

抗 PD-1 抗体による皮膚障害 7 例のまとめ

渡邊友也 山口由衣 大川智子 佐藤 愛
種子島智彦 小田香世子 和田秀文 相原道子

要旨

2014年10月から2016年3月までの期間に抗PD-1抗体による皮膚障害を認めた7症例をまとめた。そのうち2例では複数の皮膚障害を併発した。皮膚障害の内訳は白斑、皮膚そう痒症、水疱形成、苔癬型薬疹、乾癬型薬疹であった。皮膚障害を認めた7例全ての症例で治療継続可能であった。肺癌をはじめ、今後更にPD-1抗体の適応が拡大されることが予想されるため、免疫チェックポイント阻害薬による新たな障害の出現に十分な注意が必要である。

はじめに

近年、分子標的薬は悪性腫瘍、自己免疫・アレルギー疾患、乾癬などの幅広い分野で使用され、今後もその適応が拡大することが予想されている。特に2014年9月から世界に先駆けて本邦で使用可能となったヒト型抗ヒトPD-1抗体ニボルマブ(商品名:オプジーボ)は切除不能の悪性黒色腫に対して有効性をもつ新たな免疫チェックポイント阻害剤である。抗PD-1抗体は、ヒトPD-1の細胞外領域に特異的に結合し、PD-1とPD-1リガンド(PD-L1およびPD-L2)との結合を阻害し、抗原特異的なT細胞の増殖、活性化および腫瘍細胞に対する細胞傷害作用を高めることで、抗腫瘍免疫を誘導することが知られており、その治療効果に高い期待が集まっている^{1)~3)}。また、その作用機序から、様々な癌での適応拡大が検討され、実際に2015年12月から肺癌での使用が可能となっており、使用頻度の増加が予想されている。その一方で、免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体は、免疫学的事象を中心とした、従来の薬剤とは異なる副作用(immune-related

adverse event ; irAE) を認めることが報告されており、使用に際してより慎重な注意が必要となる。今回我々は、2014年10月から2016年3月までの期間に当科において抗PD-1抗体を投与した根治切除不能な悪性黒色腫14例のうち、皮膚障害を認めた7例について皮膚障害の臨床型や重症度などの特徴についてまとめた。

対象と方法

2014年10月から2016年3月までの期間に、当科において根治切除不能な悪性黒色腫に対して抗PD-1抗体投与後に皮膚障害を認めた患者を対象とし、年齢、性別、投与から発症までの期間、皮膚障害の臨床型、治療、転帰についてまとめた。

結果

対象となった患者は7例、平均年齢63歳(37~80歳)、男女比は2例:5例であった。平均投与期間は7.3カ月であった。発症頻度は同期間に抗PD-1抗体を投与された患者は14例であり、50%と半数の症例で何らかの皮膚障害を認めた結果となった。投与された抗PD-1抗体はいずれもニボルマブで、1回2mg/kg(体重)を3週間間隔で投与した。対象例7例のうち2例は複数の皮膚症状を合併した(表1)。皮膚障害の臨床型として、白斑が最も多く4例を占めた。次いで皮膚そう痒症が3例で、苔癬型薬疹、乾癬型薬疹、水疱をそれぞれ1例ずつ認めた。転帰は全例で対症療法のみ

横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学
〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9
平成27年12月28日受付、平成28年9月16日掲載決定
【別刷請求先】相原道子
横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学
〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9
電話:045-787-2675 FAX:045-786-0243
e-mail: maihara1@yokohama-cu.ac.jp

表1 症例まとめ

症例	年齢	性別	基礎疾患	投与期間 (M)	治療効果	皮膚障害	継続の有無
1	37	F	悪性黒色腫	8.5	SD	水疱	継続
2	67	M	悪性黒色腫	17	SD	白斑	継続
3	44	F	悪性黒色腫	5.5	PD	皮膚そう痒症	継続
4	71	F	悪性黒色腫	14.5	PR	白斑	継続
5	77	F	悪性黒色腫	4.5	PR	皮膚そう痒症	継続
6	80	F	悪性黒色腫	11	PR	白斑, 苔癬型	継続
7	66	M	悪性黒色腫	5.5	SD	白斑, 皮膚そう痒症 乾癬型	継続

図1 白斑

抗 PD-1 抗体投与前には左前額部に爪甲大の紅色結節を認めた。抗 PD-1 抗体投与後には、結節病変は消退し、同部位に白斑が出現した。



で対応可能で、原疾患の治療を継続することができた。

1. 白斑

白斑4例ではいずれも経過中の抗甲状腺自己抗体は陰性であり、甲状腺機能も正常であったことから甲状腺機能低下に伴う白斑は否定的と考えられた。病変部は顔面または四肢にみられ、経過中拡大することなく局限し、全ての症例で原疾患の治療継続が可能であった。治療については、尋常性白斑に準じてステロイドなどの外用治療を行ったがいずれの症例でも効果に乏しかった。症例2では、左前額部に生じた転移病変が抗 PD-1 抗体の投与によって縮小するとともに白斑の出現を認めた他、病変から離れた左頬部にも白斑がみられた(図1)。国内第II相試験では59例中11例(18.6%)で白斑の出現が報告されており⁴⁾、海外では抗 PD-1 抗体を投与された悪性黒色腫患者206例中22例(10.7%)で白斑が出現したとする報告がある⁵⁾。以上より白斑は抗 PD-1 抗体投与で比較的多く見られる副作用と考えられている。興味深いことに、白斑が出現した症例ではPR2例、SD2例と4例全てにおいてSD以上の治療効果を認めており、全体と比較して抗 PD-

1 抗体の治療効果が高く、白斑の出現と抗 PD-1 抗体の治療効果に関連が示唆される結果となった。薬剤の投与期間と白斑の出現時期についても検討を行ったが、一定の傾向を見つけることはできなかった。

2. 皮膚そう痒症

皮膚そう痒症は白斑と同様に、抗 PD-1 抗体で比較的頻度が高い皮膚障害の一つである。国内第II相試験では59例中16例(27.1%)で報告されており⁴⁾、海外では28~37%の頻度で生じるとの報告もある⁵⁾。当科でみられた3例とも薬剤投与1カ月以内に生じている点特徴であり、抗 PD-1 抗体との関連が強く考えられた。いずれの症例も軽症で、抗アレルギー剤の内服などで症状のコントロールは容易であり、原疾患の治療も問題なく継続することができた。

3. 水疱

水疱は抗 PD-1 抗体8回投与後に出現し、掌蹠および指趾に局限した(図2)。抗 PD-1 抗体継続のままステロイドの外用で症状は改善するものの、抗 PD-1 抗体投与後に皮疹が増悪し、約3週間程度で改善すること

図2 水疱

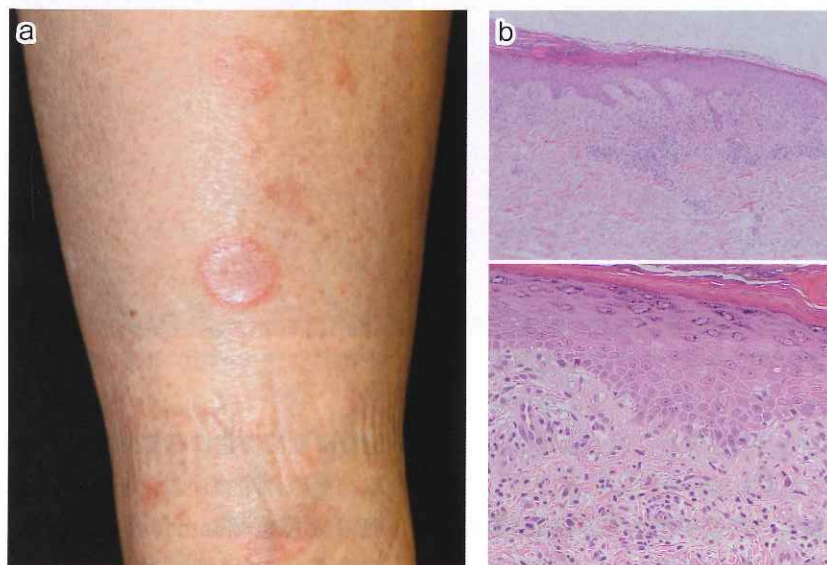
両手掌、足趾尖端に紅斑を伴う小水疱を認めた。



図3 苔癬型

(a) 臨床像：右側胸部に母指頭大の落屑と浸潤を伴う紅斑を認めた。

(b) 病理組織像：角層には錯角化がみられ、顆粒層の消失を認めた。表皮の棍棒状の肥厚を認めた。真皮上層の血管周囲に炎症細胞浸潤があり、炎症細胞はリンパ球が主体であるが、好酸球も散見された。



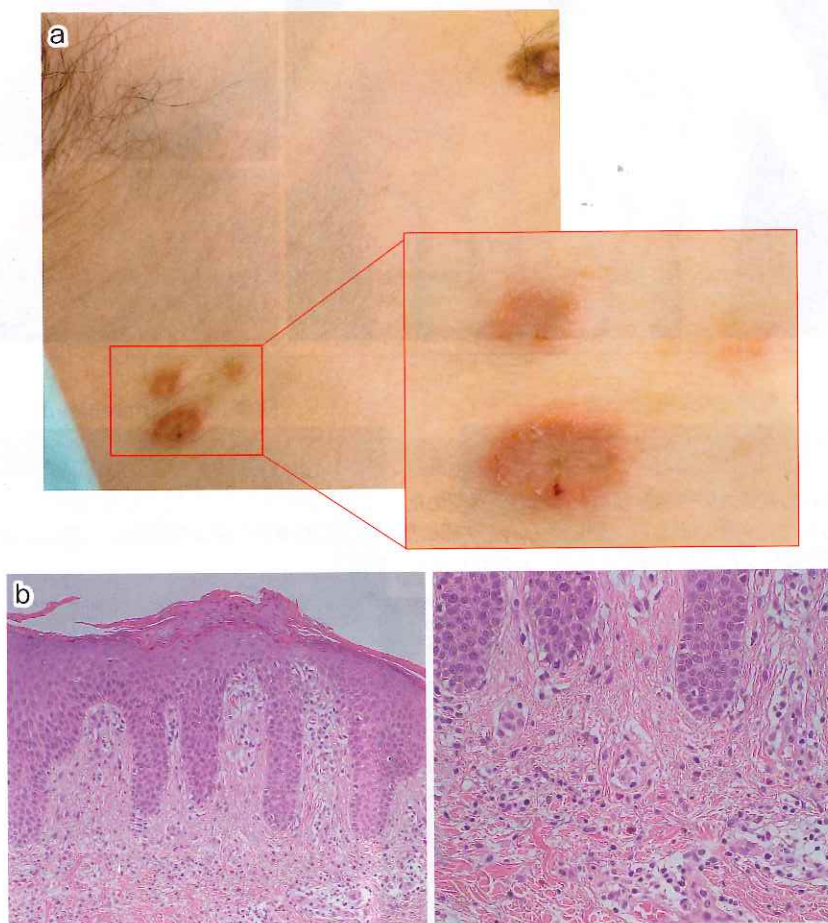
を何回か繰り返した点から薬剤との関連が疑われた。抗 BP-180 抗体、デスモグレイン-1 およびデスモグレイン-3 抗体は陰性であったが、本症例は基礎疾患に 2 型糖尿病があり、以前から dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) 阻害薬であるシタグリプチンを服用しており、DPP-4 阻害薬の投与中に類天疱瘡を生じた症例がこれまでも少数ながら報告されていることから^{6) 7)}、抗 PD-1 抗体がシタグリプチンによる水疱形成を誘導した可能性が考えられた。

4. 苔癬型薬疹

白斑との併発例であり、抗 PD-1 抗体を 4 回投与後に白斑が上肢に出現し、11 回目投与後に下肢にそう瘡を伴う円形紅斑が出現した(図 3a)。組織学的に表皮の鋸歯状変化と液状変性を呈し、真皮上層にリンパ球を主体とした炎症細胞の浸潤を認めた(図 3b)。臨床的に LE 型薬疹とも酷似していたため、自己抗体の検索を行ったが、抗核抗体、抗ヒストン抗体ともに陰性であった。治療はステロイドの外用を行い、改善している。

図4 乾癬型

(a) 臨床像：下肢にコイン大の鱗屑と辺縁に浸潤を伴う紅色皮疹を認めた。
 (b) 病理組織像：表皮は肥厚し、一部で過角化を伴い、鋸歯状を呈していた。表皮真皮境界部に液状変性がみられ、真皮上層にはリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤が見られた。



5. 乾癬型薬疹

乾癬型の症例は白斑との併発例であり、抗PD-1抗体を3回投与後に白斑が上肢に出現し、7回目投与後に右側胸部に落屑性紅斑を認めた(図4a, b)。組織学的には角層の錯角化と顆粒層の消失および表皮の棍棒状の肥厚を認めた。また真皮上層の血管周囲にリンパ球と少数の好酸球の細胞浸潤があり、乾癬型薬疹の組織像と矛盾しない結果であった。また特に常用薬がないことから、抗PD-1抗体自体によって生じた乾癬型薬疹と診断した。治療はステロイドの外用とステロイド含有テープ剤の貼付を行い、改善を認めた

考察

2014年9月に手術不能の悪性黒色腫に対して使用が開始された抗PD-1抗体であるニボルマブは、T細胞

をより活性化に導き、腫瘍免疫を増強する薬剤である。その作用機序は、活性化T細胞に発現しているPD-1と腫瘍細胞上に発現しているPD-ligand 1 (PD-L1)との結合を阻止することによって、PD-1/PD-L1結合を介したT細胞の活性化の抑制を阻害することにある。一方で、PD-1は制御性T細胞(Treg)に恒常的に発現し、免疫を制御する役割を担っており、抗PD-1抗体による治療はTregの抑制につながる。そのため、自己免疫に関連する副作用の発現に十分な注意が必要である。実際に、皮膚症状(そう痒、紅斑、白斑)、腸炎、甲状腺機能障害、糖尿病、ギランバレー症候群、重症筋無力症、ぶどう膜炎などの報告が増えてきている¹⁾²⁾。

今回、抗PD-1抗体による皮膚障害として白斑、水疱、苔癬型、乾癬型の皮疹がみられた。これらはいずれも自己免疫的機序によるものとして矛盾しないが、

白斑や水疱症ではそれぞれ抗甲状腺抗体や自己免疫性水疱症にみられる自己抗体は陰性であった。残念ながら白斑や水疱症の症例では皮膚生検は施行できておらず、発症機序の詳細は明らかではないが、水疱症は外用療法のみで軽快したことから持続性の抗表皮抗体産生を誘導したとは考えにくかった。なお、水疱を生じた症例は前述の通り、2型糖尿病に対してDPP-4阻害薬を以前から服用していたことから、薬剤による類天疱瘡を生じた可能性が考えられる。その機序はDPP-4阻害作用がT細胞のtransforming growth factor beta-1 (TGF- β 1)産生亢進に働くことやTh1, Th2, Th3バランス異常が生じることなどが相まって自己抗体の産生を促すなどが推察されているが、詳細は不明である。

苔癬型の皮疹を生じた症例では、皮膚生検組織で表皮真皮境界部の著明なリンパ球浸潤と表皮細胞のアポトーシスをみとめ、組織学的にも苔癬型反応を示した。また、LE型薬疹と鑑別のため自己抗体の精査を行ったが、陰性であった。本邦では、抗PD-1抗体による苔癬型薬疹の報告はないが、海外では抗PD-1抗体で治療した悪性黒色腫の患者496例のうち4例(0.8%)で扁平苔癬様の皮疹が報告されている⁸⁾。また、今回乾癬型薬疹の発症を1例みており、何らかの免疫の調整異常が関与したと推察される。国内第II相試験では59例中1例(1.7%)で乾癬型薬疹の出現が報告されている⁴⁾。また海外の報告例では抗PD-1抗体で治療した悪性黒色腫の患者496例のうち2例(0.4%)で乾癬型薬疹を認めている⁸⁾。

白斑については、悪性黒色腫では腫瘍の周囲や遠隔部皮膚に白斑を伴うことが知られ、黒色腫関連白斑(melanoma-associated hyperpigmentation: MAH)と報告されている⁹⁾。MAHの発症率は1~43%と報告にばらつきがあるものの、基本的には予後良好因子とされており¹⁰⁾、実際に、白斑の出現は免疫療法を受けた患者の長期生存の明らかな指標となり得ることが、メタアナリシスで示されている¹¹⁾。悪性黒色腫に白斑が合併する機序については完全に明らかにされていないが細胞性免疫と液性免疫の両者が関与しているという説が支持されている。細胞性免疫の関与については、黒色腫細胞に対して細胞傷害性作用をもつCD8陽性T細胞の存在や、腫瘍部において多数のリンパ球、形質細胞が浸潤し、これらが影響していると考えられている。一方、液性免疫に関しては、抗メラノーマ抗体の存在や正常メラノサイトと黒色腫細胞との共通抗原説

などが報告されている。具体的にはTRP-1, 2, Tyrosinaseなどのメラニン合成蛋白は黒色腫細胞、正常メラノサイトともに発現しており、これらの抗原に対する免疫反応に伴い、正常メラノサイトも交叉反応により障害を受け、発症すると考えられている¹²⁾。現在までに抗PD-1抗体投与によって白斑を合併した症例で治療効果が高かったとの報告は存在しないが、従来の治療中に悪性黒色腫に白斑を合併した報告同様に白斑合併患者では予後が良い可能性が高いと考えられる。いずれにせよ、治療経過中に白斑が生じた際には、予後良好因子であることを患者に伝えることが肝要であると思われる。

今後、抗PD-1抗体の適応拡大や新たに臨床の場に登場する免疫チェックポイント阻害薬の使用が増えること、抗腫瘍効果の増強のためにこれらの薬剤の組み合わせによる治療が促進されることが予想され、実際に臨床試験でも抗CTLA-4抗体であるイピリムマブとの併用療法が単剤に比べてより有効であることが示されている¹³⁾。しかし、それに伴い、免疫制御機構の破綻による自己免疫疾患や種々の皮膚障害の発症頻度が増加する可能性があり、注意深い経過観察が必要である。

以上をまとめると、今回の抗PD-1抗体による皮膚障害ではまだ症例数が少ないものの全体として軽症例がほとんどであった。しかし、ときにステロイドの全身投与などの強力な治療が必要となる症例や抗PD-1抗体単独ではなく、以前から内服している薬剤との組み合わせによって誘発されたと考えられる皮膚障害も認められるため、慎重な注意が必要である。2015年7月に抗CTLA-4抗体の製造販売が承認され、悪性黒色腫に使用が開始されるなど、免疫チェックポイント阻害薬の使用はさらに拡大することが推察される。さらに、肺癌への適応拡大に見られるような、投与間隔の短縮化に伴う投与量の増加に伴い、自己免疫的機序による障害の出現や皮膚障害の重症化に十分な注意が必要である。免疫チェックポイント阻害剤が悪性腫瘍の治療を大きく変える薬剤であることは疑いようがないが、その強い効果に伴い、従来の薬物療法とは全く異なる皮膚障害を起こす危険性があることを皮膚科医が熟知し、適切に対応することが必要である。

本論文の要旨は第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会において報告した。

謝辞：本論文は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）(H26-難治等（難）一般-081）の援助を受けた。

申告すべき COI はない。

文献

- 1) Postow MA: Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects, *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015; 35: 76-83.
- 2) Kreamer KM: Immune Checkpoint Blockade: A New Paradigm in Treating Advanced Cancer, *J Adv Pract Oncol*, 2014; 5: 418-431.
- 3) Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al: A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application, *Nature Immunol*, 2013; 14: 1212-1218.
- 4) 小野薬品工業社内資料（国内第 II 相試験）。
- 5) Caroline R, Georgina VL, Benjamin B, et al: Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation, *N Engl J Med*, 2015; 372: 320-330.
- 6) Attaway A, Mersfelder TL, Vaishnav S, Baker JK: Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors, A case report and review of literature, *J Dermatol Case Rep*, 2014; 8: 21-28.
- 7) 服部晃宏, 今井 実, 森合哲也: シタグリプチン投与後に水疱性類天疱瘡を発症した 1 例, *糖尿病*, 2013; 56: 881-885.
- 8) Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al: Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy, *European Journal of Cancer*, 2016; 60: 190-209.
- 9) Merimsky O, Shoenfeld Y, Yecheskel G, et al: Vitiligo and melanoma-associated hypopigmentation: a similar appearance but a different mechanism, *Cancer Immunol Immunother*, 1994; 38: 411-416.
- 10) Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, et al: Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study, *Annals of Oncology*, 2010; 21: 409-414.
- 11) Teulings HE, Limpens L, Jansen SN, et al: Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis, *J Clin Oncol*, 2015; 33: 773-781.
- 12) Katelyn TB, Turk MJ: New Perspectives on the Role of Vitiligo in Immune Responses to Melanoma, *Oncotarget*, 2011; 2: 684-694.
- 13) Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *N Engl J Med*, 2013; 369: 122-133.

Adverse Cutaneous Effects of Anti-PD-1 Antibody

Tomoya Watanabe, Yukie Yamaguchi, Tomoko Okawa, Megumi Satoh, Tomohiko Tanegashima, Kayoko Oda, Hidefumi Wada, Michiko Aihara

Molecular targeting agents are widely used to treat various inflammatory and immune diseases and tumors. Unlike the adverse reactions induced by conventional drugs, these drugs induce various new types of adverse reactions. Anti-PD-1 antibody has clearly induced survival benefits in patients with metastatic melanoma. However, immune checkpoint inhibitors sometimes induce various kinds of immune-related adverse events (irAE). It is very important for clinicians to know the prevalence, clinical types, and severity of irAE in these drugs.

We analyzed the clinical characteristics of the adverse cutaneous effects of anti-PD-1 antibody in melanoma patients. The 7 patients studied were referred to Yokohama City University Hospital between October of 2014 and March of 2016. Vitiligo, cutaneous pruritus, lichenoid eruptions, psoriasiform eruptions, and bullae on the extremities were observed. All of these patients were able to be managed without discontinuation of the drug.

Larger clinical studies of this drug would help to predict and manage the characteristics of cutaneous adverse reactions. Dermatologists should be careful to detect and treat irAE induced by the newly developed immune checkpoint inhibitors.

(Jpn J Dermatol 126: 2419-2425, 2016)

Key words: Adverse effects, molecular targeted drug, anti PD-1 antibody

Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine
Received December 28, 2015; accepted for publication September 16, 2016

お詫びと訂正

第126巻第13号掲載の原著論文に編集上の誤りがありました。謹んでお詫び申し上げます。以下に訂正します。

原著 抗PD-1抗体による皮膚障害7例のまとめ
渡邊友也 他
2421頁図3および2422頁図4の説明文

誤

図3 苔癬型

- (a) 臨床像：右側胸部に母指頭大の落屑と浸潤を伴う紅斑を認めた。
- (b) 病理組織像：角層には錯角化がみられ、顆粒層の消失を認めた。表皮の棍棒状の肥厚を認めた。真皮上層の血管周囲に炎症細胞浸潤があり、炎症細胞はリンパ球が主体であるが、好酸球も散見された。

図4 乾癬型

- (a) 臨床像：下肢にコイン大の鱗屑と辺縁に浸潤を伴う紅色皮疹を認めた。
- (b) 病理組織像：表皮は肥厚し、一部で過角化を伴い、鋸歯状を呈していた。表皮真皮境界部に液状変性がみられ、真皮上層にはリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤が見られた。

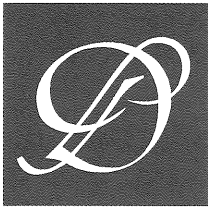
正

図3 苔癬型

- (a) 臨床像：下肢にコイン大の鱗屑と辺縁に浸潤を伴う紅色皮疹を認めた。
- (b) 病理組織像：表皮は肥厚し、一部で過角化を伴い、鋸歯状を呈していた。表皮真皮境界部に液状変性がみられ、真皮上層にはリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤が見られた。

図4 乾癬型

- (a) 臨床像：右側胸部に母指頭大の落屑と浸潤を伴う紅斑を認めた。
- (b) 病理組織像：角層には錯角化がみられ、顆粒層の消失を認めた。表皮の棍棒状の肥厚を認めた。真皮上層の血管周囲に炎症細胞浸潤があり、炎症細胞はリンパ球が主体であるが、好酸球も散見された。



◆特集／薬疹 update と対処法
重症薬疹に対する IVIG 療法

相原道子*

Key words : 重症薬疹 (cutaneous adverse drug reaction), ステロイド (corticosteroids), IVIG 療法 (IVIG), Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis)

Abstract Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) では, ステロイドを投与しても効果が十分にみられない場合や基礎疾患によりステロイドの大量投与が難しい場合には, 併用療法として免疫グロブリン静注 (IVIG) 療法が選択肢の 1 つとなる. これまで SJS/TEN における IVIG 療法の有効性について, 評価は分かれているものの, 免疫調整作用による炎症反応のコントロールによって, 症状の改善が期待される. 現在ヒト免疫グロブリン製剤 0.4 g/kg/日の 5 日間連続投与 (総量 2 g/kg) が保険適用となっている. 早期使用で有効性が高く, 発症後 2 週間以内または SJS/TEN の診断がついた 1 週間以内が望ましい.

はじめに

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) は皮膚粘膜障害をきたす重篤な疾患であり, 特に TEN は臓器障害や感染症により高い死亡率を示す¹⁾²⁾. その病態の本質は活性化した薬剤特異的細胞傷害性 T リンパ球による表皮および粘膜の壊死性障害である. SJS/TEN の治療として世界的に確立されたものはないが, 我が国ではステロイドの全身投与が一般的に行われており, 特に急激に進行する SJS や TEN では発症早期にステロイドパルス療法が行われることが多い. さらに近年では, 保険適用拡大によりステロイド投与中にも進行する重篤な症例では, 併用療法として血漿交換療法や免疫グロブリン静注療法 (IVIG (intravenous immunoglobulin) 療法) が以前より積極的に施行されるようになり, それらのコンビネーションにより予後の

改善がみられる³⁾. 本稿では, SJS/TEN を中心とした重症薬疹における IVIG 療法の有効性と実際の使用法について解説する.

IVIG 療法の評価

SJS/TEN は年間で, 人口 100 万人に対して数人という極めて低い発生率であることと, 急速進行性の重篤な疾患であることからランダム化比較試験 (RCT) が不可能であり, エビデンスレベルの高い報告はなされていない. そのため保存的治療と比較して, 有用性が国際的に認められた治療法はいまだに存在しない. IVIG 療法については, 有効性が認められるとする報告^{4)~6)}と, 効果が証明できない²⁾⁷⁾⁸⁾とする報告がある. 有効とする多くの報告では投与量の多いほど効果が高く, 少なくとも 2 g/kg または 3 g/kg の投与を推奨しており, それ以下の投与量では明らかな効果はみられていない. Roujeau らは SCORTEN を用いたシステマティック・レビューで, IVIG 療法やステロイドによる治療と保存的治療と比較した際の有用性は示されなかったとしている⁹⁾. さらに 2012

* Michiko AIHARA, 〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学, 教授

表 1. SJS/TEN における, IVIG 療法の推定される効果発現の機序

- ・制御性 T 細胞の増殖と活性化
- ・抗 Fas 抗体によるケラチノサイト上に発現した Fas と血液中可溶性 Fas リガンドとの結合阻止
- ・サイトカインや成長因子の中和および産生抑制作用
- ・細胞傷害性 T 細胞の活性化抑制
- ・Fcγ レセプターを介する免疫細胞(マクロファージ, T 細胞, B 細胞, NK 細胞)の抑制
- ・T 細胞表面分子(TCR, CD4, MHC)に対する抗体による T 細胞の機能調節
- ・IL-1, IL-4, IL-6, TNF-α, IL-10 などのサイトカインおよびサイトカインアンタゴニストの産生・放出の調整
- ・接着因子やレセプターの発現調節
- ・制御性マクロファージの活性化

年に発表された Huang らによるシステマティック・レビューでは, 成人では IVIG 群でコントロール群と比較して死亡率は低かったものの有意差はなく, 小児の IVIG 群にのみ死亡率に有意差が認められたとしている¹⁰⁾. そのためか, 2009 年の欧州の皮膚疾患に対する IVIG の使用に関するガイドラインでは, 重症の TEN で他に適切な治療法がない場合の選択肢の 1 つとして, 診断後可能な限り早期に 3 g/kg を 3~5 日かけて投与するとしている¹¹⁾が, その後欧州からは同様のガイドラインは出ていない. しかし近年, Barron らはメタ解析で IVIG 療法の有効性を示しており⁴⁾, 国外では有効性についてはいまだに結論は出ていない.

国内では近年, IVIG 療法(総量 2 g/kg)の有効性を検証する目的で, ステロイド投与後も症状が軽快しない, または進行する SJS/TEN の成人患者を対象として, ステロイドとの併用療法としての IVIG の治験が行われた. 症例数は 8 例(TEN: 3 名, SJS: 5 名)と少なかったものの, 投与開始時期が発症 23 日後と遅かった TEN の 1 例を除き, 投与開始 7 日目の評価で改善を認めた(有効率 87.5%)¹²⁾. その後の経過においては全例回復し, 軽度の肝障害などの副作用がみられたものの, 重篤な副作用はなかった. また, 有効であった症例のすべてにおいて, 投与 3 日目には既に全身状態の改善がみられ, 眼症状などの後遺症も残さなかった. 有効性の確立については今後症例数を増やした検証が必要であるものの, ステロイドとの併用による早期 IVIG 療法の有用性が示唆された.

IVIG 療法の効果発現のメカニズム

IVIG 療法は, 当初そのなかに含まれる抗 Fas 抗体(naturally occurring Fas-blocking antibody)

ies)がケラチノサイト上の Fas-FasL 結合を阻止すること¹³⁾に着目されたが, その後はさまざまな免疫調整作用により効果を発揮すると考えられている¹⁴⁾¹⁵⁾. なかでも, 制御性 T(Treg)細胞の直接的, 間接的活性化による炎症反応の抑制が効果発現において重要視されている¹⁶⁾. 表 1 に SJS/TEN における, IVIG 療法の推定される効果発現の機序をまとめたものを示す¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾.

SJS/TEN における IVIG 療法の実際

2014 年 8 月以降, SJS/TEN でステロイドの効果不十分な症例においてヒト免疫グロブリン(献血グロベニン-T[®])0.4 g/kg/日の 5 日間連続投与が保険適用され, 難治例での使用が増加している.

1. IVIG 療法の適用とタイミング

SJS ではプレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日程度, TEN ではさらに大量のステロイド投与やパルス療法で進行が抑えられることが少なくないが, これらで効果がみられない場合に併用される. また, 手術直後や重篤な感染症の合併などでステロイドの中等量以上の投与ができないときにも併用される. 保険適用上はプレドニゾロン換算で 20 mg/日以上, 2 日間以上継続投与後に IVIG は併用可能である.

IVIG 療法を施行するタイミングであるが, 早期であるほど有効なことから, パルス療法の場合には 3 日間の投与終了後, 24 時間以内に効果がみられなければ施行することが望ましい. SJS/TEN における治療の有効性の判定は, 表皮剥離の拡大の停止や, びらん面からの出血や滲出液の減少, 疼痛の軽減, 再上皮化の開始が参考になる.

2. IVIG 療法選択のポイントと注意点

ステロイドが十分に効果を発揮しない場合や少

量しか投与できない状態のときに、併用療法として血漿交換療法と IVIG 療法のいずれをまず選択するかが問題となる。その際には、患者の状態や血漿交換療法が可能な施設かどうかなど、総合的に判断する。具体的には出血傾向のある場合や、カテーテル刺入が予定される部位に細菌感染を伴うびらんがみられる症例では血漿交換療法の施行は難しく、一方、大量のグロブリン投与による副作用のリスクが高まる疾患(血栓症・塞栓症の既往、腎障害、重篤な肝障害など)では IVIG 療法の施行は慎重にならざるをえない。また、ステロイド投与に伴う感染症の悪化が懸念され、IVIG 療法によるリスクが高くないときには、IVIG 療法をまず選択する。

施行時期については、IVIG 療法も血漿交換療法も、発症早期に行うほうが高い治療効果が期待されるが、血漿交換療法の直前に IVIG を施行すると投与したグロブリンが除去されてしまうことから、はじめにこのような治療計画を立ててはならないことは言うまでもない。しかし、IVIG 療法の効果は投与中からみられることが多く、投与終了2日目には効果の有無が明らかであることから、この時点で効果がみられない場合、血漿交換療法を選択することは考えられる。

そのほかの注意点は、IVIG 施行中はもちろん、その直後もステロイドを急激に減量せず、症状に応じて漸減することである。急激な減量は症状の再燃、特に眼症状の再燃や遷延化をもたらすことがある。ステロイド減量時の再燃や減量前の再燃については、メチルプレドニゾロン 500 mg/日 3 日間のミニパルス療法が有効なことが多いが、IVIG 療法が施行され有効な例がある。

3. 治療ガイドライン—2016 年版

2004 年に重症多形滲出性紅斑に関する厚生労働省調査研究班が設立され、2009 年に治療指針が発表された¹⁸⁾。その後全国の皮膚科専門医常勤施設を対象として疫学調査を実施するなどの活動の後、新たに同厚生労働省研究班の重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会において、「重症多

形滲出性紅斑 ステューヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症診療ガイドライン 2016」が作成された。そこに記載された SJS/TEN のアルゴリズムを図 1 に示す。ここで記載されている眼障害スコア 2 以上というのは、結膜充血、偽膜形成、眼表面の上皮びらんのうち 2 つ以上を有するものを指す。なお、このアルゴリズムはステロイド(パルス療法を含む)、IVIG、血漿交換療法の順またはステロイドパルス療法、血漿交換療法の順の記載にとどまっているが、実際にはステロイドが増量できない場合に、前述のように IVIG 療法に先立って血漿交換療法を施行する選択肢や、血漿交換療法後の IVIG 療法の選択肢もあると筆者は考えている。これらの治療法の選択の順序については、今後の症例の積み重ねと効果の検証が必要である。IVIG 療法のモデルを図 2 に示す。比較的粘膜障害の軽い SJS ではステロイドの減量速度を早めることも可能であるが、日々の症状の観察のもとに慎重に検討する。

おわりに

SJS/TEN における IVIG 療法の有効性については、いまだに各国で議論のあるところである。これまでの有効とする報告の多くはステロイドとの併用であることから、IVIG は単独投与ではなくステロイドと併用すべきである。重篤例では、IVIG 療法や血漿交換療法を適切にステロイドと組み合わせることにより SJS/TEN の予後の改善に貢献することが期待される。

文 献

- 1) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦ほか: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—: 日皮会誌, 121: 2467-2487, 2011.
- 2) Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al: Comprehensive survival analysis of a cohort of

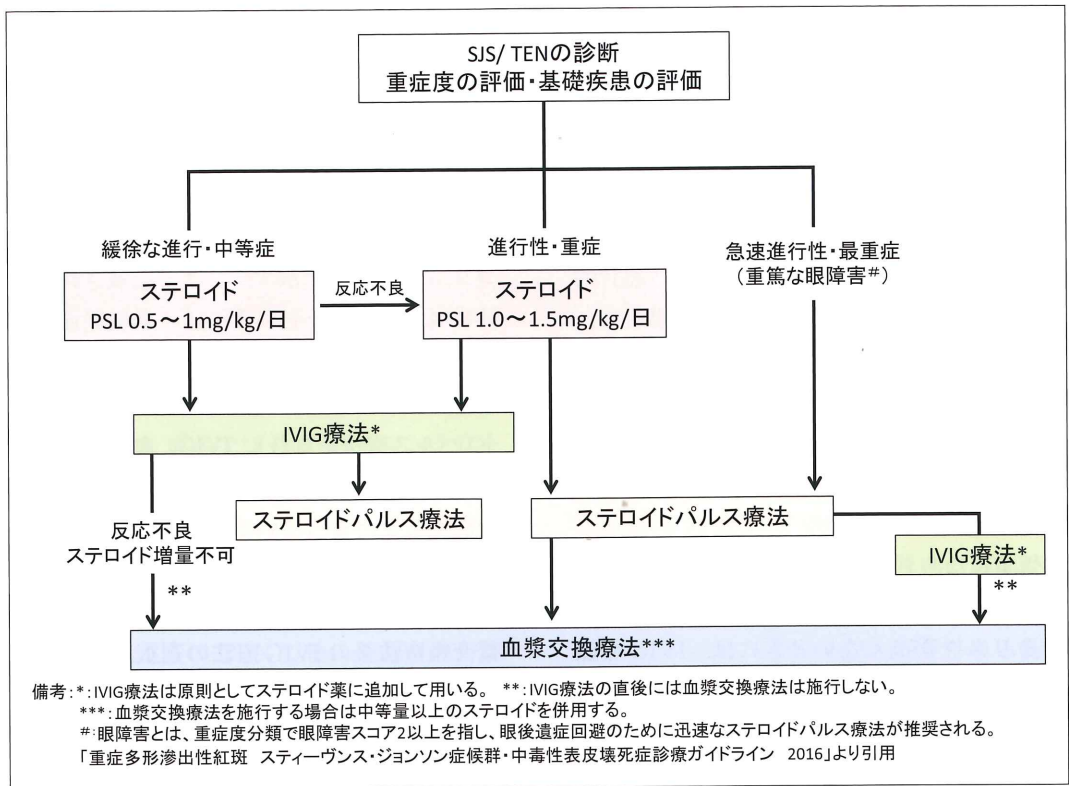


図 1. SJS/TEN 治療のアルゴリズム

- patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, **133** : 1197-1204, 2013.
- 3) Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, et al : Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients- treatment and outcome. *Allergol Int*, **65** : 74-81, 2016.
 - 4) Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronof SC : Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol*, **54** : 108-115, 2015.
 - 5) Chen J, Wang B, Zeng Y, et al : High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients : a retrospective study of 82 cases. *Eur J Derm*, **20** : 743-747, 2010.
 - 6) Feldmeyer LF, Kerdel FA, French LE : Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*, **147** : 1440-1442, 2011.
 - 7) Lee HY, Lim YM, Thirumoorthy T, et al : The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis : a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol*, **169** : 1304-1309, 2013.
 - 8) Kirchof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al : Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*, **71** : 941-947, 2014.
 - 9) Roujeau JC, Bastuji- Garin S : Systematic review of treatments for Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf*, **2** : 87-94, 2011.
 - 10) Huang YC, Li YC, Chen TJ : The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis : a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, **167** : 424-432, 2012.
 - 11) Enk A : European Dermatology Forum Guideline Subcommittee: Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol*, **19** : 90-98, 2009.
 - 12) Aihara M, Kano Y, Fujita H, et al : Efficacy of additional i. v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epider-

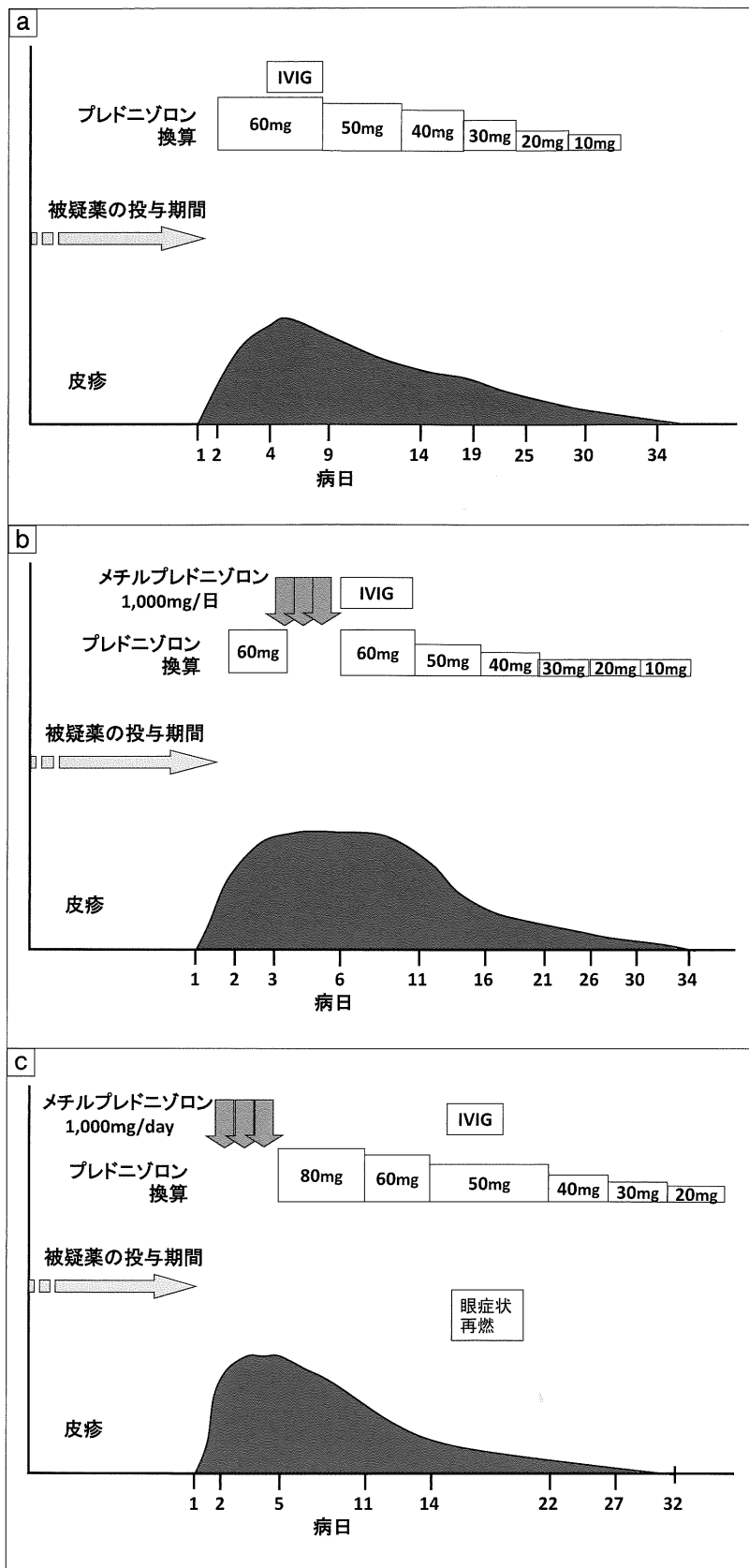


図 2. SJS/TEN における IVIG 療法の施行例

- mal necrolysis. *J Dermatol*, **42** : 768-777, 2015.
- 13) Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al : Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, **282**(5388) : 490-493, 1998.
 - 14) Ballow M : The IgG molecule as a biological immune response modifier : mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*, **127** : 315-323, 2011.
 - 15) Schwab I, Nimmerjahn F : Intravenous immunoglobulin therapy : how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*, **13** : 176-189, 2013.
 - 16) Trinath J, Hegde P, Sharma M, et al : Intravenous immunoglobulin expands regulatory T cells via induction of cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E₂ in human dendritic cells. *Blood*, **122** : 1419-1427, 2013.
 - 17) von Gunten S, Simon HU : Cell death modulation by intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol, Suppl 1* : s24-30, 2010.
 - 18) 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文ほか : Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班による治療指針 2009 の解説一. *日皮会誌*, **119** : 2157-2163, 2009.