

201024111A

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

H22-難治-一般-056

22q11.2欠失症候群の原因解明、管理、治療に関する研究

平成22年度研究報告書

平成23年3月

研究代表者

中西敏雄

目 次

研究班・・ 1

〔Ⅰ〕 総括研究報告

研究代表者 中西敏雄 東京女子医科大学循環器小児科 教授・・・・・・・・ 3

〔Ⅱ〕 分担研究報告

「22q11.2欠失症候群にみられる先天性心疾患の

心臓流出路にみられる遺伝子発現の変化に関する研究」

研究分担者 白石 公 国立循環器病研究センター小児循環器 部長
・・ 2 2

「成人期22q11.2欠失症候群における問題点とその対策」

研究分担者 丹羽公一郎 千葉県循環器病センター小児科 部長・・・・・・・・ 2 5

「22q11.2欠失症候群の管理、治療に関する研究」

研究分担者 朴 仁三 榊原記念病院小児科 部長・・・・・・・・・・・・・・・・ 3 0

「22q11.2欠失症候群の臨床像に関する研究」

研究分担者 賀藤 均 国立成育医療センター循環器科 医長・・・・ 3 3

研究班

研究代表者

中西敏雄 東京女子医科大学医学部循環器小児科 教授

研究分担者

松岡瑠美子 東邦大学小児科第1講座 客員教授

高垣洋太郎 東京女子医科大学循環器小児科・蛋白化学・分子生物学 客員教授

西澤 勉 自治医科大学医学部、感染・免疫学講座ウイルス学部門 講師

白石 公 国立循環器病センター小児循環器診療部・循環器小児科学 部長

丹羽公一郎 千葉県循環器病センター小児循環器学 部長

朴 仁三 榊原記念病院小児小児循環器学 部長

賀藤 均 国立成育医療センター循環器科 医長

研究協力者

城尾邦隆 九州厚生年金病院 副院長

森 克彦 榊原記念病院 顧問

小野安生 静岡県立こども病院循環器科 第一診療部長兼循環器科医長

安河内 聡 長野県立こども病院循環器科 部長

三浦 大 清瀬小児病院循環器科 医長

中島弘道 千葉県立こども病院循環器科 部長

村上智明 千葉県循環器病センター成人先天性心疾患診療部 主任医長

豊原啓子 東京女子医科大学医学部循環器小児科 助教

清水美妃子 東京女子医科大学医学部循環器小児科 助教

〔 I 〕 総括研究報告

22q11.2 欠失症候群の原因解明、管理、治療に関する研究 (H22-難治- 一般-056)

研究代表者 中西敏雄 東京女子医科大学教授

研究要旨

我が国の 22q11.2 欠失症候群患者を診療している主要施設に於いて、先天性心疾患を伴う 22q11.2 欠失症候群の小児の病歴簿を調べ、遺伝学的検査、病態把握、自然歴の把握、手術法と手術時期、予後に関するデータを多施設共同で調べた。22q11.2 欠失症候群 283 例、コントロール (22q11.2 欠失症候群でない心疾患合併例) 291 例の合計 574 例のデータを収集した。1974 から 2010 年に診察した症例数は男性 134 名、女性 149 名、平均年齢 13.1 歳(日令 1 ヶ月~43 歳)、人年法による観察人年は 2824 人年であった。心疾患の合併を 89%に認め、その内訳は、ファロー四徴症が 67%、心室中隔欠損が 19%、大動脈離断症 8%などであった。ファロー四徴症なかで、その型の内訳は、肺動脈閉鎖+主要体肺側副血管の例が 39%と高率であった。22q11.2 欠失症候群では、コントロール群に比べ、uniforcization とラステリ手術の率が高く、心内修復術の率が低かった。最終的にチアノーゼが残存している例は 20%と高率であった。15 歳以上の患者の NYHA 機能分類は、I 度 65%、II 度 26%、III 度 8%で、心不全症状を 35%に認めた。また 31%で抗心不全薬を服薬していた。52%に精神発達遅延を認め、平均 IQ は 66 であった。精神症状の内訳は、統合失調症が 50%、うつ病が 36%などであった。20 歳以上の患者の職業は、パート 18%、常勤 9%、学生 9%、無職が 30%であった。自活している患者は 16%にすぎず、あとは親が生活を支えていた。既婚者は 4%であった。心内膜炎などの重症感染症の年間罹患率 (患者 1 万人対) は、127 と高値であった。本研究の結果は、22q11.2 欠失症候群の患者は、生涯にわたるフォローと社会支援が必要であることを示唆する。

1. 研究背景

22q11.2 欠失症候群は、患者の 80%に先天性心疾患を合併し、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症などを主徴とする。4,000~5,000 人に 1 人の頻度で発生する希な疾患である。染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ、約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ発現機序は不明の疾患である。心疾患は、ファロー四徴症、肺動脈弁欠損、肺動脈閉鎖、主要体肺側副動脈の合併などがある。手術がしばしば困難で、手術後遠隔期に心不全などによる死亡例もある。さらに免疫低下、血小板減少、肺高血圧などが合併することがある。未だ効果的な治療方法は未確立で予後不良の疾患である。患者はたとえ生存しても、発達遅延や統合失調症をはじめとした精神疾患などによる生活面の長期にわたる支障を来す。心疾患への最適な手術の組み合わせ、手術時期、手術のリスク、術後の予後など、外科的治療の管理、さらに心不全や全身合併症に対する内科管理、遺伝学的解析など総合マネジメントに関する研究はなされてこなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、22q11.2 欠失症候群の患者を登録し、遺伝学的解析、病態把握、自然歴の把握、手術法と手術時期、予後に関するデータ分析を多施設共同で組織的、体系的に行うことである。各施設で行われた手術の成績を検討し、リスクを調べ、心不全治療の有効性を検討する。データに基づいて 22q11.2 欠失症候群における治療、管理のための指針を作成する。

3. 研究体制

我が国の 22q11.2 欠失症候群患者を診療している主要施設による多施設共同の疫学研究を行う。各研究分担者は、所属する施設の 22q11.2 欠失症候群の患者を登録し、病態、心奇形の組み合わせ、手術法、手術成績、予後、合併奇形の頻度、全身症状の種類と頻度などに関するデータを収集する。各分担研究者から集められた末梢血を用いて、22q11.2 欠失症候群の遺伝学的解析を行う。研究代表者は全データベースの構築を行い、実態を把握し分析する。

4. 研究方法

各分担研究者施設において、過去 5 年間のケーススタディーを行う。22q11.2 欠失症候群の小児の病歴簿を調べ、病態、心奇形の組み合わせ、手術法、手術

成績、予後、合併奇形の頻度、全身症状の種類と頻度を調べる。また知的障害や学習障害等の発達遅滞、統合失調症、免疫不全、血小板減少、低カルシウム血症等の本疾患の全身的な症状の詳細なデータ集積も行う。特に、生命予後に深く関わる心疾患について、主な心疾患の症状、主肺動脈の太さの程度、主要体肺側副動脈の有無とその形態と種類、肺高血圧の有無などについて、各施設からのデータの集積を行う。そのデータに基づいて、最適な手術法・手術時期、手術のリスク、遠隔予後、予後に与えるリスク因子、全身合併症の予防法について分析する。

5. 平成 22 年度の研究成果

現在までに、22q11.2 欠失症候群 283 例、コントロール (22q11.2 欠失症候群でない心疾患合併例) 291 例の合計 574 例のデータを収集した。1974 から 2010 年に診察した 22q11.2 欠失症候群は男性 134 名、女性 149 名、平均年齢 13.1 歳 (日令 1 ヶ月～43 歳)、人年法による観察人年は 2824 人年であった (表 1)。生下時体重は、平均 2665g であった。

遺伝解析は、患者の末梢血のリンパ球を細胞株化し、FISH (Fluorescence in situ Hybridization) 法を用いて欠失遺伝子の解明の為の研究を行った。FISH 法などで 22q11.2 欠失を確認したのは 239 例で、残りは臨床的に 22q11.2 欠失症候群と診断した。臨床的に DiGeorge 症候群と診断したのは 52 例であった (表 2)。反接合体部分欠失を染色体 22 番 q11.2 領域に認めたが、この領域には約 30 個の遺伝子が存在しており、個々の患者によってその欠失領域の差が認められた。その解析で、責任遺伝子は *TBX1* であることがほぼ確定した。しかし、本症候群の表現型は多岐にわたるので、表現型を決める機序は未だ不明のままである。

心疾患の合併を 89% に認め、その内訳は、ファロー四徴症が 67%、心室中隔欠損が 19%、大動脈離断症 8% などであった (表 3)。ファロー四徴症なかで、その型の内訳は、肺動脈閉鎖 + 主要体肺側副血管の例が 39% と高率であった。コントロール群ではファロー四徴症が殆どを占めていた。その型の内訳は、肺動脈閉鎖 + 主要体肺側副血管の例は 3% にすぎなかった。

心臓手術は、新生児期には短絡術が施行され、乳児期-小児期には、主要体肺側副血管を切断して肺動脈を 1 本にまとめる uniforcalization やそれに続くラステリ手術が施行されていた。中心肺動脈が存在する例では、一期的に、通常

のフォロー四徴症で行われる心内修復術やラステリ手術が施行されていた。

22q11.2 欠失症候群では、短絡術を 35%に、uniforcization を 16%に施行、心内修復術は 49%、ラステリ手術は 21%に施行されていた。22q11.2 欠失症候群では、コントロール群に比べ、uniforcization とラステリ手術の率が高く、心内修復術の率が低かった（表 4）

中心肺動脈が低形成の例では、心内修復術やラステリ手術が不可能な例があるが、22q11.2 欠失症候群では最終的にチアノーゼが残存している例は 20%と高率であった。心内修復術の後は、比較的予後は良好であるが、ラステリ手術の後は、再手術が必要であったり、肺動脈狭窄に対してカテーテル治療が必要であったりする。

15 歳以上の患者の NYHA 機能分類は、I 度 65%、II 度 26%、III 度 8%で、心不全症状を 35%に認めた（表 5）。また 31%で抗心不全薬を服薬していた（表 6）。このことは、本症候群の先天性心疾患は、手術して終わりではなく、その後も一生問題は継続することを示唆する。

86%に特徴的顔貌、17%に口蓋裂、20%に低カルシウム血症を認めた（表 7）。テタニーを 7%に認めた。血小板減少（15 万/mm³以下）は 18%に認めた。これらの表現型の頻度は、22q11.2 欠失症候群で多かった。低カルシウム血症は、乳児期に一過性に認めるのみの例もあるし、軽度の低カルシウム血症が持続する例もある。持続する場合には、Ca 製剤とビタミン D の内服を継続する必要があった。

慢性腎不全、肝不全をそれぞれ 3%に認めた。

12%に胸腺欠損を認め、また 18%で臨床的に DiGeorge 症候群と診断していた（表 2）。これらの例では幼児期に易感染性を高率に認め、その度に抗菌剤などで治療していく必要があった。

52%に精神発達遅延を認め、平均 IQ は 66 であった（表 8）。

15 歳以上の患者のうち、精神症状を 9%に認めた。精神症状の内訳は、統合失調症が 50%、うつ病が 36%などであった（表 9）。

20 歳以上の患者の職業は、パート 18%、常勤 9%、学生 9%、無職が 30%であった（表 10）。自活している患者は 16%にすぎず、あとは親が生活を支えていた。既婚者は 4%であった。

心内膜炎などの重症感染症の年間罹患率（患者 1 万人対）は、127 と高値であった（表 11）。

22q11.2 欠失症候群全体とコントロール群全体の生存曲線を図 1、2 に示す。生存率には、有意差が認められた ($p < 0.005$)。

22q11.2 欠失症候群ファロー四徴症とコントロール群ファロー四徴症の生存曲線を図 3、4 に示す。生存率には、有意差が認められた ($p < 0.005$)。

22q11.2 欠失症候群のなかで大動脈離断症の生存曲線を図 5 に示す。

22q11.2 欠失症候群のなかで DiGeorge 症候群の生存曲線を図 6 に示す。

22q11.2 欠失症候群のラステリ術後とコントロール群ラステリ術後で、再手術回避率曲線を図 7、8 に示す。回避率には、有意差は認められなかった。

22q11.2 欠失症候群とコントロール群の心不全回避率曲線を図 9、10 に示す。回避率には、有意差が認められた ($p < 0.005$)。

22q11.2 欠失症候群とコントロール群の大動脈拡大回避率曲線を図 11、12 に示す。回避率には、有意差が認められた ($p < 0.005$)。

22q11.2 欠失症候群とコントロール群の精神疾患回避率曲線を図 13、14 に示す。回避率には、有意差が認められた ($p < 0.005$)。

6. 考察

22q11.2 欠失症候群は、発達遅延、特徴的顔貌、先天性心血管疾患、口蓋裂、胸腺低形成、低カルシウム血症、など多様な臨床症状を伴う。心臓手術後も心不全症状は続き、精神疾患発症のリスクも高く、就労できる率も低い。生涯にわたる社会支援が必要である。今後、発症の機序に関する遺伝子研究が重要である。

精神発達遅延に伴う就労困難は、本人、家族にとって大きな問題である。20 歳以上の患者の職業は、パート 18%、無職が 30%であった。作業所に通所している患者が多く、自活している患者は少数で、親が生活を支えている例が多い。親も老いていくので、今後は社会支援の方法が検討されるべきであろう。

精神疾患、精神症状も本人、家族にとって大きな問題である。なかでも統合失調症を 15 歳以上の患者の 20%に認めた。統合失調症は、本人の Quality of life を大きく下げる。現在のところ、薬物治療で管理されているのが実情である。

心疾患の治療、管理、予後については、さらなる症例の蓄積が必要である。平成 23 年度には目標症例数に達するので、本症候群の管理について、データに

基づいた治療指針が作成できる見込みである。

細菌性心内膜炎などの重症感染症の年間罹患率（患者 1 万人対）は、127 と高値であった。本症候群では生涯にわたって、抜歯の時などに細菌性心内膜炎の予防を継続する必要がある。

7. 成果の活用・提供

本疾患は、小児慢性特定疾患治療研究事業における対象疾患である。しかし、今までに本症の予後や、最適な治療法に関するまとまった研究はなされておらず、各患者について、いわばミクロ的に先天性心疾患が治療されてきたのが現状である。実際に本疾患の手術についても様々な合併する症状による手術死亡例が報告されている。本研究は、22q11.2 欠失症候群の最適管理法を集積されたデータに基づいて構築し、治療、管理のための指針を作成しようとするものである。

長期的にも本疾患のような多臓器にわたる疾患においては、診断し治療して終わりではなく、長じて生年、中年、中高年になってもその時々で問題は生じるため、指針が作成されれば、本疾患を持つ子どもや成人の疾患克服のために大きく寄与することができる。患児の QOL 向上を目指した社会福祉の整備のための科学的根拠を得ることが来年度の研究目標である。

本研究で集積されたデータに基づいて、22q11.2 欠失症候群の最適な治療、管理のための指針を作成し、本疾患の長期にわたる予後の改善に役立てる予定である。

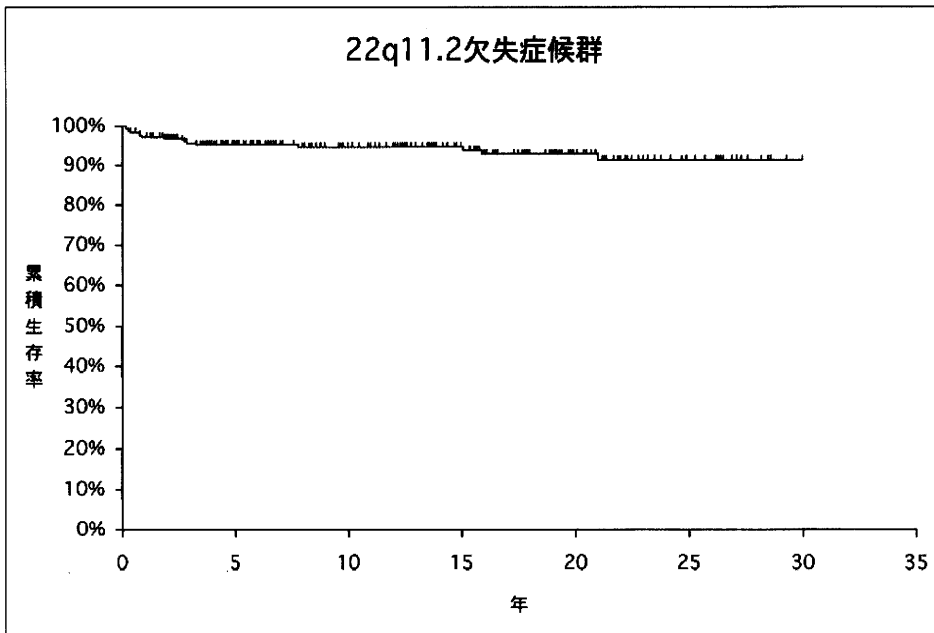


図1 22q11.2欠失症候群全例の生存曲線

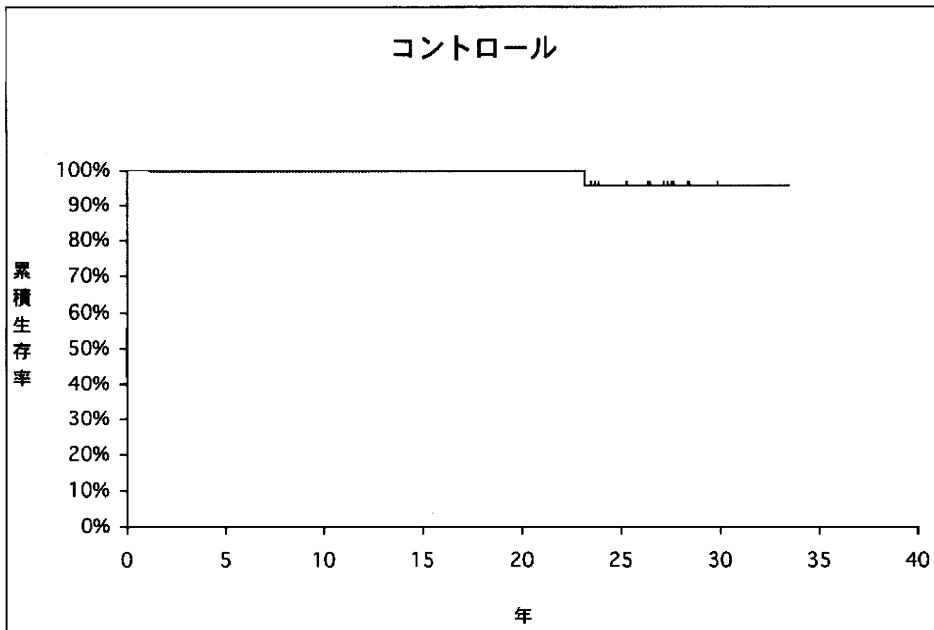


図2 コントロール全例の生存曲線

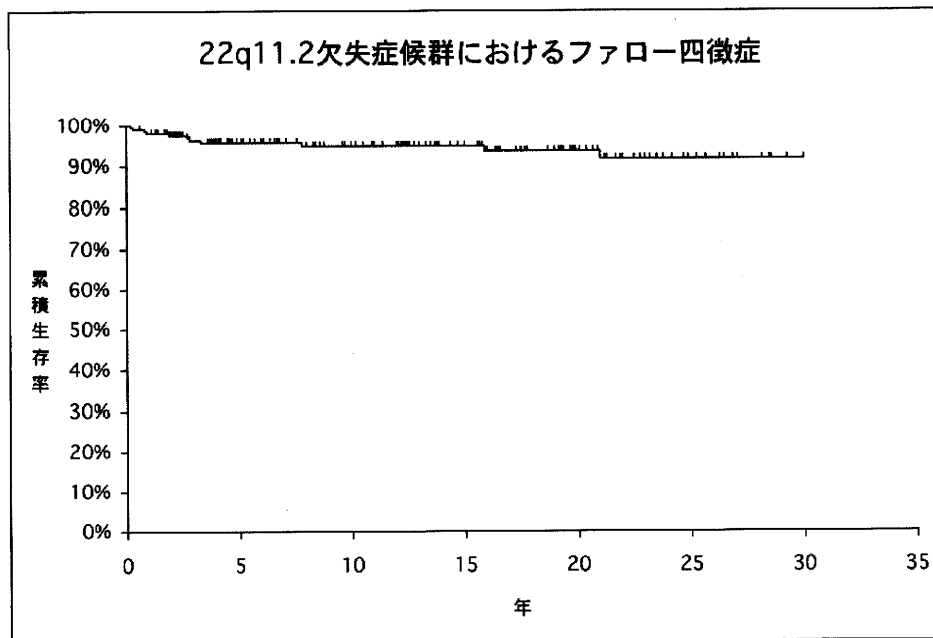


図3 22q11.2欠失症候群におけるファロー四徴症の生存曲線

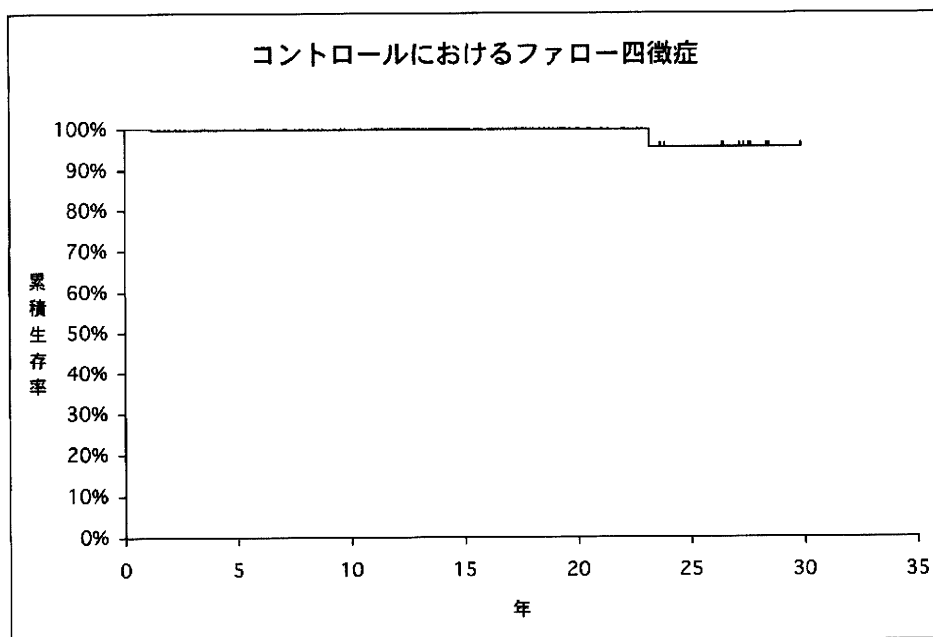


図4 コントロールにおけるファロー四徴症の生存曲線

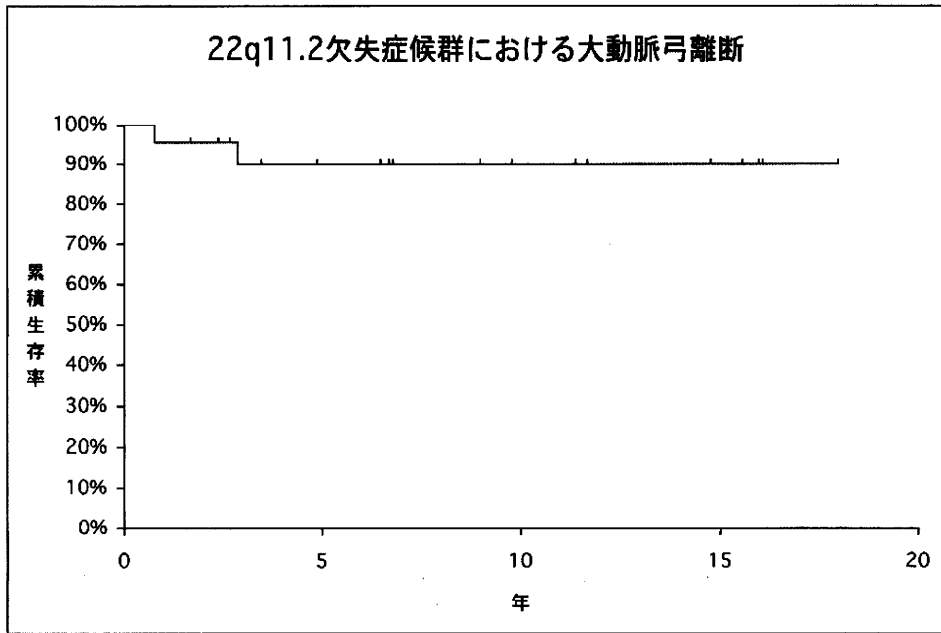


図5 22q11.2欠失症候群における大動脈弓離断の生存曲線

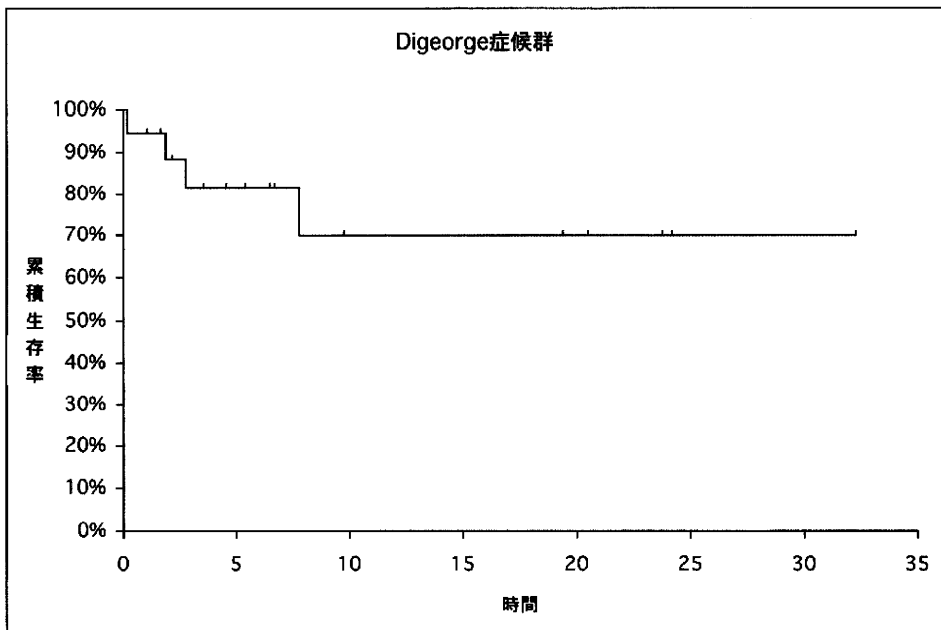


図6 Digeorge症候群の生存曲線

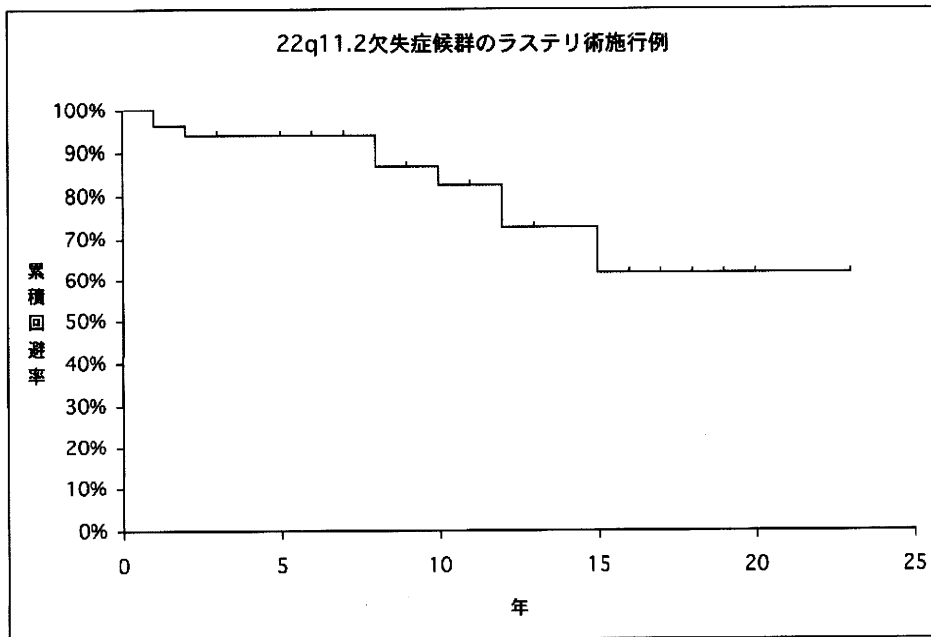


図7 22q11.2欠失症候群のラステリ術後、再手術回避率曲線

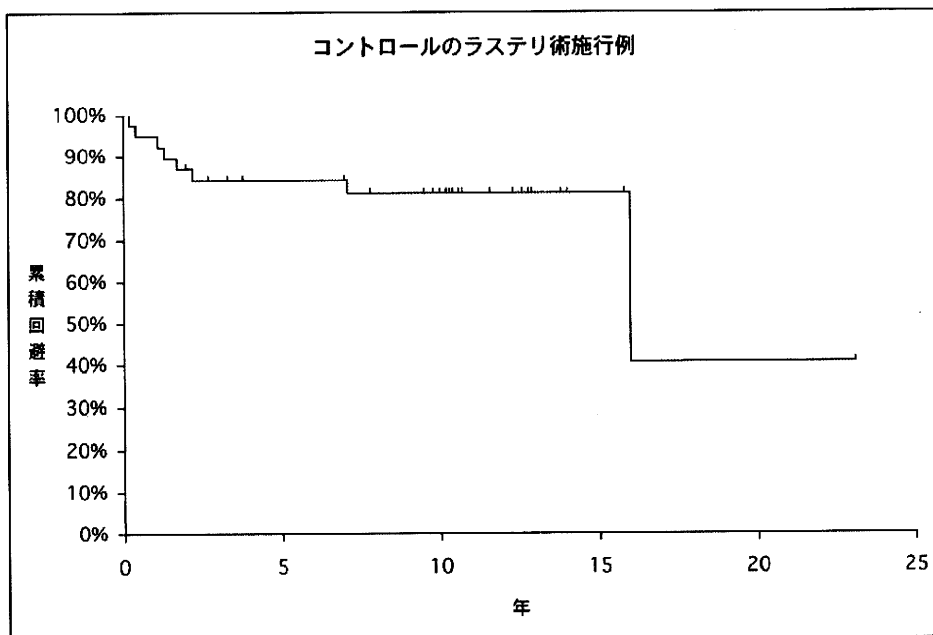


図8 コントロールのラステリ術後、再手術回避率曲線

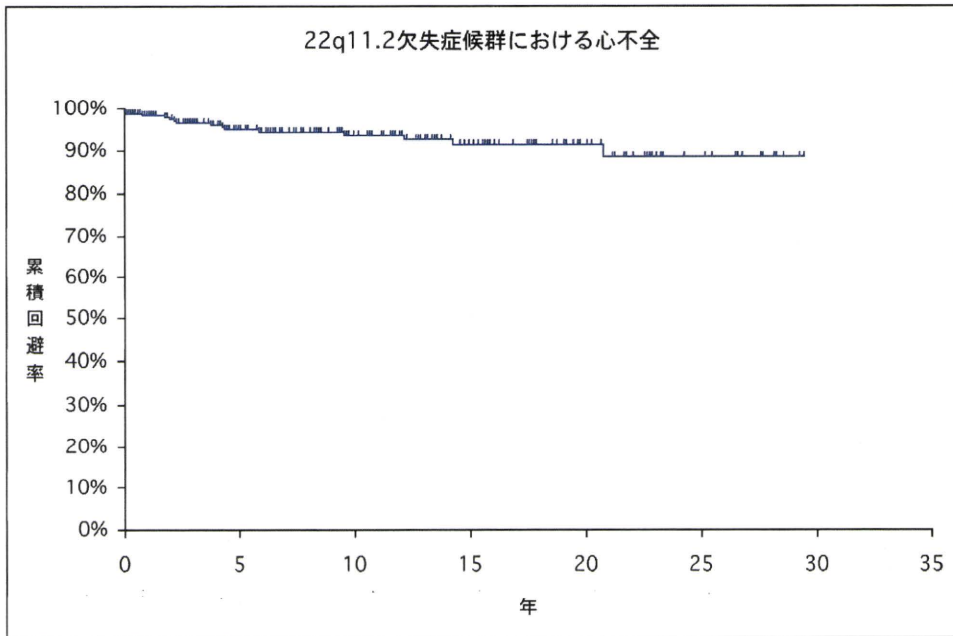


図9 22q11.2欠失症候群における心不全回避率曲線

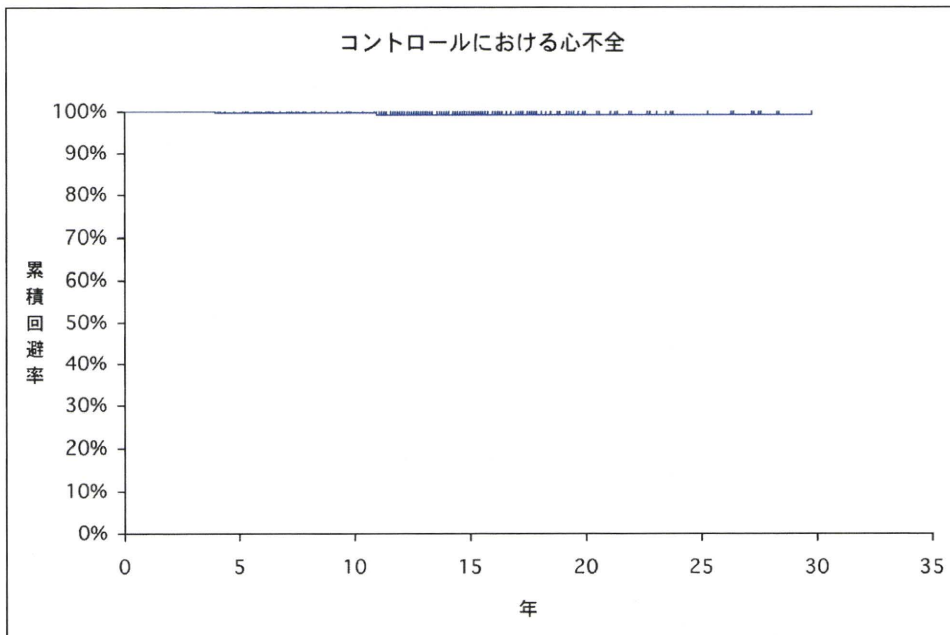


図10 コントロールにおける心不全回避率曲線

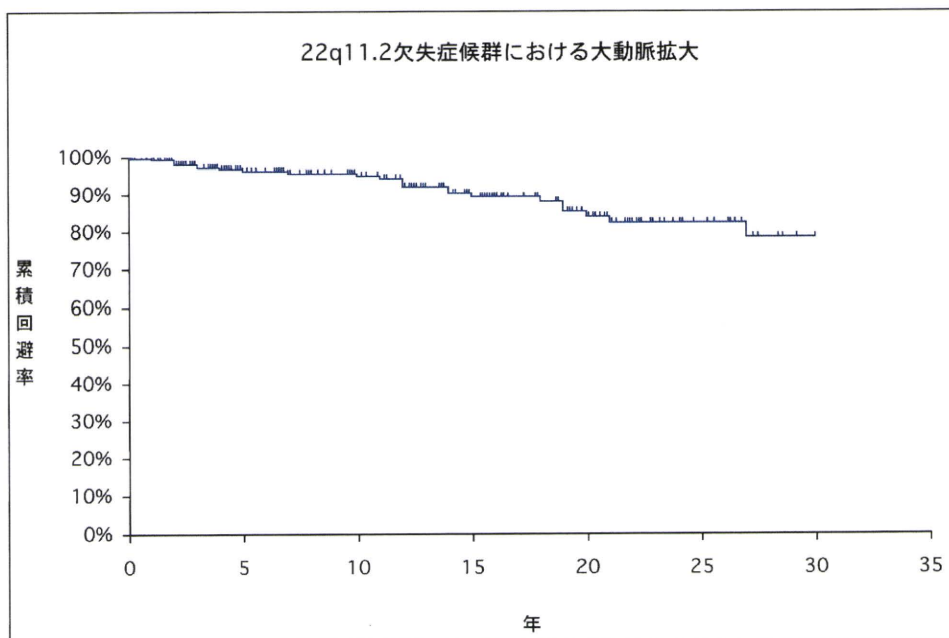


図11 22q11.2欠失症候群における大動脈拡大回避率曲線

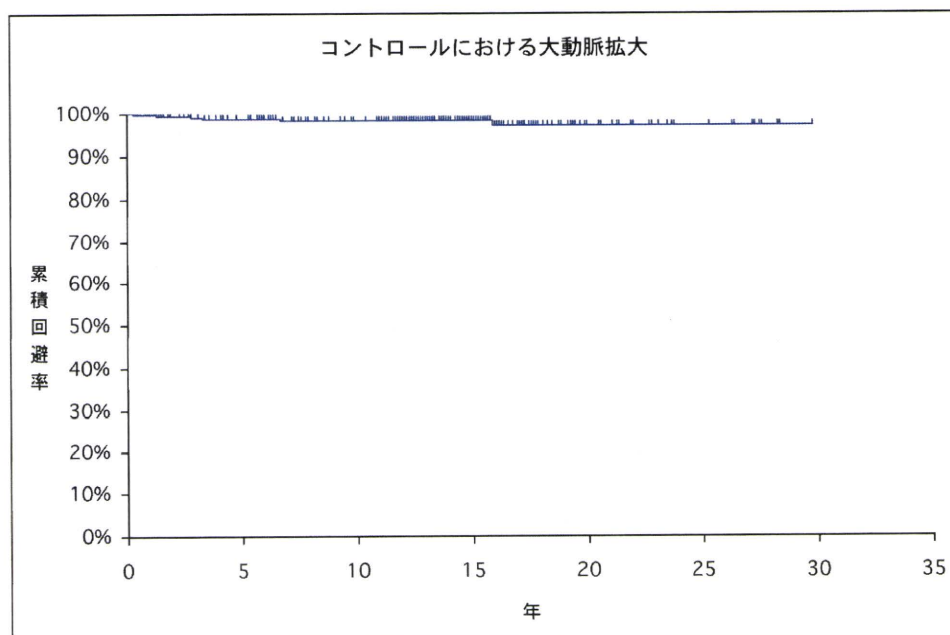


図12 コントロールにおける大動脈回避率曲線

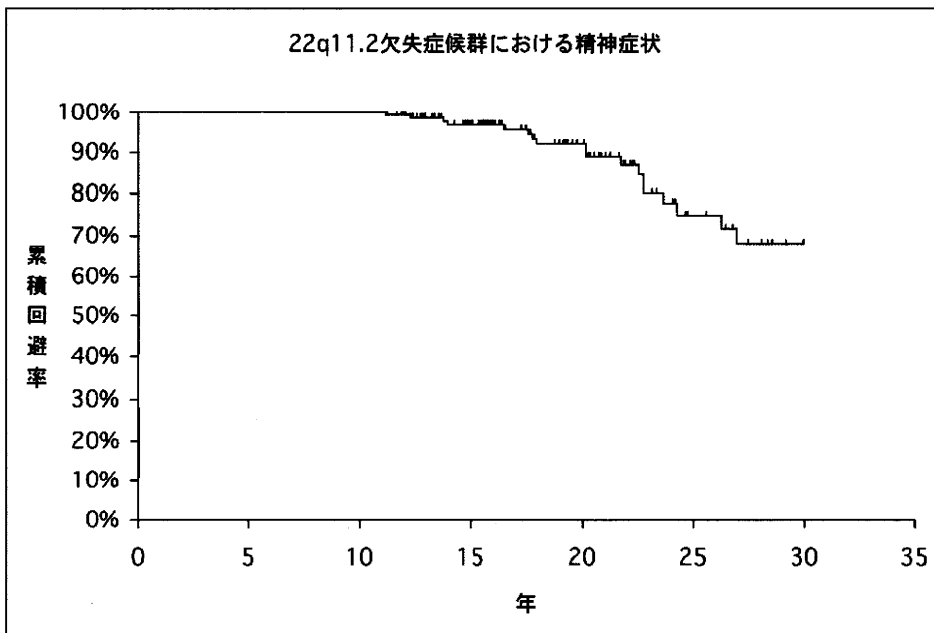


図13 22q11.2欠失症候群における精神症状回避率曲線

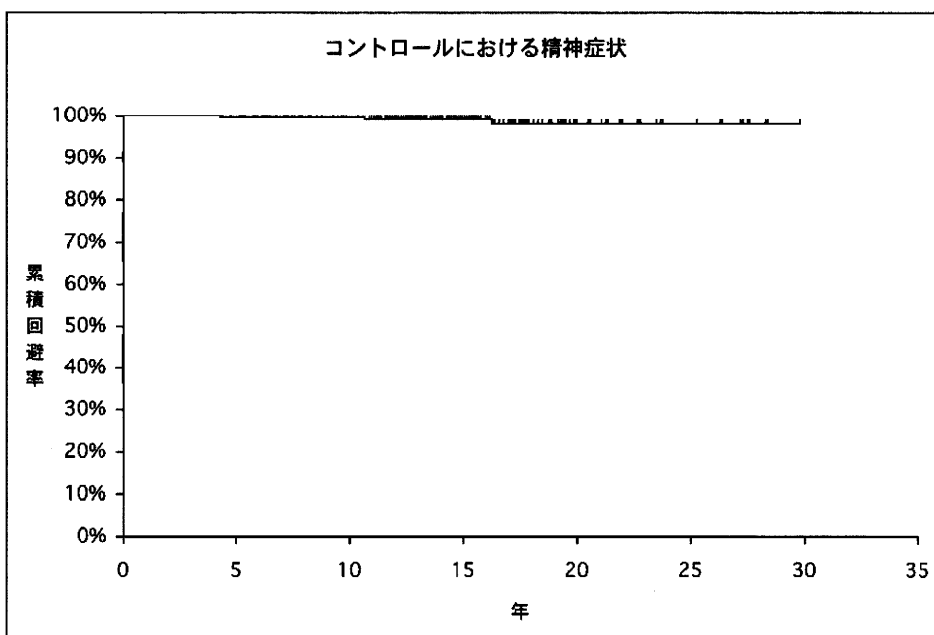


