

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

免疫チェックポイント阻害薬による肝障害

研究協力者 阿部 雅則 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学 准教授
研究協力者 城下 智 信州大学医学部内科学第二 准教授
研究協力者 高橋 敦史 福島県立医科大学消化器内科 准教授
研究分担者 原田 憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 教授
研究協力者 常山 幸一 徳島大学大学院疾患病理学分野 教授

研究要旨：自己免疫性肝炎との鑑別が必要な免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う肝障害の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に多施設共同研究を開始した。2021年1月現在で32例の臨床情報を集積した。現在、症例集積中であり、今後は病理学的特徴についても検討する予定である。

共同研究者

近藤 泰輝（仙台厚生病院大学）
中本 安成（福井大学）

トを提供していただき、臨床像と肝病理組織像を解析する。（福島県立医科大学倫理委員会 整理番号 一般 2019-137）

A. 研究目的

近年、様々な悪性腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が使用され、その有用性が明らかになる一方、多彩な有害事象が報告されている。とくに、免疫の活性化に伴い自己免疫疾患様症状が生じることがあり、免疫関連有害事象（irAE）と呼ばれている。肝臓はirAEの頻度が高い臓器であり、自己免疫性肝炎（AIH）は鑑別すべき疾患として重要である。

今回、ICIに伴う肝障害の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に、多施設共同研究を計画した。

B. 研究方法

ICI治療後に肝障害が出現し、肝生検が施行された患者について、研究参加施設から調査票（患者診療情報）、肝病理プレパラター

C. 研究結果

2021年1月現在で3施設から32例の臨床情報を集積した。原疾患は肺がん21例、悪性黒色腫7例、腎・泌尿器系がん4例。投与開始から肝障害出現までは103日（中央値）。起因薬物はニボルマブ21例、ペンブロリズマブ5例、イピリムマブ2例、イピリムマブ+ニボルマブ4例。CTCAE gradeはGrade 1 14例、Grade 2 4例、Grade 3 10例、Grade 4 例。Grade 3以上の14例では、イピリムマブ、イピリムマブ+ニボルマブ使用例が多く、投与開始から肝障害出現までは86日（中央値）だった。IgG 1700mg/dl以上の上昇は3/23例、抗核抗体陽性は3/13例にみられた。

D. 結論

ICIによる肝障害の特徴について多施設

共同研究を開始した。現在、症例集積中であり、今後は肝病理学的特徴についても解析を行う予定としている。

3. その他 なし

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 砂金光太郎、阿部雅則、日浅陽一：免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害の検討. 第56回日本肝臓学会総会ワークショップ（大阪市、2020年8月28日）
 - 2) 阿部雅則、吉田理、日浅陽一：PBC患者のQOL評価尺度としてのPBC-10の妥当性の検討. 第56回日本肝臓学会総会ワークショップ（大阪市、2020年8月28日）
 - 3) 高橋敦史、阿部雅則、大平弘正：自己免疫性肝炎の生活の質. 第56回日本肝臓学会総会ワークショップ（大阪市、2020年8月28日）
 - 4) 阿部雅則、吉田理、渡辺崇夫、中村由子、砂金光太郎、行本敦、田中孝明、小泉洋平、徳本良雄、廣岡昌史、日浅陽一：原発性胆汁性胆管炎の健康関連QOL評価におけるPBC-10の妥当性：validation study. 第24回日本肝臓学会大会（神戸市、2020年11月5日）

F. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし