

報道関係各位
2026年3月30日

**がん免疫療法中の皮膚発疹を「病理マーカー1つ」で見分ける新指標を発見
～免疫療法の副作用か、他の薬による発疹か、皮膚の検査で客観的に区別～**

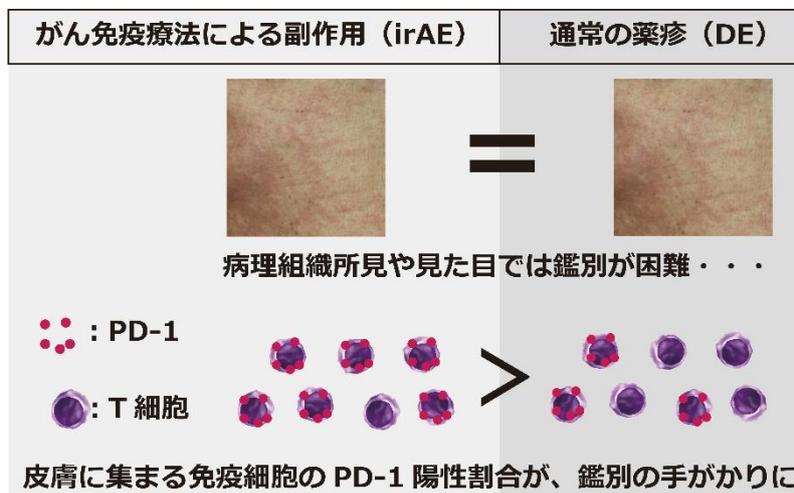
—研究のポイント—

- 皮膚に浸潤している免疫細胞（以下、T細胞）のうち「PD-1」というタンパク質をもつ細胞の割合（PD-1/CD3%）が、免疫療法による副作用では高く、他の薬による発疹では低いことが明らかになった。
- 免疫療法を受けながら他の薬による発疹を発症した患者で、PD-1/CD3%の割合は低いままであり、「免疫療法を使っているから高くなる」わけではないことも確認された。これにより、免疫療法中に発疹が出た場合の、より正確な原因を見極める客観的な手がかりになることが期待できる。
- PD-1・CD3 はすでに多くの病院の病理検査で使われている一般的なマーカーであり、新しい機器や特殊な検査を必要とせず、将来的には日常的な診断への応用が期待される。

—概要—

滋賀医科大学医学部皮膚科学講座の生野泰彬助教、荒川明子准教授および藤本徳毅教授らの研究グループは、がん診療に関連する皮膚障害の診療経験をもとに、がん免疫療法の治療薬の一つである免疫チェックポイント阻害薬（以下、ICPi）中に生じる、丘疹紅斑型の皮膚発疹（以下、MPR）を対象に、皮膚生検標本における免疫細胞の特徴を詳細に解析しました。その結果、CD3陽性T細胞に占めるPD-1陽性細胞の割合（以下、PD-1/CD3%）が、免疫療法による副作用（以下、irAE）と免疫療法以外の薬による薬疹（以下、DE）の間で明確に異なることを示しました。また、免疫療法中に発症した発疹であっても、臨床的に他の薬剤が原因と判断された症例ではこの割合が低値にとどまることも確認されました。

がん免疫療法中に、発疹が出た際に「irAE」か「DE」かを見極めることは、患者さんにとって非常に重要な臨床的課題です。本研究は、こうした重大な臨床判断を支援し得る、客観的な病理学的補助指標の可能性を示すものです。本研究成果は、2026年3月25日午前3時（日本時間）に国際学術誌 British Journal of Dermatology（IF: 10.6、皮膚科分野3位/96誌）に掲載されました。



—研究の背景—

近年、悪性黒色腫・肺がん・腎がんなど多様な悪性腫瘍に対して、ICPi を用いた、がん免疫療法が急速に普及しています。ICPi は、T細胞の「ブレーキ」を解除してがん細胞への免疫攻撃を強化する薬剤です。これまで治療が難しかった進行がんや遠隔転移を有する症例でも長期的な効果が得られることがあり、治療継続が予後に関わる重要な治療選択肢です。一方で、ICPi によって、皮膚などに対する免疫反応が生じ、irAE を引き起こすことがあります。irAE により発疹がでた場合には、治療の継続によってより重篤な irAE につながる可能性もあり、慎重な判断が必要です。滋賀医科大学においても多くの診療科でICPiが使用されるようになり、それに伴ってirAEへの対応は日常診療での重要な課題となっています。

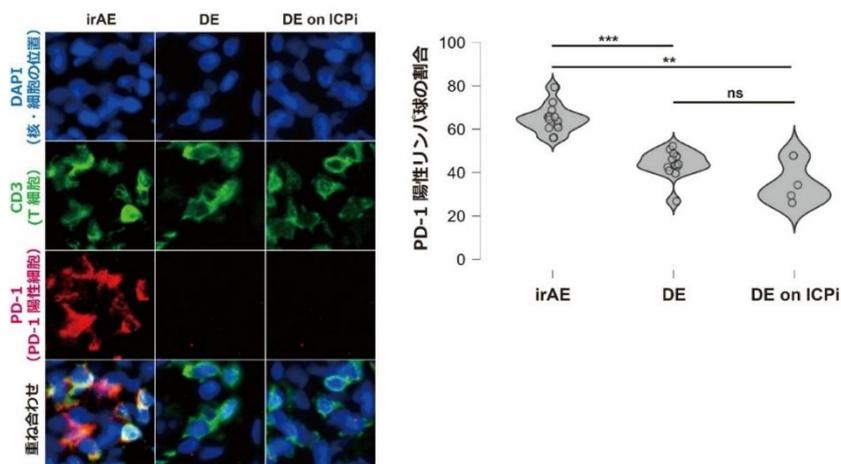
皮膚に生じるirAEのうち、最も頻度が高いのが、MPRです。がん患者は、多くの薬剤を併用しているため、この発疹が「irAE」なのか「DE」なのかの判別が非常に困難です。見た目だけではなく、病理組織所見も両者で重複することが多く、通常の病理検査だけでは鑑別が不十分なことがあります。他の薬による発疹を、irAEと誤って判断してICPiを中止してしまうと、患者さんはがん治療の機会を失う可能性があります。逆に、irAEを見逃して治療を継続した場合には、より重い副作用につながるおそれもあります。がん治療そのものが大きな負担であるところに、「irAE」か「DE」かという判断は患者さんにとっても医療者にとっても、大きな負担を伴う問題となっています。しかし、これまで両者を客観的に区別できる簡便な指標は確立されていませんでした。

—研究手法・成果—

本研究では、2010～2025年に滋賀医科大学医学部附属病院皮膚科を受診し、MPR型の皮膚生検を施行した30例を後ろ向きに収集しました。臨床経過・被疑薬の中止後の経過などをもとに、①irAE群（13例）、②ICPi非使用下での通常薬疹群（DE群、13例）、③ICPi使用中に生じたが非irAEと判断された薬疹群（DE on ICPi群、4例）の3群に分類し、免疫蛍光二重染色を用いて、皮膚に浸潤するT細胞（CD3陽性細胞）のうちPD-1を発現する細胞の割合（PD-1/CD3%）を定量しました。

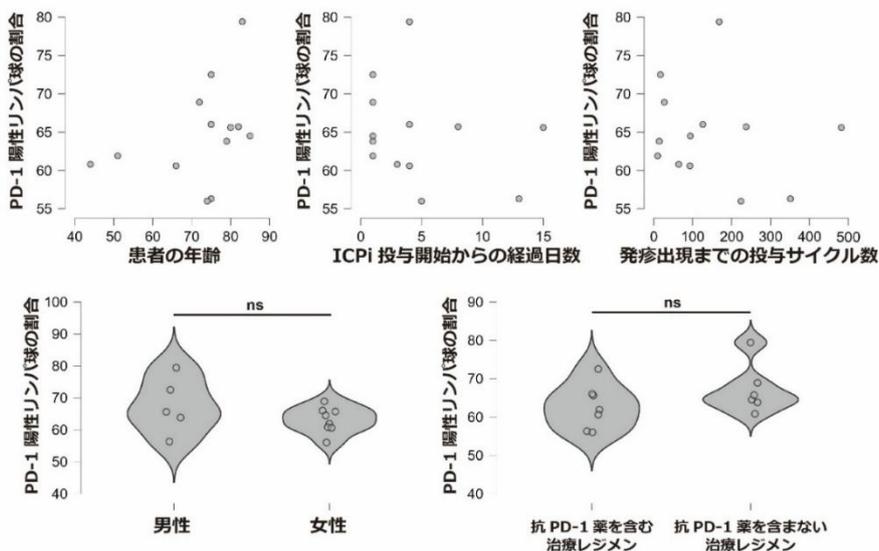
PD-1/CD3%の中央値はirAE群で64.5%、DE群で43.9%、DE on ICPi群で31.9%であり、**irAE群と通常薬疹群は統計学的に完全に分離しました（ $p < 0.001$ ）**。特に注目すべき点として、ICPi投与中に発症した発疹であっても、臨床的に「DE」と判断された症例はすべて低値のみであり、**ICPiによる全身曝露だけでは本指標が上昇しないことが示されました（図1）**。

図1. 免疫療法による発疹ではPD-1陽性免疫細胞が通常の薬疹の約1.5倍
～皮膚の免疫細胞の特徴が両者を区別する～



また、この指標は患者背景に左右されないことも確認されました。irAE 群（13 例）の内部解析において、PD-1/CD3%は、患者の年齢、ICPi 投与開始からの経過日数、発疹出現までの投与サイクル数のいずれとも有意な相関を示しませんでした。さらに、男女別・「抗 PD-1 薬を含む治療レジメン」と「PD-1 を含まない ICPi 治療レジメン」別で比較しても、PD-1/CD3%に有意差は認められませんでした。これにより、PD-1/CD3%の上昇は、免疫療法による副作用に特有の免疫反応を反映しており、**患者の年齢や性別、治療の内容・期間によらず得られる「患者背景によって影響されにくい指標」であることが確認**されました（図2）。

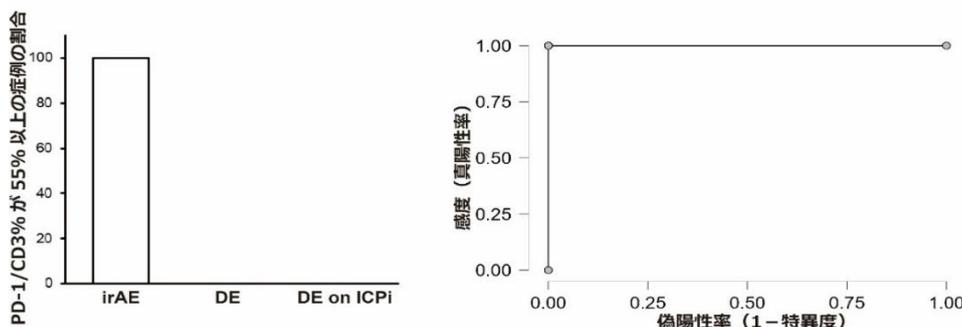
図 2. 年齢・性別・治療内容の違いによる影響は認められず、指標の頑健性が確認された



次に、この指標の診断精度を検討しました。irAE 群 13 例・DE 群 13 例の全例について、PD-1/CD3% が 55%を超えるかどうかで分類したところ、irAE 群の全例（13/13 例、100%）が 55%以上に、DE 群の全例（13/13 例、100%）が 55%未満に分類されました。DE on ICPi 群の全例（4/4 例）も 55%未満であり、通常薬疹と同じ分類となりました。irAE 群と通常薬疹群を識別する ROC 曲線（受信者動作特性曲線：診断マーカーの精度を示す指標）を作成したところ、**AUC（曲線下面積：1.00 が完全識別を意味する）は 1.00 となり、本コホート内では完全な分離**が得られました（図3）。ただし、この診断性能はあくまで本コホート内での探索的な成績であり、今後の独立した検証が必要です。

これらの結果は、発疹の原因鑑別に客観的な根拠を与え、がん免疫療法を継続すべきか、慎重に中止すべきかという難しい臨床判断を支援しうることを示しています。

図 3. 診断精度の指標（AUC）が最高値の 1.00
～ PD-1/CD3%はこのコホートで irAE と DE を完全に見分けた～



—今後の展望—

本研究は、単施設・少数例による後ろ向き解析であり、本コホートで得られた診断性能（感度・特異度100%）は探索的な成績です。また、対象を MPR 型の発疹に限定しており、苔癬型など他の病型への適用や、手動計測の施設間再現性については今後の検討が必要です。

今後は多施設での前向きコホート研究により、カットオフ値の独立した検証・標準化と、自動化定量システムを用いた再現性の確立が求められます。PD-1・CD3 は多くの施設ですでに利用可能な標準病理マーカーであることから、こうした検証が進めば特殊な設備を導入せずに迅速な診断補助が可能となり、がん免疫療法を受ける患者の治療継続と安全性の両立を支える実用的な診断補助法となることが期待されます。

—発表論文—

雑誌名 : British Journal of Dermatology

タイトル : An increased proportion of PD-1-positive/CD3-positive T cells distinguishes maculopapular immune-related adverse events from conventional drug eruptions

著者 : Yasuaki Ikuno, Yuko Tsukamoto, Masahiro Yamada, Yoshimichi Kobayashi, Yasuhiro Maeda, Takahiro Koike, Akihiko Yamaguchi, Toshifumi Takahashi, Akiko Arakawa, Noriki Fujimoto

DOI : <https://doi.org/10.1093/bjd/ljag112>

—お問い合わせ先—

<研究について>

滋賀医科大学医学部皮膚科学講座

助教 生野泰彬

TEL : 077-548-2233

E-mail : yassan@belle.shiga-med.ac.jp

滋賀医科大学医学部皮膚科学講座

准教授 荒川明子

TEL : 077-548-2233

E-mail : aaakiko@belle.shiga-med.ac.jp

滋賀医科大学医学部皮膚科学講座

教授 藤本徳毅

TEL : 077-548-2233

E-mail : noriki@belle.shiga-med.ac.jp

<機関窓口>

国立大学法人滋賀医科大学 総務企画課広報係

TEL : 077-548-2012

E-mail : hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp