

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18865

研究課題名（和文）大規模レセプトデータを用いた関節リウマチ治療に伴う悪性腫瘍リスクの明確化

研究課題名（英文）Clarification for risk of malignancy associated with treatment of rheumatoid arthritis based on large medical claims database

研究代表者

冢瀬 諒（Inose, Ryo）

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10868152

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：メトトレキサートと生物学的製剤の併用療法は、関節リウマチ治療において推奨されている。本研究では、大規模レセプトデータを用いて、メトトレキサートと生物学的製剤の併用療法を受けた患者は、メトトレキサート療法を受けた患者に比べて、悪性リンパ腫の発現リスクが高いことを明らかにした。さらに、悪性リンパ腫の発現時期を明らかにし、モニタリングすべき時期を臨床現場に情報提供した（Inose R et al, Int J Clin Pharmacol Ther, 2023, 61, 430-436）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた結果は、関節リウマチ患者における悪性リンパ腫の早期発見に寄与し、悪性リンパ腫の発現に伴うquality of lifeの低下の防止に繋がると考えられる。また、メトトレキサートや生物学的製剤による悪性腫瘍は、頻度は低いものの致死的な副作用であり、少数例の検討では評価が困難である。大規模レセプトデータを用いた本研究手法は、他の稀な副作用のリスクを評価する上でも有用であり、他の研究にも応用可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Combination therapy of methotrexate and biological disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) is recommended for the treatment of rheumatoid arthritis. Patients who received combination therapy of methotrexate and bDMARD had a higher risk of incidence of malignant lymphoma compared to patients who received methotrexate-alone therapy. Furthermore, the timing of onset of malignant lymphoma was clarified, providing information to clinical setting (Inose R et al, Int J Clin Pharmacol Ther, 2023, 61, 430-436).

研究分野：薬剤疫学

キーワード：メトトレキサート 生物学的製剤 悪性腫瘍 悪性リンパ腫 関節リウマチ レセプト リアルワールドデータ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは、本邦で約 70 万人が罹患している慢性炎症性疾患であり、メトトレキサート (MTX) をキードラッグとした薬物治療が長期的に実施される。MTX の重篤な副作用として、悪性リンパ腫が報告されており、臨床的に注意が必要である。

近年、関節リウマチ治療において様々な生物学的製剤が使用可能となり、MTX と併用される機会が増加している。関節リウマチ患者における生物学的製剤の投与は、悪性腫瘍の発現リスクを高める可能性が報告されている。しかしながら、MTX と生物学的製剤の併用による悪性腫瘍の発現リスクは十分に明らかにされていない。

申請者は、これまで、有害事象自発報告データベースを用いて、関節リウマチ患者に対する MTX と生物学的製剤の併用療法が、悪性リンパ腫、乳がん、卵巣がん、肺がんの発現と関連する可能性を報告した [Inose R et al, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019]、[Inose R et al, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2020]。しかしながら、これまで申請者が用いたデータは、有害事象自発報告データであり、発現リスクや好発時期を明らかにすることができず、臨床への注意喚起が不十分であった。

2. 研究の目的

大規模レセプトデータを用いて関節リウマチ患者に対する MTX と生物学的製剤の併用療法における悪性腫瘍の発現リスクおよび好発時期を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

2013 年 4 月から 2020 年 2 月までの大規模レセプトデータを用いて、生産年齢人口の関節リウマチ患者のうち、MTX 単剤療法が実施された患者 (MTX 群) および MTX と生物学的製剤の併用療法が実施された患者 (併用療法群) を対象とした。

(1) 悪性腫瘍の発現リスクの評価

MTX 群と併用療法群における悪性腫瘍の発現率と日本における悪性腫瘍の発現率を標準化罹患比 (SIR) を用いて比較した。

(2) MTX 群と併用療法群における悪性腫瘍の発現リスクの比較

(1) で SIR が有意に高値を示した悪性腫瘍について、ロジスティック回帰分析により、MTX 群と併用療法群における発現リスクを比較した。

(3) 悪性リンパ腫の発現時期の評価

MTX 群と併用療法群において、MTX の投与開始から悪性リンパ腫が発現するまでの期間を算出した。

4. 研究成果

(1) 悪性腫瘍の発現リスクの評価

対象患者は、MTX 群 (2,052 人)、併用療法群 (782 人) であった。MTX 群と併用療法群における悪性腫瘍の発現率と日本における悪性腫瘍の発現率を比較した結果を表 1 に示す。両群において、悪性リンパ腫と悪性腫瘍全体の発現率が日本における発現率よりも有意に高かった。関節リウマチ患者に対して、MTX 単剤療法あるいは併用療法を実施する際は、悪性リンパ腫の発現に注意する必要があると考えられる。

表 1. MTX 群と併用療法群における悪性腫瘍の発現率と日本における悪性腫瘍の発現率の比較

悪性腫瘍の種類	MTX療法群 (n=2,052)		併用療法群 (n=782)	
	Case	SIR (95% CI)	Case	SIR (95% CI)
胃	6	2.13 (0.42 to 3.83)	2	1.61 (-0.62 to 3.84)
肝臓	1	1.22 (-1.17 to 3.61)	1	2.78 (-2.67 to 8.23)
膵臓	5	5.46 (0.67 to 10.25)	1	2.47 (-2.37 to 7.30)
肺	7	2.67 (0.69 to 4.64)	2	1.74 (-0.67 to 4.14)
皮膚	2	4.01 (-1.55 to 9.56)	2	8.61 (-3.32 to 20.54)
乳房	16	2.63 (1.34 to 3.91)	7	2.39 (0.62 to 4.15)
卵巣	5	5.44 (0.67 to 10.21)	0	N/A
前立腺	2	1.41 (-0.54 to 3.35)	1	1.68 (-1.61 to 4.96)
腎・尿路	4	3.81 (0.08 to 7.54)	1	2.09 (-2.01 to 6.19)
悪性リンパ腫	7	6.09 (1.58 to 10.61)	11	20.86 (8.53 to 33.19)
白血病	4	7.84 (0.16 to 15.52)	1	4.09 (-3.93 to 12.11)
大腸	5	1.06 (0.13 to 2.00)	4	1.89 (0.04 to 3.75)
悪性腫瘍全体	63	2.68 (2.02 to 3.34)	33	3.07 (2.03 to 4.12)

(2) MTX 群と併用療法群における悪性腫瘍の発現リスクの比較

(1) で SIR が有意に高値を示した乳がん、悪性リンパ腫、悪性腫瘍全体について MTX 群と併用療法群における発現リスクを比較した (図 1)。その結果、併用療法群は、MTX 療法群に比べて悪性リンパ腫の発現リスクが有意に高かった。本結果は、有害事象自発報告データベースを用いた既報と同様の傾向であり、併用療法群では悪性リンパ腫の発現により注意する必要があると考えられる。

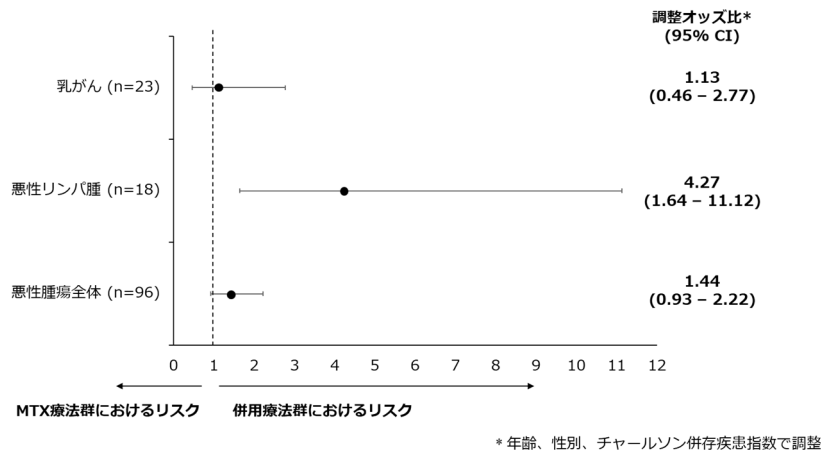


図 1. MTX 群と併用療法群における悪性腫瘍の発現リスクの比較

Inose R et al, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2023, 61, 430-436 を一部改変

(3) 悪性リンパ腫の発現時期の評価

悪性リンパ腫を発現した患者は、MTX 群 (7/2,052)、併用群 (11/782) であった。MTX の投与開始から悪性リンパ腫の発現までの期間の中央値は、MTX 群で 3.58 年 (四分位範囲 [IQR]: 2.00-5.34 年)、併用群で 3.42 年 (IQR: 1.25-4.92 年) であった (図 2)。一方、両群とも中央値よりも大幅に早期あるいは晩期の発現例が散見され、悪性リンパ腫の発現について継続的な注意が必要であると考えられた。

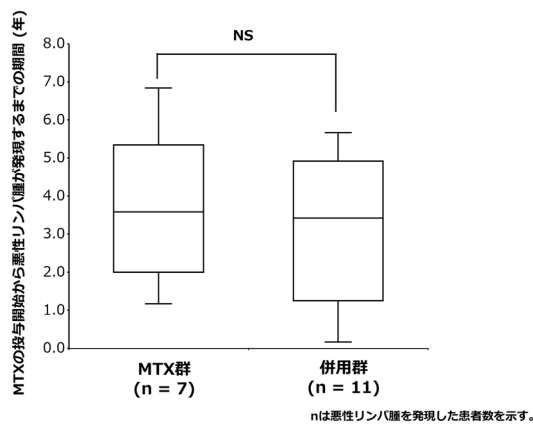


図 2. MTX 群と併用療法群における悪性リンパ腫の好発時期

Inose R et al, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2023, 61, 430-436 を一部改変

これら一連の研究により、MTX と生物学的製剤の併用療法における悪性腫瘍の発現リスクおよび好発時期を明らかにすることができた。本研究の成果は、関節リウマチ治療に伴う悪性腫瘍の早期発見に貢献すると考えられる。また、MTX や生物学的製剤による悪性腫瘍は、稀であるものの致死的な副作用であり、少数例の検討では評価が困難である。大規模レセプトデータを用いた本研究手法は、他の稀な副作用のリスクを評価する上でも有用であり、他の研究にも応用可能であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Inose Ryo, Nakamura Arisa, Omi Rina, Takeno Shujiro, Muraki Yuichi	4. 巻 61
2. 論文標題 Risks of malignant lymphoma in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate-alone and in combination therapy compared with the general population: A study based on a Japanese medical claims database	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 430 ~ 436
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5414/CP204372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 冢瀬諒、中村有沙、大見里奈、岳野秀二郎、村木優一
2. 発表標題 生産年齢人口の関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発現リスクの評価：大規模保険請求情報を用いた後方視的検討
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大見 里奈, 冢瀬 諒, 中村 有沙, 岳野 秀二郎, 村木 優一
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースから得られた結果は大規模保険請求情報で検証できるのか？
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 有沙, 冢瀬 諒, 大見 里奈, 岳野 秀二郎, 村木 優一
2. 発表標題 大規模保険請求情報を用いた関節リウマチに対するメトトレキサート療法による悪性腫瘍と日本における悪性腫瘍の発現率の比較
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------