

令和3年度厚生労働行政推進調査事業補助金  
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「入院医療の評価のためのDPCデータの活用及びデータベースの活用に関する研究」  
分担研究報告書

腫瘍崩壊症候群におけるラスブリカーゼの治療効果の検討

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授  
研究協力者 宮本 憲一 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生  
研究協力者 新城 大輔 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 准教授

研究要旨:

○研究目的

本研究の目的は本邦のDPCデータを用いることによって、大規模なサンプルサイズで検出力を高めた上で、ラスブリカーゼの急性腎不全への予防効果を検討することである。

○研究方法

DPC及びレセプトデータから、2016年と2017年に入院した18歳以上の患者のなかで、入院契機疾患、入院時併存疾患または入院後発症疾患のいずれかで腫瘍崩壊症候群(E888)の傷病名が記載されている患者で、入院主病名が血液腫瘍の患者を抽出した。上記の患者から入院契機疾患か入院時併存疾患のいずれかで腎不全(N17-N19)の記載がある患者を除外し、残りを本研究の対象とした。対象患者においてラスブリカーゼの投与の有無が、人工透析の導入に与える影響について、統計解析ソフトRを用いてロジスティック回帰分析を実施した。

○研究結果

最終的な対象患者数は914人となった。ラスブリカーゼが投与された患者は169人で、そのうち人工透析導入患者は8人(4.7%)であった。一方、ラスブリカーゼが投与されなかった患者は745人で、そのうち人工透析導入患者は67人(9.0%)であった。ロジスティック回帰分析の結果、ラスブリカーゼ投与患者における人工透析導入のオッズ比は0.21(95%信頼区間;0.093-0.47, P=0.00017)であった。

○結論

本研究においてラスブリカーゼの有用性が示唆された。過去の研究と比較して本研究ではDPCデータを用いることによって、豊富なサンプル数が得られたため、検出力が上昇し、ラスブリカーゼの有用性を示せたと考えられる。

## A. 研究目的

腫瘍崩壊症候群 (TLS; tumor lysis syndrome) とは、悪性腫瘍の治療の際に抗がん剤治療の効果が優れているため、腫瘍が急速に死滅 (崩壊) するために発症する一連の有害事象である。TLSは肺がん、胃がん、大腸がんなどの固形腫瘍 (0.3%未満) よりも悪性リンパ腫、白血病などの造血器腫瘍 (30.7%-46%) により多く発生し、治療開始後12時間~72時間以内に起こるとされている。

TLSでは、腫瘍細胞が急速に崩壊することにより、細胞内に存在する核酸 (DNA)、カリウム、リンなどが大量に血液中に放出され、それぞれ高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症の原因となって、急性腎不全、不整脈、痙攣などの重篤な症状を引き起こす。高尿酸血症に関しては高尿酸血症治療薬が、高カリウム血症や高リン血症に対しては各吸着剤や人工透析、低カルシウム血症にはカルシウムの補充が治療法となる。

近年、高尿酸血症治療薬において、新薬であるラスブリカーゼが開発された。ラスブリカーゼは尿酸をより水溶性の高いアラントインに変換するウレートオキシダーゼの遺伝子組み換え型タンパクである。生成物のアラントインの尿中溶解度は尿酸と比較して極めて高く、血中尿酸濃度は急速に低下する。がん化学療法に伴う高尿酸血症に対し保険承認されおり、薬価は7.5mgあたり51463円でTLS予防時には0.2mg/kgが最大7日間 (体重60kgの場合、72万482円) 使用される。

TLSはその予防が重要で、TLSが未だ発症していない血液腫瘍に関しては、リスク分類に準じて、高リスク、中間リスク、低リスクの3つのグループに分類し、それぞれのリスク群に応じて、異なる予防法が推奨されている。高リスク群や腎障害を伴う中間リスク群では、全リスク群に共通する補液に加え、ラスブリカーゼの投与が推奨されている。一方、腎障害を伴わない中間リスク群はラスブリカーゼ以外の高尿酸血症治療薬であるキサエンチンオキシダーゼ阻害薬 (XO阻害薬) のアロプリノールかフェブキソスタットの投与が推奨さ

