

22q11.2欠失を伴う先天性心疾患児における免疫能の検討

小川 潔¹⁾, 浦島 崇¹⁾, 小野 博¹⁾, 菱谷 隆¹⁾
星野 健司¹⁾, 大橋 博文²⁾

埼玉県立小児医療センター循環器科¹⁾, 遺伝科²⁾

Key words :

22q11.2欠失, DiGeorge症候群, 先天性心疾患, 予防接種, 免疫不全

Immunologic Findings in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndromes

Kiyoshi Ogawa,¹⁾ Takashi Urashima,¹⁾ Hiroshi Ono,¹⁾ Takashi Hishitani,¹⁾

Kenji Hoshino,¹⁾ and Hirofumi Ohashi²⁾

Division of ¹Cardiology, and ²Medical Genetics, Saitama Children's Medical Center, Japan

Background: DiGeorge syndrome (DGS), velocardiofacial syndrome (VCFS), and conotruncal anomaly face syndrome (CAFS) are typically associated with monosomic deletions of chromosome 22q11.2 and have similar phenotypic features. The immunodeficiency classically associated with DGS may be seen in other clinical syndromes with 22q11.2 microdeletion.

Methods: We reviewed the immunologic findings in 24 patients with chromosome 22q11.2 deletion.

Results: CD3⁺ T-lymphocytes were at low levels in four patients ranging in age between 6 months at 2 years. Two patients in that age group showed decreased numbers of CD4⁺ cells, and one patient aged 8 years had a CD4⁺ cell count of less than 400/mm³. All patients had normal proliferation responses to phytohemagglutinin and Concanavalin A. Immunoglobulin G levels were normal except in one patient who had a low IgG level. One patient showed at least some depression in antibody responses to specific immunization.

Conclusions: Patients with chromosome 22q11.2 deletion syndromes, even if lacking the phenotypic features of DGS, should be individually evaluated for immune function before immunization using live vaccines. This practice can provide assurance that there has been no deterioration in the child's immune status.

要 旨

背 景 : DiGeorge症候群では胸腺欠如による細胞性免疫異常が主要症状であるが, 22q11.2欠失をもつ他の症候群でも細胞性免疫異常があると指摘されている。しかし, 個人差や年齢による変化がどの程度あるのかについて十分検討されているとはいえない。

方 法 : 22q11.2欠失を有する小児24例を対象に免疫能について検討した。

結 果 : T細胞を示すCD3⁺T細胞が23例中4例(17%)で低値を示していた。1例は8歳の症例であり, 成長とともに正常化しない例があると考えられた。CD8⁺T細胞は低下しておらずCD4⁺T細胞が4例中3例で低値を示したことから, T細胞の減少は主としてhelper T細胞の減少によるものと考えられた。CD4⁺T細胞が347/mm³と著しく低下した例が1例あった。リンパ球幼若化反応は全例正常反応と考えられた。IgGは1例で低値を示し, 他はやや高い値を示した。IgAが欠損している例はなかった。麻疹の予防接種により麻疹が発症し, 肺炎のために入院加療を要した例が1例あった。予防接種で抗体上昇の悪い例が1例あった。

結 論 : 生ワクチンを接種する場合には免疫能の検索を行い, 接種後の慎重な経過観察が必要であると考えられた。

はじめに

近年の分子遺伝学の進歩により, 従来3つのよく似た症候群であると考えられてきた疾患群が実はその多くが共通の特徴として22q11.2欠失をもつということが明らかにされた。すなわち, DiGeorge症候群(以下, DGSと

略す), 口蓋帆・心臓・顔症候群(Velo-cardio-facial syndrome, 以下, VCFSと略す)そして円錐動脈幹異常顔貌症候群(Conotruncal anomaly face syndrome, 以下, CAFSと略す)である¹⁻³⁾。3つの症候群に認められる症状は先天性心疾患と特有の顔貌, 胸腺の形成異常, 口蓋裂, 低カルシウム血症などで, 臨床症状は互いにオー

