

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

超高齢化が進む日本においては、今後、腫瘍既往歴を有する関節リウマチ(RA)患者に対するリウマチ治療の機会が増すと予想される。しかし、腫瘍に対して免疫抑制は避けたい一方で、RA に対しては免疫抑制治療が行われるほか、アンカードラッグであるメトトレキサート(MTX)はリンパ腫の発生との関連があることから、腫瘍既往 RA 患者のリウマチ治療に通常の治療推奨を適用することは難しい。しかしこれに関する研究は世界的にも僅かである。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、昨年度に引き続き本年も RA 患者データベース NinJa の 2012~2018 年度データを用いて腫瘍既往歴のある患者の薬剤使用状況につき検討した。悪性リンパ腫発生患者既往例で用いられた生物学的製剤の多くはトシリズマブであった。固形腫瘍既往例で用いられた生物学的製剤は、TNF 阻害薬、トシリズマブ、アバタセプトいずれも同程度であった。本年度はこの研究結果を日本リウマチ学会にて報告をした。また今後の詳細な解析のために腫瘍既往例を対象にリウマチ治療に関する質問を NinJa データ収集に加えた。今後この解析が期待される。

A. 研究目的

ライフステージに応じた関節リウマチ(RA)治療において、悪性腫瘍既往例に対する治療は超高齢化が進む現状から今後一層重要な問題になると予想される。腫瘍に対して免疫抑制は避けたい一方で、RA に対しては免疫抑制治療が行われるほか、アンカードラッグであるメトトレキサート(MTX)はリンパ腫の発生との関連があり、腫瘍既往歴のある RA 患者のリウマチ治療は通常の治療推奨をそのまま適応することは難しい。しかしこれに関する研究は世界的にも僅かである。

本年度の研究では、昨年に引き続き RA 患者データベース NinJa の 2012~2018 年度データを用いて腫瘍既往歴のある患者の薬剤使用状況につき検討およびその発表を目的とした。さらに今後の NinJa データにおける詳細な解析のための準備を目的とした。

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、それぞれで腫瘍発生時、1年後、3年後の、TNF 阻害薬、T 細胞阻害薬(アバタセプト:ABT)、IL-6 阻害薬(トシリズマブ:TCZ)の使用について検討した。

(倫理面への配慮)

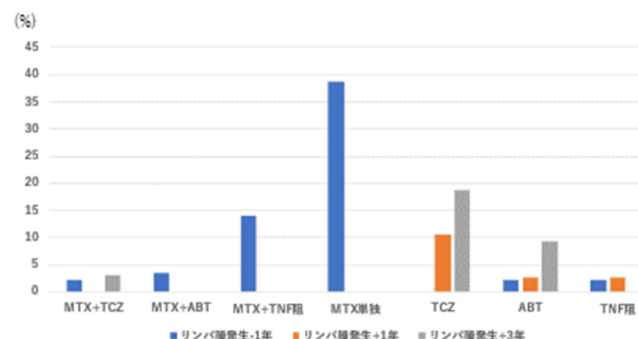
本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会の承認を経て行われた。

C. 研究結果

(1) 悪性リンパ腫既往例(図1)

悪性リンパ腫既往例では、MTX の発症後の使用は認められなかった。発症後に用いられた生物学的製剤の多くは TCZ であった。

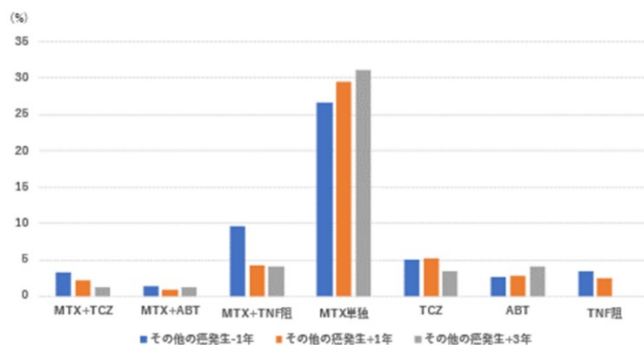
図1. 悪性リンパ腫に伴う治療の変化



(2) 固形腫瘍既往例(図2)

固形腫瘍既往例では、MTX は腫瘍発生後においても使用されている例を認めた。発症後に用いられた生物学的製剤に偏りはなく、TCZ 以外にも ABT や TNF 阻害薬も使用されていた。

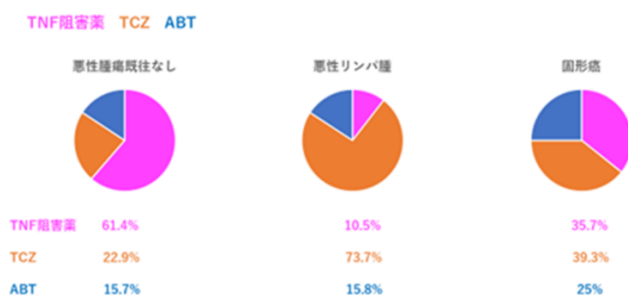
図2. 固形腫瘍に伴う治療の変化



(3) 悪性リンパ腫既往例と固形腫瘍既往例の比較(図3)

悪性腫瘍既往のない例では使用されている生物学的製剤の61.4%がTNF阻害薬であったが、悪性リンパ腫既往例での使用では10.5%、固形腫瘍既往例では35.7%の使用であり、腫瘍既往例ではいずれも使用頻度が低くなっていた。一方、TCZは悪性腫瘍既往のない例では22.9%で使用されていたが、悪性リンパ腫既往例では73.7%、固形腫瘍既往例では39.3%で使用され、悪性リンパ腫既往例では特に選択されることの多い生物学的製剤であった。ABTは悪性腫瘍既往のない例では15.7%、悪性リンパ腫既往例では15.8%、固形腫瘍既往例では25%であった。

図3. 腫瘍発生後使用されている生物学的製剤



(4) 公表および今後の研究への準備

本研究班での活動を通して得られた腫瘍既往RAに対する治療に関する研究の成果を日本リウマチ学会で報告した。

本研究で得られた研究成果をもとに、今後より詳細に腫瘍既往例におけるRA治療を検討するために、2021年度のNinJaデータ入力に際して個別の質問事項を組み入れた。

D. 考察

悪性リンパ腫と固形腫瘍ではその既往により使用する生物学的製剤に違いがあることが分かった。腫瘍既往例に対しては一般に免疫抑制を避けるものの必要な場合には選択せざるを得ないが、その選択に関する情報や指針は乏しい。海外では既往例に対してTNF阻害薬の使用により再発に影響がなかったとする報告があるものの、日本における研究はない。今回、腫瘍間でMTXや生物学的製剤使用の違いを認めたことは、生じた腫瘍に対する薬剤の影響を実臨床で推定し使い分けしている可能性が考えられるが、今後その背景や影響を検討する必要がある。

E. 結論

悪性腫瘍既往歴のあるRA治療において、実臨床では、悪性リンパ腫および固形腫瘍間でMTXや生物学的製剤使用の違いを認めた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N. Nationwide cross-sectional survey of patients with relapsing polychondritis in 2019 demonstrates reduction of airway involvement compared with that in 2009. *Sci Rep.* 2022 Jan 10;12(1):465. doi: 10.1038/s41598-021-04493-0. PMID: 35013504.
- 2) Kamiya M, Mizoguchi F, Kawahata K, Wang D, Nishibori M, Day J, Louis C, Wicks IP, Kohsaka H, Yasuda S. Targeting necroptosis in muscle fibers ameliorates inflammatory myopathies. *Nat Commun.* 2022 Jan 10;13(1):166. doi: 10.1038/s41467-021-27875-4. PMID: 35013338.
- 3) Yamamoto A, Saito T, Hosoya T, Kawahata K, Asano Y, Sato S, Mizoguchi F, Yasuda S, Kohsaka H. Therapeutic effect of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor on dermal fibrosis in murine models of systemic

- sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Dec 9. doi: 10.1002/art.42042. Epub ahead of print. PMID: 34882985.
- 4) Hosoya T, Saito T, Baba H, Tanaka N, Noda S, Komiya Y, Tagawa Y, Yamamoto A, Mizoguchi F, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H, Yasuda S. Chondroprotective effects of CDK4/6 inhibition via enhanced ubiquitin-dependent degradation of JUN in synovial fibroblasts. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 25;keab874. doi: 10.1093/rheumatology/keab874. Epub ahead of print. PMID: 34849618.
 - 5) Nagafuchi H, Goto Y, Kiyokawa T, Ooka S, Kawahata K. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis who discontinue methotrexate treatment to conceive. *Clin Rheumatol.* 2021 Nov 15. doi: 10.1007/s10067-021-05985-0. Epub ahead of print. PMID: 34778939.
 - 6) Okada Y, Takakuwa Y, Ooka S, Ogawa Y, Kawahata K, Kobayashi Y, Yamaguchi K, Akashi Y. Usefulness of 123I-BMIPP and 201TlCl nuclide scintigraphy in evaluation of myocarditis in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 10;100(36):e27173. doi: 10.1097/MD.00000000000027173. PMID: 34516513; PMCID: PMC8428709.
 - 7) Kawasaki T, Ooka S, Mizushima M, Nakamura Y, Ikeda H, Sakurada T, Suzuki S, Yamazaki K, Goto Y, Sakurai K, Yamasaki Y, Kiyokawa T, Tonooka K, Kunishima H, Kawahata K. COVID-19 and Adult-onset Still's Disease as part of Hyperferritinemic Syndromes. *Mod Rheumatol Case Rep.* in press
 - 8) 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;93:4549-4552.
 - 9) Nagafuchi H, Goto Y, Suzuki S, Sakurai K, Imamura M, Suzuki T, Yamasaki Y, Shibata T, Kawahata K. Rheumatoid arthritis relapse in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders and its treatment. *Mod Rheumatol.* 2021 Mar 1:1-11.2.
2. 学会発表
 - 1) 遠藤信幸, 川上美里, 石崎克樹, 松村憲浩, 元永裕生, 内田麻理奈, 櫻井恵一, 清川智史, 水島万智子, 殿岡久美子, 大岡正道, 川畑仁人. MPO-ANCA 上昇及び蛋白尿は軽度であったが、小葉間動脈主体の血管炎を伴い MPA 再燃を認めた一例. 第 31 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2021 年 12 月 11 日. 東京.
 - 2) 川畑仁人. 関節リウマチ治療の課題と病態解明の進歩～フィルゴチニブの臨床的意義を考える～. 第 31 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2021 年 12 月 11 日. 東京.
 - 3) 川畑仁人. リウマチ性疾患における JAK 阻害薬の役割. 第 31 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2021 年 12 月 11 日. 東京.
 - 4) 柏戸桃子, 山崎和子, 川畑仁人. アトモキセチン塩酸塩とミドドリン塩酸塩の併用により誘発された薬剤性レイノー現象. 第 30 回日本小児リウマチ学会学術集会. 2021 年 10 月 17 日. Web 配信.
 - 5) 川畑仁人. ライフイベントを見据えた若年女性患者の関節リウマチ治療. 第 42 回日本炎症・再生医学会. 2021 年 7 月 7 日. Web 配信.
 - 6) 川畑仁人. ループス腎炎の最新治療戦略～BLISS-LN 試験と病態研究から～. 第 64 回日本腎臓学会学術総会. 2021 年 6 月 20 日. 横浜市.
 - 7) 加藤優一, 黒須絵莉, 家研也, 奥瀬千晃, 横川雅敏, 鈴木翔太朗, 川畑仁人, 土田知也, 松田隆秀. 抗菌薬不応の精巣上体炎を呈し、精巢生検で診断に至った結節性多発動脈炎の 1 例. 第 668 回日本内科学会関東地方会. 2021 年 5 月 8 日. Web 配信.
 - 8) 川畑仁人. 高齢発症関節リウマチにおける TNF 阻害薬の役割. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 28 日. Web 配信.
 - 9) 松井利浩, 浦田幸朋, 川畑仁人, 川人豊, 小嶋雅代, 佐浦隆一, 杉原毅彦, 島原範芳, 辻村美保, 中原英子, 橋本淳, 橋本求, 房間美恵, 宮前多佳子, 村島温子, 森雅亮, 矢嶋宣幸. メディカルスタッフによる関節リウマチ患者支援の実態に関するアンケート調査 ～ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド作成に向けて～. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
 - 10) 大岡正道, 水島万智子, 品川尚志, 鈴木翔太

- 郎, 飯田春信, 遠藤信幸, 松村憲浩, 鈴木可奈子, 安藤貴泰, 川上美里, 内田貞輔, 伊藤彦, 川畑仁人. 自己免疫疾患の在宅診療における新しいシステムの有用性について. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 11) 山崎和子, 柏戸桃子, 川崎達也, 鈴木翔太郎, 後藤由多加, 石崎克樹, 内田麻理奈, 櫻井恵一, 清川智史, 水島万智子, 高桑由希子, 殿岡久美子, 今村充, 大岡正道, 永瀧裕子, 川畑仁人. Abatacept が著効した CTLA4 ハブプロ不全症の父子例. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 12) 川崎達也, 水島万智子, 山崎和子, 石崎克樹, 安藤貴泰, 飯田春信, 後藤由多加, 鈴木翔太郎, 櫻井恵一, 清川智史, 今村充, 永瀧裕子, 大岡正道, 川畑仁人. インフリキシマブ使用中の活動性クローン病に続発した高安動脈炎をトシリズマブで治療しえた一例. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 13) 櫻井恵一, 永瀧裕子, 大岡正道, 今村充, 山崎和子, 殿岡久美子, 高桑由希子, 水島万智子, 清川智史, 鈴木翔太郎, 川崎達也, 柏戸桃子, 川畑仁人. 当院におけるトシリズマブ中止歴のある症例に対するサリルマブ使用時の安全性および有効性. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 14) 水島万智子, 川畑仁人, 大岡正道, 永瀧裕子, 山崎和子, 櫻井恵一, 浦田幸朋, 松井利浩. 大規模データベース (NinJa) を用いた悪性腫瘍合併関節リウマチの診療の実態調査. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 15) 永瀧裕子, 後藤由多加, 川畑仁人. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート中止理由の検討. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 16) 永瀧裕子, 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とその要因の解析. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 17) 清川智史, 高桑由希子, 石崎克樹, 後藤由多加, 川崎達也, 鈴木翔太郎, 櫻井恵一, 水島万智子, 殿岡久美子, 今村充, 山崎和子, 永瀧裕子, 大岡正道, 川畑仁人. ベリムマブ追加投与による LDA 達成率とそれを可能にする背景とは. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 18) 石崎克樹, 大岡正道, 川崎達也, 櫻井恵一, 清川智史, 水島万智子, 殿岡久美子, 高桑由希子, 川畑仁人. 強皮症の心筋の線維化を Tocilizumab で改善できた症例. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 19) 鈴木翔太郎, 清川智史, 石崎克樹, 安藤貴泰, 飯田春信, 鈴木可奈子, 後藤由多加, 川崎達也, 櫻井恵一, 水島万智子, 今村充, 山崎和子, 永瀧裕子, 大岡正道, 川畑仁人. 関節リウマチに対してトシリズマブ使用中に眼部サルコイドーシスと重症筋無力症を発症した一例. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 20) 高桑由希子, 清川智史, 後藤由多加, 永瀧裕子, 石崎克樹, 安藤貴泰, 飯田春信, 鈴木可奈子, 内田麻理奈, 川崎達也, 鈴木翔太郎, 櫻井恵一, 水島万智子, 殿岡久美子, 山崎和子, 今村充, 大岡正道, 川畑仁人. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の維持療法における低用量 mepolizumab と azathioprine の有効性と安全性の比較. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.
- 21) Imamura M, Akahira L, Bannai E, Michishita K, Kanzaki T, Yamamoto K, Kawahata K. Bcl-6 regulates natural T_H1-like cell differentiation. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日. Web 配信.

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