

はじめに

この本の出版は厚生労働省障害保健福祉総合研究事業の一部として行われました。厚生労働省は多数の医学研究、心身障害児・者の医療と生活支援のための研究班を組織していますが、この研究班はそのひとつです。この研究班の目的は、知的障害のある人へのより良い医療の提供に関して研究することにあります。

その中のひとつのテーマとして今回我々はレット症候群を取り上げました。なぜ多数の疾患の中からレット症候群を取り上げたかという点、

- 1) 小児神経難病の中では患児数が多い
 - 2) 臨床経過に個人差が大きく、かつ複雑であるため、一般的な理解では個々の例に対応することが容易でない
 - 3) 一般向けの解説書が少ない
- という3点に理由があります。

筆者のひとりである鈴木は1998年に<レット症候群介護マニュアル>を、やはり厚生労働省の心身障害研究事業<小児の運動性疾患の介護に関する研究>から支援を頂き、日本知的障害福祉連盟から刊行いたしました。幸いこの本は各方面から御好評を頂き、作成した2千部は売り切れしました。

今回のこの本は、多数部数を印刷して各方面に無料で進呈する目的のため、ある面では先のマニュアルのダイジェスト版であり、ページ数を少なくしてあります。しかしそれだけではなく、筆者がその後経験した臨床的事項や、近年解明されたレット症候群の病因である遺伝子の異常、またそれに関連した事項についても解説をします。

この本はあくまでレット症候群という病気についての入門書です。より専門的に勉強する、あるいはより豊かな毎日の生活を実現する、という目的のためには、国内外で刊行されている専門的な単行本や学術論文、また家族向けの図書を読むことが必要です。

この本に書かれた内容は、筆者が日常の診療の中から学んだことが中心です。診療をうけにきてくれて、写真のモデルとなってくれて、さらにこの本に登場することも御承諾して頂きました皆さんに感謝します。出版に大いなる御協力を頂きました研究班長の鳥取大学医学部脳神経小児科大野教授、日夜私たちとともに診療にあたって下さっている東京都立東大和療育センターの多数の職員の方々にも、この場をお借りして御礼を申し上げます。

2005年3月

東京都立東大和療育センター

鈴木文晴 平山義人

目 次

はじめに	P. 1
目次	P. 2
第1章 レット症候群の歴史	P. 3
第2章 レット症候群の患者さんの数と日本レット症候群協会	P. 4
第3章 レット症候群の症状の経過 乳幼児期から学齢期	P. 5
第4章 レット症候群の症状の経過 成人期	P. 14
第5章 レット症候群の病因・遺伝子異常	P. 17
第6章 レット症候群で行うべき医学的検査	P. 19
第7章 レット症候群のリハビリテーション	P. 20
第8章 レット症候群の歯科の問題	P. 23
第9章 お父さんの手記	P. 24
あとがき	P. 26

表紙写真

左の写真:東京都立府中養護学校のスリーシスターズ 左から上玉利顕子さん、天野あずささん、井上真奈さん。右の写真:特別参加してくれた埼玉の松田菜那羽ちゃん。

皆さんの御協力に感謝いたします。

おことわり

この本にはレット症候群のお子さんの写真が多数使用されています。写真を使用する場合、個人が分からないように顔の部分を黒く塗るのが普通です。しかしレット症候群という病気の理解では表情が重要ですので、御家族の了解を頂いて、表情が分かるようにしてあります。

本書は非売品です。一般書店では扱っておりませんので御注意下さい。

第1章 レット症候群の歴史

レット症候群という病気があるということを最初に見いだしたのは、オーストリアはウィーンの小児神経科のお医者さんであるアンドレアス・レット先生です。レット先生はあるとき病院内を歩いていて、そっくりの症状を示す女兒がふたり待合室にいるのを見て、これは新しい病気であると直感しました。そしてそれまでに診療した多数のお子さんの記録を調べなおし、先の直感は確信に変わりました。そして研究成果をまとめて1966年に出版し、〈高アンモニア血症を伴う脳萎縮症〉と命名しました。この本はドイツ語で書かれていたため、残念ながら世界的注目は集められませんでした。ヨーロッパや日本などではレット症候群のことが少しずつ知られるようになり、研究報告も見られるようになりました。

17年後の1983年、スウェーデンの小児神経科のお医者さんであるハーグバーク先生が中心となって、フランスやポルトガルのお医者さん達も協力して、35例のレット症候群のお子さんのことを研究した論文を発表されました。この論文は詳細な研究に基づいた優れた論文であり、世界中で注目を集めました。最初の発見者であるレット先生にちなんで、この病気をレット症候群と命名したのもこの論文です。

以後レット症候群に関する小児科関係のお医者さんの関心は世界中で高まり、また患者さんの数が予想外に多いことも分かったため、医学だけでなく教育や福祉など多方面で関心を集めて現在に至っています。

レット症候群という病気は相当以前からあったことは間違いありません。筆者のみている患者さんでは、そろそろ60歳になるという方もいらっしゃいます。また伝聞ではありますが、ヨーロッパのある国で高齢者福祉施設を調査したところ、レット症候群と考えられる患者さんが何人も見つかったとのこと。昔はレット症候群という診断がつけられず、脳性麻痺や精神遅滞やてんかんといった病名が、その代わりにつけられていたものと考えます。

レット先生の肖像



第2章 レット症候群の患者さんの数と 日本レット症候群協会

さてレット症候群の患者さんはどのくらいいるのでしょうか？ このような数字を把握することは、その病気に対する対策を立てるにあたり重要なことです。いくつかの調査の結果では、女児1万人あたり0.5から0.8の頻度でレット症候群が発生すると考えられます。現在の日本の年間出生数は120万人、その約半分が女児ですから、

60万人 かける $0.5/万 = 30人$ から 60万人 かける $0.8/万 = 48人$ のレット症候群のお子さんが毎年生まれていることになります。(後述しますが、レット症候群は女児にのみ発症します。)

さらに計算すると、0歳から10歳の全レット症候群児は300人から500人くらい、年長児や成人の方まで含めると、確実に千人を超えると考えます。

この数字は脳性麻痺や精神遅滞などと比較すると少ないですが、いわゆる小児神経難病の中ではかなり大きい数字です。心身障害児を対象とする病院や養護学校には、レット症候群のお子さんが少なからずみられます。このため東京都はレット症候群を小児難病に指定し、医療費の補助などの福祉制度を実施しています。

日本にはレット症候群患児の家族会があり、日本レット症候群協会といます。その会員は現在230家族ほどです。日本レット症候群協会はレット症候群に関する知識の普及や会員相互の親睦のため、会報発行、出版、会合の開催などの活動を行っています。

詳細は日本レット症候群協会のホームページ アドレスは<http://www.rett.gr.jp/>、電子メールは rett@green.ocn.ne.jp です。関連資料やリンクも多数公開されていますので、きっとお役に立ちます。

また事務局は、〒260-0032 千葉市中央区登戸3-13-10 富井様方
電話+ファックス 043-238-8898、 IP電話 050-3326-4674 です。

世界的にみてもレット症候群の頻度に地域差や人種差などはないようで、世界中のどの国でもレット症候群のお子さんがみられます。またアメリカ合州国をはじめいくつかの国にレット症候群協会があり、世界的な活動をしています。これらは日本レット症候群協会のホームページに紹介があります。

第3章 レット症候群の症状の経過 乳幼児期から学齢期

さて本題に入り、レット症候群のお子さんの示す症状とその経過とについて解説します。レット症候群は、臨床診断（お子さんの示す症状に基づいて、医師が診察の上で診断をすること）によって診断する病気です。後述の遺伝子検査による診断は、現状では研究の目的ため、あるいは臨床診断が難しい場合に行います。

レット症候群の乳幼児期の症状の特徴をまとめると、次の4点になります。

1. レット症候群は女兒にのみ発症する。
2. 生後しばらくの時期（6カ月から1年半）は正常な運動機能と知能との発達経過を示す。
3. その後運動機能と知能との両者の発達の速度が遅れ、その後発達が停止し、さらに両者の退行現象（それまでできていたことができなくなる現象）を示す。特に手指を目的に合わせて使えなくなる、コミュニケーション機能が低下するのが特徴である。
4. 3とほぼ同時期に、手の常同運動、呼吸異常などの多彩な症状が出現してくる。

次に乳幼児期の経過を中心に、詳しく解説します。表1と図1、また13ページから14ページに示す写真もいっしょに見ながらお読み下さい。ただし、1) きわめてまれではあるが、男児のレット症候群の例がある 2) レット症候群のお子さんの示す症状には個人差が大きい ということが、最近分かってきました。最初に解説するのは典型的なレット症候群の場合ですので、この点をご理解下さい。また以下の文章の文頭の番号は、表1の番号を意味しています。

1. 必須事項—レット症候群と診断するには以下の9項目がほぼそろう必要があります。
 - 1) 出生前・周生期は正常：妊娠中に母または児に大きな病気があった、出生が難産で児に酸素欠乏をきたした、などのエピソードがないことです。小児神経疾患の原因のひとつには胎児期の異常や出生時の障害がありますが、これらがあるとレット症候群とは言えません。
 - 2) 生後6カ月までは正常な発達と発育：レット症候群では生後6カ月から1歳半位までは順調な身体発育と知的な発育とを示します。具体的には、運動機能では首すわり（3-4カ月）、寝返り（5-6カ月）、ガラガラを持つ（3カ月）、ガラガラを振って遊ぶ（5カ月）、赤ちゃんせんべいを口に入れる（6カ月）などで確認できます。発症の遅いお子さんでは、1歳から1歳半くらいまで正常な経過を示します。このような場合は、歩行（1歳）や発語（1歳）などが発症前にできるようになります。

3) 生下時の頭囲は正常：日本人女児の満期出生時の平均頭囲は33cm、正常下限は31cmです。これ以下では先天性小頭症と診断され、レット症候群とは言えません。先の項目1)と同じ意味合いです。

4) 頭囲の増加が生後5カ月以降遅くなる：正常な頭囲の増加は、生下時33cm、6カ月42cm、12カ月45cm、2歳47cmです。

5) 生後6-30カ月の間に、獲得されていた手の有目的な運動が失われる、同時にコミュニケーションの障害や社会性が失われる：先の2)の正常な発達と発育との時期の後に、手を目的に合わせて使う(おもちゃを持って動かしたり、食べ物を口に運んだり)機能が失われます。同時に表情が乏しくなって笑わなくなった、周囲の人の顔を見なくなった、指さしをしなくなった、などの対人関係の機能低下が見られます。また原因不明のイライラ状態がこの時期に出現し、御両親は対応に苦慮することもあります。

6) 言語機能が著しく障害され、精神運動発達の著しい遅れが生じてくる：健康な小児であれば1歳を少し過ぎた頃から発語(単語)や言われたことの理解ができるようになりますが、この機能の発達が大幅に遅れます。発語があったレット症候群のお子さんでは、発語が消えてゆきます。同時に精神発達(知能の発達)と運動機能の発達とが遅れはじめ、この遅れが年齢とともにより明らかになります。

7) 5)に続いて手の常同運動が出現：手を有目的に使用できなくなる時期に、特徴的な手の常同運動が出現します。これはレット症候群で最も目立つ症状であり、手もみ型(胸の前で両手を洗うようにすりあわせる、背中で手もみする例もある)、手一口形(手指をなめるように口に入れる)、胸ひっかき型(片手の指で胸やおなかをひっかくような動作をする)、げんこつ包み込み型(片手でげんこつを作り、他方の手でげんこつを包み込む)などがあります。表紙右側の写真の幼児は、両手で髪に触る常同運動をしますが、これもバリエーションのひとつです。介助者が手を押さえて手もみを止めさせると本人はいやがり、押さえを離れたとたんに手もみを再開します。なぜ手もみをするかは不明ですが、手もみを無理に止めるといやがるため、何らかの快刺激を手もみによって得ているのかもしれませんが。

8) 失行、体幹の失調の出現：失行とは目的に向かった歩行ができないことです。発症の遅い(1歳過ぎ)レット症候群のお子さんでは、発症時に歩行可能となっていますので、発症後は目的に向かって歩いてゆくことができなくなります。

体幹の失調とは、体の前後左右のバランスが不良な状態を言います。立位がとれる子であれば、立位時に体が前後左右にふるえるように動きます。立位がとれない子では、だっこして体を左右に傾けると、バランス不良(体を傾けたときの立ち直り反射がうまくできない)が分かりやすいです。

9) 2-5歳の間は暫定診断としておく：典型的なレット症候群のお子さんでは、1-2歳の早期に診断ができますが、典型的でない場合は早期の診断をするのはなかなか

か困難です。このため他の病気をまちがってレット症候群と診断する危険があるため、この項目が設けられています。

2. 補助事項

1) 呼吸異常、覚醒時の過呼吸と無呼吸、空気を吹き出す、唾液を飛ばす：呼吸異常には、①ハーハーと音を立てての過呼吸（深呼吸を早いリズムで行う） ②短時間呼吸を止める無呼吸 ③プープーと空気を吹き出しながら唾液を飛ばす があります。

①と②とにはしばしば空気の嚥下を伴い、その時にはおなかがカエルのようにふくれる様子が見られます。この呼吸異常は覚醒時にのみ見られ、睡眠中は消失します。またタオルをいつも口にくわえたがる、歯ぎしりをする、といった症状も、しばしば見られる症状です。

2) 脳波異常、背景脳波の徐波化、てんかん波の出現：レット症候群のお子さんでは1-2歳の早期から脳波にてんかん波が見られることがあります。このためレット症候群と診断される前に、てんかんと診断されることもあります。また年長化につれて脳波に電圧の高い徐波が増えてきます。これらはいずれも脳の機能障害を意味しています。

3) けいれん発作：脳波にてんかん波が出現していても、すぐにけいれん発作（=てんかんの発作）をきたすとは限りません。レット症候群のお子さんでは全体の7割くらいでてんかんを合併しますが、発症時期は3-5歳が多いです。一般的に言ってレット症候群のお子さんのてんかんは治療がしやすく、適切な抗けいれん剤の内服でてんかん発作の頻度を少なくすることが可能です。まれではありますが、難治性てんかんを示す例も見受けます。

4) 痙性筋緊張亢進、筋の萎縮やジストニアをしばしば伴う：痙性筋緊張亢進とは、筋肉が硬くなって、動きが悪い状態を言います。レット症候群のお子さんでは乳幼児期の早期には体が柔らかいことが多いですが、病気が進行するにつれて痙性筋緊張亢進が明らかになり、同時に運動のマヒが生じて、痙性両麻痺（上肢のマヒは軽く、下肢のマヒは重い）の状態になります。この項目は重要であり、筆者はこの項目を先の必須事項に入れてもよいと思っています。

筋の萎縮とは筋肉が細いことを言います。筋の萎縮の原因は、マヒによる運動量の減少や、次項の血流低下のためであると考えます。

ジストニアとは関節の両側（関節を伸ばす側と曲げる側）の筋肉が同時に収縮して力が入り、不自然な姿勢をとることを言います。これは脳からの運動神経の命令の障害によるものです。

5) 末梢の血管運動障害：四肢の血管は自律神経の機能によって収縮したり拡張したりしますが、この機能の障害のため、四肢の血管が細くなります。

6) 側弯：脊柱（背骨）が左右に曲がることを言います。レット症候群のお子さんで

は早ければ2-3歳から側弯が出現することがあります。ただし初期の軽度の側弯は目で見ただけでは判断困難で、レントゲン撮影をしないと分かりません。側弯は年齢とともに徐々に進行することが多いです。

7) 成長障害：身長や体重の増加が年齢相当から遅れることを言います。典型的なレット症候群のお子さんは大人になっても小柄であることが多いです。

8) 足が小さい：下肢に運動のマヒがあり、また下肢の血流が十分でないために、上半身と比べて足が小さい現象がよく見られます。

3. 除外項目（以下の事項があつてはレット症候群とは言えない）

1) 子宮内成長障害：生下時に身長と体重とが小さいことを言います。

2) 肝障害などの蓄積病の症状：レット症候群と類似の経過を示す先天代謝異常症では、肝臓の腫大や肝機能障害を示すことがあります。

3) 網膜障害、視神経萎縮：レット症候群と類似の経過を示す他の病気で、これらの症状を示すことがあります。

4) 生下時における小頭：3-1)とも関連しますが、生下時に小頭であれば子宮内から何らかの病気を発症していたことを意味しています。レット症候群のお子さんでは生下時の頭囲は正常で、その後小頭になります。

5) 既知の代謝性疾患や進行性の神経疾患があること：レット症候群と類似の経過を示す他の病気があつては、当然ですがレット症候群とは診断されません。

6) 感染や頭部外傷などによる神経障害：感染や頭部外傷の後遺症としてレット症候群と類似の症状を示す場合もありえますが、そのような場合にはレット症候群とは診断されません。

表 1 レット症候群の臨床的診断基準 (トレバサンらによる、1988年)

1. 必須事項

- 1) 出生前・周生期は正常
- 2) 生後6カ月までは正常な発達と発育
- 3) 生下時の頭囲は正常
- 4) 頭囲の増加が生後5カ月以降遅くなる
- 5) 生後6-30カ月の間に、獲得されていた手の有目的な運動が失われる
同時にコミュニケーションの障害や社会性が失われる
- 6) 言語機能が著しく障害され、精神運動発達の著しい遅れが生じてくる
- 7) 5) に続いて手の常同運動が出現
- 8) 失行、体幹の失調の出現
- 9) 2-5歳の間は暫定診断としておく

2. 補助事項

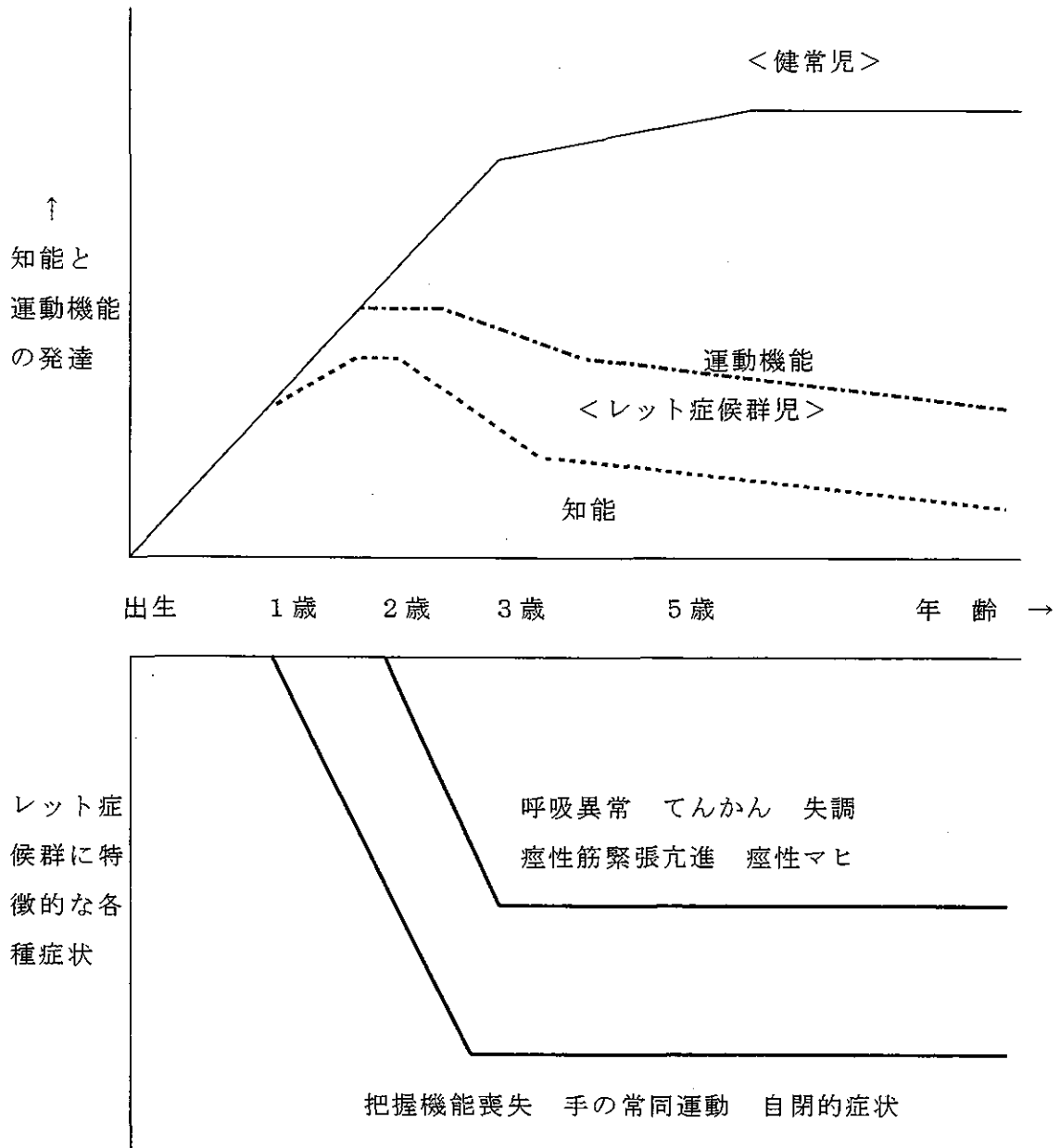
- 1) 呼吸異常、覚醒時の無呼吸、過呼吸、空気を吹き出す、唾液を飛ばす
- 2) 脳波異常、背景脳波の徐波化、てんかん波の出現
- 3) けいれん発作
- 4) 痙性筋緊張亢進、筋の萎縮やジストニアをしばしば伴う
- 5) 末梢の血管運動障害
- 6) 側弯
- 7) 成長障害
- 8) 足が小さい

3. 除外項目 (以下の事項があつてはレット症候群とは言えない)

- 1) 子宮内成長障害
 - 2) 肝障害などの蓄積病の症状
 - 3) 網膜障害、視神経萎縮
 - 4) 生下時における小頭
 - 5) 既知の代謝性疾患や進行性の神経疾患があること
 - 6) 感染や頭部外傷などによる神経障害
-

図 1

レット症候群における知能・運動機能の発達経過と種々の症状の出現経過



次に学齢期の経過をお話しします。学齢期では、乳幼児期に引き続いて運動機能と知能との退行が徐々に進行します。ただしその速度は乳幼児期より遅くなり、短期間の観察ではあまり変化がないように見受けられることもあります。時には、一度失ったコミュニケーションの機能が回復するような例も見受けます。とは言っても、基本的にレット症候群という病気の症状は進行性であり、運動機能と知能とがめざましく回復することは残念ながらありません。

小学校入学の頃には、レット症候群としての症状は出そろいます。この頃であれば、レット症候群に関して知識のある医師であれば、レット症候群という診断をするのは容易です。知能に関しては重度の精神遅滞（知的障害）であり、会話やコミュニケーションはできない例が多数です。運動機能に関しては痙性両マヒの状態を呈し、レット症候群全体の約3分の2では独歩ができず、車イスを日常使用します。この年齢以降では、脊柱側弯、四肢の関節の拘縮、股関節の脱臼などの症状も進行してきます。上肢は下肢に比べてマヒの程度は軽く、ある程度動かすことは可能ですが、おもちゃを保持する、スプーンを持つ、というような有目的運動はできません。しかし時にはかゆいところを手でかくような有目的運動が観察されますので、マヒのために有目的運動ができないとは考えがたく、有目的運動の喪失はマヒ以外の別の理由によるものと考えられます。

