

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「ルビンシュタイン・テイビ症候群における長期的合併症」

研究分担者 岡本 伸彦
大阪母子医療センター遺伝診療科主任部長・研究所長

研究要旨

ルビンシュタイン・テイビ症候群は特徴的顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神遅滞を特徴とする先天異常症候群である。責任遺伝子は*CREBBP*ないし*EP300*である。比較的頻度の高い先天異常症候群であり、小児慢性特定疾患に指定されている。最近5年以内に大阪母子医療センター遺伝診療科を受診した5～32歳のルビンシュタイン・テイビ症候群33症例について長期的に医療管理が必要な合併症の状況を検討した。整形外科的合併症、眼科的合併症を多くの例で認めた。腫瘍の合併例もみられた。各種合併症に適切に対応するためには成人期以降の診療ガイドラインが必要になると考えられる。

研究協力者

西恵理子、植田紀美子、長谷川結子 大阪母子医療センター遺伝診療科

A. 研究目的

ルビンシュタイン・テイビ症候群(以下RSTS)は特徴的顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神遅滞を特徴とする先天異常症候群である。この症候群は1957年に最初に症例報告があった。1963年にJack H Rubinstein とHooshang Taybiが広い親指と大きな指先、特徴的な顔貌と知的障害を持つ7症例を報告した。その2人の名前に由来し、ルビンシュタン・テイビ症候群と命名された。様々な合併症が知られている。責任遺伝子は*CREBBP*ないし*EP300*である。小児慢性特定疾患にも指定されている、比較的頻度の高い先天異常症候群である。エピジェネティックな発症機序や腫瘍発生との関連が注目されている。治療薬の可能性も示唆されている。

ルビンシュタイン・テイビ症候群について合併症の状況を検討した。

B. 研究方法

最近5年以内に大阪母子医療センター遺伝診療科を受診した経緯のある5～32歳のルビンシュタイン・テイビ症候群33症例について合併症の状況を検討した。カルテ記載を後方視的に検討した。長期予後の情報が少なく若年症例は研究対象から除外した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断にあたっては実施前後に遺伝カウンセリングを実施し、書面で同意を得た。年長者は過去に慶應義塾大学で遺伝子解析を行った例が含まれる (Udaka et al. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2005)。最近は自施設ないし、かずさDNA研究所で解析を実施した。

C. 研究結果

33症例は年齢5～32歳、男性15例、女性18例であった。32例が重度の知的障害を認め、1例は中度の知的障害であった。

全例、ルビンシュタイン・テイビ症候群の特徴的顔貌や母指形態を認めた。

遺伝学的検査結果について、*CREBBP*遺伝子のミスセンス変異が2例であったが、他はナンセンス変異、スプライス異常、エクソン単位ないし遺伝子全領域を含む欠失であり、ハプロ不全が考えられた。*EP300*変異による例は対象者に含まれなかった。

1. 先天性心疾患

8例(24%)で先天性心疾患を合併した。動脈管開存症5例、心房中隔欠損症2例、心室中隔欠損症、肺動脈狭窄症各1例であった。心疾患の術後経過は良好であった。複雑な先天性心疾患の合併例はなかった。

2. 中枢神経系

頭部MRIで脳梁欠損症を3例（9%）で同定した。MRI未実施例もあり、実際にはより多い可能性がある。頭蓋縫合早期癒合症で形成手術を受けた例が1例あった。

1例で脊髄髄膜瘤、水頭症とキアリ奇形の合併を認めた。潜在性二分脊椎と終糸脂肪腫を各1例で認めた。

1例はてんかんで投薬治療を必要とした。

3. 消化管疾患

高位鎖肛、先天性十二指腸閉鎖、食道裂孔ヘルニアを各1例で認めた。便秘の合併例は多く、緩下剤や浣腸を必要とする例は半数程度みられた。

32歳の女性例では腹部エコー検査で胆嚢の多発性ポリープを認めた。成人医療機関で外科手術を予定している。

4. 腎泌尿器系

停留精巣3例、腎低形成2例、腎結石2症例、馬蹄腎1例を認めた。神経因性膀胱例を2例でみとめたが、うち1例は脊髄髄膜瘤に伴うものであった。

5. 骨格系

全例が幅広い特徴的な母指形態を認めた。9例（27%）で多指趾症や母指斜指症などで外科的治療を必要とした。

4例（12%）で環椎軸椎不安定性を認めた。1例は固定術を実施していた。6例（18%）で顕著な側弯症を認めた。

6. 眼科

23例（69%）で斜視、遠視、乱視、近視などの屈折異常を認めた。3例で視神経乳頭異形成を認めた。8例（24%）で緑内障の合併がみられた。先天性白内障、先天性角膜混濁を各1例で認めた。視力に何らかの問題を認める例が多かった。

7. 耳鼻咽喉科

滲出性中耳炎を多く認めた。4例（12%）で睡眠時無呼吸症候群を認めた。高度肥満に伴う例があった。難聴合併例も存在した。

8. 歯科・口腔外科

5例(20%)で口蓋裂ないし粘膜下口蓋裂を合併した。歯列不正は多く見られた。

9. 皮膚科

6例（24%）で石灰化上皮腫を合併した。石灰化上皮腫は加齢とともに出現し、小さな腫瘍は認識されていない可能性もあり、合併率はさらに高い可能性がある。ルビンシュタイン・テイビ症候群はケロイド体質例が多いが、今回の検討でもケロイド多発例が存在した。

10. その他の特記すべき合併症

3症例で高度肥満を認めた。うち1例は睡眠時無呼吸症候群を合併した。思春期早発症を1例で認めた。

D. 考察

母指変形など一般的に知られているルビンシュタイン・テイビ症候群の合併症は一定の頻度で合併した。今回の分析では緑内障が24%と高率にみられた点は注目に値する。知的障害のために、眼の自覚症状を表現できない例が多いため、早期からの定期的な眼科診察が望まれる。

母指変形以外に環椎軸椎不安定性や側弯症など整形外科的合併症の頻度が高い。1例は頸椎固定術を受けた。整形外科の定期的な診察が必要である。

ルビンシュタイン・テイビ症候群では腫瘍のリスクが一般より高いといわれる。鼻咽頭横紋筋肉腫、脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脳腫瘍、急性白血病、悪性リンパ腫等がある。オランダでの調査で87例のRTSで26例において35の良性・悪性腫瘍がみられたとの報告がある（Boot et al. *Am J Med Genet* 2018）。今回の対象者では悪性腫瘍の例はなかったが、多発胆嚢ポリープ例があり、今後悪性化の可能性も懸念され、外科治療を予定している。年長者に対してはさまざまな腫瘍の併発に対して注意が必要である。

ルビンシュタイン・テイビ症候群は精神運動発達遅滞を伴う先天異常症候群として遺伝専門の小児科や小児神経科で診断されることが多い。成人期以降は内科や精神科を受診するものと思われる。各種合併症に適切に対応するためには成人期以降の診療ガイドラインが必要になると考えられる。

E. 結論

ルビンシュタイン・テイビ症候群 33 例について合併症を検討した。さまざまな合併症がみられた。各科での適切な長期フォローが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tajima D, Nakamura T, Ichinose F, Okamoto N, Tomonoh Y, Uda K, et al. Transient hypoglycorrhachia with paroxysmal abnormal eye movement in early infancy. *Brain & development*. 2021;43(3):482-5.

2. Okamoto N, Miya F, Kitai Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, et al. Homozygous ADCY5 mutation causes early-onset movement disorder with severe intellectual disability. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2021.

3. Yamamoto-Shimajima K, Akagawa H,

Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T. Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 is associated with a severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. Human genome variation. 2021;8(1):14.

4.Cappuccio G, Sayou C, Tanno PL, Tisserant E, Bruel AL, Kennani SE, Sá J, Low KJ, Dias C, Havlovicová M, Eichler EE, Devillard F, Hančárová M, Devillard F, Moutton S, Van-Gils J, Dubourg C, Odent S, Gerard B, Piton A, Yamamoto T, Okamoto N, Firth H, Metcalfe K, et al. De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2020;22(11):1838-50.

5.Kennedy J, Goudie D, Blair E, Chandler K, Joss S, McKay V, Green A, Armstrong R, Lees M, Kamien B, Hopper B, Tan TY, Yap P, Stark Z, Okamoto N, Macnamara E, Miyake N, Matsumoto N, Macnamara E, Murphy JL et al. Correction: KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2020;22(11):1920.

6.Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Ondo Y, Nishi E, Okamoto N, et al. Complex chromosomal rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome. Human genetics. 2020;139(12):1555-63.

7.Faundes V, Goh S, Akilapa R, Bezuidenhout H, Bjornsson HT, Bradley L, Brady AF, Brischoux-Boucher E, Brunner H, Bulk S, Canham N, Cody D, Dentici ML, Digilio MC, Elmslie F, Fry AE, Gill H, Hurst J, Johnson D, Julia S, Lachlan K, Lebel RR, Byler M, Gershon E, Lemire E, Gnazzo M, Lepri FR, Marchese A, McEntagart M, McGaughran J, Mizuno S, Okamoto N, Rieubland C, Rodgers J, Sasaki E, Scalais E et al. Clinical delineation, sex differences, and genotype-phenotype correlation in pathogenic KDM6A variants causing X-linked Kabuki syndrome type 2. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2021.

8.Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yano T, Okamoto N, Nagata S, et al. Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern. Human mutation. 2020;41(12):2119-27.

9.Hirano M, Satake W, Moriyama N, Saida K, Okamoto N, Cha PC, et al. Bardet-Biedl syndrome and related disorders in Japan. Journal of human genetics. 2020;65(10):847-53.

2. 学会発表

1)三島祐子, 松田圭子, 川戸和美, 西村夕美子, 西恵理子, 長谷川結子, 植田紀美子, 岡本伸彦. エクソーム解析等から Myhre 症候群と診断された小児 5 例. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. 2020.11.名古屋 (オンライン) .

2)西村夕美子, 松田圭子, 長谷川結子, 西恵理子, 植田紀美子, 川戸和美, 三島祐子, 柳久美子, 要匡, 岡本伸彦. DCX 遺伝子に変異が認められた 2 家系の遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. 2020.11.名古屋 (オンライン) .

3)川戸和美, 長谷川結子, 西恵理子, 初川嘉一, 岡本伸彦. OPA1 遺伝子異常が認められた優性遺伝性視神経萎縮症例に対する遺伝カウンセリング. OPA1 遺伝子異常が認められた優性遺伝性視神経萎縮症例に対する遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. 2020.11.名古屋 (オンライン) .

4) 西恵理子, 上原朋子, 要匡, 山本俊至, 小崎健次郎, 岡本伸彦. EBF3 遺伝子のハプロ不全を有する患者の臨床症状. 第 43 回日本小児遺伝学会学術集会. 2021.1 松本 (オンライン) .

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし