

## 6-7) 薬剤によるサルコイドーシス様反応 (drug-induced sarcoidosis-like reaction)

### 1) 定義

誘引となる薬剤投与との時間的關係で生じる全身性肉芽腫性反応であり、臨床病理組織学的所見において、サ症との区別がつかない病態である。真のサ症の発症なのか、免疫調節機序の変容だけなのか、別の病態の発症なのか不明とされている<sup>1)</sup>。唯一、異なる点は、誘引となる薬剤の中止のみで寛解する場合が多いことである。

### 2) 診断

Chopra ら<sup>1)</sup>による診断基準では、誘因となる薬剤の投与歴があり、他の肉芽腫性炎症をきたす原因が否定される場合において、①当該薬剤を中止することで軽快/寛解を認めた場合を highly likely, ②軽快/寛解がみられなかった場合を possible, ③当該薬剤の中止による評価ができない場合を probable, としている。誘引となる薬剤は免疫抑制薬、癌治療薬であることが多いため、抗酸菌や真菌などによる肉芽腫性感染症、また、悪性腫瘍によるサルコイド反応を除外する必要がある。

### 3) 誘因となる薬剤

関連が指摘されている代表的な薬剤は以下に述べる 4 つのカテゴリーである。その他、BRAF キナーゼ阻害剤、MEK 阻害剤、また肺高血圧治療薬による報告がある<sup>1,2)</sup>。

#### 3-1) 免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitors : ICI)

ICI による免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) として、T 細胞の活性化に関連した過剰な免疫作用によるものと考えられている。報告されている薬剤としては、悪性黒色腫治療薬である抗 CTLA-4 抗体イピリムマブが多いが、抗 PD-1 抗体ニボルマブ、ペムブロリズマブによる報告もある<sup>1-4)</sup>。ICI 開始から発症まで 3~92 週、中央値 14 週で、約半数の症例でサ症としての治療が行われたが、概して予後は良好であり、ICI は必ずしも中止する必要はないとされている<sup>4)</sup>。なお、リンパ節腫大などを原疾患である癌の進行と誤って判断される場合があり、組織学的検索が重要である。

#### 3-2) TNF (Tumor necrosis factor) 阻害剤

TNF- $\alpha$  はサ症肉芽腫の形成・維持に重要であり、TNF 阻害剤によるサルコイドーシス様反応の発症機序は不明であるが、TNF 阻害剤に対する生体の反跳現象による Th1 反応の増強が考えられている。フランスからの報告では、TNF 阻害剤でのサルコイドーシス様反応の発症率は 0.04%、TNF 阻害剤開始から発症までの中央値は 18 ヶ月 (1~51 ヶ月) とされている<sup>5)</sup>。モノクローナル抗体製剤であるアダリムマブ、インフリキシマブと比較し、可溶

性受容体制剤であるエタネルセプトによる報告が多く、エタネルセプトでは組織における TNF- $\alpha$  の再分布が生じるためとも考えられている<sup>5)</sup>。TNF 阻害剤の中止、必要に応じてステロイドの投与、また別の TNF 阻害剤への切り替えによって、経過・予後は概して良好である<sup>5,6)</sup>。

### 3-3) インターフェロン (interferon : IFN)

2004 年にわが国でも承認された慢性 C 型肝炎治療である PEG IFN- $\alpha$ -2b とリバビリン併用療法による報告が多い。IFN- $\alpha$  では、IL-2, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  などのサイトカインを通じて、免疫バランスを Th1 系にシフトさせる機序が考えられている<sup>7,8)</sup>。海外で報告された慢性 C 型肝炎患者における IFN 治療に関連したサルコイドーシス様反応 53 症例 (男 : 女 = 22 : 31) の集計では、IFN 投与開始から発現までの期間は 1~24 ヶ月 (平均 6.3 ヶ月) で、IFN 終了後に発症した例も約 2 割にみられたとされている<sup>9)</sup>。皮膚病変の出現頻度が高く、また初発症状となることが多い<sup>10,11)</sup>。IFN 中止で寛解する 경우가多いが、IFN 継続にもかかわらず自然寛解する症例も報告されている。

### 3-4) 抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy : ART)

ART によるサルコイドーシス様反応は、HIV 感染患者におこる免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) のひとつと考えられている。すなわち、ART によって CD4 陽性細胞の数と機能が回復し、特異抗原に対する肉芽腫性反応が誘導される。ART 開始から平均 20 ヶ月で発症し、そのうちサ症としての治療を要するものは約 40%である<sup>1)</sup>。ステロイド治療に反応が期待されるため、ART は中止すべきではないとされている。HIV 患者が対象であるため、抗酸菌の関与を否定する必要があるが、ART によるサルコイドーシス様反応における肉芽腫性病変においては、結核菌 DNA は認められなかったと報告<sup>12)</sup>されている一方で、本邦からの症例報告では、*P. acnes* DNA が確認されており<sup>13)</sup>、サ症の病因論においても重要な病態と考えられる。

CQ1 薬剤によってもサ症がおこることがあるのでしょうか？

A1. リウマチ性疾患治療における TNF 阻害剤、インターフェロン、強力なレトロウイルス治療薬、癌治療における免疫チェックポイント阻害剤などによって、サ症類似の病態がおこることが報告されており、drug-induced sarcoidosis-like reaction (DISLR) と呼ばれています。これが真のサ症の発症なのか、免疫調節の変容だけなのか、別の病態の発症なのかは不明とされています。TNF 阻害剤での肉芽腫性病変の発生機序は、同薬剤に対する生体の一種の反跳現象によるものと考えられています。免疫チェックポイント阻害剤においては、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) として、正常細胞の活性化に関連した過剰な自己免疫作用によるものと考えられています。

CQ2 免疫再構築症候群でサルコイドーシスがおきるというのはどういうことでしょうか？  
A2. 免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS）は、患者の免疫能が再構築された結果、体内の病原微生物などに対して、それまで抑制されていた免疫応答が誘導されて生じる炎症反応とされています。免疫再構築症候群として発症する疾患は感染症が中心ですが、膠原病やサ症も報告されています。上記の DISLR において強力なレトロウイルス治療を行なった場合が該当します。

#### 文献

- 1) Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Chest* 2018; 154: 664-677.
- 2) Cohen Aubart F, Lhote R, Amoura A, et al. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *J Intern Med* 2019 Oct 15. doi:10.1111/joim.12991.
- 3) Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. *PLoS One* 2016; 11: e0160221.
- 4) Gkiozos I, Kopitopoulou A, Kalkanis A, et al. Sarcoidosis-like reactions induced by checkpoint inhibitors. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1076-1082.
- 5) Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 883-886.
- 6) Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med* 2011; 124: 386-394.
- 7) Shibuya H, Nagai T, Ishii A, et al. Differential regulation of Th1 responses and CD154 expression in human CD4+ T cells by IFN-alpha. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 216-224.
- 8) Marzouk K, Saleh S, Kannass M, et al. Interferon-induced granulomatous lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 435-440.
- 9) Lopez V, Molina I, Monteagudo C, et al. Cutaneous sarcoidosis developing after treatment with pegylated interferon and ribavirin: a new case and review of the literature. *Int J Dermatol* 2011; 50: 287-291.
- 10) Fantini F, Padalino C, Gualdi G, et al. Cutaneous lesions as initial signs of interferon alpha-induced sarcoidosis: report of three new cases and review of the literature. *Dermatol Ther* 2009; 22 suppl 1: S1-S7.

- 11) 光井千慧, 水野可魚, 岡本祐之, 他. C 型肝炎に対するインターフェロン治療後に発症したサルコイドーシス. 皮膚臨床 2010; 52: 1073-1076.
- 12) Lassalle S, Selva E, Hofman V, et al. Sarcoid-like lesions associated with the immune restoration inflammatory syndrome in AIDS: absence of polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium tuberculosis* in granulomas isolated by laser capture microdissection. *Virchows Arch* 2006; 449: 689-696.
- 13) 吉川充浩, 荷見映理子, 志関真理子, 他. 抗ウイルス療法(HAART)後にサルコイドーシスを発症した HIV 感染者の 1 例. 日サ会誌 2005; 25: 67-73.