

<特集「がん免疫療法に伴う免疫関連有害事象とその対策」>

免疫チェックポイント阻害薬による 皮膚有害事象：発症機序から管理まで

丸 山 彩 乃*

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学

Immune Checkpoint Inhibitor-induced Skin Adverse Events: from Pathogenesis to Management

Ayano Maruyama

*Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICI) による皮膚有害事象 (cutaneous irAEs) は、治療患者の約 25% に認められ、皮膚は最も頻繁に障害される臓器である。発症機序として、T 細胞活性化閾値の低下、腫瘍抗原と自己抗原の交差反応性、B 細胞活性化などが想定されている。

臨床像は多彩で、紅斑丘疹型、苔癬型、乾癬様皮疹、白斑、湿疹型皮疹が代表的である。重症例として水疱性類天疱瘡、SJS/TEN、DRESS が発生し得るため注意を要する。近年は ICI 投与後の併用薬による薬疹も注目されており、特にニボルマブ投与後早期に発症しやすく、高熱、DIHS 様顔面紅斑、粘膜疹を特徴とする。ICI による CD8 陽性 T 細胞活性化が薬疹感受性を高めると考えられている。治療は重症度別に行い、Grade 1 は外用、Grade 2 は必要に応じ経口ステロイド、Grade 3-4 では ICI 中止と全身ステロイドが基本となる。皮膚 irAE の出現は治療効果良好と関連し、悪性黒色腫では奏効率が高いことが示されている。ICI の適応拡大に伴い皮膚障害は増加が見込まれる。皮膚科と主科の緊密な連携による早期診断と適切な管理体制の構築が重要である。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象、皮膚障害。

Abstract

Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) occur in 25.72% of treated patients, making the skin the most frequently affected organ. Proposed mechanisms include reduced T-cell activation thresholds, cross-reactivity between tumour and self-antigens, and increased B-cell activation. Clinical manifestations are diverse, including morbilliform, lichenoid, psoriasiform, vitiliginous and eczematous eruptions. Severe forms such as bullous pemphigoid, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and DRESS require prompt recognition. Increasing attention has been directed to drug eruptions triggered by concomitant medications after ICI initiation, particularly early-onset reactions following nivolumab, characterised by high fever, DIHS-like facial erythema

令和 7 年 12 月 10 日 受付 令和 7 年 12 月 29 日 受理

*連絡先 丸山彩乃 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

maruchan@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.135.02.141

and mucosal involvement. Enhanced CD8+ T-cell activation induced by ICIs may increase susceptibility. Management is severity-based: topical therapy for grade 1; oral corticosteroids as needed for grade 2; and ICI discontinuation with systemic corticosteroids for grades 3-4. Notably, the development of cutaneous irAEs is associated with favourable antitumour responses, especially in melanoma. As ICI indications expand, the incidence of skin toxicities will increase. Close collaboration between dermatologists and oncology teams is essential for timely diagnosis and optimal management, and to ensure the safe continuation of immunotherapy.

Key Words: Immune checkpoint inhibitor, Immune-related adverse events, Cutaneous adverse events.

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は、がん免疫療法における画期的な治療薬として、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌をはじめとする多様な悪性腫瘍に使用されている。現在、抗 PD-1 抗体 (nivolumab, pembrolizumab)、抗 PD-L1 抗体 (atezolizumab, durvalumab)、抗 CTLA-4 抗体 (ipilimumab) が臨床使用されており、その適応は拡大し続けている。

ICI は腫瘍細胞による免疫回避機構を解除することで抗腫瘍免疫応答を増強するが、この免疫系の活性化は自己組織に対する免疫反応も惹起し、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) を引き起こす¹⁾。irAE は全身のあらゆる臓器に生じうるが、皮膚は最も高頻度に障害される臓器の一つである²⁾。本稿では、ICI による皮膚有害事象の疫学、病態、臨床像、管理について概説するとともに、ICI 投与後に生じる併用他剤による薬疹についても言及する。

疫学と発症頻度

皮膚 irAE の発症頻度は使用する薬剤により異なる。抗 CTLA-4 抗体単独療法で 44~59%、抗 PD-1 抗体単独療法で 34~42%、抗 PD-L1 抗体単独療法で約 20% と報告されている²⁾³⁾。併用療法ではさらに高頻度となり、59~72% に皮膚症状が出現する⁴⁾ (図 1A)。

米国の大規模データでは、ICI 治療患者全体における皮膚 irAE の累積発症率は約 25%、発症時期は治療開始後中央値 113 日である⁵⁾。本

邦でも複数の多施設共同研究が実施されており、横浜市立大学らの全国 31 施設 163 例の調査では播種状紅斑・丘疹 (28.5%)、限局性紅斑 (15.1%)、白斑 (11.7%) が高頻度であった⁶⁾。福島県立医科大学の 110 例では皮脂欠乏性湿疹 (19.1%)、白斑 (17.3%)、播種状紅斑・丘疹 (15.5%) が多く認められた⁷⁾ (図 1B)。

原疾患別では、悪性黒色腫で発症率が最も高く (51.6%)、次いで腎細胞癌 (21.1%)、非小細胞肺癌 (9.3%) である⁵⁾。性別では女性にやや高い傾向があり (22.2% vs 12.3%)、これは女性における自己免疫疾患発症リスクの高さと関連している可能性がある。

病態生理

ICI による皮膚 irAE の発症機序として、いくつかの仮説が提唱されている²⁾。第一に、CTLA-4 や PD-1/PD-L1 経路の薬理的阻害による T 細胞活性化閾値の低下である。これにより抗腫瘍免疫応答とともに自己反応性 T 細胞が増殖し、自己免疫現象が誘導される。第二に、腫瘍抗原と自己抗原の交差反応性が挙げられる。特に白斑では、メラノーム関連抗原と正常メラノサイトの共通抗原に対する免疫応答が関与すると考えられている⁸⁾。第三に、PD-1/PD-L1 経路阻害による B 細胞活性化亢進と自己抗体産生、炎症性サイトカイン放出の増加も報告されている。

ニボルマブ投与により CD8 陽性 T 細胞は活性化し、細胞障害性が増強された状態となる⁹⁾。抗 PD-1 抗体による皮疹の病理組織では、表皮真皮境界部から表皮内に CD8 陽性細胞が浸潤し、表皮角化細胞の壊死がみられる¹⁰⁾。この T

細胞活性化状態は、ICI 自体による皮膚 irAE のみならず、後述する併用他剤による薬疹の修飾因子としても重要な役割を果たしている可能性がある。

臨床像

ICI による皮膚 irAE は極めて多彩である。欧州の多施設研究では 40 種類もの異なる皮膚病変が報告され¹¹⁾、本邦の報告でも同様に多様な臨床像が確認されている⁶⁾⁷⁾¹²⁾。

主要な皮膚症状

紅斑丘疹型皮膚疹は最も頻繁に認められ、体幹・四肢に紅斑性斑状丘疹として出現する²⁾。本邦では聖マリアンナ医大の報告で 43 病変中 21 病変 (48.8%) を占め、発症時期は中央値 28 日と早期である¹²⁾。組織学的には表皮の海綿状変化、真皮浮腫、血管周囲性のリンパ球浸潤、好酸球増多を認める。

そう痒症は 14~47% の患者に生じ、抗 CTLA-4 抗体単独療法および併用療法で高頻度である²⁾³⁾。体幹・頭皮に好発し、皮膚疹を伴わない場合もあるが、高度例では皮膚びらん、潰

瘍、色素沈着、痒疹を呈することがある。

苔癬型皮膚疹は PD-1 阻害薬治療患者の約 17% に認められる²⁾。そう痒を伴う紫紅色の扁平隆起性丘疹または局面として四肢・体幹に出現し、発症時期は中央値 266 日と遅発性である¹²⁾。横浜市立大学の報告では、肺癌患者における扁平苔癬様皮膚疹の発症率が他癌種と比較して有意に高い⁶⁾。

乾癬様皮膚疹は既存乾癬の増悪または新規発症として出現し、既往例では新規発症例より早期に出現する傾向がある²⁾。福島県立医科大学の報告では、平均 45 日と早期発症の傾向が確認されている⁷⁾。関節炎やぶどう膜炎を合併することがあり、リウマチ科・眼科との連携が重要である。

白斑は悪性黒色腫治療患者の 7~11% に発症する⁸⁾。本邦の複数の研究で、悪性黒色腫患者において白斑の発症率が有意に高いことが示されている⁶⁾⁷⁾¹²⁾。発症時期は治療開始後平均 149 日とやや遅い¹²⁾。通常の尋常性白斑とは異なり、光曝露部位に斑状の色素脱失斑が癒合して局面を形成し、ケプネル現象を伴わない点が特徴的である。

A. 薬剤別発症頻度

薬剤	発症頻度 (%)
抗 CTLA-4 抗体単独	44 - 59
抗 PD-1 抗体単独	34 - 42
抗 PD-L1 抗体単独	約 20
併用療法 (抗 PD-1+抗 CTLA-4)	59 - 72

B. 皮膚疹タイプ別発症時期

皮膚疹タイプ	発症時期	特徴
紅斑丘疹型皮膚疹	中央値 28 日	早期発症
乾癬様皮膚疹	平均 45 日	
白斑	平均 149 日	遅発性
苔癬型皮膚疹	中央値 266 日	

(文献 2-7, 12 より作成)

図 1 ICI による皮膚 irAE の発症頻度と発症時期

- A. 薬剤別発症頻度。併用療法で最も高頻度である。
B. 皮膚疹タイプ別発症時期。紅斑丘疹型・乾癬様皮膚疹は早期、白斑・苔癬型は遅発性に発症する。

湿疹型皮疹はPD-1阻害薬治療患者の最大17%に生じる²⁾。福島県立医科大学の報告では、皮脂欠乏性湿疹が最多(19.1%)であり、病勢コントロール群で有意に多く認められた⁷⁾。まれに重症な皮膚障害の初発症状となることもあり、注意深い経過観察が必要である。

重症の有害事象

水疱性類天疱瘡は治療開始後3週から20ヶ月で発症し、そう痒を伴う緊満性水疱として出現する¹³⁾。組織学的には表皮下水疱と多数の好酸球を認め、直接免疫蛍光法でIgGとC3の基底膜帯への線状沈着、抗BP180抗体および抗BP230抗体が検出される。

Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)は極めてまれであるが致死的となりうる¹⁴⁾。横浜市立大学からの全国調査では2例のTENが報告され、いずれもニボルマブ単剤投与例で投与開始後42日と200日で発症していた⁶⁾。苔癬型または紅斑丘疹型皮疹から徐々に進行することもある。

薬剤性過敏症症候群(DRESS)は通常治療開始2~8週後に、びまん性皮膚紅斑、顔面浮腫、発熱、リンパ節腫脹、好酸球増多、内臓障害を呈する²⁾。発症時期は皮疹のタイプにより異なり、乾癬や紅斑丘疹型は早期(平均45~48日)、白斑や苔癬型は遅発性(平均149~254日)の傾向がある⁷⁾¹²⁾。

ICI投与後の他剤による薬疹

近年、ICI投与後に生じる併用他剤による薬疹が注目されている。新川らは、ニボルマブ投与後に生じた併用他剤による比較的重症な薬疹6例を報告し、ニボルマブが他の薬剤による薬疹の頻度や重症度、臨床型に何らかの影響を与えた可能性を示唆している¹⁵⁾。

臨床的特徴

新川らの報告によると、6例中5例でニボルマブ最終投与から2ヶ月以内(30日前後)に発症しており、以下の共通した臨床的特徴が認められた¹⁵⁾：38度以上の高熱を伴う発症(全

例)、眼囲を避ける傾向のある顔面のびまん性紅斑・腫脹(DIHS様の顔面皮疹、6例中5例)、粘膜疹(6例中4例)、肝障害(6例中3例)、体幹・四肢の融合傾向のある浮腫性紅斑(一部target様皮疹)。

被疑薬はベムラフェニブ、カルボシステイン、フェノバルビタール、ランソプラゾール、ST合剤、アレクチニブ、カルバマゼピンなど多岐にわたった¹⁵⁾。興味深いことに、被疑薬は異なるにもかかわらず、ニボルマブ投与後という共通点があり、治療への反応や経過も類似していた。

病理組織学的所見と推定機序

病理組織学的には、真皮浅層から表皮内に多数の好酸球とリンパ球の浸潤、表皮真皮境界部の空胞変性、表皮内角化細胞の壊死が認められる¹⁵⁾。また、CD8陽性細胞の表皮内への浸潤が確認されており、これはニボルマブによるT細胞活性化を反映していると考えられる。これらの病理所見は、ニボルマブ投与後のベムラフェニブによるsevere skin rashでも同様に報告されている¹⁶⁾。

この現象の機序として、ニボルマブ投与によるCD8陽性T細胞の活性化・細胞障害性の増強状態が、薬疹発症の感受性を高めている可能性が考えられている¹⁵⁾。この機序は、EBウイルスの初感染による伝染性単核球症におけるアンピシリン疹と類似している¹⁷⁾。免疫チェックポイント阻害薬からベムラフェニブへの治療変更後30日以内にGrade3以上の皮疹を起こす頻度が高いことも報告されており¹⁸⁾、ICI投与後の一定期間は免疫系の活性化状態が持続し、薬疹発症リスクが高まると推測される。

治療と臨床的意義

これらの症例では、全例で中等量のステロイド全身投与(PSL 50~60 mg)を要したが、治療開始後は比較的速やかに皮疹は消退した¹⁵⁾。DIHSの診断基準を満たさず(HHV-6陰性、2週間以上の遷延なし)、典型的なDIHSとは異なる病態であることが示唆される。免疫チェッ

クポイント阻害薬の適応拡大に伴い、ICI投与後に他の薬剤を併用する機会は増加している。皮膚科医およびICI投与を行う主科医は、ICI投与後には様々な薬剤で薬疹が出現しやすくなり、重篤化することを認識しておくことが重要である。

重症度評価と管理

1. 重症度分類

皮膚irAEの重症度はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0に基づいて評価される¹⁹⁾。本邦の報告でも大多数(約93%)がGrade 1-2であるが、Grade 3も7~19%に認められる⁶⁾⁷⁾¹²⁾。ただし、Body Surface Area (BSA)のみでなく臨床像全体を考慮した判断が重要である。

2. 治療戦略

治療方針は重症度により決定される¹⁹⁾²⁰⁾。Grade 1では、ICI治療を継続しながら対症療法を行う。保湿剤の頻回塗布、低・中等度ステロイド外用薬、抗ヒスタミン薬内服で対応する。Grade 2では、ICI治療の継続可否を個別に判断する。難治例ではプレドニゾロン0.5~1 mg/kg/日の経口投与を検討する。Grade 3-4では、ICI治療を中止し、速やかに入院のうえプレドニゾロン1~2 mg/kg/日またはメチルプレドニゾロンのパルス療法を開始する²⁾¹⁹⁾。

水疱性類天疱瘡には局所または全身ステロイド療法を行い、軽症例やステロイド抵抗性の場合、ドキシサイクリン、ニコチン酸アミド、リツキシマブなどが使用の報告がある¹³⁾。苔癬型皮疹には局所ステロイド療法が主体であるが、難治例では経口ステロイド、ナローバンドUVB光線療法の有効性が報告されている。乾癬様皮疹には局所ステロイド薬とビタミンD3外用薬を使用する²⁾(図2)。

なお、上記治療法の一部には保険適応外のものが含まれており、使用に際しては患者への十分な説明と同意が必要である。また、一部の製剤は活動性悪性腫瘍の存在下では相対的禁忌であり、使用する場合はICI投与を行う主科医との綿密な連携が必須である²⁾¹⁹⁾。

そう痒に対しては、軽症例では保湿剤や抗ヒスタミン薬で対応し、高度例では局所または全身ステロイド薬、カルシニューリン阻害外用薬を使用する²⁾。白斑に対する確立された治療法はないが、遮光服とサンスクリーンによる積極的な光防御を推奨すべきである。皮膚irAEの大部分は軽度・中等度でありICI治療の中断や中止を要さないが、約5%で全身免疫抑制療法が必要となり⁵⁾、約11.6%でICI投与中止を要する¹²⁾。

Grade 1	ICI 継続 + 保湿剤、低~中等度ステロイド外用、抗ヒスタミン薬
Grade 2	ICI 継続可否を個別判断 高力価ステロイド外用、難治例は PSL 0.5-1 mg/kg/日
Grade 3-4	ICI 中止 + 入院管理 PSL 1-2 mg/kg/日 または mPSL パルス療法 重症例：シクロスポリン、IVIg、リツキシマブ等

PSL: プレドニゾロン、mPSL: メチルプレドニゾロン、IVIg: 静注免疫グロブリン

※一部の治療法は保険適応外であり、使用に際しては患者への十分な説明と同意が必要
(文献 2, 19, 20 より作成)

図2 皮膚irAEの重症度別治療アルゴリズム

CTCAE v5.0に基づく重症度分類と治療方針を示す。Grade 3-4ではICI中止と全身ステロイド療法を要する。

予後および治療効果との関連

皮膚 irAE の出現は良好な治療効果と関連することが示されている²¹⁾。聖マリアンナ医大の研究では、悪性黒色腫において皮疹出現群の奏効率は 43.8% で、非出現群の 7.1% と比較して有意に高かった ($P=0.0395$)¹²⁾。白斑出現群の奏効率は 45.5%、白斑以外の皮疹出現群も 44.4% であった。これは、白斑発症とニボルマブ治療効果の相関を示した他の本邦報告²²⁾とも一致する。

福島県立医科大学の報告でも、白斑と皮脂欠乏性湿疹が病勢コントロール群で有意に多く、皮膚 irAE と 2 臓器以上の irAE を併発した患者群では有意に治療効果が得られていた⁷⁾。悪性黒色腫患者 51 例の解析では、皮膚 irAE 出現群は非出現群と比較して無増悪生存期間および全生存期間ともに有意に延長していた (PFS: $P<0.01$, OS: $P<0.05$)⁷⁾。

血液検査との関連では、治療有効群は無効群と比較して、ベースライン時から皮膚 irAE 出現時にかけてリンパ球数が有意に高値であり、好中球/リンパ球比は皮膚 irAE 出現前から改善時にかけて有意に低値であった⁷⁾。皮膚 irAE 出現時の好酸球数も治療有効群で有意に高値であった。この関連性のメカニズムは完全には解

明されていないが、irAE の発症が全身的な免疫活性化状態を反映している可能性が考えられている²³⁾。

おわりに

ICI による皮膚 irAE は高頻度に遭遇する有害事象であり、その臨床像は極めて多彩である。大多数は軽症であり外用療法で管理可能であるが、一部は重症化し全身療法や ICI 中止を要する。早期発見と適切な介入により、重症化を防ぎ、患者の QOL を維持しながらがん治療を継続することが可能となる。

さらに、ICI 投与後には併用他剤による薬疹が出現しやすく、重篤化しうることも認識すべき重要な知見である。ICI 投与後の一定期間は免疫系が活性化状態にあり、様々な薬剤に対する薬疹発症リスクが高まる可能性がある。この点を考慮した治療薬選択や患者モニタリングが求められる。

今後、ICI の適応拡大に伴い皮膚 irAE 症例はさらに増加すると予想される。皮膚科医、ICI 投与を行う主科医、その他の専門医が緊密に連携し、多職種チームによる包括的管理体制の構築が重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 378: 158-168, 2018.
- 2) Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 85: 956-966, 2021.
- 3) Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*, 26: 2375-2391, 2015.
- 4) Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19: 1480-1492, 2018.
- 5) Wongvibulsin S, Pahalyants V, Kalinich M, Murphy W, Yu KH, Wang F, Chen ST, Reynolds K, Kwatra SG, Semenov YR. Epidemiology and risk factors for the development of cutaneous toxicities in patients treated with immune-checkpoint inhibitors: A United States population-level analysis. *J Am Acad Dermatol*, 86: 563-572, 2022.
- 6) 渡邊裕子, 池田信昭, 山口由衣, 水川良子, 大山 学, 宮川 史, 浅田秀夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 井川 健, 相原道子. 免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障

- 害の解析. 日皮会誌, 131: 1841-1850, 2021.
- 7) 入江絹子, 高田満喜, 遠藤麻衣, 伊藤 崇, 石川真郷, 本多 皓, 大塚幹夫, 山本俊幸. 免疫チェックポイント阻害薬投与中に生じた皮膚症状と抗腫瘍効果との関連性～当科において経験した110名の臨床的検討～. 日皮会誌, 133: 2825-2836, 2023.
 - 8) Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, Viollet R, Thomas M, Roy S, Benannone N, Tomasic G, Soria JC, Champiat S, Texier M, Lanoy E, Robert C. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*, 152: 45-51, 2016.
 - 9) 吉田隆雄, 幸田健一, 中尾進太郎, 大山行也. 新規免疫チェックポイント阻害薬 ヒト型抗ヒトPD-1抗体ニボルマブ(オプジーボ点滴静注20 mg, 100 mg)の薬理学的特性および臨床効果. 日薬理誌, 146: 106-114, 2015.
 - 10) Goldinger SM, Stieger P, Meier B, Micaletto S, Contassot E, French LE, Dummer R. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*, 22: 4023-4029, 2016.
 - 11) Nikolaou VA, Apalla Z, Carrera C, Fattore D, Sollena P, Riganti J, Segura S, Freitas-Martinez A, Lallas K, Romano MC, Oikonomou C, Starace M, Dimopoulos MA, Kyrgidis A, Lazaridou E, Giavedoni P, Annunziata MC, Peris K, Echeverria M, Lopez-Tujillo E, Syrigos K, Papageorgiou C, Podlipnik S, Fabbrocini G, Torre AC, Kemanetzi C, Villa-Crespo L, Lallas A, Stratigos AJ, Sibaud V. Clinical associations and classification of immune checkpoint inhibitor-induced cutaneous toxicities: a multicentre study from the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force of Dermatology for Cancer Patients. *Br J Dermatol*, 187: 962-969, 2022.
 - 12) 大橋洋之, 宮垣朝光, 門野岳史, 伊澤直樹. 免疫チェックポイント阻害薬により出現した皮疹の検討. 聖マリアンナ医科大学雑誌, 49: 75-82, 2021.
 - 13) Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol*, 57: 664-669, 2018.
 - 14) Griffin LL, Cove-Smith L, Alachkar H, Radford JA, Brooke R, Linton KM. Toxic epidermal necrolysis (TEN) associated with the use of nivolumab (PD-1 inhibitor) for lymphoma. *JAAD Case Rep*, 4: 229-231, 2018.
 - 15) 新川衣里子, 田中葉々子, 川田裕味子, 高井利浩. ニボルマブ投与後の他剤による薬疹の検討. 日皮会誌, 128: 2109-2116, 2018.
 - 16) Arenbergerova M, Mrazova I, Horazdovsky J, Sticova E, Fialova A, Arenberger P. Toxic epidermal necrolysis induced by vemurafenib after nivolumab failure. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31: 253-254, 2017.
 - 17) 浅田秀夫. 新・皮膚科セミナーウム 重症薬疹のトピックス ウイルス感染と薬疹. 日皮会誌, 125: 1581-1586, 2015.
 - 18) Imafuku K, Yoshino K, Ymaguchi K, Tsuboi S, Ohara K, Hata H. Nivolumab therapy before vemurafenib administration induces a severe skin rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31: 169-171, 2017.
 - 19) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 36: 1714-1768, 2018.
 - 20) Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*, 5: 95, 2017.
 - 21) Quach HT, Dewan AK, Davis EJ, Ancell KK, Fan R, Ye F, Johnson DB. Association of anti-programmed cell death 1 cutaneous toxic effects with outcomes in patients with advanced melanoma. *JAMA Oncol*, 5: 906-908, 2019.
 - 22) Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, Teramoto Y, Imamura T, Sato S, Maruyama H, Fujisawa Y, Matsuya T, Fujimoto M, Yamamoto A. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: a

multi-institutional retrospective study. *J Dermatol*, 44: 117-122, 2017.

23) Das S, Johnson DB. Immune-related adverse

events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*, 7: 306, 2019.

著者プロフィール



丸山 彩乃 Ayano Maruyama

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学・講師

略歴：2009年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

2009年4月 国立病院機構東京医療センター 初期研修医

2011年4月 大阪大学医学部附属病院 皮膚科 専攻医

2012年4月 市立池田病院 皮膚科 医員

2018年4月 京都府立医科大学附属病院 皮膚科 専攻医

2020年4月 京都府立医科大学附属病院 皮膚科 助教

2025年10月～現職

専門分野：皮膚科学

- 主な業績：1. [Maruyama A](#), Tamagawa-Mineoka R, Ueki S, Masuda K, Yasuda M, Konishi E, Nunomura S, Izuhara K, Arima M, Katoh N. Anaphylaxis associated with eosinophilic sialodochitis via periostin upregulation and mast cell activation. *Allergol Int*, **72**: 354-356, 2023.
2. Inaba S, [Maruyama A](#), Kawashima A. Recurrent postprandial mandibular swelling with systemic symptoms: a diagnostic challenge. *Eur J Intern Med*, **5**: 106697, 2026.
3. [Maruyama A](#), Sawa T, Teramukai S, Katoh N. Adverse reactions to the first and second doses of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among healthcare workers. *J Infect Chemother*, **28**: 934-942, 2022.
4. [Maruyama A](#), Tamagawa-Mineoka R, Nishigaki H, Masuda K, Katoh N. Exploratory analyses of biomarkers in blood and stratum corneum in patients with atopic dermatitis. *Medicine*, **21**; **101**: e31267, 2022.
5. Nakano E, Nakamura M, Ohe S, Kawashima S, [Maruyama A](#), Omata W, Ito T, Yamamoto Y, Kaneko A, Nakama K, Yanagi T, Suyama T, Fujiwara S, Nakamura Y, Fujimura T, Funakoshi T, Kato J, Hatta N, Matsushita S, Oashi K, Yamakawa K, Fujisawa Y, Nishizawa A, Kitagawa H, Omodaka T, Takenouchi T, Maekawa T, Miyagawa T, Maeda T, Yamasaki O, Mori S, Nakagawa T, Iwata H, Ishizuki S, Hoashi T, Kagoyama K, Yamazaki N, Ogata D, Namikawa K. Clinical characteristics and treatments of Merkel cell carcinoma in Japan: A multi-center retrospective study. *EJC Skin Cancer*, **3**: 100755, 2025.
6. Kishibe M, Saijo Y, Igawa S, [Maruyama A](#), Tamagawa-Mineoka R, Nishida E, Higashi Y, Komine M, Tada Y, Aoyama Y, Hide M, Ishida-Yamamoto A. Gender disparities in academic dermatology in Japan: Results from the first national survey. *J Dermatol Sci*, **102**: 2-6, 2021.
7. [Maruyama A](#), Ohshita A, Katoh N. Severe skin ulcer in systemic scleroderma due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Dermatol*, **48**: e343-e344, 2021.
8. [Maruyama A](#), Yasuoka S, Katoh N, Asai J. Radiation-induced osteosarcoma of the skull mimicking cutaneous tumor after treatment for frontal glioma. *J Dermatol*, **47**: 69-71, 2020.