

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06789

研究課題名(和文) ナショナルレセプトデータベースを用いる新規2型糖尿病治療薬の有効性と安全性の評価

研究課題名(英文) Efficacy and safety evaluation of new anti-diabetic drug by analyzing the claim database

研究代表者

頭金 正博 (TOHKIN, Masahiro)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授

研究者番号：00270629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ナショナルレセプトデータベース(NDB)を用いて、経皮的冠動脈形成術(PCI)施行患者における周術期スタチン使用と術後の心血管イベントとの関連を評価することを目的とした。狭心症等を原疾患としてPCIを受けた患者を対象とし、術前7日以内にスタチン処方記録がある患者を曝露群、術前7日以内にスタチン処方記録がない患者を非曝露群として術後虚血性心疾患(IHD)発症、術後死亡等の発生率を比較した。その結果、曝露群において、狭心症患者では術後のIHDの発症リスクの低下が認められ、心筋梗塞患者では死亡率の低下が認められた。以上から、PCI施行前のスタチン投与は患者の予後の向上に有益であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、日本の保険診療情報を網羅したNDBを用いて、PCI施行患者における術前スタチン投与の有用性を評価した。スタチン曝露群において、狭心症患者では術後のIHD及び心房細動の発症リスクの低下が認められ、心筋梗塞患者では死亡率の低下が認められたことから、PCI施行前のスタチン投与は患者の予後の向上に有益であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Percutaneous coronary intervention (PCI) may cause ischemic heart disease (IHD). It is suggested that statin administration during PCI may prevent IHD. However, this has not been validated by a large-scale clinical study. We aimed to evaluate the relationship between statin administration during PCI and cardiovascular events by analyzing the national claims database. We analyzed patients who underwent PCI and had been continuously administered statin. We assigned patients who were administered statins for 7 days before the procedure to the exposure group and those who were not to the non-exposure group. We compared the incidence of IHD and mortality after the procedure. The results indicated lower incident risks of IHD after the procedure in angina patients in the exposure group and lower mortality after the procedure in myocardial infarction patients in the exposure group. These results suggest that perioperative treatment with statin during PCI could improve PCI prognosis.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：レセプトデータベース スタチン 経皮的冠動脈形成術 虚血性心疾患

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省は、我が国の公的保険制度のもとで実施された全ての医療のレセプトデータベース(NDB)を構築し、公益目的の医学・薬学研究に対してデータを提供している。皆保険制度下でのNDBは、我が国のほとんど全ての患者を対象にした医療を反映しており、世界に類を見ない実診療のビックデータ(リアルワールドデータ)である。そこで、本研究ではこの医療ビックデータを利用して、医薬品の有効性と重篤な副作用の発症を網羅的に調査する点で、限定された医療機関での比較的少数の患者を対象にした観察研究とは異なる学術的独自性がある。また、保険制度のための診療報酬明細のデータを用いて、医薬品の有効性と重篤な副作用の発症を評価するためには、独自の解析方法(有効性や副作用を検出するためのアルゴリズム)を考案する必要がある。このような解析手法の開発が可能になれば、他の薬効群のリアルワールドデータを用いる有効性や安全性の評価に応用することが可能になり、これまでの市販後調査のあり方や方法に大きな影響を与えると考えられる。

2. 研究の目的

経皮的冠動脈形成術(PCI)は狭心症及び心筋梗塞などの虚血性心疾患(IHD)に対して行われ、カテーテルを用いて冠動脈の狭窄部位を内側から広げる治療法である。PCIは侵襲性が低く、患者に与える身体的負担が少ない一方で、治療部位の再狭窄及び新規部位の狭窄により、IHDが再発することが課題として挙げられる。スタチンは従来知られているコレステロール低下作用に加えて、血管内皮細胞機能改善作用、抗炎症作用などの多面的作用の存在が報告されており、周術期にスタチンを使用することによって非心臓手術後の心血管イベントが抑制されることが示されている。PCI施行患者に対する周術期スタチン使用の有用性に関して調査した研究は複数存在するが、これら先行研究の多くは海外で行われている。一方、日本人患者を対象に行われた先行研究は単施設又は数施設で行われた少数症例を対象にした研究が多く、わが国において全国レベルでPCI施行患者の周術期スタチン使用の有用性を評価した研究は限られている。そこで我々は、わが国の保険診療情報を網羅するナショナルレセプトデータベース(NDB)を用いて、PCI施行患者における周術期スタチン使用と術後の心血管イベントとの関連を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

2016年1月から2016年3月の3ヶ月間にPCIを受けた記録のある患者の内、術前に狭心症又は心筋梗塞の記録があり、且つスタチンの処方歴のある患者を解析対象とした。解析対象患者の内、術前7日以内にスタチン処方の記録がある患者を曝露群、術前7日以内にスタチン処方の記録がない患者を非曝露群として定義した。傾向スコアマッチング(PSM)と逆確率重み付け(IPW)の2通りの手法を用いて、2群間の患者背景を調整した後に、曝露変数を説明変数として組み込んだ比例ハザードモデルによりハザード比(HR)とその95%信頼区間(95%CI)を算出し、術後181日以内及び術後30日以内の各評価項目(主要評価項目:術後IHD発症・術後死亡、副次評価項目:術後心房細動・術後出血)の発現率を比較した。さらに術後の長期的な影響を評価するため、術後31日以降の各評価項目の発現期間を比較するランドマーク解析を行った。

4. 研究成果

狭心症患者13,302例(曝露群:9,765例、非曝露群:3,537例)、心筋梗塞患者6,480例(曝露群:4,055例、非曝露群2,425例)の計19,782例が解析対象に組み入れられた。狭心症患者及び心筋梗塞患者の曝露群において、約90%の患者がストロングスタチンであるアトルバスタチン、ピタバスタチン又はロスバスタチンの処方を受けていた。背景因子に関する情報を、傾向スコアを推定するロジスティック回帰モデルに含めたところ、モデルの当てはまりの良さを示す指標であるc統計量は、狭心症患者で0.751、心筋梗塞患者で0.849であった。推定した傾向スコアに基づき、狭心症患者では5,192例(曝露群:2,596例、非曝露群:2,596例)がマッチングされ、心筋梗塞患者では2,588例(曝露群:1,294例、非曝露群:1,294例)がマッチングされた。

(A) 狭心症患者の解析結果

術後181日以内のIHD発症に関して、PSM、IPWのいずれによる調整後においても曝露群で有意なリスクの低下が見られた(PSM後:HR, 0.83; 95%CI, 0.73-0.94, IPW後:HR, 0.85; 95%CI, 0.79-0.92)。術後30日以内及び術後31日-181日に発症期間を区別した場合でも、いずれの期間においても曝露群で有意な発症リスクの低下が認められ、術前のスタチン投与によって、PCI施行後のIHDの再発、再狭窄を短期的及び長期的に抑制したことが示唆された。術後181日以内の死亡に関しては、IPWによる調整後には曝露群で有意なリスクの低下が見られたが、PSMで調整を行った場合、曝露群と非曝露群間で有意な差は認められなかった。また、術後30日以内の心房細動発症に関して、PSM、IPWのいずれによる調整後においても曝露群で有意なリス

クの低下が見られた (PSM 後: HR, 0.57; 95%CI, 0.37-0.87, IPW 後: HR, 0.69; 95%CI, 0.54-0.89)。このことから、術前スタチン投与により、術後短期間で発症する心房細動が抑制されたことが示唆された。術後 181 日以内の出血に関しては、曝露群と非曝露群間で有意な差は認められなかった。

狭心症患者 (共変量調整後) の術後 181 日以内における評価項目の解析

評価項目	群	術後181日以内							
		After PSM				After IPW			
		イベント数	総観察人年	発生率 (件/100人年)	HR (95%CI)	イベント数	総観察人年	発生率 (件/100人年)	HR (95%CI)
IHDの処置	曝露群	453	1110.3	40.8	0.83 (0.73-0.94)	1193.2	2832.6	42.0	0.85 (0.79-0.92)
	非曝露群	538	1072.9	50.1	-	1373.8	2738.6	49.8	-
死亡	曝露群	*	*	0.31	0.36 (0.12-1.14)	18.1	3294.1	0.55	0.35 (0.20-0.59)
	非曝露群	11	1282.8	0.86	-	52.1	3271.6	1.59	-
心房細動	曝露群	73	1263.2	5.78	0.73 (0.54-0.98)	230.3	3223.3	7.14	0.88 (0.74-1.05)
	非曝露群	100	1249.9	8.00	-	260.6	3197.8	8.15	-
出血	曝露群	169	1239.6	13.6	0.96 (0.77-1.18)	465.5	3173.4	14.7	1.00 (0.88-1.13)
	非曝露群	176	1233.2	14.3	-	463.0	3143.8	14.7	-

(B) 心筋梗塞患者の解析結果

PSM、IPW のいずれの方法で調整を行った場合でも、術後 181 日以内の死亡率に関して、スタチン曝露群において有意な低下が見られた (PSM 後: HR, 0.68; 95%CI, 0.51-0.91, IPW 後: HR, 0.31; 95%CI, 0.26-0.37)。心筋梗塞は院内死亡率の高い重篤な疾患であり、術前スタチン投与は心筋梗塞後の予後を改善する手段として有用であると考えられた。術後の IHD、心房細動、出血に関しては、いずれの期間においても曝露群と非曝露群間で有意な差は認められなかった。

心筋梗塞患者 (共変量調整後) の術後 181 日以内における評価項目の解析

評価項目	群	術後181日以内							
		After PSM				After IPW			
		イベント数	総観察人年	発生率 (件/100人年)	HR (95%CI)	イベント数	総観察人年	発生率 (件/100人年)	HR (95%CI)
IHDの処置	曝露群	241	508.5	47.4	0.97 (0.81-1.16)	589.5	1259.1	44.3	0.95 (0.84-1.06)
	非曝露群	243	489.0	49.7	-	601.2	1154.5	43.8	-
死亡	曝露群	79	605.8	13.0	0.68 (0.51-0.91)	169.9	1505.0	11.3	0.31 (0.26-0.37)
	非曝露群	115	589.5	19.5	-	536.4	1387.5	38.7	-
心房細動	曝露群	119	590.5	20.2	1.09 (0.84-1.41)	273.8	1467.9	18.7	0.99 (0.85-1.18)
	非曝露群	110	596.4	18.4	-	283.1	1518.4	18.6	-
出血	曝露群	98	610.3	16.1	0.96 (0.73-1.26)	240.9	1503.2	16.0	1.07 (0.90-1.29)
	非曝露群	102	607.6	16.8	-	232.3	1556.6	14.9	-

以上の結果から、本研究では、日本の保険診療情報を網羅した NDB を用いて、PCI 施行患者における術前スタチン投与の有用性を評価した。スタチン曝露群において、狭心症患者では術後の IHD 及び心房細動の発症リスクの低下が認められ、心筋梗塞患者では死亡率の低下が認められたことから、PCI 施行前のスタチン投与は患者の予後の向上に有益であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ito Y, Ambe K, Hayase T, Kobayashi M, Tohkin M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparison of efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients: a meta-analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Transl Sci.	6. 最初と最後の頁 498-508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cts.12732	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 -

1. 著者名 榊原由子, 落部達也, 甘利涼香, 頭金正博	4. 巻 45
2. 論文標題 ナショナルレセプトデータベースを用いた周術期せん妄の発症要因に関する研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 195-207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5649/jjphcs.45.195	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 -

1. 著者名 落部達也, 黒田侑花, 秋田彩佑, 頭金正博	4. 巻 46
2. 論文標題 ナショナルレセプトデータベースを用いた経皮的冠動脈形成術の予後に対する 周術期スタチン投与の効果に関する研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 354-366
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 黒田侑花, 落部達也, 秋田彩佑, 頭金正博
2. 発表標題 ナショナルレセプトデータベースを用いた周術期スタチン使用の有用性の検討
3. 学会等名 日本医療薬学会第30回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 頭金正博
2. 発表標題 ナショナルレセプトデータベースを用いた医薬品の有効性と安全性評価
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田侑花、落部達也、榊原由子、頭金正博
2. 発表標題 レセプトデータベースを用いた周術期スタチン療法の有用性についての研究
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 頭金正博
2. 発表標題 ナショナルレセプトデータベースを用いた周術期せん妄の発症要因に関する研究
3. 学会等名 第16回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榊原由子、落部達也、甘利涼香、頭金正博
2. 発表標題 ナショナルレセプトデータベースを用いた周術期のせん妄の発症要因に関する研究
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2018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
---------	---------