

CASE REPORT

Nivolumab+Ipilimumab 併用療法によって生じた radiation recall pneumonitis の 1 例

池田 夢¹・吉岡弘鎮¹・岡崎優太¹・中西健太郎¹・
後藤清里¹・生駒龍興¹・深井真璃¹・竹安優貴¹・
山中雄太¹・中村聡明²・倉田宝保¹

A Case of Radiation Recall Pneumonitis Caused by Nivolumab + Ipilimumab Combination Therapy

Yume Ikeda¹; Hiroshige Yoshioka¹; Yuta Okazaki¹; Kentaro Nakanishi¹;
Kiyori Goto¹; Tatsuki Ikoma¹; Mari Fukai¹; Yuki Takeyasu¹;
Yuta Yamanaka¹; Satoaki Nakamura²; Takayasu Kurata¹

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Radiology, Kansai Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Radiation recall pneumonitis (RRP) has been reported to occur after prior irradiation by various drugs. **Case.** The patient was a 49-year-old male who underwent concurrent chemoradiotherapy for stage IIIA squamous cell lung cancer since November 2017. The patient developed grade 2 radiation pneumonitis in March 2018, and the pneumonitis improved with prednisolone (PSL) medication. He remained under observation subsequently. In July 2021, computed tomography (CT) showed enlarged mediastinal lymph nodes in the radiation field, and the patient was diagnosed with recurrence and started on nivolumab+ipilimumab. On day 22 of cycle 1, dry cough appeared, and CT showed a ground-glass opacity and consolidation around the radiation pneumonitis scar within the previous irradiation area, which led to the diagnosis of RRP. PSL (0.5 mg/kg) was started, and nivolumab+ipilimumab was resumed when the PSL dose was tapered to 5 mg/body after improvement of RRP. However, on day 21 after resumption of nivolumab+ipilimumab, RRP relapsed at grade 3, and PSL (1.0 mg/kg) was started. **Conclusion.** Immune checkpoint inhibitors are causative agents of RRP and should be treated with caution.

(JLCC. 2023;63:319-324)

KEY WORDS — Nivolumab, Ipilimumab, Radiation recall pneumonitis, Irradiation recall response

Corresponding author: Hiroshige Yoshioka.

Received February 14, 2023; accepted May 31, 2023.

要旨 — **背景.** 照射想起肺臓炎 (radiation recall pneumonitis: RRP) は放射線照射後に様々な薬剤で発現しうることが報告されている. **症例.** 49歳男性. 肺扁平上皮癌 stage IIIA に対して 2017年11月より同時化学放射線療法を施行した. 2018年3月に grade 2 の放射線肺臓炎を発症し, プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 内服にて肺臓炎は改善し以降経過観察としていた. 2021年7月のCTにて照射野内の縦隔リンパ節の腫大を認め, 再発と診断し nivolumab + ipilimumab を開始した. サイクル1の22日目に乾性咳嗽が出現し, CTで前回の照射範

囲内の放射線肺臓炎瘢痕部周囲にすりガラス陰影とコンソリデーションを認めたため, RRPと診断した. PSL (0.5 mg/kg) を開始し, RRPの改善後にPSLを5 mg/bodyまで減量した時点でnivolumab + ipilimumabを再開した. しかし, 再開後21日目にRRPがgrade 3で再燃したためPSL (1.0 mg/kg) を開始した. **結論.** 免疫チェックポイント阻害剤もRRPの原因薬剤の1つとなるため, 注意が必要である.

索引用語 — Nivolumab, Ipilimumab, 照射想起肺臓炎, 照射想起反応

緒言

Radiation recall 現象は放射線治療後の薬剤投与により照射野に一致した炎症反応が誘発される現象である。Radiation recall 現象のうち肺野に炎症が生じる病態を照射想起肺臓炎 (radiation recall pneumonitis: RRP) と呼び、様々な薬剤で発現しうることが報告されている。Radiation recall 現象の発症機序は明確ではないが、最近では nivolumab による RRP の報告がされている。^{1,2} 今回 nivolumab + ipilimumab による RRP の症例を経験したので報告する。

症例

症例：49 歳，男性。

主訴：乾性咳嗽。

現病歴・経過：2017 年 11 月より肺扁平上皮癌 (右肺下葉原発)，cT2aN2M0, stage IIIA, PD-L1: 0% (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」[®]) に対して同時化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) [化学療法: carboplatin (AUC=2) + paclitaxel (40 mg/m²) 併用の毎週投与方法 (day 1, 8, 15, 22, 29 and 36), 放射線療法: 対向 2 門, 腫瘍限局照射 (involved field radiotherapy: IFRT), 60 Gy/30 回 [前後対向 40 Gy/20 回を照射後に脊髄を避けた斜入対向 20 Gy/10 回を照射, 平均肺線量: 14 Gy, 肺 V20 Gy (両側正常肺のうち 20 Gy 以上の照射を受ける体積の割合): 28.7%, 平均心臓線量: 22.5 Gy, 心臓 V30 Gy (30 Gy 以上照射されている心臓の体積): 32.8%]] を施行した (Figure 1, 2a, 2b)。2018 年 3 月に grade 2 (common terminology criteria for adverse events: CTCAE version 5.0-JCOG) の放射線肺臓炎を発症しプレドニゾロン (prednisolone: PSL) (0.5 mg/kg) にて治療を行ったところ改善したため、以降経過観察としていた (Figure 2c)。2021 年 7 月に照射範囲内の

縦隔リンパ節転移で再発したため nivolumab (360 mg/body, day 1, 22) + ipilimumab (1 mg/kg, day 1) 6 週毎を開始した (Figure 3)。サイクル 1 の 22 日目に乾性咳嗽が出現した。バイタルサインでは発熱は認めず、SpO₂ は室内気で 98% であった。身体所見で肺音は右の側胸部下部背側で fine crackle を聴取した。血液検査では白血球・LDH・CRP・KL-6 の上昇がみられた (Table 1)。画像所見では胸部 CT にて前回の照射範囲内の放射線肺臓炎瘢痕部周囲を中心に新規のすりガラス陰影とコンソリデーションを認めたため、RRP と診断した (Figure 4)。なお 2017 年の CRT 開始時には右肺下葉は完全無気肺であったため、前後対向照射の一定期間は右肺下葉全体に放射線が照射されている (Figure 1, 2a)。よって CRT 後に無気肺が解除された右肺下葉の外側に出現した新規のすりガラス陰影についても照射野内と考えられ RRP であると判断した。症状があることから grade 2 の RRP と判断し PSL (0.5 mg/kg) を開始し、徐々に減量した。PSL 開始から 22 日後には肺野のすりガラス陰影とコンソリデーションは消滅し、PSL を 5 mg/body へ減量した時点 (治療開始から約 2 か月後) で nivolumab + ipilimumab を再開した (Figure 5)。再開から 21 日目の胸部 CT 検査で右肺にすりガラス陰影の再出現および範囲拡大を認め、grade 3 の RRP の再燃と判断した (Figure 6)。PSL (1.0 mg/kg) の内服を開始し徐々に減量し、胸部 Xp にて右下肺野のすりガラス陰影は改善した (Figure 5)。また、nivolumab + ipilimumab での治療は忍容性がないと判断し以降中止とした。次治療として carboplatin + nab-paclitaxel 併用療法を開始した。

考察

Radiation recall 現象は放射線治療後の薬剤投与により照射野に一致した炎症反応が誘発される現象である。照射部位であれば全身のどこにでも出現する可能性があ

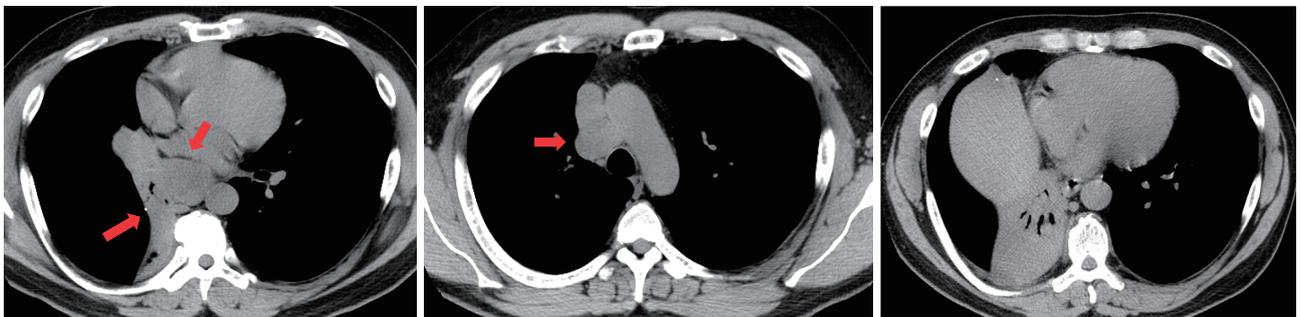


Figure 1. CT findings at the initial examination. A tumor of the right hilum and enlarged lymph nodes in the right hilar and subcarinal areas were seen (left). An ipsilateral mediastinal lymph node was enlarged (center). Complete atelectasis of the right lower lobe (right).

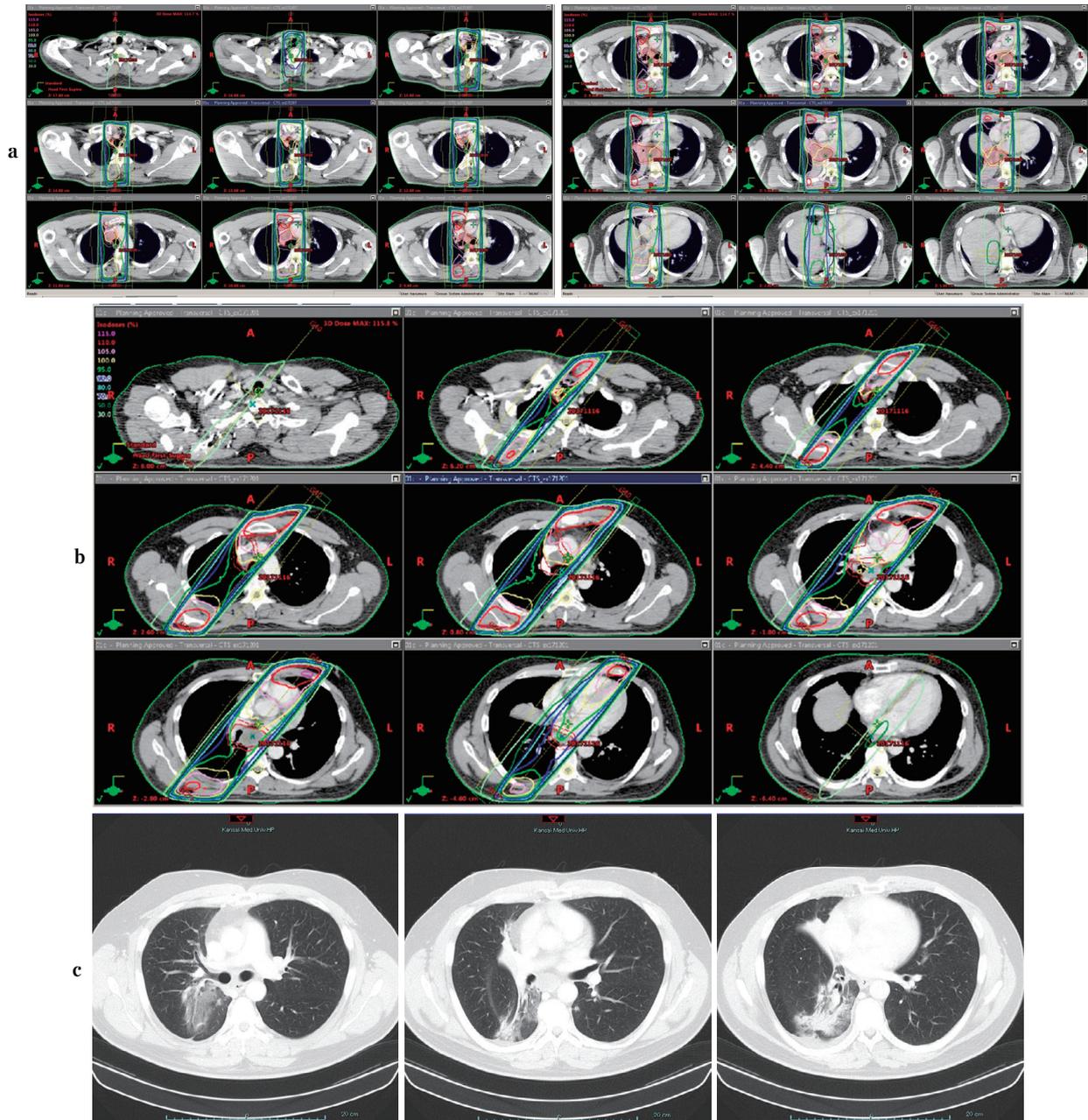


Figure 2. Radiation dose distribution of three-dimensional CRT for initial treatment. Anterior-posterior field (a). Oblique field (b). Radiation pneumonitis emerged three months after the completion of CRT (c). CRT: chemoradiotherapy.

り、薬剤投与後数時間から数日で発症する可能性がある。^{3,4} 原因薬剤としては抗癌剤や抗菌薬が多いとされており、抗癌剤ではタキサン系やアントラサイクリン系薬剤が多いと報告がある。^{5,6} 発症部位としては皮膚が最も多く粘膜・肺が次に多いとされる。^{7,8} Radiation recall現象で肺野に炎症が生じる病態をRRPと呼び、照射野に一致した肺野のすりガラス陰影が特徴である。RRPを含むradiation recall現象の発症機序は明確ではなく、発症リ

スクも不明であるため発症の予測は困難とされている。⁴ 免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitors: ICI) によるRRPの報告はまだ少ないがnivolumabによる報告が散見されている。^{1,2} RRPの診断に際してはRRPと同様のすりガラス陰影を呈する他の原因による肺障害との鑑別が求められるが、特に薬剤性肺障害との鑑別が重要である。感染性肺炎や肺うっ血などは臨床的に除外しやすいが、RRPと薬剤性肺障害の厳

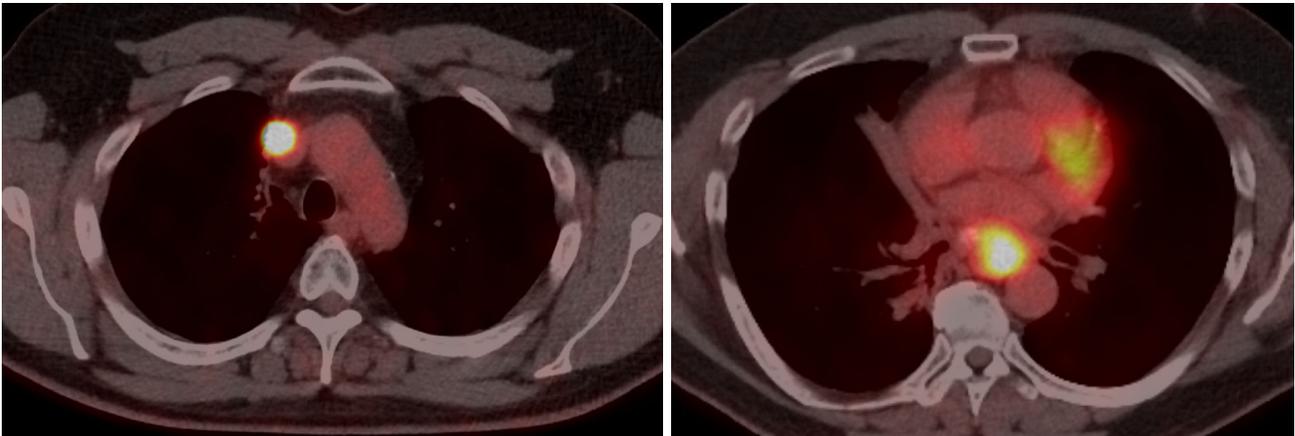


Figure 3. PET findings at recurrence. Recurrence in mediastinal lymph nodes occurred within the irradiated area.

Table 1. Blood Test at the Time of RRP Appearance

WBC	103 × 10 ² /μl	Na	141 mEq/l
Neut	75.0%	K	4.4 mEq/l
Baso	1.0%	Cl	105 mEq/l
Eos	7.2%	Alb	3.8 g/dl
Lym	10.1%	T-Bil	0.5 mg/dl
Mono	6.7%	AST	27 U/l
RBC	464 × 10 ⁴ /dl	ALT	23 U/l
Hb	13.9 g/dl	LDH	278 U/l
PLT	29.9 × 10 ⁴ /μl	CK	401 U/l
		BUN	16 mg/dl
		Cre	0.97 mg/dl
		CRP	5.67 mg/dl
		CYFRA	6.1 ng/ml
		SCC	4.0 ng/ml
		KL-6	827 U/ml

密な鑑別は困難であり、実際はすりガラス陰影の拡がり
が以前の照射範囲内であった場合には RRP と診断され
ることが多い。一方、ICI による RRP は免疫関連肺臓炎
の 1 つのタイプであると提唱する報告もある。¹

放射線治療終了後から RRP を発症する期間について
Noda-Narita らは nivolumab 治療中に RRP を発症した
16 例中 14 例が 24 か月以内に発症したと報告してい
る。¹ 本症例では放射線照射終了から約 3 年半後に発症
しており、放射線照射終了 24 か月以降でも注意が必要と
思われる。

ICI 投与開始から RRP の発症までの期間については
nivolumab では 2 症例の報告があり、投与から発症まで
の期間はそれぞれ 2 か月と 6 か月と報告されている。²
一方、本症例では nivolumab + ipilimumab 併用療法開始

から 3 週間で発症していた。免疫関連有害事象において
は nivolumab 単剤療法と比べて nivolumab + ipilimu-
mab 併用療法では発現時期が早くなることが知られて
いる。本症例で RRP が早期に発現した原因として併用療
法が関与していると推測される。⁹

RRP の発症機序については、投与開始から発症までの
期間が大きく異なることから ICI と殺細胞性抗腫剤では
異なる可能性がある。^{2,10}

ICI による RRP では以前の放射線治療によって照射
野内で生じ、潜在的に持続していた免疫反応状態が ICI
を投与することで活性化し発症するのではないかとの推
測がある。^{1,2,11} また ICI により以前の照射野へ炎症関連
サイトカインを伴うリンパ球の浸潤が誘導されることで
RRP が生じるとする仮説もある。¹² いずれにしろ RRP
の発症機序の詳細は現時点では不明である。

RRP の治療についてはステロイド治療への反応性が
よいとの報告がある。Noda-Narita らは RRP を発症した
16 例全例 (grade 1 : 4 例, grade 2 : 8 例, grade 3 : 4
例) で寛解、治癒を認め、そのうち 4 例では薬物治療を
必要としなかったと報告している。¹ 本症例でもステロ
イドの反応性は良好であった。

現在、肺癌の薬物療法において ICI は広く使用されて
おり、胸部放射線治療歴がある場合は ICI 投与時に RRP
を発症する可能性に注意が必要と考える。今後の更なる
研究により ICI によって生じる radiation recall 現象の
解明が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：吉岡弘鎮 [日当・講
演料] 日本ベーリンガーインゲルハイム、中外製薬、BMS、
日本化薬、大鵬薬品工業、日本イーライリリー [研究費・助成
金などの総額] MSD、ノバルティスファーマ、日本ベーリン

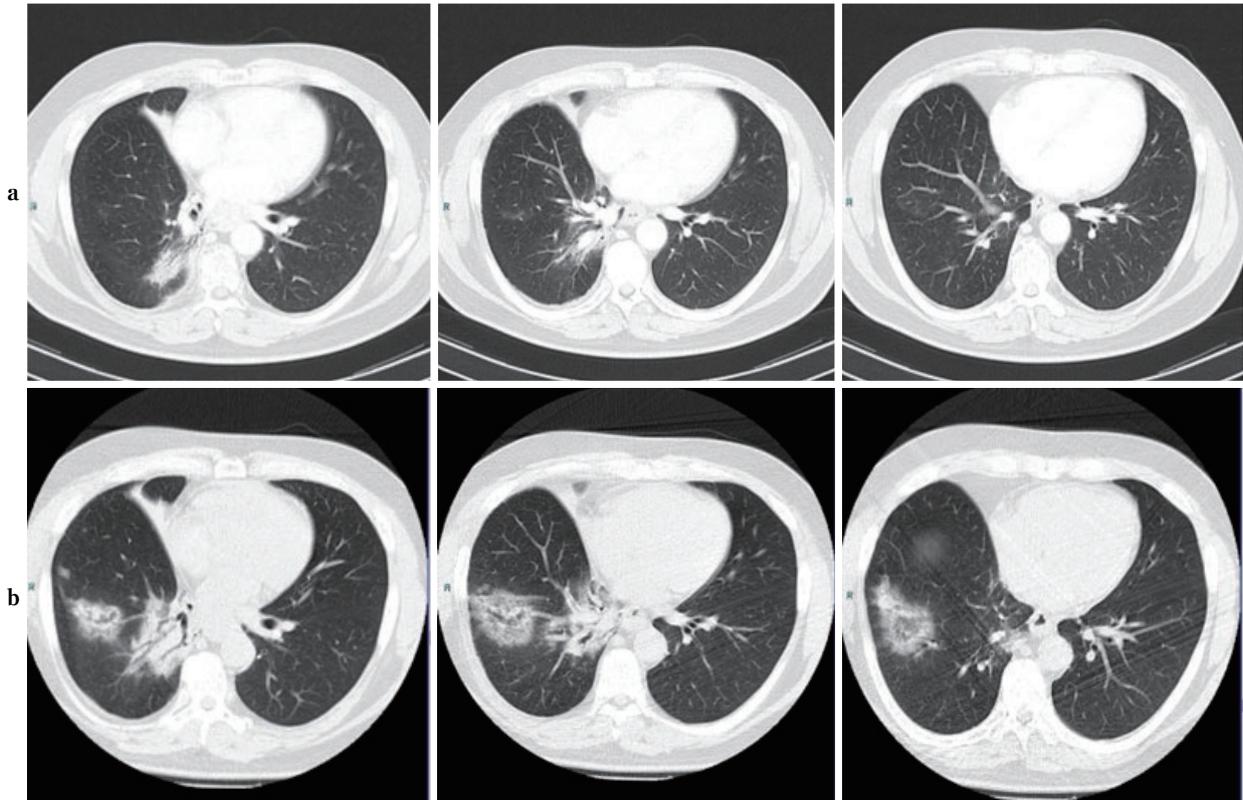


Figure 4. (a) CT before initiation of nivolumab + ipilimumab. (b) CT at the onset of RRP.

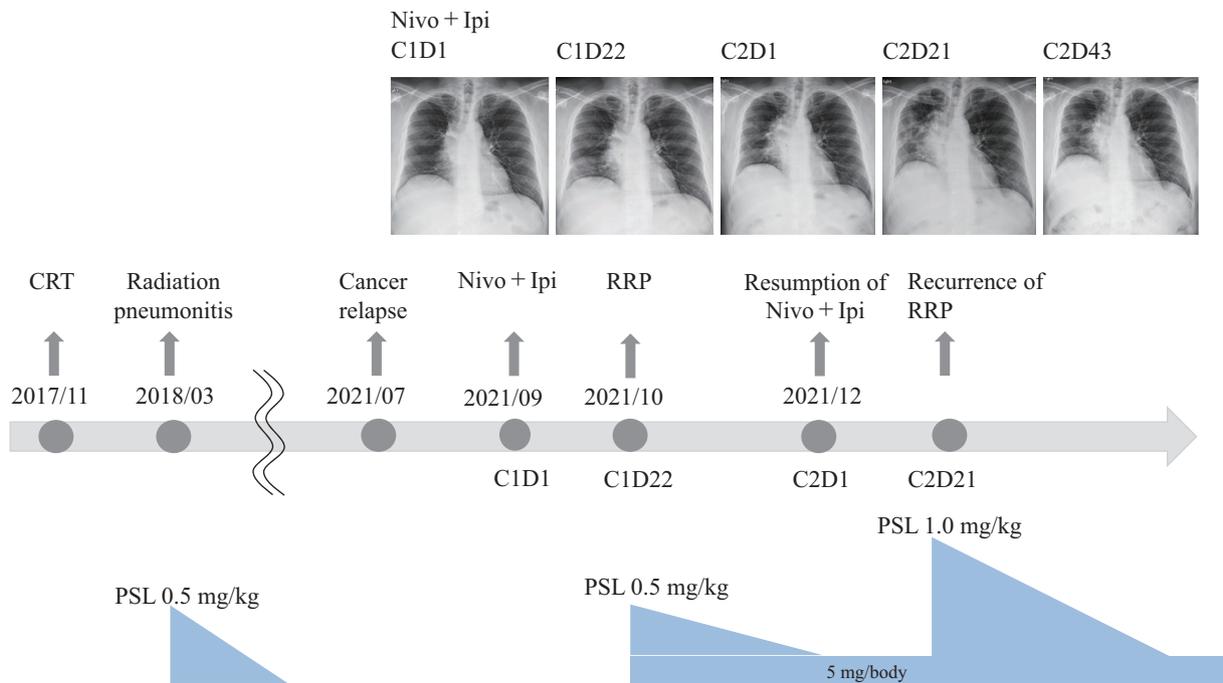


Figure 5. At-a-glance clinical course. Nivo + Ipi: nivolumab + ipilimumab, C: cycle, D: day, RRP: radiation recall pneumonitis, CRT: chemoradiotherapy, PSL: prednisolone.

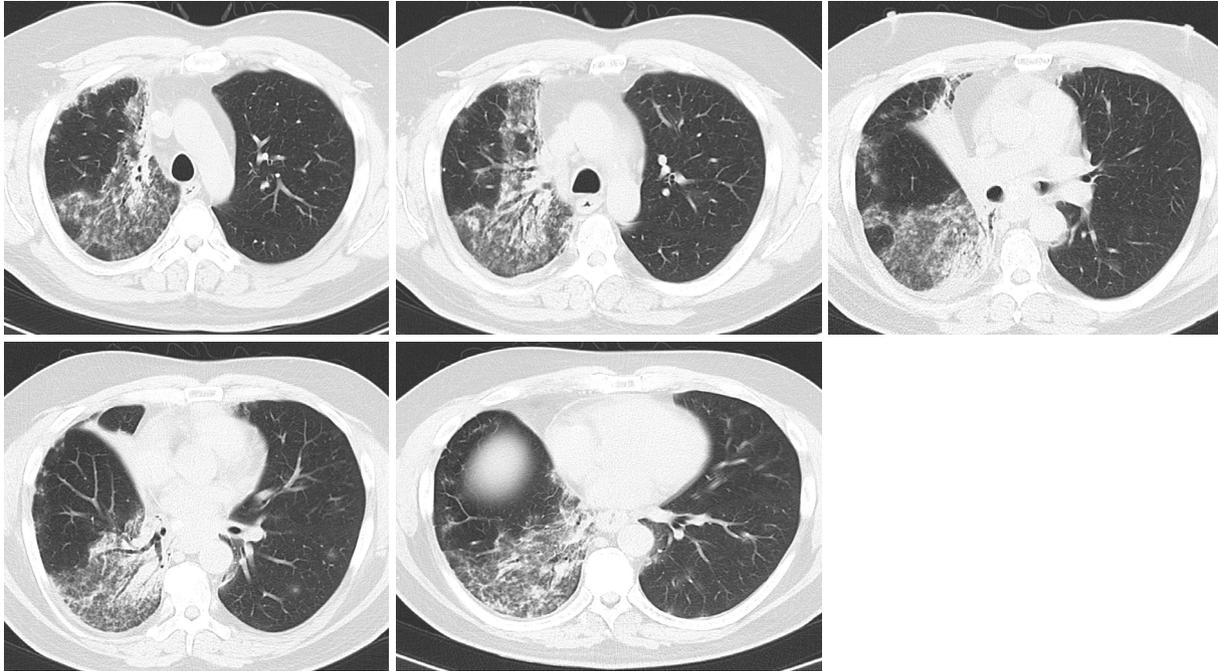


Figure 6. Chest CT findings 21 days after resumption of nivolumab + ipilimumab. Exacerbation of ground-glass opacity was seen.

ガーインゲルハイム, 倉田宝保[日当・講演料]アストラゼネカ, MSD, ファイザー, イーライリリー, 日本化薬, 中外製薬, 小野薬品, プリストルマイヤーズ[研究費・助成金などの総額]MSD, アストラゼネカ, 武田薬品, 小野薬品, ベーリンガーインゲルハイム, アムジェン, プリストルマイヤーズ, 第一三共

REFERENCES

1. Noda-Narita S, Naito T, Udagawa H, Goto K, Miyawaki T, Mamesaya N, et al. Nivolumab-induced radiation recall pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients with thoracic radiation therapy. *Cancer Sci*. 2023;114:630-639.
2. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, Koh Y, Yamamoto N. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol*. 2017;28:1404-1405.
3. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:367-400.
4. Burris HA 3rd, Hurlig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist*. 2010;15:1227-1237.
5. Azria D, Magné N, Zouhair A, Castadot P, Culine S, Ychou M, et al. Radiation recall: a well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:555-570.
6. Extermann M, Vogt N, Forni M, Dayer P. Radiation recall in a patient with breast cancer treated for tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;48:77-78.
7. Schweitzer VG, Juillard GJ, Bajada CL, Parker RG. Radiation recall dermatitis and pneumonitis in a patient treated with paclitaxel. *Cancer*. 1995;76:1069-1072.
8. Jeter MD, Jänne PA, Brooks S, Burstein HJ, Wen P, Fuchs CS, et al. Gemcitabine-induced radiation recall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:394-400.
9. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:563-580.
10. Ding X, Ji W, Li J, Zhang X, Wang L. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol*. 2011;6:24.
11. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012;366:925-931.
12. Teng F, Li M, Yu J. Radiation recall pneumonitis induced by PD-1/PD-L1 blockades: mechanisms and therapeutic implications. *BMC Med*. 2020;18:275.