

免疫不全を伴う特徴的な症候群
DiGeorge 症候群の診断基準の作成

研究分担者 小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授
研究協力者 村松秀城 名古屋大学医学部附属病院小児科 助教

研究要旨: 原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群) を担当した。DiGeorge 症候群は、胚形成初期における第 3 および第 4 咽頭嚢の異常形態発生が原因であり、胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低 Ca 血症、特異的顔貌と先天性心疾患を伴う症候群である。診断基準作成にあたっては、これまでの文献知見をまとめた上で、欧州免疫不全症学会 (ESID) における診断基準を参考にした。
名古屋大学医学部附属病院小児科およびその協力施設において 22q11.2 領域の染色体欠失が証明された 30 症例を DiGeorge 症候群の診断基準に照らし合わせて後方視的に検討したところ、3 症例が完全型もしくは部分型 DiGeorge 症候群と診断された。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群) の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B. 研究方法

胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群) に関してこれまでに得られている臨床知見に基づいて、診断基準を策定した。

また、名古屋大学医学部附属病院小児科およびその協力施設 36 病院において G 分染法または FISH 法にて染色体 22q11.2 領域の欠失が証明された 30 症例を DiGeorge 症候群の診断基準に照らし合わせて後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもと、患者および患者保護者の同意を取得して行った。

C. 研究結果

診断基準

CD3 陽性 T 細胞数の低下、胸腺無形成、低 Ca 血症、先天性心疾患を伴うものを DiGeorge 症候群と診断する。完全型 DiGeorge 症候群と部分型 DiGeorge 症候群の診断基準は表 1 に記載する。

22q11.2 欠失症候群の後方視的解析
先天性心疾患は 30 例中 27 例 (90%)、低 Ca 血

症は情報が得られた 23 例中 13 例 (57%) で認められた。胸部単純 X 線検査で 21 例中 10 例 (52%) で胸腺の無または低形成が認められた。

診断時の白血球数中央値 (範囲) は 9050 (5100 ~ 16600) / μL (n = 28) であった。リンパ球数の中央値 (範囲) は 3210 (588 ~ 5700) / μL (n = 28) で、リンパ球数 1500 / μL 未満を 1 例認めた。CD3 陽性 T 細胞数の中央値 (範囲) は 1448 (26 ~ 3998) / μL (n=8) で、CD3 陽性 T 細胞数 1500 / μL 未満を 4 例認めた。うち診断時の年齢が 3 歳未満は 2 例であった (図 1)。

以上の結果より 30 症例中 3 症例 (10%) が完全型もしくは部分型 DiGeorge 症候群と診断された。

D. 考察

22q11.2 欠失症候群は症状が多彩であるため、DiGeorge 症候群の定義を満たす高度の免疫機能低下が見落とされている症例もあり、免疫学的なスクリーニングの周知が重要であると考えられた。本研究でも、多数の症例で診断に必要な CD3 陽性 T 細胞数が測定されていなかった。完全型 DiGeorge 症候群は重度の免疫不全により予後不良の疾患であるが、T 細胞の産生の指標である T-cell receptor excision circles (TREC) の定量解析によりスクリーニングが可能であり、本邦においても TREC による新生児マススクリーニングの導入が求められる。

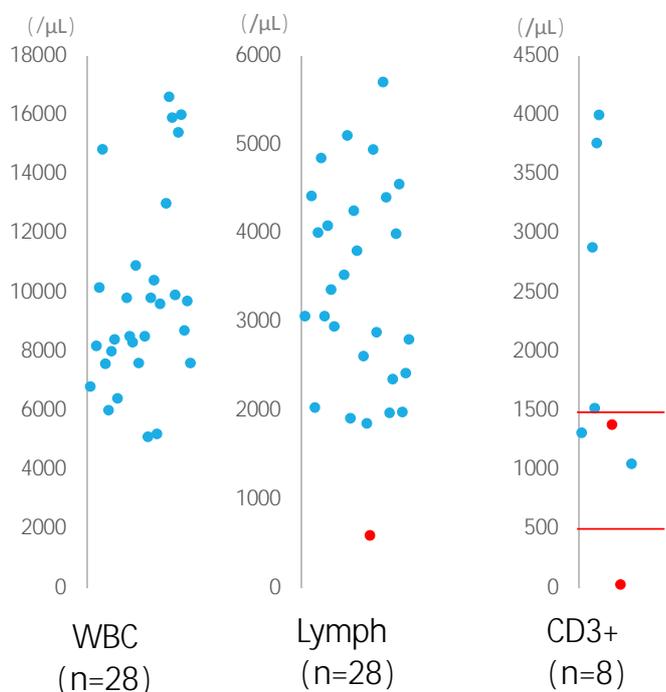
E. 結論

DiGeorge 症候群の診断基準を作成した。

表 1 . DiGeorge 症候群の診断基準

分類	区分	
部分型 DiGeorge 症候群	Definitive	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 500/ μ L 未満となり、染色体 22q11.2 領域の欠損と関連する円錐動脈幹心奇形または低 Ca 血症を認める。
	Probable	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ μ L 未満となり、染色体 22q11.2、10p13-14、18q21.33、4q21.3-q25 領域の欠損または <i>CHD7</i> 遺伝子変異を認める。
	Possible	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ μ L 未満となり、先天性心疾患もしくは低 Ca 血症もしくは顔貌/口蓋の奇形を認める。
完全型 DiGeorge 症候群	Definitive	CD3 陽性 T 細胞数が 50/ μ L 未満かつ胸腺無形成、低 Ca 血症、先天性心疾患を認める。

図 1 . 診断時の検査所見



F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yang X, Hoshino A, Taga T, Kunitsu T, Ikeda Y, Yasumi T, Yoshida K, Wada T, Miyake K, Kubota T, Okuno Y, Muramatsu H, Adachi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *Journal of clinical immunology* 2015;35:244-248.
- 2) Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe

M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Yui S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Inokuchi K, Ito E, Ogawa S, Kojima S. Clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. *International journal of hematology* 2015;102:544-552.

- 3) Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, Sakaguchi H, Yoshida K, Kawashima N, Xu Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Saito S, Nakazawa Y, Masunari T, Hirose T, Elmahdi S, Narita A, Doisaki S, Ismael O, Makishima H, Hama A, Miyano S, Takahashi Y, Ogawa S, Kojima S. GATA2 and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies. *Haematologica* 2015;100:e398-401.
- 4) Shiota M, Yang X, Kubokawa M, Morishima T, Tanaka K, Mikami M, Yoshida K, Kikuchi M, Izawa K, Nishikomori R, Okuno Y, Wang X, Sakaguchi H, Muramatsu H, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Takagi M, Hata D, Kanegane H. Somatic mosaicism for a NRAS mutation associates with disparate clinical features in RAS-associated leukoproliferative disease: a report of two cases. *Journal of clinical immunology* 2015;35:454-458.
- 5) Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T, Shiraishi Y, Iwata A, Hori T, Kitoh T, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takahashi Y, Nonoyama S, Ito M,

Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism. *Journal of clinical immunology* 2015;35:610-614.

- 6) Kataoka S, Muramatsu H, Okuno Y, Hayashi Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2015.

2. 学会発表

- 1) Muramatsu H. Comprehensive Molecular Screening System for Pediatric Bone Marrow Failure Syndromes. 第6回日本血液学会国際シンポジウム. 2015年5月23日. 軽井沢
- 2) Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Sekiya Y, Chiba K, Tanaka H, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Target gene sequencing for genetic diagnosis of congenital bone marrow failure syndromes. 先天性骨髄不全症の遺伝子診断におけるターゲットシーケンスの臨床的有用性. 第77回日本血液学会学術集会. 2015年10月17日. 金沢
- 3) 小島大英、奥野友介、王希楠、村松秀城、村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、川島希、谷口理恵子、秋田直洋、成田敦、亀井美智、土居崎小夜子、西尾信博、濱麻人、高橋義行、小島勢二. Utility of targeted next-generation sequencing in diagnosis of primary immunodeficiencies. 原発性免疫不全症候群の診断における次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスの有用性. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会. 2015年11月29日. 甲府
- 4) 小島大英、片岡伸介、濱田太立、村上典寛、関屋由子、鈴木喬悟、市川大輔、川島希、西川英理、谷口理恵子、成田敦、亀井美智、村松秀城、西尾信博、濱麻人、高橋義行、小島勢二. 名古屋大学附医学部属病院における原発性免疫不全症に対する同種造血細胞移植の検討. 第38回日本造血細胞移植学会総会.

2016年3月4日. 名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし