

## 免疫チェックポイント阻害薬による全身性紅斑性皮膚障害発症例における免疫学的検討

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 准教授  
渡邊裕子 横浜市立大学附属病院 助教

### 研究要旨

免疫チェックポイント阻害薬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。皮膚障害もその一つであり多くは白斑などの軽症例であるが、重症例では全身性の紅斑がみられることがある。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、難治化をきたす症例がある。そこで、全身性紅斑性皮膚障害発症例における免疫学的な異常を明らかにする当科を受診した患者で免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1 抗体）投与中に grade3 以上の紅斑性皮膚障害を生じた症例(3 例)、臓器障害のみ生じた症例(3 例)、皮疹や臓器障害の生じなかった症例(10 例)の免疫学的解析を行い比較した。その結果、紅斑発症例では多くのサイトカイン（IL-6, IL-9, IL-12, IL-17, IFN- $\gamma$ , GM-CSF）が上昇したが、特に IL-6 や GM-CSF は紅斑発症 1 ヶ月前から上昇を認めた。臓器障害を発症した例では発症時にサイトカインの上昇は見られなかった。また、表皮での PD-L1 発現が顕著に上昇していた。末梢血中の制御性 T 細胞の割合が低く、特にニボルマブによる難治性 TEN 患者では、治療後も持続的に低値であった。これらの免疫異常が重症紅斑の発症に関与していると考えられた。

#### A. 研究目的

分子標的薬の開発が進んでいるが、なかでもニボルマブに代表される免疫チェックポイント阻害薬は多くの悪性腫瘍に適応が拡大され、臨床の場での使用が拡大している。一方、それにより引き起こされる免疫バランスの偏倚による各種の免疫関連有害事象（irAE）が問題となっている。様々な自己免疫的皮膚障害が報告されており、多くは軽症であるがときとして全身性の紅斑を生じる。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、難治化をきたす例があり、重篤な場合は中毒性表皮壊死症（TEN）となって生命をおびやかすことが危惧される。しかしながらそれらの重症化のメカニズムは明らかにされていない。そこで、全身性の紅斑の発症や重症化のメカニズムを明らかにする目的で、当科を受診した患者のうち免疫チェックポイント阻害薬により皮膚障害を生じた患者と生じな

かった患者の経時的な免疫学的解析を行い比較検討した。さらには免疫チェックポイント阻害薬の投与中に皮疹は生じなかったが臓器障害を発症した患者とも比較検討した。

#### B. 研究方法

対象：横浜市立大学皮膚科を受診した患者のうち免疫チェックポイント阻害薬を投与された患者を対象とした。  
期間：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 2018 年 9 月までの期間について以下の研究を行った  
方法：投与前、投与 2 か月後、投与 6 か月後の血清、末梢血単核球を保存した。さらに全身性の紅斑（Grade3 以上）が出現した時点および臓器障害が出現した時点で、血清および末梢血単核球、皮膚検体を採取し保存した。コントロールとしては健常人および免疫チェックポイント阻害薬を使用し

ていない重症薬疹患者の検体をもちいた。

1. 血清中のサイトカインの測定には Bioplex および ELISA 法の測定キットを用いた。
2. 血清中の PD-L1 は ELISA 法で測定した。
3. 皮膚検体を PD-1 および PD-L1 で免疫染色した。
4. 末梢血中の CD4/8 比および制御性 T 細胞 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3 陽性細胞) の割合の変動を FACS で解析した。

#### (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：すべてニボルマブ投与の患者で、免疫チェックポイント阻害薬投与中 grade3 以上の紅斑性皮膚障害を生じた 3 症例、臓器障害のみ生じた 3 症例、皮疹や臓器障害の生じなかった 10 症例を対象とした。臓器障害は下垂体機能障害と肝障害であった。

2. 血清サイトカインの変動:免疫チェックポイント阻害薬 (抗 PD-1 抗体) による皮膚障害例では、IL-6, IL-9, IL-12, IL-17, IFN- $\gamma$ , GM-CSF が上昇しており、特に、IL-6 と GM-CSF は、発症前から上昇の傾向がみられた。臓器障害を発症した例では発症時にこれらのサイトカインの上昇は見られなかった。

3. 血清 PD-L1 測定:抗 PD-1 抗体による TEN 症例で上昇したが、通常の薬剤による SJS/TEN 患者における上昇の方がより顕著

であった。

4. 免疫組織染色:抗 PD-1 抗体による皮膚障害における表皮細胞では健常人やアトピー性皮膚炎患者皮膚より PD-L1 の発現が亢進していた。他剤投与中に発症した TEN も同様に発現が亢進していた。PD-1 の表皮における発現亢進はみられなかった。

5. 末梢血による FACS 解析:免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害発症例では、CD4/8 比が低く、末梢血中の制御性 T 細胞の割合が低かった。特に TEN 症例では、治療開始後も低値を維持した。

#### D. 考察

当科を受診した患者のうち抗 PD-1 抗体による皮膚障害の多くは軽症であったが、3 例は全身性の紅斑を生じ、そのうち 1 例は TEN となって、最終的には治癒したものの治療抵抗性であった。その経過中に血液中の様々な炎症性サイトカインの上昇がみられるとともに、制御性 T 細胞の低下がみられ、発症におけるこれらの関与が推察された。特に IL-6 や GM-CSF は紅斑発症 1 ヶ月前から上昇を認め、発症前のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。臓器障害ではこれらのサイトカインの上昇は見られず、また重症の皮疹を発症した症例で発症の時点で臓器障害が必ずしも生じないことから、その発症メカニズムは異なるものと考えられる。今後、さらに症例を重ねて解析する必要がある。

#### E. 結論

今後免疫チェックポイント阻害薬の使用は拡大し、さらに抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体との併用が進むと免疫系の変調に伴う皮膚障害の増加が懸念される。今後、それらの重症化を察知するためのバイオマーカーの開発が重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Su SC, Chen CB, Chang WC, Wang CW, Fan WL, Lu LY, Nakamura R, Saito Y, Ueta M, Kinoshita S, Sukasem C, Yampayon K, Kijisanayotin P, Nakkam N, Saksit N, Tassaneeyakul W, Aihara M, Lin YJ, Chang CJ, Wu T, Hung SI, Chung WH: HLA alleles and CYP2C9\*3 as predictors of phenytoin hypersensitivity in East Asians. *Clin Pharmacol Ther*, 105(2): 476-485, 2019.
2. Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W, Saito Y, Aihara M, Choon SE, Lee HY, Chang MM, Roa FD, Wu CW, Zhang J, Nakkam N, Konyoung P, Okamoto-Uchida Y, Man-Tung Cheung C, Huang JW, Ji C, Cheng B, Chung-Yee Hui R, Chu CY, Chen YJ, Wu CY, Hsu CK, Chiu TM, Ho HC, Lin JY, Yang CH, Chang YC, Su SC, Wang CW, Chung WH; Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium: The Medication Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asians: The Major Drug Causality and Comparison to the USA FDA Label. *Clin Pharmacol Ther*, 105(1):112-120, 2019.
3. Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Matsunaga K, Aihara M, Saito Y: Specific association of the rs6500265 and rs9933632 single-nucleotide polymorphisms in Japanese patients with antipyretic analgesic-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with severe ocular involvements. *Pharmacogenet Genomics*, 28(3):95-98, 2018.
4. 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. *J Cutan Immunol Allergy*, 1(2):77-78, 2018.
5. 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*, 45(7):e205-e206, 2018.
6. 高瀬奈緒, 内田敬久, 小田香世子, 池澤善郎, 相原道子: ヒドロキシジンパモ酸塩による急性汎発性発疹性膿疱症を発症後, 尋常性乾癬へ移行した1例. *皮膚臨床*, 60(2):231-235, 2018.
7. 岡村友紀, 長島真由美, 岡田里佳, 井上雄介, 河野真純, 中村和子, 相原道子, 蒲原毅: 抗EGFR抗体薬投与中に虫食い状の皮膚潰瘍を呈した3例. *日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌*, 1(1):61-67, 2018.
8. 佐藤麻起, 乙竹泰, 森下恵理, 河野真純, 中村和子, 相原道子, 蒲原毅: シタフロキサシンによる光線過敏型薬疹の1例. *日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌*, 1(2):124-128, 2018.
9. 山口由衣: 特集 内科医のための皮膚疾患アトラス 中毒疹(薬疹・ウイルス感染症)をどう対応すべきか?. *診断と治療*, 107(増), in press, 2019.
10. 渡邊裕子, 相原道子: V. 臓器・系統別副作用概論 1. 皮膚障害. *日本臨床医薬品副作用学(第3版)上 - 薬剤の安全使用アップデート -*, in press, 2019.
11. 渡邊裕子, 相原道子: VI. 臓器・系統別副作用各論 - 重大な副作用を中心に - 1. 皮膚 (2) 中毒性表皮壊死融解症 (中毒性表皮壊死症). *日本臨床医薬品副作用学(第3版)下 - 薬剤の安全使用アップデート -*, in press, 2019.

12. 渡邊裕子, 相原道子: 中毒性表皮壊死症. 指定難病ペディア, in press, 2019.
  13. 相原道子: 特集: アレルギー疾患 update —最新の治療動向と展望— II. アレルギー疾患別に見た治療の現状と展望 薬疹治療 update. 日本臨牀, 77(1):137-142, 2019.
  14. 山口由衣: いま注目の薬疹トピックス 薬疹の診断と治療 生物学的製剤による乾癬型薬疹. Visual Dermatology, 17(9):842-847, 2019.
  15. 相原道子: 特集 免疫アレルギー領域における指定難病 スチーヴンス・ジョンソン症候群. アレルギーの臨床, 38(8):737-740, 2018.
  16. 相原道子: 薬物アレルギー 薬疹の診断と対応 update. アレルギー, 67(10):1399-1404, 2018.
  17. 高村直子, 相原道子: スペシャリストに聞く 産婦人科でのアレルギー対応法 薬疹と薬物アレルギー. 臨婦産, 72(8):72(8):794-800, 2018.
  18. 浅見美穂, 渡邊裕子, 相原道子: 特集 乾癬—病態・臨床の最新知見— II. 乾癬の症状・診断・鑑別診断 薬剤誘発性乾癬. 日本臨床, 76(1):74-79, 2018.
2. 学会発表
    1. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Mukaijo J, Takamura N, Takeyama H, Ikeda N, Wada H, Aihara M: Toxic epidermal necrolysis followed by nivolumab therapy in a patient with malignant melanoma. The 5th EADC (Eastern Asia Dermatology Congress), Kunming, China, 2018, 6, 20-23.
    2. Takamura N, Yamaguchi Y, Watanabe T, Watanabe Y, Aihara M: Characteristics of circulating dendritic cells in patients with cutaneous adverse drug reaction. IID (International Investigative Dermatology) 2018, Orlando, 2018, 5, 18.
    3. Takamura N, Yamaguchi Y, Watanabe T, Watanabe Y, Aihara M: Proportion of circulating dendritic cells is decreasing in patients with severe cutaneous adverse drug reaction. iSCAR (The 10<sup>th</sup> International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions) 2018, Shimane, 2018, 11, 10.
    4. 相原道子: 教育講演14 薬剤アレルギー—診断と検査. 第67回日本アレルギー学会学術大会, 千葉, 2018, 6, 24.
    5. 山口由衣: 教育講演5 重症薬疹の診断と治療 分子標的薬による皮膚障害 up to date. 第117回日本皮膚科学会総会, 広島, 2018, 6, 1.
    6. 渡邊裕子, 富樫 結, 相原道子: 水痘・帯状疱疹ウイルスが関与した Stevens-Johnson症候群の1例. 第82回臨床アレルギー研究会, 東京, 2018, 11, 24.
    7. 高村直子, 渡邊裕子, 富樫 結, 岩田潤一, 武山紘子, 相原道子: 感染症の関与が疑われた Stevens-Johnson症候群 (SJS) の再発例. 日本皮膚科学会第880回東京支部合同臨床地方会, 東京, 2018, 7, 21.
    8. 高村直子, 山口由衣, 渡邊友也, 渡邊裕子, 相原道子: 重症薬疹の治療経過における末梢血・皮膚浸潤樹状細胞の動態解析. 第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 奈良, 2018, 11, 18.
    9. 高橋沙希, 高村直子, 浅井知佳, 石川秀幸, 渡邊裕子, 相原道子: 高齢で発症した中毒性表皮壊死症 (TEN) の1例. 日本皮膚科学会第881回東京地方会, 横浜, 2018, 9, 8.
    10. 富樫 結, 渡邊裕子, 袋 幸平, 岩田潤一, 武山紘子, 小田佳世子, 浅田秀夫, 相原道子: 再発を繰り返した水痘・帯状疱疹ウイルスによる Stevens-Johnson症候群の1例. 第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 奈良, 2018, 11, 18.
    11. 戸塚みちる, 渡邊裕子, 浅井知佳, 高橋沙希, 石川秀幸, 高村直子, 荻原真由美, 相原道子: 水疱, びらんを伴った

liposomal doxorubicinによる間擦疹型皮膚障害の1例. 日本皮膚科学会第879回東京地方会, 厚木, 2018, 6, 16.

12. 袋 幸平, 渡邊裕子, 武山絃子, 泉佳菜子, 小田香代子, 白田阿美子, 宮野薫, 上杉康雄, 相原道子: Allylisopropylacetylurea のオープンテストで診断し得た多発固定薬疹の1例. 日本皮膚科学会第877回東京地方会, 横浜, 2018, 1, 20.

#### 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