

マルホ皮膚科セミナー

2021年3月22日放送

「第84回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ④

シンポジウム2-4 類天疱瘡 update」

北海道大学大学院 皮膚科
教授 氏家 英之

はじめに

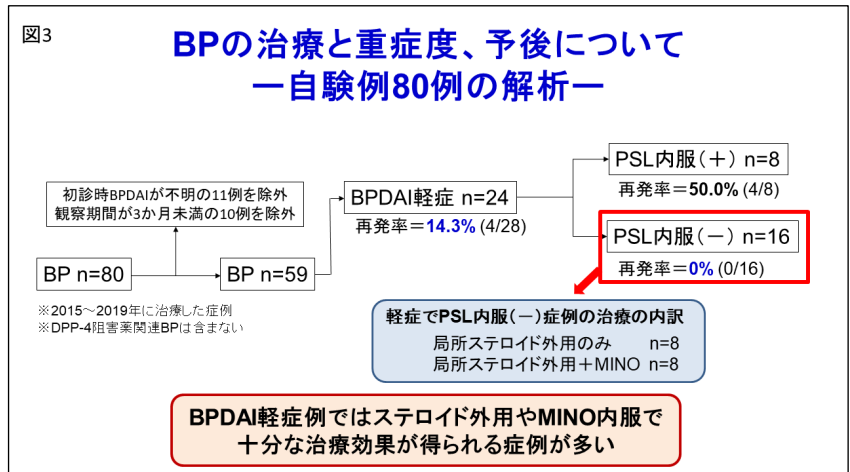
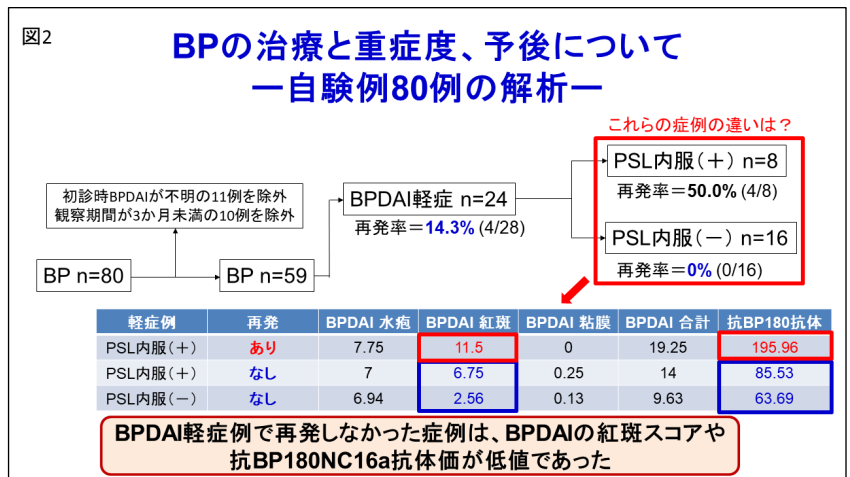
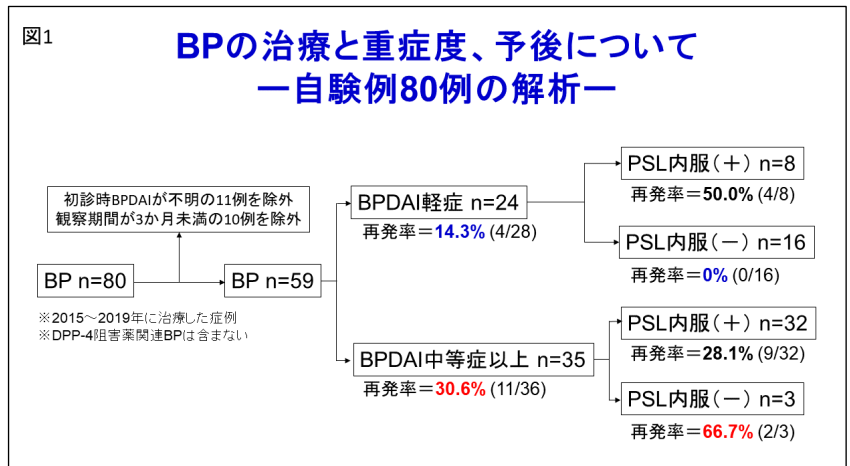
水疱性類天疱瘡（BP）は高齢者に好発する最も頻度の高い自己免疫性水疱症で、全身にかゆみのある浮腫性紅斑と緊満性水疱が多発します。組織学的には表皮下水疱と好酸球浸潤がみられ、蛍光抗体直接法では表皮基底膜部にIgGや補体が線状に陽性となります。自己抗体の標的抗原はヘミデスモソームの構成タンパクであるBP180で、特にNC16a領域に病原性の高いエピトープが存在し、抗体が結合することで水疱が形成されます。本日はまず、重症度に応じたBPの治療と予後について、自験例80例の検討結果を紹介いたします。次に、最近報告が増えてきている免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う類天疱瘡について最近の知見を紹介いたします。

重症度に応じたBPの治療と予後について（自験例80例の検討）

BPは重症度によって治療法が大きく異なります。本邦のガイドラインでは、治療方針を決定するために、まず重症度判定を行います。重症度判定にはBullous Pemphigoid Disease Area Index（BPDAI）を用います。そして、皮膚のびらん・水疱のスコア、膨疹・紅斑のスコア、そして粘膜のびらん・水疱のスコアのうち、最も高い重症度がその患者さんの重症度、ということになります。例えば、皮膚のびらん・水疱が重症、膨疹・紅斑が中等症、粘膜のびらん・水疱が軽症であれば、その患者さんの判定は「重症」となりますし、3つ全てが軽症でしたら、「軽症」という判定になります。軽症例では、ステロイド外用療法に加えて、テトラサイクリンやニコチン酸アミド、DDS、あるいは0.2-0.3mg/kg/day程度の少量のPSL内服が選択されます。一方、中等症以上では中等量以

上、つまり 0.5-1mg/kg/day の PSL 内服が治療の中心となります。それに加え、ステロイドパルス療法や血漿交換療法、IVIg 療法、そして免疫抑制剤の併用などが行われます。

さて、BPDAI による重症度分類別の予後はどうでしょうか (図 1)。今回、当科の BP80 例を抽出し、初診時 BPDAI が不明の 11 例と観察期間が 3 か月未満の 10 例を除外しました。なお、DPP-4 阻害薬関連 BP は今回含んでいません。BPDAI による軽症例が 24 例、中等症以上が 35 例でした。軽症例のうち、PSL を内服した症例が 8 例、内服しなかった症例が 16 例でした。一方、中等症以上では内服した症例が 32 例、しなかった症例が 3 例でした。全例で寛解に至りましたが、再発率は軽症例で 14.3%、中等症以上で 30.6%と差がみられました。軽症例のうち、PSL を内服しなかった症例では再発例がありませんでした。一方、中等症以上では、PSL を内服しなかった症例では 3 例中 2 例で再発がみられました。次に、軽症例のうち、再発した症例としなかった症例を比較しますと、再発しなかった症例では、治療開始前の BPDAI の紅斑スコアや抗 BP180NC16a 抗体価が再発した症例よりも低値で、紅斑スコアは 7 未満、抗 BP180NC16a 抗体価は 90 未満である傾向がみられました (図 2)。PSL を内服しなかった症例では、局所ステロイド外用 (主にクロベタゾール) やミノサイクリン内服で治療されていました (図 3)。以上より、軽症例のうち、特に BPDAI の紅斑スコアが 7 未満の症例や抗 BP180NC16a 抗体価が 90 未満の症例では、ステロイド外用やミノサイクリン内服で十分な治療効果が得られることがわかりました。一



以上より、軽症例のうち、特に BPDAI の紅斑スコアが 7 未満の症例や抗 BP180NC16a 抗体価が 90 未満の症例では、ステロイド外用やミノサイクリン内服で十分な治療効果が得られることがわかりました。一

方、症例数は少ないですが、BPDAI 中等症以上では PSL 内服治療を行わないと再発率が高いこともわかりました。

免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う類天疱瘡

次に、免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う類天疱瘡の話題にうつります (図 4)。免疫チェックポイント阻害薬は、抑制性受容体やリガンドに作用し、抑制系シグナルを遮断することにより免疫系のブレーキを解除する薬剤です。現在、本邦では抗 PD-1 抗体としてニボルマブとペムブロリズマブ、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が承認されています。T 細胞表面にある PD-1 と腫瘍細胞に発現する PD-L1 が結合したり、T 細胞の CTLA-4 と樹状細胞の B-7 が結合すると T 細胞の活性化にブレーキがかかります。抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体は、これらの経路を遮断することで T 細胞の抗腫瘍活性を増強します。この時に恐らく自己反応性 T 細胞も活性化してしまい、免疫関連副作用 (irAE) が発生すると考えられています。irAE には、副腎皮質機能低下症、大腸炎、肝障害、腎障害、下垂体炎、1 型糖尿病など多彩な症状が生じますが、皮膚障害の頻度も高く、紅斑丘疹や白斑、多形紅斑、そして重症型薬疹のほか、類天疱瘡が報告されています。PubMed でざっと検索しますと、使用頻度の高い抗 PD-1 抗体によるものが多く、抗 CTLA-4 抗体ではほとんど報告がありません。免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う類天疱瘡の頻度ですが、BP 全体の発症頻度は 0.0021~

0.0066% (約 1 万 5 千人~4 万人にひとり) と報告されており、本邦における DPP-4 阻害薬関連 BP の発症頻度は 0.086% と報告されています。一方、報告によってバラつきはありますが、免疫チ

図4

免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う類天疱瘡の頻度は？



図5 免疫チェックポイント阻害薬は類天疱瘡を誘発する



抗PD-1/PD-L1抗体で治療された853例中9例(≒1%)で水疱性皮膚病変を発症した。

【水疱性皮膚病変の内訳】

BP: 7例
Bullous lichenoid dermatitis: 1例
LABD: 1例

- 水疱出現までの期間: 2週間~20か月
- 全例で癌はCR~SDであり抗PD-1/PD-L1抗体は奏効していた
- 全例で抗PD-1/PD-L1抗体は中断あるいは中止された
- 9例中8例でステロイド内服治療を要した

Siegel J, et al. *J Am Acad Dermatol* 2018

チェックポイント阻害薬の投与に伴う類天疱瘡の発症頻度は0.4~1%と報告されています。つまり単純計算しますと、DPP-4阻害薬の服用によりBP頻度は13-40倍になりますが、何と免疫チェックポイント阻害薬の投与により、その頻度は60-470倍に上昇するということになります。シーゲルらは、抗PD-1/PD-L1抗体で治療された853例中9例(約1%)で水疱性皮膚病変を発症したと報告しています(図5)。そのうち7例がBP、1例が線状IgA水疱性皮膚症でした。水疱出現までの期間は2週間~20か月、全例で癌はCR~SDであり抗PD-1/PD-L1抗体は奏効していました。全例で抗PD-1/PD-L1抗体は中断あるいは中止されました。9例中8例でステロイド内服治療を要しました。

一方、粘膜類天疱瘡も数例ではありますが免疫チェックポイント阻害薬投与後に生じたことと報告されています。つまり、免疫チェックポイント阻害薬投与患者に難治性の口腔内病変が出現した時には、粘膜類天疱瘡を想起して精査すべきであると考えます。

免疫チェックポイント阻害薬は中止すべきか？

さて、これまでの報告では、多くのBP症例で免疫チェックポイント阻害薬は中止されていました。ただ、免疫チェックポイント阻害薬は患者さんにとってKey drugであることが多く、主治医から「できれば継続したい」と依頼されることもあります。はたして、類天疱瘡を発症した場合、免疫チェックポイント阻害薬を必ず中止しなければならないのでしょうか？

これに関しまして、最近の論文を紹介したいと思います(図6)。JAADに報告されたつい最近の論文では、免疫チェックポイント阻害薬に伴うBP13例中、12例でPSL

(0.3-0.5mg/kg/day)が投与されましたが、免疫チェックポイント阻害薬は7例で継続、2例で一時中断、4例で中止されました。継続した7例では、PSL2.5-5mg/dayでBPの寛解を維持できたとしています。これらの結果から、BPが中等症以下の場合、免疫チェックポイント阻害薬を継続したままPSL(0.3-0.5mg/kg/day)とステロイド外用治療を行うこと、そして重症例では同じ対応を行い、反応がなければ免疫チェックポイント阻害薬を1-2回中断し、PSLを0.7mg/kg/day程度まで増量する、という対応を提案しています。結語ですが、免疫チェックポイント阻害薬のirAEとして類天疱瘡の報告が増えており、注意が必要です。免疫チェックポイント阻害薬を中止せずに類天疱瘡がコントロールできる症例も報告されていますが、まだ症例数が少ないため今後の症例の蓄積を注視していく必要があると考えます。

図6

**類天疱瘡を発症しても
免疫チェックポイント阻害薬を継続できる症例がある**

- 免疫チェックポイント阻害薬に伴うBP13例中、12例でPSL(0.3-0.5mg/kg/日)が投与された
- 免疫チェックポイント阻害薬は7例で継続、2例で一時中断、4例で中止された
- 継続した7例では、PSL2.5-5mg/日でBPの寛解を維持できた

これらの結果から、下記を提案している

中等症以下: 免疫チェックポイント阻害薬を継続したまま
PSL(0.3-0.5mg/kg/日)とステロイド外用治療を行う

重症例: 上記の対応を行い、反応がなければ免疫チェックポイント阻害薬を
1-2回中断し、PSLを0.7mg/kg/日程度まで増量

Apalla Z, et al. J Am Acad Dermatol 2021