

## ●症 例

## 反復する呼吸器感染を起こした signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) 遺伝子変異を伴う高 IgE 症候群の 1 例

倉上 優一<sup>a</sup> 関根 朗雅<sup>a</sup> 奥寺 康司<sup>b</sup> 織田 恒幸<sup>a</sup>  
萩原 恵里<sup>a</sup> 馬場 智尚<sup>a</sup> 小倉 高志<sup>a</sup>

要旨：症例は 43 歳，女性。乳児・小児期に反復する皮膚膿瘍の既往があり，11 歳時より肺炎で 4 回の入院歴がある。39 歳時に男児を出産したが，同児が生後 3 週から難治性湿疹を呈し血清 IgE 高値であったため，同児の遺伝子検索を行い signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) に変異を認めた。本症例も血清 IgE 高値であり，同遺伝子変異を認めた。当院受診時の 43 歳時には左下葉に高度の気管支拡張を認め，喀痰から緑膿菌を複数回検出した。その後，同部位に反復する感染を呈したため，左下葉切除術を施行した。STAT3 の遺伝子変異はまれであるが，反復する呼吸器感染がある場合，鑑別にあげる必要がある。  
キーワード：高 IgE 症候群，STAT3 遺伝子，緑膿菌

Hyper immunoglobulin E syndrome, Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), *Pseudomonas aeruginosa*

### 緒 言

高 IgE 症候群は，反復性の皮膚・肺の感染症，新生児期から発症する難治性湿疹，血清 IgE 高値を 3 徴候とするまれな原発性免疫不全症候群の一つであり<sup>1)2)</sup>，原因遺伝子として 2007 年に signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) 遺伝子変異が報告されている<sup>3)4)</sup>。今回我々は，11 歳より反復する呼吸器感染症の既往歴を有し，39 歳時に出生した男児が難治性湿疹を呈したことが契機となり診断に至った，STAT3 遺伝子変異を伴う高 IgE 症候群の 1 例を経験した。本症例は，①反復する気道感染の結果，気管支拡張症を形成し右下葉切除を要したこと，②同遺伝子変異にもかかわらず子供は皮膚症状，母は呼吸器感染が主体であり表現型が異なっていたこと，が興味深いと考えられ報告する。

### 症 例

患者：43 歳，女性。  
主訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：乳児期に肛門周囲膿瘍，学童期に皮膚膿瘍で排膿歴あり，アトピー性皮膚炎で 20～38 歳まで皮膚科で治療歴あり。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：常用飲酒歴なし，喫煙歴なし。

職業：主婦（以前は事務職）。

現病歴：学童期以降に肺炎を繰り返し，11，12，16，19 歳時に入院歴がある。その後も，しばしば気道感染を繰り返していた。39 歳時に男児を出産したが，生後 3 週より同児の顔面に皮疹が出現し，生後 3 ヶ月のときに全身性の難治性皮疹で入院した。この際に，血清 IgE の高値を認めたことから遺伝子検索を行い，STAT3 の DNA 結合ドメインに R382W の 1 アミノ酸置換（N 末端より 382 アミノ酸のアルギニンがトリプトファンに変換）を認め，STAT3 遺伝子変異を伴う高 IgE 症候群と診断された。また，それを契機に母親である本症例でも同遺伝子変異を認めた。2011 年 11 月（42 歳）に，転居に伴い当院を紹介受診した。受診後も気道感染を繰り返し，たびたびの抗菌薬治療を要し，喀痰からは複数回にわたってムコイド型緑膿菌とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の検出を認めた。病変が左肺，特に左下葉の気管支拡張が主体であり，経過中の 2012 年 6 月にも同部位陰影の悪化傾向を認めたことから，同年 8 月に左下葉切除術施行目的に入院した。

入院時現症：身長 163.1 cm，体重 51.6 kg，体温 36.4℃，脈拍 84 回/min，血圧 121/71 mmHg，SpO<sub>2</sub> 98%（室内

連絡先：関根 朗雅  
〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1

<sup>a</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

<sup>b</sup>横浜市立大学大学院医学研究科病態病理学

(E-mail: m05039yk @ jichi.ac.jp)

(Received 13 Mar 2013/Accepted 7 Aug 2013)

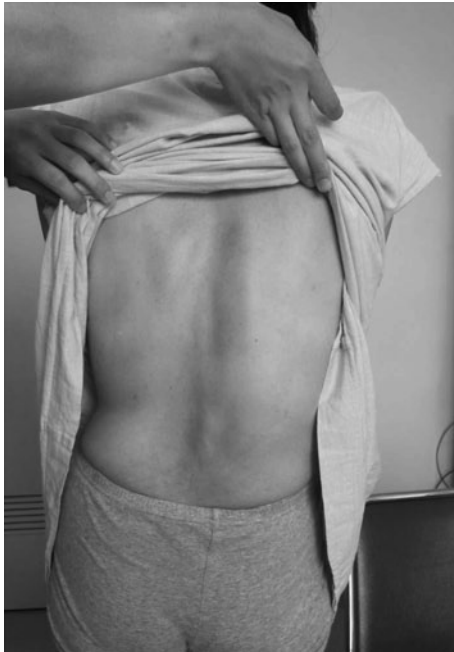


図1 側弯症を認める.

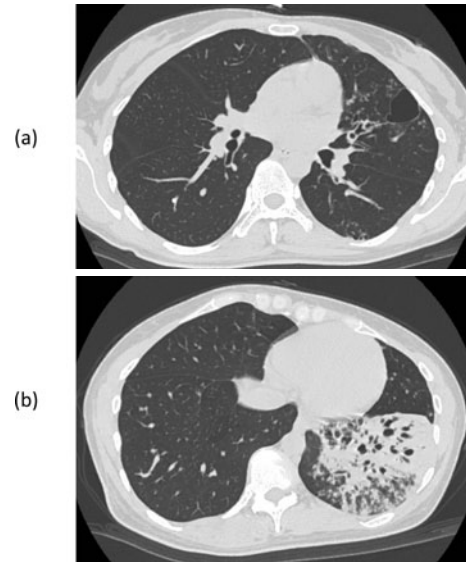


図2 胸部CT. (a) 左の舌区に気腫と小葉中心性の粒状影を認める. (b) 左の下葉に気管支拡張と浸潤影を認める.

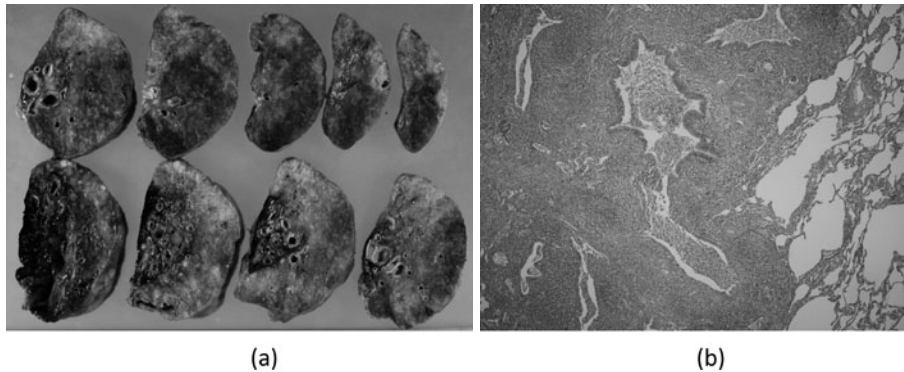


図3 (a) 肉眼像. (b) 左下葉拡大像 (hematoxylin-eosin 染色, 40倍).

吸入下), 鼻翼は平坦でやや広い, 胸部聴診上, 左下肺で水泡音を聴取, 体表リンパ節は触知せず, 奥歯の乳歯残存あり, 側弯症あり (図1), 左足関節部位の変形あり, 明らかな皮疹・膿瘍なし.

採血検査: WBC 4,880/ $\mu$ l (Neu 51.6%, Lym 37.3%, Eos 1.4%) と白血球増多・好酸球増多を認めず, 血算, 生化学検査に異常値を認めなかった. 一方で, CRP 2.06 mg/dl と軽度高値であった. 血清 IgE 値 14,944 IU/ml と異常高値であり, 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン A 特異 IgE 抗体 4.20 Ua/ml, B 特異 IgE 抗体 63.20 Ua/ml と陽性であった. そのほかの特異 IgE 抗体価は, ヤケヒョウヒダニ 16.10 Ua/ml, ハウスダスト 12.20 Ua/ml, スギ 28.40 Ua/ml, ヒノキ 2.70 Ua/ml, カモガヤ 5.53 Ua/ml, ガ 1.71 Ua/ml, ユスリカ 1.37 Ua/ml, ゴキブ

り 0.95 Ua/ml, カンジダ 8.00 Ua/ml, アルテルナリア 1.21 Ua/ml, アスペルギルス 1.04 Ua/ml, ネコ皮膚 1.69 Ua/ml, イヌ皮膚 0.84 Ua/ml, 雑草マルチ 2.08 Ua/ml と, いずれも陽性であった.

胸部単純 X 線: 左下葉に浸潤影を認める.

胸部 CT 画像 (図2): 左舌区に気腫および小葉中心性の粒状影, 左下葉には気管支拡張と浸潤影を認める.

入院後経過: 2012年8月中旬に, 左下葉切除術を施行した. 切除肺標本では, 嚢胞状の顕著な気管支拡張がみられた (図3a). 組織学的には, 上皮脱落, 内腔への少数の好中球を伴う粘液の貯留, 気管支周囲に顕著なリンパ球浸潤と線維化を認めた (図3b). 持続的な経気道感染に伴う非特異的所見であった. 術後は特に合併症なく経過し, 喀痰・咳嗽の明らかな減少を認め炎症所見も

表 1 STAT3 遺伝子変異をもち呼吸器症状を主とした 5 症例の臨床的特徴

症例	年齢/性別 (診断時)	呼吸器症状	皮膚症状	その他の症状	血清 IgE (IU/ml)	文献
1	46/男性	慢性壊死性肺炎	幼少期からの慢性湿疹	繰り返す中耳炎と骨折	23,800	9)
2	5/女性	繰り返す肺炎, 気腫, 気管支拡張, 肺炎	膝窩膿瘍, 多発性のせつ	繰り返す中耳炎, 病的骨折, 関節の過伸展	51,820	10)
3	6/女性	繰り返す気道感染, 肺膿瘍	好酸性毛嚢炎, 繰り返す単純ヘルペスウイルス感染	繰り返す副鼻腔炎, 両眼隔離症, 乳歯の脱落遅延, 脊椎側弯症	2,000	10)
4	20/男性	繰り返す肺炎, 肺嚢胞, 気腫	幼少期からの湿疹	前額部突出, 厚く粗な顔の皮膚, 腹部の膿瘍	377,700	11)
5	3/男性	肺炎, 肺膿瘍, 膿気胸, 気腫	湿疹, 皮膚膿瘍	肝膿瘍	883	12)

STAT3 : signal transducer and activator of transcription 3.

陰性化した。

## 考 察

高 IgE 症候群は、反復性の皮膚・肺の感染症、新生児期から発症する難治性湿疹、血清 IgE 高値を 3 徴候とする原発性免疫不全症候群の一つである<sup>12)</sup>。高 IgE 症候群はきわめてまれであり、韓国の報告では 100 万人あたり 11.25 人の原発性免疫不全症の子供が生まれて、そのうちの 5% が高 IgE 症候群であったとしている<sup>3)</sup>。本症候群は 2 型に分類され、本症例のように上記の 3 徴候に加えて、病的骨折や脊椎側弯症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟骨組織異常と肺嚢胞が合併する 1 型と、単純ヘルペスウイルスや伝染性軟属腫ウイルス感染を繰り返す 2 型に分類されている<sup>4)</sup>。1 型は散発例が多いが、常染色体優性遺伝形式をとるものもあり、STAT3 が原因遺伝子として判明している<sup>5)</sup>。また、2 型は常染色体劣性遺伝をとり Tyk2 が原因遺伝子であることが明らかにされている<sup>6)</sup>。我が国では、STAT3 遺伝子変異が高 IgE 症候群の大部分 (65.8%) を占めると報告されている<sup>7)</sup>。本症例では、STAT3 遺伝子変異が判明しており 1 型に分類されるが、両親は健在で同変異を示唆する既往歴がないことから散発例であり、息子には常染色体優性遺伝したものと考えられる。

本症例の興味深い点としては、①反復する気道感染の結果として気管支拡張を形成しており、左下葉切除術を要したこと、②同遺伝子変異にもかかわらず、子供は皮膚症状、母は呼吸器感染が主体であり表現型が異なっていたこと、があげられる。

一般的に、STAT3 遺伝子変異がある場合、黄色ブドウ球菌を中心としたグラム陽性球菌に対する防御機能が弱いとされている<sup>4)</sup>。STAT3 遺伝子変異がある症例では、Th17 細胞の発生が障害され、IL-17 の産生が認められないことが報告されている<sup>8)</sup>。IL-17 は細菌・真菌感染の終息に重要な役割を果たすとされ、Th17 細胞の分化障

害が再発性感染の原因の一つであることが示されている。さらに興味深いことに、STAT3 遺伝子変異を有する患者では、感染後の治癒過程自体が不十分であることが報告されており<sup>9)</sup>、STAT3 遺伝子変異をもつ患者では、気道感染後に比較的容易に気管支拡張などの構造変化をきたしやすい可能性がある。実際に本症例はたび重なる呼吸器感染のために気管支拡張を形成し、最終的に感染症コントロール目的に左下葉切除を要しており、気道感染時早期からの治療的介入の重要性を示唆している。また、STAT3 遺伝子変異が主と思われる常染色体優性遺伝の高 IgE 症候群では、気腫からの突然の咯血や冠動脈瘤からの心筋梗塞、ブドウ球菌による敗血症などにより予後不良であるとの報告もあり、STAT3 遺伝子変異の早期発見は非常に重要である<sup>10)</sup>。日常臨床において STAT3 遺伝子変異の有無を調べるのは困難なこともあるが、反復する気道感染歴を認めた場合には血清 IgE 値を測定することが何よりも重要であり、少なくとも異常高値であった場合には STAT3 遺伝子変異を有する可能性を念頭に置いて、気道感染時には対処すべきである。

本症例は、子供の難治性湿疹を契機に STAT3 遺伝子変異が明らかとなった<sup>7)</sup>。母子ともに同じ遺伝子変異であるが、興味深いことに子供は皮膚症状が主体であった一方で、母である本症例では当院初診時に少なくとも皮膚症状を認めなかった。呼吸器感染が主体の高 IgE 症候群は多数例報告されているが、STAT3 遺伝子変異が判明している症例で、その臨床経過が記載されているものは、我々の調べた範囲では 5 例のみであった (表 1)<sup>11)~14)</sup>。これら 5 例のうち、3 例は 6 歳未満で全例が繰り返す肺炎とともに皮膚膿瘍を呈していた。残りの 2 例でも幼少期から慢性湿疹を呈していた。STAT3 遺伝子変異の患者の皮疹の特徴としては、生後数日~数週以内に顔面および頭部から始まることが多いとされている<sup>15)</sup>。実際に、本症例の男児の場合も、生後 3 ヶ月のときに難治性皮疹を呈している。しかしながら、母親であ

る本症例では幼少期に皮膚膿瘍の既往を有するものの、当院受診時には明らかな皮疹は認められず、呼吸器症状が主体であった。年齢による表現型の違いの可能性もあるが、慢性気道感染を呈する成人患者において、受診時に皮膚所見がなく顕著な皮膚疾患の既往を訴えない場合には、高IgE症候群の診断が困難となる可能性もあり、注意が必要と考えられた。一方で、本症例では乳歯の残存、側弯など「STAT3 遺伝子変異を伴う高IgE症候群」に特徴的な所見を有していた<sup>4)</sup>。このため、詳細な病歴聴取の重要性を再認識させられた教訓的な症例と考えられた。

以上、反復する呼吸器感染を起こしたSTAT3 遺伝子変異を伴う高IgE症候群の1例を報告した。本遺伝子変異の報告例はまだ少なく、今後の症例の蓄積が望まれる。

謝辞：STAT3 遺伝子変異を測定していただいた、徳島大学疾患プロテオゲノム機能センター病態プロテオゲノム分野 峯岸克行先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Davis SD, et al. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1: 1013-5.
- 2) Buckley RH, et al. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
- 3) Rhim JW, et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 788-93.
- 4) 峯岸克行. 高IgE症候群 ついに明らかにされたその原因遺伝子と病態. *小児臨* 2008; 61: 1799-803.
- 5) Minegishi Y, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058.
- 6) Minegishi Y, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25: 745-55.
- 7) 飯島茂子, 他. 特異な皮膚症状を呈し, 遺伝子検索にて生後7か月で診断した1型高IgE症候群の1例. *日皮会誌* 2010; 120: 2203-11.
- 8) Milner JD, et al. Impaired Th17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; 452: 773-6.
- 9) Holland SM, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 1608-19.
- 10) Lee WI, et al. Clinical aspects and genetic analysis of Taiwanese patients with the phenotype of hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndromes (HIES). *J Clin Immunol* 2011; 31: 272-80.
- 11) 谷口浩和, 他. 慢性壊死性肺アスペルギルス症を発症した高IgE症候群の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 302-307.
- 12) Jończyk-Potoczna K, et al. Hyper IgE syndrome (Job's syndrome, HIES) -radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol J Radiol* 2012; 77: 69-72.
- 13) Xie L, et al. Hyper-IgE syndrome with STAT3 mutation: a case report in Mainland China. *Clin Dev Immunol* 2010; 289873.
- 14) Liu JY, et al. Destructive pulmonary staphylococcal infection in a boy with hyper-IgE syndrome: a novel mutation in the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) gene (p.Y657S). *Eur J Pediatr* 2011; 170: 661-6.
- 15) Eberling CL, et al. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1119-25, 2004.

**Abstract****A case of hyperimmunoglobulin E syndrome with a history of repeated respiratory tract infection and a gene mutation of signal transducer and activator of transcription 3**

Yuichi Kurakami<sup>a</sup>, Akimasa Sekine<sup>a</sup>, Koji Okudela<sup>b</sup>, Tsuneyuki Oda<sup>a</sup>, Eri Hagiwara<sup>a</sup>,  
Tomohisa Baba<sup>a</sup> and Takashi Ogura<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>b</sup>Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

A 43-year-old female patient, with a history of repeated skin abscess and four-time hospitalization because of pneumonia from childhood, visited our hospital. At age 39, she gave birth to her first baby, who presented with refractory rash three weeks after birth and was found to have a high serum IgE level and gene mutation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). Both a high serum IgE level and the same gene mutation were also recognized in the patient. At her first visit to our hospital, severe bronchodilation at the left lower lobe was present, and mucoid *Pseudomonas aeruginosa* was repetitively isolated from her sputum. Because of repeated respiratory tract infection, she underwent a left lower lobectomy. Although STAT3 mutation is rare, its presence should be considered for patients with a history of repeated respiratory tract infection.