

主論文の要旨

Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone
To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab:
A Prospective Study

甲状腺自己抗体陽性者はニボルマブ誘発破壊性甲状腺炎を
発症しやすい： 前向き研究

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 糖尿病・内分泌内科学分野

(指導：有馬 寛 教授)

小林 朋子

【背景】

近年、悪性腫瘍の治療に広く使用されるようになってきている免疫チェックポイント阻害薬は、主に T 細胞の活性化を介して抗腫瘍作用を示すモノクローナル抗体である。免疫チェックポイント阻害薬の一つであるニボルマブは、進行悪性腫瘍でその効果が示され、現在日本では、悪性黒色腫・非小細胞肺癌・腎癌・頭頸部癌・ホジキンリンパ腫・胃癌で保険適用となり、使用が拡大している。その有効性の一方で、免疫チェックポイント阻害薬では免疫機序を介すると考えられる副作用（免疫関連副作用；irAEs）の発生が問題となっている。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る。内分泌 irAEs の中でも、ニボルマブを含む抗 PD-1 抗体投与中には、破壊性甲状腺炎や甲状腺機能低下症等の甲状腺障害がしばしば認められることが報告されている。進行悪性黒色腫に対するニボルマブの第三相臨床試験において、313 例中 27 人（8.6%）で甲状腺機能低下症が認められた。しかしながら内分泌 irAEs を前向きに検討した報告はなく、病態の詳細や機序については不明な点が多い。本研究の目的はニボルマブによる内分泌 irAEs の特徴を明らかにすることである。

【対象と方法】

対象は、名古屋大学医学部附属病院で 2015 年 11 月 2 日以降にニボルマブを使用した全ての悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫患者。投与前および投与後 6 週毎に 24 週後まで下垂体機能、甲状腺機能、甲状腺自己抗体および血糖値を測定し内分泌 irAEs 発現につき前向き解析を行った。

【結果】

2017 年 5 月 17 日までに 66 人がニボルマブを使用した。24 週の観察期間中に甲状腺中毒症が 4 例（6.1%）認められたが、その他の内分泌 irAEs は認められなかった。甲状腺中毒症を発症した症例以外に 4 例で、24 週間の観察期間中に甲状腺自己抗体の陽転化が認められた。

4 例の甲状腺中毒症はいずれも TSH レセプター抗体（TRAb）陰性であり、破壊性甲状腺炎と考えられた。破壊性甲状腺炎を発症した 4 例（発症群）と非発症例 62 例（非発症群）とで患者背景を比較した結果、投与前の抗サイログロブリン（Tg）抗体又は抗甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）抗体陽性者の割合が破壊性甲状腺炎発症群で有意に高値であった（Table 1）。そのほかの患者背景についてはいずれも発症群と非発症群とで有意差は認められなかった。次に、ニボルマブ投与前から甲状腺自己抗体（抗 Tg 抗体あるいは TPO 抗体）が陽性であった Abs-positive group（n=6）と、いずれも陰性であった Abs-negative group（n=60）とに分け、破壊性甲状腺炎の累積発症率を解析した。その結果、Abs-positive group 6 例中 3 例（50%）が投与後に破壊性甲状腺炎を発症した一方、Abs-negative group 60 例中では破壊性甲状腺炎を発症したのは 1 例（1.7%）のみで、統計学的に有意に Abs-positive group で累積発症率が高値であることが示され

た（ログランク検定 $p < 0.001$, Figure 1）。この2群において、その他の irAEs の発症頻度についてはいずれも有意差は認められなかった（Table 2）。

・ニボルマブ誘発破壊性甲状腺炎の臨床的特徴

破壊性甲状腺炎を発症した4例の甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）、遊離サイロキシン（FT4）、抗 Tg 抗体及び TPO 抗体の推移を Figure 2 に示す。破壊性甲状腺炎の発症時期の中央値はニボルマブ投与後 35 日であった（Table 3）。いずれの症例も発症後に抗 Tg 抗体の上昇が認められた。4 例中 3 例で破壊性甲状腺炎後に甲状腺機能低下症へ至り（Figure 2）、甲状腺ホルモン補充療法を必要とした。Abs-negative group のうち、破壊性甲状腺炎を発症した case 034 を含む 5 例で甲状腺自己抗体の陽転化が認められた（Table 3、Table 4）。5 例中 3 例（case 018, case 034, case 056）は陽転化した自己抗体は 24 週後まで陽性で持続した。一方、2 例（case 040, case 043）の自己抗体陽転化は一過性であった。CTCAE に基づく重症度分類（以下 Grade）3 であった case 021 と Grade 2 であった case 038 で一時的にニボルマブ投与を延期したものの、いずれの症例もその後ニボルマブ治療を継続しており、甲状腺障害の再燃は認められていない。これまでの大規模臨床試験等による報告では抗 PD-1 抗体投与中の甲状腺障害は Grade 1-2 の比較的軽症の症例が多いと報告されているが、case 021 ではニボルマブ投与後に重症の甲状腺障害が認められた。

・症例提示：case 021

51 歳、女性。2 年前に肺腺癌（cT2aN0M0）を診断された際、抗 Tg 抗体 61.9 IU/l、TPO 抗体 324.9 IU/l と甲状腺自己抗体が陽性であることを指摘されていた。右肺上葉切除術 1 年後に肺癌の再発が認められ、一次治療としての化学療法を施行も腫瘍増大のため中止し、二次治療としてニボルマブ投与が開始された。投与前の甲状腺ホルモン値は正常であった。ニボルマブ初回投与 9 日後に前頸部腫大と呼吸困難を主訴に救急外来を受診。著明な甲状腺腫大と甲状腺ホルモン値の上昇（TSH 0.045 μ U/ml, FT3 8.21 pg/ml, FT4 2.37 ng/dl）が認められ、甲状腺中毒症と診断され緊急入院となった。入院後の甲状腺エコーの所見を Figure 3 に示す。TRAb 陰性で、エコー上血流乏しく、^{99m}Tc シンチで取り込みが亢進していなかったことから破壊性甲状腺炎による甲状腺中毒症と診断し、 β ブロッカーを投与した。その後甲状腺ホルモン値は低下し、甲状腺機能低下症に至ったため、甲状腺中毒症発症 45 日後よりレボチロキシン補充療法を開始した。レボチロキシン 100 μ g/day の内服により甲状腺ホルモン値は正常域となり（Figure 2A-C、黒丸実線）、甲状腺中毒症発症後もニボルマブ投与を継続できた。甲状腺エコーでは発症時に著明な腫大が認められたが、その 2 か月後にはニボルマブ投与前よりも甲状腺全体の内部エコー低下及び萎縮の進行が認められた（Figure 3）。

【考察】

本研究はニボルマブによる内分泌 irAEs を 24 週間前向きに観察した初めての報告

である。ニボルマブ投与前甲状腺自己抗体陽性者では陰性者に比較し破壊性甲状腺炎の発症率が有意に高いことが示された（50% vs 1.7%）。また、破壊性甲状腺炎を発症した4例のうち3例で後に甲状腺機能低下症に至り甲状腺ホルモン補充療法を要した。このことから、破壊性甲状腺炎発症後は定期的に症状や甲状腺ホルモン値を確認するなど、甲状腺機能低下症に注意する必要があると考えられた。

慢性甲状腺炎では CD8 陽性 T 細胞により Tg 及び TPO が認識されることが報告されており、甲状腺実質へのリンパ球等の炎症細胞浸潤により甲状腺エコー検査で甲状腺の内部エコー低下が認められる。今回破壊性甲状腺炎発症例で甲状腺自己抗体価の著明な上昇や甲状腺エコーで内部エコー低下の進行が認められた。また、非発症例においても甲状腺自己抗体の陽転化が観察された。これらの結果から、Tg 又は TPO に対する自己免疫応答がニボルマブ投与により亢進したことが破壊性甲状腺炎の病態に関与している可能性が考えられた。

薬剤性肺炎等の irAEs は免疫チェックポイント阻害薬の再投与により増悪するとの報告もある。しかしながら、本研究における破壊性甲状腺炎発症例はいずれも発症後にニボルマブ治療を継続したが、甲状腺障害の増悪は認められず、ニボルマブ治療は継続可能であることが示唆されたが、今後症例の集積と検討が望まれる。また、irAEs とニボルマブの抗腫瘍効果の相関を示唆する報告もされているが、甲状腺障害との関連については今後の検討課題である。

【結語】

ニボルマブ投与前に甲状腺自己抗体を測定することは、甲状腺副作用の高リスク症例を判別するのに有用である可能性が示唆された。