

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の病理学的解析

研究分担者 原田憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

研究要旨：免疫チェックポイント阻害薬治療の普及にともない、従来からの薬物性肝障害とはまったく異なる病態で、免疫関連有害事象（irAE）肝障害が増えつつある。今回、irAE 関連肝障害の全国調査にて、肝生検の後ろ向きな検体収集を行い、その病理学的解析を行った結果、irAE 肝障害の組織学的多様性と特徴が明らかとなり、薬物性肝障害や自己免疫性肝炎とは特徴を異にする病態であることが明らかとなった。

共同研究者

常山幸一（徳島大学）、阿部雅則（愛媛大学）、
城下智（信州大学）、中本安成（福井大学）、近
藤泰輝（仙台厚生病院）、高橋敦史（福島県立
医科大学）、大平弘正（福島県立医科大学）

AIH 分科会で irAE 肝障害の全国調査を行
い、肝生検が施行された 32 例の肝組織検体
を後視的に収集した。HE 染色による組織学
的評価の他、CD4, CD8 の免疫染色を行い、
病型パターンおよびそれらの特徴、CD4,
CD8 の分布について検討した。

A. 研究目的

近年、がん患者に対する免疫チェックポ
イント阻害薬治療の普及に伴い、従来の薬物性
肝障害とは全く異なる病態で、免疫関連有害
事象(irAE)と称される肝障害症例が増加し
ている。現在使用されている免疫チェックポ
イント阻害薬は CTLA4, PD-1, PD-L1 を標的
としており、これらの分子は生体内の免疫寛
容の維持に重要な役割を果たすため、免疫チ
ェックポイント阻害薬の使用により免疫均
衡が破綻し、肝障害をはじめとする臓器障害
をきたす⁸⁾しかし、その病態は多様であり、
その組織像も非特異的な所見の組み合わせ
からなり、診断価値の高い特異的組織所見は
見いだされておらず、組織学的診断基準も策
定されていない。今回、全国から irAE 肝障
害の肝生検を収集し、病理学的解析を行った。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

irAE 肝障害の全国調査（アンケート調査）
に関しては研究責任者所属の福島県立医科
大学にて倫理審査はすでに承認を得ており
（一般 2019-137）、金沢大学でも医学倫理委
員会にて審査済みである。使用する病理検体
試料は、病理検査用に採取された病理検体
を使用するものであり、研究の遂行にあたり提
供者にあらたな侵襲や不利益が発生するこ
とはない。また試料はすべて匿名化にて管理
し、個人が特定できないよう、十分配慮し匿
名性を守る。試料およびデータの保存につい
ては、金沢大学の研究活動不正行為等防止規
程を遵守する。

C. 研究結果

組織学的評価：病態を形成する組織所見
の程度を表 1 に示す。中心静脈周囲性帯状

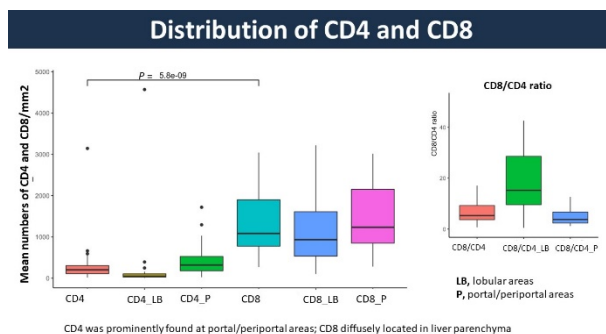
壊死 18.8%, 胆汁鬱滞 9.4%, 肉芽腫 21.9%に見られ、脂肪沈着も高頻度に出現していた。自己免疫性肝炎の特徴である形質細胞の浸潤はほとんどなく、好酸球浸潤も目立たない傾向がある。線維化はほとんどなく、純粋な急性疾患であることを示唆する。パターンとしては汎小葉性～中心静脈周囲性の急性肝炎型が56%を占め、形態的に慢性肝炎様の症例も1例見られた。

表 1

Histological features *, n (%)	Common histological pattern, n (%)		
Centrilobular necrosis	6/32 (18.8)	Acute hepatitis	18/32 (56.25)
Cholestasis	3/32 (9.4)	Panlobular	8/32 (25)
Steatosis, grade 0/1/2/3	21 (65.6)/ 9 (28.1)/2 (6.3)/0	Centrilobular necrosis	5/32 (15.6)
Granuloma/microgranuloma	7/32 (21.9)	Resolving acute hepatitis	5/32 (15.6)
Cholangitis, grade 0/1/2	0/1 (3.1)/0	Simple steatosis	5/32 (15.6)
Plasma cell infiltration, score 0/1/2/3	31 (96.9)/1 (3.1)/0/0	Bland cholestasis	3/32 (9.4)
Eosinophil infiltration, score 0/1/2/3	20 (62.5)/11 (34.4)/0/1 (3.1)	Non specific reactive change	3/32 (9.4)
Fibrosis, stage F0/1/2/3/4	31 (96.9)/0/1/0/0	Granulomatous hepatitis	2/32 (6.3)
Activity grade, A0/1/2/3	9/13/5/5	Chronic hepatitis	1/32 (3.1)
Mean number of CD8/mm ²	1310.8 ± 808.4		
Portal and periportal areas	1473.2 ± 840.1	Mean CD8/CD4 ratio (range)	6.5 (0.73 – 17.1)
Lobular areas	1148.4 ± 869.1		
Mean number of CD4/mm ²	332.1 ± 546.8		
Portal and periportal areas	444.4 ± 387		
Lobular areas	219.8 ± 811		

CD4, CD8 陽性細胞の評価：CD4 陽性細胞に比べ、CD8 陽性細胞が優位に見られ、表1のごとく陽性細胞数としては小葉内に比し、門脈域およびその周囲で優位に見られた。CD8/CD4 比では平均 6.5(range 0.73-17.1)であり、図1の如く CD8/CD4 比は門脈域よりは小葉内での格差がより顕著であった。

図 1



D. 考察

免疫チェックポイント阻害剤による irAE の

病態発生機序として、免疫寛容の破綻による自己免疫現象が想定でき、自己免疫性肝炎やGVHDに類似する病態が推測される。しかし、irAE 肝障害の組織像は自己免疫性肝炎、GVHD よりは通常の薬物性肝障害に近い組織像であり、自己免疫性肝炎様の慢性肝炎像を示す症例はごく一部のみであった。また、特徴的な所見として形質細胞浸潤が少ないことが挙げられ、病理診断の一助となりうる。また、肉芽腫性病変や胆管病変も見られる症例があり、原発性胆汁性胆管炎や薬物性肝障害との類似性も伺われ、病態形成における類似性が示唆される。また、CD4 に比して CD8 陽性 T リンパ球の浸潤が多いことが報告されており、CD8/CD4 比が自己免疫性肝炎に比し有意に高値であるが知られている。今回の検討でもその傾向は確認でき、特に小葉内での CD8/CD4 比が高いことが明らかとなった。

E. 結論

今回の irAE 肝障害の組織学的検討により、以下の特徴が明らかとなった。

- ・組織学的多様性
- ・実質内 CD4/CD8 比が特に高い
- ・形質細胞浸潤が少ない

F. 研究発表

1. 論文発表

①Kazuhito Kawata, Kenichi Harada et al. The ursodeoxycholic acid response score predicts pathological features in primary biliary cholangitis. *Hepatol Res* 51(1)80-89 2021

②Takeshi Okanoue, Kenichi Harada et al. Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 51 554-569, 2021

③Kosuke Ishida , Kenichi Harada et al.
Restorative effect of adipose tissue-
derived stem cells on impaired
hepatocytes through Notch signaling in
non-alcoholic steatohepatitis mice.

Stem Cell Res 54 102425 2021

④Guiqiang Wang, Kenichi Harada et al.
The Asian Pacific Association for the
Study of the Liver clinical practice
guidance: the diagnosis and management
of patients with autoimmune hepatitis.

Hepatol Int 15 223-257, 2021

⑤Takeshi Okanoue, Kenichi Harada et
al. Efficacy and safety of apararenone
(MT - 3995) in patients with
nonalcoholic steatohepatitis: A

randomized controlled study. Hepatol
Res 51 943-956, 2021

⑥Kenta Takahashi, Kenichi Harada et
al. Notch - Hes1 signaling activation in
Caroli disease and polycystic liver
disease. Pathol Int, 71 521-529, 2021

⑦Jindan Sheng, Kenichi Harada et al.
Treatment of Retinoblastoma 1-Intact
Hepatocellular Carcinoma With Cyclin-
Dependent Kinase 4/6 Inhibitor
Combination Therapy. Hepatology 74(4)
1971-1993 2021

⑧Hiep Nguyen Canh, Kenichi Harada et
al. Diversity in cell differentiation,
histology, phenotype and vasculature of
mass-forming intrahepatic
cholangiocarcinomas. Histopathology 79
731-750 2021

⑨Kenichi Harada. Pathogenesis: Viral
Infection Ed. Masaki Nio Introduction
to Biliary Atresia. Springer Japan 2021
P47-54

2. 学会発表

①原田憲一 自己免疫性肝炎と類縁疾患
第110回日本病理学会総会 京王プラザホ
テル 2021年4月22日-24日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし