

CASE REPORT

ステロイドが奏効した Pembrolizumab 関連二次性硬化性胆管炎を
発症した進行期非小細胞肺癌の 1 例山本高之^{1,4}・杉本幸弘¹・青木亮太¹・工藤国弘¹・
中野浩文¹・中屋照雄²・中里未央³・高山昌紀¹A Case of Pembrolizumab-related Sclerosing Cholangitis
Successfully Treated with PrednisoloneTakayuki Yamamoto^{1,4}; Yukihiro Sugimoto¹; Ryouta Aoki¹; Kunihiro Kudou¹;
Hirofumi Nakano¹; Teruo Nakaya²; Mio Nakazato³; Masanori Takayama¹¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Gastroenterology, ³Department of Internal Medicine, Fukuoka Seisyukai
Hospital, Japan; ⁴Department of Internal Medicine, Self-Defense Forces Fukuoka Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as pembrolizumab, rarely cause sclerosing cholangitis as an immune-related adverse event (irAE). We herein report a patient with pembrolizumab-related sclerosing cholangitis who was successfully treated with prednisolone. **Case.** An 80-year-old woman with stage IV non-small cell lung cancer received pembrolizumab as first-line chemotherapy. After three cycles of pembrolizumab, she complained of a slight fever and appetite loss; her hepatic and biliary enzymes were elevated on a laboratory examination (CTCAE Grade 3). Abdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging revealed dilated common bile duct, edema around the intrahepatic bile ducts, and irregularly narrowed intrahepatic bile ducts. We established a diagnosis of ICI-induced secondary sclerosing cholangitis bases on these findings and the clinical course. Oral ursodeoxycholic acid (UDCA) improved the levels of hepatobiliary enzymes; however, relapse was noted after UDCA discontinuation. After prednisolone was added, there was an immediate reduction in the hepatobiliary enzyme levels and improvement in the biliary dilation. **Conclusion.** Our patient showed a good response to prednisolone. However, irAE sclerosing cholangitis with extrahepatic bile duct may not respond to steroid therapy, conversely becoming exacerbated. We should therefore investigate additional factors in addition to the spread of the lesion of cholangitis regarding the response to the treatment.

(JLCC. 2021;61:951-958)

KEY WORDS — Sclerosing cholangitis, Immune-related adverse event (irAE), Pembrolizumab, Non-small cell lung cancer, Steroid

Corresponding author: Takayuki Yamamoto.
Received April 13, 2021; accepted July 9, 2021.

要旨 — **背景.** Pembrolizumab をはじめとした免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の免疫関連有害事象として、硬化性胆管炎を認めることがある。Pembrolizumab 投与中に発症した硬化性胆管炎に対してステロイドが有効であった症例を経験したので、報告する。**症例.** 80 歳、女性。IV 期非小細胞肺癌に対する初回治療として Pembrolizumab 3 コース実施後に、食思不振が出現した。血液検査で CTCAE Grade 3 の肝胆道系酵素上昇を認め、腹部超音波検査や

MRI 検査などで総胆管の軽度拡張、肝内胆管周囲の浮腫性変化、肝内胆管の枯れ枝状狭窄を認めたことから、Pembrolizumab による薬剤性肝障害や硬化性胆管炎と診断した。ウルソデオキシコール酸で加療を開始し、一時的に肝胆道系酵素が改善したため中止したが、再上昇した。プレドニゾロンを追加したところ、肝胆道系酵素や胆道系拡張は改善した。**結論.** ICI による硬化性胆管炎の治療反応性に関わる要素として、病変の拡がり以外にも検討が必要と考えられた。

社会医療法人青洲会福岡青洲会病院¹呼吸器内科、²消化器内科、
³総合内科；⁴自衛隊福岡病院内科。

論文責任者：山本高之。

受付日：2021 年 4 月 13 日，採択日：2021 年 7 月 9 日。

索引用語 — 硬化性胆管炎, 免疫関連有害事象, ペムブロリズマブ, 非小細胞肺癌, ステロイド

背景

Pembrolizumab (ペムブロリズマブ) は免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の一つで, 非小細胞肺癌をはじめ様々な癌腫で用いられて予後を延長しているが, T細胞活性化作用による過度の免疫反応に起因する免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) が報告されている。irAEの中で硬化性胆管炎は比較的稀であり, 他のirAEと異なりステロイド治療に反応が乏しく, 遷延化・重篤化する可能性が示唆されている。¹ 今回我々は, Pembrolizumab投与中に肝胆道系酵素の上昇を認め, irAEの硬化性胆管炎と診断後, プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 治療により改善した1例を経験したため報告する。

症例

症例: 80歳, 女性。

主訴: 微熱, 食思不振。

既往歴: 30歳子宮筋腫, 卵巣疾患 (詳細不明)。

家族歴: 特記すべきことなし。

生活歴: 喫煙20本/日×57年。

アレルギー: 指摘なし。

現病歴: X-1年に上行結腸癌の診断で手術療法を受け, 経過観察されていた。同年11月の胸部CT検査で, 左肺上葉に内部に結節影を伴う空洞性病変を指摘され, 当科に紹介された。精査の結果, 非小細胞肺癌cT4N0M1c, stage IVB (肺癌取扱い規約第8版), ドライ

バー遺伝子変異なし, PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 75\%$ と診断された。X年3月より1次治療としてPembrolizumabを導入され, 3コース実施された。4コース施行前の同年5月に微熱と食思不振を自覚し, 血液検査で肝機能障害が出現したため精査加療目的で入院した。

初診時現症: 身長137cm, 体重31.0kg, 意識清明, 血圧104/68mmHg, 脈拍119/分整, 体温36.5°C, SpO₂ 98% (室内気)。眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節は触知せず, 胸部聴診清。腹部理学所見は異常なし。Murphy sign陰性。Performance statusは1であった。問診では飲酒・海外渡航歴はなく, 新規薬剤歴・健康食品・非加熱ジビエ食材などの摂取はなかった。

入院時血液検査 (Table 1): 好中球優位の白血球数の上昇, 血小板数の軽度上昇を認めた。AST, ALT, ALP, γ -GTP, CRPは高値であり, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Grade 3相当であった。各種肝炎ウイルスマーカーや抗ミトコンドリア抗体は陰性でIgG・IgG4も正常値であったが, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体はごく軽度上昇していた。

胸部単純X線検査 (Figure 1a): 左上肺野に空洞影を認めた。

胸部CT検査 (Figure 1b~1d): 左S²に最大径46mmの空洞影を認め, 内部には結節を認めた。右S², S⁸の胸膜下にはそれぞれ6mm, 8mm大の結節影を認めた。

腹部超音波所見 (Figure 2a, 2b): 胆嚢腫大, 胆泥, 胆

Table 1. Laboratory Data at the First Admission

WBC	14364/ μ l	LDH	492 IU/l	HBs Ag	(-)
Neu	87.0%	Cre	0.45 mg/dl	HBs Ab	(-)
Lymph	6.2%	BUN	23.9 mg/dl	HBc Ab	(-)
Eosino	0.8%	CRP	22.03 mg/dl	HCV Ab	(-)
Baso	0.5%	CEA	6.4 ng/ml	HAV-IgM	(-)
Hb	13.9 g/dl	CYFRA	7.0 U/ml	HEV-IgA	(-)
Plt	43.6 $\times 10^4$ / μ l	sIL-2R	702 U/ml	CMV-IgG	(+)
		IgG	1191 mg/dl	CMV-IgM	(-)
TP	6.3 g/dl	IgG4	21.4 mg/dl	EBV-VCA IgG	$\times 1280$
Alb	2.3 g/dl	Anti-nuclear antibody	$\times 40$ centromere	EBV-VCA IgM	$< \times 10$
T-Bil	0.53 mg/dl	Anti-mitochondrial antibody	(-)	EBV-EBNA	$\times 40$
AST	426 IU/l	Anti-mitochondrial M2 antibody	(-)	HSV-IgG	(+)
ALT	418 IU/l	Anti-smooth muscle antibody	$\times 20$	HSV-IgM	(-)
ALP	3515 IU/l	MPO-ANCA	(-)		
γ -GTP	685 IU/l	PR3-ANCA	(-)		

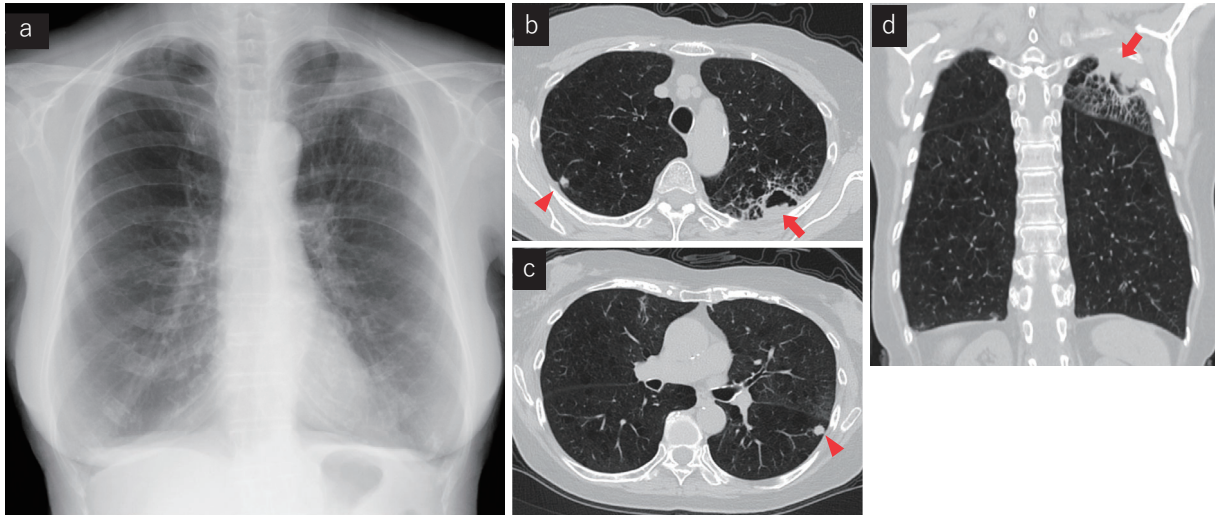


Figure 1. (a) Chest X-ray film at the time of the lung cancer diagnosis revealed a cavity shadow in the left upper field. (b-d) Chest CT findings at the time of the lung cancer diagnosis. (b, d) A mass in a cavity (maximal diameter, 46 mm, arrows). (b, c) Other small subpleural nodular shadows (arrowheads).

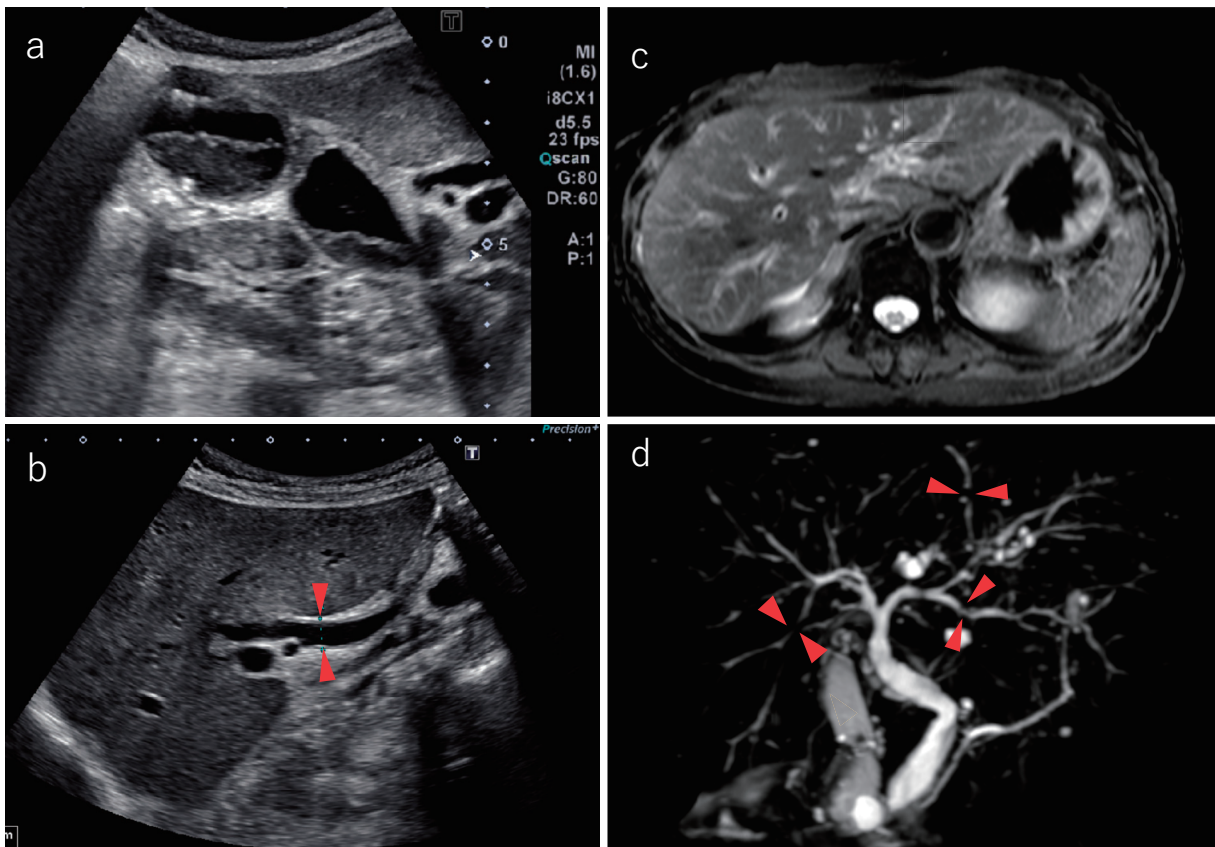


Figure 2. (a, b) Ultrasonography findings at the first admission. (a) Enlargement of gallbladder, thickening of the gallbladder wall. (b) Dilated common bile duct and biliary hypertrophy (arrowheads). (c, d) Magnetic resonance imaging findings at the first admission. (c) Edema around the intrahepatic bile ducts. (d) Irregularly narrowed intrahepatic bile ducts and stenosis of the peripheral bile ducts (arrowheads).

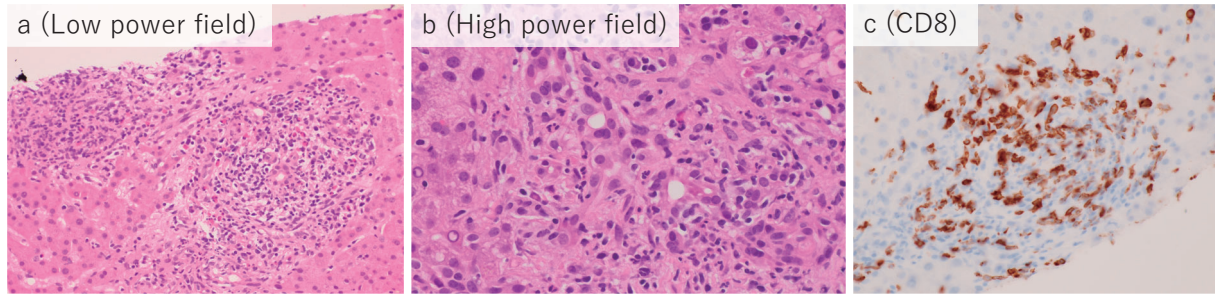


Figure 3. Liver biopsy findings. (a, b) The histological sample (HE stain) showed mild degeneration, necrosis of localized hepatocytes and slight bile stasis and mild cholangitis. (c) CD8 immunohistochemistry showed prevalent CD8 lymphocytes around the bile ducts.

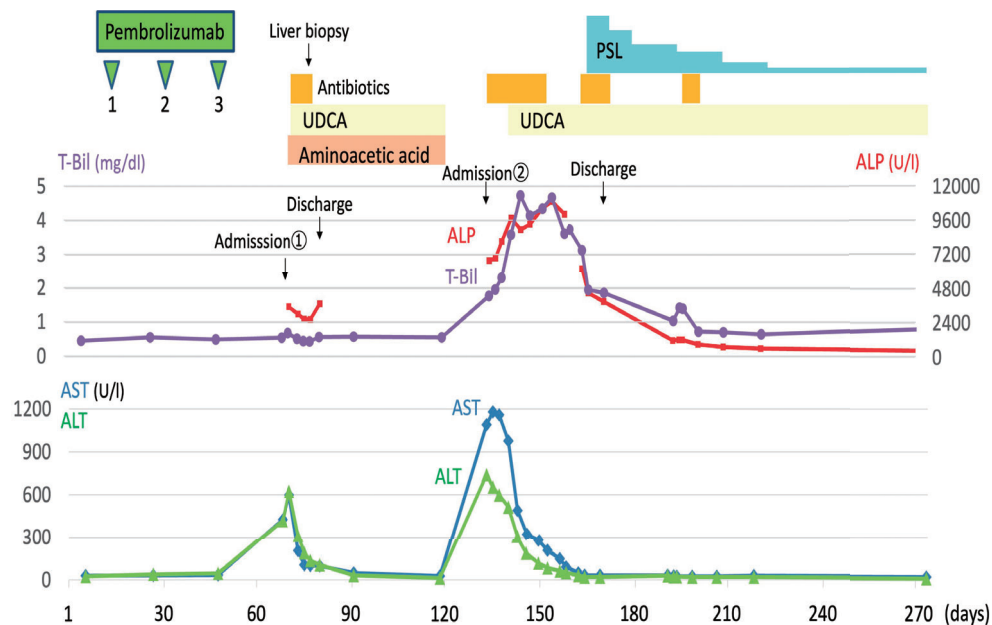


Figure 4. Clinical course. The patient's hepatobiliary enzymes were increased after three cycles of pembrolizumab treatment. Oral UDCA improved the levels of hepatobiliary enzymes, but the changes relapsed after discontinuation of UDCA. After prednisolone was added, the levels of hepatobiliary enzymes in blood immediately decreased.

囊壁の肥厚を認めた。左右肝管，総胆管の拡張と壁肥厚を認めたが，閉塞機転となり得る肝胆道系腫瘍や結石などは認めなかった。

腹部MRI・MRCP所見 (Figure 2c, 2d)：T₂強調画像で肝内胆管周囲の浮腫性変化を認め，MRCPでは肝内胆管の枯れ枝状狭窄，下部総胆管の狭窄を認めた。

肝生検所見 (Figure 3)：HE染色では限局性の肝細胞の軽度変性と壊死とわずかな胆汁うっ滞や軽度胆管炎を認め，免疫染色では胆管周囲のCD8陽性T細胞陽性率は有意に高かった。

臨床経過 (Figure 4)：以上の経過と検査結果より Pembrolizumabによる薬剤性肝障害や硬化性胆管炎を

疑い，Pembrolizumabを中止し，絶食安静に加え，抗菌薬，ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid：UDCA)，グリチルリチン酸を開始した。肝胆道系酵素が改善傾向となったため退院とし，外来でUDCA，グリチルリチン酸の内服を継続した。肝胆道系酵素の改善に伴い，UDCA，グリチルリチン酸を終了したが，同年7月に心窩部痛と肝酵素上昇を認め，2回目の入院とした。絶食安静，抗菌薬，総胆管ステント留置，UDCA再開により肝酵素は改善したが，胆道系酵素および胆管拡張は改善しなかった。ガイドライン²に準じてPSL 20 mg/日 (0.65 mg/kg/日)で内服を開始した。胆道系酵素も徐々に低下し，以降PSLは2週間ごとに漸減した。PSL

Table 2. Previously Reported Cases of ICI-related Sclerosing Cholangitis and Our Case (Author-Cycle)

Case	Author (Ref)	Year	Age	Sex	Symptom	Histology	Drugs	Cycle
1	Kawakami (3)	2017	64	M	Fever, abdominal discomfort	NSCLC	Nivolumab	9
2	Kawakami (3)	2017	73	F	Fever, abdominal discomfort, vomiting, diarrhea	NSCLC	Nivolumab	6
3	Kawakami (3)	2017	82	F	Fever, fatigue	NSCLC	Nivolumab	12
4	Kashima	2017	63	M	Pericardial pain	NSCLC	Nivolumab	5
5	Gelsomino (11)	2018	79	M	Jaundice, itchiness	NSCLC	Nivolumab	4
6	Kuraoka	2018	69	M	Rash	NSCLC	Nivolumab	3
7	Hamoir	2018	71	M	None	NSCLC	Nivolumab	5
8	Satou (12)	2018	81	F	Right lateral rib pain	NSCLC	Nivolumab	5 months
9	Koya	2019	66	M	Pericardial pain	SCLC	Pembrolizumab	5
10	Le Tallec	2019	56	F	Muscle pain, rash	NSCLC	Nivolumab	16
11	Anderson (4)	2019	67	M	Right lateral rib pain	NSCLC	Nivolumab	9
12	Izumi (5)	2019	81	F	Lumbar back pain	NSCLC	Nivolumab	24
13	Izumi (5)	2019	75	M	Fatigue, loss of appetite	NSCLC	Nivolumab	2
14	Izumi (5)	2019	55	M	Pericardial pain	NSCLC	Nivolumab	11
15	Izumi (5)	2019	82	F	None	NSCLC	Nivolumab	2
16	Noda-Narita	2019	57	F	Abdominal pain	NSCLC	Nivolumab	7
17	Fouchard	2019	52	M	Abdominal pain	NSCLC	Nivolumab	8
18	Fouchard	2019	61	M	None	NSCLC	Pembrolizumab	17
19	Zen	2019	68	M	Abdominal pain, vomiting	Ad	Pembrolizumab	5.5 months
20	Zen	2019	67	M	Fever, fatigue	NSCLC	Pembrolizumab	2
21	Onoyama (1)	2020	63	M	None	NSCLC	Pembrolizumab	7
22	Onoyama (1)	2020	55	M	Abdominal pain	NSCLC	Nivolumab	11
23	Onoyama (1)	2020	81	F	Back pain	NSCLC	Nivolumab	25
24	Onoyama (1)	2020	82	F	None (Elevation of liver enzyme)	NSCLC	Nivolumab	2
25	Ooi (6)	2020	80	F	None	Large cell carcinoma	Pembrolizumab	8
26	Matsumoto (7)	2020	50	M	Pericardial pain	Ad	Pembrolizumab	7
27	Takinami (13)	2020	81	M	None (Elevation of liver enzyme)	NSCLC	Pembrolizumab	5
28	McClure (14)	2020	79	M	Abdominal discomfort	Ad	Nivolumab	17
29	Akimoto (8)	2020	61	M	Abdominal pain	NSCLC	Nivolumab	15
30	Amino (9)	2020	72	M	None	Ad	Nivolumab	10
31	Present case	2020	80	F	Fatigue	NSCLC	Pembrolizumab	3

NSCLC: non-small cell lung carcinoma, SCLC: small cell lung carcinoma, Ad: adenocarcinoma.

内服開始 16 週間後には胆道系酵素は正常化し、経時的な画像検査でも胆管および胆嚢の壁肥厚像は改善した。

Pembrolizumab の効果としては、原発巣および肺内転移巣は縮小し partial response の治療効果と判断したが、治療開始 7 ヶ月の頭部 MRI 検査で脳転移を認め progressive disease と判断した。その後、5 ヶ月間かけて PSL を漸減終了し、胆管炎の再発なく経過した。

考 察

irAE としての硬化性胆管炎は、ステロイド治療に対して反応が乏しい症例が多く報告されている³⁻⁵が、本症例は PSL により胆道系酵素は正常範囲まで改善し、胆管の拡張も改善した。

irAE の硬化性胆管炎の特徴的所見は Kawakami ら³

により報告されており、(1)閉塞のない肝外胆管の拡張、(2)びまん性肝外胆管壁肥厚、(3)肝胆道系酵素上昇、(4)抗核抗体は正常から低値、(5)肝生検にて胆管に CD8 陽性 T 細胞の浸潤、(6)ステロイドへの反応は中等度から乏しいこと、が挙げられている。本症例はステロイドへの反応性が良好であったことのみ一致しなかった。治療は他の irAE 同様、ICI の休止および臓器ごとの対症療法 (胆管炎であれば胆道ドレナージなど) だけでなく、CTCAE Grade 2 以上で ICI を休止しても改善のない場合は、過度の免疫過活動状態の抑制のために免疫抑制療法としてステロイド治療が推奨されている。² また、ステロイド治療で軽快しない場合はミコフェノール酸モフェチルやアザチオプリン、タクロリムスが使用された症例報告がある。^{1,4,9} 本症例は発症後 1 回目の入院では

Table 2. Previously Reported Cases of ICI-related Sclerosing Cholangitis and Our Case (Intrahepatic bile duct stenosis-Treatment response)

Case	Intra-hepatic bile duct stenosis	Extra-hepatic bile duct stenosis	Extra-hepatic bile duct dilation	Extrahepatic bile duct wall hypertrophy	Type	Treatment	Steroid re-sponse	Treatment response
1	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (0.5 mg/kg)	No	Poor
2	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (0.5 mg/kg), EBD	Yes	Moderate
3	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	EBD	-	Good
4	No	Yes	Yes	Yes	Diffuse	PSL (2.0 mg/kg), EBD	Yes	Moderate
5	NA	NA	NA	NA	NA	mPSL (1 mg/kg), UDCA	Yes	Moderate
6	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (0.5 mg/kg)	No	Poor
7	Yes	Yes	No	No	Intrahepatic	PSL (0.5 mg/kg), UDCA	Yes	Good
8	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (0.5 mg/kg), EBD	Yes	Moderate
9	Yes	No	Yes	Yes	Diffuse	PSL (0.5 mg/kg), EBD, UDCA, BZF	No	Poor
10	NA	No	Yes	NA	NA	PSL	Yes	Good
11	Yes	Yes	Yes	Yes	Diffuse	PSL (1 mg/kg), MMF, Tac	No	Poor
12	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (2.0 mg/kg), MMF, EBD	No	Moderate
13	No	No	No	No	NA	PSL (2.0 mg/kg)	No	Poor
14	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (2.0 mg/kg), MMF	NA	Moderate
15	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (2.0 mg/kg)	Yes	Moderate
16	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	UDCA	-	Good
17	No	No	Yes	NA	NA	PSL (0.5 mg/kg), UDCA	Yes	Moderate
18	NA	NA	NA	NA	NA	PSL (1 mg/kg)	Yes	Moderate
19	NA	NA	No	Yes	NA	PSL 50 mg	Yes	Moderate
20	NA	NA	No	Yes	NA	PSL 40 mg	Yes	Moderate
21	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (1 mg/kg), UDCA	Yes	Moderate
22	Yes	No	Yes	Yes	Diffuse	mPSL (2 mg/kg), MMF (2 g)	Yes	Moderate
23	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	mPSL (2 mg/kg), MMF (2 g)	Yes	Moderate
24	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	mPSL (1.6 mg/kg)	Yes	Moderate
25	Yes	No	No	Yes	Diffuse	1st: PSL 40 mg, AZA 40 mg, 2nd: mPSL (1.0 g) followed PSL (30 mg)	Yes	NA
26	Yes	No	Yes	Yes	Diffuse	PSL 80 mg, mPSL pulse followed PSL 80 mg+ AZA 50 mg	Yes	NA
27	Yes	No	Yes	Yes	Diffuse	PSL (1 mg/kg)	Yes	NA
28	Yes	No	No	No	Intrahepatic	PSL 50 mg	Yes	Good
29	No	No	Yes	Yes	Extrahepatic	PSL (2 mg/kg), MMF, AZA, UDCA	No	Good
30	NA	NA	Yes	Yes	NA	PSL 2 mg/kg, mPSL pulse followed 2 mg/kg, MMF 2 g, mPSL pulse	No	Moderate
31	Yes	No	Yes	Yes	Diffuse	1st: UDCA, 2nd: PSL (0.65 mg/kg)	Yes	Good

NA: not available, PSL: prednisolone, EBD: endoscopic biliary drainage, mPSL: methylprednisolone, UDCA: ursodeoxycholic acid, BZF: bezafibrate, MMF: mycophenolate mofetil, Tac: tacrolimus, AZA: azathioprine.

UDCA の内服のみで改善傾向となったが、UDCA 内服終了後に再増悪した。2 回目の入院時、UDCA の内服再開、胆道ドレナージでは改善に乏しかったため、がん免疫療法ガイドラインに準じて PSL 内服を開始した。

Pembrolizumab に関連した様々な irAE の発症が報告されているが、非小細胞肺癌患者における硬化性胆管炎

は 0.001%¹⁰ と極めて稀とされている。肺癌に対して ICI 投与後に発症した irAE の硬化性胆管炎の報告は、医学中央雑誌と PubMed で 2021 年 2 月までの期間で検索し得た限り、会議録を除いて 30 例認められた (Table 2)。^{1,3-9,11-14} 本症例を含めた 31 例の患者背景は、年齢中央値は 69 歳 (50~82 歳)、男女比は 20 : 11 で男性に多く、腹痛や発熱

などの有症状の症例が74%で、無症状が26%であった。投与サイクルは、中央値7(2~25)サイクルであった。治療については、ステロイドは29例(94%)で使用されており、ステロイド治療に反応のあった例は20例(69%)であったが、ステロイド治療で肝胆道系酵素がICI治療前の値まで改善した例は4例(13%)であった。ステロイド治療の方法・量は様々であり、PSL 0.5~2.0 mg/kg/日、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone:mPSL) 1.0~2.0 mg/kg/日、ステロイドパルス療法の報告があり、治療反応性が乏しい症例ほど投与量が多い傾向にあった。免疫抑制剤(ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、タクロリムス)は9例で使用されており、ステロイド投与に追加することで肝胆道系酵素がICI治療前の値まで改善した例は2例であった。

過去には、硬化性胆管炎のサブタイプによってステロイド治療への反応が異なる可能性が報告されている。^{1,11} サブタイプは、(1)胆管狭窄を認めないが、びまん性の肝外胆管壁肥厚を有する(肝外胆管型)、(2)肝内胆管に狭窄を有するが、肝外胆管壁肥厚は認めない(肝内胆管型)、(3)肝内および肝外の複数の胆管に狭窄を有する(びまん型)に分類され、肝外胆管もしくはびまん型のirAEの硬化性胆管炎に比べ、肝内胆管型はステロイド治療への反応が良い可能性が示唆されていた。肺癌症例に絞った今回の検討では、免疫抑制剤を追加することなくステロイド治療で肝胆道系酵素が正常化した4例は、肝内胆管型が2例、びまん型が1例(本症例)、不明(びまん型か肝外胆管型)が1例であった。本症例はびまん型と考えられたが、ステロイドへの反応は良好であった。また、他癌腫においてもびまん型のirAEの硬化性胆管炎の症例でステロイドが奏効した報告があり、¹⁵ ステロイドの有効性に関わる要素として、病変の拡がり以外についても検討が必要と考えられた。また一方で、本症例は病変部の評価を腹部超音波検査、CT検査、MRI検査で行ったが、過去の報告例では他にも内視鏡的逆行性胆管膵管造影、超音波内視鏡など様々な検査で評価されており、画像検査の差異により病変の拡がりの評価が異なる可能性もあり、画像検査についてもさらなる検討が必要と考えられた。

結語

PSLで改善したPembrolizumab関連二次性硬化性胆管炎を経験したirAEの硬化性胆管炎は病変部の拡がりにより治療反応性が異なる可能性が示唆されていたが、本症例のようにびまん型でもステロイド治療に対する反応が良い例もあり、治療反応性に関する要素についてさらなる検討が必要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理所見を御指導いただきました病理検査科、八反田洋一先生に深謝申し上げます。

本症例の要旨は、第61回日本肺癌学会九州支部学術集会・第44回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会(2021年2月、長崎)で発表した。

REFERENCES

1. Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T, Hamamoto W, Sakamoto Y, Koda H, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26:353-365.
2. 日本臨床腫瘍学会, 編集. がん免疫療法ガイドライン. 第2版. 東京: 金原出版; 2019.
3. Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, Haratani K, Hayashi H, Takeda M, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 2017;35:529-536.
4. Anderson B, Dawe DE. Nivolumab-Induced Secondary Sclerosing Cholangitis with Deterioration Despite Immunosuppression. *J Thorac Oncol*. 2019;14:e205-e206.
5. Izumi H, Kodani M, Kurai J, Takeda K, Okazaki R, Yamane K, et al. Nivolumab-induced cholangitis in patients with non-small cell lung cancer: Case series and a review of literature. *Mol Clin Oncol*. 2019;11:439-446.
6. Ooi R, Tobino K, Sakabe M, Kawabata T, Hiramatsu Y, Sueyasu T, et al. A case of large-cell lung carcinoma successfully treated with pembrolizumab but complicated with cholangitis. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101197.
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. *Respirol Case Rep*. 2020;8:e00560.
8. 秋元 悠, 石原裕基, 豊澤惇彦, 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. 2020;34:223-231.
9. 網野喜彬, 植松慎矢, 吉澤孝浩, 内堀 健, 堀池 篤, 西尾誠人. ニボルマブによる重症免疫関連有害事象治療中のサイトメガロウイルス感染に注意を要した1例. 日呼吸誌. 2021;10:33-36.
10. MSD. Pembrolizumab 使用成績調査(非小細胞肺癌)最終報告書. 2020.
11. Gelsomino F, Vitale G, Ardizzoni A. A case of nivolumab-related cholangitis and literature review: how to look for the right tools for a correct diagnosis of this rare immune-related adverse event. *Invest New Drugs*. 2018;36:144-146.
12. 佐藤辰宣, 川口真矢, 榎田浩平, 寺田修三, 遠藤伸也, 白根尚文, 他. び漫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. 2018;32:132-138.
13. Takinami M, Ono A, Moriguchi M, Takahashi T. Pembrolizumab-related sclerosing cholangitis mani-

- festated by a pruned-tree appearance of the bile ducts. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51:666-667.
14. McClure T, Cui W, Asadi K, John T, Testro A. Case of nivolumab-induced sclerosing cholangitis: lessons from long-term follow-up. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7:e000487.
 15. Călugăreanu A, Rompteaux P, Bohelay G, Goldfarb L, Barrau V, Cucherousset N, et al. Late onset of nivolumab-induced severe gastroduodenitis and cholangitis in a patient with stage IV melanoma. *Immunotherapy.* 2019;11:1005-1013.