

学位論文要旨

氏名 砂金 光太郎

論文名 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の臨床的・病理学的特徴
薬物性肝障害と自己免疫性肝炎との比較

学位論文要旨

[背景と目的]

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor; ICI) は、抗 PD-1 (Programmed death-1) 抗体であるニボルマブが 2014 年 7 月に根治切除不能の悪性黒色腫に対して承認されて以来、様々な悪性腫瘍への適応が追加されており、これまでの治療法と比べて高い有効性が期待されている。しかし一方で免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) が出現することがあり、重篤な irAE のために治療を中止せざるを得ない症例もしばしば経験される。肝臓は irAE の頻度が高い臓器の一つとして知られているが、ICI による肝障害 (ICI 肝障害) の発症に関わる特定の免疫機構は、未だ解明されていない。また臨床試験において有害事象として肝機能検査値の異常が報告された患者のうち、ICI 肝障害の診断はごく一部 (20-30%未満) に過ぎない。ICI 肝障害は除外診断により診断されるため、他の鑑別疾患を除外するための評価を行うことが重要である。本研究では ICI 肝障害の臨床的・病理学的特徴を評価し、薬物性肝障害 (DILI) や自己免疫性肝炎 (AIH) との違いを検討することを目的とし、その病態を考察した。

[材料と方法]

- 2014 年 9 月～2021 年 10 月の期間に、当院で悪性腫瘍に対し ICI が投与された 463 例の中で Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0) における grade 3 以上の肝障害を認めた症例を抽出した。そのうち、肝障害の原因が明らかに ICI 肝障害以外である症例を除外し、ICI 肝障害と診断した 15 例を今回の研究対象とした。15 例のうち 10 例で肝生検が施行された。
- 比較対象とした DILI および AIH は、2011 年 1 月～2021 年 10 月の期間に、ピーク時の血清 AST または ALT が正常上限 5 倍以上もしくは総ビリルビン値 >5 mg/dL (CTCAE v5.0 grade ≥ 3 に相当) で、肝生検を行った症例とした。症例は DILI 7 例、AIH 21 例であり、AIH については急性肝炎

期 AIH (8 例) と急性増悪期 AIH (13 例) に分類して検討した。これらの症例の血液生化学検査や臨床経過などの臨床的特徴をカルテベースで後ろ向きに検討した。

3. 肝生検を行った症例では、組織学的特徴を検討した。門脈域や実質の炎症の程度、線維化の程度を METAVIR score を用いてスコアリングし、肉芽腫の形成や胆管障害の有無、浸潤する形質細胞、好酸球数を解析した。また、リンパ球については CD3、CD4、CD8、CD20 抗体を用いて免疫染色を行い、陽性細胞をカウントした。

4. 同研究は愛媛大学医学部の臨床研究倫理委員会によって承認されている (承認番号 1903009)。

[結果と考察]

1. 当院で ICI を投与された 463 例のうち、15 例 (3.2%) の症例で grade 3 以上の ICI 肝障害を発症した。Grade 3 以上の肝障害は CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) 阻害薬が投与された症例で有意に多くみられた。

2. ICI 肝障害の治療として 15 例中 13 例に副腎皮質ステロイドが投与され、2 例ではミコフェノール酸モフェチルの併用が行われたが、経過観察し得た全例でトランスアミナーゼの正常化が確認された。

3. ICI 肝障害と DILI ではピーク時の一般肝機能検査値では差がなかった。被疑薬が投与されてから肝障害が出現するまでの期間も ICI 肝障害と DILI で差はなかった。

4. ICI 肝障害と AIH を比較すると、ピーク時の一般肝機能検査値では ALP 値が ICI 肝障害で有意に高値であったが、それ以外の検査値は差がなかった。急性増悪期 AIH は ICI 肝障害や急性肝炎期 AIH と比較し、抗核抗体陽性例や IgG 上昇例が多くみられた。

5. 組織学的所見では、線維化および門脈周囲の炎症活動性スコアは、急性増悪期 AIH 群で他の群に比べ高値であった。一方、門脈および実質の炎症活動性スコアは各群で差はなかった。浸潤している形質細胞数は AIH 群でより多くみられたが、好酸球数は各群で差はなかった。肉芽腫形成は ICI 肝障害の 9 例 (90%) でみられ、他の群に比べて有意に多かった。また、ICI 肝障害において肝生検組織で胆管障害を有する症例では、副腎皮質ステロイド投与開始からトランスアミナーゼ正常化までの期間が長かった。

6. 免疫染色所見では、ICI 肝障害では門脈域、肝実質域とも CD8 陽性細胞浸潤が多くみられ、CD4/8 比は ICI 肝障害群で他の群に比べ有意に低かった。

[結論]

ICI 肝障害は臨床的特徴として副腎皮質ステロイドが著効し、肉芽腫の形成や CD8 陽性細胞浸潤が病理組織学的特徴としてみられた。また、肝生検は ICI 肝障害の診断と予後予測に有用であった。

キーワード (3~5)

ICI肝障害、DILI、AIH、肉芽腫、CD8陽性細胞浸潤