

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））
分担研究報告書

驚愕病の疫学調査：小児例のまとめ
研究分担者 美根 潤 島根大学医学部特別研究員

研究要旨

驚愕病は、生直後から音や接触などの刺激により過剰な驚愕反応を示す疾患で、年齢とともに症状が改善するが、成人期になっても驚愕反応が残存することもある。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。血液検査や画像検査、生理学的検査では特徴的な異常を示さないため、原因遺伝子である抑制性ニューロンの1つであるグリシン作動性神経伝達系に関与する遺伝子解析が確定診断には必要である。これまで、日本・海外を含めて症例報告は少なく、疾患の頻度や、詳細な臨床像、有効な治療法、原因については不明な点が多い。さらに本疾患の認知度は低く、てんかんや不安障害などと誤診され、不必要な検査、治療や指導が行われていることも少なくない。そこで、小児の臨床像を把握するため、全国の小児医療機関 509 施設へアンケート調査を行った。回収率は 59% で、症例の経験の有するものは 18 施設であった。これらの施設に二次調査を行い 14 施設より回答があった。症例数は 17 例で、5 例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。診断年齢の中央値は 3 か月（0-13 歳）であったが、8 例は学童期に診断された。8 例が遺伝子検査で確定されていた。1 例で驚愕反応による外傷性骨折を認めた。てんかんと診断されていた症例は、5 例であった。合併症として、臍ヘルニアは 12 例、新生児期の無呼吸は 4 例で認めた。Nose tapping test は全例で陽性であった。治療は 10 例でクロナゼパムが使用され、全例で効果を認めた。同一遺伝子変異を持つ家系内においても驚愕反応の強さや合併症にばらつきを認めた。今回の検討から、日本における小児患者の臨床像が明らかになった一方、驚愕病の認知度の低さと確定診断の難しさが伺えた。今後、医療従事者に対する驚愕病の認知度を高めること、迅速かつ正確な診断システムを確立することが重要であると思われた。

A. 研究目的

驚愕病は、生直後から音や接触などの刺激により過剰な驚愕反応を示す疾患で、年齢とともに症状が改善するが、成人期になっても驚愕反応が残存することもある。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。血液検査や画像検査、生理学的検査では特徴的な異常を示さないため、原因遺伝子である抑制性ニューロンの1つであるグリシン作動性神経伝達系に関与する遺伝子解析が確定診断には必要である。これまで、日本・海外を含めて症例報告は少なく、疾患の頻度や、詳細な臨床像、有効な治療法、原因については不明な点が多い。さらに本疾患の認知度は低く、てんかんや不安障害などと誤診され、不必要な検査、治療や指導が行われていることも少なくない。

そこで、驚愕病の小児例の臨床像を明らかにすることを目的として、疫学調査を行った。

B. 研究方法

我々が日本での驚愕病の臨床像の特徴 (Mine J, et al. Dev Med Child Neurol, 2015) を記載したパンフレットを作成した。その後、全国の小児医療機関509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する。調査内容(別紙1)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、予後、現在の問題点である。

C. 研究結果

一次調査は全国の小児医療機関 509 施設へ行っ
た。回収率は 59%で、症例の経験を有するのは 18
施設であった。これらの施設に二次調査を行い 14
施設より回答があった。症例数は 17 例で、臨床
像を検討した。性別は、男児 8 例、女児 9 例、家族
歴は 5 例に認めた。診断年齢の中央値は 3 か月
(0-13 歳)であった。8 例が遺伝子検査で確定さ
れていた。すべての症例に驚愕反応、生直後から
の筋緊張亢進を認めた。驚愕反応は、2 例(8 歳、
3 歳)で消失、筋緊張亢進は 3 歳までに 6 例で消
失していた。驚愕反応による重度な骨折などの外
傷は 1 例に既往があった。一般検査では脳波異常
を 1 例に認める他は、異常を認めなかった。Nose
tapping test は全例で陽性であった。驚愕病の診
断に至るまでの診断は 5 例でてんかん、3 例で脳
性麻痺、急性脳症 1 例、驚愕病疑い 4 例、その他
は不詳であった。治療は 10 例でクロナゼパムが
使用され、全例で何らかの効果を実感されていた。
11 例は就学前であるが、4 例は就学し、2 例が特
別支援校であった。アンケートでは、いつ薬剤を
中止するか、学校への説明、予後への不安などが
挙がっていた。

D. 考察

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が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 taping 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。

E. 結論

今回の全国調査の結果からは、日本における小
児患者の臨床像が明らかになった一方、驚愕病の
認知度の低さと確定診断の難しさが伺えた。今後、
医療従事者に対する驚愕病の認知度を高めること、
迅速かつ正確な診断システムを確立することが重
要であると思われた。

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
なし

2. 学会発表
(国内)

- * 美根潤、松村美咲、東本和紀、堀口淳、山口
修平、竹谷健. 驚愕病における臨床像のまと
め及びその診断. 第 121 回日本小児科学会(会
長 廣瀬伸一)、福岡、2018 年 4 月 20 日—22
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(会長 池田昭夫)、京都、2017 年
11 月 3 日-5 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

「日本における驚愕病の臨床像の解明および病態解析研究」
「驚愕病」患者の疫学調査へのご協力をお願い

拝啓

初秋の候、皆様におかれましては、ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

島根大学では、驚愕病患者の臨床像の解明および遺伝子を含めた病態の解析を行っております。本研究では、日本における本疾患の臨床像を検討すること、また、グリシン作動性神経伝達系の遺伝子解析を行いその機能を明らかにし本疾患の病態を解明すること、診断治療に役立つ診療ガイドラインを作成することを目的としています。この研究の一環として、今回、本疾患の疫学調査を行いたいと思っております。

つきましては、貴院での驚愕病患者の経験の有無をご教示頂きたく存じます。ご多忙中、大変恐縮ではございますが、本調査の目的・意義をご理解いただき、ご協力くださいますようお願い申し上げます。

ご回答は、調査回答記入用紙に患者の有無をご記入いただき、同封の返信用封筒にて平成 29 年 7 月 31 日（水）までにご投函ください。「症例有り」とのご回答をくださった先生には、後日二次調査をお願いする予定です。その折にもご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

敬具

驚愕病とは？

症状	新生児期から発症する、筋緊張の亢進と過度の驚愕反応
家族歴	常染色体優性遺伝が多い：父母、同胞に同じ症状を認めることあり 常染色体劣性遺伝もあり
臨床的診断	Nose tapping test*が遺伝子検査に匹敵するほど有用です。 * 鼻尖部を指で叩くと、頭が後屈し、四肢屈筋が痙縮する現象
検査	血液・尿・画像検査で異常なし。脳波異常を認めることあり。
合併症	臍ヘルニア、鼠径ヘルニア、股関節脱臼
経過	筋緊張の亢進は乳幼児期に軽快する。 驚愕反応は成人期に至っても残存する場合あり
治療	クロナゼパムが有効。

主任研究者 美根潤 島根大学医学部小児科
(研究協力者) 竹谷健 島根大学医学部小児科
連絡先：美根潤 〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1
Fax 0853-20-2215 TEL 0853-20-2219
E-mail:jmine@med.shimane-u.ac.jp

平成 28 年度・調査回答記入用紙

- 「驚愕病」の新規
- 期間：2010年1月～2016年12月までに経験または診断されましたか

質問： 症例なし

症例有り

ご記入日 (年 月 日)

ご記入者名
先生

貴医療機関名：

診療科：

住所：

電話番号：

Fax：

E-mail：

「驚愕病」患者の疫学調査（二次調査）

アンケート回答日：____月____日

施設名：_____

医師名：_____

E-mail：_____

後日、データの確認などでご連絡させて頂くことが予想されるため、連絡先をご記入いただくと幸いです。

患者生年月日 西暦____年____月____日

性別 男 女

1. 家族歴

家族内での同疾患の有無 有 無 不詳

血縁関係者内で神経疾患の有無 有 無 不詳

病名 _____

精神疾患の有無 有 無 不詳

病名 _____

アルコール依存症の有無 有 無 不詳

病名 _____

2. 周産期歴(わかる範囲でご記載ください)

在胎____週____日、出生体重_____g、Apgar ____/____

経膈分娩 帝王切開 胎動が激しい等の訴え

周産期合併症 _____

3. 年齢

発症年齢：____歳____か月

診断時年齢：____歳____か月

驚愕病と診断されるまでの診断： _____

診断時の発達：正常 遅れあり（DQなどわかれば） _____

4. 症状

・過度の驚愕反応 あり なし 不詳

症状を起こす刺激(該当する項目にチェックしてください、複数回答可)

音 光 風 水 熱 特異な触覚 _____

その他 _____

・筋硬直 あり なし 不詳

・その他の症状： _____

・Nose tapping test*：陽性 陰性 不詳

* 鼻尖部もしくは人中を指で軽く叩くと頭を後屈させ、四肢や首の屈筋の短い痙縮が起こります。

5. 合併症（該当する項目にチェックしてください）

- 無呼吸 臍ヘルニア 鼠径ヘルニア 股関節脱臼
知的障害（軽度、中等度、重度） 学習障害
運動障害（状態：_____） 誤嚥性肺炎 哺乳障害
アルコール依存症 不安障害
てんかん（発作型：_____ てんかん分類：_____）
その他_____

6. 検査所見

- ・血液検査： 異常なし 異常あり_____
- ・画像所見：頭部 CT 異常なし 異常あり_____
- 頭部 MRI 異常なし 異常あり_____
- ・脳波所見：異常なし
- 異常あり
 発作時脳波所見：_____
- 発作間欠期脳波所見：_____

7. 現在の症状

（____歳____か月現在）

- ・驚愕反応
症状はない→症状消失年齢（____歳____か月）
症状は残存している→_____
- ・筋硬直
症状はない→症状消失年齢（____歳____か月）
症状は残存している→_____
- ・症状による弊害（複数回答可）
転倒 呼吸停止 打撲 骨折
死亡（死因）_____
- その他_____

8. 遺伝子検査

- 変異あり 変異なし 未検査 不詳
ありの場合、具体的な遺伝子変異部位 _____ / _____

9. 治療

・これまで行われた治療

治療なし

クロナゼパム

最大投与量 小児 mg/kg 成人 mg

有効（複数回答可）

驚愕反応：頻度 消失 50%以上減
程度 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

筋硬直：消失 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

無効

抗てんかん薬

抗てんかん薬_____

最大投与量 小児 mg/kg 成人 mg

有効（複数回答可）

驚愕反応：頻度 消失 50%以上減
程度 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

筋硬直：消失 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

無効

心理療法

有効（複数回答可）

驚愕反応：頻度 消失 50%以上減
程度 日常生活に制限なし 制限があるがけがなし
その他有効と判断した理由_____

筋硬直：消失 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

無効

その他（治療内容を自由にご記載ください）

[_____]

・現在の治療

- 治療なし
- クロナゼパム
- 抗てんかん薬 _____
- 心理療法
- その他 _____

10. 現在の生活状況

- 就学前
- 小中学校（通常学級・通級・特別支援学級）
- 特別支援学校（小中学部・専攻科を含む高等部）
- 高等学校・高等専門学校・専門学校/専修学校など
- 大学
- 就労
- 未就学かつ未就労
- その他

11. 担当の先生方、ご家族の日常感じておられる病気に対する悩みなどをご記入ください

[Empty space for handwritten response]

ご多忙の折ご回答いただき、誠にありがとうございました。