

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）

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

平成 29 年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 竹谷 健

平成 30（2018）年 5 月  
（1 年目）

## 目 次

I. 総括研究報告	
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	----- 1
竹谷 健	
II. 分担研究報告	
1. 驚愕病の疫学調査：小児例のまとめ	----- 6
美根 潤	
(資料) 疫学調査	
疫学調査 (二次調査)	
2. 驚愕病の疫学調査：成人例のまとめ	----- 14
山口 修平、堀口 淳	
3. 驚愕病の遺伝子解析	----- 16
竹谷 健	
(資料) 遺伝子解析に用いたプライマーの配列	
4. 驚愕病の診断基準の作成	----- 21
竹谷 健	
(資料) 文献リスト	
鑑別疾患表	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 27

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関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、全国医療機関にアンケート調査を行い日本における本疾患の患者数の把握を行い、学会および論文発表を通じて、医療関係者等に対する本疾患の啓発と認知度の向上に努めた。また、グリシン作動性神経伝達系の遺伝子解析を行った。さらに、これまでの文献と今回の疫学調査を踏まえて、診断基準(案)を作成した。

今後、医療機関以外への啓発、遺伝子検査体制およびレジストリの構築、診断基準やガイドラインの関連学会の承認を得て、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、の利益に貢献したい。

#### 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、この神経伝達系に関与する遺伝子解析（*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. 疫学調査

全国の小児科、神経内科、精神科の1394医療機関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した。調査内容は、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、リハビリテーション、遺伝子カウンセリングの有無、予後、現在の問題点である。

##### 2. 遺伝子検査

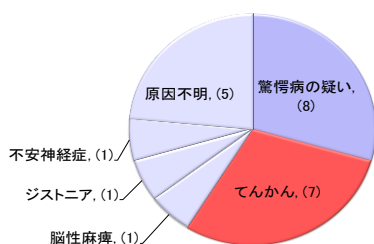
対象は、症状などから驚愕病が疑われた患者とその家族 10 人。患者およびその家族から遺伝子検査の同意を得た後、末梢血から DNA を抽出し、PCR 法およびサンガー法による直接塩基配列決定法を行った。検討した遺伝子はグリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子である、*GLRA1* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*SLC6A9* 遺伝子、*SLC32A1* 遺伝子の 5 つである。

### 3. 診断基準（案）の作成

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。

## C. 研究結果

### 1. 疫学調査



今回の疫学調査では小児17例、成人6例の合計23例の患者について遺伝子検査を含めた詳細な臨床像を検討できた。これらの一部は我々が日本での驚愕病の臨床像の特徴をまとめた患者 (Mine J, et al. Dev Med Child Neurol, 2015) も含まれている。10例 (43%) 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。確定診断された年齢は、中央値は1歳であるが、8例 (35%) は学童期から成人期であった。てんかんと診断されていた症例は、23例中7例 (30%) であった。臍ヘルニアは12例、新生児期の無呼吸は4例で認めた。

合併症	例数 (%)
腹部ヘルニア	12 (52%)
新生児期無呼吸	4 (17%)
発達遅滞、学習障害	4 (17%)
先天性股関節脱臼	2 (9%)
麻痺性イレウス	2 (9%)
内反足	1 (4%)
アルコール依存 (成人)	1 (4%)
不安神経症 (成人)	1 (4%)

特に、成人期の特徴として、子供の診断を契機に

確定された症例が4例あり、症状からは診断されていないことが明らかになった。全例で筋緊張亢進の既往があったが診断時には消失していた。1例を除き、Nose tapping testは陽性であった。アルコール依存症や不安神経症の合併を認めた。

### 2. 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 2 例であった。いずれも、*GLRA1* 遺伝子変異 c.896 G>A (p.R 299 Q) が認められた。他の 8 人は *GLRA1* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*SLC6A9* 遺伝子、*SLC32A1* 遺伝子に変異はなかった。

### 3. 診断基準（案）の作成

#### <驚愕病の概要>

#### (1) 概念、定義

驚愕病 (Hypererekplexia) 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 $\beta$  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になっており、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 の用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

##### 1. 疫学調査

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 tapping 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。

成人例6例の臨床像の解析から驚愕病の診断には、多くの例が子どもの診断を契機に確定されており、成人期における診断の困難さが伺えた。すなわち、小児期に診断されなければ、驚愕反応を他の病気として診断され続けるケースや、体質・性格として病気として扱われていないケースも存在することが予想される。また、患者本人も驚愕反応を病気として考えていないケースもある可能性が高いため、成人期まで診断されていない場合、驚愕反応に加えて、家族歴やアルコール依

存度が高い(アルコールがグリシン受容体のアロステリック部位に結合して、症状を緩和する可能性あり)ことから本疾患を鑑別する必要があると思われた。

##### 2. 遺伝子検査

遺伝子変異を認めた2症例はいずれも、驚愕反応を認めること、新生児期から乳児期に全身の筋硬直があったことおよびNose tapping testが陽性であることから臨床的に驚愕病の可能性が高かったため、遺伝子検査を行い確定診断することができた。また、今回検出された遺伝子変異はこれまでも報告されている異常であるため、また、in silico解析 (mutation t@sting, Polyphen-2)でも病的変異として同定されているため、病的変異であると判断した。

##### 3. 診断基準(案)の作成

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、この疾患に対して血液検査、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。

#### E. 結論

今後、医療機関以外への啓発、遺伝子検査体制およびレジストリの構築、診断基準やガイドラインの関連学会の承認を経て、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、の利益に貢献したい。

#### 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)

- \* 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

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？**

<b>症状</b>	新生児期から発症する、筋緊張の亢進と過度の驚愕反応
<b>家族歴</b>	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
<b>臨床的診断</b>	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
<b>検査</b>	血液・尿・画像検査で異常なし。脳波異常を認めることあり。
<b>合併症</b>	臍ヘルニア、鼠径ヘルニア、股関節脱臼
<b>経過</b>	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
<b>治療</b>	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 notes]

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。

驚愕病の疫学調査：成人例のまとめ

研究分担者 山口 修平 島根大学医学部内科学講座内科学第三・教授  
堀口 淳 島根大学医学部精神医学・特任教授

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關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、成人の臨床像を把握するため、全国の医療機関885施設へアンケート調査を行った。症例の経験を有するのは7施設であった。これらの施設に二次調査を行い4施設より回答があり、成人例4例について詳細な臨床像を検討した。成人期の特徴として、診断年齢の中央値は33歳で、子どもの診断を契機に確定された症例が3例認められた。驚愕反応は全例に認められたが、成人期に筋緊張亢進やNose tapping testを認めない症例もあった。合併症として、知的障害、てんかん、無呼吸、アルコール依存症を認めた。臨床症状のみでは誤診される可能性が高いため、遺伝子検査の重要性の啓発が必要と考えられた。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患者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る。診断に関して、多くの例が子どもの診断を契機に確定されており、成人期まで診断されていない場合、驚愕反応に加えて、家族歴やアルコール依存度が高いことなどから本疾患を鑑別する必要があると思われる。

**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關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、驚愕病の成人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、全国の医療機関885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した。調査内容は、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**

一次調査は全国の医療機関885施設（神経内科792施設、精神科93施設）へ行った。回収率は59%で、症例の経験を有するのは神経内科7施設、精神科0施設であった。これらの施設に二次調査を行い4施設より回答があった。症例数は4例で、うち遺伝子解析により診断されたものはなかった。



## D. 考察

全国調査の結果からは、4例とも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からは臨床症状のみでは誤診される可能性が高く、遺伝子検査の重要性の啓発が必要と考えられた。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患者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。

同定された4例の臨床像の解析から驚愕病の診断には、多くの例が子どもの診断を契機に確定されており、成人期における診断の困難さが伺えた。すなわち、小児期に診断されなければ、驚愕反応を他の病気として診断され続けるケースや、体質・性格として病気として扱われていないケースも存在することが予想される。また、患者本人も驚愕反応を病気として考えていないケースもある可能性が高いため、成人期まで診断されていない場合、驚愕反応に加えて、家族歴やアルコール依存度が高い(アルコールがグリシン受容体のアロステリック部位に結合して、症状を緩和する可能性あり)ことから本疾患を鑑別する必要があると思われた。

## E. 結論

今回の全国調査の結果からは、日本における成人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

驚愕病の遺伝子解析

研究分担者 竹谷 健 島根大学医学部小児科 教授

研究要旨

驚愕病は新生児期から、刺激による過度な驚愕反応と全身の筋硬直が起こり、驚愕反応は成人になっても持続する場合が多い。驚愕反応による二次障害で、頭部外傷などの致死的な合併症を引き起こすこともある。クロナゼパムが有効であることから、早期の診断により適切な治療を行うことが重要である。しかし、血液検査、画像検査、生理学的検査では特異的な異常を認めない。この疾患は常染色体優性遺伝あるいは劣性遺伝形式をとる疾患で、グリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子異常により発症することから、確定診断を目的として、遺伝子解析を行った。調べた遺伝子は5つ（*GLRA1* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*SLC6A9* 遺伝子、*SLC32A1* 遺伝子）で、末梢血から DNA を抽出後、PCR 法で DNA を増幅させて、直接塩基配列決定法を行った。検査の同意が得られた 10 人の患者および家族の遺伝子解析を行ったところ、2 例に *GLRA1* 遺伝子変異を同定することができた。他の 8 例は遺伝子変異がなかったため、驚愕病を除外診断することができた。臨床症状から驚愕病が疑われる場合、遺伝子検査は確定診断および除外診断に有用であると思われた。

A. 研究目的

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り、驚愕反応は成人になっても持続する場合が多い。驚愕反応による二次障害で、頭部外傷などの致死的な合併症を引き起こすことも報告されている。血液検査、MRI などの頭部画像検査、脳波や筋電図などの生理学検査では特異的な異常を認めないため、てんかん、ミオパチー、不安神経症などの他の疾患と間違われる患者が少なくない。したがって、この疾患の確定診断には遺伝子検査が有用と思われる。今回、我々は驚愕病の確定診断を目的として、グリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子検査を行った。

B. 研究方法

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、ETDA 入り容器に末梢血 2-5ml を採取し各病院から当院まで冷蔵保存（4℃）して送付した。検体は検体管理と取り違えの面から平日の月曜日午前中から金曜日午前中までに当院に届くように宅配便を用いて送った。当院に到着した検体をすぐに DNA 抽出した

（DnaQuick II, DS Pharma）。遺伝子解析は、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。PCR 溶液は、10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.001% (wt/vol) gelatin, 250 μM of each dNTP, 2.0 units of Taq polymerase (AmpliTaq Gold; Applied Biosystems), 10 pmol (forward and reverse primer) に DNA (50 ng) を入れて計 20 μl に調整した。PCR による DNA 増幅条件は DNA thermal cycler (Applied Biosystems) を用いて、以下の通り行った (35 サイクル: denature; 95°C for 30 sec, annealing; 55°C for 30 sec, and extension; 72°C for 1 min)。その後、PCR 産物を精製して、塩基配列は蛍光色素標識法 (Dye Terminator Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems) を用いて行った。

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。それぞれのプライマーは表 1 に記載した。

C. 研究結果

今年度は 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 2 例であった。いずれも、*GLRA1* 遺伝子変異 c.896 G>A (p.R 299 Q) が認められた。他の 8 人は *GLRA1* 遺

伝子、*GLRB* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*SLC6A9* 遺伝子、*SLC32A1* 遺伝子に変異はなかった。

#### D. 考察

今回遺伝子変異を認めた 2 症例はいずれも、驚愕反応を認めること、新生児期から乳児期に全身の筋硬直があったことおよび Nose tapping test が陽性であることから臨床的に驚愕病の可能性が高かったため、遺伝子検査により確定診断することができた。また、今回検出された遺伝子変異はこれまでも報告されている異常であるため、また、*in silico* 解析 (mutation t@sting, Polyphen-2) でも病的変異として同定されているため、病的変異であると判断した。残りの 8 人は驚愕反応は認めていたが、他の症状が明らかではなかったこと、驚愕反応に対するクロナゼパムの有効性が明らかではなかったことから、今回の遺伝子検査において驚愕病ではないと鑑別することができた。

#### E. 結論

グリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子解析は驚愕病の確定診断および除外診断に有用と思われた。

#### 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)

- \* 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 遺伝子解析に用いたプライマーの配列

*GLRA1* 遺伝子

GLRA1-1S	ACTACAAAGCACAAAGGACC
GLRA1-1-1A	CATTTCCATCAGAGCGATGT
GLRA1-2-1S	GGATCTGATCACAGCATGAG
GLRA1-2-1A	CCATGCTGCTTGCTGCTTTA
GLRA1-3-1S	TTCTGGGAATGAGTCCTACC
GLRA1-3-1A	GGAGACCAATGCAGAGGATA
GLRA1-4-1S	AAGCACCCAGGTCTCCAAA
GLRA1-4-1A	AGTCTATGCCCAGAAGGTAG
GLRA1-5A-1S	CCTATCCTGGGCAACTGATT
GLRA1-5A-1A	AATTTCTGCCTATCCCATGG
GLRA1-5B-1S	ACCCTAACCAATCCTGACAT
GLRA1-5B-1A	GTGTCTGAAATGACCTCTGG
GLRA1-6-1S	AGCCGAGGTTGTTCTAATCC
GLRA1-6-2A	CATAATGTTGAGTCTGGTGGA
GLRA1-7S	GTATATTCCCAGCCTGCTCA
GLRA1-7A	CCATGTTGATCCAGAAGGAG
GLRA1-8-1S	CCAAGGGAGTGCCTTGCGAG
GLRA1-9A	CCTCCCCAACCTTTCAGA

*GLRB* 遺伝子

GLRB-2F	CTTGTTCTCTCTTGATAGATCG
GLRB-2R	TGTGTGTCTTCATAAACCACC
GLRB-3F	CCTCCCAATGAGAATTACCC
GLRB-3R	GAATTGTTCTGAACTTAAGGAC
GLRB-4F	ATGAACATGTTATACTGAGACC
GLRB-4R	GTTACTTTCACTATCTCCTCTA
GLRB-5F	CATACACATGTGCACGCATG
GLRB-6R	CCCAGACATTTTAAACACTTTATT
GLRB-7F	AGAAGGTCTTATTTTCTTTCCTTT
GLRB-7R	CTCTCCCCTTGGCTATGTAT
GLRB-8F	ACTTACCGTTTCCAGGTCTG
GLRB-8R	TATAATCTGTTCCCTGATGTGAC
GLRB-9F	GACCCCAGAACATCTCATAG
GLRB-9R	GGGGGAAATGATTTTCATGGC
GLRB-10F	GAAGAGATGTGTTTCGTAAGTAG
GLRB-10R	GAAAGGAGTAGGTCACAATGAA

*SLC6A5* 遺伝子

SLC6A5-1A	GAATCTGCTTTCCCTGTCCC
SLC6A5-2A	GACACTGTGCGGGCGTAAT
SLC6A5-3A	CAGGCGGAAAGAGCGGAAAAG
SLC6A5-4A	GACAGAGTAAGAAAGGCCTGA

SLC6A5-5A	AGAATACACACACCTAAAGCAGG
SLC6A5-6A	CACCTCTGGTCTGCAAATTGA
SLC6A5-7A	CTGGGTGTCTCACAGCTTTCT
SLC6A5-8A	CCCCAGGGCTGGTTATAGAT
SLC6A5-9A	TTCTTCTGTCCCACTCACCAG
SLC6A5-10A	GGAGCTTGTGACATGAGCCT
SLC6A5-11A	GCATGGGATAGAGACTGAGG
SLC6A5-12A	CCACCCCAAGCCTGTGCCTA
SLC6A5-13A	CATGAATGCCTTACCGACACT
SLC6A5-14A	ACGTATGCAAGGTGCTGTCTG
SLC6A5-15A	GGAATTGGGAGGGAAAGAAGT
SLC6A5-16A	AAATGGGAGGAGAGCTATGGAA
SLC6A5-1S	CTGCCGGTTTCGGTTTAGTA
SLC6A5-2S	TAAAAGCTGTTGTGACTTTGTTTT
SLC6A5-3S	GGCCTGCTTGTGGACCTACT
SLC6A5-4S	CCTCCTAGGGCTCTCACTCC
SLC6A5-5S	TAAGATGGAATGAACCCCTGG
SLC6A5-6S	TGCAGAGAGACAAATCTCTGTTTT
SLC6A5-7S	CCTTCTTTCTATCACTCCCCC
SLC6A5-8S	CACTCTGCAGGGCTGCTTCT
SLC6A5-9S	CAGTCTCCTTCATGGGTCTTG
SLC6A5-10S	CCAAGCACACCTAATGGAAAA
SLC6A5-11S	GAAGAGCAGCCTTGAGTAGGG
SLC6A5-12S	TACCTCCTGGGTGGTACAATTT
SLC6A5-13S	CAGGACGCATTTGATATTGGT
SLC6A5-14S	CTCACCTTCCTGCTACTGTGC
SLC6A5-15S	GAATAATTCACGCCACCACC
SLC6A5-16S	AGGTGCACTACTTCTGTGACCA

*SLC6A9* 遺伝子

SLC6A9 ex1F	TAGGCAGAGCTTCGGGAGGA
SLC6A9 ex1R	CTTGCTTGCTGGCTGTGCCT
SLC6A9 ex2F	GCCACCAGCTCAGTCCTGCA
SLC6A9 ex2R	AGCTAGCTACACTGCCCATG
SLC6A9 ex3F	GCACAAATGCCTTGCTGATG
SLC6A9 ex3R	TATCTGGAGTGGGTCTGTGC
SLC6A9 ex4F	CTGGGTCTACCCAATCGCG
SLC6A9 ex4R	ACAGAGGTCAGCCATGTTTG
SLC6A9 ex5F	GAAATTATTAACCTCACCTC
SLC6A9 ex5R	CTTTGTCTTCAGATGGTTG
SLC6A9 ex6F	GGGAATTTGTTGCTGGGCAG
SLC6A9 ex6R	TGCAATACACACATAACCCA
SLC6A9 ex7.8F	GGGCTGGTGGTGATTAGGGA
SLC6A9 ex7.8R	TGGCTGCACTGGAGCTGAGA
SLC6A9 ex9F	GTGTCTCCATGTCTCCTCTT
SLC6A9 ex9R	CTGCCCTTGTTCCCTGTC
SLC6A9 ex10F	GACAGGAACAAGGGGCAG
SLC6A9 ex10R	TTCCCTGCACGTCCTGGCAA
SLC6A9 ex11・12F	TTGCCAGGACGTGCAGGGAA
SLC6A9 ex11・12R	GGTCCCAAGAGATGGACACA
SLC6A9 ex13F	AACCAGAGAGGAAAGGGTGC

SLC6A9 ex13R  
SLC6A9 ex14F  
SLC6A9 ex14R

CCTCCCATTTTGCCTGGCTA  
TAGCCAGGCAAAATGGGAGG  
TCTGCCTCACCAGTCTCTGC

*SLC32A1* 遺伝子

SLC32A1 ex1-1F  
SLC32A1 ex1-1R  
SLC32A1 ex1-2F  
SLC32A1 ex1-2R  
SLC32A1 ex2-1F  
SLC32A1 ex2-1R  
SLC32A1 ex2-2F  
SLC32A1 ex2-2R  
SLC32A1 ex2-3F  
SLC32A1 ex2-3R  
SLC32A1 ex2-4F  
SLC32A1 ex2-4R  
SLC32A1 ex2-5F  
SLC32A1 ex2-5R

TTCTTGCATCGCGTTCCCCG  
CTCGCTGATAATGGATGTCT  
TGCAGATGGACATCCTGAAA  
AGATCACCGGGCGACTGTGG  
AATTCTCAGTGTCTTAGCG  
ATGATCTGCGCTACGTTTAC  
TACGAGGAGAATGAAGACGG  
AATGGAGATGGGGAACCTTCT  
GGTCATAGCCTACTGTCTAT  
AAAGAATGGCAGAGGATAGG  
TGGTCAACATCTTTCTGGTG  
ACTTGGTGCCACAGCAGCTT  
TTGCTGCCCAGCCTCTTTCA  
AACTAGGAACCAGAGATGT

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關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關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 $\beta$*  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 CTNNA1 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><b>大脳</b></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><b>脳幹</b></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                      多系統萎縮症</p>	<p><b>筋硬直を伴わない非てんかん発作</b></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><b>筋硬直を伴う非てんかん発作</b></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><b>てんかん発作</b></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>

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 Neuro 1.	81	49-50	2018



## 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, Izumo, 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.