

腫瘍既往関節リウマチ患者の治療実態に関する研究

分担研究者 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

悪性腫瘍罹患率は年齢とともに上昇し、超高齢化社会の日本においては既に生涯罹患率約 50%となっている。更に治療の進歩に伴い多くの悪性腫瘍で 5 年相対生存率が 50%を超え、高齢化、高齢発症化が進んでいる関節リウマチ（RA）においても、腫瘍既往歴を有する患者が今後増えていくと予想される。一方で腫瘍既往歴を有する RA 患者の治療に関する研究ほとんどなく臨床問題となっている。腫瘍既往歴のある RA 患者への治療実態を明らかにするため、本研究は 2012～2018 年度 RA 患者データベース NinJa を用いて腫瘍既往歴のある患者の薬剤使用状況および腫瘍発生前後での疾患活動性変化につき検討した。疾患活動性は腫瘍発生前後で変化を認めなかった。腫瘍発生 1 年前と比し発生 1 年後は MTX および各生物学的製剤の使用頻度は低下したが、その後は MTX、トシリズマブ、アバタセプトの使用頻度は徐々に増加した。一方 TNF 阻害薬の使用頻度は低下を続けていた。悪性リンパ腫発生患者の 55%で MTX 使用歴、20%で生物学的製剤使用歴を有していた。腫瘍発生後 MTX 使用は中止され再開や新規開始も避けられていた。生物学的製剤使用歴のある患者の 15%で他の生物学的製剤に変更され使用されていた。新規開始も 9%で認め、その多くがトシリズマブであった。固形腫瘍では、MTX 使用者の 45%でその使用が継続され、生物学的製剤も生物学的製剤使用歴のある患者の 29%でその後も使用されていた。新規使用開始も 11%で認めたが、TNF 阻害薬、トシリズマブ、アバタセプトいずれも同程度に使用されていた。本研究により実臨床では悪性リンパ腫の既往もしくは固形腫瘍の既往のある患者間で MTX および生物学的製剤の使用に差異があることが明らかになった。これら治療の腫瘍への影響の解析が今後期待される。

A. 研究目的

悪性腫瘍は年齢とともに罹患率が上昇し、超高齢化社会の日本においては既に生涯罹患率約 50%、死因 1 位となっている。更に治療の進歩により多くの悪性腫瘍で 5 年相対生存率は 50%を超え、腫瘍既往を有しながら生活をしていく機会が増えている。そのため高齢化、高齢発症化が進んでいる関節リウマチ（RA）患者においても、腫瘍既往歴を有しながら RA 治療を行う機会が今後も増えていくと予想される。一方で腫瘍既往歴を有する RA 患者の治療に関する研究や手引きはほとんどなく臨床問題となっている。RA では悪性リンパ腫が原病および第一選択薬であるメトトレキサート（MTX）に関連して生じること、既往の腫瘍に対する免疫抑制治療の影響が不明なことなどから、腫瘍既往歴のある RA の治療は従来の治療とは別に考えなければならない。そこで本研究は RA 患者データベース NinJa を用いて腫瘍既往歴のある患者の薬剤使用実態および腫瘍発生前後での疾患活動性につき検討することを目的とする。

B. 研究方法

（1）データ抽出

腫瘍既往歴のある患者の治療実態を検討するため

RA 患者データベースである NinJa を用いた。腫瘍発生前後での治療薬情報および疾患活動性を 2012 年度から 2018 年度までの各年度のデータから抽出した。

（2）データ解析

A、腫瘍発生前後での疾患活動性および薬剤使用
腫瘍発生 1 年前および 1 年後、3 年後、5 年後の SDAI、CDAI、DAS28 および各薬剤使用割合について検討した。

B、腫瘍発生前後での使用薬剤変化

腫瘍既往症例を出現した腫瘍別に悪性リンパ腫群および固形腫瘍群に分け、それぞれで各症例の治療薬使用状況の変化につき検討した。特に MTX および生物学的製剤の中止および継続、新規使用、使用した生物学的製剤の種類について検討を行った。

（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

A、腫瘍発生前後での疾患活動性および薬剤使用

腫瘍発生前後で、SDAI、CDAI、DAS28 の各疾患活動性指標に著変はなかった(図1)。腫瘍発生1年前と比し発生1年後はMTXおよび各生物学的製剤の使用頻度は下がっていたが、3年後、5年後とMTX、トシリズマブ、アバタセプトの使用頻度は徐々に増加した。一方TNF阻害薬の使用頻度は低下を続けていた。

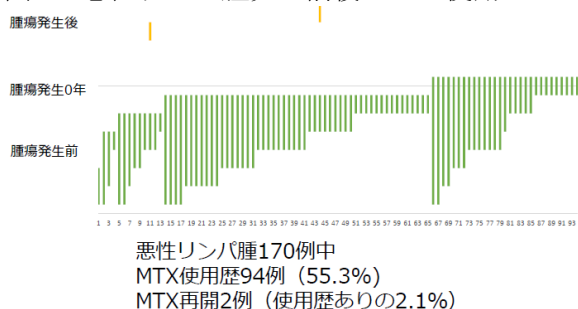
図1. 腫瘍発生前後での疾患活動性と治療薬

	腫瘍発生-1年	腫瘍発生+1年	腫瘍発生+3年	腫瘍発生+5年
	n=597	n=490	n=213	N=74
死亡数(%)		8.6	3.8	2.7
SDAI (平均±SD)	7.8±7.4	8±7.3	7.8±6.3	7.3±6.8
CDAI (平均±SD)	7.1±7	7.2±6.7	7.2±5.9	6.6±6.6
DAS28CRP (平均±SD)	2.5±1.1	2.5±1.1	2.5±0.95	2.5±1.0
生物学的製剤(%)				
MTX	59.5	35.3	45.5	43.2
TCZ	7.5	6.5	7.5	9.5
ABT	4.4	2.9	5.6	2.7
TNFα阻害薬	13.4	4.9	3.8	2.7

B、腫瘍発生前後での使用薬剤変化

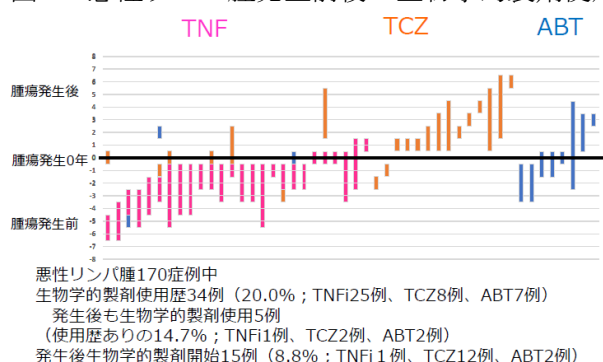
悪性リンパ腫発生患者の55%でMTX使用歴を認めたが発生後中止されMTX再開や新規開始は避けられていた(図2)。20%で生物学的製剤使用歴を有していた。腫瘍発生後も生物学的製剤使用歴のある患者の15%で他の製剤に変更され使用されていた。新規使用開始も9%で認め、その多くがトシリズマブであった(図3)。

図2. 悪性リンパ腫発生前後のMTX使用



各線は患者個々の使用期間を示す(他図でも同様)

図3. 悪性リンパ腫発生前後の生物学的製剤使用



固形腫瘍では、MTX使用者の45%でその使用が継続されていた(図4)。生物学的製剤使用歴のある患者の29%でその後も生物学的製剤が使用されていた(図5)。新規使用開始も11%で認めたが、TNF阻害薬、トシリズマブ、アバタセプトいずれも同程度に使用されていた。

図4. 固形腫瘍発生前後のMTX使用

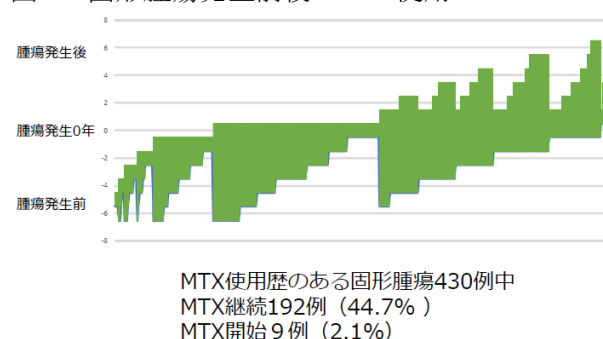
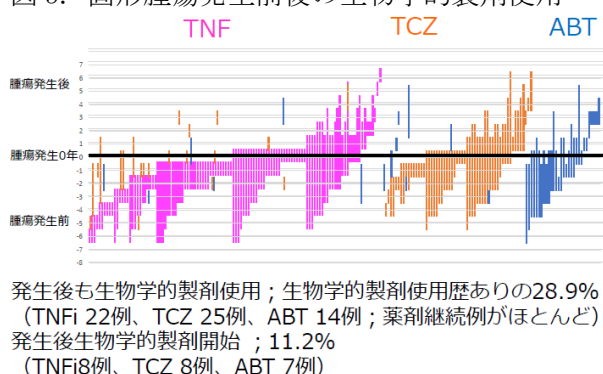
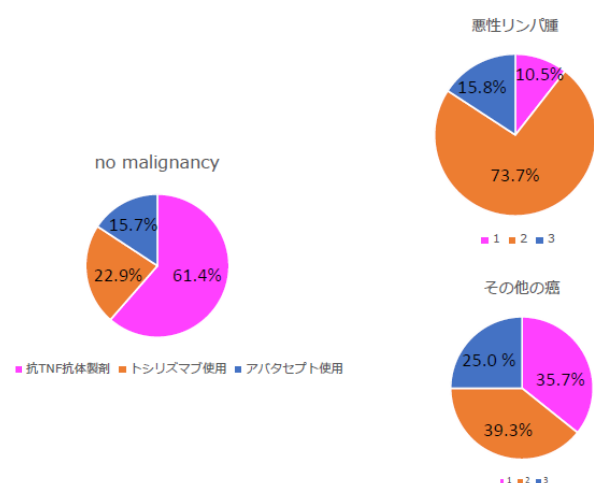


図5. 固形腫瘍発生前後の生物学的製剤使用



腫瘍発生後使用されている各生物学的製剤の割合を悪性リンパ腫および固形腫瘍別に、腫瘍既往歴のない患者との比較とともに検討した(図6)。その結果、悪性リンパ腫ではトシリズマブが、固形腫瘍ではトシリズマブ、アバタセプト、TNF阻害薬いずれもほぼ同程度に使用されていた。

図 6. 腫瘍発生後使用されている生物学的製剤



D. 考察

本研究により実臨床では腫瘍によりMTXおよび各生物学的製剤の使用を変えていることが明らかになった。悪性リンパ腫既往患者ではMTXの使用は避けられ、生物学的製剤が必要な患者ではトシリズマブが選択される傾向があった。MTX非併用のため非TNF製剤が選択されやすいと考えられるが、アバタセプトに比してトシリズマブが高い割合で使用されていることを考慮すると、トシリズマブをより優先的に用いている可能性が高い。一方、固形腫瘍ではMTXも使用され、各生物学的製剤いずれも使用されていた。

腫瘍発生1年前と1年後以降では疾患活動性指標に変化が示されなかった。発生年の情報では昨年の報告書の通りやや疾患活動性が高くなるものの発生1年後にはその差は認めていない。腫瘍治療後再び有効なRA治療ができていると考えられる。今後、腫瘍既往歴のある患者へのMTXおよび生物学的製剤の使用が腫瘍再発に与える影響につき検討を進めることが重要と考える。

E. 結論

本研究により実臨床では悪性リンパ腫既往もしくは固形腫瘍既往のある患者間でMTXおよび生物学的製剤の使用に差異があることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuchida T, Nitahara Y, Suzuki S, Komase Y, Candray K, Kido Y, Nakagama Y, Yamasaki Y, Imamura M, Kawahata K,

Kunishima H, Fujitani S, Mineshita M, Matsuda T. Back to normal; serological testing for COVID-19 diagnosis unveils missed infections. *J Med Virol*. 2021 Mar 19. doi: 10.1002/jmv.26949. Online ahead of print. PMID: 33739483.

2. Ishizaki Y, Ooka S, Doi S, Kawasaki T, Sakurai K, Mizushima M, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Tonooka K, Kawahata K. Treatment of myocardial fibrosis in systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2020; : doi: 10.1093/rheumatology/keaa865.
3. Kiyokawa T, Hanaoka H, Iida H, Ishimori K, Takakuwa Y, Okazaki T, Ozaki S, Kawahata K. High plasma mycophenolate acid concentration in the early phase of induction therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Modern Rheumatology*, 2020;30:517-524.
4. Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N. Elucidation of predictors of disease progression in patients with relapsing polychondritis at the onset: potential impact on patient monitoring. *BMC Rheumatol*. 2020;11:4:41, doi: 10.1186/s41927-020-00141-8.
5. Ando T, Yamasaki Y, Takakuwa Y, Iida H, Asari Y, Suzuki K, Uchida M, Kotoku N, Tanabe Y, Chosokabe M, Takahashi M, Suzuki K, Akashi Y, Yamada H, Kawahata K. Concurrent onset of acute lupus myocarditis, pulmonary arterial hypertension and digital gangrene in a lupus patient: a possible role of vasculitis to the rare disordersdoi. *Mod Rheumatol Case Rep* 2020;4(1):21-27 doi: 10.1080/24725625.2019.1650698.
6. Kamiya M, Mizoguchi F, Takamura A, Kimura N, Kawahata K, Kohsaka H. A new in vitro model of polymyositis reveals CD8+ T cell invasion into muscle cells and its cytotoxic role. *Rheumatology*.

2020;59:224-232. doi:
10.1093/rheumatology/kez248.

7. Takada K, Katada Y, Ito S, Hayashi T, Kishi J, Itoh K, Yamashita H, Hirakata M, Kawahata K, Kawakami A, Watanabe N, Atsumi T, Takasaki Y, Miyasaka N. Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2020;59(5):1084-1093. doi:10.1093/rheumatology/kez394
2. 学会発表
1. 永渕裕子, 後藤由多加, 清川智史, 大岡正道, 川畑仁人. 挙児希望のためメトトレキサートを中止した関節リウマチ患者の妊娠の転帰. 第35回日本臨床リウマチ学会 2020年11月27-29日 誌面開催、Web配信
 2. 鈴木翔太郎, 清川智史, 石崎克樹, 安藤貴泰, 飯田春信, 後藤由多加, 鈴木可奈子, 川崎達也, 櫻井恵一, 水島万智子, 山崎和子, 今村充, 鈴木豪, 永渕裕子, 山崎宜興, 大岡正道, 川畑仁人. 慢性腎臓病が高齢関節リウマチにおけるMTX非併用生物学的製剤・JAK阻害薬の継続率に与える影響について. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 3. 後藤由多加, 鈴木豪, 藤本久絵, 石崎克樹, 安藤貴泰, 飯田春信, 鈴木可奈子, 川崎達也, 鈴木翔太郎, 櫻井恵一, 清川智史, 水島万智子, 高桑由希子, 殿岡久美子, 山崎和子, 今村充, 山崎宜興, 大岡正道, 永渕裕子, 川畑仁人. 治療抵抗性の間質性肺炎を合併した抗SRP抗体陽性免疫介在性壊死性筋症の1例. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 4. 川畑仁人. 関節リウマチにおけるトファシチニブの安全性情報アップデート. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年9月12日
 5. 石崎克樹, 山崎宜興, 櫻井恵一, 安藤貴泰, 飯田春信, 後藤由多加, 鈴木可奈子, 川崎達也, 鈴木翔太郎, 清川智史, 水島万智子, 山崎和子, 今村充, 鈴木豪, 永渕裕子, 大岡正道, 川畑仁人. 悪性腫瘍の加療を先行した悪性腫瘍合併皮膚筋炎の転機について. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 6. 永渕裕子, 今村充, 櫻井恵一, 柴田朋彦, 鈴木翔太郎, 鈴木豪, 山崎宜興, 川畑仁人. 免疫不全関連リンパ増殖性疾患(OIIA-LPDs)を合併した関節リウマチ(RA)の治療. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 7. 水島万智子, 鈴木豪, 清川智史, 浦田幸朋, 松井利浩, 川畑仁人. Ninja2018 データからみた悪性腫瘍を発症した関節リウマチ患者の臨床像とRA治療に関する検討. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 8. 清川智史, 山崎宜興, 石崎克樹, 安藤貴泰, 飯田春信, 後藤由多加, 鈴木可奈子, 川崎達也, 鈴木翔太郎, 櫻井恵一, 水島万智子, 山崎和子, 今村充, 鈴木豪, 永渕裕子, 大岡正道, 川畑仁人. ヒドロキシクロロキン単剤治療の有効性とそれを可能性にする背景とは. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 9. 櫻井恵一, 山崎宜興, 浅利佑紗, 鈴木可奈子, 清川智史, 山田秀裕, 川畑仁人. 強皮症患者における運動負荷心エコーでの運動負荷後肺動脈圧上昇からの回復遅延とその後の肺高血圧症発症の関連の検討. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 10. 鈴木豪, 安藤貴泰, 後藤由多加, 内田麻理奈, 品川尚志, 水島万智子, 柴田朋彦, 川畑仁人. 臨床的寛解達成関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート減量後の再燃予測に対するMRI画像評価の有用性. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 11. 飯田春信, 山崎宜興, 藤本久絵, 石崎克樹, 安藤貴泰, 鈴木可奈子, 後藤由多加, 鈴木翔太郎, 川崎達也, 櫻井恵一, 清川智史, 水島万智子, 鈴木豪, 今村充, 山崎和子, 大岡正道, 永渕裕子, 川畑仁人. 抗ARS抗体と抗MAD5抗体陽性間質性肺炎の長期生命予後・肺機能の検討. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 12. 黒川真奈絵, 佐藤政秋, 佐藤利行, 高桑由希子, 永渕裕子, 有戸光美, 末松直也, 大岡正道, 川畑仁人, 加藤智啓. 顕微鏡的多発血管炎の新規血清バイオマーカー候補AC13定量系の開発. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 13. 安藤貴泰, 鈴木豪, 石崎克樹, 飯田春信, 後藤由多加, 鈴木可奈子, 川崎達也, 鈴木翔太郎, 櫻井恵一, 清川智史, 水島万智子, 高桑由希子, 山崎和子, 今村充, 山崎宜興, 大岡正道, 永渕裕子, 川畑仁人. 高齢発症関節リウマチに対する抗IL-6阻害薬とその他生物学的製剤の有効性と安全性の比較. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 14. 川畑仁人. リウマチ医が遭遇する免疫関連有害事象: 関節炎, 膠原病. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
 15. 佐藤利行, 佐藤政秋, 高桑由希子, 有戸光美, 大

- 岡正道, 末松直也, 川畑仁人, 加藤智啓, 黒川真奈絵. 再発性多発軟骨炎における血清ペプチドの網羅的解析. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
16. 川崎達也, 清川智史, 鈴木翔太郎, 安藤貴泰, 石崎克樹, 飯田春信, 後藤由多加, 鈴木可奈子, 櫻井恵一, 水島万智子, 山崎和子, 今村充, 鈴木豪, 永渕裕子, 山崎宜興, 大岡正道, 川畑仁人. メトトレキサート非併用高齢関節リウマチにおけるアバタセプトの継続を可能にする背景とは. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
17. 川畑仁人. 移行症例の経験の共有から学ぶ成人期に持ち越す合併症. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.
18. Kamiya M, Kawahata K, Kohsaka H, Mizoguchi F. Targeting necroptosis in muscle cells ameliorates inflammatory myopathies. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020.

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
3. その他
特になし