平成13年7月31日受付

別刷請求先: 〒339-8551 埼玉県岩槻市馬込2100

平成14年3月4日受理

埼玉県立小児医療センター循環器科

小川 潔

Table 1 Patient characteristics

Case	Age	Sex	Face	Thymus	Hypocalc	CHD	Otolaryn	Others
1	7m	M	+		-	TOF, PA, MAPCA	-	
2	7m	M	+		-	TOF, MAPCA	-	
3	8m	F	+		+	TOF	-	Imperforate anus
4	9m	M	+		-	-	+	Imperforate anus
5	12m	F	+		-	TOF, ALSCA	-	Increased Al-p
6	1y3m	M	+		-	TOF, PA	+	
7	1y4m	M	+		+	TOF, PA, MAPCA	-	
8	1y7m	M	+		+	TOF	-	
9	1y9m	F	+		-	TOF	+	
10	2y2m	F	±		-	TOF, PA, ALSCA	+	
11	3y	M	+		-	-	+	
12	3y10m	F	+		+	PDA	-	Imperforate anus
13	5y4m	M	+	absent	-	TOF, ARSCA	+	
14	5y6m	M	+		-	Hemitruncus	+	
15	5y5m	M	+	absent	+	IAA (B), VSD	+	
16	6y1m	M	+		-	VSD (II)	+	Freeman-Scheldon synd
17	6y7m	M	+		-	TOF, RAA	-	
18	7y9m	F	+		-	VSD (II), PH	+	
19	8y	F	+		-	TOF	+	
20	8y10m	F	+		-	TOF, RAA	-	
21	10y	F	+		+	TOF, PDA	+	Imperforate anus
22	11y	F	+		-	PA, VSD, MAPCA	-	
23	10y5m	M	+		-	TOF	+	
24	20y	F	+		-	TOF, Cervical AA	+	

Face: characteristic face, Hypocalc: hypocalcemia, CHD: congenital heart disease, Otolaryn: otolaryngeal complications, Al-p: alkaline phosphatase, TOF: tetralogy of Fallot, MAPCA: major aortopulmonary collateral arteries, AL (R) SCA: aberrant subclavian artery, PA: pulmonary atresia, IAA: interruption of aortic arch, RAA: right aortic arch, Cervical AA: cervical aortic arch

バーラップし、多彩な臨床像を示す。22q11.2欠失に伴う先天性心疾患の特徴は円錐動脈幹と大動脈弓部の発生異常が原因と考えられている疾患群で、ファロー四徴症や大動脈弓離断、両大血管右室起始などが挙げられ、神経堤細胞の遊走異常が機序として考えられている⁴⁾。DGSでは胸腺欠如による細胞性免疫異常が主要症状である⁵⁾が、22q11.2欠失をもつ他の症候群でも細胞性免疫異常があると指摘されている^{6,7)}。しかし、個人差や年齢による変化がどの程度あるのかについて十分検討されているとはいえない。また、免疫不全児に対する予防接種の問題点としては、抗体の獲得が十分に望めるか、永続感染を起こさないかという2点が挙げられるが、本症における予防接種の合併症やどのように指導したらよいのかなど不明な点が残されている。われわれが経過観察している22q11.2欠失症候群の免疫能を検討し、予防接種の問題点についても調査した。

対象と方法

対象は22q11.2欠失を有する小児24例である。22q11.2欠失はFISH法により確認した。年齢は7カ月～20歳までで、男児13例、女児11例であった。臨床像をTable 1に示す。手術時に本来の位置に胸腺が欠如していることを

確認できた例は2例で、新生児期に低カルシウム血症を示しカルシウム製剤を投与した例は6例であった。先天性心疾患は2例を除く22例に合併しており、16例はファロー四徴症であった。粘膜下口蓋裂や鼻咽腔閉鎖不全などの口蓋の異常が14例に合併していた。

免疫学的検査は、リンパ球数、リンパ球表面マーカー：T細胞マーカーとしてCD3, CD4, CD8, CD2, 未熟T細胞マーカーとしてCD1, 活性化T細胞マーカーとしてCD25, B細胞マーカーとしてCD19, CD20, NK細胞マーカーとしてCD16, CD57, 接着分子マーカーとしてCD11b, 単球マーカーとしてCD14, Phytohemagglutinin (PHA) およびConcanavalin A (Con A) によるリンパ球幼若化反応、免疫グロブリン：IgG, IgA, IgM, すでに予防接種を受けた例では接種時の副作用の有無、抗体価である。

