



Title	免疫チェックポイント阻害剤の単剤投与に関連する肝炎の頻度・臨床経過・予測因子に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	北潟谷, 隆
Description	配架番号 : 2733
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15202号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/87661">https://hdl.handle.net/2115/87661</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	KITAGATAYA_Takashi_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 北潟谷 隆

主査 教授 平野 聡  
審査担当者 副査 教授 谷口 浩二  
副査 教授 木下 一郎

### 学位論文題名

免疫チェックポイント阻害剤の単剤投与に関連する肝炎の  
頻度・臨床経過・予測因子に関する研究

(Studies on prevalence, clinical course, and predictive factors of immune  
checkpoint inhibitor monotherapy-associated hepatitis)

本研究において、申請者は免疫チェックポイント阻害剤投与時にみられる **irAE** 肝炎に関する検討を行い、日本人患者におけるその頻度や臨床経過、発症の予測因子を示した。

審査にあたり、まず副査の木下一郎教授より、肝炎発症時に少なくとも **Grade3** 以上の症例ではプレドニンでの治療が重要と考えるが、本研究では投与されていない症例もあることについての質問があり、申請者は今回の解析対象者の中には、特に初期の症例では肝臓内科への紹介なく主科で対応した症例も含まれており、対応が一貫していない一つの理由であると考えていると回答した。次に、**irAE** 肝炎患者の中でステロイド治療の有無による肝炎の経過や治療再開後の経過に違いについての質問があり、申請者は肝炎の経過に明らかな差は認めなかったこと、治療再開時には軽度の肝酵素上昇を認めた症例はあったが **Grade3** 以上の肝炎の再燃は認めなかったと回答した。次に、**irAE** 肝炎の発症と関連していた因子は今回、女性と **ICI** 治療歴であったが、採血所見などその他の検討項目で差が見られなかった事実の考察について問われ、申請者はその他の検討項目としてのサルコペニアは、筋肉量評価に用いた **PMI** が全身の筋肉量を測定したものではないことが差を認めなかった一つの要因であると回答した。次に、採血項目の中の血球数に関して肝炎発症時のデータに関する質問があり、申請者は肝炎発症時のタイミングでは白血球分画が測定された症例は少なく、検討できなかったと回答した。

続いて副査の谷口浩二教授より、**irAE** 肝炎と性差の関連についてエストロゲンに着目するのであれば閉経の前後でリスクが変化する可能性があるか、また低用量ピルなどがこうしたリスクを変化させる可能性があるかとの質問があり、申請者は実際にエストロゲンないしはその代謝物の血中濃度を測定し **irAE** 肝炎の発症と関連があることを示すデータがでてくるようであれば、低用量ピルをもちいたリスク低減といった対応策も検討される可能性があるかと回答した。次に、病理所見に関する画像に関して非特異的な染色が目立っており、画像を再考する必要があるとの示唆があり、申請者は免疫染色については強拡大の画像に変更し、結果の記載をより詳細なものに修正すると回答した。

続いて主査の平野聡教授より、irAE の発症機序として 4 種類の可能性を提示したが、irAE 肝炎の発症においてはどれが一番重要であるかとの質問があり、申請者は T 細胞活性の増強並びに炎症性サイトカインの増加が影響の大きい発症要因と考えられると回答した。次に、CTLA-4 抗体薬による irAE リスクは肝炎以外の irAE においても高いのかとの質問があり、既報では肝炎に限らず他の irAE 発症においても CTLA-4 抗体薬は PD-1/PD-L1 抗体薬と比較し高リスクであると報告されていると回答した。次に、DDW-J スケールを用いることで irAE 肝炎を過小評価ないしは過大評価している可能性はないのかとの質問があり、申請者はスケールに基づいて評価を行った場合、肝障害の既報があるという点で+1、他疾患を除外できた段階で+2 点となり、他疾患が除外できた時点で+3 点となることから実臨床で irAE 肝炎と判断している症例は全て網羅することができると回答した。次に ICI 投与中の肝障害に際して病態を詳細に把握して可能な限り **dose intensity** を保つことが重要と思われるが、その点に関する意見を求められ、申請者は ICI 投与中の肝障害は薬剤性肝障害の側面と免疫関連副作用の側面が混在した病態であるため、これらをしっかりと認識することができれば、より細やかな対応が可能となり、そのためには肝生検による免疫細胞浸潤の評価や採血でのサイトカイン分泌の評価が有用となる可能性があるかと回答した。

本論文の内容は *Journal of Gastroenterology and Hepatology* に掲載されており、国際学会でも評価されており、今後の irAE 肝炎診療において重要な情報を提供することが期待される。審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。