

## ●症 例

## ペムブロリズマブによる続発性硬化性胆管炎をきたした肺腺癌の1例

鹿子木拓海<sup>a</sup> 関谷 宗之<sup>a</sup> 加藤 千明<sup>a</sup>  
 向津 隆規<sup>b</sup> 澁谷 和俊<sup>c</sup> 岸 一馬<sup>a</sup>

要旨：症例は54歳男性。肺腺癌の診断でペムブロリズマブ (pembrolizumab) と化学療法の併用療法中に発熱と肝機能障害を認め、磁気共鳴胆管膵管撮像 (magnetic resonance cholangiopancreatography : MRCP) や肝生検から続発性硬化性胆管炎と診断した。ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid) とベザフィブラート (bezafibrate), ステロイドによる治療で一時的に改善したが、ステロイド漸減中に肝機能障害の増悪を認め、治療抵抗性であった。免疫チェックポイント阻害薬による続発性硬化性胆管炎は治療に難渋する免疫関連有害事象である。

キーワード：肺癌, 硬化性胆管炎, 免疫チェックポイント阻害薬, ペムブロリズマブ, 免疫関連有害事象  
 Lung cancer, Sclerosing cholangitis, Immune checkpoint inhibitor (ICI), Pembrolizumab, Immune-related adverse event

## 緒 言

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) による免疫関連有害事象は多彩な症状を呈し、その一つに胆管炎が存在する<sup>1)</sup>。今回、ペムブロリズマブ (pembrolizumab) による続発性硬化性胆管炎に対し、ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid : UDCA) とベザフィブラート (bezafibrate : BEZ) による治療を行い、肝機能障害は改善したものの正常化はせず、ステロイドを導入しても反応不良であった症例を経験した。ICIによる続発性硬化性胆管炎は稀であるが、治療に難渋する免疫関連有害事象であり、その特徴と治療に関して報告する。

## 症 例

患者：54歳，男性。  
 主訴：発熱，嘔気，心窩部痛。  
 既往歴：49歳；脳梗塞，50歳；腹部大動脈瘤。  
 常用薬：ジクロフェナク (diclofenac)，アセトアミノ

フェン (acetaminophen)，オキシコドン (oxycodone) 徐放錠，プレガバリン (pregabalin)，エソメプラゾール (esomeprazole)，ナルデメジン (naldemedine)，クロピドグレル (clopidogrel)，スポレキサント (suvorexant)。  
 喫煙歴：10本/日×39年間，肺癌診断時に禁煙。

現病歴：20XX年4月に慢性咳嗽の精査目的に撮影された胸部CTで右下葉の腫瘤性病変を指摘され，当院へ紹介された。気管支鏡検査で原発性肺腺癌 cT3N2M1c (OSS)，Stage IVBと診断された。EGFR 遺伝子変異，ALK融合遺伝子，ROSI融合遺伝子は検出されず，PD-L1 tumor proportion score (22C3抗体) は1%であった。同年6月よりシスプラチン (cisplatin, 75mg/m<sup>2</sup>) + ペメトレキセド (pemetrexed, 500mg/m<sup>2</sup>) + ペムブロリズマブ (200mg) を開始して，2コース投与後の胸部CTで腫瘤は縮小し，部分奏効と判断した。Grade 3の悪心を認めたため，3コース目からシスプラチンをカルボプラチン (carboplatin, AUC 5) へ変更した。3コース投与後13日目より発熱，嘔気，心窩部痛を認め，精査加療目的で同年8月に入院となった。

入院時現症：身長170cm，体重64kg，意識清明，体温37.4℃，脈拍80回/分，血圧102/50mmHg，SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)。眼球結膜黄染なし。呼吸音清，心音純。腹部平坦・軟，圧痛なし，Murphy徴候陰性，肝叩打痛なし。

