

# Rett 症候群—その行動、運動、脳波 異常の年齢依存性と病態生理

野村 芳子\* 曾田 真理子\* 瀬川 昌也\*

## はじめに

Rett 症候群は自閉傾向、特異な手の常同運動などが一定の年齢に出現する進行性の中樞神経疾患で、女性のみ起こる<sup>1-3)</sup>。原因は不明である。われわれは臨床像と終夜睡眠ポリグラフ (PSG) の解析より、本疾患は発達早期に起きたモノアミン系障害によると仮説した<sup>4,5)</sup>。本症候群の特徴的な臨床症状の発現、PSG ならびに通常脳波の所見の年齢依存性より病態を検索し、同時にその自閉傾向の病態も考察した。また仮説に基づき治療を試みた。

## 対象・方法

対象は当クリニックで経過観察中の14人の Rett 症候群である。臨床的解析に加え、9人の患者に計14回の PSG、12例にて継続的に記録した計88の通常脳波の解析を行った。PSG は瀬川ら<sup>6)</sup>の方法に従った。

## 結果

本症候群の臨床像、臨床経過の特徴は、乳児期に自閉症の特徴で発症 (4.6月±6.6月)、以後上肢の特有の常同運動 (1歳5月±4.2月)、知能障害、痙攣 (3歳5月±10.5月) が順を追って一定の月齢、年齢の範囲で出現した。また乳児期、幼児期前半は筋緊張低下が前景を占めるが、後に幼児期中後半には (4歳6月±2年4月) 筋緊張は逆に亢進した ( ) は11例における平均±1SDを示す)。一方、乳児期後半より、頭囲の拡大の程度が低下し、幼児期前半には小頭症の様相を呈した。

Rett 症候群の自閉傾向は、昼間の睡眠が多いことと、周囲に対する関心の欠如であり、early infantile autism

の諸症状のうち1歳以前にみられる症状<sup>7)</sup>が優位であった。

Rett 症候群の睡眠・覚醒リズムを day by day plot 法で記録してみると、day sleep の多いこと、および入眠時間のばらつきが目立った。また night sleep, day sleep の平均および標準偏差の検索より、正常児で day sleep のなくなる4~5歳以後になっても day sleep が持続することが注目された。

一方、Rett 症候群の PSG の検索では REM-NREM (rapid eye movement-non rapid eye movement) sleep cycleは存在するが、それが irregular となる症例があった。また REM 期では、頤筋筋電図の消失、脳波上 desynchronization, 急速眼球運動の出現をみるが、REM 期以外に頤筋の atonia が出現、急速眼球運動の leak out が認められた。睡眠段階比は、正常発達と逆に加齢により REM 期の増加をみた。睡眠中の体動は、軀幹筋を含み、上下肢筋の一連の2秒以上持続する体動 (gross movement) は、年少児では正常に近いが、加齢とともに REM 期で出現率が低下した。また一筋に限局し、0.5秒以下の体動 (twitch movement) は、頤筋と四肢筋にて異なった様相を呈した。すなわち、頤筋では年齢とともに増加したが、四肢筋では逆に年長例で低下した。いずれも睡眠段階別パターンは正常であった。REM 期の急速眼球運動数に対する頤筋の twitch movement 数の比は症例により変動したが、年少例で正常、年長例では正常以上の値を示した。

12症例における通常脳波の検討は10カ月より14歳11月までに記録された計88の脳波につき行われた。覚醒時脳波の年齢的变化は、4歳7月の脳波よりα波の出現をみ、12歳8月、13歳9月の記録にてもα波は出現しているが、8~9c/s と年齢に比し slow で dysrhythmic であった。1症例において睡眠中の脳波の経年齢的变化を検討したが、いずれも睡眠紡錘波などの sleep pattern は

\* 瀬川小児神経学クリニック (M. Segawa, Segawa Neurological Clinic for Children)

明らかでなかった。また、同児において発作波の変化は、2歳の脳波で右側頭、頭頂、後頭部に棘徐波結合をみ、4歳では全汎性多棘徐波が突発的に出現、発作波の全汎化がみられたが、7歳では発作波は両側中心、前頭部に限局し散見された。睡眠脳波全体を対象に睡眠紡錘波の経年輪的出現率をみると、3歳前後に減少、5～8歳で増加、9歳以後で再び減少した。各症例における発作波の出現の傾向は、典型的な上肢の常同運動出現前に記録されたおのおの10カ月、1歳3月の2症例の脳波では発作波は認められないが、他例を含め1～2歳の記録では焦点性棘波が散見され、3歳ごろより発作波の全汎化がみられる傾向となった。その後10歳前後より全汎化は減少し、再び焦点性棘波が散見されるようになった。発作波の全汎化は12例中7例にみられ、その初発年齢は2歳7月から3歳11月、平均3歳4月であった。3～5歳の脳波では高率に全汎化をみるが、以後漸減、13歳以後ではみられなくなった。

治療の試みは5HTP、L-Dopa、DOPS、カテコールアミン遮断剤にて行われた。しかしながらいずれも十分な期間投与しえず、効果判定は困難であったが、L-Dopaにより奇声の増悪をみた1症例、DOPSにより四つ這いの改善をみた1症例があった。

## 考 察

Rett 症候群の病態を考える上で重要なことは特徴的な各症状が年齢依存性に順次出現するという経過である。すなわち、基盤にある中枢神経系の発達過程を反映していると考えられる。ある神経系が障害されたとき、それが臨床症状として表現されるためには、その神経系があるレベル以上に発達している必要がある。乳児期前半に特徴的な diagnostic な症状が発現することは、病変の主坐は、それまでに発達している系、すなわち下位中枢神経系におく必要がある。経時的に一定の症状が一定の年代に発症するが、年齢とともに症状が加わり、また変化する。しかし各症状の程度は必ずしも一致していない。これは責任神経系は caudalo-rostral に配列されたものであると考えることができる。またそれらは相互に innervate されていると同時に、重要なことはそれらが一定の神経系に並列的に支配されていることである。このような神経系としては、脳幹、中脳正中部に位置する神経系、すなわち、セロトニン系、ノルエピネフリン系神経系が注目される。これらは上位中枢の機能の modulator として働く他、発達の早期に完成し、後の上位中枢の発達に重要な影響を与えることが知られている。ドーパミン神経系もその支配領域はせまいが、同様の役割を有している。

Rett 症候群の病変の主坐は、その発症が乳児期早期にあることを考えると、脳幹、中脳の神経系におくことが自然である。

一方、これら脳幹、中脳正中部に位置する神経系の活動は、睡眠の諸パラメータに反映される。すなわち、睡眠中の諸要素は、それぞれ脳幹、中脳の固有の神経系に支配され、特定の現象が特定の時間に一定数出現するようにセットされている<sup>6)</sup>。

Rett 症候群における睡眠・覚醒リズムの障害は、circadian rhythm および sleep onset day sleep 系に異常のあることを予想させ、それに関与する縫線核と青斑核に異常があることが示唆される<sup>6)</sup>。これらの核に発達の早期に障害を起こすと内因性 circadian rhythm の24時間の rhythm への entrainment が恒久的に障害されることが知られている<sup>6)</sup>。さらに早期に青斑核に障害を起こすと、後に脳皮質の拡大が減少し小頭症を示すことが知られている<sup>9)</sup>。

REM 期の現象は詳細に研究されているが、それによると REM 期の急速眼球運動に関係深い PGO spike の発現に関係する系は各レベルで青斑核、縫線核から抑制的に支配されている<sup>10)</sup>。Rett 症候群で、青斑核、縫線核の機能が低下しているとすると、PGO executive system は disinhibit され活発となり、REM 期以外にも急速眼球運動の出現が予測される。同様に REM 期の atonia の機序についても詳細に研究されているが<sup>10)</sup>、atonia executive neuron が disinhibit され、NREM 期にも atonia の出現が予測される。

睡眠中の体動については、われわれのこれまでの研究よりドーパミン系の関与が解明されてきている<sup>11)</sup>。今回の体動の結果は、ドーパミン系の後シナプス過敏状態を示唆している<sup>11)</sup>。また年齢とともに変化する過程は、動物での早期のドーパミン系神経系の障害と類似している。睡眠段階比で REM 期が加齢とともに増加することも同様の機序で説明できる。

Rett 症候群の通常脳波にも経年輪的变化が反映されており、睡眠紡錘波の消退、発作波の全汎化の出現がいずれも3歳近辺にあることは、その基礎にある病態を反映し、臨床的变化と対応するものといえる。

以上のごとく Rett 症候群の PSG の所見、通常脳波の所見は、特徴ある年齢依存性を示し、臨床像のそれとよく対応する。すなわち、乳児期に脳幹、中脳の青斑核の障害、それに随伴する縫線核群の障害が、睡眠・覚醒リズム障害、周囲に対する関心の欠如、筋緊張低下、這行困難を出現せしめ、年齢経過とともに、脳基底核、視床部の症状、すなわち常同運動、振戦様不随意運動を起こす。さらに辺縁系、大脳皮質に病変が及び、小頭、

functional lateralization, すなわち hand dominance の発現を障害し, Gegenhalten 様筋緊張亢進と重度の mental retardation などを生ずると考えられる。

以上 Rett 症候群の病態を発達過程を基礎に考察し, early monoaminergic deficient state と仮説した。この仮説の正否は今後の evidences の集積により解決されるものであるが, 上位中枢の発達に影響を与える下位中枢, とくに midline に位置する神経系の役割は重要であり, 上位中枢がまだ十分発達せず, 機能上の役割を果たしていない発達過程の脳の病態を考えるとき無視できない。さらに, そうした発達過程を舞台に起こる障害を考えるとき, その治療にあたり, 早期, 超早期の加療のみが, おそらく根本的な治療にむすびつくであろうことは予想にかたくない。

#### 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 Kindersalter. Wien Med. Wochenschr. 116: 723-738, 1966.
- 3) Rett, A.: Cerebral atrophy associated with hyperammonaemia (Vinken, P.J., Bruyn, G.W. eds.), Handbook of clinical neurology. Amsterdam: North-Holland Publ. Co., 29: 305-329, 1977.
- 4) Nomura, Y., Segawa, M., Hasegawa, M.: Rett syndrom—Clinical studies and pathophysiological consideration. Brain Dev. (Tokyo), 6: 475-486, 1984.
- 5) Nomura, Y., Segawa, M., Higurashi, M.: Rett syndrom—An early catecholamine and indolamine deficient disorder. Brain Dev. (Tokyo), 7: 334-341, 1985.
- 6) Segawa, M.: Sleep mechanism and its development(in Japanese). Pediatrics (Tokyo), 21:441-453, 1980.
- 7) Segawa, M.: Early infantile autism (in Japanese). Jpn. J. Neuropsychopharmacol. (Tokyo), 1: 189-200, 1979.
- 8) Takahashi, K.: Effect of dorsal midbrain lesion in infant rats on development of circadian rhythm. To be published in Brain Dev. Suppl. (Tokyo).
- 9) Brenner, E., Mirmiran, M., Uylings, H.B.M., Van Der Gugten, J.: Impaired growth of the cerebral cortex of rats treated neonatally with 6-hydroxydopamine under different environmental conditions. Neuroscience Letters, 42: 13-17, 1983.
- 10) Sakai, K.: Central mechanisms of paradoxical sleep (Borbély, A., Valatx, J.L. eds.), "Sleep Mechanisms". Experimental Brain Research Suppl. 8. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1984, pp. 3-18.
- 11) Segawa, M.: Body movements during sleep. Its significance in neurology (in Japanese). Neurol. Med. (Tokyo), 22: 317-325, 1985.
- 11) Corner, M.A., Mirmiran, M., Bour, H.: On the role of active (REM) sleep in ontogenesis of the central nervous system. (Koella, W.P. ed.), Sleep 1980, Fifth European Congress on Sleep Research, Amsterdam, 1980. Basel S. Karger, 1981, pp. 236-245.

#### abstract

### Rett Syndrome-Pathophysiological significance of age dependent changes of behavior, motor and EEG abnormalities

*Yoshiko Nomura, Mariko Soda and Masaya Segawa*

Rett syndrome is a progressive CNS disease with autistic tendency and characteristic stereotyped hand movement occurring only in female. The etiology is unknown. By analyzing the clinical characteristics and all night polysomnography (PSG), we had speculated the pathophysiology of Rett syndrome as an early deficiency of the monoaminergic system in the CNS.

In this report, the age dependent appearances of characteristic symptoms, findings of PSG and

of routine EEG are discussed in relation to its pathophysiology. The characteristics of autistic tendency seen in Rett syndrome are also discussed.

Furthermore, based on our hypothesis, the therapeutic trials were performed.

#### Material and Method

Fourteen cases of Rett syndrome who have been followed in our clinic were subjected to this study. Clinical characteristics, total 14 PSGs examined on 9 patients, and total 88 routine EEGs

on 12 patients were analyzed. The PSG was recorded by Segawa's method. Two types of body movements were assessed; gross movement is the generalized sequential movement including axial muscle and lasts more than two seconds, twitch movement is the short movement localized to one muscle and lasts less than 0.5 seconds.

## Results

The clinical characteristics of Rett syndrome consist of the initial symptoms of autistic tendency ( $4.6 \text{ m} \pm 6.6 \text{ m}$ ) which is followed by the pathognomonic stereotyped movements of hands ( $1 \text{ y } 5 \text{ m} \pm 4.2 \text{ m}$ ), mental retardation and convulsion ( $3 \text{ y } 5 \text{ m} \pm 10.5 \text{ m}$ ). The muscle tone revealed hypotonia in infancy and early childhood which gradually increased there-after ( $4 \text{ y } 6 \text{ m} \pm 2 \text{ y } 4 \text{ m}$ ). [( ) shows the mean  $\pm$  SD of 11 cases]. Thus each characteristic symptom develops sequentially at a specific age. The increase of head circumference begins to stagnate in late infancy and becomes microcephalic in early childhood.

The autistic tendency of Rett syndrome consists of increased daytime sleep and indifference to environment, i.e. symptoms which are prominent in early infantile autism patients younger than 1 year old.

Day by day plot of sleep-wakefulness rhythm of Rett syndrome showed irregular sleep onset time and increased day sleep with persistence of day time sleep even after 4-5 years old when physiological nap disappear.

PSG of Rett syndrome revealed the following. The REM-NREM cycle was present, but it was irregular in some cases. The components of REM, such as atonia of mentalis muscle, desynchronization of EEG and the presence of rapid eye movements, were preserved, however, in NREM sleep atonia of mentalis muscle as well as rapid eye movements were present abnormally. Percentage of sleep stages showed increased REM stage in older patients which are opposite to normal developmental change. Gross movements revealed almost normal pattern in younger patients, however, its frequency in REM stage in older patients decreased as the disease advanced. Twitch movements revealed different patterns between the mentalis and extremity muscles, i.e., the frequency of twitch movements in the mentalis muscle increased with age, but decreased in the extremity muscles. The pattern of the twitch movements against the sleep stages, however, revealed to be normal. The ratio of twitch movements of mentalis muscles against the number of rapid eye movements of REM stage showed variable results, but it was normal in younger patients and increased abnormally in older patients.

The total of 88 routine EEGs were recorded

in 12 cases, their ages ranged between 10 months and 14 years 11 months. The age dependent changes of awake EEG revealed the appearance of alpha wave at about four years old which persisted up to 12-13 years old, however the frequency of alpha wave was slow with 8-9 c/s in older patients and dysrhythmic. Sleep records were analyzed for the occurrence of sleep spindles, which revealed the abnormal decrease around 3 years old, reappearance at 5-8 years old and again the decrease after 9 years old. The abnormal paroxysmal discharges were not observed in the two patients' records taken at 10 months and 1 year 3 months old, both before the appearance of the characteristic pathognomonic hand movements, however the records of the rest of the patients taken between 1 and 2 years old revealed focal spike discharges. The generalization of paroxysmal discharges appeared in 7 out of 12 patients, and their ages at onset ranged between 2 years 7 months and 3 years 11 months with mean of 3 years 4 months. The generalization was observed in high frequency with the records taken between 3 and 5 years old, which showed gradual decrease after 10 years old and none after 13 years old.

Therapeutic trial consisted of 5-HTP, 1-Dopa, DOPS and catecholamine blockers. 1-Dopa caused increased screaming in one case and DOPS resulted in the improvement of crawling in one.

## Discussion

In regard to the pathophysiology of Rett syndrome it is important to note that the characteristic and pathognomonic symptoms of Rett syndrome appear sequentially at certain ages, which reflect the developmental changes of the responsible neuronal system. When a certain system is injured and manifest itself as a clinical symptom, the system has to be matured to a certain level. Thus for the characteristic and diagnostic symptoms to appear from early infancy, the main locus of this syndrome should be attributed to the system which has completed its maturation by early infancy, i.e., the lower CNS. The age dependent and sequential appearance of certain symptoms suggest the responsible system to lie in the caudalo-rostrally and each component of this system should innervate each other, and at the same time they should be influenced by a certain system parallelly. The serotonergic and noradrenergic systems located in the midline in the brain stem and midbrain are important structures which complete their own maturation early in development and act as an important modulator for higher centers. Dopaminergic system has a similar role, though it has a more limited domain of projection. Thus the initial main locus of Rett syndrome is speculated to be in the brain stem

and midbrain.

On the other hand the neuronal function of these brain stem and midbrain structures are reflected in each parameter of sleep, i.e. the measurable component of sleep is controlled by each specific neuronal system to appear in certain frequency in certain sleep stage.

The sleep and wakefulness rhythm of Rett syndrome implies the abnormality of the circadian rhythm and the sleep onset deep sleep system, which suggest the abnormalities of raphe and locus coeruleus nuclei. The lesion of these nuclei in early developmental stages cause the long lasting entrainment disturbance of endogenous circadian rhythm to 24 hours. Furthermore early lesion of locus coeruleus cause the impaired development of the cerebral cortex ending in microcephalus.

It is known that the system responsible for the PGO spikes which are related to rapid eye movements of REM sleep receive inhibitory innervation from the locus coeruleus and raphe nuclei. If the function of the locus coeruleus and raphe nuclei are hypoactive in Rett syndrome, the PGO executive system disinhibited and become overactive causing the leak out of rapid eye movements in NREM sleep. Similarly, the atonia executive neurons are disinhibited and atonia appears in NREM stage.

Our previous studies showed the importance of dopamine system in body movements during sleep. The results of body movements of Rett syndrome suggest the post synaptic supersensitivity of the dopamine system. Their age dependent changes are similar to the results obtained in the animal experiments of the early lesions of the dopamine system. The age dependent increase

of REM stage can also be explained by this process.

The characteristic changes of routine EEG also reflect the age dependent changes of the pathology of Rett syndrome. The disappearance of sleep spindle and appearance of generalization of paroxysmal discharges are both around 3 years old and reflect the underlying pathophysiology.

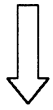
Thus the findings of PSG and routine EEG reveal the characteristic age dependent changes and relate to clinical symptoms. The lesion of the locus coeruleus of brain stem and midbrain occur in early infancy associated with the lesion of raphe nuclei cause the abnormalities of sleep wakefulness cycle, indifference to the environment, hypotonia and difficulty in crawling. As the age develops the basal ganglia, thalamus are involved causing the stereotyped movement and tremulous movement. Furthermore, the limbic system and cerebral cortex are involved causing the microcephalus and abnormal functional lateralization, i.e., delayed and abnormal hand dominancy and Gegenhalten-like increase of muscle tone, and finally severe mental retardation.

Thus the pathophysiology of Rett syndrome can be speculated to be early monoaminergic deficient state. This hypothesis has to be discussed further with the accumulation of evidences. The importance of the role of the lower CNS in the maturation of function of higher CNS is stressed. Especially the midline structures of the lower system play important roles in early developmental stages. As for the treatment the pathological state occurs in the early developmental stages could be corrected only by early initiation of adequate regimen.



## 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



はじめに

Rett 症候群は自閉傾向,特異な手の常同運動などが一定の年齢に出現する進行性の中枢神経疾患で,女性のみにかかる [1-3]。原因は不明である。われわれは臨床像と終夜睡眠ポリグラフ (PSG)の解析より,本疾患は発達早期に起きたモノアミン系障害によると仮説した [4・5]。本症候群の特徴的な臨床症状の発現,PSG ならびに通常脳波の所見の年齢依存性より病態を検索し,同時にその自閉傾向の病態も考察した。また仮説に基づき治療を試みた。