論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名	水島　万智子

主論文の題目 および 掲載・審査委員	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)
	掲載誌　Seminars in Arthritis and Rheumatism 2023; 63:152301
	主査　遊道　和雄 副査　宮部　斉重 副査　唐澤　里江

［論文の要旨・価値］　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については、国内外でいくつかの報告が散見されるが未だ不明な点が多い。本研究において学位申請者は、RA 患者に発症する ML と他の悪性腫瘍の背景因子の相違および悪性腫瘍発症後の RA 治療法の詳細を、日本リウマチ性疾患データベース(National Database of Rheumatic Disease in Japan: NinJa)を用いて解析した。

方法：2012 年から 2018 年にかけて上記データベースに登録された 110571 人から新たに悪性腫瘍を発症した RA 患者 935 人を同定しデータ解析した。1) 悪性腫瘍は報告された年度と前年度のデータの両方を取得できた 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解析項目として、年齢、性別、罹患年数、喫煙歴、MTX、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、アバタセプト、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)、CRP が選択された。2) 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 人の治療実態[評価項目：治療内容（MTX、各種生物学的製剤）と RA 活動性（CDAI）]を調査した。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、解析コホート１における ML 発症に関連する因子の同定には多重ロジスティック回帰分析を用いた。

結果：935 人の患者のうち 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(74.4%)、生物学的製剤(23.4%)、NSAIDs(56.7%)が悪性腫瘍発症１年前より使用されていた。CDAI と CRP は ML 群と他の悪性腫瘍群の 2 群間で同程度であった。多変量解析の結果、MTX（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、他の悪性腫瘍と比べて ML 発症前に有意に使用されている実態が明らかになった。解析コホート２では、悪性腫瘍発症から１年後に MTX が使用されていた症例は、ML 群では皆無で、他の悪性腫瘍群では使用率 41.8%であった。ML 群、その他の悪性腫瘍群ともに約 15%で生物学的製剤、約 50%でグルココルチコイド併用されており、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%と、腫瘍発生前後の疾患活動性は両群で有意差がなかった。

考察：RA については、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。特に、MTX の使用は ML 以外の悪性腫瘍よりも ML の発症との関連が認めた。一方、生物学的製剤の使用は ML 発症との関連は明確ではなった。また、RA 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が示唆された。本研究は、関節リウマチ患者における ML のリスク因子を詳解し、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臨床的に極めて価値のある論文で、申請者は学位授与に値すると判断した。

［審査概要］　2024 年 6 月 12 日に申請者による約 30 分間の発表の後、研究目的、実験方法の詳細、研究データの解釈、考察の妥当性、臨床的意義および今後の展望について審査が行なわれた。申請者はこれらの質問に懇切丁寧に明確に回答し、研究分野及び周辺領域について深い知識を持ち、さらに専門性を広げたいという意欲が感じられた。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

［研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価］

研究遂行能力は十分あり、当該研究領域の今後の課題の検討、さらには将来展望についても明確な考えを示すことができ、英文読解力考査においても十分な能力があり、学位授与に値すると判定した。