

第 69 回日本小児保健協会学術集会 教育講演 8

小児四肢疼痛発作症の臨床的特徴

野口 篤子 (秋田大学小児科)

I. はじめに

小児四肢疼痛発作症は、ナトリウムチャンネル 1.9 (Nav1.9) の機能異常によって、乳幼児期から四肢の発作性の疼痛を生じる常染色体顕性 (優性) 遺伝疾患である。国内では以前より症例報告があった^{1,2)}が、2016 年にその原因が判明し、疾患概念が提唱された³⁾。これまでにわかってきた本疾患の概要について提示する。

II. 四肢痛の原因

小児の四肢痛の主な原因を表 1 に示す。骨折や捻挫などの外傷は頻度が高く、四肢痛を生じた際は最初に整形外科を受診することが多い。一方、若年性特発性関節炎などの自己免疫疾患や、白血病などの血液腫瘍疾患、内分泌代謝疾患、感染症等は小児科が中心で診療するものであり、かつ、見逃したくない疾患群でもある。これらの多くは、問診や診察に加え画像検査や血液検査などを丁寧に実施していくことである程度鑑別され得る。しかし中にはファブリー病をはじめとした希少疾患、線維筋痛症や心因性疼痛、成長痛等、鑑別に苦慮するものも少なくない。小児四肢疼痛発作症もまた、通常の諸検査では異常がない故に、診断に至ることが難しい疾患のひとつである。

III. 小児四肢疼痛発作症の病態

熱、酸、切り傷などの刺激は末梢神経終末の侵害受容器にて電気信号に変換され、A δ 線維と C 線維の 2 つの神経線維によって脊髄後角に運ばれる。A δ 線維は伝達速度が速く「イタッ」「グサッ」といった鋭い

痛みを伝え、C 線維は伝達速度が遅く「ズキズキ」「ヒリヒリ」といった鈍い痛みを伝える。神経細胞は脊髄後角で他のニューロンと神経接合部を作って第 2 次ニューロンとなり、脊髄中心管を通過して反側の外側脊髄視床路を上行して視床に達する。神経線維における電気信号の伝達には細胞内外の Na 流出入を調節する Na チャンネルが関与している。

Na チャンネルは α サブユニットと β サブユニットより構成される。 α サブユニットは 1 本のポリペプチドで、膜を 6 回貫通するドメインを 4 つもつ。ヒトでは、現在 9 種類の Na チャンネル (Nav1.1~1.9) が判明している。各 Nav1.1~1.9 の α サブユニットは、SCN1A~11A 遺伝子にコードされている。

Nav1.9 は、末梢神経の C 線維や後根神経節、三叉神経節に局在し、神経性および炎症性痛みの増幅に関わっている。とりわけ、鈍い痛みや温熱の知覚に関係しているといわれる。

Nav1.9 の機能異常は、本稿で述べる小児四肢疼痛発作症のほかにも、small fiber neuropathy⁴⁾や無痛症⁵⁾と関わる事が報告されている。また、Nav1.7, 1.8 も末梢神経に強い発現がみられる蛋白質であり、いずれも痛みの伝達に関与している。これらの機能異常においても、小児期の発作性四肢痛がみられる。ほか、肢端紅痛症⁶⁾、無痛症、small fiber neuropathy⁴⁾、さらに、Nav1.8 では Brugada 症候群⁷⁾にいたるまで、種々の表現型を呈する。

IV. 症 状

2019~20 年に厚生労働省難治性疾患政策研究事業

表 1 小児の四肢痛の鑑別診断

外傷	骨折, 骨挫傷, 捻挫, 脱臼, 神経損傷
骨・整形外科疾患	オスグッド病, ベルテス病, 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
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
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	バルボ B19, マイコプラズマ, 手足口病, インフルエンザウイルス, コクサッキーウイルス, 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, 虐待

表 2 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	1) 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) 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, SCN10A, SCN9A 遺伝子のいずれか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。

研究班 (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関する研究 (19FC1003)) で実施した全国調査, および, これまで遺伝学的検査を実施した症例のデータ等^{8,9)}をもとに, 症状の特徴について示す。

a. 発症時期と軽快時期

発症時期は正確には不明だが, 乳児期には夜泣きや, 理由もなく不機嫌になるなどの兆候がみられ, 1-2 歳頃に言葉を話すようになってから保護者に気づかれることが多い。そのためか, 調査上では発症年齢の分布は 1-2 歳をピークとしており, 平均 2.3 歳, 中央値 2.0 歳, 最年少は 0.0 歳, 最高 7.0 歳であった。症状が似ている成長痛やファブリー病の疼痛発作に比べるとより若年で始まることが多い。また, この疼痛発作は, 小学~中学生時に顕著となり睡眠や学校生活にも支障をきたすほどだが, 多くの症例は高校生から 20 歳頃にかけて軽快する。成人期には完全消失もしくは年に数回程度の軽い痛みがある症例が多いが, 中には成人後も子どものときと変わらないという症例が存在する。

成人期に軽快する機序については未だ不明である。

b. 疼痛部位

表 2 に, これまで痛みがあった部位の頻度を示す。頻度が高いのは膝, 足首であるが, 前腕や大腿, 下腿など関節周囲以外の場所にも生じる。さらには手掌や足底といった場所にも疼痛が出現している。また, 症例によっては一発作の中で, 痛みの部位が他部位に移動したり, 同時に複数の部位が痛んだりすることもある。

c. 発作頻度と持続時間

発作の頻度は平均で 11.6 回/月, 中央値 10 回/月であったが, 症例により 2~30 回/月とばらつきがみられた。ただし, これは同一症例であっても冬季や梅雨時など季節によって異なり, そしてほぼ全例が周期は不定と回答している。

持続時間も個人差が大きい。発作は, 短い時で 15 分~30 分, 長くて半日~1 日, これも同一症例でもそのときによって異なる。さらには一発作の中に痛みの

表3 これまでに痛みのあった部位 (68名回答)

膝	71%
足首	50%
大腿	37%
前腕	37%
手首	36%
ふくらはぎ	34%
上腕	28%
肘	25%
すね	25%
ほか、足背・足底、手掌・手背、手足の指、肩、股関節など	

時間と痛みのない時間を繰り返すという例が存在する(1~10回, 平均4.9回)。非発作時には症状は完全に消失する。

d. 痛みの性状

痛みの性質についてこれまで聴取した表現を紹介する。「体の内側から鈍い痛み」, 「強く痺れる感じ」, 「表面ではなく内部, 骨が痛む」, 「神経を氷で擦られる」, 「強いだるさとしびれが合わさった感じ」, 「血管をかじられる感覚」, 「ジクジクとした, 何かに刺されているような痛み」, 「強い時は骨の髄から痛く歩けない」, 「ズドン, ボワーン, チクチクした痛み」, 「足がばらばらになりそう」, など, 深部の鈍く重苦しい痛みの表現が多い。症例により, 痺れやだるさ, 悪寒や患部の冷感を伴っていることもある。

e. 随伴症状

炎症を示唆するような局所の発赤や腫脹, 熱感を生じない。必ずしも合併率は高くはないが, 疼痛部位は冷えた感じがする, 力が入りにくい, しびれ感を感じる, という症例が存在する。ほか, 偏頭痛や, 疼痛発作中もしくは発作の終わり頃に下痢などの消化器症状を認める例がそれぞれ全体の1/3程度にあった。基本的には成長発達は正常で精神運動発達の遅滞や日常生活上の問題をもつ例はなかった。

f. 誘発要因

多くの患者は, 天候や環境温の影響を受けている。気圧の低下, 冷え, 雨が痛みの引き金になることは7割程度で認識されている。また, 遠足や運動会などで日中に疲労が蓄積した時も痛みが出やすい。さらに, 「痛みは低気圧の1-3日前に生じるが, 天候が崩れてからはほとんどない」, 「痛くなると翌日に天候が崩れ

るので, 皆に天気予報と呼ばれている」, など天候の崩れる前が多いという例, 「逆に天候がよくなるときも生じる」という例も存在した。

g. 対処

今のところ疾患特異的な治療は確立されていない。アセトアミノフェン, イブプロフェン, ロキソプロフェン, アスピリンなどの鎮痛薬を頓用で使用する例が多い。カルバマゼピンは, これまでの症例では効果は感じられていない。漢方ではブシを含む麻黄附子細辛湯が部分的に奏効する例がある。また, 消炎鎮痛作用をもつ塗布薬や貼付剤も使用されている。これらの薬物使用によって, 1回の頓用で痛みが消失する例もある一方, 「若干緩和されるも不完全」, 「飲んでも1~2時間で痛みが再出現, 繰り返し痛む」との症例も多数である。

薬以外の対処方法としては, 強めの指圧やマッサージによって痛みが紛れることを多数の症例が経験的に実感し実施している。また, 患部の温めは痛みの軽減が図られる。具体的には, 入浴する, 熱めのお湯をかける, カイロや膝掛け, レッグウォーマーを常備する, 夏も長ズボンをはく, 夏も毛布や布団を2~3枚使用している, クーラーに直接あたらない, などの工夫がされている。

V. 検査・診断

a. 検査

発作中を含め一般的な血液検査・画像検査(X線, MRI, エコー), 神経学的検査(脳波, 末梢神経伝導速度)など, いずれも正常所見を示す。唯一特異所見として捉えうるのは遺伝学的所見である。

厚労科研小児四肢疼痛発作症研究班では, 国内施設から解析の依頼を受けて2021年11月までに127家系

の, 原因不明の四肢痛を主訴とする症例の解析を実施した。基本的には家族歴を有し, また, 後述する暫定診断基準をおおよそ満たす症例を対象とした。この解析研究においては, *SCN11A* に加え, *SCN10A*・*SCN9A* も同時に解析した。

その結果, *SCN11A* に病的バリエントのあったのは 33 家系 (26%) であった。また, *SCN10A* のバリエント家系が全体の 14%, *SCN9A* が 7% に同定された。残りの約半数の家系ではこの 3 遺伝子には病的バリエントが同定されなかった。未診断家系の一部では全ゲノム解析を行っているが, 現在までのところ原因特定には至っていない。

b. 診断基準

以上のような臨床特性, 遺伝学的知見をもとに, 研究班において診断基準案を作成している (表 3)。症状が典型的でも遺伝子解析において病的バリエントが同定できない例が存在することから, 「probable」では遺伝子検査結果を含めない様に設定している。本基準の実臨床における有用性については今後も検討を重ねたいと考えている。

VI. ま と め

小児四肢疼痛発作症は, 「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, 現在のところは臨床検査では特異所見がなく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。単純に痛みが耐え難いことに加え, 疾患の理解を得にくいことも子どもたちの日常生活を窮屈にさせている事実が, 診断された患者さんからは多数聞かれる。疾患を広く認識してもらうことは患者 QOL 維持の上で重要である。病態解明の試みは始まったところであり, 今後も知見の蓄積が必須と思われる。

文 献

- 1) 加藤信也, 益田律子, 井上哲夫, 他. 遺伝子関連性小児周期性関節痛の 1 家系. 日本ペインクリニック学会誌 2005; 12: 14-16.
- 2) Saito Y, Fusayasu E, Iitsuka T, et al. Familial limb pain in childhood: unusual manifestation of migraine? *Brain Dev* 2006; 10: 660-662.
- 3) Okuda H, Noguchi A, Kobayashi H, et al. Infantile pain episodes associated with novel Nav1.9 mutations in familial episodic pain syndrome in Japanese families. *PLOS ONE* 2016; 11: e0154827.
- 4) Huang J, Han C, Estacion M, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Na (v) 1.9 in painful neuropathy. *Brain* 2014; 137(Pt 6): 1627-1642.
- 5) Enrico Leipold E, Liebmann L, Christoph KG, et al. A de novo gain-of-function mutation in *SCN11A* causes loss of pain perception. *Nat Genet* 2013; 45 (11): 1399-1404. 10.1038/ng.2767. Epub 2013 Sep 15
- 6) Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in *SCN9A*, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. *J Med Genet* 2004; 41(3): 171-174.
- 7) Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, et al. Common variants at *SCN5A*-*SCN10A* and *HEY2* are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 2013; 45(9): 1044-1049.
- 8) Kabata R, Okuda H, Noguchi A, et al. Familial episodic limb pain in kindreds with novel Nav1.9 mutations. *PLoS One* 2018; 13(12): e0208516.
- 9) 高橋 勉. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「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」令和 2 年度総括研究報告書.