

免疫に作用する分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害の検討

分担研究者 相原道子 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
研究協力者 山口由衣 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 講師
渡邊裕子 横浜市立大学附属病院 助教

研究要旨

分子標的薬は、増殖因子阻害薬に加えサイトカイン阻害薬等の免疫に作用する薬剤によるものや免疫チェックポイント阻害薬が次々と開発され、臨床の場での使用が拡大している。これらの薬剤は免疫バランスの偏倚による様々な自己免疫的皮膚障害を生じることが報告されている。さらに免疫反応の増強により併用薬による薬疹の誘発や重症化(Stevens-Johnson 症候群の発症など)、難治化をきたす例があり、重篤な場合は生命予後への影響が危惧される。今回その実態を明らかにするために過去に分子標的薬による皮膚障害で当科を受診した症例のうち、サイトカイン阻害薬等の免疫に作用する薬剤によるもの、免疫チェックポイント阻害薬により障害を発症した患者を解析した。前者は 16 例であり、そのうち血管炎や紫斑が 2 例、乾癬様皮疹や掌蹠膿疱症が 5 例、全身の紅斑が 2 例であり、重症例はなかった。免疫チェックポイント阻害薬では 14 例に皮疹がみられた。抗 PD-1 抗体によるものが大部分であり、中等症以上では全身性の紅斑が 4 例、中毒性表皮壊死症 (TEN) が 1 例であった。TEN の症例の免疫学的解析では発症前から血液中の制御性 T 細胞の低下がみられ、発症時にはさらに低下していた。今後、免疫チェックポイント阻害薬による皮疹発症例と無発症例で血球や血清サイトカインの比較解析を進めていく予定である。

A. 研究目的

分子標的薬は悪性腫瘍、自己免疫・アレルギー疾患、乾癬など幅広い分野で使用され、現在その適応は拡大している。増殖因子阻害薬やサイトカイン阻害薬に加え、免疫チェックポイント阻害薬を含む免疫細胞表面分子に対する抗体が次々と開発され、臨床の場での使用拡大が期待される。一方、分子標的薬の使用増加で、それらにより引き起こされる各種の障害が問題となっている。免疫系に影響を及ぼす薬剤では、免疫バランスの偏倚による様々な自己免疫的皮膚障害が報告されるようになったが、その実態はほとんど不明である。また、免疫反応の増強により併用薬による薬疹の誘発や重症化(Stevens-Johnson 症候群の発症など)、難治化をきたす例があり、重篤な場合は生命予後への影響が危惧される。そこで、

免疫系に影響を及ぼす分子標的薬により皮膚障害を生じて当科を受診した患者の実態を調査し、皮膚障害の発症や重症化の因子の解析を行うことを目的とした

B. 研究方法

対象：悪性腫瘍治療薬以外の分子標的薬により皮膚障害を認め、横浜市立大学皮膚科を受診した患者を対象とした。サイトカイン阻害薬等の免疫に作用する薬剤によるものは 2014 年 12 月から、免疫チェックポイント阻害薬は発売以降の 2015 年 1 月から 2017 年 9 月までの期間について調査を行った。

調査項目：年齢、性別、基礎疾患、投薬された分子標的薬とその種類、皮膚障害の臨床型、一般検査所見、免疫学的検査所見、皮膚病理組織学的所見、治療と転帰とした。

(倫理面への配慮)

本研究は横浜市立大学医学部臨床研究倫理審査委員会にて「分子標的薬による皮膚障害の調査および重症化予防の研究」で許可(承認番号 B160201001)を得ている。本研究の実施にあたっては、血液や皮膚などの試料提供者に与える侵襲は軽微であるが、患者または患者の意思確認ができない場合には患者家族に研究の目的と概要を詳細に説明し文章で同意を得た上で試料を採取した。

C. 研究結果

1. 対象患者と基礎疾患

対象となった患者はサイトカイン阻害薬等の免疫に作用する薬剤によるものは16例で14歳～64歳(男女比8:8)、免疫チェックポイント阻害薬によるものは12例66歳～84歳(男女比7:5)であった。基礎疾患はサイトカイン阻害薬によるものでは関節リウマチが7例と最も多く、そのほかクローン病、高安病、尋常性乾癬、成人ステイプル病などがみられた。免疫チェックポイント阻害薬によるものは、悪性黒色腫が9例で、そのほか肺癌、腎癌、膀胱癌が各1例ずつであった。

2. 原因薬剤

サイトカイン阻害薬等の免疫に作用する薬剤によるものではTNF- α 阻害薬であるアダリマブが6例と最も多く、次いでトシリズマブが5例と多かった。その他はエタネルセプト、アバタセプト、オマリズマブ、リツキシマブが各1例であった。免疫チェックポイント阻害薬では抗programmed death-1 (PD-1)抗体であるニボルマブが13例みられた。その他では抗PD-L1抗体とCytotoxicT-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)阻害薬の組みあわせが1例みられた。

3. 臨床型

サイトカイン阻害薬等の免疫に作用する薬剤によるものは15例であり、そのうち血管炎や紫斑が2例、乾癬様皮疹や掌蹠膿疱症が5例、全身の紅斑が2例であり、いずれも重症例はなかった。乾癬様皮疹や掌蹠膿疱症はTNF α 阻害薬のほかは、共刺激シグナル阻害薬であるアバタセプトによるものが1例みられた。免疫チェックポイント阻害薬による皮疹は14例のうち多くが白斑や限局性の紅斑などの軽微または軽症の皮疹であった。中等症以上では全身性の紅斑が4例、中毒性表皮壊死症(TEN)が1例であった。経過は、紅斑の症例ではいずれも薬剤中止で回復したが、TENの症例は進行性であり、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量IVIG療法を施行し皮疹は消退した。経過中に甲状腺機能障害、I型糖尿病、HIT(Heparin induced thrombocytopenia) syndromeを発症したが、その後回復した。

4. 免疫学的解析

ニボルマブによるTENの症例で免疫学的解析を行った。経時的な血液中の免疫細胞の変化をFACSでみたところ、CD8陽性細胞は発症後に増加していた。一方、発症前から血液中の制御性T細胞の低下がみられ、発症時にはさらに低下していた。バイオプレックスによるサイトカインの網羅的解析ではニボルマブ投与で紅斑丘疹型薬疹や苔癬型薬疹を発症した患者との比較において、TENを発症した症例ではIL-6の著しい上昇がみられた。その他のサイトカインでは、これらの患者の間で明らかな差はみられなかった。

D. 考察

作用機序の異なる多数の分子標的薬により多彩な皮膚障害が生じることが知られている。サイトカイン阻害薬では従来の報告のとおり乾癬様の皮疹がみられるものの重症薬疹はなかった。一方、抗PD-1抗体による皮膚障害は、大部分は紅斑が出現しても

軽症であったが、1例はTENとなり、治療抵抗性で難治であった。免疫学的な検査ではTENの症例では血液中のCD8陽性細胞(細胞傷害性T細胞)の増加と制御性T細胞の低下がみられ、血清サイトカインの検査ではIL-6が増加していた。抗PD-1抗体の投与が免疫学的な変調をきたしたために投与中の薬剤(抗菌薬やアセトアミノフェンなど)による薬疹が重症化した可能性が考えられた。今後、免疫チェックポイント阻害薬を投与された患者で、皮膚障害を発症しなかった患者と軽症の皮膚障害を発症した患者、重症皮膚障害を発症した患者間で血液を用いて免疫状態の比較検討を進める予定である。

E. 結論

今後抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体などの新たなメンエキチェックポイント阻害薬との併用が進むにつれ自己免疫的機序による障害の出現や薬疹の重症化が懸念され、注意が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mukaijo J, Kanaoka M, Kawano K, Matsukura S, Hibiya T, Miyake A, Izumi K, Nishie W, Shimizu H, Aihara M: Linagliptin treatment associated-bullous pemphigoid presenting severe mucosal erosions. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*, in press, 2018.
2. Kage Y, Yamaguchi Y, Uchida T, Izumi K, Nishie W, Shimizu H, Ishii N, Hashimoto T, Aihara M: A case of bullous pemphigoid associated with teneligliptin accompanied by severe mucous membrane involvement. *J Dermatol* in press, 2018.

3. Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Sai K, Imatoh T, Matsunaga K, Aihara M, Saito Y: Effect of Infectious Diseases on the Pathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, *Biol Pharm Bull*, 40(9):1576-1580, 2017.
4. 鈴木麻生, 守田亜希子, 中村和子, 松倉節子, 相原道子, 蒲原 毅: 免疫グロブリン製剤大量静注療法が奏功した中毒性表皮壊死症. *皮膚病診療*, 39(5):483-486, 2017.
5. 遠藤 恵, 種子島智彦, 大川智子, 井上雄介, 相原道子: 壊疽性膿皮症の患者に発症したジアフェニルスルホンによる薬剤性過敏症症候群. *皮膚病診療*, 39(5):491-494, 2017.
6. 鹿毛勇太, 磯田祐士, 大川智子, 渡辺裕子, 金岡美和, 相原道子: 集学的治療により後遺症を残さず治癒した中毒性表皮壊死症の1例. *臨皮*, 71(1):31-35, 2017.
7. 三村慶子, 中村和子, 乙竹 泰, 佐藤麻起, 森下恵理, 河野真純, 相原道子, 蒲原 毅: 高用量ステロイド内服加療を要したメシル酸ガレノキサシンによる多発性固定薬疹の1例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 11(2):169-174, 2017.
8. 金岡美和, 相原道子: 薬疹はどこまでわかったか? 新規薬剤による‘薬疹’. *皮膚アレルギーフロンティア*, 15(2):85-89, 2017.
9. 渡邊裕子, 山口由衣, 相原道子: 特集II 薬剤アレルギーの診断と治療の進歩 分子標的治療薬による薬疹. *臨床免疫・アレルギー科*, 67(2):163-168, 2017.
10. 鈴木麻生, 相原道子: 「薬疹」について. *健康教室*, 68(14):70-73, 2017.

