

●症 例

非小細胞肺癌に対してペムブロリズマブ投与中に
水疱性類天疱瘡を発症した2症例北村 悠^a 福井 聖周^a 塚本 旭宏^a
佐々木優佳^a 柳瀬 恒明^a 大倉 宏之^b

要旨：ペムブロリズマブ (pembrolizumab) による免疫関連有害事象のなかで、水疱性類天疱瘡の報告が散見される。また水疱性類天疱瘡を発症した症例では、抗腫瘍効果が得られやすいとの報告もみられる。治療はテトラサイクリンやステロイドの局所療法・全身投与などが行われるが難治症例もあり、正確な早期診断・初期治療および皮膚科・病理診断科などとの連携が不可欠である。今回我々は、非小細胞肺癌に対してペムブロリズマブ投与中に水疱性類天疱瘡を発症した2症例を経験したため報告する。

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、非小細胞肺癌

Pembrolizumab, Immune-related adverse event (irAE), Bullous pemphigoid (BP),
Non-small cell lung cancer

緒 言

ペムブロリズマブ (pembrolizumab) は、免疫チェックポイント阻害薬 (immune-checkpoint inhibitor: ICI) の一つである抗PD-1モノクローナル抗体であり、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) が多数報告されている。重度の皮膚障害は稀だが、本剤との因果関係が否定できない水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid: BP) の報告が散見され、その他の皮膚障害との区別が困難であることも多いため注意を要する。

症 例

【症例1】

患者：85歳，女性。

主訴：全身紅斑，緊満性水疱。

既往歴（治療薬）：完全房室ブロックで恒久的ペースメーカー植え込み後，高血圧症（アンジオテンシン変換酵素阻害薬，カルシウム拮抗薬，β遮断薬），脂質異常症（HMG-CoA還元酵素阻害薬）。

生活歴：非喫煙者，家具販売店。

現病歴：20XX-3年9月に前医で右上葉肺腺癌・多発縦隔リンパ節転移cT2bN3M0 Stage III Bと診断され，ドライバー遺伝子変異/転座は陰性，PD-L1高発現 [TPS (tumor proportion score) 90%] であった。20XX-3年11月に当院に転医し，化学放射線療法は希望せず，一次治療としてペムブロリズマブ単剤療法（200mg・3週ごと）を開始した。20XX-1年1月より四肢紅斑が出現し，皮膚生検で扁平苔癬様薬疹と診断。抗BP180抗体は陰性であり，ステロイド外用のみで軽快した。ペムブロリズマブは休薬せず計55コース継続し，腫瘍縮小を維持していたが，20XX年1月より四肢優位に全身紅斑・緊満性水疱が出現したため，皮膚科に再度コンサルトし皮膚生検でBPと診断。抗BP180抗体は陽性であり，ステロイドの全身投与を開始する方針となった。

ステロイド開始時現症：身長149.8cm，体重51.7kg，performance status (PS 1)，体温36.5℃，脈拍69回/分。血圧145/71 mmHg，SpO₂ 98%（室内気），呼吸音は清，副雑音なし。手指に緊満性水疱が多発し，体幹部・下肢に浮腫性紅斑あり（Fig. 1），粘膜病変なし，Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI) 17-17-0点。

血液検査：白血球7,270/μL，好酸球1,018/μL (14.0%)，CRP 0.76 mg/dL，抗BP180抗体75.4 U/mL。

胸腹骨盤CT：右上葉原発巣・縦隔リンパ節転移は縮小を維持し，明らかな再発なし。間質性肺炎患なし。

皮膚生検：表皮下で真皮と離れた表皮下水疱の形成がみられ，水疱内には漿液とともに好酸性・顆粒状の細

連絡先：北村 悠

〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1

^a 国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学呼吸病態学
（第2内科）

^b 同 循環病態学（第2内科）

(E-mail: zbr.yk.820@gmail.com)

(Received 30 Oct 2023/ Accepted 13 Feb 2024)



Fig. 1 Erythema blister formation over the body. A: Before treatment. B: After treatment.

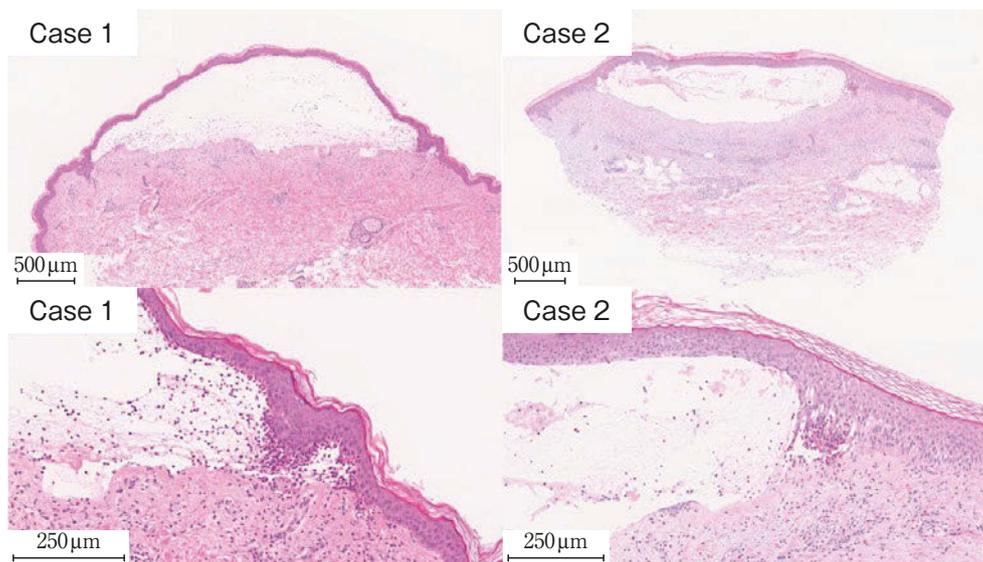


Fig. 2 Subepidermal blistering formation was present, separated from the dermis under the epidermis. Inflammatory cell infiltration was confined to the papillary dermis. The blisters were infiltrated with a mixture of eosinophils and neutrophils with granular eosinophilic cytoplasm. Serous fluid was also present.

胞質を有した好酸球と好中球が混在して浸潤している (Fig. 2)。蛍光抗体直接法 (direct immune fluorescence : DIF) で基底膜と表皮細胞間にIgGや補体の線状沈着を認める。

臨床経過：20XX年2月下旬よりミノサイクリン (minocycline : MINO) 200mg/日、3月初旬よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日を開始し、ペムプロリズマブは200mg・6週ごとに投与間隔を延長して継続した。紅斑・水疱は消退傾向が得られ、9月にはPSL

7mg/日まで漸減した。その後irAE腸炎を併発しPSL増量・ペムプロリズマブ休薬を要したが、その後はPSL 10mg/日を維持量とし、ペムプロリズマブは同量で再開、奏効を維持している。

【症例2】

患者：80歳，男性。

主訴：全身紅斑，緊満性小水疱。

既往歴（治療薬）：冠動脈疾患（β遮断薬，カルシウム

拮抗薬、サイアザイド系利尿薬)、2型糖尿病(SGLT-2阻害薬、持効型+超速効型インスリン)。

現病歴:20XX-6年3月に右下葉肺扁平上皮癌に対して右下葉切除術+ND2a-1郭清を施行し、術後病期はpT1cN2M0 Stage IIIAであり術後補助化学療法としてカルボプラチン(carboplatin)+ビノレルピン(vinorelbine)計4コースを実施した。20XX-4年2月に左副腎結節が出現、増大傾向を認め、腹腔鏡下左副腎切除術により肺扁平上皮癌の副腎転移再発と診断した。20XX-4年3月よりペムプロリズマブ(200mg・3週ごと)を開始し、経過良好であったが、20XX-3年より全身皮疹が出現した。近医皮膚科でアトピー性皮膚炎としてステロイド外用薬・光線治療・クライオセラピー等の治療を受けたが増悪傾向であったため、20XX年3月に当院皮膚科を紹介受診し、irAE皮膚障害を疑われ入院した。20XX年4月までに計63コース継続されていた。

入院時現症:身長173.0cm、体重73.8kg、PS 2、体温36.5℃、脈拍58回/分、血圧124/55mmHg、SpO₂ 98%(室内気)、心音・整、心雑音なし、呼吸音は清、副雑音なし、頭皮・体幹部に掻痒結節が多発し、浮腫性紅斑を認める。同部位に緊満性小水疱が散在する(Fig. 1)。BPDAI 72-51-0点。

血液検査:白血球数9,230/ μ L、好酸球数2,769/ μ L、CRP 2.35mg/dL、抗BP180抗体3,580U/mL。

胸腹骨盤CT:右下葉切除術後、左副腎摘出術後、明らかな再発なし。

皮膚生検:症例1と同様の所見

臨床経過:ペムプロリズマブを休薬し、3月下旬よりMINO 200mg/日、4月初旬よりPSL 60mg/日を開始した。紅斑や水疱は消退傾向が得られ、PSL 17.5mg/日まで漸減・ペムプロリズマブは再開していないが、腫瘍再発およびBP再燃はみられていない。

考 察

BPは、表皮基底膜接着構造のヘミデスモソームに対する自己抗体が表皮下裂を引き起こし、皮膚の水疱形成をもたらす自己免疫性水疱性皮膚疾患である¹⁾。血中の好酸球やIgEが高値となる症例が多いが、病勢との相関は明らかでない。IgG抗表皮基底膜部抗体の標的抗原はBP180とBP230であり、BP180 NC16a領域のELISA法およびCLEIA法が保険収載されている。また種々の薬剤(抗菌薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、ループ利尿薬など)との関連が知られており²⁾、近年ではDPP-4阻害薬の報告が増加している³⁾。今回の2症例目では、もともとカルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の長期内服歴があり、BP発症への関与は否定できないものの、BP発症時期に

おけるペムプロリズマブ以外の被疑薬の開始は確認されなかった。

特発性BPの治療は、国際基準として用いられるBPDAIに準じて重症度を判定し、軽症では局所外用療法に加えてテトラサイクリンや少量ステロイド(PSL 0.2~0.3mg/kg/日)、中等症以上では中等量~大量のステロイド(PSL 0.5~1mg/kg/日)内服療法を行い、効果不十分な場合はアザチオプリン(azathioprine)やシクロホスファミド(cyclophosphamide)などの免疫抑制剤・ステロイドパルス療法・免疫グロブリン療法・血漿交換療法・シクロホスファミドパルス療法などを適宜追加する⁴⁾。最近ではリツキシマブ(rituximab:抗CD20モノクローナル抗体)やデュピルマブ(dupilumab:抗IL-4/13受容体モノクローナル抗体)⁵⁾⁶⁾の有効性が報告されている。本症例では、中等量のステロイド内服療法のみで寛解が得られ、追加治療は要さなかった。

ICI関連BPは、ペムプロリズマブについては非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相試験では報告がなく、その他の癌種に対する臨床試験でも数例の報告に留まる。癌種によらずICIを使用された患者を対象とした水疱性皮膚免疫関連有害事象の多施設共同後方視的観察研究では、ペムプロリズマブを投与された症例が59%含まれており、BPの発症率は0~3%、発症期間の中央値は12ヶ月、症状発現期間の中央値は6ヶ月と報告されている⁷⁾。本症例では、発症時期と重症度は、症例1が26ヶ月で中等症、症例2が12ヶ月で重症であった。BP症の診断に関しては、症例2のように発症初期には明らかな水疱形成がなく、紅斑のみが出現する症例もあるため注意を要する。抗BP180抗体は診断に有用であるが、ICI関連BPでは偽陰性もみられるため、皮膚生検で表皮真皮結合部における自己抗体の線状沈着を蛍光抗体直接法で検出することが重要である⁸⁾。

ICI関連BPに対する治療は特発性BPに準ずるが、PSL投与を継続しながらICIを再開しBPの寛解維持が可能となる症例がある一方で⁹⁾、断続的に病変の発生を繰り返す症例も報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。ICIの投与量や投与間隔がBPの発症率や治療反応性に影響するかは、現時点では明らかでない。

非小細胞肺癌においてirAEを発症した場合に全生存期間の延長がみられた報告が散見され¹²⁾、また、irAE皮膚障害を発症した場合に抗腫瘍効果が得られやすいとの報告もみられる。ICI開始後6ヶ月以内にirAE皮膚障害を発症した症例とそうでない症例との生存期間を比較した約7,000人のコホート研究では、皮膚障害を発症した症例では生存期間が延長される可能性が示唆された¹³⁾。

