

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

小児四肢疼痛発作症における疼痛指標を含む
重症度分類及び診療体制の構築に関する研究

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、先行研究（令和元年度厚労科研「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」）に引き続いて臨床調査を実施した。本研究では疾患の特性・客観的な指標に基づいた「小児の疼痛指標を含んだ重症度分類」作成のための調査研究を立案実施した。また先行研究で判明した成人期症状残存者の存在についてその詳細の把握を行い、難病要件の適合性についての評価を予定した。一方、国内患者の遺伝学的スクリーニングについても AMED と連携し、遺伝学的評価を含めた患者レジストリデータの蓄積を継続した。また以前からの研究班ホームページからの情報発信の継続、患者交流会などの活動も実施した。ほか、かずさ DNA 研究所との連携を通し、遺伝学的検査の提供体制の整備に努める等の点で、小児四肢疼痛発作症の診療体制構築の進歩に寄与した。

研究分担者

野口篤子 秋田大学大学院医学系研究科 講師
原田浩二 京都大学大学院医学研究科 准教授
手塚 徹 京都大学大学院医学研究科
特定講師
吉田健司 京都大学大学院医学研究科 助教
秋岡親司 京都府立医科大学医学研究科准教授
天谷文昌 京都府立医科大学医学研究科 教授
奥田裕子 京都府立医科大学医学部
プロジェクト研究員
白石秀明 北海道大学大学病院 講師
衛藤 薫 東京女子医科大学医学部 講師

A. 研究目的

小児四肢疼痛発作症は、乳幼児期に始まり小児期中心に四肢疼痛発作を繰返す遺伝性疼痛疾患である（Okuda et al. PLoS One、2016）。前研究として令和元年度厚労科研「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」では、全国疫学調査および診断基準案の作成を行った。疫学調査やその後のレジストリデータからは疾患の重症度は多様であること、そして成人期にも症状が持続する症例が存在することが判明した。

本年度は前年に準備した「小児の疼痛指標を含んだ重症度分類」作成のための調査研究を実施することとした。また可能な範囲で成人患者の評価

を行い、難病要件の適合性について評価を予定した。

B. 研究方法

B-1. 疼痛疾患の特性に基づいた「小児の疼痛指標を含んだ重症度分類」の作成

前全国疫学調査で把握された患者において、小児四肢疼痛発作症の重症度分類を創案する。疼痛疾患としてその特性に合った重症度を作成するため、疼痛指標として、1)痛みの評価(VAS、FRS)、2)痛みの性質(SF-MPQ-2 など)、3)日常生活支障度(PDAS など)、4)生活の質(SF-36 など)、5)心理・精神面、6)社会環境面、等を参考に、本疾患の特性を拾い上げた重症度分類を作成する。候補となる疼痛評価尺度を選定し、全国疫学調査(2次)での患者レジストリ 164 名のうち、10 名前後を対象として、パイロット調査を実施し、回答の困難さなどがないことを確認した上で、全国へ配布する。

B-2. 非典型例(成人例)に対する国内調査

・疼痛成人期移行群に対する調査研究

前研究(令和元年～令和 2 年)国内調査で登録された 164 名のうち、明らかとなった非典型例(疼痛成人期移行群)に対して、成人期の臨床症状の調査を実施する。令和 4 年度は、調査項目の設定や倫理委員会承認などを行う。令和 5 年度は、実際の調査を実施し、データを集計して成人期の現状を明らかとする。

B-3. 疾患啓発と患者会設立支援

前研究で作成した疾患ホームページ公開の更新、疾患ハンドブックとパンフレットを用いた学会や学校生活支援団体などへの疾患啓発、患者会設立支援や患者会での講演会開催支援など行う。

B-4. 研究班会議の開催予定

研究代表者の所属施設を事務局として、年 2 回の研究班会議を Web 開催する。疼痛評価を含んだ重症度分類の作成については、担当者間が相互連絡を取りながら作成の研究を実施する。

C. 研究結果

C-1. 疼痛疾患の特性に基づいた「小児の疼痛指標を含んだ重症度分類」の作成 (資料 1、2)

前全国疫学調査で把握された患者において、小児四肢疼痛発作症の重症度分類を創案した。疼痛疾患としてその特性に合った重症度を作成するため、はじめに一般的に認知・使用されている疼痛指標、すなわち 1)痛みの評価(VAS:Visual Analogue Scale、FRS:Facial Rating Scale)、2)痛みの性質(SF-MPQ-2、短縮版マギル質問票)、3)日常生活支障度(疼痛生活障害評価尺度 Pain Disability Assessment Scale:PDAS、日本語版 EuroQol、PedsQL)、などを参照し、本疾患患者の重症度評価として使用できるかの討議を行った。

本研究の対象が小児であるため、症状を的確に言語化できないこと、痛み以外に客観的な指標がないこと(血液検査データや画像所見が全て正常なので評価できない)、疼痛が発作性であること、などの特殊性を考慮し、本疾患の特性を拾い上げかつ既存の評価尺度(主に PedsQL)の内容を取り入れた重症度分類案を作成した(資料 1)。本案の特徴としては、自己表現ができない乳幼児が対象でも保護者の観察所見で記載できる点、診断基準案の項目をある程度包含しそのなかに重症度をランク分けした点、である。は患者本人もしくは保護者に記載いただき、直接研究責任者へ郵送してもらう形式とした。

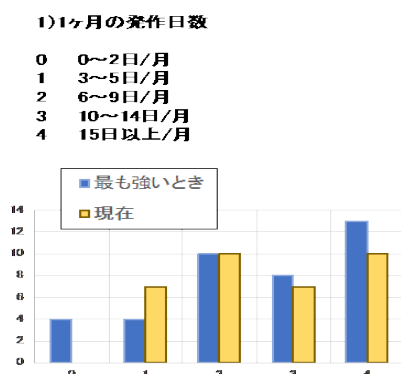
調査書類はこれまでに遺伝学的評価の依頼をう

けて解析した患者の主治医へ郵送し、患者より直接研究事務局へ回答を郵送していただいた。

研究期間中には小児患者 39 名（調査時年齢は 3.7—18.5 歳（平均 8.9 歳、中央値 9.8 歳、SD4.3 歳））から回答を得た。

1) 月の発作回数

回数を後述のように分類・スコア化して選択式とし、最も症状の強い時と現在との 2 点で評価された。0:0～2 日/月、1:3～5 日/月、2:6～9 日/月、3:10～14 日/月、4:15 日以上/月。結果はグラフに示すようにスコア 0 から 4 まで満遍なく分布していたが、中央値は 6-9 回/月であった。



2) 体育や部活動、スポーツ（幼児では遊び）

スコアを以下のように定義した。0：支障なし、1:参加はするがうまくできない（我慢している）、2:参加できないことがある（数回/年以上）、3:参加できない（1 日/月以上）、4:参加できない（5 日/月以上）。体育やスポーツ活動に参加できない日が年に数回以上存在する例が半数～8 割にのぼることが明らかとなった。

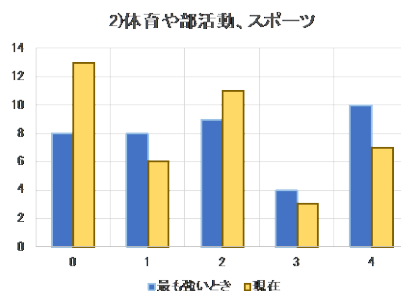
3) 睡眠への影響

入眠困難、夜間覚醒によって翌日支障を生じる（朝起きられない、日中寝不足）の頻度について問うた。0:0 日/月、1:1～3 日/月、2:4～6 日/月、3:7～9 日/月、4:10 日以上/月。本項目はスコア 2 をピークとした分布を示しており、多数症例は月に 4

—9 日であった。

2) 体育や部活動、スポーツ（幼児では遊び）

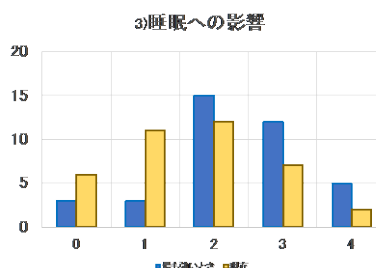
- | | |
|---|-----------------------|
| 0 | 支障なし |
| 1 | 参加はするがうまくできない（我慢している） |
| 2 | 参加できないことがある（数回/年以上） |
| 3 | 参加できない（1日/月以上） |
| 4 | 参加できない（5日/月以上） |



3) 睡眠への影響

入眠困難、夜間覚醒によって翌日支障を生じる（朝起きられない、日中寝不足）の頻度

- | | |
|---|---------|
| 0 | 0日/月 |
| 1 | 1～3日/月 |
| 2 | 4～6日/月 |
| 3 | 7～9日/月 |
| 4 | 10日以上/月 |



4) 日常生活動作の制限

以下の項目のうち何項目が該当するかの回答を得た。

・ 歩行困難・ものを持つことができない・階段昇降・走るのが困難・登園・登校・授業参加に支障あり・食事・入浴などの生活動作に支障あり。
0：なし、1:1 項目、2:2 項目、3:3 項目、4：4 項目。その結果圧倒的に 4 項目とも該当する例が多く存在し、日常生活動作に関してはほとんどの児が発作中は歩行・ものを持つ、階段昇降が困難で

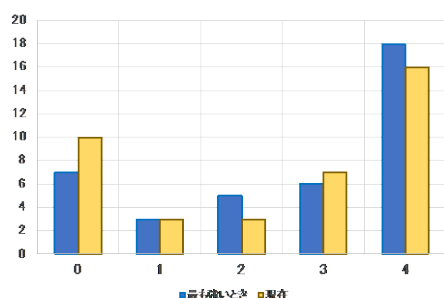
あり、学校や幼稚園生活への支障、食事や入浴への影響があることを述べていた

4) 日常生活動作の制限

- ・ 歩行困難・ものを持つことができない
- ・ 階段昇降・走るのが困難
- ・ 登園・登校・授業参加に支障あり
- ・ 食事・入浴などの生活動作に支障あり

0 なし
1 1項目
2 2項目
3 3項目
4 4項目

4) 日常生活動作の制限



5) 他臓器症状の合併

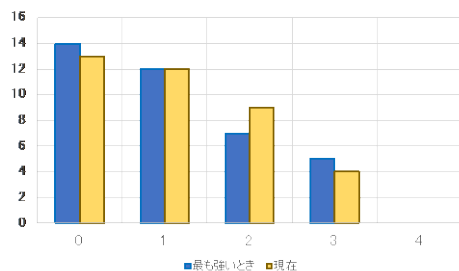
以下のうちの該当項目を回答した。・消化器症状・偏頭痛・四肢の痺れ感や脱力感。0 : なし、1 : 1項目、2 : 2項目、3 : 3項目。多くの例では他臓器症状は認めなかったが、一部には複数の随伴症状を有していることが判明した。

5) 他臓器症状の合併

- ・ 消化器症状
- ・ 偏頭痛
- ・ 四肢の痺れ感や脱力感

0 なし
1 1項目
2 2項目
3 3項目

5) 他臓器症状の合併



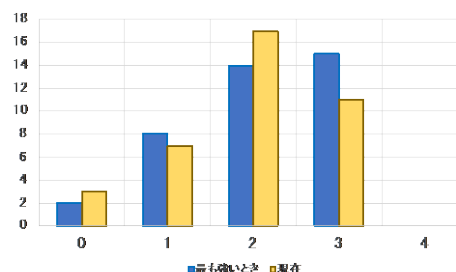
6) 薬物使用状況

0 : 使用なし、1 : 月の使用回数 3 回未満、2 : 月の使用回数 4-10 回、3 : 月の使用回数:10 回以上。結果としては月に 4—10 回が最多であるが症例によっては 10 回以上、もしくはきりがないので飲まない、という例も存在した。

6) 薬物使用状況

0 使用なし
1 月の使用回数:3回未満
2 月の使用回数:4-10回
3 月の使用回数:10回以上

6) 薬物使用状況



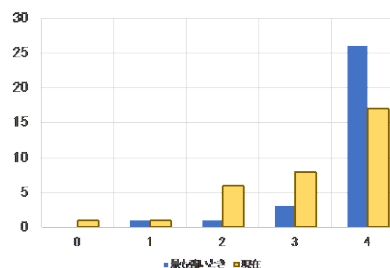
7) 直近の1ヶ月における痛みの強さ

疼痛がひどいときの状態を NRS 0-10(もしくは face scale)で示してもらった。0 : 0 (face scale で 0)、1 : 1-4 (face scale で 2-4)、2 : 5-7 (face scale で 6)、3 : 8-9 (face scale で 8)、4 : 10 (face scale で 10)。結果、圧倒的にスコア 4 が多数を占めた。

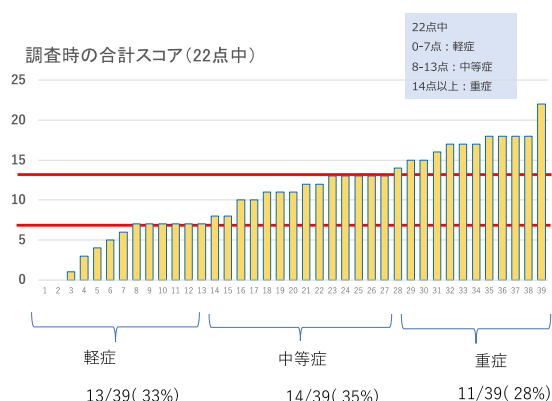
7) 直近の1ヶ月における痛みの強さ NRS 0-10(もしくはface scale)

0 0 (face scaleで0)
1 1-4 (face scaleで2-4)
2 5-7 (face scaleで6)
3 8-9 (face scaleで8)
4 10 (face scaleで10)

7) 直近の1ヶ月における痛みの強さ
(ひどいとき)
NRS 0-10(もしくはface scale)



また重症度分類を暫定的に規定するにあたり、最後の 7)NRS を除いた 1)～6)のスコアを合計して 22 点満点とし、0-7 点、8—13 点、14—22 点でほぼ 1/3 ずつ軽症・中等症・重症となるよう分類したところ、今回の回答群は各 13 名(33%)・14 名(35%)・11 名(28%)に仕分けされ、作成した重症度スコアを使用すると全体症例が極度に偏ることなく三分されることが伺えた。



C-2. 非典型例に対する国内調査およびエクソーム解析等より詳細な遺伝学的スクリーニング

・疼痛成人期移行群に対する調査研究（資料 1、3)

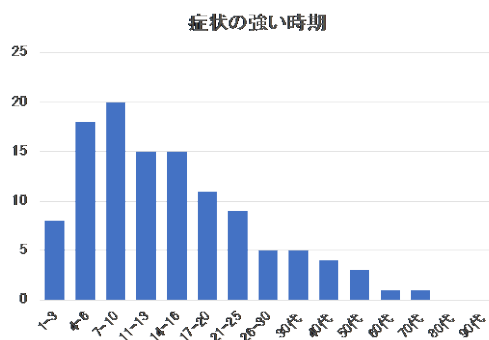
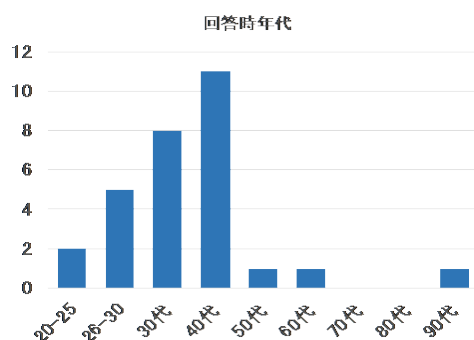
前研究(令和元年～令和 2 年)国内調査で登録された 164 名のうち、明らかとなった疼痛成人期移行群に対しての調査を企画した。各症例の家系内親族の疼痛成人期移行群の発症頻度、成人期疼痛の特徴、QOL 調査のため、その調査項目と調査計画について審議し、倫理委員会承認を得た。

はじめに小児患者の重症度分類検討時と同様、成人の疼痛指標について既存のものをピックアップし、本疾患患者での評価に有用であるかを討議した。具体的には、1)痛みの評価(NRS: Numerical Rating Scale, Pain Detect)、2)痛みの性質(SF-MPQ-2, 短縮版マギル質問票)、3)日常生活支障度(疼痛生活障害評価尺度 Pain Disability Assessment Scale:PDAS、日本語版 EuroQol)、4)心理的尺度(HADS(Hospital Anxiety an

dDepression scale))について検討した。

その結果、成人後の症状の有無から始まり、症状残存の場合はその頻度や強さ、日常生活の障害度、薬物使用状況、などの項目を設定した。既存の評価尺度として、HADS(Hospital Anxiety and Depression scale)、Pain Disability Assessment Scale:PDAS を採用し、アンケート内に含めた。調査書類はこれまでに遺伝学的評価の依頼をうけて解析した患者の主治医へ郵送し、患者より直接研究事務局へ回答を郵送していただいた。

研究期間中には成人 26 名から回答を得た。回答時年齢は平均 39.3 歳(20 歳から 98 歳)、年代は 40 歳代が最も多く、成人期にも症状残存している例が 22 名(85%)と多数であり、平均 発作回数は 5.4 回/月(0.3-20 回/月)、痛み発作の持続時間 平均 116 分(10 - 720 分)、強い発作時の NRS は平均 7.6(2-10)、一般的な発作時 NRS は平均 4.9(2-8)であった。



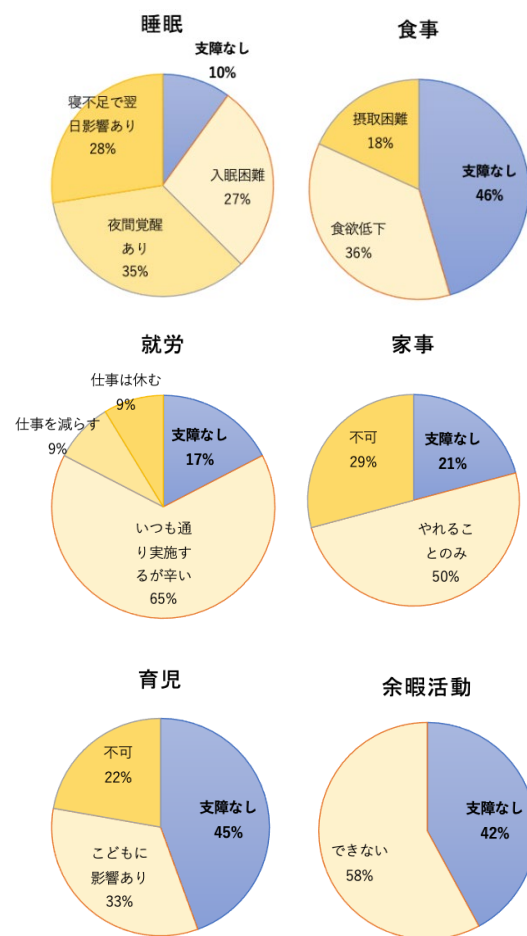
遺伝学的評価の判明しているのは *SCN11A*

p.R222H:12 名、p.R225C1 名、p.S697P 4 名(確定は 2 名)、部位不明 1 名、遺伝子異常は不明またはなしが 8 名であった。過去に症状の強かった時期は 7-10 歳が最多であり、以後徐々に減少している。発作の誘発要因については複数回答で、疲労(73%)、雨や雪(73%)、気温の低下(64%)、梅雨(45%)、台風(40%)、気圧の低下(36%)、気温の上昇(27%)、心的ストレス(23%)、寝不足(14%)、に加え、自由回答で飲酒後(27%)が複数記載されていたことは特徴的であった。コメントとして「飲酒時は 100%痛くなる」「飲酒によって 7 割の確率で痛む」「飲む前は痛み止めを内服する」などがみられた。

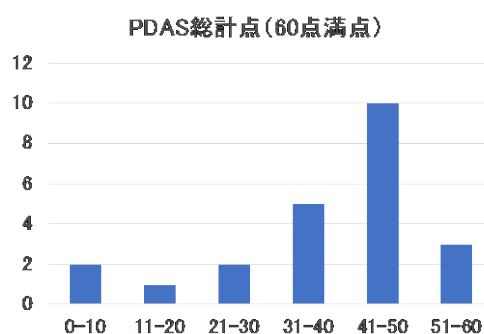
表1 疼痛発作誘発要因 (複数回答)

	人数	割合
肉体疲労	15	68%
寝不足	3	14%
心的ストレス	4	18%
雨や雪	15	68%
台風	9	41%
梅雨	10	43%
気温の低下	14	45%
気温の上昇	6	27%
気圧の低下	8	36%
その他	飲酒 6	27%

日常生活への影響については、何らかの支障がある割合は睡眠(寝不足、覚醒、入眠困難)77%、食事(食欲低下、摂取困難など)46%、就労(病欠、仕事量を減らす、など)73%、家事(不可もしくはやれることが減る)73%、育児(不可もしくは子どもへの影響あり)60%、余暇活動(できない)50%、という結果であった。



