ニボルマブ投与後に水疱性類天疱瘡が 口腔粘膜に生じた 1 例

西尾佳朋・古橋明文・林 富雄
伊藤邦弘・大野隆之・風岡宜暁

A case of bullous pemphigoid in the oral cavity after treatment with nivolumab

NISHIO Yoshitomo · FURUHASHI Akifumi · HAYASHI Tomio
ITO Kunihiro · ONO Takayuki · KAZAOKA Yoshiaki

Abstract: Nivolumab, a human IgG4 PD-1 immune checkpoint inhibitor antibody, was approved in Japan for malignant melanoma in 2014, and its indications have been expanded to lung as well as head and neck cancer. However, various immune-related adverse events (irAE) have been reported, and pemphigoid was added to irAE in April 2018. To our knowledge, only four cases of oral bullous pemphigoid have been reported to date. Here, we report a case of bullous pemphigoid in a 64-year-old woman with gingival pain who was successfully treated with nivolumab for renal cancer. After the administration of nivolumab for renal carcinoma, edematous erythema and tense bullae on the palms and dorsum of the feet were observed, however biopsy revealed drug-induced lichen planus, which improved with application of topical steroids. One year after nivolumab administration, the lesions disappeared and the renal cancer treatment was completed. At three months after the end of administration of nivolumab, she experienced gingival redness, erosions, and pain; at this time she was under observation in the urology department. At five months, she was referred to our department for exacerbated gingival pain. Bullous pemphigoid was diagnosed based on a biopsy and ELISA that revealed anti-BP180 antibodies. The prognosis was good; the remission of bullous pemphigoid was obtained with prednisolone, and no recurrence of renal cancer was noted. Appropriate management of irAE during and after administration of immune checkpoint inhibitors is expected to improve the outcome of cancer treatment.

Key words: nivolumab (ニボルマブ), immune-related adverse events (免疫関連副作用),
bullous pemphigoid (水疱性類天疱瘡), prednisolone (プレドニゾロン)

緒 言

ニボルマブは、ヒト programmed cell death 1 (PD-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体であり、2014 年に国内で悪性黒色腫に承認されて以来、肺癌や頭頸部癌等に適応が拡大されている¹⁾。ニボルマブは従来の細胞傷害性抗癌剤と異なり腫瘍免疫におけるチェックポイントを阻害するため²⁾、さまざまな免疫関連副作用 (immune-related adverse events, 以下 irAE) が報告されている³⁾。

類天疱瘡は、irAE として 2018 年 4 月にニボルマブの添

付文書に新たに追記され、皮膚に発症を認めた報告例^{4,5)}は散見されるが、口腔粘膜におけるニボルマブによる類天疱瘡の報告例はまれである⁶⁾。提示症例は腎癌に対するニボルマブ投与終了 3 か月後に、水疱性類天疱瘡が口腔粘膜に発症したものである。

症 例

患 者: 64 歳, 女性.

初 診: 2018 年 6 月.

主 訴: 全顎的な歯肉の疼痛.

既往歴: 2014 年, 当院泌尿器科にて左腎癌および左副腎, 多発肺転移と診断された. 2014 年 10 月, 左腎摘除術を施行, 病理組織学的診断は腎細胞癌であった. 以後, 11 月下旬より泌尿器科にて血管新生阻害薬であるスニチニブ

愛知医科大学大学院医学研究科口腔外科学

(主任: 風岡宜暁教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aichi Medical University (Chief: Prof. KAZAOKA Yoshiaki)

受付日: 2020 年 4 月 16 日

採択日: 2021 年 6 月 29 日

(37.5mg/日, 2週投与2週休薬)の経口投与が開始された。2017年1月に造影CTにて右腎に転移および肺転移の増悪を認めたため、ニボルマブ(240mg/body/2 week)の投与を開始した。2017年9月、手掌および足背に浮腫性紅斑、緊満性水疱(写真1)を認めたため当院皮膚科にて左手より生検を施行、薬剤性扁平苔癬(写真2)と診断され、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏により約1か月で改善した。その後もニボルマブは継続投与され、2018年1月に右腎および肺の病変が消失し、投与は終了となった。その他に高脂血症、骨粗鬆症を認めた。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2018年4月より全顎的な歯肉の発赤、疼痛を自覚し泌尿器科にて経過観察されていたが、2018年6月より疼痛の増悪を認めたため、当科紹介受診となった。

現症:

全身所見: 体格中等度、栄養状態良好。掻痒感の訴えを認めなかったため、全身の皮膚および粘膜の確認は行わなかった。

口腔内所見: 全顎的に辺縁歯肉の発赤やびらんを認め、7口蓋側粘膜および右側頬粘膜に潰瘍を認めた(写真3)。

画像所見: パノラマX線写真では、17に局限した歯槽骨の水平性の吸収を認めたが、他部位において歯槽骨の吸収は認めなかった(写真4)。

臨床診断: 薬剤性扁平苔癬。

処置および経過: 初診時、歯肉の疼痛のため患者自身によるブラッシングが困難であったため、専門的口腔ケアを行い口腔衛生状態の改善を図った。精査のため生検を提案したが患者の同意が得られず、薬剤性扁平苔癬の臨床診断のもと、デキサメタゾン軟膏の局所塗布を開始した。初診より32日目、デキサメタゾン軟膏による改善は認めず、11から31の辺縁歯肉に歯肉上皮の剥離(写真5)を認めた。自己免疫性水疱症を疑い生検の必要性を再度説明し同意が得られたため、32歯間乳頭部より生検を行った。さらに、血液一般検査、生化学検査、ELISA法による抗デスマグレイン1抗体、抗デスマグレイン3抗体、抗BP180抗体の検索を施行した。病理組織学的診断は類天疱瘡(pemphigoid)であった。初診より44日目、類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン⁷⁾に従い当院皮膚科に対診を行ったところ、他の粘膜にびらんや水疱形成は認められなかったが足背に掻痒を伴わない浮腫性紅斑が認められた。本症例は典型的な症状を呈していないが、口腔粘膜に初期症状が生じた可能性が高く、皮膚科医および病理医と協議した結果、中等症の水疱性類天疱瘡の確定診断に至った。治療としてプレドニゾロン(prednisolone: 以下PSL) 20mg/日およびミノサイクリン(minocycline: 以下MINO) 200mg/日の内服が開始された。PSL投与開始1か

月後には歯肉の発赤やびらは大幅に改善し、足背の浮腫性紅斑は消失したため、PSLは15mg/日に減量され、さらに3か月経過時には歯肉の発赤やびらの消失を認めた(写真6)。以降PSLを漸減し、投与開始から11か月経過時よりPSL 5mg/日、MINO 100mg/日を維持量として内服継続中である。抗BP180抗体価は基準値未満を維持しており、症状の悪化を認めず経過は良好である(図1)。

臨床検査所見: 初診時より32日目の血液検査では、白血球数 6,800/ μ L、CRP 0.37mg/dLと軽度の炎症所見を認め、BUN 23.3mg/dL、Cr 1.23mg/dL、およびeGFR 51.2mL/min/1.73m²と軽度腎機能障害を認めた。抗デスマグレイン1抗体、抗デスマグレイン3抗体は陰性であったが、抗BP180抗体価は35.8 U/mLと陽性を認めた。

病理組織学的所見: H-E染色では、上皮下の間質にはリンパ球浸潤像がみられ、苔癬様反応を疑う所見であったが、上皮の基底細胞に棘融解を疑う所見および粘膜下水疱を認めた(写真7)。

蛍光抗体直接法: 上皮基底膜部にIgGおよびC3の線状の沈着を認めた(写真8)。

確定診断: 水疱性類天疱瘡。

考 察

水疱性類天疱瘡は、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し、自己免疫性水疱症のなかで最も頻度の高い疾患であり、社会の高齢化に伴い発症頻度は増加している。また、脳梗塞や認知症などの神経疾患⁸⁾、降圧剤⁹⁾や利尿剤⁹⁾などさまざまな薬剤や悪性腫瘍¹⁰⁾との関連に伴う発症が報告されている。治療方針は、軽症と中等症以上に分類し決定される⁷⁾。軽症例では局所外用療法に加え、テトラサイクリン(MINO)、ニコチン酸アミド、ジアミノジフェニルスルホンあるいは少量のステロイド(PSL 0.2mg ~ 0.3mg/kg/日)の内服を行い、中等症以上の症例では、中等量~大量のステロイド(PSL 0.5mg ~ 1mg/kg/日)内服療法を行うとされている⁷⁾。

本症例は、皮膚症状が足背に浮腫性紅斑を認めたのみであり、口腔内にも明らかな水疱形成を認めず、類天疱瘡の典型的な臨床所見を示さなかったため診断に苦慮した。水疱性類天疱瘡には、水疱を伴わない非定形型のもの¹¹⁾や口腔粘膜のみに発症したもの^{12, 13)}の報告もあり、粘膜に症状を呈する割合は10~30%¹⁴⁾とされている。本症例において皮膚や口腔内に典型的な症状を呈さなかった理由として、水疱性類天疱瘡の初期症状が口腔粘膜に発症し早期に対応したため全身の皮膚の発症を予防出来た可能性や、口腔粘膜の症状が辺縁歯肉に集中しておりブラッシング等の刺激により水疱が自壊しびららを形成していた可能性があると考ええる。また、Collinsら¹⁵⁾は、扁平苔癬が水疱性類天

写真1 ニボルマブ投与中における水疱形成
両手掌, 両足背に浮腫性紅斑および緊満性水疱を認める。
当院皮膚科における左手の生検部位 (矢印)。

写真2 当院皮膚科における左手皮膚の病理組織像
表皮突起の鋸歯状を呈しており, 表皮基底層の空胞変性,
表皮直下にはリンパ球を主体とした帯状の炎症細胞浸潤や
好酸球を認める (H-E 染色 ×100)。

写真3 口腔内写真 (初診時)
A～C: 辺縁歯肉および右側頬粘膜の発赤, びらん (矢印)
を認める。
D: 口蓋に潰瘍 (矢印) を認める。

写真4 初診時パノラマX線写真
17に局限した歯槽骨の水平性の骨吸収を認める。

写真5 口腔内写真 (初診より32日目)
1から3の辺縁歯肉に歯肉上皮の剥離を
認める (矢印)。

写真6 A～D 口腔内写真 (PSL投与3か月後)
歯肉の発赤, びらんおよび潰瘍の消失を認める。

写真7 歯肉上皮剥離部 (病理組織像)
A: (H-E 染色 ×40); 粘膜下水疱を認め (黒矢印), 上皮
下の間質にはリンパ球の浸潤像 (白矢印) を認める。
B: (H-E 染色 ×200); 上皮の基底細胞に棘融解を疑う
所見 (矢印) を認める。

写真8 歯肉上皮剥離部 (蛍光抗体直接法)
A: (×200); 基底膜部にIgGの沈着を認める (矢印)。
B: (×200); 基底膜部にC3の沈着を認める (矢印)。

図1 PSL内服後、臨床経過

PSL内服後、1か月経過時に歯肉の発赤やびらの改善を認め、4か月経過時には症状の完全な消失を認めた。投与開始から11か月経過時よりPSL 5 mg/日、MINO 100mg/日を維持量として内服継続中である。抗BP180抗体価は基準値未満を維持している。

疱瘡の前駆症状であった1例を報告しており、皮膚の扁平苔癬が発症した後に水疱性類天疱瘡を生じた本症例も同様の病歴であると考え、これらを皮膚科医および病理医と協議した結果、本症例は水疱性類天疱瘡と診断された。そのため、症状が長期に及ぶ場合や非定型の場合は生検検体を用いた蛍光抗体直接法やELISA法による抗体の検索を行い、薬剤性扁平苔癬および水疱性扁平苔癬と類天疱瘡の鑑別を行うことが重要であると考え。

免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは、従来の細胞傷害性抗癌剤とは大きく異なり、自己免疫に関連する間質性肺炎(2.9～3.1%)^{16,17)}、大腸炎(1～1.3%)¹⁸⁾、1型糖尿病(0.17～0.2%)^{17,19)}、重篤な皮膚障害(0.2%)^{17,20)}等のirAEの報告が増加しており、十分な注意が必要である²¹⁾。口腔粘膜におけるirAEは、薬剤性扁平苔癬²²⁾や口腔乾燥²³⁾の報告があり、口腔衛生管理および局所ステロイド軟膏塗布により管理可能とされている²⁴⁾。irAEとして水疱性類天疱瘡の発症機序は、BP180に対する自己抗体の産生と考えられているが、これは従来の水疱性類天疱瘡

の発症機序と同様であり^{25,26)}、ニボルマブがこの発症機序をどのように促進させるかは明らかではない。

ニボルマブによるirAEである水疱性類天疱瘡が口腔粘膜にも発症した報告は、われわれが渉猟し得た限りでは4例とまれである(表1)^{25,27～29)}。一方で、Lopezら⁶⁾は、免疫チェックポイント阻害薬により発症した水疱性類天疱瘡21例中9例が痒疹を伴わず、薬剤性扁平苔癬と病態が類似しており、本症例のように薬剤性扁平苔癬の臨床診断のもと、ステロイド軟膏塗布による経過観察となることが多く、irAEにおける水疱性類天疱瘡が見逃されている可能性があることを報告している。そのため、このような粘膜疾患に対して生検および血液検査による診断が必要だが、早期の生検が困難である場合、少なくとも血液検査を行うことは診断に有用である。本症例においては、初診時に血液検査を行っていただければより早く確定診断を得られたと考える。

irAEとして水疱性類天疱瘡が口腔粘膜に発症した症例の診断時期(表1)^{25,27～29)}は、全例がニボルマブ投与中であつた。しかし、Osaら³⁰⁾は、ニボルマブは中止後におい

表1 ニボルマブにより水疱性類天疱瘡が口腔粘膜に発症した症例

No.	報告者	報告年	年齢性別	原疾患	発症時期(口腔)	発症部位		診断方法			治療法	経過	ニボルマブ継続の有無	原疾患経過
						口腔	全身	蛍光抗体直接法	蛍光抗体間接法	ELISA BP180				
1	Naidoo ら ²⁵⁾	2016	80 男性	悪性黒色腫	投与52週	頬粘膜	体幹部上腕	陽性(IgG, C3)	陽性	陽性	経口ステロイド 抗ヒスタミン薬 局所ステロイド軟膏 ステロイド含嗽	改善	中止	CR
2	Jour ら ²⁷⁾	2016	63 男性	舌癌	投与8週	硬口蓋	体幹部前腕	陽性(IgG, C3)	陽性	陽性	ステロイド外用 経口ステロイド	改善	中止	PD
3	Sowerby ら ²⁸⁾	2017	80 男性	肺腺癌	投与52週	頬粘膜	体幹部下肢	陽性(IgG, C3)	陽性	陽性	リツキシマブ	改善	中止	CR
4	Grimaux ら ²⁹⁾	2019	78 男性	腎細胞癌	投与10週	硬口蓋	体幹部陰茎	陽性(C3)	—	陽性	リツキシマブ	改善	中止	CR

PD : progressive disease CR : complete response

でも血液中のTリンパ球と結合し薬物動態的に治療効果が20週間を超えて維持すること、奥村ら³¹⁾は、ニボルマブの投与終了15週後に大腸炎をはじめとしたirAEが発症したと報告している。ニボルマブ投与終了3か月後に発症した本症例は、自然発症の可能性も否定できないが、水疱性類天疱瘡を誘発する薬剤の使用歴はなく、ニボルマブの関与が考えられた。

ニボルマブ投与中のirAEの発症とニボルマブの抗腫瘍効果の関連について、皮膚にirAEが発症した症例では、全生存率が高いこと³²⁾や、免疫療法を受けた患者の長期生存者には、皮膚における白斑の出現率が高いこと³³⁾が報告されている。また、われわれが渉猟した口腔粘膜の水疱性類天疱瘡の症例^{25, 27 ~ 29)}では、1例を除く3例においてニボルマブが原疾患に対し良好な抗腫瘍効果を示しており、ニボルマブ投与中のirAE出現例はニボルマブの抗腫瘍効果が期待され、投与を継続することが望まれる。福島³⁴⁾は、irAEが有害事象共通用語基準(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 3, 4に増悪した際にはニボルマブの投与を延期もしくは中止すべきとしており、irAEの発症を早期に認識・診査診断を行い、重症度に応じて適切なステロイドの投与を行うことにより、irAEの増悪を予防しQOLの維持向上や癌治療の継続が可能になると考える。免疫チェックポイント阻害薬の使用にあたり、投与小および投与終了後において各診療科と綿密に連携を行うことでirAEに対する適切な管理が可能となり、治療成績の向上に繋がることを期待される。

結 語

免疫チェックポイント阻害薬によるirAEは、早期に病態を把握し介入することで、irAEに対する適切な管理が可能となり、癌治療成績の向上に繋がることを期待される。

謝辞

本稿を終えるにあたり、ご指導ご鞭撻をいただきました、愛知医科大学病院病理診断科 高橋恵美子先生ならびに皮膚科 安藤与里子先生に深く感謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Brahmer J, Reckamp KL, et al : Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373: 123-135, 2015.
- 2) Wang C, Thudium KB, et al : In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. Cancer Immunol Res 2: 846-856, 2014.
- 3) Abdel-Wahab N, Shah M, et al : Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. PLoS One 11: e0160221, 2016.
- 4) 大村尚美, 新石健二, 他 : ニボルマブ投与中に生じた水疱性類天疱瘡の1例. 皮膚臨床 61: 154-158, 2019.
- 5) Damsky W, Kole L, et al : Development of bullous pemphigoid during nivolumab therapy. JAAD Case Rep 2: 442-444, 2016.
- 6) Lopez AT, Khanna T, et al : A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. Int J Dermatol 57: 664-669, 2018.
- 7) 氏家英之, 岩田浩明, 他 : 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 127: 1483-1521, 2017.
- 8) Kwan Z, Lai YN, et al : The association between bullous pemphigoid and neurological disorders in a selected malaysian population. Med J Malaysia 70: 81-85, 2015.
- 9) Vassileva S : Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. Clin Dermatol 16: 379-387, 1998.
- 10) Ogawa H, Sakuma M, et al : The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid

- in Japan. *J Dermatol Sci* 9: 136-141, 1995.
- 11) Cozzani E, Gasparini G, et al : Atypical presentations of bullous pemphigoid: clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev* 14: 438-445, 2015.
 - 12) 中村千春, 古賀千尋, 他 : 口腔に初発した水疱性類天疱瘡の1例. *日口粘膜誌* 7: 79-84, 2001.
 - 13) 高岡一樹, 萬野幸代, 他 : 口蓋粘膜に生じた水疱性類天疱瘡の1例. *日口外誌* 50: 672-675, 2004.
 - 14) Silke CH, Hazem A, et al : Bullous autoimmune dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 16: 1339-1358, 2018.
 - 15) Collins NJ and Dowling JP : Lichen planus and bullous pemphigoid. *Australas. J Dermatol* 23: 9-13, 1982.
 - 16) Koyama N, Iwase O, et al : High incidence and early onset of nivolumab-induced pneumonitis: four case reports and literature review. *BMC Pulm Med* 18: 23, 2018.
 - 17) 小野薬品工業株式会社, プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 : 適正使用ガイド - 単剤版. Available at : <https://www.opdivo.jp/basic-info/documents>. Accessed January 6, 2021.
 - 18) Canete F, Manosa M, et al : Nivolumab-induced immune-mediated colitis: an ulcerative colitis look-alike-report of new cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 34: 861-865, 2019.
 - 19) Gauci ML, Laly P, et al : Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. *Cancer Immuno Immunother* 66: 1399-1410, 2017.
 - 20) Salati M, Pifferi M, et al : Stevens-Johnson syndrome during nivolumab treatment of NSCLC. *Ann Oncol* 29: 283-284, 2018.
 - 21) Postow MA, Sidlow R, et al : Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 378: 158-168, 2018.
 - 22) Enomoto Y, Nakatani H, et al : Drug-induced oral lichenoid reaction during nivolumab therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 488-491, 2019.
 - 23) Hofmann L, Forschner A, et al : Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 60: 190-209, 2016.
 - 24) Naidoo J, Page DB, et al : Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 26: 2375-2391, 2015.
 - 25) Naidoo J, Schindler K, et al : Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 4: 383-389, 2016.
 - 26) Lopez AT and Geskin L : 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* 23: 1119-1126, 2018.
 - 27) Jour G, Glitza IC, et al : Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 43: 688-696, 2016.
 - 28) Sowerby L, Dewan AK, et al : Rituximab treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 153: 603-605, 2017.
 - 29) Grimaux X, Delva R, et al : Nivolumab-induced bullous pemphigoid after radiotherapy and abscopal effect. *Australas J Dermatol* 60: e235-e236, 2019.
 - 30) Osa A, Uenami T, et al : Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. *JCI Insight* 3: e59125, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.59125>. Accessed May 9, 2019.
 - 31) 奥村暢将, 近藤春香, 他 : 肺腺癌に対するニボルマブ投与後に潰瘍性大腸炎に類似した大腸炎を発症した1例. *日呼吸会誌* 6: 445-449, 2017.
 - 32) Freeman-Keller M, Kim Y, et al : Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res* 22: 886-894, 2016.
 - 33) Weber JS, Hodi FS, et al : Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 35: 785-792, 2017.
 - 34) 福島 聡 : 免疫チェックポイント阻害薬による有害事象. *日臨免疫会誌* 39: 30-36, 2016.