リンパ球表面マーカーはフローサイトメトリー (Becton Dickinson社製FAC scan) で測定した。22q11.2欠失を伴わない心疾患児22例を対照として、6カ月～2歳まで、2～6歳まで、6歳以上の3群に分類し比較検討した。対照群の心疾患の内訳は、ファロー四徴症13例、心房中隔欠損3例、右心性単心室1例、両大血管右室起始1例、修正大血管転換+肺動脈閉鎖1例、房室中

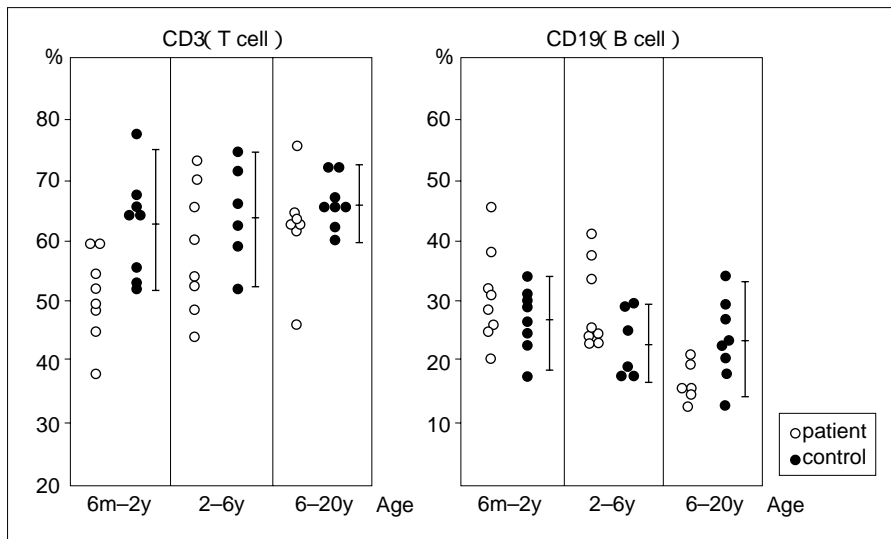


Fig. 1 Peripheral blood lymphocyte subpopulations: CD3⁺ and CD19⁺ lymphocytes. The percentages of CD3⁺ lymphocytes expressing T cells was significantly low in patients with chromosome 22q11.2 deletion at the age of 6 months to 2 years compared with those in age-related control subjects. The percentage of CD19⁺ lymphocytes expressing B cells was high in five patients with 22q11.2 deletion, and did not differ significantly between the three age groups. Bars represent the range from the 5th to 95th percentile.

隔欠損 1 例，動脈管開存 1 例，川崎病遠隔期の冠動脈瘤 1 例であった。CD3, CD4, CD8の基準値については対照群の 5 ~ 95パーセンタイル値を参考に示し，明らかに逸脱している例を異常とした。免疫グロブリンの基準値は日本人小児の臨床検査基準値³⁾を使用した。2 群間の平均値の比較にはt検定を用い，両側検定で $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. リンパ球表面マーカー

T細胞を示すCD3⁺細胞は6カ月~2歳までの群で22q11.2欠失例が低値を示していた($p < 0.05$)。他の年齢層では有意差は認められなかったが，特に症例1, 7, 11, 19の4例(17%)が低値を示していた(Table 2, Fig. 1)。CD3⁺細胞が低値を示した例ではB細胞を示すCD19⁺細胞が高値を示し，低下したT細胞比率を反映する結果と考えられた。T細胞はCD4⁺T細胞(helper T細胞)とCD8⁺T細胞(suppressor/cytotoxic T細胞)に分けられるが，CD4⁺T細胞は2群間に有意差は認められなかった。しかし，症例5, 7, 19の3例(13%)は明らかに低値を示し，症例11, 15も低い値であると考えられた(Table 2, Fig. 2)。症例19ではCD4⁺T細胞が $347/\text{mm}^3$ と著しく低値であった。CD3⁺細胞が低値を示した4例のうち3例でCD4⁺T細胞が低値を示していた。CD8⁺T細胞は低下していない(Table 2, Fig. 3)ことから，この3例ではT細胞の減少は主としてhelper T細胞の減少によるものと考えられた。

症例5ではCD3⁺細胞が低値を示していなかったがCD4⁺T細胞は低値を示し，2歳2カ月時にもCD4⁺T細胞は27.9%と低値が持続していた。症例7は転居のため経過観察できなかった。

