

内科妙詠会 20160216

・ケース 41：免疫・肝障害を伴う 14 歳男児・

多彩な慢性疾患を持つ 14 歳 8 ヶ月の男児が、1 年半続く肝機能異常にて消化器内科を受診した。

患者は合併症のない正期産で出産された。停留精巣の指摘があった。逆流性食道炎、発育障害があり、2 歳の時に 1 型糖尿病、4 歳の時に原発性甲状腺機能低下症を指摘され、また軽度の言語発達の遅れ、学習障害、副鼻腔炎・レンサ球菌性咽頭炎、肺炎といった繰り返す感染症、夜間頻尿、舌の白板症を認めていた。2 歳の時に、2 歳の時に他院にて遺伝子検査を受け、染色体は正常と伝えられたということであった。

10 歳の時に慢性的頭痛と嘔気で頭部 MRI を施行され (FIGURE1)、非特異的な 8mm 以下の低信号域を両側の脳室周囲、放線冠に多数認めた。MRA の結果は正常であった。

CBC、ビタミン B12、CRP、抗核抗体は正常であった。その他の結果は Table1 の通りである。モノスポットテスト、ライム病の検査、CADASIL (皮質下の梗塞と白質脳症を伴った常染色体優勢の大脳の動脈疾患) は陰性であった。二つ目の病院で神経内科医の診察を受け、発作性の疾患は無いと診断された。

13 歳の時の血液検査では TP とアルブミンの血中濃度は正常であった。その他の結果は Table1 の通りである。13 歳 6 ヶ月～14 歳 6 ヶ月の期間では PT-INR、脂質、赤血球の浸透圧脆弱性は正常であり、同様にセルロプラスミン、鉄、鉄結合能、IgG、グルコース-6-リン酸脱水素酵素、24 時間尿の銅レベルは正常であった。クームステストやセリアック病、ハインツ小体のスクリーニングテスト、HBV、HCV、抗核抗体、抗 LKM 抗体、抗平滑筋抗体のテストは陰性であった。その他の検査結果は Table1 の通りである。ヘモグロビン電気泳動では 97.3% がヘモグロビン A1、2.3% がヘモグロビン A2 であった。眼下診察では網膜症は指摘されなかった。患者は消化器内科に紹介となった。

患者は鼠径ヘルニアの既往歴と 15 歳の時に精巣固定術を受けている。またスポーツ外傷の既往歴がある。18 ヶ月時の汗試験、20 ヶ月時の骨年齢試験、12 歳時の舌生検の結果は正常であった。薬物治療歴はインスリンとレボチロキシンであった。薬のアレルギーは指摘されていなかった。高校は特別支援学級に通い、両親と兄弟と暮らしていた。父親と母親はイタリアとアイルランド系の家系であった。母方の叔父に早産歴があり、学習障害、発育障害、低ガンマグロブリン血症、原発性肝硬変、脾動脈瘤、1 型糖尿病、骨髄機能不全を認めており 40 代で死亡している。母方の祖母は 80 代の時に強皮症を発症し、父方の祖母は 10 代からの 1 型糖尿病があり、母親はバセドウ病があり、父親はインスリン非依存性の糖尿病を認めていた。10 代の兄弟は健康であった。

身体診察上、わずかに顔面の異形症を認めていた。身長、体重ともに同年代と比較し低い

ものであった。舌に白苔を伴う浅い潰瘍を認めた。腹部は平坦、軟、脾臓を 3 横指触れた。肝腫大は認めなかった。乳酸とピルビン酸の血中濃度は正常で、ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ解析も正常であった。2 つ目の病院で施行された 14 歳 8 ヶ月時の血液検査結果は Table1 の通りである。

脾腫大の評価のために腹部エコー (Figure1B、1D) が施行され、肝臓に非腫瘍性の 1cm 以下の多発する低エコー像、14.8cm 大の脾腫大を認めた。ドップラーエコー (Figure1C) では、門脈や脾静脈の血流は正常で、食道静脈瘤や腹水は指摘されなかった。MRI (Figure1E、1F) では肝臓の異常高信号と脾腫大は認めたが、腫瘍や食道静脈瘤、胆管拡張は認めなかった。

ウルソジオールが投与された。消化器内科受診 2 ヶ月後、ゲノム配列に異常がないことが判明した。消化器内科受診 3 ヶ月後、肝臓の異常の精査のために当院に入院となった。入院時、末梢血のフローサイトメトリーにて 1 立方ミリメートルあたり 945 の CD3+T cell を認めた。CD4+、CD8+ の Tcell と CD19+ の B cell とナチュラルキラー細胞は正常であった。

さらなる診断的検査が施行された。

### 鑑別診断

広範囲に渡った消化器的、血液学的、代謝的な評価では統一されて鑑別診断に至らなかった。彼は小児免疫学的な検査を受けた。注目すべき特徴は患者の最近の感染症歴と母方の叔父の分類不能型免疫不全症 (CVID) の家族歴である。患者と叔父は糖尿病の診断、学習障害、肝障害、血小板減少症といった多彩な共通点がある。そこで我々は X 連鎖遺伝病の可能性があると考えた。感染症に加えて、甲状腺自己抗体を含めた穏やかな自己免疫疾患を持つという患者の臨床像は、免疫不全の可能性を高めた。

私が最初に診察したとき (消化器内科受診の 4 ヶ月後)、舌に潰瘍を伴わない白苔の付着、下肢の平坦な環状の皮膚炎、網状のかすかな色素沈着を認めた。最初の免疫学検査で、軽度の T 細胞数の低下、クラススイッチメモリー B 細胞数の低下、IgM 低値、23 個のワクチン接種後の肺炎球菌抗体の低値が明らかになった。Tcell の分芽増殖の解析結果の一部が異常であった。植物性血球凝集素に対する分裂促進因子のわずかな低下を認めた。破傷風に対する抗原増殖の反応はほとんど見られなかったが、インターロイキンに対する Tcell の増加は保たれていた。これらの所見は Tcell のアポトーシスの割合が増えているという非特異的な結果を示している。

患者の臨床経過、家族歴、検査結果より初期の CVID、選択的な抗体欠乏、Tcell 調整の異常 (Tregs) といった鑑別診断を立てた。Treg の検査を施行したが、結果は正常であった。

### **CVID ; 後天性免疫グロブリン血症**

CVID という鑑別診断は、IgM・IgA 低下を伴う IgG 低値、ワクチンに特異的な力価の低値、感染症の反復といった検査所見と臨床所見に基づくものであり、他の低 $\gamma$ グロブリン血症の原因が除外されれば診断可能である。CVID 患者の 20%以上が自己免疫異常を有しており、しばしばクラススイッチされたメモリ B 細胞の減少が原因となる。この患者では IgM 低下があるものの低 $\gamma$ グロブリン血症を認めないため、CVID 診断基準を完全には満たさない。この患者は診断基準 3 項目のうち 2 項目（低ワクチン特異的な力価、反復感染）を満たし、自己免疫異常とクラススイッチされたメモリ B 細胞の低下という、CVID でも自己免疫疾患でも認められる特徴を有している。叔父が CVID と診断されていることと照合すると、この患者は後天性免疫グロブリン血症の前段階にあり、成長につれて典型的な CVID が証明される可能性がある。

### **Selective Antibody Deficiency ; 選択的抗体欠損**

この患者は頻回のワクチン接種と反復感染にもかかわらず肺炎球菌抗体力価が低く、そのため選択的抗体欠損の診断基準に合致する。肺炎球菌多糖体ワクチンに対する異常な反応は、この刺激に最初に応答する B 細胞サブクラスである辺縁帯 B 細胞 (CD19+, CD27+, IgM+, IgD-) (0.1%)の減少に伴うものだ。しかし、この所見のみでは彼の状態の原因を説明できない。

### **Treg(regulatory T cell) Abnormalities ; 制御性 T 細胞異常**

免疫失調の根拠があることから、制御性 T 細胞(Treg)の数または機能に異常がある可能性も考慮した。Treg 異常の典型的な臨床所見は頭文字 IPEX (免疫異常、多腺性内分泌障害、腸疾患、X 連鎖性遺伝) で表される。Treg 異常ではしばしば、水様性下痢、皮膚湿疹、他の内分泌疾患を伴う早発性糖尿病の 3 徴に加え、自己免疫性血球減少、甲状腺機能低下症、リンパ節腫大、肝炎、腎炎が認められる。IPEX を有する患者では、Treg の転写調節因子 (FOXP3)が欠損しているか機能が障害されており、すなわち Treg はエフェクタ細胞を適切に抑制することができない。この患者は早発性の 1 型糖尿病、内分泌疾患 (甲状腺疾患) を有しており、X 連鎖性遺伝を示唆する家族歴もある。しかしフローサイトメトリの結果、Treg 数は正常であった。Treg の抑制機能を確認できる検査はない。更に評価を進めるため我々は、ワシントン大学の Troy Torgerson 医師をはじめとする IPEX の診断と治療の専門家に連絡を取った。これらの臨床所見 (舌白斑症を含む) に関する詳細な議論の末、家族歴 (X 連鎖性遺伝を示唆する) と検査所見 (軽度の液性免疫不全と特異的 T/B リンパ球サブクラスの減少) から、Torgerson 医師は、はじめは CVID と診断されていたが最終的には

先天性角化異常症が証明された彼の患者に類似していると述べた。

### **Dyakeratosis Congenita ; 先天性角化異常症**

注意深い診察により、ごく軽度の爪ジストロフィーと微かな皮膚の色素沈着に加え、白斑症が明らかになった。これらの所見により先天性皮膚角化症の可能性が強まる。この疾患の典型的な三徴は、皮膚の色素沈着と爪ジストロフィー、白斑症である。先天性皮膚角化症は、テロメア短縮を原因とする疾患を広く包括する、テロメア症候群という概念に分類される。

この患者の免疫異常で、先天性皮膚角化症の診断に合致する点はなんだろうか。この 20 年でテロメア症候群は免疫系に影響することがわかってきた。テロメア症候群は幼児期に発症することがあり、大抵は小脳低形成や発育遅延 (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) を合併する重度の免疫不全を呈する。しかしこの数年で、これらの症候群の患者では典型的な症状が出現する前に免疫不全を発症しうることが判明してきた。比較的重症度の低いテロメア症候群の患者では、遅発性の感染と CVID に類似した表現型が報告されている。この患者ではこれらの特徴が認められる。

先天性角化異常症の患者についてのある研究では、T 細胞・B 細胞リンパ球減少症 (各 50%・29%)、低 $\gamma$ グロブリン血症 (9%)、T 細胞機能障害・機能不全 (各 47%・13%) などの免疫異常を認めると報告されている。他の報告では低 $\gamma$ グロブリン血症 (71%)、T 細胞機能障害 (100%) の頻度が高かった。この患者でも報告と矛盾せず、ワクチン特異力価低値や T 細胞リンパ球減少症、クラススイッチされたメモリ B 細胞の減少が認められた。これらはすべて、テロメア欠損による免疫細胞の早期老化に起因している可能性がある。

我々はテロメアの長さを計測し、この患者はすべてのリンパ球を含む白血球の複数の区画でテロメア長の中央値が短いことが判明した。テロメア長の短縮は単独で診断に寄与しないものの、口腔白斑症の患者では、先天性角化不全などテロメア症候群の所見に合致すると言える。

### **DR. JOLAN E. WALTER'S DIAGNOSES**

選択的抗体欠損症

免疫不全を有する非典型的先天性角化症

## PATHOLOGICAL DISCUSSION

*Dr. Catherine Hagen :*

入院患者の評価の一部として、全身麻酔下に腹腔鏡下肝生検と筋・皮膚・骨髄生検が施行された。骨髄生検標本の検査では、巨核球の減少と M/E 比（骨髄球系・赤芽球系比）の増加を伴う正形成性の骨髄であった。リンパ腫、ライソゾーム病、形態学的な異形成を示唆する所見は認めなかった。白斑部を含む舌生検標本では、苔癬状の炎症を基盤とする不全角化した扁平上皮が認められたが、異形成の所見はなかった。肝生検標本は、交替性の肝細胞萎縮と肥大を伴う結節状のパターンであった。トリクロム染色では線維化はごくわずかで（肝硬変症を除外する所見）、レクチン染色では肝細胞索の大きさの変化が認められた。これらの所見は再生結節の過形成と矛盾しない。

再生結節過形成は毛細血管において肝門血流が改変された結果生じたものである。高灌流の肝細胞は肥大し、低灌流の肝細胞は萎縮する。再生結節過形成は門脈圧の亢進を招きうるが、その原因は様々である。TERC（テロメラーゼ RNA 要素）と TERT（テロメラーゼ逆転写酵素）の変異、再生不良性貧血、骨髄低形成を伴う家族性肺線維症を含むテロメア症候群や CVID の患者やではこのような所見が報告されている。

肝疾患は先天性角化異常症患者の 7% で発生すると推測されている。骨髄移植後や輸血中の鉄過剰による二次性肝疾患の報告もある。原発性肝疾患は線維化（肝硬変を含む）の程度の変化、炎症の程度の変化、肝細胞壊死、（この症例のような）再生結節過形成、鉄の蓄積により証明される。

## DISCUSSION OF MANAGEMENT

### テロメア症候群の遺伝的、病理学的な特徴

*Dr. Mary Armanios* : この患者において、学習障害、後天的な白板症、結節性再生性過形成、免疫異常がテロメア症候群の範疇にある先天性皮膚角化症の診断を支持する。家族歴からは X 染色体連鎖性であることが示唆される。リンパ球におけるテロメアの長さは 1 パーセントイルより低かった。しかしテロメアが異常に短いことだけでは診断はできないが、この症例においてはテロメア症候群の裏付けになる。

この患者の症例をみるとテロメア症候群が様々な年代で発症する不均一性がわかる。早期から重篤な兆候が表れる子供での症例においては回転率の高い組織で優位に影響がでるため、結果として骨髄機能不全、免疫不全、腸炎などを引き起こす。これに対し、成人での発症では肺・肝臓から侵され、肺病変は肺の線維化や肺気腫である。この患者では症状は比較的穏やかに出現し、明確な症状はないが骨髄機能不全と免疫不全と肝疾患があった。彼にはビタミン B と鉄が低く、テロメアの影響での腸炎が原因であったかもしれない。

この患者におけるテロメア症候群の経過はゆっくり進行すると考えられていた。肝臓の結節性再生性過形成は肝肺症候群に関連があることが多いが、非硬化性の門脈高血圧をおこす。臓器移植のみがテロメアによっておこる臓器障害を緩和することがわかっている。しかしながらテロメア症候群の患者で臓器移植をうけた患者は骨髄抑制による合併症を起こしやすく、頻回の輸血が必要となったり、カルシニューリン阻害薬のような免疫抑制剤による中毒症状などもおこる。

この患者と母方の叔父はインスリン依存性の糖尿病をもっていたが、*Johns Hopkins* の研究ではテロメア症候群の患者の 15% でこの合併症は認められたと報告されており、糖尿病が少数ではあるがこの疾患における表現型の一つではないかとされている。糖尿病は 500 人に 1 人か 2 人で発症するが、*CVID* (後天性免疫グロブリン血症) の合併症でもあり、これが一つのサインであったかもしれない。テロメアの機能障害によって  $\beta$  細胞におけるインスリンの貯蔵が損なわれ、 $\beta$  細胞の障害される閾値が下げられるという機序が動物モデルでの研究を含めると糖尿病とテロメア症候群の因果関係が示唆されている。したがってこの患者における糖尿病はテロメア症候群においておこる骨髄や肝臓での幹細胞障害に類似した細胞自立性の障害を示しているかもしれない。

