

遺伝子解析により診断が確定したStartle病 (Hyperekplexia) の家族例

榮本 昭仁 今井 昇 伊賀崎翔太 堀内 公成
 守屋 麻美 八木 宣泰 小西 高志 芹澤 正博
 小張 昌弘

静岡赤十字病院 神経内科

要旨：Startle病 (Hyperekplexia) は驚愕反応の亢進状態を特徴とする稀な疾患であり、聴覚・触覚性の刺激による過剰な驚愕反応は筋硬直や筋痙攣、ミオクローヌスを生じ、転倒や呼吸困難などを引き起こす。新生児期に発症することが多く、大部分が乳幼児期を過ぎると自然に軽減するが、成人になってから発症する例も存在する。原因となる染色体の異常がいくつか同定されており、グリシン受容体・輸送体の遺伝子異常が報告されているが、その遺伝形式は常染色体優性または劣性遺伝、孤発例も多く存在する。今回当科でもStartle病の家族歴を持つ症例を経験し、その遺伝子解析を行ったので報告する。症例は44歳 女性。幼少時より意識消失発作やミオクローヌス様発作のてんかんがありクロナゼパムを内服継続していた。長男 (20歳) がこども病院でStartle病と診断されており、今回成人を期に当院に通院するようになったため、本人も一緒に通院希望して当院受診した。両者、歩行時に自分が転びそうな恐怖感が生じたり、緊張することで全身が硬直するといった症状を訴えた。長男を含め、血縁関係のある家族7人に遺伝子解析を行ったところ、症状のある3人からGLRA1 (NM-000171) にc.896G>A変位を認めた。今回、医中誌・MEDLINEを用いて日本国内で症例報告されているStartle病を調べ、そこに共通点があるかどうか調べてみた。Startle病は稀な疾患であり、日本国内でもあまり知れ渡っておらず、臨床では見逃されているケースが非常に多いと思われる。外傷により死を招く危険性もある病気であり、病気に対する知識の普及が今後の課題と思われる。

Key words：Startle病, Hyperekplexia, 驚愕病, GLRA1

I. はじめに

Startle病は筋緊張亢進と刺激に対して過度の驚愕反応を主徴とする疾患で、日本では現在までに100例ほどしか診断されていない稀な疾患である。典型例としては聴覚性・触覚性刺激により全身性に筋硬直や筋痙攣が生じて転倒し、外傷を契機に病院を受診する。成人領域ではstiff-man syndromeと呼ばれ、以下4つの特徴を持つ。1、乳児期の筋緊張亢進 2、過剰な驚愕反射 (startle response) 3、睡眠中のミオクローヌス 4、head reaction reflex (鼻もしくは人中を刺激すると頭が後屈する)¹⁾。今回、神経内科外来を受診したStartle病の家族に対して遺伝子解析により診断が

確定した症例を報告する。

II. 症例

患者1：20歳，男性

現病歴：出生時から易刺激性が高く、筋緊張亢進あり。フェノバルビタールで軽減したため退院。1歳3か月、有熱時にびっくりして口唇や舌を嚙んでしまうことを主訴にこども病院受診。Startle病を疑われてニトラゼパム (NZZP) 内服開始され、症状にあわせて調整されていた。しかし12歳に階段から転落し頭部挫裂創受傷、14歳に転倒による頭部打撲で一過性健忘を起こしている。成人となりこども病院から当院に紹介受診。

既往歴：臍ヘルニア（形成術）
 在胎38週5日 帝王切開（骨盤位）
 出生体重2975g
 Apgar score 7/10
 検査所見

血液検査：WBC 5030/ul, RBC 523万/ul, HB 15.1g/dl, HT 46.6%, MCV 89.0fl, MCH 28.9pg, MCHC 32.5%, PLT 26.8万/ul, TP 7.1g/dl, ALB 5.0g/dl, A/G 2.38, AST 19IU/L, ALT 13IU/L, LDH 194IU/L, BUN 13.5mg/dl, CRN 0.83mg/dl, eGFR 100.7, UA 6.2mg/dl, NA 141.3mEq/L, K 4.0mEq/L, CL 104.8mEq/L, CA 9.5mg/dl, IP 3.5mg/dl, Mg 1.9mg/dl, GLU 90mg/dl
 頭部Computed Tomography (CT)：異常なし
 脳波：異常なし

患者2：44歳女性（患者1の母親）

現病歴：幼少時から意識消失発作やミオクローヌ様発作があり、てんかんと診断されてクロナゼパム（CZP）内服していた。経過中に一度中断した時期もあったが、発作により頭部外傷を受傷して以降は内服継続。しかし軽度発作は出現していた。長男の当院受診を機に本人も当院通院希望となり、紹介受診。

既往歴：なし

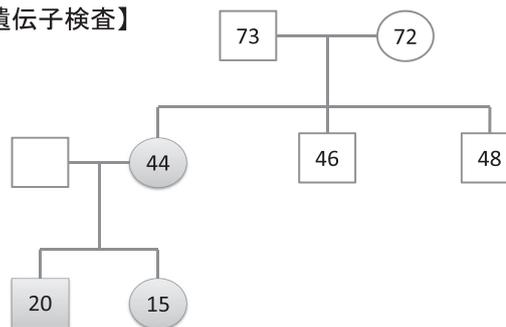
検査所見

血液検査：WBC 3590/ul, RBC 398万/ul, HB 11.7g/dl, HT 37.1%, MCV 93.0fl, MCH 29.2pg, MCHC 31.4%, PLT 28.6万/ul, TP 6.7g/dl, ALB 4.2g/dl, A/G 1.68, AST 22IU/L, ALT 10IU/L, LDH 210IU/L, BUN 9.3mg/dl, CRN 0.64mg/dl, eGFR 78.9, UA 4.4mg/dl, NA 141.0mEq/L, K 3.9mEq/L, CL 106.1mEq/L, GLU 86mg/dl
 頭部CT：異常なし
 脳波：異常なし

<経過>

両者に共通する訴えに「歩行時に自分が転びそうな恐怖感に襲われ、坂道などでの自転車運転ができない」「緊張することで全身が硬直する」という症状があり、臨床的にStartle病が強く疑わ

【遺伝子検査】



GLRA1 NM000171 c.896G>A 変位

図1

れた。両者遺伝子分析未実施であったが、患者2の長女にも同様の驚愕反応があり、確定診断目的に血縁関係の7人に遺伝子検査を施行した（図1）。患者1、2と長女にGLRA1 NM000171 c.896G>A変位が確認され、Startle病と確定診断した。症状にあわせて薬剤調整を開始し、患者2にはCZPに患者1に対して有効であったNZPを加えて症状の改善を認めている。

Ⅲ. 考 察

Startle病は世界では1878年Beard Gにより初めて症例報告され、1966年Suhrenらにより単一の疾患として報告されている²⁾。日本でも1984年に初めて症例報告されていて、2012年時点では4家系の家族例を、現在までにはおよそ100例ほど診断されているという報告がある³⁾。遺伝子形式には常染色体優性遺伝・常染色体劣性遺伝に加えて、脳炎や脳脊髄膜炎・脳血管障害などに伴う孤発例などがある。その中で最も多いタイプの遺伝子変異がGLRA1遺伝子変異で、家族歴のあるStartle病の80%、孤発例でも20%以上発現すると言われている。原因遺伝子は染色体5q32-q35にマッピングされたグリシンレセプター $\alpha 1$ サブユニット遺伝子にArg271からLeuまたはGlyへの変位が発見されている⁴⁾。グリシンレセプターの構造機能が変化し、グリシンに対する感受性が劇的に低下する。また正常なりガンドに対してはアゴニストとして働く β アラニンとタウリンがアンタゴニストとして逆転的に作用する。現在判明している遺伝子変異にはGLRA1以外にGLRB、

GBHN, SLC6A5 (GLYT2), ARHGEF9などがあるが⁵⁾, これらの遺伝子変異はグリシンの結合に必須であると考えられているアミノ酸配列とは異なる部位に発現しており, 今後さらに患者遺伝子の解析が進めば新たな遺伝子異常が見つかる可能性は十分にありえる⁴⁾. Startle病の病態生理は拮抗筋の運動低下が原因である. 筋緊張の相反性支配は脊髄前角の運動神経が興奮してその支配下の筋肉を収縮させるときに, 収縮した筋肉の筋紡錘から求心性のシグナルが入り, 拮抗筋を支配する抑制性の介在神経を興奮させることで主動筋・拮抗筋の筋緊張のバランスがとれてスムーズに動くことができる. この回路の抑制性神経の伝達物質がグリシンであり, プレシナプスから放出されたグリシンがポストシナプス膜のグリシン受容体に結合し活性化させる. グリシン受容体は $\alpha\beta$ サブユニットの4量体からなるクロライドチャンネルであり, 活性化によるクロライド流入によって膜電位を過分極させる.

この時, 放出されたグリシンは本来プレシナプス膜のトランスポーター (GlyT2) によって細胞質にとりこまれ, さらに小胞にある別のトランスポーターによって再びシナプス小胞に濃縮されるが, Startle病の家族例の連鎖解析からGlyR α サブユニットの変位が検出されており, GlyRが働

かないことで筋緊張の相反性支配がうまくいかず筋緊張が瞬間的に亢進してしまうことが分かっている. Startle病はチャンネルタンパク質をコードする遺伝子の変異により生じるためチャンネル病の1つと言われているが, 2006年にGlyRに変位の見つからない症例の遺伝子解析からGlyT2の変異が検出され, トランスポーター病の可能性も示唆されている⁶⁾. 放出されたグリシンを取り込めないためにプレシナプスのグリシンが枯渇してしまい筋緊張の相反性支配がうまくいなくなると報告されている. Startle病の鑑別疾患には正常な驚愕反射を含め, てんかん (反射性・驚愕), 発作性運動誘発性ジスキネジア, 発作性運動失調, 反射性ミオクローヌス, 統合失調症, Progressive Encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) など様々あり, 今回のようにStartle病が疑われた患者では神経疾患・変性疾患・感染症・腫瘍や血管奇形などの器質的疾患を除外した上で遺伝子検査をすべきと考える. 今回, 医中誌・MEDLINEを用いてStartle diseaseで検索しえた本邦での12の報告例と自験例を含めた全28名の症例を考察してみる (表1)^{7~13)}. 男女比はほぼ1:1と性差はなかった. 発症時期は成人前後で5:1とその多くが出生時もしくは幼少時期での発症であった. しかし遺伝子異常に関しては28の症例数

表1

報告例	性別	発症時期	基礎疾患	遺伝子異常	治療薬
林ら(1989)	男6女3	乳児期5 不明4	不明	未検査	CZP
千葉ら(1992)	女	51歳	なし	未検査	CZP+DZV+VPA
山下ら(1994)	女2	出生時2	なし	未検査	CZP/DZP+NZP
永田ら(1996)	女	53歳	なし	未検査	不明
上北ら(1996)	男	69歳	横紋筋融解症 (アルコール多飲)	未検査	CZP
佐々木ら(1997)	男1/不明3	2~20歳	表皮母斑症候群 脳性麻痺3例 (重症仮死/胎便吸引症候群/化膿性骨髄炎)	未検査	不明
大野ら(2002)	女	出生時	なし	未検査	CZP
数佐ら(2007)	不明	1日	なし	異常あり	CZP
新井ら(2012)	女	9か月	胃軸捻転症 呑気症 臍ヘルニア	GRLA遺伝子 (Lys276→GLU)	CZP
大野ら(2012)	男	13歳	なし	GRLA遺伝子 (Arg271→GLU)	VPA
中村ら(2013)	不明	出生時	不明	異常なし	CZP+LEV+VGB
Neshigeら(2016)	女	20代	不明	未検査	不明
自験例(2019)	男1女2	出生時1 幼少時2	臍ヘルニア1 なし2	GLRA遺伝子 (Arg826→GLU)	CZP+NZP

※CZP: クロナゼパム DZV: ジアゼパム VPA: バルプロ酸 NZP: ニトラゼパム
LEV: レベチラセタム VGB: ビガバトリン

の内、確認されたのはわずか6例のみで、21例で遺伝子検査未施行であった。しかし、ここ10年ほどでは遺伝子検査が比較的に行われており、医療者側のStartle病に対する認知力が広まってきている。Startle病の治療の第一選択はCZPであり¹⁴⁾、筋緊張亢進に対して、抑制性の神経伝達物質であるGABAを増加させることで効果を得る。それ以外の薬剤の効果は確立されていない。事実、今回文献検索したほとんどの症例でCZPを第一に投与されていたが自験例を含め、CZPでは効果不十分の症例も存在している。そういった症例にはバルプロ酸ナトリウム・クロバザム・フルオキシチンが効果を示したとの報告もあるが、確証を得られるほどの症例数が集まっていないのが現実である。今後、疾患の認知とともに診断基準や治療指針の確立が必要と思われる。

IV. 結 語

Startle病と診断された家族に対して施行した遺伝子検査で家族内に同一の遺伝子変異を見つけた。Startle病は稀な疾患であり、てんかんやヒステリー等と誤診されて不必要な投薬が処方されている症例も存在する。今後は疾患の認知とともに、診断基準や治療指針の確立が必要である。

遺伝子診断に協力して頂いた横浜市立大学遺伝学教室松本教授ならびに教職員の方々に深謝します。

文 献

- 1) 大野令央義, 大黒一成, 佐々木伸孝. 出生時より筋緊張亢進を認めた1症例hyperekplexiaと臨床診断した1症例. 広島医 2002; 55 (7): 596.
- 2) 山下純正, 大槻則行, 島崎ゆりほか. startle diseaseの姉妹例 - 電気生理学検討 -. 日小児会誌 1994; 98 (3): 746.
- 3) 大野真由美, 富樫篤生, 須佐史信ほか. 遺伝子解析により診断が確定した驚愕病の1例. 小児臨床 2012; 65 (1): 97-100.
- 4) 二宮治明. 神経疾患と遺伝子 脳疾患Startle disease. Clin Neurosci 1995; 13 (11): 1318-9.
- 5) 中村拓自, 松尾宗明, 横田吾郎ほか. 難治性の驚愕病の1例. 脳と発達 2014; 46 (4): 329.
- 6) 鳥取: 鳥取大学医学部N教授[online]. [2017.5] URL: <http://www.ninomiya.med.tottori-u.ac.jp/homepage/Statle.html>
- 7) 永田貴美子, 四宮滋子, 三輪英人ほか. 脳波異常を呈したStartle病の成人孤発例. 順天堂医 1996; 42 (2): 240-3.
- 8) 千葉厚郎, 小島進, 黒岩義之ほか. Startle diseaseの一例. 臨脳波 1992; 34 (6): 414-8.
- 9) 数佐志保, 今井清香, 平田修ほか. hyperekplexiaの一例. 日未熟児新生児会誌 2007; 19 (3): 524.
- 10) 佐々木征行, 小川達也, 斎藤義朗ほか. Startle epilepsyを示した4例の臨床的検討. 脳と発達 1997; 29 (S): S239.
- 11) Neshige S, Kobayashi K, Shimotake A, et al. Elderly woman with exaggerated startle reflex and unconscious drop attack. Neurol Clin Neurosci 2016; 4 (4): 156-8.
- 12) 新井ひでえ, 佐々木裕之, 小俣卓ほか. 驚愕病 (Startle病) の1例. 脳と発達 2012; 44 (2): 155.
- 13) 林 隆, 立花秀俊. Startle disease (Hyperexplexia) の2家系の分析. 日小児会誌 1989; 93 (3): 491
- 14) 永田貴美子, 四宮滋子, 三輪英人ほか. Startle病の電気生理. 臨脳波 1997; 39 (7): 472-5.

Example of families with Startle disease (Hyperexplexia) whose diagnosis was confirmed by Gene analysis

Akihito Eimoto, Noboru Imai, Syouta Igasaki, Kimishige Horiuchi
Asami Moriya, Nobuyasu Yagi, Takashi Konishi, Masahiro Serizawa,
Masahiro Kobari

Department of Nourology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Abstract : Startle disease (Hyperexplexia) is a rare disease characterized by an accelerated state of startle response, excessive startle response due to auditory and tactile stimulation causes muscle rigidity, muscle spasms, myoclonus, causing falls and dyspnea.

Often it develops in the neonatal period and most of it naturally decreases after the infancy period, there are cases where it develops after becoming an adult. Several chromosomal abnormalities have been identified, and genetic abnormalities of glycine receptors and transporters have been reported. Their genetic form is autosomal dominant or recessive inheritance, and many sporadic cases also exist. We experienced a case with familial history of startle disease in our department, so we report on its genetic analysis. A 46-year-old female was a case. From childhood, consciousness disappeared seizures and myoclonic epilepsy type epilepsy were present and clonazepam was orally administered. Eldest son (21 years old) was diagnosed as Startle disease at children's hospital, and now he came to our hospital as an adult with his mother. Both of them complained about the feeling of fear that I was about to fall during walking and the symptoms that the whole body stiffens by being nervous. We conducted genetic analysis on seven families with related relationships, including the eldest son. From symptomatic 3 people, C896 G>A displacement was observed in GLRA1 (NM-000171). In this issue, I examined Startles disease reported case in Japan using a medicine magazine, MEDLINE and examined whether there is a common point. Startle disease is a rare case, it seems that there are so many cases that are not known and clinically missed, Because it is a disease that risk death by trauma, dissemination of knowledge about disease seems to be a future subject.

Key words : Startle disease, Hyperexplexia, GLRA1

連絡先：榮本昭仁；静岡赤十字病院 神経内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL(054)254-4311