他のリンパ球表面マーカーには差が認められなかった。

2. リンパ球幼若化反応

検討することのできた22例全例でPHA, Con A両者のstimulation index(mitogen無添加のコントロールのカウントで除した値)が10倍以上を示し，十分な分裂・増殖能を有していると考えられた。CD4⁺T細胞が低値を示した症例5, 7, 19も正常反応であった。

3. 免疫グロブリン(Fig. 4)

22例で検査できたが，IgGは1例で低値を示し(症例1: 7カ月で308mg/dl)，他はやや高い値を示した。IgAが欠損(<5mg/dl)している例はなく，IgMは低値を示す傾向があった。

4. 予防接種

生ワクチンを受けたのは麻疹が15例，流行性耳下腺炎9例，水痘8例，風疹12例，ポリオ13例，BCG 16例であった。抗体価が上昇していたのは麻疹では検索できた9例中9例(ただし1例は疑陽性)，風疹は4例中4例，流行性耳下腺炎は3例中2例であった。流行性耳下腺炎の抗体上昇が得られていなかったのは症例16で，抗麻疹抗体も疑陽性であった。

麻疹の予防接種により麻疹が発症し細菌性肺炎のために入院加療を要した症例5では，CD4⁺T細胞は24.1%と低値を示していたが，絶対値は $882/\text{mm}^3$ で $500/\text{mm}^3$ 以上あり，PHA stimulation indexは152倍と異常を認めなかった。その後症状の軽快とともにIgM値は低下し，持続感染とはならなかった。

CD4⁺T細胞が $347/\text{mm}^3$ と低値であった症例19では，BCG, ポリオ, 流行性耳下腺炎の予防接種で副作用は認められず，麻疹に罹患していたが重症化はしていなかった。

Table 2 Immunologic evaluations

Case	CD3(%)	CD19(%)	CD4(%)	CD4(/mm ³)	CD8(%)	CD8(/mm ³)	PHA SI	Con A SI	Vaccin	Infection
1	45.8	38.7	36	1603	12.2	543	171	-	Me, C, M, R, P, BCG	
2	55	31.4	38.5	1100	16.2	463	96	73		
3	59.8	31.9	46.4	3047	14	919	341	96	Me, R, M, C, DPT, BCG	
4	52.3	26.3	42.4	2234	12.8	675	49	68	Me, R, BCG, DPT	
5	60	20.6	24.1	882	38.3	1402	152	144	Me#, R, P, BCG	
6	-	-	-	-	-	-	-	-		Died(Measles)
7	38.4	46.6	18.6	1494	21.8	1751	84	47	P, BCG	
8	49.7	26.7	31.7	3287	23.3	2416	293	211	BCG	Me
9	48.4	28.7	34.7	2714	16	1251	242	122	R, DPT	
control	51.6 - 69.2	19.1-33.3	31.1-56.9	1488-3951	14.4-31.7	561-2649				
10	72.7	22.9	40.9	2106	29.6	1524	139	105		Measles pneumonia
11	43.5	37.9	23.8	920	23.3	900	36	34	Me, C, M, R	
12	48.8	40.5	26.2	566	21.1	456	288	133	Me, P, DPT	C
13	52.4	33.5	29.7	626	22.3	470	79	60	Me, P, R, BCG	
14	60	26.6	39.4	676	18.9	324	133	125	Me, R, C, M, P, BCG	
15	53.8	22.6	24.7	1217	28.6	1410	184	160		Me
16	70.4	24.8	51.2	1613	17	536	99	102	Me, C, M##, P, BCG	
17	66.6	23.6	38.2	861	29	654	123	100	Me, C	M
control	54.1-73.7	17.4-29.6	27.6-46.9	802-2007	19.7-29.2	554-1047				
18	63.3	19.8	48.3	1376	17.4	496	105	112	Me, M, P, R, BCG	
19	46.5	-	22.8	347	25.9	394	155	121	M, P, BCG, DPT	Me
20	64.3	14	30.6	727	37.1	881	167	141	P, DT, BCG	
21	62.3	15.6	34.1	625	31.2	572	27	28	Me, P, BCG	R
22	63.6	11.8	26.9	778	38.5	1113	167	154	Me, C, M, R, P, BCG	
23	75.3	15.3	50.9	983	24.5	473	295	180	Me, C, M, R, P, BCG	
24	61.8	21.2	28.6	515	36.8	663	192	153	Me, M, BCG, R	C
control	60.6-71.5	13.8-32.7	33.4-47.4	564-1647	17.5-30.1	333-1445				

Me: Measles, R: Rubella, C: Chickenpox, M: Mumps, P: Polio, DPT: Diphtheria-Pertussis-Tetanus, DT: Diphtheria-Tetanus Me#: side effect, M##: no response

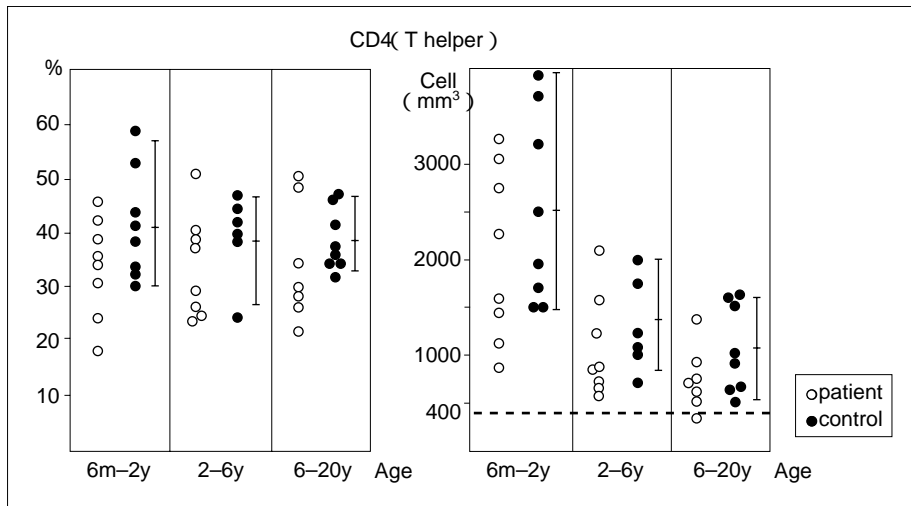


Fig. 2 CD4⁺ T cell counts. Five patients with chromosome 22q11.2 deletion showed decreased numbers of CD4⁺ cells, and one patient aged 8 years had a CD4⁺ cell count of less than 400/mm³. Bars represent the range from the 5th to 95th percentile.

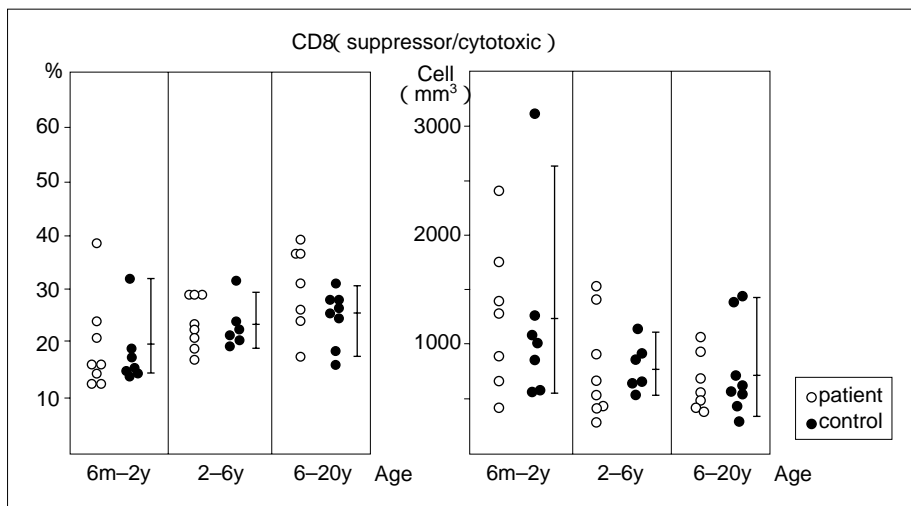


Fig. 3 CD8⁺ T cell counts. No significant differences were noted in CD8⁺ T cell counts between the three age groups. Bars represent the range from the 5th to 95th percentile.

5. 易感染性

麻疹に罹患した3例中1例(症例6)が麻疹肺炎(間質性肺炎)で死亡, 1例(症例10)が麻疹肺炎(細菌性肺炎)で入院した。症例6は免疫グロブリンが正常であることしか測定できていなかった。重症感染症を繰り返した例はなかった。

考 察

22q11.2欠失による疾患群の中でもDGSは免疫学者により報告された症候群であり, 胸腺欠如による細胞性免疫の低下が主要症状である⁵⁾。22q11.2欠失を有する他の症候群でも胸腺の異常を合併する例があり, Shimizuら⁷⁾はCTAFSの約2/3に細胞性免疫の異常と胸腺の低形成, 退縮像を認めたと報告している。従って, DGSの特徴を持たなくても22q11.2欠失例はすべて細胞性免疫の異常を伴っている可能性があるが⁹⁾, 十分に検討されているとはいえない。

DGSにおける免疫能については多くの研究があり, その程度には幅広いスペクトラムを有することが明らかにされている¹⁰⁻¹³⁾。多くの例では抗原に対するT細胞の反応は正常であり, 反応が正常以下であったりT細胞の減少が認められる例は部分型DGSと呼ばれ, 抗原に対する反応が全く認められない完全型DGSはごく少数例にすぎない¹⁰⁻¹²⁾。部分型DGSでは成長とともに細胞性免疫能が改善する傾向にあるが^{9, 11, 14)}, 完全型DGSでは細胞性免疫能の低下は持続するため^{14, 15)}に骨髄移植や胸腺移植¹⁶⁾が必要とされている。胸腺の欠如があっても細胞性免疫能が正常である例も少なくないため, 手術時の所見で予後が判断できるわけではない。異所性胸腺の存在が一因と考えられている¹⁷⁾。

今回のリンパ球表面マーカーの検討からは2歳以下の群でT細胞を示すCD3⁺T細胞が低値を示す例が多く, 統計学的にも有意差が認められた。さらに有意差は認められないものの2歳以降の年齢にも低値を示す例があっ

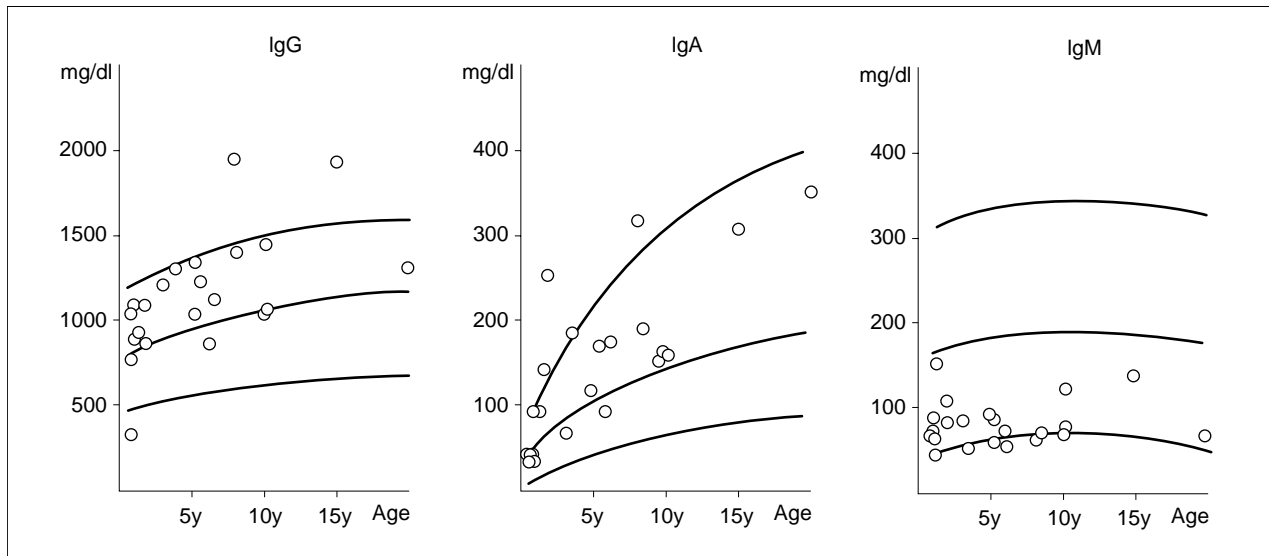


Fig. 4 Immunoglobulin levels.

Immunoglobulin G levels appeared higher than the published data from normal control subjects, except that one patient had low IgG levels. No patient was IgA deficient. Solid lines represent percentiles 2.5, 50, and 97.5.

た．CD3⁺T細胞が低値を示した例でもリンパ球幼若化反応は正常であることから，今回対象とした例にはいわゆる完全型DGSは含まれていないことになる．今回の検討ではRhodenら¹⁸⁾の結果と同様helper T細胞の低下がT細胞数の減少の原因であることが示されたが，Junkerら¹⁹⁾はCD8⁺T細胞が低値を示す例も少なくないこと報告している．B細胞は代償性に増加するが，低値を示すこともあると報告されている^{19,20)}．部分型DGSでは成長とともに細胞性免疫能が改善する傾向にあるとされているが，今回の検討では2歳以下の例でCD3⁺T細胞が低値を示す例が多かったものの2歳以上にもCD3⁺T細胞が低値を示す例が認められた．また，症例5でも2歳過ぎまでCD4⁺T細胞は低値を示している．細胞性免疫能の低下が遷延したり悪化する場合も報告^{9,11,19)}されているが，その頻度は決して少なくないのではないかと推察される．

免疫グロブリン値はIgG，IgA，IgMともに多くの例で正常範囲であるとされているが，IgGが低下している例の報告²¹⁾や22q11.2欠失例の13%にIgA低下が認められたとする報告²²⁾がある．今回の検討でもIgGが低値を示した例が1例認められたが，多くの例でやや高い値を示した．IgAが低値を示した例はなく，Smithらの報告²²⁾とは異なる結果であった．IgGやIgAが低下していたり，抗体産生が悪いのは，B細胞の発達と分化にT細胞が関与していることが原因と考えられている²²⁾．

22q11.2欠失を有する児に対する予防接種をどうするかは臨床上重要な問題である．一般に免疫不全児に対する予防接種の問題点としては，抗体の獲得が十分に望めるか，持続感染を起こさないかという2点が挙げられる²³⁾．本邦では胸腺形成不全の例に対しては生ワクチン

だけでなく不活化ワクチンも接種不可とされている²⁴⁾．しかし，Bastianら¹⁴⁾やJunkerら¹⁹⁾はCD4 > 400/mm³，PHA stimulation index (SI) > 10が免疫能低下の持続を否定する基準であり，生ワクチン接種を安全に行える指標であると報告している．また，Markertら¹⁵⁾は臨床的予後の予知にはT細胞の数は重要ではなく，リンパ球幼若化試験の結果が問題であるとしている．本邦では続発性免疫不全症に対して予防接種を行う場合には，CD4 > 500/mm³，CD4/CD8 > 1，PMWに対する反応が正常であることが必要条件であるとされており²⁴⁾，BastianらやJunkerらの基準とほぼ同様である．

抗体の獲得についてJunkerらは，基準値を満たす例では抗体産生は良好であるがすべてが上昇するわけではなく，一部で抗体産生の悪い場合があると報告している．今回の検討でも1例で流行性耳下腺炎ワクチンに対する抗体産生がなく，麻疹ワクチンに対する抗体は疑陽性であった．流行性耳下腺炎の予防接種では抗体産生の悪いことが少なくないが，麻疹の結果を考慮すると免疫能に問題がある可能性が否定できなかった．免疫能の検査には異常は認められなかった例であった．また，1例で麻疹の予防接種後に麻疹を発症していたが，この症例も免疫能に異常のなかった例で，麻疹のIgM値は低下し持続感染とはならなかった．麻疹の予防接種にはより注意が必要と考えられた．

生ワクチンを行う場合にはBastianらの基準値を参考にし，採血量の問題がある場合にはMarkertらが述べているようにPHA SIが10倍以上を基準にして予防接種を行うようにすることが安全ではないだろうか．基準を満足していない場合には完全型DGSを疑い精査が必要である．

完全型DGSが否定された場合には，成長を待つことも選択肢となるだろう．また，たとえ基準を満足していても抗体産生が悪かったり発症してしまう可能性があり，接種後十分慎重に経過観察し，接種後も感染者には接触しないようにする指導が必要と考えられた．

結 語

22q11.2欠失例では胸腺由来のリンパ球が低下している例があり，特に2歳以下に認められた．T細胞の減少は主としてCD4⁺-helper T細胞の減少によるものであった．生ワクチンを接種する場合には免疫能の検索を行う必要があると考えられた．しかし，CD4 > 400/mm³，PHA SI > 10を指標にしても抗体産生の悪い例やワクチン接種で発症する可能性もあり，接種後の慎重な経過観察が必要である．

稿を終えるにあたり，貴重なご助言をいただいた埼玉県立小児医療センター感染免疫科，大石 勉部長に深く感謝いたします．

【参考文献】

- 1 Scambler PJ, Carey AH, Wyse RKH, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M, Williamson R: Microdeletion within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 1991; 10: 201–206
- 2 Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shiprintzen R, Wilson DI, Goodship JA, Cross IE, Burn J: Velocardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992; 339: 1138–1139
- 3 Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R, Scambler P, Goodship J: Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 1993; 30: 822–824
- 4 Van Mierop LHS, Kutsche LM: Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; 58: 133–137
- 5 DiGeorge AM: Discussion of paper by Cooper MD, Peterson RDA, Good RA: A new concept of cellular base of immunology. *J Pediatr* 1965; 67: 907–908
- 6 Sullivan KE, Jawad AF, Randall P, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH: Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes (DiGeorge syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86: 141–146
- 7 Shimizu T, Takao A, Ando M, Hirayama A: Conotruncal anomaly face syndrome: Its heterogeneity and association with thymus involution, in Nora JJ, Takao A (ed): *Congenital Heart Disease: Causes and Processes*. New York, Futura Publishing, 1984, pp29–41
- 8 小児基準値研究班，日本人小児の臨床検査基準値，日本公衆衛生協会 1996，東京
- 9 Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Jawad AF: Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 906–911
- 10 Lischner HW, DiGeorge AM: Role of the thymus in humoral immunity: Observations in complete and partial congenital absence of the thymus. *Lancet* 1969; 2: 1044–1049
- 11 Barrett DJ, Ammann AJ, Wara DW, Cowan MJ, Fisher TJ, Stiehm ER: Clinical and immunologic spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Clin Lab Immunol* 1981; 6: 1–6
- 12 Müller W, Peter HH, Wilken M, Juppner H, Kallfelz HC, Krohn HP, Müller K, Rieger CHL: The DiGeorge syndrome. I. Clinical evaluation and course of partial and complete forms of the syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 496–502
- 13 Müller W, Peter HH, Kallfelz HC, Franz A, Rieger CHL: The DiGeorge sequence. II. Immunologic findings in partial and complete forms of the disorder. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 96–103
- 14 Bastian J, Law S, Vogler L, Lawton A, Herrod H, Anderson S, Horowitz S, Hong R: Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly. *J Pediatr* 1989; 115: 391–396
- 15 Markert ML, Hummel DS, Rosenblatt HM, Schiff SE, Harville TO, Williams LW, Schiff RI, Buckley RH: Complete DiGeorge syndrome: Persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr* 1998; 132: 15–21
- 16 Markert ML, Boeck A, Hale LP, Kloster AL, McLaughlin TM, Batchvarova MN, Douek DC, Koup RA, Kostyu DD, Ward FE, Rice HE, Mahaffey SM: Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 1180–1189
- 17 Conley ME, Beckwith JB, Mancer JFK, Tenckhoff L: The spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1979; 94: 883–890
- 18 Rhoden DK, Leatherbury L, Helman S, Gaffney M, Strong WB, Guill MF: Abnormalities in lymphocyte populations in infants with neural crest cardiovascular defects. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 143–149
- 19 Junker AK, Driscoll DA: Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231–237
- 20 Kourtis AP, Ibegbu CC, Lee FK, Vogler L, Philips K, Nahmias AJ: Decreases in CD5⁺B lymphocytes in children with the DiGeorge anomaly. *Scand J Immunol* 1997; 46: 281–283
- 21 Mayumi M, Kimata H, Suehiro Y, Hosoi S, Ito S, Kuge Y, Shinomiya K, Miyakawa H: DiGeorge syndrome with hypogammaglobulinaemia: a patient with excess suppressor T cell activity treated with fetal thymus transplantation. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 518–522
- 22 Smith CA, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE: Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 415–417
- 23 喜多村 勇：免疫不全と予防接種，木村三生夫編，小児科MOOK 23 小児の予防接種，東京，金原出版，1982，pp42–49
- 24 神谷 齋，伊藤正寛：原発性および続発性免疫不全症候に対する予防接種，堺 春美編，新・予防接種のすべて，東京，診断と治療社，1997，pp316–330