

表5 NYHA心機能分類

	22q11.2欠失症候群	コントロール
全例中NYHA I	101 (67% (101/150))	80 (65% (80/124))
II	38 (25% (38/150))	43 (35% (43/124))
III	10 (7% (10/150))	1 (1% (1/124))
IV	1 (1% (1/150))	0
不明	133	167
	15歳以上85人中	15歳以上61人中
I	55 (65% (55/85))	42 (69% (42/61))
II	22 (26% (22/85))	18 (30% (18/61))
III	7 (8% (7/85))	1 (2% (1/61))
IV	1 (1% (1/85))	0

表6 抗心不全薬

	22q11.2欠失症候群	コントロール
抗心不全薬あり	88 (31% (88/283))	81 (28% (81/291))
抗心不全薬		
ラシックス	57	45
アルダクトン	44	38
ジゴキシシン	0	16
レニペース	0	11
エナラプリル	11	2
その他	33	31

表7 特徴的顔貌、口蓋裂、低Ca血症

	22q11.2欠失症候群	コントロール
特徴的顔貌	243 (86% (243/283))	0
口蓋裂	49 (17% (49/283))	2 (0.7% (2/291))
低Ca血症	58 (20% (58/283))	2 (1% (2/291))
テタニー	20 (7% (20/283))	0
血小板 (15万/mm ³ 以下)	53 (18% (53/283))	16 (5% (16/291))
総コレステロール (200mg/dl以上)	9 (3% (9/283))	2 (0.7% (2/291))
LDL (139mg/dl以上)	5 (2% (5/283))	2 (0.7% (2/291))
腎不全	9 (3% (9/283))	7 (2% (7/291))
肝障害	9 (3% (9/283))	8 (3% (8/291))

表8 精神発達遅滞

	22q11.2欠失症候群	コントロール
精神発達遅滞あり	147 (52% (147/283))	15 (5% (15/291))
なし	37	38
不明	99	193
IQ	66±19	測定未施行

表9 精神症状

	22q11.2欠失症候群	コントロール
全例中精神症状	25 (9% (25/283))	3 (1% (3/291))
15歳以上精神症状	22 (20% (22/109))	1
15歳以上統合失調症あり	11 (50% (11/22))	0
	DGS:1, 低Ca:5, 血小板減少:5, T/F:7, IAA:0	
	発症時年齢 22y±4	
うつ病	4 (36% (4/22))	1
てんかん	2 (18% (2/22))	0
睡眠障害	1 (9% (1/22))	0
不定愁訴	1 (9% (1/22))	0
神経性無食欲症	0	1
自閉症	0	1

表10 就学、職業

	22q11.2欠失症候群	コントロール
	20歳以上68人	20歳以上27人
無職	20 (30% (20/68))	5 (19% (5/27))
常勤	6 (9% (6/68))	4 (15% (4/27))
学生	6 (9% (6/68))	9 (33% (9/27))
主婦	2 (3% (2/68))	2 (7% (2/27))
パート	12 (18% (12/68))	1 (4% (1/27))
既婚者	3 (4% (3/68))	0
自活者、自立者	11 (16% (11/68))	0
作業所	0	1 (4% (1/27))

表11 重症感染症

	22q11.2欠失症候群	コントロール
重症感染症あり	36 (13% (36/283))	17 (6% (17/291))
重症感染症罹患率 (患者1万人対)	127	53
心内膜炎	15 (5% (15/283))	8 (3% (8/291))
脳膿瘍	6 (2% (6/283))	1 (0.3% (1/291))
菌血症	5 (2% (5/283))	5 (2% (5/291))
肺炎	2 (1% (2/283))	1 (0.3% (1/291))
髄膜炎	0	2 (1% (2/291))
その他	8 (3% (8/283))	3 (1% (2/291))

〔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

研究要旨

22q11.2欠失症候群に代表される心臓流出路の形成異常に基づく先天性心疾患の原因解明を目的として、妊娠マウス母体にレチノイン酸を投与して、流出路異常のモデルマウスを作成した。RA9.0-9.5日投与でヒト22q11.2欠失症候群様の奇形が発症した。流出路および2次心臓領域組織を摘出してDNA microarrayで検討したところ、Tbx1, duplecortinは二次心臓領域においてRA投与群で抑制される傾向が、一方myocardinは心臓流出路においてRA投与群で発現が亢進する傾向が認められた。

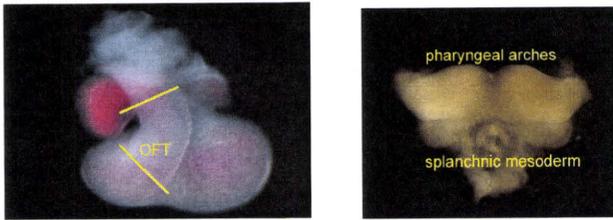
研究目的

妊娠8.5日母体へのRA投与では、22q11.2欠失症候群のような心臓流出路以上が高率に発症するが、実際に二次心臓領域の細胞の分化、分布、移動がどのように変化するのは明らかでない。本研究では22q11.2欠失症候群に見られる多彩な病態がどのような遺伝子変化に基づくかを明らかにする。

研究方法

ICR系妊娠マウス8.5-9.5日齢にRAを70mg/kg腹腔内に投与する。実態顕微鏡下に胎生10.5日に胎仔心臓から心臓流出路と二次心臓領域を摘出し、すぐさまRNA保存液に入れて凍結させる。心臓の各部分が100以上集まったらRNAを抽出する。得られたtotal RNAをDNA microarrayにかけて対照群との遺伝子発現の差を比較検討する。3回のDNA microarrayにおいて恒常的に有意に発現亢進、抑制の見られる遺伝子を見いだす。臨床的に発症メカニズムが明らかでない大血管転位症、両大血管右室起始、ファロー四徴症の責任遺伝子を見つけることを目標とする。3回のDNA microarrayの結果を分析し候補となる遺伝子がある程度絞り込まれたら、real-time PCRにかけてRA投与で実際に遺伝子発現が変化しているかを検証

する。Real-time PCRによるスクリーニングで、DNA microarrayに伴って発生する多くのfalse positive遺伝子を除外する。

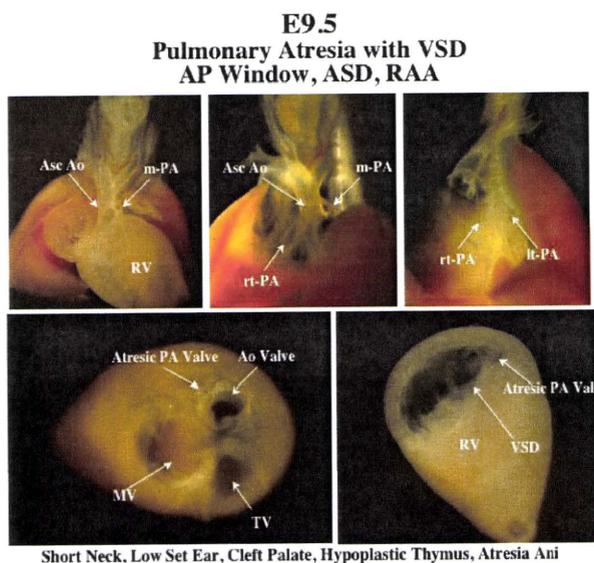


倫理面への配慮

動物実験は京都府立医科大学によりおこなわれたものであり、同大学の実験動物管理委員会の承諾を得て行われている。

研究結果

microarray の結果、Tbx1, duplecortinは二次心臓領域においてRA投与で抑制される傾向が、一方myocardinは心臓流出路においてRA投与で発現の亢進が認められた。



Gene profiles of the outflow tract of RA treatment at E9.5
362 Downregulated Genes (<x0.5)

Gene profiles of the outflow tract of RA treatment at E9.5
24 Upregulated Genes (>x2.0)

8.00	serine acetyltransferase	Ovat
2.83	blastocarcinoma-derived growth factor	Tcf7l1
2.64	cholesterolin	Cdk
2.48	TAF7 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor	Taf7
2.30	ubiquitin carboxyl-terminal esterase L5	UchL5
2.30	myosin	Myocd
2.30	cyclin B1, related sequence 1	Cerb1-rs1
2.14	kidney androgen regulated protein	Kap
2.14	ets variant gene 2	Etv2
2.14	FBJ osteosarcoma oncogene	Fos
2.14	tropomyosin I, skeletal, fast 2	Tnn2
2.14	mitochondrial ribosomal protein S5	Mips5
2.00	chondroitin sulfate proteoglycan 2	Cspg2
2.00	cell division cycle associated 8	Cdc48
2.00	adenosine monophosphate deaminase 2 (isoform L)	Ampd2
2.00	thymosin-like 2 /// similar to thymosin-like 2	Tnn2
2.00	RIKEN cDNA 4821513D23 gene	4821513D23
2.00	expressed sequence AL022843	AL022843

0.19	type 1 tumor necrosis factor receptor shedding aminopeptidase regulator	Arts1
0.19	hydroxysteroid dehydrogenase-2, delta(5)-3-beta	Hsd3b2
0.18	ribonuclease III, nuclear	Rnase3
0.18	forkhead box F1a	Foxf1a
0.18	PHD finger protein 12	Phf12
0.14	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2	Nr2f2
0.14	homeo box B3	Hoxb3
0.13	fibulin 5	Fbln5
0.13	homeo box A3	Hoxa3
0.10	tumor-associated calcium signal transducer 1	Tacstd1
0.10	R-spondin 2 homolog (Xenopus laevis)	Rspo2
0.09	T-box 4	Tbx4
0.08	cysteine-rich secretory protein LGG1 domain containing 2	Crispld2
0.07	double cortex and calcitonin/calcitonin-related protein kinase-like 1	Dcxnl1
0.07	endothelial differentiation, sphingolipid G-protein-coupled receptor, 3	Edg3
0.06	claudin 6	Cldn6
0.04	forkhead box A1	Foxa1
0.03	forkhead box G1	Foxg1
0.03	growth arrest specific 7	Gas7

考察

今回の研究では、RA 投与心奇形モデルマウスを有効に利用し、完全大血管転位や両大血管右室起始が発症する RA 投与 8.5 日、総動脈幹遺残やファロー四徴症が発症する RA 投与 9.5 日の心臓流出路および二次心臓領域を実態顕微鏡下に摘出し(10.5 日)、対照との遺伝子発現の差を DNA microarray を用いて検索し、遺伝子発現に差があることが明らかになった。今後は形態形成に重要と考えられる遺伝子を whole-mount in situ hybridization を行いその発現様式を確認する。これまで報告されていない遺伝子が見つければ、マウス胚外培養法もしくは二次心臓領域や心臓流出路の組織培養(collagen gel)を用い、antisense DNA もしくは siRNA を用いて機能阻害実験を行う。更に可能であれば新しい候補遺伝子のノックアウトマウスを将来作製する準備を行う予定である。

健康危険情報

該当せず。

研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

「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

研究協力者 村上智明 千葉県循環器病センター小児科 主任医長

研究目的

22q11.2欠失症候群は22番染色体の微細欠失によりさまざまな臨床症状を呈する疾患である。本症候群は、学習能力の遅れ、精神心理的な問題などを伴うため、教育、就業を含む社会生活の適応が十分にできないと予想されている。現在、先天性心疾患の内科治療と外科治療の発達により本疾患の多くが、成人期を迎えるようになってきている。しかしながら、本症候群の病態、症状、社会的な自立を含む成人期の特徴は明らかではない。このため、本症候群の成人期の治療、社会的な対応も確立していない。そこで、分担研究では、成人期における本症候群の問題点を明らかにして、今後の適当な経過観察、治療法を明らかにし、さらに、社会的な適応を促進するためにどのような医療側の対応や社会的な施策が必要であるかを提示することを目的に研究を行った。本年度の研究は、22q11.2欠失症候群の成人期の特徴を単施設研究で明らかにすることである。

研究方法

対象は本症候群が染色体検査で診断された15歳以上の9例で、平均年齢は 22.4 ± 0.8 歳(15.6~34.3)であった。当センターの外来カルテから、患者属性、手術歴、入院歴、治療法などを調査した。

研究結果

9例中2例が成人期に至ったものの死亡していた。

全例がファロー四徴症であった。肺動脈閉鎖を併発したものが4例、主要体肺動脈側副血行路を併発したものが4例、大動脈離断症を合併したものが1例であった。

8例が心内修復(チアノーゼをなくする手術)まで至っていたが、そのうち7例においては心内修復に至るまでに1-3回の姑息的手術が必要であった。2例では心内修復後に右室流出路形成の再手術がそれぞれ二度ずつ行われており、全体の平均手術回数は2.8回であった。

死亡例2例のうち1例は心不全死であり、また死亡例2例を除いた7例のうち3例が慢性心不全の状態であった。

生存例7例のうち full time worker が3例で、補助的な業務を行っていた。作業所通所が1例、学生が2例、蘇生後脳症のため在宅管理が1例であった。3例が精神科的問題を抱えており、一例はてんかん（手術などとの関連なし）、一例は発達障害を基盤とする適応障害、そして残りの一例は鬱病から自殺死していた。

考察と結論

近年の先天性心疾患手術成績向上の結果肺動脈閉鎖や主要体肺動脈側副血行路といった複雑心奇形の合併例が少なくないにもかかわらず、ほとんどの症例が心内修復まで至っていた。このことから本疾患は、今後成人症例の急激な増加が見込まれると考えられる。しかしながら多くの症例が心内修復に至っているにもかかわらず、心不全の合併例や再手術例が高頻度で認められた。肺動脈閉鎖を合併した導管を用いて修復した症例が多いことを考えると、再手術は今後増加することが予想される。すなわち本疾患患者においては手術成績は向上し心内修復に到達できる症例は増加したものの再手術例や心不全を呈する症例が多く、手術治療はいわゆる“根治”とはいえず遠隔において再度、再々度の手術や心不全治療といった介入が必要となる症例が多いと考えられた。

精神科的問題を抱えた例も少なくなく、症例が少ないため統計学的有意差は認めなかったものの精神科的問題を抱えた例ではより年長例である傾向があり (26.8 ± 3.8 vs 21.1 ± 1.7 , $t = 1.605$, $p = 0.1526$) 成人症例の増加が見込まれることから今後精神科的問題に注意を払う必要があると考えられた。また、教育面でも大学卒業者は認められず、就業後も仕事への適応に問題があることが少なくない。今後どのように社会的適応を促進していくかも今後の研究課題と考えられた。

研究成果

1) 論文発表

- 1, 丹羽公一郎. 成人先天性心疾患. 五十嵐隆監修、小児科学レビュー2010、総合医学社、東京。2010. 4. 22. 42-48.
- 2, 丹羽公一郎、立野滋. 成人における先天性心疾患. 川名正敏、北風政史、小室一成、室原豊明、山崎力、山下武志編集、カラー版循環器病学 基礎と臨床、西村書店、東京、2010. 7. 1. 935-957.

- 3, 丹羽公一郎. 成人先天性心疾患の最新動向、頻度、今後の診療体制。医学のあゆみ 2010; 232: 775-778
- 4, 丹羽公一郎他. 心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン。日本循環器学会 web 2010
- 5, Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, Bradley T, Connelly M, Niwa K, Mulder B, Webb G, Colman J, Therrien J. Canadian cardiovascular society 2009 consensus conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan' s syndrome. Can J Cardiol 2010;26:e80-97.
- 6, Silversides CK, Marelli A, Beauchesne L, Dore A, Kiess M, Salehian O, Bradley T, Colman J, Connelly M, Harris L, Khairy P, Mital S, Niwa K, Oechslin E, Poirier N, Schwerzmann M, Taylor D, Vonder Muhll I, Baumgartner H, Benson L, Celermajer D, Greutmann M, Horlick E, Lanzberg M, Meijboom F, Mulder B, Warnes C, Webb G, Therrien J. Canadian cardiovascular society 2009 consensus conference on the management of adults with congenital heart disease: executive summary. Can J Cardiol 2010;26:143-150.
- 7, Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, Tateno S, Shirai T, Wakisaka Y, Matsuo K, Mizuno Y, Terai M, Hamada H, Niwa K. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. Int J Cardiol. 2011;146:13-6.
- 8, Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A, Hager A, Lang I, Hess J, Kaemmerer H. The adult patient with Eisenmenger Syndrome: A medical update after Dana Point. Part III: Specific management and surgical aspects. Current Cardiology Reviews 2010; 6: 363-372.
- 9, Murakami T, Takeda A, Takei K, Ueno M, Yakuwa S, Yamazawa H and Furukawa T. Aortic pressure wave reflection in children. Hypertens Res 2010;73:225-228.
- 10, 村上智明. うっ血性心不全. 小児科診療 小児の治療指針 2010;73:312-314.
- 11, 横山孝二, 森本哲, 四元茂, 高橋尚人, 森本康子, 村上智明, 白石裕比湖, 桃井真理子. RS ウイルス感染に合併した重症間質性肺炎の2例. 日本小児科学会雑誌 2010;114:1431-1435.

- 12, 村上智明. 心不全. 小児内科 小児の薬の使い方. 2010;42:412-415.
- 13, Murakami T, Niwa K, Yoshinaga M, Nakazawa M. Factors associated with surgery for active endocarditis in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2010 Dec 20[Epub ahead of print].
- 2) 学会発表
 1. Niwa K. Adult congenital heart disease. The 12th South China international congress of cardiology. 2010. 4. 9. Guangzhou, China.
 2. 丹羽公一郎。会長講演。Multicenter study-Sharing data between Asia-Pacific and the world- 第46回日本小児循環器学会。2010. 7. 7. 千葉.
 3. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患最新の動向。第5回山形心エコー図研究会。2010. 8. 25. 山形.
 4. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患の現状と将来。第10回北海道発達循環フォーラム。2010. 10. 9. 札幌.
 5. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患の進歩と今後。第10回富山小児循環器研究会。2010. 10. 29. 富山.
 6. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患-成人期に入った先天性心疾患の管理- 第1回北陸成人先天性心疾患セミナー。2010. 10. 30. 金沢.
 7. Niwa K. Commentary. Aortopathy in congenital heart disease. *AHA scientific sessions 2010*. 2010. 11. 17. Chicago, U.S.A.
 8. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患の最近の動向。第42回長野小児循環器談話会。2010. 12. 11. 長野.
 9. 村上智明. Aortic Coarctation as a Cause of Resistant Hypertension. 第74回日本循環器学会総会 シンポジウム 難治性高血圧を解く. 2010. 3. 6. 京都
 10. 村上智明, 武田充人, 森本康子, 南孝臣. 大動脈の拡張性低下と拡大の意義:大動脈リザーバー機能. 第10回臨床血圧脈波研究会. 2010. 5. 22. 東京
 11. 村上智明, 森本康子, 南孝臣, 中澤誠. 完全大血管転位; Jatene手術後の右室負荷. 第46回日本小児循環器学会. 2010. 7. 8. 千葉.
 12. 村上智明, 丹羽公一郎, 吉永正夫, 中澤誠. 先天性心疾患における感染性心内膜炎の急性期手術症例の検討. 第58回日本心臓病学会総会. 東京.
 13. 村上智明, 椎名由美, 森島宏子, 堀端洋子, 白井丈晶, 立野滋, 川副泰隆, 丹羽公一郎, 松尾浩三, 武井黄太 武田充人. 大動脈リザーバー機能と冠

循環. 第30回日本小児循環動態研究会. 2010.10.16. 東京.

14. Murakami T. Currently available pulmonary vasodilators for congenital heart disorders: What's out there? KOREA GUCH symposium 2010. 2010.11.27. Seoul.

知的所有権の出願・取得状況

なし。

「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

研究要旨

22q11.2 欠失症候群に合併した先天性心疾患は染色体異常のない症例より外科治療に難渋することが多い印象がある。このため本症候群と染色体異常のない症例間で手術後の転帰、死因を検討した。本症候群では 40 例中 4 例が手術後に死亡しているが、染色体異常のない群 35 例では死亡 0 であった ($p < 0.05$)。死因は遠隔期に心不全死した 1 例を除き全て呼吸障害と関連していた。生存例においても総動脈幹症を伴った症例に気管気管支と気管気管支軟化を認めており、気道合併症に関しても検討すべきかも知れない

研究目的

22q11.2 欠失症候群の手術成績とその結果に影響を及ぼす因子を明らかにすること。

研究方法

対象は臨床的にあるいは染色体検査から 22q11.2 欠失症候群と診断された 40 症例である。比較の対象として年齢、性別、主要な心疾患をマッチさせた染色体異常のない児 35 症例を無作為に抽出した (表)。各症例について臨床記録から解剖学的所見、根治手術法や到達率、転帰を調査し、これらの項目について 22q11.2 欠失症候群と染色体異常のない群を比較した。

	22q11.2欠失(40)	非染色体異常(35)
	3ヶ月~34歳(中央値6歳)	3ヶ月~41歳(中央値4歳)
年齢		
性別(男:女)	18:22	19:16
主要心疾患		
ファロー四徴症	15	19
ファロー四徴症+肺動脈閉鎖	14	8
総動脈幹症	1	0
高次血管右室起始	2	0
大動脈弓離断症	6	4
大動脈縮窄様合	1	0
心室中隔欠損症	2	4

研究結果

根治手術到達症例は 22q11.2 欠損群で 40 例中 30 例 (75%)、非染色体異常群では 35 例中 27 例 (77%) と差はなかった。根治手術の内訳はそれぞれ人工導管を用いない二心室修復術が 17 例、24 例、Rastelli 手術は 11 例、3 例、Fontan 手術が各 2 例であった。根治手術ではないが Norwood 型手術が各群で 2 例施行されていた。

死亡は 22q11.2 欠損群で 4 例 (10%)、非染色体異常群に死亡はなかった ($p<0.05$)。死因は 1 例が二心室修復後のファロー四徴症で 34 歳時 (手術後 33 年) に心不全死した。1 例は主要体肺側副血管を伴ったファロー四徴で短絡手術後に急死したが、死因は急性呼吸不全と考えられている。大動脈弓離断の 2 例はいずれも Norwood 型手術後に長期の人工呼吸管理を余儀なくされ、一例は気道からの大量出血で、一例は敗血症で死亡した。この 2 症例は気管支鏡検査で気管支軟化症と診断され、手術との関連も強く示唆された。他方、生存例である総動脈幹症例が Rastelli 手術後の抜管困難のため施行した気管支鏡検査で右上葉気管支と気管支軟化症を認め、外ステント手術を施行している。尚、染色体異常のない群で Norwood 手術は 2 例に施行されているが、1 例は気管支への大血管による圧迫所見が認められたが最終的には Fontan 手術に到達している。

考察

22q11.2 欠損症候群は 22 番染色体の微細欠失によって特徴的顔貌、重症心疾患、低カルシウム血症、易感染性、口蓋裂などを呈する。これらのうち生命予後に最も強く関与するのは心疾患である。対象群の選択に問題無しとは言いきれないが、本研究においては 22q11.2 欠損群は非染色体異常群より手術予後は不良であり、主たる診断が同じであっても 22q11.2 欠失症候群は外科治療に難渋することが多い可能性が示唆された。

22q11.2 欠損群の死亡例 4 例のうち 3 例は呼吸障害と関連した死亡であり、うち 1 例は重症感染症が直接死因となっていた。本症候群と気道病変の合併を調査することも意味のあることかも知れない。

結論

22q11.2 欠損は主たる診断が同じ心疾患であっても染色体異常のない症例よ

り手術成績が不良である。気道病変の合併についても調査する必要があるかも知れない。

研究発表

1. 論文発表

筆頭著者としての発表はなく、申述すべきことなし。

2. 学会発表

筆頭演者としての発表はなく、申述すべきことなし。

知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

「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
研究協力者	三崎泰志	国立成育医療センター循環器科	医員
研究協力者	金子正英	国立成育医療センター循環器科	医員
研究協力者	朝海廣子	国立成育医療センター循環器科	フェロー
研究協力者	濱 猛浩	国立成育医療センター循環器科	フェロー
研究協力者	安藤和秀	国立成育医療センター循環器科	フェロー

