

症例報告

免疫チェックポイント阻害薬投与患者の口腔粘膜症状に関する症例研究

浅野 千絵^{1,2)} 上野 尚雄¹⁾ 八岡和歌子¹⁾ 瀬名浩太郎^{2,3)}
石河 理紗³⁾ 丹田奈緒子^{2,3)} 小関 健由²⁾

概要：免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor; 以下, ICI) 単独投与および ICI と他剤との併用投与患者の口腔の免疫関連副作用 (immune-related adverse events; irAE) の症状について 9 症例の観察研究を行った。ICI 投与後の口腔内症状としては、扁平苔癬様変化が最も多く、発症部位は頬粘膜が最も多かった。口腔内症状を ICI 単独投与群と他剤との併用投与群と比較すると、他剤との併用投与群のほうが口腔粘膜炎のグレードは重く、口腔内疼痛も強く、口腔乾燥も強い傾向にあった。口腔粘膜炎発症までの日数に、ICI 単独投与群と他剤との併用投与群では差は認められなかった。また、口腔粘膜炎発症までの ICI 投与回数、投与量においても両群で差は認められなかった。口腔粘膜炎の治療として局所のステロイド (軟膏・含嗽薬) の奏効が認められ、有効性が示唆された。

索引用語：免疫チェックポイント阻害薬, 口腔 irAE, 口腔粘膜炎

口腔衛生会誌 76 : 190-201, 2026

(受付：令和 7 年 3 月 12 日／受理：令和 8 年 2 月 16 日)

緒 言

がん治療は外科手術・薬物療法・放射線治療の大きく 3 つに分類される。この中でも薬物療法の分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) を用いた治療は、2000 年代に入り標準治療として認可され、大きな成果を上げている¹⁻³⁾。一方、がん薬物療法中は、口腔粘膜炎、口腔乾燥、味覚障害、菌性感染、顎骨壊死などのさまざまな口腔の有害事象が起こることが知られている⁴⁾。これら口腔有害事象は、食事や会話の支障となり、患者の Quality of Life (QOL) を低下させるだけでなく、円滑ながん治療を妨げ、時には感染などを経て、患者の生命予後にも影響することが報告されている⁴⁾。特に口腔粘膜炎は頻度の高い用量制限毒性であり、その対応には歯科と連携した予防的な口腔健康管理が重要視されている⁴⁾。

殺細胞性抗がん剤や分子標的薬は、がん細胞そのものの増殖に関わる仕組みを標的にしている⁵⁾が、新たながん治療薬である ICI は、それらとは全く異なるメカニズムで抗腫瘍効果をもたらす。T 細胞機能抑制に深く関わる 2 つの分子、PD-1 と CTLA-4 の機能を抑制するこ

とで、平衡状態に戻し、長期生存効果を得るのが ICI の作用機序である⁵⁾。また、ICI の有害事象においても殺細胞性抗がん剤や分子標的薬と全く異なる機序で、全身の臓器に及ぶ免疫関連有害事象 (irAE) が起こることが報告されている⁶⁾。この全身の irAE に対しては、がん免疫療法ガイドライン (日本臨床腫瘍学会 JSMO, 2023 年)⁷⁾、有害事象管理のガイドライン (欧州臨床腫瘍学会 ESMO, 2022 年)⁸⁾、有害事象管理のガイドライン (米国臨床腫瘍学会 ASCO, 2021 年)⁹⁾によって対応が示されている。

口腔にも、irAE 由来と考えられる口腔粘膜炎・味覚異常・口腔乾燥等の有害事象の発現が報告されているが、その臨床病態は今までの殺細胞性抗がん剤による粘膜炎とは異なっており、発症頻度、程度、時期などいまだ不明なことが多い。口腔 irAE とみられる報告数は増加してきているものの、ガイドラインが存在せず、予防や対策、治療法などが統一されていないのが現状である。さらに、口腔 irAE の報告数も少なく、他剤との併用投与における口腔有害事象への対応は不明な点が多い。

本研究は、ICI を投与した患者に発症した口腔粘膜炎

¹⁾ 国立がん研究センター中央病院歯科

²⁾ 東北大学大学院歯学研究科地域共生社会学講座予防歯科学分野

³⁾ 東北大学病院口腔支持療法科

の実態を明らかにすることを目的とした。具体的には ICI 投与後に発症した口腔粘膜炎に関する、口腔粘膜の変化、口内環境の変化を詳細に調査し、口腔 irAE の諸症状に対する予防・治療法・口腔内の諸症状に対する対応策を検討した。さらに、ICI 単独投与と他剤との併用投与の場合の症状の出現状況を分けて解析を行った。

対象および方法

1. 対象

国立がん研究センター中央病院にて、ICI の単剤投与、または ICI とその他の抗がん剤を併用した薬物療法を実施し、投与後に口腔粘膜炎を発症した者で、国立がん研究センター中央病院の歯科を 2021 年 8 月～2023 年 2 月の間に受診し、研究参加への同意を同意書書面にて得た患者を対象とした。

2. 方法

1) 検査項目

対象者に対し、以下の 25 項目の検査を行った。

① 初診時の口腔内所見

現在歯数、歯周組織検査 (6 点法)、舌苔の有無、Tongue Coating Index (TCI)^{*1}、義歯や歯が粘膜に過剰接触している部位

② 初診時の血液・生化学的検査所見

白血球数 (WBC, $\times 10^9/L$)、C 反応性蛋白 (CRP, mg/dL)、アルブミン (Alb, g/dL)

③ 口腔関連症状 (歯科受診時)

口腔乾燥の所見：口腔乾燥の自覚の有無 (ある場合は部位も明記)、視診による唾液の性状確認、口腔水分計ムーカス[®]による乾燥レベル測定^{*2}、口腔乾燥への対応

味覚障害の所見：味覚障害の有無、具体的に感じやすい・感じにくい味の種類

④ 歯科に関する質問

セルフケアに関する質問 (1 日の頻度、補助清掃道具の使用頻度)、歯科受診の頻度

⑤ 口腔粘膜炎に関する所見

グレーディング (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0^{*3})、Face Rating Scale (FRS) による口腔内疼痛評価^{*4}、口腔粘膜炎のトリガー・物理的刺激の有無 (ある場合は部位)、鎮痛薬等服用の有無、口腔粘膜炎の対応、発症までの日数、治療

までの日数、ICI 投与回数の確認、口腔粘膜炎アセスメント表を作成し、各部位 (上唇、下唇、右頬粘膜、左頬粘膜、舌背、右舌縁、左舌縁、口底、硬口蓋、軟口蓋) ごとの特徴的病態も詳細に記載、口腔内写真の撮影を行った。

⑥ 全身状態

他部位の irAE 発症の有無

2) 分析について

すべての統計解析には SPSS Statistics 24 (日本アイ・ビー・エム、東京) を用いた。質的データの比較にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。量的データの比較には、Mann-Whitney の *U* 検定を用いた。口腔粘膜炎発症までの日数は、特に記載のない場合は、初回 ICI 投与日を 0 日とし、その日から起算した日数を用いた。

3) 倫理審査について

本研究は、東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会にて、多施設研究として「免疫チェックポイント阻害薬使用患者の口腔粘膜炎に関する前向き研究」(承認番号 2020-3-020) が承認された。さらに、国立がん研究センター中央病院倫理審査委員会にて (研究課題番号 2020-454) が承認された。

結 果

本研究では、ICI 使用に伴う口腔粘膜炎を 9 症例観察した。概要を表 1 に示す。症例 1, 2 は ICI のみ投与され、症例 3 は ICI の 2 剤投与から 1 剤に変更になった症例である。症例 4, 5 は ICI と殺細胞性抗がん剤の併用投与後に、ICI の単独投与に変更した症例 (ICI 併用-単独) である。これらの症例 1～5 は集計時には ICI 単独投与群とした。一方、症例 6～9 は ICI 投与開始時から殺細胞性抗がん剤や分子標的薬の併用投与であり、ICI 併用投与群とした。

性別は、男性 3 例、女性 6 例であり、年齢は、40 代から 80 代で、70 代が 3 例であった。がん罹患部位の内訳は、肺 2 例、食道 2 例、咽頭、鼻腔、腭頭、乳腺、肝臓であった。使用した ICI は、抗 PD-1 抗体単独投与 3 例、抗 PD-1 抗体併用投与 2 例、抗 PD-L1 抗体単独投与 1 例、抗 PD-L1 抗体併用投与 2 例、抗 PD-1 抗体 + 抗 CTLA-4 投与 1 例であった。他部位に irAE を認めたものは 4 例あり、その部位は皮疹 (有害事象共通用語基

^{*1} 日本歯科医学会：口腔機能低下症に関する基本的な考え方, <https://www.jads.jp/assets/pdf/basic/r06/document-240329.pdf> (2025 年 7 月 12 日アクセス)。

^{*2} 株式会社ヨシダ：口腔水分計ムーカス[®], <https://www.yoshida-dental.co.jp/wp-content/uploads/2017/04/c8399d024cd87ff03e82389a93bd8299.pdf> (2023 年 10 月 23 日アクセス)。

^{*3} Japan Clinical Oncology Group：有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳, <http://www.jcog.jp/> (2023 年 11 月 15 日アクセス)。

^{*4} 日本ペインクリニック協会：痛みの診断と評価, <https://www.jspc.gr.jp/images/common/logo.png> (2023 年 10 月 16 日アクセス)。

表1 患者背景と血液・生化学的検査結果（歯科初診時）

症例 番号	年齢	性別	病名	既往歴	投与法	使用薬剤	血液・生化学的検査（歯科初診時）		
							WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/dL)	Alb (g/dL)
1	75	男性	肺癌	C型肝炎	ICI 単独	ベムプロリズマブ	14.6↑	24↑	3.8↓
2	82	男性	咽頭癌	前立腺癌	ICI 単独	ベムプロリズマブ	3.4↓	4.1↑	4.1
3	58	女性	鼻腔原発悪性黒色腫	—	ICI 単独	ニボルマブ+イビリマブ ニボルマブ	12.7↑	0.15	4.0
4	72	女性	異時性多発肺癌	CODP, 肺癌, 小児喘息	ICI 併用-単独	デュルバルマブ	4.5	0.2	4.2
5	64	女性	局所進行膝関節部癌	糖尿病	ICI 併用-単独	ベムプロリズマブ	5.4	0.04	4.4
6	69	女性	乳腺アポクリン腺癌	高血圧, 甲状腺中毒症, 加齢黄斑浮腫	ICI 併用	アテゾリズマブ+ パクリタキセル	4.7	0.14	4.0
7	59	男性	肝細胞癌	B型肝炎キャリア, 頸椎椎間板ヘルニア	ICI 併用	アテゾリズマブ+ ペバシズマブ	4.3	0.52↑	4.6
8	74	女性	食道胃接合部癌	高血圧, B型肝炎キャリア, 結核, 乳癌	ICI 併用	ニボルマブ+ (シスプラチン)+ フルオロウラシル	3.1↓	0.08	3.6↓
9	43	女性	胸部食道癌	掌底膿疱症	ICI 併用	ニボルマブ+ シスプラチン+ フルオロウラシル	5.8	0.91↑	4.0

準 CTCAEv5.0 日本語訳 JCOG 版^{*5}: Gr1), 肝障害 (有害事象共通用語基準 CTCAEv5.0 日本語訳 JCOG 版^{*5}: Gr3) 等であった。血液検査においては, 9 例中 6 例で, 白血球数・CRP 値・Alb 値のいずれか, あるいはすべてになんらかの異常値を示していた。

口腔粘膜炎の発症部位として頬粘膜は, 最も高頻度で発症していた (78%)。ICI 単独投与群では, 頬粘膜 5 例, 舌縁部 3 例, 口蓋 2 例, 口唇 1 例に発症し, ICI 併用投与群では, 頬粘膜 2 例, 舌縁部 3 例, 口唇 3 例に発症を認めた。

口腔粘膜炎に認められる口腔粘膜の症状については, 扁平苔癬様変化 (78%), 潰瘍形成 (67%), 浮腫 (67%) の順で発症していた。ICI 単独投与群では, 扁平苔癬様変化 5 例, 潰瘍 4 例, 浮腫 4 例, 紅斑 3 例であった。ICI 併用投与群では, 扁平苔癬様変化 2 例, 潰瘍 2 例, 浮腫 2 例, 紅斑 2 例であった。

口腔粘膜炎のグレーディングでは, ICI 単独投与群では Gr1 が 3 例, Gr2 が 2 例で, 比較的軽度なものが多かったのに対し, ICI 併用投与群では, Gr1 が 1 例, Gr2 が 2 例, Gr3 が 1 例であり, やや併用投与のほうが経口摂取に影響が出ている傾向にあった。FRS は, ICI 単独投与群では平均で 2.1 であり, ICI 併用投与群では平均で 3.3 であった。

口腔水分計ムーカス[®]を用いた口腔乾燥の評価では, 初診時における測定値は ICI 単独投与群では平均で 25.3 であり, ICI 併用投与群では平均で 24.8 であった。

初診時に患者に直接問診を行った味覚障害の評価では, ICI 単独投与群では, 5 例すべての症例に味覚障害があり, ICI 併用投与群では, 味覚障害のあるものが 1 例, 味覚障害がないものが 3 例であった。ICI 単独投与群では, 有意に味覚障害が多かった ($p=0.048$)。苦味や塩味は感じやすい傾向にあり, またその期間は 2~8 か月間継続しており, すべての患者において過去に施行された薬物療法や咽頭癌患者では放射線治療後も味覚障害が継続していた。

口腔粘膜炎に対する治療内容 (対症療法) はステロイドが 8 例であり, ICI 併用投与群の 1 例のみ使用していなかった。局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材 (エピシル[®]口腔用液) の使用は, ICI 単独投与群では 1 例, 併用投与群では 4 例であった。

口腔粘膜炎発症までの日数は, ICI 単独投与群では, 22 日から 289 日であり, 平均値は 132 ± 111 日であった。ICI 併用投与群では, 8 日から 167 日であり, 平均値は 28 ± 29 日であった。ICI 単独投与群と ICI 併用投与群間では, 有意差は認められなかった ($p=0.063$)。ICI 最終投与から起算した口腔粘膜炎発症までの日数では,

^{*5} 日本臨床腫瘍研究グループ: 有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳 JCOG 版, https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf (2025 年 7 月 12 日アクセス)。

表2 歯科初診時の口腔内外所見

症例 番号	口腔関連症状						セルフケア習慣		
	現在歯	最大ブロー ピングデプス	TCI (%)	義歯や歯の粘膜 過剰接触部位	初診時 ムーカス値	味覚障害	セルフ ケア頻度	補助清掃用具 の使用	歯科受診頻度
1	11	11	22.2	—	25.3	あり (放射線治療より2か月後まで)	2回/日	—	問題が起きた ときのみ
2	22	4	22.2	—	26.7	苦味亢進 (投薬後5か月まで)	3回/日	—	1回/年
3	26	4	0	—	25.5	苦味亢進・味覚低下 (放射線治療より4か月後)	3回/日	—	数年に1回
4	18	5	24.2	—	24.3	塩味亢進 (投薬後8か月後まで)	3回/日	—	3回/年
5	26	5	5.6	—	25.7	あり(投薬後5か月後)	2回/日	歯間ブラシ、 舌ブラシ	1回/月
6	28	5	61.1	—	24.2	苦味亢進・塩味低下 (殺細胞2か月後まで)	2~3回/日	歯間ブラシ、 タフトブラシ	4回/年
7	22	10	11.1	—	26.1	—	4回/日	歯間ブラシ	1回/年
8	29	4	—	—	24.8	—	3~4回/日	歯間ブラシ	4回/年
9	27	3	—	右下6.7	24.2	—	3回/日	—	1回/年

表3 治療に伴う irAE および口腔粘膜炎の特徴

症例 番号	発症までの日数		発症までの ICIの投与 回数	粘膜炎 Gr	粘膜炎の性状					疼痛値	粘膜炎の発症部位				粘膜炎 治癒まで の日数	治療内容		ステロイ ド投与から 治癒まで の日数	治癒時 ムーカス値	他部位の irAE
	ICI 初回 投与から	最終投与 から			扁平 苔癬様 変化	白色 変化	潰瘍	紅斑	浮腫		頬粘膜	舌縁	口蓋	口唇		ステロ イド	エビ シル			
1	44	21	単2	1	+	+	+		+	0	+			+	70	+		70	30.4	皮疹 G1 (初回投与翌日)
2	93 (22)	9 (1)	単5 (単2)	1	+	+		+		2	+	+	+		164	+		33	29.0	—
3	111	15	単2→単2	1	+	+	+		+	2	+	+			41	+		29	26.1	肝障害 G3 (初回投与後27日)
4	289	7	併4→単7	2	+	+	+	+	+	4	+	+	+	+	117	+	+	96	22.7	—
5	197	42	併6→単1	2	+	+	+	+	+	2.5	+				53	+		39	24.6	肝障害 G3 (初回投与後6か月)
6	112 (15)	9 (15)	併8 (併6)	3	+	+	+	+	+	5	+			+	治癒せず	+	+	治癒せず	29.9	甲状腺機能低下症・ 下垂体機能低下症 (初回投与後5か月)
7	71	71	併1	2	+	+				5	+	+	+		確認 できず	+	+	確認 できず	—	—
8	34 (8)	2 (8)	併2 (併1)	1		+		+		1		+	+		027 (20)		+	—	—	—
9	167 (13)	11 (13)	併6 (併1)	2		+	+		+	2		+	+		69 (6)	+	+	28	28.3	—

* () は1回目の口腔粘膜炎発症時であり、電子カルテより発症日を算出

ICI 単独投与群では、1日から42日であり、平均値は17.2±15.8日であった。ICI 併用投与群では、2日から71日であり、平均値は28±29日であった。ICI 単独投与群とICI 併用投与群間では、有意差は認められなかった。

口腔粘膜炎治癒までの日数は、ICI 単独投与群では41日から164日であり、平均値は86.4±48.8日であった。ICI 併用投与群では、2例が6日から69日であったが、1例では治癒せず、1症例では途中で転院となり、治癒を確認することができなかった。また、ステロイド投与を行った8例の、治癒までの日数は、ICI 単独投与群の5例では、29日から96日であり、平均値は53.4±28.8

日であった。ICI 併用投与群の1例では28日であり、他は確認できなかった。

口腔粘膜炎発症までのICI 投与回数は、ICI 単独投与群では、2回から11回であり、平均値は5.8±3.1回であった。ICI 併用投与群では、1回から8回であり、平均値は4.3±2.4回であった。ICI 単独投与群とICI 併用投与群間では、有意差は認められなかった。

以降に典型的な3症例の特徴的な事項を詳細に報告する。3症例の歯科初診時の口腔内所見は表2に、治療に伴う irAE および口腔粘膜炎の特徴は表3に示した。

[症例 1] 使用薬剤：ICI 単独 ペムプロリズマブ（キイトルーダ）

1. 全身における irAE 発症の有無

irAE 発症あり

皮疹 Gr1：ペムプロリズマブ（キイトルーダ）投与後翌日から皮疹が出現し、投与5日後には全身に紅斑が出現。オロパタジン塩酸塩（アレロック）、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩・ベタメタゾン配合（セレスタミン）、レボセチリジン塩酸塩（ザイザル）処方後、消退傾向になるも服用は継続。

2. 口腔粘膜炎の特徴（図1）

両側頬粘膜に扁平苔癬様変化がみられ、散発で癒合のない小さな潰瘍が散在し、粘膜の浮腫、上皮の剥離がみられた。

口腔粘膜炎の評価 CTCAEv5.0：Gr1

FRS：0、疼痛はないが、熱いものは粘膜にしみる。

鎮痛薬の服用なし。

3. 口腔粘膜炎に対する歯科での対応と経過

ペムプロリズマブ初回投与から44日目、最終投与から21日目に両側頬粘膜、上下口唇に扁平苔癬様変化を認めた。患者は頭頸部内科受診において、irAE 発疹 Gr1 の診断がされており、口腔粘膜炎も irAE の影響ではないかと考え、デキサメタゾン（デキサメタゾン軟膏 口腔用 0.1%「NK」）を処方した。使用法は、毎食後ブラッシングの後に患部に塗布するよう指導した。加えて、遷延する口腔乾燥には保湿を目的とした含嗽薬（アズレンスルホン酸ナトリウム水和物含嗽用ハチアズレ+グリセリン液）、保湿スプレー（パトラージェルスプレー SG[®]）を使用してもらい、含嗽は最低でも毎食後と就寝前、スプレーは2時間に1回の使用を指導した。

デキサメタゾンを処方して21日後、左側頬粘膜、上下口唇の扁平苔癬様変化は治癒していたが、右側頬粘膜は白色変化・扁平苔癬様変化を認めた。引き続き患部にデキサメタゾンの塗布を継続させ、口腔粘膜炎発症から70日後に治癒を認めた。

[症例 4] 使用薬剤：ICI 単独 デュルバルマブ（イミフィンジ）（ICI 併用投与から現在は ICI 単独投与となった症例）

1. 全身における irAE 発症の有無

irAE 発症なし

2. 口腔粘膜炎の特徴（図2）

両側頬粘膜に小さい潰瘍を伴う扁平苔癬様変化および網状・線状の白色病変がみられた。粘膜の浮腫、紅斑、上皮の剥離を認めた。

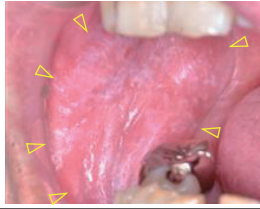
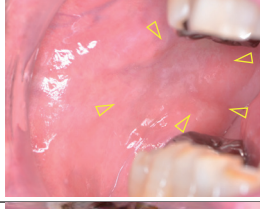
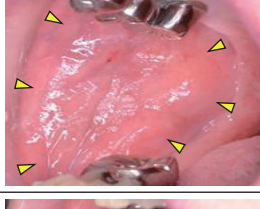
経 過	右側頬粘膜	
初診時 発症から6日目 ICI初回投与から50日目 ICI最終投与から6日目		乾燥レベル：1 所見 ・散発で癒合のない小潰瘍 ・苔癬様変化 (▽) ・粘膜の浮腫 ・上皮の剥離
初診から15日後 発症から21日目 ICI初回投与から65日目 ICI最終投与から21日目		乾燥レベル：5 所見 ・苔癬様変化 (▽) ・粘膜の浮腫
初診から43日後 発症から49日目 ICI初回投与から93日目 ICI最終投与から28日目		乾燥レベル：3 所見 ・苔癬様変化 ・粘膜の浮腫 (▽)
初診から64日後 発症から70日目 ICI初回投与から114日目 ICI最終投与から21日目		乾燥レベル：4 所見 ・血腫様変化 (誤咬：▽)

図1 【症例 1】口腔粘膜炎の発症部位

口腔粘膜炎の評価 CTCAEv5.0: Gr2

FRS 疼痛レベル：4、疼痛のため経口摂取減少傾向。接触すると粘膜の疼痛あり。

鎮痛薬の服用なし。

3. 口腔粘膜炎に対する歯科での対応と経過

デュルバルマブ（イミフィンジ）+カルボプラチン（CBDCA）+エトポシド（ETP）初回投与から289日、デュルバルマブ（イミフィンジ）単独初回投与から188日目に両側頬粘膜・両側舌縁部に粘膜炎を発症した。両側頬粘膜は疼痛を伴う小さな潰瘍、上皮の剥離、粘膜の浮腫、紅斑を認めた。両側舌縁部は疼痛を伴う粘膜の浮腫を認めた。接触痛に対し、4%リドカイン塩酸塩・アドレナリン配合（キシロカイン）+アズレンスルホン酸ナトリウム水和物含嗽用ハチアズレ+グリセリン液、局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材（エピシル口腔用液[®]）を処方した。全身における irAE は認めなかったが、ICI 投与から289日も経過後の口腔粘膜炎発症であることから、口腔粘膜炎は irAE の影響と考え、デキサメタゾン軟膏を粘膜炎の治癒目的に処方した。使用方法

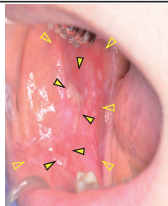
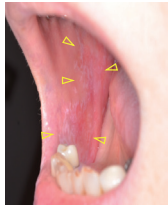
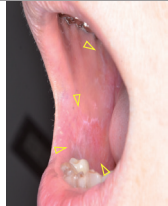
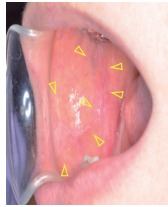
経 過	右側頬粘膜	
初診時 発症から21日目 ICI初回投与から310日目 ICI最終投与から28日目		乾燥レベル：1 所見 ・扁平苔癬様変化(▽) ・粘膜の浮腫 ・小さい潰瘍 ・上皮の剥離(▽) ・紅斑
初診から12日後 発症から33日目 ICI初回投与から322日目 ICI最終投与から12日目		乾燥レベル：3 所見 ・扁平苔癬様変化(▽) ・上皮の剥離 ・紅斑
初診から28日後 発症から49日目 ICI初回投与から338日目 ICI最終投与から28日目		乾燥レベル：3 所見 ・扁平苔癬様変化(▽) ・上皮の剥離 ・紅斑
初診から56日後 発症から77日目 ICI初回投与から366日目 ICI最終投与から27日目		乾燥レベル：2 所見 ・扁平苔癬様変化(▽) ・粘膜の浮腫 ・紅斑
初診から96日後 発症から117日目 ICI初回投与から406日目 ICI最終投与から13日目		乾燥レベル：1 所見 ・粘膜炎治癒

図2 【症例4】口腔粘膜炎の発症部位

は、毎食後ブラッシングの後に患部に塗布するよう指導した。

デキサメタゾン（デキサメタゾン軟膏口腔用0.1%「NK」）を処方後、徐々に粘膜炎は治癒したが、患者が軟膏の不快感を訴えたため、デキサメタゾンエリキシル含嗽に変更した。なお、含嗽剤の一般的な使用量は5～10 mLであるが当院では初回に1回1.5 mLを処方し、朝と夜の食後のブラッシング後に患部の口腔粘膜に行き渡るよう口を含み、その後吐き出すよう指導している。ステロイド薬を処方して96日後、口腔粘膜炎は治癒し、疼痛も消失したため、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（アズレンうがい液4%）に切り替え、歯科受診を終了とした。

経過	右側舌縁部	
初診時 発症から13日目 ICI初回投与から180日目 ICI最終投与から24日目		乾燥レベル：2 所見 ・表面を覆う白色偽膜(▽) ・潰瘍 ・粘膜の浮腫 ・上皮の剥離
初診から29日後 発症から41日目 ICI初回投与から208日目 ICI最終投与から28日目		乾燥レベル：3 所見 ・表面を覆う白色偽膜(▽) ・潰瘍 ・粘膜の浮腫 ・上皮の剥離
初診から56日後 発症から69日目 ICI初回投与から236日目 ICI最終投与から28日目		乾燥レベル：3 所見 ・白色偽膜(一部；▽) ・粘膜炎治癒

図3 【症例9】口腔粘膜炎の発症部位

[症例9] 使用薬剤：ICI併用 フルオロウラシル(5-FU)・シスプラチン(CDDP)＋ニボルマブ(オブジーボ)

1. 全身におけるirAE発症の有無

irAE発症なし

2. 口腔粘膜炎の特徴(図3)

右側舌縁部～舌根部に広範囲に及ぶ潰瘍変化がみられた。表面を覆う白色偽膜を認め、粘膜の浮腫を認めた。上皮の剥離を認めた。

口腔粘膜炎の評価 CTCAEv5.0: Gr2

FRS疼痛レベル：2、食事は左側で咀嚼することで摂取可能だが、接触すると粘膜の疼痛あり。

鎮痛薬の服用なし。

3. 口腔粘膜炎に対する歯科での対応と経過

フルオロウラシル(5-FU)・シスプラチン(CDDP)＋ニボルマブ(オブジーボ)併用初回投与から13日目に右側舌縁部・舌根部に粘膜炎を発症した。6日後に治癒するも、5-FU・CDDP＋オブジーボ最終投与から11日後に再度右側舌縁部に粘膜炎が再発したため、粘膜炎発症後初めて歯科を受診した。右側舌縁部・舌根部に疼痛(接触痛のみ)を伴う潰瘍、上皮の剥離、粘膜の浮腫、白色偽膜を認めた。接触痛に対し、局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材(エピシル口腔用液[®])、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(アズレンうがい液4%)を処方し、粘膜の経過をみることにした。初診から29日後、疼痛は消失したものの、粘膜の白色偽膜および潰瘍の治癒がみられないため、口腔irAEである可能性を

考え、デキサメタゾン（デキサメタゾン軟膏口腔用 0.1%「NK」）を処方した。使用方法は、毎食後ブラッシングの後に患部に塗布するよう指導した。デキサメタゾンを処方して 28 日後、右側舌縁部の白色偽膜はおおむね治癒し、疼痛も消失したため、定期的な歯科受診を終了とした。

考 察

本研究期間中に当院において ICI 投与後、口腔粘膜炎を発症したすべての患者が、当院歯科受診へとつながったわけではない。理由はさまざまであり、その一つとして、新型コロナウイルスの感染拡大による受診控えが考えられた。今回対象とした 9 症例の中には、院内紹介で即座に歯科受診へとつながった例もあるが、薬剤（ステロイド軟膏や含嗽薬）を処方されても治癒が認められなかったため受診した例、経口摂取に支障が出てきた例、その他口腔内において気になる症状が出てきたためなど、受診までの経緯もさまざまであった。よって、症例に偏りがある可能性を考えながら、最新の文献をもとに口腔 irAE の各症状を考察した。

1. 口腔粘膜炎の発症について

irAE の口腔症状は、先行研究では年齢が 60 代から 90 代が多く¹⁰⁾、本報告と相違ないが、性別では男性に多くみられるとの報告¹⁰⁾であったが、本研究対象者には女性が多く含まれていた。口腔 irAE の発症は PD-1/PD-L1 阻害剤を投与された患者で報告された症例がほとんどである¹¹⁾。報告の多かった ICI はペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブが最も使用されていた¹²⁾ことは、本研究でも同様の結果となった。口腔 irAE の実際の有病率は、毒性報告に一貫性がないため、まだ十分に理解されていない¹⁰⁻¹²⁾が、CTLA-4 や PD-1/PD-L1 に続発する口腔毒性は、患者の約 8% と報告されている^{13,14)}。また、PD-1 阻害剤は組織内の CD8+T 細胞の増加を誘導し、CTLA-4 阻害剤はリンパ節内の CD4+T 細胞の増加を誘導することが研究で示されている^{15,16)}。

ICI による口腔粘膜の有害事象発症率は、皮膚の有害事象よりもはるかに少ないことが報告されており^{17,18)}、ICI を投与された患者の最大 10% 程度である可能性があると考えられている^{14,19,20)}。また、ICI による口腔扁平苔癬の発生率は明確には確立されていない^{21,22)}が、悪性腫瘍に対して ICI 治療薬を投与された患者を対象とした最近の解析では、口腔粘膜障害（口腔乾燥症と味覚障害を除く）の発生率は 2.3% であった¹⁴⁾。ICI による口腔粘膜炎の発症頻度に関して、事前調査として、国立がん

研究センター中央病院において 2019 年 8 月～2020 年 4 月までの 9 か月の期間を調査した。ICI を単独投与した患者数は月当たり 81 人であり、また、月平均の口腔粘膜炎発症人数（ICI 投与歴のある患者）は約 4 人であったので、5% 程度の発症率であった。

口腔粘膜炎発症までの日数について、口腔 irAE は一般に、治療開始から数か月後、通常少なくとも 3 か月間の薬物曝露後に発生する^{20,22-25)}。口腔の変化は主に治療開始後 1 年間に起こり、また発症までの期間は 2～46 週とばらつきがある^{14,20,22,24,26,27)}。本研究においては口腔粘膜炎発症までの日数（ICI 初回投与から起算）は、ICI 単独投与群では、22 日から 289 日であり、平均値は 132±111 日であった。ICI 併用投与群では、8 日から 167 日であり、平均値は 28±29 日であった。口腔粘膜炎発症までの日数（ICI 最終投与から起算）について、本研究では口腔粘膜炎発症までの日数（ICI 最終投与から起算）は、ICI 単独投与群は 1 日から 42 日であり、平均値 17.2±15.8 日であった。ICI 併用投与群では 2 日から 71 日であり、平均値 28±29 日であった。殺細胞性抗がん剤や分子標的薬は投与後 1 週間から 10 日が発症しやすい時期とされているが、ICI を併用することにより、それらに比べてやや遅発して発症するものと考えられる。

口腔粘膜炎発現までの ICI 投与回数について、本研究では ICI 単独投与群は 2 回から 11 回であり平均値は 5.8±3.1 回であった。ICI 併用投与群は 1 回から 8 回であり平均値は 4.3±2.4 回であった。投与回数と 1 回投与量を調査することで、口腔 irAE と ICI の総投与量（累積量）との関係が明らかとなると考えたが、ICI 単独投与と他剤との併用投与間では有意差はみられず、発症と ICI の総投与量（累積量）との間に関連を認めなかった。

血液検査の結果は、ICI 単独投与によって発症する口腔粘膜炎においても、他剤との併用投与によって発症する口腔粘膜炎においても、歯科初診時の白血球数は正常値の範囲内である症例が多く、殺細胞性抗がん剤投与でみられるような著しい骨髄抑制はみられなかった。よって、免疫機能低下による発症であるとは考えにくい。

2. 口腔粘膜炎の症状について

ICI による最も頻度の高い口腔粘膜症状は潰瘍、紅斑、網状線条であった¹⁰⁾。本研究においても、口腔粘膜の特徴的な変化として、潰瘍、扁平苔癬様変化、浮腫、紅斑を認めた。その中でも、ICI 単独投与で最もみられた扁平苔癬様変化は、ICI による特徴的な粘膜変化であると思われる。

口腔粘膜炎のグレーディングについて、本研究では

ICI 単独投与群で Gr1 が 3 例、Gr2 が 2 例、ICI 併用投与群で Gr1 が 1 例、Gr2 が 2 例、Gr3 が 1 例であった。ICI 併用投与群のほうがやや症状は重症で、経口摂取に影響が出ているようであった。このことから併用投与は、単独投与に比べ、より重症になりやすいことが懸念される。

発症部位について、角化粘膜（硬口蓋、歯肉、舌背）と非角化粘膜（軟口蓋・頬粘膜、舌側面、口底）¹⁸⁾と報告されているが、本研究では非角化粘膜（軟口蓋・頬粘膜、舌側面、口底）がほとんどであった。特に頬粘膜や舌縁部に多く認められ、これらは殺細胞性抗がん剤による口腔粘膜炎の発症部位と酷似しているように思われた。口腔粘膜の中でも食事や会話の際、口腔粘膜の摩擦や刺激が起こりやすい非角化粘膜に障害が起こりやすい可能性が考えられる。

FRS について本研究では、ICI 単独投与群に比べ、ICI 併用投与群のほうが疼痛の平均値が若干ではあるが、高く、口腔粘膜炎のグレーディングにおいても 1 例に Gr3 を認めたことから、ICI 併用投与群のほうがより強い疼痛が出やすいと考えられる。また、本研究では局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材（エピシル口腔用液[®]）は 5 例に処方され、全症例において有効であった。5 例中 4 例が ICI 併用投与群であったのは ICI 単独投与群よりも、より強い疼痛が出現したため、局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材（エピシル口腔用液[®]）の処方が増加したことに起因すると考えられる。

irAE はあらゆる臓器や器官に影響を及ぼす可能性があるが、主に、消化管、皮膚、肝臓、内分泌腺で発生する¹⁰⁾。皮膚科領域においても多様な障害を生じ、扁平苔癬型薬疹の報告は比較的多くある²⁸⁾。皮膚症状主体のことが多いが、粘膜症状のみ、あるいは皮膚症状と粘膜症状が併発する例もある²⁸⁾。本研究では皮膚 1 例（Gr1）、肝臓 2 例（Gr3）、甲状腺 1 例（Gr1）であったが、4 例中 3 例が ICI 単独投与であり、症状も重症であったことから ICI 単独投与のほうが irAE を引き起こしやすいと考えられる。

3. 口腔粘膜炎の治療と予防について

口腔 irAE の治療は高効力の局所ステロイドで行われるが、ステロイドの全身療法や免疫抑制剤が有効な患者もいる^{17,29)}。NCI CTCAE v5.0 による Gr1～2 の口腔粘膜炎の場合、第一選択治療は、良好な口腔衛生の維持および局所コルチコステロイド（プレドニゾロン洗口液、デキサメタゾン溶液 0.1mg/mL、クロベタゾール局所クリーム 0.05%、フルオシノニド局所ゲル 0.05%）またはタクロリムス軟膏である¹⁸⁾。より重症な症例では

ICI 治療を継続しながら、全身性コルチコステロイド（0.5～1 mg/kg/日を 2～4 週間投与し、その後徐々に漸減する）をケースバイケースで検討することが望ましい^{20,23,24)}。本研究においても 9 症例中 1 例を除いた 8 症例は、局所性のステロイドで症状が奏効したものが多かった。これまでステロイド薬の使用に至っては、長期間使用に対して、口腔カンジダ症の発症リスクが高くなると考えられ、長期間使用を避ける傾向にあるが、西井らの研究から 1. 中咽頭原発、2. 白血球減少、3. グレード 2 以上の口腔粘膜炎が口腔カンジダ症発症のリスク因子であるとの報告もある^{30,31)}。しかしながら、ステロイド薬の長期使用については、歯科を受診する以前に、他科の主治医によりステロイド薬を処方されているケースが多々見受けられた。多くの場合、患者は使用方法や使用期間をよく理解せず、漫然的にステロイド薬が使用されていた。西井らの研究^{30,31)}ではステロイド軟膏はカンジダ症発生のリスク因子として当てはまらない結果であったが、ステロイド薬の使用中は定期的に歯科医師・歯科衛生士が口腔粘膜の継続的変化を確認し、疼痛を制御しながら口腔清掃を行っていくことが重要と考える。そして粘膜炎の治癒を確認後、速やかに使用を中止し、漫然と使用しないように留意することが望ましいと考える。口腔カンジダ症と口腔粘膜炎による白色病変を正確に見分け、口腔健康管理を進めることが重要である。

口腔 irAE の予防には、基本的な口腔ケア手段を通じて口腔衛生を良好に保つことが必要であると思われる¹⁸⁾。また、治療前に口腔スクリーニングを行うことも推奨される¹⁸⁾。外傷の原因となりうるもの（不適合な義歯、修復物の欠陥、破折した歯など）を除去するために、口腔内の精査が必要である^{23,32)}。当院において、従来の薬物療法前の口腔健康管理は広く認知されているものの、こと ICI 投与前の口腔健康管理においては積極的な介入はなされておらず、口腔内の症状が発現してから対応となっていることが多い傾向にあると思われる。従来の薬物療法開始前の口腔健康管理や骨吸収抑制薬開始前の口腔内精査のように、ICI 投与前の口腔内精査・口腔健康管理も全身治療の一環として診療システムに組み込むことが肝要であると考えられる。

ICI 投与前のみならず、投与中も定期的な口腔内の観察は重要である。Sibaud らは口腔扁平苔癬様反応を 10 例報告しているが、通常は無症候性のため診断されていない可能性があり、定期的な口腔内診査が必要だと指摘した³³⁾。口腔内の持続した病変から扁平上皮癌と診断された報告もある³⁴⁾。ため専門医（歯科医師）による定期的な口腔粘膜状態の確認は必要であると思われる。

今後は更なるICIの適応拡大や新薬の登場、多様な薬剤の組み合わせによる治療が予想され、その有害事象も増加すると考えられる³⁵⁾。よって、ICI+殺細胞性抗がん剤の併用投与において、口腔粘膜炎症発症リスクの高い薬剤（シスプラチン、カルボプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、フルオロウラシル）が使用される場合は、患者自身の訴えがなくても定期的に口腔粘膜の様子を観察し、粘膜の変化がみられた際には早期に歯科に依頼をかけられるような医科歯科連携システムを構築していく必要があると思われる。ICIの投与が行われる際には、口腔内の診察も含め、治療開始前から治療後まで歯科による継続的な口腔マネジメントが必要であると考えられる³⁵⁾。

4. 口腔irAEとしての口腔乾燥について

口腔irAEの症状として、口腔乾燥が高齢の男性患者でより頻繁に認められた^{20,36-39)}との報告もあるが、本研究では40代から70代までの女性に口腔乾燥が認められた。40代から70代までの女性に多かったというこの結果は、薬物療法によるもの以外に、女性ホルモン低下の影響で口腔乾燥を招きやすいためとも考えられた。

抗CTLA-4阻害薬や抗PD-L1阻害薬を投与されている患者に比べて、抗PD-1阻害薬を投与されている患者では口腔乾燥症の発生率が高い（11%）ことが報告されており¹⁹⁾、本研究においては9症例中5例が口腔乾燥を認める測定値（口腔水分計ムーカス[®]による測定）であった。口腔乾燥症はおそらく最も頻度の高い口腔irAEであり、治療を受けた患者の2～11%にみられる^{13,14,19,20,23,40-42)}。患者の唾液は粘稠性である³⁶⁾との報告もあるが、本研究では患者の唾液は泡沫状の唾液であることが多く、報告と異なる症状であった。一般的には、口腔乾燥が進行するにつれ、粘稠唾液から泡沫状唾液へと変化していくことから、本研究では口腔乾燥がより顕著にみられていた可能性がある。口腔乾燥を訴えない患者に関しては、口腔乾燥が習慣化し、乾燥状態に対して苦痛を感じつつも、我慢をしていることが考えられる。医療者側は患者の訴えがなくても口腔乾燥を見落とさないよう、留意することが重要である。

口腔乾燥レベルはGr1～2に限定されるが、機能的に大きな影響を及ぼす重篤なものも報告されている^{20,23,24,36,38)}。耐え難いGr2以上の口腔乾燥は、ICI療法を維持しながら、経口コルチコステロイド（0.5 mg/kg/日）を2～4週間投与し、その後漸減することも考慮できる^{39,43)}。免疫療法に関連した口腔乾燥症およびドライマウスの管理は、口腔保湿剤または唾液腺刺激療法（ピロカルピン塩酸塩およびセビメリン塩酸塩水和物）で行

われる^{29,36,38)}。口腔保湿剤の選定は、患者の好みや使用感、無理なく継続して使用できるものを選択することが一般的ではあるが、頬粘膜が著しく乾燥している場合には、保湿剤の性状としては粘膜へとどまりやすく、粘膜の摩擦を緩和することに特化した保湿ジェルや軟膏を推奨すると良いと思われる。

ICI誘発性口腔乾燥症候群は、治療開始後3か月以内に突然発症することが多く、口腔乾燥が発現するまでの期間の中央値は約70日である^{14,37)}。口腔乾燥は歯科の後遺症（う蝕、カンジダ症の再発など）のリスクが高まるため、定期的な歯科検診、頻繁な予防処置、フッ化物外用剤の処方が推奨される¹¹⁾。また、口腔乾燥症患者の経過観察を強化し、ICIは中止すべきではない³⁷⁾。

5. 口腔irAEとしての味覚障害について

味覚の変化は、抗PD-1/PD-L1療法を受けた患者の3%未満にしか起こらない可能性がある^{20,25)}。金属味、酸味、苦味、味の混合、味の消失など、さまざまな味覚の変化が報告されており¹⁸⁾、本研究では苦味や塩味を感じやすい傾向にあった。味覚異常が発現するまでの時間は、予測可能な一貫したパターンをたどるものではないようであり²⁰⁾、本研究においてはすべての患者において放射線治療後や殺細胞性抗がん剤投与後など、過去に行われた治療後から味覚障害が継続していた。最近のメタアナリシスでは、ICI療法を受けている患者で味覚障害が報告されているが、そのリスクは従来の薬物療法レジメンと比較して低いことが示されている⁴⁴⁾。

味覚の変化は、症例によっては口腔灼熱症候群と関連していることもある¹⁸⁾。注目すべきは、味覚はさまざまな感覚（におい、舌触り、温度）の組み合わせであり、唾液は食物の全体的な風味の知覚に重要な役割を果たしていることである⁴⁵⁾。唾液流量、pH、唾液組成の変化が関与している可能性がある⁴⁶⁾。

現状では味覚障害において、即効性のある治療法・対処法がないため、患者は味覚が回復するまで食事量がなかなか増加しない傾向にあると感ずる。食事量の減少により、闘病意欲の減少、無気力につながり、楽しく美味しく食べられないことからの負の連鎖は、われわれ医療者の想像を超えたところにまで波及している。食事摂取量が減少すると、医療者はまず栄養剤や点滴などが取り入れられているかを確認するが、そこで完了するのではなく、楽しく美味しく食べられるような工夫や支援を行っていくことも重要であり、特に歯科衛生士が栄養士や多職種とで協働すべきポイントではないかと考える。

本研究はICI単独投与患者と他剤とのICI併用投与患者を含む9症例の口腔irAEの症状について分析を行っ

た。口腔粘膜炎の発症部位は、粘膜の中でも食事や会話の際、摩擦や刺激の影響を受けやすい非角化粘膜に発症しており、殺細胞性抗がん剤・分子標的薬による粘膜炎の好発部位と酷似しているように思われた。ICI 投与後の粘膜変化として、扁平苔癬様変化が多く認められ、先行研究と概ね相違のない結果となり、これらは ICI による特徴的な粘膜変化であると思われた。粘膜炎発症までの日数を ICI 初回投与、最終投与から起算し、投与回数、投与量も調査したが、両群の間に差は認められなかった。

口腔 irAE の治療には、先行研究同様本研究でも局所のステロイド（軟膏・含嗽薬）使用により治癒を認め、その有効性が示唆された。細胞障害性（殺細胞性）抗がん剤による粘膜障害に対しては、局所感染のリスクもあり使用に関してはガイドラインでは「使用しない」方針で記載されており、当院も同様の方針をとることが多い。免疫チェックポイント阻害薬による粘膜障害に対しては、骨髄抑制がなく感染リスクが低いこと、また発症の機序（免疫のブレーキが外れ、免疫が賦活化している）から免疫を抑えるステロイド等の薬剤の使用が推奨されているため、当院でも免疫チェックポイント阻害薬による粘膜障害に対しては、状況を観察しながらステロイドの外用薬を積極的に使用している。また、対症療法として用いた局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材（エピシル®口腔用液）が接触痛に効果を示したことから、早期からの使用が推奨されると考えられる。口腔 irAE の予防は先行研究の報告より、ICI 投与前に口腔内精査を行い、口腔内の物理的刺激、粘膜炎のトリガーとなる要素をあらかじめ除去しておくこと、良好な口腔衛生状態の保持が重要であるとされている。当院での口腔ケアは、口腔粘膜および歯の汚染物を歯ブラシ、歯間ブラシ、スポンジブラシ等で愛護的に除去し、口腔内の保湿を十分に行うことに重点を置いている。口腔内に疼痛がある場合は痛み止めの入った含嗽薬、軟膏で除痛した後口腔ケアを行い、口腔乾燥が顕著である場合は患者の味の好みや生活習慣の一環として取り入れやすい保湿剤の形態（軟膏、ジェル、スプレー、含嗽薬）を紹介している。以上のことから、治療前から継続した口腔マネジメントが重要であると考えられ、特に、口腔粘膜炎を発症しやすい組み合わせで ICI を投与される場合は、ICI 単独投与よりも慎重な対応を行う必要性が示された。

irAE は全身・口腔にかかわらず発症時期の予測が困難である。したがって口腔 irAE に対応するうえでは多職種で患者の情報を共有し、全身・口腔内の症状を見逃さないこと、症状を認めなくても定期的な口腔内診査を

行うことが重要であると考えられる。

謝 辞

論文を結ぶにあたり、調査へのご理解とご協力を賜りました国立がん研究センター中央病院歯科の関係各位に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Chen DS, Mellman I: Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 541: 321-330, 2017.
- 2) Ribas A, Wolchok JD: Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 359: 1350-1355, 2018.
- 3) Wang SJ, Dougan SK, Dougan M: Immune mechanisms of toxicity from checkpoint inhibitors. *Trends Cancer* 9: 543-553, 2023.
- 4) 新垣理宣, 伊川裕明, 石木寛人ほか: がん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き, 金原出版, 東京, 第 1 版, 2020, 16-47 頁.
- 5) 各務 博, 解良恭一, 藤堂真紀ほか: チームで取り組む免疫チェックポイント阻害薬治療, 中外医学社, 東京, 第 1 版, 2019, 2-8 頁.
- 6) 上田龍三, 西川博嘉: がん免疫療法ハンドブック, メディカルレビュー社, 東京, 第 1 版, 2016, 70-83 頁.
- 7) 日本臨床腫瘍学会, がん免疫療法ガイドライン, 金原出版, 東京, 第 3 版, 2023.
- 8) Haanen J, Obeid M, Spain L et al: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33: 1217-1238, 2022.
- 9) Bryan JS, Jarushka N, Bianca D et al: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 39: 4073-4126, 2021.
- 10) Jural LA, Estanho D, Pereira JDSR et al: Lesions in the oral mucosa associated with the use of checkpoint inhibitors: A bibliometric and critical review. *Spec Care Dentist* 44: 300-313, 2024.
- 11) Villa A, Kuten-Shorrer M: Pathogenesis of oral toxicities associated with targeted therapy and immunotherapy. *Int J Mol Sci* 24: 8188, 2023.
- 12) 勝良剛詞, 新垣理宣, 上野尚雄ほか: がん治療における口腔支持療法のための口腔乾燥症対応マニュアル, がん研究振興財団, 東京, 2019, 7-35 頁.
- 13) Lacouture M, Sibaud V: Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol* 19: 31-39, 2018.
- 14) Xu Y, Wen N, Sonis ST et al: Oral side effects of immune checkpoint inhibitor therapy (ICIT): An analysis of 4683 patients receiving ICIT for malignancies at Massachusetts General Hospital, Brigham & Women's Hospital, and the Dana-Farber Cancer Institute, 2011 to 2019. *Cancer* 127: 1796-1804, 2021.

- 15) Buchbinder EL, Desai A: CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 39: 98-106, 2016.
- 16) Granier C, Guillebon ED, Blanc C et al.: Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open* 2: e000213, 2017.
- 17) Jacob JS, Dutra BE, Garcia-Rodriguez V et al.: Clinical characteristics and outcomes of oral mucositis associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 19: 1415-1424, 2021.
- 18) Vigarios E, Sibaud V: Oral mucosal toxicities induced by immune checkpoint inhibitors: Clinical features and algorithm management. *Ann Dermatol Venereol* 150: 83-88, 2023.
- 19) Srivastava A, Al-Zubidi N, Appelbaum E et al.: Immune-related oral otologic, and ocular adverse events. *Adv Exp Med Biol* 1244: 295-307, 2020.
- 20) Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D et al.: European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 36: 332-350, 2022.
- 21) 野崎 優, 馬場裕子, 西 知彦ほか: アムロジピンの投与が疑われたニボルマブ投与後の口腔扁平苔癬型薬疹の1例. *臨床皮膚科* 76: 491-496, 2022.
- 22) Shi VJ, Rodic 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.
- 23) Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V: Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 25: 1713-1739, 2017.
- 24) Sibaud V: Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 19: 345-361, 2018.
- 25) Shazib MA, Woo SB, Sroussi H et al.: Oral immune-related adverse events associated with PD-1 inhibitor therapy: A case series. *Oral Dis* 26: 325-333, 2020.
- 26) Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM et al.: Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Am Acad Dermatol* 83: 1255-1268, 2020.
- 27) Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR et al.: Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 85: 956-966, 2021.
- 28) 川島啓道, 飛田泰斗史, 石倉久嗣ほか: ニボルマブによる扁平苔癬型薬疹の1例. *皮膚科の臨床* 61: 17-21, 2019.
- 29) Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract* 14: 247-249, 2018.
- 30) 五月女さき子, 船原まどか, 川下由美子ほか: 頭頸部がん放射線療法時の口腔粘膜炎に対するマネジメント. *口腔衛生会誌* 68: 190-197, 2018.
- 31) 西井美佳, 五月女さき子, 長谷川巧実ほか: 「口腔がん治療における周術期口腔機能管理とは?」口腔・中咽頭がん放射線治療時の口腔粘膜炎と口腔カンジダ症のリスク因子多施設共同研究による326例解析結果. *口腔腫瘍* 1: 111-116, 2019.
- 32) Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ et al.: Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 26: 139-151, 2015.
- 33) Sibaud V, Eid C, Belum VR et al.: Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies: Clinicopathological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31: e464-e469, 2017.
- 34) Owosho AA, Randazzo J, Rosen EB et al.: Squamous cell carcinoma associated with chronic graft versus host disease-like/lichen planus-like lesion of the oral cavity in a patient managed for metastatic melanoma with a PD-1 inhibitor pembrolizumab. *Oral Oncol* 63: e1-e3, 2016.
- 35) 中村知寿, 神部芳則, 渋谷恭之ほか: ニボルマブ投与患者の口腔内に生じた苔癬様病変の1例. *日口内誌* 26: 56-62, 2020.
- 36) Warner BM, Baer AN, Lipson EJ et al.: Sicca syndrome associated with Immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist* 24: 1259-1269, 2019.
- 37) Ramos-Casals M, Maria A, Suárez-Almazor ME et al.: Sicca/Sjogrens syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International Immuno Cancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol* 118: 114-122, 2019.
- 38) Ortiz Bragues A, Sibaud V, Herbault-Barrés B et al.: Sicca syndrome induced by immune checkpoint inhibitor therapy: Optimal management still pending. *Oncologist* 25: e391-395, 2020.
- 39) Mavragani CP, Moutsopoulos HM: Sicca syndrome following immune checkpoint inhibition. *Clin Immunol* 217: 108-497, 2020.
- 40) Harris J A, Huang K, Miloslavsky E et al.: Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oral Dis* 28: 2083-2092, 2022.
- 41) Rapoport BL, van Eden R, Sibaud V et al.: Supportive care for patients undergoing immunotherapy. *Support Care Cancer* 25: 3017-3030, 2017.
- 42) Yura Y, Hamada M: Oral immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors: Salivary gland dysfunction and mucosal diseases. *Cancers (Basel)* 14: 792, 2022.
- 43) Kostine M, Finckh A, Bingham CO et al.: EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis* 80:

- 36-48, 2021.
- 44) Faroop MZ, Aqeel SB, Lingamaneni P et al.: Association of immune checkpoint inhibitors with neurologic adverse events: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 5: e227722, 2022.
- 45) van Oort S, Kramer E, de Groot JW et al.: Taste alterations and cancer treatment. Curr Opin Support Palliat Care 12: 162-167, 2018.
- 46) Brennan F, Stevenson J, Brown M: The pathophysiology and

management of taste changes in chronic kidney disease; A review. J Ren Nutr 30: 368-379, 2020.

著者への連絡先：小関健由 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4番1号 東北大学大学院歯学研究科地域共生社会歯学講座予防歯科学分野

TEL : 022-717-8327 FAX : 022-717-8332

E-mail : takeyoshi.koseki.b6@tohoku.ac.jp

Oral Mucosal Conditions in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Series

Chie ASANO^{1,2)}, Takao UENO¹⁾, Wakako YATSUOKA¹⁾, Kotaro SENA^{2,3)},
Risa ISHIKO³⁾, Naoko TANDA^{2,3)} and Takeyoshi KOSEKI²⁾

¹⁾Dentistry, National Cancer Center Hospital

²⁾Department of Community Social Dentistry,

Division of Preventive Dentistry,

Tohoku University Graduate School of Dentistry

³⁾Department of Oral Supportive Care and Management, Tohoku University Hospital

Abstract: An observational study was conducted to investigate symptoms of oral immune-related adverse events (irAEs) in nine patients receiving immune checkpoint inhibitors (ICI) alone or in combination with other drugs. The most common oral symptom after ICI administration was the lichenoid reaction, with the buccal mucosa as the most common site of onset. Severities of oral mucositis (OM), oral pain, and dry mouth were greater in patients receiving both ICI and other drugs compared with those receiving ICI alone. Numbers of days from the first to final ICI administration until the onset of OM were examined; however, no significant differences were observed between the two groups. The number of ICI administrations and doses before symptom onset also showed no significant differences between the two groups. Local steroids (ointments and gargles) were effective in treating oral mucositis, suggesting the potential benefit of topical steroid therapy.

J Dent Hlth 76: 190-201, 2026

Key words: Immune checkpoint inhibitors, Oral irAEs, Oral mucositis

Reprint requests to T. KOSEKI, Tohoku University Graduate School of Dentistry, 4-1, Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

TEL: 022-717-8327/FAX: 022-717-8332/E-mail: takeyoshi.koseki.b6@tohoku.ac.jp