

## 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

研究分担者	村松 秀城	名古屋大学小児科学講座 助教
研究協力者	小島 大英	名古屋大学小児科学講座 医員
研究協力者	片岡 伸介	名古屋大学小児科学講座 医員

**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て、診断フローチャートを作成した。

### 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、愛知県で開始した新生児のTRECマスキューニング陽性児について、CD3陽性T細胞数を測定し、DiGeorge症候群の診断基準に用いるCD3陽性T細胞数のcut off基準について、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

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。3歳未満のCD3陽性T細胞数基準については、ESIDの基準を採用して1500/ $\mu$ L未満を採

用した。愛知県で今年度から開始した重症複合免疫不全症に対するTRECマスキューニング陽性となった新生児のT細胞数を測定したところ、1500/ $\mu$ L未満の基準を満たしたのは、5名（9639名実施時点）のみであった。したがって、CD3陽性T細胞数減少の基準を満たす新生児の割合は、およそ0.05%程度と見込まれ、妥当な基準であると考えられた。

#### ●重症度分類

DiGeorge症候群のうち、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 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。

以上の診断基準および重症度分類をまとめた診療フローチャートを（図1）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TRECの定量解析によりスクリーニングが可能で

ある。愛知県の TREC による新生児マススクリーニングにおいて、1 例の DiGeorge 症候群が発見された。今後、TREC による新生児マススクリーニングの拡大に伴い、DiGeorge 症候群の早期発見例も増加すると推測される。このような診断技術の進歩に伴い、造血細胞移植や胸腺移植といった治療法の指針について、今後も議論を要すると考えられる。

## E. 結論

DiGeorge症候群の診断基準および診療フローチャートを作成した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun;139(6):1914-1922.

2) Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Inborn Errors Working Party. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2928-2938.

3) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, 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. *Genet Med.* 2017 Jul;19(7):796-802.

4) Sekinaka Y, Mitsui N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANCD1 Mutations. *J Clin Immunol.* 2017 Jul;37(5):434-444.

### 2. 学会発表

1) 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。臍帯血移植を施行したDOCK8欠損症の1例。第39回日本造血細胞移植学会総会。2017年3月2日。島根

2) 小島大英、村松秀城、片岡伸介、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。Targeted-BU+MELの前処置を用いて同種造血細胞移植を施行したWiskott-Aldrich症候群の3例。第39回日本造血細胞移植学会総会。2017年3月4日。島根

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. DiGeorge 症候群の診断基準

<p>A 主要症状</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 胸腺低形成または無形成による T 細胞の減少*</li> <li>2. 副甲状腺低形成</li> <li>3. 先天性心疾患</li> </ol> <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。

\*CD3+リンパ球数の低下 (3歳未満1500/ $\mu$ L未満、3歳以上600/ $\mu$ L未満) またはPHAによる芽球化反応がコントロールの30%未満

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 $500/\mu\text{L}$ 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 $1500/\mu\text{L}$ 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 $1500/\mu\text{L}$ 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 $50/\mu\text{L}$ 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. 診療フローチャート

