

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
研究協力者 鈴木翔太郎 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 助教

研究要旨

高齢化とがん治療成績の向上に伴い、悪性腫瘍既往を有する関節リウマチ患者に対し、腫瘍再発への影響を考慮しながら適切に疾患活動性を制御することは重要な臨床課題である。本研究では、日本リウマチ性疾患データベース（National Database of Rheumatic Diseases in Japan: NinJa）を用い、関節リウマチ患者における悪性腫瘍発生後の抗リウマチ薬治療と腫瘍再発との関連を検討した。本年度は、2014～2023年度のNinJaデータを対象に、固形がんを中心とするがん既往例の発生・再発状況と治療実態を記述するとともに、悪性リンパ腫について薬剤曝露と再発リスクの解析を行った。がん既往例 1,034 例のうち、観察期間中に一度でも再発を認めた症例は 74 例であり、初発がんの内訳では乳がん、肺がん、胃がん、大腸がんが多かった。悪性リンパ腫については、NinJa 登録 33,965 例中 307 例が抽出され、解析条件を満たした 254 例を csDMARDs 群、抗 IL-6 受容体抗体群、その他の生物学的製剤/JAK 阻害薬群に分類した。12 か月ランダム解析では、抗 IL-6 受容体抗体使用中群で 43.63 人年中再発 0 例、非使用群で 561.77 人年中 20 例であり、Exact IRR は 0.00（95%信頼区間 0.019-5.19）であった。6 か月および 24 か月ランダム解析、ならびに年度単位の人年法 IRR 解析でも、抗 IL-6 受容体抗体による明らかな再発リスク上昇は認められなかった。ただしイベント数は少なく信頼区間は広いことため安全性を断定するものではない。以上より、本邦実臨床データに基づき、悪性腫瘍既往を有する関節リウマチ患者の治療選択に資する基盤的知見が得られた。

A. 研究目的

本研究は、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いて、悪性腫瘍発生後に使用される抗リウマチ薬と腫瘍再発との関連を明らかにし、がん既往例に対する関節リウマチ治療の安全性評価に資する実臨床エビデンスを構築することを目的とする。特に本年度は、NinJa データベースを用いて、がん既往関節リウマチ患者の腫瘍発生・再発状況、がん発症後の薬剤使用実態、および悪性リンパ腫における抗 IL-6 受容体抗体を含む生物学的製剤・JAK 阻害薬の使用と再発リスクとの関連を検討した。

B. 研究方法

日本リウマチ性疾患データベース（National Database of Rheumatic Diseases in Japan: NinJa）に登録された 2014～2023 年度の関節リウマチ患者を対象とした。固形がんを中心とする解析では、2022 年度時点でがん既往を有する患者を抽出し、観察期間中に一度も再発を認めない症例を非再発例、一度でも再発を認めた症例を再発例と定義した。初発がん診断時年齢、がん種、転帰、

初発がん発症時および発症 6 か月後の抗リウマチ薬使用状況、再発時および再発 6 か月後の薬剤使用状況を記述的に集計した。

悪性リンパ腫の解析では、2014～2023 年度の悪性リンパ腫の初発診断が記録され、診断年月日、再発年月日または最終観察日が明記され、診断年度またはその直前年度の患者情報、ならびに診断後から再発または最終観察年までの連続した登録情報を有する症例を評価対象とした。観察期間不適切例およびベースライン・追跡情報の欠損例を除外した。

薬剤曝露は、抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ、サリルマブ）使用例、抗 IL-6 受容体抗体以外の生物学的製剤または JAK 阻害薬使用例、および csDMARDs 群に分類した。主解析として悪性リンパ腫診断 12 か月後をランダム解析とし、その時点で生存・無再発かつ以後の追跡を有する症例を対象に、ランダム解析以降の再発をイベントとして解析した。感度解析として 6 か月および 24 か月ランダム解析を実施した。

さらに、年度単位で曝露を更新する人年法により発生率と incidence rate ratio (IRR) を算出

し、同年イベントを同年曝露へ帰属する解析と、逆因果を緩和するため前年曝露へ帰属する解析を行った。イベント数が少ないことを考慮し、Exact 法およびFirth 補正 Poisson 回帰を用いた。補助解析として ever exposure に基づく Cox 比例ハザードモデルも検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・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

2022 年度時点でがん既往を有する関節リウマチ患者は 1,034 例であり、そのうち非再発例は 960 例、再発例は 74 例であった。女性は 745 例、関節リウマチ発症時年齢は平均 57.3 歳、2022 年度時点の年齢は 73.2 歳、初発がん診断時年齢は 65.9 歳であった。初発がんの内訳は、乳がん 209 例、肺がん 136 例、胃がん 131 例、結腸がん 116 例が多く、再発例における初発がんから再発までの期間は平均 51.5 か月であった。初発がん発症時には csDMARDs 620 例、MTX 436 例、生物学的製剤/JAK 阻害薬 190 例、プレドニゾロン 269 例が使用されていた。初発がん発症 6 か月後には csDMARDs 516 例、MTX 290 例、生物学的製剤/JAK 阻害薬 87 例、プレドニゾロン 291 例であり、がん発症後も一定数で抗リウマチ薬治療が継続または再開されていた。

悪性リンパ腫については、NinJa 登録 33,965 例のうち 307 例が抽出され、観察期間不適切例 38 例、ベースライン情報欠損 2 例、追跡情報欠損 12 例、ベースラインおよび追跡情報欠損 1 例を除外し、254 例を最終解析対象とした。薬剤群は csDMARDs 群 162 例、抗 IL-6 受容体抗体群 54 例、その他の生物学的製剤/JAK 阻害薬群 38 例であった。再発はそれぞれ 18 例(11.1%)、4 例(7.4%)、3 例(7.9%)で、群間差は有意ではなかった ($p=0.665$)。ever exposure に基づく Cox 解析では、csDMARDs 群を基準としたハザード比は抗 IL-6 受容体抗体群 0.4626 (95%信頼区間 0.1569-1.364、 $p=0.1622$)、その他の生物学的製剤/JAK 阻害薬群 0.8038 (95%信頼区間 0.3008-2.148、 $p=0.6632$) であった。

ランドマーク解析では、12 か月時点の抗 IL-6 受容体抗体使用中群で 43.63 人年中再発 0 例、非使用中群で 561.77 人年中 20 例であり、Exact IRR は 0.00 (95%信頼区間 0.019-5.19) であった。6 か月ランドマーク解析では抗 IL-6 受容体抗体使用中群 1 例/31.49 人年、非使用中群 23 例/684.12 人

年で IRR 0.94 (95%信頼区間 0.125-3.15)、24 か月ランドマーク解析では 1 例/57.77 人年、9 例/362.25 人年で IRR 0.70 (95%信頼区間 0.089-2.69) であった。年度曝露の前年固定解析でも、抗 IL-6 受容体抗体は csDMARDs のみとの比較で IRR 0.56 (95%信頼区間 0.16-1.93)、他の生物学的製剤/JAK 阻害薬との比較で IRR 0.78 (95%信頼区間 0.16-3.85) であり、いずれも統計学的有意差は認めなかった。

D. 考察

本研究では、NinJa データベースにより、がん既往を有する関節リウマチ患者における初発がんの種類、再発の頻度、およびがん発症後の抗リウマチ薬使用実態を本邦の実臨床データとして整理した。がん既往例では高齢者が多く、乳がん、肺がん、胃がん、大腸がんなど頻度の高い固形がんが中心であったが、再発例は全体の一部に限られた。がん発症後も csDMARDs や生物学的製剤/JAK 阻害薬が使用されており、腫瘍既往例における関節リウマチ治療の実態と安全性評価の必要性が改めて示された。

悪性リンパ腫の解析では、抗 IL-6 受容体抗体使用例において再発リスクの明らかな上昇は認められず、複数の感度解析でも同様の結果であった。さらに、ランドマーク解析、人年法 IRR 解析および ever exposure に基づく Cox 解析における抗 IL-6 受容体抗体の点推定値は、いずれも 1 を下回り、再発がやや少ない可能性を示唆する方向であった。ただし、いずれの解析においても統計学的有意差は認めず、イベント数が少なく信頼区間も広いため、抗 IL-6 受容体抗体が再発リスクを低下させる、あるいは安全であると断定することはできず、本結果は今後検証すべき仮説を生成する所見として解釈することが妥当である。

NinJa は年 1 回登録であるため曝露とイベントの厳密な前後関係、薬剤変更、immortal time bias、がんの病期や腫瘍治療内容による交絡には限界がある。本年度は、ランドマーク解析、年度割付を変えた人年法 IRR、Exact 法および Firth 補正を用いることで、これらの限界に配慮した解析を行った。今後は、固形がんにおけるがん種別・発症時期別の層別化、腫瘍治療内容や患者背景を加味した解析を進める必要がある。

E. 結論

本年度は、2014~2023 年度の NinJa データを用い、がん既往関節リウマチ患者の腫瘍発生・再発状況と、悪性腫瘍発生後の抗リウマチ薬使用実態

を明らかにした。また、悪性リンパ腫を発症した関節リウマチ患者 254 例を対象に、抗 IL-6 受容体抗体を含む生物学的製剤・JAK 阻害薬と再発リスクとの関連を検討した。

抗 IL-6 受容体抗体使用例では、ランドマーク解析および人年法 IRR 解析において悪性リンパ腫再発リスク上昇を示す明確な所見は得られず、各解析の点推定値は一貫して 1 を下回り、再発が少ない方向の仮説を支持する結果であった。一方で、イベント数が限られ、信頼区間も広く、統計学的有意差は認められないため、抗 IL-6 受容体抗体の安全性や再発抑制効果を断定することはできない。これらの結果は、悪性腫瘍既往を有する関節リウマチ患者における治療選択の基礎資料となるとともに、抗 IL-6 受容体抗体使用下で悪性リンパ腫再発がやや少ない可能性について、今後検証すべき仮説生成的所見と位置づけられる。今後の固形がんを含めた層別化解析および臨床的意思決定支援につながるものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsui T, Kamezaki-Nakagawa A, Hoshi M, Hirano H, Sugiyama N, Hirano T, Enami M, Toyozumi S, Matsuyama F, Murata T, Urata Y, Kawahata K, Tohma S. Incidence and risk of malignancy in japanese patients with rheumatoid arthritis in the national database of rheumatic diseases in Japan (NinJa Database). International journal of rheumatic diseases, 2025;28(7) : e70363.

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