

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

「原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する」研究班

胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群)に関する研究

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 講師

研究協力者 山下大紀 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 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。Di George症候群(DGS)は、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。今回、これまでの文献知見をまとめた上で、診断基準および重症度分類等を作成した。

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、重症度分類、治療、フォローアップ指針等について言及した。

C. 研究結果

●診断基準

特徴的な顔貌や心流出路欠損症や繰り返す感染症がある場合は、本疾患が鑑別にあがる。乳児期は低カルシウム血症を引き起こす副甲状腺ホルモン値の著明な低下を認める。胸部エックス線写真では胸腺陰影の欠損を認めるが、この所見は免疫能低下に直結するものではない。免疫能の評価として、血算やリンパ球サブセットの測定のみならず、リンパ球幼弱化試験も重要である。

臨床症状、検査所見や家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、Fluorescent in situ hybridization(FISH)解析で22q11.2領域の欠失を直接証明する。Array comparative genomic hybridization(aCGH)や次世代シーケンサーによる大量並列シーケンスの結果を利用したコピー数解析を用いても、22q11.2 領域の欠

失の検出が可能である。

22q11.2 領域の欠失が認められない場合は、染色体 10p13-14 等、その他の染色体欠失や *TBX1* などの原因遺伝子変異について検索する。

European Society for Immunodeficiencyが作成している完全型DGS、および不完全型DGSの診断基準を表1に示した。これを参考に作成した、本邦におけるDGSの診断基準(案)、DGSの診断フローチャート(案)をそれぞれ表2、図1に示した。

●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。免疫能について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DGSと、中等度から軽度のT細胞数の低下を認める不完全型DGSに分類される。

●治療

完全型DGSでは、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ため、ニューモシスチス肺炎、真菌感染症の予防目的にST合剤および抗真菌薬の投与、必要に応じて免疫グロブリンの補充を行う。輸血後GVHDおよびCMV感染のリスクを減らすため、放射線未照射血あるいはCMV陽性

血液製剤の使用は避ける。著明な末梢血T細胞減少、T細胞機能障害、機能性抗体の産生不全が認められる場合は、生ウイルスワクチンの接種を控える。胸腺移植が最も根治的な治療法である。しかしながら胸腺移植は、欧米のごく限られた施設でのみ施行可能であり、日本国内で実施可能な施設はない。胸腺移植以外の根治治療として、造血細胞移植が施行される。

不完全型DGSでは、約75%で免疫学的な異常を認めるが、その程度は多岐にわたる。一部の症例では予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充を要するが、不要な場合も多い。アトピー性皮膚炎や自己免疫疾患の合併も多いため、定期的な評価が必要である。RSV感染流行初期において生後24か月齢以下で先天性心疾患もしくは、T細胞機能異常を有する場合は、RSウイルス感染症予防を目的としたパピリズマブ投与も重要である。

●フォローアップ指針

DGS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。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。

D. 考察

DiGeorge症候群(DGS)は、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。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、多くのDGS患者が、染色体22q11.2領域に欠失を有することが知られている。22q11.2欠失領域には30以上の遺伝子が存在しているが、特にTBX1遺伝子のハプロ不全が大きな役割を担うとされている。

胸腺の低・無形成によるT細胞機能の低下がDGSの免疫不全症の特徴である。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DGSと、中等度から軽度のT細胞数の低下を認める不完全型DGSに分類される。完全型DGSでは根治的な治療法として胸腺移植、もしくは造血細胞移植が推奨される。DGS患者の重症度と予後は心奇形と免疫能の程度に依存する。

症状が多岐にわたるため、包括的な管理が

必要となる。近年、T細胞新生の指標となるT-cell receptor excision circle(TREC)を用いた重症複合免疫不全症に対する新生児マス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が、T細胞新生能の低下を示す新生児の一部がDGSと診断されている。早期に発見・介入し、各時期に合わせた介入が必要である。

E. 結論

胸腺低形成(DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群)の診断基準を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kanegane H, Endo A, Okada S, Ohnishi H, Ishimura M, Nishikomori R, Imai K, Nonoyama S, Muramatsu H, Wada T, Kuga A, Sakamoto K, Russo-Schwarzbaum S, Chu LH, McCoy B, Li Z, Yel L. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) administered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study. *Immunother Adv.* 2024 Mar 1;4(1):ltae001. doi: 10.1093/immadv/ltae001. eCollection 2024.
- ② Tsumura Y, Muramatsu H, Tetsuka N, Imaizumi T, Sato K, Inoue K, Motomura Y, Cho Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imai M, Wakamatsu M, Narita K, Kataoka S, Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Hoshino Y, Takahashi Y. A Japanese retrospective study of non-tuberculous mycobacterial infection in children, adolescents, and young adult patients with hematologic-oncologic diseases. *Haematologica.* 2023 Oct 26. doi: 10.3324/haematol.2023.283636. Online ahead of print.
- ③ Kumagai N, Funato Y, Wakamatsu M, Muramatsu H, Mizuno H. Japanese siblings with cartilage-hair hypoplasia exhibiting different severity. *Pediatr Int.* 2023 Jan-Dec;65(1):e15557. doi: 10.1111/ped.15557.
- ④ Kono A, Wakamatsu M, Umezawa Y, Muramatsu H, Fujiwara H, Tomomasa D, Inoue K, Hattori K, Mitsui T, Takada H, Minegishi Y, Takahashi Y, Yamamoto M, Mori T, Kanegane H. Successful treat

tment of DOCK8 deficiency by allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors. Int J Hematol. 2023 Oct;118(4):519-525. doi: 10.1007/s12185-023-03613-y.

2. 学会発表

- ① Manabu Wakamatsu, Hideki Muramatsu, Hironori Sato, Masaki Ishikawa, Daisuke Nakajima, Ryo Konno, Yusuke Kawashima, Motoharu Hamada, Yusuke Okuno, Osamu Ohara, Yoshiyuki Takahashi. Diagnostic utility of aldehyde degradation deficiency syndrome using proteomic analysis. The 3rd Regional Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDSR2024), 2024/3/15-16, 京都, ポスター.
- ② 水谷謙介, 若松学, 村松秀城, 前村遼, 山森彩子, 片岡伸介, 成田敦, 西尾信博, 高橋義行. HLA一致同胞から骨髓移植を実施した慢性肉芽腫症の二羊膜二絨毛膜双胎例. 第65回日本小児血液・がん学会学術集会, 2023/9/29-10/1, 札幌, 口演.
- ③ 村松秀城. Decoding Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Bridging the Gap between Genetic Analysis and Clinical Diagnosis. The 1st International Society of Hematology Webinar (ASH-ISH Joint Session), 2023/7/16, WEB, 口演.
- ④ 津村悠介, 村松秀城, 西川英里, 手塚宣行, 成田敦, 井上健斗, 長祐子, 本村良知, 星野仁彦, 高橋義行. 小児血液・腫瘍患者における非結核性抗酸菌感染症についての後方視的全国調査. 第12回日本血液学会東海地方会, 2023/5/21, 名古屋, 口演.
- ⑤ 西之園翼, 村松秀城, 若松学, 山下大紀, 成田敦, 西尾信博, 深沢達也, 白川雄一, 宮島雄二, 高橋義行. CARD11遺伝子変異による白血球増多を認めた一例. 第12回日本血液学会東海地方会, 2023/5/21, 名古屋, 口演.
- ⑥ 村松秀城. Genetic basis of bone marrow failure syndromes. 8th International Symposium and 61th Annual Meeting of TSH, 2023/5/9, バンコク, タイ, 口演.
- ⑦ 村松秀城. Unravelling the DNA in marrow failure. ISBMT 2023, 4th Annual Meeting, 2023/5/5, バンガロール, インド, 口演.
- ⑧ 若松学, 村松秀城, 横井克幸, 中島葉子, 山下大紀, 佐治木大知, 前村遼, 津村

悠介, 山森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎, 谷口理恵子, 片岡伸介, 成田敦, 西尾信博, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 新規新生児マススクリーニングで診断し, 乳児期にHLAハプロ移植を施行したムコ多糖症I型. 第126回日本小児科学会学術集会, 東京, 2023/4/15-16, 口演.

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 完全型および不完全型DGSの診断基準(European Society for Immunodeficiency作成)

分類	区分	
不完全型 DGS	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 DGS	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。

European Society for Immunodeficiencyのホームページ

<https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2>²⁹から引用改変。

表2 DGSの診断基準(案)

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 染色体 22q11.2 領域の欠失

- ① Bおよび主要症状のA1を満たすものをDGSと診断する。
- ② Bを満たさず、主要症状A1～3のすべてを満たす場合は、DGSと診断する。
- ②の場合、表1に記載した染色体22q11.2領域以外の染色体欠失の確認や遺伝子検査を推奨する。

*CD3⁺リンパ球数の低下(3歳未満 1,500/ 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

図 1. DGS の診断フローチャート(案)

