

高齢で発見された高 IgE 症候群 (Job 症候群)

かど わき ひで かず まつ い りゅう きち
 門 脇 秀 和¹⁾ 松 井 龍 吉¹⁾
 す やま のぶ お夫¹⁾ こ ばやし しょう たい
 須 山 信 夫¹⁾ 小 林 祥 泰²⁾

Key words : Hyper-IgE syndrome, 高齢, 皮膚感染症, 繰り返す感染

要 旨

症例は72歳, 男性。腸炎と肺炎にて連続して当科に入院。患者は学童期より繰り返す皮膚感染症を有しており, 母親に皮膚感染症と肺炎の既往を, 娘にラテックスアレルギーを認めた。患者の顔貌は高 IgE 症候群の特徴とされている所見を認め, 血清 IgE は 1900 IU/ml と著明に上昇していた。病歴および臨床所見等から, 高 IgE 症候群と診断した。

高 IgE 症候群は免疫不全症の 1 疾患であるが, 日本での発症頻度は原発性免疫不全症候群の中の 3.7% とされ, 本邦において難病登録をしている成人患者はいない。本症例は, 比較的高齢者にも潜在的に患者が存在する可能性があることを示唆する非常に教訓的な症例と考えられる。本症例のごとく高齢になるまで見逃されてきた症例がかなり存在することが推測されるので, 皮膚感染症等を繰り返しかつアレルギー歴のある例では, 高齢であっても本症を疑う必要がある。

はじめに

高 IgE 候群の発症頻度は原発性免疫不全症候群の中の 3.7% とされ, 非常に稀な疾患である。そして 2004 年 11 月現在, 成人での難病登録患者はいない。今回我々は, 72 歳で診断されたという点で極めて稀な 1 例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する。

症 例

【症例】72歳, 男性

【主訴】咳嗽および深吸気時の右胸背部痛

【既往歴】学童期より皮膚感染症を繰り返していた。

【家族歴】母 繰り返す皮膚感染症を有する, 肺炎により死亡, 娘 ラテックスアレルギー

【現病歴】2004年10月28日に急性腸炎の診断で当院に入院した。輸液と抗生剤投与で症状は軽快し, 11月10日に退院した。その退院6日目の16日

Hidekazu KADOWAKI et al.

1) 津和野共存病院内科 2) 島根大学医学部附属病院
 連絡先: 〒699-5604 鹿足郡津和野町森村ロ384-1

に、咳嗽と咳嗽時の右胸背部痛を主訴に当院を再受診した。胸部X線上および胸部CTで右胸水と右下肺に肺炎像を認め、肺炎および肺炎随伴胸水と診断し、即日再入院となった。

【2回目の入院時現症】

体温 37.9°C, 脈拍 108/分・整, SpO₂ (室内気) 93%, 血圧 130/70 mmHg, RR=18/min。貧血なし, 黄疸なし, 扁桃肥大なし, 発赤なし, 浸出液なし, 発作性咳嗽あり, 喀痰なし, 頸部リンパ節腫脹なし, 心音正常, 右下肺呼吸音低下, 右下肺軽度の湿性ラ音, 胸膜摩擦音なし, 腹部異常所見なし, 腰背部に真菌感染を疑わせる皮疹あり, 下腿浮腫なし。

【2回目の入院時検査所見】

2回目の入院時, 白血球は 18500/ μ l と上昇していたが, 明らかな好酸球の増加を認めなかった。肝腎機能は正常。CRP は 23.16 mg/dl と上昇していた。IgG, IgA および IgM は正常範囲内だったが, IgE は 1900 IU/ml と上昇していた。補体は正常範囲内で, 抗核抗体は陰性。糖尿病はなかった。小麦と卵に食物アレルギーを認めた。臀部の皮膚に真菌を認めた。喀痰培養および胸水の培養では起病菌を同定できず, 引き続いた2回の入院中に, 各種検査にて悪性疾患の検索を行ったが, 悪性疾患を示唆する所見は得られなかった。

【画像検査所見】

図1の写真は, 高IgE候群に特徴的とされている前額の突出, 深い眼窩, 平坦な鼻根部, 左右に広がった鼻翼および軽い顎の突出を示している。図2の皮膚所見は, カンジダによる真菌感染を示している。アトピー性皮膚炎に特徴的とされている, 肘, 膝, 手首などの部位の特異性を認めなかった。*



図1 特徴的顔貌

*掲載に関して, 本人の承諾を得ています。



図2 皮膚所見

【臨床経過】

図3の臨床経過は, 腸炎での入院と, 胸水を伴う右肺炎での入院を続けて示している。画像は胸水および肺炎像を示している。治療はおのおのエンピリックに抗生剤を投与し, いずれも軽快した。グラフでは, 治療への反応が5日くらい遅れ, 炎症所見が後になって上昇していることを示している。IgEは, 肺炎で入院後の採血で 1900 IU/ml。1ヶ月後の外来では, IgEは 370 に下降し, 皮疹も軽快していた。

考 察

高IgE候群はきわめて稀な免疫不全症の1疾患で, その病像は非常に特徴的である。おおよそ

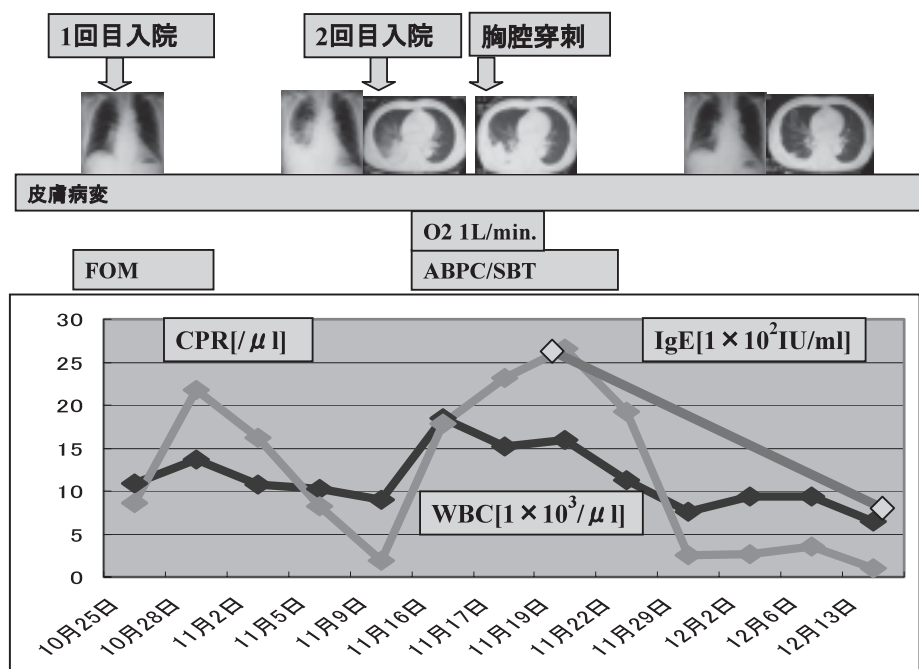


図3 臨床経過

の症例で IgE の値が 2000 IU/ml 以上となり、万の単位まで上昇する症例も報告されている。それはあたかも免疫亢進状態のごとく数値であるが、その本質は免疫不全であり、IgE は間接的にその所見を捉えているに過ぎない^{1,2)}。実際、黄色ブドウ球菌や真菌への易感染性を認める点は、まさに免疫不全症の特徴といえる。本疾患では、細菌感染に対する易感染性が存在し、出生直後から認められるとされている³⁾。繰り返す皮膚感染症は「アトピー様湿疹」と表現されることが多いが、アトピー性皮膚炎と違い、肘や手首といった部位の特異性がない。また特記すべき所見として、たとえば皮下膿瘍を発症しても、腫瘤部の発赤・疼痛等が欠け、それは「冷膿瘍」と表現される³⁾。繰り返す肺炎は本疾患の患者の主な入院の原因となるが、起因菌としては皮膚感染症と同様、黄色ブドウ球菌が多いとされている。本症の患者は、非常に特徴的な顔貌を呈する。前額の突出、ほりの深い眼窩部、比較的大きな鼻、左右に広がった鼻

翼、軽い下顎の突出などである⁴⁾。

本症例の診断に関して考察する。特徴的な皮膚所見を示す疾患と、繰り返す感染症をきたす疾患、特に原発性免疫不全症候群に属する疾患を鑑別診断に挙げた(表1)。本症例では、①母親が同様の病歴を有していたこと、②娘にもアレルギーがあったこと、また③疾患に特徴的とされている顔貌を有していたことが大きな鑑別点となった。わが国でのアンケート調査⁶⁾でも、36家系中5家系に特異性の高い症状を認めたと報告されている。明らかな冷膿瘍の形成こそ認めなかったが、肺炎随伴胸水は似通ったエピソードと判断した。皮疹は、本人の拒否により病理学的検討を行なえなかったが、アトピー性皮膚炎と好発部位が異なり、Buckley らの報告に即した結果であった⁷⁾。また本疾患においては、IgE はその総数が上昇するのみならず、食物に対しての特異 IgE の上昇を認めるとされており、本症例で食餌に対するアレルギーがあったことは、診断を支持する

表1 高IgE症候群との鑑別

鑑別診断	特異な顔貌	皮膚	IgE上昇	好酸球増多	筋骨格	遺伝・家族歴	感染症のエピソード	その他
高IgE症候群	あり	膿痂疹 冷膿瘻	あり	あり	あり	常染色体優性	易感染性	アレルギー
アトピー性皮膚炎	なし	AD	なし	あり	なし	なし	時にあり	アレルギー
慢性肉芽腫症	なし	軽度	なし	なし	なし	X染色体劣性	気腫はなし	殺菌能障害 NBT還元試験
Wiskott-Aldrich症候群	なし	AD様湿疹	あり	なし	なし	X染色体劣性	易感染性	血小板減少 IgM低下 悪性疾患 自己免疫疾患
Omenn症候群	なし	湿疹 紅皮症 重症(±)	あり	あり	なし	常染色体劣性	易感染性	肝脾腫 リンパ節腫脹 低γグロブリン
CVID	なし	特徴なし	なし	なし	なし	常染色体優性	易感染性 呼吸器感染	自己免疫疾患 低γグロブリン
続発性の免疫不全状態	—	—	—	—	—	—	あり	基礎疾患や薬剤等の関与

AD=atopic dermatitis
CVID=common variable immunodeficiency

表2 55歳以上の高IgE症候群の報告例

報告者(報告年)	年齢/性	症状	IgE値 [IU/ml]	その他
Shemerら(2001)	71 / M	好酸球性胸水による上大静脈症候群 皮膚好酸球浸潤	325,000	ステロイド, 皮膚局所に抗ヒスタミン剤
Takimotoら(1996)	69 / F	リンパ節腫脹, 脾腫 感染を伴う皮疹	174,780	Mantle cell lymphoma
Neuberら(1996)	56 / M	感染を伴う皮疹, 皮膚好酸球浸潤	140,000	B-cell chronic lymphocytic leukemia

所見と判断した。また、臨床的に炎症反応が遅延していたことは、本疾患の免疫不全の病態である、IFN- γ の分泌不全^{8,9)}そのものを表しているのではないかと考えた。

本疾患は、原発性免疫不全症候群の中の3.7%と報告されている(免疫系疾患調査研究班の報告, 2004年)。日本における本疾患の難病登録患者は、2004年11月19日の時点で成人例はいない(20歳以下は49例)。この数字はあくまで登録者数であるから、実際には、未診断の症例や軽症のために登録していない症例の存在の可能性を否定はできない。

我々がMEDLINEで検索した結果、65歳以上

では、本疾患は13件しか検索されなかった。そしてこれまで成人例の報告では、基礎疾患として血液・免疫系疾患を有する症例が多く、その最高齢は71歳であった⁵⁾。55歳以上の症例報告の要約^{5,10,11)}を表2に示す。本症例では、表2に示したいずれの症例よりもIgEの値が著明に低値であったが、IgEの値と臨床経過とは相関がないことは既に言われており、本症例における意義は不明である。ただ、IgEの値に関して加えるならば、外注検査機関であるM社での提出検体約39000例の分布によれば、1100 IU/mlを越える検体は、既に全体の5%以下であり、本患者の1900という値は、異常高値と判断してもよいと

考えた。ただし、加齢に伴い IgE 値は正常範囲内に低下してゆく例も見られる⁷⁾。

本症例は、70歳台で高 IgE 候群と診断された稀な症例であり、同時に高齢者にも潜在的に本疾患患者が存在する可能性があることを示唆する、非常に教訓的な症例であると思われた。皮膚感染症とアレルギー歴をみたら、たとえ高齢でも本症

候群を念頭に置いて検査を進める必要が示唆された。本報告を契機に診断される例が増加し、成人における本疾患の正確な疫学や病態解明が進むことを期待したい。

附記：本稿の概略は、第93回日本内科学会中国地方会にて発表した。

文 献

- 1) Yokota S, Mitsuda T, Shimizu H, et al: Cromoglycate treatment of patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Lancet* 335(8693): 857-858, 1990
- 2) 横田俊平, 満田年宏, 清水広子 他: 高 IgE 候群はヘルパー T 細胞サブセット, TH1/TH2, の活性化不均衡による疾患か. *アレルギー* 39: 442-451, 1990
- 3) Donabedian H, Gallin JI: The hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome: A review of NIH experience and literature. *Medicine* 62: 195-208, 1983
- 4) Borges WG, Hensley T, Carey JC, et al: The face of Job. *J Pediatr* Aug; 133(2): 303-305, 1998
- 5) Shemer A, Weiss G, Confino Y, Trau H, et al: The hyper-IgE syndrome. Two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. Oct; 40(10): 622-628, 2001
- 6) 木村順子ほか: 高 IgE 候群の診断と治療—全国アンケート調査の結果より. 厚生省特定疾患原発性免疫不全症候群分化学会, 平成12年度研究業績報告書 9-21, 2001
- 7) Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med*. 340: 692-702, 1999.
- 8) Jeppson JD, Jaffe HS, Hill HR, et al: Use of recombinant human interferon-gamma to enhance neutrophil chemotactic responses in Job syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections. *J Pediatr* 118: 383-387, 1991
- 9) Ito R, Mori M, Katakura, et al: Selective insufficiency of IFN-gamma secretion in patients with hyper-IgE syndrome. *Allergy* 58: 329-336, 2003
- 10) Neuber K, Berg-Drewnionck B, Volkenandt M, et al: B-cell chronic lymphocytic leukemia associated with high serum IGE levels and pruriginous skin lesions: successful therapy with IFN-alpha 2b after failure on IFN-gamma. *Dermatology*. 192(2): 110-115, 1996
- 11) Takimoto Y, Imanaka F, Nanba K.: Mantle cell lymphoma associated with hyper-IgE syndrome. *Rinsho Ketsueki*. Dec; 37(12): 1400-1404, 1996