著書

1. 相原道子: 総論 IV化学療法 C. 感染症治療薬による薬疹の診断と治療. *感染症専門医テキスト 第I部 解説編*(日本感染症学会編), 南江堂(東京), 312-315, 2017.
2. 相原道子: 13アレルギー疾患 薬物アレ

ルギー. 今日の治療指針 私はこう治療している TODAY'S THERAPY 2017(総編集 福井次矢, 高木 誠, 小室一成), 医学書院(東京), 59:801-803, 2017.

3. 相原道子: 薬疹 重症薬疹の診断基準を満たさないときの治療は? 専門医でも聞きたい皮膚科診療 100 の質問(宮地良樹編), メディカルレビュー社(東京), 54-55, 2017.

2. 学会発表

1. 相原道子: 教育講演12 薬物アレルギー. 第66回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2017, 6, 18.

2. 小野 蘭, 田代康哉, 安藤はるか, 渡辺秀晃, 末木博彦, 水川良子, 大山 学, 井川 健, 小豆澤宏明, 浅田秀夫, 池田信昭, 山口由衣, 相原道子: 細胞増殖に作用する分子標的薬による皮膚障害の検討. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2017, 11, 19.

3. 中村和子, 相原道子: 教育プログラム1 「皮膚アレルギー・過敏症検査入門」薬物アレルギー. 第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 横浜, 2017, 2, 11.

4. 渡邊裕子, 山口由衣, 相原道子: シンポジウム8「薬剤による皮膚障害」分子標的自己免疫疾患治療薬による皮膚障害. 第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 横浜, 2017, 2, 12.

5. 渡邊裕子, 山口由衣, 高 奈緒, 東平麻維, 向所純子, 武山紘子, 和田秀文, 相原道子: ニボルマブ投与後に中毒性表皮壊死症を生じ, 経過中に様々な免疫関連有害事象を続発した1例. 第80回臨床アレルギー研究会, 東京, 2017, 11, 25.

6. 渡邊裕子, 山口由衣, 高 奈緒, 東平麻維, 川村知佳, 向所純子, 武山紘子, 高村直子, 和田秀文, 相原道子: ニボルマブ投与後に中毒性表皮壊死症を生じ, 経過中に様々な免疫関連有害事象を続発した1例. 第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 第41回皮膚脈管・膠原病研

究会, 鹿児島, 2017, 12, 9.

7. 泉 佳菜子, 猪又直子, 高 奈緒, 富樫 結, 佐野沙織, 鈴木亜希, 小田香世子, 相原道子: リバスタチグミン経皮吸収剤による接触皮膚炎症候群の一例. 第80回臨床アレルギー研究会, 東京, 2017, 11, 25.

8. 高村直子, 山根裕美子, 松倉節子, 中村和子, 渡辺裕子, 山口由衣, 蒲原 毅, 池澤善郎, 相原道子: 当科における Stevens-Johnson症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN)の治療・予後の臨床解析. 第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 横浜, 2017, 2, 11.

9. 岩田潤一, 渡邊裕子, 武山紘子, 相原道子: 胆管造影に使用したアミノトリゾ酸(ウログラフィン®)による多発性固定薬疹の1例. 日本皮膚科学会第872回東京地方会, 横浜, 2017, 6, 17.

10. 川村知佳, 渡邊裕子, 岩田潤一, 向所純子, 梅本淳一, 大川智子, 松村彩子, 中嶋ゆき, 松本憲二, 相原道子: 悪性リンパ腫に対する同種骨髄移植後に生じたtoxic epidermal necrolysis(TEN)の1例. 日本皮膚科学会第871回東京地方会, 伊勢原, 2017, 1, 21.

11. 高 奈緒, 渡邊裕子, 向所純子, 川村知佳, 東平麻維, 小田佳世子, 武山紘子, 池宮城秀崇, 相原道子: エタンブトールが原因薬剤と考えられたStevens-Johnson症候群の1例. 日本皮膚科学会第875回東京地方会, 横浜, 2017, 11, 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし