

●症 例

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

増本 駿 河野 拓 常岡 祐希
長谷川真紀 山下 翔 河口 知允

要旨：症例は69歳，男性．肺多形癌（Stage IIIb）に対して加療中で，PD-L1免疫染色高発現であったため，3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，紅斑と水疱が出現し，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．ステロイド漸減後にペムブロリズマブを再開したが，皮膚所見の再燃なく抗腫瘍効果も持続した．水疱性類天疱瘡は稀な免疫関連有害事象であるが，早期発見のため皮膚症状の注意深い観察が必要である．

キーワード：ペムブロリズマブ，免疫関連有害事象，水疱性類天疱瘡，肺多形癌

Pembrolizumab, Immune-related adverse event (irAE), Bullous pemphigoid (BP), Pulmonary pleomorphic carcinoma

緒 言

ペムブロリズマブ（pembrolizumab）はprogrammed cell death ligand-1（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-1モノクローナル抗体である．その有害事象として肺障害，皮膚障害，大腸炎，内分泌障害など，従来の化学療法と異なる免疫関連有害事象（immune-related adverse event：irAE）が多数報告されているが，水疱性類天疱瘡（bullous pemphigoid：BP）をきたした例は少数である．また，肺多形癌は病勢の進行が速く，治療抵抗性で予後不良の疾患と考えられている．今回我々は，ペムブロリズマブ投与中にBPを発症しステロイド治療を要したが，漸減後にペムブロリズマブを再開継続でき，抗腫瘍効果が持続している肺多形癌の1例を経験したためここに報告する．

症 例

患者：69歳，男性．

主訴：なし．

既往歴：尿管癌術後，高血圧症，高尿酸血症，狭心症．

生活歴：喫煙20本/日×47年間．ヨード系造影剤アレルギーあり．

現病歴：20XX-3年6月，当院泌尿器科にて尿管癌に対して左腎尿管全摘術を施行された．同年9月のCTにて，頸部・縦隔リンパ節の腫大，右上葉結節影を認め，当科紹介となった．精査の結果，肺多形癌cT1aN3M0，Stage IIIbの診断となり，同年10月から化学放射線療法〔カルボプラチン（carboplatin）+パクリタキセル（paclitaxel）〕を施行した．20XX-2年8月に再発を認め，9月からドセタキセル（docetaxel）+ラムシルマブ（ramucirumab）を4コース施行し経過観察していたが，20XX-1年3月のCTで頸部と鎖骨上窩リンパ節の増大を認め，頸部リンパ節生検を施行したところ肺多形癌の再発の診断となった．Epidermal growth factor receptor（EGFR）遺伝子変異陰性，anaplastic lymphoma kinase（ALK）免疫染色陰性，c-ros oncogene1（ROSI）融合遺伝子陰性，PD-L1免疫染色高発現（tumor proportion score：TPS 75%）と判明し，20XX-1年5月からペムブロリズマブ200mg/body投与を開始した．その後リンパ節は縮小しcomplete response（CR）の判定となったため，ペムブロリズマブ投与を継続した．20XX-1年11月に10コース目を投与したが，同時期から体幹部に掻痒感を伴う紅斑が出現し，好酸球数732/μLと増加を認めた．Grade 1の皮疹と判断し，抗ヒスタミン薬〔ビラスチン（bilastine）〕内服を開始し，ペムブロリズマブは継続した．その後，掻痒感は改善したが，皮疹は残存した．20XX年1月には好酸球数1,056/μLまで上昇し，20XX年2月頃より両側大腿，前胸部，腰部に掻痒感を伴うGrade 2の紅斑が出現した．ステロイド軟膏の追加と抗ヒスタミン薬の変更〔ルパタジン（rupatadine）〕で皮疹は平坦化，退色

連絡先：増本 駿

〒815-8555 福岡県福岡市南区大楠3-1-1

福岡赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: shun.89820@gmail.com)

(Received 4 Mar 2021/Accepted 14 Jul 2021)

傾向となり、好酸球数も5月には341/ μ Lまで低下した。その後もペムプロリズマブによる抗腫瘍効果は持続したが、24コース投与後の20XX年10月にGrade 3の紅斑と水疱形成を認め、ペムプロリズマブによるirAEを疑い、休薬のうえで皮膚科へコンサルテーションした。

ペムプロリズマブ休薬時現症：身長169.0cm、体重72.6kg。Performance status 0、意識清明、体温36.7°C、血圧102/58mmHg、脈拍82回/分・整、経皮的動脈血酸素飽和度99%（室内気）。肺野に副雑音は聴取しない。自己免疫疾患を示唆する関節・筋・神経症状は認めない。頭部・体幹部・四肢に紅斑が散在し、一部に漿液性小水疱を認める（Fig. 1）。粘膜病変は認めない。

血液検査：白血球数7,900/ μ L、好酸球数237/ μ Lと正常範囲内であったが、抗BP180抗体108 U/mlと上昇を認めた。

胸部単純X線写真：右上肺野に索状影を認めたが、その他特記事項なし。

体幹部CT：頸部・縦隔・腹部に有意なリンパ節腫大はなく、明らかな再発所見は認めなかった。

臨床経過（Fig. 2）：血液検査で好酸球数は237/ μ Lと増加はなかったが、抗BP180抗体陽性と判明した。皮膚生検を施行したところ表皮下に水疱形成、好酸球を含む炎症細胞浸潤を認め（Fig. 3）、BPに矛盾しない所見だった。ペムプロリズマブは休薬のうえ、10月24日からプレドニゾロン（prednisolone：PSL）20mg/dayとミノサイクリン（minocycline：MINO）200mg/day内服を開始した。その後、水疱やびらんは消滅し、PSL 5mg/dayまで漸減した。この間は画像検査上CRを維持していたが、CEAは上昇傾向にあった。皮膚所見はGrade 1で安定しており、患者から治療再開の希望があったため、20XX+1年4月1日からペムプロリズマブ投与を再開した。現在はPSL 2.5mg/dayを維持し、ペムプロリズマブ投与を継続しているが、BPは増悪なく、抗腫瘍効果も持続している。

考 察

肺多形癌は肉腫様癌の一つに分類され、全肺癌の1%以下と稀な腫瘍である¹⁾。腫瘍増大が速く、化学療法・放射線療法に抵抗性で予後不良とされている²⁾³⁾。肺多形癌は、間葉細胞成分における癌腫の上皮間葉転換（epithelial mesenchymal transition：EMT）によって生じると考えられている⁴⁾が、このEMTが腫瘍組織内でのPD-L1発現に関与していると考えられており、PD-L1陽性率は70.5～90.2%と非小細胞肺癌のなかでは比較的高いという報告も認められる⁵⁾⁶⁾。肺多形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）の奏効例は多数報告されており⁷⁾⁸⁾、殺細胞性抗癌剤の効果が限られるなかでICIは肺多形癌における



Fig. 1 Erythema and blisters on the right femur.

重要な治療選択肢と考えられる。

BPはBP180、BP230などの表皮基底膜部抗原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、臨床的には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⁹⁾。ICI治療に伴う皮膚障害は頻度の高いirAEであるが、非特異的な発疹、掻痒、白斑などが多く¹⁰⁾、ICIに伴うBPは稀である。Siegelらによる単施設レトロスペクティブな報告によると、PD-1/PD-L1阻害剤を使用した約1%にBPを認めたとされており¹¹⁾、発症時期は平均6ヶ月程度であるが、12～18ヶ月以上経過して発症する例も報告されている¹²⁾¹³⁾。また、BP発症の報告はPD-1/PD-L1阻害剤で多くcytotoxic T-lymphocyte associated protein-4（CTLA-4）阻害剤での報告例は少数である¹²⁾¹⁴⁾。発症機序については、BP180が真皮表皮接合部だけでなく癌細胞表面にも発現しているため交差反応によってBPを発症すると推測されている¹⁴⁾。特発性BPとICI関連BPは臨床的にも組織学的にも特徴が類似している¹¹⁾が、ICI関連BPは投与を重ねるたびに顕在化するという報告があり、この臨床経過が特発性BPとの鑑別に有用と考えられる¹²⁾。BPの前駆症状である掻痒感や非特異的な皮疹はirAEの15～30%にも認められ、水疱が出現する前にICI関連BPを診断することは困難である。確定診断には組織診断だけでなく蛍光抗体直接法による表皮基底膜部での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併せてBPが疑われれば積極的に皮膚生検を行うことが勧められる¹⁴⁾。苔癬様皮膚炎、海綿状皮膚炎、白斑などの皮膚irAEの発症はPD-1/PD-L1阻害薬の抗腫瘍効果や生存率に寄与するとされているが、Nelsonらによるレトロスペクティブな報告によるとICI関連BPの発症も抗腫瘍効果と関連する可能性が示唆されている¹⁵⁾。しかし、これまでのICI関連BPの報告例はメラノーマなどの癌種が多く含まれており、肺癌におけるICI関連BPの発症頻度や予後は明らかではなく、今後も症例の集積が期待される。

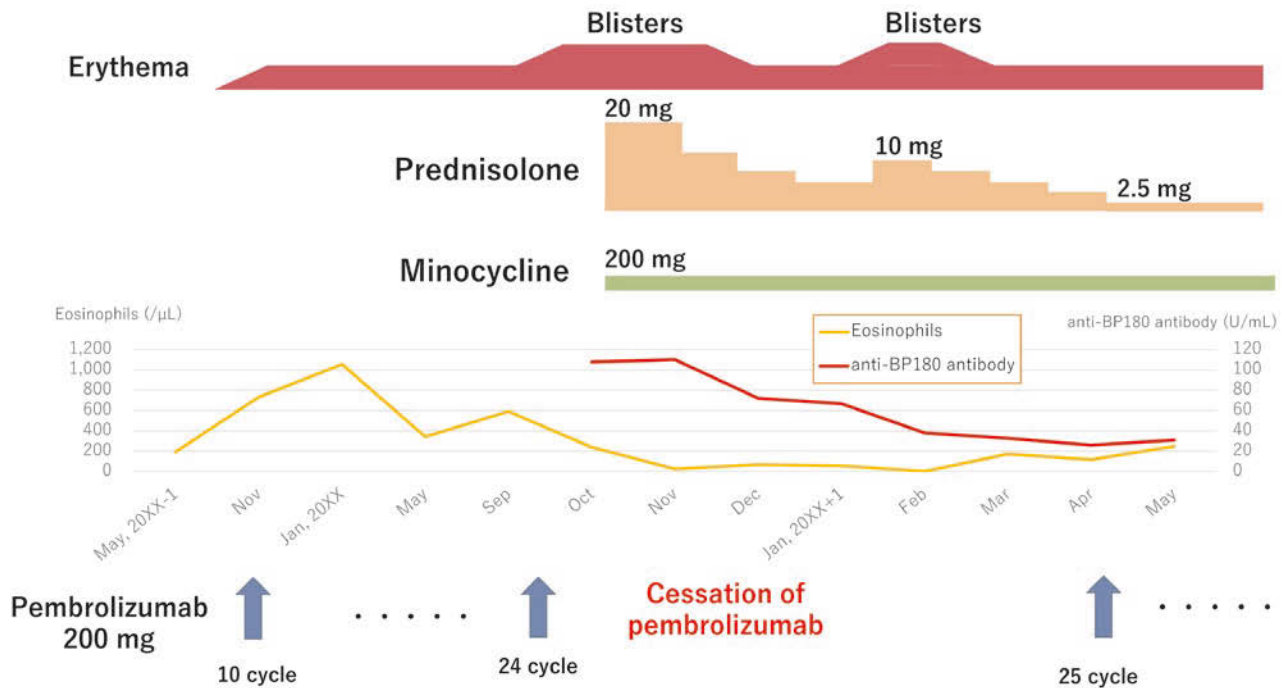


Fig. 2 Clinical course. Pembrolizumab was restarted after steroid tapering, and the antitumor effect persisted without relapse of skin findings.

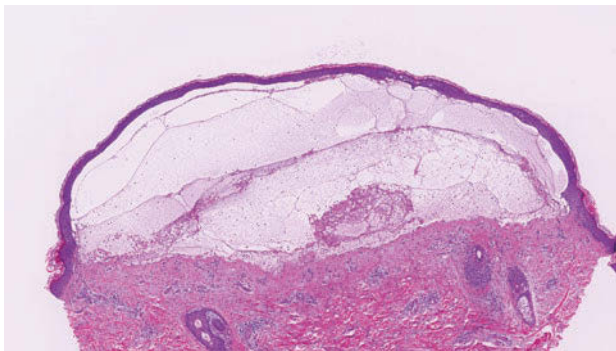


Fig. 3 Histology shows a subepidermal blister with mixed inflammatory infiltrate with eosinophils (hematoxylin-eosin staining, original magnification ×40).

本症例もペムブロリズマブ投与開始6ヶ月後に掻痒を伴う皮疹を認め、外用剤、抗ヒスタミン薬投与で経過観察していたが、17ヶ月後に水疱形成を認め、皮膚生検を行いようやく診断に至った。ICI関連BPの治療法は確立されておらず、特発性BPの治療に準じてステロイド外用や経口ステロイド投与、ミノサイクリン内服投与を行うが、治療に難渋しICI投与を中止した症例も多く認められる¹⁰⁾¹³⁾。本症例は外用ステロイドに加え、PSL 20mg/day、ミノサイクリン内服を行いBPの改善を認めた。肺多形癌に対してペムブロリズマブによる一定の治療効果を認めていたため、PSLを5mg/dayまで漸減して

からペムブロリズマブの再投与を行ったが、BPの再燃は認めずに経過している。

BPはirAEとして稀であり発症早期には皮膚所見のみで診断することが困難なことも多いが、ICI投与継続が困難となる症例もみられるため、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いと考えられた。

謝辞：本症例の診断と治療にご協力いただきました福岡赤十字病院病理診断科 西山憲一先生、北原大地先生、皮膚科 竹下弘道先生、森澤紘美先生に深謝申し上げます。

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

引用文献

- 1) Travis WD, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-60.
- 2) Bae HM, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer* 2007; 58: 112-5.
- 3) Tamura Y, et al. Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *BMC Res Notes* 2015; 8: 800.

- 4) Thierry JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumor progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-54.
- 5) Chang YL, et al. High co-expression of PD-L1 and HIF-1 α correlates with tumour necrosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 60: 125-35.
- 6) Kim S, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: comparison of sarcomatous and carcinomatous areas. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2698-707.
- 7) 大橋洋介, 他. Pembrolizumabによる治療を行った肺多形癌の2例. *肺癌* 2018 ; 58 : 969-74.
- 8) Domblides C, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in lung sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 860-6.
- 9) 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.
- 10) Curry JL, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 158-76.
- 11) Siegel J, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: a retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 1081-8.
- 12) Lopez AT, et al. A case of nivolumab-induced bullous pemphigoid: review of dermatologic toxicity associated with programmed cell death protein-1/programmed death ligand-1 inhibitors and recommendations for diagnosis and management. *Oncologist* 2018; 23: 1119-26.
- 13) Lopez AT, et al. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol* 2018; 57: 664-9.
- 14) Tsiogka A, et al. Bullous pemphigoid associated with anti-programmed cell death protein 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy: a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2021; 101: adv00377.
- 15) 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.

Abstract

Pembrolizumab-induced bullous pemphigoid in a patient with pulmonary pleomorphic carcinoma

Shun Mashimoto, Hiromu Kawano, Yuki Tsuneoka, Maki Hasegawa,
Sho Yamashita and Tomonobu Kawaguchi
Department of Respiriology, Fukuoka Red Cross Hospital

This is the case of a 69-year-old man diagnosed with pulmonary pleomorphic carcinoma (Stage IIIb) who had a recurrence after chemoradiotherapy. The patient received pembrolizumab as a third-line treatment for high expression of PD-L1. Erythema and blisters were observed, and his skin biopsy showed bullous pemphigoid. The skin eruption improved after cessation of pembrolizumab and systemic corticosteroid therapy. Pembrolizumab was restarted after steroid tapering, and the antitumor effect persisted without relapse of skin findings. Although bullous pemphigoid is a relatively rare immune-related adverse event, consistently monitoring cutaneous symptoms for early detection is important.