BPを発症した症例のみでの予後についての解析は見つからなかったが、本症例では、症例1はStage III期・症

例2はオリゴ転移術後なので、一般的なStage IV・再発症例よりは条件は良いが、いずれも50ヶ月以上の奏効が得られている。さらに、非小細胞肺癌において血清中抗BP180IgG抗体価がICIの抗腫瘍効果や予後と相関するとの報告もあり¹⁴⁾、これはBP180が表皮真皮結合部のみでなく腫瘍細胞表面にも発現していることに起因すると推測されている¹⁵⁾。

BPはirAE皮膚障害のなかでは稀であるが、正確な早期診断と初期治療が重要であり、皮膚科・病理診断科をはじめとする診療科および職種を超えた連携が必要である。

謝辞：本症例の診断と治療にご協力いただきました岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍病理学教室 大久保貴史先生、形態機能病理学教室 野村柗介先生、岐阜大学医学部附属病院病理部 小林一博先生、宮崎龍彦先生、皮膚科学教室 岩田浩明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) Venning VA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1200-14.
- 2) Lloyd-Lavery A, et al. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 58-62.
- 3) Béné J, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French pharmacovigilance database. *Br J Dermatol* 2016; 175: 296-301.
- 4) 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.
- 5) Brown AM, et al. Systemic treatment of cutaneous adverse events after immune checkpoint inhibitor therapy: a review. *Dermatitis* 2023; 34: 201-8.
- 6) Zhao L, et al. Evaluation of dupilumab in patients with bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2023; 159: 953-60.
- 7) Kawsar A, et al. Checkpoint inhibitor-associated bullous cutaneous immune-related adverse events: a multicentre observational study. *Br J Dermatol* 2022; 187: 981-7.
- 8) Sadik CD, et al. Retrospective analysis of checkpoint inhibitor therapy-associated cases of bullous pemphigoid from six German dermatology centers. *Front Immunol* 2021; 11: 588582.
- 9) Ványai B, et al. Cutaneous metastases at the sites of pembrolizumab-induced bullous pemphigoid lesions in a patient with melanoma. *Immunotherapy* 2022; 14: 1377-82.
- 10) Lopez AT, et al. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol* 2018; 57: 664-9.
- 11) Mari R, et al. Durable disease control and refractory bullous pemphigoid after immune checkpoint inhibitor discontinuation in metastatic renal cell carcinoma: a case report. *Front Immunol* 2022; 13: 984132.
- 12) Raynes G, et al. Immune-related adverse events, biomarkers of systemic inflammation, and survival outcomes in patients receiving pembrolizumab for non-small-cell lung cancer. *Cancers* 2023; 15: 5502.
- 13) Tang K, et al. Association of cutaneous immune-related adverse events with increased survival in patients treated with anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy. *JAMA Dermatol* 2022; 158: 189-93.
- 14) Hasan Ali O, et al. BP180-specific IgG is associated with skin adverse events, therapy response, and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 854-61.
- 15) Panariello L, et al. Bullous pemphigoid and nivolumab: dermatologic management to support and continue oncologic therapy. *Eur J Cancer* 2018; 103: 284-6.

Abstract**Pembrolizumab-induced bullous pemphigoid
in non-small cell lung cancer: a two-case report**

Yu Kitamura^a, Masachika Fukui^a, Akihiro Tsukamoto^a,
Yuka Sasaki^a, Komei Yanase^a and Hiroyuki Okura^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tokai National Higher
Education and Research System, Gifu University

^bDepartment of Cardiology, Tokai National Higher Education
and Research System, Gifu University

While pruritus and erythema multiforme are known immune-related adverse skin reactions associated with pembrolizumab, cases of bullous pemphigoid have also been reported. Notably, reports suggest that patients who develop bullous pemphigoid may be more likely to experience anti-tumor effects against cancer. Treatment typically involves the use of topical steroids and systemic administration. However, it is important to note that severe cases have been documented, emphasizing the importance of prompt action and collaboration with dermatologists and pathologists. In this report, we present two cases of bullous pemphigoid occurring during pembrolizumab treatment in patients with non-small cell lung cancer.