

Nivolumab 投与後に Stevens-Johnson syndrome を 発症した転移性腎癌の 1 例

熊田 直孝, 伊藤 裕基, 寺本 咲子
永井 真吾, 久保田恵章
トヨタ記念病院泌尿器科

METASTATIC RENAL CANCER WITH STEVENS-JOHNSON SYNDROME AFTER NIVOLUMAB TREATMENT : A CASE REPORT

Naotaka KUMADA, Hiroki ITO, Sakiko TERAMOTO,
Shingo NAGAI and Yasuaki KUBOTA

The Department of Urology, TOYOTA Memorial Hospital

A 65-year-old male was admitted to our hospital with an abscess on his buttocks. Computed tomography (CT) on admission incidentally revealed left kidney cancer, and retroperitoneal nephrectomy was performed. Pathological examination confirmed a diagnosis of renal cell carcinoma. One month after surgery, CT showed findings suggesting primary liver cancer or liver metastasis along with retroperitoneal metastasis. Although metastatic kidney cancer was suspected, the possibility of primary liver cancer could not be ruled out. Therefore, we initiated treatment using sorafenib, which is indicated for both types of cancer, as first-line treatment for intermediate-risk based on the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk classification. After three months of sorafenib treatment, the patient showed hyponatremia, anemia, and hand-foot syndrome and was admitted to the hospital. CT showed an enlarged area that appeared to be a metastatic site, after which we suspended sorafenib. Four months after sorafenib treatment, nivolumab was initiated as a second-line treatment. However, on day 28 after the administration of nivolumab eruptions appeared all over the patient's body. The patient was diagnosed with Stevens-Johnson syndrome due to nivolumab. We initiated corticosteroid therapy, and the eruptions gradually improved. Prednisolone was gradually reduced to 5mg/day, after which the patient was discharged. Six months after discharge, the eruptions had generally become epithelialized and no metastatic lesions had grown. The patient remained under observation without proceeding to third-line treatment. It is crucial to carefully monitor the patient's condition, especially in cases involving serious immune-related adverse events.

(Hinyokika Kyo 68 : 185-190, 2022 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_68_6_185)

Key words : Nivolumab, Immune-related adverse events

緒 言 症 例

2016年8月26日より, 根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対して Nivolumab の承認が追加された。以降, 転移性腎癌に対しての標準的治療として定着しつつある。

免疫チェックポイント阻害薬の1つである本剤は, PD-1/PD-L1 シグナルを遮断することにより抗腫瘍効果を発揮するが, PD-L1 は免疫系細胞以外にも非免疫系臓器にも発現しうるため, さまざまな臓器に免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) を起こす可能性がある。

今回, Nivolumab 投与後に Stevens-Johnson syndrome : SJS を発症した1例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

患者 : 65歳, 男性
主 訴 : CT 検査異常
既往歴 : 2型糖尿病, 高血圧, 変形性頸椎症, 左大腿骨頸部骨折

現病歴 : 2019年7月に臀部膿瘍にて当院内科入院した際, 腹部 CT 検査にて左腎上極に径 28 mm の腫瘍を指摘され, 腎癌の疑いにて当科紹介となった (Fig. 1)。左腎癌 cT1aN0M0 の診断にて, 2020年3月に後腹膜鏡下左腎摘除術を施行した。病理組織診断の結果は, 淡明細胞癌, pT3aN0M0, G1>2 であった。術後1カ月目の CT 検査にて, 新規に原発性肝癌もしくは肝転移, および後腹膜転移を疑う所見が出現した (Fig. 2)。転移性腎癌の可能性が高いと判断し, IMDC (International Metastatic RCC Database Consor-



Fig. 1. Contrast-enhanced CT image revealed a tumor in the left kidney.

tium) intermediate risk として薬物治療の開始を検討した。CEA 3.4 ng/ml, PIVKA-II 23 mAU/ml と正常範囲内であり, HBs 抗原および HCV 抗体は陰性であったものの, AFP 84.4 ng/ml と軽度上昇を認めたため原発性肝癌を完全に否定することはできず, 双方に適応のある Sorafenib 400 mg/日を投与開始した。投与3カ月目に低ナトリウム血症, 貧血, Grade III 相当の手足症候群が出現したため, 休薬して入院加療を行った。入院時 CT にて, 転移巣は増大傾向であったため PD と判断し, 副作用が軽快した Sorafenib 投与4カ月目より第2選択薬として Nivolumab を投与開始した。初回投与の14日後, 2回目の投与を行った。しかし, 初回投与から28日目に, 発熱と全身のびらんが出現したため当院救急搬送となった。

入院時現症: 身長 160 cm, 体重 60 kg, 意識清明, 体温 38.3°C, 血圧 154/83 mmHg, 脈拍82回/分, 呼吸数16回/分, SpO2 97% (室内気下)

身体所見: 体幹中心にびらん, 水疱, 膿疱を認めた (Fig. 3)。一部に血性痂皮, 出血病変が散在していた。

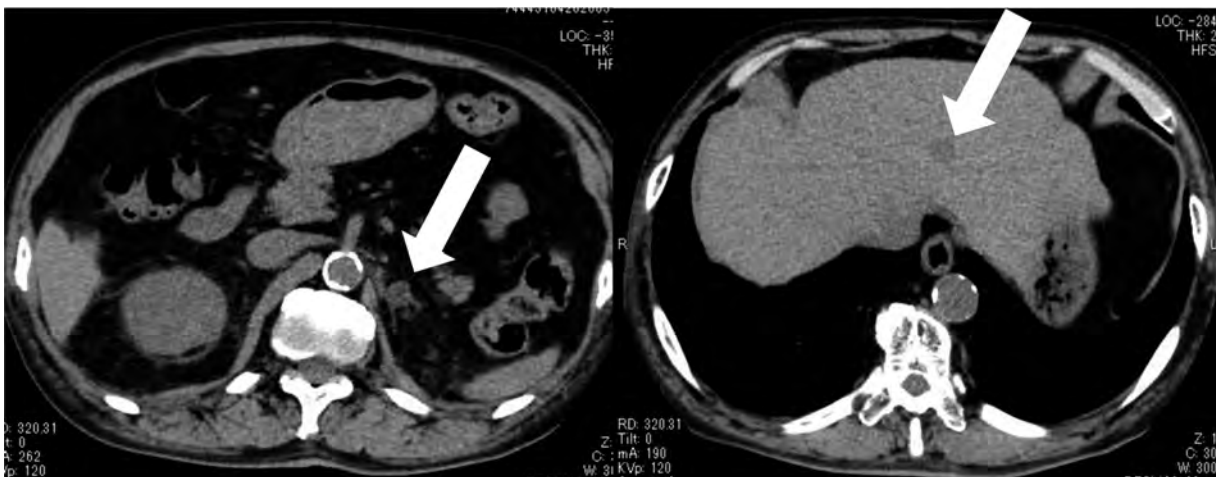


Fig. 2. CT image showed findings suggesting primary liver cancer or liver metastasis along with retroperitoneal metastasis.

Nikolsky 現象は陽性であった。また, 口唇, 頬粘膜, 舌, 陰囊にびらんを認めた。

血液検査所見: WBC 7,000/ μ l, RBC 282×10^4 / μ l, Hb 9.0 g/dl, Plt 19.4×10^4 / μ l, CRP 7.2 mg/dl, AST 19 IU/l, ALT 9 IU/l, LDH 234 IU/l, BUN 15.6 mg/dl, Cr 1.92 mg/ml, Na 118 mmol/l, K 4.8 mmol/l, Cl 93 mmol/l, 補正 Ca 8.6 mg/dl, IP 2.6 mg/dl

入院後経過: Nivolumab による SJS の可能性が高いと判断し, 第1病日より methylprednisolone: mPSL 62.5 mg/日 (1 mg/kg/日) を投与開始した。第2病日より mPSL 125 mg/日 (2 mg/kg/日) に増量した。第5病日より prednisolone: PSL 60 mg/日内服に減量した。第6病日より 50 mg/日に減量し, 第11病日より 40 mg/日に減量した。以降, 経過を見つつ 5 mg ずつ漸減していった。皮膚病変に対しては生理食塩水で洗浄し, ワセリンやガーゼで保護した。PSL 5 mg/日まで減量したところで, 全身状態および皮疹の改善傾向を維持していたため, 第94病日に退院となった (Fig. 4)。

退院後経過: 退院後6カ月現在, 皮疹はおおむね上皮化している。転移巣については, 増大は認めておらず SD の範疇と判断しており, 3次治療には移行せず経過観察としている (Fig. 5)。

考 察

Nivolumab は, 2014年9月より本邦で悪性黒色腫に対して承認された免疫チェックポイント阻害薬である。癌患者においては, 腫瘍細胞や腫瘍周囲組織に PD-L1 が発現しており, PD-L1 と T細胞に発現する PD-1 の結合が, T細胞に負のシグナルを伝達して活性化を抑制し, 癌細胞の腫瘍免疫からの逃避を引き起こす¹⁾。Nivolumab は, PD-1 と PD-L1/L2 の結合を阻害し, T細胞への抑制性シグナルを減少させることで抗腫瘍効果を発揮する。現在, さまざまな進行癌の治

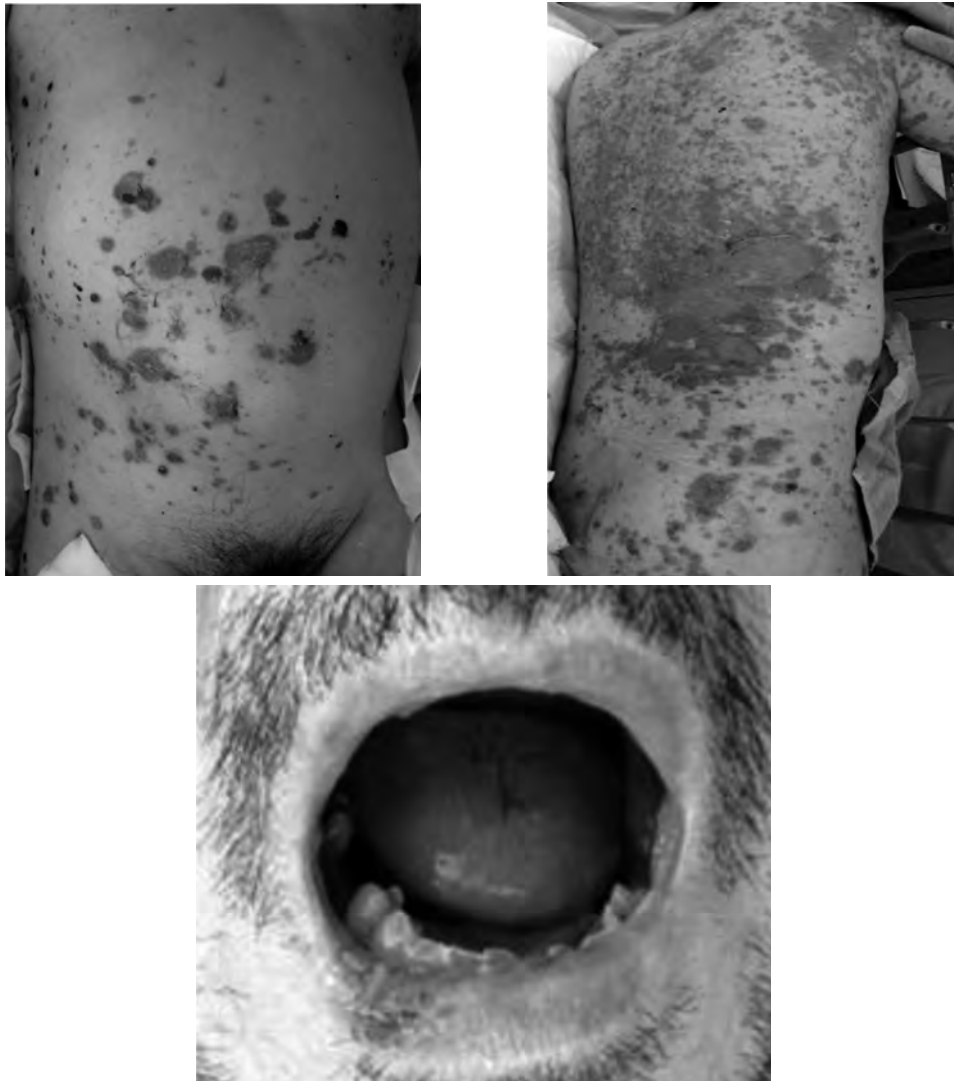


Fig. 3. Eruptions and blisters appeared on the trunk of the patient's body.

療薬として使用頻度が増加している。2016年8月より「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する効能、効果追加の承認がなされており、現在 IMDC intermediate risk の淡明細胞型腎細胞癌では、二次治療より Nivolumab 単剤使用が選択可能である²⁾。しかし、免疫チェックポイント阻害薬である本剤では、irAEが生じることが確認されており、頻度は全体として70%程度との報告がある³⁾。そのうち皮膚障害は30~40%程度で生じる^{4,5)}。本症例のような Grade III 以上の皮膚障害の出現報告は1%と稀であり⁵⁾、中でも Nivolumab 投与後に SJS や中毒性皮膚壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) のような粘膜疹を伴う重症薬疹の症例報告は、われわれが検索しえた限りでは、本邦、海外含め2021年9月までに13例の報告のみとなっている^{6,7)}。なお、検索エンジンとして PubMed, 医中誌などを使用した。自験例を含めて、原疾患、発症タイミング、経過治療、転帰をまとめたものを示す (Table)。

本症例は、転移性腎癌を第一に考慮するも、原発性肝癌の可能性を除外しきれず、1次治療として双方に適応のある Sorafenib の投与を開始している。術後1カ月目での早期再発を起こしたのは、組織病理にて腎周囲脂肪組織への浸潤を認めており、術前にすでに転移、後腹膜への浸潤を起こしていた可能性は考えられる。Sorafenib 投与3カ月目で手足症候群が出現しているが、この時点では、体幹や粘膜には皮疹は出現しておらず、手背・足背部中心に疼痛を伴う角層剥離や水疱の出現がみられていたが、休薬後すみやかに消失している。SJS の診断には、①皮膚粘膜移行部 (眼、口唇、外陰部など) の広範囲で重篤な粘膜病変 (出血、血痂を伴うびらんなど) を認めること、②皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん、水疱の出現がみられ、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられること (その面積は体表面積の10%未満。外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる)、③発熱があること、④病理学

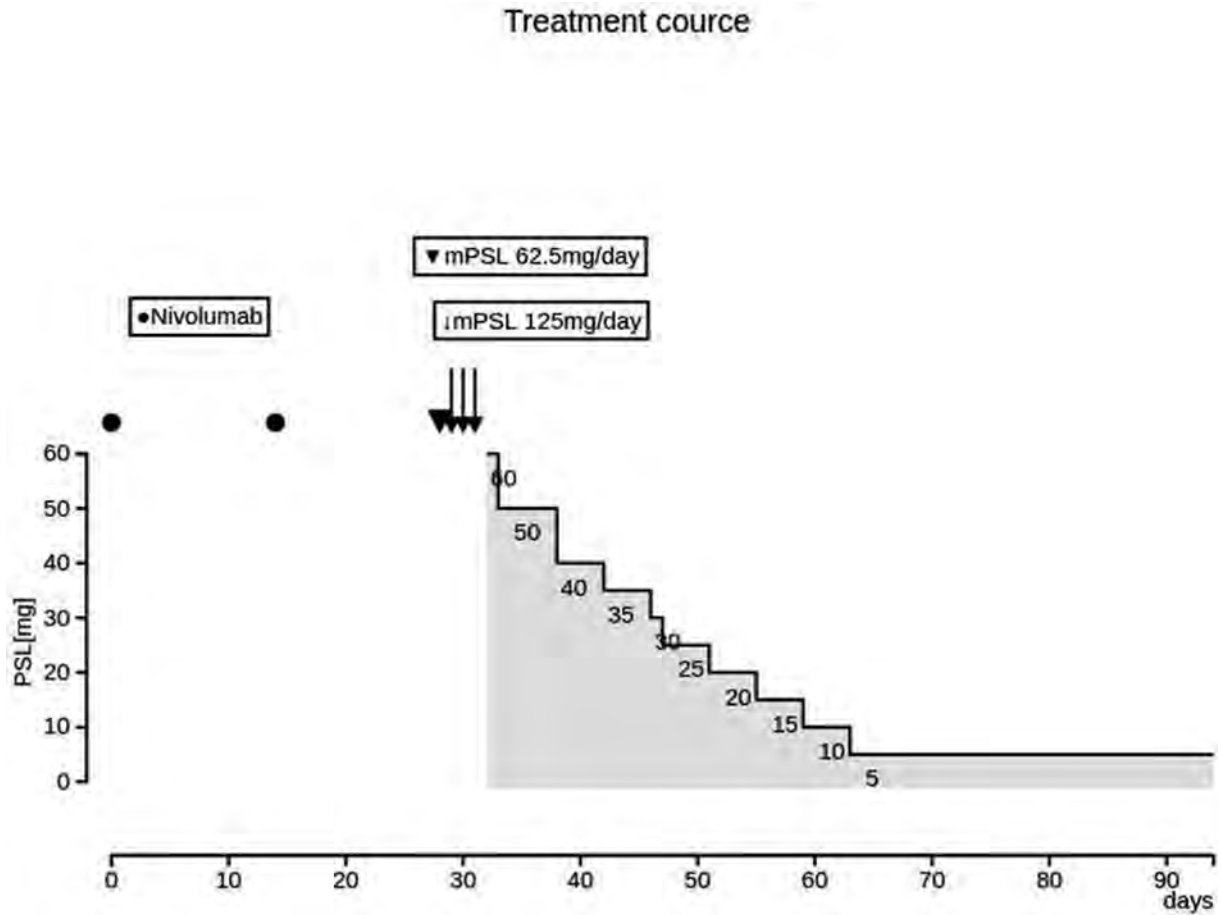


Fig. 4. The oral mucosa and the lips showed painful eruptions.

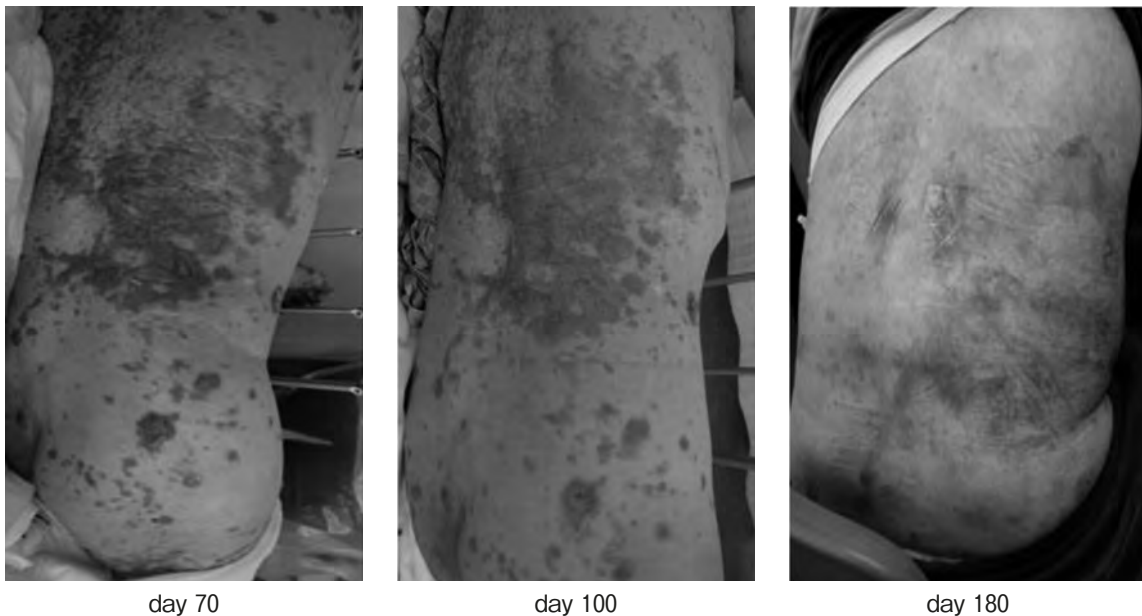


Fig. 5. The course of the patient's rash.

的に表皮の壊死性変化を認めること、⑤多形紅斑重症型およびブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome : SSSS) を除外できる³⁾ こと、の5項目を満たす必要がある。本症例では口唇、頬粘膜、舌、陰囊に出血を伴うびらん形成が認め

られたほか、体幹中心に体表面積の30%未満に及びびらん、水疱形成がみられた。また、搬送時38.3度の発熱もみられた。皮疹が四肢優位ではなく体幹中心であったこと、熱源精査として提出した各種培養がすべて陰性であったことから、多形紅斑や SSSS は否定的

Table. Reported cases of severe drug eruptions due to nivolumab

報告	症例	原疾患	Nivo 投与 回数	初回投与 からの 発症時期	診断, 治療	経過, 転帰
森岡 ⁶⁾	72歳 男性	非小細胞肺癌	1サイ クル	21日	SJS mPSL 1,000 mg/日	PSL 15 mg/日の時点で退院
森岡 ⁶⁾	70歳 男性	胃癌	4サイ クル	17日	SJS mPSL 1,000 mg/日	SJS 発症54日目まで皮疹改善, ステロイド終了 57日目に Nivo 再投与するも皮疹増悪のため, 投与10日後より PSL 30 mg/日以内服再開
Nayar N ¹⁰⁾	64歳 女性	悪性黒 色腫	2サイ クル	1カ月	TEN ステロイド治療抵抗性 IVIg 療法 + Cyclosporine 3 mg/kg で改善	TEN 発症より4カ月後, 敗血症で死亡
Ito J ¹²⁾	76歳 女性	非小細胞肺癌	2サイ クル	14日	SJS PSL 50 mg/日で改善	Nivo 中止 緩和治療
Shah KM	63歳 男性	中咽頭 癌	1サイ クル	1週間	SJS 支持療法で改善	Nivo 中止
Griffin LL ¹³⁾	54歳 男性	リンパ 腫	1サイ クル	10日	TEN mPSL 1,000 mg/日 + IVIg 療法	SJS 発症より58日後, 肺炎による多臓器不全 のため死亡
市来	75歳 男性	肺扁平 上皮癌	1サイ クル	25日	mPSL 1,000 mg/日	SJS 発症より54日後, 癌進行のため死亡
辻脇	73歳 男性	非小細胞肺癌	2サイ クル	1.5カ月	TEN PSL 1 mg/kg	不明
Vivar KL ¹⁶⁾	50歳 女性	悪性黒 色腫	2サイ クル	3カ月	TEN PSL 1 mg/kg/日に加えて, Infliximab 5 mg/kg/日, IVIg 療法, 血漿交換の併用	TEN 治療中, 敗血症で死亡
M sarati	59歳 女性	非小細胞肺癌	2サイ クル	3週間	SJS mPSL 1 mg/kg/日	Nivo 中止 緩和治療
Yuko W	60歳 女性	悪性黒 色腫	1サイ クル	6カ月	TEN mPSL 1,000 mg/日に加えて, IVIg 400 mg/kg/日 + 血 漿交換	TEN 発症より3カ月後, 癌進行のため死亡
Yasushige T	51歳 男性	胃癌	4サイ クル	不明	SJS PSL 10 mg/日	SJS 発症より300日後, 癌進行のため死亡
Yasushige T	75歳 男性	胃癌	1サイ クル	不明	SJS PSL 20 mg/日	SJS 発症より100日後, 癌進行のため死亡
自験例	65歳 男性	腎細胞 癌	2サイ クル	28日	SJS mPSL 1 mg/kg/日	転移巣の増大なく無治療経過観察中

と考えた。以上をふまえて, SJS の診断に至った。なお, 本症例においては, 臨床症状および経過より診断は明白であったため, 皮膚病変の病理組織検査は行われていない。irAE としての皮膚障害の発症機序はいまだ明らかではない点が多いが, 炎症性サイトカインの存在下ではケラチノサイト PD-L1 の発現が誘導されることが報告されており, 抗 PD-1 抗体により, PD-L1 による皮膚の自己免疫寛容を上回る CD8 陽性 T 細胞の活性化が起こり, ケラチノサイトがアポトーシスに至ると示唆されている^{10,11)}。実際に病理組織学的な検討を行った報告では, CD8 陽性 T 細胞の表皮真皮境界部や表皮内への浸潤や, ケラチノサイトの壊死がみられたとされている^{10,12-14)}。

irAE としての皮膚障害への対応は, Grade I, II までの軽症例であればステロイド外用薬や抗ヒスタミン薬の内服が中心となり, 皮膚症状の増悪がなければ継続投与は可能とされている⁹⁾。1週間以上改善が認められない場合, 増悪傾向である場合, Grade III, IV に相当する皮膚障害が出現した場合には, 薬剤の投与中止のうえステロイドの経静脈投与を検討し, Grade

I まで改善した場合には1カ月以上かけて徐々に漸減する必要がある。発症時期は投与後1週間~6カ月と幅があり¹⁰⁾, 投与後長期間の経過観察が必要であることが示唆される。実際に irAE による Grade III 以上の皮膚障害が出現したと判断した場合には, 原則ステロイドを 0.5~1 mg/kg/日で早期に開始し, 重症例は 1~2 mg/kg/日に増量する。投与後4~7日後より 10 mg/日または20%減量を3~7日ごとに行うことが推奨される。また急激な悪化, 眼病変合併などの重症例においては, ステロイドパルス療法を行う場合がある。その場合には, mPSL 500~1,000 mg/日を3日間投与にて観察する。ステロイド投与では十分な治療効果が発揮されない場合には, 免疫グロブリン大量療法 (Intravenous immunoglobulin : IVIg) を 400 mg/kg/日, 5日間にわたり投与を行う。または血漿交換療法が考慮される場合もある¹⁵⁾。本症例においては, 皮膚症状が出現した当日より mPSL 1 mg/kg/日にて投与開始としたが, 粘膜病変の出現もあり重篤であったことから, 翌日より 2 mg/kg/日に増量している。症例によっては, IVIg 療法を併用したにも関わらず創部感

染からの敗血症により死亡した例もあり¹⁶⁾、皮疹出現直後より irAE を疑い、重症度に応じた治療介入を迅速に行うことが重要と考えられる。本症例では、現在まで Nivolumab は再開しておらず、また 3rd line としての治療も行っていないが、新規転移巣の出現、転移巣の増大は認めていない。実際、PD-1/PD-L1 阻害薬による皮膚 irAE が出現した患者では、無増悪生存期間および全生存期間が有意に長いことが示されており¹⁷⁻¹⁹⁾、今後も増悪を認めない限り経過観察を続ける方針としている。

結 語

転移性腎癌に対して Nivolumab 投与後に発症した SJS の 1 例を経験した。irAE による皮膚障害の可能性を念頭に置き、必要時早期に治療介入することが重要であると考えられた。

文 献

- Zou W and Chen L: Inhibitory B7-family molecules in the tumor microenvironment. *Nat Rev Immunol* **8**: 467-477, 2018
- 日本泌尿器科学会 (編): 腎癌診療ガイドライン 2019年アップデート. 株式会社メディカルレビュー社, 2020
- Michot JM, Champiat S, Lambotte O, et al.: Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* **54**: 139-148, 2016
- Sibaud V, Meyer N, Lamant L, et al.: Dermatologic complications of anti PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* **28**: 254-263, 2016
- Scott LJ: Nivolumab: a review in advanced melanoma. *Drugs* **75**: 1413-1424, 2015
- 森岡友佳, 独狐 龍, 廣瀬朋子, ほか: ニボルマブ投与後に Stevens-Johnson Syndrome を生じた 2 例. *皮膚臨床* **61**: 1985-1989, 2019
- Tamara G, Esteban P, Veronica C, et al.: Nivolumab-associated Steven-Johnson syndrome in a patient with lung cancer. *Dermatol Online J* **27**: 13, 2021
- 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, ほか: 重症多形滲出性紅斑, ステイブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. *日皮会誌* **126**: 1637-1685, 2016
- Shi VJ, Rodsc N, Gettinger S, et al.: Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death I and anti-programmed cell death ligand I immunotherapy. *JAMA Dermatol* **152**: 1128-1136, 2016
- Nayar N, Briscoe K, Fernandez P, et al.: Toxic epidermal necrolysis-like reaction with severe satellite cell necrosis associated with nivolumab in a patient with ipilimumab refractory metastatic melanoma. *J Immunother* **39**: 149-152, 2016
- Youngnak-Piboonratanakit P, Tsushima F, Otsuki N, et al.: The expression disease and its regulatory role. *Immunol Lett* **94**: 215-222, 2004
- Ito J, Fujimoto D, Nakamura A, et al.: Aprepitant for refractory nivolumab-induced pruritus. *Lung Cancer* **109**: 58-61, 2017
- Griffin LL, Cove-Smith L, Alachkar H, et al.: Toxic epidermal necrolysis (TEN) associated with the use of nivolumab (PD-1 inhibitor) for lymphoma. *JAAD Case Rep* **4**: 229-231, 2018
- Goldinger SM, Stieger P, Meier B, et al.: Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* **22**: 4023-4029, 2016
- 小野薬品工業株式会社: irAE アトラス, 2021
- Vivar KL, Deschaine M, Messina J, et al.: Epidermal programmed cell death-ligand expression in TEN associated with nivolumab therapy. *J Cutan Pathol* **44**: 381, 2017
- Min Lee CK, Li S, Tran DC, et al.: Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: a retrospective case-control study. *J AM Acad Dermatol* **79**: 1047-1052, 2015
- Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al.: Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatol* **151**: 1206-1212, 2015
- Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, 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

(Received on July 26, 2021)
(Accepted on January 28, 2022)