また PDAS(慢性疼痛の指標)スコアは平均 37.0 点と高値であった。一方 HADS スコアに関しては不安尺度の平 5.3、抑うつ尺度の平均 5.3 点であり、有意な精神衛生上の問題点は存在しないも、社会生活へは依然影響が残存することが示された。



● HADS

		不安尺度	抑うつ尺度
0-7 点	問題なし	15名	19名
8-10 点	疑い	8名	4名
11-21 点	確実	1名	1名
	平均	5.3点	5.3点

C-3. 疾患啓発と患者会設立支援

前研究で作成した疾患ホームページを引継ぎ本研究班として運用した。患者会準備に関する情報提示、疾患ハンドブックとパンフレット(前年作成)のPDFをHPから誰でもダウンロード可能とし、疾患啓発に努めた。また随時患者や各医療機関からの問い合わせをメールで受付けた。これまでにメールで121家系(2年間のメール受信数319通)からの相談があり、その一部は居住地域に近い場所の共同研究機関、研究協力機関、過去に遺伝学的解析に参加した施設、などを紹介し、受診されている。

患者会設立支援としては、患者会準備委員会が運営するLINEオープンチャットの立ち上げに関与した。医学的な見地からその活用について討議に入り、また啓発活動に関わった。

患者会に関連する講演会開催支援として令和4年度、令和5年度それぞれオンラインセミナーを開催した。令和4年度は研究班員のほか、過去に患者レジストリに登録された症例の主治医、患者さんにも案内し、自由参加していただいた。第一部は班員主体の学術セミナーとしてNav1.5および不整脈に関する講演、および小児の疼痛評価についての講演をそれぞれの分野の第一人者に依頼した。第二部は主に患者に向けての疾患の勉強会という趣旨で講演を行った。第三部では、患者会準備委員会の方を主体に普段の生活状況などをお話していただき、患者さん同士の交流の場となった。

令和5年度も12/20にオンラインセミナーを開催し、「遺伝」、および「痛み」をテーマにした班員の講演(秋岡親司医師、吉田健二医師)とその後の患者・班員間の交流会の二部構成とした。前年よりも多数の患者家族の参加がえられ、普段の思いを語り合える有意義な企画となった。

<2024/12/10 15:00-16:30 研究班主催オンラインセミナー>(資料4)

第一部 患者会セミナー

- 講演1:吉田健司「よくわかる遺伝のお話」
- 講演2:秋岡親司「病気として痛みを捉えること」

第二部 患者会との交流会

C-4 研究班会議開催

2回の班会議をオンラインにて開催した(2023/6/21, 2023/12/10)ほか、論文作成にあたっては繰り返しのメール審議、討論を行った。

C-5. 遺伝学的検査の提供体制の整備

疾患啓発活動の成果として徐々に疾患認知度が上昇し、それとともに患者の遺伝学的検査のニーズも常に一定数存在するようになった。これまではAMED研究班と連携して遺伝子解析を継続してきたが、次年度以降は研究としての解析が一旦終了となることをうけ、かずさDNA研究所へ継続的な遺伝学的検査の実施について依頼し、了承を得た。種々の整備を経て2022年11月2日から、保険外診療ではあるも全国の医療機関から遺伝子検査の提出が可能となった。この検査では小児四肢疼痛発作症で判明している原因遺伝子SCN11A, SCN10A, SCN9Aの3遺伝子をNGSで解析し、データの評価支援は当研究班員が担当することとした(小泉、手塚、吉田、奥田、野口)。2024年3月

末までに 44 件の評価支援を実施した。

D. 考察

令和 5 年度にはこの小児重症度分類の調査を全国患者で実施した。項目によっては、回答が均等に分散した項目もあれば、ある程度一定の傾向を示す項目も存在する反面、全体のスコアとしては対象集団重症度に応じておおよそ均等に 3 つの群(軽症、中等症、重症)に分類されており、各項目はさらなるブラッシュアップが望ましい反面、調査自体は、国内患者全体の病状の傾向を反映することができていたと思われる。

また、研究班で蓄積した臨床情報および遺伝学的情報をもとに expert opinion として一旦暫定臨床診断基準(表)を作成し、これまでのレジストリ症例における一致率を検証した。

表:小児四肢疼痛発作症の診断基準(暫定案)

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	
家族歴を有する。(注:疼痛発作は成人期以降に軽減することが多いが、中には持続する症例も存在する)	
1)	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。
2)	疼痛は耐え難く、日常生活上の支障や睡眠障害を伴う。
3)	
Definite	主項目3つを満たし、SCN11A、SCN10A、SCN9A 遺伝子のいずれか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。

その結果 SCN11A の病的バリエーション集団の 97%(41/42)、SCN10A の 92%(13/14)、SCN9A の 75%(6/8)が診断基準に合致していた。本検証では正常対象集団がないので真の陰性的中度は不明であるが、病的バリエーション保持者の拾い上げにおいては十分であると考えられた。

成人期の臨床症状のアンケートについては、そ

の目的が現況の把握であるために、これまでの小児臨床アンケートを転用しながら、成人における日常生活障害の度合いを含めた。また、心理的な負担や子どもに遺伝したことについての思いを記載していただく欄を設け、遺伝性疾患に対する意識についても聴取することとした。

令和 5 年度の調査の結果、成人期も疼痛症状が残存するという回答が返信の 8 割にも上った。本調査は患者の自由参加であるために、この回答は有症状の患者からの返信が有意に多いというバイアスを含むものの、実際の症状の程度は上述の如く、たびたび育児や就労を含め日常生活に支障をきたし、PDAS を用いた慢性疼痛の客観的評価においても相応の重症度を呈していることが判明した。本疾患は小児期の疼痛発作の記憶が強烈であること、家族性であるがために周囲も同様のエピソードを忍耐で乗り切っている姿をみていること、完治しないことを諦め受け入れざるを得ない環境にあること、などが成人期の臨床症状の苦痛をマスキしている可能性もある。

本疾患はナトリウムチャネルの機能獲得変異によって生じるが、その詳細な病態はまだ未解明であること、現時点で根本的な治療法がないこと、成人期にも症状が残存して生活に支障をきたしうることから、指定難病としての適応も十分併せ持つと考えられる。難病申請に向けてのさらなる情報収集や患者の QOL 改善に向けての体制整備、病態解明のための遺伝学的評価の進展などは、今後の課題である。

E. 結論

本疼痛疾患の特性・客観的な指標に基づいた「小児の疼痛指標を含んだ重症度分類」作成のための調査研究を実施した。また並行して成人患者の臨床の現状評価を行い、難病要件の適

合性について評価をするための基礎データを蓄積した。

これらの全国臨床調査を実施したことで国内患者の臨床の実態が把握されてきた。またAMEDとの連携により、希少疾患ではあるも継続的な患者発掘と啓蒙、治験へのリクルート活動を完遂した。AMED研究はR4年度で終了となったが、かずさDNA研究所での検査体制が整備されたことで継続的に国内患者への遺伝学的検査の提供が可能となった。また以前からの研究班ホームページからの情報発信の継続、患者交流会などの活動も実施した。以上の活動により、小児四肢疼痛発作症の診療体制構築の進歩に寄与した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Okuda H, Inoue S, Oyamada Y, Koizumi A, Youssefian S. Reduced pain sensitivity of episodic pain syndrome model mice carrying a Nav1.9 mutation by ANP-230, a novel sodium channel blocker. Heliyon.9:e15423.(2023) PMID: 37151704

2. 学会発表

・野口篤子 「四肢疼痛を呈する疾患の鑑別診断～ファブリー病と小児四肢疼痛発作症を考える～」 Rare Disease Webinar 2023/3/8 秋田市

・Okuda Hiroko, Inoue Sumiko, Oyamada Yoshihiro, Koizumi Akio, Youssefian Shohab
「Reduced pain sensitivity of episodic pain

syndrome model mice carrying a Nav1.9 mutation by ANP-230, a novel sodium channel blocker」

日本生理学会代 00 回記念大会(京都)2023 年 3 月

・奥田 裕子, 井上 純子, 小山田 義博, 小泉 昭夫, ユーセフィアン・ショハブ 「Na チャネル阻害薬 ANP-230 の小児四肢疼痛発作症に対する疼痛抑制効果の検証」 第 93 回 日本衛生学会学術総会(東京) 2023 年 3 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】

資料 1: 小児の重症度分類、成人臨床調査の患者さんへの説明書

資料 2: 小児の重症度分類 記入表

資料 3: 成人の臨床症状調査アンケート

資料 4: オンラインセミナー フライヤー