

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10480

研究課題名(和文) 健診データを用いた脂質異常症におけるベースラインリスク情報の薬剤疫学研究への応用

研究課題名(英文) Application of baseline risk information for dyslipidemia using health checkup data to pharmacoepidemiological studies

研究代表者

大場 延浩 (OOBA, Nobuhiro)

日本大学・薬学部・教授

研究者番号：90728677

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)：わが国の健診データとレセプトデータをリンクした商用データベースを取得して薬剤疫学研究への利用可能性について検討を行った。

健診データから脂質異常症の基準を満たす集団を、研究対象集団として特定することが可能であった。脂質異常症の基準を満たす日をindex dateと定義した。この時点における合併症や併用薬の情報を取得するためには、レセプトデータとリンクする必要があるが、こちらの情報取得についても可能であった。アウトカムのうち、診断や薬から定義することが可能な疾患についてはレセプトから定義することが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本におけるレセプトデータや病院の医療情報データといった医療ビッグデータの蓄積と利用頻度は、今後、増えていくことが予想される。日本における医療ビッグデータの研究に関する経験の蓄積は、海外に比べて少ないので、利用可能な点を明確に示していくことには意義があると考えている。また、実際のレセプトデータと健康診断のデータを用いて行った研究成果を適切な医療の実施に貢献することは今後も必要である。

研究成果の概要(英文)：We obtained a commercially based database of Japan linking health checkup data and claims data and examined its feasibility for use in pharmacoepidemiology research.

It was possible to identify the group of people who met the criteria for dyslipidemia from the health checkup data as the study population. The date on which the criteria for dyslipidemia were met was defined as the index date. In order to obtain information on comorbidities and concomitant medications at this point in time, it was necessary to link with medical claims data, but it was also possible to obtain this information. Of the outcomes, diseases that could be defined from the diagnosis or medication could be defined from the medical claims data.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：薬剤疫学 レセプトデータ 健診データ

1. 研究開始当初の背景

わが国における生活習慣病の 1 つである脂質異常症の患者数は、厚生労働省の調査によると 206 万人 (2014 年) から 221 万人 (2017 年) へと増加している。わが国の高齢化率は増加傾向にあるので、脂質異常症の患者数はさらに増加することが推察される。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版によれば、脂質異常症の治療に対して HMGCoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) による薬物療法が推奨されている。スタチンは、心血管疾患や脳卒中の予防のため脂質異常症の患者に広く処方されているが、横紋筋融解症を含む筋障害や肝障害といった副作用と関連していることもよく知られている。

近年ではスタチンの使用が眼科疾患の発生と関連すると海外からの報告がある。これまでにスタチンの強さや性質の違いによらず、緑内障の発生は同程度であることが報告 (PLoS ONE, 2020; e0237617, Ooba et al.) されている。しかし、スタチンが眼科疾患の発生にどの程度寄与するかを明らかにするためには、脂質異常症患者において、スタチン使用者とスタチンの非使用者における眼科疾患の発生リスクを明らかにし、これらのリスクを比較することが必要である。白内障や緑内障は、いずれも失明の主な原因の一つであり、失明は脂質異常症の患者の Quality of Life (QOL) を大きく低下させる可能性がある。したがって、脂質異常症の治療薬であるスタチンの使用とこれら眼科疾患の発生との関連を明確にすることは極めて重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、わが国で広く使用されているスタチンの眼科疾患の発生に関する安全性を適切に評価することである。欧米やアジアの一部の国々で実施される薬剤や医療機器による有効性や安全性を検討する薬剤疫学研究では、医療費の償還のためのレセプトデータが二次的に利用されることが多い。最近では、わが国でもレセプトデータベースを用いた薬の使用と副作用に関する薬剤疫学研究が増えてきている。本研究が対象とするような比較的稀な副作用に関する調査には、長期間のデータの蓄積を伴う大規模データベースの利用が効果的である。また、海外のデータベースにはそれほど多くない健診データを含むデータベースを合わせて利用することは極めて有用である。我々はこれまでも医薬品に関するレセプトデータベースの解析を行っている (Ther Drug Monit, 2018;40:252-256, Ooba et al., 等)。

第二の目的は、スタチンを使用していない脂質異常症の集団における眼科疾患の発生とスタチンを使用した集団における眼科疾患の発生を定量的に評価することにより、医薬品の使用に伴う安全性に関するリスクを明確にすることである。レセプトデータに加えて、健診データが含まれるデータベースを研究に利用することで、健診における脂質に関する検査結果をもとに脂質異常症の集団を定義して、その集団を対象としたコホート研究を実施することが可能となる。さらに、検査結果や喫煙、BMI などの交絡因子の影響を調整することも可能となる。これは、脂質異常症の治療薬に限らず他の生活習慣病に使用される医薬品の安全性評価に応用するなど、わが国における健診データとレセプトデータを持つ大規模データベースを利用する今後の研究に応用可能な情報を提供するものである。

3. 研究の方法

健診データから脂質異常症の定義を満たす集団を特定する。脂質異常症の定義を満たす日を

index date と定義し、index date における合併症や併用薬に関する背景情報の取得のため、それ以前に過去 6 ヶ月間の記録のあるものに対象集団を制限する。アウトカムや合併症、併用薬を用いるコードから定義し、脂質異常症の集団における性・年齢や合併症や併用薬の使用などに関するベースライン情報を集計する。

脂質異常症の基準を満たした日あるいはスタチンの開始日を index date と定義して、脂質異常症でスタチン非使用（非曝露）の期間、スタチン使用（曝露）の期間を持つものに対象集団を区分する。

研究対象の集団における眼科疾患の発生人数を集計し、スタチンの使用（曝露群）/非使用（非曝露群）における眼科疾患の発生割合を推定する。さらに、非曝露群の発生割合をリファレンスとして、曝露群における未調整の相対リスクを推定する。合併症や併用薬、喫煙歴などが曝露と眼科疾患の発生（アウトカム）の両方に影響を与える因子（交絡因子）の割合が、比較する 2 群間で異なると、正しい相対リスクを推定することが困難であるので、これらの因子を調整した相対リスクを推定する。

1. 研究成果

- (1) レセプトデータから特定したスタチンの新規使用者と非使用者 360921 人（スタチン使用者/非使用者：43175 人/317746 人）が解析対象となった。スタチン群では、74%が男性で平均年齢が 50 歳であったのに対し、非使用群では、78%が男性で平均年齢は 47 歳であった。緑内障の診断に関して、スタチン非使用者の発生割合に対するスタチン使用者の RR は 0.66 (95%CI : 0.63-0.69) であり、緑内障の治療薬に関しての RR は 0.76 (0.70-0.84) であった。スタチン使用者では非使用者に比べ緑内障の発生リスクが低い可能性があるが、今後更なる検討が必要である。
- (2) イマチニブのアドヒアランスについてレセプトデータを用いて検討した。研究期間にイマチニブは、498 人に処方された。経時的にみると、2012 年以降、処方件数（平均約 1300 件）および処方人数は約 210 人で横ばいとなっていた。イマチニブが処方された患者の平均年齢は 50 歳で男性が 67%を占めた。アドヒアランスは 73%から 97%の範囲であったことを明らかにした。
- (3) レセプトから特定した新規にフィブラートを開始した患者を対象とした。フィブラートの開始日を index date とし、index date より前に、6 か月間の記録の無い患者、高血圧の既往歴や降圧薬の処方歴のある患者、2 剤以上のフィブラートを同時に開始した患者を除外し、最終的な研究対象集団（コホート）を定義した。フェノフィブラートを曝露群、ベザフィブラートを比較群とし、高血圧の発生は、高血圧の診断で定義した。Cox 比例ハザードモデルを用いてベザフィブラートを比較群とした未調整と交絡因子を調整したハザード比（HR）とその 95%信頼区間を推定した。
- (4) レセプトデータから特定した 411560 人（フィブラート群/非使用群：8845 人/402715 人）が解析対象とした。フィブラート群と非使用群は、それぞれ男性の割合は 89%、82%、平均年齢は 49 歳、45 歳であった。高血圧の発生について非使用群を比較群とすると、未調整と交絡因子を調整した HR (95%CI) は、それぞれ 0.68(0.63-0.73)と 1.01(0.93-1.96)であった。
- (5) レセプトデータと健康診断のデータを用いて、1582012 人の高 TG 血症の集団からフィブラート使用者：27014 人（年齢：46 歳，男性：84%，高血圧 41%肝疾患 22%）と、非使用者：580884 人（年齢：51 歳，男性：89%，高血圧 10%，慢性閉塞性肺疾患 6.4%）を特定した。非使用者の糖尿病の発生を比較群として、フィブラート使用者の未調整 HR と性と年齢調整 HR と多変量調整 HR (95%CI) は、それぞれ HR：8.37(8.10-8.66)、HR：7.05 (6.81-7.29) と HR：1.58(1.45-1.72)、であった。フィブラートの使用は糖尿病のリスク増加の可能性が認められたが、併用薬を調整するなどの更なる検討が必要である。

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 0件）

1. 著者名 Kawabe Kazuhiro, Nakayama Toshimitsu, Fukuoka Noriyasu, Sakamoto Yasutaka, Goto Hirohito, Suzuki Taiichi, Koike Hirofumi, Sahashi Yukiko, Ooba Nobuhiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Prevalence of therapeutic drug monitoring and adherence to imatinib in chronic myeloid leukemia in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 469 ~ 476
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5414/CP204259	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 瀬野遥、鈴木奈緒、関口佳純、福岡憲泰、大場延浩
2. 発表標題 個別のフィブラートの使用と高血圧の発生との関連：レセプトデータを用いた後ろ向きコホート研究
3. 学会等名 第26回日本薬剤疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木奈緒、瀬野遥、関口佳純、中山敏光、福岡憲泰、大場延浩
2. 発表標題 フィブラートの使用と高血圧発生との関連：レセプトデータを用いた後ろ向きコホート研究
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関口佳純、鈴木奈緒、瀬野遥、福島栄、栃倉尚広、大塚進、福岡憲泰、大場延浩
2. 発表標題 フィブラート間の高血圧の発生について：レセプトデータを用いた解析
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口優里子、春藤里美、富永光咲、岸英輝、福岡憲泰、大場延浩
2. 発表標題 スタチン使用者における緑内障の発生割合について：レセプトデータを用いた解析
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川邊一寛、大場延浩、中山敏光、福岡憲泰、坂本靖宜、後藤洋仁、鈴木太一、小池博文、佐橋幸子
2. 発表標題 イマチニブに関する使用実態調査とアドヒアランス
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究成果 https://kenkyu-web.cin.nihon-u.ac.jp/Profiles/109/0010861/profile.html</p>
--

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
---------	---------