

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
研究協力者	中本安成	福井大学医学部内科学（2）	教授
研究協力者	近藤泰輝	仙台厚生病院肝臓内科	科長
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継続している。2022年1月現在で92例の臨床情報と32例の肝組織を集積した。自己免疫性肝炎との相違点を中心に、臨床学的特徴、病理学的特徴について解析を継続する予定としている。

共同研究者

伊藤 隆徳（名古屋大学）

ことを目的に、多施設共同研究を計画した。

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。これまでに、国内外からICI投与後の肝障害の臨床像については報告が散見されているが、統一したクライテリアでの検討や病理学的特徴も含めた検討は少ない。

今回、ICIに伴う肝障害の臨床病理学的特徴、とくにAIHとの相違を明らかにする

B. 研究方法

CI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）、肝病理プレパラー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）

C. 研究結果

2022年1月現在で6施設から92例の臨床情報を集積し、そのうち5施設から32例の肝組織が提供された。肝組織提出症例の原疾患は肺がん9例、悪性黒色腫12例、腎・泌尿器系がん8例、その他3例。投与開始から肝障害出現までは58日（中央値）。起因薬物はニボルマブ8例、ペンブ

ロリズマブ 10 例、アテゾリズマブ 3 例、アベルマブ 1 例、イピリムマブ 2 例、イピリムマブ+ニボルマブ 8 例。CTCAE grade は Grade 1、Grade 2 の症例はなく、Grade 3 26 例、Grade 6 例。薬物性肝障害の病型は肝細胞障害型 19 例 (59.4%)、混合型 8 例 (25.0%)、胆汁うっ滞型 5 例 (15.6%) であった。IgG 1700mg/dl 以上の上昇は 3/30 例、抗核抗体陽性は 6/31 例にみられた。

肝病理組織では多様性を呈しており、肝実質内の CD8 陽性細胞浸潤増加が特徴的であったが、AIH との鑑別を中心に複数の病理医による解析をすすめている。

#### D. 考察

ICI による肝障害の臨床像については、すでに国内外からの複数の報告がある。しかし、その臨床像や予後への影響は一定の見解に至っていない。この理由の一つとして、ICI を投与されるのは原則として進行した悪性腫瘍患者であり、ICI による薬物性肝障害は ICI 投与後の肝障害（肝機能検査異常）の一部であることもあげられる。

今後は病理学的診断が得られている ICI 投与後の肝障害症例を中心に、AIH、とくに急性期 AIH との鑑別を中心に解析を行っていく予定である。

#### E. 結論

ICI による肝障害の特徴について多施設共同研究を継続中である。症例集積は終了し、AIH との相違点を中心に、臨床学的特徴、病理学的特徴について解析を継続して行う予定としている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kitahata S, Yamamoto Y, Yoshida O, Tokumoto Y, Kawamura T, Furukawa S,

Kumagi T, Hirooka M, Takeshita E, Abe M, Ikeda Y, Hiasa Y: Ileal mucosa-associated microbiota overgrowth associated with pathogenesis of primary biliary cholangitis. Sci Rep 11: 19705, 2021.

##### 2. 学会発表

1) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一：自己免疫性肝炎における血清 IgG 値と病態の検討。第 57 回日本肝臓学会総会ワークショップ（札幌市、2021 年 6 月 27 日）

2) 北畑翔吾、山本安則、徳本良雄、白石佳奈、橋本悠、丹下和洋、花山雅一、川村智恵、富田英臣、竹下英次、池田宜央、阿部雅則、日浅陽一：原発性胆汁性胆管炎における粘膜関連腸内細菌叢と病態免疫。第 58 回日本消化器免疫学会総会（京都市、2021 年 7 月 2 日）

3) 阿部雅則、吉田理、日浅陽一：最近の当科における薬物性肝障害の特徴と診断の課題。第 25 回日本肝臓学会大会ワークショップ（神戸市、2021 年 11 月 4 日）

4) Abe M, Yoshida O, Watanabe T, Sunago K, Yukimoto A, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Hiasa Y: Validity and reliability of PBC-10 in the assessment of the health-related QOL in Japanese patients with PBC. AASLD Liver Meeting 2021 (web、2021 年 11 月 12 日)

5) Kitahata S, Yamamoto Y, Yoshida O, Yokumoto Y, Kawamura T, Kumagi T, Hirooka M, Takeshita E, Abe M, Ikeda Y, Hiasa Y: Ileal mucosa-associated microbiota overgrowth in primary biliary cholangitis. AASLD Liver Meeting 2021 (web、2021 年 11 月 12 日)

6) 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

障害の臨床像と肝生検の有用性. 第44回日本肝臓学会西部会シンポジウム（岡山市、2021年12月10日）

G. 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
3. その他 なし