

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2018年8月16放送

「第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ①

会長講演 「躍進する皮膚科学—軸足を治療へ—」

昭和大学 皮膚科
教授 末木 博彦

はじめに

第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会のテーマは「躍進する皮膚科学 - 軸足を治療へ」とさせていただきました。「躍進」には当教室の主要な研究テーマの1つである「drug eruption 薬疹」を掛け言葉としました。近年、皮膚疾患に対する新たな治療薬が次々と開発され、治療の選択肢は大幅に広がり、まさに「皮膚科治療の時代」を迎えております。患者さんからも病名・病態を明らかにするだけでなく、より有効で安全な治療を求める声が高まっています。私どもの昭和大学は創立者の上條秀介博士が関東大震災を経験し、混乱する医療現場で実際の治療に役立つ医師が少ない現状を憂い、「至誠一貫」の精神のもと医学・医療の発展と国民の健康増進に真心をもって寄与する人材を養成することを建学の精神として開校された経緯があります。私自身はこれまで建学の精神とは異なり、病態解明に傾倒し、治療学に興味を持っておりませんでした。この機会に進歩した治



療手段をどのように活用し、どうすれば患者さんにその恩恵を最大限に提供できるかについて会員の皆様とともに学び直したいと考え、このテーマを選ばせていただきました。ポスターやプログラムの表紙にも治療に関連する器具をデザインいたしました。



わが国の皮膚科治療の進歩と将来展望

基調シンポジウムとして「わが国の皮膚科治療の進歩と将来展望」を企画いたしました。大雪に見舞われた第77回東京支部学術大会で企画された「日本の皮膚科治療は世界水準といえるか？～他国の状況を知り、日本の治療事情を考える～」の続編であり、この4年間にわが国で新たに導入された治療、進歩がみられた治療を各治療の第一人者の先生方に総括していただき、近未来の展望についてもご紹介いただきました。この他の治療に関連するシンポジウムとして、SY1. 基礎から学ぶ皮膚外科～小外科から悪性腫瘍まで～、SY2. 実は身近にある免疫再構築症候群 (IRIS)、SY3. 基礎から学ぶステロイド全身療法～エビデンスに基づく使い方～、SY5. 外用療法の極意と裏技、SY6. 急性期から慢性期、在宅につなぐ褥瘡治療、SY8. 爪疾患の実践治療、SY9. 慢性皮膚疾患患者と向き合う、などを企画いたしました。

薬疹する皮膚科学

次に「薬疹する皮膚科学 (すなわち drug eruption)」の基調シンポジウム2ではこれまでの研究成果を総括し、将来展望について気鋭の先生方にご講演いただき、生物学的製剤やチェックポイント阻害薬など免疫環境に変化を及ぼす新薬の登場によってもたらされた薬疹研究のルネッサンスとも言える状況についてご講演をいただきました。

「薬疹」とは体内に摂取された(経皮投与を除く)薬物自体またはその代謝産物の直接的な作用ないし間接的な作用によって誘導される皮膚粘膜病変を指します。近年薬疹を取り巻く環境は大きく変化してきております。従来の薬物アレルギーの考え方では説明できない薬疹が多くなってきました。これは近年、分子標的薬、抗体製剤、免疫チェ

ックポイント阻害薬が次々に登場し、その作用機序を反映して免疫環境に直接的、間接的に影響を及ぼすことにより、様々な皮膚症状を呈するようになったものと考えられます。

免疫反応に抑制的に働く抗体製剤や免疫抑制薬は中止することにより、むしろ皮膚症状を増悪させることがあります。私たちは抗けいれん薬のように免疫抑制作用がある薬物の長期内服により発症する薬剤性過敏症症候群（DIHS）では薬剤の中止により免疫機能の回復とともに、皮疹の増悪やサイトメガロウイルス、ニューモチスティスなどの感染症、自己免疫疾患を次々に発症することから免疫再構築症候群と同様の病態であることを報告してきました。こうした非 HIV 感染者の免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome 以下 non-HIV IRIS）の病態は診療科を問わず広く存在するのではないかと考え、診療科を超えた研究会を発足させました。non-HIV IRIS の概念ですが、非 HIV 感染患者において免疫低下状態からの回復に伴い、従前から存在していたと想定される抗原や病原微生物に対する諸臓器の炎症性病態が数ヵ月以内に顕在化したり、すでに発症あるいは治療していた炎症性病態が明らかに増悪する臨床経過の総称です。

診断基準（案）ですが、主要項目として 1. HIV 陰性である。2. 免疫低下状態からの回復に伴う病態である。3. 免疫回復前から存在が想定される薬物を含む抗原や病原微生物に対する炎症性病態の顕在化、あるいはすでに発症していたあるいは治療していた炎症性病態の増悪、のどちらか一方もしくは両方が認められる。の 3 項目全てを満たし、かつ除外項目として 1. 基礎疾患に対し適切な治療を行った上での基礎疾患の想定内での増悪。2. 基礎疾患に対する有効な治療の中止による基礎疾患の再燃・増悪。3. 免疫低下状態回復後に新たに摂取された抗原や病原微生物による炎症性病態の 3 項目全てを除外できる場合に non-HIV IRIS と診断します。non-HIV IRIS を生ずる基礎疾患としては DIHS、S-J 症候群/TEN などの重症薬疹のほか、膠原病や自

非HIV感染患者における免疫再構築症候群の診断基準（案）
Immune reconstruction inflammatory syndrome in HIV negative patients (non-HIV IRIS)

概念

非HIV感染患者において免疫低下状態からの回復に伴い、従前から存在していたと想定される抗原や病原微生物に対する諸臓器の炎症性病態が数ヵ月以内に顕在化したり、すでに発症あるいは治療していた炎症性病態が明らかに増悪する臨床経過の総称である。

主要項目

1. HIV陰性である
2. 免疫低下状態からの回復に伴う病態である*
3. ①免疫回復前から存在が想定される抗原（薬物を含む）や病原微生物に対する炎症性病態の顕在化(unmasking)、②すでに発症していたあるいは治療していた炎症性病態の増悪(paradoxical)、の一方もしくは両方が認められる。

除外項目

1. 基礎疾患に対し適切な治療を行なった上での基礎疾患の想定内での増悪。
2. 基礎疾患に対する有効な治療の中止による基礎疾患の再燃・増悪。
3. 免疫低下状態回復後に新たに摂取された抗原や病原微生物による炎症性病態。

<参考所見>

- ・ 複数の炎症性病態が併発したり続発することがある。
- ・ 基礎疾患として自己免疫疾患、膠原病ならびに類縁疾患、悪性腫瘍、妊娠、薬剤性過敏症症候群などの重症薬疹が想定される。

診断：主要項目すべてに該当し、除外項目すべてに該当しない場合non-HIV IRISと診断する。

Sueki H, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patient. *J Dermatol* 2017 doi: 10.1111/1346-8138.14074. [Epub ahead of print]

己免疫疾患など免疫抑制治療の必要な疾患、悪性腫瘍、妊娠などがあります。これらの基礎疾患において IRIS のトリガーとなるのは免疫低下状態からの回復です。すなわちステロイド薬や免疫抑制薬の急な減量や中止、免疫を抑える生物学的製剤の中止や作用の減弱、免疫チェックポイント阻害薬による急な免疫機能の賦活化などです。これらのトリガーによって誘発される IRIS 事象としてサイトメガロウイルス感染症の顕在化、ニューモチスティス肺炎の発症、結核の顕在化や重症化など重篤な感染症や 1 型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、苔癬型組織反応を伴う皮膚炎、乾癬の発症や増悪、脱毛症、間質性肺炎などがあります。non-HIV IRIS を診断したり、発症を予測するバイオマーカーは確立していません。候補としては Treg 分の Teff の上昇が考えられます。治療としては副腎皮質ステロイドの投与が一般的です。ニューモチスティス肺炎や粟粒結核など感染症でも、原因微生物に対する治療とともに副腎皮質ステロイド薬はむしろ増量する場合があります。感染症だからといってステロイド薬や免疫抑制薬を急に減量したり中止すると却って炎症症状を増悪させてしまうことがあり注意が必要な病態です。

HLA と原因薬の結合親和性に関する研究

最後に HLA と原因薬の結合親和性に関する当科と薬学部との共同研究についてご紹介します。HLA-B*1301 を保有する患者ではジアフェニルスルフォンすなわちレクチゾールによる薬剤性過敏症症候群 (DIHS) のリスクが有意に高く odds 比 20.53 と報告されております。DIHS を生じやすい HLA-B*1301 と生じない B*1302 のアミノ酸残基の相違は 3 つのみです。この違いにより B*1301 には extra sub pocket が存在し、ここにジアフェニルスルフォンの立体構造が深くはまり込むことから、結合自由エネルギー差を測定すると B*1302 に比較して有意に低値であることがわかりました。すなわちジアフェニルスルフォンは HLA-B*1301 との結合親和性が有意に高く、これによりリンパ球の活性化を通じて薬物アレルギーの発症に関与するものと考えられます。

最後に学術大会の当日は全国から 2,750 名のご参加をいただき、盛会のうちに閉会することができました。ご参加いただいた皆様、ご協力、ご支援をいただいた全ての関係者の皆様に厚く御礼を申し上げます。