

〔Ⅲ〕

分担研究報告書

側弯症の進行を認めた Rubinstein Taybi 症候群の女児例
Rubinstein-Taybi 症候群の整形外科的健康管理について

研究分担者 水野誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

研究要旨

Rubinstein-Taybi 症候群は、特異顔貌、幅広い拇指趾、精神遅滞を特徴とする多発奇形症候群である。その原因遺伝子の一つとして 16p13.3 に座位する CREB 結合蛋白質遺伝子(CREBBP)が知られており、臨床的に Rubinstein-Taybi 症候群と診断された患者の約半数に変異が認められる。眼科領域、耳鼻科領域の感覚器や、皮膚、骨格系に至るさまざまな系統の発生学的異常を伴う、また悪性腫瘍の易罹患性もあり長期的な医療が必要な先天異常症候群であるため、それらに対する早期診断と医学的介入が求められる。今回我々は Rubinstein-Taybi 症候群女児 2 例に側弯症の進行を認めた。従来本症の合併症として側弯症は記載されておらずその程度や頻度は不明である。今回の患児の臨床経過について報告するとともに、整形外科的合併症と健康管理について考察した。

研究協力者

小崎里華(国立成育医療研究センター遺伝診療科)
小崎健次郎(慶應義塾大学医学部臨床遺伝学
センター)

A. 研究目的

側弯症の進行を認めた Rubinstein-Taybi 症候群の症例の臨床経過を明らかにするとともに、Rubinstein-Taybi 症候群の整形外科的合併症と健康管理について考察した。

Rubinstein-Taybi 症候群は、特異顔貌、幅広い拇指趾、精神遅滞を特徴とする多発奇形症候群で、原因遺伝子として 16p13.3 に座位する CREB 結合蛋白質遺伝子(CREBBP)が同定されている。診断は主として臨床所見により、本症候群と診断された患者のうちシーケンス解析により CREBBP の遺伝子変異が同定されるものは約半数であるとされる。

他の常染色体優性遺伝型式の遺伝子変異による先天異常症候群と同じように遺伝子全欠失による Rubinstein-Taybi 症候群が重度の症状を伴うことが推測されるが未だ遺伝子型表現形相関において明らかでない部分も多い。

今回シーケンス解析で塩基欠失と挿入によるミスセンス変異を同定した Rubinstein-Taybi 症候群の1女児例において早期から側弯症の進行が認められたその臨床像と Rubinstein-Taybi 症候群の整

形外科的合併症について考察した。

B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中の Rubinstein-Taybi 症候群の女児について、過去の病歴録や診療録の解析、あるいは患児の親への聞き取り調査により、その遺伝歴、周産期歴、成長発達の経過、身体的特徴、精神発達について分析した。

遺伝子解析は慶應大学医学部小児科において行った。全血サンプルからゲノム DNA を抽出し CREBBP 遺伝子の翻訳領域を 41 の amplicon に分けて PCR 法で増幅。熱変性高速液体クロマトグラフィー法で異常ピークを認めたエクソンをダイレクトシーケンス法により解析した。

(倫理面への配慮)

当院通院中の患者は未成年でありかつ知的障害を有するため、研究への参加としての情報の収集に際しては代理人である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。

C. 研究結果

症例1。5 歳女児。近親婚のない健康な両親(出生時母 27 歳、父 31 歳)の第 1 子。妊娠経過に特記すべき異常なく 41 週 3 日正期産にて出生。出生体重 2960g、身長 46.6cm、頭囲 28.5cm。体格は標準であったが小頭を認めた。哺乳力が弱く小児科

に搬送入院、心雑音を認め動脈管開存症を診断した。その後も筋緊張低下、運動発達遅滞、成長障害を認め、3ヶ月時に頭部MRI、脳波、甲状腺機能の検査を受けたが特記すべき結果を得ていない。染色体G分染法にて46,XX正常女性核型であった。

3歳7ヶ月で当院受診時、身長-3SD 体重-2.2SD 頭囲-3.4SDのPostnatal Growth retardationを認めた。頭頸部のDysmorphicな所見は少なく、耳介は特記すべき変形はない。眼裂はやや細く上に凸である。低く付着した鼻柱を認める。口蓋裂、高口蓋はなく幅広の口蓋垂を認める。乳歯の過不足や副歯をとまなう切歯はない。ABRにおいて聴力は正常であり、中耳炎の既往もない。眼科合併症として軽度の斜視がある他は、眼科的奇形、屈折異常はなく、内反睫毛もない。軽度眼瞼下垂であるが治療を要しない程度である。

精神運動発達は発達指数38(KIDS-B)。独歩2歳6ヶ月。4歳時点で有意語の表出はない。摂食に問題なく、他者とのコミュニケーションを楽しみ保育園に通園中である。

遺伝子解析は上記の方法により、熱変性高速液体クロマトグラフィー法で第11エクソンに異常ピークを検出し、第11エクソンをダイレクトシーケンシング法により解析し、CREBBP 2073-2099del27 ins CAGGTTの結果を得た。

整形外科的所見として、手指、趾ともに全指ともに先が平坦で広い。第5指の短小は認めず、多指合指はない。四肢の関節の拘縮や過伸展は認めない。5歳時に肩甲骨の高さの差を認め前屈にて背部の左右差を認め脊椎レントゲン撮影にて約10度の胸椎の側弯を認めた。以後定期的に経過観察中である。詳細不明であるが4歳時に2回の骨折の既往がある。

症例2 17歳女性 在胎40週出生時体重2854g、身長48cmの標準計測値で出生。生後の哺乳不良、筋緊張低下、発達遅滞、著明な成長障害を呈していた。始歩は30ヶ月。

13歳の初診時の特徴的身体所見と合併症として、低身長(-4SD)、重度精神遅滞(療育手帳A判定)、腎盂拡大、右手第3、4指皮膚性合指、第4指DIP拘縮、外反肘と肘過伸展 どたどたした歩き方、巻き爪が強い、ケロイド形成、右眼瞼下垂、齲歯が多い、膝蓋骨が小さいなどの特徴を認めた。また思春期早発があり小学校低学年に月経が初来した。顔貌の特徴(眼瞼裂斜下、目立つ鼻柱、耳介変形、多毛)や笑ったときの眼瞼裂の形、指の形態、ケロイド形成などから臨床的にRubinstein-Taybi症候群と診断した。上記方法による遺伝子解析ではCREBBP遺伝子の変異は同定されなかった。

整形外科的合併症として、幼児期の扁平足で装具を作成。小学校入学前から側弯が認められ定期的に整形外科に通院。8歳頃からコルセットを着用。現在はコルセットのみで保存的な治療で経過観察中である。15歳時に長距離歩行後に脛骨の疲労骨折の既往がある。

D. 考察

今回の症例を元に、現在までに知られているRubinstein-Taybi症候群の整形外科的合併症について検討した。

形態的な異常として新生児期に診断される奇形として、多指症、合趾症、幅広い母指、短い第5指、Finger tip padなどがある。足趾も幅広く筋緊張低下と関節弛緩による扁平足があり、しばしば補装靴の作成を要する。よって乳児期初期の整形外科的管理は主に指趾の形態異常に対する評価と治療計画の策定である。

乳児期後期には全体の筋緊張低下及び関節弛緩による運動発達遅滞への対応が必要となり補装靴の作成やリハビリテーションも時機を失することなく行う。

その後の整形外科的合併症として、Gene Reviewには膝蓋骨脱臼、前彎、ペルテス病、大腿骨頭すべり症及び2005年に山本らが報告した頸椎の異常が記載されており、いずれも立位が可能な時期には十分に観察が必要である。側弯症についてはRubinstein-Taybi症候群の合併症としての記載は2011年の多々良らの報告が最初である。これは複数回の観血的治療を必要とした重症例の報告である。Rubinstein-Taybi症候群が比較的知られた疾患であるのに対して、整形外科的合併症の調査がなされておらず今後の課題であると言える。また今回の2例ともに生活環境下での骨折を生じておりその原因の検索が必要である。

以下に年齢別の整形外科的フォローアップについてまとめた。

新生児～乳児期期

多指症、合趾症、関節拘縮、形態異常の評価
幼児期

リハビリテーションの適応評価(理学療法、作業療法)、関節拘縮、関節過伸展、歩容の評価、頸椎不安定性の評価、股関節の評価。胸郭の変形、側弯症の評価、
学童期以降

頸椎不安定性の評価、側弯症の評価、関節過伸展、歩容の評価、股関節の評価。胸郭の変形、骨密度の評価、リハビリテーションの適応評価(作業療法)

E. 結論

Rubinstein-Taybi 症候群び女児 2 例に側弯症の進行を認めた。臨床経過について報告するとともに、整形外科的合併症と健康管理について考察した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N.

MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome

Am J Med Genet A. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]

2) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Nijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome

J Hum Genet. 2011 Oct;56(10):707-15

3) Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q (9q34.1-qter)

Am J Med Genet A, 2011 September; 155 (9):224-2280.

4) Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T.

CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders.

Epilepsia. 2011 Oct;52(10):1835-42

5) Miyajima Y, Kitase Y, Mizuno S, Sakai H, Matsumoto N, Ogawa A.

Acute lymphoblastic leukemia in a pediatric patient with Marfan's syndrome

Rinsho Ketsueki. 2011 Jan;52(1):28-31.

6) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.

Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.

J Hum Genet. 2011 Feb;56(2):110-24.

2. 学会発表

1)水野誠司、村松友佳子、西恵理子、加藤久幸、松島正氣、三浦清邦

先天性心疾患、右頬部神経線維腫、中等度精神遅滞を呈した NF1 欠失型のレックリングハウゼン病の男児例 第 3 回日本レックリングハウゼン病学会学術集会 東京 2011.11.13

2)水野誠司、濱島 崇、西恵理子、村松友佳子、谷合弘子、鬼頭浩史

FBN1 の TGF β binding protein-like domain 5 の変異を認めた Geleophysic Dysplasia の 1 例 第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会 共同大会 千葉 2011.11.10

3)Eriko Nishi, Seiji Mizuno, Toshiyuki Yamamoto

A novel mutation in GPC3 in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome (SGBS)

61st annual meeting of American Society of Human Genetics Montreal 2011.10.11

4)水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、鈴木基正、丸山幸一、早川知恵実、熊谷俊幸、宮崎修次

染色体構造異常児の両親染色体検査 一保有者を特定しない結果告知はまだ必要かー

第 114 回日本小児科学会学術集会 2011 年 8 月 11 日東京

5)水野誠司 西恵理子 林直子 山田桂太郎 梅村紋子 倉橋宏和 丸山幸一 村松友佳子 中村みほ 熊谷俊幸

SOS1 変異による Noonan 症候群の 2 例
第 35 回小児神経学会東海地方会 2011 年 7 月 23
日名古屋

6)水野誠司 西 恵理子 谷合弘子 村松友佳子
先天異常症候群の患者家族支援 ― 症候群単位
のグループ外来の実践 第 51 回日本先天異常学
会学術集会 東京 2011.7.22

7)水野誠司 西 恵理子 谷合弘子 村松友佳子
Mowat-Wilson 症候群の耳介形態

第 51 回日本先天異常学会学術集会 東京
2011.7.22

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

Rubinstein-Taybi 症候群の成長発達経過

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦

研究要旨

Rubinstein-Taybi 症候群は精神運動発達遅滞、特徴的顔貌、幅広の母指趾、低身長などを呈する先天異常症候群である。先天性心疾患、停留精巣、呼吸器感染、眼科疾患などを認めることもある。10 年以上経過をフォローしている症例を中心に長期的な問題を検討した。年長例ほど肥満の合併例が多いことが判明した。小児期から栄養指導を行い、適切な生活習慣を作ることが重要と考えられた。

研究協力者

池川敦子 大町和美 三島祐子 山本悠斗

A.研究目的

Rubinstein-Taybi 症候群(以下 RTS)は精神運動発達遅滞、特徴的顔貌、幅広の母指趾、低身長などを呈する先天異常症候群である。先天性心疾患、停留精巣、呼吸器感染、眼科疾患などを認めることもある。RTS の長期的な経過についてはまだ情報が乏しい。今年度の研究は主に 10 年以上フォローしている症例を中心に医学的問題を把握し、RTS に対する適切な医療体制を構築することが目標である。

B.研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の RTS 児について身体計測値、主な合併症をまとめた。肥満をはじめとする生活習慣病の合併について検討した。遺伝子診断実施例が多かったが、未解析例も含めて臨床的に RTS と診断した例は 24 例であった。10 歳以上の症例は 11 例であった。

C.研究結果

発達遅滞は中度から重度であった。全員が療育手帳を取得していた。支援学級ないし特別支援学校に在籍していた。

RTS では肥満の合併例が多いことが指摘されている。身長、体重、肥満度を調査したところ、年長者で肥満度が高い例が多かった。一部の例では高コレステロール血症、高中性脂肪、高尿酸血症の例があり、メタボリック症候群への伸展が危惧された。身長に関してはマイナス2から4SD の低

身長の例が多かった。成長ホルモン補充療法中の例があった。

頭囲もマイナス2から4SD の例が多かった。頭囲が正常範囲の例もあった。

頸椎脱臼による手術施行例があった。肥満ではないが、睡眠時無呼吸症候群の例があった。

D.考察

知的障害はおおむね重度から中度であった。小学校では支援学級併用の例があったが、中学、高校は多くの例が支援学校で教育をうけていた。成人の RTS は周囲からのサポートを得ながら一定の能力を発揮して作業所などで就労している状況がうかがえた。

おおむね健康状態は良好であったが、一部の例は整形外科的合併症などで治療を必要とした。年齢とともに肥満を伴う例が多くなる傾向があった。

RTS の肥満については過去に報告もある。プラダー・ウィリ症候群も症候性の肥満を呈する症候群として有名であるが、基礎代謝が低い上に過食が顕著になる。体重増加に伴い運動不足となって悪循環に陥る。RTS においても類似した状況がうかがえた。

Stevens ら[2011]は、RTS の成人の状況を調査した。特に多かった問題点は、低身長、肥満、視覚障害、ケロイド、摂食障害、側彎、関節異常であった。中度の知的障害例が多かった。多くの例はある程度自立し、意思疎通がとれて支援をうけながら就労している状況であったが、約3分の1の例は生活能力が低下傾向であった。行動問題が悪化する例もあった。今回研究対象にした症例においても同様の傾向があった。

RTS のような稀少な症候群では、患者家族や患者に関わる通園施設職員、保育士、学校教師などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に問題が生じる場合が少なくない。適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上のために必要である。また、早期に自然歴を把握することで、長期的見通しをもった育児が可能となる。肥満例がみられたことより、RTS 児に関わる専門職種は早期から栄養面への配慮が必要と思われる。

RTS ではさまざまな合併症があり、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。平成22年度の本研究班では適切な健康管理に役立てるために小冊子「ルビンスタイン・テイビ症候群の健康管理」を作成した。その中で、成人期も年1回は内科的診察をうける必要があるとした。幼少期から遺伝診療を専門的に行う小児病院でフォローされている RTS 児・者は関連各科による医学的管理を行っている。これは合併症の予防や早期発見に重要である。しかし、全国に数千名と推測される RTS 患者の多く、特に年長者では RTS と認識もされずにいる可能性が高い。こうした未診断例の医学的な管理は今後の大きな課題である。

E. 結論

RTS の年長者では肥満合併例が多い。適切な栄養指導、運動指導が重要である。こうした情報を提供するためには、RTS に詳しい専門医のフォローが望ましい。医療、教育、福祉関係者は RTS に関する医学的情報を共有する必要があると考えられる。

参考文献

Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. Am J Med Genet A. 2011 ;155A:1680-4.

F.健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto YI, Kohsaka S, Uchino S. Novel variants of the SHANK3 gene in Japanese autistic patients

with severe delayed speech development. Psychiatr Genet. 2011 2011;21:208-11.

Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura KI, Harada N. Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a CUL7 gene mutation causing 3M syndrome. Clin Genet. 2010 Nov 20. On line

Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. Am J Med Genet A. 2011;155:409-14.

Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. Am J Med Genet A. 2011;155:1568-73.

Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. Am J Med Genet A. 2011;155A:1949-58

Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). Hum Genet. 2011 Jul 7. [Epub ahead of print]

Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, Nobuhiko Okamoto, Hiroko Morisaki Prenatal complex congenital heart disease with

Loeys-Dietz syndrome
Cardiology in the Young 2011 on line

Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. Clin Genet. 2011;80:161-6

Misako Naiki,,Seiji Mizuno,Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, Nobuhiko Okamoto, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome Am J Med Genet 2011 on line

Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima

K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay. Am J Med Genet A. 2011;155:2997-3001.

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 10 歳をこえた Rubinstein-Taybi 症候群児・者の状況

年齢性別	遺伝子変異	知的障害程度	現在の状況	身長	SD	体重	SD	頭囲 SD	BMI	肥満度	主な合併症
25 歳女性	未解析	重度	作業所	153	-1	67	3		28.6	30	肥満 ケロイド体質
22 歳女性	変異なし	重度	作業所	145	-3	64	2	-0	30.4	40	肥満
18 歳男児	スプライス異常	重度	支援学校	143	-3	47	-1		23.0	5	睡眠時無呼吸
15 歳男児	欠失	重度	支援学校	144	-2	52	0	-2	25.1	14	肥満
13 歳女児	未解析	重度	支援学校	145	-2	63	2	-4	30.0	36	肥満
13 歳女児	スプライス異常	重度	支援学校	138	-4	33	-2	-4	17.3	-21	便秘
13 歳男児	ナンセンス変異	中度	支援学級	130	-4	32	-2	-3	18.9	-13	視力障害 運動機能
12 歳男児	変異なし	重度	支援学級	146	-1	34	-1	-1	16.0	-27	成長ホルモン治療
12 歳女児	欠失 早期ストップコドン	中度 DQ45	支援学級	149	-1	45	-0	-0	20.3	-8	膝蓋骨脱臼
11 歳女児	スプライス変異	重度	支援学校	121	-4	36	-1	-2	24.6	12	頸椎脱臼 高脂血症
10 歳女児	ミスセンス変異	重度	支援学級	123	-2	24	-1	-2	15.9	-28	

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科 岡本伸彦

【概要】ルビンスタイン-テイビ症候群（RTS）は特徴的顔貌、幅広の母指、幅広い大きい手足指、低身長、精神運動発達遅滞などを認める先天性症候群です。臨床所見から診断が可能です。その他の、眼科疾患、停留精巣、先天性心疾患、腎奇形などの合併症がみられます。*CREBBP* 遺伝子の変異が原因となることがわかっています。

RTS の方々の健康管理に参考となる資料を作成しました。ここにあげたことは過去に少しでも問題となったことを網羅しているので、すべてが該当するわけではありません。過剰な心配をされないようにしてください。だれでも定期的な健康診断が必要ですが、RTS の方は少し専門的な見方が必要ということです。最後の方に、年齢別の健康管理ガイドラインの一覧表を作っています。これはまだ継続検討が必要な部分もありますので、変わっていく可能性もあります。みなさんのご意見をお聞かせください。かかっておられる医療機関ごとの方針もあると思いますので、ひとつの考え方としてご覧ください。

【はじめに】

1963 年に Jack Rubinstein(小児科医)と Hooshang Taybi(小児放射線科医)が「幅広い手足の親指と顔貌異常」という題で 7 症例を報告したのが始まりです。症候群と名付けられるゆえんは多彩な症状を共通で持つという点にあります。ほとんどの例で家族内発生のない孤発例ですが、親子例の報告が数例あるため、常染色体優性遺伝と考えられました。この疾患の原因は、16 番染色体短腕の 16p13.3 に位置する *CREBBP* 遺伝子です。他の責任遺伝子もわかっています。

【有病率】

オランダで国家的に長期的に行われていた調査で、有病率は 125,000 人に 1 人とされています。発症に男女差はみられません。この疾患と報告されている大多数は白人ですが、黒人やアジア人例もあります。この有病率は少ない印象があります。日本での RTS の有病率を調べました。その結果、出生 15,000 人から 30,000 人に 1 人と推測されました。日本では 1 年に 50 人前後の RTS 児が誕生していることになり、全年齢層で数千人の RTS を持つ方がいると思われます。正確な診断をうけていない方も少なくありません。

【病因】

多くは家族内発生の見られない孤発例です。親子例が数例あるため常染色体優性遺伝疾患と考えられました。1999 年に 16p13.3 を切断点とした相互転座の孤発例が神奈川県立こども医療センターの症例で今泉先生らが報告し、16p13.3 に位置する遺伝子 CREB-binding

protein(CBP)が単離され、RTS の責任遺伝子であることが証明されました。CBP は cAMP によって調整を受ける遺伝子発現にかかわる核蛋白です。両親からひきついだ遺伝子のうちの片方の変化で発病するので、優性遺伝であることが分子のレベルでも証明されました。

【臨床症状】

特徴的な顔貌と指形態などにより生後間もなく診断を疑われます。乳児早期には呼吸困難、摂食障害(哺乳困難)、体重増加不良、感染症反復、便秘などが問題となります。その他にも種々の合併症に注意が必要です。

①特徴的顔貌

眼瞼裂斜下、鼻翼から下方に伸びた鼻柱を伴った鷲鼻、高い口蓋、耳介変形は RTS に特徴的です。笑ったときの眼瞼裂の形が特徴的です。頭囲は小さめです。

②四肢の特徴

幅広い母指がほぼ全例で見られます。へら状に先が広がり、しばしば角張っています。橈骨側に彎曲していることがあります。他の指も幅広いです。小指の内彎、多指症、合指症などがみられることもあります。関節は柔らかく過伸展性がみられます。

③身体発育

子宮内発育、出生時の身長、体重、頭囲は一般と大きな差はありませんが、乳児期に成長の遅れをきたします。男児は学童期に、女性では思春期頃に肥満傾向になることがあります。女児では平均 13 歳で初潮がみられます。成人身長は男性は 152cm、女性は 143cm 程度と低身長です。

④精神発達

精神運動発達遅滞を認めます。IQ の平均は 30～50 ですが、個人差が大きく、発達予後はさまざまです。

⑤骨格症状

膝蓋骨脱臼は高頻度に見られ、疼痛を訴えることもあります。肘関節の脱臼や変形、脊椎側彎・後彎、漏斗胸、肋骨異常、頸椎異常なども見られます。転んだときにうまく防御できず、上腕骨などを骨折する場合があります。

⑥皮膚

体幹、四肢にみられる石灰化上皮腫、火傷や手術の痕だけでなく、小さな傷でもケロイドを生じることがあります。

⑦泌尿・生殖器

男児では停留精巣になることが多いです。尿道下裂、重複尿管などの先天異常などもみられます。停留精巣は放置すると精子を作る機能が低下し、悪性腫瘍が発生することがあります。

⑧ 眼

斜視、屈折異常（遠視、近視、乱視）、睫毛内反、白内障、コロボーマ、眼振、緑内障、角膜異常がみられます。

⑨ 心臓

約 1/3 にさまざまな先天性心疾患(心室中隔欠損症、動脈管開存症等)を合併します。心臓手術の適応は一般の場合と大きく変わりません。

⑩ 腎

重複腎、腎無形成などの腎臓の先天異常の例があります。またタンパク質が尿中に失われるネフローゼ症候群が報告されています。

⑪ 歯

歯の密生、不正咬合、副歯をともなう切歯がみられます。「副歯をともなう切歯」は RTS に特有の症状です。

⑫ 腫瘍

髄膜腫、上皮腫、白血病、悪性リンパ腫、横紋筋肉腫などの腫瘍を合併したとの報告があります。

⑬その他の症状

早発乳房、思春期早発症、てんかん、閉塞性無呼吸が問題となります。

【遺伝】

RTS の診断は、特徴的な顔貌と四肢の特徴といった臨床症状でおよその診断が可能です。責任遺伝子領域をカバーするプローブに用いた FISH 法による解析で、*CREBBP* 遺伝子の微小欠失を証明するか、責任遺伝子の塩基配列の変異を証明することで遺伝子診断が可能です。FISH でわかる欠失検出頻度は患者の数%以下で少ないです。遺伝子塩基配列の変異検出頻度は確実な患者さんでは 70% です。遺伝子異常の型と臨床症状との相関は強くありません。診断はあくまで臨床所見によるべきであり、遺伝子変異がない場合も診断を否定できるわけではありません。

遺伝について不安な場合、遺伝カウンセリングをうけられることをおすすめします。

【鑑別診断】

RTS の所見の組み合わせは特徴的で、典型的な場合の診断は難しくありません。新生児期すぐには診断がわかりにくいこともあります。

Saethre-Chotzen 症候群、Cornelia de Lange 症候群、Floating-Harbour 症候群、Coffin-Siris 症候群などが似ています。幅広い親指は頭蓋骨癒合症(Apert 症候群、Pfeiffer 症候群)でも見られます。短い親指と短い指は typeD の短指症と Greig 症候群で見られます。頭蓋早期癒合症の有無、顔貌上の相違により鑑別できます。

【合併症の管理】

合併の対応について少し詳しく説明します。

①成長と栄養摂取

RTS の患者の多くは乳児期に栄養摂取の問題が生じます。全身の筋緊張低下、胃食道逆流症、反復性の上気道感染症が関係します。栄養の問題は長くても 1 年で消失します。小児期、思春期に食欲旺盛になり、肥満傾向がみられることがあります。大人になると、栄養摂取の問題はほとんどなくなります。

出生時は、身長、体重、頭囲は標準と大差ありません。乳児期は体重増加不良が多いです。男児は学童期から徐々に体重が増える傾向になります。女児は思春期早期から体重過多が始まります。男児、女児ともに思春期の成長のスパートがないため、成人身長は男性 152cm、女性が 143cm となります。

小児期は 6 ヶ月から 12 ヶ月ごとに身長、体重、頭囲の測定を行い、成長曲線を記録し、標準と比較します。成長障害の場合、純粋に RTS による成長障害なのか、栄養状態や合併症がないか検討し、そうした原因がなければ成長ホルモンの検査を行います。通常、成長ホルモンの分泌が少ない場合、徐々に身長の SD 値が下がってきます。

適切なカロリー摂取ができない場合は経鼻チューブや胃瘻による栄養確保を検討します。エンシュアなどの栄養剤を使うこともあります。反対に食欲過剰の場合は、食事を減らし、低カロリーでバランスの良い食事を工夫します。肥満による合併症には、食事療法と運動療法となります。食事の楽しみを失わないような工夫が必要です。栄養士による栄養相談を受けるとよいでしょう。

②発達と行動

RTS の患者は一般的に精神運動遅滞があります。以下の表に RTS と標準的な運動発達との比較を示しています。

ルビンスタイン-テイビ症候群			標準	
発達の指標	平均月齢	範囲	平均月齢	範囲
笑う	2.5	2～6	2	2
寝返り	10	4～18	6	5～7
おすわり	16	9～24	7	6～8
はいはい	19	12～36	9	8～10
1 人立ち	29	11～80	9	8～10
独歩	35	18～54	14	12～15

(Hennekam ら 1992 年)

言語面に関しては4歳までには2～3語文が出で、徐々に言葉が増えます。遅いと7歳程度までかかることもあります。鼻にかかった声でハイピッチです。早口で、断続的なリズムです。言語性IQの割には、コミュニケーション能力は良好です。言語聴覚士によるST（言語療法）も有効でしょう。場合によってはサイン言語や他のコミュニケーション手段を用います。平均IQは36（範囲25－79・Hennekam）、あるいは51（範囲33－72・Steven）の報告があります。動作性IQは言語性IQより一般に高いです。年齢が上がるにつれ全体のIQは下がる傾向がありますが、退行するわけではありません。

RTSの子どもは、愛嬌があつて性格は温厚ですが、注意集中力の持続が短い、頑固、忍耐不足、気分変調といった部分もあります。年長児では、行動は難しくなり、強迫的な症状が出る場合があります。思い通りでないといらいらす場合がでてきます。社会性は高いですが、自閉症的な行動が見られることがあります。年齢が上がるにつれ、人ごみ、騒音を避ける傾向があります。

幼児期には新版K式発達テストなどを6ヶ月から半年ごとに行います。年長者ではWICSⅢによるIQ検査を行います。定期的な聴力検査と眼科検査が必要です。

ゆっくりとした言葉かけ、絵本の読み聞かせなどは重要です。向かい合つてじっくりと応対する時間が大切です。保育所など小児の集団は発達促進に有用です。

言語訓練、理学療法、作業療法、教育ガイダンスなど個別の療育プログラムが必要です。言語表出が困難な場合、サインやジェスチャー等でコミュニケーションをとる方法（マカトン法など）があります。異常行動が生じたときは、胃食道逆流症や齲歯のような医学的問題をチェックする必要があります。行動問題において、薬物治療が有効なことがあります。言語発達が極度に遅い場合は自閉症の合併を考慮します。

就学にあたっては、地域の小学校で特別支援教育を受けるのか、支援学校に入学するのか、という選択肢になります。担当医や心理職と相談したり、学校現場の見学などが必要でしょう。先輩の親の意見も大いに参考になります。

③眼科

鼻涙管閉塞が多く、しかも両側性が多いです。眼脂が多く、結膜炎を繰り返すことがあります。鼻涙管閉塞では、ブジーによる処置や手術が必要な場合もあります。他に眼瞼下垂、斜視、屈折異常（近視、遠視、乱視）などがあります。眼瞼下垂や斜視も手術が必要なこともあります。白内障、緑内障、コロボーマは少ないですが、注意が必要です。

生後半年までに、眼科医による眼科異常のチェックが必要です。屈折異常（多くは近視）は、幼児期からめがねによる矯正の適応となります。逆まつげがあると角膜が傷ついて羞明を訴えます。

年長者の網膜の機能不全については、網膜電位図など電気生理学的検査も必要です。視野検査も必要になることがあります。

④呼吸

閉塞性睡眠時無呼吸症候群が問題になることがあります。ポリソムノグラフィーも必要があれば行います。狭い口蓋と小さい顎、筋緊張低下、肥満、咽頭壁の虚脱しやすさが関係します。閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症状は、いびき、ひざの間に頭を挟んで寝る姿勢、夜の眠りが浅く、日中うとうとしやすい、興奮しやすい、易刺激性などがみられることがあります。

長期的な閉塞性無呼吸は肺高血圧を来たします。放置すると右室肥大や心不全を招きます。重症の場合、持続陽圧換気（CPAP）の適応になりますが、医師と相談が必要です。

⑤歯科

RTS の乳歯脱落時期は正常です。開口障害、歯の位置、形の異常により歯磨きしにくく、齲歯になることがあります。電動歯ブラシが有効なことがあります。乳歯の過不足があります。「副歯をとまなう切歯」は一般にはほとんど見られませんので、RTS の診断の参考となります。「副歯をとまなう切歯」は食べ物が残るので齲歯になりやすいです。

歯科治療においては一般と同じですが、麻酔時に咽頭壁の虚脱が危険なことがあります。麻酔を行うときは、一般の人よりも、早めに挿管、ゆっくり抜管します。歯科予防の観点から歯科検診の可能になる 2 頃から半年ごとの歯科検診と、歯科衛生が大事です。

心疾患を合併している場合、感染性心内膜炎に注意が必要です。歯科治療になれるために、早めにかかりつけの歯科を探しておきましょう。

⑥心血管系

3 人に 1 人に先天性心疾患があります。多くは、動脈管開存、中隔欠損、縮窄や肺動脈狭窄などの単一の心疾患ですが、一部は 2 つ以上を合併します。診断時に心エコーで心臓のスクリーニング検査が必要ですし、疾患に応じた管理やフォローが必要です。一度は小児循環器科の医師の診察が望ましいでしょう。手術方法、適応については、一般と同じです。心疾患があり、一定の条件を満たす場合、RS ウイルス感染防止対策の適応（シナジス注射）があります。

⑦皮膚

ケロイド形成、瘢痕過形成が見られます。それらは、痛み、かゆみの原因になります。ケロイドは限局性ですが、衣類がこすれただけで、蜂に刺されたような刺激を感じることがあります。ケロイドは治療困難です。ザジデン、抗ヒスタミン薬の内服、ステロイドの局所療法、レーザー療法もあまり効果がありません。刺激によって悪化する場合があります。外傷を避ける工夫が必要です。

⑧泌尿器

RTS の男児は停留精巣が多いです。尿道下裂や腎・尿管奇形も調べてみると時々見つかります。尿路感染症にかかりやすいことがあり、放置すると慢性腎盂腎炎になる可能性があります。尿路感染を繰り返すならば早期の精査が必要です。診断には腎エコーや造影検査が必要です。

男児は新生児期に停留精巣、尿道下裂のチェックが必要です。思春期、二次性徴の時期は正常です。尿道下裂は程度が強い場合、立って排尿ができません。小児専門の泌尿器科での手術が推奨されます。

女兒の過多月経、不正出血には、経口避妊薬が効果的です。妊孕性は正常です。思春期、成人期には性的活動が活発になります。適切な避妊、性教育が患者に、両親や介護者にも必要です。

⑨筋骨格系

母指の変形が強い場合、巧緻性に影響するので外科的手術を行います。手術は手の専門の整形外科医が推奨されます。足趾は、歩行の妨げ、靴下がはきにくいといったことがあれば行います。関節の過伸展は乳児期にはあまり問題にはなりません。しかし、歩き出すと、筋低緊張、ゆるい靱帯による関節過伸展は問題になります。歩き方は不自然でよちよち歩きです。必要に応じて理学療法を行います。

RTS の子供は、橈骨頭、膝蓋骨の位置異常のリスクが上がります。放置すると、膝外反、脛骨のねじれ、伸展拘縮が起こります。近年、頸椎脱臼とそれによる脊髄圧迫で歩行不全に陥り手術を必要とした例が報告されました。この診断には頸椎のレントゲン検査や MRI 検査が必要です。

10 歳ぐらいになると、前彎、後彎、側彎がおこります。側彎はコルセットや手術が必要になります。思春期に長引く無菌性の股関節炎になる人は車椅子など用いて安静に治療します。痛みが長期化するなら手術も考慮します。大腿骨頭すべり症は、思春期に多く、下肢痛では注意が必要です。年 1 回、胸郭、脊椎、歩き方についての評価を行い、痛み、歩き方の変化がないか股関節の機能的、解剖学的精査を注意深く行います。

⑩腫瘍

ルビンスタイン-テイビ症候群の患者は相対的に腫瘍のリスクが上がります。腫瘍の大部分は神経堤由来です。鼻咽頭横紋筋肉腫、脊髄内の神経鞘腫、髄膜腫、脳腫瘍、悪性リンパ腫、急性白血病などの報告があります。髄膜腫は 40 歳以降に出てきます。体の一部が腫れる、疲れやすい、活気がなくなる、などの症状に注意します。脳腫瘍では神経麻痺が生じることがあります。治療は一般と同じです。

⑪その他

予防接種は積極的に受けましょう。事故予防の配慮は念入りにしましょう。児の周囲では禁煙しましょう。受動喫煙も危険です。

【関連情報】

日本の Rubinstein-Taybi Syndrome 患者の会 「コスモスの会」

本資料は

- 1、Managiment of Genetic Syndromes, second edition p479- 487
- 2、Gene Reviews Japan <http://grj.umin.jp/>
- 3、過去の臨床経験を中心に作成しました。

表 ルビンシュタイン-テイビ症候群 健康チェックガイドライン

	新生児期	乳 児 期
総合的	総合的な診察 診断を疑う 染色体検査 遺伝カウンセリングが必要 医療・保健・福祉の連携 保健師家庭訪問 社会資源の紹介	発達評価 運動発達促進 身体計測 染色体・遺伝子検査 呼吸器感染症に注意 予防接種勧奨
神経	筋緊張低下	運動発達遅滞の評価 頸定、寝返り、座位、 よつばいなど 遅れあれば療育を考慮
心臓、循環器	先天性心疾患の検査 超音波検査、レントゲン、 心電図	先天性心疾患の検査 RS ウイルス予防
消化器系	嘔吐 哺乳不良	胃食道逆流症 誤嚥に注意 経口摂取不良 離乳の遅れ 嘔吐、便秘に注意
腎臓 泌尿器系	停留精巣 尿道下裂	停留精巣 尿道下裂 腎エコーによる腎形態評価
眼科	斜視、 鼻涙管閉鎖・狭窄 内反症、結膜炎	左記同様 定期的診察
耳鼻咽喉科	聴力検査（ABR など）	聴力検査 上気道の問題
整形外科	母指変形、多指症など	母指変形、多指症など
歯科・口腔	高口蓋	咀嚼が苦手

ルビンシュタイン-テイビ症候群健康チェックガイドライン

	幼児期	学童期
総合的	6ヶ月ごとの診察 療育機関（PT OT ST） 身体発育評価 療育手帳 特別児童扶養手当	年1回の診察 学校の状況 肥満予防 メタボリック症候群 栄養指導 身体発育評価 療育手帳 特別児童扶養手当
神経 精神	筋緊張低下 精神運動発達遅滞 2－4歳で歩行開始 行動面、発達状況を把握する 心理発達テスト実施	精神運動発達遅滞 学習面のサポート 教育現場との連携 心理発達テスト実施
心臓、循環器	先天性心疾患 手術後経過など	先天性心疾患既往者の経過観察 抜歯後は感染性心内膜炎の予防
消化器系	経口摂取不良 胃食道逆流 逆流性食道炎 嘔吐 便秘	便秘
内分泌系 腎臓	腎疾患に注意 検尿する	思春期早発例あり 肥満の場合、血糖や脂質代謝検査 蛋白尿 ネフローゼ症候群
眼科	近視、乱視、遠視、斜視 鼻涙管狭窄 さかまつげ 白内障 緑内障	近視、乱視、遠視、斜視 定期的眼科診察 白内障 緑内障
耳鼻咽喉科	滲出性中耳炎、難聴、扁桃肥大 睡眠時無呼吸	滲出性中耳炎、難聴、扁桃肥大 睡眠時無呼吸
整形外科	定期的整形外科診察 環軸椎亜脱臼 扁平足	環軸椎亜脱臼 扁平足 外反母趾 その他の関節の状態確認
歯科・口腔	定期的歯科受診 齲歯予防 咬合の状態	定期的歯科受診 齲歯予防 咬合の状態

成人期健康チェックガイドライン

	成人期
総合的	<p>年1回の内科的診察を行う</p> <p>健康状況・生活状況を把握する 肥満、生活習慣病の精査</p> <p>血球計算、肝機能・腎機能、脂質代謝、血糖など年1回の血液検査実施 尿検査も行う</p> <p>腫瘍の合併に注意</p>
神経・精神	認知面 精神面の評価
心臓、循環器	聴診を行う 必要に応じてレントゲン 心電図 エコー検査
消化器系	<p>胃食道逆流 便秘</p> <p>消化器系がん（胃がん、大腸がんの検診）</p>
泌尿器科 婦人科	女性では子宮がん、乳がんの検診を受ける
眼科	<p>近視、遠視、乱視、緑内障</p> <p>白内障の進行に注意 定期的眼科検診</p>
耳鼻咽喉科	滲出性中耳炎、睡眠時無呼吸
整形外科	<p>環軸椎亜脱臼 （有症状時の検査）</p> <p>扁平足 膝蓋骨、膝や足関節の状態を確認</p>
歯科・口腔	<p>定期的歯科受診</p> <p>齲歯予防 咬合の状態 歯周疾患</p>