

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 岡田 則男

論 文 題 目

Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies:
A prospective study

(甲状腺自己抗体と甲状腺の内部エコー不均一は、
抗PD-1抗体による甲状腺機能異常症のリスク因子となる：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

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

若山 彰一 

名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2





今回、免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) による免疫関連副作用 (irAEs)、特に抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体の pembrolizumab (Pem) や nivolumab (Niv) による甲状腺機能異常症 (TD) の高リスクマーカーを検討した。ICIs 開始前の甲状腺自己抗体が陽性、さらに ICIs 開始前に甲状腺自己抗体が陽性である者の中でも、甲状腺内部エコーの不均一を有する者が TD の高リスクであることを明らかにした。本研究から、抗 PD-1 抗体による TD は投与開始後 24 週以内に認められ、そのリスクは投与開始前の甲状腺自己抗体と甲状腺内部エコー所見により判別できる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 甲状腺自己抗体陽性すなわち慢性甲状腺炎が疑われる症例では、自己免疫機序により甲状腺に浸潤した T 細胞により正常濾胞細胞が破壊され、これに対する抗 TPO 抗体、また漏れ出たサイログロブリンに対する抗 Tg 抗体が出現している。そして Irregular echo pattern は、甲状腺に浸潤した T 細胞や正常濾胞細胞が破壊された状態を反映している。この甲状腺に浸潤していた T リンパ球が抗 PD-1 抗体により活性化し、TD を発症するものと考えられる。
2. エコーは非侵襲であり患者負担の少ない検査である。その一方で、施行者の技量により判定において差異が生じる可能性がある。しかしながら甲状腺は表在臓器のため比較的簡便で施行者による差異は少ない。今回判定医 3 人の一致率は 94% であり、判定の精度は高いと考えられる。
3. 甲状腺自己抗体陽性者における TD 発症の陽性予測値 (PPV) は 34.1%、陰性予測値 (NPV) は 97.6%、さらに内部エコーで Irregular Pattern である者の PPV は 56.5%、NPV は 94.7% であった。よって投与前に甲状腺自己抗体の測定、さらに自己抗体陽性者にエコーを施行することで、TD のハイリスク者そしてローリスク者を判別できると考えられる。
4. 甲状腺へのリンパ球浸潤、そして ICIs による免疫の賦活化により TD が発症すると考えられるため、例えばステロイドなど免疫抑制剤の使用が挙げられる。しかし、がん免疫の観点からはステロイドの使用により、がん免疫が減弱する可能性が高く非現実的と考えられる。なお TD 発症群では非発症群に比べ全生存期間 (OS) が延長する報告も多くなってきており、予後予測因子としての可能性が示されつつある。よって現時点では予測因子としての有用性も示唆される。

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	岡田 則男
試験担当者	主査 小池 晃彦  副査 ₁ 勝野 雅央  副査 ₂ 丸山 彰一  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. 甲状腺自己抗体陽性かつIrregular echo patternであることが甲状腺機能異常症 (TD) の高リスクとなるメカニズムについて 2. 甲状腺エコーにおける内部エコーPatternの判定について 3. 甲状腺自己抗体と甲状腺の内部エコーの両者の意義について 4. 病態から考えたTDの予防法について <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>				