

## A Case of Immune Checkpoint Inhibitor-related Sclerosing Cholangitis Successfully Treated by Endoscopic Biliary Drainage

Yuji HIROTA<sup>1)</sup>, Atsushi FUKUNAGA<sup>1)</sup>, Kazuhide TAKATA<sup>1)</sup>,  
Tomotaka HIGASHI<sup>1)</sup>, Takashi AOYAMA<sup>2)</sup>, Rintaro ON<sup>2)</sup>,  
Hiroyuki HAYASHI<sup>3)</sup>, Keisuke MATSUMOTO<sup>1)</sup>, Takahiro NAGATA<sup>1)</sup>,  
Shuichi HIMENO<sup>1)</sup>, Takanori KITAGUCHI<sup>1)</sup>, Ryo YAMAUCHI<sup>1)</sup>,  
Hiromi FUKUDA<sup>1)</sup>, Kaoru UMEDA<sup>1)</sup>, Takahiko KOGA<sup>1)</sup>,  
Naoaki TSUCHIYA<sup>1)</sup>, Takashi TANAKA<sup>1)</sup>, Yusuke ISHIDA<sup>1)</sup>,  
Keiji YOKOYAMA<sup>1)</sup>, Satoshi SHAKADO<sup>1)</sup>, Fumihito HIRAI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Gastroenterology and Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

<sup>2)</sup> Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

<sup>3)</sup> Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

### Abstract

We herein report a case of immune checkpoint inhibitor (ICI)-related sclerosing cholangitis in a 59-year-old man. The patient presented to our gastroenterology hospital with a fever and elevated hepatobiliary enzyme levels during maintenance therapy with pembrolizumab for squamous cell carcinoma of the lung. Since imaging studies showed diffuse thickening of the extrahepatic bile duct wall and central bile duct dilatation, and autoimmune bile duct disease and neoplastic disease were ruled out, the diagnosis of ICI-related sclerosing cholangitis was made. The therapeutic effect of steroids and mycophenolate mofetil was limited, however, endoscopic biliary drainage was effective. In recent years, the number of case reports of ICI-associated sclerosing cholangitis has increased due to the spread of ICI therapy. When cholestatic liver injury appears during ICI treatment, clinicians should be aware of the possibility of ICI-related sclerosing cholangitis and closely collaborate with specialized clinical departments to provide the optimal care and treatment.

**Key words:** ICI-related sclerosing cholangitis, Pembrolizumab, endoscopic biliary drainage

## 内視鏡的胆道ドレナージが有効であった 免疫チェックポイント阻害薬関連硬化性胆管炎の一例

廣田 悠治 <sup>1)</sup>	福永 篤志 <sup>1)</sup>	高田 和英 <sup>1)</sup>
東 具隆 <sup>1)</sup>	青山 崇 <sup>2)</sup>	温 麟太郎 <sup>2)</sup>
林 博之 <sup>3)</sup>	松元 慶介 <sup>1)</sup>	永田 貴大 <sup>1)</sup>
姫野 修一 <sup>1)</sup>	北口 恭規 <sup>1)</sup>	山内 涼 <sup>1)</sup>
福田 洋美 <sup>1)</sup>	梅田かおる <sup>1)</sup>	古賀 毅彦 <sup>1)</sup>
土屋 直壮 <sup>1)</sup>	田中 崇 <sup>1)</sup>	石田 祐介 <sup>1)</sup>
横山 圭二 <sup>1)</sup>	釈迦堂 敏 <sup>1)</sup>	平井 郁仁 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学医学部 消化器内科学講座

<sup>2)</sup> 福岡大学医学部 呼吸器内科学講座

<sup>3)</sup> 福岡大学医学部 病理学講座

**要旨：**59歳男性に発症した免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor: ICI）関連硬化性胆管炎の1例を報告する。患者は肺扁平上皮癌に対する Pembrolizumab による維持療法中に発熱と胆道系優位の肝障害のために消化器内科に紹介された。画像検査で肝外胆管壁のびまん性肥厚と中枢側の胆管拡張を認めたこと、自己免疫性胆管疾患や胆道系の腫瘍性疾患が否定されたことから、ICI 関連硬化性胆管炎と診断された。ステロイドおよびミコフェノール酸モフェチルの治療効果は限定的であり、内視鏡的胆道ドレナージが有効であった。近年、ICI 療法の普及に伴い、ICI 関連硬化性胆管炎の症例報告が増加している。ICI 治療中に胆道系優位の肝障害が出現した場合、臨床医は硬化性胆管炎の可能性を認識し、専門臨床科と連携して対応する必要がある。

**キーワード：**ICI 関連硬化性胆管炎, Pembrolizumab, 胆道ドレナージ

## はじめに

近年登場した免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor: ICI）により、従来の治療で効果が乏しかった多くの癌患者がその恩恵を受けている。その一方で免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAE）を来し治療継続を断念せざるを得ない患者も存在する。そのため、ICI 治療中の患者においては、irAE を早期に診断し、適切に対応する必要がある。

一般に肝胆道系領域における irAE としては、自己免疫性の肝障害がよく知られているが、最近では硬化性胆管炎の報告も増えている。ICI 関連硬化性胆管炎は、ステロイド抵抗性を示す症例も多く、しばしば治療に難渋するが、追加治療の有効性に関する報告は少ない。

今回我々は、肺扁平上皮癌に対する Pembrolizumab 投与中に ICI 関連硬化性胆管炎を発症し、プレドニゾロン（PSL）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）に加え内視鏡的胆道ドレナージを追加したことにより軽快した一例を経験したため報告する。

## 症 例

症例：59歳、男性。

主訴：心窩部痛

既往歴：25年前に虫垂切除術、8年前に外傷性脳出血  
生活歴：飲酒 ビール 700ml/日程度、喫煙 20本/日  
× 25年

家族歴：妹が肺癌、父が大腸癌

現病歴：約1年前に左肺野に異常陰影を指摘され、当院呼吸器内科に紹介された。精査の結果、左肺扁平上皮癌、同側肺門リンパ節転移、同側胸膜播種（cT2bN3M1a, cStage IVB）と診断された。PD-L1 発現率 70%以上であり、化学療法として Pembrolizumab + カルボプラチン（CBDPA）+ パクリタキセル（nab-PTX）の投与を4コース行った後、Pembrolizumab 単剤による3週間毎の維

持療法を開始した。化学療法は著効し、画像上は完全奏功（CR）の状態であったが、維持療法4コース施行後より発熱と胆道系優位の肝障害が出現した。当院呼吸器内科で経験的治療としてガレノキサシン（GRNX）を投与されたが、改善が見られなかったため消化器内科に紹介され、入院となった。

身体所見：身長 185.3cm、体重 70.8kg、血圧：116/81mmHg、脈拍：101/分、体温：37.1℃、SpO2：97%（室内気）、眼球結膜：黄染なし、心音呼吸音：異常なし、腹部：平坦・軟で心窩部を最強点とする腹部全体の圧痛を認めた。筋性防御や反跳痛は認めなかった。

血液検査所見（表1）：WBC 12,100/μL、CRP 10.58 mg/dL と炎症反応が高値であった。胆道系優位の肝胆道系酵素上昇および膵酵素上昇を認めた。IgG、IgM、IgG4、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体は基準範囲であった。腫瘍マーカーは CA19-9 が高値を示した。

腹部造影 CT（図1）：造影早期に肝実質内の不均一な造影効果、胆嚢壁・胆管壁の肥厚、上～中部総胆管の拡張を認めたが、腫瘍や結石などの閉塞機転は認めなかった。

MRCP（図2）：肝外胆管の拡張、肝内胆管の口径不整を認めたが、閉塞機転を認めなかった。

入院後経過：入院後に肝生検を行ったところ、門脈域に軽度から中等度のリンパ球の浸潤が認められた。一方、慢性非化膿性破壊性胆管炎や小葉胆管周囲の同心円状の線維化といった原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis: PBC）や原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis: PSC）を示唆する所見や悪性所見は認めなかった。ICI 治療中に生じた胆道系優位の肝障害であること、特徴的な CT 画像所見、免疫検査の結果から PSC や IgG4 関連硬化性胆管炎が否定的であることより、Pembrolizumab による ICI 関連硬化性胆管炎（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE version 4.0 Grade 2）と判断した。PSL 60mg/日（0.8mg/kg/日）の内服を開始したが、治療への反応がみられず、1週間後に MMF 2000mg/日を追加した。

表 1 入院時血液検査所見

血算		生化学検査			
WBC	12100 / $\mu$ L	TP	6.0 g/dL	IgG	434 mg/dL
Neuro	81.6 %	Alb	2.9 g/dL	IgA	97 mg/dL
Lympho	8.7 %	CRP	10.58 mg/dL	IgM	26 mg/dL
Mono	8.0 %	BUN	9 mg/dL	IgG4	12 mg/dL
Eosino	1.0 %	Cr	0.88 mg/dL	ANA	<40
Baso	0.7 %	Na	136 mmol/L	AMA-M2	<1.5 U/mL
RBC	$4.33 \times 10^6$ /g/dL	K	4.1 mmol/L	腫瘍マーカー	
Hb	13.8 g/dL	Cl	98 mmol/L	AFP	1.4 ng/mL
Ht	40.4 %	Ca	10.1 mg/dL	PIVKA- II	40 mAU/mL
PLT	$44.3 \times 10^4$ / $\mu$ L	T-Bil	0.3 mg/dL	CA19-9	1001 U/mL
凝固線溶系		AST	47 U/L	CEA	4.3 ng/mL
PT%	92 %	ALT	75 U/L		
PT-INR	1.04	LDH	195 U/L		
APTT	31.9 秒	ALP	237 U/L		
		$\gamma$ GTP	372 U/L		
		Glu	111 mg/dL		

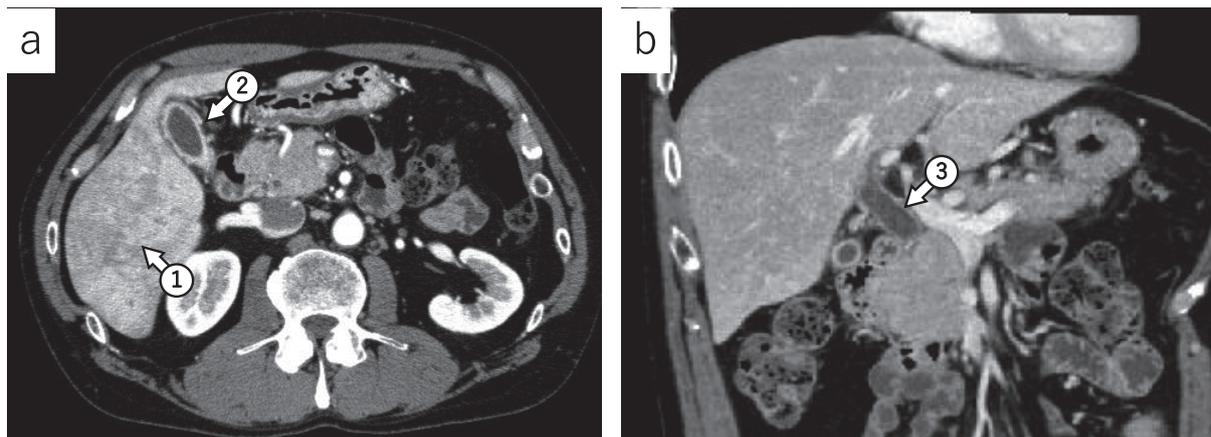


図 1 入院時腹部ダイナミック造影 CT

(a) 早期相, 水平断 (b) 門脈相, 冠状断. ①造影早期の肝実質内の不均一な造影効果を認める. ②胆嚢壁の肥厚あり. ③腫瘍, 結石などの閉塞起点を伴わない上~中部総胆管の拡張あり.



図 2 入院時 MRCP

①肝外胆管の拡張あり. ②肝内胆管の口径不整あり.

以後, 腹部症状および肝胆道系酵素も改善傾向であったが, MMF 開始後 12 日ごろより微熱, 腹痛の増悪を認め, 2 度目の腹部造影 CT 撮影を行ったところ, 入院時に比べて総胆管拡張が増悪しており, 胆汁うっ滞を起こしていると考えられた (図 3). 胆道ドレナージ目的に内視鏡的逆行性胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiography: ERC) を行い (図 4), 内視鏡的乳頭括約筋切開術 (endoscopic sphincterotomy: EST) と内視鏡的経鼻胆道ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage: ENBD) チューブ留置を行った. 処置後は連日 400mL 程度の胆汁排液が認められ, 腹痛は速やかに軽快し, 肝胆道系酵素も再び減少に転じた. この際に採取した総胆管組織では, CD8 > CD4 陽性 T 細胞のリンパ球浸潤を伴った胆管の炎症を認めた (図 5). 治療から 3 日後に

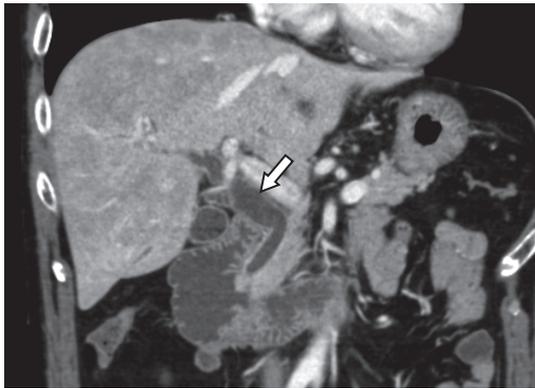


図3 症状再増悪時の造影 CT  
入院時に比して総胆管径拡張が増悪している。胆汁うっ滞を強く疑う。

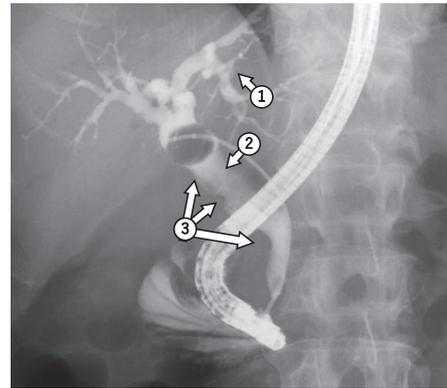


図4 内視鏡的逆行性胆管造影（バルーン造影）  
①肝内胆管の口径不整あり。②明らかな閉塞機転を伴わない総胆管の拡張あり。③総胆管壁の不規則な肥厚あり。

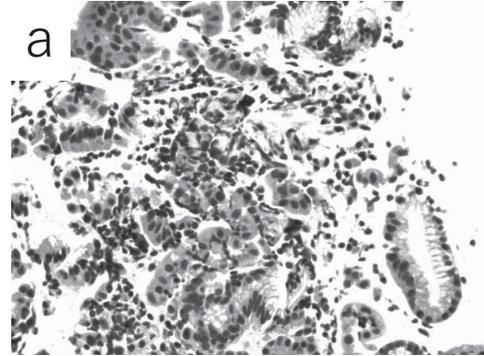
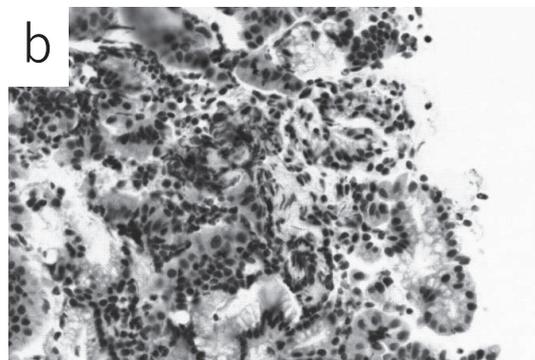
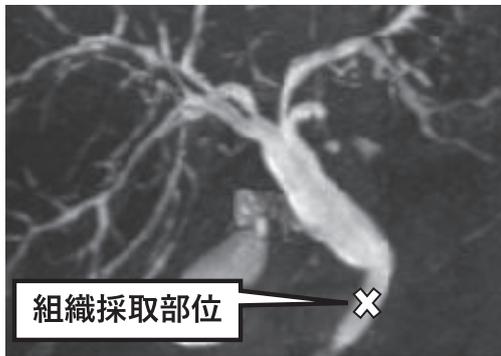


図5 胆管上皮病理組織  
(a) H&E 染色 (b) CD4 染色 (c) CD8 染色  
CD8 > CD4 陽性 T 細胞のリンパ球浸潤を伴った胆管の炎症を認めた。

ENBD チューブを抜去し、以降も肝胆道系酵素値の変動はあるものの、明らかな腹痛の再燃はなく、外来経過観察となった。外来では MMF を中止したが、以後9ヶ月間、胆管壁の肥厚は持続しているものの胆管炎の再燃はなく、また肺癌も再発なく経過している（図6）。

### 考 察

ICI の合併症である irAE は、皮膚、消化管、肝臓、肺、内分泌器に比較的多く生じるとされており、ICI 関連硬

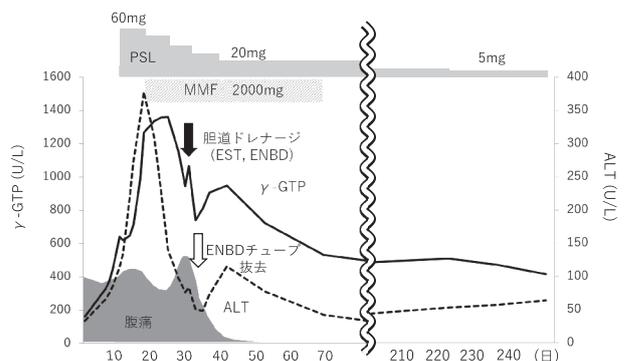


図6 臨床経過

化性胆管炎の頻度は 0.05% と極めて稀と考えられていた<sup>1)</sup>。しかしながら、疾患概念の定着に伴って近年報告例が急増し、頻度が 6.8% とする報告もあり<sup>2)</sup>、従来の想定よりもかなり多くの症例が存在すると考えられている。

ICI 関連硬化性胆管炎の診断基準は未だに定まっていない。過去の報告より、胆管炎は主に肝外胆管を病変の主座とし、同部位の胆管壁を中心としたびまん性の壁肥厚や閉塞を伴わない胆管拡張など、PSC や IgG4 関連硬化性胆管炎に類似したいわゆる硬化性胆管炎の所見を呈する<sup>3)</sup>。一方で自己免疫性肝疾患や IgG4 関連硬化性胆管炎で上昇することの多い抗核抗体や IgG4 は上昇しないとされる<sup>3)</sup>。今回の症例では、画像上肝外胆管壁のびまん性肥厚と中枢側の胆管拡張を認めたが、IgG4 を含む各種免疫グロブリンや抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体の上昇はなかった。肝生検では、小葉胆管周囲の同心円状線維化や悪性所見は認めなかった。これらの所見から IgG4 関連硬化性胆管炎や PSC、腫瘍性疾患は除外され、ICI 関連硬化性胆管炎の診断に至った。

さらに、Zen らは、ICI 関連硬化性胆管炎では CD8/CD4T 陽性細胞の比率が高くなることを指摘し、他の肝疾患との鑑別に有用である可能性を報告しており<sup>4)</sup>、本症例の胆管生検でもこれらに合致する所見が認められた。しかしながら過去の症例報告の多くは CD8/CD4 比率が未評価であり、臨床現場においてもこれらの評価は一般的ではない<sup>2)</sup>。この点については今後の症例の蓄積による多数例の解析が必要である。

ICI 関連硬化性胆管炎の治療は、他の irAE と同様に第一にステロイドが選択される<sup>5)</sup>。しかし肝胆道系酵素がステロイドのみで正常化する症例は 14% とされており、他臓器における irAE に比べて、ステロイドへの反応は比較的乏しい<sup>2)</sup>。ステロイドで効果不十分な症例に対しては、ガイドラインでは MMF が推奨されており、臨床現場でもしばしば使用されているが、2021 年時点で MMF は本症に対する保険適応ではないため、使用の際には注意が必要である<sup>5)</sup>。ICI 関連硬化性胆管炎に対する MMF は、約 30% の症例で肝胆道系酵素を低下させるが、約 50% の症例では改善効果はなく、その効果は限定的である<sup>2)</sup>。本症例では、はじめに投与されたステロイドでは治療効果を認めず、MMF を追加したところ、一時的に肝胆道系酵素の低下を認めたが、まもなく黄疸および肝胆道系酵素の再上昇を認めた。ステロイドや MMF で効果不十分であった場合、ガイドラインでは免疫抑制剤の使用が勧められているが、現時点では具体的な薬剤の記載はないのが現状である<sup>6)</sup>。過去の報告では、azathioprine が 3 例に導入され、いずれも緩徐な改善を認めていた<sup>2),6),7)</sup>。一方、tacrolimus を導入された 1 例は、改善なく死亡していた<sup>7)</sup>。我々の症例では、

MMF 不応時の画像検査で、胆管壁肥厚の増悪に伴って胆管がさらに拡張していた。胆汁うっ滞が増悪していると考え、内視鏡的に胆道ドレナージ、および EST を行ったところ、肝胆道系酵素の速やかな改善を認めた。

過去の報告によると、胆道ドレナージを施行された症例は 10 例存在していたが<sup>1),2),3),8),9),10),11),12)</sup>、効果があつた症例は 1 例のみ (10%) であり<sup>8)</sup>、ICI 関連硬化性胆管炎においては胆道ドレナージでは改善が得られない可能性が指摘されている。しかしながら、本症例のように胆管壁の肥厚による器質的狭窄とそれに伴う胆管拡張および胆汁うっ滞が認められる症例においては、胆道ドレナージ、および EST が有効である可能性がある。したがって採血所見で病態増悪が示唆された際には再度画像評価を行い、胆汁うっ滞が示唆される症例に対してはタイミングを逃さずに胆道ドレナージや EST を検討すべきであろう。ただし、胆道ドレナージや EST によって肝胆道系酵素が改善したとしても、胆管炎自体が改善したわけではないことには留意が必要である。一般的に、ICI の効果は治療中止後も数カ月から半年以上にわたって持続することが知られている<sup>1),13)</sup>。このことは原疾患に対して持続的な治療効果が期待できるのと同様に、irAE による症状や病態も持続する場合があることを示している。本症例においても、Pembrolizumab 中止から 9 か月経過しているが、ICI 関連硬化性胆管炎による胆管壁肥厚は残存しており、いまだにステロイドが中止できていない。この点については、さらに免疫抑制剤の追加投与を行うべきなのか、時間をかけて鎮静化を待つべきなのか、全身状態や原疾患の状況を見ながら症例毎に総合的に判断する必要がある。

ICI 治療中の ICI 関連硬化性胆管炎発症が予後に与える影響は明らかではないが、治療に対する反応が不良である症例では、胆管炎による死亡例もみられる<sup>14)</sup>。また ICI 関連硬化性胆管炎を発症した症例の中には、以後の ICI 治療を中断せざるを得ない患者も存在する。そのような患者では、原疾患の進行による死亡もありうることから、ICI 関連硬化性胆管炎は予後にかかわる重篤な病態であるといえる。irAE は ICI 治療を行うすべての患者に起こりうることを十分に認識し、肝障害出現時には肝炎だけでなく、ICI 関連硬化性胆管炎の可能性を念頭に専門診療科と連携して診療にあたる必要がある。

## 結 語

肺扁平上皮癌に対する Pembrolizumab により ICI 関連硬化性胆管炎を発症した症例を経験した。PSL や MMF の効果は限定的で、胆汁うっ滞の改善に胆道ドレナージが有効であった。

文 献

- 1) Kashima J, Okuma Y, Shimizuguchi R, Chiba K. Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 67: 61-65, 2018.
- 2) 浦壁憲司, 水島隆史, 塚本宏延, 藤田恭明, 羽根田賢一, 鈴木雄太, 蓑輪彬久, 石原亮, 鬼頭佑輔, 渡邊和子, 奥村文浩. ステロイド抵抗性の免疫チェックポイント阻害薬関連硬化性胆管炎の2例. *肝臓* 62: 712-723, 2021
- 3) Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, Haratani K, Hayashi H, Takeda M, Kamata K, Takenaka M, Kimura M, Chikugo T, Sato T, Kudo M, Ito A, Nakagawa K. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 35: 529-536, 2017.
- 4) Zen Y, Chen YY, Jeng YM, Tsai HW, Yeh MM. Immune-related adverse reactions in the hepatobiliary system: second-generation check-point inhibitors highlight diverse histological changes. *Histopathology* 76: 470-480, 2019.
- 5) 日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会編. がん免疫療法ガイドライン 第2版. 東京: 金原出版, 2019.
- 6) 秋元 悠, 石原裕基, 豊澤惇希, 青木秀樹, 加藤博也. 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* 34: 223-231, 2020.
- 7) Matsumoto S, Watanabe K, Kobayashi N, Irie K, Yamanaka S, Kaneko T. Pembrolizumab-induced secondary sclerosing cholangitis in a non-small cell lung cancer patient. *Respirology Case Report* 8: e00560, 2020.
- 8) Kono M, Sakurai T, Okamoto K, Masaki S, Nagai T, Komeda Y, Kamata K, Minaga K, Yamao K, Takenaka M, Watanabe T, Nishida N, Kudo M. Efficacy and Safety of Chemotherapy Following Anti-PD-1 Antibody Therapy for Gastric Cancer: A Case of Sclerosing Cholangitis. *Internal Medicine* 58: 1263-1266, 2019.
- 9) Izumi H, Kodani M, Kurai J, Takeda K, Okazaki R, Yamane K, Teruya Y, Yamamoto A, Sueda Y, Yanai M, Tanaka N, Sakamoto T, Yamaguchi K, Makino H, Igishi T, Yamasaki A. Nivolumab-induced cholangitis in patients with non-small cell lung cancer: case series and a review of literature. *Mol Clin Oncol* 11: 439-446, 2019.
- 10) 佐藤辰宣, 川口真矢, 榎田浩平, 寺田修三, 遠藤伸也, 白根尚文, 室 博之. び慢性に胆管および胆嚢壁肥厚像を呈した Nivolumab 関連胆管炎の1例. *胆道* 32: 132-138, 2018.
- 11) Koya Y, Shibata M, Shinohara N, Nebuya S, Oe S, Honma Y, Senju M, Sato N, Harada M. Secondary sclerosing cholangitis with hemobilia induced by pembrolizumab: Case report and review of published work. *Hepatol Res* 49: 950-956, 2019.
- 12) Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T, Hamamoto W, Sakamoto Y, Koda H, Kawata S, Matsumoto K, Isomoto H. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World J Gastroenterol* 26: 353-365, 2020.
- 13) Osa A, Uenami T, Koyama S, Fujimoto K, Okuzaki D, Takimoto T, Hirata H, Yano Y, Yokota S, Kinehara Y, Naito Y, Otsuka T, Kanazu M, Kuroyama M, Hamaguchi M, Koba T, Futami Y, Ishijima M, Suga Y, Akazawa Y, Machiyama H, Iwahori K, Takamatsu H, Nagatomo I, Takeda Y, Kida H, Akbay EA, Hammerman PS, Wong KK, Dranoff G, Mori M, Kijima T, Kumanogoh A. Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. *JCI Insight* 3: e59125, 2018.
- 14) Doherty GJ, Duckworth AM, Davies SE, Mells GF, Brais R, Harden SV, Parkinson CA, Corrie PG. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury. *ESMO Open* 2: e000268, 2017.

(令和4. 3. 11 受付, 令和4. 6. 8 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」