

胸腺低形成（DiGeorge 症候群，22q11.2 欠失症候群） の診療ガイドライン作成について

研究分担者 村松秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 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) における診断基準等を参考にした。

A. 研究の目的

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。

C. 研究結果

●診断基準

主要症状として、胸腺低形成または無形成による T 細胞の減少、副甲状腺低形成、先天性心疾患を認めるものを DiGeorge 症候群と診断する。遺伝子検査で 22q11.2 領域の欠損を認めたものは、副甲状腺低形成、先天性心疾患を認めなくても、DiGeorge 症候群と診断する。診断基準を（表 1）に示す。

●重症度分類

DGS のうち、0.5～1%で完全に胸腺組織が欠損しており、完全型 DiGeorge 症候群（complete DiGeorge syndrome :cDGS）と呼ばれ、重篤な細胞性免疫不全症を呈する。さらに 20%は、不完全型 DiGeorge 症候群（partial
表 1. DiGeorge 症候群の診断基準

DiGeorge syndrome :pDGS) と呼ばれ、中等度以上の細胞性免疫機能の低下を合併する。cDGS と pDGS の診断基準を（表 2）に示す。

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。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。

<p>A 主要症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 胸腺低形成または無形成による T 細胞の減少 2. 副甲状腺低形成 3. 先天性心疾患 <p>B 遺伝子検査</p> <p>染色体 22q11.2 領域の欠損</p>
--

A1~3 すべてを満たすもの、または A1 かつ B を満たすものを DiGeorge 症候群と診断する。

表 2. DiGeorge 症候群の重症度分類

分類	区分	
不完全型 DiGeorge 症候群 (partial DiGeorge syndrome)	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 (complete DiGeorge syndrome)	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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 2016 Feb;137(2):619-622.
- 2) Yokoi S, Kunishima S, Takahashi Y, Morishita M, Kojima S. A Japanese pedigree with a p.A95V mutation in the MYH9 gene demonstrates inherited macrothrombocytopenia without Alport

manifestations. *Ann Hematol.* 2016 Apr;95(5):831-3.

- 3) Kojima D, Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Tsuge I, Takahashi Y, Kojima S. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):303-305.
- 4) Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 (in press)
- 5) Tsujita Y, Imai K, Okada S, Asano T, Kato T, Sekinaka Y, Mitsui-Sekinaka K, Okano T, Takashima T, Yeh TW, Kanegane H, Takagi M, Kunitsu T,

Maruo Y, Ohnishi H, Kato Z, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. PTEN mutation causes activated PI3 kinase delta syndrome. J Allergy Clin Immunol. (in press)

- 6) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Hirotoshi Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, MD, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, MD, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. Genetics in Medicine.(in press)

2. 学会発表

- 1) Muramatsu H. Clinical sequencing of 209 patients with suspected inherited bone marrow failure syndromes. 先天性造血不全症候群疑いの209例に対するクリニカルシーケンス. 第78回日本血液学会学術集会. 2016年10月14日. 横浜
- 2) 片岡伸介、村松秀城、小島大英、濱田太立、市川大輔、谷口理恵子、村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、西川英里、西尾信博、奥野友介、川島希、成田敦、濱麻人、小島勢二、高橋義行. HLA一致同胞間骨髄移植を施行したWHIM症候群患者の長期予後. 第78回日本血液学会学術集会. 2016年10月14日. 横浜
- 3) 小島大英、村松秀城、片岡伸介、濱田太立、谷口理恵子、村上典寛、市川大輔、関屋由子、鈴木喬悟、川島希、西川英里、奥野友介、成田敦、西尾信博、濱麻人、小島勢二、高橋義行. 臍帯血移植によりT細胞機能の構成が見られた完全型DiGeorge症候群の一例. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会. 2016年12月15日. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし