

Rubinstein-Taybi 症候群の心理・行動面に関する

患者家族会の会員あてアンケート調査

アンケートはこのページを含めて全部で3枚あります。すべて回答するのに約15分かかります。中にはお子さんに合わない項目があるかもしれませんが、すべての項目にできるだけお答えください。名前を記入する必要はありません。

1. お子さんの性別 男 女
2. お子さんの年齢 () 歳
3. 医師から診断を告げられた年齢 () 歳
4. Rubinstein-Taybi 症候群の遺伝子検査 受けた 受けていない
5. 4で受けたと回答した方の中で遺伝子変異 あり なし

現在または過去6ヵ月以内のお子さんの状態を考えてそれがよくあてはまる場合は 2に○をつけて下さい。
 ややまたはときどきあてはまる場合は 1に○を、あてはまらない場合は 0に○をつけて下さい。

0=あてはまらない 1=ややまたはときどきあてはまる 2=よくあてはまる

- | | | | |
|-------|---|-------|--|
| 0 1 2 | 1.行動が年齢より幼すぎる | 0 1 2 | 31.悪いことを考えたり、したりするかもしれないと心配する |
| 0 1 2 | 2.アレルギー(具体的に書いて下さい): _____ | 0 1 2 | 32.完璧でなければいけないと思う |
| | _____ | 0 1 2 | 33.誰も大切に思ってくれないと感じたり、こぼしたりする |
| 0 1 2 | 3.よく言い争いをする | 0 1 2 | 34.他人にねらわれていると感じる |
| 0 1 2 | 4.ぜんそく | 0 1 2 | 35.自分には価値がないか、劣っているように感じる |
| 0 1 2 | 5.男(女)子だが、女(男)子のようにふるまう | 0 1 2 | 36.よくケガをし、事故にあいやすい |
| 0 1 2 | 6.トイレ以外で大便をする | 0 1 2 | 37.よくつかみあいのケンカをする |
| 0 1 2 | 7.自慢したり、うそぶいたりする | 0 1 2 | 38.よくからかわれる |
| 0 1 2 | 8.集中力や注意力が長続きしない | 0 1 2 | 39.悪い事をする子達とたむろする |
| 0 1 2 | 9.ある考えをふりはらうことができない; 強迫観念(具体的に書いて下さい): _____ | 0 1 2 | 40.存在しない音や声が聞こえる(具体的に書いて下さい): _____ |
| | _____ | | _____ |
| 0 1 2 | 10.じっとすわってられない、落ち着きがない、または多動 | 0 1 2 | 41.衝動的だったり、じっくり考えないで行動する |
| 0 1 2 | 11.大人にまとわりつく、または頼りにし過ぎている | 0 1 2 | 42.他人といるより一人でのを好む |
| 0 1 2 | 12.ひとりぼっちで寂しいとこぼす | 0 1 2 | 43.嘘をついたり、だましたりする |
| 0 1 2 | 13.混乱したり、訳がわからなくなっているように見える | 0 1 2 | 44.爪をかむ |
| 0 1 2 | 14.よく泣く | 0 1 2 | 45.神経質あるいは緊張している |
| 0 1 2 | 15.動物を虐待する | 0 1 2 | 46.体がひきつったりビクビク動いたりする(具体的に書いて下さい): _____ |
| 0 1 2 | 16.他人に残酷で、いじめたり、いじわるしたりする | | _____ |
| 0 1 2 | 17.空想したり、考えにふけったりする | 0 1 2 | 47.怖い夢をみる |
| 0 1 2 | 18.わざと自分を傷つけたり、死のうとしたりする | 0 1 2 | 48.他の子から好かれていない |
| 0 1 2 | 19.たくさん注目を引きたがる | 0 1 2 | 49.便秘 |
| 0 1 2 | 20.自分の持ち物を壊す | 0 1 2 | 50.極端に怖がりあるいは心配性 |
| 0 1 2 | 21.家族や他人の持ち物を壊す | 0 1 2 | 51.めまいを感じる |
| 0 1 2 | 22.家でいうことをきかない | 0 1 2 | 52.自分が悪いと思いつ過ぎる |
| 0 1 2 | 23.学校でいうことをきかない | 0 1 2 | 53.食べ過ぎる |
| 0 1 2 | 24.ちゃんとした食事をしていない | 0 1 2 | 54.疲れ過ぎている |
| 0 1 2 | 25.他の子と仲よくできない | 0 1 2 | 55.太り過ぎている |
| 0 1 2 | 26.やってはいけない事をした後でも悪いとは思わないようだ | 0 1 2 | 56.医学的原因がみつからない身体的な問題:
a. 痛み(腹痛や頭痛ではなく)
b. 頭痛
c. 吐き気、気分が悪い
d. 眼の問題(メガネ等で治せないもの)(具体的に書いて下さい): _____ |
| 0 1 2 | 27.すぐに嫉妬する | | _____ |
| 0 1 2 | 28.食べ物でないものを食べたり飲んだりする(菓子は含めません; 具体的に書いて下さい): _____ | 0 1 2 | e. 発疹や他の皮膚の問題 |
| | _____ | 0 1 2 | f. 腹痛や胃けいれん |
| 0 1 2 | 29.特定の動物、(学校以外の)特定の状況や場所を怖がる(具体的に書いて下さい): _____ | 0 1 2 | g. 吐く、もどす |
| | _____ | 0 1 2 | h. その他(具体的に書いて下さい): _____ |
| 0 1 2 | 30.学校に行くのを怖がる | | _____ |

0=あてはまらない 1=ややまたはときどきあてはまる 2=よくあてはまる

- 0 1 2 57.人に暴力をふるう
 0 1 2 58.皮膚や体の他の部分をつついたりほじくったりする(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 59.人前で自分の性器をいじる
 0 1 2 60.自分の性器をいじり過ぎる
 0 1 2 61.学校の成績が悪い
 0 1 2 62.運動神経が悪くて不器用
 0 1 2 63.年上の子といっしょにいるのを好む
 0 1 2 64.年下の子といっしょにいるのを好む
 0 1 2 65.絶対にしゃべろうとしない
 0 1 2 66.ある行為を何度も繰り返す;強迫行為(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 67.家出をする
 0 1 2 68.よくわめく
 0 1 2 69.人に打ち明けられないで秘密にする
 0 1 2 70.存在しないものが見える(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 71.人目を気にしすぐに恥ずかしくなる
 0 1 2 72.放火する
 0 1 2 73.性的な問題(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 74.目立ちたがり屋でおどけたりする
 0 1 2 75.内気、臆病
 0 1 2 76.たいていの子より睡眠時間が短い
 0 1 2 77.昼寝も含めて、たいていの子より睡眠時間が長い(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 78.大便をぬりたくったり、もてあそんだりする
 0 1 2 79.しゃべり方の問題(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 80.ぼかんと一点をみつめる
 0 1 2 81.家の中で盗みをする
 0 1 2 82.家の外で盗みをする
 0 1 2 83.不必要な物をためこむ(具体的に書いて下さい): _____

- 0 1 2 84.変な行動(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 85.変な考え(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 86.頑固、不機嫌、イライラ
 0 1 2 87.気分や感情が突然変わる
 0 1 2 88.よくすねる
 0 1 2 89.疑り深い
 0 1 2 90.ののしったり、卑わいな言葉を使う
 0 1 2 91.自殺することについて話す
 0 1 2 92.寝ている時に話したり歩いたりする(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 93.しゃべり過ぎる
 0 1 2 94.人をよくからかう
 0 1 2 95.かんしゃく持ち
 0 1 2 96.セックスのことを考え過ぎる
 0 1 2 97.人をおどす
 0 1 2 98.指しゃぶり
 0 1 2 99.きちんとあるいは清潔にしようと気にし過ぎる
 0 1 2 100.睡眠の問題(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 101.怠け、学校をさぼる
 0 1 2 102.活動的でなく、動作がのろく、元気がない
 0 1 2 103.楽しくなく、悲しく、落ち込んでいる
 0 1 2 104.普段より騒々しい
 0 1 2 105.酒を飲んだり、病のためでなく薬を使っている(具体的に書いて下さい): _____

 0 1 2 106.器物破壊
 0 1 2 107.日中おもらしをする
 0 1 2 108.おねしょをする
 0 1 2 109.めそめそ泣き言をいう
 0 1 2 110.男(女)子だが女(男)子になりたがる
 0 1 2 111.引きこもって他人と関わりを持たずとしない
 0 1 2 112.心配する
 0 1 2 113.これまであげてないお子さんの問題を書いて下さい

 0 1 2 _____
 0 1 2 _____
 0 1 2 _____

2010.7.18 こすもす交流会



ルビンシュタイン・テイビ症候群児・者 親の会のサイトです。
Rubinstein-Taybi Syndrome Family Support Group Japan

Since 2000.8.18

[English](#)

■ Topics

★2010,7,18★

7月17日～18日に京都市「ふれあい会館」にて33家族97名が参加され今年度の交流会を開催いたしました。これは、『京都新聞社会福祉事業団』『神奈川新聞厚生文化事業団』の後援・助成を受けた事業です。

研修会では4名の先生に講演していただきました。〈「 」はテーマです。〉

小崎里華先生(国立成育医療研究センター内科系診療部 遺伝診療科)と小崎健次郎先生(慶應義塾大学 小児科)は「Rubinstein-Taybi症候群の実態調査研究について」

沼部博直先生(京都大学医学部附属病院 遺伝子診療部)は「Rubinstein-Taybi症候群の遺伝」

岡本伸彦先生(大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科)は「ルビンスタイン・テイビ症候群の健康管理」

水野 誠先生(京都ルネス病院 リハビリテーション科 理学療法士)は「運動発達と低緊張について」

また、田中一史先生(京都市児童福祉センター診療所 児童精神科医)は残念ながら欠席でしたが、「自閉症特性への対応について」という資料を用意していただきました。

その後6つの分科会に分かれて活発に情報交換しました。〈「RTS」「PT」「乳幼児期」「学童期」「成人期」「自閉症特性」〉

笑顔の全員集合！





Rubinstein-Taybi症候群

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と
新基準にもとづく有病率の調査研究



ホーム Rubinstein-Taybi症候群とは 合併症の管理 研究事業の概要 研究成果 研究班メンバー 関連情報リンク集

コンテンツ

Rubinstein-Taybi症候群とは

合併症の管理

研究事業の概要

研究成果

研究班メンバー

関連情報リンク集

新着情報

■ Rubinstein-Taybi症候群 研究班のWebサイトをオープンしました。

2010年12月4日

携帯電話をご利用の方はこちらから



iPhone
Optimized

Two Patients With Rubinstein–Taybi Syndrome and Severe Pulmonary Interstitial Involvement

Rika Kosaki,^{1*} Shintaro Kikuchi,² Goro Koinuma,³ Masataka Higuchi,² Chiharu Torii,³ Kazuteru Kawasaki,² and Kenjiro Kosaki³

¹Division of Clinical Genetics & Molecular Medicine, National Center for Child Health & Development, Tokyo, Japan

²Division of Pulmonary Medicine, National Center for Child Health & Development, Tokyo, Japan

³Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Received 18 August 2009; Accepted 28 January 2010

TO THE EDITOR:

Rubinstein–Taybi syndrome (RTS, OMIM 180849) is characterized by broad thumbs and halluces, a short stature, mental retardation, and distinctive facial features including downslanting palpebral fissures, and a columella extending below the nares [Hennekam, 2006]. The haploinsufficiency of *CBP*, and rarely of *EP300*, has been detected in patients with RTS. Both *CBP* and *EP300* confer a histone acetyltransferase activity [Petrij et al., 2001]. Here, we report on two patients with RTS who developed severe pulmonary interstitial involvement with elevated Kerbs von Lungren 6 antigen (KL-6) serum levels, a complication of RTS that has not been previously described.

KL-6 is a pulmonary epithelial high-molecular-weight mucin, which is an integral membrane glycoprotein expressed prominently during the regeneration of alveolar type II cells after alveolar injury [Kohno, 1999]. The serum levels of KL-6 are thought to reflect alveolar damage and are elevated in the majority of patients with different types of adult [Yokoyama et al., 2006] or pediatric [Ogihara et al., 2000] interstitial lung diseases and its elevation is a relatively sensitive and specific marker of interstitial involvement. According to one study comparing interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia [Kohno et al., 1997], the sensitivity and specificity of elevated KL-6 values for the diagnosis of interstitial pneumonia were 80% and 100%, respectively.

Patient 1 was born after 38 weeks of gestation with a birth weight of 2,840 g. At an age of 6 weeks, he started to develop tachypnea and cyanosis accompanied by coughing and wheezing. Screening tests for pathogens were remarkable for positive serum cytomegalovirus (CMV) IgM antibody and positive blood CMV antigenemia. The serum C-reactive protein level was not elevated (i.e., <0.2 mg/dl), and cultures of blood and bronchial secretions were both negative for pathogenic bacteria. A nasopharyngeal aspirate respiratory syncytial virus antigen enzyme immunoassay was negative.

After a course of ganciclovir treatment, the blood CMV antigen level became negative. However, he remained oxygen-dependent and fine crackles were heard at the lung bases. At the age of 4 months,

How to Cite this Article:

Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. 2010. Two patients with Rubinstein–Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement.

Am J Med Genet Part A 152A:1844–1846.

an X-ray revealed a hazy ground glass appearance (Fig. 1B) and a chest CT scan revealed interlobar septal thickening (Fig. 1C). These radiological features were suggestive of interstitial pneumonia. Hypocapnea (30 mmHg) and an elevated lactic dehydrogenase (386 IU/L) and KL-6 value of 3,200 U/ml further suggested interstitial involvement [Kohno, 1999]. A concomitant decrease in C4 (3 mg/dl) and an increase in anti-C3d antibody (>40.0 mcg/ml) suggested that the interstitial involvement might have been a consequence of the autoimmune process. After treatment with corticosteroids (prednisolone, 2 mg/kg/day), his respiratory status improved. The KL-6 level decreased by half (1,740 U/ml) over the course of 2 weeks and reached a level of 446 U/ml after 2 months.

A diagnosis of RTS was made based on the dysmorphic features including hirsutism, prominent forehead, thick eyebrows, micrognathia (Fig. 1A), and broad halluces. Direct sequencing of the *CBP* gene revealed that he was heterozygous for a complex mutation involving a 6-base deletion and an 11-base insertion that truncates the protein: 2829–2834 del ins TCGCAGCAACA (Q943H fs 999X).

Patient 2 was born after 37 weeks of gestation with a birth weight of 1,943 g. At birth, he exhibited patent ductus arteriosus, conges-

Grant sponsor: The Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

*Correspondence to:

Rika Kosaki, M.D., Division of Clinical Genetics & Molecular Medicine, National Center for Child Health & Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan. E-mail: kosaki-r@ncchd.go.jp

Published online 23 June 2010 in Wiley InterScience

(www.interscience.wiley.com)

DOI 10.1002/ajmg.a.33382

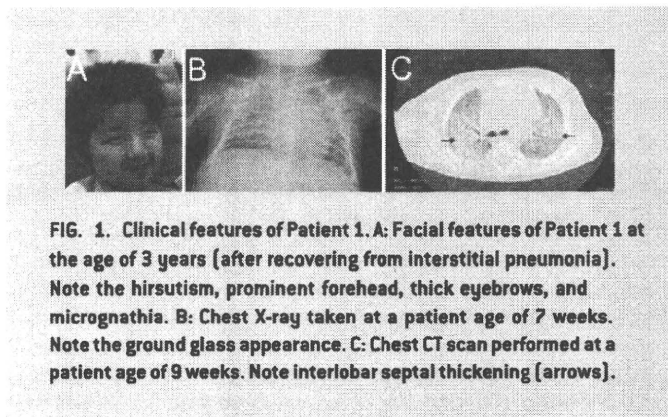


FIG. 1. Clinical features of Patient 1. **A:** Facial features of Patient 1 at the age of 3 years (after recovering from interstitial pneumonia). Note the hirsutism, prominent forehead, thick eyebrows, and micrognathia. **B:** Chest X-ray taken at a patient age of 7 weeks. Note the ground glass appearance. **C:** Chest CT scan performed at a patient age of 9 weeks. Note interlobar septal thickening (arrows).

tive heart failure, and pulmonary hypertension. The dysmorphic features including hirsutism, prominent forehead, long eyelashes, hypertelorism, micrognathia, and radially deviated broad thumbs were compatible with a diagnosis of RTS. The patent ductus arteriosus was ligated at the age of 1 month. He developed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia after the ligation operation. At the age of 4 months, he aspirated milk and was hospitalized for 4 weeks. Afterwards, he experienced several episodes of pneumonia that required occasional ventilatory support. The interim X-ray findings were never completely resolved during this period. At the age of 10 months, an X-ray revealed a hazy ground glass appearance (Fig. 2). Based on the radiologic findings and presence of an elevated serum KL-6 level of 3,100 U/ml, a diagnosis of pulmonary interstitial involvement was made. After treatment with corticosteroids (prednisolone, 1.3 mg/kg/day), his respiratory status improved. However, after the prednisone dose was tapered, he experienced a relapse of his pulmonary status with an increase in KL-6 up to 10,000 U/ml at the age of 12 months. The patient continued to exhibit an elevated KL-6 level ranging from

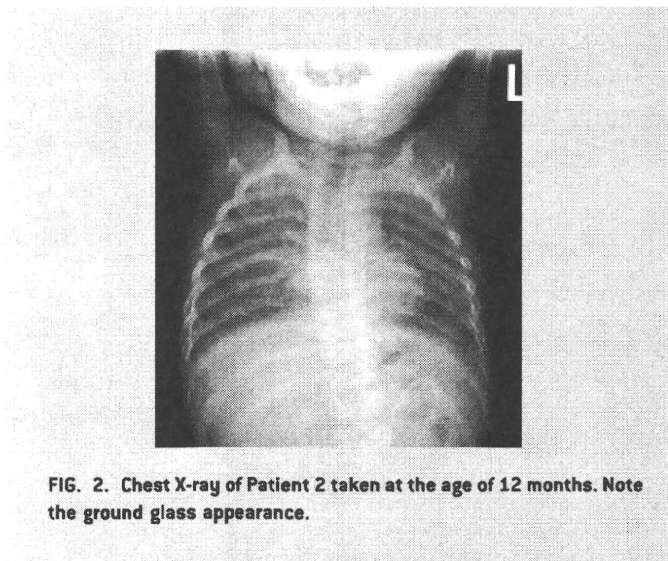


FIG. 2. Chest X-ray of Patient 2 taken at the age of 12 months. Note the ground glass appearance.

10,000 to 20,000 U/ml despite corticosteroid treatment. The antibody titers for CMV, Epstein-Barr virus, *Chlamydia pneumoniae*, and pertussis did not increase appreciably. The patient died from respiratory failure at the age of 15 months.

Here, we have reported on two patients with RTS who developed severe pulmonary interstitial involvement following a triggering event: a CMV infection in Patient 1, and an MRSA infection and aspiration in Patient 2. Pulmonary interstitial involvement is a potentially fatal lung disease characterized by the destruction of the lung architecture and the loss of respiratory function. It can occur as a primary defect of the lung or can occur following precipitating events as observed in the two cases herein reported. To our knowledge, the development of pulmonary interstitial involvement in relation to RTS has not been previously reported. Hence, severe pulmonary interstitial involvement is probably not common among patients with RTS. Yet, it is intriguing to note that a causative association between defective histone acetylation and inflammatory lung disease has been suggested recently [Barnes et al., 2005; Coward et al., 2009]. Since patients with RTS have defects in proteins (*CBP* in most cases and *EP300* in rare cases) that exhibit histone acetylation activities [Bannister and Kouzarides, 1996; Ogryzko et al., 1996] and mice heterozygous for the *CBP* null mutation exhibit a reduction in histone acetylation [Alarcon et al., 2004], defective histone acetylation seems to be involved in the pathological processes of both RTS and inflammatory lung disease. Further epidemiologic studies are needed to determine whether RTS patients might be more susceptible to pathological defects in histone acetylation, including those associated with pulmonary inflammatory processes. Likewise, pathologic studies of biopsied or autopsied lung tissue are needed to confirm the presence of defective histone acetylation in lung tissue.

REFERENCES

- Alarcon JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel ER, Barco A. 2004. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in *CBP*^{+/-} mice: A model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 42:947-959.
- Bannister AJ, Kouzarides T. 1996. The *CBP* co-activator is a histone acetyltransferase. *Nature* 384:641-643.
- Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. 2005. Histone acetylation and deacetylation: Importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 25:552-563.
- Coward WR, Watts K, Feghali-Bostwick CA, Knox A, Pang L. 2009. Defective histone acetylation is responsible for the diminished expression of cyclooxygenase 2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Cell Biol* 29:4325-4339.
- Hennekam RC. 2006. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 14: 981-985.
- Kohno N. 1999. Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *J Med Invest* 46:151-158.
- Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y, Kondo K, Fujino S, Abe M, Hiwada K. 1997. Comparative studies of circulating KL-6, type III procollagen N-terminal peptide and type IV collagen 7S in patients with interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia. *Respir Med* 91:558-561.

- Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, Ogawa S, Hiroi M, Ban R, Ogihara H, Tamai H. 2000. KL-6, a mucinous glycoprotein, as an indicator of chronic lung disease of the newborn. *J Pediatr* 137:280–282.
- Ogryzko VV, Schiltz RL, Russanova V, Howard BH, Nakatani Y. 1996. The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases. *Cell* 87:953–959.
- Petrij F, Giles RH, Breuning MH, Hennekam RC. 2001. Rubinstein–Taybi syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *Molecular and metabolic bases of inherited disease*, 8th edition. New York: McGraw-Hill, pp 6167–6182.
- Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, Bando M, Sugiyama Y, Totani Y, Ishizaki T, Ichiyasu H, Suga M, Hamada H, Kohno N. 2006. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 11:164–168.

