

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 小林 朋子

論 文 題 目

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)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小池晃彦 

名古屋大学教授

委員

石山 新一 

名古屋大学教授

委員

若林 俊彦 

名古屋大学教授

指導教授

石馬 寛 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、ニボルマブによる内分泌障害の臨床的特徴を明らかにするために前向き研究を行った。66 例中 4 例 (6.1%) で破壊性甲状腺炎が認められ、このうち 3 例でその後甲状腺機能低下症へ至った。いずれの症例もその後ニボルマブ投与を継続し得た。ニボルマブ投与前の甲状腺自己抗体が陽性である場合、陰性者に比し有意に破壊性甲状腺炎の発症率が高く、高リスクマーカーとして有用であると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. これまでの免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害についての報告は、内分泌障害を主要評価項目として解析した研究ではなく治験での副作用報告に基づくものであり、内分泌障害の定義が明確ではなかった。甲状腺ホルモン値が基準値外であるものを全て甲状腺障害としている報告や、診断基準を明示していない報告が多く、真の甲状腺障害の頻度と乖離している可能性が考えられた。本研究では我々内分泌内科医が日本甲状腺学会の診断ガイドラインに準拠して甲状腺障害を診断しており、より正確な頻度を報告し得たと考えられる。





2. 甲状腺障害発症例 4 例はいずれも発症時に TgAb 抗体価の上昇が認められた。Case021、034、038 はニボルマブ投与後初回の採血で甲状腺障害が認められたため発症前の自己抗体価の推移は不明であるが、Case041 は投与開始 32 日後に TgAb が 35.9 IU/ml から 116.3 IU/ml に上昇し、60 日後に発症している。TPOAb 抗体価は Case021、038 では発症時に著明な上昇が認められた一方で Case034、041 では変化は認められなかった。どちらの自己抗体がマーカーとしてより有用なのか、また発症前の抗体価の変化が甲状腺障害の発症に関連しているのかは今回の症例数では解析できないため今後の検討課題とする。

3. 本研究より、甲状腺自己抗体陽性者ではニボルマブ投与による甲状腺障害の発症に注意を要すると考えられた。一方で甲状腺障害発症例では抗腫瘍効果が良好である可能性が指摘されており、Osorio らは非小細胞肺癌を対象としたペムブロリズマブの第 I 相試験において甲状腺障害発症例では非発症例と比し全生存率が良好であったと報告している。実際に本研究においても甲状腺障害発症例でその後も長期生存する症例が観察された。甲状腺障害発症後にニボルマブ治療が継続可能かどうかは今後症例の集積が待たれるが、今回報告した甲状腺障害発症 4 例がその後甲状腺障害の増悪なくニボルマブ投与が継続できたことから、適切に診断・治療することで管理できる可能性が示唆された。従って投与前自己抗体陽性者は、ニボルマブ投与後の甲状腺機能に十分注意を要するもののニボルマブ治療を控える根拠にはならないと考えている。

本研究は、ニボルマブの安全な投与方法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小林 朋子
試験担当者	主査	小池晃彦 	副査 ₁	丸山 彰一 
	副査 ₂	若林 倫彦 	指導教授	有馬 寛 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗PD-1抗体による甲状腺障害の頻度について、既報の疫学では10-20%であったが本研究では6.1%でしか認められなかった理由について 2. 甲状腺障害発症時の甲状腺自己抗体価の上昇について 3. 将来的に慢性甲状腺炎症例におけるニボルマブ投与は慎重投与などの扱いとなるのか <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				