

（年長 Rett症候群の1剖検例）

P-166

渡邊肇子 (Keiko Watanabe)¹、齋藤菜穂¹、大越優美¹、福水道郎¹、高橋悟²、林 雅晴³
 東京都立府中療育センター小児科¹、旭川医科大学医学部小児科²、
 淑徳大学看護栄養学部看護学科³

<はじめに>

Rett症候群 (RTT: Rett syndrome) は主に女児でみられ、多彩な神経症状が年齢依存性に出現する進行性の発達障害である。年長RTTの臨床報告例や剖検例は少なく、今回予期せぬ死因で死亡した、年長RTTの1剖検例を経験したので報告する。

<症例 52歳、女性>

6歳で当センターに長期入所した。臨床診断はRTTであったが、生前遺伝子検査は行っていなかった。

【運動機能】 1歳頃より発達が遅れ、定頸3ヶ月、寝返り2歳、坐位7ヶ月、つかまり立ち1歳6ヶ月まで獲得した。その後退行、6歳頃に自立坐位まで、30歳代に支持坐位までとなり、40歳代で寝たきりとなった。後天性小頭症も認めた。

【言語機能】 8ヶ月頃に単語2-3個獲得したが、1歳過ぎに消失した。

【手の機能】 有目的な手の運動は1歳3ヶ月で消失した。その後、手の常同運動(両手を絞る、片手を握る、顔体を搔く)が20歳頃まで多く見られた。以降は典型的な手の常同運動と頻度は減ったが、高齢になっても、非典型的で常同性のある左手で顔を搔く動作はみられ、反対の右手は拘縮強く動きはなかった。

【呼吸異常】 10歳代で覚醒時に過呼吸、浅呼吸、無呼吸、息こらえが顕著であった。20歳代以降は息こらえに変化し頻度も減少したが、高齢になっても残存した。加齢とともに睡眠時閉塞性無呼吸も併発した。

【てんかん】 6歳で発症し、10歳代で発作が多く(1回/月程度)、発作型は全身強直間代性発作や強直発作中心で、抗てんかん薬3剤(PHT, PB, CBZ)で加療。20歳代から発作消失し、抗てんかん薬2剤(PB, CBZ)に減量した。

【嚥下障害】 重度で、誤嚥性肺炎を繰り返し、40歳代で完全経管栄養になった。

【死亡前経過】 死亡5日前から発熱と喘鳴出現し、肺炎の診断で、点滴と抗生剤静注で加療。その後速やかに解熱し、呼吸状態も普段通りに戻っていた。当日深夜は普段より閉塞呼吸強く、顔色不良になることもあった。突然早朝に心肺停止で発見し、心臓マッサージ、ボスミン投与で心拍再開するも自発呼吸戻らず、心肺停止となった。

<剖検結果>

（本症例とRTT既報告の神経病理所見）

| | 本症例 (図1) | RTT既報告 ^{1) 2) 3)} |
|-----------|--|--|
| MECP2変異 | c.763C>T (R255X) (剖検組織より診断) | - |
| 年齢 | 52歳 | 10歳代中心 |
| 大脳 | ・小頭 (脳重量は820g) ・大脳皮質の層性、神経細胞は保たれていたが、Betz巨細胞は確認できず | ・小頭 (脳重量の減少、平均900g) ・神経細胞小さい、神経細胞の密度が高い ・樹状突起短く、シナプス突起と上行性軸索の数少ない |
| 基底核 | ・尾状核が小さい (被殻、淡蒼球は保たれていた) ・視床、線条体、淡蒼球、海馬、扁桃核、ミネル核の神経細胞と線維は保たれていた ・海馬終板と視床内側核の軽度グリオーシス | ・尾状核、被殻、視床が小さい ・淡蒼球の髄鞘化が遅い ・視床、被殻、尾状核、淡蒼球、海馬、ミネル核のグリオーシス |
| 脳幹 | ・中脳～延髄の高度狭小化 ・黒質、青斑核のメラニン顆粒の減少 | ・中脳優位の萎縮 ・黒質、青斑核、縫線核の神経細胞脱落とグリオーシス + メラニン顆粒の減少 |
| 小脳 | ・小脳萎縮なし ・Prukinje細胞と歯状核神経細胞は保持 | ・小脳萎縮 ・Prukinje細胞と歯状核神経細胞の進行性脱落 |
| 脊髄末梢神経 | ・頸髄～仙髄の高度狭小化 ・脊髄前角細胞、中間外側核、Clark柱の神経細胞は保持 ・前索、側索、後索の有髄線維も保持 | ・皮質脊髄路の変性、遠位性軸索変性 ・末梢神経の髄鞘化の遅れ |
| 免疫組織化学的所見 | ・黒質、青斑核のチロシン水酸化活性の低下 ・三叉神経脊髄路核のサブスタンスP活性正常 | ・被殻、淡蒼球、黒質、青斑核、縫線核のチロシン水酸化活性の低下あり ・脊髄背側路、孤束核、青斑核(著明) + 前頭葉、尾状核、被殻、淡蒼球、視床、黒質、中脳灰白隆起(中等度)でサブスタンスP活性低下あり |

（本症例の一般臓器病理所見）

| 部位 | 所見 |
|----------|---|
| 肺 | 喀痰閉塞など窒息所見なく、含気良好、肉眼的に肺炎所見なし 両肺上葉の胸膜下に粒状石灰化あり (肺胞石灰化症) 胸水貯留あり (左130ml/右250ml) |
| 腎臓 | 特異的所見なし |
| 心臓 | 心腔の大きさ保たれ、心筋に繊維化や変性なし |
| 肝臓・脾臓・膵臓 | 特異的所見なし |
| 骨髄・甲状腺・舌 | 特異的所見なし |

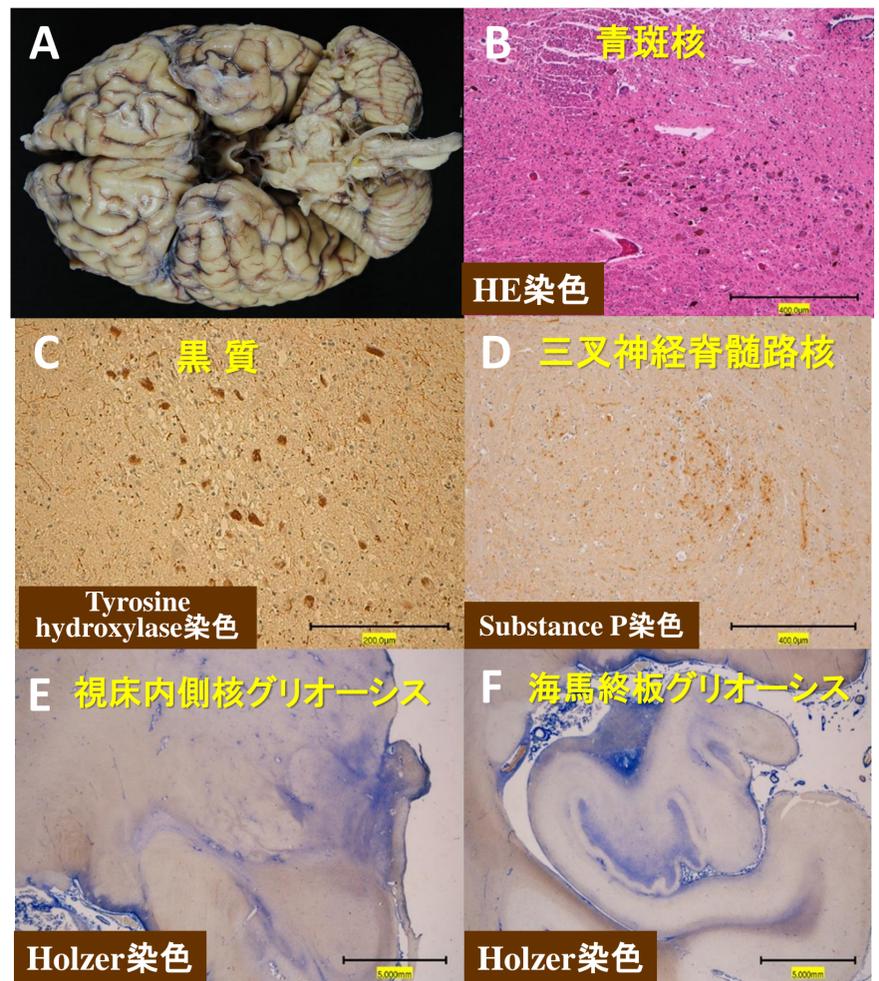


図1 (A)小頭(大脳優位) (B)HE染色、青斑核のメラニン顆粒減少 (C)TH染色、黒質でTH陽性細胞減少 (D)SP染色、三叉神経脊髄路で正常 (E)(F)Holzer染色、視床内側核グリオーシス(E)、海馬終板グリオーシス(F)

<考察>

本症例と既報告の比較

- ・大脳、脳幹、脊髄の萎縮(低形成)、黒質と青斑核でメラニン顆粒減少とチロシン水酸化酵素活性の低下を認め、RTTに特徴的な既報告所見と合致した。既報告例は10歳代中心の症例が多く、今回年長RTT症例であったが、同様の所見を認めた。
- ・海馬終板と視床内側核で軽度グリオーシスを認め、けいれん発作との関連が示唆された。

本症例の死因について考察

- ・肺炎からの回復期における予期せぬ死亡であり、一般臓器の病理所見から窒息所見なく、他の臓器も異常所見を認めず、死因は特定できなかった。
- ・RTTの死因は26%が突然死であり、剖検等で不明な場合、未熟な自律神経による呼吸異常や不整脈などの機能異常が考えられる^{4) 5)}。また、RTTの呼吸調整などの自律神経症状や錐体外路症状にサブスタンスP(SP)低下が関与し、剖検脳で基底核や脳幹のSP活性低下が報告されている^{1) 3)}。本症例では脳幹のSP低下は認めなかったが、高齢になってもRTT特有の呼吸異常があり、死因に関連した可能性が考えられた。

<参考文献>

- 1) 伊藤雅之, 高嶋幸男. 脳と発達 2002; 34: 211-221.
- 2) Armstrong DD. J Child Neurol 2005; 20:747-753.
- 3) Saito Y et al. Brain Dev 2001; 23: S122-S126.
- 4) 大矢崇志, 山下祐史朗, 松石豊次郎. 日本臨床 2005; 63: 1178-1182.
- 5) Byard RW. J Clinical Forensic Medicine 2006; 13: 96-99.