

< Editorial Comment >

「右側下行大動脈を伴った大動脈離の二例」について

東京女子医科大学循環器小児科 松岡瑠美子

この号には右側下行大動脈を伴った大動脈離断の2症例¹⁾の報告があるが、大動脈離断と DiGeorge 症候群 (以下 DGS) を含む 22q11.2 欠失症候群に関して editorial comment を記す。

1. DGS と 22q11.2 欠失症候群

DGS は 1965 年、内分泌・代謝・免疫医の DiGeorge²⁾により胸腺欠如、副甲状腺欠如、大動脈弓異常を伴った細胞免疫異常症例として報告された。新生児、乳児期に臨床症状の発現が強く、生後テタニー、チアノーゼ、胸腺陰影欠損で気づかれ、特異な顔貌があり、心血管異常は大動脈離断 (B 型)、ファロー四徴、総動脈管遺残、大動脈弓起始異常等の合併奇形を伴う。1981 年、de la Chapelle ら³⁾により DGS の症例で染色体 22 番長腕 q11 の転座による部分欠失が証明されて以来、各分野から DGS の臨床病態像が明らかになってきた。一方、円錐動脈幹異常顔貌症候群⁴⁾ (Conotruncal anomaly face syndrome: CAFS) / 軟口蓋裂心臓顔貌症候群⁵⁾ (velo-cardio-facial-syndrome: VCFS)、著者らは CAFS、VCFS は発見者によって呼称の異なった同一症候群であると認識している)さらには、眼間開離、尿道下裂、喉頭・気管・食道奇形などを主症状とし、他に鎖肛、鼠径ヘルニア、臍ヘルニア、停留睾丸、長い指趾、合指症、口唇裂、CAFS にもまれに認められる血管輪などの心血管異常 (血管輪による呼吸困難の報告もある) を伴う OpitzGBBB 症候群⁶⁾で CAF (円錐動脈幹異常顔貌) を伴った症例も、CAF を有する DGS、CAFS / VCFS の臨床像とそれぞれ重なり合った表現型を呈す。これら 4 症候群は共通特徴として染色体 22q11.2 部位の半接合体部分欠失を認め 22q11.2 欠失症候群と呼称されている⁷⁾。

表 1 22q11.2 欠失症候群の心疾患

DiGeorge 症候群 18 例	円錐動脈幹異常顔貌症候群 162 例
心疾患あり	心疾患あり
大動脈離断	Fallot 四徴症
(合併血管異常*)	肺動脈閉鎖および主要大動脈肺動脈側副血行路合併
Fallot 四徴症	(合併血管異常*)
肺動脈閉鎖および	心室中隔欠損
主要大動脈肺動脈側副血行路合併	(合併血管異常*)
(合併血管異常*)	両大血管右室起始
心室中隔欠損	(合併血管異常*)
(合併血管異常*)	総動脈幹遺残
総動脈幹遺残	(合併血管異常*)
(合併血管異常*)	心房中隔欠損
心内膜症欠損	(合併血管異常*)
僧帽弁逸脱症	大血管転換
合併血管異常:	(合併血管異常)
右側大動脈弓、高位大動脈弓、	大動脈縮窄
主要大動脈肺動脈側副血行路、	(合併血管異常*)
右側 / 左側鎖骨下動脈孤立症、	純型肺動脈閉鎖
右側 / 左側鎖骨下動脈起始異常、	(合併血管異常*)
右側 / 左側腕頭動脈分離、動脈管開存、	孤立性大動脈弓異常
左側上大静脈遺残	右側大動脈弓
	右側大動脈弓、高位大動脈弓、動脈管開存
	右腕頭動脈分離、動脈管開存
	右鎖骨下動脈孤立症の疑い
心疾患なし	心疾患なし

