

【硬化性胆管炎】：国内報告①

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 80代	肺腺癌 (なし)	1,200mg× 1回	<p>硬化性胆管炎 原疾患：肺腺癌（StageIV） 転移部位：胸膜 PS：1 前治療：カルボプラチン，ペメトレキセド，ベバシズマブ 既往歴：白内障</p> <p>投与開始日 2nd lineとして，入院にて本剤投与（以降，本剤の投与なし）。 (投与終了日) 投与7日後 上腹部痛出現も超音波や採血で異常所見なく経過観察。 13日後 腹痛再燃なく退院。 17日後 この頃から食後の上腹部痛・食欲低下を認める。 19日後 来院。採血で肝胆道系酵素上昇。造影CTで胆嚢炎・胆管炎が疑われたが，本人希望により抗生剤施行後帰宅。薬剤性肝障害（最悪時Grade:3）発現。 【造影CT 結果】 胆嚢腫大・胆管壁肥厚を認め炎症性変化が疑われる。胆石や胆嚢腫瘍は明らかではない。胆管拡張は軽度だが，胆管壁の肥厚あり，動脈相では胆管に沿って肝実質の淡い造影効果を認め胆管炎が示唆される。結石や腫瘍性病変は明らかではない。 20日後 症状改善なく再診。呼吸器内科から消化器内科に頼診。身体所見，各種検査の結果（AST, ALT, CRP, <math>\gamma</math>-GTP, ALP値の増加）より胆嚢炎・胆管炎として呼吸器内科にて入院加療。抗生剤を投与開始。 26日後 絶食，補液，抗生剤加療で炎症反応改善傾向だったが，肝胆道系酵素が持続的に上昇傾向を認めたため，薬剤性肝障害を疑い，再度呼吸器内科から消化器内科に頼診。 28日後 消化器内科転科。体温36.3℃。腹部理学所見に異常なし。磁気共鳴胆道膵管造影，肝生検を実施。原発性硬化性胆管炎を疑い，ウルソデオキシコール酸300mg/日，肝臓疾患用剤40mLでの保存加療を施行。3日ほど様子を見たが改善傾向なし。 【磁気共鳴胆道膵管造影 結果】 胆管壁肥厚，左右肝内胆管の狭窄と拡張，beaded appearanceを認め，原発性硬化性胆管炎として矛盾しない所見。胆嚢底部の限局性壁肥厚は小嚢胞性変化を伴い，腺筋腫症が示唆された。膵には異常所見なし。 【肝生検 結果】 門脈域にリンパ球を主体とした，少数の好酸球，好中球を交える中程度の炎症細胞浸潤を認めた。細胞浸潤がごくわずかに小葉内に及んだ部分もあるが，肝細胞はごくわずかな脂肪変性を除きほぼ保たれ，線維化もなし。 33日後 プレドニゾロン50mg（体重1mg/kg換算）投与開始（9日間継続）。 36日後 プレドニゾロン開始後3日目のデータとして肝胆道系酵素の改善なかった。プレドニゾロン継続。 39日後 採血では肝胆道系酵素やや低下認め，プレドニゾロンに対する反応性がみられたと判断。 41日後 肝胆道系酵素の値が増悪し，プレドニゾロンの効果よりも副作用のリスクが高いと判断し，プレドニゾロン減量の方針とした。 42日後 プレドニゾロン30mg/日に減量，以後5日間投与ごとに5mgずつ減量。 47日後 ステロイドの反応性が乏しかったため，ウルソデオキシコール酸を600mg/日へ増量，その後900mgと増量し継続。経過中明らかな腹痛の増悪もなし。 53日後 磁気共鳴胆道膵管造影を実施。 【磁気共鳴胆道膵管造影 結果】 motion artifactにより肝内胆管描出不良，左右肝内胆管の軽度口径不整は変わらず。下部胆管に低信号構造あり胆泥か胆石の可能性を指摘。 54日後 ベザフィブラート400mg/日を投与開始。</p>

		56日後	この頃より肝胆道系酵素の改善傾向を認めた。プレドニゾロンは漸減を継続。
		68日後	採血上炎症反応軽度上昇も、肝胆道系酵素改善傾向。本人希望もあり退院。確定診断には至ってないが、以降外来でプレドニゾロン10mg/日の維持用量投与継続中。
		81日後	磁気共鳴胆道膵管造影を実施。以降外来での肝胆道系酵素は改善傾向を認めるものの高値が続いている。 【磁気共鳴胆道膵管造影 結果】 肝内胆管の数珠状口径不整が見られ、前回よりやや進行しているが、総胆管に明らかな異常は認めない。他、新たな所見は認めない。
併用薬：総合感冒薬剤			

#### 臨床検査値

	投与 1日前	投与 6日後	9日後	13日後	19日後	26日後	27日後	34日後	41日後	56日後	134日後
総ビリルビン (mg/dL)	0.54	0.47	0.20	0.21	0.43	0.47	0.56	0.61	1.37	1.18	1.96
AL-P (IU)	165	204	195	283	929	1741	1774	2347	1818	1041	985
AST (IU)	26	22	23	41	86	215	186	206	181	135	60
ALT (IU)	18	12	11	28	75	168	200	315	434	355	70
γ-GTP (IU)	22	25	24	54	274	780	808	819	1481	1162	690
CRP (mg/dL)	-	1.57	1.66	2.36	5.50	1.77	4.76	3.12	0.86	0.72	-
LDH (IU)	-	251	230	221	261	319	275	295	285	210	-
抗ミトコンドリア抗体	-	-	-	-	-	-	<20倍	-	-	-	-
平滑筋抗体	-	-	-	-	-	-	<20倍	-	-	-	-
IgG4 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	27.0	-	-	-	-

【硬化性胆管炎】：国内報告②

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 70代	肺腺癌 (高血圧) (高脂血症) (骨粗鬆症)	1,200mg× 1回/3週	<p>硬化性胆管炎 原疾患：原発性肺癌（Stage III A） 転移部位：無 PS：0 前治療：1次治療：カルボプラチン，パクリタキセル，2次治療：ペメトレキセド</p> <p>投与開始日 本剤投与（1,200mg×1回/3週）。 投与267日後 本剤投与（13コース目）。 (投与終了日)</p> <p>288日後 定期採血でAST，ALT上昇を認めたため予定していた本剤の投与を中止。肝炎ウイルス，抗核抗体は陰性でありIgG4値も基準内であった。腹部CTやエコーでは肝内腫瘤影や胆管拡張はなく，薬剤性肝障害として肝庇護薬の投与を開始した。</p> <p>289日後 悪心を訴えて入院。その後ウルソデオキシコール酸，肝臓疾患用剤を投与し経過をみたが改善なし。</p> <p>297日後 退院。 315日後 その後も改善乏しく肝生検施行。</p> <p><b>【肝生検 結果】</b> 超音波ガイド下針生検を実施し，胆汁生検の組織病理学的所見により，胆管周囲の輪状線維症および炎症性細胞浸潤が確認された。病理で硬化性胆管炎と診断。本剤による免疫関連有害事象と考えプレドニゾン30mg/day内服を開始。</p> <p>321日後 肝胆道系酸素の低下を認めその後正常化へ。ステロイドは漸減し，継続。硬化性胆管炎は軽快。</p> <p>324日後</p>
併用薬：アトルバスタチンカルシウム水和物，エソメプラゾールマグネシウム水和物，カルシトリオール			

臨床検査値

	投与 開始日	投与 127日後	267日後	288日後	309日後	321日後	324日後
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.6	0.6	1.9	3.4	2.4	1.4
AL-P (IU)	285	-	-	2837	1955	1404	1145
AST (IU)	22	21	44	180	311	107	68
ALT (IU)	13	15	29	229	239	90	76
γ-GTP (IU)	12	11	78	870	464	328	306
CRP (mg/dL)	0.42	0.20	3.56	4.36	3.98	3.79	1.58
LDH (IU)	174	151	174	285	265	196	199

【硬化性胆管炎】：国内報告③

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 60代	肺腺癌 (なし)	1,200mg× 1回／3週	<p>硬化性胆管炎 原疾患：肺腺癌 転移部位：脳転移 PS：- 前治療：- 既往歴：喘息、脂質異常症</p> <p>投与開始日 左上葉肺腺癌，脳転移にて化学療法開始（本剤＋ペバシズマブ＋パクリタキセル＋カルボプラチン） 投与66日後 本剤投与（4コース目） (投与終了日) 87日後 化学療法投与予定であったが，PS低下のため中止。 106日後 腹痛・嘔吐を主訴に救急受診。肝胆道系酵素の著明な上昇あり。硬化性胆管炎が発現。精査・加療目的に入院。 121日後 肝生検でCD8陽性リンパ球の発現など特徴的な所見を認めたことおよび投薬歴より，本剤による免疫関連有害事象（irAE）硬化性胆管炎の診断となり，ステロイド治療の方針となる。 122日後 プレドニゾロン静注50mg/日開始。 136日後 プレドニゾロン静注40mg/日に減量。 143日後 プレドニゾロン30mg/日に減量し，内服薬に変更。 145日後 硬化性胆管炎軽快退院。</p>
併用薬：ペバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチン，アセトアミノフェン，デュロキセチン塩酸塩，ランソプラゾール，アムロジピンベシル酸塩，スポレキサント			

臨床検査値

	投与 106日後	122日後	127日後	130日後	134日後	144日後
AL-P (IU)	1,355	1,414	835	622	500	452
AST (IU)	176	79	24	22	19	30
ALT (IU)	125	57	34	25	25	62
γ-GTP (IU)	580	490	328	259	198	169
LDH (IU)	247	130	103	127	114	145