

学位論文審査結果の要旨

氏名	砂金 光太郎
審査委員	主査 薬師神 芳洋 副査 北澤 荘平 副査 宮内 勇貴 副査 山之内 純 副査 白石 研

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

審査結果の要旨

[背景と目的]

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors; ICIs) は、様々な悪性腫瘍に適応が拡大されその有効性が期待されている。一方、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAEs) のために治療を中止する症例もしばしば経験される。肝臓は irAE の頻度が高いものの、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、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) との違いや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、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。更に、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 肝障害と確定診断した15例を今回の研究対象とした (15例のうち10例で肝生検を施行)。
- 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) で、肝生

検を行った症例 DILI 7 例、AIH 21 例（急性肝炎期 AIH 8 例、急性増悪期 AIH 13 例）を用いた。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、診療録から後方視的に検討した。3. 肝生検症例では、門脈域や実質の炎症の程度、線維化の程度を METAVIR score を用いて評価し、肉芽腫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、CD3, CD4, CD8, CD20 抗体を用いた免疫染色でリンパ球細胞数を解析した。

（愛媛大学医学部の臨床研究倫理委員会承認番号 1903009）

[結果と考察]

1. ICIs を投与された 463 例のうち、15 例（3.2%）で grade 3 以上の ICI 肝障害を発症し、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、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、ピーク時の一般肝機能検査値ならびに被疑薬が投与されてから肝障害が出現するまでの期間に差はなかった。一方、ICI 肝障害で期間のばらつきがみられた。
4. ICI 肝障害と AIH では、ピーク時の一般肝機能検査値で ALP 値が ICI 肝障害で有意に高値であるが、それ以外の検査値に差はなかった。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り、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。浸潤形質細胞数は AIH 群でより多く、好酸球数に差はなかった。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 肝障害で他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 ICIs 投与後から肝障害出現までの期間にばらつきがあり、副腎皮質ステロイドが著効した。病理組織学的特徴として肉芽腫の形成や CD8 陽性細胞浸潤を多く認め、肝生検は ICI 肝障害の診断と予後予測に有用であった。

本論文は、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連肝障害（ICI 肝障害）を、薬物性肝障害（DILI）や自己免疫性肝炎（AIH）と臨床的にまた病理学的に比較検討する事により、その病態と診断方法に迫った論文であり、特に肝生検組織を用いた考察は特筆に値する。公開審査会は令和 4 年 12 月 26 日に開催され、申請者は研究内容を英語で明確に発表した。更に、#1. ICI 肝障害で、肝に肉芽形成が多い理由とサイトカインやケモカイン発現との関連について、#2. ICI 肝障害における肝以外の組織での肉芽形成の有無について、#3. 3 疾患群（ICI 肝障害、DILI、AIH）で相違が見られるバイオ・マーカーの考察について、#4. ICI 肝障害で癌腫に違いがあったかどうかについて、#5. ICI 肝障害の組織染色で CD8 陽性細胞と共に CD20 陽性細胞が多い事について、#6. 肝障害組織における PD-L1 発現の検討や意義について、などの質問を受け日本語で明確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。