れ、低リスク群では通常の補液のみで経過がみられることが推奨されている。この他、すでにTLSを発症した場合はリスク分類に拘わらず、大量の補液とラスブリカーゼの投与が推奨され、腎障害を併発している場合は予防的な人工透析の導入を考慮しても良いとされている。

ラスブリカーゼの臨床導入によりTLSにおける急性腎不全への予防や治療法の選択肢が広がった。しかし、臨床的な観点からラスブリカーゼを推奨する頑健なエビデンスが存在するとは言い難く、TLSガイドラインによるラスブリカーゼ推奨以降も、その臨床的な有用性を検討するためにいくつか後方視的研究が行われた。Personett, et alが行った383人のTLS中高リスクの悪性リンパ腫の入院患者を対象とした研究では、ラスブリカーゼの早期投与が急性腎不全を予防する効果はなかったと報告されている (HR 2.3;  $p = 0.11$ )。また、Martens, et alらは腎障害を合併した150人の患者において、ラスブリカーゼとアロプリノールの予後比較を行ったが、腎機能回復割合 (OR = 0.90,  $p = 0.79$ )、最終クレアチニン値 (2.08 versus 2.07 mg/dL,  $p = 0.98$ ) のいずれにおいても有意な差は認めなかった。

このように、これまでラスブリカーゼの画期的な作用機序や尿酸値を著明に低下させるエビデンスは報告されているが、ラスブリカーゼが患者の直接的なアウトカム (予後や症状など) を改善したとの報告は皆無である。比較的高額なラスブリカーゼが他の高尿酸血症治療薬 (アロプリノールやフェブキソスタット) と比較してTLS予防の観点で上乗せ効果が存在するかどうかは重要な clinical questionであるが、上記研究はいずれもサンプルサイズが小さく、TLSのイベント数も少ないと考えられることから、頑健なデータとは言い難い。よって本研究は本邦のDPCデータを用いることによって、大規模なサンプルサイズで検出力を高めた上で、ラスブリカーゼの急性腎不全への予防効果を検討することを目的とした。

## B. 研究方法

本研究の企画立案は2021年1月に行い、データは厚生労働科学研究DPC班が実施する調査研究に協力しているDPC参加病院のデータを用いた。本邦でのラスブリカーゼ販売開始が2010年以降であることと、研究立案時点での最新のTLSのガイドラインが2015年に出版されたことを考慮して、2016年度と2017年度の入院患者のDPCデータを解析対象とした。

本研究の対象は、2016年度と2017年度に入院したDPC病院入院患者のうち、以下の適格基準をすべて満たす患者とした。

#### 適格基準

- i) 入院時年齢が18歳以上
- ii) 入院契機疾患、入院時併存疾患または入院後発症疾患のいずれかで腫瘍崩壊症候群 (ICD10: E888) の傷病名が記載されている
- iii) 入院主病名が血液腫瘍 (ICD10: C810～C959)
- iv) 入院契機疾患か入院時併存疾患のいずれにも腎不全(ICD10: N17-N19)の記載がない

2016年度と2017年度の入院患者のDPCデータにおいて、適格基準に合致する患者を抽出し、患者の特徴に関する変数(性別、年齢、疾患)と介入に関する変数(ラスブリカーゼの投与の有無、XO阻害薬の投与の有無)を説明変数としてそれぞれのアウトカム指標(在院透析導入割合、在院死亡割合)におけるオッズ比をロジスティックス回帰分析によって検定し、これを主たる解析とした。統計ソフトはEZR version 1.55を使用した。サブグループ解析として、TLS入院後発症の患者、TLS入院時併発の患者、各疾患(悪性リンパ腫、急性白血病など)の患者のアウトカム指標において主たる解析と同様の解析を実施した。また感度解析としては、初回入院治療の患者のみを抽出し、主た

る解析と同様の解析を実施した。

#### C. 研究結果

2016年、2017年のDPC入院患者データ177346人から、適格基準に準じて主たる解析と感度解析の対象患者を抽出した。最終的に主たる解析の対象患者数は914人、感度解析の対象患者数は769人となった。

対象患者914人の内訳は男性536人、女性378人で、年齢中央値が68歳であった。疾患別の患者数は急性白血病が297人、慢性骨髄性白血病が19人、慢性リンパ性白血病が7人、悪性リンパ腫が511人、多発性骨髄腫が73人、その他が7人であった。

TLS発生割合は全体で8.2%(1036人/12961人)であった。疾患毎で見ると、急性白血病で8.0%(322人/4027人)、悪性リンパ腫で8.2%(583人/7148人)、多発性骨髄腫で7.4%(92人/1241人)、慢性骨髄性白血病で14.8%(20人/135人)、慢性リンパ性白血病で10.3%(8人/77人)であった。

対象患者914人のうちラスブリカーゼが投与された患者は169人で、そのうち人工透析導入患者は8人(4.7%)であった。一方、ラスブリカーゼが投与されなかった患者は745人で、そのうち人工透析導入患者は67人(9.0%)であった。ロジスティック回帰分析の結果、RAS投与患者における人工透析導入のオッズ比は0.21(95%信頼区間; 0.093-0.47, P=0.00017)であった。一方、在院死亡のオッズ比は0.70(95%信頼区間; 0.42-1.2, P=0.18)であった。

次にサブグループ解析として、TLS入院後発症患者500人とTLS入院時併発患者407人において同様の解析を行った。結果はそれぞれ、TLS入院後発症患者でRAS投与患者の人工透析導入のオッズ比が0.11(95%信頼区間; 0.036-0.34, P=0.00013)、在院死亡のオッズ比が0.46(95%信頼区間; 0.022-0.94, P=0.033)、TLS入院時併発患者では人工透析導入のオッズ比が0.34(95%信頼区間; 0.090-1.3, P=0.11)、在院死亡のオッズ比が1.08(95%信頼区間; 0.50-2.3, P=0.85)であった。特にTLS入院後発症患者においてラスブリカーゼの有用性が示された。

疾患別のサブグループ解析では比較的サンプルサイズが大きい急性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫のみで実施した。結果は急性白血病でRAS投与患者の人工透析導入のオッズ比が0.11(95%信頼区間; 0.013-0.92, P=0.042)、在院死亡のオッズ比が0.98(95%信頼区間; 0.43-2.3, P=0.97)、悪性リンパ腫で人工透析導入のオッズ比が0.17(95%信頼区間; 0.056-0.54, P=0.0024)、在院死亡のオッズ比が0.64(95%信頼区間; 0.31-1.3, P=0.24)、多発性骨髄腫で人工透析導入のオッズ比が0.60(95%信頼区間; 0.099-3.7, P=0.59)、在院死亡のオッズ比が0.14(95%信頼区間; 0.012-1.6, P=0.12)であった。特に急性白血病、悪性リンパ腫において主たる解析と同様の結果が得られた。

感度解析では初回入院治療の患者769人を対象に主たる解析とほぼ同様の結果を得た。RAS投与患者の人工透析導入のオッズ比が0.12(95%信頼区間; 0.051-0.27, P=<0.001)、在院死亡のオッズ比は0.40(95%信頼区間; 0.23-0.70, P=0.0012)であった。さらに、主たる解析から高尿酸血症の無治療群を除外した対象736人でXO阻害薬に対するラスブリカーゼの人工透析導入、在院死亡に対するオッズ比を算出した。結果はRAS投与患者の人工透析導入のオッズ比が0.74(95%信頼区間; 0.33-1.6, P=0.45)、在院死亡のオッズ比が1.2(95%信頼区間; 0.77-1.9, P=0.43)であった。

#### D. 考察

本研究の主たる解析の結果、TLS合併患者におけるラスブリカーゼ投与の人工透析導入率の低下(オッズ比0.21, 95%信頼区間; 0.093-0.47, P=0.00017)が示唆された。主たる解析の結果以外にも、サブグループ解析、感度解析のいずれにおいても、ラスブリカーゼ投与における人工透析導入のオッズ比は低く、P値も多発性骨髄腫群を除いて0.05未満であった。これらは主たる解析の結果と方向性が一致していることを示しており、本研究の解析結果にある程度の信頼性が得られたと考えられる。

過去にラスブリカーゼの人工透析導入率の低下などの臨床的有用性を示せた研究は小児領域を除い

て殆どなく、本研究の結果は一定の意義があると思われる。本研究で有用性が示された理由としては、DPCデータを用いることで、過去の研究と比較して豊富なサンプル数が得られ、検出力が上昇したことが一因と考えられる。

一方、XO阻害薬も同様に人工透析導入率の改善を示したが、多発性骨髄腫群を除いて、ラスブリカーゼの方がオッズ比の点推定値で下回っていた。さらに本研究ではXO阻害薬と比較してラスブリカーゼ投与における人工透析導入のオッズ比も検討したが、こちらは点推定値で0.74を示したものの、イベント数の少なさから、統計学的な有意性を示す結果までは至らなかった。

在院死亡率に関してはラスブリカーゼ、XO阻害薬ともに明らかに改善したという結果は得られなかったが、この理由としてイベント数の少なさに加え、高尿酸血症の治療以上に疾患そのもの予後や治療方針などの交絡因子を調整しきれなかった可能性がある。特にラスブリカーゼ非投与群にはそもそも抗がん剤の治療適応のない高齢者や臓器機能低下の患者も一定数含まれていると思われるので、これらが結果に影響した可能性がある。

次に本研究の限界について考察する。本研究はDPCデータによる後方視的検討のために、主にi)TLS合併患者を正しく抽出出来ていない、ii)疾患重症度などの交絡因子の調整不足の2点が挙げられる。まずi)に関しては、本研究のTLS発症割合は約8%であり、既報の30.6-46%から大きく乖離している。これはおそらく分母の入院患者に化学療法入院以外の患者、つまり検査入院や感染症治療の患者などが多く含まれていたためと考えられる。

ii)に関しては病院業務データの特徴上、収集できる臨床データに限界があるので、研究の性質上、修正不能な部分ではある。考えられる交絡要因としてはラスブリカーゼ投与群により重篤なTLS患者が集中すること、ラスブリカーゼ非投与群にはそもそも抗がん剤の治療適応がない患者が多く、人工透析もあえて導入されていない患者が一定数存在することが考えられる。ただし、いずれの交絡要因もラスブリカーゼの有用性の証明に不利に働くと考えられる。

本研究ではTLS合併例のみを対象としたが、日常診療ではTLSを発症していない高リスク群の血液腫瘍や腎障害を伴う中リスク群にも明確なエビデンスがないままラスブリカーゼ投与の適応があるとされている。本研究の対象はTLS合併例のみであったが、TLS高リスク群は化学療法実施後に高確率にTLSを発症すること、本研究におけるTLS入院後発症群がTLS高リスク群に類似した集団とも考えられることから、本研究の結果をTLS高リスク群の血液腫瘍に外挿することは十分可能と判断した。

最後に血液腫瘍の領域は次々と分子標的薬が開発され新薬の治療効果は年々高まりつつあり、今後は治療毎のTLSのリスク評価やラスブリカーゼの治療適応について検討していくことが必要になると思われる。またラスブリカーゼとXO阻害薬を直接比較し、有用性の優劣を決定するエビデンスも必要と考えられる。具体的には本研究よりさらにサンプルサイズを増やし、化学療法の内容まで考慮して、ラスブリカーゼとXO阻害薬を直接比較した研究が期待される。そのような研究でラスブリカーゼの有用性を示せば、既存のガイドラインのエビデンスレベルの向上に繋がるとは間違いない。一方、ラスブリカーゼは既に各国のガイドラインで推奨されてしまっているため、今さらランダム化比較試験の実施は困難と思われる。そのような環境において、日常診療のデータを用いて大規模なサンプルサイズで希少疾患の治療効果を検討できるDPCデータの活用がますます重要視される

と考えられる。

## E. 結論

本研究においてラスブリカーゼの有用性が示唆された。過去の研究と比較して本研究ではDPCデータを用いることによって、豊富なサンプル数が得られたため、検出力が上昇し、ラスブリカーゼの有用性を示せたと考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

Kenichi Miyamoto, Daisuke Shinjo, Kiyohide Fushimi,

Evaluation of the treatment effect of rasburicase for tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies.

(投稿準備中)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

