

ペムブロリズマブ使用中に水疱性類天疱瘡を発症したが 無増悪生存を長期間得られている非小細胞肺癌の一例

洛和会音羽病院 呼吸器内科

田宮 暢代・柴原 一毅・古室 太誠・畑 妙・田中 友樹・土谷 美知子

洛和会音羽病院 皮膚科

清水平 ちひろ

洛和会音羽病院 病理診断科

安井 寛

洛和会音羽病院 洛和会京都呼吸器センター

長坂 行雄

【要旨】

症例は73歳、女性。非小細胞肺癌（Stage IVA）に対してPD-L1免疫染色高発現であったため1次治療としてペムブロリズマブ（pembrolizumab）投与を開始した。その後、円形びらんと水疱が出現し、皮膚生検にて水疱性類天疱瘡の診断となった。ペムブロリズマブの休薬と全身ステロイド投与にて皮疹は改善した。ステロイドは漸減し少量維持投与を継続しているが、皮膚所見の再燃なく抗腫瘍効果も持続し、ペムブロリズマブ中止後2年半以上の無増悪生存期間を得ている。水疱性類天疱瘡は稀な免疫関連有害事象であるが、早期発見し治療を行うことが重要であり、また、水疱性類天疱瘡発症症例での予後について、今後、抗腫瘍効果、生存率などのデータ蓄積が必要である。

Key words : 非小細胞肺癌、免疫チェックポイント阻害剤、ペムブロリズマブ、免疫関連有害事象、水疱性類天疱瘡、無増悪生存期間

【はじめに】

近年の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対する薬物療法では、従来の細胞障害性抗癌剤、分子標的薬治療に加えて免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor ; ICI）による免疫療法が治療の選択肢に加わったことで、治療戦略は大きく変化しつつある。ICIは、その薬理作用から特有の免疫関連有害事象（immune-related adverse event ; irAE）を起こすことが知られている。皮膚関連免疫有害事象は幅広く、頻度も高いが、水疱性類天疱瘡を来した症例は非常に稀である。ICI中止ならびに適切な治療によりirAEと考えられる水疱性類天疱瘡のコントロー

ルを行い、その後も長期無増悪生存している症例を経験したので、考察を加え報告する。

【症 例】

症例：73歳、女性

主訴：胸部異常陰影（無症状）

既往歴：胸腰椎圧迫骨折（第8、11胸椎、第2、3腰椎圧迫骨折）、骨粗鬆症、変形性膝関節症、高血圧症、便秘症、左下腿蜂窩織炎、右下肢静脈血栓症

嗜好歴：喫煙歴は20本/日×30年、50歳時禁煙、飲酒歴なし

現病歴：20XX-1年6月から7月に圧迫骨折にて近医に入院し

ていた。その際の胸部X線画像で右下肺野の腫瘤影、胸椎腰椎単純CTで右下葉腫瘤影を指摘されたため、20XX-1年8月に当科紹介初診となった。胸腹部造影CT（図1 a、d）、PET-CT、頭部造影MRIならびに、気管支内視鏡による肺生検を行い、非小細胞肺癌cT4N1M1a（ADR）IVA期と診断した。Epidermal growth factor receptor（EGFR）遺伝子変異陰性、anaplastic lymphoma kinase（ALK）融合遺伝子陰性で、Programmed cell death ligand-1（PD-L1）免疫染色高発現（tumor proportion score:TPS 100%）であった。

精査中の頭部造影MRIならびに頭部CTで転移性脳腫瘍ならびに髄膜播種を疑う所見はなかったものの、正常圧水頭症を強く疑う画像所見を認めた。タップテストは本人が拒否し、経過観察となった。Activities of Daily Living（ADL）が車椅子移動であることは度重なる胸腰椎圧迫骨折歴による廃用症候群と正常圧水頭症によるものと推察し、精査期間中に左下腿蜂窩織炎となったこと、Performance Status 2であることからIVA期としての薬物治療については、細胞

障害性抗癌剤を使用し難い状況であった。しかし、PD-L1高発現があることから、免疫チェックポイント阻害剤については適応があると判断し、20XX-1年10月よりペムブロリズマブ（Pembrolizumab）200mg/body 3週間毎による標準治療を開始した。2サイクル評価にてpartial response；PRと効果良好であり（図1 b、e）、継続治療していた。20XX年2月に6サイクル目を行ったが、3日目から体幹から臀部ならびに頸部に広がるGrade 3の皮疹（掻痒痕、痒疹混在し、臀部には湿疹）がみられ、ペムブロリズマブ7サイクル予定日であった22日目に当院皮膚科を対診した。慢性湿疹が疑わしいものの薬疹の完全否定もできないことから、被疑薬を推定した。6サイクル目投与日から新規薬剤として鼻炎症状に対してプラナルカストを使用していたため、被疑薬として中止することとした。フェキソフェナジン内服開始、ベタメタゾンならびにジメチルイソプロピルアズレン外用薬を開始し、2週間後の36日目に経過をみたところ、胸腹部に掻痒痕、胸部に円形びらんが散在し、左膝伸側に水疱がみられ、水疱性類天疱瘡を疑う所見であった。そのため、

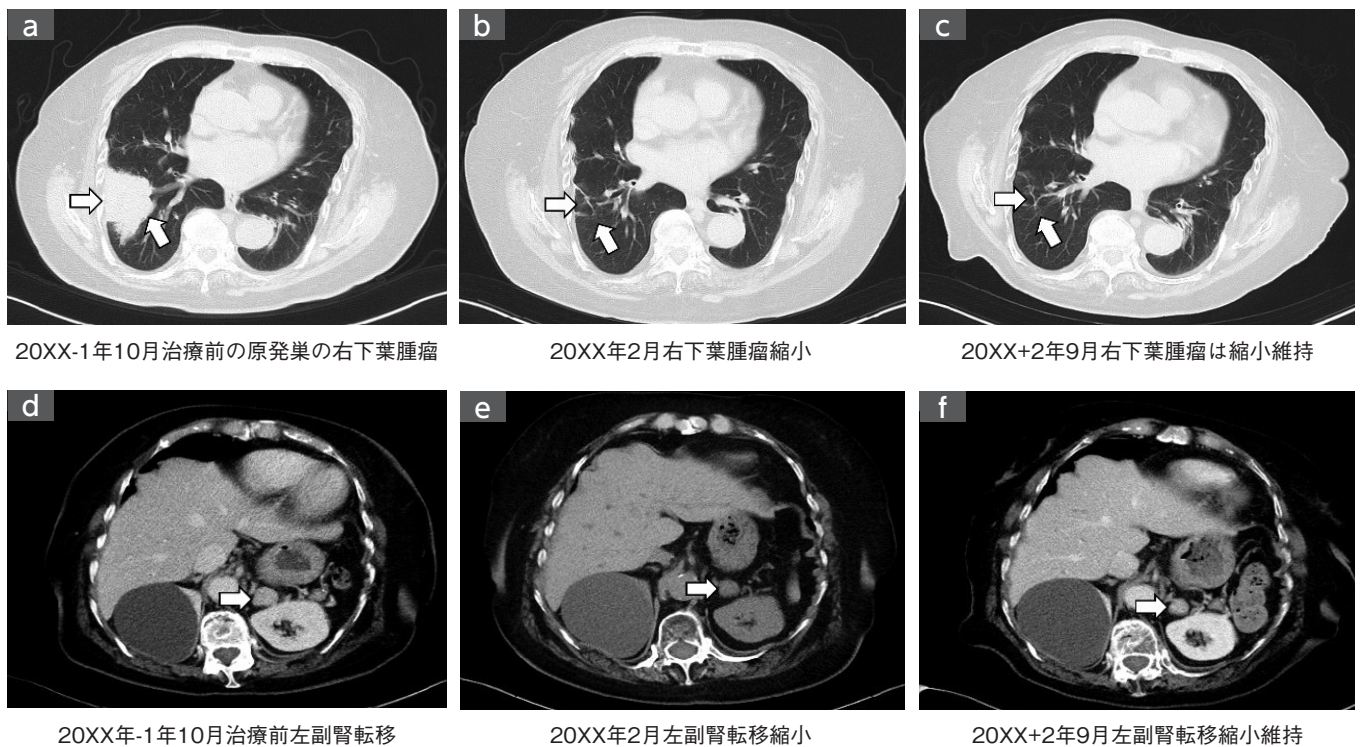


図1 胸腹部造影CT

血液検査で自己抗体検査を行い、皮膚生検を行った。

血液生化学所見：白血球 7800/ μ L、CRP 1.03mg/dL、好中球 66.9%、好酸球 7.3%、リンパ球18.2%、単球 6.8% であり、ほかに特記すべき異常値はみとめなかった。

抗BP180抗体 <3.0 U/ml、抗デスマogleイン1抗体 <3.0 U/ml、抗デスマogleイン3抗体 <3.0 U/mlであった。

病理組織学的所見（皮膚生検）：表皮の形態は概ね保たれ、表皮下に水疱形成を認める。水疱内にはfibrinを背景に好酸球主体の炎症細胞浸潤が見られ、真皮上層血管周囲にリンパ球・好酸球主体の軽度炎症細胞浸潤を認める。免疫染色にて基底膜にC3 (++)、IgG (+)。Subepidermal vesicular dermatitisで、bullous pemphigoid（水疱性類天疱瘡）を第一に考える。(図2)

経過：当初、腫瘍随伴性類天疱瘡も鑑別とした。しかし、腫瘍のコントロールは大変良好で原発巣は著明な縮小ならびに左副腎転移についても縮小維持し、新規病変もみられず、PRを維持していたことから、病勢と皮疹出現ならびに増悪と合致しない経過であり、ICIであるベムプロリズマブ

を使用中であることから、irAEによる水疱性類天疱瘡である可能性が高いと診断した。プレドニゾロン（prednisolone：PSL）を0.5mg/kg・日で開始し、漸減した。

PSLが5mg/日となると再燃傾向となるため維持量としてPSL 5mg/日を投与継続した。非小細胞肺癌に対しては、20XX年2月の6サイクル目のベムプロリズマブ投与を最後に、中止したままとし、画像ならびに腫瘍マーカーでの定期経過観察とした。20XX+2年9月の胸腹部造影CTで、原発性肺癌は縮小維持したままであり（図1 c、f）、2年半以上の長期無増悪生存期間を更新中である。

【考 察】

ベムプロリズマブはPD-L1陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対して用いられる抗PD-L1 モノクローナル抗体である。従来 of 細胞障害性抗癌剤、分子標的薬治療に加えてICIによる免疫療法が治療の選択肢に加わったことで治療戦略も大きく変わり、Overall Survival (OS) ならびにprogression free survival (PFS) の延長に大きく寄与し

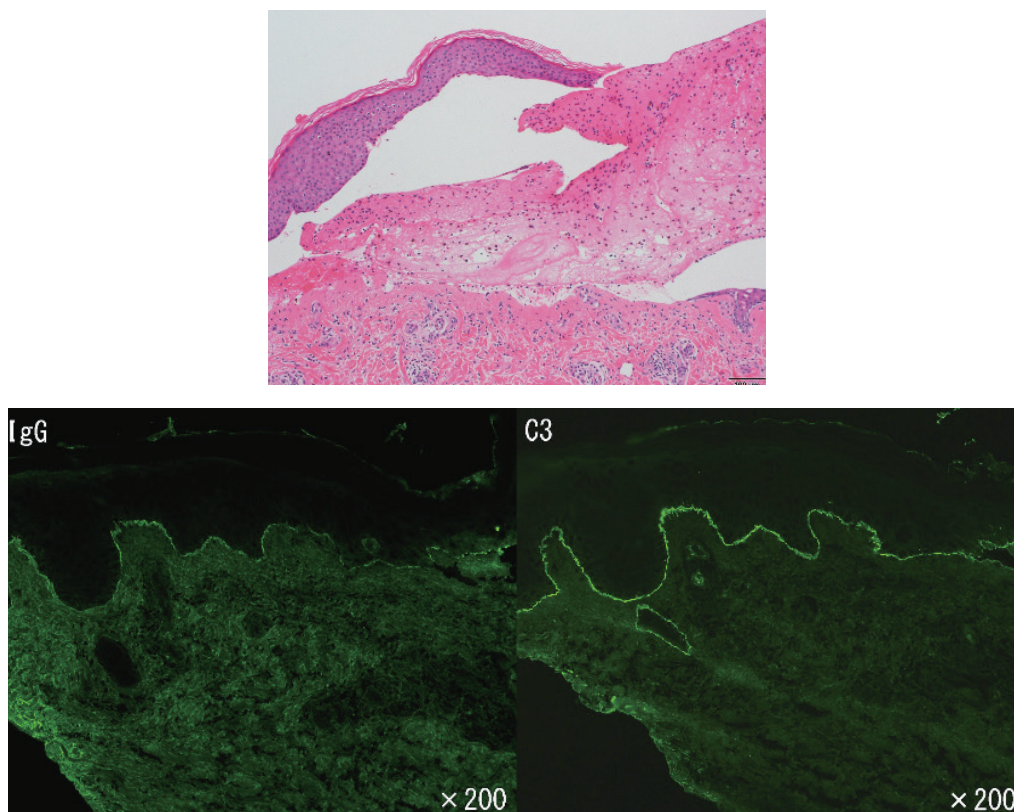


図2 病理学的所見（皮膚生検）

Hematoxylin-eosin 染色で表皮下水疱内にはfibrinを背景に好酸球主体の炎症細胞浸潤が見られ、真皮上層血管周囲にリンパ球・好酸球主体の軽度炎症細胞浸潤を認める。免疫染色にて基底膜にC3(++）、IgG(+）。

ており、非小細胞肺癌へはPD-1/PD-L1阻害剤はニボルマブNivolumabの適応を皮切りに、ペムプロリズマブ・アテゾリズマブ Atezolizumab・デュルバルマブ Durvalumab、cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4) 阻害剤であるイピリムマブ Ipilimumabが適応薬剤となっている。このうち、PD-L1 TPSが免疫染色で高発現であれば、一次治療からペムプロリズマブ治療の選択が可能である¹⁾。

ICIは、従来の細胞障害性抗癌剤とは異なり、irAEが多数報告されているが、肺障害、皮膚障害、内分泌障害、大腸炎などが多く、水疱性類天疱瘡の報告例は少数である。

水疱性類天疱瘡は、表皮基底膜部抗原 (collagen XVII【BP180/BPAG2, BP230 /BPAG1】) に対する自己抗体により表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症であり、全身の皮膚に多発する掻痒を伴う浮腫性紅斑と緊満性水疱を特徴とする^{2) 3)}。確定診断には、組織診断だけではなく蛍光抗体直接法による表皮基底膜部のIgGや補体の線状沈着の確認も有用であり、ICI投与歴や皮膚所見と合わせて、積極的に皮膚生検を行うことが勧められる。

ペムプロリズマブ使用中に水疱性類天疱瘡を発症した症例報告としては、悪性黒色腫や腎細胞癌に対してペムプロリズマブを使用した症例報告が散見されるものの^{4) 5)}、進行・再発非小細胞肺癌にペムプロリズマブを使用した症例

は非常に希少で、かつ、ペムプロリズマブ中止後の腫瘍再増悪や予後を追えている報告はまだない。PubMedによる検索のうち、非小細胞肺癌症例にペムプロリズマブを使用し水疱性類天疱瘡を発症した症例報告論文において詳細記載がなされている5症例^{6)~10)} ならびに本症例を表1に報告する。症例は女性が多く、平均73.2歳と高齢であった。水疱性類天疱瘡の発症時期、ペムプロリズマブ投与サイクル数には、ばらつきがみられた。内服PSLでの治療で概ね改善しているが、メチルプレドニゾロンの点滴投与やリツキシマブの投与が必要となる症例もあり、発症の早期発見と診断・治療介入が必要であると考えられた。なお、原発性肺癌に関するPFSやOSなどの転帰については不明で、1症例が慎重にペムプロリズマブの再投与をおこなっている。

本症例では、水疱性類天疱瘡の発症後は、肺癌への薬物治療をおこなっておらず、ペムプロリズマブ中止後も無増悪生存をしており、irAE発症とICI治療の抗腫瘍効果との関連性が予想される。ICI治療とすべてのirAE発症に関するメタ解析¹¹⁾ で、Hussainiらは、irAE発症例において抗腫瘍効果 (全奏効率)、PFS、OSで有意に良好であったと報告している。ICI治療に伴う皮膚障害と抗腫瘍効果に関しては、苔癬様皮膚炎、海綿状皮膚炎、白斑などの皮膚障害がICI治療の抗腫瘍効果と生存率に寄与するといわれている^{12) 13)} が、

表1 ペムプロリズマブ使用中に水疱性類天疱瘡を発症した非小細胞肺癌

著者	性別	年齢 (歳)	原疾患	ペムプロリズマブ投与サイクル	ペムプロリズマブ開始後の類天疱瘡発症時期	水疱性類天疱瘡への治療	ペムプロリズマブ再開有無	転帰
Sugawara, et al.	女性	72	肺癌	6サイクル	3カ月	内服PSL	無	類天疱瘡発症29日で呼吸状態悪化で死亡
Cosimati A, et al.	女性	70	非小細胞肺癌	26サイクル	18カ月	ドキシサイクリン、ニコチンアミド、およびプロピオン酸クロバタゾール	無記載	不明
Sharma P, et al.	女性	76	肺腺癌	2サイクル→6サイクルで診断	2カ月で発症→3カ月で診断	内服PSL→リツキシマブ併用	無し	不明
Qiu C, et al.	女性	79	肺腺癌	14サイクル	11カ月	内服PSL→点滴m→PSL	無	4週で類天疱瘡改善、肺癌予後不明
増本ら	男性	69	肺多型癌	10サイクル→14サイクルで診断	6カ月で発症→9カ月目で診断	内服PSL	改善後再開	不明 (ペムプロリズマブ再開)
本症例	女性	73	非小細胞肺癌	6サイクル	4カ月	内服PSL	再開せずにPR維持	2年6カ月以上の肺癌無増悪生存

ICI関連水疱性類天疱瘡の発症と抗腫瘍効果ならびに生存率への寄与については、悪性黒色腫への治療に関する報告が多くふくまれており、肺癌におけるICI関連水疱性類天疱瘡発症と抗腫瘍効果と生存率については報告がない。

増本らの報告¹⁰⁾では、ICI関連水疱性類天疱瘡を発症しPSL投与を要したが、PSL2.5mg/日の維持量となったのちに、慎重にペムブロリズマブを投与し、抗腫瘍効果を得て肺癌コントロールを行っているという報告がみられたが、ペムブロリズマブ中止後も抗腫瘍効果が長期得られているという報告は過去にはみられなかった。

ICI治療において、水疱性類天疱瘡はirAEとして稀であり、発症初期に診断することが難しいが、皮膚科との診療連携を密に行い、診療を進めることが望ましく、また、抗腫瘍効果（全奏効率）ならびにICI中止後のPFS、OSについてのデータの蓄積が必要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表に関して申告なし。

【参考文献】

- 1) 日本肺癌学会：肺癌診療ガイドライン 2019年版，2020年版，2021年版。金原出版，東京，2019，2020，2021
- 2) 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン作成委員会。類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン。日皮会誌 2017；127：1483-521.
- 3) Miklós Sárdy, et al. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 2013 Nov；69（5）：748-753.
- 4) Christina W. Sun, et al. Pembrolizumab-induced bullous pemphigoid. JAAD Case Reports 2019；5：362-4.
- 5) Bieber AK, Yin L, Lo Sicco K. Pruritus and Tense Bullae After Discontinuation of Pembrolizumab in a Patient With Renal Cell Carcinoma. JAMA. 2020；324（14）：1453-4.
- 6) Sugawara A, Koga H, Abe T, Ishii N, Nakama T. Lichen planus-like lesion preceding bullous pemphigoid development after programmed cell death protein-1 inhibitor treatment. J Dermatol. 2021；48（3）：401-4.
- 7) Cosimati A, Rossi L, Didona D, Forcella C, Didona B. Bullous pemphigoid in elderly woman affected by non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab: A case report and review of literature. J Oncol Pharm Pract. 2021；27（3）：727-33.
- 8) Sharma P, Barnes M, Nabeel S, LiPera W. Pembrolizumab-Induced Bullous Pemphigoid Treated With Rituximab. JCO Oncol Pract. 2020；16（11）：764-6.
- 9) Qiu C, Shevchenko A, Hsu S. Bullous pemphigoid secondary to pembrolizumab mimicking toxic epidermal necrolysis. JAAD Case Rep. 2020；6（5）：400-2.
- 10) 増本 駿ら。ペムブロリズマブ投与中に水疱性類天疱瘡を発症した肺多形癌の1例。日呼吸誌 2021；10（5）：411-414.
- 11) Syed Hussaini, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors – A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews 92（2021）102134.
- 12) Nelson CA, et al. Bullous pemphigoid after anti PD-1 therapy：a retrospective case-control study evaluating impact on tumor response and survival outcomes. J Am Acad Dermatol 2020；S0190-9622（20）30048-7.
- 13) Yung-Tsu Cho, et al. Cutaneous immune-related adverse events among Taiwanese cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors link to a survival benefit. Scientific Reports（2022）12：7021.