

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17188

研究課題名（和文）Stevens-Johnson症候群気道粘膜障害における自己免疫機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of autoimmune mechanisms in airway mucosal damage in Stevens-Johnson syndrome

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）・講師

研究者番号：30768825

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、気道粘膜障害の存在を示唆する慢性期SJS/TEN症例を対象に臨床像が酷似する腫瘍随伴性症候群PNPとの共通性や相違性を探索しSJS/TEN SJS併発閉塞性細気管支炎の病態形成に關与する自己免疫機序を探索することを目的とした。PNPに特徴的なブラキンファミリー蛋白のうち、ペリブラキン蛋白に対する自己抗体を慢性期呼吸器障害を持つSJS/TEN症例において有意に認め、SJS/TENにおける末梢気管支粘膜・肺胞障害の存在を予測する因子となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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。BO併発症例は呼吸不全による死亡率が高く、気道粘膜炎症の病態解明は、患者に適切かつ有効な治療を提供するためにも切に望まれている。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated commonalities and differences with paraneoplastic syndrome PNP, whose clinical features are very similar, in patients with chronic SJS/TEN suggesting the presence of airway mucosal disorders. The purpose of this study was to explore autoimmune mechanisms involved in the pathogenesis of inflammation. Autoantibodies against periplakin protein, one of the plakin family proteins characteristic of PNP, were significantly detected in SJS/TEN patients with chronic respiratory disease. It was suggested that it may be a factor predicting the presence of peripheral bronchial mucosal/alveolar damage in SJS/TEN.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：Stevens-Johnson症候群 気道粘膜障害 閉塞性細気管支炎 自己抗体

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。

閉塞性細気管支炎(BO)は、細気管支領域の粘膜障害とそれに伴う器質化閉塞により重篤な呼吸不全を生じる難病である。近年は骨髄移植後や肺移植後慢性移植片対宿主病(GVHD)としてのBOが多く報告され、発症には何らかの免疫学的機序の関与が示唆されるが背景要因や病態メカニズムは全く解明されていない。SJS/TEN 合併例も散発的に報告されていたが、申請者の先行研究により、SJS/TEN 併発 BO には 10 年を経て進行する慢性発症例や数年で呼吸不全に至る亜急性発症、また数か月で嚢状気管支拡張を伴い死亡に至る急速進行例など多彩な臨床経過を取り得ることが示された。

腫瘍随伴性天疱瘡(PNP)は、代表的な皮膚自己免疫疾患である天疱瘡群の一つで、悪性リンパ腫や Castleman 腫瘍などの血液系悪性腫瘍や胸腺腫に合併する。特筆すべきは、偽膜形成性結膜炎や尿・腸管粘膜炎症所見など SJS に非常に酷似した粘膜病変を生じることに加え、天疱瘡群のなかで唯一、PNP は SJS/TEN 同様に難治性の気道粘膜障害・閉塞性細気管支炎も併発することが明らかになった。近年の報告では、PNP の約 20% に致死的な BO 様肺病変が合併しており、プラキンタンパクに対する自己抗体が PNP 合併閉塞性細気管支炎発症との関連が示唆されている。閉塞性細気管支炎(BO)は、原因不明の特発性 BO(指定難病)のほか、SJS/TEN、PNP に合併する BO、さらに移植後 GVHD としての BO などいずれも発症には自己免疫的機序の関連が示唆されるが、稀少疾患であるがゆえ、これらの共通病態を検討した研究は過去にない。BO 併発症例は呼吸不全による死亡率が高く、気道粘膜炎症の病態解明は、患者に適切かつ有効な治療を提供するためにも切に望まれている。

2. 研究の目的

SJS/TEN と腫瘍随伴性天疱瘡(PNP)は、全く臨床背景の異なる疾患ながら、全身の皮膚粘膜障害・特徴的な偽膜性結膜炎 さらに閉塞性細気管支炎の合併 と非常に酷似した臨床像を示す。天疱瘡は表皮細胞間の接着に必要なデスモゾームを構成するカドヘリン型細胞間接着因子デステグレイン(Dsg)蛋白に対する IgG 自己抗体(抗 Dsg3/1-IgG 抗体)により表皮水疱形成と粘膜障害が誘導される。さらに PNP では特徴的にプラキンファミリー蛋白(デステグリン、エホプラン、エリプラン、エプラン etc.)自己抗体が同定された。さらに、抗エプラン抗体(抗 EPPK 抗体)は、抗体陽性例の約 30% に閉塞性細気管支炎を認め、閉塞性細気管支炎発症との強い関連が示唆されている。SJS/TEN と腫瘍随伴性天疱瘡において、薬剤起因による自己免疫機序と血液腫瘍抗原に対する自己免疫反応には何らかの共通点がある可能性が示唆されるが、全く解明されていない。本研究では、気道粘膜障害の存在を示唆する慢性期 SJS/TEN 症例を対象に血清自己免疫学的に PNP との共通性や相違性を探索し SJS/TEN SJS 併発閉塞性細気管支炎の病態形成に関与する自己免疫機序を探索することを目的とする。

3. 研究の方法

2020-21 年度

SJS/TEN 慢性呼吸器合併症例、慢性期呼吸器症状を認めない SJS/TEN 症例の集約
当院眼科 SJS 専門外来通院中、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。
コントロールとして、慢性期呼吸器症状がなく眼後遺症治療のために当院眼科専門外来に通院している患者を集約した。

2022 年度

PNP の発症(表皮水疱形成と粘膜障害)に関与する、表皮細胞間の接着に必要なデスモゾームを構成するカドヘリン型細胞間接着因子デステグレイン(Dsg)蛋白に対する IgG 自己抗体(抗 Dsg3/1-IgG 抗体)及び、PNP で特徴的に認めるプラキンファミリー蛋白(デステグリン、エホプラン、エリプラン、エプラン etc.)自己抗体について、SJS/TEN 症例で検討した。

(SJS/TEN 呼吸器併存症臨床研究(ERB-C-1245 京都府立医科大学承認)

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。

研究期間の大半がコロナ禍であり通常診療が制限されるなか患者集約は困難を極めたが、最終SJS/TEN 併発呼吸器障害を有する患者 8 名(血清 7 検体、喀痰上清 1 検体)、SJS/TEN 後目後遺症を有し呼吸器症状のない患者 10 名(血清 10 検体)の解析を行った。

久留米大学皮膚科のご厚意のもと表皮抽出液を用いた免疫プロット法で抗 Dsg3/1 抗体、エンボプラキン抗体、ペリプラキン抗体、水疱性類天疱瘡の原因と考えられる表皮基底膜部抗原(ヘミデスモソーム構成 蛋白である BP180 と BP230)に対する自己抗体、および天疱瘡の原因となる表皮細胞間接着構造デスモゾームの接着分子であるデスモグレインに対する自己抗体 を測定した。結果、SJS/TEN 呼吸器症例・SJS/TEN 呼吸器症状なし(眼症状あり)症例ともに抗 Dsg3/1 抗体、BP180, BP230 自己抗体は陰性であった。また PNP に特徴的なプラキンファミリー蛋白のうち、エンボプラキンに対する自己抗体も全例陰性であり、少なくとも腫瘍随伴性類天疱瘡の診断基準に一致する症例はなかった。

一方ペリプラキン抗体については、呼吸器症状のない SJS/TEN に比較し、SJS/TEN 呼吸器症例血清全例で陽性を示し、SJS/TEN 呼吸器症状との有意な関連($P=0.0004$, odds 7.14[1.98-87.03]) 認めた。

その他、慢性期呼吸器症状に有意に関連する臨床背景因子(発症年齢、被疑薬、肺機能検査等)は同定されなかった。

代表的自己免疫皮膚疾患である天疱瘡の一型である腫瘍随伴性天疱瘡(PNP)は、他の天疱瘡とは異なり特徴的に閉塞性細気管支炎を 20-30%と高率に合併し、かつ PNP 自己抗体のうち抗 EPPK 抗体との強い関連が本邦より報告(Tsuchisaka et al. J Invest Dermatol.2016;136)ているが、本研究期間内ではエピプラキン抗体の測定には至らなかった。

今後も継続的に測定系の確立を目指し将来的にはその関与について検討を予定する。

総括

SJS/TEN と腫瘍随伴性天疱瘡(PNP)は、全く臨床背景の異なる疾患ながら、

全身の皮膚粘膜障害 特徴的な偽膜性結膜炎 一部の症例において希少疾患である閉塞性細気管支炎の合併を生じるなど、非常に酷似した臨床像を示す。

本研究では、PNP に特徴的なプラキンファミリー蛋白のうち、ペリプラキン蛋白に対する自己抗体を慢性期呼吸器障害ありの SJS/TEN 症例において有意に認めた。ペリプラキンは肺では気管支及び肺胞上皮での発現が認められているが、過去の報告では特発性間質性肺炎患者の 40%にペリプラキン蛋白抗体を認め、間質背異肺炎の重症度と関連があると報告されている。本研究では慢性期呼吸器症状を持つ SJS・TEN 患者において有意にペリプラキン抗体の存在を認めた。

SJS/TEN において閉塞性細気管支炎症例との関係性は明らかにできなかったが、閉塞性細気管支炎に限らず、呼吸器症状を持つ症例より有意に検出されたことから、末梢気管支粘膜・肺胞領域の障害の存在を予測する因子となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K	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 465-467
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 金子美子 瀬戸友利恵 外園千恵 杉本匠 菅佳史 齋ノ内玲 片山勇輝 田中里美 森本健司 嶋本貴之 岩破将博 山田忠明 内野順治 高山浩一
2. 発表標題 Stevens-Johnson症候群（SJS）呼吸器合併症3症例の知られざる実態
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会総会（online開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yurie Seto, Yoshiko Kaneko, Chie Sotozono, Mayumi Ueta, Satoshi Sato, Hiroshi Date, Akihiko Yoshizawa, Takayuki Shimamoto, Masahiro Iwasaku, Tadaaki Yamada, Junji Uchino, Nobuyuki Hizawa, Koichi Takayama
2. 発表標題 Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome(SJS) 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020（online開催）（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森田栄伸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 242
3. 書名 Derma. 皮膚アレルギー診療のすべて「重症薬疹の肺障害」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------