この患者のテロメアは異常に短かったが、テロメラーゼ RNA も同様に異常に少なかった。先天性角化異常症に関連があるとされる遺伝子は連続しているが、変異した遺伝子そのものは特定されていない。11 のテロメア遺伝子がテロメア症候群に関連があるとされているが、それらを合わせても 50% ほどのケースしか説明できない。テロメラーゼ逆転写酵素の

変異による機能の喪失が一般におこっており、表現促進効果のある常染色体優勢遺伝の疾患に関連があるとされている。この患者のように X 連鎖性の遺伝性が示唆されるような家族歴のある患者では、テロメラーゼ生成因子である *dyskerin* をコードしている *DKC1* の変異が一般的に見つかる。しかしながらいくつかのケースではテロメラーゼや *dyskerin* が低値であっても *DKC1* 変異単単には見つけれない。そのような患者ではイントロンや *DKC1* 調節機構に変異があるか、*dyskerin* を調節する X 染色体上の遺伝子などに原因があるかもしれない。これらの遺伝子のメカニズムの解明は活発に研究されている領域となっている。

### 肝移植

*Dr. Uzma Shah* : この患者では軽度の網のトランスファーゼの上昇を認めたが、肝合成能は正常であり、脾腫を伴う門脈圧亢進症はあったが内視鏡では静脈瘤は認めなかった。肝生検で結節性再生性過形成であることが分かった。この患者における肝臓の線維化や肝硬変への進展のリスクは知られていない。およそ 7% のテロメア症候群の患者で肝疾患をもつ。この時点ではこの患者は骨髄機能不全はなかったが起りそうな状態であった。骨髄機能不全の治療の治療で使用される造血成長因子とアンドロゲン肝毒性を持ち脾臓破裂のリスクをとるかもしれない。どちらもこの患者の治療の方法となりえなかった。テロメア症候群の患者では肝静脈血栓症と血管腫と合わせて劇症肝不全、肝腺腫、肝細胞癌が報告されている。今のところ線維化はごく軽度で肝肺症候群の証拠はないためこの患者は肝移植の適応にはなっていない。しかしながら最終的には近親者のドナーからの肝移植と骨髄幹細胞移植が必要となるかもしれない。

### 造血幹細胞移植

*Dr. Alison M. Friedmann* : 肝臓内科から患者は血液学的異常の評価と骨髄検査をするように指示されている。数年の間患者は軽度の貧血と血小板減少が血液検査で認められていた。身体所見では脾腫を認め、エコーでは脾臓の拡大を認めた (最大径は 14.8 cm)。先天性角化異常症の可能性が上げられてからはこの疾患による骨髄機能不全のリスクのため、血球減少の原因をはっきりさせることが重要となった。骨髄検査の結果は正常であった。

私のアセスメントとしては血液学的異常は、脾機能の亢進があり、肝機能障害による脾臓の拡大と門脈圧亢進症があり、それにより脾臓に血液が溜まり二次的に血球減少が生じた。血小板はこの状態で最も影響を受ける血球であり、この患者では血小板減少が血液学的異常で最も顕著であった。また患者には溶血性貧血の所見があり、ハプトグロビンの低下は赤血球破壊の亢進を示唆し、脾腫はこの説明となる。

まとめるとこの患者の貧血と血小板減少は脾機能亢進で説明ができる。そしてそれは肝機能障害と門脈圧亢進症から二次的におこった。彼には骨髄機能異常の所見はなく、凝固異常も認めなかった。

