

悪性腫瘍および悪性リンパ腫を発症した関節リウマチ患者における抗リウマチ薬治療の安全性に関する研究

研究分担者 川畑 仁人 聖マリアンナ医科大学・リウマチ・膠原病・アレルギー内科学 主任教授
杉原 毅彦 東邦大学・医学部内科学講座膠原病学分野 准教授
松井 利浩 国立病院機構相模原病院臨床研究センター・リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨

高齢化が進む中でがん生存率は向上しており、腫瘍既往例の関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis:RA）治療は一層臨床上の重要な課題となっている。自己免疫疾患と腫瘍では望ましい免疫状態が相反しており、治療の選択に悩むケースが多い。高齢者の割合が高い在宅医療中の患者治療においては更にその重要性は増している。腫瘍既往例への抗リウマチ薬の使用の安全性に関しては世界的にデータが少ないうえ、腫瘍は地域によりその種類や頻度が異なるため日本における調査が必要となっている。本研究は腫瘍既往例を含む RA 患者の抗リウマチ薬使用の安全性に関する研究を目的としている。悪性リンパ腫（Malignant lymphoma:ML）やその他の悪性腫瘍を発症した RA 患者の背景や治療法は確立したものがなく、本年度我々は RA 患者に発症する ML と他の悪性腫瘍の背景因子の違い、および悪性腫瘍発症後の治療について検討した。日本リウマチ性疾患データベース（National Database of Rheumatic Disease in Japan: NinJa）において 2012 年から 2018 年にかけて登録された延べ 110571 人のデータから新たに悪性腫瘍を発症した RA 患者 935 人を同定し、前年度のデータから 1 年後の ML 発症に関連する因子を検討した。更に翌年度調査のデータ取得が可能であった 490 人の治療の実態を調査した。その結果 ML 発症のリスク因子として MTX と NSAIDs による治療が同定された。悪性腫瘍発症後の治療状況は、ML と他の悪性腫瘍で異なっており、各々の治療法の確立が必要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究は腫瘍既往例を含む関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis:RA）患者の抗リウマチ薬使用の安全性の検討を目的としている。悪性リンパ腫（Malignant lymphoma:ML）やその他の悪性腫瘍を発症した RA 患者の背景や治療法は確立したものがなく、今回我々は、RA 患者に発症する ML と他の悪性腫瘍の背景因子の違い、および悪性腫瘍発症後の治療について検討した。

B. 研究方法

日本リウマチ性疾患データベース（National Database of Rheumatic Disease in Japan:NinJa）において 2012 年から 2018 年にかけて登録された延べ 110571 人のデータから新たに悪性腫瘍を発症した RA 患者 935 人を同定した。そのうち悪性腫瘍は報告された年度と前年度のデータを両方取得できた 597 人を解析コホート 1 として前年度のデータから 1 年後の悪性リンパ腫発症に関連する因子を多重ロジスティック解析で検討した。多変量解析では臨床的に意義のある項目として、年齢、性別、罹患年数、喫煙歴、メトトレキサート（MTX）、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、アバタセプト、非ステ

ロイド性炎症薬（NSAIDs）、グルココルチコイド、臨床的疾患活動性評価（Clinical Disease Activity Index:CDAI）、C 反応性蛋白（CRP）が選択された。

解析コホート 2 では悪性腫瘍を合併した 935 人から、翌年度調査のデータ取得が可能であった 490 人の治療の実態を調査した。評価項目は治療内容（MTX、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、アバタセプト）と、RA の活動性（CDAI）とした。

ML と他の悪性腫瘍の背景因子は Student の t 検定、Mann-Whitney 検定、カイ二乗検定を用いて比較した。解析コホート 1 における ML 発症に関連する因子を同定するために多重ロジスティック回帰分析を用いた。

（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（承認番号 4366 号）を経て行われた。

C. 研究結果

935 人の患者（平均年齢 70.5 歳、標準偏差 9.9）のうち 15.5% が ML を発症しており、これは肺癌

の発症率（14.3%）と同程度であった。解析コホート1ではMTX、生物学的製剤（TNF阻害薬、IL-6阻害薬、アバタセプト）、NSAIDsがMLでは74.4%、23.4%、56.7%使用されており、他の悪性腫瘍では56.8%、25.4%、35.3%で悪性腫瘍発症1年前より使用されていた。CDAIとCRPは2群間で同程度であった。多変量解析の結果、メトトレキサート（オッズ比[OR]:2.22、95%CI[信頼区間]:1.32-3.73、p=0.003）およびNSAIDs（オッズ比[OR]:2.51、95%CI[信頼区間]:1.58-3.98、p<0.001）は他の悪性腫瘍と比較してMLの発症前に有意に使用されていた（表1）。解析コホート2では悪性腫瘍発症から1年後にMTXが使用されていたのは、MLでは1例もなく、他の悪性腫瘍では41.8%であった。MLにおいてもその他の悪性腫瘍でも約15%で生物学的製剤、約50%でグルココルチコイドが使用されていた（表2）。IL-6阻害薬はML患者で優先的に使用されていた。発症1年後にCDAI寛解を達成したのはML群で37.3%、他の悪性腫瘍群で31.1%であった。

