

Rubinstein-Taybi 症候群の自然歴と染色体微細欠失の検討

(分担研究： 先天異常疾患の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究)

黒木良和¹⁾、升野光雄²⁾

要約： Rubinstein-Taybi症候群16例の自然歴についてまとめた。出生時体重、身長、頭囲は一般集団と有意差を認めなかった。成長障害は著明だが、思春期に成長のスパートを認めた。最終身長は男性では150 cm、女性では140 cmと予想された。発達指数は30から50台であった。生命予後は良好であるが、新生児期、乳児期には多くの医療管理を要した。今後の多施設での共同調査のための共通患者質問用紙を作製した。FISHにより、1例に染色体16p13.3の微細欠失を認めた。

見出し語：

Rubinstein-Taybi 症候群、自然歴、染色体微細欠失、16p13.3

[研究目的]

Rubinstein-Taybi症候群 (RSTS)は、幅広い母指趾、特徴的顔貌、低身長、精神運動発達遅滞を伴う奇形症候群である。発生頻度は12万5千人に1例とされている¹⁾。近年、一部のRSTS患者において染色体16p13.3の微細欠失が証明され、病因遺伝子の単離が期待されている²⁾。こうした多発奇形/精薄症候群 (MCA/MR) 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および長期的予後改善に有用であり、さらに患者を支える家族や療育、医療などの関連領域からの理解を得るのに役立つ。そのため16例のRSTS症例の自然歴を検討した。さらに、染色体微細欠失

の有無についても検討した。

[対象と方法]

対象は神奈川県立こども医療センター遺伝科受診中のRSTS症例16例(男6例、女10例)で、年齢は4歳から18歳、観察期間は4年から18年である。診断は遺伝科医師の臨床診断に基づいている。全例が典型例で、眼瞼裂斜下、上顎低形成、尖ったオトガイなどの特徴的顔貌、幅広い母指趾を認めた。経過観察体制は3歳までは3ヶ月から6ヶ月毎に、3歳以降は1年毎に身体計測ならびに診察、発達チェックを行なっている。必要に応じて合併症管理のため関連各科へ併診し、生活予後の改善を図っている³⁾。これらの臨床記録に基

1) 神奈川県立こども医療センター 重症心身障害施設 2) 同 遺伝科
(Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center)

づいて自然歴を検討した。染色体相互転座を伴う1例⁴⁾を含む15例についてRT1 (D16S237) コスミドをプローブとしてFluorescence *in situ* hybridization (FISH)^{5, 6)}により16p13.3の微小欠失について検討した。

[結果]

RSTSの自然歴

1) 新生児期および家族歴

平均在胎週数は40週、平均出生時体重は3059 g、平均身長49.3 cm、平均頭囲32.4 cmと一般新生児集団と有意差を認めなかった。出生時平均父年齢は31.5歳、平均母年齢は28.9歳で一般集団と有意差を認めなかった。発端者を除いた同胞数は平均1.25、出生順位は平均1.75であり、5家系において発端者出生後拳児に至った。全て孤発例で同胞への再発は認めず、平均流産率は0.4であった。

2) 精神運動発達歴

発達面には個体差が大きく、定頸は3ヶ月から6ヶ月にわたり、平均4.2ヶ月 (n=8)、坐位は7ヶ月から17ヶ月で平均10.6ヶ月 (n=13)、独歩は17ヶ月から60ヶ月にわたり平均29.2ヶ月 (n=12)、初言語は13ヶ月から40ヶ月で平均27.2ヶ月 (n=12)であった (図1)。

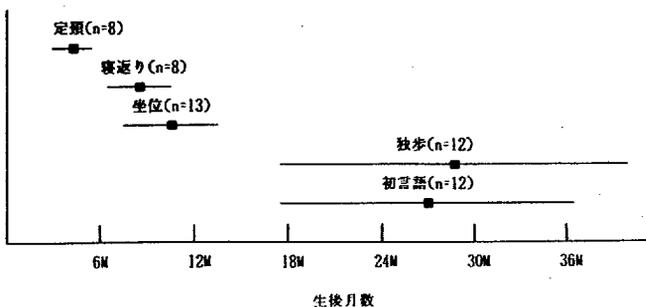


図1 Rubinstein-Taybi 症候群児の発達の指標。—■—平均

7例におけるIQあるいはDQは33から59であった。転座例ではIQ 68と発達遅滞は軽度であった。身辺自立 (排泄、摂食、衣服の着脱) は遅くとも8歳までには完了していた。

3) 成長、二次性徴発現

出生時の身体計測値はほぼ正常であるが、生後数ヶ月より成長障害が明瞭になってくる。身長は男女とも2歳以降は-2 SD以下となる。男児では成長のスパートが11歳頃より認められ、約2年間続いた。女児でも10歳頃よりスパートがみられ、ほぼ2年間続いた。学童期には肥満傾向が目立つようになる (図2-5)。二次性徴は男女とも成長のスパートを認める頃より発来した。女児では平均13歳で初潮をみた。

4) 発育段階別問題点

新生児期、乳児期には繰り返す気道感染症、誤嚥が最も多く63%にみられた。哺乳不良は56%、嘔吐は50%にみられた。幼児期では便秘が最も多く44%にみられた。学童期になると精神運動発達遅滞の加速化、肥満の進行がみられるようになった。

5) 合併症

頻度の高いものを挙げると斜視、屈折異常、停留睪丸などである。重篤な内臓合併症は少なく、生命予後は良好と考えられた。癲癇が3例、脳梁欠損1例、早発乳房2例、思春期早発症1例、ケロイド、骨折、石灰化上皮腫が各々3例にみられた。

6) 多施設共同調査のための質問用紙の作製

さらに検討症例数を増すために、多施設による共同調査を目的とし共通の患者質問用紙を作製した。プライバシー保護のためID情報

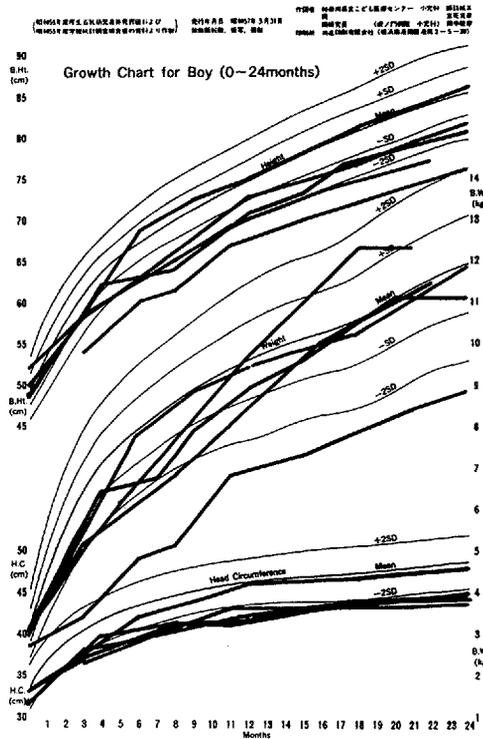


図2 Rubinstein-Taybi 症候群男児の成長曲線(2歳未満)

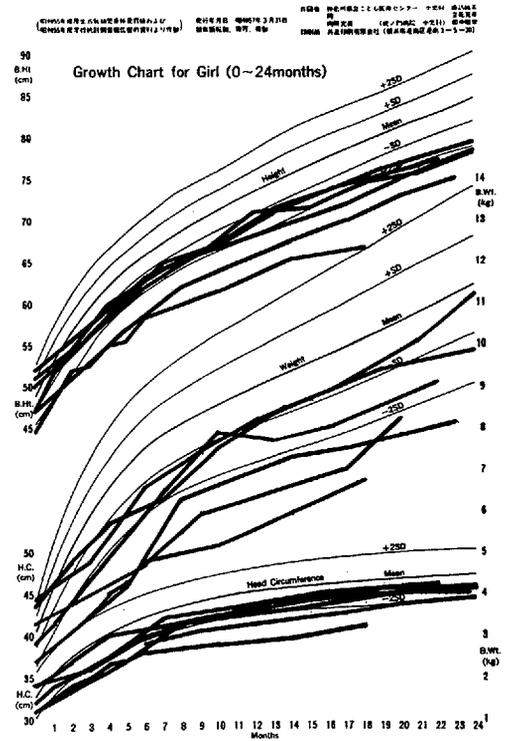


図3 Rubinstein-Taybi 症候群女児の成長曲線(2歳未満)

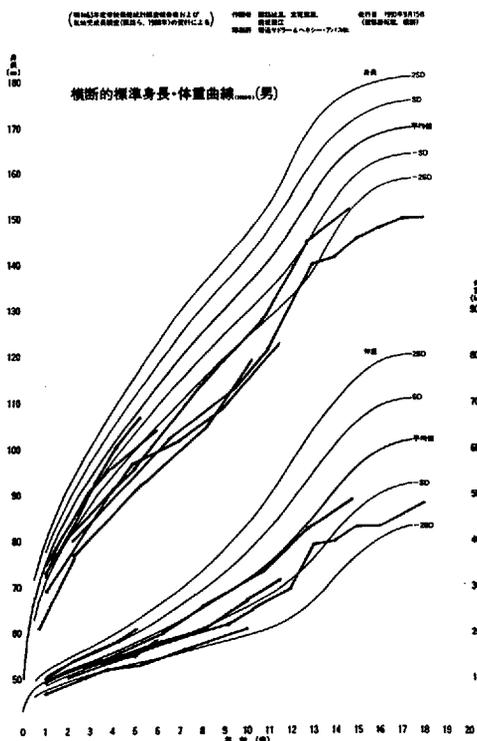


図4 Rubinstein-Taybi 症候群男児の成長曲線

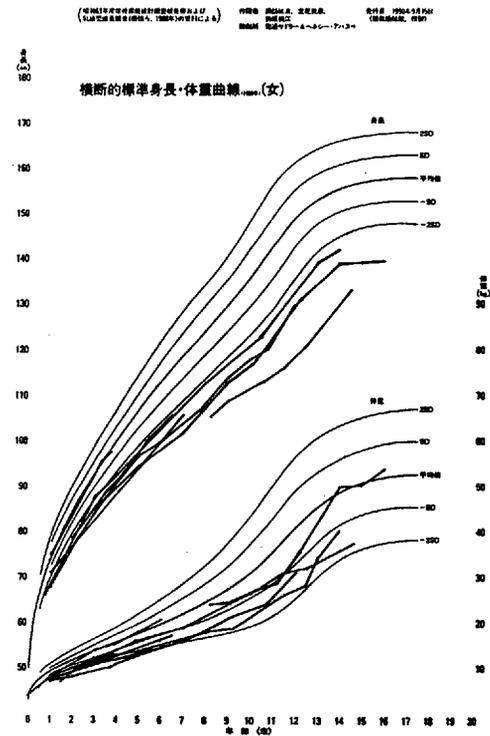


図5 Rubinstein-Taybi 症候群女児の成長曲線

の潜在化を配慮した。詳細な家族歴、家系図の記載にも重点をおいた。発育段階別にみられやすい問題点について聴取するとともに、それらによる入院歴も記入し、入院率の算定を可能にした。学齢期にはどのような教育状況にあるかを把握できるようにした。

染色体微細欠失の検討

相互転座例を除く14例においては染色体G分染法では異常を認めなかった。FISHにより分析した15例のうち染色体異常を伴わない1例にRT1(D16S237)コスミドの欠失を認めた(図6)。この欠失例は14歳女児でRSTSの典型的臨床像を呈していた。頭部MRIでは脳梁欠損、脳室拡大、Chiari-I奇形を認めた⁷⁾。両親の染色体分析は協力が得られていない。オランダ在住のRSTS患者では24名中6名にRT1の欠失を認めているが²⁾、日本人RSTS患者においても16p13.3の微細欠失が病因の一つであることが確認された。今後、RSTS原因遺伝子の単離が望まれる。

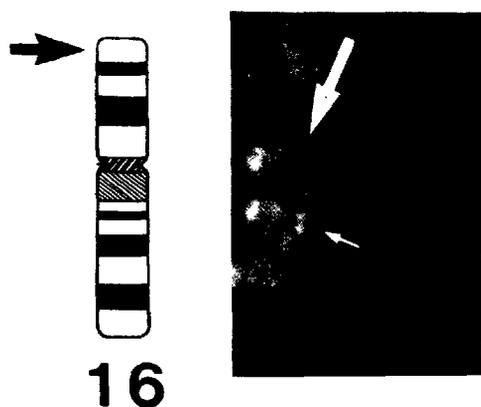


図6 16p13.3の微細欠失を示す部分核型。
大矢印はRT1の欠失を示す。

文献

- 1) Hennekam RCM, Stevens CA, Van de Kamp JJP (1990): Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet [Suppl]* 6:56-64.
- 2) Breuning MH, Dauwerse HG, Fugazza G et al. (1993): Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. *Am J Hum Genet* 52:249-254.
- 3) 黒澤健司、今泉清、升野光雄、黒木良和 (1993): Rubinstein-Taybi症候群の自然歴. *日児誌* 97:1442-1448.
- 4) 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.
- 5) Takahashi E, Hori T, O'Connell P, Leppert M, White R (1990): R-banding and nonisotopic in situ hybridization: precise localization of the human type II collagen gene (COL2A1). *Hum Genet* 86:14-16.
- 6) Masuno M, Kano M, Fukao T, Yamaguchi S, Osumi T, Hashimoto T, Takahashi E, Hori T, Orii T (1992): Chromosome mapping of the human mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase gene to 11q22.3-q23.1 by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 60:121-122.

7) Masuno M, Imaizumi K, Kurosawa K, Makita Y, Petrij F, Dauwerse HG, Breuning MH, Kuroki Y (1994): Submicroscopic deletion of chromosome region 16p13.3 in a Japanese patient with Rubinstein-Taybi syndrome. Am J Med Genet 53:352-354.



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:Rubinstein-Taybi 症候群 16 例の自然歴についてまとめた。出生時体重、身長、頭囲は一般集団と有意差を認めなかった。成長障害は著明だが、思春期に成長のスパートを認めた。最終身長は男性では 150cm、女性では 140cm と予想された。発達指数は 30 から 50 台であった。生命予後は良好であるが、新生児期、乳児期には多くの医療管理を要した。今後の多施設での共同調査のための共通患者質問用紙を作製した。FISH により、1 例に染色体 16p13.3 の微細欠失を認めた。