

こんな子供の難病支援をしています。

疳の虫や成長痛とよく間違われるこどもの新しい
痛みの病気「小児四肢疼痛発作症」はどんな病気？

公益財団法人 京都保健会 社会健康医学福祉研究所
京都大学名誉教授
小泉 昭夫

1. はじめに
 - 1) 痛みの疫学
 - 2) 痛みのへの治療薬
 - 3) オピオイドクライシス

2. 痛みの分類

3. 痛みで中心的な役割をなす電位依存性ナトリウムチャンネル (VGSC)
 - 1) 伝達経路
 - 2) 末梢で痛みを伝える Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 の電位依存性ナトリウムチャンネル
 - 3) 特徴

4. 小児四肢疼痛発作症とは
 - 1) 「小児四肢疼痛発作症」をもつ患者さんの訴え
 - 2) 遺伝解析
 - 3) 多型変異
 - 4) 動物実験での結果
 - 5) 対処方法
 - 6) 多くの患者さんの経験に基づく診断基準

5. 展望

参考文献

1. はじめに

1) 痛みの疫学

現代の社会では人口の 20-25%が痛みが無縁ではなく、痛みは、現代人には重要な健康問題と認識されている。痛みに関わる年間の医療費だけでも米国では 13 兆円に上ると推定されている。また、痛みの内、神経伝達系の異常のため痛みを感じる神経障害性疼痛では、神経障害性疼痛の無い人に比べて 3 倍の医療資源を消費するといわれている。

糖尿病などの神経障害による痛み(神経障害性疼痛の代表的なもの)や、慢性リウマチなど炎症性疾患に伴う痛み(障害受容体性疼痛とよび炎症性物質により引き起こされる)、抗がん剤投与による慢性疼痛、片頭痛やヘルペス罹患後の顔面神経痛などの合併症としての痛みも重要である。

一方社会生活において、慢性疼痛は、欠勤の原因となり雇用にも重大な影響を与える。さらに、若年世代では、就学においては、痛みのための欠席や体育科目への制限がされるため、学習の機会の制限が生じる。

さらに、痛みの睡眠への影響は大きく、現代人は痛みのため睡眠が奪われる。その結果、メンタル不調や疲労などの問題を引き起こしている。

さらに、人口の高齢化は、慢性疼痛の有病率を増加させている。65 歳以上の高齢者では 36-60%で慢性疼痛の有病率があり、その部位に大きな特徴がある。膝関節の痛み、腰痛、首の痛み、筋肉の痛み、リウマチなどの関節炎の痛みなどが生じ、運動障害の原因となっている。

また地球温暖化に伴い異常気象が頻発するようになり、寒気や灼熱の来襲、低気圧の来襲で、鈍い痛みを伴う四肢のダル重い感覚の頻発や片頭痛、またこれらの痛みが胃腸の変調をともなうことが認識され「気象病」と命名され、巷でその名が広がっている。

以上、現代人にとって、痛みはあらゆる世代で QOL を低下させる要因であり、医学的な対策が古来より求められてきた。

2) 痛みのへの治療薬

痛みは現代人だけの問題ではない。痛みに対する治療薬は、約 2000 年の昔から知られている。三国志にあるように、勇猛な將軍関羽が、敵の弓矢でけがをした折に、名医華佗(かだ)は、麻沸散を投与し痛みを和らげ手術を行い矢を引き抜いたとされている。この麻沸散を改良し、通仙散として処方確立したのが華岡青洲である。この麻沸散は、附子(ぶし)即ちトリカブトの成分であるアコニチンを含んでいる。このアコニチンは、痛みを中心に役割をなす皮膚や骨の電位依存性ナトリウムチャンネル(細胞内の電圧によりチャンネルの開閉状態が変わるためこのように言われる)に作用し、痛みを緩和することが後年見いだされ、その伝統医学の経験は優れたものがある。現在の創薬の方向性を示す先見性は高い。しかし、麻沸散の有効成分であるアコニチンは、心筋に分布する電位依存性ナトリウムチャンネルである Nav1.5 に高い親和性があり結合するとこのチャンネルは開いた状態となり、ナトリウムイオンの大量の流入をまねき不整脈を起こすため劇薬扱いである。従って治療

目的と毒性の濃度域が近く医療で用いるには安全性の問題がありアコニチンは鎮痛薬としては用いられない。生薬でトリカブトを用いる場合は熱処理などの方法で含まれるアコニチンを無毒化する処理が施されている。

現在使用されている薬は、表1のように大別される。名医華佗の処方である麻沸散の後継薬は見当たらない。

表1 現在鎮痛薬として用いられる代表的な薬剤

薬剤分類	薬理作用	副作用	禁忌
三環系抗うつ薬 《アミトチプテリン (トリプタノール®)、 》【抗うつ剤として 開発】	神経終末から放出さ れるセレトニンやノ ルアドレナリンの再 吸収を抑制。ナトリ ウムチャンネルの阻 害。抗コリン作用	不眠、抗コリン作用 (口内乾燥症、尿道 狭窄、肥満)	心血管疾患 てんかん、緑内障
セレトニン-ノルア ドレナリン再吸収阻 害薬デュロキセチン (サインバルタ®)) 【抗うつ薬として開 発】	神経終末で放出され る神経伝達物質であ るセレトニン-ノル アドレナリン再吸収 阻害薬。	吐き気	肝障害、腎障害、ア ルコール依存症、前 立腺肥大症、心疾患。 緑内障
カルシウムチャンネ ル細胞内流入阻害薬 《ガバペンチン(ガ バペン®)、 プレガ バリン(リリカ®)) 【抗けいれん薬とし て開発】	グルタミン酸などの 神経伝達物質の放出 を妨げ神経の興奮を 抑える。	眠気、浮動性めまい、 浮腫	うっ血性心疾患、腎 機能障害
NSAID (非ステロイ ド抗炎症剤)《イブプ ロフェン(ブルヘン ®)、ロキソプロフェ ン (ロキソニン®)、 アセトアミノフェン (カロナール®))【抗 炎症剤として開発】	プロスタグランディ ン生成に必要なシク ロオキシゲナーゼの 阻害を通じて炎症性 メディエターの産生 抑制	胃腸障害 肝障害 腎障害	分娩直前の妊婦

オピオイド受容体作 動薬《オピオイド、 (フェンタニル®)》	μオピオイド受容体 に作用し中枢性の鎮 痛作用	吐き気、めまい、便 秘、依存症	自殺企図、薬物乱用 の既往
--------------------------------------	-------------------------------	--------------------	------------------

現在医療現場で使用される機会の多い鎮痛剤は、NSAIDs(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)を除き多くが抗うつ剤など中枢性の鎮痛薬として開発された。

ここで話は前後するが、末梢作動薬と中枢作動薬について説明する。痛みの経路は、皮膚や腸管などの脳から遠い場所である末梢組織から後根神経節、脊髄を経て脳にシグナルは伝達され、そこで痛みとして検知・統合され知覚される(図2)。脊髄以下の末梢組織で作用する薬剤を末梢作動薬とよび、脊髄や脳で作用する薬物を中枢作動薬と呼ぶ。

NSAIDsは、皮膚や腸管など痛みが生じている場所で主として作用する薬物であり、痛みの信号の生成を抑制する末梢作動薬である。その他の薬物は、オピオイドで代表されるように最も上位に位置する脳での痛みの知覚を抑制する薬物であり中枢作動薬である。

中枢作動薬では、眠気や依存性があったりする。一方高齢者に多い心血管疾患を有する患者さんへの投与は注意が必要となる。そのため、循環器系や腎臓など副作用が少なく、中枢神経系での作用がない末梢作動薬が望まれている。

3) オピオイドクライシス

痛みの問題は米国では大きな社会問題となっている。米国では、鎮痛剤としてオピオイドが気軽に使用されており、深刻な社会問題であるオピオイドクライシスを引き起こしている。その一例が、今年の5月19日のNew York Timesの記事に見ることができる。

SNS上で入手したフェンタニルの混じった丸薬による米国の若者の薬物中毒死の急増
(Fentanyl Tainted Pills brought on Social Media cause youth drug deaths to soar NYT. May 19 2022)

記事によれば、SNSで購入した偽Pecocet®(フェンタニル®とアセトアミノフェンの合剤で、メキシコで偽造されたもの)を服用した20歳の若者が、スーパーマーケットのトイレで死亡しているのが見つかったというものだ。この若者は、スケートボードでもありスノーボードでもあり、第一子の出生を控えて、パンデミックでの彼の経済的困窮のため気分が落ち込み(おそらく痛みの改善とうつ状態を改善するため)この薬物をSNSで購入した。しかし、この薬物には過剰なフェンタニルが含まれており、服用後オピオイドの過剰摂取により死亡したと考えられた。この若者の死亡は、年間108,000件にも達する死亡の、一例にしか過ぎない。米国では近年、若者のこの手の薬物での死亡事故が増えている。薬物の製造元は、メキシコなど海外に存在し、処方箋なしでSNSで購入できるため、多くの若者が購入する。さらに、これらの薬物に過剰のオピオイドを入れることにより依存性を誘発し顧客の定着を目指すという悪質な業者が多数存在している。

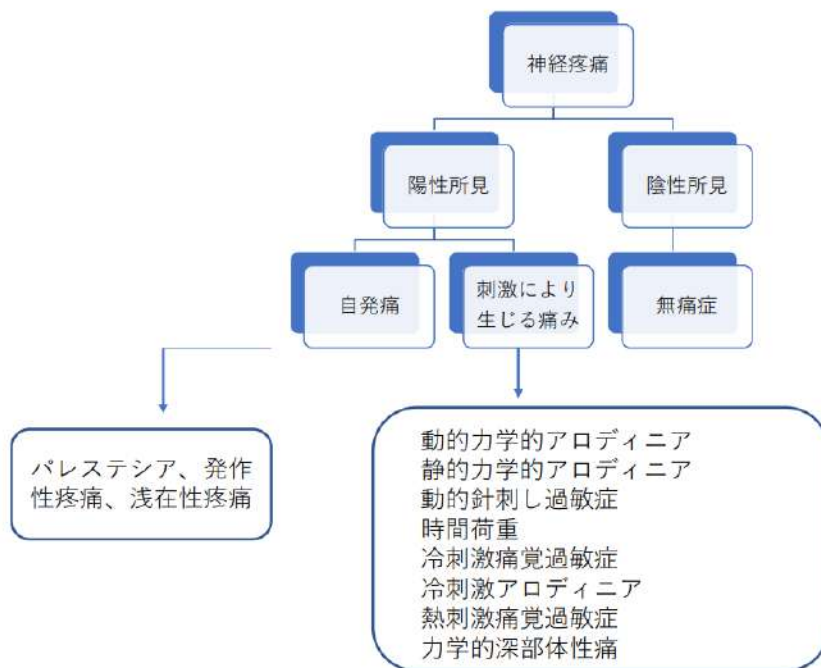
このような事態を米国では、「オピオイドクライシス」とよび、より安全な鎮痛剤の開発

の必要に迫られており、政府や製薬業界を挙げて取り組みが始まっている。

2. 痛みの分類

痛みは大きく2つの病態に分類される。その一つは、糖尿病、抗がん剤治療、Fabry病や鉛中毒などにより神経細胞の障害が生じその結果痛みが起こる**神経障害性疼痛**である。一方、関節や皮膚のけがなど何らかの炎症が生じ、そこから炎症物質が放出されその結果痛

図1. 神経障害性疼痛の症状による分類



みのシグナルが大量の生成される病態を**侵害受容性疼痛**とよぶ。この場合痛みのシグナル伝達経路は正常である。しかし、炎症が長く続くと、痛みを神経刺激に換える電位依存性ナトリウムチャンネルが量的に増えることが知られており、神経細胞は過敏状態になることが知られている。従って、痛みは、侵害受容性疼痛も神経障害性疼痛と同じ様に認知される。

では、痛みは、どのように我々に認知される感覚であろうか。図1に神経障害性疼痛による痛みの症状の分類をまとめた。この図を理解するのに以下の用語を理解するのが役立つ(表2)。

表2 神経障害性疼痛による痛みの分類

分類	用語	意味
刺激の種類	力学的	圧や接触など物理的力による痛み。
	寒冷刺激	寒冷刺激による痛み
	熱刺激	熱刺激による痛み
力の加え方	動的	タッチなど一時的接触による痛み
	静的	圧などの持続的な刺激によ

		る痛み
	針刺し	針などの非常に限局された接触による痛み
過敏な状態	アロディニア	通常では疼痛をもたらさない微小刺激がすべて疼痛としてとても痛く認識される状態
	痛覚過敏	通常の痛みを感じる刺激によって誘発される反応が通常よりも強くなった状態。
深さ	浅い	体表面の皮膚や脂肪組織筋肉や骨格系の体表面から観察される場合。
	深い	内臓など表面から見えない臓器や組織の場合
その他	時間荷重	片頭痛で侵害刺激が繰り返されると疼痛が次第に増強される反応
	パレステシア	自発性または誘発性の不快な異常感覚
	体性痛	直腸など臓器などの痛みで痛みの部位がはっきりしない場合や鈍い痛みの特徴がある。
	発作性	何かの刺激によって生じる。

以上の様に痛みと言っても、単に「痛い」だけでなく、「ずきずきと目の奥が時々痛む」や、「チクチクと足が自然に痛む」、「寒冷刺激で強く痛みが誘発される」、等々痛みは多様な表現を持っていることが分かる。痛みは、表 2 に挙げた語のコンビネーションであらわされるように多様である。例えば、力学的静的アロディニアとは、痛みが、皮膚への非常に軽微な（例えば低気圧など）持続的な圧迫で痛みが生じる状態を表し、自発寒冷刺激痛覚過敏症とは、冷水に手を付けた場合などに非常に強く痛みとを感じる状態を表している。また、糖尿病による神経障害では、足に虫が這うような感覚である自発的パレステシアを訴える。この様に痛みの表現は非常に多彩であり古典的なけがなどによる「痛み」の枠を超えたものが痛みとして認識されている。

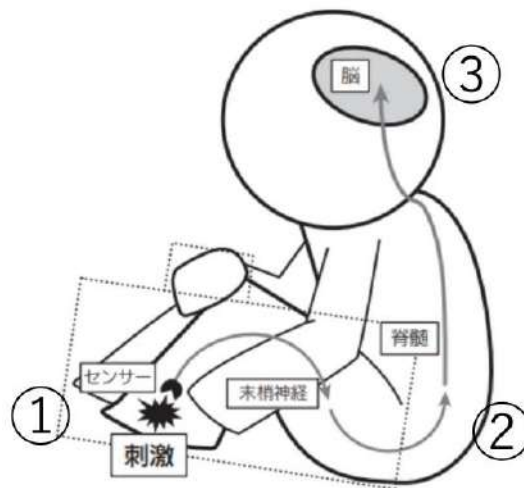
3. 痛みで中心的な役割をなす電位依存性ナトリウムチャンネル (VGSC)

このように痛みの感覚は多様であるが、痛みはどのように発生し脳に伝えられるのだろうか？痛みの伝達経路は、図2に示すように大まかには①~③の過程によって皮膚などの末梢から脳に伝えられる。

1) 伝達経路

① **末梢での出来事**：トウガラシなどの化学刺激や、つねるなどの機械刺激、熱湯や冷水の温度刺激などが加わるとセンサーが反応して、神経細胞で知覚の変換が起こる。その結果、神経細胞は電位依存性のナトリウムチャンネル (Voltage gated Sodium Channel: VGSC) が開き興奮し痛みが発生し、脊髄に信号を伝達する。末梢でシグナルにより興奮し

図2 痛みの伝達



(図は小児四肢疼痛発作症ハンドブックより転載)

た神経細胞は、脊髄に達し、終末部位で神経伝達物質(オピオイド、ノルアドレナリン、グリシン、グルタミン酸、セロトニンなど)を出して、より上位の神経に信号を伝える。

② **脊髄での出来事**：脊髄にある神経細胞への神経伝達物質の刺激が一定の水準を超えると後根神経節の神経細胞の電位依存性のナトリウムチャンネルは開き興奮し、今度はこの神経の終末がある脳内の視床にある神経細胞に神経伝達物質を放出する。

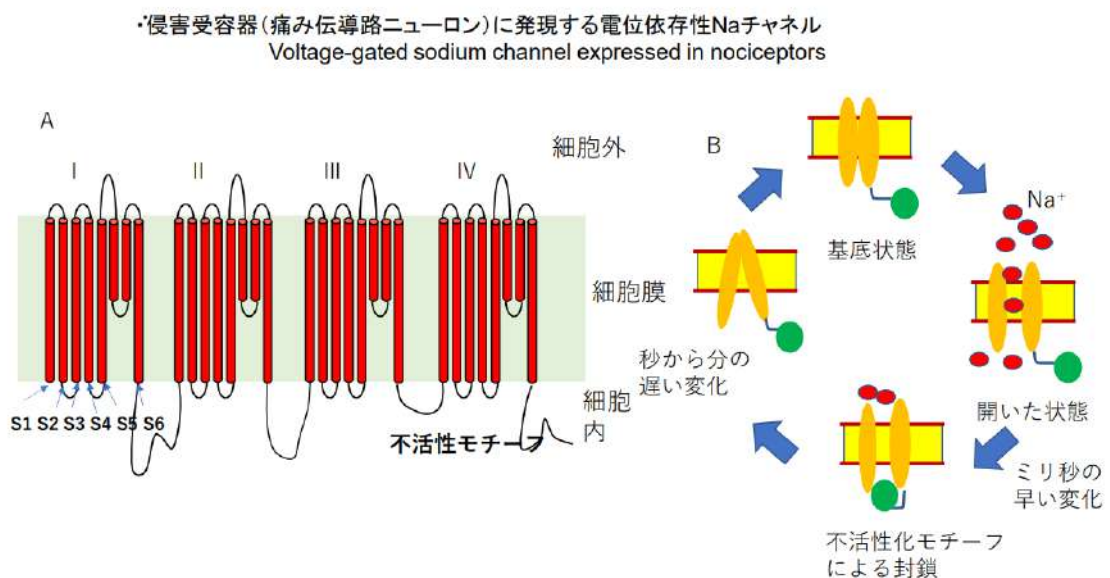
③ **脳での出来事**：脳と脊髄の間でも同じように神経伝達物質の放出が集積され一定上になると電位依存性のナトリウムチャンネルは開き興奮し、伝達される。一方、脳では、単に下から痛み信号を受けるだけでなく、神経伝達物質を介して(オピオイドなど放出で)痛みの抑制指令を下行性に伝える。従って皮膚などの痛み刺激がそのまま脳に伝わる訳ではない。抑制シグナルで修飾された痛みが脳に伝えられ処理されることになる。

従って、鎮痛剤の効果を考える場合、中枢性作動薬は神経伝達物質の吸収を抑えたりする作用が主となる。特にオピオイドは、痛みの中枢性を抑制する代表的な薬剤である。一方、末梢作動薬では知覚の変換の結果起こる神経細胞の興奮を抑える効果があると考えられる。近年、ゲノム医学の進展で末梢の侵害性神経細胞に大きな核心的知見が明らかになってきた。

2) 末梢で痛みを伝える Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 の電位依存性ナトリウムチャンネル

1980 年以降、ゲノム科学の進展により神経細胞の興奮に重要な役割を果たす VGSC に関して、分子レベルでの生理機能の解明がなされた。VGSC はゲノム上の設計図では *SCN1A* から *SCN11A* までの合計 11 種類が想定されたが、機能あるチャンネルたんぱく質として同定されたのは Nav1.1 から Nav1.9 の 9 種類である。これらの VGSC は陽イオンである Na イオンを細胞外から細胞内に入れることで、興奮を誘発する。細胞内にイオンを導入するためには、このチャンネルが開くことが必要となる(図 3B)。VGSC は、細胞内電位を感知しタンパクの形を変え開閉することで Na のイオンの細胞内への流入を制御する。

図3. 電位依存性ナトリウムチャンネルのタンパク構造



これら、VGSC は、臓器ごとの分布と開閉特性でそれぞれ特徴付けられる。中枢神経に発現する VGSC は Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 および Nav1.6 で、心臓には Nav1.5、骨格筋には Nav1.4 が主として発現している。痛みを司る侵害性受容神経細胞やその脊髄での伝達を司る神経細胞では Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 の 3 つの VGSC が発現している。また個別 VGSC について Nav1.7 については、交感神経と臭覚細胞で、Nav1.8 にかんしては三叉神経で、Nav1.9 にかんしては腸管での発現が知られている。

