

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

驚愕病の疫学、臨床的特徴、診断および治療指針に関する研究
研究代表者 竹谷 健 島根大学医学部小児科・教授

研究要旨

驚愕病は、生直後から過剰な驚愕反応を示す常染色体優性/劣性の遺伝性疾患である。グリシン作動性神経伝達系に関与する遺伝子異常により発症する。年齢とともに症状が落ち着く場合もあるが、症状が持続したり再燃したりすることも少なくない。疾患の認知度が低く鑑別診断が多いため、てんかんや不安神経症などと誤診されることが多いため、不必要な検査や治療が行われていることが多い。また、適切な治療および指導を行わなければ、過度な驚愕反応による呼吸停止や転倒などにより致命的な経過をとることもある。これまで、日本・海外を含めて症例報告は少なく、非常に希少な疾患であるため、疾患の頻度や、詳細な臨床像、有効な治療法、管理については不明な点が多い。

今年度は、全国医療機関にアンケート調査を行い日本における本疾患の患者数の把握を行い、学会および論文発表を通じて、医療関係者等に対する本疾患の啓発と認知度の向上に努めた。また、グリシン作動性神経伝達系の遺伝子解析を行った。さらに、これまでの文献と今回の疫学調査を踏まえて、診断基準(案)を作成した。

今後、医療機関以外への啓発、遺伝子検査体制およびレジストリの構築、診断基準やガイドラインの関連学会の承認を得て、医療従事者が本疾患を認知し、迅速かつ正確に診断し、適切な治療および指導を行うことによって、の利益に貢献したい。

A. 研究目的

驚愕病（Hyperekplexia）は、新生児期より筋硬直を認め、音などの刺激により過剰な驚愕反応を示す疾患である。血液検査・画像検査・生理検査で特異的な異常を認めないため、てんかんやミオパチーなどと診断される。年齢とともに筋硬直は消失するが驚愕反応は持続するため、成人期では不安障害やヒステリーと診断される場合もある。さらに、過度な驚愕反応による呼吸停止や転倒などにより致命的な経過をとることもある。

病因はグリシン作動性神経伝達系の異常による抑制性神経伝達障害であるため、この神経伝達系に関与する遺伝子解析（*GLRA1*, *SLC6A5*, *GLRB*）より確定診断することができる。多くは常染色体優性遺伝形式（常染色体劣性遺伝形式も存在する）をとるため、多くの患者が存在することが予想される。しかし、疾患の認知度が低く、確定診断が遺伝子診断によるため、疾患の報告が極めて少ない。そのため、患者数、詳細な臨床像、有効な治療法、原因遺伝子異常と臨床像の関連については明らかではない。

本研究の目的は、①医療従事者に本疾患の認知

度を高めること、②迅速かつ正確な診断システムを確立すること、③治療および生活指導の質的向上、および④患者のQOLおよび予後の改善である。さらに本研究の成果は、患者にとって不必要な検査や治療を受けることがなくなり、診断の遅れにともなうアクシデントを減らし、発症予防による医療費や社会福祉費の低減にも貢献することになる。

B. 研究方法

1. 疫学調査

全国の小児科、神経内科、精神科の1394医療機関施設へパンフレット配布とともに症例の有無の疫学調査を行った。症例の経験のあった施設を対象に、詳細な臨床像を二次調査した。調査内容は、家族歴、診断年齢、周産期歴、症状、その症状の発症年齢および消失時期、驚愕反応による外傷の既往およびその回数と転帰、検査所見、他覚所見、画像所見、生理学的所見、診断に至るまでの鑑別した疾患、治療およびその治療効果、リハビリテーション、遺伝子カウンセリングの有無、予後、現在の問題点である。

2. 遺伝子検査

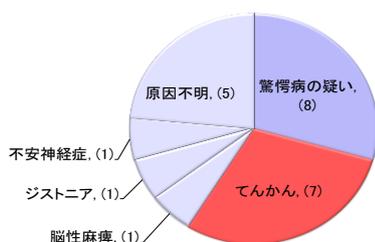
対象は、症状などから驚愕病が疑われた患者とその家族 10 人。患者およびその家族から遺伝子検査の同意を得た後、末梢血から DNA を抽出し、PCR 法およびサンガー法による直接塩基配列決定法を行った。検討した遺伝子はグリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子である、*GLRA1* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*SLC6A9* 遺伝子、*SLC32A1* 遺伝子の 5 つである。

3. 診断基準（案）の作成

我々が行った疫学調査および国内外の文献から驚愕病の概要を作成して、診断基準（案）を作成した。

C. 研究結果

1. 疫学調査



今回の疫学調査では小児17例、成人6例の合計23例の患者について遺伝子検査を含めた詳細な臨床像を検討できた。これらの一部は我々が日本での驚愕病の臨床像の特徴をまとめた患者 (Mine J, et al. Dev Med Child Neurol, 2015) も含まれている。10例 (43%) で家族内発症が認められた。すべての症例は、生直後に筋硬直および過度の驚愕反応が出現していた。確定診断された年齢は、中央値は1歳であるが、8例 (35%) は学童期から成人期であった。てんかんと診断されていた症例は、23例中7例 (30%) であった。臍ヘルニアは12例、新生児期の無呼吸は4例で認めた。

合併症	例数 (%)
腹部ヘルニア	12 (52%)
新生児期無呼吸	4 (17%)
発達遅滞、学習障害	4 (17%)
先天性股関節脱臼	2 (9%)
麻痺性イレウス	2 (9%)
内反足	1 (4%)
アルコール依存 (成人)	1 (4%)
不安神経症 (成人)	1 (4%)

特に、成人期の特徴として、子供の診断を契機に

確定された症例が4例あり、症状からは診断されていないことが明らかになった。全例で筋緊張亢進の既往があったが診断時には消失していた。1例を除き、Nose tapping testは陽性であった。アルコール依存症や不安神経症の合併を認めた。

2. 遺伝子検査

10 人の患者およびその家族の遺伝子検査を行った。遺伝子異常が認められたのは 2 例であった。いずれも、*GLRA1* 遺伝子変異 c.896 G>A (p.R 299 Q) が認められた。他の 8 人は *GLRA1* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*SLC6A9* 遺伝子、*SLC32A1* 遺伝子に変異はなかった。

3. 診断基準（案）の作成

<驚愕病の概要>

(1) 概念、定義

驚愕病 (Hypererekplexia) は、グリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子異常により、抑制性シナプス機能が障害されることによって発症するまれな疾患である。新生児期から、刺激による過度な驚愕反応と全身の筋硬直が起こる。筋硬直は乳幼児期に消失するが、驚愕反応は成人になっても持続する場合が多い。無呼吸発作、発達遅滞、てんかん、腹部ヘルニアなどを合併することがある。血液検査、頭部画像検査等の一般検査では特異的な異常を認めず、精神神経疾患および筋疾患などの鑑別には遺伝子検査が有用である。症状の改善には、クロナゼパムが有効である。

(2) 病因

驚愕病の原因遺伝子は、抑制性グリシン受容体 (glycine receptor, GlyR) chloride channel の $\alpha 1$ サブユニットをコードする *GLRA1* 遺伝子変異、GlyR β サブユニットをコードする *GLRB* 遺伝子変異、presynaptic sodium- and chloride-dependent transporter type-2 (GlyT2) をコードする *SLC6A5* 遺伝子変異が同定された。これまで発見された 3 つの原因遺伝子がそれぞれコードする蛋白はすべて、抑制性シナプスであるグリシン作動性神経伝達に関わっている。グリシン作動性シナプスは脊髄と脳幹に多く存在しており、それらの機能が障害されると運動ニューロンの興奮性が高まる。したがって、刺激に対する過度の興奮を抑えるのに必要な抑制性神経伝達経路が働かないために、驚愕反応および筋硬直が出現

すると考えられている。これらの遺伝子を改変したモデル動物でも同様の症状がみられる。後方視的な解析では、*GLRA1* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子の異常の順に、頻度が多い。*GLRA1* および *GLRB* 遺伝子異常はともに優性遺伝形式と劣性遺伝形式が認められるが、どちらも後者を有する患者が多い。*SLC6A5* 遺伝子異常は劣性遺伝形式のみである。

(3) 診断と鑑別診断

1) 診断

驚愕病は、①新生児期の全身性の筋硬直、②刺激に対する過度の驚愕反応、③驚愕反応の直後に起こる一時的な筋硬直を認める。全身の筋硬直と音や接触などの予期せぬ刺激に対する過度な驚愕反応は出生直後より出現するが、母親が妊娠後期に胎児の驚愕反応に気付くことがある。筋硬直は乳幼児期に消失するのに対して、驚愕反応はその程度は個人差があるが生涯を通じて持続することが多い。成人期以降、過度の情緒的緊張や神経過敏となり、不安神経症などの精神科的疾患に間違えられることがある。合併症として、無呼吸発作、腹部ヘルニア（臍ヘルニア、鼠径ヘルニア）、股関節脱臼運動発達遅滞、言語獲得の遅れ、てんかん、学習障害、傷害を伴う転倒などが報告されている。

腱反射亢進などの錐体路症状は認めないが、**Nose tapping test (head-retraction reflex, HRR)** が診断に有用で、鼻尖部もしくは人中を指で軽く叩くと頭を後屈させ、四肢や首の屈筋のれん縮が起こる。一般的に、血液検査、尿検査、頭部 CT および MRI、脳波、神経伝導速度を含めた電気生理学検査で特異的所見を認めない。

最近、遺伝子型と表現型の関連が明らかになっており、劣性変異を有する場合、てんかん、学習障害、発達遅滞を伴うことが多い。また、*SLC6A5* 遺伝子変異は、乳児期の無呼吸発作と発達遅滞が、*GLRB* 遺伝子変異は、言語獲得の遅れ、発達遅滞、眼球運動障害が多く認められる。さらに、*GLRA1* 変異体の機能と表現型の関連も報告されており、グリシン電流の低下を来たす *GLRA1* 遺伝子変異は症状が軽く、GlyR の細胞表面への発現低下をもたらす *GLRA1* 遺伝子変異は重症であることが多い。

2) 鑑別診断

生理的な振戦やミオクローヌスから、驚愕反射

てんかん等鑑別疾患が多い。驚愕病の確定診断には遺伝子解析が有用である。

(4) 治療と予後

1) 治療

ベンゾジアゼピン系薬剤である、クロナゼパム (clonazepam, CZP) (0.03~0.2 mg/kg/day) が有効であることが多い。CZP が抑制性シナプスである gamma aminobutyric acid (GABA) type-A 受容体に作用して、抑制性神経伝達を促進することにより、驚愕反応や筋硬直が改善すると言われている。なお、CZP の用量依存性副作用である過度の鎮静に注意する必要がある。なお、無呼吸発作の時、頭と足を体幹に向けて屈曲する (Vigevano 法) ことで症状が改善する。

2) 予後

突然死の報告もあるが、一般的に生命予後には影響しない。しかし、驚愕反応に引き続いて起こる重篤な合併症（頭部外傷、骨折など）の危険がある。知能は正常と言われていたが、最近の研究で知的障害や発達遅滞を伴う場合があることがわかってきたため、注意が必要である。

<驚愕病の診断基準（案）>

上記から、以下の診断基準（案）を作成した。DefiniteおよびProbableを驚愕病と診断する。

I. 主症状

- 1) 驚愕反応
- 2) 新生児期から幼児期の筋緊張亢進

II. 副症状

- 1) 新生児期の無呼吸
- 2) 腹部ヘルニア
- 3) 学習障害、発達遅滞
- 4) 家族歴（父母、同胞）

III. Nose tapping test陽性

IV. 遺伝学的検査

以下の遺伝子変異のいずれかを認める。

- 1) *GLRA1*
- 2) *GLRB*
- 3) *SLC6A5*

<診断のカテゴリー>

Definite: I の主症状のうち1項目以上を認め、かつIVの遺伝学的検査のうちいずれか1項目を満たす場合。

Probable: Iの主症状の項目すべてを認め、かつIIの副症状のうち1項目以上を認め、かつNose tapping test陽性の場合。

* 成人期における留意事項

I. 主症状

筋緊張は既往で構わない

II. 副症状

小児期基準にアルコール依存症を加える。

III. Nose tapping test陽性

成人期においても多くは残存するが消失する例もある。

D. 考察

1. 疫学調査

全国調査の結果からは、約半数で臨床症状のみで診断されていた。我々のこれまでの臨床像の解析 (Mine J, et al. Dev Med Child Neurol, 2015)からは臨床症状のみでは誤診される可能性が高く、疾患の啓発および確定診断のための遺伝子検査の重要性が示唆された。また、常染色体優性遺伝形式を有する症例もあるため、今回の疫学調査で把握できた症例数以上の存在することが予想される。したがって、疾患の啓発方法について再検討する必要があると思われた。

今回驚愕病と診断されている症例は、新生児期より発症する全身の硬直および刺激に対する驚愕反応を有する乳幼児に対して、Nose tapping testおよび遺伝子検査が有用であった。しかし、他の疾患として診断された場合、驚愕病として診断されるまでの期間が長い傾向にあるため、新生児期から乳児期までの早期に驚愕病として診断されるように、産科医、新生児科医および小児科医への重点的な啓発が必要であると思われた。

成人例6例の臨床像の解析から驚愕病の診断には、多くの例が子どもの診断を契機に確定されており、成人期における診断の困難さが伺えた。すなわち、小児期に診断されなければ、驚愕反応を他の病気として診断され続けるケースや、体質・性格として病気として扱われていないケースも存在することが予想される。また、患者本人も驚愕反応を病気として考えていないケースもある可能性が高いため、成人期まで診断されていない場合、驚愕反応に加えて、家族歴やアルコール依

存度が高い(アルコールがグリシン受容体のアロステリック部位に結合して、症状を緩和する可能性あり)ことから本疾患を鑑別する必要があると思われた。

2. 遺伝子検査

遺伝子変異を認めた2症例はいずれも、驚愕反応を認めること、新生児期から乳児期に全身の筋硬直があったことおよびNose tapping testが陽性であることから臨床的に驚愕病の可能性が高かったため、遺伝子検査を行い確定診断することができた。また、今回検出された遺伝子変異はこれまでも報告されている異常であるため、また、in silico解析 (mutation t@sting, Polyphen-2)でも病的変異として同定されているため、病的変異であると判断した。

3. 診断基準(案)の作成

新生児期から、刺激による過度な驚愕反応と全身の筋硬直、およびNose tapping testは全例に認める。しかし、乳幼児期以降は筋硬直は消失するため、驚愕反応が唯一の症状となる。驚愕反応をきたす鑑別診断が非常に多いこと、この疾患に対して血液検査、画像検査、生理学的検査の特異的な異常を認めないことから、他の疾患との鑑別が困難になるため、遺伝子検査が確定診断として重要であると思われた。

E. 結論

今後、医療機関以外への啓発、遺伝子検査体制およびレジストリの構築、診断基準やガイドラインの関連学会の承認を経て、医療従事者が本疾患を認知し、迅速かつ正確に診断し、適切な治療および指導を行うことによって、の利益に貢献したい。

F. 健康危険情報

本研究を実施するにあたり、当該観点からは特に問題となることはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- * Saini AG, Taketani T, Sahu JK, Singhi P. Startles, Stiffness, and SLC6A5: Do You Know the Condition? *Pediatr Neurol.* 2018 Apr;81:49-50.

2. 学会発表

(国内)

- * 日野慶子、後藤智英、玉井眞一郎、寺澤佑哉、櫻井薫、福島康浩、山口順嗣、鷺坂省吾、竹谷健、森野道晴、山本直樹. 驚愕てんかんとして加療された驚愕症の症例. 第51回日本てんかん学会、京都、2017年11月3-5日
- * 美根潤、松村美咲、東本和紀、堀口淳、山口修平、竹谷健. 驚愕病における全国調査(第一

報)-遺伝子検査の重要性-. 第51回日本てんかん学会、京都、2017年11月3-5日

- * 林田麻衣子、小池昌弘、三木啓之、長濱道治、橋岡禎征、和気玲、宮岡剛、木村正彦、竹谷健、堀口淳. 同一家系に生じた驚愕病の検討. 第22回日本精神医学会、東京、2017年10月14, 15日

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