

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19162

研究課題名(和文) 保険データベースと患者レジストリを用いた関節リウマチ患者の合併症に関する疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiological study for the comorbidities in patients with rheumatoid arthritis

研究代表者

酒井 良子 (Sakai, Ryoko)

東京女子医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：30631981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：保険データベースを用いて、関節リウマチ(RA)患者と非RA患者の脳心血管疾患、入院を要した感染症、帯状疱疹(HZ)、骨折のリスクを比較した。いずれの合併症においても非RA患者と比較してRA患者で有意にリスクが高かった。REALデータベースを用いて、RA患者におけるHZの罹患率およびリスク因子を検討した結果、HZの罹患率は6.7 [4.9-8.8]/1,000人年、tumor necrosis factor (TNF)阻害薬使用、経口副腎皮質ステロイド投与量の調整済みオッズ比(OR)は有意な増加を示したが、非TNF阻害薬使用およびメトトレキサート使用のORは有意な増加を示さなかった。

研究成果の概要(英文)：We compared the risk of hospitalized infection, herpes zoster (HZ), cardiovascular disease, stroke, and fracture between patients with and those without rheumatoid arthritis (RA) using the Japanese health insurance database. This study revealed for the first time in Japan that the RA group had significantly higher risks of these complications than the non-RA group did.

We investigated the incidence rate (IR) of HZ and associations between medications and HZ in patients with RA using the REAL database. The crude IR (95% confidence intervals) of HZ was 6.7 [4.9-8.8]/1,000 person-years. The adjusted odds ratios (ORs) of tumor necrosis factor inhibitor (TNFI) and oral corticosteroids dosage (per 1 mg prednisolone increment) were significantly elevated. The ORs of non-TNFI and methotrexate usage were not elevated.

研究分野：関節リウマチにおける薬剤疫学

キーワード：薬剤疫学 関節リウマチ 分子標的薬 合併症

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) は持続性で骨びらんを伴う滑膜炎を特徴とする全身性の炎症性疾患である。メトトレキサート (MTX) や生物学的製剤などによる積極的な治療により寛解を目標とした治療が可能になった結果、RA 患者の生命予後は大きく改善した。その一方で、RA の予後規定因子として各種合併症が知られており、脳心血管疾患 (CVD)、骨折、感染症などの罹患率が高いことが報告されている。RA 患者の CVD や骨折に関しては、我が国の保険データベース、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて、RA 患者および非 RA 患者の脳心血管疾患、骨折の罹患率を比較検討してきた。また、RA 患者の感染症に関しては、生物学的製剤使用 RA 患者の疫学研究 (REAL) において重篤な感染症のリスクを検討してきた。

2. 研究の目的

本研究では、保険データベースおよび REAL データベースを用いて日本人 RA 患者の合併症に関するエビデンスを確立させることを目的とした。申請時に計画した具体的な研究項目は、(1) 保険データベースを用いた RA 患者の合併症の頻度とリスクの解析、(2) 保険データベースを用いた帯状疱疹 (HZ) の発生リスクに関する解析、(3) REAL を用いた HZ の罹患率とリスク因子の解析、(4) 近年の RA 治療の劇的な進歩に合わせて改編した RA 患者登録システム (CORRECT) を用いた分子標的薬の有効性と安全性の解析であった。

3. 研究の方法

(1) 保険データベースを用いた RA 患者の合併症の頻度とリスクの解析
JMDC Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、2005 年 1 月から 2013 年 12 月に RA の診断コード (M05, M060, M062, M063, M068, M069) を一回以上付与されかつ何らかの抗リウマチ薬が一回以上処方された 18 歳以上の患者を RA 群とした。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に除外コード (M061, M064) が一度でも付与された患者は RA 患者から除外した。非 RA 患者は、同期間中に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、RA の診断名が一度も付与されず抗リウマチ薬が一度も処方されなかった 18 歳以上の被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢 (± 5 才)、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 5 例とした。糖尿病 (DM) 患者は、同期間中に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、RA の診断名が一度も付与されず抗リウマチ薬が一度も処方されなかった 50 歳以上の被登録者の中から DM の診断コード (E10-E14) が 1 回以上付与されかつ DM 治療薬が一度でも処方された患者のうち、50 歳以

上の RA 患者 1 例に対し、年齢 (± 5 才)、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 3 例とした。RA 群の観察開始は健康保険組合に加入してから 6 か月間経過して初めて RA の診断名が付与されかつ抗リウマチ薬が処方された月とした。非 RA 群または DM 群の観察開始月は健康保険組合の 6 か月間の在籍の翌月とした。調査終了月は、2014 年 12 月または健康保険離脱、調査開始から 10 年後のどちらか早い月とした。観察期間内に脳心血管疾患 (CVD) の診断名が付与され、かつ本研究で定義した当該合併症の治療薬が処方あるいは当該合併症に対する診療行為がなされた場合に当該合併症の罹患と定義した。骨折は診断名が付与された場合に罹患と定義した。また、入院中に感染症の診断名が付与され、かつ感染症に対する治療薬が処方された場合に HI の罹患と定義した。各合併症の罹患率 (IR) および非 RA 群または DM 群に対する RA 群の罹患率比 (IRR) と 95% 信頼区間を算出した。調整済みリスクの算出には一般化推定方程式を用いた。割合の比較には二乗検定を用いた。また、RA の各合併症のリスクを見積もるため、Cox 比例ハザード分析を用いて調整済みハザード比 (HR) を算出した。

(2) 保険データベースを用いた RA 患者の HZ 発生リスクの解析

JMDC Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、2005 年 1 月から 2013 年 12 月に RA の診断コード (M05, M060, M062, M063, M068, M069) を一回以上付与されかつ何らかの抗リウマチ薬が一回以上処方された 18 歳以上の患者を RA 群とした。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に除外コード (M061, M064) が一度でも付与された患者は RA 患者から除外した。非 RA 患者は、同期間中に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、RA の診断名が一度も付与されず抗リウマチ薬が一度も処方されなかった 18 歳以上の被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢 (± 5 才)、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 5 例とした。調査終了月は、2014 年 12 月または健康保険離脱、調査開始から 10 年後のどちらか早い月とした。観察期間内に HZ の診断名が付与され、かつ一度でも抗ウイルス薬の処方がある場合に HZ の罹患と定義した。HZ の IR および非 RA 群に対する RA 群の IRR と 95% 信頼区間を算出した。また、RA と HZ の関連を明らかにするために、ロジスティック回帰分析を用いて RA の調整済みオッズ比 (OR) を算出した。さらに、HZ と RA 治療薬との関連を明らかにするために、ネステッドケースコントロールデザインを用いた。RA 群のうち、HZ を発現したケース 1 名に対し、非発現者の中から年齢 (± 5 才)、性別、観察期間、観察開始

年でマッチングしたコントロール5名を無作為抽出し、条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、RA治療薬の調整済みORを算出した。

(3) REALを用いたHZの罹患率とリスク因子の解析

2012年3月5日までに初回入力フォームが固定され、フォローアップデータが得られた患者1987名を解析対象症例とした。観察期間は最大5年間とし、観察開始日は、生物学的製剤又はconventional synthetic DMARDs (csDMARDs)が新たに開始又は変更された日とした。観察終了日はI)2013年3月末日、II)患者の死亡日、III)観察開始日から5年後の最も早い日とした。解析対象症例の人口統計学的特徴及び臨床的特徴(患者背景)、HZの粗罹患率(IR 1000/人年[PY])を算出した。また、HZとRA治療薬との関連を検討するために、ネステッドケースコントロールデザインを用いた。解析対象症例1987名のうち、観察期間中にHZを発生した患者をケースとし、HZ発生日をIndex dateと定義した。各ケースのIndex date時点においてリスク保有者であり、かつそれまでにHZを発生していない集団の中から無作為に抽出した患者をコントロールとした。コントロールは、ケース1名につき、性別、観察開始年、合併症有無でマッチングし、5名を無作為抽出した。観察期間は最大5年間とし、観察開始日は、生物学的製剤又はcsDMARDsが新たに開始又は変更された日とした。観察終了日はI)2013年3月末日、II)患者の死亡日、III)観察開始日から5年後の最も早い日とした。ケースおよびコントロールの人口統計学的特徴及び臨床的特徴(患者背景)薬剤については、Index date時点(ケースはHZ発生日、コントロールはマッチングしたケースでのIndex dateまでの期間が経過した日)に使用していた薬剤(生物学的製剤についてはIndex date前90日の使用も含む)を同定し、HZ発生に関わるリスク因子を統計学的に解析した。2群間の背景因子の比較にはカテゴリー変数については²検定を、連続変数についてはStudent's t-test又はMann-Whitney検定を用いた。

HZの調整済みリスクを検討するため、条件付きロジスティック回帰分析を用いて、HZの調整済みオッズ比を算出した。単変量解析結果に基づいて、多変量解析の調整因子として、index date時点での年齢、生物学的製剤の使用、MTX投与量、経口副腎皮質ステロイド投与量、ベースラインのstage分類(または)を用いた。

(4) CORRECTを用いた分子標的薬の有効性と安全性の解析

MTX使用RA患者の診療実態の経年変化を明らかにするため、CORRECT研究(2012-2017年患者登録)の追跡データを有する患者のうち、

MTX新規開始患者とREAL研究(2006-2011年患者登録)のMTX新規開始患者の患者背景を記述、比較した。

4. 研究成果

(1) 保険データベースを用いたRA患者の合併症の頻度とリスクの解析

RAと非RAの比較

JMDC Claims dataを用いて、研究方法に記載した方法で6,712人のRA患者を同定した。非RA対照者として、RA患者に対し、年齢(±5才)、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした33,560名をランダムに選択した。解析対象者の背景因子を表1に示す。各合併症の罹患率および罹患率比(RA群vs.非RA群)を表2に示す。CVD、骨折、HIのIRRは1.63 [1.33-1.99]、3.35 [2.80-4.02]、2.47 (2.20-2.77)といずれの合併症においてもIRRは有意に高かった。

各合併症におけるRAの調整済みHRは、CVDでは1.34 [1.06-1.70]、骨折では1.88 [1.54-2.31]、HIでは1.74 [1.52-1.99]といずれも有意なリスク増加を認めた。

表1 RA群、非RA群のベースラインデータ

	RA群 (n=6,712)	非RA群 (n=33,560)
年齢*	52 [43,59]	52 [42,60]
60歳以上、%	24.7	25.5
女性、%	75.6	75.6
高血圧性疾患、%	18.0	13.6
脂質異常症、%	12.6	10.6
腎疾患、%	4.0	1.4
糖尿病、%	4.7	3.9
心房細動、%	0.5	0.3
骨粗鬆症、%	16.5	1.8
CS、%	35.0	1.1
CS mg/日*	5.0 [3,6]	9.4 [5,15]

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド

*中央値[四分位範囲]

表2 合併症の罹患率 (/1,000 人年) と罹患率比 (RA vs. 非 RA)

	RA 群	非 RA 群	罹患率比
CVD	6.8 [5.7-8.1]	4.2 [3.8-4.6]	1.6 [1.3-2.0]
HI	24.2 [22.0-26.5]	9.8 [9.2-10.5]	2.5 [2.2-2.8]
骨折	10.6 [9.2-12.2]	3.2 [2.8-3.5]	3.4 [2.8-4.0]

RA=関節リウマチ、CVD=脳血管疾患、HI=入院を要した感染症

RA と DM の比較

50 歳以上の RA 患者 (n=3,607) とマッチングした DM 患者 (n=10,821 名) の背景因子を表 3 に示す。CVD 全体の IRR (RA vs. DM) は 0.35 (0.28-0.40) と有意に低く、心血管疾患 (IRR 0.37 [0.28-0.48])、虚血性心疾患 (IRR 0.31 [0.22-0.45])、心不全 (0.48 [0.32-0.73]) も有意な低下を認めた (表 4)。脳血管疾患も有意な低下を認めた (IRR 0.31 [0.20-0.49])。骨折全体の IRR (RA vs. DM) は 1.62 (1.35-1.95) と有意な上昇を認めた。HI 全体の IRR (RA vs. DM) は 1.01 (0.88-1.18) と有意な上昇は認めず、いずれの部位の感染症においても有意な上昇は認めなかった。各合併症の DM 群に対する RA 群の調整済みオッズ比は、CVD 全体では 0.42 [0.31-0.56]、心血管疾患では 0.45 [0.32-0.64]、脳血管疾患では 0.32 [0.19-1.55] といずれも有意な低下が認められた。骨折 (1.29 [0.99-1.68]) および HI (0.90 [0.76-1.06]) はいずれも統計学的有意ではなかった。

表3 RA 群、DM 群のベースラインデータ

	RA 群 (n=3,607)	DM 群 (n=10,821)
年齢*	58[24,62]	58[55,62]
女性、%	75.1	75.1
高血圧性疾患、%	23.9	49.2
脂質異常症、%	15.7	45.3
腎疾患、%	3.4	12.9
心房細動、%	0.8	1.2
骨粗鬆症、%	20.8	3.6
CS、%	34.4	2.6
CS mg/日*	5.0 [2.5,5.0]	10.0 [5.0, 25.0]

RA=関節リウマチ、DM=糖尿病、CS=経口副腎皮質ステロイド *中央値[四分位範囲]

表4 合併症の罹患率 (/1,000 人年) と罹患率比 (RA vs. DM)

	RA 群	DM 群	罹患率比
CVD	9.2 [7.4-11.4]	26.3 [24.4-28.3]	0.4 [0.3-0.4]
HI	2.8 [2.5-3.2]	2.8 [2.6-3.0]	1.0 [0.9-1.2]
骨折	16.7 [14.2-19.6]	10.3 [9.1-11.6]	1.6 [1.4-2.0]

RA=関節リウマチ、DM=糖尿病、CVD=脳血管疾患、HI=入院を要した感染症

(2) 保険データベースを用いた RA 患者の HZ 発生リスクの解析

上述したの対象集団である、RA 群 6,712 名と非 RA 群 33,560 名において HZ の IR (/1,000 人年) は RA 群で 14.2 [12.3-16.3]、非 RA 群で 8.25 [7.59-8.95]、IRR (RA vs. 非 RA) は 1.72 [1.46-2.02] と非 RA 群と比較して RA 群の罹患率の方が有意に高かった。患者背景因子で調整した RA の調整済み OR は 1.43 [1.17-1.75] と有意な関連を示した。HZ と RA 治療薬との関連性を明らかにするため、RA 治療薬の調整済み OR を算出した結果 (表 5) 経口副腎皮質ステロイド (CS) $\geq 5\text{mg/日}$ (プレドニゾロン換算) の使用 (vs. CS 非使用) が有意な関連性を示した (OR 2.02 [1.36-2.99])。TNF 阻害薬の使用 (OR 1.26 [0.81-1.97])、TNF 阻害薬以外の生物学的製剤の使用 (OR 1.06 [0.46-2.46])、MTX の使用 (OR 1.07 [0.76-1.50])、免疫抑制性 DMARDs 使用 (OR 1.24 [0.69-2.23]) はいずれも有意な値ではなかった。

表5 HZ と RA 治療薬との関連

	調整済み OR	P 値
TNF 阻害薬	1.3 [0.8-2.0]	0.311
その他の生物学的製剤	1.1 [0.5-2.5]	0.893
MTX	1.1 [0.8-1.5]	0.689
免疫抑制性 DMARDs	1.2 [0.7-2.2]	0.463
CS	1	
0		
0<CS<5 mg/日	1.5 [0.9-2.4]	
$\geq 5\text{mg/日}$	2.0 [1.4-3.0]	<0.001

OR=オッズ比、TNF=tumor necrosis factor、MTX=メトトレキサート、DMARDs=疾患修飾性抗リウマチ薬、CS=経口副腎皮質ステロイド

(3) REAL を用いた HZ の罹患率とリスク因子の解析

対象患者 1,987 名の背景因子を表 6 に示す。HZ の IR (/1,000 人年) は 6.67 [4.92-8.83] だった。ネスティッドケースコントロール研究において、ケース 43 名とコントロール 214 名で背景因子を比較した (表 7)。条件付きロジスティック回帰分析により、TNF 阻害薬の使用 (OR 2.28 [1.09-4.76]) と、CS 投与量

(PSL換算量1mg増量あたり)の調整済みOR (OR 1.13 [1.03-1.23])が有意な因子として抽出された。MTXおよびTNF阻害薬以外の生物学的製剤の使用は統計モデルに残らず、HZとの有意な関連は認められなかった。

表6 対象患者のベースラインデータ

	n=1,987
年齢*	60 [51,68]
女性、%	81.5
RA罹病期間(年)*	6.0 [1.9,13.2]
Class分類(3以上)、%	21.2
Stage分類(III以上)、%	44.1
DAS28(3)CRP	4.2 [3.3,5.1] (n=1,699)
合併症、%	57.4
生物学的製剤、%	61.5
MTX、%	64.1
MTX投与量(mg/週)*	8.0 [6.0,8.0]
免疫抑制性DMARDs	10.5
CS、%	60.0
CS(mg/日)*	5.0 [4.0,7.0]

RA=関節リウマチ、DAS=disease activity score、CRP=C反応性蛋白、MTX=メトトレキサート、DMARDs=疾患修飾性抗リウマチ薬、CS=経口副腎皮質ステロイド

*中央値[四分位範囲]

表7 ケースとコントロールの背景因子

	ケース (n=43)	コントロール (n=214)
年齢	64 [57,72]	64 [56,71]
女性、%	86.0	86.0
RA罹病期間(年)	8.0 [2.0,15.0]	7.0 [2.3,14.1]
Class分類(3以上)、%	27.9	36.0
Stage分類(III以上)、%	60.5	52.8
DAS28(3)CRP	4.4 [3.6,5.6] (n=39)	4.2 [3.3,5.2] (n=173)
合併症、%	67.4	61.7
生物学的製剤*、%	79.1	62.1
MTX、%	53.5	62.1
MTX投与量(mg/週)*	8.0 [8.0,10.0]	8.0 [6.0,8.0]
免疫抑制性DMARDs、%	11.6	14.5
CS、%	62.8	56.1
CS(mg/日)*	5.0 [3.0,10.0]	5.0 [3.0,5.8]

RA=関節リウマチ、DAS=disease activity score、CRP=C反応性蛋白、MTX=メトトレキサート、DMARDs=疾患修飾性抗リウマチ薬、CS=経口副腎皮質ステロイド

*p<0.05

(4)CORRECTを用いた分子標的薬の有効性と安全性の解析

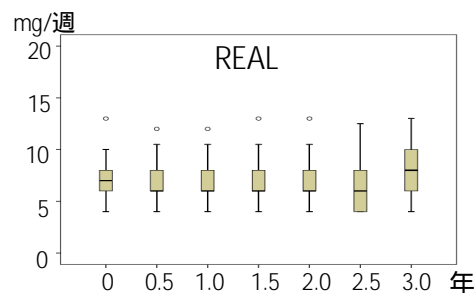
MTX新規開始患者はREALで212名、CORRECTで277名だった。ベースライン背景因子を表8に示す。CORRECT症例はREAL症例と比較してRAの罹病期間が有意に短く、過去に使用したDMARDsが三つ以上である患者の割合が有意に低かった。この結果から、CORRECT症例ではREAL症例と比較して、より早期からMTXが開始されていることが明らかになった。また、3年間のMTXの投与量の推移もREAL症例と比較してCORRECT症例の方が高用量を推移していた(図1)。

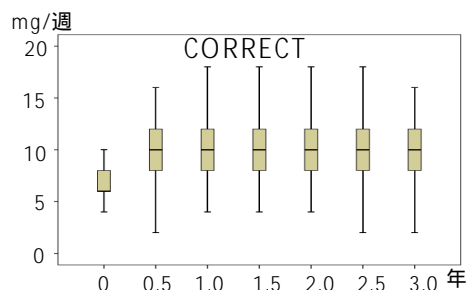
表8 REAL症例とCORRECT症例のベースラインデータ

	REAL (n=212)	CORRECT (n=277)
年齢	60 [48,72]	61 [47,70]
女性、%	79.7	77.6
RA罹病期間(年)*	1.0 [0.3,4.0]	0.4 [0.3,1.1]
Class分類(3以上)、%	9.9	7.9
Stage分類(III以上)、%	15.1	12.6
呼吸器合併症、%	10.4	6.9
DAS28(3)CRP	3.9 [3.3,4.6]	4.2 [3.6,5.1]
MTX投与量(mg/週)*	6.0 [6.0,6.5]	6.0 [6.0,8.0]
CS*、%	33.0	20.9
CS(mg/日)*	5.0 [3.0,5.0]	5.0 [5.0,8.5]

*<0.05

図1 MTX投与量推移





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Sakai R, Kasai S, Hirano F, Harada S, Kihara M, Yokoyama W, Tsutsumino M, Nagasaka K, Koike R, Yamanaka H, Miyasaka N, Harigai M. No increase risk of herpes zoster in TNF inhibitor and non-TNF inhibitor users with rheumatoid arthritis: epidemiological study using the Japanese health insurance database, Int J Rheum Dis. 査読あり、2018, doi: 10.1111/1756-185X.13300. Epub ahead of print
2. Harada S, Sakai R, Hirano F, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group, Association between medications and herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 5-year prospective cohort study, J Rheumatol. 査読あり、2017;44(7):988-995. doi: 10.3899/jrheum.161196.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Sakai R, Kasai S, Tsutsumino M, Yamanaka H, Miyasaka N, Harigai M. Comparison of the risk of comorbidities between patients with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus using Japanese health insurance database、欧州リウマチ学会、2017
2. Sakai R, Kasai S, Tsutsumino M, Yamanaka H, Miyasaka N, Harigai M. Comparison of the risk of comorbidities between patients with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus using Japanese health insurance database、The 7th East Asia Group of Rheumatology、2017
3. 笠井祥子、酒井良子、小池竜司、上阪等、針谷正祥 大規模保険データベースを用いた我が国の関節リウマチ患者における合併症のリスクの検討、日本リウマチ学会総会・学術集会、2017
4. Sakai R, Kasai S, Hirano F, Kihara M,

Yokoyama W, Tsutsumino M, Nagasaka K, Koike R, Yamanaka H, Miyasaka N, Harigai M. Incidence rate and the risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance database、欧州リウマチ学会、2016

5. 原田紗世子、酒井良子、平野史生、山崎隼人、笠井祥子、横山和佳、田中みち、長坂憲治、小池竜司、針谷正祥、REAL 研究グループ 関節リウマチ患者における生物学的製剤の帯状疱疹のリスクに関する検討:REAL データベースより、日本臨床リウマチ学会、2015

6. 研究組織

(1)研究代表者

酒井 良子 (SAKAI, Ryoko)
東京女子医科大学・医学部・特任助教
研究者番号：30631981