

「22q11.2欠失を伴う先天性心疾患児における免疫能の検討」の重要性

東京女子医科大学循環器小児科 大学院先端生命医科学研究所遺伝分野
松岡瑠美子

この号には「22q11.2欠失を伴う先天性心疾患児における免疫能の検討」の報告があるが、小川らの論文の指摘通り、今日まで、本邦でのこの種の報告は清水ら(1984年)以来であり、貴重な報告である。諸外国においては、染色体22q11.2半接合体部分欠失を伴ったDiGeorge syndrome(DGS)の症例やDGSより軽い症状を呈する22q11.2欠失を伴ったvelocardiofacial syndrome(VCF)conotruncal anomaly face syndrome(CAFS)の免疫能に関する幾多の報告がある。ここでは、諸外国の報告と小川らの論文を基に、本症候群における総免疫能の経過観察の重要性に関して解説する。

1. DGSの定義

DGSは1965年DiGeorgeにより胸腺欠損、副甲状腺欠損、大動脈弓異常を伴った細胞性免疫異常症例として報告されたが、以来、その定義は研究者によりまちまちである。Pierdominici¹⁾らのようにDGSとCAF/VCFとを区別して検討している研究者もいれば、胸腺低形成、副甲状腺低形成、円錐動脈幹心奇形を伴う症候群すなわち、DGS、CAF/VCFをすべてDGSと呼称し、T細胞の欠乏の程度により、完全型、部分型²⁾に分けている研究者もいるため、読者においては呼称と同時に表現型の確認が肝要である。われわれは、Pierdominiciらと同様、DGSは、胸腺欠損による細胞免疫異常を主症状として診断しているため、円錐動脈幹異常顔貌(conotruncal anomaly face: CAF)を伴う症例と、伴わない症例がある。従って、DGSであっても、CAFを伴う場合、CAF/VCFと同様に、22番q11.2領域の欠失が認められるが、CAFを伴わない場合、22番q11.2領域の欠失は認めず、染色体10pなど他の染色体異常の可能性が考えられ、成因の違いが示唆される。従ってわれわれは、CAFを有し、胸腺ないし副甲状腺の欠損を伴い、CAFには認められない大動脈弓離断(B型)を伴うDGSの症例は、重篤であるため、CAF/VCFの極型として区別して検討している。

われわれの経験では³⁾、CAFを伴ったDGSの全例に22q11.2欠失を認めた。また、DGSの約20%は22q11.2欠失を認めず、いずれもCAFを伴っていないかった。DGSの心血管異常としては、CAF/VCFでは認められない大動脈弓離断(B型)が目立って多く認められた(41%)。

2. 22q11.2欠失を伴ったDGSとCAF/VCFにおける免疫能

22q11.2欠失症候群における免疫能に関する興味深い点についてまとめた。T細胞の分裂能の正常対照としてHannetら⁴⁾(Table 1)とComans-Bitterら⁵⁾のデータ(Table 2)があるが、臨床の参考とされたい。Pierdominiciら¹⁾は、22q11.2欠失を認めた7人のDGSの症例と7人のVCFの症例、計症例14人について、末梢血と2人のDGSの症例より異所性胸腺の採取を行い、細胞性免疫能の詳細な検討を行っている。彼らによると、CD3⁺T細胞はDGSの症例では46 ± 14%(1,895 ± 660細胞/μl)、VCF症例では43 ± 16%(1,895 ± 544細胞/μl)とほとんどの症例でHannetら⁴⁾の正常対照の65 ± 3%(2,915 ± 1,055細胞/μl)と比べて減少していた。同様の検討をSullivanら⁶⁾も行っており、22q11.2欠失症候群19人と欠失の認められなかった円錐動脈幹心疾患11人を比較検討している。CD3⁺T細胞は、22q11.2欠失症候群では平均50.5%(1,625細胞/μl)であるが、心疾患症例の平均77.1%(3,907細胞/μl)、Comans-Bitterら⁵⁾のデータの正常対照の平均72%(4,600細胞/μl)と比べて減少していると報告されている。小川らの論文の22q11.2欠失症候群23人全員のCD3⁺T細胞の平均値を計算すると57.2%であり、Hannetらの正常対照CD3⁺T細胞65 ± 3%またはComans-Bitterらのデータの正常対照CD3⁺T細胞64 ~ 66%(3,500 ~ 3,800細胞/μl)と比べて、低値を示しており、PierdominiciらやSullivanらと同様の結果を示している。小川らの論文の興味深い点は、さらに詳細に、22q11.2欠失を認めたDGSの症例とCAF/VCFの症例23人を対照として、対応する年齢の先天性心疾患症例22人の免疫能を3群の年齢層に分けて比較検討していることである。結果は6カ月 ~ 2歳までの22q11.2欠失例群でCD3⁺T細胞が平均51%と対照である先天性心疾患症例の平均値より低値を示しているが、他の年齢層では対照である先天性心疾患症例も22q11.2欠失例と有意差は認めておらず、22q11.2欠失例におけるCD3⁺T細胞の低値は主に幼少時に顕著であり、年齢とともに回復してきていることを示した点にある。この現象は、胸腺欠損または、胸腺低形成を伴う本症候群においても、異所性胸腺の存在に加え、胸腺と同様、腸管や腸間膜のリンパ節などT細胞の成熟化を促す器官の発達によっているものと思われる(Fig.) この点に関してはPierdominiciらもCD3⁺T細胞が少なかった症例3人の3年後の追跡検査で、CD3⁺T細胞が1,150 ± 135細胞/μlから2,146 ± 825細胞/μl、CD4⁺T細胞が658 ± 297細胞/μlから1,269 ± 701細胞/μl、CD8⁺T

