

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15957

研究課題名(和文) NSAIDs内服で惹起される好酸球性炎症とPGE2/EP3遺伝子多型に関する検討

研究課題名(英文) clinical examination on eosinophilic inflammation caused by NSAIDs and PGE2 / EP3 gene polymorphism.

研究代表者

金子 美子 (Kaneko, Yoshiko)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30768825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：重症薬疹であるSJS/TENに続発する呼吸器合併症の一つである閉塞性細気管支炎は、急性期発症、亜急性進行、10年以上経過する慢性進行例など多彩な臨床像を示した。胸部CT画像による定量的解析では、全肺容積の増加と容積の増加した肺葉では小気道病変の尺度と相関のあるMLD 呼気/吸気比、WTなどの気道病変指標の高値を示し、気道リモデリングと過膨張変化の関連が示唆された。PTGER遺伝子多型rs 7543182において、アスピリン喘息集団はEP3蛋白発現と正の相関を認めるT alleleと関連を認め、SJS/TEN眼後遺症症例とは相反する相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アスピリン喘息ではEP3蛋白発現において正の相関が示唆され、EP3発現の豊富な血小板を介した炎症経路や気道粘膜におけるPGE2-EP3を介した気道炎症制御機構など本疾患の病態の理解を支持する結果を認めた。本研究により、SJS/TEN呼吸器合併症、特に閉塞性細気管支炎の多彩な臨床像が明らかになり、胸部CT定量的解析により気道病変の詳細な画像的検討を行った。日本アレルギー学会・日本呼吸器学会等の基盤学会における本研究の学会発表及び誌上報告により、診療及び研究両面での診療科横断的な協力基盤(皮膚科・眼科・内科)が構築された。

研究成果の概要(英文)：We confirmed that bronchiolitis obliterans, which is one of the respiratory complications secondary to SJS / TEN, has various clinical features such as acute onset, subacute progression, and chronic progression over 10 years. We showed that a quantitative analysis of a chest CT scan matched the increase in total lung volume with airway remodeling and hyperinflation changes. In the PTGER polymorphism rs 7543182, the aspirin asthma population was associated with T allele, which was positively correlated with EP3 protein expression. The result was the opposite of SJS / TEN ocular sequelae.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：Stevens-Johnson症候群 閉塞性細気管支炎 好酸球性炎症 PTGER遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) およびその重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は NSAIDs や感冒薬・抗てんかん薬内服を契機に発症する重症薬疹である。急性期は体幹・四肢に水疱・びらんを主体とした多彩な皮膚病変や失明に至る重篤な眼合併症を認める。腸粘膜障害や尿管粘膜など全身の粘膜に障害を起こすほか、呼吸器合併症としては閉塞性細気管支炎が報告されるが、頻度も少なくその病態もあきらかではない。

研究協力グループである本学眼科は、世界でただ一つの SJS/TEM 専門外来を有し本疾患の臨床研究・治療開発を行っている。NSAIDs 及び感冒薬内服により発症した眼合併症を伴う SJS/TEN において、PGE2 / EP3 受容体の遺伝子多型 PTGER3 rs1327464 GA/AA と強い関連があることを報告した (Ueta et al, Hum Genome Var. 2015;2:15023)。EP3 は好酸球性炎症抑制作用を持ち、本学の検討では、EP3 欠損マウスモデルで眼結膜の好酸球数が有意に増加すること、重篤な眼合併症例の眼表面組織では EP3 タンパクの発現が著明に減少している (Ueta et al, PLoS One. 2011;6:9) ことを示した。以上より SJS/TEM 眼粘膜においては、遺伝的背景により潜在的にアレルギー性炎症が亢進していると考察される。薬剤起因で生じるアレルギー反応には、NSAIDs 内服により誘発されるアスピリン喘息 (aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)) がある。過去のアレルギー既往に依存せず、成人以降にアスピリンを含めた NSAIDs や感冒薬内服を契機に重篤な気道粘膜浮腫・平滑筋収縮を生じ、死亡に至る劇症例も報告される。アスピリン喘息患者の気道粘膜には高度の好酸球浸潤を認め、PGE2 の低下が発症のトリガーとなることが知られる。NSAIDs を契機とする SJS/TEN とアスピリン喘息の両疾患は、過剰な好酸球性炎症と、PGE2 作用の低下という二つの臨床背景が酷似している。この両者の背景には共通の要因があることが推察されるが、その病態は全く解明されていない。申請者はこれまで気管支喘息の遺伝的要因について研究・報告してきた。喘息の 10% に合併するアスピリン喘息に関して、過去多くの報告で PGE2 の低下がトリガーとなることが知られている。SJS/TEN との共通背景因子を考察した報告はなく、本研究の成果が両疾患の病態解明に大きく寄与する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、臨床症状が酷似している SJS/TEN とアスピリン喘息の共通する背景要因の探索することを目的に、当院外来及び SJS 患者会からの紹介患者のうち、NSAIDs・感冒薬による SJS/TEN 患者の好酸球性気道炎症について評価する。NSAIDs・感冒薬による SJS/TEN 眼合併症と有意な相関がある PTGER3 遺伝子多型 について、気管支喘息集団・及びアスピリン喘息集団との関連を検討する。また、稀少難病ながら患者が集約される本学の特性から SJS/TEN 慢性期呼吸器合併症の症例蓄積を行い病態解明の糸口をつかむことも目的とした。

3. 研究の方法

当院眼科 SJS 外来通院中、もしくは SJS 患者会の患者で SJS/TEN 発症以来持続的に呼吸器症状を有する患者を対象に、肺機能検査、呼気 NO 検査、胸部 CT、血液検査 (好酸球数、非特異的総 IgE 値)、過去アレルギー歴の有無などを検討した。

集約した患者集団のなかから、SJS/TEN 呼吸器合併症のうち、特に呼吸不全に至る可能性の高い閉塞性細気管支炎について、胸部 CT 画像の定量的検討を行った。

気管支喘息集団・アスピリン喘息集団において PTGER3 遺伝子多型の解析を行った。

4. 研究成果

臨床研究「スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症に伴う呼吸器合併症の実態調査および気道炎症機構の解明」(京都府立医科大学医学倫理審査委員会 ERBC-1245) により実施した。当院呼吸器内科に紹介受診・及び過去カルテから収集した SJS/TEN 後から生じる呼吸器症状を持つ患者 18 名を登録した。男性 5 名、女性 13 名、発症年齢中央値は 24 歳 (4-66 歳)、うち 15 歳未満の小児期発症が 8 例 (44%) であった。全例に先行する感冒症状があり、被疑薬は市販願望薬・NSAIDs (12) が最も多く、抗生剤 (3)、抗てんかん薬 (1)、不明 (1)、薬剤なし特発性 (1) であった。NSAIDs による SJS/TEN 患者 (12) のうち発症前の既往に花粉症やアトピー素因があったものは 7 名 (58%) であった。9 例が吸入ステロイドまたは抗コリン剤吸入を実施していた。今回の対象症例では、診察時に呼気 NO 検査の中央値は 11ppb (5-26)、末梢血好酸球数も正常範囲内で好酸球性気道炎症が顕著な症例は認めなかった。

吸気呼気 CT(実施 14 名)において、air trapping 所見または mosaic perfusion 所見を 7 名に認め SJS/TEN 呼吸器合併症である閉塞性細気管支炎と考えられた。SJS 発症後 BOS の CT 画像の特徴を明らかにするために、胸部 CT 画像解析の定量的指標である、肺容積 (lung volume; LV)、肺野の平均 CT 値 (mean lung density; MLD)、肺野の低吸収域 (low attenuation volume; LAV)、気道壁厚 (wall thickness; WT) を測定し、視覚的な所見と併せて検討した。SYNAPSE VINCENT ver4.6 (富士フィルムメディカル) を用い、急性発症呼吸不全死亡例、亜急性進行例、10 年経過の慢性進行例の 3 例を対象に、全肺、葉別の肺容積 (LV)、肺野の平均 CT 値 (MLD)、全肺容積に対する呼気 CT での -856HU を閾値とした LAV-856%、気管支領域右 B1、右 B5、右 B8、左 B1+2、左 B8WT を求めた。全肺容積は増加し、過膨張の進行を認めるものの、肺葉別の容積は、減少増加それぞれを示す肺葉があり過膨張は一様ではなかった。容積の増加した肺葉では小気道病変の尺度と相関のある MLD 呼気/吸気比、WT などの気道病変指標の高値を示し、気道リモデリングが強い部位と過膨張が強い部位が一致していた (日本アレルギー学会学術総会報告 2019 年 6 月東京)。SJS/TEN 合併閉塞性細気管支炎の病型と嚢状気管支拡張に関する検討について発表・誌上報告した (Kaneko Y, et al. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis Allergology International. 2020 Feb 14. pii: S1323-8930(20)30009-5.)

茨城県でリクルートされた 967 人の健常者と喘息患者 242 名を対象に、遺伝子タイピングを実施した。ゲノム DNA は末梢血サンプルから自動 DNA 抽出システム (QuickGene-610L; Fujifilm、東京) を用いて抽出した。Illumina HumanHap 550v3/610-Quad BeadChip (Illumina、San Diego, CA, USA) を用いてゲノム網羅的な遺伝子タイピングを行った。NSAIDs・感冒薬による SJS/TEN 眼合併症と有意な相関がある PTGER3 遺伝子多型の 3 SNP について抽出した Atopic Asthma (n=157) との関連を検討したが、いずれも有意な関連を認めなかった (rs11238074 : OR=0.969, P=0.8862, rs5702 : 0.9726, 0.8407, rs7543182 : 0.9917, 0.9521)。アスピリン喘息患者集団 (国立相模原病院谷口正実先生・東京慈恵会医科大学玉利真由美先生ご厚意共同研究) と健常者 967 人との解析を行った。SJS/TEN で関連を認めた EP3 受容体遺伝子のうち、rs 5702 では有意な関連は認められなかったが、rs 7543182 において、minor allele T において (GG/GT+TT P=0.003) 有意な相関がみられた。以上より、EP3 関連遺伝子においては、SJS/TEN とアスピリン喘息は逆の相関を示しており、直接の共通する遺伝的要因は認められなかった。

今回の結果よりアスピリン喘息では EP3 蛋白発現において正の相関が示唆された。アスピリン喘息では血小板の活性化、血小板からの過剰なロイコトリエンの産生がその病態に深く関与する。血小板には特に EP3 の発現が豊富で、さらに EP3 を介した刺激は血小板の活性化、凝集能亢進に関連することが報告され、EP 蛋白発現と正の相関がある T allele と本疾患との有意な関連は、この病態の理解を助ける結果であった。同様に、気道粘膜においては PGE2-EP3 経路は炎症制御機構であることも知られる。アスピリン喘息は、健常人に比較し EP3 蛋白を介してよい強い炎症制御を行っている病態であると考えられ、アスピリン喘息患者に NSAIDs 投与されると、PGE2-EP3 を介した炎症制御機構が阻害されることから、炎症 (マスト細胞や Th2、ロイコトリエンなどを介した強い反応) が反動的により促進されて発現する病態も示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kaneko Yoshiko, Seko Yurie, Sotozono Chie, Ueta Mayumi, Sato Satoshi, Shimamoto Takayuki, Iwasaku Masahiro, Yamada Tadaaki, Uchino Junji, Hizawa Nobuyuki, Takayama Koichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.alit.2020.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Jun, Kitazawa Haruna, Masuko Hironori, Yatagai Yohei, Sakamoto Tohru, Kaneko Yoshiko, Iijima Hiroaki, Naito Takashi, Saito Takefumi, Noguchi Emiko, Konno Satoshi, Nishimura Masaharu, Hirota Tomomitsu, Tamari Mayumi, Hizawa Nobuyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 A cis-eQTL allele regulating reduced expression of CHI3L1 is associated with late-onset adult asthma in Japanese cohorts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1186/s12881-019-0786-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Haruna Kitazawa, Hironori Masukoa Jun Kanazawaa, Rie Shigemasa, Kentaro Hyodoa, Hideyasu Yamada, Yohei Yatagai, Yoshiko Kaneko, Hiroaki Iijima, Takashi Naito, Takefumi Saito, Emiko Noguchi, Satoshi Konno, Tomomitsu Hirota, Mayumi Tamari, Tohru Sakamoto, Nobuyuki Hizawa	4. 巻 -
2. 論文標題 ORMDL3/GSDMB genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked to total serum IgE levels but not to atopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金子美子 高山浩一
2. 発表標題 Stevens-Johnson症候群(SJS)呼吸器合併症の知られざる実態と当院で経験した重症閉塞性細気管支炎3症例から学ぶべきこと
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀬古友利恵 金子美子 高山浩一
2. 発表標題 当院で経験したStevens-Johnson症候群（SJS）呼吸器合併症3症例から学ぶこと
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 望月英美 飯島弘晃 金子美子 高山浩一 室繁郎 檜澤伸之
2. 発表標題 SJS後BOSにおける胸部CT画像の定量評価に関する検討
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学ホームページ 研究・業績 http://kokyu-kpum.com/study/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	高山 浩一 (takayama Koichi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	外園 千恵 (Sotozono Chie)		
研究協力者	上田 真由美 (Ueta Mayumi)		
研究協力者	檜澤 伸之 (Hizawa Nobuyuki)		