

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 30 年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 竹谷 健

令和元（2019）年 5 月  
（2 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 竹谷 健	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 驚愕病の診断基準の策定 山口修平、宮岡 剛、竹谷 健 (資料) 文献リスト 鑑別疾患表 学会承認 診断基準	----- 6
2. 驚愕病患者アンケート調査 美根 潤、竹谷 健 (資料) アンケート調査	----- 16
3. 驚愕病の遺伝子解析 竹谷 健 (資料) 遺伝子解析に用いたプライマーの配列	----- 24
4. 疾患レジストリの構築 竹谷 健 (資料) 個別相談議事録	----- 29
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 33

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が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、驚愕反応は成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*、GlyRB 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。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

驚愕病の診断基準の作成

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  
宮岡 剛 島根大学医学部精神医学・准教授  
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、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。しかし、新生児期から高齢者まで症状の程度や種類が非常に多岐にわたることから、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。

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（案）を作成し、関連学会にパブリックコメントを求めて修正後に、学会商人の手続きをとった。

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、



GlyR8 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し *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、驚愕反射で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。

以上の診断基準(案)を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(資料1, 2)を得て、診断基準(資料3)を確定した。

## 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こと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。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。

## E. 結論

上記診断基準を確定した。今後、他の関連学会

へパブリックコメントを要請し、患者へのアンケートを反映する形で、さらに正確な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)

- \* 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

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. Eplilepsia, 2012                      一部改変</p>

平成 30 年 11 月 26 日

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班

研究代表者 竹谷 健 殿

公益社団法人日本小児科学会

会長 高橋 孝雄



「驚愕病の診断基準 (案)」の学会承認について (回答)

11 月 7 日付でご依頼のありました標記の件について、本学会では驚愕病の診断基準 (案) を承認いたします。

## 資料 2

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班

代表研究者 竹谷 健先生

一般社団法人日本新生児成育学会

理事長 中村友彦



### 「驚愕病の診断基準 (案)」の学会承認について (回答)

10月30日付でご依頼のありました標記の件につきまして、本学会では「驚愕病の診断基準 (案)」を承認いたします。

## 資料 3

### 驚愕病 Hyperekplexia

#### 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*、GlyRB 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 (表 1)。

#### 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されている。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**

表 1. 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
<b>大脳</b> 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 脳腫瘍 亜硫酸オキシダーゼ欠損症 モリブデン補酵素欠損症	筋硬直を伴わない非てんかん発作 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 筋硬直を伴う非てんかん発作 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	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
<b>脳幹</b> 脳幹梗塞 脳幹出血 脳幹脳症 橋小脳低形成 後頭蓋高奇形 延髄圧迫 多系統萎縮症	てんかん発作 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	

Bakker MJ, et al. Lancet Neurol, 2006  
 Dreissen YEM, et al. Epilepsia, 2012  
 一部改変

<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。

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、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、浸透率が低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。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、膈ヘルニア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

「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をお願い

拝啓

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。

経膈分娩  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せん。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。

[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、4 例に *GLRA1* 遺伝子変異を同定することができた。他の 6 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。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。

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。

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。

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。他の6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。

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。

#### D. 考察

今回 c.896 G>A (p.R 299 Q)を認めた3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、c.23G>C(p.Arg8Pro)を認めた1例は驚愕症状は認めるが、新生児期から小児期の臨床症状が明らかではないこと、家族歴がないこと、新規の変異であること、*in silico* 解析 (mutation t@sting, Polyphen-2) では病的変異として確定できなかったことから、今後、機能解析を行う必要がある。残りの6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。

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。

#### 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)

\* 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

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	CCAAGGGAGTGCTTGCAG
GLRA1-9A	CCTCCCCAACCTTTCAGA

*GLRB* 遺伝子

GHRB-2F	CTTGTTCTCTTTGTAGATCG
GHRB-2R	TGTGTGTCTTCATAAACCACC
GHRB-3F	CCTCCCAATGAGAATTACCC
GHRB-3R	GAATTGTTCTGAACTTAAGGAC
GHRB-4F	ATGAACATGTTATACTGAGACC
GHRB-4R	GTTACTTTCACTATCTCCTCTA
GHRB-5F	CATACACATGTGCACGCATG
GHRB-6R	CCCAGACATTTTAAACACTTTTATT
GHRB-7F	AGAAGGTCTTATTTTCTTTCTTT
GHRB-7R	CTCTCCCCTTGGCTATGTAT
GHRB-8F	ACTTACCGTTTCCAGGTCTG
GHRB-8R	TATAATCTGTTCTGATGTGAC
GHRB-9F	GACCCCGAACATCTCATAG
GHRB-9R	GGGGGAAATGATTTTCATGGC
GHRB-10F	GAAGAGATGTGTTTCGTAAGTAG
GHRB-10R	GAAAGGAGTAGGTCACAATGAA

*SLC6A5* 遺伝子

SLC6A5-1A	GAATCTGCTTTCCCTGTCCC
SLC6A5-2A	GACACTGTGCGGGCCGTAAT
SLC6A5-3A	CAGGCGGAAAGAGCGGAAAAG
SLC6A5-4A	GACAGAGTAAGAAAGGGCCTGA

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	CCTTCTTTCTATCACTCCCC
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	CTGGGTCCACCCAATCGCG
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  
TAGCCAGGCAAATGGGAGG  
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

TTCTTGCATCGCGTTCCTCCCG  
CTCGCTGATAATGGATGTCT  
TGCAGATGGACATCCTGAAA  
AGATCACCGGGCGACTGTGG  
AATTCTCAGTGTCTTAGCG  
ATGATCTGCGCTACGTTTAC  
TACGAGGAGAATGAAGACGG  
AATGGAGATGGGGAATTCT  
GGTCATAGCCTACTGTCTAT  
AAAGAATGGCAGAGGATAGG  
TGGTCAACATCTTTCTGGTG  
ACTTGGTGCCACAGCAGCTT  
TTGCTGCCCAGCCTCTTTCA  
AACTAGGAACCAGAGATGT

## 疾患レジストリの構築

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、遺伝子検査でしか確定診断が困難であるため、症状からは他の疾患や体質と捉えられて確定診断が確定診断に至らない症例も少なくない。また、常染色体優性あるいは常染色体劣性の遺伝形式を取るが、家族内でも症状の程度や治療の反応性が異なっている。さらに、確立した治療法が存在していない。したがって、正確な診断と臨床症状および治療の経過、日常生活への影響などを詳細にfollowする必要がある。しかし、個人情報保護法などの問題点から、継続的かつ個々人の情報を把握した疾患レジストリの登録が困難であった。これらの問題を解決して疾患レジストリを行うために、難病治療の追究を目的として、持続性のある仕組み作りを進め、研究者・医師・患者等、関わりのある全員が参加することへのメリットを提供できる場を構築した難病プラットフォーム（日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業）の疾患レジストリを用いることを検討した。その結果、これまで構築した既存の登録レジストリとは別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。しかし、継続して難病班が存在することおよびシステムの維持費に係わる費用を確保することが問題点として挙げられた。以上の結果から、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が、国レベルでの継続的な支援が不可欠であると思われた。

### 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、他の疾患や体質として捉えられて、確定診断に至らない症例も少なくない。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となるが、常染色体優性あるいは常染色体劣性の遺伝形式を取り、家族内でも症状の程度や治療の反応性が異なっている。したがって、正確な診断と臨床症状および治療の経過、日常生活への影響などを詳細にfollowする必要がある。しかし、個人情報保護法などの問題点から、継続的かつ個々人の情報を把握した疾患レジストリの登録が困難であった。

この問題を解決して疾患レジストリを行うために、難病治療の追究を目的として、持続性のある仕組み作りを進め、研究者・医師・患者等、関わりのある全員が参加することへのメリットを提供

できる場を構築した難病プラットフォーム（日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業）の疾患レジストリを用いることを検討した。

### B. 研究方法

これまで、我々が研究班で行な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

2018年11月27日火曜日に、個別相談を行った。難病プラットフォームの概要の説明を受けた後、この疾患における登録レジストリについて相談した。その結果、難病プラットフォームの支援を受ける方向で進めることとなり、標準文書として、研究計画書、同意説明書、オプトアウト、データベース構造定義書、データベース構造定義書ガイドライン、症例報告書、統計解析計画書、帳票テンプレートの例示、研究実施に係わる標準手順書、研究関連文書の版数管理手順書、データマネジメント業務手順書、モニタリング及び監査手順書、

資料・情報の収集に係わるマニュアルを提供して頂く方向で調整することとなった(資料1)。

登録の流れとして、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、実際に難病プラットフォームが作成した疾患レジストリを使用する場合の問題点について議論した。

- 小児の時に代諾者から同意取得をしていた場合、患者さんが成人した時に本人から再同意を取得する必要があるか  
→本人から再同意することが望ましい。文書を郵送する等の対応でもよいと思われる。
- 標準データ入力システム(難病e-Catch)で自由記載は可能か?  
→可能である。
- 開業医が中央IRBを利用する場合、倫理審査依頼書(京大書式)の申請者は病院長でよいか?  
→そのとおりである。  
他の班ではプロトコル作成にどれくらいの期間を要しているか?  
→実施体制が決まっていれば、早い班ならば1ヶ月程度で作成されている。
- 難プラが無くなった場合、データはどうなるか?  
→この取り組みが継続されるように働きかけていく。
- 1つの標準データ入力システム(難病e-Catch)に類縁疾患を後から追加することは可能か?  
→追加は可能である。

#### D. 考察

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

難病プラットフォームの疾患レジストリシステムに新たに驚愕病の疾患レジストリを行う方向性でまとめたが、継続した難病班の存在と予算の確保が喫緊の課題である。

#### 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)

- \* 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

## 個別相談 議事録

受付番号	28			
日時	2018/11/27 (火)	15:00~16:00	京都アカデミアフォーラム 中会議室	
参加者	研究班	竹谷 健 (タケタニ タケシ) 先生 所属：島根大学医学部小児科		
	持参資料の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	
	難病プラットフォーム (敬称略、五十音順)	小野	古澤	
		要	松田	
		鈴木 (幸)	八木下	
丹澤 ○		山口 (Web)		
		山野		
議事作成	イーピーエス株式会社			
<b>確認項目</b>				
1	難病プラットフォーム支援業務内容の説明			
	<input checked="" type="checkbox"/>	難病プラットフォームとのデータシェアリングと各支援の内容の説明		
	<input checked="" type="checkbox"/>	研究実施計画書・同意説明文書等、標準文書の提供について		
	<input checked="" type="checkbox"/>	標準データ入力システムの提供について		
2	レジストリ研究の状況			
	レジストリは既に存在しているか、新規に構築するのか			
	<input checked="" type="checkbox"/>	新規 → 「議事録 (確認項目：新規研究)」へ		
	<input type="checkbox"/>	既存 → 「議事録 (確認項目：既存研究)」へ		

## 確認項目：新規研究

2	新規の場合			
2.1	構築を想定しているレジストリの概要			
	レジストリ名：	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		
	対象疾患数	(1疾患)		
	対象患者総数	(把握している限りでは50名弱)		
	登録予定症例数	( ) 例		
	運用形態	<input type="checkbox"/> 事務局主導におけるヒアリング (Case I) <input checked="" type="checkbox"/> 医師によるヒアリング (Case II) 想定される医師の人数：( ) 名 想定される施設数 (10 ) 施設 事務局 ( <input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 ) 有の場合 場所：( 島根大学医学部小児科 )		
	レジストリに登録/管理される内容：下記※から選択			
	登録時	(A, D )		
	フォローアップ調査時	(A )		
		※A:臨床情報/B:生体試料情報/C:バイオレポジトリ情報/D:ゲノム情報/E:その他		
	関連するレジストリの既存データの有無 ( <input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 )			
	有の場合の確認事項			
		<input checked="" type="checkbox"/> 難病プラットフォームへのデータシェアリングの希望 ( <input type="checkbox"/> 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 検討 ) <input type="checkbox"/> 現在使用しているシステム名 ( ) <input type="checkbox"/> シェアされるデータ形式 ( ) <input type="checkbox"/> 患者からの同意取得方法 ( <input checked="" type="checkbox"/> 文書同意 ・ <input checked="" type="checkbox"/> オプトアウト ) <input type="checkbox"/> 上記、オプトアウト採用の場合のオプトアウト雛形提供の要否 ( <input type="checkbox"/> 有 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 無 ) <input type="checkbox"/> その他		
2.2	難病プラットフォームとのデータシェアリングは可能であるか			
		<input checked="" type="checkbox"/> データシェアリング ( <input checked="" type="checkbox"/> 可能 ・ <input type="checkbox"/> 不可能 )		
2.3	研究実施計画内容のヒアリング			
	収集予定の情報 (いずれかを選択)			
		<input checked="" type="checkbox"/> 臨床情報のみ <input type="checkbox"/> 臨床情報 + バイオレポジトリ <input type="checkbox"/> 臨床情報 + バイオレポジトリ + ゲノム情報		
		<input checked="" type="checkbox"/> 国際連携の予定・希望の有無 ( <input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 ・ <input type="checkbox"/> 未定 ) (有の場合、その詳細) 患者さんが少なく臨床的・遺伝学的特徴が日本だけでは不十分なので、国際連携を希望します		

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。



Find more information on the disease and associated services on [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

1

## :: 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



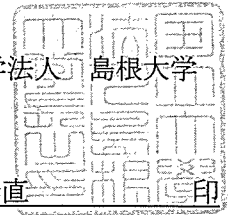
平成 31年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 島根大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 服部 泰直



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 竹谷 健・ タケタニ タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 島根大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 服部 泰直 印

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 特別協力研究員  
(氏名・フリガナ) 美根 潤 ・ ミネ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

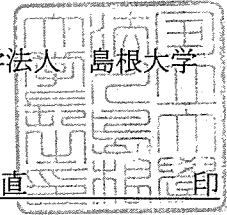
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 島根大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 服部 泰直



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 山口 修平 ・ ヤマガチ シュウヘイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口<sup>○</sup>にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

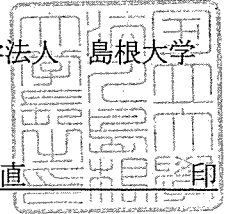
平成 31年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 島根大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 服部 泰直 印



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 準教授

(氏名・フリガナ) 宮岡 剛 ・ ミヤオカ ツヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。