

高 IgE 症候群の診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 峯岸克行

徳島大学 先端酵素学研究所 免疫アレルギー学分野

研究要旨

高 IgE 症候群は、黄色ブドウ球菌による肺炎と皮膚膿瘍、血清 IgE の著しい高値と新生児期発症のアトピー性皮膚炎を特徴とする原発性免疫不全症である。多くの症例で、病的骨折、乳歯の脱落遅延、脊椎側弯等の骨・軟部組織の異常を合併する。その主要な原因が STAT3 のドミナントネガティブ変異であることは明らかとなったが、現時点での治療法は対症療法に限られている。高 IgE 症候群は症例数が少なく、適切な経過観察と早期治療が行われないと予後不良な疾患で倫理的な理由からコホート研究が難しいことと相まって、本症の診療ガイドラインは世界的にも存在しない。本研究では、これまでの症例報告とケースシリーズ、自験症例を検討することにより、診療ガイドライン（案）を作成した。

A. 研究目的

高 IgE 症候群は、黄色ブドウ球菌による肺炎と皮膚膿瘍、血清 IgE の著しい高値と新生児期発症のアトピー性皮膚炎を特徴とする原発性免疫不全症である。高 IgE 症候群は症例数が少なく、適切な経過観察と早期治療が行われないと予後不良な疾患で倫理的な理由からコホート研究が難しいことと相まって、本症の診療ガイドラインは世界的にも存在しない。本研究では、

B. 研究方法

これまでの症例報告と、自験症例を詳細に検討することにより、診療ガイドラインを作成した。

C. 研究結果

高 IgE 症候群の診療ガイドラインを以下に記す。

1. 疾患概要

高 IgE 症候群（Job's 症候群）は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚

炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする原発性免疫不全症である。その多くで特有の顔貌、軽微な外力による骨折（病的骨折）、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織の異常を合併する^{1,2)}。

高 IgE 症候群の主要な病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異である^{3,4)}。突然変異は *STAT3* 分子の片アレルに起こるミスセンス変異がほとんどで、これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、すなわち片アレルの遺伝子変異が、もう一方の正常アレルの *STAT3* 機能を阻害する。*STAT3* の遺伝子変異にはホットスポットが存在し、DNA 結合領域のコドン 382 のアルギニン (R)、コドン 463 のバリン (V)、SH2 領域のコドン 637 のバリン (V) の 3 か所で全体の約 3 分の 2 を占める。この 3 箇所以外の変異は非常に多様で、80 種類以上の異なる変異が報告されている。

STAT3 は 40 種以上のサイトカイン・増殖因子のシグナル伝達分子で、その本来の機能は感染症や悪性腫瘍等に対する生体防御である。サイトカインのシグナル伝達は、1つの細胞が同時に多数のサイトカインを産生し、1種類のサイトカインが多様な作用を有しており、さらに異なるサイトカインが同一の機能を有することがあるため、複雑なシグナル伝達ネットワークを構成している。高 IgE 症候群においては STAT3 の分子異常によりその破綻が起こっているが、現時点ではネットワーク異常の詳細は不明な点が多い。

高 IgE 症候群における黄色ブドウ球菌に対する易感染性は、感染症が皮膚と肺に限局している点が特徴的である。高 IgE 症候群の末梢血単核球のサイトカイン産生能は、TNF α 、IL-1 β 、IFN γ などの古典的炎症性サイトカインの産生は正常だが、Th17 サイトカインの産生は低下しており、Th17 サイトカインの産生低下は、上皮細胞にケモカインと β -ディフェンシン等の抗菌物質の産生低下を引き起こす。すなわち、Th17 サイトカインに対する反応性が上皮細胞とそれ以外とは異なることから、高 IgE 症候群においては上皮細胞特異的黄色ブドウ球菌感染症が発症する⁵⁾。

また、高 IgE 症候群においては、カンジダ、アスペルギルスなどの真菌感染症に対して易感染性を呈する。カンジダは健常人の皮膚・粘膜の常在菌で健常人においても口内炎、爪囲炎、膣炎などの症状を呈するが、複合型免疫不全症などにおける日和見感染症の起炎菌としても重要である。カンジダに対する易感染性は、IL-17 とそのレセプター、さらに IL-17 に対する自己抗体の産生などが原因で発症することが明らかとなったことから⁶⁾、高 IgE 症候群では、STAT3 機能低下による Th17 細胞の分化障害がその原因と考えられる。

2. 疫学

発生頻度は、出生 10 万人から 100 万人に 1 人程度。常染色体優性遺伝しうる疾患であるが、日本人では、その約 90% が STAT3 遺伝子の de novo 変異により孤発例として発

症する³⁾。

3. 診断

1) 臨床症状

典型的な症状の 1 つに炎症所見の明らかでない細菌性膿瘍 (cold abscess) があるが、抗生剤の投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延を呈する典型的症例では、臨床症状のみから確定診断が可能である。

2) 検査所見

確定診断は遺伝子検査により行われる。これ以外で、診断に重要な臨床検査は、第 1 に高 IgE 血症で、ほぼ全ての症例で 2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症を認める。出生直後は認めないことも有り、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高 IgE 血症は必発である。起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的 IgE が上昇していることから、本症においては抗原特異的 IgE 産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約 90% の症例で末梢血中の好酸球数が 700 個/ μm^3 以上に増加している。

3) 特殊検査

研究室レベルの検査であるが、IL-6、IL-10、IL-23 等のサイトカインに対するシグナル伝達が障害を、本症の診断に利用することも可能である。

4) 診断基準

高 IgE 症候群は、アメリカ国立衛生研究所の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清 IgE 値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高 IgE 症候群と診断する方法である。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の原

発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究（PID 診断・野々山班）で実施され、表の診断基準が提唱されている。我々の経験した40例の高IgE症候群では全例で2000 IU/ml以上の高IgE血症を呈しており、複合免疫不全症を除外して、①肺嚢胞、②4回以上の肺炎、③病的骨折、④4本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の5項目のうち2項目を満たせば、20項目のNIHスコア以上の感度と特異度が得られることが明らかになった。

5) 鑑別診断

高IgE症候群以外にも、高IgE血症を合併する原発性免疫不全症にはOmenn症候群、Wiskott-Aldrich症候群、複合免疫不全症の一部(DOCK8欠損症など)、IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)症候群等があり、高IgE症候群の診断にはこれらの除外診断が必要である。

4. 合併症

1) 肺嚢胞

約3分の2の成人症例においては、肺炎罹患後に気管支拡張症や肺嚢胞などの肺の器質的病変を合併する。肺嚢胞は、肺炎に罹患した部位に発症し、肺炎の治癒機転に異常があることが原因と考えられている。肺嚢胞は、多剤耐性緑膿菌やアスペルギルスの感染巣となり、この感染が肺の器質的变化を増悪させる悪循環が患児のQOLを著しく傷害することがある。アスペルギルス感染は本症の最大の予後不良因子で高IgE症候群の死亡原因の20%以上を占める。特にコンプライアンスが悪い症例で、肺嚢胞内にアスペルギルスの菌球が発症し、侵襲性のアスペルギルス症に進展、その浸潤による肺出血や菌球の脳転移により不幸な転機を取ることがある。このため、肺嚢胞を合併した症例では、後述の予防的治療が重要である。

2) 帯状疱疹

STAT3 遺伝子異常による高IgE症候群においては、水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹の罹患率が高いことを報告

されている⁷⁾。患児では、全体の約3分の1が帯状疱疹に罹患しており、この罹患率は正常人と比較して6から20倍高い。その原因は、末梢血中のセントラルメモリーT細胞の減少であり、それに一致して末梢血中のEBウイルスのDNA量も高いことが示された。一部の潜伏感染するウイルスに対する防御が低下している可能性が示唆されている。

5. 管理方法

新生児期からの重症アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、高IgE血症等の症状より本症を疑い、早期確定診断・早期治療開始により肺の器質的变化を予防できる可能性がある。

高IgE症候群の症例においては、ほとんど全ての症例において抗菌薬の予防投与が行われている。半数以上の症例で抗真菌薬の予防投与も行われている。黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、一般にはST合剤が用いられている。長期的に使用しても比較的薬剤耐性を誘導しにくいと考えられている。これ以外にペニシリン耐性のペニシリン系抗生物質フルクロキサシリンやマクロライド系のアジスロマイシンが投与されることがある。皮膚に高率で黄色ブドウ球菌が常在するので、その菌量をブリーチバス等により減少させると、皮膚炎所見の改善が見られることがある。肺嚢胞を有する症例では、アスペルギルス感染症を合併すると患児の生活の質に大きな悪影響を及ぼすので、アスペルギルスに感受性を有するイトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。予防投薬にもかかわらずアスペルギルス症を発症する症例がある。感染巣となる肺嚢胞を外科的に摘出することも考えられるが、その際の合併症の頻度が高いとの報告があり、手術適応については慎重に検討する必要がある。本症の患児には、特異抗体の産生不全を認めることがあることから、免疫グロブリンの補充療法を提唱しているグループもあるが、現時点では十分なエビデンスは得られていない。

根治療法としては、高IgE症候群には非

造血系組織の症状がみられるため、造血幹細胞移植はあまり実施されてこなかったが、Th17 細胞の分化障害が細菌・真菌感染症の発症に関与していることが明らかになってきたので⁵⁾、感染症のコントロールが困難な症例では造血幹細胞移植の実施が増加することが考えられる。ただし、その適応時期や前処置に関しては今後の検討が必要である。

6. 成人期の課題

1) 耳鼻科領域の感染症

高 IgE 症候群患児においては、小児期だけでなく大人になっても、慢性の中耳炎や副鼻腔炎に罹患する。約半数の症例で慢性副鼻腔炎がみられ、咽頭炎、扁桃炎、咽頭膿瘍、乳突蜂巣炎などがそれぞれ 10%以上の頻度で見られる。起炎菌は緑膿菌が多く、それに次いで黄色ブドウ球菌である。肺炎球菌、大腸菌、クレブジエラ、インフルエンザ桿菌などを起炎菌とするものもある⁸⁾。これには、前述の特異抗体の産生不全が関与している可能性が示唆されている。

2) 悪性腫瘍

高 IgE 症候群の 5-10%において悪性腫瘍の合併がみられる。組織型は悪性リンパ腫の頻度が高く、非ホジキンとホジキンリンパ腫の両方がみられる。本症における悪性リンパ腫は、原発性免疫不全症に合併する悪性リンパ腫でよく見られる EB ウイルスとの関係は見られない。治療に対する応答性は比較的良好で、CHOP を中心とした化学療法に反応し、造血幹細胞移植を併用することによりコントロールは可能と考えられている。STAT3 はよく知られているようにがん遺伝子であり、さらに最近 STAT3 の活性化型の遺伝子異常で発症する若年型の自己免疫疾患に各種の悪性腫瘍が合併することが報告されており⁹⁾、STAT3 の機能低下で発症する高 IgE 症候群に悪性腫瘍が合併する原因は現在も不明である。

7. 診療上注意すべき点

STAT3 の機能低下により肝臓における IL-

6 のシグナル伝達が障害されているため、CRP 等の急性期反応の上昇が障害される。そのため、感染初期における重症度マーカーとして、IL-6 などより早期のマーカーを用いることが望ましい。また、患児が感染症に罹患した際、重症感が乏しいことが特徴的で、検査所見・画像所見ではすでに重症感染症の所見が見られるのに、全く重症感がないことがある。感染初期の経過観察等に細心の注意が必要であるため、免疫不全症の専門医による経過観察が望まれる。

E. 結論

高 IgE 症候群の診療ガイドラインを作成した。今後、さらに症例を蓄積し、海外の報告も参考にしながら、妥当性を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

文献

1. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet* 287: 1013-1015, 1966.
2. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:487-492
3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058-1062.
4. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al., STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Eng. J. Med.* 357: 1608-1619, 2007.
5. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M et al.

Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med.* 206: 1291-1301, 2009

6. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al., Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*, 332: 65-68, 2011

7. Siegel AM, Heimall J, Freeman AF et al., A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory.

Immunity. 35:806-818, 2011.

8. Chandesris MO, Melki I, Natividad A et al., Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. *Medicine (Baltimore)* 91, e1-19, 2012

9. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA et al., Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multiorgan autoimmune disease. *Nat Genet* ;46:812-42014

高 IgE 症候群の診断基準

2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症に、易感染性を合併し、末梢血中のリンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、高 IgE 症候群に特徴的な、

- ① 肺嚢胞
- ② 4 回以上の肺炎の罹患
- ③ 病的骨折
- ④ 4 本以上の乳歯の脱落遅延
- ⑤ カンジダ症

のうち、2 項目以上を満たすもの。

STAT3 の遺伝子異常が同定されれば、高 IgE 症候群と確定診断する。

ただし、2 歳以下の年少児では、高 IgE 症候群に特徴的な臨床症状が揃わないことがあるため、この診断基準を満たさない場合でも、STAT3 の遺伝子診断が必要な場合があることに留意する。