

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32665
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K09134
研究課題名(和文)大規模レセプトデータベースを用いた脂質異常症における眼科疾患発生に関する疫学研究

研究課題名(英文) Association between hyperlipidemia and ophthalmologic diseases: epidemiological study using large claims data in Japan

研究代表者
大場 延浩 (Oba, 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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：日本における大規模レセプトデータを用いて、リチウム服用患者において血液検査の項目の1つである薬物血中濃度測定がどの程度実施されているかについて明らかにし、血中濃度測定に関する勧告の影響を検討した。さらに、脂質低下薬と眼科疾患の発生につて、大規模レセプトデータを用いて、その関連を検討した。欧米に比べると、わが国における大規模データを用いた研究はまだ少ないが、薬の使用と安全性の検討に利用可能であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、医療情報の電子化に伴い、医療に関する様々なデータ(病名、検査、薬の使用など)が匿名化され、その蓄積が進んでいる。欧米などでは既に多くの医療ビッグデータを用いた研究が実施されている。わが国においてもその利用は可能であり、医薬品の有効性や安全性を検討する経験の蓄積と医療ビッグデータを用いた研究から得られる知見は、わが国における安心で安全な医療の提供に貢献するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Using the commercial based large claims database in Japan, we examined the prevalence of therapeutic drug monitoring(TDM) for lithium user and also evaluated the impact of the regulatory warnings requiring routine TDM for lithium. In addition, we assessed the association between lipid lowering drugs and ophthalmologic diseases. Compared with the situation in EU and USA, few studies using the claims database in Japan. We clarified that the claims database in Japan can be used for drug use and safety studies.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：薬剤疫学 脂質異常症 眼科疾患

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、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

わが国における生活習慣病(高血圧や糖尿病、高脂血症)の患者数は年々増加している。なかでも、2008年から2011年にかけて、高血圧や糖尿病に比べ高脂血症の患者数の増加率は高く、その患者数は189万人と推定されている(厚生労働省平成23年調査)。高脂血症は、心血管疾患や脳卒中のリスク因子として知られている。これらの疾患を予防するために脂質に関する検査値の管理は重要であるので、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(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版)。

脂質低下薬のスタチンは、わが国でも心血管疾患を予防するため高脂血症患者に広く処方されている。スタチンには、筋障害や肝障害といった副作用はよく知られているが、最近ではスタチンの使用が眼科疾患の発生と関連するとの海外からの報告がある。緑内障については、少数の研究においてリスクを低下すると報告されているが、白内障についてはリスクを低下あるいは増加するとの報告があり、これらの結果は一貫していない。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、失明は高脂血症患者のQuality of Life(QOL)を大きく低下させる可能性がある。したがって、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

本研究の目的は、最終的にスタチンの使用と眼科疾患の発生との関連について検討することである。

レセプトデータベースに含まれる白内障や緑内障の特定方法について検討する。データベースに含まれるどのような項目を用いれば、これらの眼科疾患を適切に定義できるかについて検討する。レセプトデータベースに含まれる項目のうち、検査に関する項目が実際に利用可能であるかについて検討する。

レセプトデータベースに含まれる新規スタチン使用者を特定し、スタチンの使用と眼科疾患の発生との関連に関する薬剤疫学研究の実施可能性について検討する。スタチン使用者の人数、スタチンの種類、使用期間などについて特定する。これらを踏まえ、データベースを用いて、スタチンの使用と眼科疾患の発生との関連を検討する。このなかで、スタチン開始後に発生する眼科疾患の患者数を集計し、スタチンの種類別の発生割合や相対リスクを推定する。

3. 研究の方法

眼科疾患の特定と検査項目の利用可能性の評価

レセプトデータベースに含まれる眼科疾患(白内障や緑内障)の患者を抽出する。この際、レセプトの病名コードのみを用いて、眼科疾患の患者を特定すると、実際には眼科疾患を持たず、眼科疾患の診断をするため、あるいは検査を行うために、眼科疾患の病名が記録される場合があることがよく知られている。したがって、本研究で対象とする眼科疾患の患者を特定するためには、眼科疾患の病名コードを持つ患者を、実際に眼科疾患を持つ患者とみなすことができるかについての慎重な検討が必要となる。この点を明確にす

るために、研究協力者の眼科医師（吉野成泰）から助言を得て検討した。レセプトデータに含まれる検査項目の利用可能性については、血中薬物濃度の測定に関する項目を用いて、検査に関するデータの利用について評価した。

スタチンの使用と眼科疾患の発生との関連を検討

約 300 万人をカバーするレセプトデータを取得し、そのうち約 6 万人の脂質低下薬（スタチン）の新規使用者を特定した。これらにおけるスタチンの種類や合併症の現状について集計した。

新規スタチン使用者における眼科疾患の発生について検討するため、眼科疾患の発生数を集計し、スタチンの強さ別に発生割合を求め、未調整のハザード比とその 95%信頼区間を推定した。さらに、交絡因子の影響を軽減するために、交絡因子等について調整したハザード比とその 95%信頼区間を推定した。

4. 研究成果

眼科疾患の特定と検査項目の利用可能性の評価

レセプトデータに含まれる診断コードや薬、手術に関する項目を用いて、眼科疾患を特定することが可能であった。レセプトデータに含まれる検査項目の利用可能性については、薬物血中濃度の測定割合について検討した。薬物血中濃度の測定が推奨される炭酸リチウム使用者における薬物血中濃度の測定割合は、9.8%-18.7%であると推定された（表 1）。新規使用者に限ってみると、9.0% - 16.0%であり、血中濃度の測定割合はそれほど高くなかった。炭酸リチウム以外の血中濃度の測定が推奨されている薬剤の併用を除いた解析では、6.1% - 7.7%の範囲であった。実際に、炭酸リチウム使用者における血中濃度の測定割合は、これらの間にある可能性は高いと考えている。

解析に用いたレセプトデータには、血中濃度の測定に関するレセプト請求のコードが含まれているが、炭酸リチウムの血中濃度の測定結果はレセプトデータに含まれていないので、炭酸リチウムの血中濃度が測定されていないと判断される患者で、実際にリチウム中毒などの副作用が多く発生しているかについては、今後、更なる検討が必要である。

表 1 . 炭酸リチウム使用者における血中濃度の測定割合

Year	With at Least One Prescription for Lithium		Without Other TDM Drugs Except for Lithium		New Lithium Users	
	No. of Prescriptions	No. of Claims for TDM (%)	No. of Prescription	No. Claims for TDM (%)	No. Prescriptions	No. Claims for TDM (%)
2005	3435	350 (10.19)	2562	157 (6.13)	—	—
2006	3803	370 (9.73)	2868	192 (6.69)	763	122 (15.99)
2007	4395	512 (11.65)	3183	216 (6.79)	1737	190 (10.94)
2008	7559	903 (11.95)	5633	391 (7.31)	2363	286 (12.10)
2009	11,890	1452 (12.21)	9274	678 (7.15)	3716	377 (10.15)
2010	18,133	2258 (12.45)	14,376	1028 (7.05)	5658	545 (9.63)
2011	22,152	2873 (12.97)	17,569	1239 (7.65)	8343	842 (10.09)
2012	31,994	5531 (17.29)	24,919	1906 (7.36)	12,204	1201 (9.84)
2013	27,801	5206 (18.73)	22,029	1621 (7.65)	13,001	1121 (8.62)
2014*	5794	980 (16.91)	4811	368 (7.27)	2730	246 (9.01)

*From January 2014–March 2014.

スタチンの使用と眼科疾患の発生との関連を検討

眼科疾患のうち、緑内障を新たに緑内障の診断コードを持つ患者あるいは緑内障治療薬の使用が開始された患者を緑内障の新規発生と定義して、スタチン使用者による緑内障の発生への影響について検討した。スタチンについては、スタチンの強さの違いが眼科疾患の発生に影響する可能性を考慮して、海外におけるガイドライン(J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B): 2889-2934)を参考に、強いスタチンと弱いスタチンに分けて比較した。アウトカムについては、緑内障の診断あるいは緑内障治療薬、緑内障の診断のみの2通りについて検討し、いずれも弱いスタチンにおける緑内障の発生を比較群とした場合、強いスタチンにおける緑内障の発生との間に統計的に有意な違いは認められなかった(表2)。この関連については、交絡因子を調整していない粗解析や年齢と性別のみを調整した解析、年齢と性別に加えて合併症や併用薬などの複数の交絡因子を調整した解析のいずれにおいても結果は、アウトカムの定義(緑内障の診断/緑内障治療薬と緑内障の診断のみ)によらず、一貫していた。したがって、強いスタチンと弱いスタチンでは緑内障の発生への効果に違いは無いと考えられる。

しかし、いくつかの限界があります。例えば、レセプトデータベースのなかで緑内障の診断コードを持つことが、実際に緑内障に罹患したことを意味しているかについては、わが国の中で十分に検討されていない。その他、研究に用いたレセプトのデータベースには公的保険でカバーされる後期高齢者に関するデータが含まれていないが、眼科疾患のリスクは、年齢の高い高齢者でより高い可能性がある。これらの点については今後、更なる検討が必要であると考えている。

表2 . 強いスタチンと緑内障の発生との関連

	Low-potency statins (pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, simvastatin)	High-potency statins (atorvastatin, rosuvastatin)
Number of patients	20,236	29,435
Outcome		
Number of patients with diagnosis of glaucoma or used anti-glaucoma drugs	308	493
Hazard ratio (95% confidence interval)		
Unadjusted	1.0	1.06 (0.92-1.22)
Age and sex adjusted	1.0	1.08 (0.94-1.25)
Multivariate* adjusted	1.0	1.08 (0.93-1.24)
Outcome		
Number of patients with diagnosis of glaucoma	260	422
Hazard ratio (95% confidence interval)		
Unadjusted	1.0	1.07 (0.92-1.25)
Age and sex adjusted	1.0	1.10 (0.94-1.29)
Multivariate* adjusted	1.0	1.09 (0.94-1.28)

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 1件）

1. 著者名 Ooba N, Tsutsumi D, Kobayashi N, Hidaka S, Hayashi H, Obara T, Satoh M, Kubota K, Fukuoka N.	4. 巻 40
2. 論文標題 Prevalence of Therapeutic Drug Monitoring for Lithium and the Impact of Regulatory Warnings: Analysis Using Japanese Claims Database.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Drug Monit	6. 最初と最後の頁 252-256
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000483	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高科桃子、田口みなみ、大場延浩、福岡憲泰
2. 発表標題 スタチンの使用と白内障発生との関連：レセプトデータを用いた解析
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩橋麗羅、野上暁子、田代結女、寺田柚花、木内智美、福岡憲泰、大場延浩
2. 発表標題 レセプトデータを用いたスタチンの使用と緑内障発生との関連に関する検討
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大場延浩、飯島桃子、川鍋未来、梅田貴史、北村菜穂、吉野成泰、小林直子、堤大輔、林宏行、久保田潔、福岡憲泰
2. 発表標題 レセプトデータを用いた炭酸リチウムに関する使用実態調査
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017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
研究 分担 者	福岡 憲泰 (Fukuoka Noriyasu) (90708950)	日本大学・薬学部・教授 (32665)	