

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saini AG, Taketani T, Sahu JK, Singhi P.	Startles, Stiffness, and SLC6A5: Do You Know the Condition?	Pediatr Neurol.	81	49-50	2018
竹谷健	驚愕病（遺伝性）	Orphanet Japan			2019
竹谷健	驚愕てんかん	Orphanet Japan			2019



## Visual Diagnosis

Startles, Stiffness, and *SLC6A5*: Do You Know the Condition?Arushi Gahlot Saini <sup>a</sup>, Takeshi Taketani <sup>b</sup>, Jitendra Kumar Sahu <sup>a</sup>, Pratibha Singhi <sup>a\*</sup><sup>a</sup> Pediatric Neurology and Neurodevelopment Unit, Department of Pediatrics, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India<sup>b</sup> Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine, Imao, Shimane, Japan

This seven-month-old girl presented with excessive startle and episodic tightening of body since birth. She was born to nonconsanguineous parents with a normal perinatal period. There was no history suggestive of seizures, dyskinesia, or neuroregression. Her development was appropriate for age. On examination, she had normal head circumference, exaggerated startle, persistent head retraction response (Fig 1), and brisk muscle-stretch reflexes. Systemic examination was unremarkable. Genetic testing discovered homozygous mutation of *SLC6A5* gene, p.L460P; both parents were carriers. She improved with oral clonazepam (0.03 mg/kg/day in three divided doses). At a recent one-year follow-up, her startle episodes have reduced in intensity and she has mild motor delay.

Hereditary hyperekplexia is characterized by generalized stiffness at birth, which may normalize during the first few years of life; excessive startle reflex to unexpected sudden stimuli; episodic stiffness related to the startle; and exaggerated head retraction response on tapping the nose-tip or mantle area.<sup>1</sup> This head retraction reflex with absence of habituation is also described in children with cerebral palsy secondary to severe perinatal asphyxia. A normal development and absence of adverse perinatal events differentiate the two conditions clinically. Children with hereditary hyperekplexia may develop mild intellectual disability later in life although the majority remains normal. *SLC6A5* mutations affecting presynaptic sodium and chloride-dependent glycine transporter-2 are a rare cause of hereditary



FIGURE 1.

Hereditary hyperekplexia in infancy is manifested by an exaggerated startle response with no habituation on head tapping, exaggerated head and neck-retraction response on repeated tapping on the nose-tip, upper lip, and mantle area. The video related to this figure can be accessed at [10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.005). (The color version of this figure is available in the online edition.)

**Keywords:** exaggerated startle reaction, hyperekplexia, stiff baby syndrome, *SLC6A5*

**Article History:**  
Received October 15, 2017; Accepted in final form December 18, 2017  
\* Communications should be addressed to: Prof. Singhi; Department of Pediatrics and Chief Pediatric Neurology and Neurodevelopment, Advanced Pediatrics Centre, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh 160012 India.

E-mail address: [doctorpratibhasinghi@gmail.com](mailto:doctorpratibhasinghi@gmail.com)

0887-8994/\$ – see front matter © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.  
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.12.012>

hyperekplexia.<sup>2</sup> Clonazepam has been proposed as the most effective treatment to diminish stiffness and startle responses. Attacks of tonic neonatal cyanosis may be aborted by the “Vigevano maneuver” (forcible flexion of the head and legs over the trunk).<sup>3</sup>

**References**

1. Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. Startle syndromes. *Lancet Neurol.* 2006;5:513–524.
2. Rees MI, Harvey K, Pearce BR, et al. Mutations in the gene encoding GlyT2 (SLC6A5) define a presynaptic component of human startle disease. *Nat Genet.* 2006;38:801–806.
3. Vigeveno F, Di Capua M, Dalla Bernardina B. Startle disease: an avoidable cause of sudden infant death. *Lancet.* 1989;1:216.

## ::驚愕病（遺伝性） （Hereditary hyperekplexia）

Orpha 番号 : ORPHA3197

### 疾患定義

遺伝性驚愕病（hereditary hyperekplexia）は、過剰な驚愕反応を特徴とする遺伝性の神経疾患である。

### 要約

#### 疫学

現在までに約 150 例が文献で報告されている。

### 臨床像

遺伝性驚愕病（hereditary hyperekplexia）は、出生直後から音および触覚刺激に対する驚愕反応（激しいびくつき [jerking]）、体幹や四肢における筋緊張の亢進、手掌の把握、小刻みな振戦）および全身の筋硬直として現れる。新生児は喉頭痙攣および心肺停止による乳児突然死のリスクがある。筋緊張亢進の発作は、てんかん発作に似ることもあるが、睡眠により筋硬直およびびくつきなどの驚愕反応が減弱または消失することがあり、脳波は正常である。生後数カ月のうちに全身の筋硬直は減弱するが、外部刺激に対するびくつきまたは興奮は持続する。運動発達の獲得はわずかに遅れることが多いが、知的発達は一般に正常である。患児はよちよち歩きになり、しばしば介助や支えを要する。急いでいるとき、雑踏の中、あるいは強制されたときには歩行障害が増悪する。つまずいたり予想外の衝撃を受けたりすると、筋緊張の亢進により制御できない（「手足を出すことができず」）転倒を来し、重篤なけがを負うリスクがある。

### 病因

遺伝性驚愕病患者の約 30%（および明らかに同様の症状が認められる親をもたない多くの患者）において、*GLRA1* 遺伝子（染色体 5q32 に座位）の変異が同定されている。これらの変異は、常染色体優性または劣性形質として遺伝する。*GLRA1* 遺伝子は、抑制性神経伝達物質であるグリシン受容体の  $\alpha 1$  サブユニットをコードしている。このサブユニットの変異はニューロンに発現するクロール（Cl<sup>-</sup>）チャンネルに様々な機能障害を引き起こすことから、遺伝性驚愕症はイオンチャンネル病とみなされている。*GLRB*、*SLC6A5* 遺伝子（それぞれ染色体 4q31.3、11p15.2-p15.1 に座位）の変異も報告されている。

### 診断方法

診断は臨床徴候、分子遺伝学的検査、および電気生理学的検査に基づく。

## ::驚愕病（遺伝性） （Hereditary hyperekplexia）

Orpha 番号 : ORPHA3197

### 疾患定義

遺伝性驚愕病（hereditary hyperekplexia）は、過剰な驚愕反応を特徴とする遺伝性の神経疾患である。

### 要約

#### 疫学

現在までに約 150 例が文献で報告されている。

#### 臨床像

遺伝性驚愕病（hereditary hyperekplexia）は、出生直後から音および触覚刺激に対する驚愕反応（激しいびくつき [jerking]、体幹や四肢における筋緊張の亢進、手掌の把握、小刻みな振戦）および全身の筋硬直として現れる。新生児は喉頭痙攣および心肺停止による乳児突然死のリスクがある。筋緊張亢進の発作は、てんかん発作に似ることもあるが、睡眠により筋硬直およびびくつきなどの驚愕反応が減弱または消失することがあり、脳波は正常である。生後数カ月のうちに全身の筋硬直は減弱するが、外部刺激に対するびくつきまたは興奮は持続する。運動発達の獲得はわずかに遅れることが多いが、知的発達は一般に正常である。患児はよちよち歩きになり、しばしば介助や支えを要する。急いでいるとき、雑踏の中、あるいは強制されたときには歩行障害が増悪する。つまずいたり予想外の衝撃を受けたりすると、筋緊張の亢進により制御できない（「手足を出すことができず」）転倒を来し、重篤なけがを負うリスクがある。

#### 病因

遺伝性驚愕病患者の約 30%（および明らかに同様の症状が認められる親をもたない多くの患者）において、*GLRA1* 遺伝子（染色体 5q32 に座位）の変異が同定されている。これらの変異は、常染色体優性または劣性形質として遺伝する。*GLRA1* 遺伝子は、抑制性神経伝達物質であるグリシン受容体の  $\alpha 1$  サブユニットをコードしている。このサブユニットの変異はニューロンに発現するクロール（Cl<sup>-</sup>）チャンネルに様々な機能障害を引き起こすことから、遺伝性驚愕症はイオンチャンネル病とみなされている。*GLRB*、*SLC6A5* 遺伝子（それぞれ染色体 4q31.3、11p15.2-p15.1 に座位）の変異も報告されている。

#### 診断方法

診断は臨床徴候、分子遺伝学的検査、および電気生理学的検査に基づく。

## :: 驚愕てんかん (Startle epilepsy)

Orpha 番号 : ORPHA166427

### 疾患定義

驚愕てんかん (startle epilepsy) は、頻回かつ自発的なてんかん発作を特徴とする、まれな神経疾患であり (しばしば対称性または非対称性の強直発作の特徴を呈する)、予期しない突然の体性感覚 (最も多いのは聴覚) 刺激に対する正常な驚愕反応によって惹起される。転倒がよくみられ、外傷の原因となる。本疾患のほとんどの症例では、痙性片麻痺、痙性対麻痺、または痙性四肢麻痺と知的障害を合併する。

日本語翻訳版の監訳 :

- 竹谷 健

(難治性疾患政策研究班「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」)

最終更新日 : 2017 年 8 月

翻訳日 : 2019 年 3 月