Table 1 Lymphocyte populations as a function of age(1)

	Cord Blood n = 24 median(P25-P75)	1 day-11 mo n = 16 median(P25-P75)	1-6 yr n = 48 median(P25-P75)	7-17 yr n = 22 median(P25-P75)	18-70 yr n = 101 median(P25-P75)
WBC					
10 ³ cells/mm ³	12(10-15)	9.0(6.4-11)	7.8(6.8-10)	6.0(4.7-7.3)	5.9(4.6-7.1)
Lymphocyte					
%	41(35-47)	47(39-59)	46(38-53)	40(36-43)	32(28-39)
10 ³ cells/mm ³	5.4(4.2-6.9)	4.1(2.7-5.4)	3.6(2.9-5.1)	2.4(2.0-2.7)	2.1(1.6-2.4)
B cells					
%	20(14-23)	23(19-31)	24(21-28)	16(12-22)	13(11-16)
10 ³ cells/mm ³	1.0(0.7-1.5)	0.9(0.5-1.5)	0.9(0.7-1.3)	0.4(0.3-0.5)	0.3(0.2-0.4)
CD5 ⁺ CD20 ⁺ cells					
10 ³ cells/mm ³	0.5(0.4-1.0)	0.5(0.2-1.1)	0.5(0.3-0.8)	0.2(0.1-0.3)	0.1(0.0-0.1)
% CD5 ⁺ in CD20	72(58-79)	68(47-76)	64(53-77)	56(44-64)	27(18-36)
% CD23 ⁺ in CD20	35(30-50)	50(44-66)	61(53-70)	63(52-73)	64(53-73)
% L-selectin in CD20	57(23-68)	66(40-90)	79(57-89)	90(83-94)	87(77-93)
% CDw78 ⁺ in CD19	49(37-64)	22(15-37)	30(17-45)	32(19-50)	32(19-47)
T cells					
%	55(49-62)	64(58-67)	64(62-69)	70(66-76)	72(67-76)
10 ³ cells/mm ³	3.1(2.4-3.7)	2.5(1.7-3.6)	2.5(1.8-3.0)	1.8(1.4-2.0)	1.4(1.1-1.7)
% HLA-DR in CD3	2.0(2.0-3.0)	7.5(4.0-9.0)	9.0(6.0-16)	12.5(9.5-17)	10(8.0-15)
% IL2R in CD3	8.0(5.5-10)	9.0(7.0-12)	11(8.0-12)	13(10-16)	18(13-24)
% CD57 ⁺ in CD3	0.0(0.0-0.0)	1.5(0.0-2.5)	3.0(2.0-5.0)	5.5(3.0-10)	10(5.0-16)
NK cells					
%	20(14-30)	11(8.0-17)	11(8.0-15)	12(9.0-1.6)	14(10-19)
10 ³ cells/mm ³	0.9(0.8-1.8)	0.5(0.3-0.7)	0.4(0.2-0.6)	0.3(0.2-0.3)	0.3(0.2-0.4)
CD4 ⁺ T cells					
%	35(28-42)	41(38-50)	37(30-40)	37(33-41)	42(38-46)
10 ³ cells/mm ³	1.9(1.5-2.4)	2.2(1.7-2.8)	1.6(1.0-1.8)	0.8(0.7-1.1)	0.8(0.7-1.1)
% CD45Ra ⁺ in CD4	91(82-97)	81(66-88)	71(66-77)	61(55-67)	40(32-49)
% L-selectin in CD4	91(85-95)	90(88-98)	91(84-95)	87(81-89)	78(72-83)
CD8 ⁺ T cells					
%	29(26-33)	21(18-25)	29(25-32)	30(27-35)	35(31-40)
10 ³ cells/mm ³	1.5(1.2-2.0)	0.9(0.8-1.2)	0.9(0.8-1.5)	0.8(0.6-0.9)	0.7(0.5-0.9)
% CD57 ⁺ in CD8	0.0(0.0-1.0)	7(4.0-9.5)	10(6.0-15)	17(12-24)	29(19-39)
CD4:CD8 Ratio	1.2(0.8-1.8)	1.9(1.5-2.9)	1.3(1.0-1.6)	1.3(1.1-1.4)	1.2(1.0-1.5)

P: percentails

Modified Hannel I, et al: Immunol Today 1992; 13: 215-218

細胞が 591 ± 173 細胞/ μ lから 836 ± 82 細胞/ μ lとT細胞の自然増加を認めており、小川らの論文の結果を支持している。小川らの論文ではRhodenら⁷⁾と同様、CD3⁺T細胞が低値を示した4人中3人でCD4⁺T細胞が低値を示していたがCD8⁺T細胞は低下しておらず、T細胞の減少は主としてhelper T細胞の減少によるものとしている。しかしながら、この点は著者らの指摘通り、Junkerら⁸⁾やPierdominiciらは小川らの論文とRhodenらの結果とは反対にCD4⁺T細胞はDGS、VCFSの症例とも正常対照と有意差はなかったが、CD8⁺T細胞はDGSの症例で 490 ± 235 細胞/ μ l($12 \pm 7\%$)、VCFS症例で 594 ± 179 細胞/ μ l($17 \pm 6\%$)と両群とも正常対照 986 ± 129 細胞/ μ l($26 \pm 1\%$)と比べてCD8⁺T細胞が有意に減少していた($p < 0.01$)としており、この点に関しては今後の検討が待たれる。

3. 22q11.2欠失を伴ったDGSとCAFS/VCFSの免疫能とその予後

小川らの論文では22q11.2欠失症候群における細胞性免疫能は考えられていたより軽度の免疫不全であるが、一方で細胞性免疫能の低下が遷延したり悪化する場合もあるとの結論である。Markertら⁹⁾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(PHA stimulation index: PHA SI)の結果が問題であると指摘しているが、われわれの経

Table 2 Lymphocyte populations as a function of age (2)

	Age groups									
	Neonatal (n = 20) median(P5-P95)	1 wk-2 mo (n = 13) median(P5-P95)	2-5 mo (n = 46) median(P5-P95)	5-9 mo (n = 105) median(P5-P95)	9-15 mo (n = 70) median(P5-P95)	15-24 mo (n = 33) median(P5-P95)	2-5 yr (n = 33) median(P5-P95)	5-10 yr (n = 35) median(P5-P95)	10-16 yr (n = 23) median(P5-P95)	Adults (n = 51) median(P5-P95)
Lymphocyte subpopulations										
Lymphocyte 10 ³ cells/mm ³	4.8(0.7-7.3)	6.7(3.5-13.1)	5.9(3.7-9.6)	6.0(3.8-9.9)	5.5(2.6-10.4)	5.6(2.7-11.9)	3.3(1.7-6.9)	2.8(1.1-5.9)	2.2(1.0-5.3)	1.8(1.0-2.8)
CD19 ⁺ B cells %	12(5-22)	15(4-26)	24(14-39)	21(13-35)	25(15-39)	28(17-41)	24(14-44)	18(10-31)	16(8-24)	12(6-19)
10 ³ cells/mm ³	0.6(0.04-1.1)	1.0(0.6-1.9)	1.3(0.6-3.0)	1.3(0.7-2.5)	1.4(0.6-2.7)	1.3(0.6-3.1)	0.8(0.2-2.1)	0.5(0.2-1.6)	0.3(0.2-0.6)	0.2(0.1-0.5)
CD3 ⁺ T cells %	62(28-76)	72(60-85)	63(48-75)	66(50-77)	65(54-76)	64(39-73)	64(43-76)	69(55-78)	67(52-78)	72(55-83)
10 ³ cells/mm ³	2.8(0.6-5.0)	4.6(2.3-7.0)	3.6(2.3-6.5)	3.8(2.4-6.9)	3.4(1.6-6.7)	3.5(1.4-8.0)	2.3(0.9-4.5)	1.9(0.7-4.2)	1.5(0.8-3.5)	1.2(0.7-2.1)
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ T cells %	41(17-52)	55(41-68)	45(33-58)	45(33-58)	44(31-54)	41(25-50)	37(23-48)	35(27-53)	39(25-48)	44(28-57)
10 ³ cells/mm ³	1.9(0.4-3.5)	3.5(1.7-5.3)	2.5(1.5-5.0)	2.8(1.4-5.1)	2.3(1.0-4.6)	2.2(0.9-5.5)	1.3(0.5-2.4)	1.0(0.3-2.0)	0.8(0.4-2.1)	0.7(0.3-1.4)
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ T cells %	24(10-41)	16(9-23)	17(11-25)	18(13-26)	18(12-28)	20(11-32)	24(14-33)	28(19-34)	23(9-35)	24(10-39)
10 ³ cells/mm ³	1.1(0.2-1.9)	1.0(0.4-1.7)	1.0(0.5-1.6)	1.1(0.6-2.2)	1.1(0.4-2.1)	1.2(0.4-2.3)	0.8(0.3-1.6)	0.8(0.3-1.8)	0.4(0.2-1.2)	0.4(0.2-0.9)
CD4/CD8 ratio per CD3 ⁺	1.8(1.0-2.6)	3.8(1.3-6.3)	2.7(1.7-3.9)	2.5(1.6-3.8)	2.4(1.3-3.9)	1.9(0.9-3.7)	1.6(0.9-2.9)	1.2(0.9-2.6)	1.7(0.9-3.4)	1.9(1.0-3.6)
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ T cells %	2(1-6)	5(1-38)	3(1-9)	3(1-7)	4(2-8)	6(3-12)	6(3-13)	7(3-14)	4(1-8)	5(2-12)
10 ³ cells/mm ³	0.09(0.03-0.4)	0.3(0.03-3.4)	0.2(0.07-0.5)	0.2(0.07-0.5)	0.2(0.1-0.6)	0.3(0.1-0.7)	0.2(0.08-0.4)	0.2(0.05-0.7)	0.06(0.02-0.2)	0.09(0.03-0.2)
CD3 ⁺ /CD16-56 ⁺ NK cells %	20(6-58)	8(3-23)	6(2-14)	5(2-13)	7(3-17)	8(3-16)	10(4-23)	12(4-26)	15(6-27)	13(7-31)
10 ³ cells/mm ³	1.0(0.1-1.9)	0.5(0.2-1.4)	0.3(0.1-1.3)	0.3(0.1-1.0)	0.4(0.2-1.2)	0.4(0.1-1.4)	0.4(0.1-1.0)	0.3(0.09-0.9)	0.3(0.07-1.2)	0.3(0.09-0.6)

P: percentiles

Modified Comans-Bitter WM, et al. J Pediatr 1997; 130: 388-393

験ではT細胞の数も、リンパ球幼若化試験の結果も、臨床的予後の予知に極めて重要であるとの認識の上に、両者を掛け合わせて総免疫力として臨床応用している。ここでその例を示す。22q11.2欠失症候群は欠失領域内に血小板膜糖蛋白GPIIb/IIIaをコードする遺伝子が存在することが明らかになった。このGPIIb/IIIa遺伝子のホモ接合体異常はBernard-Soulier症候群の表現型をとるが、ヘテロ接合体異常である22q11.2欠失症候群96人中、血小板減少例(血小板 $15 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下)は39人(41%)で、同様の心血管奇形を伴った対照群124人中、25人(20%)と比較すると有意に血小板減少や血小板機能異常(リストセチンによる凝集能低下)を認めた。また22q11.2欠失症候群の血小板減少例のうち21%に成人期に多く発症する分裂病などの精神障害を認めている¹⁰⁾。本症候群中、精神障害を来した12人の症例のうち、血小板減少者は9人で、残りの3人も正常値下限に近い値であり、かつ、ほとんどの例で、精神障害に先行して、血小板減少を認めたため、22q11.2欠失症候群の症例には可能な限り、血小板とT細胞の数(a)の測定とPHA SI(b)より総免疫力($a/2,500 \times b/250$)のテストを行っている。

症例1: 19歳、女性、勤務先でいじめにあっていいるとの訴えあり、血小板減少($13 \times 10^4/\mu\text{l}$)、T細胞(CD2⁺)1,033細胞/ μl 、PHA SI 74で総免疫力0.13(理想値の13%)、の低下があり、その10カ月後、分裂病の発症を認めた。投薬、環境の改善等の2年にわたる治療で、軽快しつつある時点での総免疫力のテストでは、T細胞(CD2⁺)1,225細胞/ μl 、PHA SI 108で総免疫力0.43(理想値の43%)、と症状と相関して免疫力の回復が認められた。

症例2: 22歳、男性、21歳時、元気よく、T細胞(CD2⁺)1,797細胞/ μl 、PHA SI 333で総免疫力0.96(理想値の96%)、と免疫は理想的であったが血小板減少($11.4 \times 10^4/\mu\text{l}$)を認めた。1年後、勤務先でいじめにあい、うつ状態になった。血小板減少($11.1 \times 10^4/\mu\text{l}$)、T細胞(CD2⁺)1,692細胞/ μl 、PHA SI 133で総免疫力0.36(理想値の36%)、と免疫低下があったが、投薬、環境の改善等の治療10カ月後の総免疫力のテストでは、血小板数($13.6 \times 10^4/\mu\text{l}$)、T細胞(CD2⁺)2,385細胞/ μl 、PHA SI 198で総免疫力0.76(理想値の76%)、と症状と相関して血小板数の増加と免疫力の回復が認められた。

症例3: 17歳、男性、15歳時の血小板減少($12.1 \times 10^4/\mu\text{l}$)、T細胞(CD2⁺)1,299細胞/ μl 、PHA SI 263で総免疫力0.55(理想値の55%)であったが、2年後、進学問題で父親と意見が合わずうつ状態になった。血小板数($12 \times 10^4/\mu\text{l}$)、T細胞(CD2⁺)1,057細胞/ μl 、PHA SI 106で総免疫力0.18(理想値の18%)、と免疫低下があったため、カウンセリングを中心の治療を行い、4カ月後の総免疫力のテストでは、T細胞(CD2⁺)1,080細胞/ μl 、PHA SI 135で総免疫力0.23(理想値の23%)、と症状と相関して多少の免疫力の回復が認められた。

以上より、われわれは22q11.2欠失症候群の症例ではT細胞の数も、リンパ球幼若化試験の結果も、臨床的予後の予知に極めて重要であると認識している。

【参考文献】

- 1) Pierdominici M, et al: T cell receptor repertoire and function in patients with DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. Clin Exp Immunol 2000; 124: 127-132
- 2) Müller W, et al: The DiGeorge sequence. Immunologic findings in partial and complete forms of the disorder. Eur J Pediatr 1989; 149: 96-103
- 3) Matsuoka R, et al: Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. Hum Genet 1998; 103: 70-80
- 4) Hannet I, et al: Developmental and maturational in human blood lymphocyte subpopulations. Immunol Today 1992; 13: 215-218
- 5) Comans-Bitter WM, et al: Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. J Pediatr 1997; 130: 388-393
- 6) Sullivan K, et al: Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6: 906-911
- 7) Rhoden DK, et al: Abnormalities in lymphocyte populations in infants with neural crest cardiovascular defects. Pediatr Cardiol 1996; 17: 143-149
- 8) Junker AK, et al: Humoral immunity in DiGeorge syndrome. J Pediatr 1995; 127: 231-237
- 9) Markert ML, et al: Complete DiGeorge syndrome: Persistence of profound immunodeficiency. J Pediatr 1998; 132: 15-21
- 10) 小坂和輝, ほか: 22q11.2欠失症候群と血小板減少およびその機能異常. 東京女子医科大学雑誌 2001; 71: 16-28

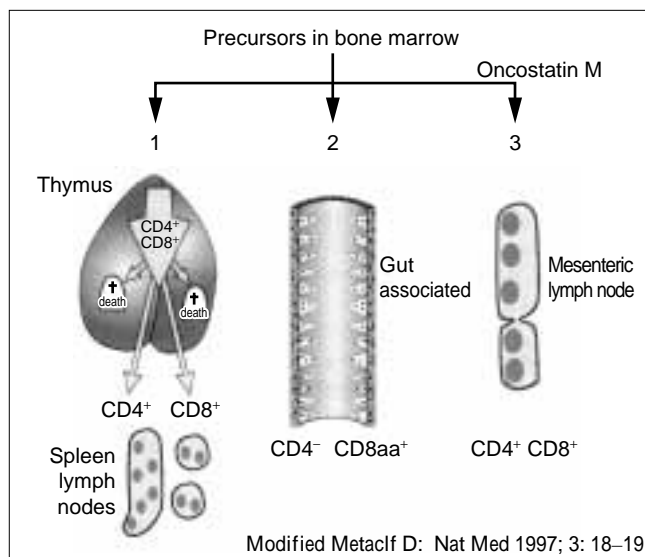


Fig. Three ways to generate T cells.