

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2741 号

safety risks of interstitial lung disease upon real-world usage of Janus kinase inhibitors and biologics for patients with autoimmune diseases: epidemiological study using nationwide electronic medical record database in Japan

自己免疫疾患に対するヤヌスキナーゼ阻害薬および生物学的製剤のリアルワールドの使用状況および実使用に伴う間質性肺炎の安全性リスク：日本全国の電子カルテデータベースを使用した疫学的研究

藪内 美穂子（やぶうち みほこ）

博士（医学）

論文内容の要旨

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬は、リウマチ性疾患を始め、多くの疾患に使用されているが、その安全性については明らかになっていないことも多い。薬剤の副作用による間質性肺炎は日本人に多く、ときに致死的となり臨床問題となる。本研究は、リウマチ性疾患、炎症性腸疾患および乾癬患者における JAK 阻害薬の使用に伴う間質性肺炎（ILD）の発現状況およびリスク要因について、診療録データベースを用いて解析したリアルワールドエビデンスである。使用実態解析として、2013年7月から2022年5月に初めて JAK 阻害薬または対照の TNF 阻害薬により治療された上記患者 391,565 例を対象とした。これらのうち、新規 ILD つまり JAK 阻害薬使用後に初めて発現した ILD について、リスク要因を評価した。JAK 阻害薬は 957 例、TNF 阻害薬は 3,931 例の新規開始例があった。ILD 発現状況および関連死、カプランマイヤー法による累積イベント発現率、および COX モデルによるハザードリスクなどを解析した。その結果、JAK 阻害薬の使用頻度は増加しており、2年間で ILD を初めて発現し、その前後で JAK 阻害薬が中止された症例は 1.4%で、TNF 阻害薬症例より高かった[リスク比：新規 ILD (2)1.75, 発現後の死亡 2.31]。リスクを有する症例での累積発現率 2.9%（平均 20.48 日）も有意に高く [ログランク検定 $p=0.013$, ハザード比 2.23（95% 信頼区間 1.16 - 4.27）]、推定されたリスク要因（ハザード比）は、JAK 阻害薬（2.14）、関節リウマチ（4.94）、糖尿病（2.67）、脳心血管疾患（2.86）であった。本研究は診療録データベースであり限界や交絡因子があるが、JAK 阻害薬使用時のリスク患者では ILD に注意を要すると考えられた。