

Rubinstein-Taybi症候群 健康管理と疾患概要

※集団外来開催時の資料を基本にしています。

※改訂を加えていますが情報が古い場合があります。

※情報保護のため、個人利用以外の二次利用は禁止しています。

集団外来開催日：2024年6月21日(第5回Rubinstein-Taybi
症候群)

最終レビュー日：2025年12月1日

Rubinstein-Taybi症候群 (RTS) 集団外来

埼玉県立小児医療センター 遺伝科
大場 大樹

2024.6.21開催

最新のトピックス

- ✓ 国際的な診断、健康管理指針の報告
- ✓ 2024年3月に出たばかり(最新)
- ✓ 一部、自然歴情報の記載もある

記載内容の出典

- ・ **Diagnosis and management in Rubinstein-Taybi syndrome: first international consensus statement**
- ・ Lacombe D, et al. J Med Genet 2024
- ・ **GeneReviews®**

過去のRTS集団外来

- ✓ 約5年に1度の開催
- ✓ 埼玉県内の方を中心に約10家族の方が参加
- ✓ 疾患概要、健康管理支援を中心に情報提供
- ✓ 情報提供後は家族交流

開催日	テーマ	参加家族数 (県内, 県外)	参加人数 (県内, 県外)
2018年4月27日	疾患概要と健康管理	10	27
2013年9月10日	同上	7	14
2008年12月19日	同上	9	19
2001年11月30日	同上	13	24

遺伝科初診:2015～2024年度

疾患名	人数
Down症候群	732
神経線維腫症 I 型	228
Noonan症候群(関連疾患)	72
22q11.2欠失症候群	57
Williams症候群	49
歌舞伎症候群	43
Beckwith-Wiedemann症候群	43
Marfan症候群	38
Sotos症候群	36
Prader-Willi症候群	32
片側肥大	32
18トリソミー	25
結節性硬化症	23
Angelman症候群	21
CHARGE症候群	19
軟骨無形成症	19
色素失調症	19
Coffin-Siris症候群	18
Russell-Silver症候群	17
2型コラーゲン異常症	17

疾患名	人数
鰓弓症候群	16
Rubinstein-Taybi症候群	15
Cornelia de Lange症候群	14
骨形成不全症	14
13トリソミー	13
5pモノソミー症候群	12
4pモノソミー症候群	11
巨脳症一毛細血管奇形症候群	11
Turner症候群	10
Cowden症候群	10
Ehlers-Danlos症候群	9
瞼裂狭小症候群	9
Pitt-Hopkins症候群	8
Crouzon症候群	8
Klinefelter症候群	8
Smith-Magenis症候群	7
KBG症候群	7
Legius症候群	7
Coffin-Lowry症候群	5
Treacher Collins症候群	5

2025年12月1日時点

診断

歴史

- ✓ 1963年 RubinsteinとTaybiが報告
- ✓ 1991年 日本からの症例報告
(2番染色体か16番染色体のどちらかに原因と推測)
- ✓ 1994年 日本から16p13.3微細欠失例の報告
- ✓ 1995年 原因遺伝子の *CREBBP* を同定
- ✓ 2005年 もうひとつの原因である *EP300* の同定
- ✓ 2015年 小児慢性特定疾病/指定難病

特徴

特異性の高い特徴として

- ✓ 放射状(外側)に曲がった親指
- ✓ 特徴的な笑顔
- ✓ ケロイド形成
- ✓ 妊娠高血圧症

その他に

発達の遅れ、低身長 先天性心疾患、腎形態異常、幅の広い親指

診断

臨床診断

身体的特徴からの診断

<利点>

典型症状は速やかに診断できる

遺伝子検査陰性でも診断可能

<留意点>

非典型例の診断が難しい

類似疾患との鑑別が必要

遺伝学的診断

染色体や遺伝子検査による診断

症状が非典型でも診断可能

決まった基準で診断ができる

検査結果の解釈に悩む場合がある

遺伝子診断が見つからないこともある

臨床診断基準

1. 頭蓋顔面の特徴(3項目以上)

- a. アーチ状の眉毛
- b. 瞼裂斜下
- c. 目立つ鼻梁
- d. 下に突き出た鼻柱
- e. 高口蓋
- f. 特徴的な笑顔

3点(dもしくはfを含む場合は4点)

2. 骨格

- a. 外側に曲がった母指趾
- b. 幅の広い母指
- c. 幅の広い母趾

b,cのいずれかを満たす場合:3点

aを満たしている場合:4点

3. 成長

- a. 小頭
- b. 子宮内発育遅延
- c. 幅の広い母趾

いずれかを満たす場合:2点

4. 発達

- a. 発達の遅れ、知的障害

2点

5. その他

- a. 母の妊娠高血圧症
- b. ケロイド形成
- c. 多毛

3点(aもしくはbを満たす場合)

診断確定	≥ 12点
RTSはおおよそ確定	8-11点
RTSの可能性あり	5-7点
RTSとしては非典型	0-4点

遺伝学的診断

✓ *CREBBP*と*EP300*が既知の原因遺伝子

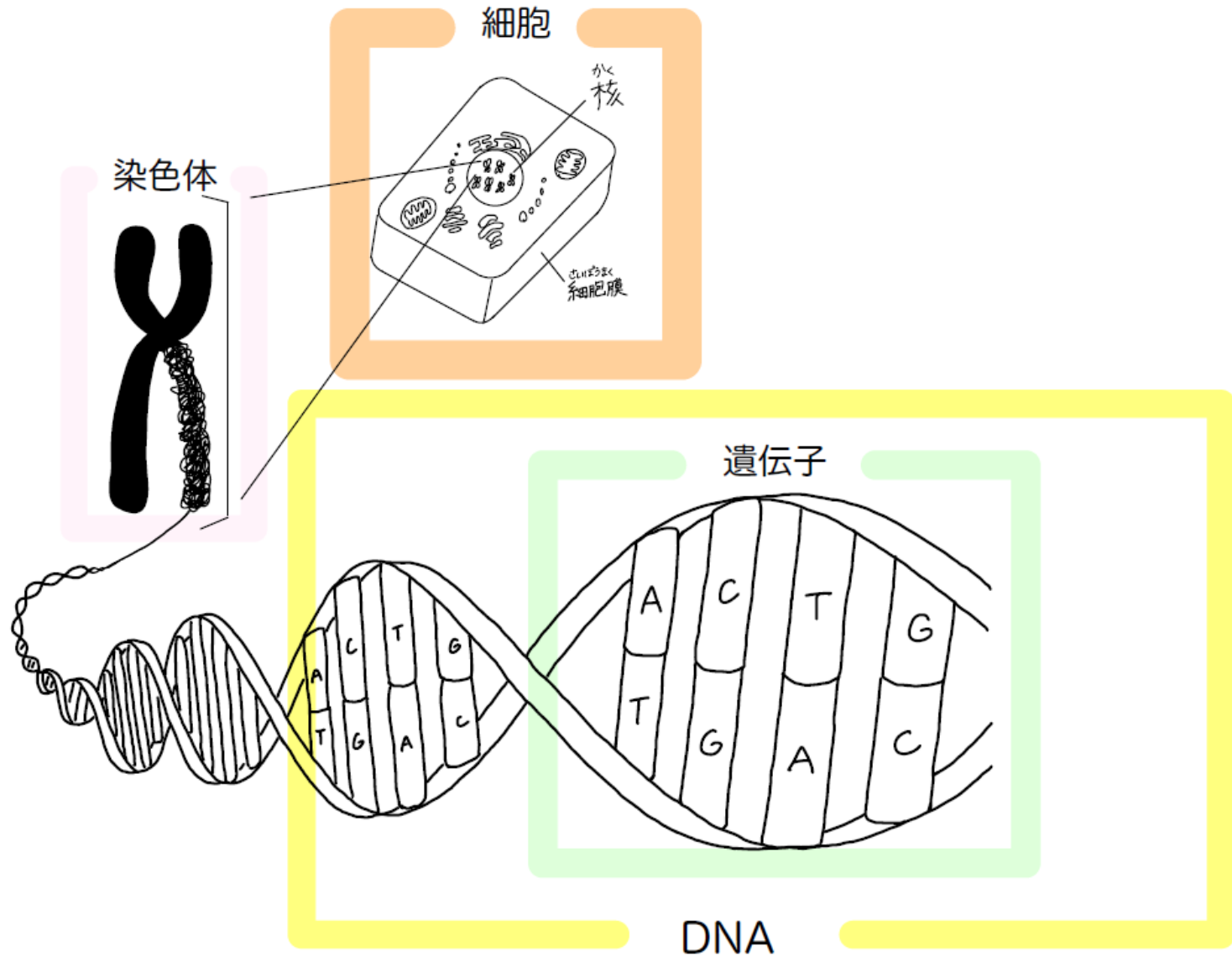
✓ RTSの遺伝子検査は保険収載

✓ 遺伝学的診断の内訳

<i>CREBBP</i>	55-75%
<i>EP300</i>	8-10%
遺伝子変異の同定なし	20-30%

必ずしも遺伝子診断がつくわけではない

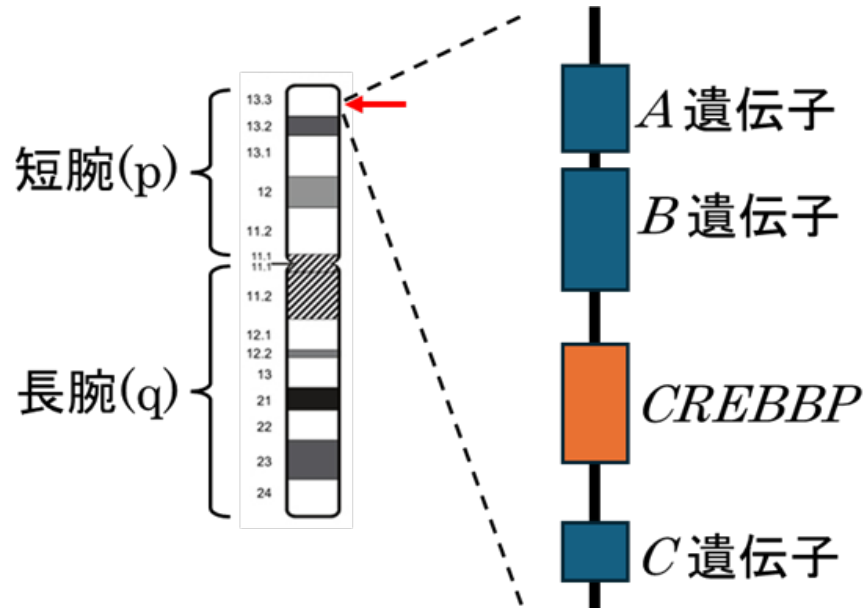
遺伝情報とは



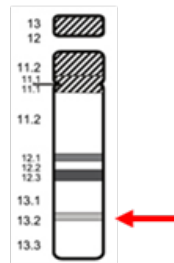
原因遺伝子: *CREBBP*, *EP300*



16番染色体



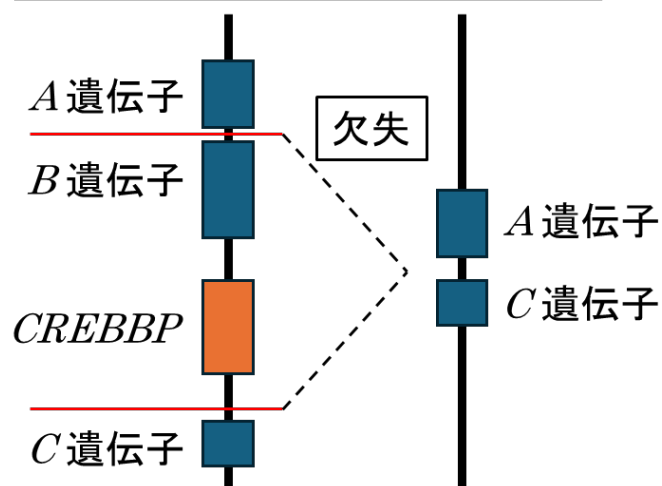
22番染色体



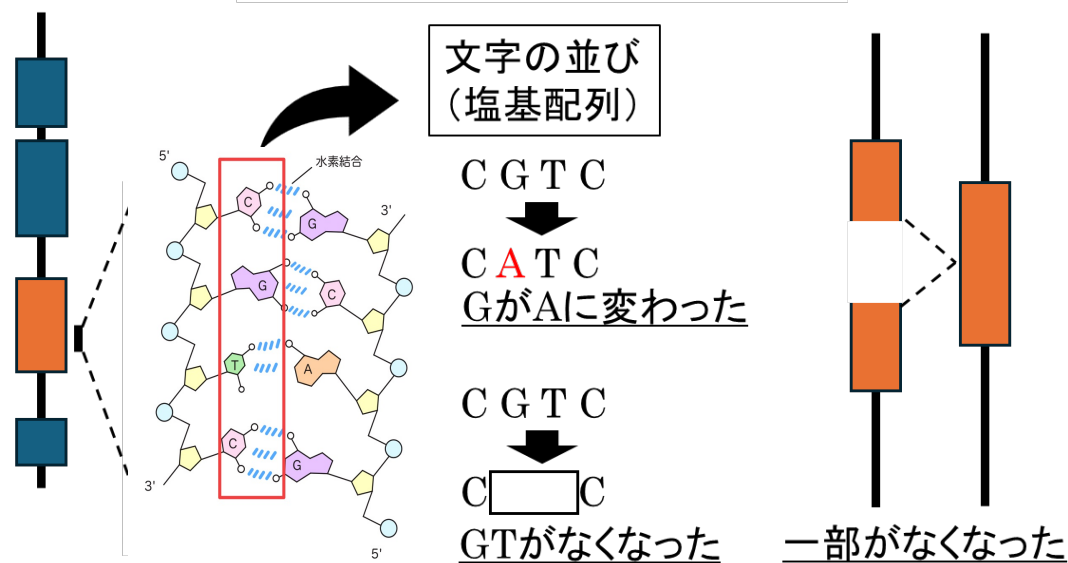
- *CREBBP* : 16p13.3領域
- *EP300* : 22q13.2領域

遺伝子の変化の種類(遺伝型)

CREBBP の欠失 (欠失型)



遺伝子内の変化 (遺伝子内変異)



5-10%

染色体検査
FISH法
マイクロアレイ

60-80%

遺伝子検査
(サンガー法、次世代シーケンス)

10-35%

MLPA法
マイクロアレイ

遺伝型と表現型

- ✓ 遺伝子内変化の種類と症状の相関性は不明
- ✓ *CREBBP*のエクソン30-31のミスセンスバリエーションはRTSと異なる症状をもつ (Menke-Hennekan症候群)

身体合併症と健康管理

成長

- ✓ RTSのお子さんは小柄

男女ともに最終身長は約-3SD

- 男性:153cm
- 女性:142cm

- ✓ 多くの場合は、成長ホルモン分泌は正常

成長経過から強く疑う場合はGH分泌試験

- ✓ 学童期以降から肥満が目立つ(約30%)

発達

- ✓ RTSのほとんどの発達遅れを認める
 - *CREBBP* : ほぼ全例
 - *EP300* : 94%
- ✓ 発達遅れには幅がある: RTS全体のIQ 25-79
- ✓ 発語より理解(言語、非言語問わず)が進む傾向
非言語コミュニケーション(ジェスチャーなど)の活用

	平均月齢	幅(ヶ月)	定型発達(ヶ月)
座位保持	16	9-24	6-12
独歩	35	11-80	12-18
有意語	24	6-84	8-18

神経

✓ RTSで脳形態異常の合併は多い

- 脳梁欠損/低形成 : 75%
- 脳室周囲白質信号異常 : 60%
- 小脳虫部低形成 : 60%

嗅球欠損、キアリ奇形、下垂体低形成、Dandy-Walkerバリエーション

✓ 60-70%に非特異的な脳波異常

- 治療を要するてんかんの発症は10-30%
- 治療は一般的な抗てんかん薬選択

定期的な脳波(発作なしの場合)、MRIの推奨はない

性格

- ✓ 愛嬌があって穏やかな性格
- ✓ 他者とのコミュニケーションを好む
- ✓ 集中力を維持しにくい
- ✓ 時にこだわりやかんしゃく
- ✓ 騒音や人混みが苦手
- ✓ 不安や気分変動が生じやすい(思春期以降)

環境整備と非言語コミュニケーションの活用

栄養・消化器

- ✓ 約90%に摂食障害や便秘を含む消化器合併症
 - 便秘の合併は60-70%と最多
- ✓ 新生児期、乳児期には哺乳不良が多い
 - 時にチューブ栄養を必要とする
 - 1歳前後までに改善されることが多い
- ✓ 胃食道逆流(GER)による哺乳不良もありうる
 - プロトンポンプ阻害剤(PPI)が有効との報告も
 - 外科治療は内科治療や栄養管理の後に検討

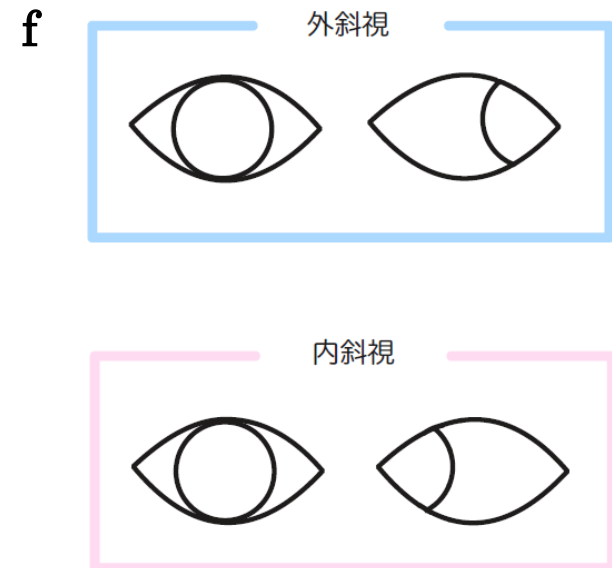
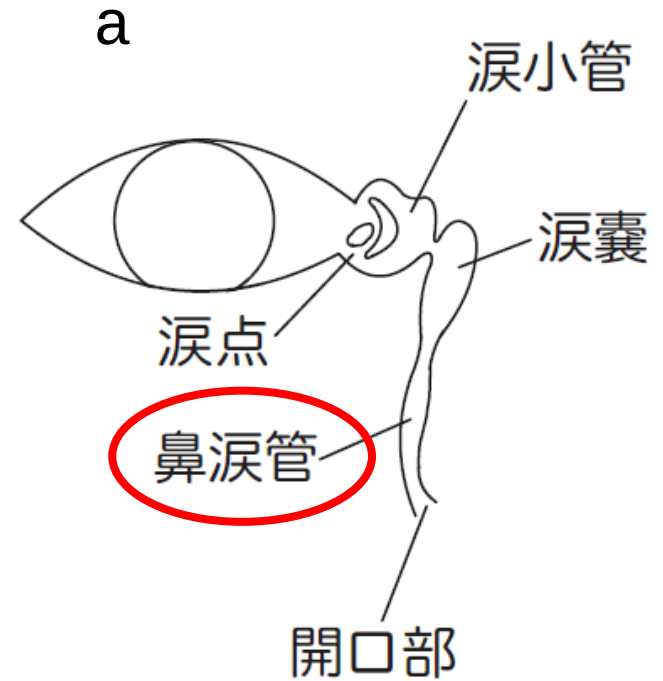
皮膚

- ✓ 約20%にケロイド形成を認める
 - 年齢(成人期)
 - ホルモンバランス
 - 外的要因(外傷、炎症、手術)
- ✓ 程度により様々な治療(再発率が高い)
 - ステロイド注入
 - レーザー治療
 - 冷凍凝固
 - 外科切除
- ✓ 石灰化上皮腫(毛包にできる良性腫瘍)も生じやすい

眼科

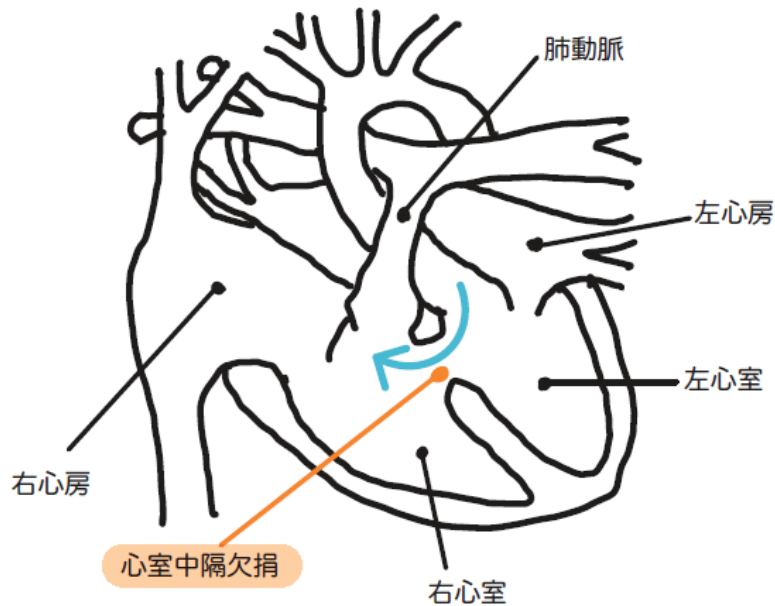
✓ 約80%に何らかの眼科合併症

- a. 鼻涙管狭窄
- b. コロボーマ
- c. 網膜形態異常
- d. 屈折異常(近視、遠視、乱視)
- e. 緑内障、白内障
- f. 斜視



循環器

心室中隔欠損症



- 合併頻度は30%

先天性心疾患の一般罹患頻度は1%

- 頻度の高い先天性心疾患
 - 動脈管開存; PDA
 - 卵円孔開存; PFO
 - 心房中隔欠損症; ASD
 - 心室中隔欠損症; VSD
- 約20%に外科治療を要する

腎・泌尿器

✓ 腎臓や膀胱の形態・機能異常:20%

- 馬蹄腎;左右の腎臓が癒合したもの
- 低形成腎
- 水腎症
- 膀胱尿管逆流

✓ 外性器の形態異常

- 停留精巣:60%
- 尿道下裂:10%

新生児/乳児期

幼児期

学童期

低身長、体重増加不良
成長経過の確認

低身長
成長経過の確認

低身長
成長経過の確認

哺乳不良、胃食道逆流
チューブ栄養、GER検査
内服加療、(外科治療)

肥満
栄養指導

筋緊張低下、発達の遅れ
療育
理学療法

筋緊張低下、発達の遅れ
療育
理学療法、作業療法、言語療法

発達の遅れ
就学先、デイサービス、民間療育

精神・行動
生活環境の調整、精神科診察
代替えコミュニケーション

眼科(診察)
鼻涙管狭窄、コロボーマ

眼科(診察)
鼻涙管狭窄、屈折異常、斜視

眼科(診察)
屈折異常、斜視

循環器(心エコー)
先天性心疾患

耳鼻科(診察)
中耳炎

耳鼻科(診察)
中耳炎、睡眠時無呼吸(肥満に関連)

腎泌尿器(腹部エコー、診察)
馬蹄腎、水腎症、膀胱尿管逆流
停留精巣、尿道下裂

歯科(診察)
歯芽萌出、口腔内衛生管理

歯科(診察)
歯芽萌出、歯列不正、口腔内衛生管理

循環器、腎泌尿器
合併症の経過フォロー

代謝内分泌(診察、血液検査)
思春期発来、高尿酸血症(肥満に関連)

皮膚
ケロイド形成、石灰化上皮腫

循環器、腎泌尿器
合併症の経過フォロー

成人期

✓ 行動/精神面の問題(約80%)

- 不安障害
- 自傷、他害
- 気分障害

➡ 精神科

✓ 睡眠障害(約60%)

➡ 耳鼻科

✓ ケロイドの進行含む皮膚の問題(65%)

➡ 皮膚科
形成外科

✓ 肥満とそれに伴う生活習慣病

➡ 内科

福祉と療育

小児期の福祉制度

- 特別児童扶養手当：1歳以降
 - ✓ お子さんの発達状況に合わせて取得を検討
- 療育手帳：3歳頃
 - ✓ 知的な遅れのあるお子さんが対象
- 身体障害者手帳
 - ✓ 歩行困難による肢体機能障害など
- 小児慢性特定疾病
 - ✓ 認定基準を満たすお子さんが対象

特別児童扶養手当

目的

精神又は身体に障害を有する児童について手当を支給することにより、これらの児童の福祉の増進を図ることが目的。

支給要件

20歳未満で精神又は身体に障害を有する児童を家庭で監護、養育している父母等に支給。

手当の適用

眼科疾患、耳鼻科疾患、循環器疾患、腎疾患、血液疾患、肢体不自由
知的障害

※概ね発達/知能指数(DQ/IQ)50未満が対象、所得制限あり

療育手帳

- 療育手帳は、児童相談所又は知的障害者更生相談所において、知的障害があると判定された方に交付される手帳です。
- 療育手帳をお持ちの方は、障害者総合支援法に基づく障害福祉サービスや、各自治体や民間事業者が提供するサービスを受けることが出来ます。
- 療育手帳制度は、各自治体において、判定基準等の運用方法を定めて実施されております。
- 具体的な手続方法等については、お住まいの市町村の担当窓口にお問い合わせください。

身体障害者手帳

概要

身体障害者福祉法に定める身体上の障害がある者に対して、都道府県知事、指定都市市長又は中核市市長が交付する。

交付対象者

別表に定める障害の種類(いずれも、一定以上で永続することが要件とされている)

視覚障害、聴覚の障害、音声機能、言語機能又はそしゃく機能の障害

肢体不自由、心臓、腎臓又は呼吸器の機能の障害、膀胱又は直腸の機能の障害

小腸の機能の障害、肝臓の機能の障害。

※交付にあたり指定医による診断書が必要

小児慢性特定疾病

- 医療費助成、入院中の食事代や日常用具の補助
 - 13. 染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群
 - ✓ 4.ルビンシュタイン・テイビ症候群
 - ✓ 認定基準あり
- 「診断の手引き」→「当該事業における対象基準」参照

発達支援・福祉支援の関わり

時期	乳幼児期	学童期	成人期
利用施設 サービス	療育センター 児童発達支援施設 ✓ 市・区・町・村 ✓ 民間 訪問看護・リハビリ	学校(支援学校、支援学級) 教育相談 放課後ディサービス 民間療育	障害者雇用 就労移行支援事業 就労継続支援事業 生活介護
検討される 公的支援	特別児童扶養手当 身体障害者手帳 小児慢性特定疾病	特別児童扶養手当 療育手帳 身体障害者手帳 小児慢性特定疾病	心身障害者福祉手当 療育手帳 身体障害者手帳 障害基礎年金

● 学童期終了後の生活・就労支援の相談窓口

- ✓ 相談支援事業所 : 福祉支援計画の相談
- ✓ 障害者就業・生活支援センター : 就業、生活面の一体的な相談支援

青年・成人期の福祉制度

- 障害年金

- ✓ 20歳の前後3ヶ月に申請可能

- 障害支援区分の医師意見書

- ✓ 18歳以降で生活介護等の福祉サービス利用時

※現行制度では指定難病には該当項目なし

心身障害者医療費支給

● 健康保険による一部負担金(保険診療分)の全額補助

✓ 対象

- 身体障害者手帳 : 1・2・3級のいずれか
- 療育手帳 : ㊤・A・Bのいずれか

✓ 対象外項目

- 保険診療の対象にあたらない費用
- 健康保険から高額療養費が支給されるとき
- 交通事故や仕事中のケガなど、他の制度から医療費が支給されるとき

こども医療費対象年齢以降の医療費補助制度

指定難病

- 指定難病102:ルビンシュタイン・テイビ症候群

- ✓ 認定基準あり

重症度分類に無いように合致した場合に認定

<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