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

驚愕病患者アンケート調査

研究分担者　美根　潤　島根大学医学部小児科　特別研究員
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死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、患者さんやその家族からの直接の意見をまとめた報告がない。したがって、患者さんにより適切な診療を還元するために、患者さんとその家族にアンケート調査を行った。回収率は 43 人中 11 人（26%）であった。　常染色体優性遺伝形式をとる場合、症状の程度は様々であるが出現する割合（浸透率）は 100%と思われていた。しかし、明らかに家族歴から患者さんと同定できる（遺伝子検査でも同じ変異を有している）ヒトが全く無症状で経過しているから、遺伝的要因以外の修飾する因子の存在、浸透率が高くないことが明らかとなった。医療従事者が驚愕反応を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、神経筋疾患や精神疾患と診断されることがあることから、この疾患の啓発の必要性を改めて痛感した。この疾患の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が新たに判明した。成人になって症状が軽快することが報告されているが悪化している患者さんも存在すること、医師は症状が軽快あるいは消失と判断しているが患者さんは残存していると答える割合が高いことから、医師と患者さんで症状の改善度の判断が異なることが明らかとなった。このことから、医師の治療の有効性に対する判断が十分ではなく、患者さんはさらなる症状の改善を求めていることが浮き彫りとなった。したがって、治療量の増量や他の GABA 作動薬の投与などを積極的に行う必要があると思われた。患者さんから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多かったことから、患者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があると思われた。

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死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。また、患者さんやその家族からの直接の意見をまとめた報告がない。

したがって、患者さんにより適切な診療を還元するために、患者さんとその家族にアンケート調査を行った。

B. 研究方法

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。アンケート調査の詳細は資料1に記載した。アンケート項目は、回答者、家族歴、診断年齢、驚愕病と診断される前の病名、診断年齢、症状、既往歴、治療、現在の状況、アルコール嗜好および自由記載である。

C. 研究結果

アンケート調査の回収率は43人中11人(26%)であった。

1) 家族歴が11名中6名（55%）で認めた。家族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（5名）や精神疾患（2名）と診断される患者が多かったが、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、無呼吸が3名（27%)、転倒が6名（55%）にみられた。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4名（36%)、股関節脱臼3名（27%）でみられており、これまでの論文と同じ結果であった。その一方、不安障害2名、適応障害1名、自閉症スペクトラム1名など、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おり、クロナゼパムが11名中9名（82%）と最も多かった。しかし、治療効果は、治療前よりも症状は改善しているが、残存している患者さんが7名（64%）で、症状が消失した患者2名よりもはるかに多いことが明らかになった。
6) アルコール嗜好している患者が2名（20%）みられた。この病気の原因であるグリシン受容体はアルコールがアロステリック効果を示すことから、このことを裏付ける結果となった。
7) 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。

D. 考察

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。

- 常染色体優性遺伝形式をとる場合、症状の程度は様々であるが出現する割合（浸透率）は100%と思われていた。しかし、明らかに家族歴から患者さんと同定できる（遺伝子検査でも同じ変異を有している）ヒトが全く無症状で経過しているから、遺伝的要因以外の修飾する因子の存在、浸透率が高くないことが明らかとなった。
- 医療従事者が驚愕反応を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、神経筋疾患や精神疾患と診断されることがあることから、この疾患の啓発の必要性を改めて痛感した。
- この疾患の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が新たに判明した。
- 成人になって症状が軽快することが報告されているが悪化している患者さんも存在すること、医師は症状が軽快あるいは消失と判断しているが患者さんは残存していると答える割合が高いことから、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が明らかとなった。このことから、医師の治療の有効性に対する判断が十分ではなく、患者さんはさらなる症状の改善を求めていることが浮き彫りとなった。したがって、治療量の増量や他のGABA作動薬の投与などを積極的に行う必要があると思われた。
- 患者さんから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多かったことから、患者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があると思われた。

E. 結論

今回の患者さんとご家族へのアンケート調査結果から、これまでの医療側からの報告からではわ

からなかった新規の知見が明らかとなった。これらの新規の知見を診断基準に盛り込むとともに、患者さんとご家族が日々の生活で幸せを享受できるように日常生活に反映した患者さん、ご家族、保育教育現場、職場向けの驚愕病を理解してもらうためのツールの作成が急務であると思われた。

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

＊ 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

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

資料１

平成 30 年 7 月

「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」
患者様およびご家族の皆様に対するアンケート調査へのご協力のお願い

拝啓

皆々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、驚愕病の患者様がより良い生活をおくることができるように厚生労働省・難治性疾患政策研究事業として、「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」を行なっております。

その一環として、患者様へのアンケート調査を行い、患者様およびご家族の皆様のご意見を反映した「驚愕病の診療ガイドライン」を作成する予定にしております。

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、アンケート調査へのご協力くださいますようお願い申し上げます。

ご回答締め切り：平成 30 年 12 月 22 日（消印有効）
ご回答方法　　：同封の返信用封筒にてご返送ください。

敬具

研究代表者：　島根大学医学部小児科　竹谷健
連絡先：　〒693-8501　出雲市塩冶町　89-1
島根大学医学部小児科　美根潤
TEL 0853-20-2220、Fax 0853-20-2215
E-mail kyougakubyou@med.shimane-u.ac.jp

「驚愕病」患者様・ご家族のアンケート調査票

アンケート回答日　　：　　月　　日
診療を受けている病院　　：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

1.　患者様自身の回答ですか。　□ はい　□ いいえ

いいえの場合、患者さんとのご関係を教えてください。

□ 親、□ 兄弟姉妹、□ 祖父母、□ その他（　　）

患者様が二人以上おられましたら、一人につき１枚のアンケート用紙にご回答をお願いいたします。

2.　患者様について、お尋ねします。
(1)　生年月日　西暦＿＿＿＿＿年＿＿＿月＿＿日
(2)　性別　□ 男　□ 女

3.　ご家族についてお尋ねします。
ご家族内で同じご病気の方がおられますか　□ はい　□ いいえ

4.　お生まれになったときの状態をわかる範囲でご記載ください。
□ 経膣分娩　□ 帝王切開　□ 胎動が激しかった
□ その他（　　）

5.　年齢について
(1)　症状がはじめて見られたと思われる年齢　＿＿歳＿＿か月

(2)　診断された年齢　＿＿歳＿＿か月

(3)　驚愕病と診断されるまでの診断　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

6.　症状についてお聞きします。
(1)　すごくびっくり

することがありますか。　□ あり　□ なし

ありの場合、びっくりするきっかけを教えてください（複数回答可）

□ 音　□ 光　□ 風　□ 水　□ 熱
□ その他＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

(2) びっくりした後に起こる、あるいは起こったことがある症状を教えてください。

① 手足などの筋肉が固くなる　□ あり　□ なし
② 呼吸が止まる　□ あり　□ なし
③ 転倒する　□ あり　□ なし
④ 転倒して、けがをしたことがある　□ あり　□ なし
⑤ 転倒して、骨折したことがある　□ あり　□ なし
⑥ 転倒して、脳出血したことがある　□ あり　□ なし
⑦ その他の症状 ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

7. これまでにかかったことがある病気があれば教えてください（複数回答可）

□ 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　□ 発達障害
□ 運動障害　□ 誤嚥性肺炎　□ 哺乳障害
□ 不安障害 （パニック症、対人恐怖症など）
□ 身体表現性障害（ヒステリーなど）　□ 適応障害
□ アルコール依存症
□ てんかん
□ その他＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

8. 現在の症状（＿＿歳＿＿か月現在）

(1) びっくりする発作

□ 症状はない→症状が消失した年齢（＿＿歳＿＿か月）
□ 症状は残存している
　症状の程度　□ 同じ　□ 良くなっている　□ 悪くなっている
　　□ 良くなったり悪くなったり

(2) 筋肉の固さ

□症状はない→症状が消失した年齢（＿＿歳＿＿か月）

□症状は残存している

症状の程度　□ 同じ　□ 良くなっている　□ 悪くなっている

9. 遺伝子検査を受けましたか。　□ はい→（1）へ　□ いいえ→（2）へ

(1) はいの場合、遺伝子異常を認めましたか。　□ あり　□ なし

(2) いいえの場合、理由　□ 遺伝子検査を知らなかった　□ 抵抗があった
□ その他＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

10. 治療について

(1) これまで行われた治療

□ 治療なし

□ 飲み薬　薬の名前＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

□ 有効だった □ 無効だった

(2) 現在の治療

□ 治療なし

□ 飲み薬　薬の名前＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

□ 有効　□ 無効

11. 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　（□　正規　□　非正規）

□ 未就学、未就労

□ 求職中、または休職中　（←未就学、未就労とかぶっている面もあるかと思います。ご検討ください。）

□ 主婦

□ その他　（　　）

最終学歴をご記載ください。（　　）

12.　患者様自身が成人の方にお尋ねします。

(1) お酒は飲まれますか。　□ はい　□ いいえ

(2) (1)ではい、と答えられた方にお尋ねします。

何歳から飲酒されていますか。　（　　）歳

お酒を飲まれる頻度はどれくらいですか。

□ 毎日（休肝日なし）　□ ほぼ毎日（休肝日あり）

□たまに（具体的に　　）

飲まれる際には何をどれくらい平均して飲まれますか。

（種類　　量　　）

（種類　　量　　）

（種類　　量　　）

13. これまでの生活や、現在の状況に関して、お悩みや不安などを自由にご記入ください。

（　　）

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。