

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
総合研究報告書

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関連の免疫関連有害事象（irAE）肝障害の病態を検討する為、irAE 肝障害の全国調査にて得られた肝組織検体を対象に病理学的解析を行った。その結果、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)、能登原憲司(倉敷中央病院)、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)、梅村 武司(信州大学)、筒井 朱美(香川県立中央病院)、伊藤隆徳(名古屋大学)、高橋敦史(福島県立医科大学)、大平弘正(福島県立医科大学)

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(ICI)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あるICI関連免疫関連副反応(irAE)の肝障害症例が増加している。肝生検が施行される症例も多く、ICIの診断に加え、抗癌剤等の他の薬物による肝障害との鑑別が要求される症例もある。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、ICI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来すと推測できる。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。本邦における状態を把握すべく、全国調査を行い、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

AIH分科会で行われたICI関連irAE肝障害の全国調査結果をもとに、肝生検が施行され、中央評価が可能であった30例を対象とした。平均年齢60.5歳、男/女=16/14、原疾患として悪性黒色腫/肺癌/腎癌/その他=13/7/7/3、ICIとしてイピリムマブ/ペンブロリズマブ/ニボルマブ/アテゾリズマブ/アベルマブ=10/8/8/3/1、CTCAE Grade 3/4=24/6、薬物性肝障害(DILI)臨床的病型分類では肝細胞障害型/混合型/胆汁鬱滞型=19/7/4。HE染色等による組織学的観察の他、CD4, CD8の免疫染色を施行し陽性単核球を評価した。なお、最終評価は病理医3名で行った。

(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

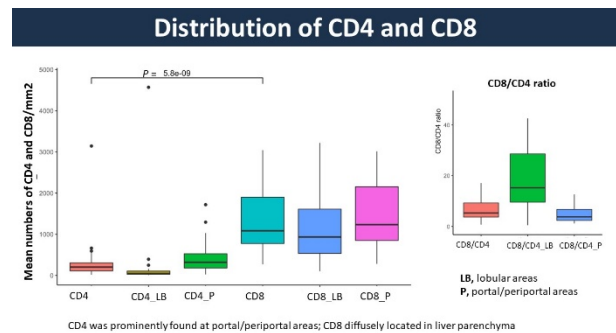
組織学的評価：病態を形成する組織所見の程度を表1に示す。中心静脈周囲性帯状壊死 18.8%，胆汁鬱滞 9.4%，肉芽腫 21.9%に見られ、脂肪沈着も高頻度に出現していた。自己免疫性肝炎の特徴である形質細胞の浸潤はほとんどなく、好酸球浸潤も目立たない傾向がある。線維化はほとんどなく、純粋な急性疾患であることを示唆する。小葉炎が目立つ症例は、既報の肝炎パターンにより、汎小葉型(15例), 中心静脈周囲型(7例), 肉芽腫型(2例)に大別できた。また小葉炎が乏しいパターンとして、門脈域炎のみが目立つ門脈域炎型(4例)や脂肪変性型(2例)があった。また胆管障害/胆管炎を8例に認めたが、組織パターンとの関連性は乏しく、臨床的病型分類の混合型/胆汁鬱滞型で多い傾向があった(肝細胞障害型 3/19, 混合型 3/7, 胆汁鬱滞型 2/4)。その他、血管内皮炎を2例に認めた。胆汁栓などの急性胆汁鬱滞を示す症例はなく、形質細胞浸潤は目立たなかった。

表1 組織所見と出現頻度

| Histological features *, n (%) | Common histological pattern, n (%) |
|-----------------------------------------|------------------------------------|
| Centrilobular necrosis | Acute hepatitis |
| 6/32 (18.8) | 18/32 (56.25) |
| Cholestasis | Panlobular |
| 3/32 (9.4) | 8/32 (25) |
| Steatosis, grade 0/1/2/3 | Centrilobular necrosis |
| 21 (65.6)/ 9 (28.1)/2 (6.3)/0 | 5/32 (15.6) |
| Granuloma/microgranuloma | Resolving acute hepatitis |
| 7/32 (21.9) | 5/32 (15.6) |
| Cholangitis, grade 0/1/2 | Simple steatosis |
| 0/1 (3.1)/0 | 5/32 (15.6) |
| Plasma cell infiltration, score 0/1/2/3 | Bland cholestasis |
| 31 (96.9)/1 (3.1)/0/0 | 3/32 (9.4) |
| Eosinophil infiltration, score 0/1/2/3 | Non specific reactive change |
| 20 (62.5)/11 (34.4)/0/1(3.1) | 3/32 (9.4) |
| Fibrosis, stage F0/1/2/3/4 | Granulomatous hepatitis |
| 31 (96.9)/0/1/0/0 | 2/32 (6.3) |
| Activity grade, A0/1/2/3 | Chronic hepatitis |
| 9/13/5/5 | 1/32 (3.1) |
| Mean number of CD8/mm2 | |
| 1310.8 ± 808.4 | |
| Portal and periportal areas | |
| 1473.2 ± 840.1 | |
| Lobular areas | |
| 1148.4 ± 869.1 | |
| Mean number of CD4/mm2 | |
| 332.1 ± 546.8 | |
| Portal and periportal areas | |
| 444.4 ± 387 | |
| Lobular areas | |
| 219.8 ± 811 | |
| | Mean CD8/CD4 ratio (range) |
| | 6.5 (0.73 – 17.1) |

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

図1 CD4, CD8 陽性細胞の分布



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。

D. 考察

ICI 関連 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。

既報の ICI 関連肝障害の組織分類によると汎小葉肝炎型, 中心静脈周囲型の急性肝炎像を呈する症例が多く、急性肝炎期自己免疫性肝炎や DILI の組織像に類似していた。しかし、胆汁鬱滞型 DILI の組織像である急性胆汁鬱滞像(胆汁栓など)を呈する症例はなく、胆汁鬱滞型の ICI 関連肝障害と DILI とは発生機序の相違が示唆された。また、免疫学的関与を強く示唆する血管内皮炎を伴う症例があり、また CD4 に比べ CD8 優位のリンパ球浸潤は小葉内でより顕著であり、CD8 陽性細胞障害性 T 細胞による肝細胞障害の機序が示唆された。

E. 結論

今回、本邦における irAE 関連肝障害の組織学的検討により、組織学的特徴および実質内 CD8/CD4 比率が特に高い免疫環境が存在することが明らかとなった。

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 apsararenone (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

⑩ K Yoshimura, Y Tamano, H Nguyen Canh, Li Zihan, Dong Le Thanh, Y Sato, T Terashima, S Shimoda, K Harada. A novel pathologic marker, indoleamine 2,3-dioxygenase 1, for the

cholangiopathy of immune checkpoint inhibitors-induced immune mediated hepatotoxicity as adverse events and the prediction of additional ursodeoxycholic acid treatment. Med Mol Mor, 2023 Jan 4. doi: 10.1007/s00795-022-00344-7.

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
- ②原田憲一、吉村かおり、下田慎治. 免疫チェックポイント阻害薬誘導性肝障害の胆管病変におけるインドールアミン酸素添加酵素 (IDO-1) の発現. 第58回日本肝臓学会総会 (2022年6月2-3日, パシフィコ横浜)

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