図14 コントロールにおける精神症状回避率曲線

表1 例数、平均年齢、観察人年、生下時体重

	22q11.2欠失症候群	コントロール
例数(n)	283	291
男	134	175
女	149	116
死亡例(n)	19	11
全例平均年齢	13.1y±10(1m~43y)	14y±10(2m~87y)
観察人年	2824	3179
生存例年齢	13y±10(1m~43y)	14.4y±10(2m~87y)
死亡例年齢	8y±11(1m~34y)	13y±4(6m~13y)
生下時体重	2665±378(1800~3492)	2861±592(1116~6155)

表2 FISH、胸腺欠損、Digeorge症候群

	22q11.2欠失症候群
FISH欠失確認例	239(84%(239/283))
胸腺欠損	34(12%(34/283))
臨床的にDGS	52(18%(52/283))
親子例	5(2%(5/283))(父:2,母:3)

表3 心疾患

	22q11. 2欠失症候群	コントロール
ファロー四徴症	190 (67% (190/283))	256 (88% (256/291))
ファロー四徴症、肺動脈閉鎖 主要大動脈肺動脈側副血行路	74 (39% (74/190))	8 (3% (8/291))
心室中隔欠損	55 (19% (55/283))	29 (10% (29/291))
大動脈弓離断	23 (8% (23/283))	3 (1% (3/291))
肺動脈弁欠損	8 (3% (8/283))	1 (0. 3% (1/291))
両大血管右室起始	4 (1% (4/283))	2 (0. 7% (2/291))
心疾患なし	3 (1% (3/283))	0

表4 心臓手術

	22q11. 2欠失症候群	コントロール
ラステリ術施行	60 (21% (60/283))	39 (13% (39/291))
ラステリ術施行時年齢	6y±5 (8d~26y)	4y±4 (3m~18y)
心内修復術施行	139 (49% (139/283))	221 (76% (221/291))
心内修復術施行時年齢	3y±4 (7d~25y)	3y±3 (5d~25y)
肺動脈バンディング術	14 (5% (14/283))	4 (1% (4/291))
肺動脈バンディング術施行時日齢	18d±18 (4d~58d)	3m±3 (1m~7m)
Arch repair (n)	20 (7% (20/283))	5 (2% (5/291))
Arch repair施行時 日齢	19d±24 (2d~2m)	1m±2 (8d~5m)
shunt1回目 (n)	100 (35% (100/283))	120 (41% (120/291))
shunt1回目 年齢	2y±5 (2d~35y)	2y±5 (2d~49y)
Shunt2回目 (n)	46 (16% (46/283))	31 (11% (31/291))
Shunt2回目 年齢	5y±7 (26d~35y)	3y±3 (1m~15y)
Uniforcization1回目 (n)	45 (16% (45/283))	30 (10% (30/291))
Uniforcization1回目 年齢	5y±6 (1m~30y)	2y±3 (1m~13y)
Uniforcization2回目 (n)	31 (11% (31/283))	14 (5% (14/291))
Uniforcization2回目 年齢	6y±6 (1y~31y)	4y±4 (9m~15y)