

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關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、学会の承認を得た診断基準を策定した。また、患者アンケートを行い、新たな知見に加えて、治療が十分ではないこと、患者さん向けだけでなく教育・就労に対して驚愕病の啓発を行うツールを作成する必要であることが明らかとなった。さらに、継続してグリシン作動性神経伝達系の遺伝子解析を行ったところ、新規変異を含めた4例で遺伝子変異を同定した。なお、医療法改定に伴い、病院検査部での遺伝子検査体制の整備、標準手順書を含めて、検査の精度を確保するための基盤整備を行った。疾患レジストリに関して、継続的かつ個人情報保護法などの法律に準拠した疾患レジストリを再構築するために、新規に難病プラットフォームが作成した疾患レジストリシステム（難病 e-Catch）を用いることとした。

今後、さらなる疾患の啓発、新規レジストリの構築、より正確な診断基準の改定、患者さんとその家族だけでなく、保育・教育・就労への支援の実装を行うことで、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、患者さんが利益を享受できるように貢献したい。

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、この神経伝達系に關与する遺伝子解析（*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. 診断基準の策定

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。

2. 患者アンケート調査

驚愕病と診断した患者さんが通院する医療機関にアンケート調査を依頼して、その医療機関に患者さんが受診した時に、アンケート調査の説明をして頂き、同意を得た患者さんあるいはご家族から回答を得る方法をとった。

3. 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で行った。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。また、医療法改定に伴い、検査の精度を担保するための基盤整備を行った。

4. 疾患レジストリの構築

これまで、我々が研究班で行っていた疾患レジストリの方法、内容をもとに、個人情報保護法の問題をクリアして、かつwebシステムによる疾患レジストリを行うことが可能な難病プラットフォームへの移行を検討するために、難病プラットフォームと個別相談を行った。

C. 研究結果

1. 診断基準の策定

今回、日本小児科学会および日本新生児成育医学会に申請して、文言の修正および軽微な修正のみで、2学会の承認を得て、下記の通りに診断基準を確定した。

1. 概念、定義

驚愕病 (Hyperekplexia) 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、驚愕反応は大人になっても持続することが多い。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と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として、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*、GlyR β サブユニットをコードする *GLRB*、presynaptic sodium- and chloride-dependent transporter type-2 (GlyT2) をコードする *SLC6A5* 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新生児期の軽度から中等度の持続性全身性の筋硬直、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。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) >

Definite および Probable を驚愕病と診断する。

I. 主症状

- 1) 驚愕反応
- 2) 驚愕反応の直後に起こる一時的な筋硬直
- 3) 新生児期から幼児期にみられる筋緊張亢進

II. 副症状

- 1) 新生児期の無呼吸発作
- 2) 腹部ヘルニア (鼠径ヘルニア、臍ヘルニア)
- 3) 股関節開排制限
- 4) てんかん
- 5) 学習障害、発達遅滞

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。

2. 患者アンケート調査

アンケート調査の回収率は 43 人中 11 人 (26%) であった。

- 1) 家系内でも症状の出現時期や程度が異なっていた。また、家族歴から驚愕病と確定診断できる場合でも、全く無症状で過ごしているヒトの存在が明らかとなった。
- 2) 驚愕病と診断されるまで、神経筋疾患や精神疾患と間違っ て診断されたり、病気ではなくびっくりしやすい体質として捉えられている患者さんが存在していた。
- 3) 驚愕反応および驚愕反応後の筋硬直は全例で認めた。驚愕反応の契機として、音が全例でみられ、光や風などが原因となることがあった。特徴的な点として、乳幼児期に、食事や歯ブラシなどの口腔内の刺激により口を閉じてしまう反応がみられた。また、無呼吸や転倒などの合併症が多く、特に、この疾患は転倒時に手が出ないため、顔面外傷や頭部外傷が出現することも多く、中には骨折や脳出血を起こした患者さんもみられた。
- 4) 既往歴として、臍ヘルニアや股関節脱臼以外に、不安障害、適応障害、自閉症スペクトラムなど、精神発達に関する疾患も少なくないことが明らかとなった。
- 5) 治療に関して、全例が診断後に治療を継続しているが、ほとんどの患者さんが症状が残存していた。
- 6) 自由記載からは、医療従事者だけでなく職場、教育現場でも驚愕病を理解してもらえないことへの不利益が多いことが明らかとなった。

3. 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 4 例であった。いずれも、GLRA1 遺伝子に関してヘテロ接合変異が同定された。内訳は、c.896 G>A (p.R 299 Q) が 3 例、c.23G>C (p.Arg8Pro) が 1 例に認められた。

また、医療法改定に伴い、病院検査室での遺伝子検査の整備を行っただけでなく、精度の確保に係る責任者の設置、標準手順書、台帳および日誌の作成、内部精度管理を行った。

4. 疾患レジストリの構築

2018 年 11 月 27 日火曜日に、個別相談を行った結果、難病プラットフォームの支援を受けて新規に驚愕病の疾患レジストリを構築する方向で進めること

となった。しかし、患者あるいは医師から登録するかは、今後の検討課題となった。また、難病プラットフォームの疾患レジストリシステムの維持費の捻出が中長期的な課題となった。

D. 考察

1. 診断基準の策定

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こと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。また、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ことも想定される。したがって、さらなる啓発活動を行う必要があると思われた。また、新生児期から高齢者まで症状が断続的に出現することから、今後、さらに調査を進めて、より正確な診断基準を作成する必要があると思われた。

2. 患者アンケート調査

今回のアンケート調査で、回答数は多くはなかったが、これまで、国外からの報告や我々の日本での臨床像の解析 (Mine J, et al. Dev Med Child Neurol, 2015) からではわからなかった新たな知見が明らかとなった。特に、常染色体優勢遺伝形式をとる場合、浸透率が100%でないこと、医療従事者が疾患としてではなく「体質」や「性格」として判断することが少なくないこと、幼児期の臨床的特徴として、口を閉じてしまう反応がみられること、医師と患者さんで症状の改善度の判断の閾値が異なること、職場や教育現場での疾患を理解してもらえないことへの不安があることが明らかとなった。これらのことから、再度、診断基準を見直すこと、この疾患の症状が患者さんのADLやQOLに直結することが多いため患者さんの意見を十分に反映した治療や管理を行うこと、教育や就労に対してこの疾患の概要を理解してもらうツールを作成することが重要であると思われた。

3. 遺伝子検査

遺伝子変異を認めた4例中3例は、症状と経過および既存の病的変異を認めたことから、確定診断することができた。しかし、1例は新規の変異でかつ症状の把握が十分にできなかった。今後、新規の変

異に対する機能解析を行う体制の整備が必要であると思われた。驚愕病は遺伝子検査が必須項目であるため、医療法改定に伴い、検査の精度を確保する基盤整備を行うことで、正確かつ安全に診療を行うことができる体制を整備できた。今後、外部精度管理の方法について、さらに検討を進める必要がある。

4. 疾患レジストリの構築

難病プラットフォームの疾患レジストリシステム（難病 e-Catch）は個人情報保護法の問題点をクリアしてかつ登録する医師あるいは患者が記入しやすいwebシステムを採用しているため、驚愕病を含めた希少難病の臨床像の把握だけでなく、原因の究明や治療法の確立にとっても非常に有用であると思われた。しかし、難病班が永続的に続かないため、経年的な費用（システム構築以外に、維持費として年間200万円弱）がかかるため、どのように予算を捻出するかを明らかにする必要がある。すべての難病班が継続して存在しない可能性があることから関連学会が費用負担を行うことも考えられるが、7,000以上の希少難病が存在することから、国レベルでの継続的な支援が不可欠であると思われた。

E. 結論

今後、さらなる疾患の啓発、新規レジストリの構築、より正確な診断基準の改定、患者さんとその家族だけでなく、保育・教育・就労への支援の実装を行うことで、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、患者さんが利益を享受できるように貢献したい。

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)

- * 竹谷健、柴田直昭、吾郷真子、山本慧、美根潤. 新生児期に驚愕反応と筋硬直を見たら、驚愕病を疑う. 第63回日本新生児成育医学会・学術集会、東京、2018年11月22-24日
- * 林田麻衣子、伊豆原宗人、小池昌弘、松田泰行、

三木啓之、三浦章子、金山三紗子、山下智子、
長濱道治、大拙孝治、岡崎四方、橋岡禎征、和
氣玲、美根潤、竹谷健、宮岡剛、堀口淳. グリシ
ン作動性神経系の活動低下をきたす 遺伝性疾
患に対する当科の介入. 第114回日本精神神経
学会学術総会、神戸、2018年6月21-24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