

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：水島 万智子

専攻分野：リウマチ・膠原病・アレルギー内科学

指導教授：川畑 仁人

主論文の題目：

Comparison between Rheumatoid Arthritis with Malignant Lymphoma and Other Malignancies: Analysis of a National Database of Rheumatic Disease in Japan

(日本リウマチ性疾患データベースを用いた関節リウマチに合併する悪性リンパ腫とその他の悪性腫瘍の比較)

共著者：

Takahiko Sugihara, Toshihiro Matsui, Yukitomo Urata, Shigeto Tohma, Kimito Kawahata

緒言

悪性リンパ腫 (Malignant lymphoma:ML) やその他の悪性腫瘍を発症した関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis:RA) 患者の背景や治療法は確立したものがない。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。

方法・対象

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 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。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認番号 4366 号) の承認を得たものである。

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。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。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。

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。

結論

MTXとNSAIDsによる長期治療を受けている患者は、MLを発症するリ

スクが比較的高い可能性がある。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、各々の治療法を確立すべきである。