てんかん発作は抗けいれん剤の内服により軽減される場合が多いです。また呼吸や摂食・嚥下といった生命保持機能に関しては、レット症候群では障害を受けないか、あるいは受けても軽度である場合が多いです。

日常介護という観点からは、日常生活に関しては身の自立は不可能であり、身辺処理はほぼ全介助の状態になります。

ここで筆者のこれまでの経験から、あまり他の本には書かれていませんが重要であると思う2点をお話しします。

1. 発症時期の判定が、長期経過を考える上で重要である

レット症候群のお子さんの長期的な知能および運動機能を考えるとき、重要なのは出生から発症までの正常な成長発達を示した期間の長さです。発症時期が生後6カ月の早期であると、その時点での発達は予定から寝返り可能という水準であり、おすわりはまだできません。もちろん発語もありません。この時点で発達の速度が低下し、さらに退行するようになると、長じての知能と運動機能にも重度の障害をきたします。反対に発症時期が生後1歳半の遅い時期であると、その時点では歩行可能ですし、お話しも少しできる状態です。その後退行をきたしても、年長まで歩行可能であったり、また少数ですが発語が可能な例も経験しました。発症時期が両者の中間であれば、経過もすべて中間になります。このように、レット症候群のお子さんの長期的な経過を判定するときは、乳幼児期早期の経過を詳しく調べる必要があるのです。

若年のお子さんであればこの調査は比較的容易ですが、年長児や成人では御両親の記憶に頼って乳幼児期の経過を調べるのは容易ではありません。このようなときにはアルバムやビデオが有用です。昔のアルバムやビデオを持参してもらい、それらを見直すことによって御両親も忘れてしまったような細かな経過を掘り返すことができることもあります。レット症候群かどうか判断に迷ったとき、また乳幼児期の経過を詳しく振り返ってみたいときには、ぜひ御両親と一緒にこの方法を試みて下さい。

2. 非典型的な症状を示すレット症候群のお子さんが少なくない

これまでのお話で解説したのは、典型的な経過を示すレット症候群のお子さんです。レット症候群の研究が進み、また経験が蓄積されてくると、典型的でない例も少なくないことが分かってきました。これらは非典型例、あるいは不全型のレット症候群と呼ばれ、重症型と軽症型との2種類があります。以下に解説します。

1) 重症型のレット症候群

乳幼児期初期に正常な成長発達経過をとることがレット症候群の症状の特徴ですが、この期間が短い（発症時期が早い）例を言います。乳児期の早期から成長発達の遅れを示し、結果的に運動機能も知能も重度の障害を呈します。多くは寝たきりの状態で、呼吸や摂食機能にも障害を生じます。てんかんや側弯も早期から出現します。重症型、あるいは先天型などと呼ばれます。

2) 軽症型のレット症候群

発症時期が遅く、幼児期後半から年長になっても、痙性マヒの軽い、あるいはほとんどマヒのないタイプです。運動機能の障害が軽いため歩行が可能です。中には走りまわられる子もいます。知的な障害も比較的軽く、少数ながら発語が可能であったり、周囲の状況の認知がある程度できる場合もあります。側弯やてんかんなどの合併も、典型例よりは低率です。軽症型は一般的な知的障害児や自閉症児と外見上は類似します。このためレット症候群との診断がなかなかできない場合もあります。

以上のようにレット症候群のお子さんの示す症状は個人差が大きくあります。レット症候群は基本的に臨床診断（検査結果によるのではなく、あくまで患者さんの示す症状と経過とから診断する）をする病気です。典型例では診断が比較的容易ですが、重症型、あるいは軽症型の場合、経験のある医師でも診断は必ずしも容易ではありません。このような場合、後述の遺伝子検査が有用になる場合があります。今後この検査が普及すると、これまでレット症候群と診断されなかったなかから、レット症候群と診断される例が出てくる可能性があります。

次に、主に幼児期から学齢期のレット症候群のお子さんの様子を紹介します。



図 1 幼児期の例
手—口形の常同運動を示す。
歩行可能な例。

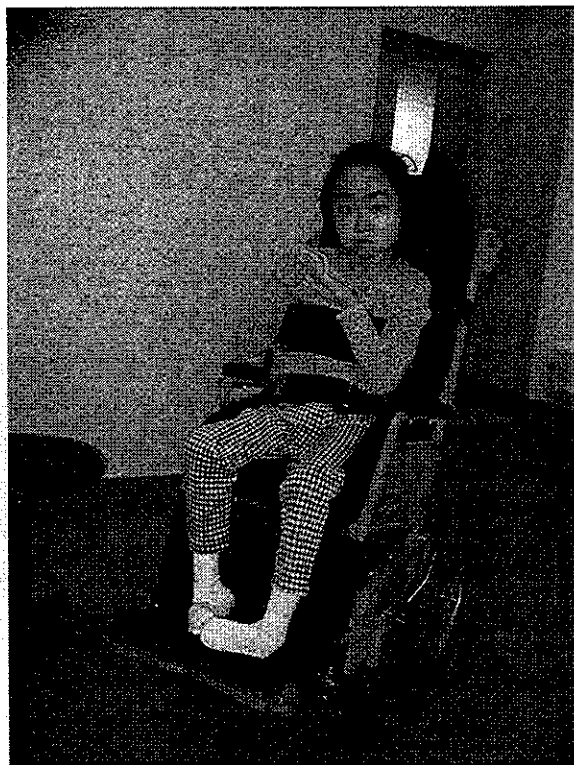


図 2 小学校低学年の例
手もみ型の常同運動、下肢の痙性マヒ
と内反尖足変形を示す。

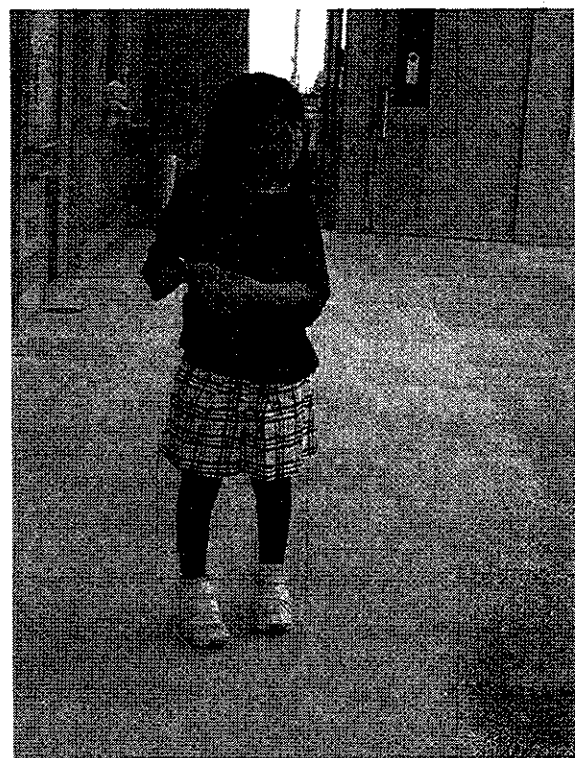


図 3 小学校低学年の例
手もみ型の常同運動、足首の保護のため
ハイカットの靴を使用している。

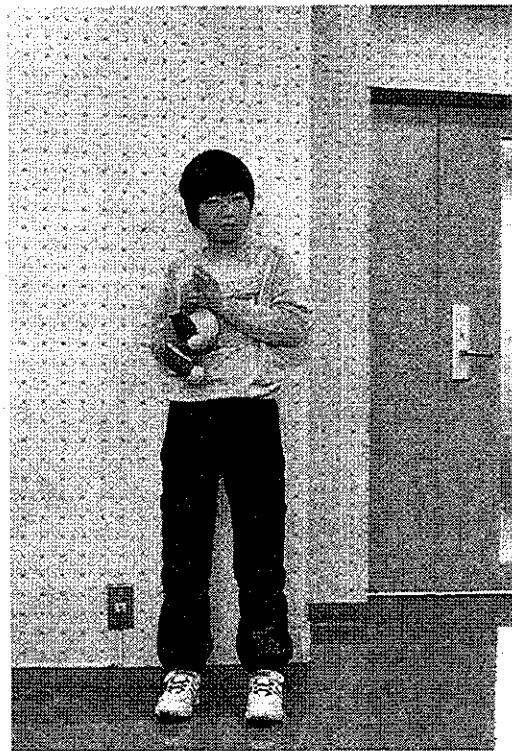


図 4 小学校高学年の例
手もみ型常同運動があるが、短時間
おもちゃを持てる。歩行可能な例。



図 5 10歳代前半の例

手もみ型の常同運動を示す。足首の変形のため装具を使用している。
周囲への関心はよくあり、周囲をしっかりと見ている。

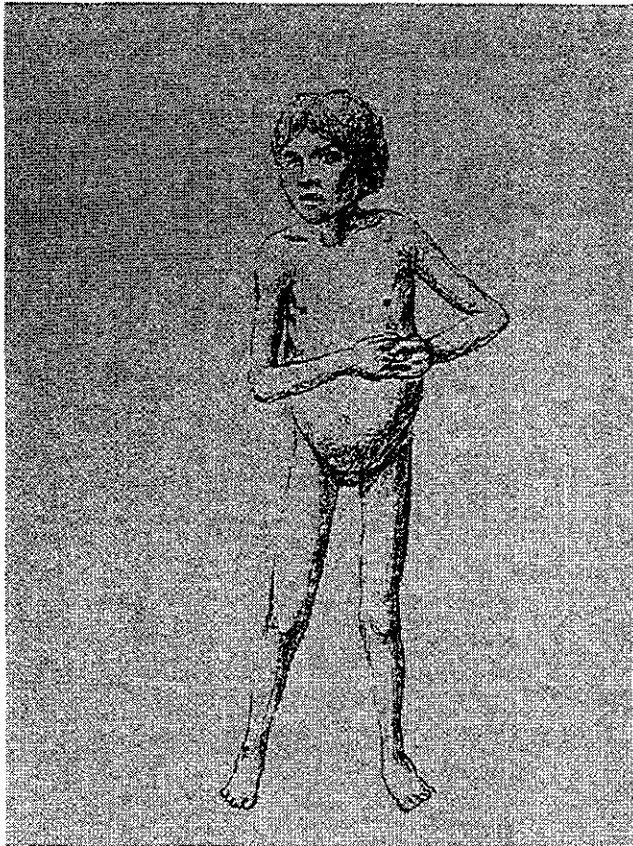


図 6 10歳代後半の例

手もみ型の常同運動、空気嚥下のための鼓腹、細い手足を示す。
この時点では短距離歩行可能であったが、その後歩行ができなくなった。

第4章 レット症候群の症状の経過 成人期

成人期のレット症候群のお子さんの経過を概説します。レット症候群は基本的にはゆっくりした速度で運動のマヒや知的な障害が進行する疾患です。ただしその速度は一定ではなく、幼児期は進行速度が速く、学齢期では速度が低下し、成人期ではさらに速度が低下します。そのため、学齢期や成人期では短期間の観察だけでは症状が進行していない、固定している、というように見られる場合もあります。また時には症状が変動することもあり、知的な反応性が以前より向上した、というお話を御両親からうかがうこともあります。

まず知能と情緒の面ですが、幼児期から学齢期に見られた自閉的な症状（周囲からの働きかけを受けることをいやがる）やイライラ状態（レット症候群幼児では原因不明のイライラ状態が時に認められる）は、成人期になって精神遅滞の程度が進行すると目立たなくなります。

痙性筋緊張亢進と痙性両麻痺とも、年齢とともに徐々に進行します。歩行可能であった例でも、歩行できなくなる例が少なくありません。摂食機能も長期的に見ると低下することがあり、普通食を食べていた方がだんだん食べられなくなり、経口摂取以外の栄養方法に切り替えなくてはならないこともあります。

脊柱側弯も進行し、なかには高度の側弯を呈する例もあります。脊柱側弯にはいろいろな形があり、最も多いのがS字型の変形、他には右あるいは左いずれかにでっばる変形です。脊柱側弯は単に左右に曲がっているだけではなく、椎体のねじれと脊柱の後弯（猫背の状態）も伴っています。高度の脊柱側弯の例では、呼吸・循環・消化管などの機能の低下をきたす危険性もあります。脳性麻痺などの病気でも側弯はよく見られますが、レット症候群のお子さんではマヒの軽い幼児期からも脊柱側弯が見られることがあります。なぜレット症候群で脊柱側弯が多く、またその程度が重いのかは、分かっていません。股関節脱臼や足関節の内反尖足などの変形拘縮もマヒの進行とともに進行します。

レット症候群を特徴づける手の常同運動は、成人期になると頻度は減少しますが、消失はせず、相当な年長になっても見られます。呼吸異常も同様です。

さてレット症候群のお子さんは長生きできるのかどうか、生命予後はどうなのか、という問題があります。脳性麻痺や知的障害のあるおさんは、一般よりは短命です。特にその障害の程度が重いほど、短命になります。レット症候群は、その病名が広く知られるようになってまだ20年ほどですので、この問題に関してはまだ十分なデータの蓄積がありません。しかし似たような障害の状態を呈する他疾患も参考にすると、平均寿命より短命であろうことは推測できますが、レット症候群という病気だけで、

極端に短命であるということはないと考えます。日常の健康管理を十分に行い、呼吸や摂食機能に留意し、またインフルエンザなどの感染症対策をきちんと行えば、相当な長寿を期待できると筆者は考えています。

次に、成人期のレット症候群のお子さんの様子を紹介します。



図 7 20歳代の例

手もみ型常同運動、下肢の痙性マヒを示す。周囲はよく見ており、認知力は良さそうである。

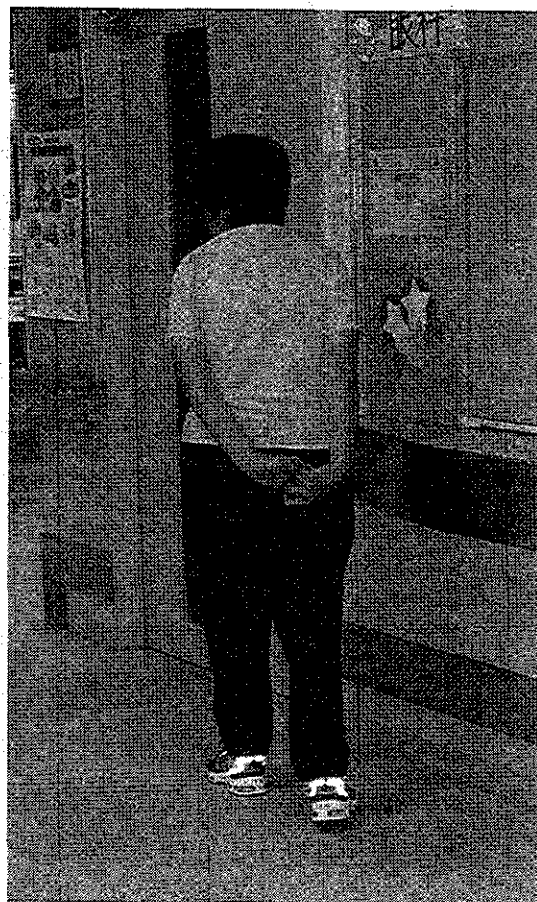


図 8 20歳代前半の例

背面で手もみを行う様子が見られる。成人でも歩行可能な例である。

第5章 レット症候群の病因・遺伝子異常

レット症候群の病因は以前は不明でした。しかしながら、女兒にのみ発症する、きわめてまれではあるが姉妹で発症した例がある、などの状況証拠から、遺伝子の異常が強く疑われてきました。

1999年、アメリカの研究グループがレット症候群における遺伝子の異常を突き止めました。それは、X染色体の長腕のXq28にある遺伝子で、メチルCpG結合たんぱくというたんぱく質を合成するための遺伝子(遺伝子名はMECP2)の異常でした。正常であれば、正常なMECP2から正常なメチルCpG結合たんぱくが合成されます。そしてこのたんぱく質が体内、特に脳で、他の遺伝子の働きを制御する重要な働きをします。レット症候群では、MECP2に異常が起こり、正常なメチルCpG結合たんぱくが合成されず、そのため多数の遺伝子が働くべき時に働かなかったり、あるいは働いてはいけないうきに働いたりして、結果的に脳を中心に病気が起こるわけです。現在の時点では、臨床的にレット症候群と診断されたお子さんの約80%に、MECP2の異常が見つかっています。異常が見つからない20%のお子さんは、MECP2の分析方法がまだ十分完成されていないために異常が見つからないのだと考えます。今後研究が進むと、異常の発見率はより高値になるでしょう。

ヒトの性染色体にはXとYとがあり、XXでは女性、XYでは男性になります。ですから女性はふたつのMECP2を持っています。このふたつのMECP2のうち、片方に異常が生じると(もう片方は正常に働いてくれるのですが)、レット症候群になります。もし女性の持つふたつのMECP2に同時に異常が生じると(ただしこの確率はきわめて小さく、現実にはそのようなことが起こるかどうかわかりませんが)、正常なMECP2がなくなり、理論的には非常に重症のレット症候群になるはずですが、たぶんその子は重症のあまり生存できないでしょう。また男性はMECP2がもともとひとつしかないのです、そのMECP2に異常が生じると、非常に重症な脳障害をきたして、生存できないと考えられています。ただし最近臨床的にレット症候群を呈する男児例で、MECP2の異常が発見された例があり、きわめてまれではありますが、男児のレット症候群もあることが分かりました。

しかしこの分野ではまだ不明な点が多くあります。MECP2は大きな遺伝子で、MECP2の全部を分析するのは容易ではありません。MECP2のどの部位にどのような異常があるとレット症候群を発症するのか、またレット症候群としての症状の幅と遺伝子の異常とはどのような関係があるのか、分かっていません。またレット症候群以外の知的障害を示すお子さんで調べてみたところ、MECP2の異常が見つかったという例もあります。ですから単純に

MECP2の異常=レット症候群を発症する

とも言えません。

ではなぜMECP2に異常が起きるのでしょうか？ レット症候群のお子さんの御両親は、皆さん健康な方ばかりです。御両親の持つMECP2には普通異常はありません。ヒトの細胞は遺伝子のコピーをくり返して自分の体をつくり、また精子や卵子を作って子孫に遺伝子を伝えるのですが、このコピーの段階でミスが起こると考えられています。これは別の表現では突然変異といい、コピーをくり返していると、一定の割合で必ず起こる現象です。ヒトがヒトという生物である限り、避けられない現象なのです。レット症候群以外の他の多くの病気も、このコピーのミスで生じます。

ではレット症候群のお子さんでは、皆さんがこの遺伝子異常の検査を受けるべきでしょうか？ 私はそうは思いません。なぜかというと、1) 遺伝子の異常が全例で見つかるわけではない、約20%で異常が見つからない 2) 遺伝子の異常が見つかったも現状では治療法に結びつかない 3) 遺伝子の異常とレット症候群としての症状の幅や長期経過についてもまだ不明点が多い 4) はっきりした目的を持たない遺伝子の分析は、倫理的な問題を含んでいる などの理由です。もっとカンタンに言うと、< 遺伝子異常の検査を受けても、患者さん本人には現状ではメリットがない > のです。

ではどんな場合に検査を受けるべきでしょうか？ 私はふたつの場合があると考えています。ひとつはあくまで研究のためです。どんな病気も医学的な研究をしないと、診断法や治療法の進歩がありません。たとえ現時点でその子の治療法に結びつかなくても、将来のことを思えばやはり研究は進めなくてはなりません。そのために検査を受けて頂ければ(採血をするだけです)、研究者は大いに助かります。もうひとつは臨床診断が困難な場合です。12ページに記載したような非典型的なレット症候群を疑う場合、また患者さんが成人で小児期の経過が不明であり、臨床診断が困難な場合です。この場合は遺伝子異常の検査をして、診断の参考にすることは、有意義であると私は考えます。

遺伝子の分析はどこでやってもらうか、という問題もあります。MECP2遺伝子の分析は、貧血や肝臓機能の検査のように、病院の検査室で毎日行う検査ではありません。専門の研究機関や大学の研究室で行う、あくまで研究のための分析です。ですから患者さん側から分析を希望して出かけていっても、受け付けてはくれません。御両親が十分に遺伝子分析の必要性の有無を考え、その上で遺伝子の分析を希望されるときは、担当のお医者さんとよく話した上で、血液をしかるべき研究機関に送ってもらいましょう。

第6章 レット症候群で行うべき医学的検査

ここではレット症候群のお子さんの長期的な経過を見るために必要な医学的検査をお話しします。

1. 頭部CTやMRI:レット症候群では、非特異的な小頭や軽度の脳萎縮が、これら検査で認められます。他の疾患の可能性を除外し、またレット症候群としての経過を見るために、幼児期は2年ごと、その後は3-4年ごとくらいの検査をお勧めします。

2. 脳波:レット症候群では乳幼児期早期から脳波に異常を認め、またてんかん発作の合併も7割程度の高率です。乳幼児期は半年から1年ごと、その後は2年ごとくらいの検査をお勧めします。

3. 脊柱レントゲン撮影:レット症候群のお子さんでは、脊柱側弯が高率に出現します。背中を目で見ただけでは軽度の脊柱側弯の診断は困難です。乳幼児期は1-2年ごと、その後は脊柱側弯の有無や程度に応じて、2-3年ごとの検査をお勧めします。運動機能障害が軽度のお子さんでは脊柱側弯も少ないので、低頻度でかまいません。

運動機能障害の重いお子さんでは、骨のカルシウムが不足して骨粗鬆症の状態になり、骨折しやすくなることがあります。脊柱レントゲン写真の撮影時に、手のレントゲン写真も撮影をして、骨密度検査を受けると参考になります。

4. 血液検査:レット先生の最初の研究では、レット症候群では血液中のアンモニアが上昇すると報告されました。しかしその後の研究で、そのような例は少ないということが分かりました。レット症候群、あるいはレット症候群を疑う場合は、いちどはアンモニア検査を受ける方がよいと考えます。またてんかん発作の治療のために抗けいれん剤を長期内服する場合は、抗けいれん剤の副作用チェックや血中濃度検査を定期的に受けましょう。

5. 誘発電位検査:末梢神経や視覚・聴覚の異常の有無を調べるためにいちどは受けておいた方が安心できます。

6. 染色体検査:臨床診断が容易なレット症候群のお子さんの場合は不要です。しかし臨床的にレット症候群と診断することが難しいお子さんの場合は、レット症候群以外の病気を否定するために、いちどは受けておかれた方がよいと考えます。

第7章 レット症候群のリハビリテーション



最初に上の写真を見て下さい。レット症候群のお子さんが、音楽療法士とお母さんの働きかけで、ドラムをたたいたり、絵カードで遊んだりしている様子です。音楽療法中は表情が豊かで、ふだんの様子とはずいぶん違います。

レット症候群の本質的な治療法というものは、まだ開発されていません。ですから、出てきた症状に対して少しでも悪くならないようにとリハビリテーションをしていく以外に方法はないのです。上の音楽療法も、本人に快刺激を与える、本人から反応を引き出す、という効果をねらったものです。

以下では運動機能、手の機能、情緒やコミュニケーションの機能の3者に分けて、リハビリテーションを解説します。

1. 運動機能

レット症候群のお子さんは基本的に痙性両マヒを示し、その症状は徐々に進行します。このため定期的にはリハビリテーションをしないと、下肢を中心とした変形や拘縮、股関節の脱臼、脊柱側弯が進行します。

リハビリテーションの内容は、

1) 関節可動域訓練—四肢の関節や背骨を動かして変形拘縮がこないようにする、下肢用の装具の作成なども含まれます