

令和 6 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：2020～2023

課題番号：20K10480

研究課題名（和文）大規模レセプトデータを使用したリウマチ性疾患の診療実態解明のための薬剤疫学研究

研究課題名（英文）Pharmacoepidemiological study to investigate the characteristics and treatments in patients with rheumatic diseases using a large health insurance database

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） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は日本の大規模レセプトデータを使った薬剤疫学研究である。関節リウマチ（RA）においてRA治療の専門施設受診割合に地域差は認められたがアンカードラッグ（メトトレキサート、MTX）の処方是全国的に浸透していること、ヤヌスキナーゼ阻害薬の血管イベントの発症リスクはMTXと同等であった一方でTNF阻害薬と比較して有意に高いことが示された。全身性エリテマトーデス患者における合併症（重篤感染症、心血管疾患、骨壊死）の頻度とそのリスク因子、および入院リスク、血管炎症候群における医療費、治療内容が明らかになったことでこれらのリウマチ性疾患における診療実態に関するエビデンスが得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模データベースを使うことで、しばしば問題となる選択バイアスの影響が少ないことが特徴である。関節リウマチに対する治療の地域格差の有無を検討したのは本研究が初めてであり、我が国の関節リウマチ診療ガイドラインに有用なエビデンスの一部となった。特にヤヌスキナーゼ阻害薬の安全性については世界的にも注目されており、日本における上質なエビデンスが待たれていたため今回大規模集団でそのリスクが明らかになったことは意義深い。さらに、全身性エリテマトーデスや血管炎などの他のリウマチ性疾患においても薬剤疫学的なエビデンスを得ることができたため、これらの疾患における安全な薬物治療に繋がることを期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted pharmacoepidemiological studies in rheumatic diseases using the large administrative claims data in Japan. First, we showed that the prescription of anchor drug (methotrexate, MTX) for patients with rheumatoid arthritis (RA) widespread nationwide although there were regional differences in the proportion of patients with RA who had visited specializing facilities for RA treatments. Second, it has been demonstrated that Janus kinase inhibitors had similar risk of cardiovascular diseases (CVD) with MTX, whereas, had significantly higher risk than tumor necrosis inhibitors. Third, in patients with systemic lupus erythematosus, frequency and risk factors of clinically important comorbidities such as serious infection, CVD, and osteonecrosis, and admission were revealed. In addition, medical costs and medications in patients with patients with vasculitis were also shown in this study.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：疫学 薬剤疫学 リウマチ性疾患

### 1. 研究開始当初の背景

リウマチ性疾患には関節リウマチ (RA)、全身性エリテマトーデス (SLE)、血管炎症候群などの全身性自己免疫疾患が含まれ、その多くが難病に指定されている。RA は最も患者数が多いリウマチ性疾患であり、我が国の推定患者数は約 83 万人である (Int J Rheum Dis. 2020 Dec;23(12):1676-84)。RA に対する薬物治療は、2000 年初頭に TNF 阻害薬が上市されてから臨床的、画像的、構造的寛解を目指した治療が可能となった。その後も異なる分子を標的とする生物学的製剤が相次いで承認され、治療の選択肢が広がり我が国の RA 診療は飛躍的に進歩した。平成 30 年度厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ等対策委員会報告書では、リウマチ対策の一環として診療の標準化・均てん化を挙げていた。しかし我が国の RA 診療の実態については全国レベルでの疫学研究はなされていないことから RA 診療の地域格差や施設間格差などについては不明であった。

SLE の我が国における推定患者数は、6-10 万人とされ、指定難病の一つである。過去には腎不全が直接の死因となり生命予後が極めて悪かったが、免疫抑制薬や副腎皮質ステロイドによる薬物治療の進歩により、1980 年代以降生命予後は大きく改善した。SLE に対する薬物治療のうち、免疫抑制薬は治療効果が高い一方で感染症や発癌、卵巣機能不全などの有害事象のリスク上昇が問題となる。また、副腎皮質ステロイドによっても感染症や骨粗鬆症、糖尿病などのリスクが高まる。これらの合併症は適切な治療の妨げになるだけでなく、患者の生命予後や生活の質にも大きな影響を及ぼすため、合併症のリスクマネジメントは临床上重要な課題の一つであるが未だ我が国の全国レベルでの SLE 診療実態および合併症のリスクについては明らかではなかった。

血管炎症候群のうち、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) は小血管の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする難治性の血管炎である。かつては予後不良とされていたが 2017 年に我が国の AAV 診療ガイドラインが改訂され、AAV 患者では複数の重要臓器病変が併存することや高齢であることを考慮したうえで治療方針を決定する必要があると明記されている。また、血管炎症候群のうち、大型血管炎は高安動脈炎 (TAK) と巨細胞性動脈炎 (GCA) を含み、2017 年にインターロイキン 6 受容体拮抗薬であるトシリズマブ (TCZ) が両疾患に承認された。一般的に慢性疾患患者が生涯に要する医療費負担は大きく医療経済的検討を踏まえた治療の選択が社会的に重要性を増している。

### 2. 研究の目的

RA における診療格差の有無とその実態、SLE における合併症の頻度とそのリスク因子、ANCA 関連血管炎、大型血管炎の診療実態を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

#### < RA に関する研究 >

ナショナルデータベース (NDB) を用いて、RA 確定病名が付与されかつ抗リウマチ薬の 2 ヶ月以上の処方を受けた症例における RA 治療専門施設 (専門医が勤務している施設もしくは日本リウマチ学会の教育認定施設) への都道府県別の受診割合、専門施設に受診した患者と受診していない患者に分けて第一選択薬であるメトトレキサート (MTX) および生物学的製剤の処方割合を記述した。

メディカルデータビジョン株式会社のレセプトデータおよび DPC データ (MDV データベース) を用いてヤヌスキナーゼ阻害薬 (JAK1s) の日本での実臨床における安全性を検討するために心血管イベントのリスクを算出した。JAK1s 使用下のイベントのリスクを生物学的製剤 (TNF 阻害薬、non-TNF 阻害薬) 使用下および MTX 使用下と比較した。

#### < SLE に関する研究 >

MDV データを用いて SLE の確定病名が付与されかつ SLE 治療薬が一度でも処方された症例においてヒドロキシクロロキン (HCQ) の入院を要した感染症 (HI) のリスクを検討した。HCQ 群と非 HCQ 群で HI の発生率と発生率比 (95%信頼区間)、調整済みオッズ比 (OR) を算出した。HI は入院中に感染症の確定病名が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。また、脳心血管疾患 (CVD)、骨壊死 (ON) および院内死亡についても解析を実施した。CVD については発生率 (/1,000 人年) と CVD 発生に関連する因子を探索的に検討した。ON については発生率の経年変化を、院内死亡についてはその頻度 (%) と関連する因子を探索的に検討した。

#### < 血管炎症候群に関する研究 >

AAV の診療実態: MDV データベースを使って AAV の確定病名 (顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss 症候群、Wegener 肉芽腫症、ANCA 関連血管炎) の確定病名が付与された入院患者のうち、これらの疾患が最も医療資源を投入した病名となっている患者を対象とした。対象患者において寛解

導入療法における各治療別の入院医療費を算出した。  
 大型血管炎：疾患定義を検討したのち治療薬の処方割合、合併症の有病率、入院割合を記述した。

#### 4. 研究成果

##### < RA に関する研究 >

2017 年度中のリウマチ専門施設を受診状況は、日本全体では、専門施設受診が 1 度もない患者の割合は 31.8%、専門施設のみ受診した患者の割合は 51.9%であった。2017 年度に専門施設受診を一度もしなかった患者割合が全国の平均の 10%以上高い県は 12 県、約 25%であり、いずれも非大都市圏であった。都道府県別では専門施設のみ受診例と一度も受診がなかった例で MTX の処方割合の差は比較的少なく、MTX がアンカードラッグであるという概念が浸透している可能性が示唆された。しかしながら、それぞれでの MTX の処方量は検討できず、これらの治療の妥当性は検証できなかった。一方、生物学的製剤は専門施設のみ受診した例では一度も受診がなかった例より処方割合は高かった。これらの処方の違いが妥当であるか否かの判断も、ナショナルデータベースには疾患活動性などのデータを格納していないためできなかったが、専門施設と非専門施設で行われているリウマチ診療に差がある可能性が示唆された。リウマチ専門医は大都市圏に偏在しており、治療格差につながっている可能性が示された。

血管イベントのリスクについて、粗発生率 [95%信頼区間]は、1.89 [1.42-2.50] (JAKIs vs. TNF 阻害薬) 1.12 [0.85-1.47] (JAKIs vs. non-TNF 阻害薬) 0.90 [0.70-1.16] (JAKIs vs. MTX) だった。時間依存性 Cox 回帰分析を用いて患者背景因子で調整すると表 1 の通り、JAKIs は TNF 阻害薬と比較して有意に血管イベントの発症リスクが高いことが分かった。

表 1 血管イベントのリスク

薬剤	調整済み HR	P 値
JAKIs without MTX (vs. TNFIs without MTX)	1.66 [1.11-2.49]	0.013
JAKI without MTX (vs MTX)	1.19 [0.83-1.71]	0.34
TNFIs without MTX (vs. MTX)	0.72 [0.59-0.88]	0.001
JAKIs with MTX (vs. TNFIs with MTX)	1.72 [1.11-2.66]	0.015
JAKI with MTX (vs MTX)	1.24 [0.83-1.84]	0.29
TNFIs with MTX (vs. MTX)	0.72 [0.58-0.90]	0.004
JAKIs without MTX (vs. non-TNFIs without MTX)	1.67 [1.13-2.48]	0.010
Non-TNFIs without MTX (vs. MTX)	0.71 [0.59-0.87]	<0.001
JAKIs with MTX (vs. non-TNFIs with MTX)	0.97 [0.63-1.50]	0.880
Non-TNFIs with MTX (vs. MTX)	1.28 [1.03-1.60]	0.029

##### < SLE に関する研究 >

HI の頻度は HCQ 群で 7.49 [5.60-9.81]、非 HCQ 群で 7.49 [5.78-9.55]、粗発生率比は 1.00[0.69-1.46]、調整済みハザード比は 0.87 [0.57-1.31]と HCQ と HI に有意な関連は認められなかった。全ての CVD の発現率 (/1,000 人年) は 5.3、CVD の統計学的に有意なリスク因子(ハザード比 HR[95%信頼区間、95%CI])は年齢 10 歳増加毎 1.3 [1.2-1.5]、高血圧 2.1 [1.6-2.7]、心房細動 1.7 [1.0-2.7]、慢性腎臓病 1.6 [1.2-2.2]、抗リン脂質抗体症候群 1.9 [1.3-2.9]、ステロイドパルス 5.8 [3.0-11.4]、経口ステロイド 1.6 [1.2-2.1]、免疫抑制剤 0.7 [0.6-1.0]だった。

2010 から 2017 年の ON 罹患率 (/1,000 人年) はそれぞれ、13.2, 10.6, 11.0, 13.3, 13.1, 9.8, 8.5, 7.3。2010 年に対する 2011 から 2017 年の相対危険度 [95%CI]はそれぞれ、0.5 [0.2-1.4], 0.3 [0.1-0.9], 0.6 [0.3-1.4], 0.7 [0.3-1.6], 0.4 [0.2-0.8], 0.4 [0.2-0.8], 0.3 [0.1-0.7]と 2015 年以降有意に減少した。

院内死亡のリスク因子を検討した結果、院内死亡を確認した症例は 4.3%、有意なリスク因子(HR[95%CI])は、年齢(10 歳増加毎) 1.7 [1.6-1.8]、男性 1.5 [1.2-1.7]、高血圧 1.2 [1.0-1.4]、慢性腎不全 1.5 [1.3-1.8]、うつ病 1.5 [1.0-2.2]、呼吸器疾患 1.3 [1.1-1.6]、悪性腫瘍 2.6 [1.9-3.5]、観察開始年 0.5 [0.4-0.5]、特定集中治療室管理料加算あり 2.6 [2.1-3.2]だった。

##### < 血管炎症候群に関する研究 >

対象患者 (n=2,299、年齢の中央値 73 歳、女性 55.2%) において副腎皮質ステロイドのパルス療

法を施行した患者の割合は 37.4%、経口グルココルチコイド (GC) の最大投与量の中央値[四分位]は 40 [30-50]mg/日、リツキシマブは 5.4%の患者に処方されていた。入院費の総額の中央値は 2008-2012 年では 1,343,033 円、2013-2017 年では 1,442,683 円と 2013-2017 年の方が増額していた。また、リツキシマブが処方されなかった患者では 1,376,059 円であったのに対して処方された患者では 2,799,348 円と約 2 倍だった。さらに、ガンマグロブリン大量静注療法や血漿交換が施行された患者はされなかった患者と比較して 2-3 倍の医療費の増加が認められた。

大型血管炎について、TAK の確定診断を有しかつ GC が 1 度でも処方され、GCA が付与されていない患者を TAK (n=1,330)、GCA の確定診断を有し GC または免疫抑制薬が一度でも処方された 50 歳以上の患者を GCA (n=722) と定義し年齢、性、治療薬の処方割合、併存症の有病率を記述した結果、TAK 患者の年齢の中央値[四分位]は 49 [31, 65]、女性の割合は 81.2%、高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症の有病率 (%) はそれぞれ 52.6, 18.6, 41.4, 63.5 だった。プレドニゾン換算量で GC の最大投与量/日は、5mg 以下の患者の割合が 39.0%、5 超 30mg 以下が 38.7%、30mg 超は 22.3%だった。TCZ が処方された患者の割合は 24.4%、抗血小板薬の処方割合は 54.7%だった。一度でも入院した患者の割合は 60.5%で入院理由の内訳は年齢階層で異なっていた。GCA の患者の年齢の中央値[四分位]は 75 [70, 80]、女性の割合は 64.7%、高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症の有病率 (%) はそれぞれ 51.0, 38.6, 46.8, 88.2 だった。プレドニゾン換算量で GC の最大投与量/日は、5mg 以下の患者の割合が 12.9%、5 超 30mg 以下が 37.5%、30mg 超は 46.8%だった。TCZ が処方された患者の割合は 40.4%、抗血小板薬の処方割合は 47.0%だった。一度でも入院した患者の割合は 72.7%だった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ryoko Sakai, Eiichi Tanaka, Masako Majima, Masayoshi Harigai	4. 巻 24
2. 論文標題 Unincreased risk of hospitalized infection under targeted therapies versus methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis research and therapy	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） 10.1186/s13075-022-02807-9.	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 Nakajima Ayako, Sakai Ryoko, Inoue Eisuke, Harigai Masayoshi	4. 巻 32
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 105 ~ 113
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 -

1. 著者名 Nakajima Ayako, Sakai Ryoko, Inoue Eisuke, Harigai Masayoshi	4. 巻 23
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 1676 ~ 1684
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Ryoko, Honda Suguru, Tanaka Eiichi, Majima Masako, Konda Naoko, Takada Hideto, Harigai Masayoshi	4. 巻 29
2. 論文標題 The risk of hospitalized infection in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lupus	6. 最初と最後の頁 1712 ~ 1718
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0961203320952853	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 Konda Naoko, Sakai Ryoko, Saeki Keigo, Matsubara Yuri, Nakamura Yosikazu, Miyamae Takako, Nakaoka Yoshikazu, Harigai Masayoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 167 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/road019	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ryoko sakai, Eiichi Tanaka, Eisuke Inoue, Azumi Isobe, Masayoshi Harigai
2. 発表標題 Risk of vascular events under the treatments with Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis patients using Japanese health insurance database
3. 学会等名 Asian conference of Pharmacoepidemiology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Eiichi Tanaka, Ryoko sakai, Eisuke Inoue, Masayoshi Harigai
2. 発表標題 Risk of Vascular Events Under the Treatments with Janus Kinase Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis: an Analysis Using Japanese Health Insurance Database
3. 学会等名 American College of Rheumatology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryoko Sakai
2. 発表標題 Decreased risk of osteonecrosis over time in patients with systemic lupus erythematosus using Japanese health insurance database
3. 学会等名 欧州リウマチ学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島亜矢子
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 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島亜矢子
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患者数および診療実態の都道府県別検討
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井良子
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 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
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
---------	---------