3) 特徴

VGSC はそれぞれよく似た機能を持っており、そのタンパク構造の類似性にも表れてい

る。VGSCは約2000個のアミノ酸からなるタンパクで、細胞の膜に組み込まれて存在する(図3)。VGSCは、ドメインと呼ばれるIからIVの構造をとり、1つのドメインには、S1-S6の膜貫通セグメントを有し、S1-S4が微小な電圧を感知し、S5とS6はイオンの通過するゲートを形成する。またセグメントIIIとIVの間にゲートをふさぐ不活性モチーフが存在する。VGSCは、閾値を超える刺激で構造を変えて、Naイオンを通すゲートを開ける(図3B)。その後、早い反応と遅い反応を経て状態に戻り次のゲートの開口に備える(図3B)。

4. 小児四肢疼痛発作症とは

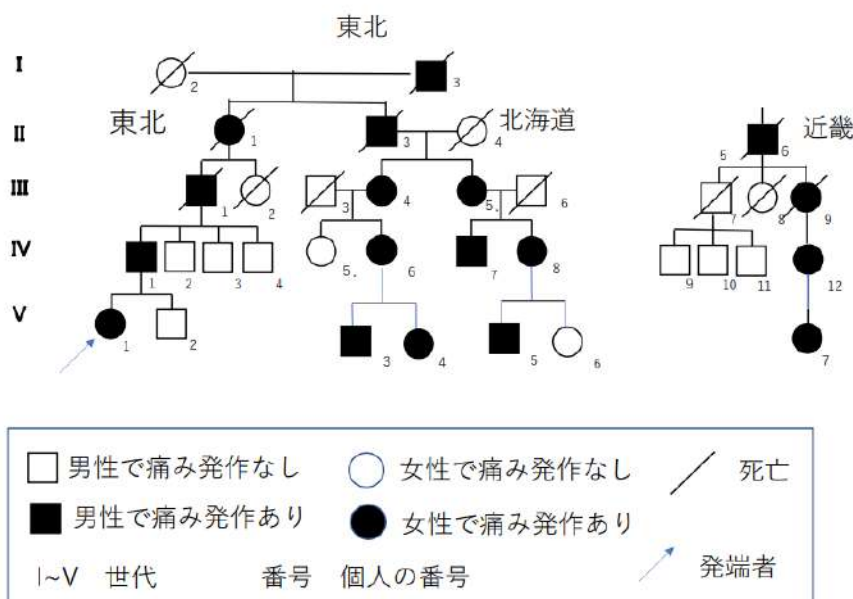
末梢の痛みを感じる侵害性受容神経細胞やその脊髄での伝達を司る神経細胞ではNav1.7, Nav1.8, Nav1.9の3つのVGSCが発現していることはわかっていたが、これら3つのVGSCの機能の詳細に関してはよくわからなかった。しかし、その後、親から子に痛み身がつたわる遺伝性の疼痛疾患が明らかにされ、痛みの理解に大きな進展がなされた。

表3 遺伝性の痛み疾患

遺伝性疼痛疾患	遺伝子	遺伝様式	症状
遺伝性無痛症	Nav1.7	常染色体劣性機能喪失変異	無痛症と無臭症
	Nav1.9	常染色体性優性機構獲得変異	多汗症、筋力低下、腸管の運動異常
肢端紅痛症	Nav1.7	常染色体性優性機構獲得変異	20歳前後に発症。温熱曝露で誘発される。足と腕の痛み、足が赤くなる。
発作性四肢疼痛症	Nav1.7	常染色体性優性機構獲得変異	小児期に発症。発作性で臀部あたりが最も痛く、顔面がより痛く四肢も痛い。排便で誘発される。
小径線維神経症	Nav1.7 Nav1.8	常染色体性優性機構獲得変異	若年成人焼けるような痛み
小児四肢疼痛発作症	主としてNav1.9 稀にNav1.7 とNav1.8	常染色体性優性機構獲得変異	乳幼児期に発症。足と手に痛みが起こる。低気圧、寒冷曝露、運動などで誘発。便秘や下痢、片頭痛も稀にある。

Nav1.9 に関しては、詳細が明らかになるのは、Nav1.9 の遺伝子変異による小児四肢疼痛発作症(表3)の報告まで待たねばならない。小児四肢疼痛発作症の症状を理解するため患者さんの訴えを見てみよう。

図4 5世代にわたる小児四肢疼痛発作症の家系



1) 「小児四肢疼痛発作症」をもつ患者さんの訴え (個人情報保護のため医学的内容を保ちながら改変している) (参考文献1 参照)

最初の患者さんは、東北地方に住む **V-1 ちゃん** は2歳の女の子である(図4の矢印)。1歳前後から夜に足をつかんで泣くようになった。夜泣きも多く2歳過ぎに言葉が出るようになって「痛い」と分かった。日中はそうでもないが寝る前に起こりやすい。頻度はさまざま。天候や気温により、低気圧や冬に多い。大体週一から2週に3回ぐらい。日中晴れているけど次の日に雨になるときなどの夜に起こる。膝、足首、手首、手の裏辺りを痛がる。痛いときはマッサージするとよくなるようだ。薬を使ったことはない。

この子の弟の **V-2 ちゃん** は、6か月で今のところ夜泣きなどはない。**IV-1**のお父さん35歳。物心ついた時から痛かった。2-3歳頃に秋田大学に来てみてもらったが、当時はリウマチを疑われいろいろ検査したが異常はなく、成長痛と診断された。いつもプールの後でとても痛かった。先生にプールの授業を休みたいと言っても理解されず「ずる休みだ」と思われていて辛かった。痛みの部位は手首、膝、足指など。この家系では、痛みの発作の経験は祖父、祖父の母とその父までさかのぼることができた。

V-1 ちゃんの症状がひどいため、両親が心配し秋田大学を受診することにした。秋田大学の高橋勉教授、野口篤子先生を受診し、後述の遺伝子解析を行って子の V-1 ちゃん、父の IV-1 さんが Nav1.9 に遺伝子多型である R222H (アミノ酸のアルギニンがヒスチジンに

代わる変異)を持っていることが判明した。

その数年後、別の家系の話。北海道地方に住む祖母の IV-4 さんが、年末に野口篤子先生が番組制作した「小児四肢疼痛発作症」のテレビ番組を偶然みた。症状がとても似ていることに気が付いて、近隣の娘 (IV-6) と姪 (IV-8) に電話し、テレビの内容を報告した。年明け早々に母の IV-6 さんは子供連れて市内の病院を受診した。V-3 の 4 歳男児, V-4 の 2 歳女児とも痛みの症状があり、夜泣きも多い。2 人とも保育園に通っているが、痛みのため寝不足となり休みがちである。地元の小児科を受診したところ熱心に症状を聞いてもらえ、「小児四肢疼痛発作症」の可能性があると分かり、遺伝子検査をすることになった。その情報を IV-8 さんの従妹にも伝えたところ症状のある 5 歳男児 V-5 ちゃんと症状のない 3 歳児 V-6 ちゃんの女児をつれて受診し遺伝子検査をした。

祖母の III-4 さん, III-5 さんとも幼少時より痛く、結婚したのちも時々痛んでいた。膝から下が痛く、よくさすっていたことを覚えている。30 歳ぐらいまでは結構あった。この 2 人の記憶では、父 II-3 さんにも痛みがあり、仕事をよく休んでいたことを覚えている。この父の話では、家系はもともと東北地方から移住してきた。また、親戚同士が集まったり子供が生まれたりしたときにはまず痛みを受け継いだかの話が出る。また昔は瘡の虫の退治に神社にお参りもしたとこのと。ずっと原因不明だったが、テレビを見てまさにこれだと直感した。他にも同じような人がいることが分かってよかった。

この家系でも東北地方の子ども V-1 ちゃんに見いだされた R222H の変異が、症状のある V 3 ちゃん、V 4 ちゃん、V 5 ちゃん、子供のころに症状のあった V 6 さん、V 7 さん、V 8 さん、III 4 さん、III 5 さんに見いだされたため、家系を詳しく聴いたところ東北の家系と 5 世代前の遠い親戚であることが判明した。

その後、近畿地方の 20 代の女性が痛みを訴えて地元の病院を受診した。子供の時から痛みの症状があった。特に学童期に強かった。股間部、大腿、膝、足のすね、足のうら、などが痛い。月 3 回の程度の痛み発作が続いており暴飲暴食や疲れ、寒気がくると長時間の下肢の鈍痛が 6 時間ほど続く。物心ついた時から痛みがあり子供の時には眠れなかった。母も祖母も同様の症状が若い頃にはあった。また、クーラーの冷気に直接あたると発作があるので避けている。痛いときには歩けず、筋肉にも力が入らない。寝る前に痛み気づくことが多く、入浴でよくなる。便秘もあり排便で痛みは軽くなるようだ。痛み発作に対してはロキソニン®を服用すればよくなる。先祖は近畿に住んできたと聞いており、「東北には親戚はいない。この患者さんとお母さんをしらべたところ R222H の変異が 2 人に見つかった。このことから成人を過ぎた患者さんでも症状が持続する場合もあることが明らかになった。

2) 遺伝解析

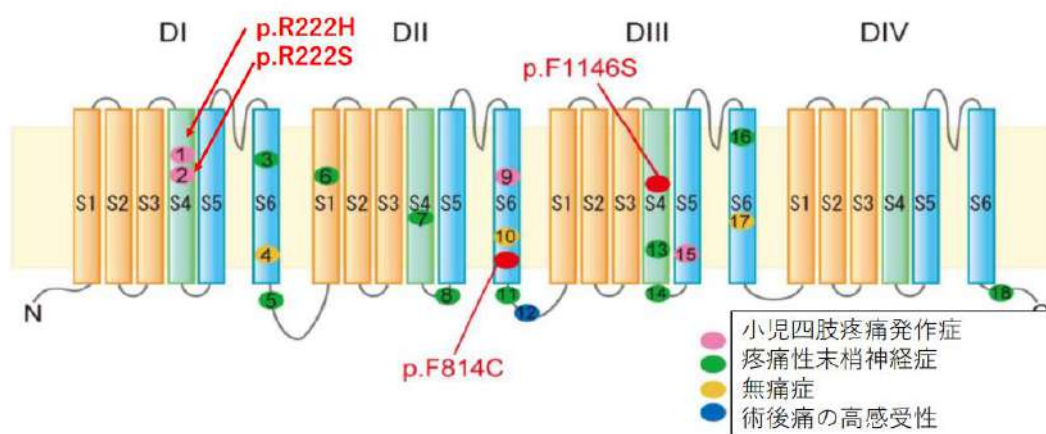
最初の東北地方の患者さんに親から子に痛みが伝わっていることが考えられたため、

秋田大学の高橋勉教授は、以前から共同研究をしている京都大学の筆者(小泉昭夫)に相談した。そこで、遺伝解析を行うことになり患者さんから血液を頂き、そこから DNA を抽出し遺伝子解析をおこなった。その結果、Nav1.9 に 222 番目のアルギニンが、セリンにやヒスチジンに変化する、p.R222S や p.R222H を見出した。この遺伝子多型により、Nav1.9 がナトリウムを通しやすくなり、痛覚過敏につながる機能獲得性変異が生じていることが判明した。この遺伝解析と症状から、秋田大学と京都大学のグループは「小児四肢疼痛発作症」と命名し、病目と原因が明らかにし論文をまとめ公表した(参考文献 2, 3 参照)。

3) 多型変異

その後、研究は進展し秋田大学および京都大学のグループを含めて世界で多くの研究者により多型が見いだされた(図 5)。興味深いことには、その後、小児四肢疼痛発作症の患者さんに Nav1.7, Nav1.8 の遺伝子の変異も見出された。

図5 Nav1.9に国内及び世界で見いだされた多型



Kabata et al. 2018より改変

4) 動物実験での結果

京都大学のグループの奥田裕子特定助教は、ヒトに認められた p.R222S 多型変異をマウスに導入し、マウスに熱刺激や針刺激などを与え疼痛過敏の状態にあるかどうか調べた。予想通り疼痛過敏状態にあることが分かった。同時に、本当にこの変異で末梢の脊髄の後根神経節にある障害性神経細胞が興奮しやすくなっているのか調べたところ、興奮しやすいことも判明した(参考文献 2, 3)。

5) 対処方法 (参考文献 1)

小児四肢疼痛発作症に特異的な治療方法はまだない。現在まで多くの患者さご経験をお聞きしたところ、痛いときにはその部分を冷やすと益々いたくなり温めたりさすったりするとよくなると報告されている。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、クーラーに直接あたらない

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、疲れすぎない、マッサージなどが有効と考えられる。

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、子どもによっては有効。ただし十分に奏功するとは言い難く、1時間ほどで効果が薄れてしまうこともある。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いる。

6) 多くの患者さんの経験に基づく診断基準

その後、秋田大学高橋勉教授を班長として小児四肢疼痛発作症に関して全国規模の疫学研究が行われた（参考文献1参照）。

それにより以下のことが疫学調査で分かってきた。

(1) 発症時期：発症時期はどうやら乳児期の様で、患者さん多い夜泣きなどの症状は、痛みに関連しているようだ。言葉話す2歳から3歳頃には足が痛いと言葉で言い表し始める。以上のことから、乳幼児期に発症すると考えられる

図6 小児四肢疼痛発作症の特徴ある痛みの部位



患者会HP
<http://hi.med.kyoto-u.ac.jp/setsuritsu.html>より転載

(2) 痛みの部位と特徴（図6）：痛みは発作性に生じる。よく出る部位は、手首、ひじ、ひざ、足首で、時々出る部位が前腕、二の腕、かた、足の付け根、ももやすねだ。背中や胸に出ないのが特徴。痛い場所がはれたり、赤くなることもない。痛みのある時は、転げまわっていたがり、夜眠れず翌日学校にも行けないことがある。患者さんによっては、食欲もなく、時に便秘や腹痛や片頭痛を訴える場合もあることが分かった。

(3) 発作の頻度と持続時間：痛みは不定期には発作性に起こる。月に数回から10回程度まで頻度もさまざまである。一回の痛みの発作は5-60分程度の痛みのある時期と和らぐ時期とが数回繰り返されることが多いようだ。発作がない時には全く痛みはなく正常とな

る。

(4) 痛みの誘因：多くのこどもが「天気の崩れる前」「寒くなるとき」「クーラーに当たった時」「水泳したあと」など、低気圧や寒冷曝露が誘因となっているようだ。夏よりも冬に痛みの発作の頻度が多く、梅雨や台風の時にも調子を崩す患者がいる。また遠足の後など、疲労も誘因となる。一日中運動会や学校行事で動き回った後の夜に痛くなることも多い。

(5) 年齢との関係：青年期になると痛みの頻度や強さは軽快する傾向がある。しかし、完全には消えず、だるい重い痛みが持続する場合もある。しかし、社会生活にはあまり影響がなくなりことが多い。

(6) 診断：診断は、症状と遺伝子検査を組み合わせで行う。症状は痛みという性質上主観的になるので、できるだけ詳しくいつ始まったか、痛みの部位、痛みの性質について問診を行う。また、この病気は遺伝する可能性高く、家族に同じような症状の方がおられるかどうか（家族歴）を問診で明らかにする。この病気に関わる医師・研究者が集まった研究班（*1）により**診断基準** (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27852>) が作成されているのでそれを参考にして診断してゆく。さらに当初は思春期にはよくなると思われたが、それ以降も続く患者さんがおられることも分かったので年齢に関しては考慮しないことになった。

図 7. 小児四肢疼痛発作症の診断基準(注)

【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
- 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

確定例

主項目3つを満たし、SCN9A、SCN10A、SCN11A 遺伝子に変異を認める場合

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

(注) 「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（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）による2021年の提案

診断に際しては、痛みが主観的な症状であるため、重要な病気が隠れている可能性を排除する鑑別診断（https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/192051/201911077A_upload/ 201911077A20200522154855902）が重要となる。特に、四肢の痛みを主訴とする**成長痛**との違いについては慎重な判断が必要である。確定診断の根拠となる主項目は、多くの痛みを引き起こす疾患でも認められるため、鑑別診断に際しては、遺伝子検査が重要な役割を果たす。2022年の5月の段階では、Exome法を用いた経験に基づけば、

遺伝子多型に関しては Nav1.9 以外にも Nav1.7 や Nav1.8 の遺伝子の多型も頻度は低いが含まれることが判明したので、追加された。ここでは詳細を述べることはできないが、一部に GLA 遺伝子の機能喪失性多型でファブリー病と診断できる場合や、Nav1.7 の機能的多型で肢端紅痛と判断が難しいケースや、Nav1.8 の機能的多型と報告されている Small Fiber Neuropathy と区別の難しい患者さんもおられることも判明した。今後さらに検討が必要である。この病気の症状と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る。

図8. 鑑別診断

(注：太字は慎重な鑑別が必要。)

<血液腫瘍性疾患>

白血病、悪性リンパ腫、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

<筋・腱疾患>

筋炎、筋挫傷、腱鞘炎

<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、コクサッキー、風疹、溶連菌など

<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

<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

<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

<外傷>

骨折、骨挫傷、捻挫、脱臼、神経損傷、虐待

<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**

「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（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）による2021年の提案から

5. 展望

小児の痛みを主訴とする小児四肢疼痛発作症の原因として、家族性の疾患であることが判明し、遺伝解析でゲノム解析を行った結果、Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 の機能的多型が原因の疾患であることが判明した。

小児四肢疼痛発作症の医学的な意義は、従来不明とされてきた「痛み」の理解を大きく進展させたことである。特に、Nav1.9 が深く関与することが判明し、発達障害や運動障害はともなわず、発作的な四肢の痛みを主症状とすることである。発作は、寒冷曝露や気圧の変化などで誘発される。ときに、片頭痛や便秘や下痢をともなうことも判明した。一方本疾患は、思春期以降に症状は改善し、それ以降多くの場合は」特に痕跡を残さず完解することも明らかになった。

本疾患は、現在の課題の解決の示唆に富む。まず、近年地球温暖化が進み、気象変化の過激がみられるが、その結果「気象病」が注目されてきた。気圧の変化により頭痛や胃腸の障害が悪くなるといわれているが、その病態に Nav1.9 の機能的多型が関与する可能性が高い。もう一点は、小児四肢疼痛発作症の創薬である。本症に望ましい薬剤は、末梢作動性で、心臓で働く Nav1.5 や筋肉で発現の高い Nav1.4 への特異性は低く、Nav1.7, Nav1.8, および

Nav1.9 に特異性の強い薬剤であろう。もしこのような薬剤が創薬できれば、高齢者に多い慢性の侵害性疼痛にも効果が期待でき副作用も大きく軽減できることになる。また、米国に見られる「オピオイドクライシス」の解決の切り札になることが期待される。

我々は、小児四肢疼痛発作症の患者さんとともに、問題解決に取り組みつつ、より広い医学的応用に突破口が開けるものと確信し研究を進めている。ご支援をお願いしたい。

参考文献

小児四肢疼痛発作症に関する解説及び診断基準と原著論文

1. 小児四肢疼痛発作症ハンドブック 2021年 新規の小児期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 厚生労働省科学研究費補助金（難病疾患政策研究事業）
 2. Okuda H, Noguchi A, Kobayashi H, Kondo D, Harada KH, Youssefian S, Shioi H, Kabata R, Domon Y, Kubota K, Kitano Y, Takayama Y, Hitomi T, Ohno K, Saito Y, Asano T, Tominaga 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 May 25;11(5):e0154827. doi: 10.1371/journal.pone.0154827. eCollection 2016.
 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 Dec 17;13(12):e0208516. doi: 10.1371/journal.pone.0208516. eCollection 2018.
- 痛みに関わる電位依存性ナトリウムチャンネルの総説
4. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Pain Signaling. Physiol Rev. 2019 Apr 1;99(2):1079-1151. doi: 10.1152/physrev.00052.2017.
 5. Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):587-99. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70024-9.
 6. Shinu P, Morsy MA, Nair AB, Mouslem AKA, Venugopala KN, Goyal M, Bansal M, Jacob S, Deb PK. Novel Therapies for the Treatment of Neuropathic Pain: Potential and Pitfalls. J Clin Med. 2022 May 26;11(11):3002. doi: 10.3390/jcm11113002.
 7. Ma RSY, Kayani K, Whyte-Oshodi D, Whyte-Oshodi A, Nachiappan N, Gnanarajah S, Mohammed R. Voltage gated sodium channels as therapeutic targets for chronic pain. J Pain Res. 2019 Sep 9;12:2709-2722. doi: 10.2147/JPR.S207610. eCollection 2019.
- 遺伝性の疼痛疾患の形質と遺伝子多型の関係を論じた総説
8. Waxman SG, Merkies ISJ, Gerrits MM, Dib-Hajj SD, Lauria G, Cox JJ, Wood JN, Woods

CG, Drenth JPH, Faber CG. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol.* 2014 Nov;13(11):1152-1160. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70150-4.