

高IgE症候群の診療ガイドライン（案）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、新生児期発症の重症アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、血清 IgE の著しい高値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、適切な早期治療が行われないと予後不良になってしまう疾患であることから、ランダム化比較試験等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、これまでの報告を詳細にシステマティックレビューすることにより、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あることから、ランダム化比較試験等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、これまでの報告をシステマティックレビューすることにより、診療ガイドライン（案）を作成した。

B. 研究方法

これまでの報告と自験症例の臨床経過のシステマティックレビューすることにより、重要臨床課題を抽出し、Clinical Questions (CQ) を考案した。先行ガイドラインを NGC (National Guideline Clearinghouse)、NICE (National Institute for Health and Care Excellence) から検索した。PubMed/MEDLINE、The Cochrane Library、医中誌 Web を CQ に関連したキーワードで検索した。ヒットした論文から重要臨床課題と CQ に関連した情報を抽出、検討した。

C. 研究結果

高 IgE 症候群の疾患概要、疫学、診断基準、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多く、これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、片アレルの遺伝子変異がもう一方の正常アレルの *STAT3* 機能を阻害する様に作用する。*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^(3,4)。

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彩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である。

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。一方で、NIHスコアはこれまでに広く高IgE症候群の診断に使用されているので、スコアリングにはこれを使用することが望ましいと考えられた。

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. 診療ガイドラインの作成

4A. Clinical questions

- 1) 高IgE症候群において、抗菌薬の予防的投与は推奨できるか?
- 2) 高IgE症候群において、抗真菌薬の予防的投与は推奨できるか?
- 3) 高IgE症候群において、免疫グロブリンの補充療法は推奨できるか?
- 4) 高IgE症候群において、ビスフォスフォネー

ト等の骨粗鬆症治療薬の投与は推奨できるか？

5) 高 IgE 症候群において、根治的治療法としての造血幹細胞移植は推奨できるか？

上記5個の Clinical questions に対して、システマティックレビューを実施した。論文の全アブストラクトと一部の本文より情報を入手して検討を行った。

1) 『高 IgE 症候群において、抗菌薬の予防的投与は推奨できるか？』に関しては Chandesris MO⁽⁵⁾ Gemez Y⁽⁶⁾の論文を根拠に、90%以上の症例で抗細菌薬の予防投与が実施され、有効性と考えられた。抗細菌薬の予防投与は高いレベルのエビデンスは存在しないものの、総合的に判断して推奨できると考えられた。

2) 『高 IgE 症候群において、抗真菌薬の予防的投与は推奨できるか？』 Chandesris MO⁽⁵⁾ Gemez Y⁽⁶⁾の論文を根拠に、50%の症例で抗真菌薬の予防投与が実施されていることが明らかになった。抗真菌薬に関しては、予防投与中であっても肺アスペルギルス症を発症する症例があるところが明らかになったが、一定の有効性があるものと考えられた。

3) 『高 IgE 症候群において、免疫グロブリンの補充療法は推奨できるか？』に関しては、Chandesris MO⁽⁵⁾によると、50%以上の症例で免疫グロブリンの補充が行われており、実施されている期間では、肺炎の罹患頻度が 9.3/100 人・年であるのに対して、実施されていない期間では 27.8/100 人・年で有意な肺炎の予防効果があることが示唆された (Level 4 evidence)。ただし、Gemez Y⁽⁶⁾らも指摘するように、これに関しては、コストとの関連も含めてより高いレベルのエビデンスを今後獲得する必要があると考えられた。

4) 『高 IgE 症候群において、ビスフォスフォネート等の骨粗鬆症治療薬の投与は推奨できるか？』に関しては、Sowerwine⁽⁷⁾の報告によると小児高 IgE 症候群の 60%で、成人高 IgE 症候群の 80%で骨折と骨量の減少がみられた。骨

折の頻度は橈骨の骨密度との相関がみられたが、脊椎や骨盤の骨密度とは相関が見られなかった。ビスフォスフォネート等の破骨細胞の機能を抑制する薬剤の投与は、骨密度の増加をもたらしたが、骨折は抑制できなかった。

5) 『高 IgE 症候群において、根治的治療法としての造血幹細胞移植は推奨できるか？』に関しては、4報の論文の報告があるものの⁽⁸⁻¹¹⁾、合計の症例数は6例で、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

6. 推奨と根拠

以上より、CQ1 から CQ3 に関しては、
(推奨) グレード C1 行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない
(根拠) グレード C 言い切れる根拠がないと考えた。

CQ4 と CQ5 に関しては、現時点では、推奨する十分な根拠がないため、
(推奨) グレード C2 科学的根拠がないので勧められない
(根拠) グレード C 言い切れる根拠がないと判断した。

E. 結論

高 IgE 症候群の疾患概要、疫学、診断基準と診療ガイドライン (案) を作成した。特に診療ガイドラインに関して、これまでの研究ではレベルの高いエビデンスが得られていないことが明らかになった。症例数が少ないことと倫理的な理由からランダム化比較試験等が行いにくいことを考慮に入れながらも、今後さらに症例を蓄積し同時コントロールまたは過去のコントロールを伴う前向き研究、ケースコントロール研究等のより高いエビデンスレベルの診療ガイドラインを作成できるよう検討を続けていく必要があると考えられた。

F. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

G. 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. 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
6. Gmez Y et al., Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 S2213-2198
7. Sowerwine KJ et al., Bone density and fractures in autosomal dominant hyper IgE syndrome *J Clin Immunol.* 2014; 34: 260
8. Yanagimachi M et al., The Potential and Limits of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome. *J Clin Immunol.* 2016, 36, 511
9. Patel NC et al., Successful haploidentical donor hematopoietic stem cell transplant and reconstitution of STAT3 function in an adolescent with autosomal dominant hyper-IgE syndrome, *J Clin Immunol.* 2015 35:479-85
10. Goussetis E et al., Successful long-term immunologic reconstitution by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 126, 392, 2010
11. Gennery AR et al., Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome. *Bone Marrow Transplant* 25, 1303, 2000

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、

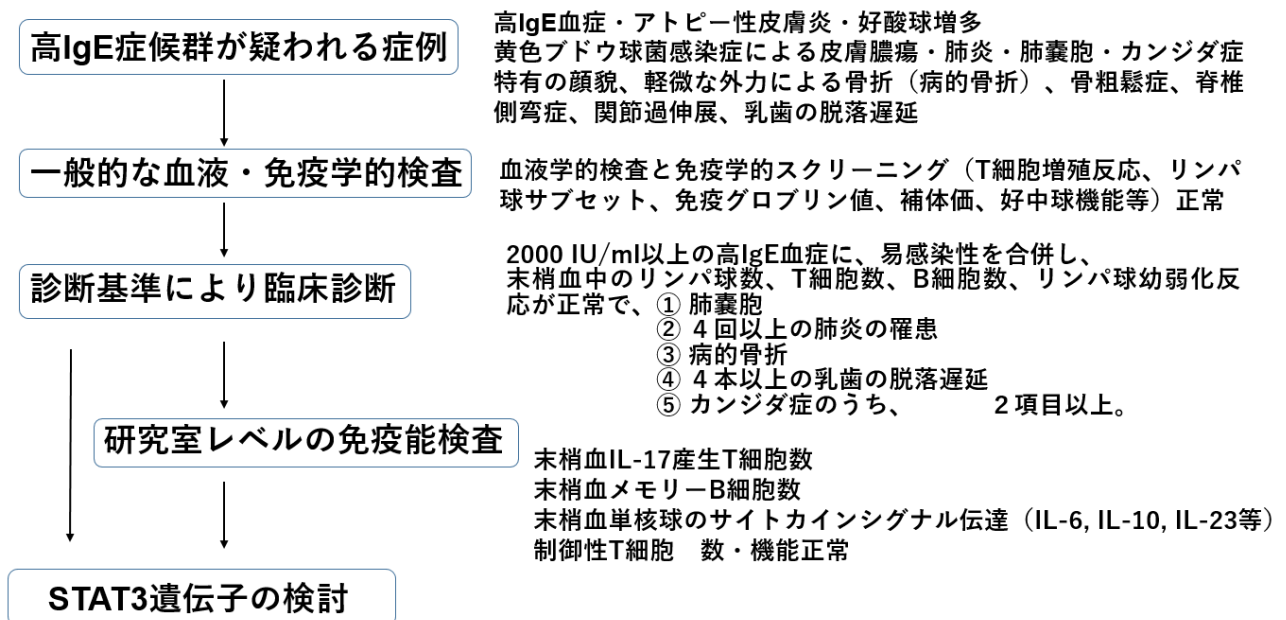
- ① 肺嚢胞
- ② 4 回以上の肺炎の罹患
- ③ 病的骨折
- ④ 4 本以上の乳歯の脱落遅延
- ⑤ カンジダ症

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。

高IgE症候群 診断フローチャート



高IgE症候群のNIH score

Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
•IgE値 (IU/ml)	<200	200-500			501-1000				1001-2000		>2000
•好酸球数 (/mm ³)	<700			700-800			>800				
•皮膚膿瘍の回数	None		1-2		3-4				>4		
•肺炎の回数	None		1		2		3		>3		
•新生児期の皮疹	Absent				Present						
•湿疹の程度	Absent	Mild	Moderate		Severe						
•上気道炎の罹患回数/yr	1-2	3	4-6		>6						
•カンジダ症	None	Oral	Finger		Systemic						
•重症感染症	None				Present						
•致死的感染症	Absent				Present						
•悪性リンパ腫	Absent				Present						
•肺の器質的変化	Absent						BE		Pneumatocele		
•乳歯の脱落遅延 (本)	None		2		3				>3		
•脊椎側弯症	<10		10-14		15-20				>20		
•病的骨折 (回)	None				1-2				>2		
•特徴的顔貌	Absent		Mildly			Present					
•鼻根間距離の拡大	<1 SD	1-2 SD		>2 SD							
•高口蓋	Absent		Present								
•正中線の奇形	Absent					Present					
•Young age correction	>5yr			2-5yr		1-2yr		<7yr			

Grimbacher *et al.* Am J Hum Genet 65, 735, '99