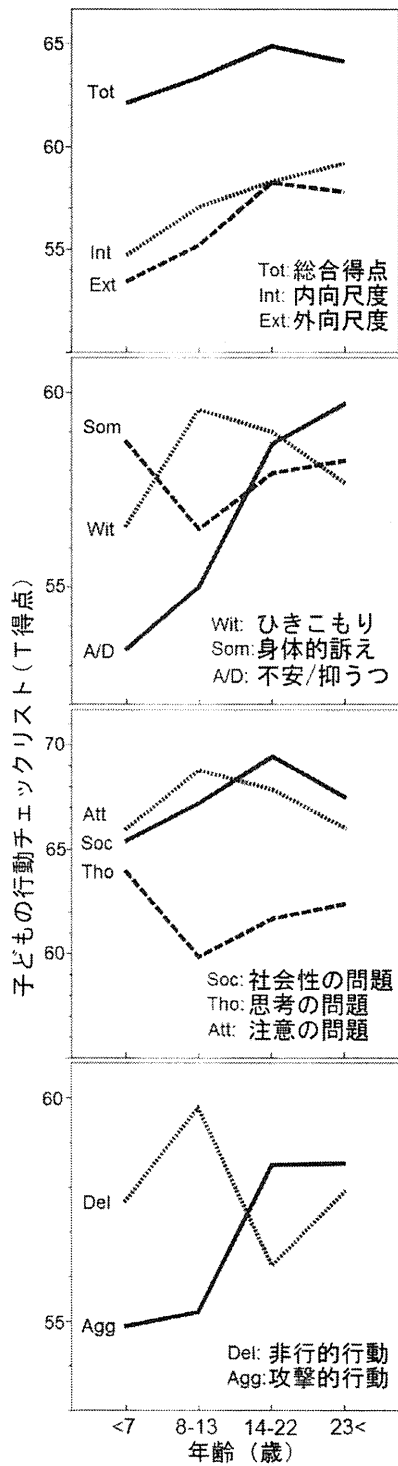


図2 子どもの行動チェックリストT得点 年齢群毎の推移



〔Ⅲ〕

分担研究報告書

Rubinstein-Taybi 症候群の遺伝診療における課題と症例検討

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

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、16p13.3 に座位する CREB 結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症する。精神遅滞と多臓器にわたる合併症を有するために、その多くが新生児期から成人期に至るまで医療の関わりが必須であり、また療育や教育の現場においても支援が必要である。

今回の3年間の研究課題として1)家族会の協力を得て行った遺伝学的検査に関するアンケート、2) Rubinstein Taybi 症候群 CREBBP 変異例の遺伝カウンセリング3)整形外科的合併症と健康管理について検討した。

家族会のアンケートでは、多系統にわたる複数の合併症を有することによる医療費自己負担増大、同様に複数の障害に対応する福祉制度の情報収集の困難さ、稀少先天性疾患の家族の心理的負担、教育関係者の疾患理解の少なさ、成人期以降の専門医療の不安などが挙げられた。遺伝カウンセリングにおいては、常染色体優性遺伝型式の遺伝子変異により発症する疾患の説明を行った。遺伝カウンセリングの保険収載のニーズについて述べた。症例検討では、小児期の側弯の症例を提示し、整形外科的な健康管理マネージメントについて示した。

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

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 CREBBP の遺伝子変異が同定されるものは約半数である。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。そのために患者家族への負担は少なくない。また稀少疾患のために本症の理解が十分ではなく、そのために医療や教育の現場での適切な対応が受けられない場合がある。

今回の研究目的は、患者家族が抱える問題について幅広く把握するために、医療に限らず広く社会支援に関して患者のニーズに関する調査検討を行い今後の行政への提言を行うこと、遺伝診療の一つとしての本症候群に対する遺伝カウンセリングについて検討すること、本症候群患児の合併症について検討し検討における新たな留意点を見出すことである。

B. 研究方法

無記名自記式質問紙調査

対象:ルビンシュタイン・テイビ症候群児・者 親の会「こすもす」会員(会員数 94 名)上記組織を通じて、会員にアンケート用紙を送付し回収した。

症例検討: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シング法により解析した。

(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

1. 調査票による患者家族アンケート

結果のうち、遺伝学的検査に関するものは以下の通りであった。

遺伝子検査について

1 遺伝子検査は有用と考えますか

はい 31 いいえ 5 わからない 1

2 遺伝子検査の保険診療についていかがお考えですか

賛成 32 反対 0 わからない 8

3 遺伝子検査を受けたいと思いますか(未検査対象)

はい 8 いいえ 12

4 事前に十分な説明を受けたり疑問点を聞いたりする機会がありましたか(遺伝子検査実施患者対象)

十分な説明を受けた 3

十分ではないがある程度の説明を受けた 9

説明はわずかで疑問が残った 2

説明を受けなかった 2

5 遺伝子検査を受けて良かったことは何ですか(抜粋)

- ・ 複雑ですが、診断がついた事。
- ・ まだ結果待ちですが、これから予測される病気が分かれば早期治療にいいと思う。
- ・ 他の症状があってもルビンちゃんだと思うこと、あと夢を見ない、現実として受けとめられた。
- ・ 病名がはっきりした。
- ・ 良かったかどうか不明ですが、異常はありました。でもそうだからと言ってどういうことではありません。
  - ・ なぜ、いろいろな異常が現れているのかがわかったので良かったです。

6 遺伝子検査を受けて戸惑ったことは何ですか(抜粋)

- ・ 障害を受け入れられなかった頃は子供のすべてに戸惑いました。医師の説明の仕方にさえも。
- ・ 障害の原因が、はっきり分かったこと。兄弟の結婚の時にはっきりしていた方がよいのかな？良かったと思う気持ちと、原因不明と言う「あいまい」な方が良かったかなと思う気持ちもあります。

2. Rubinstein-Taybi 症候群 CREBBP 変異陽性例に対する遺伝カウンセリング

臨床的に診断した4歳の Rubinstein-Taybi 症候群女児。前述の方法により CREBBP

2073-2099del27 ins CAGGTT の結果を得た。

2073 番目から 2099 番目の 27 塩基の欠失と 6 塩基の挿入を確認した。

上記の結果について、遺伝カウンセリングを行った。最初に多発奇形を含め、ほとんどの先天性の疾患は

環境要因か遺伝学的要因のいずれかであり、実際には後者が多いこと。遺伝学的要因とは遺伝子の働きの違いによって生じるものであり、それは 1 塩基の変異で生じることもあれば、染色体レベルの異常であることもあることを説明資料を示して説明した。説明資料は染色体が DNA の凝縮されたものであり、その DNA 上の数%の領域に遺伝子が存在することを図示するものであり、1 塩基を 1mm とするとヒトゲノム全体で日本列島くらい(3200km)であり、染色体の認識可能な最少バンドは 5km くらいであることが記載されている。塩基レベルの変異は普遍的にどの部位にでも生じるものであり、妊娠中の環境や薬物、感染症、食生活とは関係のないことを説明した。その上で図を用いて今回の塩基変異について説明し、アミノ酸挿入によりタンパクの構造が変わりうることを説明した。患児の有する遺伝子変異により第 691 番目から 700 番目のアミノ酸が欠失し、ヒスチジン、アルギニン、フェニルアラニンが挿入される。次子への不安に対して、片方のアレルの変異で発症する常染色体優性遺伝型式の疾患では、両親の表現形が正常であれば de novo(新生変異)であり、次子再罹患率は低いことを示した。生殖腺モザイクの説明について、本症候群では過去に生殖腺モザイクによる同胞例の報告が無いことから可能性はあるものの初回の面談では説明を行わなかった。今後策定されるルビンスタイン・テイビ症候群の健康管理指針によって長期的に外来診療を行ってゆく旨を伝えた。家族の理解を確認しながら上記の説明を行い約1時間半を要した。

### 3. 症例検討

症例 5 歳女児 遺伝子変異陽性の

Rubinstein-Taybi 症候群。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 17 歳女性

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 症候群と診断した症例。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

患者家族アンケートによる遺伝子診断及びその診断の有用性についての質問に対し、回答37名中31名が有用性に同意している。保険診療については8割が賛成しており、その理由として、他の疾患と同様に確定診断が必要という回答がある。一方2割の反対者の意見として変異陽性率の低さ(約60%前後)を挙げるものがある。

未検者に対して遺伝子診断の希望を問う質問では4割の人が希望するに留まった。診断後にどのようなメリットがあるかの事前情報が十分に伝えられたか否かは今後の検討に値する。遺伝子診断受検者への問いでは、確定診断を受けて将来へのビジョンが持てる、予測される病気がわかるなど、など多くが肯定的な受け止め方であると考えられた。

症例の検討では整形外科的合併症のある2例を提示した。側弯症についてはRubinstein Taybi症候群の合併症としての記載は少なく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と考えられた。

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

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

家族会のアンケートで医療費自己負担増大、同様に複数の障害に対応する福祉制度の情報収集の困難さ、稀少先天性疾患の家族の心理的負担、教育関係者の疾患理解の少なさ、成人期以降の専門医療の不安などが挙げられた。遺伝カウンセリングにおいては、

常染色体優性遺伝型式の遺伝子変異により発症する疾患の説明を提示した。症例検討では、小児期の側弯の症例を提示し、整形外科的な健康管理マネジメントについて示した。

#### 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.

7) Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N.

Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation. Am J Med Genet A. 2010 Dec;152A(12):3057-67

8) Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillissen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.

Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. Hum Mutat. 2010 Mar;31(3):284-94.

## 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 TGFβ 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 — 保有者を特定しない結果告知はまだ必要か — 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

8)S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu

Ectodermal Dysplasia, Vertebral Anomalies, Hirschsprung Disease, Growth and Mental Retardation: A Clinical Report of a Boy with BRESEK Syndrome. 60th annual meeting of American Society of Human Genetics Washington DC 2010.11.3

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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
総合研究報告書

Rubinstein-Taybi 症候群の長期的健康管理の問題

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(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。3年間の研究において、平成21年度は罹患率について研究を行い、全国で年間40～80名の RTS 児が出生していると推測できた。平成22年度は RTS の健康管理に役立てるために健康手帳を作成した。患者会や実際の外来指導で利用した。平成23年度では年長者を中心に長期的な問題を検討し、肥満が多いことを報告した。小児期から適切な生活習慣を作ることが重要と考えられた。RTS の初期の診断にあたっては小児病院など臨床遺伝専門医を中心とする対応が必要と考えられるが、眼科、耳鼻咽喉科、整形外科、皮膚科など関連各科との連携に基づくフォローが重要である。年長者では肥満合併例が多く、早期からの栄養指導が重要であると考えられた。

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。責任遺伝子は *CREBBP* である。RTS の患者数を把握し、直面する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

当研究班で集積されたデータ、研究分担者が勤務する大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の RTS 児についての診療経験、内外の文献から RTS の健康管理に必要な情報を集積した。実際に RTS 患者の説明に利用した。身体計測値についてはカルテのデータを利用した。

C.研究結果

平成21年度の研究において、日本における RTS の罹患率は出生1万5千から3万人に1人で、全国では年間40-80名程度の RTS 児が出生していると推測された。ここから推測すると全国で数千人の患者の存在が予想された。学童期には特別支援教育が必要な例が多い。年長の患者は施設に入所し

たり、自宅から作業所に通っている例が多いと考えられる。年少時期から小児病院遺伝診療科などで専門的フォローをうけている RTS 児はその一部であり、多くの場合は定期的な健康管理をうけていない可能性がある。

RTS ではさまざまな合併症があり、小児科以外にも眼科や整形外科、耳鼻咽喉科など多くの診療科の関与が必要である。多くの先天異常症候群と同様に新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。平成22年度の研究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。この「ルビンスタイン・テイビ症候群の健康管理」は実際に外来での患者指導に利用した。

冊子の前半では RTS の概要、有病率、病因、臨床症状、遺伝、鑑別診断などをまとめた。後半は合併症の管理について、項目をわけて詳しく解説した。最後に、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期において「健康チェックガイドライン」を作成し、簡便にチェック項目を確認できるようにした。なるべく平易な表現を用いて、専門的知識のない保護者や保育士、教師にも理解しやすい内容をこころがけた。冊子の中で、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。



RTS では肥満の合併例が多いことが指摘されている。平成23年度に年長者を中心に身長、体重、肥満度を調査したところ、肥満度が高い例が多かった。

#### D. 考察

RTS のような稀少な難治性疾患においては健康管理に必要な情報が十分ではない。しかし、全国では数千名の患者の存在が推測される。英語圏においては各種先天異常症候群の健康管理や長期予後の特徴を整理した論文や成書が多く存在するが、日本独自の資料は乏しい。特に、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、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。さらに年長者では RTS の診断さえうけず、原因不明の知的障害とされている可能性がある。適切な健康管理を受けるに至っていないと思われる。

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 向上につながる。

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。

大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の症例では肥満合併例が多く、健康管理上の重要課題と考えられた。RTS では早期から栄養士による専門的な栄養指導を含めた健康管理が必要と考えられる。

#### E. 結論

RTS の健康管理について考察を行った。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。RTS に詳しい専門医のフォローは望ましいと考えられる。医療、教育、福祉関係者は RTS に関する医学的情報を多く有していない可能性が高い。今後も RTS の健康管理に関する研究の継続は重要課題である。

#### 参考文献

Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Jul;155A(7):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;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.

Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, and Okamoto N. A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. *Congenit Anom(Kyoto)* 2010;50:129-32

Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.

Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat*. 2010;31:284-94

Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T.

Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:2103-09

Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y.

Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet*. 2010;55:801-9

Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ. Neuroradiologic features of CASK mutations. *Am J Neuroradiol*. 2010;31:1619-1622

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;56(2):110-24

Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. *J Med Genet.* 2011;48(2):117-22

#### 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

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、コロブーマ、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、純粹に 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。エンシユ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。

発達指標	ルビンスタイン-テイビ症候群		標準	
	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ことがあります。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 WICS III 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対応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。「副歯をともなう切歯」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。「副歯をともなう切歯」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、癬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。

女児の過多月経、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、ゆるい靭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、 Management 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