

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

## 高IgE症候群の診療ガイドラインの改訂に関する研究

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、アトピー性皮膚炎と血清 IgE の著しい高値に易感染性の合併を特徴とする原発性免疫不全症である。古典的高 IgE 症候群では、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、特有の顔貌、Cold abscess、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、感染症罹患時の CRP の上昇不良等を呈する。前回の診療ガイドライン作成時には、高 IgE 症候群の原因遺伝子として *STAT3*, *PGM3*, *SPINK5*, *TYK2* の 4 遺伝子のみが明らかになっていたが、その後の研究の進展により、新規の原因遺伝子 *IL6ST*, *IL6R*, *ZNF341*, *TGFBR1/2*, *CARD11* が追加されたため、診療ガイドラインの改訂が必要になった。これらの新規原因遺伝子を含める診療ガイドラインの改訂を実施

### A. 研究目的

高 IgE 症候群は、アトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値に易感染性の合併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、適切な早期診断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ため、本症の診療ガイドラインは 3 年前に我々が作成したもの以外世界的にも存在しない。旧診療ガイドライン作成時には、高 IgE 症候群の原因遺伝子が *STAT3*, *PGM3*, *SPINK5*, *TYK2* の 4 個のみだったが、その後の研究の進展により、*IL6ST*, *IL6R*, *ZNF341*, *TGFBR1/2*, *CARD11* が新しく追加されたため<sup>1)</sup>、それに対応する診療ガイドラインの改訂を実施した。

### B. 研究方法

これまでの報告と自験例の臨床経過の systematic review より、高 IgE 症候群の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して検討した。

### 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記す。

#### 1. 疾患概要

古典的高 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<sup>(2,3)</sup>。

古典的高 IgE 症候群は、全高 IgE 症候群の 60-70% を占め、その主要な病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異である<sup>(4,5)</sup>。変異は *STAT3* 分子の片アレルに起こるミスセンス変異または *in frame* の欠失または挿入で、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* の機能を阻害するように作用する。*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<sup>(4,5)</sup>。

*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。

2017 年以降に、古典的高 IgE 症候群の原因として、*IL6ST* の機能低下症、*ZNF341* 欠損症、*IL6R* 欠損症、さらにドミナントネガティブ *IL6ST* 異常症が報告された。これにより *STAT3* シグナル伝達経路の異常により発症する一連の古典的高 IgE 症候群の存在が明らかになった。これ以外の広義の高 IgE 症候群に関しても、2017 年以前より知られていた、*PGM3* の機能低下により発症する *PGM3* 異常症、*SPINK5* の機能喪失により発症する

*Comel-Netherton* 症候群に加えて、*TGFBR1/2* の機能獲得型変異による *Loeys-Dietz* 症候群、*CARD11* のドミナントネガティブ変異による *CARD11* 異常症の報告がされた。

## 2. 疫学

全高 IgE 症候群の発生頻度は、出生 10 万人から 100 万人に 1 人程度と推定されている。*STAT3* ドミナントネガティブの古典的高 IgE 症候群は、常染色体優性遺伝しうるが、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していた<sup>3)</sup>。

## 3. 診断

### 1) 臨床症状

古典的高 IgE 症候群の典型的な症状の 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。古典的高 IgE 症候群では、特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延等の特徴的な臨床症状を呈することがある診断上重要である。

広義の高 IgE 症候群では、各疾患に特徴的な臨床症状が存在しする。*PGM3* 異常症では、副鼻腔炎、中耳炎、肺炎などの気道感染症に血管炎、ミオクローヌスが合併する。*Comel-Netherton* 症候群では、魚鱗癬様紅皮症と特徴的な毛髪異常 (bamboo hair) を呈する。*TGFBR* 異常で発症する *Loeys-Dietz* 症候群は、マルファン症候群様の大動脈、骨格病変を特徴とし、口蓋裂・2分口蓋垂、全身の動脈の蛇行、頭蓋骨早期融合、動脈瘤、脊椎側弯症、関節の過伸展などを合併する。*CARD11* 異常症と *TYK2* 欠損症では、再発性の皮膚のウイルス感染症を特徴とする。

## 2) 検査所見

確定診断は遺伝子検査により行われる。*STAT3, ZNF341, IL6ST, IL6R, PGM3, SPINK5, TGFBR1, TGFBR2, CARD11, TYK2, ERBIN/ERBB2IP* のパネル診断が確定診断には必須である。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可能性が考えられる。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/ $\mu$ L以上に増加している。

## 3) 特殊検査

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、古典的高IgE症候群の診断に利用することが可能である。

## 4) 診断基準

古典的高IgE症候群は、アメリカ国立衛生研究所(NIH)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)で実施された。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古典的高IgE症候群の診断に使用されており、特に各症例の臨床像の全体を把握するうえで有用である。

## 5) 鑑別診断

高IgE症候群以外にも、高IgE血症と易感染性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症候群の診断に必要な検査は何か？
- 2) 高IgE症候群において、抗菌薬の予防的投与は推奨されるか？
- 3) 高IgE症候群において、抗真菌薬の予防的投与は推奨されるか？
- 4) 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？
- 5) 古典的高IgE症候群に予防接種は推奨されるか？
- 6) 高IgE症候群において、肺嚢胞の外科的切除術は推奨されるか？

## 7) 高 IgE 症候群において、造血幹細胞移植は推奨されるか？

上記 7 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の内容より情報を入手して検討を行った。

### 1) 『高 IgE 症候群の診断に必要な検査は何か？』

臨床症状より高 IgE 症候群が疑われる症例に、一般的な血液学的・免疫学的検査（T 細胞増殖反応、リンパ球サブセット、免疫グロブリン値、補体価、好中球機能等）を実施する。高 IgE 症候群と鑑別が必要な疾患に DOCK8 欠損症等の高 IgE 血症、易感染性、T 細胞増殖反応低下を呈する疾患がある点に注意が必要である。これらの検査が、正常な場合には、高 IgE 症候群の原因遺伝子のパネル診断を考慮する。

エビデンスの強さ B 推奨の強さ 1

### 2) 『高 IgE 症候群において、抗菌薬の予防的投与は推奨されるか？』

Chandesris MO<sup>(6)</sup> Gernez Y<sup>(7)</sup>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ており、高いレベルのエビデンスは存在しないものの、有効と考えられた。抗菌薬の第一選択としては、ST 合剤が用いられる。ペニシリン耐性のペニシリン系抗菌薬(フルクロキサシリン等)やマクロライド系(アジスロマイシン等)が投与されることもある。

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

### 3) 『高 IgE 症候群において、抗真菌薬の予防的投与は推奨されるか？』

Gernez Y<sup>(7)</sup>を根拠に、87%の症例で抗真菌薬の予防投与が実施されている。抗真菌薬の選択に関

しては、アスペルギルス対策として、ボリコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール等の予防投与が推奨される。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に注意が必要である。

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

### 4) 『高 IgE 症候群において、免疫グロブリンの補充療法は推奨されるか？』

Chandesris MO<sup>(6)</sup>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・年で有意な肺炎予防効果があることが示唆された(Level 4 evidence)。ただし、Gernez Y<sup>(7)</sup>か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る。

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

### 5) 『古典的高 IgE 症候群に予防接種は推奨されるか？』

Chandesris MO<sup>(6)</sup>によると STAT3 異常の高 IgE 症候群の 20 例で、BCG を接種したが副反応は見られなかったとある。STAT3 異常による高 IgE 症候群には、BCG・生ワクチンを含めて通常の予防接種が推奨される。最近の中国からの報告で、16 例中 2 例の STAT3 異常による高 IgE 症候群で BCG の肺への播種が見られたとの報告があり、今後の推移を注意深く見守る必要がある<sup>(8)</sup>。ワクチン接種後に、抗体価上昇の確認が望ましい。

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

STAT3 異常以外の高 IgE 症候群では、疾患に特異的な副反応の報告があり専門家へのコンサルトが必要である。

6) 『高 IgE 症候群において、肺嚢胞の外科的切除術は推奨されるか?』

肺嚢胞のアスペルギルス感染症、多剤耐性緑膿菌感染症が抗生剤投与で改善しない場合には考慮されるが、他の肺の空洞性病変に対する外科的切除術と比較すると合併症の頻度が高く積極的には推奨はしない Gernez Y<sup>(6)</sup>。

7) 『高 IgE 症候群において、造血幹細胞移植は推奨されるか?』に関しては、感染症とその他の合併症に対して、通常の治療で対処できない場合には、造血幹細胞移植が考慮される。Gernez Y<sup>(6)</sup>によると、STAT3 異常の全 69 症例中 4 例で造血幹細胞移植が実施され、1 例が死亡、1 例がフォローアップできず、2 例が生存、その内の 1 例で抗菌薬の予防投与と免疫グロブリン補充が中止できたとされる。現時点では十分なエビデンスは得られていないが、その適応について検討が必要な症例が存在し、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

## エビデンスの強さ D 推奨の

### 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を改訂した。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. 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. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al., Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-40.
2. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet* 287: 1013-1015, 1966.
3. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:487-492
4. 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.
5. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al., STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Eng. J. Med.* 357: 1608-1619, 2007.
6. 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

7. Gernez Y, Freeman AF, Holland SM et al., Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. J Allergy Clin Immunol Pract 6, 996-1001, 2018

Manifestations and Genetic Analysis of 17 Patients with Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in Mainland China. J Clin Immunol. 2017; 37: 166-179

8. Wu J, Chen J, Tian ZQ et al., Clinical

**表 1** 高 IgE 症候群の分類と遺伝子変異

1. 古典的高 IgE 症候群

- 1) STAT3-DN による高 IgE 症候群
- 2) ZNF341 欠損症 (ZNF341 LOF)
- 3) IL6ST 機能低下症(IL6ST hypomorphic)
- 4) IL6ST-DN
- 5) IL6R 欠損症 (IL6R LOF)

2. 広義の高 IgE 症候群

- 1) PGM3 機能低下症 (PGM3 hypomorphic)
- 2) Comel-Netherton 症候群 (SPINK5 LOF)
- 3) Loeys–Dietz 症候群 (TGFB1/2 GOF)
- 4) CARD11 異常症 (CARD11 DN)
- 5) TYK2 欠損症 (TYK2 LOF)

DN: dominant negative, LOF: Loss-of-function, GOF: gain-of-function  
Hypomorphic: null 変異では異なる表現型をとる

表 2 高 IgE 症候群の診断基準

- 1) アトピー
- 2) 易感染性 (10 warning signs + recurrent skin viral infections)
- 3) 血清 IgE の高値 (年齢別正常値の 2 倍以上)

を呈する患児を広義の高 IgE 症候群と診断する。このなかで、

- ① 肺嚢胞形成
- ② 特有の顔貌
- ③ Cold abscess
- ④ 病的骨折
- ⑤ 骨粗鬆症
- ⑥ 脊椎側弯症
- ⑦ 関節過伸展
- ⑧ 乳歯の脱落遅延
- ⑨ 感染症罹患時の CRP の上昇が不良

のうち、1 項目以上を満たすものを古典的高 IgE 症候群と診断する。原因遺伝子(*STAT3*, *ZNF341*, *IL6ST*, *IL6R*, *PGM3*, *SPINK5*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *CARD11*, *TYK2*, *ERBIN/ERBB2IP*)のパネル診断により確定診断する。

ERBIN/ERBB2IP に既報の D530Y 変異が存在しても、この変異の minor allele frequency=7.0x10<sup>-5</sup> のため浸透率が低い等の問題が存在するため、診断には注意が必要である。

## 高IgE症候群 診断フローチャート

