

## 驚愕病

## Hyperreflexia

### 1. 概念、定義

驚愕病（Hyperreflexia）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軽度から中等度の持続性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（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*）（ $0.03 \sim 0.2$   $\text{mg/kg/day}$ ）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 軽 度  
か ら 中 等 度 の 持 続 性 全 身 性 の 筋 硬 直

### II . 副 症 状

- 1 ) 新 生 児 期 の 無 呼 吸 発 作
- 2 ) 腹 部 へ ル ニ ア （ 鼠 径 へ ル ニ ア 、 臍 へ  
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 . N o s e t a p p i n g t e s t 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。

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	<b>筋硬直を伴わない非てんかん発作</b> 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  <b>筋硬直を伴う非てんかん発作</b> 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 後頭蓋窩奇形 延髄圧迫 多系統萎縮症	<b>てんかん発作</b> 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