

腫瘍既往関節リウマチ患者の治療実態に関する研究

研究分担者 川畑仁人 聖マリアンナ医科大学医学部 教授
浦田幸朋 つがる西北五広域連合つがる総合病院リウマチ科 科長

研究要旨

治療薬や治療法の進歩は、関節リウマチ患者における疾患活動性低下、関節破壊抑制、身体機能改善をもたらしてきた。一方で、関節リウマチ患者の高齢化、高齢発症化が進み、疾患活動性の改善は近年やや停滞傾向にある。この背景の一つとして、腫瘍の既往がある関節リウマチ患者の治療に関する研究や手引きに乏しいことが挙げられる。腫瘍は加齢に伴い罹患率が上昇するうえ、関節リウマチではリンパ増殖性疾患が原病および第一選択薬であるメトトレキサートに関連して生じること、腫瘍既往者に対する免疫抑制治療の影響が不明なことから、腫瘍既往歴のある関節リウマチの治療は従来の治療とは別に考えなければならない。この治療実態を明らかにすることは今後の課題抽出のためにも重要であると考え、2019年度は関節リウマチ患者データベース NinJa を用いて 2018 年度新規腫瘍発生患者の治療や活動性につき、非発生患者と比較し傾向スコアマッチング法により検討した。その結果、新規腫瘍発生患者は疾患活動性がやや高い傾向であり、ステロイド使用量が多く、メトトレキサート使用量は減っているという実態が明らかになった。このことは、腫瘍既往歴のある患者では通常治療とは異なりより効果的な治療を必要としていることを支持している。今後更に解析年度を広げ腫瘍既往歴のある患者の治療実態と疾患コントロールの状況および関係につき明らかにする必要があると考える。

A. 研究目的

メトトレキサートや生物学的製剤、JAK 阻害薬などの治療薬や、国内外のガイドラインや T2T (treat to target) と呼ばれる治療法の進歩は、関節リウマチ患者における疾患活動性低下のみならず、関節破壊抑制や身体機能改善をもたらしてきた。一方で、関節リウマチ患者の高齢化、高齢発症化が進み、疾患活動性の改善は近年やや停滞傾向にある。この背景の一つとして、腫瘍の既往がある関節リウマチ患者に対する治療研究やガイドラインが乏しいことが挙げられる。腫瘍は加齢に伴いその罹患率が上昇するうえ、関節リウマチではリンパ増殖性疾患が原病および第一選択薬であるメトトレキサートに関連して生じること、腫瘍既往者に対する免疫抑制治療の影響が不明なことから、腫瘍既往歴のある関節リウマチの治療は従来の治療とは別に考えなければならない。そこで 2019 年度の研究では、腫瘍既往者の治療実態を明らかにすることを目的とする。本研究は今後更に高齢化していく関節リウマチ患者の治療成績を改善するために必要な課題の抽出にとつても重要と考える。

B. 研究方法

(1) データ抽出

関節リウマチ患者データベースである NinJa を用いて、腫瘍発生状況および腫瘍発生患者の治療実態を

検討する。腫瘍発生状況については、腫瘍別の腫瘍標準化罹患率 (SIR) を算出する。SIR については 2012 年度から 2018 年度までのデータを用いる。新規腫瘍発生患者の解析には 2018 年度のデータを用いる。

(2) 腫瘍別 SIR

基準となる予想腫瘍罹患数算出のためのデータは、2012 年から 2015 年までは国立がん研究センターがん対策情報センターの対応年のデータを用いる。2016 年から 2018 年までは、2016 年以降のデータが公表されていないため、2015 年のデータを用いた。SIR の算出は、実際の新規腫瘍発生患者の総和を各対応年度の予想される患者数の総和で割ることで得られる。

(3) 新規腫瘍発生患者の治療実態

2018 年度新規腫瘍発生患者のデータを、非発生患者と比較した。年齢および喫煙、性別、発症年齢、罹患年数、BMI は腫瘍発生者、非発生者の治療や疾患活動性などに影響を及ぼす可能性があることから、これらの要素に関して傾向スコアマッチング法を適用した解析も行った。2 群の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会の承認を経て行われた。

C. 研究結果

(1) 腫瘍別 SIR

2012 年から 2018 年までの NinJa データをもとに腫瘍別の SIR を算出した (図 1)。

図 1: 腫瘍別 SIR (2012 年～2018 年データより算出)

腫瘍別 SIR の比較

腫瘍名	SIR(95%CI)	腫瘍名	SIR(95%CI)
悪性リンパ腫	4.29(3.66-4.91)	甲状腺癌	0.54(0.29-0.79)
肺癌	1.20(1.01-1.37)	乳癌	0.75(0.62-0.88)
胃癌	1.10(0.91-1.26)	腎・泌尿器癌	0.75(0.62-0.87)
食道癌	1.23(0.88-1.59)	膀胱癌	1.15(0.74-1.57)
結腸癌	1.11(0.93-1.30)	前立腺癌	0.70(0.50-0.90)
直腸癌	1.20(0.90-1.50)	子宮体癌	0.34(0.17-0.52)
胆嚢・胆管癌	0.76(0.45-1.07)	子宮頸部癌	1.10(0.62-1.56)
肝臓癌	0.98(0.71-1.25)	皮膚癌	1.53(1.10-1.20)
膵臓癌	0.65(0.44-0.86)		

NinJa2012-2018を利用して解析

悪性リンパ腫の SIR は 4.29 と高く、肺癌も 1.20 と高い傾向にあった。

(2) 新規腫瘍発生患者の特徴

2018 年度新規腫瘍発生患者と非発生患者の臨床像を図 2 に提示する。

図 2: 新規腫瘍発生患者の臨床的特徴

		新規腫瘍なし n=15203	新規腫瘍あり n=236	P値
性別 (%)	女性	12167 (80.0)	162 (68.6)	<0.001
	男性	3036 (20.0)	74 (31.4)	
年齢		66.44 (12.89)	73.32 (9.44)	<0.001
発症年齢		52.46 (15.32)	58.25 (14.52)	<0.001
罹患年数		13.98 (11.30)	15.08 (11.48)	0.138
喫煙歴 (%)	なし	11598 (90.1)	181 (89.6)	0.813
	あり	1281 (9.9)	21 (10.4)	
BMI		22.21 (3.73)	21.63 (3.81)	0.023
DAS28CRP		2.25 (0.99)	2.41 (1.09)	0.025
HAQ-DI		0.61 (0.79)	0.74 (0.86)	0.05
MTX		4.97 (4.60)	3.31 (4.45)	<0.001
PSL		1.38 (2.63)	2.54 (3.56)	<0.001
ABT (%)	なし	14377 (94.6)	230 (97.5)	0.057
	あり	826 (5.4)	6 (2.5)	
JAK (%)	なし	14757 (97.1)	229 (97.0)	0.847
	あり	446 (2.9)	7 (3.0)	
TCZ (%)	なし	13981 (92.0)	228 (96.6)	0.007
	あり	1222 (8.0)	8 (3.4)	
TNFi (%)	なし	13126 (86.3)	222 (94.1)	<0.001
	あり	2077 (13.7)	14 (5.9)	

腫瘍発生群は非発生群に比し、男性の割合がやや高く、年齢および発症年齢、疾患活動性も高かった。

ステロイド使用量は多い一方で、メトトレキサート使用量は少なかった。生物学的製剤使用者の割合も低い傾向にあった。

(3) 傾向スコアマッチング法を用いた解析

2018 年度新規腫瘍発生群と非発生群の臨床像を、年齢および喫煙、性別、発症年齢、罹患年数、BMI についてマッチングさせ比較を行った (図 3)。

図 3: 傾向スコアマッチング法による新規腫瘍発生患者の臨床的特徴の解析

傾向スコアを用いた結果・年齢・性別・発症年齢・罹患年数・喫煙歴・BMI

n	新規腫瘍なし n=202	新規腫瘍あり n=202	P値
性別 (%)	女性 139 (68.8)	135 (66.8)	0.749
	男性 63 (31.2)	67 (33.2)	
年齢	73.78 (9.78)	73.47 (9.50)	0.745
発症年齢	58.35 (15.15)	59.14 (14.74)	0.597
罹患年数	15.43 (12.30)	14.33 (11.63)	0.357
喫煙歴 (%)	なし 189 (93.6)	181 (89.6)	0.209
	あり 13 (6.4)	21 (10.4)	
BMI	22.42 (3.61)	21.68 (3.82)	0.049
DAS28CRP	2.26 (1.14)	2.39 (1.06)	0.249
MDHAQ	0.66 (0.78)	0.62 (0.75)	0.642
MTX	4.25 (4.40)	3.33 (4.47)	0.038
PSL	1.62 (2.46)	2.47 (3.49)	0.005
ABT (%)	なし 188 (93.1)	198 (98.0)	0.027
	あり 14 (6.9)	4 (2.0)	
JAK (%)	なし 199 (98.5)	196 (97.0)	0.503
	あり 3 (1.5)	6 (3.0)	
TCZ (%)	なし 188 (93.1)	196 (97.0)	0.106
	あり 14 (6.9)	6 (3.0)	
TNFi (%)	なし 183 (90.6)	190 (94.1)	0.262
	あり 19 (9.4)	12 (5.9)	

傾向スコアマッチング法による検討では、腫瘍発生群と非発生群の間に疾患活動性に有意な差を認めなかったが、発生群ではステロイド使用量が多い一方でメトトレキサート量は少なかった。

D. 考察

本研究は、関節リウマチ患者における悪性リンパ腫の発生が SIR 4.29 と多く、これまでの報告と同様の傾向が近年でも認められていることを明らかにした。肺癌もやや多い傾向を認めている。あらためてこれらの腫瘍には十分な注意が必要であることを示している。

新規腫瘍発生患者は非発生患者に比し、ステロイド使用量が多い一方でメトトレキサート量は少なかったことから、腫瘍発生患者では標準的な治療が行えていないことが明らかとなった。従来の治療推奨と異なる治療の手引きが今後必要であることを支持する結果と考える。

本研究は以下の点で限界および改善点があると考えられる。

SIR については、基準として用いる予想罹患患者数に用いるデータが 2015 年度までのデータであり、2016 年度以降のデータを使用できていない点は、結果にある程度の影響を与えている可能性がある。

新規腫瘍発生患者の治療実態については、2018年度新規腫瘍発生患者データに含まれている疾患活動性や治療薬のデータを用いたが、データ入力時の疾患活動性ではなく2018年度ではあるものの腫瘍発生前のデータが記載されている可能性も否定できない。これについては、2018年度新規腫瘍発生患者の2019年度データにある疾患活動性や治療薬を解析対象とすることが対策として考えられる。対象群の設定も2018年度に新規腫瘍発生を認めていないものとしたが、2017年から数年内に腫瘍があった患者ではそれによる影響が生じている可能性がある。2018年度より5年程度遡り腫瘍の新規発生があった患者データは削除することでより正確にデータを出すことを考えている。また、ステロイドやメトトレキサートに関しては平均値を用いて検討したが、使用頻度、使用者における使用量なども検討項目として入れたい。今後、これらの改善点を導入したうえで2018年度だけではなく経年的に治療内容、治療成績の変化を明らかにすることにより、近年のリウマチ治療の進歩が腫瘍既往例の患者にも反映されているのか否かが明らかとなる。このような解析を通して、腫瘍既往歴のある関節リウマチ患者の治療に関する課題を抽出に役立つと考える。

3. その他
特になし

E. 結論

関節リウマチ患者の腫瘍別 SIR の検討から、悪性リンパ腫が 4.29 と高く、肺癌も 1.20 と高い傾向にあることが明らかとなった。

新規腫瘍発生群は非発生群に比し、男性の割合がやや高く、年齢および発症年齢、疾患活動性も高かった。ステロイド使用量は多い一方で、メトトレキサート使用量は少なかった。生物学的製剤使用者の割合も低い傾向にあった。傾向スコアマッチング法による解析でも治療に関して同様の結果であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし