

症例研究

長期に渡る繰り返す紫斑と低 γ グロブリン血症を主症状とした肢端紅痛症

唐 沢 貴 生^{1, 2)} 橋 本 峻¹⁾ 佐 藤 理 子¹⁾ 藤 田 真 司¹⁾
相 澤 知 美¹⁾ 津 川 浩 二¹⁾ 土 岐 力³⁾ 金 崎 里 香³⁾
佐 藤 知 彦¹⁾ 工 藤 耕¹⁾ 照 井 君 典^{1, 3)} 田 中 完^{1, 4)}

抄録

肢端紅痛症は四肢末端の発赤、熱感、灼熱痛を認める稀な疾患で、Naチャンネル α サブユニットをコードする遺伝子SCN9Aの関与が示唆されている。症例は現在26歳の女性。15歳時、初めて下肢の紫斑、浮腫、疼痛が出現し、皮膚生検で白血球破砕性血管炎と診断された。16歳時、低 γ グロブリン血症(IgG 320mg/dL, IgA 12mg/dL, IgM 35mg/dL)を認め当科へ紹介された。血管炎症候群が疑われる臨床症状に対しプレドニゾロンや免疫グロブリン大量療法を中心とした治療を行ったが再燃を繰り返した。25歳時、肢端紅痛症関連遺伝子検査で母子ともにSCN9A遺伝子変異を認め肢端紅痛症と診断、カルバマゼピンの投与を開始し臨床症状の改善が得られた。肢端紅痛症では、時に難治性紫斑や低 γ グロブリン血症など非典型的な臨床症状が前面に立つことが示された。本症例は肢端紅痛症の疾患概念拡大に寄与する可能性がある。

弘前医学 72 : 80—83, 2022

キーワード：肢端紅痛症；難治性紫斑；低 γ グロブリン血症。

CASE STUDY

Erythromelalgia presenting as recurrent purpura and hypogammaglobulinemia: A case report

Takao Karasawa^{1, 2)}, Shun Hashimoto¹⁾, Riko Sato¹⁾, Masashi Fujita¹⁾,
Tomomi Aizawa¹⁾, Koji Tsugawa¹⁾, Tsutomu Toki³⁾, Rika Kanazaki³⁾,
Tomohiko Sato¹⁾, Ko Kudo¹⁾, Kiminori Terui^{1, 3)}, and Hiroshi Tanaka^{1, 4)}

Abstract

Erythromelalgia is a rare clinical entity that manifests as redness, heat, and burning pain in the extremities. The causative gene for erythromelalgia, *SCN9A*, encodes a voltage-gated sodium channel, subtype Nav1.7. We report a case of a 26-year-old woman with erythromelalgia. She had 15-year history of recurrent purpura and swelling in the lower extremities. At 16 years of age, she was diagnosed with skin biopsy-proven leukocytoclastic vasculitis associated with unexpected hypogammaglobulinemia (IgG 320 mg/dL, IgA 12 mg/dL, IgM 35 mg/dL). Under the tentative diagnosis of refractory IgA vasculitis, she was treated with prednisolone and intravenous immunoglobulin administration. However, the therapeutic intervention was only partially effective. Because of an atypical clinical course of IgA vasculitis, a genetic analysis for erythromelalgia was conducted when at 25 years of age, which revealed a pathogenetic mutation in the *SCN9A* gene. Her mother also had the same mutation. After the diagnosis of erythromelalgia, carbamazepine administration was initiated and the treatment was successful. Unusual clinical manifestations of refractory purpura and hypogammaglobulinemia sometimes occur in selected patients with erythromelalgia. This case may contribute to the expansion of phenotypic presentation of erythromelalgia.

Hirosaki Med. J. 72 : 80—83, 2022

Key words: Erythromelalgia; refractory purpura; hypogammaglobulinemia.

¹⁾ 弘前大学医学部附属病院小児科

²⁾ 弘前大学大学院医学研究科脳血管病態学講座

³⁾ 弘前大学大学院医学研究科小児科学講座

⁴⁾ 弘前大学教育学部教育保健講座

別刷請求先：唐沢貴生

令和3年12月17日受付

令和4年1月4日受理

¹⁾ Department of Pediatrics, Hirosaki University Hospital.

²⁾ Department of Vascular Biology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

³⁾ Department of Pediatrics, Hirosaki University Graduate School of Medicine.

⁴⁾ Department of School Health Science, Hirosaki University Faculty of Education.

Correspondence: T. Karasawa

Received for publication, December 17, 2021

Accepted for publication, January 4, 2022

はじめに

肢端紅痛症は、四肢末端に発作性の疼痛・発赤・熱感を3主徴とするニューロパチーであり、明らかな基礎疾患のない原発性と、多血症や血小板増多症、高血圧症、糖尿病、全身性エリテマトーデスなどの基礎疾患を有する続発性に区別される。運動や熱への暴露で疼痛が増悪し、冷却で軽快する¹⁾。発症率は年間10万人中0.25人、有病率は10万人中2人とまれでその治療法は確立されておらず、難治性で疼痛コントロールに難渋する症例が多い²⁾。

原発性肢端紅痛症の皮膚病理所見は主に非特異的な炎症細胞浸潤を示すが、疼痛や皮膚症状の明確な発症機序は明らかになっていない³⁾。近年、原発性肢端紅痛症においてNaチャンネル α サブユニットをコードする遺伝子SCN9A変異が病因として報告されている⁴⁾。

今回、われわれは皮膚生検所見をもとにIgA血管炎として長期管理していた症例で、疼痛を伴う難治性紫斑と低 γ グロブリン血症など非典型的な経過を呈していることから遺伝子検査を行い肢端紅痛症と診断した症例を経験した。肢端紅痛症の臨床症状は多彩であるが、本症例の臨床経過は特異であり報告価値の高いものと考えられた。

症例 26歳，女性(初診時16歳)

主訴 下肢を主体とした紫斑と疼痛。

既往歴 特記事項なし。

家族歴 母が20歳頃より疼痛・熱感を伴う皮疹を反復していた(後日判明)。

現病歴 15歳時、初めて下肢の紫斑と浮腫が出現。下肢だけでなく眼瞼の浮腫や耳介の紫斑などが出現し、疼痛も伴ったため、近医皮膚科を受診。左耳介部の皮膚生検で白血球破碎性血管炎と診断され、ジアフェニルスルホン(diaminodiphenyl sulfone: DDS)などで加療されるも、皮膚症状の再燃を繰り返した。

16歳時、低 γ グロブリン血症に気づかれ当科紹介となった。

初診時現症

身長 157.7cm, 体重 44.9kg, 体温 36.0度。咽

頭は発赤なし、頸部リンパ節腫脹なし。呼吸音は清、心音はリズム整で雑音なし。腹部は平坦・軟、肝脾腫なし。下腿浮腫あり、関節腫脹や疼痛なし。

経過中、両眼周囲、口腔内、膝部、足背部や足趾などに紫斑を認めた(図1 a~d)。

検査所見

末梢白血球 3,940/ μ L, 赤血球数 400×10^4 / μ L, 血小板数 14.3×10^4 / μ L, 生化学検査でIgG 320mg/dL, IgA 12mg/dL, IgM 35mg/dLと低値を認めた。ほか生化学検査では炎症反応上昇なし。血液凝固系検査正常。補体価正常。抗核抗体など自己抗体は陰性。抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連検査正常。骨髓検査は悪性所見なし。

画像検査では、胸部から骨盤部の造影CT検査や頭部MRI検査で腫瘍性病変なし。再度施行された下腿の皮膚生検では、真皮浅層から皮下脂肪組織にかけて毛細血管周囲に高度な好中球浸潤を認め、核塵破片が確認され白血球破碎性血管炎として矛盾しないものであった(図1 e, f)。

治療経過

皮膚病理所見からIgA血管炎が示唆され、プレドニゾロンで治療するも症状は改善せず、DDSを再開して一時的に症状は緩和されたが、薬剤性と考えられる溶血性貧血に伴いDDSを中止。その後、不眠などの自律神経症状や不定愁訴の訴えが断続的に出現。紫斑・浮腫の再燃を繰り返したためプレドニゾロンの頓用で症状の緩和を試みるも効果は限定的であった。IgA血管炎としては非典型的で下肢だけでなく様々な部位に疼痛を伴う紫斑の再燃を繰り返した。このため、血管炎症候群として免疫グロブリン大量療法を施行し、難治性紫斑や紫斑部の疼痛にはある程度有効であったため月1回の同療法が継続された。

経過中、低 γ グロブリン血症の精査として原因遺伝子の検索をしたが特定されずに経過していたが、25歳時に当科のTruSight™ Oneシーケンスパネル(次世代シーケンス解析)およびサンガー・シーケンス解析で本人と母を評価したところ、2q24.3にヘテロ接合性のSCN9A遺伝子変異(c.29A>G, p.Gln10Arg)を認めたため、肢端紅痛症との診断を得た。その後、カルバマゼピン内服を開始し、皮膚症状や疼痛への効果が確認された(図2)。なお、低 γ グロブリン血症に関しては、

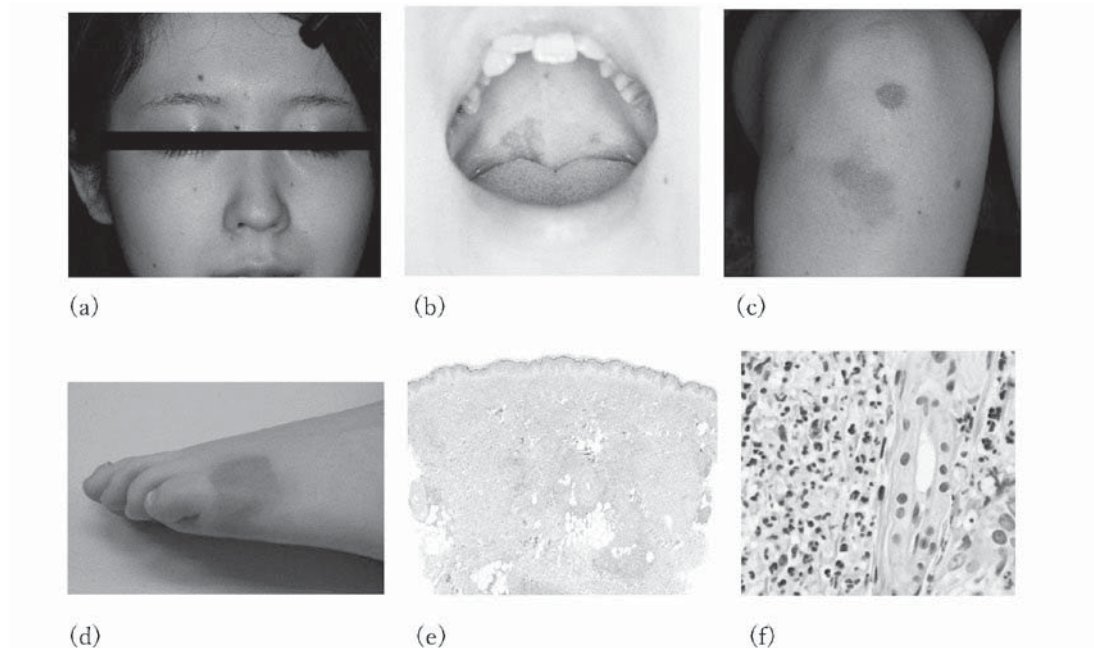


図1 皮膚所見, 病理所見

- (a) 眼瞼の浮腫および紫斑 (b) 口腔内の出血斑 (c) 膝部の浮腫および紫斑
 (d) 左足部の紫斑 (e) 左下腿の皮膚病理組織 (f) (e)の強拡大所見

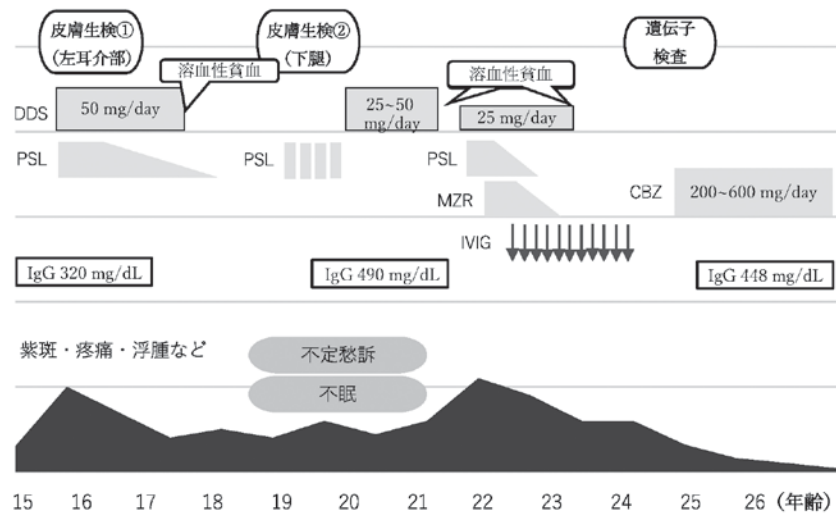


図2 治療経過

DDS: diaminodiphenyl sulfone, PSL: prednisolone, MZR: mizoribine
 IVIG: intravenous immunoglobulin administration, CBZ: carbamazepine

現在, 東京医科歯科大学で遺伝子検査を継続中である.

考 察

SCN9A 遺伝子は70を超える遺伝子多型が存在し, 20を超える原発性肢端紅痛症の遺伝子変異

が同定されている⁵⁾. 本症例では, 既知の臨床表現型に関連する4,813の遺伝子をターゲットとした次世代シーケンス解析である TruSight™ One シーケンスパネルを用いて遺伝子変異を同定した. *SCN9A* 遺伝子は4つのドメインで構成される電位依存性 Na イオン (Na_v)1.7チャネルの α サブユニットを構成し, 痛みの感受性に重要な役割

を果たす^{5,7)}。Nav1.7チャネルの活性化電位を過分極方向へシフトさせることで、通常なら閾値以下の刺激に対しても興奮が生じるため疼痛が出現しやすく、脱活性化の遅延が生じるため疼痛が持続しやすくなると報告されている⁶⁾。今回、 α サブユニットの中でもドメイン1に関連するQ10Rの変異が本人および母に確認されたが、母に関しては20歳頃より四肢末端に疼痛・紅斑を認めるも紫斑や低 γ グロブリン血症の合併は認めなかった。また、Q10R変異は過去に1症例のみ報告があるが⁸⁾、14歳で発症した男児、典型的な下肢の症状に限局し、メキシレチンやアスピリンによる治療が有効だったと報告されており、同じgenotypeでもphenotypeの違いが示唆された。また、過去の報告から、genotypeによりNavチャネルの過分極シフトの度合いが異なることが報告されており^{6,9,10)}、過分極シフトが小さいと遅発性に発症するとされ、過分極の程度と臨床的な表現型との関連が示唆されている。しかし、SCN9A遺伝子変異と血管炎の関連については病態が明らかとなっておらず、これまでに低 γ グロブリン血症を合併した肢端紅痛症の報告例はない。また、今回の遺伝子解析の際には、低 γ グロブリン血症をきたす既知の遺伝子変異は認められなかった。

本症例のように慢性の経過を辿る非特異的な血管炎の病理像を示す紫斑や、末梢神経障害の症例では肢端紅痛症の鑑別が必要となる。一部の肢端紅痛症では、難治性紫斑や低 γ グロブリン血症などの臨床症状が前面に立つことがあり、本症例は疾患概念の拡大に寄与する可能性があるものと考えられた。

本論文の主旨は第172回日本小児科学会青森地方会、第72回北日本小児科学会で発表した。

利益相反

すべての著者に、本研究内容に関する利益相反はありません。

引用文献

- 1) Brown GE. Erythromelalgia and other disturbances of the extremities accompanied by vasodilation and burning. *Am J Med Sci.* 1932;183:468-85.
- 2) Kalgaard OM, Seem E, Kvernebo K. Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases. *J Intern Med.* 1997;242:191-7.
- 3) Davis MD, Weenig RH, Genebriera J, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Sandroni P. Histopathologic findings in primary erythromelalgia are nonspecific: special studies show a decrease in small nerve fiber density. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:519-22.
- 4) Hisama FM, Dib-Hajj SD, Waxman SG. SCN9A neuropathic pain syndrome. *GeneReviews* [Internet]. 2006, updated 2020. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1163/]
- 5) Eagles DA, Chow CY, King GF. Fifteen years of Nav1.7 channels as an analgesic target: Why has excellent in vitro pharmacology not translated into in vivo analgesic efficacy? *Br J of Pharmacol.* 2020 Nov 18. <http://doi.org/10.1111/bph.15327>
- 6) Tang Z, Chen Z, Tang B, Jiang H. Primary erythromelalgia: a review. *Orphanet J of Rare Dis.* 2015;10:127.
- 7) Bennett DLH, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol.* 2014;13:587-99.
- 8) Han C, Dib-Hajj SD, Lin Z, Li Y, Eastman EM, Tyrrell L, Cao X, et al. Early- and late-onset inherited erythromelalgia genotype-phenotype correlation. *Brain.* 2009;132:1711-22.
- 9) Ahn HS, Dib-Hajj SD, Cox JJ, Tyrrell L, Elmslie FV, Clarke AA, Drenth JP, et al. A new Nav1.7 sodium channel mutation I234T in a child with severe pain. *Eur J Pain.* 2010;14:944-50.
- 10) Farrar MA, Lee MJ, Howells J, Andrews PI, Lin CS. Burning pain: axonal dysfunction in erythromelalgia. *Pain.* 2017;158:900-11.