研究要旨

2007年1月から2010年12月までの4年間に、当院循環器外来を受診している患者に絞って電子カルテを後方視的に検討した。22q11.2欠失症候群は17例で、死亡は心臓手術後の1例のみで、それを除くとコントロール群と共に16例ずつの比較となった。心奇形については、22q11.2欠失症候群では、肺動脈弁閉鎖が6/17(35.3%)で、全例にVSDが合併していた。その内、MAPCA合併例が3例、MAPCA非合併例が3例であった。MAPCAは、3例ともにcentral PAのない型であった。コントロール群にはこの型がないことから、22q11.2欠失症候群に特徴的といえる。22q11.2欠失症候群での肺動脈閉鎖合併は大凡30%台の可能性が大きい。我々のシリーズでのファロー四徴症は5/17(29.4%)であった。今回の我々のシリーズの内、右室流出路狭窄又は閉鎖でまとめると、11/17(64.7%)となり、22q11.2欠失症候群の約2/3を占めたことになる。22q11.2欠失症候群では、右室流出路狭窄又は閉鎖の多いことが、大きな特徴と言える。大動脈弓離断複合は4例であり、4/17(23.5%)となり、全て大動脈弓離断のB型だった。コントロール群では、ファロー四徴症9例、肺動脈弁閉鎖を合併するVSDが3例、肺動脈狭窄を合併したVSDが2例、大動脈縮窄(B型)を合併したVSD(大動脈縮窄複合)1例、VSDにMAPCA合併が1例の合計16例となった。このうちMAPCAが4例となったが、全てcentral PAが存在していた。これは特徴的な所見であった。22q11.2欠失症候群では特徴的顔貌が16例に見られたが、新生児期から早期に特異顔貌で判断されたというより、外来フォロー中、成長するにつれて特徴的顔貌がはっきりしてきたと思われる。顔貌が診断のきっかけになったのでは10歳以上の患者であった。22q11.2欠失症候群で精神発達遅滞と診断されたのは6人であった。低カルシウム血症の記載があったのは1例のみであった。口蓋裂、高口蓋、鼻声(鼻咽頭閉鎖不全)では、22q11.2欠失症候群の全例で記載はないか不明であ

った。特に高口蓋、鼻声（鼻咽頭閉鎖不全）は、これらに留意していなければ気づかれることはないため、その頻度は不明である。コントロール群では全例に、これらの合併症はなかった。カテーテル治療は22q11.2欠失症候群では7/17(41.2%：3例：MAPCA合併例、2例：大動脈縮窄術後狭窄、1例：肺動脈絞扼術後狭窄、1例：ファロー四徴症術後肺動脈狭窄)で施行されていた。コントロール群では3/16(18.8%)で、MAPCA合併2例、ファロー四徴症術後肺動脈狭窄1例であった。心拡大は有意にコントロール群に多かったが、心拡大を示した5例のうち2例は20歳以上であり、術後の経過年数が影響している可能性もある。22q11.2欠失症候群では7例、コントロール群では1例にmild以上の大動脈弁逆流を認めた。在宅酸素療法は、22q11.2欠失症候群で2人のみだったが、2人ともMAPCA合併例であり、かつ、central PAのない型であった。抗心不全薬を処方されていたのは、22q11.2欠失症候群で9/17(53%)、コントロール群では6/16(37.5%)であった。やはり、22q11.2欠失症候群で多かった印象である。抗血小板薬は22q11.2欠失症候群で2人、コントロール群で6人であった。コントロール群では多かった理由は、成人例が含まれていたことが影響している。精神症状を来した患者は22q11.2欠失症候群では不定愁訴・不安神経症の1人のみで、コントロール群ではゼロであった。症例数を積み重ね、さらなる検討が必要である。

研究目的

22q11.2欠失症候群は22番染色体に微細欠失が存在し、その結果として、：特異顔貌を有し、心奇形、異常顔貌、胸腺低形成・無形成による免疫不全、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症をと特徴とする。合併する心奇形としてはファロー四徴症、肺動脈弁閉鎖、総動脈幹症、大動脈弓離断（特にB型）、動脈の走行異常(MAPCA、血管輪)の頻度が多いとされるが、単に心室中隔欠損のみや、心奇形がない例も報告されている。最近、青年期以降では種々の精神異常が発現することも次第にわかっているが、まだ、その詳細は不明である。特に、肺動脈閉鎖でも、22q11.2欠失のある場合とない場合で、予後、重症度に相違があるかどうかは不明である。また、心疾患以外でも、その他の症状の経過も不明である。今回の研究の目的は、これら、11q11.2欠失症候群の臨床像を明らかにすることである。

研究方法

対象疾患は、2007年1月から2010年12月までの4年間に、当院循環器外来を受診している患者に絞って電子カルテを後方視的に検討した。受診した患者の内、22q11.2欠失症候群と診断された例をピックアップした。この際、遺伝子診断の有無は関係なくピックアップした。対象群として、遺伝子異常のない肺動脈弁閉鎖、ファロー四徴症、大動脈弓離断と少数の心室中隔欠損をピックアップした。調査項目は表1に示す。

(倫理面への配慮)患者と連結する別のID数字を暗号化して作成し、調査票にはその暗号化された数字を記入した。結果、患者と調査票は非連結匿名化されたことになる。患者を暗号化したID数字の表は、分担研究者が鍵のかかる場所に保管することとした。

研究結果

1. 症例数・年齢・性別

22q11.2欠失症候群は17例(男:8、女:9)、コントロール群は16例(男:10、女:6)であった。10歳以上かどうかで年齢を分けると、22q11.2欠失症候群では5例(男:2、女:3)、コントロール群では8例(男:5、女:3)であった。死亡は、22q11.2欠失症候群で1例あり、死因は1歳時の心臓手術であった。

2. 胎児診断・FISH法による診断・胸腺の有無・家族歴(表2)

心疾患の胎児診断は、22q11.2欠失症候群で3例、コントロールで2例であった。22q11.2欠失症候群の診断は、全てFISH法によるものであった。コントロールで22q11.2欠失症候群のFISH法検査をした例はなかった。胸腺の有無は、手術記載を確認しなければ、確実な診断は不可能であるが、今回はできなかった。また、胸部X線写真での胸腺陰影の異常も、特に記載はなかった。また、今回、22q11.2欠失症候群には22q11.2欠失症候群の家族歴はなかった。

3. 心疾患の種類

心奇形の種類を表3にまとめた。22q11.2欠失症候群では、肺動脈弁閉鎖が6/17(35.3%)で、全例に、心室中隔欠損(VSD)が合併していた。その内、主要体肺動脈側副血行路(MAPCA)合併例が3例、MAPCA非合併例が3例であった。MAPCAは、3例ともに中心部肺動脈(central PA)のない型であり、特徴的である。ファロー四徴症は5/17(29.4%)であった。右室流出路狭窄又は閉鎖で

まとめると、11/17(64.7%)となり、22q11.2 欠失症候群の約 2/3 を占めたことになる。大動脈弓離断複合は4例であり、4/17(23.5%)となり、全て大動脈弓離断の B 型だった。大動脈縮窄 (CoA) は、大動脈縮窄複合として1例、単独例として1例の合計2例であった。他に右大動脈弓が 4/17(23.5%)存在した。心室中隔欠損単独例はいなかった。注目されるのは、22q11.2 欠失症候群に合併する MAPCA では central PA がないことが特徴的であった。コントロール群では、対象疾患を 22q11.2 欠失症候群に多い心疾患と同じ疾患を想定して選択したもので、ファロー四徴症9例、肺動脈弁閉鎖を合併する VSD が3例、肺動脈狭窄を合併した VSD が2例、大動脈縮窄 (B 型) を合併した VSD (大動脈縮窄複合) 1例、VSD に MAPCA 合併が1例の合計16例となった。このうち MAPCA が4例となったが、全て central PA が存在していた。これは特徴的な所見であった。

4. 心外症状 (表4)

22q11.2 欠失症候群の心臓以外の合併症をカルテから探してみた。22q11.2 欠失症候群では特徴的顔貌が16例に見られた。精神発達遅滞と診断されたのは、3歳、8歳、25歳、11歳、7歳、8歳の6人であった。低カルシウム血症の記載があったのは1例のみであった。他の口蓋裂、高口蓋、鼻声 (鼻咽頭閉鎖不全) では、22q11.2 欠失症候群の全例で記載はないか不明であった。コントロール群では全例に、これらの合併症はなかった。

5. 手術・カテーテル治療

22q11.2 欠失症候群、コントロール群双方で、全例、心臓手術は施行されていた。カテーテル治療は 22q11.2 欠失症候群では 7/17(41.2%)で施行されていた。この7例の内、3例は MAPCA 合併例、2例は大動脈縮窄術後狭窄、1例は肺動脈絞扼術後狭窄、1例はファロー四徴症術後肺動脈狭窄であった。コントロール群では 3/16 (18.8%) で、MAPCA 合併2例、ファロー四徴症術後肺動脈狭窄1例であった。

6. 慢性心不全・不整脈・治療を要した心臓以外の合併症

CTR55%以上の心拡大は、22q11.2 欠失症候群では 2/17、コントロール群では 5/16 であった。大動脈弁逆流と不整脈については表5にまとめた。22q11.2 欠失症候群では7例、コントロール群では1例に mild 以上の大動脈弁逆流を認めている。治療を必要とする不整脈は 22q11.2 欠失症候群でみられ、心房粗動、接合部性頻拍発作 (JET) であった。コントロール群には治療を必要とする不