

整脈は見られなかった。心臓以外の治療を要した合併症は、22q11.2 欠失症候群で4例（多発性腸閉鎖、停留精巣、内反足、感音性難聴）であった。コントロール群ではゼロであった。

7. 在宅酸素・生活制限

在宅酸素療法は、22q11.2 欠失症候群で2人、コントロール群ではゼロであった。NYHA 機能分類では、1度のみでⅡ度の記載はなかった。コントロール群では5人でⅡ度であった。そのうち10歳以上が4人であった。学校生活管理指導表は、両群ともDが1人ずつと差はなかった。

8. 内服薬

内服薬については、表6にまとめた。ジゴキシン・利尿剤などの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。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。22q11.2 欠失症候群でビタミンD、カルシウム薬を服用している患者はいなかった。

9. 精神症状・感染症

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。重症感染症に罹患した例は、22q11.2 欠失症候群、コントロール群ともにゼロであった。

考察

22q11.2 欠失症候群の17例中、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。ただ、コントロール群では10歳以上が8例、22q11.2 欠失症候群では5例であった。15歳以上で、長期にフォローされている患者の中には、22q11.2 欠失症候群に特異的と思われる顔貌を呈しているものの、FISH法検査をしてない例も多く、実際は、もっと多いように思われる。現場では、心疾患と特異顔貌があるからといって、FISH法検査を行うということには、なかなかならない。22q11.2 欠失症候群は先天性心疾患を合併する染色体異常の中では、Down症候群について多いとされる。日本では5000人に1人とされるが、もっと多い可能性もあり、今後、このような疫学調査は必要と思われる。

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。心疾患の胎児診断は、当院でルーチンには3年前からであり、ここ3年間

での胎児診断数といていい。22q11.2 欠失症候群の診断は、全て FISH 法によるものであった。この3年間の 22q11.2 欠失症候群の診断は、新生児期に心奇形をきっかけに考慮されるようになってきている。特に、胸部 X 線写真、心エコーで胸腺が新生児期に十分に大きくないこと、もしくはほとんど見えないということに、心奇形があれば、当院では、全例に 22q11.2 欠失症候群の FISH 法検査を施行している。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。今後は、再度、手術記載を確認して胸腺の有無を明確にする予定である。また、胸部 X 線写真での胸腺陰影の異常も、特に記載ないことは反省点である。今回、22q11.2 欠失症候群には 22q11.2 欠失症候群の家族歴については、不明なこともあるが、少なくとも、22q11.2 欠失症候群を思わせる特異的顔貌や心疾患のなかったことは確実である。また心疾患がない 22q11.2 欠失症候群も多く報告されており、これも今後の課題である。

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 のない型であり、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。この MAPCA の型分類と 22q11.2 欠失症候群の関係は、今後の検討課題である。Matsuoka らは 22q11.2 欠失症候群 183 例中、肺動脈閉鎖 49 例(26.8%)が報告されている(1)。彼らのシリーズでは心疾患なしが 23 例あり、心疾患のある 22q11.2 欠失症候群は、160 例となる。それでも、肺動脈閉鎖合併の頻度は約 30%となる。我々のシリーズも、肺動脈閉鎖合併例は 35.3%であった。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。Matsuoka らのシリーズでは 118 例であったが、典型的ファロー四徴症は 67 例であった。心疾患を合併した 22q11.2 欠失症候群 160 例中、ファロー四徴症は 73.8%であり、典型的ファロー四徴症は 41.9%となる。我々のシリーズでは VSD に肺動脈閉鎖合併例として、これはファロー四徴症には入れていない。ただ、典型的ファロー四徴症が約 42%であり、我々の約 30%との間に差がでてしまっている。我々シリーズの患者数が小さいことの影響かもしれない。他方、我々のシリーズで、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。この傾向は Matsuoka らのシリーズでも同様で、2q11.2 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。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。Matsuokaらのシリーズでは4%であり、我々のシリーズと大きな差があった。やはり、患者数の違いか、22q11.2欠失症候群検査を行うきっかけの違いかもしれない。

我々の22q11.2欠失症候群を疑う根拠は、まず、先天性心疾患であり、22q11.2欠失症候群に多いとされるファロー四徴症、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)をみた場合にFISH法検査を行うことがほとんどである。また、これらの疾患は新生児期に紹介されることがほとんどで、特異顔貌で22q11.2欠失症候群を疑うことは少ない。このことが、我々の22q11.2欠失症候群で肺動脈弁閉鎖、ファロー四徴症、大動脈弓離断(B型)がほとんどを占める理由かと思われる。心室中隔欠損単独例はいなかった。

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。

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、3歳、8歳、25歳、11歳、7歳、8歳の6人であった。他の10歳以上の患者3例では精神発達遅滞は指摘されていないが、ボーダーの可能性もあるかもしれない。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。低カルシウム血症については血液検査でチェックしているため、この頻度に大きな相違は考えにくい。22q11.2欠失症候群他の約60%に存在するとの記載もあるが(2)22q11.2欠失症候群ガイドブック、東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート、2009)、実際、この頻度かどうか、再検討も必要かもしれない。他方、低カルシウム血症の検査の時期にも左右されるかもしれない。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。

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。これは、疾患の特性から当然のことといえる。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。カテーテル治療は、MAPCA 合併例では多いが、central PA のない事が 22q11.2 欠失症候群では影響しているかもしれないが、症例数を重ねる必要がある。

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。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ている。年齢からするとコントロール群が高いにも関わらず、22q11.2 欠失症候群で大動脈弁逆流の頻度が大きかった。遺伝子異常になんらかの関係があるものと想像される。

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整脈は見られていないが、今回のデータのみでは判断できない。心臓以外の治療を要する合併症は、22q11.2 欠失症候群の4例（多発性腸閉鎖、停留精巣、内反足、感音性難聴）のみであった。22q11.2 欠失症候群には、低形成腎、多嚢胞性異形性腎、閉塞性腎尿路奇形、膀胱尿管逆流現象などの腎尿路系奇形の合併もあるが、停留精巣以外、我々のシリーズではなかった。特に特徴的な所見ではないように思われる。

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 のない型であったので、このことが影響しているかもしれない。NYHA 機能分類では、1度のみでⅡ度の記載はなかった。コントロール群では5人でⅡ度であり、10歳以上が4人であった。NYHA 機能分類では年齢が高く、自覚症状を訴えやすいことが影響しており、両群での NYHA 機能分類に本当に差があるのかないのかは不明である。

ジゴキシン・利尿剤などの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。22q11.2 欠失症候群でビタミン D、カルシウム薬を服用している患者はいなかったのは、重症な低カルシウム血症、副甲状腺機能低下をもつ患者がいなかったためである。

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。ただ、きちんと精神科で評価された患者はおらず、この結果の信頼性には、疑問も残る。

結論

22q11.2 欠失症候群の 17 例中、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。ただ、コントロール群では 10 歳以上が 8 例、22q11.2 欠失症候群では 5 例であった。15 歳以上で、長期にフォローされている患者の中には、22q11.2 欠失症候群に特異的と思われる顔貌を呈しているものの、FISH 法検査をしてない例も多く、実際は、もっと多いように思われる。この 3 年間の 22q11.2 欠失症候群の診断は、新生児期に心奇形をきっかけに考慮されるようになっている。

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 のない型であり、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。他の 10 歳以上の患者 3 例では精神発達遅滞は指摘されていないが、ボーダーの可能性もあるかもしれない。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。低カルシウム血症の検査の時期にも左右されるかもしれない。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。カテーテル治療は、MAPCA 合併例では多いが、central PA のない事が 22q11.2 欠失症候群では影響しているかもしれないが、症例数を重ねる必要がある。

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ている。年齢からするとコントロール群が高いにも関わらず、22q11.2 欠失症候群で大動脈弁逆流の頻度が大きかった。遺伝子異常になんらかの関係があるものと想像される。

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 のない型であったので、このことが影響しているかもしれない。NYHA 機能分類では、1 度のみで II 度の記載はなかった。コントロール群では 5 人で II 度であり、10 歳以上が 4 人であった。NYHA 機能分類では年齢が高く、自覚症状を訴えやすいことが影響しており、両群での NYHA 機能分類に本当に差があるのかわからないのかは不明である。

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。22q11.2 欠失症候群でビタミン D、カルシウム薬を服用している患者はいなかったのは、重症な低カルシウム血症、副甲状腺機能低下をもつ患者がいなかったためである。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。ただ、きちんと精神科で評価された患者はおらず、この結果の信頼性には、疑問も残る。

研究発表

なし

知的財産の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1、 Matsuoka R et al. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. Hum Genet 103:70-80,1998
- 2、 22q11.2 欠失症候群ガイドブック、東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート、2009

表 1 調査項目

生年月日	症状	エコー検査日
年齢	心機能不全	CT 検査日
生存	心不全出現時期	MRI 検査日
死亡	AR 出現時期	RI 検査日
死亡した年齢	<不整脈>	上行大動脈サイズ
性別	最近の頻脈性不整脈の有無	エコー
初診日	不整脈の大体の出現時期	CT
生下時体重 g	不整脈種類	MRI
心疾患胎児診断の有無	抗不整脈剤	弁輪 cm
FISH 診断欠失証明の有無	アブレーション既往	バルサルバ洞 cm
胸腺の有無	施行年月日	STJ cm
22q11.2 欠失の家族歴	ペースメーカー留置	身長 cm
心疾患の種類	施行日	体重 kg
<心外異常>	<最終の臨床所見>	年齢 歳
特徴的顔貌	学校管理区分	上行大動脈拡大
精神発達遅滞	在宅酸素治療	有りの場合出現時期
IQ	NYHA	<精神科的症状>
低 Ca 血症(既往を含む)	職業	統合失調症発症時期
テタニー(既往含む)	学生以降の生活基盤	うつ病発症時期
口蓋裂	チアノーゼ有無	不安障害発症時期
高口蓋	SpO2	その他発症時期
鼻声(鼻咽頭閉鎖不全)	血液及び生化学検査結果	<死亡の場合>
心臓手術	腎不全、腎不全記載	重症感染症罹患有無
カテ施行日	肝障害	感染を思わせる死亡の有無
心機能	<内服薬>	<心臓以外の疾患>
PA index	抗心不全薬	心臓意外の疾患の治療
大動脈弁逆流	抗血小板薬	心臓病以外転帰
<カテーテル治療>	抗凝固薬(ワーファリン)	
<慢性心不全>	ビタミン D	
心拡大(55%以上)、BNP	カルシウム薬	

	22q11.2		コントロール	
	全	10歳以上	全	10歳以上
年齢				
生存	16	5	16	8
死亡	1	0	0	0
性別				
男	8	2	10	5
女	9	3	6	3
合計	17	5	16	8
心疾患胎児診断				
有り	3	0	2	0
無し	12	5	11	6
不明	2	0	3	2
FISH 診断欠失証明				
有り	17	5	0	0
無し	0	0	4	2
不明	0	0	12	6

表2 年齢、予後、胎児診断、FISH 検査

表3 心奇形に種類

心奇形	22q.11.2	コントロール
T/F	5	9
VSD	11	7
PS	0	2
肺動脈弁閉鎖	6	3
肺動脈弁欠損	0	0
MAPCA(central PA 有り)	0	4
MAPCA(central PA 無し)	3	0
PDA	0	1
Right aortic arch	4	0
High Ao arch	0	0
Aberrant suclavila artery	2	1
IAA(A)	0	0
IAA(B)	4	1
IAA(C)	0	0
DORV	0	0
CoA	2	0
Truncus	0	0

表4 心外症状

心外異常		コントロール	
		22q.11.2	ル
特徴的顔貌	有り	16	0
	無し	0	16
	不明	1	0
精神発達遅滞	有り	6	0
	無し	5	16
	不明	6	0

低 Ca 血症(既往を含む)	有り	1	0
	無し	16	16
	不明	0	0
テタニー(既往含む)	有り	0	0
	無し	15	16
	不明	2	0
口蓋裂	有り	0	0
	無し	17	16
	不明	0	0
高口蓋	有り	0	0
	無し	17	16
	不明	0	0
鼻声(鼻咽頭閉鎖不全)	有り	0	0
	無し	16	16
	不明	1	0

表5 大動脈弁逆流、不整脈などの合併症

	22q11.2	コントロール
大動脈弁逆流	7	1
最近の頻脈性不整脈		
有り	2	0
無し	15	16
その他の合併症	4	0

表6 内服薬の現状

	22q11.2	コントロール
抗心不全薬		
有り	9	6
無し	5	9

薬品名			
抗血小板薬		2	6
抗凝固薬(ワーファリン)		0	0
ビタミンD			0
	有り	1	0
	無し	14	15
カルシウム薬			0
	有り	0	0
	無し	15	15

