

## Rubinstein-Taybi症候群の自然歴と生活管理に関する研究

(分担研究：遺伝性疾患をもつ小児の生活管理・指導に関する研究)

黒木良和、黒澤健司、今泉 清

要約：Rubinstein-Taybi症候群児16例につき、自然歴をまとめた。平均父母年齢、出生体重・身長は一般集団と有意差を認めず、新生児乳児期は繰り返す気道感染、哺乳不良、嘔吐が多かった。幼児期には便秘が目立ち、痙攣発作が3例で認められた。従来記載のない思春期早発症、早発乳房もみられた。また診断価値の極めて高い言語特性を認めた。成長障害にもかかわらず、二次性徴の発来、成長のスパートは一般集団と同様に認められた。

見出し語：Rubinstein-Taybi症候群、自然歴、身体発育、染色体異常

### 【はじめに】

多発奇形／精薄症候群では根本的治療が困難であるが、その自然歴を明らかにすることは合併症の予防・長期的予後改善に有用であり、さらに患児を支える家族や療育・医療等関連領域からの理解を得ることに役立つ。我国においては、この多発奇形／精薄症候群の自然歴に関する研究は殆ど手付かずの状態である。今回我々は一昨年のDown症候群、昨年のSotos症候群に続き、Rubinstein-Taybi症候群をとりあげ、その自然歴を検討した。

### 【対象・方法】

対象は神奈川県立こども医療センター受診中のRubinstein-Taybi症候群児16例（男児6例、女児

10例のうち染色体均衡型相互転座例1例を含む）で、年齢は1才8カ月から21才6カ月に分布し、観察期間は1年8カ月から19年7カ月に及び、平均9.5年であった。診断は遺伝科での臨床診断にもとずいている。顔貌の特徴は眼瞼裂斜下、幅広い鼻陵、尖った頤、耳介変形、多毛、前頭部の火焰母斑であった。また四肢では幅広い母指趾あるいは母指趾の多合指が挙げられ、時に心臓奇形、腎奇形等の内臓奇形、てんかんを合併していた。表出言語については極めて特徴的な低い音質、音を短く切る発音様式を呈し、成書では触れられていないが診断的価値の大きなものである。経過観察体制は3才までは3カ月から6カ月毎に、3才以後は半年か

---

神奈川県立こども医療センター遺伝科 (Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center)

ら1年毎に身体計測ならびに診察・発達チェックを行っている。今回はそれらの臨床記録に基づいて検討した。

### 【結果と考察】

他施設からの紹介2例を除くと、日令0を3例含み、いずれも早期乳児期より観察が開始されている(表1)。これは新生児・乳児期から医療援助を必要とする症例が多いことを示している。平均父年齢は $31.5 \pm 4.7$ 才、平均母年齢は $28.9 \pm 4.9$ 才で一般集団と差を認めない。また出生体重、身長、頭囲、胸囲についても一般集団と有意差は認められなかった。同胞数は発端者を除き計21名で、出生順位は平均1.75であった。正常双胎例も含め、再発例は認めなかった。

発達面では個体差が大きく、頸定は3~6カ月、寝返りは8~12カ月、坐位は8~17カ月、一人歩きは1才6カ月~3才とばらつきが目立った。

身体の成長曲線を男女2才までと2才以降に分けて図1に示した。2才までは-1SD前後の成長をみるが、2才以降の成長の遅れは顕著となり、特に身長は-3SDをたどる。しかし男女いずれも11才より成長のスパートをみ、二次性徴の発来にいたる。最終身長は男児で150cm、女児で140cm程度に達すると予想される。

新生児期から学童期に至る各段階での問題点を表2に示した。新生児・乳児期の問題で最も多いものとして肺炎等繰り返す気道感染症、および誤嚥が挙げられ11例(69%)で認められた。次に哺乳不良8例(50%)、嘔吐6例(37%)が認められた。幼児期の問題としては便秘の訴えが最も多く、7例(44%)で認められた。乳児期の繰り返す気道感染は成長とともに改善傾向を示した。ほ

ぼ全例でこの時期から地域の訓練会への参加が始まっている。しかしこの幼児期の新たな問題として痙攣発作の出現がある。痙攣発作のみられた3例とも2~3才に最初の発作が出現し、抗痙攣剤の定期投与が開始されている。また内分泌学的異常を伴わない早発乳房症が女児2例で認められ、さらに性器出血を伴う思春期早発症が1例で認められた。詳細については今後さらに検討を要するがこうした内分泌的異常の傾向は今回の調査で初めて明らかになった。

学童期へ入ると精神運動発達の加速化が著明となり、ほぼ8才頃より身辺自立が可能となる。1例をのぞいて殆どの例で7才以後2語文での言語表出が可能となる。しかし普通教育が可能となった症例は今回の16例では見られなかった。二次性徴の発来は女児3例でそれぞれ14才、12才、11才で初潮を迎え、男児2例それぞれで11才時に変声・恥毛を見ている。二次性徴の発来については一般集団と大きな違いがないことが予想される。またこの時期肥満が急速に進行し、栄養指導がときに必要となる。

合併症の種類・頻度については既に成書にまとめられているとおりであり、関連各診療科の協働体制が必要なことを確認した。

最終到達域についてはまだ観察期間が短いため明確にすることは困難であるが、個人の能力差が大きく影響を及ぼすと思われる。調べ得た症例の知能・発達指数は、検査年齢が一定でないがおおよそ30~50の間にあり、養護学校在学中の者の中には家業の手伝いをできる者もあった。また現在職業訓練校へ通っている者もいた。

現在までRubinstein-Taybi症候群は原因不明で

あったが、今回共同研究者である今泉らにより2番と16番染色体の均衡型相互転座を有する症例が報告され(1991)、その遺伝的背景が明らかにされつつある。2番染色体p13.3と16番染色体p13.3を切断点として相互転座が生じ、それぞれ派生染色体が出来ている。つまり2番あるいは16番いずれかの切断点にRubinstein-taybi症候群に關与する遺伝子が存在し、転座によりその遺伝子が欠失または破壊され、Rubinstein-Taybi症候群が発症した可能性がある。さらに7番染色体と16番染色

体の相互転座を有する症例が最近報告され、その16番染色体の切断点がp13.3であったことから、Rubinstein-Taybi症候群に關与する遺伝子の存在が16p13.3と予測されている。現在Leiden大学との共同研究により分子レベルでの病因解明を検討中である。

多発奇形/精薄症候群の自然歴に關する研究は症例数と時間の面で容易でないことが多い。今後、多施設での共同研究がますます必要となるであろう。

【表1】 Rubinstein-Taybi症候群16例のまとめ

症例	性	年齢	初診時年齢	父年齢	母年齢	出生体重	身長	頭囲	同胞*	出生順位	流産	主な合併症
1	M	21Y 6M	1Y 9M	22	17	3250	56	34	1	1	0	斜視、潜伏聾丸
2	F	16Y11M	2M	30	27	3750	51	34	2	1	0	斜視、
3	M	15Y 6M	2M	32	26	2980	50	33	2	1	0	遠視性乱視、潜伏聾丸
4	F	15Y 2M	8Y 4M	32	29	2640	47	30	1	2	0	斜視、思春期早発症
5	F	15Y 0M	2M	37	32	3334	52		2	3	0	アデノイド
6	F	13Y 7M	日令11	33	35	2815	47	32	1	2	2	潜在性二分脊椎、てんかん
7	F	13Y 6M	9Y11M	28	24	3210	47	33	1	2	0	斜視、ケロイド
8	M	11Y 6M	3M	28	27	2860	49	32	2	2	1	てんかん、ネフローゼ症候群
9	M	11Y 3M	2M	40	35	2745			3	3	0	斜視、潜伏聾丸
10	F	8Y 0M	日令0	26	27	2400	47	31	0	1	0	鎖肛・総排泄溝、左腎低形成
11	F	7Y 2M	1Y 1M	28	24	3500	51	34	1	2	2	斜視、早発乳房、歯肉腫瘍
12	F	6Y10M	日令0	36	32	3850	50	34	1	2	2	てんかん、早発乳房
13	M	6Y 9M	5M	32	32	2950	49	33	0	1	0	潜伏聾丸
14	M	5Y 8M	1Y 9M	30	35	3098	52	32	2	3	0	斜視、そけいヘルニア
15	F	4Y 2M	1Y 1M	31	27	3186	49	33	1	2	0	斜視、異所性蒙古斑
16	F	1Y 8M	日令0	38	31	2380	45	31	1	2	0	頭蓋骨部分欠損
平均	F 10	10Y10M	1Y 7M	31.5	28.9	3059	49.3	32.4	1.25	1.75	0.4	
	M 6											

(\* 発端者を除く)

【表2】各発達段階に於ける問題

新生児・乳児期	
繰り返す気道感染、誤嚥	11/16
哺乳不良	8/16
嘔吐	6/16
幼児期	
便秘	7/16
てんかん	3/16
早発乳房	2/16
思春期早発症	1/16
ネフローゼ症候群	1/16
学童期	
精神運動発達の加速化	
身辺自立の達成 (~8才)	
肥満の進行	

文 献

- 1) Rubinstein J.H.(1990): Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome 1957-1988. Am J Med Genet (Suppl) 6:3-16.
- 2) Imaizumi K. Kuroki Y.(1991): Rubinstein-Taybi syndrome with de novo reciprocal translocation t(2;16)(p13.3;p13.3). Am J Med Genet 38:636-639.

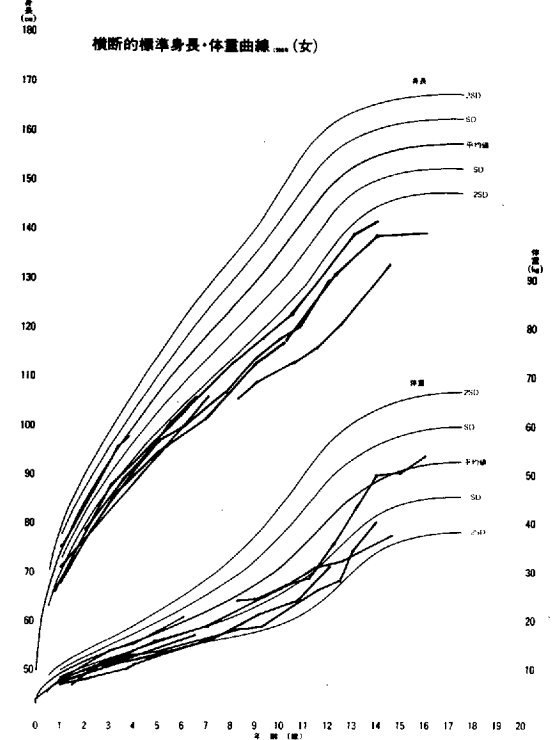
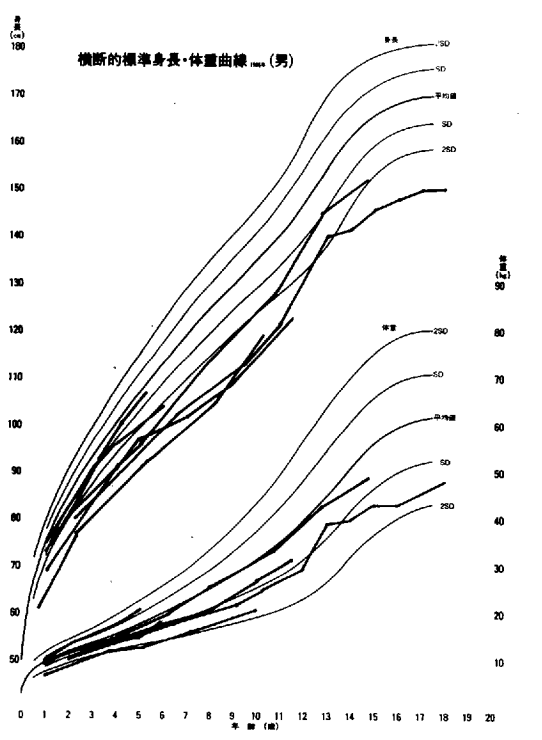
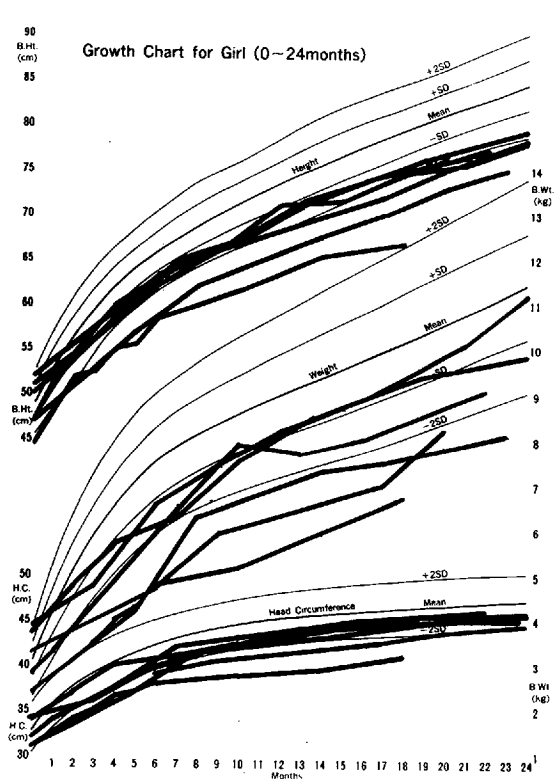
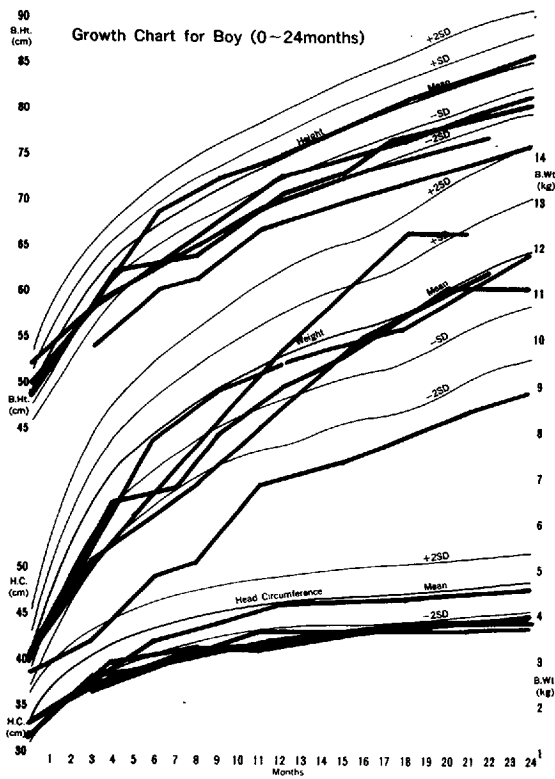


図 1. Rubinstein-Taybi症候群の身体発育曲線



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:Rubinsten-Taybi 症候群児 16 例につき、自然歴をまとめた。平均父母年齢、出生体重・身長は一般集団と有意差を認めず、新生児乳児期は繰り返す気道感染、哺乳不良、嘔吐が多かった。幼児期には便秘が目立ち、痙攣発作が 3 例で認められた。従来記載のない思春期早発症、早発乳房もみられた。また診断価値の極めて高い言語特性を認めた。成長障害にもかかわらず、二次性徴の発来、成長のスパートは一般集団と同様に認められた。