入院時検査所見：血液検査ではCRP 8.0mg/dLと上昇していたが，WBC 6,900/μLで正常範囲内であった。T-bil 2.0mg/dL，D-bil 1.2mg/dLと直接ビリルビン優位な上昇と，AST 64U/L，ALT 100U/L，ALP (JSCC) 2,385U/L，

連絡先：鹿子木 拓海

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

<sup>a</sup> 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 消化器内科

<sup>c</sup> 同 病理診断科

(E-mail: takumi.kanokogi@med.toho-u.ac.jp)

(Received 29 Sep 2021/Accepted 3 Dec 2021)



Fig. 1 Abdominal imaging findings. (A) Coronal contrast-enhanced computed tomography showing common bile duct wall thickening in the arterial phase (arrow). (B) Coronal magnetic resonance cholangiopancreatography showing multiple intrahepatic bile duct strictures (arrowhead) and upstream dilatation.

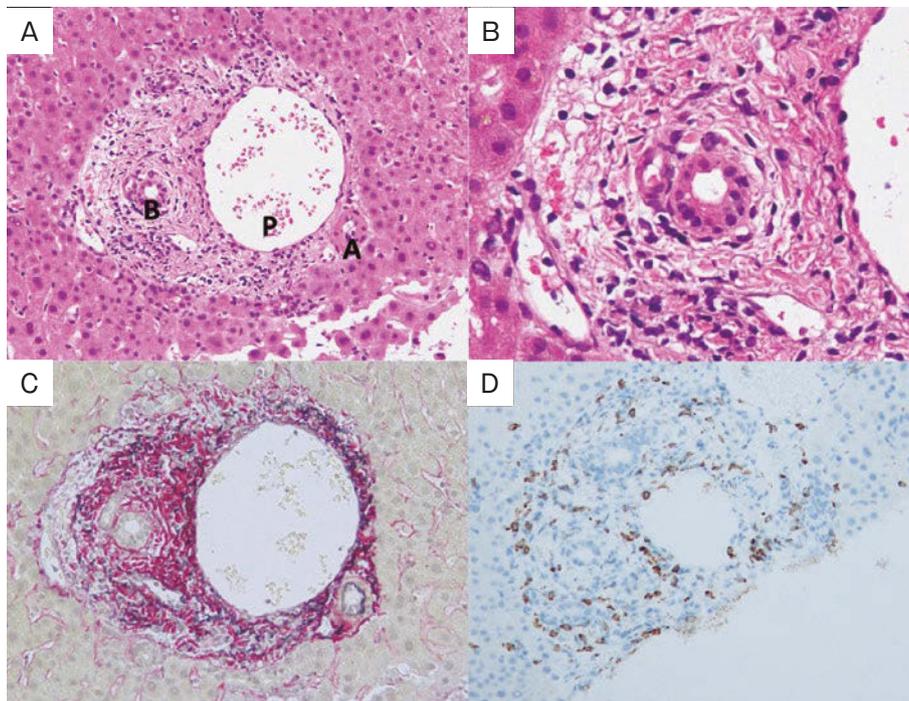
$\gamma$ -GT 815U/Lと肝胆道系酵素の上昇を認めた。CEAは治療開始前の837ng/mLから55ng/mLに低下し、CA19-9は治療開始前と変わらず正常範囲内であった。IgG4の上昇は認めず、肝炎ウイルス抗原・抗体やHIV抗原・抗体、自己抗体は陰性であった。腹部造影CTでは、胆道閉塞や肝転移、肝炎を疑う所見を認めず、肝外胆管の拡張と胆管壁の肥厚があり、急性胆管炎を疑う所見であった (Fig. 1A)。胸部CTでは腫瘍は縮小を維持していた。

臨床経過：急性胆管炎としてセフメタゾール (ceftazidime : CMZ) 2g/日を1週間投与したが奏効しなかった。腹部MRIでは、T2強調像で門脈に沿った高信号域があり、磁気共鳴胆管膵管撮像 (magnetic resonance cholangiopancreatography : MRCP) で肝内胆管に多発性狭窄とその上流の拡張を認めた (Fig. 1B)。硬化性胆管炎を疑い、肝生検を行う方針としたが、AST 238U/L、ALT 306U/L、ALP (JSCC) 3,258U/Lと肝機能障害は増悪傾向であった。原発性硬化性胆管炎に準じてUDCA 600mg/日とBEZ 400mg/日を導入して、投与3日後には肝機能障害はAST 41U/L、ALT 105U/L、ALP (JSCC) 2,051U/Lと改善傾向となった。肝生検を施行した結果、グリソン鞘にリンパ球優位の炎症細胞浸潤が存在し、線維化を伴っているが、門脈域の線維性拡大と言えるほどの線維増生はなかった。炎症が強い部位のグリソン鞘では胆管上皮の変性があり、玉葱状線維化様の胆管周囲の線維増生を認め、胆管周囲にCD8陽性リンパ球を認めていたため、硬化性胆管炎に矛盾しない所見であった (Fig. 2)。後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) やIgG4、胆管腫瘍等による続発性硬化性胆管炎は否定的であり、ICI投

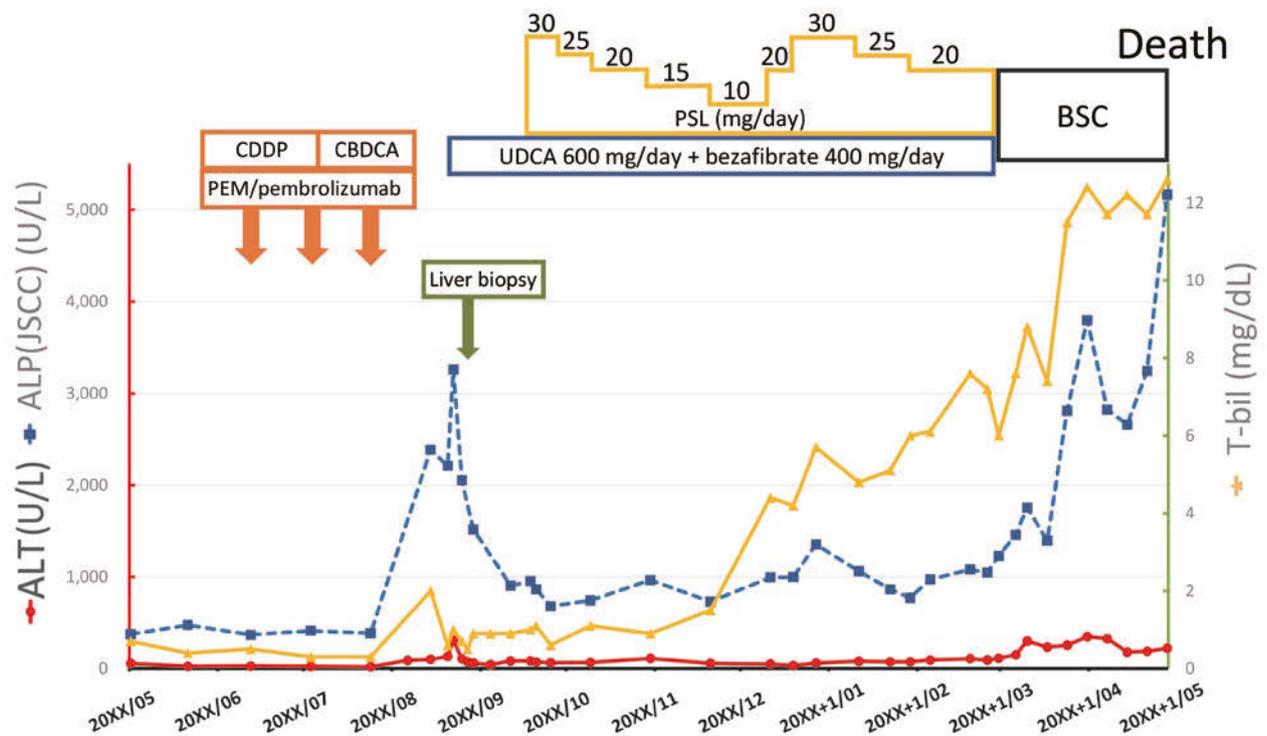
与後に発症していることからベムプロリズマブによる続発性硬化性胆管炎が考えられた。その後、外来でUDCAとBEZを継続し、AST 70U/L、ALT 71U/LとGrade 1まで改善したが、ALP (JSCC) は864U/LとGrade 2までしか改善せず、20XX年9月プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日を開始した。開始後、ALP (JSCC) 678U/LとGrade 1まで一時的に改善したため、肺癌に対する化学療法の再開を目指し、2~3週間隔で5mgごとに漸減した。20XX年12月、PSL 10mg/日に漸減したところでT-bilが4.4mg/dLに急激に増加した。腹部単純CTでは明らかな肝転移は認めず、腹部超音波検査では硬化性胆管炎の増悪も認めないが、明らかな肝転移も指摘できなかった。臨床的にステロイド減量に伴う硬化性胆管炎の増悪と考え、PSL 30mg/日まで再増量したが、2週間経過してもT-bilは改善しなかった。20XX+1年1月のPET-CTで肺癌の原発巣の増大と肝転移、多発脳転移を認め、20XX+1年2月には多発脳転移の増大による頭蓋内圧亢進症状や新規の多発骨転移が出現し、全身状態は悪化していった。緩和治療へ移行となり、20XX+1年5月に永眠された (Fig. 3)。

## 考 察

近年、ICIによる胆管炎や硬化性胆管炎の報告が増えている。OnoyamaらはそれらをICIによる続発性硬化性胆管炎という枠組みでまとめている<sup>2)</sup>。Kawakamiらはニボルマブ (nivolumab) による胆管炎3例の特徴として、①閉塞のない限局性肝外胆管拡張、②肝外胆管のびまん性壁肥厚、③胆道系酵素優位の肝機能障害、④自己抗体、IgG4が陰性、⑤胆管周囲CD8陽性T細胞浸潤の病理学



**Fig. 2** Liver biopsy specimen. (A) Hematoxylin-eosin stain showing mild to moderate inflammatory cell infiltrate consisting predominantly of lymphocytes in the Glisson's capsule, with no fibrous portal expansion ( $\times 20$ ). (B) Severe inflammatory changes in the Glisson's capsule, along with degeneration of the biliary epithelium (hematoxylin-eosin staining,  $\times 100$ ). (C) Glisson's capsule exhibiting fibrosis (onion skin appearance) in tissue surrounding the bile ducts (Verhoeff van Gieson staining,  $\times 20$ ). (D) CD8<sup>+</sup> T cells infiltrating tissue near bile ducts (CD8 immunostaining,  $\times 20$ ). A: hepatic artery, B: bile duct, P: portal vein.



**Fig. 3** Clinical course. CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, UDCA: ursodeoxycholic acid, PSL: prednisolone, BSC: best supportive care.

**Table 1** Reported cases of immune checkpoint inhibitor-related SC treated with UDCA

First author	Age	Sex	Cancer type	Cancer treatment	1st treatment for SC	Outcome	2nd treatment for SC	Outcome
Onoyama T <sup>2)</sup>	61	male	BC	pembrolizumab	PSL (1 mg/kg) UDCA 600mg	improved		
	63	male	NSCLC	pembrolizumab	PSL (1 mg/kg) UDCA 600mg	improved		
Francesco G <sup>6)</sup>	79	female	NSCLC	nivolumab	mPSL (1 mg/kg) UDCA (15 mg/kg)	normalized		
Imoto K <sup>7)</sup>	58	male	GC	nivolumab	mPSL 1,000 mg PSL (0.6 mg/kg) UDCA 600 mg	normalized		
Sato K <sup>8)</sup>	68	male	NSCLC	pembrolizumab CBDCA/PEM	mPSL 30 mg PSL 30 mg UDCA 300 mg	normalized		
Yoshikawa Y <sup>9)</sup>	75	male	NSCLC	nivolumab	PSL (1 mg/kg) UDCA 600 ng	temporary improved	PSL (1.5 mg/kg) MMF 2,000 mg	not improved
Doherty GJ <sup>10)</sup>	49	female	melanoma	pembrolizumab	PSL (1 mg/kg)	not improved	UDCA	not improved
	59	female	melanoma	nivolumab	PSL (1 mg/kg)	temporary improved	UDCA	improved
	76	male	MPM	pembrolizumab	mPSL (2 mg/kg) MMF 1,000 mg	not improved	UDCA	improved
Reddy CA <sup>11)</sup>	62	female	NSCLC	nivolumab	PSL 60 mg MMF 1,000 mg tacrolimus 2 mg	not improved	UDCA 1,500 mg tocilizumab	normalized
Noda-Narita S <sup>12)</sup>	57	female	NSCLC	nivolumab	UDCA 150 mg	not improved	UDCA 300 mg	improved
Sawada K <sup>13)</sup>	76	male	GC	nivolumab	UDCA	temporary improved	PSL (0.5 mg/kg)	normalized
Koya Y <sup>14)</sup>	66	male	SCLC	pembrolizumab	UDCA 900 mg bezafibrate 400 mg	not improved	mPSL 500 mg PSL (1 mg/kg)	not improved
Akimoto Y <sup>15)</sup>	61	male	NSCLC	nivolumab	UDCA 600 mg	improved	PSL 60 mg mPSL 125 mg MMF 2,000 mg azathioprine 50 mg	improved
Kanakogi T (this case)	54	male	NSCLC	pembrolizumab CDDP/PEM	UDCA 600 mg bezafibrate 400 mg	improved	PSL (0.5 mg/kg)	not improved

SC: sclerosing cholangitis, BC: bladder cancer, NSCLC: non-small cell lung cancer, GC: gastric cancer, MPM: malignant pleural mesothelioma, SCLC: small cell lung cancer, mPSL: methylprednisolone, MMF: mycophenolate mofetil.

的所見, ⑥ステロイド療法に対する反応が中等度から不良, を挙げており<sup>3)</sup>, すべて本症例の所見と合致した. 本症例はICIと化学療法による治療中に発症した胆管炎であり, 画像所見と肝生検による病理学的所見からペムプロリズマブによる続発性硬化性胆管炎と診断した.

ICIによる続発性硬化性胆管炎の治療は, 一般に肝炎の治療に準じて行われている<sup>1)</sup>. 肝炎の治療はステロイドが推奨されており, ステロイド抵抗性の場合には他の免疫抑制薬の追加が検討される<sup>1)2)</sup>. しかし, 硬化性胆管炎ではステロイド抵抗性の症例が多く<sup>2)</sup>, ステロイド以外の治療は確立していない. 本症例ではUDCA + BEZの初期治療で肝機能障害の改善が得られた. UDCAは原発性硬化性胆管炎の治療で頻用され<sup>4)</sup>, 生命予後改善のエビデンスは乏しいが, 肝機能障害の改善効果が報告されている<sup>5)</sup>. ICIによる続発性硬化性胆管炎にUDCAが投与され

た報告は, 我々が検索した範囲では本症例と合わせて15例認められた (Table 1)<sup>2)6)~15)</sup>. UDCA単剤で治療された症例やステロイド抵抗性の症例に追加して改善が得られた症例が報告されている. これらの報告からはICIによる続発性硬化性胆管炎において, UDCAは肝機能障害の治療に一定の効果がある可能性が考えられる.

本症例ではUDCAとBEZのみでも肝機能障害の改善効果を認めていたが, 肺癌に対する化学療法再開を目指しPSLを追加したものの, 漸減したところで硬化性胆管炎が増悪してしまった. PSLの再増量を余儀なくされ, 化学療法の再開もできず, 緩和治療へ移行となった. 終末期の肝機能障害に関しては硬化性胆管炎に肝転移の影響も加わっているものと考えられ, 多臓器への転移も認めていたことから, 肺癌の進行が最終的な死因であったと推察された.

免疫関連有害事象を経験する機会は増加しており、胆道系酵素優位の肝機能障害が出現した際には、ICIによる続発性硬化性胆管炎も念頭に置くことが重要である。ICIによる続発性硬化性胆管炎が制御できない場合は、肺癌に対する治療再開もできず、ともに治療に難渋する可能性もあるため、今後の症例蓄積と治療法のさらなる検討が必要である。

本論文の要旨は、第244回日本呼吸器学会関東地方会（2021年5月、Web開催）で発表した。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して申告なし。

### 引用文献

- 1) Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv119-42.
- 2) Onoyama T, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 353-65.
- 3) Kawakami H, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2017; 35: 529-36.
- 4) 田中 篤, 他. 原発性硬化性胆管炎・IgG4関連硬化性胆管炎の疫学. *胆道* 2016 ; 30 : 304-11.
- 5) Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group*. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
- 6) Gelsomino F, et al. Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury. *Ann Oncol* 2017; 28: 671-2.
- 7) Imoto K, et al. Clinical features of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 6391712.
- 8) Sato K, et al. Pembrolizumab-induced sclerosing cholangitis in a lung adenocarcinoma patient with a remarkable response to chemotherapy: a case report. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13: 1310-4.
- 9) Yoshikawa Y, et al. A case with life-threatening secondary sclerosing cholangitis caused by nivolumab. *Clin J Gastroenterol* 2021; 14: 283-7.
- 10) Doherty GJ, et al. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury. *ESMO Open* 2017; 2: e000268.
- 11) Reddy CA, et al. Nivolumab-induced large-duct cholangiopathy treated with ursodeoxycholic acid and tocilizumab. *Immunotherapy* 2019; 11: 1527-31.
- 12) Noda-Narita S, et al. Development of mild drug-induced sclerosing cholangitis after discontinuation of nivolumab. *Eur J Cancer* 2019; 107: 93-6.
- 13) Sawada K, et al. Successful treatment of nivolumab-related cholangitis with prednisolone: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2019; 58: 1747-52.
- 14) Koya Y, et al. Secondary sclerosing cholangitis with hemobilia induced by pembrolizumab: case report and review of published work. *Hepatol Res* 2019; 49: 950-6.
- 15) 秋元 悠, 他. アザチオプリン導入にて改善を認めたステロイド不応性irAE (immune-related adverse event) 胆管炎の1例. *胆道* 2020 ; 34 : 223-31.

**Abstract**

**A case of pembrolizumab-induced secondary sclerosing cholangitis  
in a patient with lung adenocarcinoma**

Takumi Kanokogi<sup>a</sup>, Muneyuki Sekiya<sup>a</sup>, Chiaki Kato<sup>a</sup>, Takanori Mukozu<sup>b</sup>,  
Kazutoshi Shibuya<sup>c</sup> and Kazuma Kishi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

<sup>b</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Omori Medical Center

<sup>c</sup>Department of Diagnostic Pathology, Toho University Omori Medical Center

A 54-year-old man diagnosed with lung adenocarcinoma and receiving combination therapy with pembrolizumab and chemotherapy presented with fever and liver dysfunction. Findings from magnetic resonance cholangiopancreatography and liver biopsy indicated a diagnosis of pembrolizumab-induced secondary sclerosing cholangitis. Although liver function improved during treatment with ursodeoxycholic acid, bezafibrate, and steroid, it worsened during tapering of the steroid. Immune checkpoint inhibitor-induced secondary sclerosing cholangitis is a rare immune-related adverse event that is often difficult to treat.