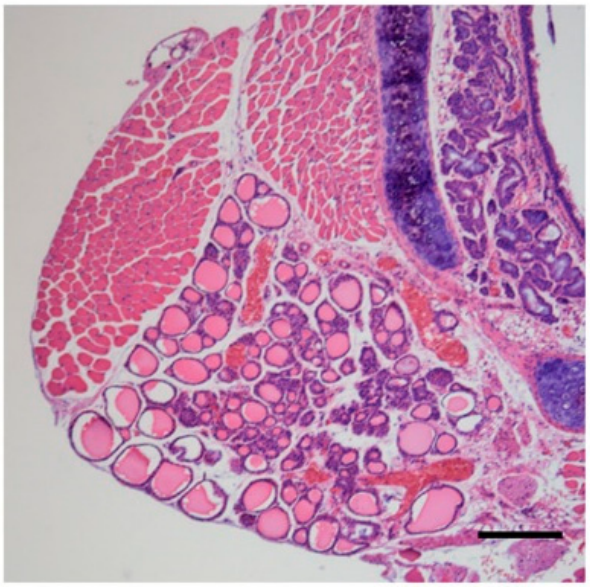
164　がん免疫療法に伴う免疫関連副作用の病態解明	岩間　信太郎

【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-lank 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



164. がん免疫療法に伴う免疫関連副作用の病態解明

岩間　信太郎

*名古屋大学 総合保健体育科学センター

Key words：thyroiditis，CTLA-4，PD-1，immune checkpoint

緒　言

免疫チェックポイント阻害薬（ICIs）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［1］。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る。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、その頻度は使用される ICIs により異なることが報告されているが、その詳細な臨床的特徴は明らかではない。内分泌 irAEs の中で、抗 PD-1 抗体による甲状腺障害の頻度が高いことが報告されている［2］。また、抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブにより甲状腺障害を発症した症例では甲状腺自己抗体陽性者が多く認められたと報告されており［3］、甲状腺自己抗体と甲状腺副作用との関連が示唆される。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 抗体ニボルマブが使用され、内分泌 irAEs を発症した症例について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作成を試みた。

方　法

1. 対象患者

名古屋大学医学部附属病院でニボルマブを使用した悪性腫瘍患者。

2. 解析項目

ニボルマブ治療期間中の内分泌 irAEs 発症を解析。また、甲状腺に対する自己抗体である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）を評価した。甲状腺に関する副作用と関連する項目について解析した。

3. 動物モデル

抗 PD-1 抗体投与による甲状腺障害モデルマウスを作製するため、抗 PD-1 抗体またはコントロール抗体を CBA/J マウスの腹腔内に投与した。投与 1 ヶ月後に甲状腺を摘出し、病理組織学的評価を行った。また、投与前および投与 1 ヶ月後の甲状腺ホルモン（Total T4）を測定した。

結　果

1. ニボルマブで治療された 80 例中、5 例において破壊性甲状腺炎が認められた。

悪性黒色腫（MM）、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞癌（RCC）、ホジキンリンパ腫（HL）、頭頸部癌、および胃癌患者、合計 80 名の内分泌障害について解析した。その結果、5 例で一過性の甲状腺ホルモン値の上昇、および TSH の低下が認められた。TSH レセプター抗体は全例で陰性であったことから、破壊性甲状腺炎による一過性の甲状腺中毒症が示唆された。

2. 破壊性甲状腺炎発症者は、非発症者と比べて有意に治療前の甲状腺自己抗体陽性率が高い。

破壊性甲状腺炎発症症例と非発症症例における患者背景を表 1 に示す。癌腫、性別、年齢、免疫チェックポイント阻害薬治療歴の有無、フォローアップ期間は、破壊性甲状腺炎発症群と非発症群との間で差は認められなかった。一方、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、有意に高値であった（$p < 0.05$）。

*現在の所属：名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科

3. ニボルマブ治療前に抗甲状腺抗体（TgAb and/or TPOAb）が陽性である場合、有意に破壊性甲状腺炎の発症率が高い

ニボルマブ投与前に抗甲状腺抗体（TgAb and/or TPOAb）が陽性であった患者は 8 例、陰性であった患者は 72 例であった。陽性群では 4 例、陰性群では 1 例の破壊性甲状腺炎が認められた。ニボルマブ投与前に甲状腺自己抗体の TgAb 又は TPOAb のいずれかが陽性の集団において有意に破壊性甲状腺炎の累積発症率が高値であった（Kaplan-Meier 法, log lank test、$p < 0.001$）（図 1）。

4. 抗 PD-1 抗体の連続投与はマウス甲状腺に炎症を惹起しない

抗 PD-1 抗体であるニボルマブ治療により 80 例中 5 例（6.3%）で破壊性甲状腺炎が認められた。破壊性甲状腺炎は、甲状腺における自己免疫性炎症の増悪が関与した可能性が示唆された。本病態を解析するモデル作製のため、抗 PD-1 抗体を CBA/J マウス腹腔内に連続投与し、1 ヶ月後の甲状腺において病理組織学的評価を行った。

抗 PD-1 抗体を投与されたマウス甲状腺では、コントロール抗体を投与された甲状腺と同様、炎症細胞浸潤は認められなかった（図 2）。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（図 3）。

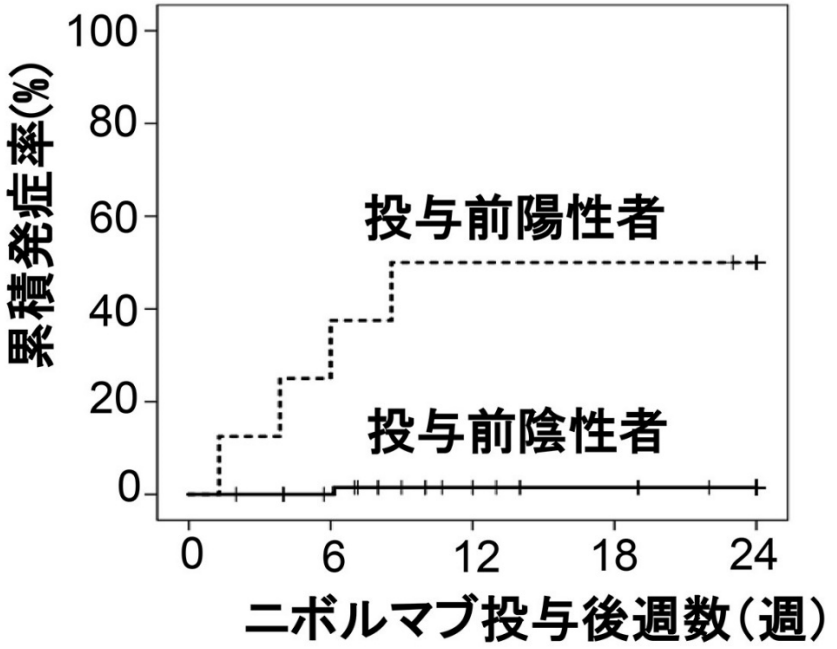


図 1. ニボルマブ投与後の破壊性甲状腺炎累積発症率
ニボルマブ治療前に抗甲状腺抗体（TgAb and/or TPOAb）が陽性である場合、有意に破壊性甲状腺炎の発症率が高い（Kaplan-Meier 法、log lank test、$p < 0.001$）。

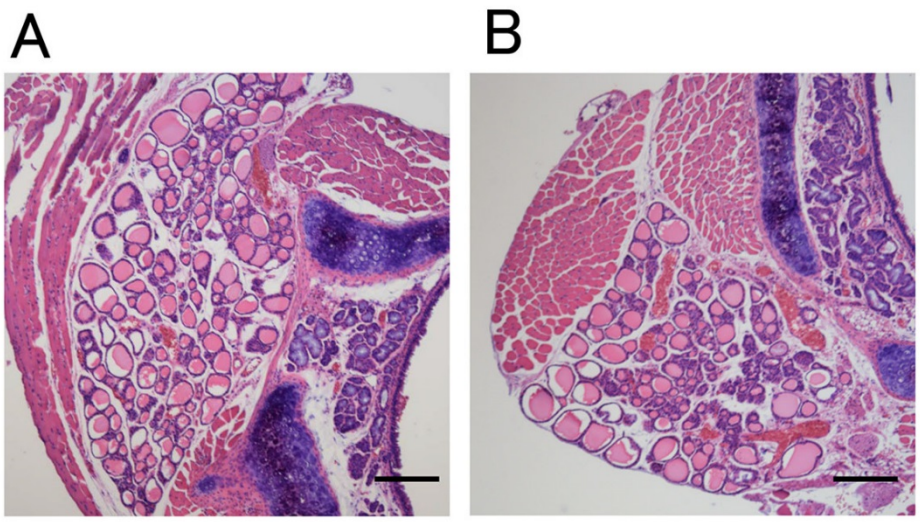


図 2. 抗 PD-1 抗体投与 1 ヶ月後の甲状腺病理組織像
コントロール抗体（A）および抗 PD-1 抗体（B）を投与されたマウス甲状腺において炎症細胞浸潤は認められなかった。Scale bar：200 μm。

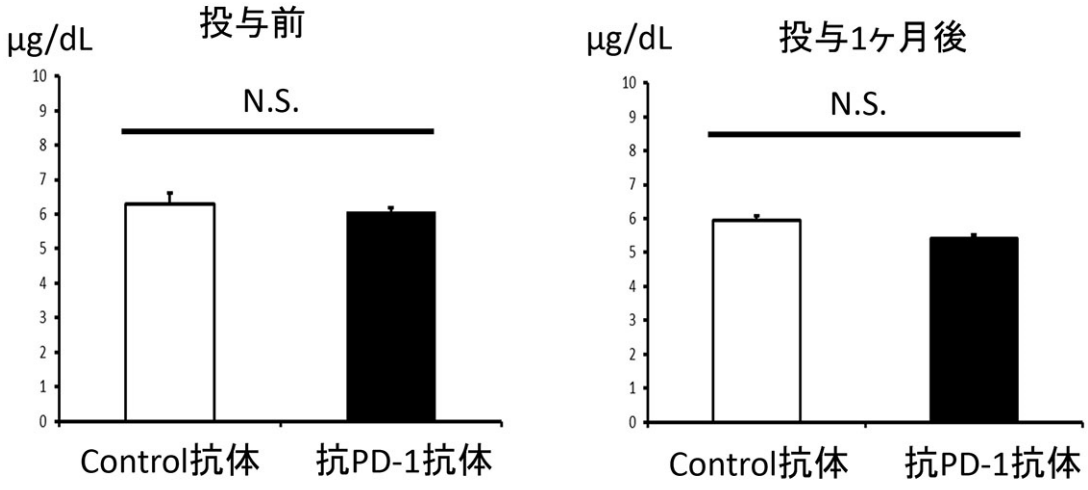


図 3. 抗 PD-1 抗体投与前後におけるマウス血中甲状腺ホルモン値
血中甲状腺ホルモン値（total T4）は、抗 PD-1 抗体およびコントロール抗体が投与された群のいずれにおいても投与前後で有意な変化は認められなかった。

表 1. 破壊性甲状腺炎発症症例と非発症症例における患者背景

Niv投与症例		全体 (n=80)	破壊性甲状腺炎 (+) (n=5)	破壊性甲状腺炎 (−) (n=75)	P値
癌腫（人）	MM	20	2	18	
	NSCLC	43	2	41	
	RCC	8	1	7	0.948
	HL	1	0	1	
	頭頸部癌	7	0	7	
	胃癌	1	0	1	
性別（男性/女性）		55/25	4/1	51/24	1.00
年齢（歳）		65±11	59±8	65±11	0.233
	(Range)	40−85	51−70	40−85	
免疫チェックポイント阻害薬治療歴（人）		8	1	7	0.418
フォローアップ期間（週）		20±7	24±0.4	20±7	0.225
投与前甲状腺自己抗体（TgAb and/or TPOAb）陽性者（人）		8	4	4	<0.05

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、有意に高値であった（Fishers exact test、$p < 0.05$）。

考　察

免疫チェックポイント阻害薬による irAEs の中で、治療開始前に副作用発症リスクを評価できる指標の報告はこれまでにないが、本研究において、ニボルマブ投与前より甲状腺自己抗体が陽性である場合、有意に破壊性甲状腺炎の発症率が高かったことから、投与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と考えられた。

ニボルマブによる甲状腺ホルモンの異常は、一過性のホルモン上昇および TSH レセプター抗体陰性であったことから、破壊性甲状腺炎と考えられた。破壊性甲状腺炎の病態には甲状腺における自己免疫反応の増悪の関与が示唆され、動物モデルの開発が病態解明において有用と考えられた。抗 PD-1 抗体をマウスに連続投与することで、抗 PD-1 抗体誘発性甲状腺炎モデルマウスの作製を試みたが、甲状腺に炎症は認められなかった。今後、実験条件の検討が必要と考えられた。免疫チェックポイント阻害薬による irAEs のモデルマウスを作製することは、詳細が明らかではない副作用の病態解明につながるのみならず、自己免疫疾患の病態解明においても重要と考えられる。

文　献

1) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2018; 378:158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.

2) Shang YH, Zhang Y, Li JH, Li P, Zhang X. Risk of endocrine adverse events in cancer patients treated with PD-1 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Immunotherapy 2017; 9:261-272. DOI: 10.2217/imt-2016-0147.

3) Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD. Antibody-Mediated Thyroid Dysfunction During T-cell Checkpoint Blockade in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017; 28:583-589. DOI: 10.1093/annonc/mdw640.