

驚愕病の診断基準の作成

研究分担者 竹谷 健 島根大学医学部小児科 教授

研究要旨

驚愕病は、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・生理検査で異常がないため、てんかんや発達障害と診断される。年齢を経るにつれて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。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、この神経伝達系に關与する遺伝子異常（*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。そこで、疾患の啓発および正しい診断・治療・管理を行うことができるように、診断基準（案）を作成した。今後へのアンケートおよび関連学会へのパブリックコメントを行って、診断基準を確定したい。

（案）を作成した。

A. 研究目的

驚愕病は、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・生理検査で異常がないため、てんかんや発達障害と診断される。年齢を経るにつれて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。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、この神経伝達系に關与する遺伝子異常（*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。疾患の啓発および正しい診断・治療・管理を行うことができるように、診断基準（案）を作成した。

B. 研究方法

我々が行った疫学調査および国内外の文献（表1）から驚愕病の概要を作成して、診断基準

C. 研究結果

<驚愕病の概要>

1. 概念、定義

驚愕病（*Hyperekplexia*）は、グリシン作動性神経伝達に關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關与している。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となっており、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（表 2）。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 の容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

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** 陽性は全例に認める。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(表 2)が非常に多いこと、この疾患では血液検査、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。しかし、この疾患の認知度が低いため驚愕反応を認める場合、この疾患を疑い遺伝子検査を行うことを念頭におく医療従事者が少ない可能性が示唆された。さらに、成人期になると不安神経症やアルコール依存症(アルコールは驚愕反応を和らげる効果がある)などの精神科的疾患に間違われることもあるため、成人期まで診断が確定していない場合の診断方法を別途構築する必要があると思われた。

E. 結論

上記診断基準(案)を作成した。今後、各関連学会へパブリックコメントを要請し、さらに、患者へのアンケートを行うことで、診断基準を確定したい。また、この疾患の啓発のために、一般向け HP の作成や、冊子の作成などを行う予定である。

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

表 1 文献リスト

1. Schaefer N, et al. Disruption of a Structurally Important Extracellular Element in the Glycine Receptor Leads to Decreased Synaptic Integration and Signaling Resulting in Severe Startle Disease. *J Neurosci.* 2017;37:7948-7961.
2. Zhang Y, et al. Investigating the Mechanism by Which Gain-of-function Mutations to the Glycine Receptor Cause Hyperekplexia. *JBiol Chem.* 2016;291:15332-15341.
3. Masri A, et al. Hyperekplexia: Report on phenotype and genotype of 16 Jordanian patients. *Brain Dev.* 2017;39:306-311.
4. Lynch JW, et al. Glycine Receptor Drug Discovery. *Adv Pharmacol.* 2017;79:225-253.
5. Deckert J, et al. GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. *Mol Psychiatry.* 2017.
6. Seidahmed MZ, et al. Hyperekplexia, microcephaly and simplified gyral pattern caused by novel ASNS mutations, case report. *BMC Neurol.* 2016;16:105.
7. Winczewska-Wiktor A, et al. de novo CTNNB1 nonsense mutation associated with syndromic atypical hyperekplexia, microcephaly and intellectual disability: a case report. *BMC Neurol.* 2016;16:35.
8. Ogino K, et al. Defects of the Glycinergic Synapse in Zebrafish *Front Mol Neurosci.* 2016;9:50.
9. Ehmsen JT, et al. The astrocytic transporter SLC7A10 (Asc-1) mediates glycinergic inhibition of spinal cord motor neurons *Sci Rep.* 2016 Oct 19;6:35592
10. Gustavo Moraga-Cida, et al. Allosteric and hyperekplexic mutant phenotypes investigated on an $\alpha 1$ glycine receptor transmembrane structure *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:2865-2870
11. Mine J, et al. Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with Hyperekplexia. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57:372-377.
12. Mine J, et al. A 14-year-old girl with hyperekplexia having GLRB mutations *Brain Dev.* 2013;35: 660–663.
13. Chung SK, et al. GLRB is the third major gene of effect in hyperekplexia *Hum Mol Genet.* 2013;22: 927-940.
14. Bode A, et al. New Hyperekplexia Mutations Provide Insight into Glycine Receptor Assembly, Trafficking and Activation Mechanisms. *J Biol Chem.* 2013;288:33745-33759.
15. Thomas RH, et al. Genotype-phenotype correlations in hyperekplexia: apnoeas, learning difficulties and speech delay. *Brain.* 2013;136:3085–309.
16. Schaefer N, et al. Glycine receptor mouse mutants: model systems for human hyperekplexia. *Br J Pharmacol* 2013;170:933–952.
17. Mineyko A, et al. Hyperekplexia: treatment of a severe phenotype and review of the literature. *Can J Neurol* 2011;38:411-416.
18. Davies JS, et al. The glycinergic system in human startle disease: a genetic screening approach. *Front Mol Neurosci.* 2010;3:8.
19. Harvey RJ, et al. The genetics of hyperekplexia: more than startle! *Trends Genet.* 2008;24:439-447.
20. Meinck HM, et al. Startle and its disorders. *Neurophysiologie Clinique.* 2006;36:357–364.
21. Eulenburg V, et al. Mutations within the human GLYT2 (SLC6A5) gene associated with hyperekplexia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;348:400–405.

22. Rees MI, et al. Mutations in the gene encoding GlyT2 (SLC6A5) define a presynaptic component of human startle disease. *Nat Genet.* 2006;38:801-806.
23. Bakker MJ, et al. Startle syndromes. *Lancet Neurol.* 2006;5:513–524.
24. Rees MI, et al. Hyperekplexia associated with compound heterozygote mutations in the beta-subunit of the human inhibitory glycine receptor (GLRB). *Hum Mol Genet.* 2002;11:853-860.

表 2 鑑別診断

症候性驚愕反応	刺激によって誘発される疾患	精神神経疾患
<p>大脳</p> <p>脳性麻痺 低酸素性脳症後遺症 後視床動脈閉塞 交通外傷後遺症 腫瘍随伴障害 多発性硬化症、側索硬化症 脳膿瘍 亜硫酸オキシダーゼ欠損症 モリブデン補酵素欠損症</p> <p>脳幹</p> <p>脳幹梗塞 脳幹出血 脳幹脳症 橋小脳低形成 後頭蓋窩奇形 延髄圧迫 多系統委縮症</p>	<p>筋硬直を伴わない非てんかん発作</p> <p>発作性運動誘発ジスキネジア 反復発作性失調症 情動脱力発作 反射性ミオクローヌス</p> <p>筋硬直を伴う非てんかん発作</p> <p>Stiff-person症候群 筋硬直を伴う進行性脳脊髄炎 ストリキニーネ中毒 破傷風</p> <p>てんかん発作</p> <p>反射てんかん 進行性ミオクローヌステんかん ピリドキシン依存性てんかん Crisponi症候群</p>	<p>チック 不安障害 外傷後ストレス反応 文化結合精神障害 Latah Myriachit Jumping Frenchmen of Maine Hysterical jumps</p> <p>Bakker MJ, et al. Lancet Neurol, 2006 Dreissen YEM, et al. Epilepsia, 2012 一部改変</p>