

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

免疫チェックポイント阻害薬投与中・投与後の他剤による薬疹に関する研究

分担研究者 藤山 幹子

国立病院機構四国がんセンター併存疾患センター 部長

研究協力者 高井 利浩 兵庫県立がんセンター皮膚科 部長

山本 有紀 和歌山県立医科大学皮膚科 准教授

**研究要旨** 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象として皮疹を引き起こす。しかし中には、同時に投与されている他剤によって薬疹を生じている場合があり、安易に免疫関連有害事象と診断して薬疹を見逃したり、治療を中止させたりすることのないよう注意が必要である。また、免疫チェックポイント阻害薬により、他剤により生じる薬疹の臨床が修飾を受ける可能性がある。本研究では、免疫チェックポイント阻害薬投与中、投与後に発症した薬疹を集積し、その臨床的特徴を検討した。

#### A. 研究目的

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の免疫関連有害事象(irAE)として、皮疹は稀ではない。皮膚のirAEとして斑状紅斑丘疹、多形紅斑、苔癬様皮疹、乾癬、スティーブンス・ジョンソン症候群などが知られているが、これらはICI以外の薬剤がきっかけとなって生じることがある。ICI投与中であっても他剤により薬疹を生じる可能性は十分に考えられるが、irAEとして認識され、他剤の関与が見落とされている現状がある。本研究では、ICI投与中、投与後に発症した薬疹を集積しその臨床的特徴を検討することで、どのようなときに他剤の薬疹を疑うべきか、他剤の薬疹に特徴的な所見があるかを明らかにするとともに、薬疹を生じる薬剤としての特異性があるか、また、薬疹発症後のICI治療継続の可否についても検討した。

#### B. 研究方法

研究班の研究分担施設と協力施設より、2017年から2020年にICIを投与中、あるいは投与後3か月までに他剤により生じた薬疹症例を集積して解析した。薬疹の診断は、皮疹の原因として薬剤が疑われ、薬剤中止後に皮疹が軽快した場合とした。皮疹は、多形紅斑、播種状紅斑丘疹型、分類不能型、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、苔癬型、感染型などを対象とし

た。

#### (倫理面への配慮)

当研究は、当院臨床倫理委員会での審査・承認をうけたのち、各施設のIRBで審査され承認を受けている。

#### C. 研究結果

173例を集積した。うち80例では、他剤が関与していない、関与が判断できない、ICI中止後3か月以降の発症であるなどの理由により除外し、残る93例で解析を行った。

その結果、皮疹の原因となった薬剤として、26例では抗がん剤が、67例では抗がん剤以外の薬剤が原因として疑われていた。

抗がん剤以外の薬剤が原因となった67例中58例は急性の汎発性の紅斑（播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型、分類不能型、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症など）を生じており、一般的に薬疹の原因として疑われることの多い薬剤が被疑薬としてあげられていた。ほとんどは2週間以内に投与が開始されており、ICI投与開始後1か月以内、あるいはICI中止後に発症する症例が多かった。発熱や顔面のDIHS様紅斑を伴う例が比較的多くみられた。また、紅斑内に水疱を伴う症例が複数あり、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性

表皮壊死症の診断に至った例もあった。重症例を含む5例は、皮疹をきっかけにICI治療が中止となったが、16例は皮疹の治療後にICI投与が継続された。

67例中9例は、苔癬型、乾癬型薬疹と診断されており、被疑薬としては降圧剤、利尿剤が多く、発症までの期間が比較的長いことが特徴であった。

ICI投与中の抗がん剤により皮疹を生じた26例では、比較的皮疹を生じることの多い薬剤が原因となっており、その後、ICIと同じ抗がん剤を再投与し治療が継続できた症例が9例あった。

#### D. 考察

本研究から、ICI投与開始後、また投与終了後に、一般処方薬による薬疹を生じることがあることが明らかとなった。このときには、被疑薬剤の中止を基本とする通常の薬疹診療を行えばよいと考えられる。

発疹型としては、播種状紅斑丘疹型や多形紅斑型が最も多いが、発熱を伴ったり、顔面にDIHS様の紅斑をきたしたりした症例が多く見られた。ICIにより症状が増強された可能性と、症状が強いために薬疹が疑われた可能性とがある。一方、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症などが顕著に増加しているとまでは言えなかった。

さらに、ICIではしばしばみられる苔癬型、乾癬型の皮疹についても、薬剤が関与する例があることが明らかとなった。

また、ICI以外の抗がん剤によると思われる皮疹が多く認められた。一般的に抗がん剤が原因となり生じる皮疹はアレルギー機序によらず中毒疹として生じる場合がほとんどであり、再投与が禁忌ではない。ICIと併用であっても、そのまま再投与をおこなってよいかどうかについては、今後、十分な検討が必要である。

#### E. 結論

ICI投与中、投与後の皮疹をみたときに、

他剤による薬疹の可能性を念頭におくことが必要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. M Tohyama, C Sakaguchi, T Nishina, I Hyodo. Possible involvement of zinc deficiency in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced xerotic dermatitis. J Dermatol 48: 66-74, 2021
2. Y Mitsui, S Shinkuma, Y Nakamura-Nishimura, R Ommori, K Ogawa, F Miyagawa, Y Mori, M Tohyama, H Asada. Serum soluble OX40 as a diagnostic and prognostic biomarker for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic Symptoms. J Allergy Clin Immunol Pract 10: 5558-565, 2021

##### 2. 学会発表

1. 藤山幹子. EGFR阻害薬の皮膚障害 Update. 第120回日本皮膚科学会総会 2021. 6. 12. 横浜
2. 藤山 幹子. 第51回 日本皮膚免疫アレルギー学会 ドセタキセル・シクロフォスファミド療法中に生じる急性じんましん 2021. 11. 27. 東京

#### 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