*Dr. Thomas Spitzer* : 私は造血幹細胞移植を患者に提案した。なぜなら先天性角化異常症の患者

において骨髄機能障害か血液悪性腫瘍を生じる可能性が高く、移植が潜在的に治療できる可能性があったためだ。移植では多くの合併症のため長期生存は 30%可能性しかない。また移植では先天性角化異常症のほかの合併症に効果を示さない。

このようなリスクのため移植は一般的に骨髄機能障害か悪性腫瘍の患者に対して行われる。この患者には HLA が一致した兄弟がいるが患者には骨髄機能障害の所見はなく、移植を先行して行うリスクが、利益より勝ると考えられた。この決断は臓器の機能の低下のために移植できる状態ではなくなり、移植の機会を失うことになるかもしれない。

#### **免疫グロブリン補充療法**

*Dr. Walter* : 選択的な抗体欠乏の診断から患者は免疫グロブリン補充療法の適応があった。この患者はこの治療を抗菌薬の予防的投与と並行して行い、上気道感染の頻度、持続期間を減少させた。この疾患の免疫機構に対する影響ははっきりしないため、幹細胞移植は免疫機能異常に対して行われるのではない。我々は肝機能の状態を注意深くモニターし、肝機能を悪化させるような薬物を使用しないことを薦める。また再発性の白板症があるため特に口腔内の悪性腫瘍にも同様に注意してみていく。現時点では骨髄機能障害や肝機能障害の明らかな所見がなく、肝移植も造血幹細胞移植も行われていない。

テロメア症候群の患者には血管拡張性失調症のような DNA 修復障害の患者で最近報告されたような放射線感受性があるかもしれない。骨髄機能障害の患者に移植を行う場合は強度を弱めた前処置のレジメンが考慮されなければならない。

*Dr. Nancy Lee Harris (Pathology)* : 変異を特定するための遺伝子検査は行われているのですか？

*Dr. Armanios* : 現時点では遺伝子変異は先天性角化異常症の患者の約 50~70%で、家族性肺線維症と短いテロメアの患者の 1/3 で特定される。このケースではすべての全ゲノムシーケンス解析を行った。DKC1 の変異は認めずこの疾患を生じる変異見つけていない。

#### **ANATOMICAL DIAGNOSIS**

先天性角化異常症(テロメア症候群)、肝の結節性再生性過形成と門脈圧亢進症、脾機能亢進、免疫不全の合併

# Dyskeratosis congenita: a combined immunodeficiency with broad clinical spectrum – a single-center pediatric experience

S. Jyonouchi<sup>1</sup>, L. Forbes<sup>2</sup>, E. Ruchelli<sup>3</sup> & K. E. Sullivan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA; <sup>2</sup>Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA; <sup>3</sup>Department of Pathology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA; <sup>4</sup>Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

To cite this article: Jyonouchi S, Forbes L, Ruchelli E, Sullivan KE. Dyskeratosis congenita: a combined immunodeficiency with broad clinical spectrum – a single-center pediatric experience. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 313–319.

**Keywords**

dyskeratosis congenita; combined immunodeficiency; agammaglobulinemia; bone marrow failure; dyskeratosis congenita 1; telomerase RNA component; telomerase reverse transcriptase; TINF2; telomere; telomerase.

**Correspondence**

Soma Jyonouchi, MD, Division of Allergy and Immunology, The Children's Hospital of Philadelphia, 34th St and Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104, USA  
Tel.: 215 590 2549  
Fax: 215 590 4529  
E-mail: Jyonouchi@email.chop.edu

Accepted for publication 14 December 2010

DOI:10.1111/j.1399-3038.2010.01136.x

**Abstract**

**Background:** Dyskeratosis Congenita (DKC) is a syndrome characterized by immunodeficiency, bone marrow failure, somatic abnormalities, and cancer predisposition resulting from defective telomere maintenance. The immunologic features of DKC remain under diagnosed and under treated despite the fact that immunodeficiency is a major cause of premature mortality in DKC.

**Methods:** This study undertook a retrospective review of 7 DKC patients diagnosed at the Children's Hospital of Philadelphia. In parallel, we reviewed previously reported immunologic findings in DKC patients.

**Results:** Immunologic abnormalities (lymphopenia, low B-cell numbers, hypogammaglobulinemia, and decreased T-cell function) were the most frequent laboratory findings at initial presentation, preceding the development of significant anemia or thrombocytopenia. Recurrent sinopulmonary or opportunistic infections were present in 6/7 patients. Infant-onset patients had more severe immunologic and somatic features (particularly severe enteropathy).

**Conclusion:** In DKC, development of immunologic abnormalities can precede bone marrow failure, highlighting the importance of proper immunodeficiency management to minimize morbidity and premature mortality in this disease.

**Table 1** Phenotypic features in 7 patients with DKC

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Age	7 month	10 month	10 month	17 month	5yo	15yo	15yo
Gender	F	F	F	M	M	M	M
Short stature	+	+	+	+	+	-	-
IUGR	+	+	+	+	+	-	-
Microcephaly	+	+	+	+	+	-	-
Cerebellar Hypoplasia	+	+	+	+	+	-	-
Developmental Delay	+	+	+	+	+	-	-
Skin Hypopigmentation	-	-	-	-	-	+	+
Abnormal nails	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal Hair/Hair loss	-	-	-	+	-	-	-
Oral leukoplakia	-	-	-	-	-	-	-
Pulmonary fibrosis	-	-	-	-	-	-	-
GI tract stenosis	+	+	+	-	-	-	-
Severe enteropathy	+	+	+	+	+	-	-
Malignancy	-	-	-	-	-	-	-
PJP pneumonia	-	+	-	+	-	-	-
Thrush/Candida	+	+	+	+	-	-	-
Sinopulmonary infections	+	-	+	-	+	+	-
Bacterial sepsis	+	-	+	+	-	-	-
Herpes virus infections	+	-	-	-	+	-	-

幼年期発症 ←

→ 遅発性

● 幼年期発症群 (5名)

✓ 幼年期に皮膚の異常はほぼ認めない → 成長に伴い3名で出現

- 2名: 1歳までに感染で死亡
- 2名: 骨髄移植せず生存 (当時18ヶ月・15歳)
- 1名: HSCT施行し生存 (移植成功したがDKCによる身体的異常は効果なし, 症状増悪あり)

● 遅発群 (2名)

✓ 発症 { 1名: 反復性副鼻腔腔肺炎感染で発症 → 外来での抗生剤治療でコントロール良好  
1名: 感染合併なく偶然に白血球減少が判明

✓ 特発性白血球減少, 貧血 (軽度) が共通

Table 2 Hematologic features and immunophenotyping in 7 patients with Dyskeratosis Congenita

Age*	WBC (thou/ul)	ANC (thou/ul)	ALC (thou/ul)	Hemoglobin (thou/ul)	Platelets (thou/ul)	CD3 Cells/ul	CD4 Cells/ul	CD8 Cells/ul	CD4/CD8 Ratio	CD45RA/RO Ratio	CD19 Cells/ul	CD16/CD56 Cells/ul
Pt #1 7 month	6.1	4148	1281	14.7	244	<b>969</b>	375	175	2.14	4.7	<b>93</b>	137
Pt #2 10 month	12	9840	840	9.2	338	<b>558</b>	439	85	5.16	5.1	<b>299</b>	1295
Pt #3 10 month	12.4	8308	2108	10	178	1728	1096	653	1.68	n/a	0	8
Pt #4 17 month	11	7810	1716	11.5	514	1699	1325	362	3.66	11.7	2.7	9
Pt #5 5 yo	7.2	5040	1008	10.5	137	1154	390	670	0.58	0.9	39	57
Pt #6 15 yo	1.1	143	847	14.8	338	798	234	211	1.11	0.8	27	20
Pt #7 15 yo	3.1	1330	1338	15.5	113	890	558	28	1.99	1.3	353	101

\*Age at the time of testing.

Bolded values represent test results which are significantly lower than published age-specific reference ranges [4].

● 幼年期発症群

✓ 2名で CD3Ⓢ + CD19Ⓢ

✓ 4名で 重症伯オグロガリ血症 (IgG: 10-140mg/dl)

✓ 感染が頻りに重症



幼年期発症群では免疫不全が重症

Table 3 Functional evaluation of T-cells (Stimulation Index)

	PHA (SI)	PWM (SI)	Con A (SI)	Candida (SI)	Tetanus (SI)
Patient #1	201	291	253	n/a	n/a
Patient #2	270	432	298	0	0
Patient #3	430	387	194	6	3
Patient #4	266	268	257	28	12
Patient #5	487	180	192	4	4
Patient #6	19	36	86	48	14
Patient #7	897	180	263	1	21

Bolded results represent low test values.

Table 4 Humoral Immunity in 7 patients with Dyskeratosis Congenita

Reference	Age*	IgG mg/dl (477-1334)	IgM mg/dl (51-194)	IgA mg/dl (40-251)	Tetanus Ab IU/ml >0.60 IU/ml	Diphtheria IU/ml >0.10 IU/ml	Pneumococcal Ab serotypes above 1.3 ug/ml
Patient #1	7 month	83	20	<6	n/a	n/a	n/a
Patient #2	10 month	412	33	29	1.44	0.21	n/a
Patient #3	10 month	<10	<10	<10	n/a	n/a	n/a
Patient #4	17 month	140	68	52	n/a	n/a	n/a
Patient #5†	5 yo	87	60	68	<0.05	<0.01	n/a
Patient #6‡	15 yo	591	30	134	4.39	0.71	0/14
Patient #7	15 yo	724	44	95	5.36	2.33	14/14

\*Age at the time of testing.

†Patient had no Varicella IgG following vaccination.

‡Patient had no Meningococcal IgG following vaccination.

Bolded results represent low test values.

Table 5 Immunologic features of previously reported DKC cases

Reference	Knight SW 1999 (pt5) [5]	Cossu 2002 [6]	Snajer 2003 (pt3) [7]	Ozdemir 2004 [8]	Knudson 2005 (pt4) [9]	Knudson 2005 (pt5) [9]	Knudson 2005 (pt6) [9]	Knudson 2005 (pt9) [9]	Pearson 2008 [10]	Borggraefe 2009 (pt1) [11]	Borggraefe 2009 (pt2) [11]
Age	17 month	9 month	2 yo	12 yo	41 yo	37 yo	30 yo	15 yo	8 month	8 month	3 yo
Genotype	DKC1	DKC1	DKC1	n/a	TERC	TERC	TERC	TERC	DKC1	DKC1	DKC1
Leukopenia	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
Neutropenia	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
Thrombocytopenia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-
CD3	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
CD4	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
CD8	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
CD19	++	++	++	++	++	++	++	-	++	++	++
CD56/16	++	++	++	++	-	-	-	-	++	++	++
Mitogen response	+	-	-	n/a	-	-	-	-	-	-	-
Antigen response	n/a	-	+	n/a	+	+	+	-	n/a	-	-
IgG	+	-	-	-	-	-	-	-	*	+	+
IgA	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IgM	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Opportunistic Infections	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+

Response to IVIG therapy. Response low.

(f) Tcell減少が見られT細胞数は正常範囲内。有糸分裂促進因子への応答における細胞増殖は normal だった。

DKCの患者は NIH DKC 診療ガイドラインに則って 発症初期に免疫学的評価を完了させるべき。唯一の根本治療は HSCT だが、感染合併を最小限にとどめ早期死亡を防ぐため、B細胞・T細胞性免疫不全に対する

メソグマート (免疫グロブリン静注, トキソプラズム-サルファメトキサゾール予防投与) が重要。

SCID, 無オグロガリ血症の幼児や, CVI の患者では DKC を鑑別に挙げるべき。