

免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断指針（案）

2023年11月

I. 概念

免疫チェックポイント (immune check-point) とは、自己への不適切で過剰な免疫応答を抑制する negative feedback 機構である。がん細胞は宿主の免疫監視から逃避し増殖するために、抗腫瘍免疫応答において重要な役割を担う T 細胞上に発現する免疫チェックポイント分子 (co-inhibitory molecule : 共抑制分子) を利用している¹。

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は、エフェクター T 細胞に代表される免疫細胞上に発現する抑制性受容体またはそのリガンドに結合することで、免疫抑制性シグナルの伝達を阻害し、T 細胞による抗腫瘍免疫応答を再活性化させる薬剤である²。高い治療効果が期待される一方、従来の細胞障害性抗がん剤や分子標的治療薬等ではみられなかった特徴的な免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) を合併することがあり、その管理が重要な課題となっている。

irAE は、ICI 投与により自己抗原特異的な T 細胞が活性化されることで、自己の細胞や組織を破壊してしまうことが発生メカニズムの一つであると考えられている。特にがんの免疫応答の中心である CD8 陽性 T 細胞の抗原認識に関与する MHC class I 分子が全身に発現していることから、irAE は全身のどこにでも発生しうる³。ICI 投与による irAE としての肝障害 (以下、ICI による肝障害) の詳細な発症メカニズムについては未だ明らかになっていないが、ICI により活性化した CD8 陽性 T 細胞や炎症性マクロファージの肝内浸潤に加え、遺伝的要因も関与すると考えられている⁴。肝障害に関す

厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル（令和元年改訂版）において、薬物性肝障害(drug-induced liver injury: DILI)は一般型（中毒性と特異体質性）と特殊型に分類されているが、ICIによる肝障害は特殊型に該当する⁵。

ICIによる肝障害の発生頻度は、抗 PD-1（Programmed cell death-1）/PD-L1（Programmed cell death-ligand-1）抗体薬の単独療法では1～10%、抗 CTLA-4（Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4）抗体薬の単独療法では1～15%と報告されている。さらに、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬と抗 CTLA-4 抗体薬の併用療法では3～30%まで増加することが報告されている⁶⁻¹⁰。肝障害発生の好発時期も薬剤によって異なる。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の単独療法では投与開始後6～14週であるが、抗 CTLA-4 抗体薬の併用療法では更に早期に出現し重症となることが知られている^{11,12}。さらにその発症時期には個人差があり、初回投与後約1年経過してから発症する例も存在するため、ICI投与終了後も含めて厳重な管理が必要である¹³。

ICIによる肝障害発生のリスク因子として、抗 CTLA-4 抗体薬の使用、性別、ICI投与後の発熱、自己免疫性肝疾患の合併、悪性腫瘍の種類等が報告されているが、引き続き調査が必要である¹³⁻¹⁶。

ICIによる肝障害の診断では、まずその他の薬物性肝障害同様、irAE以外の肝障害を来す疾患を除外し、障害パターンと重症度評価を行う事が重要である。肝生検は、診断確定、併存肝疾患の有無、重症度評価を理解するうえで有用である。組織学的にはリン

パ球浸潤やマクロファージの集簇（巣状壊死）、肉芽腫形成、血管内皮障害が報告されている。更に免疫染色で浸潤炎症細胞が CD3 / CD8 陽性であることが診断の一助となる^{17,18}。

一方、胆道系酵素の上昇が優位な肝障害の場合には、ICI 投与により生じた胆管炎の可能性を考慮し、MRCP 等の画像検査を行うことが重要である。

有害事象の重症度判定は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE: 有害事象共通用語基準) version 5.0 (表) を用いて行い、Grade に準じた対処法が行われる。Grade 2 で肝障害が持続する場合や Grade 3 以上の場合には副腎皮質ステロイド投与を検討するが、特に肝細胞障害型においては、ビリルビンやプロトロンビン時間も参考に肝予備能を評価し、適切な時期に副腎皮質ステロイドを投与する必要がある。また、ステロイド治療抵抗性の場合にはミコフェノール酸モフェチル(保険適応外)の併用を考慮する。

II. 診断 (図 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断手順参照)

多くの場合で特徴的な臨床症状を伴わないため、ICI を投与する際には、肝胆道系酵素の定期的なモニタリングを行う必要がある。当該酵素に異常値が認められた場合、肝炎ウイルス関連マーカー、自己抗体（抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体等）、甲状腺機能、筋関連酵素、心機能、腹部画像検査等を行い、ICI による肝障害以外の疾患を除外する。また、HBV 再活性化のリスクも報告されており、留意が必要である

(日本肝臓学会編：B型肝炎治療ガイドライン参照)。

【ICIによる肝障害を疑う条件】

1. ICIの投与歴がある
2. 採血・画像検査にて他の原因による肝障害が否定される
3. 組織学的にICIによる肝障害に矛盾しない所見を認める

(参考所見)

- a. 先行する、または同時発症の他臓器におけるirAEが存在する
- b. 副腎皮質ステロイド投与が治療効果を示す

【鑑別すべき病態】

- ・肝炎ウイルス (HAV、HBV、HCV、HEV)、CMV、EBV、アルコール、ICI以外の肝障害を来しうる薬物 (サプリメントや健康食品を含む)、脂肪肝、自己免疫性肝疾患 (autoimmune hepatitis : AIH、primary biliary cholangitis : PBC、primary sclerosing cholangitis : PSC)、ショック肝などを臨床経過・血液検査結果・画像検査にて除外する。
- ・転移性肝腫瘍を認める場合はその増大による肝障害、また胆管閉塞、門脈浸潤・血栓症の有無など器質的疾患を画像検査にて除外する。特に転移性肝腫瘍は、類洞内に小腫瘍塊の像でびまん性に浸潤する事があり、その場合は腫瘤を形成せず肝腫大・肝障害という形で臨床的に認識される事を知っておく。

注意点：

1. CTCAE Grade3 以上の ICI による肝障害に対する副腎皮質ステロイドの奏効率に
関しては、肝障害型別で異なるため¹⁹、肝障害の診断時に R 値を用いて分類する
こと。

$$R \text{ 値} = (\text{ALT/ULN}) \div (\text{ALP/ULN})$$

$R \geq 5$: hepatocellular

$2 < R < 5$; mixed

$R \leq 2$: cholestatic (ULN : 施設基準値上限)

2. 肝不全や全身状態不良例では、経過から ICI による肝障害が強く疑われる場合、
鑑別診断を進めると同時に副腎皮質ステロイド治療の開始を検討すること。特に
重症例に対しては、肝生検を行った場合でも、その最終結果を待たずに適切なタ
イミングで治療を開始することが重要である。
3. 肝生検を行わずに治療を開始した場合、改善を認めないことが確認された時点で、
再度他肝疾患の精査を行うとともに、可能な症例では肝生検の施行を検討するこ
と。

Ⅲ. 病理所見

ICI による肝障害の基本病態は急性肝炎様の肝細胞障害像であり、小葉内でのリンパ

球浸潤を伴う壊死炎症性変化が基本である。自己免疫性肝炎とは異なり、形質細胞は目立たないことが多い。約 20% の症例において好酸球も目立つため、通常の DILI との鑑別が重要となる。類洞内にはクッパー細胞腫大の他、組織球の浸潤および集簇による肉芽腫性炎症が目立つ。また門脈域炎も観察される症例では、移植後の急性細胞性拒絶に類似した血管内皮炎や、しばしば胆管障害像も認める。胆管障害像は肝炎性変化に伴う胆管障害（肝炎性胆管障害）である。

小葉炎の組織学的パターンとして亜汎小葉炎型と孤立性中心帯壊死型、肉芽腫性肝炎型に細分類されている^{20,21}。汎小葉炎型(Panlobular hepatitis)は irAE 肝障害で最も多いパターンであるが、通常の DILI との鑑別が重要となる。また、非特異的な小葉の壊死炎症反応のみが認められる事もある。一方、孤立性中心帯壊死型(Isolated central zonal necrosis)は通常の DILI の他、急性発症の自己免疫性肝炎との鑑別が問題となる。肉芽腫性肝炎型(Granulomatous hepatitis)は特徴的な組織像を呈するが、膀胱癌に対する BCG 療法後の肉芽腫性肝炎との鑑別が重要である。その他、小葉炎が乏しいパターンとして、門脈域炎のみが目立つ症例や脂肪変性のみを示す症例もあるので、最終的には、病理所見とともに、採血データや BMI などの身体所見を含めた総合的な判断が診断確定には重要である。

注意点：

- 1) ICI による肝障害において、肝生検は除外診断を含めた確定診断の一助となり、また病勢の重症度並びに背景肝疾患の有無を評価出来る。肝生検を行う時期については、臨床症状並びに血液検査結果を基に、必要と思われた段階で行う。但し、生検は副腎皮質ステロイド投与前が望ましく、他疾患を除外する必要がある症例や Grade3 以上などの重篤な肝障害を認める症例には可能な限り生検を考慮する。病理診断に難渋する場合には、肝臓専門病理医へのコンサルテーションを積極的に行うことが推奨される。
- 2) ICI による肝障害の組織像は、びまん性の小葉炎で構成される急性肝炎が基本であるが、他の要因による急性肝炎との組織学的類似性も多い。また、先行する慢性肝疾患が存在する症例でも、急性肝炎様のびまん性の小葉炎を認める。なお急性肝炎の像は時間の経過とともに随時変化する為、注意が必要である。
- 3) 免疫染色にて浸潤するリンパ球の多くは CD3 陽性 T 細胞であり、CD20 陽性 B 細胞はごく少数である。また CD4 陽性に比べ、CD8 陽性 T 細胞が優位である事が知られている。しかしこれらの所見は、各種肝胆道系疾患において共通の所見であり、ICI による肝障害に特異的なパターンではない事を知っておく必要がある。

IV. ICI による胆管炎

irAE の一型として、抗 PD-1、PD-L1 抗体薬もしくは CTLA-4 抗体薬による ICI に

よる胆管炎も報告されているが、その多くは非肝細胞障害型に分類される¹⁹。症状としては腹痛や発熱を認める一方で、無症状で血液検査にて偶発的に発見される症例もある²²。ICIによる胆管炎の臨床病理学的特徴として、1) 閉塞機転のない肝外胆管拡張あるいは肝内胆管の多発狭窄 2) びまん性の肝外胆管壁肥厚 3) 胆道系酵素優位な肝障害 4) 自己抗体（抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体等）陰性 5) 血清 IgG4 値は基準値範囲内 6) CD8 陽性 T 細胞の胆管浸潤 7) 副腎皮質ステロイドによる治療効果は中等度から不良であることが報告されているが^{23,24}、ERCP の是非については結論が出ていない。稀な病態であるが、発症した場合は患者の予後に大きく関係するため、早期発見が重要である。ICI 使用中に胆道系優位の肝障害を認めた場合は、dynamic CT や MRCP にて胆管壁の肥厚や拡張の有無を確認する必要がある。

(引用文献)

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168.
2. Dine J, Gordon R, Shames Y, Kasler MK, Barton-Burke M. Immune Checkpoint Inhibitors: An Innovation in Immunotherapy for the Treatment and Management of Patients with Cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017;4(2):127-135.
3. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1409-1412.
4. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology.* 2020;72(1):315-329.
5. 厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル(薬物性肝障害).
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i03_r01.pdf.
6. Abu-Sbeih H, Wang Y. Hepatobiliary Adverse Events. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1244:271-276.
7. Dougan M. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immunotherapy: Current Management and Future Perspectives. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(4):15.
8. Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature. *Oncologist.* 2019;24(4):435-443.
9. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol.* 2010;21(8):1712-1717.
10. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017;390(10105):1853-1862.
11. Tang SQ, Tang LL, Mao YP, et al. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer Res Treat.* 2021;53(2):339-354.
12. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):563-580.
13. Mizuno K, Ito T, Ishigami M, et al. Real world data of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. *J Gastroenterol.* 2020;55(6):653-661.

14. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. Biomarkers of Checkpoint Inhibitor Induced Immune-Related Adverse Events-A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 2020;10:585311.
15. Kitagataya T, Suda G, Nagashima K, et al. Prevalence, clinical course, and predictive factors of immune checkpoint inhibitor monotherapy-associated hepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(10):1782-1788.
16. Miah A, Tinoco G, Zhao S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hepatitis injury: risk factors, outcomes, and impact on survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(5):2235-2242.
17. Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Mod Pathol.* 2018;31(6):965-973.
18. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018;68(6):1181-1190.
19. Ito T, Ishigami M, Yamamoto T, et al. Clinical course of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in patients with advanced malignancies. *Hepatol Int.* 2021;15(5):1278-1287.
20. De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, Guettier C, Samuel D. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. *JHEP Rep.* 2020;2(6):100170.
21. Zen Y, Chen YY, Jeng YM, Tsai HW, Yeh MM. Immune-related adverse reactions in the hepatobiliary system: second-generation check-point inhibitors highlight diverse histological changes. *Histopathology.* 2020;76(3):470-480.
22. Yamamoto T, Mizuno K, Ito T, et al. Abdominal pain accompanied by elevated serum inflammatory markers and biliary enzymes for diagnosing immune checkpoint inhibitor-induced sclerosing cholangitis. *Invest New Drugs.* 2023;41(3):512-521.
23. Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2017;35(4):529-536.
24. Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(3):353-365.

表. ICI による肝障害の重症度分類 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE : 有害事象共通用語基準) version 5.0 による)

| | ベースライン | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|------------|--------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------|
| AST ALT | 規準範囲内 | 基準値上限～ 3.0 倍 | 基準値上限の 3.0～5.0 倍 | 基準値上限の 5.0～20.0 倍 | 基準値上限の 20.0 倍以上 | 死亡 |
| | 異常値 | ベースラインの 1.5～3.0 倍 | ベースラインの 3.0～5.0 倍 | ベースラインの 5.0～20.0 倍 | ベースラインの 20.0 倍以上 | |
| T-Bil | 規準範囲内 | 基準値上限～ 1.5 倍 | 基準値上限の 1.5～3.0 倍 | 基準値上限の 3.0～10.0 倍 | 基準値上限の 10.0 倍以上 | |
| | 異常値 | ベースラインの 1.0～1.5 倍 | ベースラインの 1.5～3.0 倍 | ベースラインの 3.0～10.0 倍 | ベースラインの 10.0 倍以上 | |
| ALP | 規準範囲内 | 基準値上限～ 2.5 倍 | 基準値上限の 2.5～5.0 倍 | 基準値上限の 5.0～20.0 倍 | 基準値上限の 20.0 倍以上 | |
| | 異常値 | ベースラインの 2.0～2.5 倍 | ベースラインの 2.5～5.0 倍 | ベースラインの 5.0～20.0 倍 | ベースラインの 20.0 倍以上 | |
| γGT | 規準範囲内 | 基準値上限～ 2.5 倍 | 基準値上限の 2.5～5.0 倍 | 基準値上限の 5.0～20.0 倍 | 基準値上限の 20.0 倍以上 | |
| | 異常値 | ベースラインの 2.0～2.5 倍 | ベースラインの 2.5～3.0 倍 | ベースラインの 5.0～20.0 倍 | ベースラインの 20.0 倍以上 | |

図. 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断手順

