

Rett 症候群（自閉傾向、常同運動、知能障害、寡動、進行性痙性麻痺、小頭症）の諸症状の年齢依存性

瀬川小児神経学クリニック

野村 芳子

1966年 A. Rett は独特な手の常同運動、自閉傾向、高度の精神発達遅延、高アンモニア血症を主徴とする特異な疾患を cerebral atrophy associated with hyperammonaemia として報告した。^{1)~3)}その後 hyperammonemia は Rett 自身も否定的となった⁴⁾が、特異な臨床像、女性のみ発症から近年注目を集め、病態解明の動きがある。又 early infantile autism にみる男児優位と対照的であり、本症候群にみる自閉傾向の病態についても興味がある。

我々は、本症の臨床的特徴を検索、又4例に行った polysomnography (PSG) の結果を検討、病態を考察した。

対象・方法

当院を受診し、臨床的特徴より Rett 症候群と診断した9例（3歳4例、5、6歳各1例、9歳2例、12歳1例）、全員女児である。その内5例（3、5、6、9、12歳各1例）(図1)につき詳細に発達神経学的立場より分析した。

PSG は、脳波、眼球運動、頤筋筋電図の他、軀幹・四肢の12筋より筋活動電位を記録、粗体動（軀幹を含む四肢の2秒以上の体動）、相性体動（1筋に限局した0.5秒以下の体動）に分けた。通常の PSG の検索の他、各睡眠段階1時間に対する体動出現数、REM 期頤筋相性体動数の急速眼球運動数に対する比を算出した。



図-1 Rett 症候群の5例

上段左から 3, 5, 6歳例

下段左から 9, 12歳例

結果

1 家族歴

家族歴では、血族結婚なし。5家系をまとめると男女各2例の健康な同胞を認めた。又1例の母方いここに early infantile autism、又1例の母方いここに未熟児にて出生、死亡例があるが詳細は不明である。

各患児の母親に自然流産その他異常妊娠歴はない。

2 既往歴

各患児の妊娠歴では、1例で、ゴナドトロピン異常高値、3例で性器出血、1例にて流産防止のホルモン剤経口投与があった。

周産期歴では、すべて満期産、母親の年齢は、25—32歳、1例に生下時仮死あり、出生時体重は2900—4000gであった。

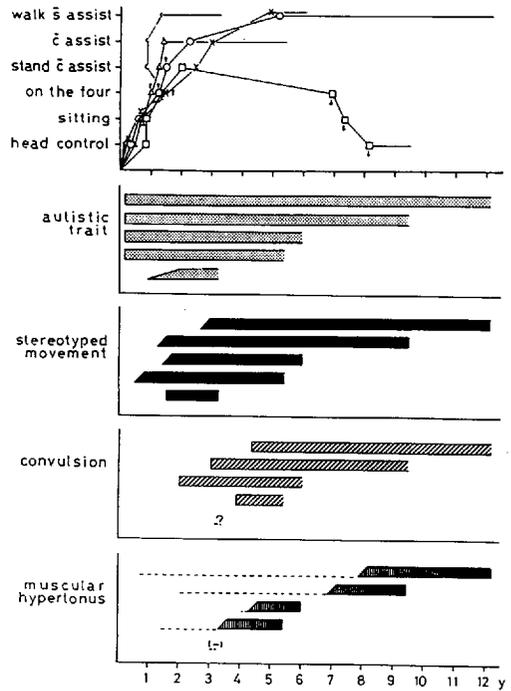
新生児期に、2例にて啼泣力並びに吸吮力が弱かったが他には特記する異常なし。

運動発達は、生下時仮死例で著しい遅延を認めたが、他は定額正常、その後に遅れがみられ、最高運動機能は独歩迄達する場合もあるが、支持立位、支持歩行迄の場合もある。3例にて独歩可、内1例は不十分ながら走ることも可能である。

しかし、幼児期後期より運動機能の緩徐退行を示す(図2)。

言語機能、知能は著しく遅れ有意語なし。

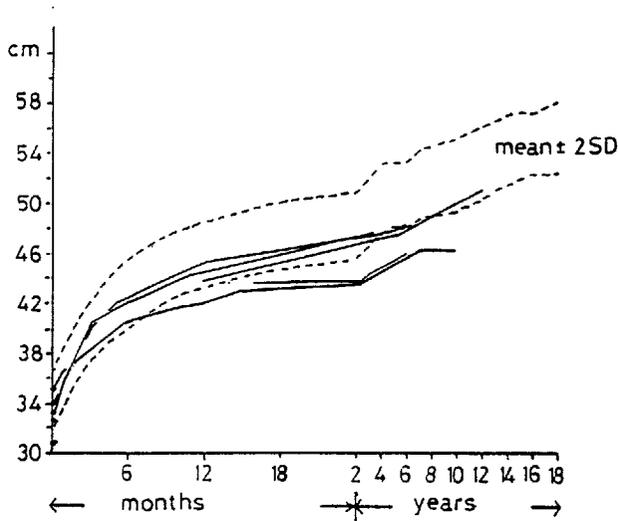
又精神機能では、全例乳児期より極度の静かさ、表情の乏しさ等自閉症類似の情緒障害を認めた。し



図一 2 臨床経過

かし幼児期以後の自閉症症状の特徴は、重疊する重度知能障害のため不明となる。

頭囲は、生下時1例のみ $M-2SD$ 以下であったが、他は $M \pm 2SD$ の範囲に入る。しかし6カ月一



図一 3 頭囲の変化

12カ月頃よりその増加は遅れを示し、乳児期後期から幼児期にかけてM-2SD以下になる傾向が認められた(図3)。

利き手は、2例で不明、他は全て左利きで右利きはなかった。

3 神経学的特徴

本症候群に特徴的な上肢の常同運動は8カ月-3歳に発症、全経過を通じて覚醒時は、ほぼ常に持続するが、精神的状況で出現に変動をみる。その特徴は、両手、指をからませるようにうちあわせるもので、時にはあたかも手をもみ洗うような動きである。又常同運動出現と同時に手の有用な利用ができなくなる。更にこの常同運動は、個々の患者において年齢と共に変化する傾向がある。即ち、より単純な動きから複雑な指をからみあわせるものになり、そのスピードは幼児期、小児期初期に比し、年長児では緩徐となる。時に、かなり早期から、常同運動の出現に先行して母指内転を示す場合もある。

このような手の常同運動の他に、口周辺のdyskinesia、舌呈出、指をなめる、手を口腔内へ入れる、歯ぎしり等をみる場合もある。

他に、症例により全身の振戦様運動、間歇性過呼吸を認めた。

本症の歩行は特異で、その開始に時間がかかり、又歩容は異常で、交互運動が障害されている。又這行の方が歩行より更に困難である。這行、歩行共軀幹に回旋運動を加えたり、特定のリズムを与えると

可能になり、また改善する。

筋緊張は乳児期には低下しているが、経過と共に、3歳半-8歳位に、下肢から亢進してくる(図2)。この経過は進行性で、小児期後期には、kyphoscoliosis、足関節拘縮を示す場合が多く、年長例は、あたかも一定姿勢にかたまつたような姿勢をとる。又母指球、小指球、下腿の筋萎縮をみる場合もある。

てんかん発症は1例を除き全例2-4歳4カ月の間に認めた。しかし年少例では、高度の脳波異常にもかかわらず、いまだ臨床上痙攣はみられていない(図2)。

4 検査所見

一般的血液検査は特記する異常はなかった。血中アンモニア値は、全例に経過を追い繰り返し行ったが、すべて正常範囲であった。

末梢白血球にて測定したlysosomal enzymesも正常であった。

染色体検査は3例で行い正常。

髄液所見にも異常は認められなかった。

尿中、血中カテコラミンとその代謝物を測定し、early infantile autismと比較した。共にRett症候群で低く、early infantile autismで高値を示した。

脳波は、基礎波の高度異常、多焦点性の棘波、多棘波、棘徐波結合等を認めた。若年例で、病初期、右側頭部に局在する棘波を示したものがある。

末梢神経伝導速度は正常であった。

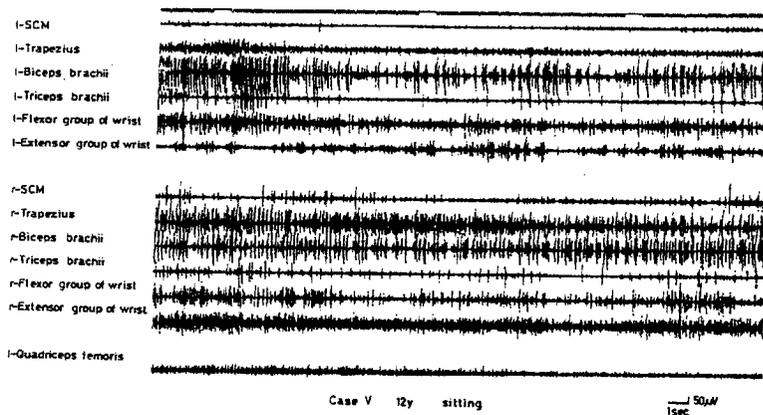


図-4 表面筋電図

手の常同運動、体の振戦様運動の特徴を解析する目的で、表面筋電図を行ったが、高周波の変動性の放電を背景に、2.5—6 Hzの群発放電が認められた(図4)。それぞれ全身の振戦様運動、上肢の常同運動と一致した。

CTスキャンは、5例全員に行ったが、共通する異常は認められず、若年例で正常、又側脳室、第3脳室の拡大、側脳室下角の非対称を示す例があった。年長例では、第4脳室が拡大、脳幹部の狭少化が示唆された。又前頭葉内側部の萎縮、又大脳皮質溝に硬化を示唆する所見を示す例もあった。

PSGの結果は、%sleep stageは年長例程REM期の増大を示した。睡眠の緊張性要素では、non-REM期から頤筋緊張消失がみられた。相性要素では、粗体動はREM期で低下、相性体動は、前腕伸筋群で増加していた。又、REM期頤筋相性体動の、急速眼球運動数に対する比は、症状が進行している年長例で著明に増加していた。

睡眠、覚醒時間の検索は、昼間の睡眠が、正常同年齢児に比し増加していた。

考 察

これらの患者の臨床的特徴は、1966年 A. Rett が最初に記載したものと^{1)~3)}同じである。

重要なことは、諸症状が一定の順序をとって出現することである。まず、乳児期早期に自閉傾向が出現、まもなく、重度の精神発達遅延が重疊し、又退行を示してくる。運動発達は定額から遅れる場合もあるが、多くは定額は正常にみられるが、その後の発達が遅れ、小児期から緩徐な退行を示すという経過をとる。その後、本症候群に特徴的な手、上肢の常同運動、特異な歩行障害、又てんかん発作の出現をみる。

この進行性経過は、頭頂発達の変遷にもみられる。これは、最近 Hagberg 等⁶⁾が示したものと同様である。即ち、乳児期後半よりその発達が障害され、やがて小頭を示す。

Hagberg 等は、これ等の事実より本症候群の発症を7カ月—18カ月にあるとしたが、我々は、臨床的特徴の検索、即ち自閉傾向が乳児期早期より出現することに注目し、本症候群の発症は、乳児期早期と考えた。それは頭頂発達の低下が6カ月—12カ月か

ら顕著となってくることも対応すると考えられる。

次に、本症候群にみる諸症状より、その病態生理について検討する。

まず乳児期早期より出現し、異常な静かさ、反応の乏しさ、昼間の睡眠の長いことに特徴づけられる自閉傾向は、early infantile autismにみる初期症状と同様であり、初期における病態の共通性を示唆する。後者について、瀬川は、^{6) 7)}その責任病巣を縫線核としている。

本症の運動障害について、まず上肢の機能は、当初より遅れを示す場合が多いが、特異な常同運動の開始と同時に、その有用な利用が失われることである。又常同運動そのものも経過と共に変化し、その病態の進行を示唆する。この手をもみ合わせるような常同運動は、同時に口周辺の dyskinesia をみること、その基礎にある一定のリズム、その常同性等から、不随意運動と考えられる。その周期が、2.5—6 Hzであること及び主として静止時に出現することから、この責任病巣として、線条体、大脳辺縁系のドーパミン系が示唆される。

一方、発作性の過呼吸は、複雑部分発作の一症状としておこることも知られており、その責任病巣として、amygdala, hippocampus, parahippocampal gyrus も想定される。⁸⁾

本症の利き手の特徴は、大脳半球機能分化の遅れ、又は、早期の左大脳半球障害を予想させる。

次に特異な歩行は、Rettにより失行とされた。しかし、這行、歩行共、その開始が遅れ、交互運動の障害が顕著で、rolling movementを加えたり、その他、特定のリズムを与えることにより運動が開始、また改善することは、その病態がむしろ akinesia に近いものと考えられる。Parkinson病の akinesia の生化学的基礎は、最近 noradrenergic system の関与が強く示唆されている。⁹⁾

次に諸検査の結果から病態を考察する。

CTスキャンの所見は、年長例にみられる脳幹部の狭少化、並びに前頭葉内側の萎縮像は、上記臨床像と合い容れるものであり、本疾患の病変と関係あると考えられる。

PSGの結果は、粗体動と相性体動の動態、REM期頤筋相性体動の、急速眼球運動数に対する比が高いことから、ドーパミン伝達の過剰状態を示唆する。

頭筋緊張が低いことは、青斑核下部の障害を示唆する。又%REMが年齢の増加と共に増加することは、睡眠要素に関与するカテコラミンが発達と逆行すること、即ち退行していることを示唆する。¹⁰⁾

Corner等¹¹⁾は、ラットにて発達早期にドーパミン antagonist によりREM機構を破壊した時、初期に%REMの減少、REM期相性要素の減少をみるが、成熟と共に%REMが増加、又相性要素も増加することを認めた。

更に興味あることは、Brenner等¹²⁾は、同様な動物実験において、早期に与えたカテコラミン伝達の障害は、大脳皮質の発達と、可塑性を障害し、小頭を呈することを示した。

これらは、Rett症候群では、早期にドーパミン系、ひき続いてノルアドレナリン系の障害が生ずることを示唆している。

尿中、血中のカテコラミンとその代謝物の結果は、early infantile autismと反対の結果を示しており、それはpost synaptic supersensitivityの存在を想定させる。

以上、臨床像の年齢による変化、又臨床像の分析より、Rett症候群の初期病態は、early infantile autismと同じく縫線核に想定され、その後、青斑核、線条体、大脳辺縁系、又大脳皮質、特に前頭葉の障害がおこると考えられる。これ等諸神経系は縫線核と密接な関係にあり、その影響を強く受けることである。

この仮説は、Rettの剖検例にみられた³⁾、脳幹諸核の色素の減少、又広範な皮質障害とも一致すると考えられる。

生化学的障害としては、まずセロトニン系、後にドーパミン系、ノルアドレナリン系、コリン系、又他系の障害が加わると考えられる。

即ち、Rett症候群は、ある一定の系統が障害される疾患であると考えられ、その複雑な臨床像は、疾患そのものの進行と、発達による修飾、変遷を反映していると考えられる。

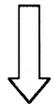
しかし、高アンモニア血症は否定され、その原因については、いまだ不明である。

特に、女性のみみにみられる点について今後より詳細なcytogenetic evaluationも要すると考えられる。

文 献

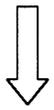
1. Rett A.: Über ein cerebral-atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie. Wien, Brüder Hollinek, 1966.
2. Rett A.: Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie in Kindesalter. Wien Med Wochenschr 116: 723-738, 1966.
3. Rett A.: Cerebral atrophy associated with hyperammonaemia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of clinical neurology, Vol 29. Amsterdam: North-Holland Publ Co, 1977: pp 305-329.
4. Workshop on Rett syndrome, April 8, 1983, held in Vienna, Austria.
5. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O.: A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. Ann Neurol 14: 471-479, 1983.
6. Segawa M.: Neurological approach to early infantile autism (in Japanese). The Bulletin of the Japanese Association for the Scientific Study of Mental Deficiency 4: 184-197, 1983.
7. Segawa M.: Early infantile autism (in Japanese). Japanese Journal of Neuropsychopharmacology 1: 189-200, 1979.
8. Rémillard GM, Andermann F, Gloor, P et al.: Water-drinking as ictal behavior in complex partial seizures. Neurology(Ny) 31: 117-124, 1981.
9. Narabayashi H, Kondo T, Hayashi A et al.: L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine treatment for akinesia and freezing of parkinsonism. Proc Japan Acad 57(B): 351-354, 1981.
10. Segawa M.: Sleep mechanism and its development (in Japanese). Pediatrics 21: 441-453, 1980
11. Corner MA, Mirmiran M, Bour H.: On the role of Active (REM) sleep in ontogenesis of the central nervous system. Sleep 1980, 5th Eur. Congr. Sleep Res., Amsterdam 1980, pp. 236-245.

12. Brenner E, Mirmiran M, Uylings HBM, Gugen VD.: Impaired growth of the cerebral cortex of rats treated neonatally with 6-hydroxydopamine under different environmental conditions. *Neuroscience Letters* 42 : 13-17, 1983



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1966年 A.Rett は独特な手の常同運動、自閉傾向、高度の精神発達遅延、高アンモニア血症を主徴とする特異な疾患を cerebral atrophy associated with hyperammonaemia として報告した。その後 hyper ammonemia は Rett 自身も否定的となったが、特異な臨床像、女性のみが発症から近年注目を集め、病態解明の動きがある。又 early infantile autism にみる男児優位と対照的であり、本症候群にみる自閉傾向の病態についても興味がある。我々は、本症の臨床的特徴を検索、又 4 例に行った polysomnography(PSG)の結果を検討、病態を考察した。