2. DGS と CAFS/VCFS の表現型の比較

著者の経験した 22 例の DGS には CAF を伴う症例 (18 例) と両眼開離, 鼻根部偏平化などを含む異常顔貌を呈するが, CAF を伴わない症例 (4 例) が存在する。前者の全例に染色体 22 q 11.2 の半接合体部分欠失を認めたと, 後者の全 4 例では欠失は認められなかった。このことより, 著者は DGS を, CAF の有無にかかわらず胸腺欠損による免疫異常を主体とする概念としてとらえ, CAF を有し, 胸腺ないし副甲状腺の低形成を伴うが胸腺欠損のない症例は CAFS として区別している。CAF を伴わない DGS の病因は, 染色体 22 q 11.2 の半接合体部分欠失がその病因である CAFS とは別である可能性が考えられるからである。ちなみに, DGS では染色体 22 q 11.2 の半接合体部分欠失以外にも, 染色体 1 番の部分モノソミー⁸⁾, 4 q 欠失⁹⁾, 5 p 13 欠失¹⁰⁾, 8 q 部分トリソミー¹¹⁾, 9 q 部分トリソミー¹²⁾, 10 p 欠失¹³⁾, 17 p 13 欠失¹⁴⁾, 18 q 欠失¹⁵⁾などの染色体異常の報告がある。

CAF を伴った DGS と CAFS/VCFS の表現型を比較すると, 1) CAF, 鼻声 (鼻咽腔不全, 粘膜下口蓋裂などを含む), 知能発達障害の程度には両者の間で差が認められない。2) 一方, CAF を伴った DGS は胸腺欠損に起因する細胞性免疫不全による易感染性を全例に, 副甲状腺の低形成または無形成に起因するテタニーを伴う低 Ca 血症をほとんどの例に認めるが, CAFS ではこの傾向は軽い。3) 著者が経験した 18 例の CAF を伴った DGS の心血管異常は表 1 に示すごとくであり, 17 例に認められ, 大動脈離断 (B 型) が最も多く 41% (7/17) を占め, ファロー四徴 (29%), 心室中隔欠損 (12%), 総動脈管遺残 (6%) と続き, 右側大動脈弓, 高位大動脈弓, 主要大動脈肺動脈側副血行路, 右側/左側鎖骨下動脈起始異常, 右側/左側腕頭動脈分離, 動脈管開存, 左側上大動脈遺残などの合併血管異常は CAFS と同じく 71% (12/17) と高頻度に認められた。CAFS に多く (34%) 合併する右側大動脈弓は大動脈離断を伴った DGS 7 例中に 1 例も認めなかったが, 大動脈離断を伴わなかった DGS 10 例中 3 例 (30%) に右側大動脈弓を認めた。DGS に高頻度に見られる大動脈離断は CAFS には認めなかった。また CAF を伴わない DGS 4 例でも大動脈離断 (B 型) が多く (75% , 3/4), ファロー四徴が 1 例 (25%) で合併血管異常は CAF を伴った

