

染色体 22q11 欠失症の臨床

東京女子医科大学 医学部 循環器小児科学

モ
門 間 カズ オ
夫

(受付 平成 13年 5月 24日)

Clinical Study of the Deletion of Chromosome 22q11

Kazuo MOMMA

Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

The deletion of chromosome 22q11 causes conotruncal anomaly face syndrome. This syndrome was recognized in our Department since mid 1970s. Its chromosomal base was established in 1992. Since then, we have identified 200 patients with fluorescence in-situ hybridization. The most prevalent disease associated with the deletion is tetralogy of Fallot. Tetralogy with the deletion is characteristically associated with anomalies of the aortic arch, ductus arteriosus and pulmonary artery. The prevalence of the deletion is especially high in patients with type B interruption of the aortic arch, tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and major aorto-pulmonary collateral arteries, and truncus arteriosus. Mild but progressive mental retardation is common. Schizophrenia develops in some 15% of the adolescent patients.

序

染色体22q11欠失症はDiGeorge症候群(DiGeorge, 1965)¹⁾, Velocardiofacial 症候群(Shprintzen, 1978)²⁾, 円錐部動脈幹異常顔貌症候群(高尾, 1976)³⁾を含み, CATCH 22とも呼ばれる⁴⁾. 本症の染色体 22q11 欠失は 1992~3年に確定し⁵⁾⁶⁾, 責任遺伝子は 2001年 2~3月に別々の 3研究により Tbx-1 であると報告された^{7)~9)}.

ここでは著者が本学心研小児科で本症について 30年間に観察, 研究した所見を中心に概説する.

1. 典型例

Index case は 30年前(1970年)幼稚園児であった K 君である. K 君には心不全はないが軽いチアノーゼと連続性雑音と精神発達遅延があり, 図 1(成人時)のような奇妙な耳の変形があった. この外耳の折れ曲がりには lop ear とよばれ, 現在の知識

では本症の 30% にあり¹⁰⁾, 本症の心奇形と同様に発生初期の神経堤細胞の不足による耳軟骨の低形成による¹¹⁾が, 神経堤細胞の遊走, 分化など発生上の役割が Le Douarin により解明されたのが 1970年代であり¹²⁾, 1970年当時は先天性心疾患と外耳奇形の関連の理論付けはできなかった. しかし K 君の耳の変形はいかにも奇妙に思われたので, 私は数カ月をかけて心研小児科の入院中の先天性心疾患児 150人の顔写真と耳写真を撮り, 病型との関連を調べたが, 結論を出すまでに至らず, 論文にせずに終わった. ただしこの顔写真はその後数年後に木内先生が円錐部動脈幹異常顔貌症候群の論文¹³⁾を書く時に提供して, 役に立った.

K 君の心臓病はカテーテル検査により明らかになった(図 2). 心奇形はファロー四徴症極型であり, 漏斗部中隔全欠損を合併していた. 大動脈,



図1 染色体 22q11 欠失症の特異顔貌，耳の変形 (lop ear)

肺動脈の奇妙な奇形があり，右側大動脈弓で大動脈弓が高く，食道後を廻る太い血管から左鎖骨下動脈（起始異常）と太い側副動脈（MAPCA）¹⁴⁾¹⁵⁾が起始し，この側副動脈が左肺門部で左肺動脈に接続していた。当時は太い側副動脈の概念と解剖¹⁴⁾¹⁵⁾が未解明で，その後私の2論文により，この病型（MAPCA を伴うファロー四徴症極型）が解明されることになる。

K君の心臓病は心研外科の今井教授によりラステリ法で修復され，導管狭窄の再手術を要したが，K君は成人後現在も元気である。ただしIQ50の精神発達遅延があるので単純作業しかできず，毎年1回の定期診察での付き添いの母親の言葉は毎回，「御陰様で心臓は直して頂きましたが，頭が悪くてどうも」である。この症例は以前にも報告したことがある¹⁶⁾。

2. 本症研究の歴史

DiGeorge 教授は内分泌専門の小児科医であるが，1967年の米国小児科学会でのミネソタ大学小児科 RA Good 教授達の胸腺除去の動物実験の細胞免疫不全の研究発表に追加して，ヒトでも先天性に同じ胸腺欠如，免疫不全と低カルシウム血症の疾患があると発表した¹⁾。のちに DiGeorge

症候群には先天性心疾患の合併が高率に起こることが確認された。

1976年頃，東京女子医科大学心研小児科で高尾教授はファロー四徴症など円錐部動脈幹奇形に異常顔貌が合併すると発表し，円錐部動脈幹異常顔貌症候群と命名した³⁾。

1978年，New York の Shprintzen らは口蓋裂，先天性心疾患，特異顔貌の合併例を velocardiofacial syndrome と命名して発表した²⁾。

1981～2年には DiGeorge 症候群の遺伝子が22番染色体に存在することが，フィンランド¹⁷⁾およびフィラデルフィア¹⁸⁾より初めて報告された。

1980年代には velocardiofacial syndrome に軽度の免疫不全，低カルシウム血症が合併することが確認され，partial DiGeorge 症候群と呼ばれた¹⁹⁾。心研小児科でも円錐部動脈幹異常顔貌症候群で軽度の免疫不全が存在することを確認し，同症候群が DiGeorge 症候群の不全型であると発表した²⁰⁾。

1990年代の初頭，22番染色体の長腕 q11.2 に座が同定された DiGeorge 症候群の遺伝子の染色体 probe を用いた研究が始まり，DiGeorge 症候群と velocardiofacial syndrome で22番染色体の q11

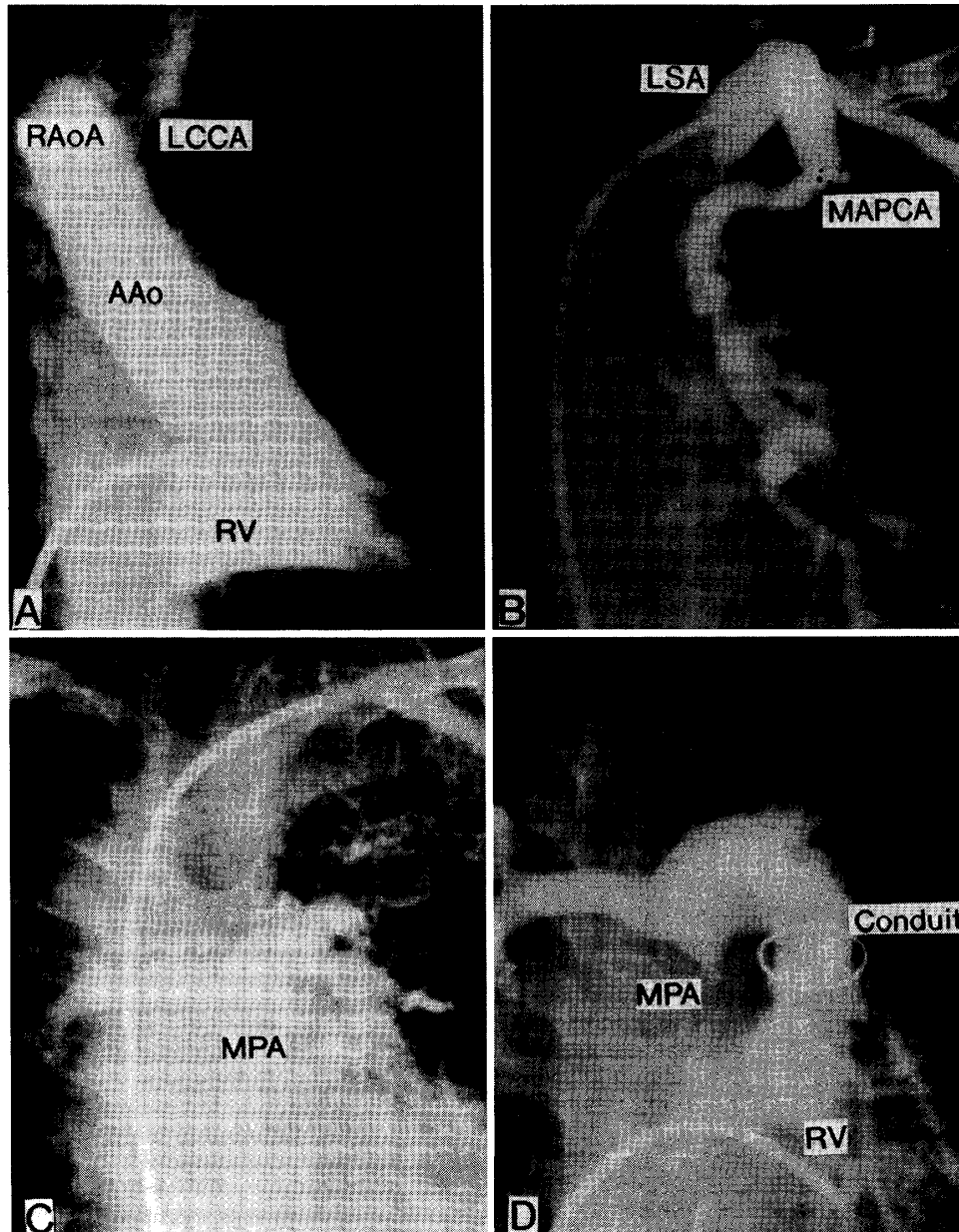


図2 同症例の心血管造影

右室造影(A)で上行大動脈と右側大動脈弓が写る。食道後憩室の造影で左鎖骨下動脈とMAPCAが先ず写る(B)。その1秒後には中心肺動脈が写る(C)。ラステリ手術後の右室造影で導管と肺動脈が写る(D)。

に微細欠失のあることが判明した²¹⁾。

1992年に英国New Castle大学のBurn教授の来日予定を知った高尾教授は、円錐部動脈幹異常顔貌症候群の染色体22q11欠失を証明すべく、本症候群を外来でBurn教授と臨床研究する場の設定を著者に依頼した。そこで私は、私のMAPCAを合併するファロー四徴症極型の症例のノートからK君を始め本症候群の5例を選び、自分で電話

をかけて、外来に集まってもらった。その日、Burn・高尾・門間は5人を診て、10mlずつ採血し、顔写真を撮り、翌日Burn教授はその血液を持ってLondonへ飛び、検査した結果5例全てで染色体22q11欠失が証明された²²⁾。これで円錐部動脈幹異常顔貌症候群の染色体異常は確定した。

1993年から22q11の染色体probeが入手可能となり、私達は当教室に多数蓄積されていた円錐

表 染色体 22q11 欠失症 200 例の先天性心疾患 (東京女子医科大学心研小児科, 2001)

先天性心疾患	患者数
ファロー四徴症	104
ファロー四徴症 + 肺動脈閉鎖	41
心室中隔欠損	24
総動脈幹症	4
大動脈弓離断症	7
兩大血管右室起始症	3
心房中隔欠損症	2
心内奇形なしの大動脈奇形	4
その他	11
計	200

部動脈幹異常顔貌症候群の症例について FISH 法 (fluorescence in-situ hybridization) で染色体 22q11 欠失を検査した結果, 現在までに 200 例の本症例を確認した. この症例数は 1 施設としては世界最大である. この症例から次に述べるような本症に合併する先天性心疾患の特徴を解明できた²³⁾, 小児科, 耳鼻科, 歯科, 精神科などとの共同研究が可能となった. こうした臨床研究は一流の英文誌に発表された結果, 海外でも評価され, 著者はローマでの国際シンポジウムに招待され講演し, 2001 年 3 月には米国心臓学会の先天性心疾患の成因のシンポジウムに招待され発表した²⁴⁾.

3. 染色体 22q11 欠失症に合併する先天性心疾患

染色体 22q11 欠失症は 85% に先天性心疾患を合併する²⁵⁾ (表). 合併する先天性心疾患は大部分がファロー四徴症, 肺動脈閉鎖と MAPCA を合併するファロー四徴症極型, 総動脈幹症, B 型大動脈弓離断症などである²⁶⁾. 完全大血管転位症は合併しない. 心室中隔欠損, 心房中隔欠損, 心内奇形のない大動脈の奇形 (右側大動脈弓, 血管輪, その他) を合併することもある. 欧州 10 数施設の共同研究では 500 例が集計され, ファロー四徴症が最も多かった²⁷⁾.

通常の肺動脈狭窄のファロー四徴症の 15% が染色体 22q11 欠失症である²⁸⁾. MAPCA を伴うファロー四徴症極型では染色体 22q11 欠失症の合併率が高く, 40~50% が欠失症である²⁹⁾. 染色体 22q11 欠失症のファロー四徴症と欠失のない

ファロー四徴症を比較すると, 欠失のあるファロー四徴症では大動脈, 肺動脈, 動脈管の奇形合併が多い. すなわち右側大動脈弓, 高い大動脈弓, 鎖骨下動脈起始異常, 鎖骨下動脈孤立, 肺動脈弁欠損 (動脈管欠損), 片肺動脈欠損 (孤立), などの合併率が有意に高い²⁸⁾²⁹⁾.

総動脈幹症の 30% が染色体 22q11 欠失症である. 欠失のある総動脈幹症は欠失のない総動脈幹症と比べて, 肺動脈の奇形が多く, 太い側副動脈 (MAPCA), 肺動脈の低形成, 肺動脈の起始部の狭窄などを合併する³⁰⁾.

B 型大動脈弓離断症の 60% が染色体 22q11 欠失症である. 欠失のある大動脈弓離断症をない離断症と比較すると, 心室中隔欠損に特徴があり, 欠失のある離断症では大部分が漏斗部中隔全欠損であり, 欠損のない離断症では膜性部欠損である³¹⁾.

染色体 22q11 欠失症には特殊な血管輪が合併することがある. この血管輪は右側大動脈弓, 食道後大動脈憩室 (Kommerell), 憩室起始の左鎖骨下動脈と動脈管 (索) から成る³²⁾. 私達は最近欠失に合併する血管輪を 8 例集計し, 欠失のない 9 例と比較して, 欠失合併例に次の特徴を認めた. すなわち, 欠失合併 8 例中 7 例に高い大動脈弓, 3 例に管状に細い大動脈弓, 2 例に限局性の大動脈弓の狭窄, 2 例に左腕頭動脈起始異常があり, これらは欠失のない 9 例には全くなかった (未発表). 欠失合併の 8 例中 4 例は心室中隔欠損を合併している. 心室中隔欠損と右側大動脈弓で染色体 22q11 欠失症の症例では, この種の血管輪を鑑別診断する必要がある.

4. 染色体 22q11 欠失症の心臓以外の合併症

我々が染色体 22q11 欠失症と確定診断した症例について, 本学小児科の武藤先生が IQ と頭部 MRI を詳しく検査し, 世界に類のない詳細な研究が発表された³³⁾. この研究によると, 小児期の本症の IQ は平均 80 で, ほぼ全例に軽度の精神発達遅延が存在する. また 1~10 年の間隔で 2 回検査を行った 9 例では, 全例で IQ が低下した³⁴⁾. その結果, 成人期の本症の IQ は平均 60 であった (図 3). 頭部 MRI 検査の結果, 本症では脳の様々な形

