

## 102 ルビンシュタイン・テイビ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ルビンシュタインとテイビが、精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾をもつ7症例を報告したのが最初で、以後、同様の症例が報告され、ルビンシュタイン・テイビ (Rubinstein-Taybi) 症候群と呼称される多発奇形症候群。

#### 2. 原因

16p13.3に座位する *CREB-binding protein* 遺伝子 (*CREBBP* or *CBP*) が責任遺伝子と判明したが、ほとんどが散発例。原因遺伝子の *CREBBP* はヒストンアセチルトランスフェラーゼであり、ルビンシュタイン・テイビ症候群はヒストンアセチル化異常症と考えられる。

#### 3. 症状

精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾

##### a. 周産期

ときに羊水過多を認める。ほとんどが満期産で、出生時体格も標準のことが多い。

##### b. 成長・発達

低身長を示す。平均最終身長は男性で約 152cm、女性で約 143cm。精神発達遅滞は必発である。通常IQは40~50台。

##### c. 頭部・顔面

特異顔貌: 小頭、大泉門開大、前頭部突出、太い眉毛、長い睫毛、眼陰裂斜下、内眼角贅皮、眼間開離、上顎低形成、幅広い鼻稜、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔、小さい口、小顎、耳介変形、後頭部毛髪線低位

##### d. 眼科

斜視、屈折異常、鼻涙管閉塞、白内障、緑内障

##### e. 四肢・体幹

幅広い母指・母趾(ときに横側に偏位)、幅広い末節骨、第5指内彎、指尖の皮膚隆起、手掌単一屈曲線、扁平足、関節過伸展、頸椎後弯、脊椎側弯、停留睾丸、小陰茎、尿道下裂、膀胱尿管逆流症

##### f. 皮膚

多毛、前頭部の火焰状母斑、ケロイド形成、ときに石灰化上皮腫

##### g. 神経学的所見

筋緊張低下、てんかん、脳波異常

##### h. ときにみられる症状

5~10%に良性・悪性腫瘍((特に脳、神経堤由来組織)、思春期早発、脳梁欠損、先天性心奇形、膝蓋骨(亜)脱臼

#### 4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。早期の合併症に対応することで長期的予後の改善をはかる。

#### 5. 予後

新生児・乳児期には反復性呼吸器感染、哺乳障害、嘔吐、誤嚥、便秘が問題となる。

学童期になると精神運動発達遅滞や肥満傾向がみられる。悪性腫瘍の合併以外は、一般に、生命予後は良好である。先天性であり、多臓器の障害は慢性かつ持続的であり、生活面での長期にわたる支障を来す。合併症の治療を積極的に行い、QOLの向上に努める。てんかんのコントロールも重要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 200 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

#### 4. 長期の療養

必要(精神運動発達遅滞を伴う。)

#### 5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

#### 6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たす場合を医療費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と新基準に基づく有病率の調査」

研究代表者 独立行政法人国立成育医療研究センター器官病態系内科部遺伝診療科 医長 小崎里華

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

### <診断基準>

確定診断例及び臨床診断例を対象とする。

必発症状:精神発達遅滞

主要症状:①幅広の拇指・幅広の母趾

②コルメラの延長

③濃い眉毛・長い睫毛

### 診断のカテゴリー

確定診断:主要症状のいずれかから本症を疑い、原因遺伝子(*CREBBP* 遺伝子、*EP300* 遺伝子等)に変異を認める。

確定診断:主要症状のいずれかから本症を疑い、*CREBBP* 遺伝子を含む 16 番染色体短腕に欠失を認める。

臨床診断:精神発達遅滞を伴い、主要症状①～③の症状を満たす。

### <重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)又は基準(ウ)を満たす場合を対象とする。

基準(ア):症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか1つ以上続く場合

基準(イ):現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ):治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち1つ以上を行う場合

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。