

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 irAE 胆管炎の実態調査

研究協力者 塩川 雅広 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 助教
研究協力者 児玉 裕三 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 教授
研究分担者 伊佐山 浩通 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学 教授

研究要旨：免疫チェックポイント阻害薬(Immune Checkpoint Inhibitor: ICI)による治療は、様々な癌腫において有効性が認められ標準治療となっているが、副作用として過剰な自己免疫反応により免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events: irAE) をきたすことが知られている。irAE は全身のあらゆる臓器に発症し、重篤な場合には ICI による治療が中止となることから、irAE を早期発見し適切に治療介入をすることが重要である。また、興味深いことに irAE の発症が良好な予後と相関するという報告もあり、irAE を正しくマネジメントすることが ICI の治療成績の向上に繋がると期待できる。近年、irAE の一型として胆管炎が報告されているものの、症例数は少なくその実態は不明である。そこで本研究では、ICI による irAE 胆管炎の症例を集積・解析し、診断基準および治療方法を確立することを主目的とする。本研究の成果が ICI の安全使用や治療成績改善の一助となることが期待される。

共同研究者
川上 尚人 (近畿大学)

A. 研究目的

近年、免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitor: ICI) による irAE の一型として胆管炎が報告されているものの、症例数は少なくその実態は不明である。そこで本研究では irAE による胆管炎患者を全国的に集積し、臨床病理学的所見、画像所見、発症までの期間、ICI の種類や投与回数、リスク要因、予後を調査する。本研究により、irAE 胆管炎の臨床学的特徴を明らかにし、診断基準、治療指針の礎とする。

B. 研究方法

研究デザインは後ろ向きコホート研究、症例対照研究、多施設共同研究で、研究期間は承認日より5年間とする。ICIを投与中または投与終了後1年以内に発症した irAE 胆管炎症例を対象とする。症例を集積する対象医療機関は、都道府県がん治療拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、また文献検索で症例を有していた施設等とする。適格症例基準としては、ICIを投与中または投与終了後1年以内に下記に示す臨床的特徴を有し、irAE 胆管炎が疑われたものとする。

胆道系酵素の上昇 (ALP/AST>3)

閉塞のない肝外胆管拡張

びまん性の肝外胆管壁肥厚

除外基準としては、オプトアウトにより、拒否された症例とする。研究の方法としては、一次調査と二次調査に分けて実施す

る。一次調査は irAE 胆管炎の症例数を把握するためのアンケート調査であり、郵送にてアンケート用紙を調査実施施設に送付し調査票を京都大学で回収する。二次調査は、一次調査で irAE 胆管炎の症例を有していた施設においてのみ行う個別の症例調査である。調査用紙を各研究施設に送付し、対象者の患者診療情報(年齢、性別、治療薬剤、発症前後の血液検査成績(血算、血液像、TP、Alb、AST、ALT、ALP、T-Bil、D-Bil、 γ GTP、AMY、BUN、Cre、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA、HCV 抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、IgG4、抗核抗体)、画像所見、治療経過、転帰)を集積する。さらに肝もしくは胆管病理組織プレパラートを集積し、病理組織像を評価および解析を行う。また、病理学的評価に関しては、倉敷中央病院病理診断科による評価を行う。主要評価項目は irAE 胆管炎の採血データや画像所見、病理組織像の特徴、副次的な評価項目を治療経過や予後を明らかにすることとし、横断的に irAE 胆管炎の臨床像を解析することを目指す。

(倫理面への配慮)

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会)および、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)に従って本研究を実施する。各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理する。さらに、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導

入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行う。

C. 研究結果

令和4年4月より一次調査を行なった。一次調査の対象施設125施設中、90施設(72%)から返答があり、そのうち56施設で合計123例の irAE 胆管炎と思われる症例を有していることが判明した。52施設が二次調査へ参加することとなった。一次調査を踏まえ、ワーキンググループメンバーを増員した。二次調査参加施設を京都大学での中央一括審査等の倫理申請手続を行なった。令和5年1月より、二次調査を開始しており、症例集積中である。

D. 考察

進捗状況はおおむね予定通りである。今後は、二次調査を進め症例を集積していく。

E. 結論

次年度は二次調査を完了し、解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし