様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　６ 月 １５ 日現在

機関番号：３２６８４
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2020
課題番号：１７Ｋ０８９６３

研究課題名（和文）高齢関節リウマチ患者における抗リウマチ薬の安全性と有効性に関する疫学研究

研究課題名（英文）Epidemiological study of effectiveness and safety of antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis

研究代表者
酒井　良子（Sakai, Ryoko）

明治薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：３０６３１９８１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：ナショナルデータベースを利用して、関節リウマチ（RA）の診療実態として抗リウマチ薬の処方割合、併存症や合併症の有病率を検討し、さらにこれらの項目を年齢階層別に示した。
また、保険データベースを用いて、RAの第一選択薬であるメトトレキサート（MTX）と比較した分子標的薬（TT）の入院を要した感染症（HI）のリスクを若年者（16-64歳）、高齢者（65-74歳）、超高齢者（75歳以上）で比較した。その結果、MTXに対するTTのHIの調整済みオッズ比は高齢になるに従い低下し、MTXなどの免疫抑制剤の処方割合が低いことから年齢に応じた治療の適切な調整がなされていることが影響していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究で使用したNDBは我が国の最大規模のレセプトデータであることから通常の観察研究でしばしば問題となる選択バイアスの影響が極めて少ないデータソースである。本研究結果は日本全体におけるRAの診療実態を詳細に記述した初めての成果であり、我が国のRA診療ガイドラインの改定（関節リウマチ診療ガイドライン2020　診断と治療社2021年4月26日初版第1刷発行）に有用なエビデンスの一部となった。また、大規模レセプトデータを使った研究成果は高齢RA患者に適切な薬物治療を選択する上で重要なエビデンスとなり、安全な薬物治療の提供に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, first, using National Data Base provided by Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan, we showed the prevalence of methotrexate decreased with increasing age, whereas, that of biological DMARDs was similar in patients >65 years old. The prevalence of oral CS increased with increasing age. This study revealed nationwide prescription patterns of medications in elderly RA patients for the first time in Japan. Second, we compared the risk of hospitalized infection (HI) between methotrexate and targeted therapy in each age-group (young, 16-64 years old, elderly, 65-74 years old, and older elderly 75-years old) using claims data in Japan provided by Medical Data Vision Co., Ltd. The elderly and older elderly patients had significantly higher risks of HI compared to the young. The risk of HI under the TT compared to MTX was decreased in the elderly patients, probably due to adjusting for treatment by attending physicians.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：関節リウマチ　分子標的薬　安全性　リスク　コホート研究

※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。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

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。近年、その薬物治療が劇的に進歩した結果、患者の生命予後は大きく改善した。RA 患者は一般人口と比較して感染症のリスクが高く[1]、年齢と共にそのリスクが上昇することが欧米の疫学研究から明らかにされている[2]。研究代表者は、RA 患者において、年齢は重篤感染症（SI）のリスク因子であることを示し[3]、また、高齢 RA 患者において経口副腎皮質ステロイドは用量依存的に SI のリスクを有意に上昇させることも米国から報告されている[4]。さらに我々の研究では年齢に伴い日本人 RA 患者の合併症の有病率が高くなることから[5]、高齢 RA 患者にはより慎重な薬物選択と感染症のリスクマネジメントを実施することが極めて重要である。我が国の高齢化の速度と RA 診療や患者の生活様式における欧米諸国との違いを考慮すると欧米人の結果を日本人に直接当てはめることは困難であるため、日本人高齢 RA 患者における RA 治療薬の有効性と安全性を明らかにすることは喫緊の課題である。しかしながら、我が国の高齢 RA 患者における RA 治療薬の有効性や安全性に関するエビデンスは乏しい。

２．研究の目的

実臨床における高齢 RA 患者における RA 治療薬の有効性と安全性を明らかにすること、さらに我が国全体における高齢 RA 患者における RA 治療の実態を明らかにすることを目的とした。

３．研究の方法

＜ナショナルデータベース（NDB）を用いた解析＞

RA 確定病名が付与されかつ抗リウマチ薬の 2 ヶ月以上の処方を満たした症例における年齢階層別の抗リウマチ薬の処方割合とその内訳、経口副腎皮質ステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬の処方割合、RA に関連した関節手術および検査（関節超音波検査、骨密度検査）の施行割合などを算出した。

＜メディカル・データ・ビジョン社から提供された DPC データおよびレセプトデータを用いた解析＞

2008 年 4 月から 2018 年 9 月の間に RA の確定診断名が付与されかつメトトレキサート(MTX)または分子標的薬（TT）が 1 回以上新たに処方された 16 歳以上を RA 患者と定義し、観察期間は最長 3 年間とした。若年者群（Y 群）、高齢者群（E 群）、超高齢者群（OE 群）において入院を要した感染症（HI）の発現率（IR[95%信頼区間]/1,000 人年）および、MTX 投与下に対する TT 投与下の HI の IR 比（IRR [95%信頼区間]）を算出、各群における TT と HI の関連をロジスティック回帰分析を用いて調整剤みオッズ比を算出した。HI は入院中に感染症の確定病名が一度でも付与され、かつ各感染症に対する薬物治療が施行された場合に HI と定義した。一部の感染症については確定病名のみで定義した。

４．研究成果

＜ナショナルデータベース（NDB）を用いた解析＞

１）RA に関連した ICD-10 を有したのは 1,116,122 例となった。これらの例において検討した。表に、複数定義下での RA 人口と有病割合を示す。

	人数	有病割合(%)
ICD-10 病名のみ	1,116,122	0.88
DMARDs 処方 1 か月 or ステロイド処方 2 か月	1,026,634	0.81
DMARDs 処方 1 か月	869,340	0.69
DMARDs 処方 2 か月	825,772	0.65
DMARDs 処方 6 か月	583,137	0.46
限定 DMARDs 処方 1 か月	841,599	0.66
限定 DMARDs 処方 2 か月	798,114	0.63

２）RA 患者の年齢分布と年齢別推定 RA 患者数、有病割合の算出

RA 患者の年齢分布は、70 歳台、60 歳台、50 歳台、80-84 歳、40 歳台の順に多く、それぞれ 28.6%、26.4%、14.9%、9.8%、8.9%であった。65 歳以上は 60.8%、85 歳以上は 7.0%であった。有病割合は 20 歳台、30 歳台以下は 0.18%以下と低く、50 歳台以上で平均より高くなった。最も割合が高かったのは 70 歳台で 1.63%、次いで 80-84 歳で 1.52%であった。

３）リウマチ治療薬の処方現況

処方されていた薬剤種類（重複あり）は、従来型抗リウマチ薬（csDMARDs）は 95.0%、生物学的製剤(bDMARDs)は 22.9%、低分子標的薬(tsDMARDs)は 0.9%、経口ステロイドは 42.1%、関節内ステロイドは 11.1%、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)は 62.4%であった。csDMARDs の内訳は、MTX 63.4%、SSZ 24.9%、BUC 14.5%、TAC 11.9%、IGT 9.2%、以下ミゾリビン 2.3%、金チオマレート 1.1%、アクタリット 1.0%、レフルノミド 0.9%であった。bDMARDs では、TNF 阻害薬 14.4%、そのうち抗体製剤 8.2%(バイオシミラー製剤 0.2%)、受容体製剤 6.2%で、IL-6 阻害薬は 5.7%、T 細胞共刺激阻害薬は 3.9%であった。

csDMARDs の年代毎の使用割合は、40 歳以上はいずれの年代でも 95%程度(94.1-95.8%、85 歳以上 95.2%)で使用されていた。MTX は全体では 63.4%で使用され、16 歳から 30 歳台で 60.4-61.4%、40 歳台、50 歳台、60 歳台で 69.2-73.0%、その後は年齢とともに使用割合は低下し、70 歳台 61.4%、80-84 歳 50.5%、85 歳以上 38.2%であった。スルファサラジンは全体での使用割合は 24.9%、年代とともにその使用割合は高くなり 70 歳台 25.6%、80-84 歳 30.1%、85 歳上では 33.9%であった。ブシラミンは全体では 14.5%、年代とともに使用割合は高くなり 85 歳以上で 22.6%であった。タクロリムス、イグラチモドの処方割合はそれぞれ 11.9%(10.3-16.5%)、9.2% (3.7-9.9%)であった。

bDMARDs 使用の内訳は、TNF 阻害薬 14.4%、IL-6 阻害薬 5.7%、ABT 3.9% であった。使用割合は年齢とともに低下したが、50 歳台で 24.0%、70 歳台 22.1%、80-84 歳 19.4%、85 歳以上でも 13.7% が使用していた。bDMARDs の中では TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬とも若年での使用が高く、高齢になるほどその使用割合が低下した(80-84 歳 10.8%、4.2%、85 歳以上 7.4%、2.7%)が、ABT は反対に若年での使用割合が低く、高齢になるほどその使用割合が増えた(80-84 歳 5.5%、85 歳以上 4.4%)。

経口ステロイドは、全体では 42.1%に使用され、各年代を通して 38.7-52.0%に使用されて

いた。関節内ステロイド投与は、16-19 歳でも 4.7%に行われており、他の年代では 7.0-12.0%に行われていた。NSAIDs は年代を通して 56.0-67.1% に使用されていた。オピオイドは、年代が上がるごとに使用割合が増加し、80 歳以上で 10.3-10.6%に使用されていた。

４）合併症の有病割合と関節手術

合併病態の全体および年齢別の有病割合は、心血管障害 5.3%(1.6～12.1%)、脳血管障害 2.3%(0.4%～6.3%)、骨粗鬆症 41.7%(19.2～63.3%)、糖尿病 11.1%(1.6～14.2%)と加齢とともにその有病割合が増加した。うつは 4.3%(3.3～5.9%)であり、加齢に伴う増加はみられなかった。

関節手術は全体で 11,112 例(1.35%)に施行されており、内訳は人工関節置換術 7,670 例(0.93%)、関節形成術 2,612 例(0.32%)、滑膜切除術 1,106 例(0.13%)であった。人工関節置換術は、70 歳台、80-85 歳で多くそれぞれ 1.28%、1.30%、関節手術は 70 歳台で 0.47%、次いで 60 歳台および 80-85 歳に多く 034%、滑膜切除は 50 歳台 0.17%、60 歳台 0.16%であった。

＜メディカル・データ・ビジョン社から提供された DPC データおよびレセプトデータを用いた解析＞

メディカル・データ・ビジョン社から提供されたレセプトデータから、2008 年 4 月から 2018 年 9 月の間に関節リウマチ（RA）の確定診断名が付与されかつメトトレキサート（MTX）または分子標的薬（TT）が 1 回以上処方された 16 歳以上を RA 患者と定義し、観察期間は最長 3 年間とした。若年者群（Y 群、n=9,122)、高齢者群（E 群、n=7,155)、超高齢者群（OE 群、n=6,419）において、女性の割合はそれぞれ 75.3%、69.6%、72.9%、観察期間中央値は 26 ヵ月、24 ヵ月、19 ヵ月、慢性肺疾患の合併割合は 12.4%、16.2%、17.2%、糖尿病は 6.1%、11.4%、11.0%、入院を要した感染症（HI）歴は 2.8%、4.1%、6.1%であった。HI の発生率（/100 人年）は Y 群 3.2、E 群 5.0、OE 群 10.1 であり、Y 群に対する発生率比（IRR [95%信頼区間])は E 群が 1.6 [1.4-1.8]、OE 群は 3.2 [2.8-3.6]であった。MTX 投与例における HI の発生率（/100 人年）は、Y 群 2.3、E 群 4.9、OE 群 11.0 であった。これに対し、TT 投与例における HI の発生率（/100 人年）は、それぞれ 4.3、5.1、8.7 であった。MTX に対する TT の IRR[95%信頼区間]は Y 群では 1.9（[1.5-2.2]であったが、E 群では 1.1 [0.9-1.2]、OE 群では 0.8 [0.7-0.9]であった。患者背景因子で調整した TT 治療における HI のオッズ比は Y 群では 1.3、E 群では 0.8、OE 群では 0.7 であった。TT の投与中に何らかの免疫抑制薬を併用した患者は Y 群 67.3%、E 群 56.6%、OE 群 51.0%であった。高齢患者および超高齢患者では MTX と比較して TT で HI リスクが低下したが、これは主治医が治療を調整したことによると考えられた。

＜引用文献＞

1. Doran MF et al. Arthritis Rheum. 2002
2. Wolfe F et al. Arthritis Rheum. 2006
3. Sakai R et al. Modern Rheum. 2011
4. Schneeweiss S et al. Arthritis Rheum. 2007
5. Sakai R et al. Modern Rheumatol. 2016

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　0件）

１．著者名 Kasai S, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M	４．巻 -
２．論文標題 Higher risk of hospitalized infection, cardiovascular disease, and fracture in patients with rheumatoid arthritis determined using the Japanese health insurance database.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Mod Rheumatol.	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2018.1519889.	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 －

１．著者名 Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M	４．巻 -
２．論文標題 Prevalence of patients with rheumatoid arthritis and age-stratified trends in clinical characteristics and treatment, based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan	５．発行年 2020年
３．雑誌名 International Journal of Rheumatic Diseases	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1756-185X.13974.	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 －

１．著者名 Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M	４．巻 -
２．論文標題 Geographic variations in rheumatoid arthritis treatment in Japan: a nationwide retrospective study using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Modern Rheumatology	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2021.1910615.	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　1件）

1．発表者名 酒井良子、堤野みち、山中寿、宮坂信之、針谷正祥
2．発表標題 日本におけるメトトレキサート使用関節リウマチ患者の診療実態の変遷
3．学会等名 日本リウマチ学会
4．発表年 2018年

1．発表者名 酒井良子、井上永介、中島亜矢子、針谷正祥
2．発表標題 ナショナルデータベースを用いた高齢関節リウマチ患者の処方実態に関する検討
3．学会等名 日本リウマチ学会
4．発表年 2020年

1．発表者名 中島亜矢子、酒井良子、井上永介、針谷正祥
2．発表標題 ナショナルデータベースを用いた全国の関節リウマチ患者数の推定
3．学会等名 日本リウマチ学会
4．発表年 2020年

1．発表者名 中島亜矢子、酒井良子、井上永介、針谷正祥
2．発表標題 ナショナルデータベースを用いた関節リウマチの患者数および診療実態の都道府県別検討
3．学会等名 日本リウマチ学会
4．発表年 2020年

１．発表者名 Ryoko Sakai, Eiichi Tanaka, Masako Majima, Masayoshi Harigai
２．発表標題 Decreased risks of hospitalized infection under targeted therapies vs methotrexate in elderly and older elderly patients compared to younger patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance database
３．学会等名 欧州リウマチ学会2020（国際学会）
４．発表年 2020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