

CASE REPORT

## Carboplatin+Paclitaxel+Nivolumab+Ipilimumab 療法の infusion-related reaction による心停止後に救命し得た非小細胞肺癌の 1 例

関川元基<sup>1,2</sup>・角 俊行<sup>1,2</sup>・江濱由松<sup>3</sup>・川村亮太<sup>4</sup>・武田和也<sup>1,2</sup>・  
長久裕太<sup>1,2</sup>・松浦啓吾<sup>1,2</sup>・渡辺裕樹<sup>1</sup>・山田裕一<sup>1</sup>・千葉弘文<sup>2</sup>

### A Non-small Cell Lung Cancer Patient Who Was Successfully Resuscitated After Cardiac Arrest Caused by Infusion-related Reaction with Carboplatin, Paclitaxel, Nivolumab, and Ipilimumab Therapy

Motoki Sekikawa<sup>1,2</sup>; Toshiyuki Sumi<sup>1,2</sup>; Yoshimatsu Ehama<sup>3</sup>; Ryota Kawamura<sup>4</sup>; Kazuya Takeda<sup>1,2</sup>; Yuta Nagahisa<sup>1,2</sup>; Keigo Matsuura<sup>1,2</sup>; Hiroki Watanabe<sup>1</sup>; Yuichi Yamada<sup>1</sup>; Hirofumi Chiba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Hakodate Goryoukaku Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan; <sup>3</sup>Department of Emergency Medicine, <sup>4</sup>Department of Cardiology, Hakodate Goryoukaku Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Two cycles of chemotherapy and nivolumab, an anti-PD-1 antibody, and ipilimumab, an anti-CTLA-4 antibody, have been used as the standard therapy for advanced or recurrent non-small cell lung cancer. Clinical trials have demonstrated a significantly higher overall survival with this combination than with chemotherapy alone. However, the management of adverse events is important, as with any other regimen. **Case.** A 61-year-old man complaining of dyspnea was diagnosed with right upper lobe non-small cell lung cancer (cT4N2M0 cStage IIIB, PD-L1 TPS 15%). Combination therapy of carboplatin, paclitaxel, nivolumab, and ipilimumab was started, and by day 10 of treatment, the tumor had clearly shrunk on chest radiographs. During day 22 of the administration of nivolumab, the patient experienced generalized erythema and nasal obstruction, which was determined to be an infusion-related reaction (IRR) grade 2. Hydrocortisone and H1 and H2 blockers were administered, and the patient's symptoms rapidly improved. Immediately after restarting nivolumab, the patient experienced wheezing, hypotension, and loss of consciousness, leading to cardiopulmonary arrest. The patient did not respond to repeated intravenous adrenaline administration; therefore, he was intubated and placed on an extracorporeal membrane artificial lung (V-A ECMO), which resulted in the resumption of his pulse. Subsequently, the patient was treated with steroids and discharged without any significant complications. **Conclusions.** Although the frequency of grade  $\geq 3$  IRR is quite low with this combination treatment, clinicians should be aware that it remains a distinct possibility.

(JLCC. 2022;62:1021-1025)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Infusion-related reaction, Immune-related adverse event, Cardiopulmonary arrest

Corresponding author: Toshiyuki Sumi.

Received June 16, 2022; accepted August 6, 2022.

**要旨** — **背景.** 化学療法および Nivolumab (NIVO), Ipilimumab の併用療法は、進行・再発非小細胞肺癌に対する標準治療の一つである。同治療は臨床試験で化学療

法群に対する全生存期間の有意な延長が示されているが、免疫関連有害事象の管理が重要である。**症例.** 61 歳男性。呼吸困難で受診し、右上葉非小細胞肺癌

<sup>1</sup>函館五稜郭病院呼吸器内科；<sup>2</sup>札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科；函館五稜郭病院<sup>3</sup>救急科，<sup>4</sup>循環器内科。

論文責任者：角 俊行。

受付日：2022 年 6 月 16 日，採択日：2022 年 8 月 6 日。

cT4N2M0 cStage IIIB, PD-L1 TPS 15% と診断された。併用療法を開始したところ、day 10 で明らかな腫瘍縮小を認めた。Day 22 の NIVO 投与時に全身の発赤と鼻閉を認め、grade 2 の infusion-related reaction (IRR) と判断しヒドロコルチゾン、H1・H2 ブロッカーの投与を行ったところ速やかに改善した。NIVO 再開直後に喘鳴と血圧低下、意識消失を認め心肺停止に至った。アドレナリンの静脈内反復投与にも反応がなく、気管挿管およ

び体外式膜型人工肺を装着したところ自己心拍再開が得られた。ステロイドで治療し、後遺症なく退院した。結論。本治療における grade 3 以上の重篤な IRR の頻度は極めて低いが、重篤な病態を呈することもあるため留意が必要である。

**索引用語**——非小細胞肺癌、注入に伴う反応、免疫関連有害事象、心肺停止

## 背景

抗 programmed cell death (PD)-1 抗体である Nivolumab (NIVO) と抗 cytotoxic T-lymphocyte associated antigen (CTLA)-4 抗体である Ipilimumab (IPI) に化学療法 2 サイクルを追加した併用療法は、CheckMate 9LA 試験<sup>1</sup> において化学療法群に対して主要評価項目である全生存期間 (overall survival: OS) の有意な延長を示した。この結果により進行・再発非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) に対する標準治療の一つとなった。同試験の中で併用療法による頻度の高い Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 grade 3~4 の治療関連有害事象としては好中球減少 (7%)、貧血 (6%)、下痢 (4%) などが報告されている。Grade 3 以上の注入に伴う反応 (infusion-related reaction: IRR) の頻度は 0.2% と低いが、IRR は重篤化すると気管支痙攣や血圧低下などの循環不全を伴い致死的になり得るため、可能な限り早期の段階での発見、適切な対応が望まれる。<sup>2</sup> 我々は Carboplatin (CBDCA) + Paclitaxel (PTX) + NIVO + IPI の day 22 投与中に grade 4 の IRR を認め心肺停止 (cardiopulmonary arrest: CPA) に至ったが、集中治療管理により救命し得た症例を経験した。

## 症例

症例：61 歳 男性。

主訴：呼吸困難。

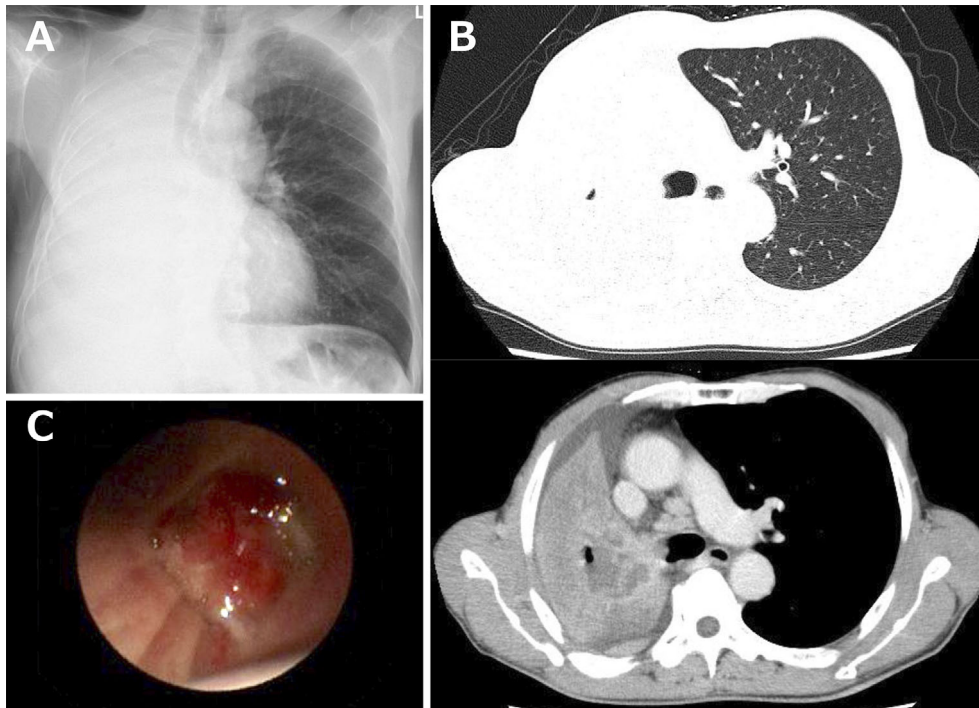
既往歴：慢性閉塞性肺疾患。

喫煙歴：30 本/日 × 42 年。

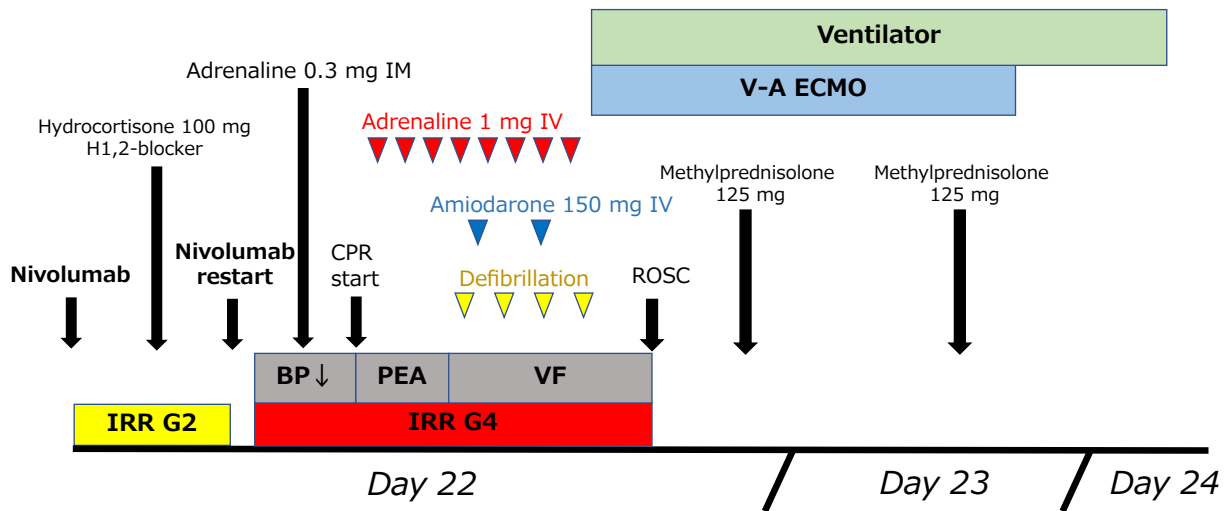
現病歴：X 年 3 月より呼吸困難を自覚し、徐々に悪化したため 4 月に当科受診した。受診時の胸部 X 線写真で右肺野全体の透過性低下を認め (Figure 1A)、胸部 CT で右肺門部腫瘍とそれに伴う右無気肺、縦隔リンパ節腫脹 (#4R, #7) を認めた (Figure 1B)。診断目的にコンベックス走査式超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle as-

piration: EBUS-TBNA) を施行した際に腫瘍の右主気管支浸潤および閉塞を認めた (Figure 1C)。生検および全身検索の結果、右上葉 NSCLC cT4N2M0 cStage IIIB, KRAS G12C, PD-L1 TPS 15% と診断された。

治療経過：右完全無気肺となっており、腫瘍辺縁が不明瞭であったため照射野が広範囲となることから化学放射線療法は困難と判断した。化学療法を行う方針とし、CBDCA (area under the curve 6) + PTX (200 mg/m<sup>2</sup>) + NIVO (360 mg/body) + IPI (1 mg/kg) を開始した。Day 10 の胸部 X 線写真では右無気肺が改善しており著明な奏効が得られているものと考えられた。Day 12 に grade 1 の発熱がみられたが自然軽快した。Day 22 の NIVO 投与時に全身の発赤と鼻閉を認めたため、grade 2 の IRR と判断しヒドロコルチゾン 100 mg, H1・H2 ブロッカーの投与を行ったところ、速やかに症状は改善した。投与速度を遅くして化学療法を再開したところ、直後に喘鳴がみられ収縮期血圧が 60 mmHg 台まで低下し、意識が消失した。アドレナリン 0.3 mg の筋肉内投与にも反応がなく、CPA に至った。アドレナリンの静脈内投与を繰り返したが心室細動 (Ventricular fibrillation: Vf) が持続した。電気的除細動を繰り返しアミオダロンの投与を行うも自己心拍再開が得られなかった。気管挿管および V-A ECMO (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation) 装着後に自己心拍再開が得られた。集中治療室での全身管理を開始し、メチルプレドニゾロン 125 mg を 2 日間静脈内投与したところ翌日には意識が回復しバイタルサインも安定したため V-A ECMO を離脱し、2 日後には人工呼吸器を離脱した (Figure 2)。その後も呼吸不全はみられず麻痺などの後遺症は認めなかった。化学療法開始前と CPA 直前の血液でサイトカインを測定したところ、interleukin (IL)-6, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  の著明な上昇を認めたため (Table 1), CPA の契機は grade 4 の IRR と診断した。また、自己心拍再開直後の胸部 CT で両肺の気管支の著明な壁肥厚を認め (Figure 3A)、回復後の CT では改善を認めていたため IRR による末梢気道閉塞が起こっていたもの



**Figure 1.** Radiographic and endoscopic findings at the initial examination. **A.** Chest X-ray shows right atelectasis. **B.** Chest computed tomography shows a right hilar mass and atelectasis presenting as one large mass. **C.** Bronchoscopy at the time of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration showed that the right main bronchus was obstructed by the tumor.



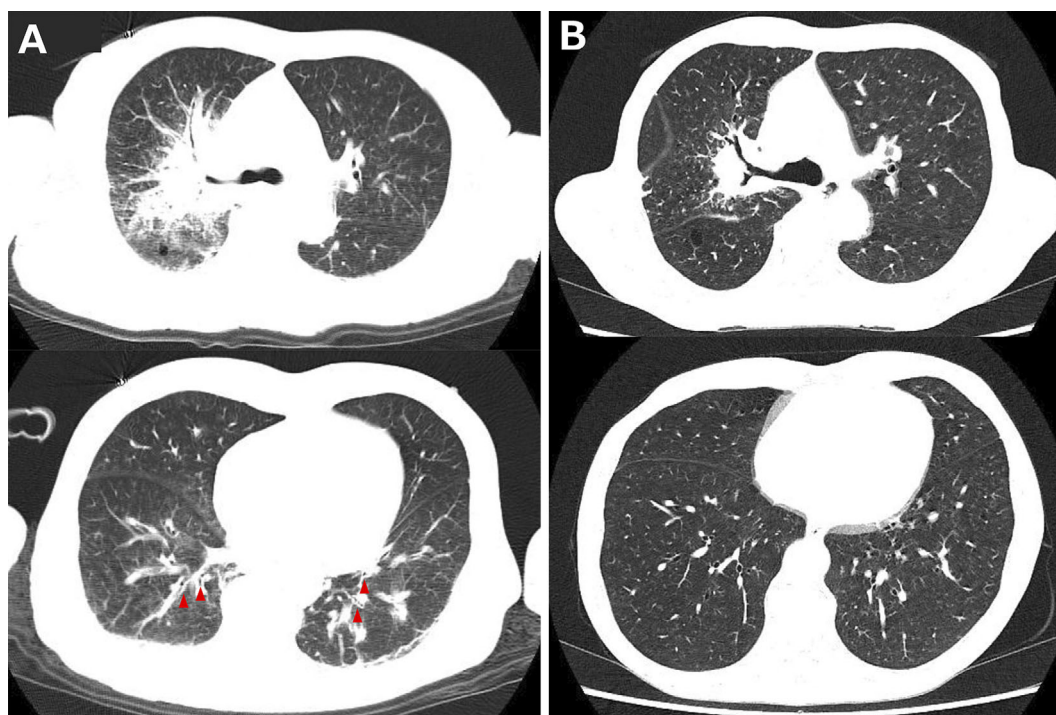
**Figure 2.** Therapeutic course after the onset of infusion-related reaction (IRR). V-A ECMO: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, IM: intramuscular injection, IV: intravenous injection, CPR: cardiopulmonary resuscitation, ROSC: return of spontaneous circulation, IRR: infusion-related reaction, G: grade, BP: blood pressure, PEA: pulseless electrical activity, VF: ventricular fibrillation

と考えられる。Grade 4 の IRR を認めたため、CBDCA + PTX + NIVO + IPI の投与は以後中止し無治療で経過観察しているが、腫瘍の縮小が 12 ヶ月以上継続しており

奏効が持続している (Figure 3B)。

**Table 1.** Hematological Findings Before and After Infusion-related Reaction

	Before chemotherapy administration	After infusion-related reaction (just before cardiopulmonary arrest)
WBC (/ $\mu$ l)	6000	5000
Lymph (%)	23.30%	70.90%
CD4	30.30%	21.70%
CD8	43.20%	53.20%
IL-6 (pg/ml)	7	251
IFN- $\gamma$ (IU/ml)	<0.1	<0.1
IL-10 (pg/ml)	<2	417
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	1.2	1.81



**Figure 3.** Imaging findings at the onset of infusion-related reaction (IRR) and after withdrawal of chemotherapy. (A) Chest computed tomography after resuscitation following cardiopulmonary arrest due to IRR shows a thickened bilateral lower lobe bronchial wall (indicated by red arrowheads). (B) One year after the start of treatment, the tumor continues to shrink.

## 考 察

本症例はNSCLCに対するCBDCA+PTX+NIVO+IPI療法を施行中にgrade4のIRRを発症しCPAに至った。集中治療管理により回復し、その後は無治療で長期奏効が得られている。

同併用療法によるgrade3以上のIRRの頻度は0.2%と低く稀である。<sup>1</sup>IRRは、IgEの産生を介さない非アレルギー性の反応（サイトカイン放出症候群の一つ）と考えられている。<sup>2</sup>症状は軽度から中等度のものとして悪

寒、発熱、呼吸困難、皮疹などがあり、重篤なものとしてアナフィラキシー様症状、心機能障害などがある。<sup>2</sup>その多くは原因薬剤の注入後、30~120分以内に出現し、24時間以内に症状が消失する。初回ないし2回目の投与時に出現することが多いが、10~30%のケースでは3回目以降の治療でもみられるため、注意の継続が必要である。<sup>2</sup>IRRを引き起こす薬剤で代表的なものとしてリツキシマブやセツキシマブなどの細胞の表面抗原を標的とする抗体薬がある。<sup>3</sup>抗体薬の多くは、標的細胞の表面抗原に結合した後、抗体依存性細胞傷害活性や補体依存性

細胞傷害活性により標的細胞を溶解させることでサイトカインやケモカインが放出される。<sup>4</sup> 放出されたケモカインは細胞傷害性 T 細胞などを動員・活性化し標的細胞のアポトーシスを誘導し、さらにサイトカインを放出する。<sup>4</sup> 本症例においても、IRR 発症後に IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  が増加しており、炎症性サイトカインが上昇していることを確認した。NIVO 投与時に全身の発赤を認めており、その時点でサイトカイン放出が始まっていた可能性があった。本症例で認めた IRR を NIVO 投与による免疫関連有害事象と捉えて良いのかは判断が難しいが、他癌腫を含め NIVO 投与での IRR について複数の報告がある。<sup>5-7</sup> また、NIVO+IPI 併用療法中の IRR については肝細胞癌に対して 3 サイクル目の NIVO 投与時に発症した報告がある。<sup>8</sup> NSCLC に対して化学療法+NIVO+IPI 併用療法を用いた本邦の臨床研究においては IRR と類似病態であるサイトカイン放出症候群による死亡例を認めており注意喚起がなされている。<sup>9</sup>

免疫チェックポイント阻害薬を用いた薬物療法では免疫関連有害事象の発現が有効性に関連しているとの報告<sup>10</sup>があり、本症例においても IRR 発現後は化学療法を休薬しているにも関わらず 12 ヶ月以上にわたり奏効が持続している。

免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗癌剤との併用療法でも重篤な IRR が起こり得ること、また初回投与時だけではなく 2 回目以降でも発症する可能性があることに注意する必要がある。また IRR の重症化を防ぐために、全身の発赤や発熱などの兆候を早期に発見し、可及的速やかにそれぞれの grade に準じた治療介入を行うことが重要である。免疫チェックポイント阻害薬による長期奏効というメリットを最大限享受できるよう、有害事象への迅速な対応と適切なマネジメントが必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:198-211.
2. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007;12:601-609.
3. Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Fortner BV, Houts AC. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer*. 2008;16:393-398.
4. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7:55-63.
5. Kumari S, Yun J, Soares JR, Ding PN. Severe infusion reaction due to nivolumab: A case report. *Cancer Rep*. 2020;3:e1246.
6. Ogawara D, Soda H, Ikehara S, Sumiyoshi M, Iwasaki K, Okuno D, et al. Nivolumab infusion reaction manifesting as plantar erythema and pulmonary infiltrate in a lung cancer patient. *Thorac Cancer*. 2017;8:706-709.
7. Choi B, McBride A, Scott AJ. Treatment with pembrolizumab after hypersensitivity reaction to nivolumab in a patient with hepatocellular carcinoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76:1749-1752.
8. Sáenz de Santa María García M, Noguerado-Mellado B, Rojas-Pérez-Ezquerro P, Prieto-García A, Bartolomé-Zavala B, Tornero P. First case of allergy to nivolumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1140-1141.
9. Japan Clinical Oncology Group. JCOG2007 (NIPPON 試験)における重篤な有害事象発生について. [http://www.jcog.jp/topic/doctor/JCOG2007\\_20220624.pdf](http://www.jcog.jp/topic/doctor/JCOG2007_20220624.pdf)
10. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:374-378.