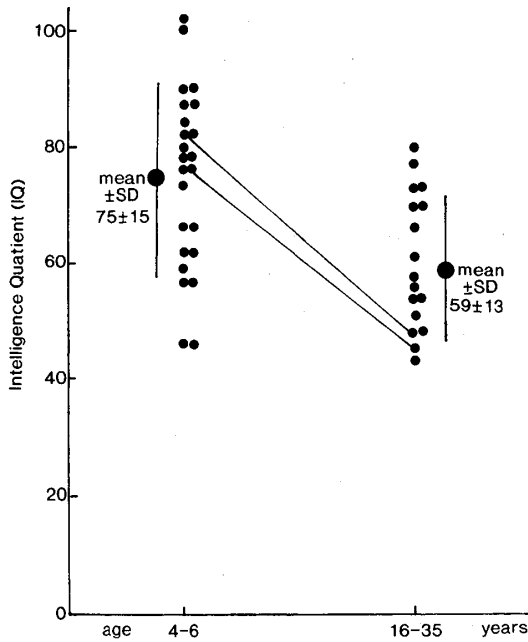


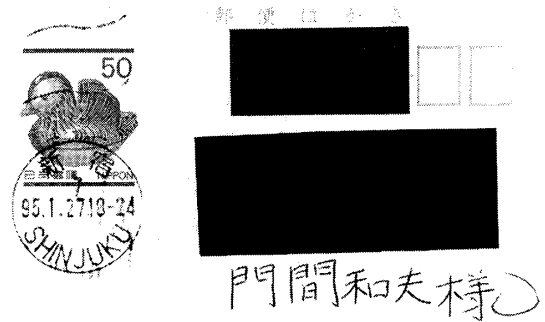
図3 染色体 22q11 欠失症の IQ

態異常が診断された。精神発達遅延は本症成人の正常の社会生活を阻むもっとも大きい問題である³⁴⁾。

本症の約 15% は青年期に精神病, 通常精神分裂病を発症する³⁵⁾ (図 4)。そのために精神科の治療, 入院が必要になることもある。

口蓋裂は本症の約 15% に合併し, 手術が必要となる。粘膜下口蓋裂の合併頻度は高い。鼻声は本症のほぼ全てに認められる。正常の食物嚥下の際には鼻腔と咽頭が閉鎖して鼻腔への逆流が防がれるが, 本症の 1 男児例では, 2 分口蓋垂のみで口蓋裂はないのに高度の nasopharyngeal insufficiency のために 4 歳まで食物嚥下ができず, 胃管栄養をしていた。本症のほぼ全例に鼻声とサ行, カ行の発語障害があり, 形成外科, 耳鼻科で手術³⁶⁾を行うこともあるが, 私達の例では手術後も発語障害が残る。手術後も発語障害が残る理由は恐らく本症では咽頭口蓋部の筋肉の発育不全が高度なためと思われる。

本症の半数で多少の難聴³⁷⁾がある。私達の 34 例の成人例では 2 例が中耳, 内耳の骨形成不全による高度の難聴を有した³⁴⁾。本症ではしばしば中耳炎を反復し, そのために難聴となる例がある。



変な人ばかり入院してはる。フライトをええせ。あの機体も崩れさ。新宿 関西の人自殺して。手術出来なくせに? 先生は何もしてくれな。酸素ボンベもやめてくれ。ハのなり病院に行つてハる意味もな。酸素 (病院はハる) ボンベ。160 (昔は週3日行つてた) 35めしやー。ハカ

28y.F.CATCH22.TF.PA.MAPCA.Schizo.

図4 染色体 22q11 欠失症の 28 歳の女性 MAPCA を伴うファロー四徴症極型で成人になってから精神分裂症を発症し, 門間あてに理解不能の葉書を寄越した。

本症の耳輪の変形では, lop ear が多い¹⁰⁾が, lop ear では耳輪軟骨の低形成があり, 皮膚が支えを失って, 折れている。

これらの心臓, 大血管, 脳, 咽頭, 耳などの先天性異常は全て胎生期初期の神経堤細胞の異常によると推定される。更に神経堤細胞と本症の責任遺伝子と同定された Tbx-1 との関連は, Tbx-1 が神経堤細胞の遊走に必須な物質の産生に関与するのではないかと推定されている。

結 語

染色体 22q11 欠失症の臨床について概説した。本症は当教室において, 高尾篤良名誉教授により円錐部動脈幹異常顔貌症候群として記載され, 1993 年以降国際分子細胞免疫研究室で松岡瑠美

子講師により活発な基礎研究がなされた。私の本症心臓病学の研究はこれらの基礎の上に成された成果であり、諸先生に深く感謝する。

(2001. 3. 3. 於弥生記念講堂)

文 献

- 1) **DiGeorge AM**: Discussion to Cooper MD, Peterson RDA, Good RA: A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr* **65**: 907-908, 1965
- 2) **Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML et al**: A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* **5**: 56-61, 1978
- 3) **木内晶子, 森 克彦, 安藤正彦ほか**: 一目で見る小児科—円錐動脈幹異常児の顔貌. *小児科* **17**: 巻頭, 1976
- 4) **Wilson DI, Burn J, Scambler P et al**: DiGeorge syndrome: part of CATCH22. *J Med Genet* **30**: 852-856, 1993
- 5) **Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E et al**: Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* **339**: 1138-1139, 1992
- 6) **Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML et al**: Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* **44**: 261-268, 1992
- 7) **Merscher S, Funke B, Epstein J et al**: TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* **104**: 619-626, 2001
- 8) **Lindsay EA, Vitelli F, Su H et al**: Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature* **410**: 97-101, 2001
- 9) **Jerome L, Papaioannu VE**: DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for T-box gene, Tbx-1. *Nat Genet* **27**: 1-6, 2001
- 10) **長田恵子, 高山幹子, 石井哲夫**: 外耳奇形を伴う CATCH 22 症候群 26 例の検討. *Otol Jpn* **6**: 105-114, 1996
- 11) **Johnston MC**: Developmental biology of the ear. In *Congenital Anomalies of the Ear, Nose, and Throat*. (Tewfik TL, Der Kaloustian VM eds) Oxford University Press, New York (1997)
- 12) **Le Douarin N**: *The Neural Crest*. Cambridge University Press, London, 1982
- 13) **木内晶子**: 円錐動脈幹奇形に伴う特有顔貌に関する研究. *東女医大誌* **50**: 396-409, 1980
- 14) **門間和夫, 高尾篤良, 安藤正彦ほか**: 太い側副動脈を伴う心室中隔欠損兼肺動脈閉鎖の肺血管造影像. *心臓* **14**: 1480-1488, 1982
- 15) **門間和夫, 高尾篤良, 安藤正彦ほか**: 心室中隔欠損と大動脈騎乗を伴う肺動脈閉鎖の肺血管造影像. *心臓* **14**: 155-166, 1982
- 16) **門間和夫**: CATCH 22 と本邦初診断された極型ファロー四徴症. *小児臨* **47**: 1596-1601, 1994
- 17) **de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M et al**: A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* **57**: 253-256, 1981
- 18) **Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS et al**: The association of the DiGeorge anomaly with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatr* **101**: 197-200, 1982
- 19) **Radford DJ, Perkins L, Lachman R et al**: Spectrum of DiGeorge syndrome in patients with truncus arteriosus: Expanded DiGeorge syndrome. *Pediatr Cardiol* **9**: 95-101, 1988
- 20) **清水 隆**: 円錐部動脈幹異常顔貌症候—その成因機序に関する考察. *日小児会誌* **88**: 283-292, 1984
- 21) **Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E et al**: Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletion encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* **339**: 1138-1139, 1992
- 22) **Burn J, Takao A, Wilson D et al**: Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* **30**: 822-824, 1993
- 23) **Momma K, Kondo C, Ando M et al**: Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. *Am J Cardiol* **76**: 618-621, 1995
- 24) **Momma K**: Spectrum of CATCH-22: related heart abnormalities. Symposium: Advances in genetics of congenital heart disease: march 19, 2001
- 25) **Matsuoka R, Takao A, Kimura M et al**: Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet* **53**: 285-289, 1994
- 26) **Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ et al**: Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum Genet* **103**: 70-80, 1998
- 27) **Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al**: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* **34**: 798-804, 1997
- 28) **Momma K, Kondo C, Matsuoka R et al**: Cardiac anomalies associated with a chromosome 22q11 deletion in patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Am J Cardiol* **78**: 591-594, 1996
- 29) **Momma K, Kondo C, Matsuoka R**: Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with

- chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol* **37**: 198-202, 1996
- 30) **Momma K, Ando M, Matsuoka R**: Truncus arteriosus communis associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol* **30**: 1067-1071, 1997
- 31) **Momma K, Ando M, Matsuoka R et al**: Interruption of aortic arch associated with deletion of chromosome 22q11 is associated with a subarterial and doubly committed ventricular septal defect in Japanese patients. *Cardiol Young* **9**: 463-467, 1999
- 32) **Momma K, Matsuoka R, Takao A**: Aortic arch anomalies associated with chromosome 22q11 deletion (CATCH 22). *Pediatr Cardiol* **30**: 97-102, 1999
- 33) **武藤順子, 炭田沢子, 新井ゆみほか**: CATCH 22の神経学的検討—頭部MRI, 心理検査を中心に. *東女医大誌* **66**: 429-448, 1996
- 34) **Momma K, Takao A, Matsuoka R et al**: Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11.2 deletion in adolescents and young adults. *Genet Med* **3**: 56-60, 2001
- 35) **Iwai K, Matsuki H, Omori M et al**: Mental disorders of del 22q11.2 syndrome (CATCH 22) : Cross-sectional and longitudinal observation of 8 cases. *東女医大誌* **68**: 338-345, 1998
- 36) **Witt P, Cohen D, Grames LM et al**: Sphincter pharyngoplasty for the surgical management of speech dysfunction associated with velocardiofacial syndrome. *Brit J Plastic Surg* **52**: 613-618, 1999
- 37) **Digilio MC, Pacifico C, Tieri L et al**: Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (DiGeorge/velocardiofacial syndrome). *Brit J Audiol* **33**: 329-334, 1999