

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

ICI 投与中の薬疹・中毒疹に関する研究
分担研究者 藤山 幹子
国立病院機構四国がんセンター 副院長
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 がん治療に用いる免疫チェックポイント阻害薬で皮疹を生じることがよく知られている。ただ、その中には、免疫チェックポイント阻害薬以外の他の薬剤が原因となり生じている皮疹がある。本研究は、一般的に薬疹を生じることのある薬剤は ICI 投与中であっても薬疹の原因となりうることを、その薬疹は、発熱や顔面の紅斑、粘膜疹、紅斑内の水疱を合併しやすいことを明らかにした。原因薬剤を中止することで ICI 治療は継続可能であるが、重篤な皮膚障害や全身症状をきたした症例では慎重になる必要がある。ただし、皮疹の原因が抗がん剤であるときには、対応が変わる可能性がある。

A. 研究目的

本研究では、免疫チェックポイント阻害薬 (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 治療継続の可否を明らかとする。

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、乾癬型などを対象とした。さらに、他の薬剤の関与が否定された ICI 投与中の多形紅斑、播種状紅斑丘疹型、分類不能型、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症についても集積し、比較検討を行なった。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

昨年までの解析以降にも症例の登録があり、最終的に 178 例を集積した。うち解析対象として問題のある症例を除外し、ICI 以外の薬剤の関与を疑う症例 94 例、ICI 以外の薬剤が関与していない皮疹 30 例を解析した。

抗がん剤が皮疹の誘因となったと思われる 27 例を除き、全身に紅斑性の発疹を生じた 58 例と、ICI 以外の薬剤の関与が否定的な 30 例を比較検討した。薬剤の関与がないと考えられた 30 例のうち 20 例が男性であった。ICI 以外の薬剤による薬疹が疑われた群は、薬剤の関与が否定された群と比べ、発熱の頻度 (38% vs 13%)、客観的に重症と考えられた症例の割合 (22% vs 10%) が高く、皮疹においては顔面の紅斑、紅斑内の水疱、粘膜疹の割合が高かった (それぞれ 19% vs 5%、12% vs 3%、17% vs 0%)。合併する臓器障害に頻度に差はみられなかった。

D. 考察

本研究から、ICI 投与開始後、また投与終了後に、薬疹を生じることがあることが明らかとなった。原因となる薬剤は、一般に薬疹を生じることがあると認識されている薬剤と、抗がん剤であった。

抗がん剤以外の薬剤による皮疹の機序が

アレルギー性であるのかどうかについては、多くの例でそれら薬剤の再投与がなされていないため判断できない。しかし、薬疹と診断したものの、のちに投与して皮疹が再現されなかったという症例も少数含まれていた。ICIの影響下でのみ薬疹を生じるのかどうか、個々の症例、個々の薬剤についてさらに検討を行う必要がある。

これら症例は、発熱、顔面のDIHS様の紅斑、粘膜疹など比較的重症の臨床像を呈するものの、疑わしい薬剤を中止することで、ICIの治療が継続できることが示された。このことは、ICI投与中に出現した発疹がより重症であるときは、他の原因があるということを示しているのかもしれない。一方で、症状が比較的重症であったため、他の薬剤の関与が疑われたのであり、実際には薬剤の関与はないのかもしれない。しかしながら、全身性の発疹や、発熱を伴う発疹では、ICIの次回投与が中止になる傾向がある中、原因として疑われる他の薬剤を中止しICI投与を継続するという方針を示すことができ、一定の意義があると思われる。ただし、皮疹が重篤な症例ではICIによる治療は中止されている。

一般的に、抗がん剤によると思われ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。今回集積した症例において、ICI投与中に全身性の皮疹を生じ抗がん剤の関与が強く疑われたが、ICI、抗がん剤ともに再投与が可能であった症例がみられた。研究協力者の高井らは、細胞障害性抗がん剤とICIの組み合わせにより皮疹を生じたすべての症例で、同じ薬剤による治療を継続できたことを報告している(Yahiro, et al. J Dermatol, 2022)。この点をさらに確認すべく、まずは本分担研究者の施設において、臨床倫理委員会での審査・承認をうけ、2019年から2021年に抗がん剤投与中に中毒疹を生じた症例約100例を集積した。ICI等の有無による抗がん剤による中毒疹や症状が変化するかどうか、抗がん剤治療の再開

の有無とその後の経過などを解析中である。

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。他剤の関与が疑われれば、その薬剤を中止することでICIの再開は可能である。一方で、抗がん剤が原因の皮疹の場合は、ICIのみでなく抗がん剤も再投与が可能と思われるが、今後さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Toyoda T, Hashimoto K, Ogawa Y, Tohyama M, Muto Y, Murashima T, Akao K, Honma K, Tanaka A. Immunohistological analysis of pathogenic infiltrates in the epidermis and liver of a patient with toxic epidermal necrolysis accompanied by vanishing bile duct syndrome. J Dermatol. 49(12):1343-1347, 2022
2. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. J Dermatol Sci. 107(2):75-81, 2022

2. 学会発表

1. 藤山幹子. EGFR阻害薬による乾燥性皮

膚炎と亜鉛欠乏症の関係. 第24回日本
亜鉛栄養治療研究会学術集会 2022. 8.

6. Web

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