

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/胆管炎の病理学的解析

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関連(ICI)の免疫関連有害事象としての肝障害および胆管炎の病理学的解析を行った。その結果、ICIによる肝障害および胆管炎の組織学的多様性と特徴が明らかとなり、ICIによる肝障害でも胆管病変が存在すること、また肝内外胆道系におよぶ胆管炎症例や肝内小型胆管レベルに局限した胆管炎症例も存在することが示唆された。

共同研究者

下田慎治(関西医科大学)

A. 研究目的

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として ICI の免疫関連有害事象として肝障害や胆管炎の症例が増加している。肝生検が施行される症例も多く、ICIに加えて、他の抗癌剤等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 ICI は、免疫寛容の維持に重要な CTLA4, PD-1, PD-L1 を標的としており、ICI 使用による免疫寛容の破綻が種々の臓器障害を来すと推測できる。昨年の本分科会では、本邦における実態を把握すべく全国調査および肝生検の病理学的解析を行い、ICIによる肝障害組織像の多様性について明らかにした。本年度は金沢大学自験例を用いて、胆管障害の組織学的マーカーである Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO-1) (Yoshimura et al., Med Mol Mor, 2023) の発現と臨床病理学的解析を行った。

B. 研究方法

金沢大学人体病理学にて収集した既報の ICI による肝障害/胆管炎症例(17例)に加えて、新たに肝障害3例および胆管炎2例の肝生検を加えた23例を対象とした。男/女=18/5、原疾患として肺癌/腎癌/鼻咽頭癌/その他=10/6/2/5、ICIとしてイピリムマブ+ニボルマブ5/ペンブロリズロマブ10/アテゾリズマブ1=7/12/2。HE染色等による組織学的観察の他、CK7およびIDO-1の免疫染色を施行し評価した。

(倫理面への配慮)

使用する肝生検試料は、病理検査用に採取された組織検体を使用するものであり、本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。なお金沢大学医学倫理委員会にて審査済みであり、試料およびデータの保存については、金沢大学研究活動不正行為等防止規程を遵守する。

C. 研究結果

臨床的に ICI による肝障害として肝生検

された 18 症例では種々の程度およびパターンの実質炎を認め、さらに胆管障害を伴う症例が 7 例存在し、IDO-1 発現を示す胆管も存在した。また臨床的に ICI による胆管炎として肝生検された症例のうち、肝生検で得られる末梢肝組織の小型胆管レベルにも胆管病変/胆管炎を確認できた症例もあり、これらの胆管病変では IDO-1 発現を認めた。さらに画像上、肝外胆管に所見はなく ICI による肝障害として肝生検された症例で、肝炎性変化は目立たず、むしろ肝内小型胆管がびまん性に胆管炎を来し、また IDO-1 も陽性を示す症例があり、肝内小型胆管型 (small duct type) の ICI による胆管炎症例と考えられた。

#### D. 考察

ICI による肝障害/胆管炎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、昨年の本分科会での検討では、ICI による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が、胆管障害像を伴う症例もみられた。今回、金沢大学症例を対象とした検討にて、胆管炎症例のみならず肝障害症例の障害胆管にも IDO-1 陽性を示す症例が存在した。また画像にて肝外胆管病変が確認された ICI による胆管炎症例の肝生検検体で、末梢の小型胆管レベルにも明確な胆管炎や IDO-1 陽性所見も確認できた症例があり、肝内外の胆道系において胆管病変が発生しうることが示唆された。また、ICI による肝内小型胆管型 (small duct type) の胆管炎症例の存在、また肝障害と (小型)胆管炎とが重複して出現する症例もあり、肝障害のみならず胆管炎に対する治療も必要な疾患群なのかもしれない。

#### E. 結論

現在、ICI による肝障害と胆管炎とは区別された病態であるが、両病態が重複する症例や肝内小型胆管型に限局する胆管炎の症例も存在することが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshimura K, Shimoda S, Harada K, et al. 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 Morphol.* 2023; 56(2): 106-115. doi:10.1007/s00795-022-00344-7.
- 2) 原田憲一, 吉村かおり. 薬物性肝障害と鑑別疾患の病理. *診断病理.* 2023; 40(3):216-225.
- 3) 原田 憲一. 連載 鑑別の森 第19回 肝臓生検での自己免疫性肝炎 (AIH) と原発性胆汁性胆管炎 (PBC) *Answer 2. 病理と臨床.* 2023; 41(4): 422-427.

##### 2. 学会発表

- 1) 原田憲一, 吉村かおり. 免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連副反応肝障害の組織学的特徴と診断. 第55回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. (福岡, 2023年9月29日)
- 2) 能登原憲司, 原田憲一, 田中篤. IgG4 関連硬化性胆管炎患者の肝組織による IgG4 関連自己免疫性肝炎ならびに IgG4 関連肝疾患の病理学的解析. 第27回肝臓学会大会. (神戸, 2023年11月2日).
- 3) 原田憲一, 阿部雅則, 田中篤. 免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連副反応

肝障害の組織学的解析. 第 27 回肝臓学会大会. (神戸, 2023 年 11 月 2 日)

4) 原田憲一. 薬物性肝障害の病理. 日本毒性病理学会主催 第 24 回教育セミナー. (オンライン会議, 2023 年 11 月 11 日)

5) 原田憲一. 急性肝炎の病理. 第 8 回甲信病理フォーラム. (松本, 2023 年 12 月 2 日)

6) 原田憲一. 急性肝炎の病理 - 薬物性肝障害と鑑別疾患 -. 第 103 回日本病理学会近畿支部学術集会. (京都, 2023 年 12 月 16 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