

症例報告



グリシン受容体 $\alpha 1$ 遺伝子に点変異を認め、 クロナゼパムが著効した hereditary hyperekplexia の 1 家系

守吉 秀行^{1)2)*} 畑 由紀子³⁾ 稲垣 良輔¹⁾ 鈴木淳一郎¹⁾
西田 卓¹⁾ 西田 尚樹³⁾ 伊藤 泰広¹⁾

要旨：発端者は 31 歳の女性である。頻回な転倒と頭部外傷を主訴に来院した。健常者では問題とならない軽度の刺激で驚愕反射が誘発され、その直後に数秒の全身の筋収縮が出現する。意識は保たれつつ防御ができないまま棒のように転倒し、上肢や頭部の打撲を繰り返した。父、二人の姉に類症を認め遺伝子検査でグリシン受容体 (glycine receptor $\alpha 1$; GLRA1) 遺伝子変異を確認し hereditary hyperekplexia と診断した。クロナゼパム 1 mg の内服で転倒頻度は著減した。本疾患の患者は頻回な転倒に強い不安を抱いて日常生活を送っており、実際重度な外傷を来すこともある。有効な治療法があり適切な診断が重要である。

(臨床神経 2018;58:435-439)

Key words : hyperekplexia, びっくり病, グリシン受容体, GLRA1, 転倒

はじめに

突然の強い感覚刺激により喚起される、閉眼や上肢体幹の屈曲運動を始めとする全身性の反射的運動反応は驚愕反射と呼ばれる¹⁾。Hereditary hyperekplexia (以下 HPX) は健常者では問題とならないような軽度の刺激により驚愕反射が出現し全身の筋収縮が誘発され、転倒と外傷を繰り返す遺伝性疾患である¹⁾²⁾。転倒の際は全身の筋収縮のため受け身をとることができず、激しく全身を打撲し時に骨折や脳震盪などの重度の外傷を負う。また患者は頻回の転倒のため日常生活に強い不安感を持つ。今回我々はグリシン受容体 (glycine receptor $\alpha 1$; GLRA1) 遺伝子変異を伴い、クロナゼパム内服で症状の改善を認めた HPX の 1 家系を経験したので報告する。

症 例

症例 (発端者) : 31 歳, 女性

主訴 : 転倒

既往歴 : 膈ヘルニア, 脳震盪, 頭蓋骨骨折。

現病歴 : 新生児の頃に過剰な四肢の筋緊張を認めたが出生後約 1 年で消失した。25 歳頃から転倒を頻回に繰り返し、頭部や体を打撲するようになった。2015 年 6 月, 立ち仕事に転倒, 打撲し当院救急外来を受診した。頭皮の裂傷に縫合を要した。頻回な転倒からてんかんが疑われ神経内科受診となった。「足を滑らす, 躓く, 不意に後ろから話しかけられるなどの予期せぬ刺激で容易に驚愕し, 全身が固まってそのまま転倒してしまう。意識を失うことはなく, 倒れることはわかっているのだが, 上肢を動かすことができないため防御ができず, 恐怖を感じながら棒のように転倒し頭部や体を打撲する」と訴えられた。これまでに複数の医療機関を受診したものの診断はされなかった。一般理学所見は頭部に裂創がある以外に異常なし。脳神経に異常は認めなかったが, 頭後屈反射が陽性であった。全身の筋力に異常はなく, 筋トーンスは正常, 四肢腱反射も正常, Babinski 徴候は陰性。起立, 歩行も異常なかった。聴覚刺激や pull test で驚愕反射が誘発された。脳波検査, 頭部 CT では異常所見なし。頭部 MRI は磁

*Corresponding author: 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地]

¹⁾ トヨタ記念病院神経内科

²⁾ 現 : 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

³⁾ 富山大学大学院医学薬学研究部法医学講座

(Received December 26, 2017; Accepted May 18, 2018; Published online in J-STAGE on June 30, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology.001129



Supplementary material for this article is available in our online journal.
Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>
J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurology>



Fig. 1 Pictures of head and facial injuries.

She has repeatedly bruised her head and face. She cannot protect herself and falls because of generalized muscle contraction when she is startled.

Table 1 Clinical features in this pedigree.

Case	father	sister 1	sister 2	present case
age/sex	69/M	39/F	35/F	31/F
frequent falls	+	+	+	+
head retraction reflex	+	+	+	+
injury scar of face	+	+	+	+
fracture	-	fracture of humerus (2 times) fracture of the tooth	fracture of humerus	fracture of skull
concussion	-	-	-	+
hypertonia at newborn	?	+	+	+
inguinal hernia	?	+	-	+
treatment	effective	effective	effective	effective

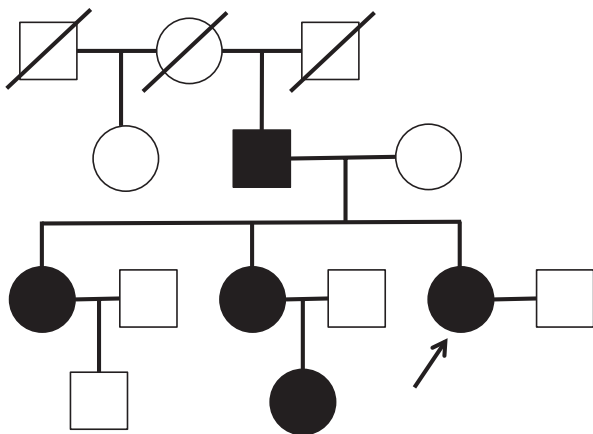
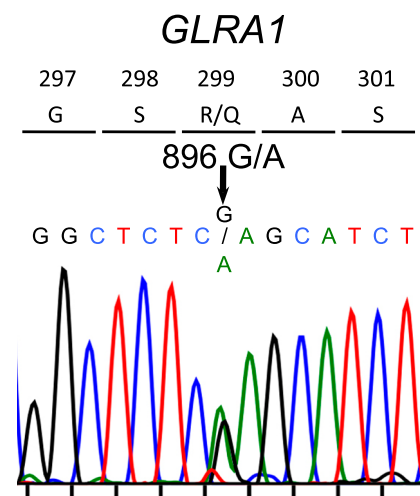


Fig. 2 Pedigree of the family.

Proband's father, two sisters and niece have exaggerated startle reflex.



GLRA1_c.896G>A, p. R299Q (Legacy R271Q)

Fig. 3 DNA sequence around the mutation.

Genetic analysis of GLRA1 revealed a missense mutation, GLRA1_c.896G>A, p.R299Q.

場発生時の騒音で驚愕反射が誘発されるため、安静が保てず撮影できなかった。この間外来通院中も転倒を繰り返し、再診の度に新しい頭部挫創を負っていた (Fig. 1)。二人の姉と父も同様に、頻回な転倒の他、新生児期の過剰な筋緊張、臍ヘルニアの既往、頭後屈反射を認めた (Table 1, Fig. 2)。重度な外傷も多く、上の姉は2回の上腕骨骨折(うち1回手術)、2番目の姉も上腕骨骨折と手術を経験していた。HPXを疑い遺伝子検索を行ったところ、発端者と父より GLRA1 遺伝子変異 (GLRA1_c.896G>A, p.R299Q) が同定され、HPX と診断した (Fig. 3)。全員にクロナゼパム 1 mg/日の内服を開始したところ驚愕反射は抑制され、転倒の回数は著減した。発端者は、受診の契機となった転倒から治療開始まで月に1回程度は縫合を要するような外傷を受傷していたが、治療開始後は全く転倒することがなくなり、安心して外出や仕事が可能になった。転倒や外傷には至らない驚愕反射も十分に抑制され、「調理中に不意に熱いものに触れても、びっくりして鍋の中身をこぼすことが無くなった」「安心して歯科治療がうけられるようになった」「映画館等大きな効果音で飛び上がることもなくなり、普通に鑑賞できるようになった」等、日常生活の様々な場面で改善を認めた。また経過中、発端者は妊娠を契機に治療を中断した。薬剤の胎児への影響を心配されたためであった。しかし、中断直後に再度転倒し頭部の縫合を受けることとなったため、以降は内服しながら妊娠を継続した。

治療前後で、発端者の父より表面筋電図を用いて聴覚刺激 (105 dB click 音) から筋収縮までの潜時を計測した。全身の過剰な筋収縮が観察でき (supplemental video)、聴覚刺激から筋収縮までの潜時は胸鎖乳突筋で 48.0 ms、上腕二頭筋で 56.3 ms、前脛骨筋で 78.1 ms と短縮していたが、治療後はそれぞれ 65.1 ms、90.6 ms、100.4 ms と健常者と同程度に改善した。発端者本人は驚愕反射誘発への恐怖感が強く、検査を行えなかった。

考 察

Suhren らは過剰な驚愕反射により転倒を繰り返し、常染色体優性遺伝を呈したオランダ人家系 25 例を詳細に記載し、hyperekplexia と報告した²⁾。患者は、健常者では問題とならない程度の刺激でも容易に驚愕反射が出現し、驚愕後に全身の筋肉が過剰に緊張しコントロールを失い、手を伸ばすなどの防御運動を取ることができず「棒のように」転倒する。この間意識は保たれている。患者は自分が転倒することを自覚しつつ、恐怖を感じながら倒れ、しばしば頭部や顔面を打撲する。身体所見では頭後屈反射が高頻度で出現することが特徴である。頻回の転倒のため、顔面に多数の外傷痕を認める³⁾。一般に、頭部 CT や MRI、脳波検査には異常を認めない。驚愕反射以外には、乳幼児期に臍ヘルニア、股関節脱臼が多いことが特徴である¹⁾²⁾。本邦では 1984 年二宮らにより初めて報告された³⁾。特徴的な病歴から本疾患を疑った場合、診断には①乳児期の過剰な筋緊張、②予期せぬ刺激に対する過剰な驚

愕反射、③驚愕反射に続く数秒の全身性の筋緊張の3点が重要である¹⁾⁴⁾。さらに家族歴や頭後屈反射の出現は本疾患の可能性をより示唆する。確定診断には遺伝子検査が必要である。

グリシンは γ -aminobutyric acid (GABA) と同様に重要な抑制性神経伝達物質で、HPX の原因の多くはグリシン受容体に関連した遺伝子変異である。HPX の原因遺伝子には GLRA1 をはじめ GLRB (glycine receptor beta)、GPHN (gephyrin)、ARHGEF9 (Cdc42 guanine nucleotide exchange factor 9)、SLC6A5 (solute carrier family 6 member 5) が報告されている¹⁾⁵⁾。本家系で変異を認めた GLRA1 遺伝子は第5染色体長腕 5q33-q35 に位置し⁶⁾、グリシン受容体 $\alpha 1$ サブユニットをコードしている。 $\alpha 1$ サブユニットは成熟の際に切断される 28 アミノ酸のシグナルペプチドを有し、本体は四つの膜貫通ドメインを持つ分子量 48 kDa の膜埋め込み型蛋白である。そして 47% の相同性を有する 58 kDa の β サブユニットと共に $\alpha 2\beta 3$ の 5 量体を形成し、グリシン受容体として機能する⁷⁾⁸⁾。グリシン受容体はグリシンが結合すると立体構造が変化して孔が開き、クロライドイオンが流入し神経細胞を過分極させ抑制性に働く。299 番目のアルギニン (R299) は 2 番目の膜貫通ドメインに隣接する細胞外領域に位置し、陰イオン選択性を決める役割を持つとともに、グリシン結合により変化した立体構造の安定化に寄与している。この部位がグルタミンに置換されることで① R299 のもつ陽性荷電の消失によりクロライドイオンの流入が妨げられ、②チャネル開孔時の立体構造が不安定になるため、グリシン感受性が低下する⁵⁾⁹⁾。本家系での GLRA1 遺伝子変異 (GLRA1_c.896G>A, p.R299Q) は常染色体優性遺伝形式をとり、HPX で最初に同定され¹⁰⁾、最も報告例が多い代表的な変異である¹⁾⁵⁾。(p.R299Q はシグナルペプチドを除く表記では R271Q に相当する。)グリシン受容体は脳幹の神経核や脊髄に多く発現する。脳幹では蝸牛神経核にも発現し聴覚刺激の伝導に関与し⁸⁾、脊髄では介在ニューロンに発現し筋緊張の抑制に関与している¹¹⁾。HPX ではこの受容体の機能異常から筋緊張抑制が十分に機能せず、驚愕反射の亢進と過剰な筋緊張がおこると考えられている。

驚愕反射とは突然の強い感覚刺激に対する生理的な防御反応であり、反射出現時には閉眼し、顔を歪め、頸部や体幹の屈曲、肘関節の屈曲等の運動がおこる。聴覚性驚愕反射では、一般に刺激からの潜時は瞬目反射による眼輪筋の収縮の後、胸鎖乳突筋が最もはやく、続いて吻側は咬筋、眼輪筋へ、尾側は上肢から下肢と続く¹²⁾。驚愕反射の神経回路の主要構成要素は下橋毛様体核であり、聴覚神経からの入力を受け脊髄運動ニューロンへ線維を投射し、驚愕反射を励起させる¹³⁾。また、下橋毛様体核は扁桃体からの投射を受けており¹⁴⁾恐怖反応の条件づけで驚愕反射は増強する¹⁵⁾。発端者は初診後から診断の間、再診の毎に転倒を繰り返し、新しい挫創を負って来院していた。二人の姉も一度転倒するとしばらくの間は転倒の頻度が増加すると述べている。このような事実から、HPX ではひとたび転倒し頭部など打撲すると、恐怖条件付けのため驚愕反射出現の閾値が下がり、ある期間に何度も転倒を繰り返すと考えられる。骨折等の重度の外傷を負う前

に診断と治療を行うことが必要である。

健常者の聴覚性驚愕反射において聴覚刺激からの筋活動が出現する潜時は、報告により刺激条件が異なるが、胸鎖乳突筋で平均 58.3~68.8 ms、上腕二頭筋で平均 68.9~119.3 ms¹²⁾¹⁶⁾である。しかし HPX では聴覚性驚愕反射出現の閾値が健常者に比して低く、刺激からの潜時が短縮し筋活動が大きい¹⁷⁾。また、薬物治療により健常者と同程度に改善する¹⁶⁾¹⁷⁾。今回は発端者の父より 105 Db のクリック音で聴覚性驚愕反射の誘発を試みたところ、過剰な驚愕反射と全身の筋収縮が確認された。今回検査を行った発端者の父でも、驚愕反射の潜時は既報告と同程度に短縮し、これもクロナゼパムの内服後に改善を認めている。本疾患の診断には遺伝子検査が必須ではあるが、驚愕反射の潜時短縮と治療による改善は、診断の一助になる可能性がある。また、聴覚性驚愕反射を安全に観察することができる。

HPX の治療にはクロナゼパムが非常に有効である¹⁾¹⁸⁾。クロナゼパムは GABA 受容体を介して神経の興奮を抑制し、症状を改善させると考えられている¹⁾。その他、レベチラセタム¹⁹⁾やフェノバルビタール²⁾、バルプロ酸、カルバマゼピン、クロバザム²⁰⁾の使用が報告されている。本家系家族は全員がクロナゼパム内服後から転倒頻度が著減し、転倒の不安から解放され、生活が大きく改善した。

HPX は本邦では特に成人例でまだ十分に認知されていないと考えられ、てんかんと誤診される例も散見される²⁰⁾。患者は繰り返す転倒と頭部打撲への恐怖を抱えて生活を送っており、時に本家系のように骨折や脳震盪などの重度の外傷を負う。一方で有効な治療法があり、適切な診断と治療が重要である。

Movie legends

Exaggerated startle reflex. Exaggerated startle reflex and generalized muscle contraction are induced by acoustic stimuli.

本報告の要旨は、第 146 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, et al. Startle syndromes. *Lancet Neurol* 2006;5:513-524.
- 2) Suhren O, Bruyn GW, Tuynman A. Hyperexplexia, a hereditary startle syndrome. *J Neurol Sci* 1966;3:577-605.
- 3) 二宮治明, 中村慎一, 梶 龍児ら. Startle disease の 1 例. *臨床神経学* 1984;24:778-781.
- 4) Tijssen MA, Shiang R, van Deutekom J, et al. Molecular genetic reevaluation of the Dutch hyperekplexia family. *Arch Neurol* 1995;52:578-582.
- 5) Bode A, Lynch JW. The impact of human hyperekplexia mutations on glycine receptor structure and function. *Mol Brain* 2014;7:2.
- 6) Ryan SG, Sherman SL, Terry JC, et al. Startle disease, or hyperekplexia: response to clonazepam and assignment of the gene (STHE) to chromosome 5q by linkage analysis. *Ann Neurol* 1992;31:663-668.
- 7) Grenningloh G, Schmieden V, Schofield PR, et al. Alpha subunit variants of the human glycine receptor: primary structures, functional expression and chromosomal localization of the corresponding genes. *EMBO J* 1990;9:771-776.
- 8) Lynch JW. Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel. *Physiol Rev* 2004;84:1051-1095.
- 9) Langosch D, Laube B, Rundström N, et al. Decreased agonist affinity and chloride conductance of mutant glycine receptors associated with human hereditary hyperekplexia. *EMBO J* 1994;13:4223-4228.
- 10) Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, et al. Mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet* 1993;5:351-358.
- 11) Callister RJ, Graham BA. Early history of glycine receptor biology in mammalian spinal cord circuits. *Front Mol Neurosci* 2010;3:13.
- 12) Brawn P, Rothwell JC, Thompson PD, et al. New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain* 1991;114:1891-1902.
- 13) Yeomans JS, Flankland PW. The acoustic startle reflex: neurons and connection. *Brain Res Rev* 1996;21:301-314.
- 14) Rosen JB, Hitchcock JM, Sananes CB, et al. A direct projection from the central nucleus of the amygdala to the acoustic startle pathway: Anterograde and retrograde tracing studies. *Behav Neurosci* 1991;105:817-825.
- 15) Hamm AO, Stark R. Sensitization and aversive conditioning: Effects on the startle reflex and electrodermal responding. *Integr Physiol Behav Sci* 1993;28:171-176.
- 16) Tijssen MA, Voorkamp LM, Padberg GW, et al. Startle response in hereditary hyperekplexia. *Arch Neurol* 1997;54:388-393.
- 17) Matsumoto J, Fuhr P, Nigro M, et al. Physiological abnormalities in hereditary hyperekplexia. *Ann Neurol* 1992;32:41-50.
- 18) Tijssen MA, Schoemaker HC, Edelbroek PJ, et al. The effects of clonazepam and vigabatrin in hyperekplexia. *J Neurol Sci* 1997;149:63-67.
- 19) Luef GJ, Löscher WN. The effect of levetiracetam in startle disease. *J Neurol* 2007;254:808-809.
- 20) Mine J, Takeshi T, Yoshida K, et al. Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:372-377.

Abstract**A pedigree of hereditary hyperekplexia**

Hideyuki Moriyoshi, M.D.¹⁾²⁾, Yukiko Hata, Ph.D.³⁾, Ryosuke Inagaki, M.D.¹⁾, Junichiro Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾,
Suguru Nishida, M.D.¹⁾, Naoki Nishida, M.D., Ph.D.³⁾ and Yasuhiro Ito, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, TOYOTA Memorial Hospital

²⁾Present Address: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Legal Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

A 31-year old woman presented with excessive startle reflex and frequent falls. Her startle reflex is induced by slight stimuli which are not problematic in most people. Soon after her startle reflex is evoked, generalized muscle stiffness occurs. She becomes rigid and falls down without loss of consciousness. Because she cannot protect herself when she is startled and falls, she has repeatedly bruised her head and face. The pedigree includes her father and two sisters with similar symptoms. Gene analysis revealed GLRA1 mutation, and she was diagnosed with hereditary hyperekplexia (HPX). Symptoms improved with clonazepam 1 mg/day. HPX patients live with severe anxiety about frequent falls and sometimes suffer serious injury, such as cerebral concussion or bone fracture. Although HPX might sometimes be underestimated, accurate diagnosis is very important for effective treatment.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:435-439)

Key words: Hyperekplexia, Startle disease, Glycine receptor, GLRA1, Fall