表1、悪性リンパ腫とそれ以外の悪性腫瘍発生関連因子

	単変量解析		多変量解析	
年齢, 1.0 increment	1.00 (0.97-1.02)	0.671	1.00 (0.98-1.03)	0.938
女性	1.06 (0.65-1.72)	0.826	0.99 (0.59-1.64)	0.959
罹患年齢, 1.0 increment	1.01 (0.99-1.03)	0.310		
喫煙歴	0.75 (0.44-1.28)	0.286		
MTX	2.22 (1.34-3.67)	0.002	2.22 (1.32-3.73)	0.003
TNF阻害薬	1.25 (0.67-2.34)	0.481		
IL-6阻害薬	0.25 (0.06-1.03)	0.055	0.27 (0.06-1.14)	0.074
アバタセプト	1.36 (0.50-3.71)	0.546		
NSAIDs	2.40 (1.52-3.78)	<0.001	2.51 (1.58-3.98)	<0.001
GCs	0.77 (0.49-1.21)	0.251		
SDAI, 1.0 increment	1.01 (0.99-1.04)	0.343		

表2、悪性リンパ腫合併例と悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍合併例の1年後の治療の現状

	悪性リンパ腫 n=76	悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍 n=14	p
年齢	68.5 (10.4)	70.6 (9.6)	0.085
女性, %	68.4	69.6	0.842
罹患年齢	14.8 (10.1)	14.8 (11.8)	0.995
MTX, %	0	41.8	<0.001
IFC, %	14.5	14.7	0.993
SNP, %	26.3	25.1	0.826
bDMARDs, n (%)	12 (15.8)	58 (41.0)	0.084
TNF阻害薬, %	2.6	5.3	0.251
GCZ, %	10.5	5.8	0.104
ABT, %	2.6	2.9	0.627
TNF inhibitor / bDMARDs (%)	2/12 (16.7%)	22/58 (37.9%)	0.140
IL-6 inhibitors / bDMARDs (%)	8/12 (66.7%)	24/58 (41.4%)	0.109
Abatacept / bDMARDs (%)	2/12 (16.7%)	12/58 (20.7%)	0.751
GCs, %	53.9	52.7	0.836
GC dose, mean(SD)mg/day	5.2 (2.7)	4.7 (2.7)	0.290
NSAIDs, %	35.5	34.5	0.868
1年後 SDAI (平均±SD)	5.16 (1.98-10.3), n=59	6.06 (2.70-11.0), n=350	0.595
1年後 CDAI (平均±SD)	4.65 (1.60-9.53), n=59	5.40 (2.33-9.90), n=351	0.657
1年後 HAQ-DI	0.50 (0.0-1.06), n=47	0.38 (0.0-1.25), n=274	0.614
CDAI-LDA, %	72.9 (43/59)	74.9 (263/351)	0.738
CDAI-remission, %	37.3 (22/59)	31.1 (109/351)	0.342
死亡, %	6.6	8.9	0.500

D. 考察

RAに対してMTXや生物学的製剤使用中の悪性腫

瘍合併が懸念されているが、今回我々は、悪性腫瘍を合併した関節リウマチ患者におけるMLのリスク因子を検討し、MLとML以外の悪性腫瘍の合併には異なる背景因子が関与していることを明らかにした。MTXの使用は、ML以外の悪性腫瘍よりもMLの発症と関連を認めたが、生物学的製剤の使用はML発症と関連しなかった。NSAIDsの使用とCRP値もMLの発症と関連していた。このことは疾患活動性のコントロール不良は、ML以外の悪性腫瘍の発症への影響は少ないが、MLの発症には関与する可能性を示唆した。我々は、MLを合併した患者とその他の悪性腫瘍を合併した患者の治療の現状も明らかにした。MLを合併した患者ではMTXが中止され、IL-6阻害薬が好んで使用される傾向があった。腫瘍発生前後の疾患活動性は両群で有意差がなかった。RA患者におけるML発症のリスク因子として年齢とMTXの使用が報告されている。我々の悪性腫瘍コホートにおけるML合併患者の平均年齢や性別は過去の報告と同様であり、MTXはML以外の悪性腫瘍は発生頻度には関連がなく、MLと関連していた。本研究CDAIはMLのリスク因子とはならなかったが、慢性炎症の持続は関連した可能性がある。NSAIDsの使用もMLの増加と関連した。

E. 結論

ML発症のリスク因子としてMTXとNSAIDsによる治療が同定された。悪性腫瘍発症後の治療状況は、MLと他の悪性腫瘍で異なっており、各々の治療法の確立が必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mizushima M, Sugihara T, Matsui T, Urata Y, Tohma S, Kawahata K. Comparison between rheumatoid arthritis with malignant lymphoma and other malignancies: Analysis of a National Database of Rheumatic Disease in Japan. Semin Arthritis Rheum. 2023;63:152301.

2. 学会発表.

無し

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