチャンネル遺伝子の変異が関わっている可能性が高い。

また小児の発作性の痛みを引き起こす *SCN11A* 遺伝子変異についても、いくつかの報告がある<sup>62,7)</sup>。*SCN11A* 変異、p. R225C、p. A808G、および p. V1184A は、中国人家族および混合ヨーロッパ系の家族で報告されている。これらの影響を受けた症例は、似通った臨床像を共有しており、乳児期早期の疼痛発作の発症、下肢の疼痛の局在、成長に伴う段階的な改善、寒冷暴露または天候の変化による誘発、抗炎症薬による痛みの緩和の可能性が見られる。他の報告では、ドライアイ、下痢、排尿障害、動悸、起立性めまいなどの自律神経機能障害も記載されているが、日本での p. R222H、p. R222S 変異では疼痛のほかの症状は目立つものはなかった。p. R225C、p. V1184A 変異は後に日本の小児四肢疼痛発作症患者においても認められたが、多汗症などの症状は認めなかった<sup>8)</sup>。民族の違いが痛みの症状にほとんど影響を与えないことを示唆しているが、自律神経症状には不一致が依然として残る。いずれにしても、離れた地域で同一の変異が見つかることは、変異がかなり古い時代に生じて、複数の地域に伝達されていることを示唆しており、潜在的な患者のスクリーニングの必要がある。

(原田浩二 / 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野)

(参考文献)

- 1) Okuda H, Noguchi A, Kobayashi H, Kondo D, Harada KH, Youssefian S, Shiho H, Kabata R, Damon Y, Kubota K, Kitano Y, Takayama Y, Hitomi T, Ohno K, Saito Y, Asano T, Tomimaga M, Takahashi T, Koizumi A. Infantile Pain Episodes Associated with Novel Nav1.9 Mutations in Familial Episodic Pain Syndrome in Japanese Families. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154827.
- 2) Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Giesselmann S, Baets J, Ebbinghaus M, Goral RO, Stöberg T, Hennings JC, Bergmann M, Altmüller J, Thiele H, Wetzel A, Nürnberg P, Timmerman V, De Jonghe P, Blum R, Schaible HG, Weis J,

Heinemann SH, Hübner CA, Kurth I. A de novo gain-of-function mutation in *SCN11A* causes loss of pain perception. *Nat Genet*. 2013;45(11):1399-404.

- 3) Woods CG, Babiker MO, Horrocks I, Tolmie J, Kurth I. The phenotype of congenital insensitivity to pain due to the Nav1.9 variant p.L811P. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(5):561-3. Erratum in: *Eur J Hum Genet*. 2015;23(10):1434.
- 4) Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeljmakers JG, Gerrits MM, Tyrrell L, Lauria G, Faber CG, Dib-Hajj SD, Merkies IS, Waxman SG; PROPANE Study Group. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy. *Brain*. 2014;137(Pt 6):1627-42.
- 5) Eijkenboom I, Sopacua M, Hoeljmakers JGJ, de Greef BTA, Lindsey P, Almomani R, Marchi M, Vanoevelen J, Smeets HJM, Waxman SG, Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG, Gerrits MM. Yield of peripheral sodium channels gene screening in pure small fibre neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(3):342-352.
- 6) Zhang XY, Wen J, Yang W, Wang C, Gao L, Zheng LH, Wang T, Ran K, Li Y, Li X, Xu M, Luo J, Feng S, Ma X, Ma H, Chai Z, Zhou Z, Yao J, Zhang X, Liu JY. Gain-of-function mutations in *SCN11A* cause familial episodic pain. *Am J Hum Genet*. 2013;93(5):957-66.
- 7) Leipold E, Hanson-Kahn A, Frick M, Gong P, Bernstein JA, Voigt M, Katona I, Oliver Goral R, Altmüller J, Nürnberg P, Weis J, Hübner CA, Heinemann SH, Kurth I. Cold-aggravated pain in humans caused by a hyperactive Nav1.9 channel mutant. *Nat Commun*. 2015;6:10049.

- 8) Kabata R, Okuda H, Noguchi A, Kondo D, Fujiwara M, Hata K, Kato Y, Ishikawa K, Tanaka M, Sekine Y, Hishikawa N, Mizukami T, Ito J, Akasaka M, Sakurai K, Yoshida T, Minoura H, Hayashi T, Inoshita K, Matsuyama M, Kinjo N, Cao Y, Inoue S, Kobayashi H, Harada KH, Youssefian S, Takahashi T, Koizumi A. Familial episodic limb pain in kindreds with novel Nav1.9 mutations. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208516.

**B. 原因遺伝子の研究**

近年、侵害受容器に発現する電位依存性 Na チャネルの遺伝子の変異が、神経細胞の興奮を引き起こし、様々な痛み関連疾患の原因になることが明らかになってきた。このような、電位依存性 Na チャネルの疼痛における分子機構は、新規鎮痛薬開発の対象としても注目されている。電位依存性ナトリウムチャネルは、Nav1.1-Nav1.9 の 9 種類のサブタイプに分類され、そのうち Nav1.7-1.9 は末梢の知覚ニューロンに局在し、疼痛発現に強く関わっている<sup>9)</sup>。

2012年以來我々は、四肢の痛み発作がある小児の全国調査を行い、疫学調査、遺伝学的解析を進め、Nav1.9 の機能変化をもたらす遺伝子変異を同定した<sup>63,64)</sup>。調査ではまず、共通の臨床症状を有する6家系の協力を得て、遺伝学的解析を行った。共通の臨床症状とは、乳幼児期に疼痛症状を発症し青年期に軽快する、四肢に発作的な痛みを繰り返す、寒冷や暑天候で痛みが誘発される等である。この遺伝子解析により、Nav1.9 p. R222H/p. R222S の 2 種類のミスセンス変異を同定した。次に、*SCN11A* p. R222S 変異の電気的興奮性の変化を評価するために、正常マウスと *SCN11A* p. R222S 変異をもつノックインマウスの脊髄後根神経節ニューロンを用いてカレントクランプ法による電気生理学的な評価を行った。その結果、*SCN11A* p. R222S 変異をもつノックインマウスの脊髄後根神経節ニューロンは、正常マウスと比較して、電気的興奮性が起こりやすいことが確認された。

さらに、これまでの我々の研究過程で、小児期の周期性四肢疼痛の中に、Nav1.9 p. R222H/p. R222S とは異なるナトリウムチャネル遺伝子変異、*SCN11A* p. F814C、*SCN11A* p. F1146S、*SCN3A* p. E44Q を同定した。これらの遺伝子変異に対しても、同様に電気的興奮性の変化を評価し、電気的興奮性が起こりやすいことを確認した。また、我々は *SCN11A* p. L811F の遺伝子変異も同定した。既報では、同部位の変異である *SCN11A* p. L811P が無痛症の原因遺伝子であることが報告されている<sup>65)</sup>。そのため、*SCN11A* p. L811F の

遺伝子変異も、疼痛発現に大きく影響する可能性が示唆される。

我々は、今後さらに全国を対象とした研究を進め、新たな遺伝子変異がないか調査を行う。また、既報では、*SCN11A* の遺伝子変異は、遺伝子型によって、高齢者の小脳神経ニューロパチーや麻痺症、片頭痛などの異なる臨床像が指摘されている<sup>1),4)</sup>。本研究では、同定された遺伝子型がもつ臨床像の詳細を調べ、それぞれに差異がないか調査を行う。

(竹谷 未 / 京都大学大学院医学研究科疼痛疾患創薬科学講座)

#### (参考文献)

- 1) David L H Bennett, C Geoffrey Woods. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol*.2014 ;13(6):587-99.
- 2) Okuda H, Noguchi A, Kondo D, Kobayashi H, Harada HK, Youssefian S, Shioi H, Damon Y, Kubota K, Kitano Y, Takayama Y, Hitomi T, Ohno K, Saito Y, Asano T, Taminaga M, Takahashi T, Koizumi A. Infantile pain episodes associated with novel *Nav1.9* mutations in familial episodic pain syndrome in Japanese families. *PLoS One*.2016;11(5): e0154827
- 3) Kabata R, Okuda H, Noguchi A, Kondo D, Fujiwara M, Hata K, Kato Y, Ishikawa K, Tanaka M, Sekine Y, Hishikawa N, Mizukami T, Ito J, Akasaka M, Sakurai K, Yoshida T, Minoura H, Hayashi T, Inoshita K, Matsuyama M, Kinjo N, Cao Y, Inoue S, Kobayashi H, Harada KH, Youssefian S, Takahashi T, Koizumi A. Familial episodic limb pain in kindreds with novel *Nav1.9* mutations. *PLoS One*. 2018 ;13(12): e0208516.
- 4) 野口篤子,奥田裕子,小林果,小泉昭夫,高橋勉. 小児四肢疼痛発作症. *日本臨床*,2017.75 巻 4 号:641-51
- 5) Leipold E, Liebmann L, Koranek GC, Heinrich T, Giesselmann S, Baets J, Ebbinghaus M, Goral RO, Stöberg T, Hennings JC,

Bergmann M, Altmüller J, Thiele H, Wetzel A, Nürnberg P, Timmerman V, De Jonghe P, Blum R, Schaible HG, Weis J, Heinemann SH, Hübner CA, Kurth I. A de novo gain-of-function mutation in *SCN11A* causes loss of pain perception. *Nat Genet*. 2013 ;45(11):1399-404.

### C. 痛みの原因研究の最新

#### 1. 疼痛モデルマウス作出

小児四肢疼痛発作症の臨床的症候を持つ慢性疼痛家系の遺伝解析によって、疼痛発作に関与する原因遺伝子と考えられる *SCN11A* 遺伝子の変異 (p.R222H/S, p.F114C, p.F1146S) が見つかった。SCN11A は電位依存性イオンチャネルのナトリウムチャネル (*Nav*) 1.9 と呼ばれるタンパク質をコードし、Nav1.9 は生体内で痛みを伝える神経の伝達経路にある神経細胞に発現することが知られている。よって、これら *SCN11A* の遺伝子変異がどのように疼痛発作に関与するかについて検討するため、我々は Nav1.9 変異を持つノックインマウスを作成し、その変異モデルマウスを用いて機能解析を行った。

#### 2. モデルマウスによる疼痛の再現

作出した *SCN11A* p.R222S 変異 (Nav1.9 を構成するアミノ酸の 222 番目のアルギニンがセリンに変化) を持つノックインマウスを用い、これらマウスが野生型 (WT) マウスと比較して疼痛行動を呈するかを、疼痛行動解析という手法を用いて解析した。結果として、本変異モデルマウスは WT マウスに比べ痛覚過敏であることを示した (図 1A, B)<sup>1)</sup>。

また、小児四肢疼痛発作症の疼痛誘発要因の一つである寒冷について、本モデルマウスを 4℃一昼夜寒冷暴露すると、疼痛閾値が低下することを見出した (図 1C)<sup>2)</sup>。これらの実験により、本モデルマウスは小児四肢疼痛発作症のモデルとして疼痛を再現していると考え、疼痛発生のメカニズムについて疼痛経路にある神経活動を電気生理学的に調べることにより変異の疼痛への寄与を解析した。

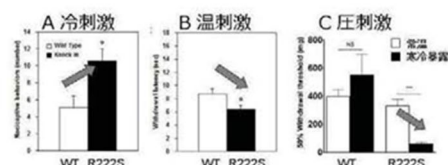


図1: 小児四肢疼痛発作症モデルマウスによる疼痛行動変異  
野生型 (WT) に比べ、Nav1.9 変異型 (p.R222S) のマウスは冷、熱刺激に対する痛みの感じやすさが増大している (A, B)。また寒冷暴露条件によって機械刺激に対する疼痛閾値の低下を示し (C)、モデルマウスにおいても小児四肢疼痛発作症の特徴の一つである寒冷により痛みを感じやすくなる性質を持つことを示している。(参考文献 1)、2)より改変)

#### 3. モデルマウスによる疼痛機序の解明

モデルマウスから痛みの伝達経路の神経細胞である後根神経節 (DRG) ニューロンを単離し、疼痛発作の神経興奮メカニズムを電気生理学的に解析した。結果として、本変異マウス (p.R222S) は WT に比べ、細胞の静止膜電位が有意に脱分極にシフトしており、発火頻度も有意に増大していた (図 2)。以上のことから、Nav1.9 変異により疼痛経路にある DRG ニューロンが発火しやすい状態となり、刺激に対して過剰に興奮することで疼痛発作を引き起こすことを示唆した。

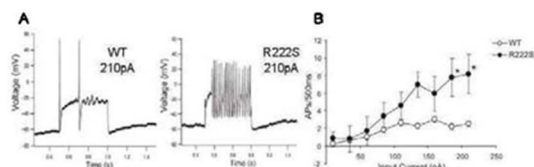


図2: *SCN11A* p.R222S 変異を持つマウスの神経活動  
疼痛経路の DRG ニューロンの発火活動を解析した。野生型 (WT) に比べ、Nav1.9 変異型 (p.R222S) では、同じ入力刺激に対して発火電位の発火が容易になっている (A)、入力刺激 (機械) に対する発火電位の数 (膜電位) を示す。変異型では入力刺激に比例して、発火電位の数が増加し (B)、疼痛経路が活性化されていることを示す。(参考文献 1)より改変)

さらに、*SCN11A* p.F814C, p.F1146S 変異の相同遺伝子変異 (p.F802C, p.F1125S) を持つノックインマウスにおいても、DRGニューロンの静止膜電位は WT に比べ脱分極側へ有意にシフトし、p.F802C 変異では入力抵抗が有意に増加していることが分かった。また p.F802C 変異では発火頻度は p.R222S 変異と同様に有意に増加する (図3A, B)。一方、p.F1125S 変異では発火確率は WT とあまり差はないが、発火確率において小さい入力でも有意に発火することが分かった (図3C)。

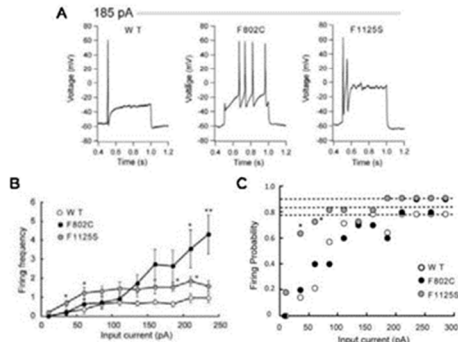


図3: *SCN11A* p.F802C, p.F1146S 変異を持つマウスの神経活動  
*SCN11A* p.F814C, p.F1146S 変異の相同遺伝子変異 (p.F802C, p.F1125S) を持つ変異型マウスの発火活動を示す。p.F802C 変異型マウスでは p.R222S と同様発火頻度が上昇している (A, B)。一方、p.F1125S 変異型マウスでは小さな入力に対する応答性 (発火に至る確率) が高くなっていることを示す (C)。(参考文献 3) より

以上の結果より、これまでに小児四肢疼痛発作症で見つかった *SCN11A* 変異は、神経細胞が定常状態においても WT に比べ発火しやすい状態であり、その応答性は異なるが入力に対する興奮性は高く、疼痛経路が活性化しやすいことが分かった。

#### 4. 今後の課題

これまでの研究で、小児四肢疼痛発作症の疼痛疾患家系から見つかった *SCN11A* 変異は疼痛経路の神経細胞を過興奮させることで疼痛を引き起こすことが示唆された。今後は引き続き本疾患に關与する新たな変異の探索および機能解析と、既出変異が Nav1.9 チャネルタンパクの持つチャネル機能に対してどのように寄与して細胞を過興奮させているのかを探索することが課題である。

(奥田裕子 / 京都大学大学院医学研究科疼痛疾患創薬科学講座)

#### (参考文献)

- 1) Okuda H, Noguchi A, Kondo D, Kobayashi H, Harada HK, Youssefian S, Shioi H, Doman Y, Kubota K, Kitano Y, Takayama Y, Hitomi T, Ohno K, Saito Y, Asano T, Taminaga M, Takahashi T, Koizumi A. Infantile pain episodes associated with novel Nav1.9 mutations in familial episodic pain syndrome in Japanese families. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0154827
- 2) Matsubara Y, Okuda H, Harada KH, Youssefian S, Koizumi A. Mechanical allodynia triggered by cold exposure in mice with the *Scn11a* p.R222S mutation: a novel model of drug therapy for neuropathic pain related to Nav1.9. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020; pp.1-8
- 3) Kabata R, Okuda H, Noguchi A, Kondo D, Fujiwara M, Hata K, Kato Y, Ishikawa K, Tanaka M, Sekine Y, Hishikawa N, Mizukami T, Ito J, Akasaka M, Sakurai K, Yoshida T, Minoura H, Hayashi T, Inoshita K, Matsuyama M, Kinjo N, Cao Y, Inoue S, Kobayashi H, Harada KH, Youssefian S, Takahashi T, Koizumi A. Familial episodic limb pain in kindreds with novel Nav1.9 mutations. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0208516.

#### D. 治療に関する研究 (research for the treatment)

小児四肢疼痛発作症の特異的な治療薬は未だ存在せず、臨床現場では各医師の判断および患児の疼痛の程度によって既存の鎮痛薬などで対応している。小児四肢疼痛発作症のメカニズムとして、抹消の感覚神経で発現するナトリウムチャンネル 1.7、ナトリウムチャンネル 1.8 およびナトリウムチャンネル 1.9 が関与すると想定されている。とくに小児四肢疼痛発作症のうち家族性のナトリウムチャンネル 1.9 の機能獲得変異を有する典型例では、ナトリウムチャンネル 1.9 に選択的な阻害薬が有効と考えられる。しかし、既存する局所麻酔薬や、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、市販のナトリウムチャンネル阻害薬は、ナトリウムチャンネルの選択性が乏しく中枢性のナトリウムチャンネルを介する副作用や心毒性のリスクなど副作用が課題となっている。特に小児期に長期にわたり投与するため副作用への配慮は重要であり、ナトリウムチャンネル 1.9 に選択性の高い薬剤の開発が望まれる。

現在、我々の研究グループである京都大学と企業との共同研究として、京都大学が開発した小児四肢疼痛発作症モデルマウスを用いた疼痛治療薬候補の効果検証および作用機序解明を目指している。選択的ナトリウムチャンネル阻害薬は、中枢性副作用および心臓、筋肉への作用がない安全性の高い疼痛治療薬になり得るため、既存の疼痛薬では効果の乏しい小児四肢疼痛発作症の治療薬として注目されている。

また、企業が開発した選択的 Nav 阻害薬に関して、現在日本国内の小児四肢疼痛発作症患者を対象とした治験の準備が進んでおり、既に医薬品医療機器総合機構に申請し 2021 年第一四半期に開始を目指している。

(奥田裕子 / 京都大学大学院医学研究科疼痛疾患創薬科学講座)  
(共同研究者: Shohab Youssefian, 小泉昭夫)

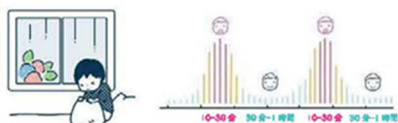
## 症 例 集

## < 症例 >

### ◎ 4歳女児

乳児期よりよく泣く子だった。2歳ごろにおしゃべりができるようになってから、足を痛がることに気づかれた。

痛みは膝、足首が多いが肘や手首にも生じ、さらには前腕、もも、すねに生じることもあった。さらには時間と共に痛みの部位が移動したり、または複数の部位が痛くなることもあった。痛みは不定期におこり、雨天や寒い日、また台風の前や梅雨時期に多く生じた。1回の痛みは10-30分程度ではあるがその後少し痛みが和らぐ時間が30-1時間ほどあり、また痛くなるという周期を数回繰り返すものだった。



この痛みのために夜は眠ることができず、朝になっても熱くことが度々あった。そのため午前中に痛みがあるときはその都度幼稚園を休んでいた。痛み発作の間は何もすることができず、食欲がおち、ごろごろしていることも多かった。

患児のお父さんもまた、小児期に同じような経験があった。痛みは「重く鈍い、なんともいいがたい苦しさ」「直接骨をぐりぐりと触られているような感覚」「古傷がうずくようなかんじ」などと表現された。病院で調べても異常はなく、こどものころは痛みで学校を休むとさぼりや怠けだと捉えられることがたびたびあった。

父子ともに、痛みはお風呂やお湯で温めたり、強めのマッサージなどで軽減したが十分とはいえず、痛みによる生活への影響が大きいことがわかった。

4歳のとき、痛みの原因を探るために小児科クリニックよりA病院を紹介受診された。血液検査やレントゲン撮影、MRI検査、ファブリー痛の酵素活性測定など各種の検査を行っても原因はつかめなかった。一方、お父さんの詳細なお話においてご家族に同じ症状の方が複数存在することがわかり、遺伝性の病気が想定された。医学論文の検索をしていくと、国内の他の地域でも同様の経過をお持ちの家系が存在することが判明した。これらのご家系にご協力をいただき、エクソーム解析および連鎖解析を実施したところ、患者さんにおいてはナトリウムチャンネル1.9 (Nav1.9)に、痛みに過敏になるような変化が起きていることが明らかになった。



## 小児四肢疼痛発作症研究グループ

### 共同研究者

#### <研究代表者>

高橋 勉	秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授
------	------------------------

#### <研究分担者>

野口篤子	秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座 助教
原田浩二	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 環境衛生学分野 准教授
真田裕子	京都大学大学院医学研究科疼痛疾患創薬科学講座 特定准教授
秋岡健司	京都府立医科大学大学院小児科学 准教授 (血液腫瘍免疫グループ)
吉田健司	京都大学医学部附属病院小児科 助教(神経グループ)
竹谷 朱	京都大学大学院医学研究科疼痛疾患創薬科学講座 特定助教

<研究協力者>

石川 健	岩手医科大学小児科 講師
浅野 健	日本医科大学千葉北総病院小児科 部長
間根裕司	静岡県立こども病院総合診療科 科長
小林 果	三重大学医学系研究科環境分子医学 講師
藤原倫昌	福山医療センター小児科 医長
菱川 望	倉敷平成病院脳神経内科 部長
水上智之	熊本医療センター小児科 部長
人見敏明	聖マリアンナ医科大学予防医学 准教授
Shohab Youssefian	京都大学医学研究科分子バイオサイエンス 教授
和田恵子	岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学 准教授
小泉昭夫	京都保健会 社会健康医学福祉研究所 所長

ホームページ情報

厚生労働省

<http://www.mhlw.go.jp/>

小児四肢疼痛発作症HP

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~lelp/index.html>



※左図のQRコードを読み込みますと、小児四肢疼痛発作症のホームページをご覧いただけます。



小児四肢疼痛発作症ハンドブック

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
「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 編著

発行 令和3年2月  
発行所 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
「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

班長 高橋 勉  
編集 野口篤子  
事務局 〒010-8543 秋田県秋田市本道1-1-1  
秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座  
印刷所 秋田協同印刷株式会社 秋田県秋田市八橋南二丁目10-34

● 資料6：パンフレット（一般向け）（両面、三つ折り）

◆◆◆ こんな症状はありませんか？ ◆◆◆

A) 乳幼児期から突発的な痛みを繰り返している

B) 痛みは、四肢（膝・足首・肘・手首が多い）、体幹（背中や胸、お腹）には症状が出ない

C) 痛み発作が月に3回以上、3か月以上続いている（発作は、数分から数十分の痛みを繰り返す）

1) 家族に同じような症状を持つ方がいる（注：成人期以降に痛みは軽減する）

2) 寒冷、低気圧・悪天候、疲労のいずれかが痛みの原因となっている

3) 痛みに耐えきれず、日常生活上の支障（登園・登校ができないなど）や睡眠障害を伴う

A) B) C) 全てに該当、1) 2) 3) のうち2項目以上に該当したら、小児四肢疼痛発作症の疑いがあるかもしれません。一度、医療機関に相談してみましょう。

しょうじし し どうとうほっさししょう  
「小児四肢疼痛発作症」とは

どのような病気？




厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患取組研究事業)

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




※上記のQRコードを読み込みますと、  
小児四肢疼痛発作症のホームページをご覧いただけます。  
(<http://www.med.akita-u.ac.jp/~ielp/index.html>)

◆ どのような病気？

「小児四肢疼痛発作症」は、乳幼児期から手足に突発的な痛みを繰り返す病気です。この病気は、血液検査やレントゲンなどの検査しても異常はみつかりません。

o) 痛みの特徴

痛みは下図のような部位に出ますが、はれたり赤くなったりすることはありません。背中や胸、おなかに痛みが出ないのが特徴です。症状が起これば不定期で、数分から数十分続き、一旦おさまり、また痛くなるといったサイクルを数回繰り返します。繰り返さないこともあります。月に数回以上の頻度で痛みがみられます。



よく出る部位      ときどき出る部位

c) 痛みの誘因

「天気の前れる前」や「寒くなる時」に症状が出ることが多く、低気圧や寒さが痛みのきっかけになる傾向があります。梅雨や台風の日にも痛みが出ます。また疲労や寝不足も発作の引き金となり、運動会や遠足があった日の夜に痛くなることもあります。痛みのない時には一切の症状がありません。



◆ この病気は遺伝するの？

私たちは親からそれぞれ遺伝子をもらうので、遺伝子の多くをペアで持っています。この病気はペアのどちらか一方の遺伝子に病的な変化（変異）があるときに発症します。

ほぼ全例で  
ご両親のどちらか一方に  
同じ症状があることが  
わかっています



b) 発症時期

発症時期は正確には不明ですが、乳児期には夜泣き、理由もなく不機嫌になる、などがみられます。1-2歳ごろに言葉が話すようになってから気づかれることが多く、幼児期前半ごろまでに症状が出始めると考えられます。小学～中学生時には症状がはっきりとあらわれます。

親が気づくのは  
子供が言葉を  
話すようになってから



乳児期    3歳    小学生    20代

◆ 成長痛とは違うの？

この病気は「成長痛」によく似ていますが、成長痛よりもずっと症状が強い病気です。

「成長痛」は、膝やすね、ふくらはぎを痛がることが多い一時的な足の痛みで、幼児から小学校低学年によくみられます。夜寝る前などに痛みを感じても眠れないほどのものは少なく朝には痛みは消失しています。痛みのために学校に行けなくなるということは基本的にはありません。

◆ どうやって診断するの？

症状と遺伝子検査を組み合わせて診断します。この病気は遺伝する可能性があるため、ご家族に同じような症状の方がいらっしゃるかどうか（家族歴）が非常に参考になります。また、手足の疼痛をひき起こす他の病気を否定することも重要です。



◆ 普段の生活や学校生活への影響は？

朝から痛みのあるときは登園・登校ができない、登校しても痛みで我慢できず早退した、保健室で休んでいた、体育に参加できなかった、など保育園や学校生活に支障がでることがあります。

おうちでは、なかなか寝付けない、夜間に目覚める、食事がすまない、遊ぶこともなくごろごろしている、転げ回って痛がる、歩かない、など日常生活への影響があります。

◆ 原因はなに？

「小児四肢疼痛発作症」では、「痛みのシグナル」を適切に伝えるためのスイッチの一つ、「ナトリウムチャンネル 1.9 (Nav1.9)」のはたらきが正常よりも強くなっています。この変化は後援などで生じるのではなく、体質的（遺伝的）にこのようなタンパク質ができてしまうのが原因です。

◆ 治療法はあるの？

特別な治療はまだありませんが、保温、マッサージ、鎮痛剤のような対症によって痛みが和らぐことが多いようです。痛い時にその部位を冷やすとともに痛みが増すため、温めたりさすったりすると緩和する傾向があります。



- 資料 7 : 診断基準 (案)

### 小児四肢疼痛発作症診断基準案

#### 主項目

- A) 乳幼児期に始まる反復性の発作性疼痛。
- B) 疼痛発作は主に四肢に生じる。
- C) 疼痛発作は月 3 回以上で 3 か月以上続く。

#### 副項目

- 1) 家族歴を有する (注 : 疼痛発作は成人期以降には軽減する)。
- 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。

#### Definite

主項目 3 つを満たし、SCN11A 遺伝子に病的バリエントを認める場合。

#### Probable

主項目 3 つと副項目の 1) を含めた 2 項目以上を満たし、疼痛の原因となる他の疾患を認めない場合。



● 資料 8 : 鑑別診断

<p>&lt;自己免疫疾患&gt;</p>	<p>自己免疫疾患(若年性特発性関節炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群、SLE,皮膚筋炎、MCTD など)、 IgA 血管炎(アレルギー性紫斑病)、川崎病、炎症性腸疾患関連関節炎</p>
<p>&lt;血液腫瘍性疾患&gt;</p>	<p>白血病、悪性リンパ種、神経芽細胞腫、ランゲルハンス組織球症 骨軟部腫瘍(骨肉腫、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫など) 骨転移、血液凝固異常(血友病など)による関節内出血</p>
<p>&lt;外傷&gt;</p>	<p>骨折、骨挫傷、捻挫、脱臼、神経損傷、虐待</p>
<p>&lt;骨・整形外科疾患&gt;</p>	<p>オスグッド病、ペルテス病、シーバー病、単純性・化膿性股関節炎、大腿骨頭すべり症、骨髓炎、一過性滑膜炎、フライバーグ病、肘内障、扁平足</p>
<p>&lt;筋・腱疾患&gt;</p>	<p>筋炎、筋挫傷、腱鞘炎</p>
<p>&lt;代謝内分泌疾患&gt;</p>	<p>ファブリー病、ゴーシェ病、脂肪酸代謝異常、筋型糖原病、痛風、ポルフィリン症、低フォスファターゼ血症、くる病</p>
<p>&lt;感染症&gt;</p>	<p>パルボ B19、マイコプラズマ、手足口病、インフルエンザ、コクサッキー、風疹、溶連菌など</p>
<p>&lt;神経・精神疾患&gt;</p>	<p>ニューロパチー、線維筋痛症、肢端紅痛症、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、アロディニア、むずむず足症候群、心因性疼痛</p>
<p>&lt;その他&gt;</p>	<p>自己炎症性疾患、薬剤・重金属・ワクチン等によるニューロパチー、凍傷、成長痛</p>