厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書（令和元年度）

大規模診療報酬データベースを用いたチオプリン製剤関連悪性腫瘍の頻度

研究協力者　小林拓　北里大学北里研究所病院研究
炎症性腸疾患先進治療センター　副センター長

研究要旨：DPC 病院の診療報酬データベースを用いて本邦の IBD 患者約 7 万人以上における non-melanoma skin cancer(NMSC) ならびに non-Hodgkin lymphoma (NHL) の頻度と抗 TNFα抗体、チオプリン製剤の関連を調査した。チオプリンは日本人でも NMSC を増加させるが、NHL は増加しないという結果を得た。NMSC は相対的に増加するものの絶対リスクは非常に低いことから、欧米人（白人）に比較すると日本人では安全に長期使いやすいことが示唆された。

共同研究者
日比紀文（北里大学北里研究所病院研究炎症性腸疾患先進治療センター）

A．研究目的

炎症性腸疾患の患者は、治療、特に抗 TNFα抗体ならびにチオプリン製剤に関連して非黒色腫皮膚がん（NMSC）と非ホジキンリンパ腫の発生率が高いと報告されているが、すべて欧米、大多数は白人に関するものである。この分析では、日本の全国的な管理データベースのデータを使用して、潰瘍性大腸炎またはクローン病の日本人患者におけるこれらの悪性腫瘍の発生率、および抗 TNFα抗体ならびにチオプリン製剤との関連を評価した。

B．研究方法

悪性腫瘍のない炎症性腸疾患患者は、Medical Data Vision データベースから特定さた。2008 年 4 月から 2018 年 1 月の間に、チオプリンおよび/または抗 TNFα抗体の処方後に診断された NMSC および NHL の症例が特定された。全体（総治療患者数）に比べ年齢および性別を調整した発生率（incidence rate ratio, IRR）を計算した。

（倫理面への配慮）

データベース研究であり、倫理申請は不要である。

C．研究結果

75 673 人の適格な炎症性腸疾患患者のうち、43 例の NMSC、103 例の NHL が識別されました。抗 TNFα抗体を併用または併用しないチオプリン処方により、NMSC の発生率比が全人口と比較して増加した（それぞれ IRR3.39 および 4.03）。チオプリンおよび/または抗 TNFα抗体の処方に関係なく、すべての治療サブグループの総人口に対する NHL の発生率に顕著な差はなかった（すべての発生率比、～1）。

D．考察

本邦 IBD 患者の約１/４を含む大規模データベースを用いた本研究の結果、NMSC はチオプリンによって増加し NHL は増加しないという結果であった。しかしながら NMSC は総治療患者では頻度が非常に少なく[2.94-4.94 per 100 000 person-years]、3-4 倍に増加したとしても欧米の頻度[450 per 100 000 person-years in the USA]に比べ

ると数十分の１程度に過ぎず、絶対リスクは非常に低いと思われた。NHL の総治療患者におけるリスクは欧米よりも低い[4.08-5.03 per 100 000 person-years]ため、リスクベネフィットバランスは欧米人（白）とは異なると思われた。

E．結論

本邦の炎症性腸疾患患者における、チオプリンまたは抗 TNFα抗体に起因する NMSC、NHL への影響はは欧米と異なる。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

１.論文発表

Kobayashi T, Uda A, Udagawa E, Hibi T. Lack of Increased Risk of Lymphoma by Thiopurines or Biologics in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Large-Scale Administrative Database Analysis. J Crohns Colitis 2019 in press

２.学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし