

免疫チェックポイント阻害薬関連類天疱瘡の全国予備調査結果の解析

研究分担者 氏家英之

北海道大学皮膚科

教授

研究分担者 青山裕美

川崎医科大学皮膚科

教授

研究要旨

類天疱瘡群は表皮基底膜部に自己抗体が線状に沈着する表皮下水疱症である。近年免疫チェックポイント阻害薬使用中あるいは使用後に水疱性類天疱瘡が発症した報告が相次いでおり、あたらしい薬剤性類天疱瘡として注目を集めているが、国内での実態は未調査である。全国12施設を対象とした、全国実態調査の予備調査を実施し、9施設より23例の回答が得られた。この予備調査結果を解析し、それをもとに調査票をブラッシュアップした。現在、全国調査を開始している。

A. 研究目的

類天疱瘡の新たなリスク因子として、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が注目されている。ICIは、様々な免疫細胞の働きを抑制するPD-1やPD-L1、CTLA-4を阻害することで、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる薬剤である。現在本邦では、抗PD-1抗体としてニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、抗PD-L1抗体としてアベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、抗CTLA-4抗体としてイピリムマブ、トレメリムマブが使用されている。大きな効果が得られる一方、多くの症例で副作用として免疫関連副作用（irAE）が生じる。irAEは多くの臓器がターゲットとなるが、皮膚にも紅斑や白斑な様々な症状を来し得る。近年、ICI投与後に生じた類天疱瘡（ICI関連類天疱瘡）の報告が増加しており発症頻度はICI投与患者の約0.4～1%との報告もあり^{1,2}、その病態や発症リスク因子、適切な対処方法を明らかにすることが喫緊の課題となっている。そのため、国内での状況を把握すべく全国調査を行う予定で、令和5年度は国内12施設を対象に予備調査を開始し、9施設より回答が得られたので、ここに解析結果を報告する。

B. 研究方法

ICI関連類天疱瘡の実態を把握し診療ガイドラインの最適化に資するデータを得るために、以下のClinical question（CQ）を設定し、調査票を作成した。

CQ1 どういう患者にICI類天疱瘡が生じやすいのか（患者背景、癌種など）？

CQ2 ICIを中止すると類天疱瘡は改善するか？

CQ3 ICIを中止すると癌の予後はどうなるか？

CQ4 ICIを使用しながら類天疱瘡を治療した場合、類天疱瘡は改善するか？

CQ5 ステロイド内服治療を行った場合、癌の予

後はどうか？

全国調査を実施する前に、まずは全国12施設を対象に予備調査を実施することとした。質問紙法（郵送）を用いて既存情報を収集している。調査票の項目としては、性別、年齢、身長、体重、既往症、併用薬、水疱症の種類、ICI開始日、水疱症発症日、水疱症診断日、悪性腫瘍の種類とStage、ICIの種類と投与量、併用した抗がん剤、放射線治療の有無、悪性腫瘍の経過、水疱症の治療内容および経過、BPDAI、皮疹の詳細、採血検査結果、病理検査結果、免疫学的検査結果、免疫関連副作用（irAE）の有無とした。

（倫理面への配慮）

本研究実施にあたり、北海道大学病院倫理委員会の承認を得た。承認番号：生022-0142

C. 研究結果

予備調査として調査票示す全国11施設に送付したところ、以下の9施設から計23例の臨床情報を得ることができた。

大阪公立大学皮膚病態学

川崎医科大学附属病院皮膚科

川崎医科大学総合医療センター皮膚科

久留米大学医学部皮膚科

熊本大学病院皮膚科

東京女子医科大学皮膚科

名古屋大学医学部附属病院皮膚科

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室

9施設から計23例の情報を収集した。

年齢の中央値は74歳で男女比は16:7であった。既往歴として、糖尿病が最多の9例（39.1%）、次いで脳梗塞の2例（8.7%）であった。併用薬として、DPP-4阻害薬が最多の7例（30.4%）、ルー

ブ利尿剤が2例(8.7%)だった。原病の腫瘍の種類は、肺癌が最多の9例(39.1%)、その他、口腔がん・咽頭がん・腎がん・泌尿器がん・肝臓がんがそれぞれ2例(8.7%)であった。悪性腫瘍のステージは、ステージ1が2例、ステージ3が5例、ステージ4が9例、不明が7例で、ステージ3以上の進行期が大半であった。使用された免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、ニボルマブが最多の10例、次いでペムブロリズマブが9例、アテゾリズマブが2例、ニボルマブ+イピリムマブが2例だった。併用治療として、放射線治療が6例、化学療法が7例で行われていた。

水疱症の種類は、水疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid: BP)が22例、粘膜類天疱瘡(mucous membrane pemphigoid: MMP)が1例だった。重症度(bullous pemphigoid disease area index: BPDAI)は軽症が3例(13%)、中等度が10例(43.5%)、重症が8例(34.8%)と、大半が中等症以上であった。水疱やびらんは全例でみられ、21例中7例は膨疹/紅斑が10点未満の非炎症型だった。また、20例中9例(45%)で粘膜疹がみられた。症状出現までの期間は、びらん/水疱が53.9週、膨疹/紅斑が47.2週、粘膜疹が51.8週で、膨疹/紅斑が水疱より先行している症例が多かった(図1)。

	びらん/水疱	膨疹/紅斑	粘膜症状
BPDAI (平均, 範囲)	29.0 (6-79) ※21例全例で水疱(+)	19.5 (0-52) ※21例中7例で10点未満 (非炎症型)	2.4 (0-15) ※20例中9例で粘膜疹あり
症状出現までの期間	53.9週 (6-166週)	47.2週 (4-166週)	51.8週 (4-166週)

図1 ICI 関連 BP の皮疹の種類別 BPDAI と症状出現までの期間

血中抗 BP180NC16a 抗体価は平均 587.3U/ml で、23 例中 3 例で陰性だった。抗 BP230 抗体は 4 例で測定されており、1 例のみ陽性だった。蛍光抗体直接法(DIF)は実施された 21 例全例で陽性で、C3 が 100%、IgG71.4%、IgA14.3%、IgM4.8%陽性だった。蛍光抗体間接法(IIF)は実施された 10 例中 7 例で陽性だった。1M 食塩水剥離皮膚を用いた IIF も 10 例で実施されており、全例で表皮側に陽性だった。

ICI は 23 例中 22 例(95.6%)で中止/中断されており、その理由として 15 例(68%)が類天疱瘡の発症のため、2 例(9%)が腫瘍の進行のため、他はそれ以外の理由あるいは不明であった。治療として 17 例でステロイド全身投与が用いられており、初期投与量として平均プレドニゾロン(PSL)28.1mg/day が投与されていた。その他に、22 例でステロイド外用剤、9 例でミノサイクリンが用

いられていた。ICI を中止された 22 例中 13 例(59.0%)で臨床的寛解が得られていたが、6 例(27.2%)では寛解が得られていなかった。ICI を継続した 1 例は寛解が得られていなかった。

BP 以外の irAE として、下垂体炎が 2 例(8.7%)、腸炎が 1 例(4.3%)みられた。また、その他の皮膚症状としては 4 例(17.4%)で湿疹、2 例(8.7%)で乾癬様皮疹がみられた。

D. 考察

今回得られた 23 例中 22 例が BP であり、既報告通り ICI 投与に伴い出現した自己免疫性水疱症として BP が圧倒的に多かった。30.4%と高頻度で DPP-4 阻害薬が併用されており、DPP-4 阻害薬と ICI が併用されることで、より BP を生じやすくなる可能性が示唆された。使用された ICI はニボルマブとペムブロリズマブが多く、これも既報告通りであったが、今後ほかの ICI の使用頻度が増えてくると変わってくる可能性もある。

症状としては口腔粘膜疹が 45%で見られたが、通常の BP では口腔粘膜疹の出現頻度は 10~20%程度とされており³、海外の ICI 関連類天疱瘡 41 論文 58 症例の literature review でも 15%程度と報告されており⁴、今回の調査結果ではより高頻度であった。これが本邦の ICI-BP の特徴であるのか否かについてはより多数例による解析結果が待たれる。

興味深いことに、多くの症例で膨疹/紅斑の出現がびらん/水疱の出現より先行しており、平均では 6 週間ほど早かった。BP では前駆症状として水疱を伴わない紅斑が先行することがあるが、ICI 投与患者ではその傾向が顕著な可能性がある。Molina らは、2015 年から 2018 年の後向きの症例集積研究で ICI 関連類天疱瘡(15 例)と特発性の水疱性類天疱瘡(30 例)を比較したところ、ICI 関連類天疱瘡の方が瘙痒の先行期間が長かった(28 日間 vs 7 日間、 $p<0.001$)⁵。ICI によってまず皮膚の炎症が誘発され、遅れて自己抗体の産生や水疱形成が出現している可能性があり、今後、全国調査を行い、その傾向の有無をさらに詳細に検討していく。

ICI は 1 例以外全例で中止されていた。海外の報告では ICI を中止せずに BP を治療できる症例が多いという報告も散見されている⁶。今後、本邦での傾向をより詳細に検討し、海外の報告例と比較することで、より適切な対処法を提案したいと考えている。

治療として、大半(17 例)の症例でステロイド全身投与が行われており、PSL は 30mg/day 前後と中等量で投与されていた。一方、海外ではステ

ロイドを内服せずにコントロールできたとする症例も多く報告されており⁷、治療法に関してより詳細な検討が必要と考えられた。

参考文献

1. Siegel J, et al. J Am Acad Dermatol 2018;79:1081-8.
2. Nelson CA, et al. J Am Acad Dermatol 2022;87:1400-2.
3. Schmidt E, Zillikens D. Lancet 2013;381:320-32.
4. Tsiogka A, Bauer JW, Patsatsi. Acta Derm Venereol 2021;101:1497.
5. Molina GE, Reynolds KL, Chen S. Br J Dermatol 2020;183:1126-8.
6. Apalla Z, Lallas A, Delli F, et al. J Am Acad Dermatol, 2021;84:540-3.
7. Juzot C, Sibaud V, Amatore F, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35:e511-4.

E. 結論

ICI 関連類天疱瘡の予備調査を実施した。23 例の検討を行い、本邦での患者の特徴や治療法の傾向を把握することができた。今回の結果を踏まえて調査票をブラッシュアップしたので（関連資料 1）、それを用いて全国調査を実施する。既に全国 600 以上の施設に一次調査票を送付し、100 以上の施設から二次調査に協力いただける旨を返信いただいている。今後は倫理委員会で承認され次第、二次調査を開始する予定である。

また、ICI 関連類天疱瘡の診療ガイドライン策定に向けて文献検索作業を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ozeki T, Muramatsu K, Yoshimoto N, Ujiie I, Izumi K, Iwata H, Mushiroda T, Ujiie H: Association of genetic variants of HLA-DQA1 with bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **J Invest Dermatol** 2023; 143: 2219-2225.e5.
2. Tanaka A, Fujimura Y, Fuke S, Izumi K, Ujiie H: A case of bullous pemphigoid developing under treatment with benralizumab for bronchial asthma. **J Dermatol** 2023; 50: 1199-1202.

3. Mai S, Izumi K, Mai Y, Natsuga K, Ishii N, Sawamura D, Schauer F, Kiritsi D, Nishie W, Ujiie H: Native autoantigen complex detects pemphigoid autoantibodies. **ID Innov** 2023; 3: 100193.
4. Ujiie H: What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid. **J Dermatol** 2023; 50: 140-149.
5. 青山裕美、杉山聖子、山上淳、高橋勇人、岩田浩明、名嘉真武國、池田志孝、石井文人、黒沢美智子、澤村大輔、鶴田大輔、天谷雅行、氏家英之: 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン補遺版
日皮会誌 2023; 133: 189-193.
6. Kawamura T, Muramatsu K, Orita A, Mai Y, Sugai T, Haga N, Fujimura Y, Miyauchi T, Izumi K, Koga H, Ishii N, Ujiie H: Two cases of Hallopeau-type pemphigus vegetans with anti-desmoglein 1 and anti-desmocollin 3 antibodies without mucosal involvement. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2023; 37: e508-e510.
7. Sunada M, Sugiyama S, Nakahara Y, Yamane M, Mashiko R, Yamamoto T, Aoyama Y: Dramatic deterioration or new-onset dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid after COVID-19 vaccination: a possible manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. **JEADV Clin Pract** 2023; 2: 479-487.
8. Sugiyama, S., Yamamoto, T. Aoyama, Y. Biomarkers for predicting immune reconstitution inflammatory syndrome in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: A retrospective observational study with a case series. **JEADV Clin Pr** 2024; 3: 226-232.

2. 学会発表

1. Takenobu Yamamoto, Yumiko Asanuma, Hironobu Ishimaru, Mariko Yamane, Yumi Aoyama: Disturbed epithelial integrity protects against cell-to-cell transmission of HSV-1 in keratinocytes. ISID 2023, Tokyo, 2023.5.10-13
2. Ujiie H: Th2 immune response in bullous pemphigoid. ISID 2023 Tokyo Satellite Meeting. International Symposium on Autoimmunity Targeting the Skin – Pemphigus, Pemphigoid, and Beyond –, Tokyo, Japan, 2023.05.14
3. 氏家英之 :

Type2 炎症から読み解くアトピー性皮膚炎
と類天疱瘡の病態と治療戦略
第 158 回 日本皮膚科学会徳島地方会 徳
島, 2023. 5. 28

4. 氏家英之 :

多彩な臨床像を呈する自己免疫性水疱症
第 122 回日本皮膚科学会総会 横浜,
2023. 6. 3

5. Ujiie H:

Bullous pemphigoid (BP) and premonitory BP.
25th World Congress of Dermatology Singapore
2023, Singapore, 2023.7.5.

6. Ujiie H:Uncovering the mystery of bullous
pemphigoid.

國立成功大学皮膚科特別講演 Taiwan,
2023. 8. 9.

7. 宮脇秀徳、山根万里子、杉山聖子、青山裕
美 : リツキシマブ治療後 COVID-19 に感染し
た尋常性天疱瘡の 2 例 第 290 回日本皮
膚科学会岡山地方会 岡山 2023. 9. 23

8. 氏家英之 : 抗 BP230 抗体単独陽性の類天疱
瘡

日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大
会 第 402 回例会 澤村大輔教授退職記念大
会 Web, 2023. 11. 5

9. 氏家英之 : 類天疱瘡におけるステロイド全
身療法の再考

第 87 回日本皮膚科学会東京支部学術大会
東京, 2023. 11. 18

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし