

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

胸腺低形成（DiGeorge 症候群、22q11.2 欠損症候群）

研究分担者	村松 秀城	名古屋大学小児科学講座 講師
研究協力者	若松 学	名古屋大学小児科学講座 医員
研究協力者	佐治木 大知	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療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究において、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の、胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と先天性心疾患を伴う症候群である。診断基準および診断フローチャートの作成にあたっては、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を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知見に基づいて、診断基準および診断フローチャートを策定した。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、論文や公開されているデータベース、ガイドラインのみを用いた研究であるため、本研究に対する倫理審査は不要である。

C. 研究結果

●診断基準

主要症状として胸腺形成不全を伴う細胞性免疫能の低下、副甲状腺低形成、心流出路奇形を認めるものをDiGeorge症候群と診断

する。遺伝検査で染色体22q11.2領域の欠失を認めたものは、副甲状腺低形成、心流出路奇形を認めなくてもDiGeorge症候群と診断する。診断基準を(表1)に示す。

臨床症状、検査所見、家族歴から、本疾患が疑われる場合は、Fluorescent in situ hybridization(FISH)解析で染色体22q11.2領域の欠失を直接証明する。胸腺形成不全を伴う細胞性免疫能の低下を認めるにも関わらず、染色体22q11.2領域の欠失が認められない場合は、他の胸腺機能低下を伴う原発性免疫不全症(染色体10p部分欠失、*TBX1*異常症など)を鑑別し、染色体欠失や原因遺伝子変異について検索する。診断フローチャートを(図1)に示す。

●重症度分類

DGS患者の重症度は心奇形と免疫能の程度に依存する。心機能については、New York Heart Association機能分類(NYHA分類)を用いてⅡ度(軽度から中等度の身体活動の制限がある)以上を重症とする。免疫能につい

では胸腺が完全欠損し、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する完全型DiGeorge症候群 (complete DiGeorge syndrome)と、中等度から軽度のT細胞数の低下を認める不完全型DiGeorge症候群 (partial DiGeorge syndrome)に分類される。欧州免疫不全症学会(ESID)が作成している完全型DiGeorge症候群、および不完全型DiGeorge症候群の診断基準を(表2)に示す。

D. 考察

DiGeorge症候群では症状が多岐にわたるため、包括的な管理が必要となる。先天性心奇形の合併例では、生後間もなく手術が必要となることがあり、生命予後は合併する心奇形の重症度に左右される。完全型DiGeorge症候群の免疫不全症状に対する根治治療として胸腺移植が推奨されるが、移植可能な施設が限定されていることが問題である。胸腺移植が施行困難な場合は同種造血細胞移植を推奨される。低カルシウム血症に対しては、副甲状腺機能低下症に準じて治療を行う。全身状態の安定後は、感染症のリスクに配慮しながら、発達障害に対し、療育を受けることが大切である。長期的には、自己免疫疾患や精神疾患などが見られることがあり、多方面からのアプローチが必要である。DiGeorge症候群の大半を占める22q11.2欠失症候群は常染色体優性遺伝であり、約10%の患者が親由来で、生殖系列モザイクの報告もあるため、専門医による遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。また、DiGeorge症候群の免疫能は、T細胞

の産生の指標であるT-cell receptor excision circles(TRECs)の定量解析によりスクリーニングが可能である。欧米ではTRECsによる新生児スクリーニングが開始され、本邦でも徐々に広がりを見せている。今後、TRECsによる新生児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、胸腺移植や造血細胞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

胸腺低形成(DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群)の診断基準および診断フローチャートを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

表1 DiGeorge 症候群の診断基準

A	主要症状 1. 胸腺形成不全を伴う細胞性免疫能の低下* 2. 副甲状腺低形成 3. 心流出路奇形
B	遺伝子検査 染色体 22q11.2 領域の欠失

A1~3 のすべてを満たすもの、または A1 かつ B を満たすものを DGS と診断する。

*CD3⁺リンパ球数の低下(3歳未満 1500/ μ L 未満、3歳以上 600/ μ 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 完全型および不完全型DiGeorge症候群の診断基準(欧州免疫不全症学会作成)

分類	区分	
不完全型 DiGeorge 症候群	Definitive	生後3年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 500/ μ L 未満であり、以下のうち1つを満たす。 ・円錐動脈幹部の心奇形、および低カルシウム血症を認める。 ・円錐動脈幹部の心奇形、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。 ・低カルシウム血症、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。 ・円錐動脈幹部の心奇形、低カルシウム血症および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。
	Probable	生後3年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ μ L 未満であり、染色体 22q11.2 の欠失がある。
	Possible	生後3年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ μ L 未満であり、先天性心疾患もしくは低カルシウム血症、もしくは特徴的な顔貌/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 (CD3+CD45RA+CD62L ⁺ 細胞<50/ μ L、または TRECs<100/100000T 細胞)、低カルシウム血症、先天性心疾患のすべてを認める。

図1 DiGeorge症候群の診断フローチャート

