

【目的】 免疫チェックポイント阻害薬は種々の進行悪性腫瘍に対して有効性が示されてきたが、自己免疫機序を介すると考えられる有害事象（免疫関連有害事象：irAEs）への対策が課題となっている。irAEsは肺、消化管、皮膚、神経・筋、内分泌器官など全身の様々な部位で認められ、内分泌irAEsは下垂体、甲状腺、副腎、膵、副甲状腺で報告されているが、その臨床的特徴は明らかではない。内分泌irAEsの特徴を明らかにする目的で、名古屋大学医学部附属病院において抗PD-1抗体のニボルマブ（Niv）が使用され、内分泌irAEsを発症した症例の臨床的特徴およびバイオマーカーの解析を行い、抗PD-1抗体による甲状腺炎動物モデルの作成を試みた。

【方法】 対象は、Nivを使用した80名。治療期間中の内分泌irAEs発症を解析。また、甲状腺自己抗体のサイログロブリン抗体（TgAb）および抗サイロペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）を評価。次に、抗PD-1抗体投与による甲状腺障害モデルマウスを作成するため、抗PD-1抗体をCBA/Jマウスの腹腔内に投与。投与1ヶ月後に甲状腺を摘出し、病理組織学的評価を施行。また、投与前後で甲状腺ホルモン（total T4）を測定。

【結果】 Nivで治療された80例中5例で破壊性甲状腺炎が認められた。Niv治療前の甲状腺自己抗体陽性率は破壊性甲状腺炎発症者で、非発症者と比べて有意に高値であった。Niv投与前に抗甲状腺抗体（TgAb and/or TPOAb）が陽性であった患者8例中4例、陰性であった患者72例中1例で破壊性甲状腺炎が認められ、その累積発症率はNiv投与前に抗甲状腺抗体が陽性の集団において有意に高値であった（ $p < 0.001$, log-rank test）。したがって、治療前の抗甲状腺抗体は破壊性甲状腺炎の高リスクマーカーとして有用である可能性が示唆された。抗PD-1抗体による破壊性甲状腺炎の病態を解析するため、抗PD-1抗体をCBA/Jマウス腹腔内に連続投与したが、コントロール抗体および抗PD-1抗体による甲状腺への炎症細胞浸潤は認められなかった（下図）。また、total T4は抗PD-1抗体およびコントロール抗体のいずれにおいても投与前後で有意な変化は認められなかった。

抗PD-1抗体投与後の甲状腺組織像

