

## 小児四肢疼痛発作症の臨床的特徴

野口 篤子、高橋 勉

秋田大学小児科

小児四肢疼痛発作症は、乳幼児期に始まり小児期を中心に四肢疼痛発作を繰り返す遺伝性の疼痛疾患である。2016年に初めて国内症例が報告された(Okuda et al. PLoS One, 2016)。本疾患は、後根神経節など末梢の知覚神経において発現している電位依存性ナトリウムチャンネルNav1.9をコードするSCN11A遺伝子の片アレル病因バリエーション(p.R222Hなど)が原因で生じる。遺伝子のバリエーション以外に検査異常を認めないことから、これまで見過ごされてきた疾患であり臨床情報は国際的にも乏しい。発表者を含む研究班では令和元年度AMED難治性疾患政策研究において全国疫学調査および診断基準案の作成を行い、以後も依頼症例の遺伝学的解析や臨床情報の収集を継続してきた。これまで判明してきた所見をもとに、臨床所見の特徴について提示する。発症時期は正確には不明だが、乳児期に夜泣きや理由もなく不機嫌になる、などがみられる。1-2歳頃には両親が痛み気づくことが大半である。「痛い」と話すようになって気づかれていることが多い。その後小学～中学生時には症状が顕著となる。高校生から青年期にかけて疼痛発作の頻度や程度は徐々に軽減するが、一部では成人期にも症状が残存している。痛みの部位は基本的に四肢に限局される。膝、肘、足首、手首が多いが、ときに股関節や指先、もしくは前腕や大腿、下腿など関節周囲以外の部位にも生じる。この際に炎症を示唆するような局所の発赤や腫脹、熱感はなく、また各種の血液検査や画像検査においても異常を認めない。そして非発作時には完全に無症状となる。この痛み発作の間隔は不定であるが、寒冷や低気圧、疲労によって誘発されやすいことも共通である。よく聞かれるのは「天気崩れる前や寒いとき」「日中によく動いた日の夜」等である。夕方から夜にかけて痛み発作が出現し一晩中眠れず、故に寝不足で学校に行けないということがしばしばみられる。日中でも発作は生じる。典型的には、一つの疼痛発作のなかに痛みのある時間とない時間を何サイクルか反復する。痛みを訴えたかと思うと10分後にはけろっとしているなど、この特徴のために学校や医療機関では心因性疼痛や気まぐれの訴えとみなされていたケースもある。また本疾患は常染色体顕性(優性)遺伝を呈するため、ほとんどの患者で両親のいずれかに同じ症状の既往が確認される。これにより他の疾患を除外できるわけではないが、問診上は重要な情報となる。本疾患は成長痛に比べると発症時期が若年であること、上肢にも疼痛が生じること、夜のみでなく日中も痛みがあること、睡眠や日常生活に大きく影響していることなどの点が特徴的と思われる。多くの症例では疼痛の強さと発作頻度のピークが学童期であり、痛みのために欠席や遅刻・早退を繰り返し、ときには詐病と受け取られている例も存在する。現在までに確定診断された症例は日本各地に散在している。臨床検査では特異な所見がないこと、「疼痛」という客観的評価の難しい症状であること、発作のないときは無症状であること、現在は遺伝学的検査のみが診断手法であることなどからこれまで病気として捉え難かった病態であるが、今後こどもに関わる多くの人々に本疾患の存在を広く認識してもらうことは患児の体と心を守る上で大切なことと感じている。

謝辞：日々本疾患の遺伝学的解析及び基礎研究にご尽力頂いている、京都大学大学院医学研究科疼痛疾患創薬科学講座の手塚徹先生、奥田裕子先生、京都保健会の小泉昭夫先生に深謝いたします。