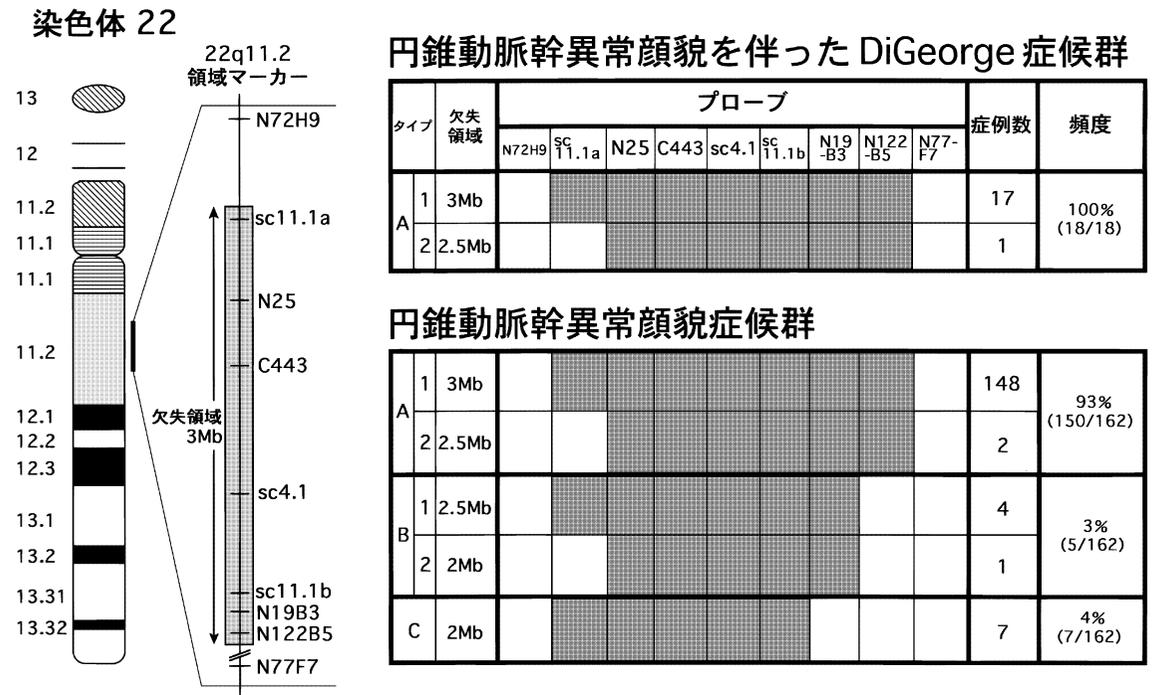


図 1 DiGeorge 症候群 (18 例) における染色体 22 q 11.2 の欠失領域
 左側に 9 つのコスミドプローブと欠失領域との位置関係を示した。右側に DiGeorge 症候群と円錐動脈幹異常顔貌症候群における欠失領域との比較を示した。

表2 大動脈離断のタイプと染色体22q11.2半接合体部分欠失

タイプ \ 欠失	欠失 (+) CAF (+)	欠失 (-) CAF (-)	合計
IAA(A) 合併血管異常	0, DGS 0/0(0%) 0	9, DGS 0/9(0%) 3/9(33%)	9, DGS 0/9(0%) 3/9(33%)
IAA(B) 合併血管異常	7, DGS 7/7(100%) 5/7(71%)	11, DGS 4/11(36%) 3/11(27%)	18, DGS 11/18(61%) 8/18(44%)
IAA(A+B) 合併血管異常	7, DGS 7/7(100%) 5/7(71%)	20, DGS 4/20(20%) 6/20(30%)	27, DGS 11/27(41%) 11/27(41%)

* 右側大動脈弓, 高位大動脈弓はすべての症例において認められなかった

たDGSと異なり低頻度(25%, 1/4)であった。即ち, DGSの心血管異常はCAFの有無に関わらず共通に大動脈離断(B型)が最も多い。

CAFを伴ったDGS 18例と162例のCAFSに関して, 染色体22q11.2の欠失領域の検索を9種類のコスミッドプローブを用いたFISH(fluorescent in situ hybridization)法を用いて行い, 欠失領域と表現型との関係を検討した。CAFを伴ったDGS 18例全例で, 欠失領域が染色体末端に広がっているタイプAであることが確認された(図1)。

3. 大動脈離断のタイプと染色体22q11.2半接合体部分欠失

表2のごとく, 7例の染色体22q11.2の半接合体部分欠失を有した大動脈離断症例のタイプは全例, 左総頸動脈と左鎖骨下動脈の間で離断しているB型であり, また右側大動脈弓, 高位大動脈弓, 主要大動脈肺動脈側副血行路, 右側/左側鎖骨下動脈起始異常, 右側/左側腕頭動脈分離, 動脈管開存, 左側上大動脈遺残など22q11.2欠失症候群に高頻度(71%)に認められる合併血管異常のいずれかを71%の症例に認めたが, 右側大動脈弓又は高位大動脈弓の合併は1例もなかった。またこれらの7症例は全例, 円錐動脈幹異常顔貌(CAF)と胸腺欠失を伴っているDGSであった。即ち, B型大動脈離断は細胞性免疫不全などの, より重篤な臨床症状を呈するDGSに多く認められるが, さらに合併血管異常, CAFを伴う症例を確認できた場合, 22q11.2欠失症候群である確率が極めて高い。また22q11.2欠失症候群の中でもDGSはCAFSに比べ比較的予後, 外科治療成績の悪い心血管異常をもつものが多く染色体の欠失領域がより広く, 全例が欠失領域が染色体末端に広がっているタイプAであることより, CAFを伴うDGSはCAFSの極型としてとらえ注意を要する。一方, 大動脈離断(B型)を有していても, CAFを伴っていない11症例(内, DGS: 4, Noonan症候群: 1, Williams症候群: 1, Down症候群: 1)では染色体22q11.2の半接合体部分欠失を認めたものは1例もなかったことより, CAFを伴っていないDGSの症例におけるFISH法による染色体22q11.2領域の欠失の有無の検討はあまり有用でないと思われた。FISH法による検査を行う前にCAF, 心血管異常を中心とする表現型の詳細な検討が第一義であると考えらる。

文 献

- 1) 岩島 覚, 黒川啓二, 田中晴彦, 黒崎健一, 斎藤彰博, 阪本喜三郎, 横田通夫, 井熊正光: 右側下行大動脈を伴った大動脈離断の2症例。日本小児循環器学会雑誌
- 2) DiGeorge AM: J Pediatr (abst.) 1965; 67: 907
- 3) de la Chapella, Herva R, Koiviswt M, et al: A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. Hum Genet 1981; 57: 253-256
- 4) 木内晶子, 森 克彦, 安藤正彦, 高尾篤良: 円錐動脈幹異常児の顔貌。小児科 1976; 17: 83-84
- 5) 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 1978; 15: 56-62
- 6) McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, et al: Autosomal dominant "OPITZ" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. Am J Med Genet 1995
- 7) Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, et al: Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. Hum Genet 1998; 103: 70-80
- 8) Van der Berghe H, van Eygen M, Fryns JP, et al: Partial trisomy 1, karyotype 46, XY, 12-, t(1q, 12p)+. Human-genetik 1973; 18: 225-230

- 9) 金 慶彰, 大橋博文 : 4 q 症候群, 古庄敏行編 : 臨床染色体診断法, 金原出版, 東京, 1996, pp 317 319
- 10) Taylor MJ, Josifek K : Multiple congenital anomalies, thymic dysplasia, severe congenital heart disease, and oligosyndactyly with a deletion of the short arm of chromosome 5. *Am J Med Genet* 1981 ; 9 : 5 11
- 11) Townes PL, White MR : Inherited partial trisomy 8 q (22 qter) *Am J Dis Child* 1978 ; 132 : 498 501
- 12) Lindgren V, Rosinsky B, Chin J, et al : Two patients with overlapping de novo duplications of the long arm of chromosome 9, including one case with DiGeorge sequence. *Am J Med Genet* 1994 ; 49 : 67 73
- 13) Daw SC, Taylor C, Kraman M, et al : A common region of 10 p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndroms. *Nature Genet* 1996 ; 13 : 458 460
- 14) Greenberg F, Courtney KB, Wessels RA, et al : Prenatal diagnosis of deletion 17p13 associated with DiGeorge anomaly. *Am J Med Genet* 1988 ; 31 : 1 4
- 15) Greenberg F, Elder FFB, Haffner P, Northrup H, Ledbetter DH : Cytogenetic findings in a prospective series of patients with DiGeorge anomaly. *Am J Hum Genet* 1988 ; 43 : 605 611