

## RA 患者の機能障害度と直接医療費の関係に関する研究

分担研究者

山中 寿

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨:関節リウマチ(RA)の診療における前向き観察研究 J-ARAMIS データベースを用い、5,666 名の RA 患者(8489.5 patients-years)のデータセットを解析した。その結果、RA 患者の機能障害度は罹病年数とともに増加すること、機能障害度が高いほど年間直接医療費が高いことが示された。機能障害の改善を目的とした治療手法の開発が望まれると共に、RA 治療の適正な評価のためには、長期的視野に立脚したアウトカム研究が不可欠であることが示された。

### 研究協力者

田中栄一 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

中島亜矢子 //

原まさ子 //

戸松泰介 //

鎌谷直之 //

Rheumatism and Aging Medical Information System)を実施している。J-ARAMIS では、年2回の患者調査、医師の評価、臨床検査に基づきデータベースを構築し、様々な RA 患者のアウトカムを検討している。今回は 2000 年 10 月から 2001 年 4 月までの合計 5,666 名の RA 患者(8489.5 patients-years)のデータセットを解析した。

### A.研究目的

関節リウマチ(RA)は、身体機能の低下による社会的損失に加え、薬物や手術療法による直接医療費も大きな疾患である。近年、新たな治療手段の開発により RA 患者の予後の改善が期待されているが、一方で生物学的製剤などの高価な薬剤導入による直接医療費の増加も予測されている。このような RA 治療の適正な評価のためには、長期的視野に立脚したアウトカム研究が不可欠である。

今回は、患者の直接医療費を算出し、RA 患者の病像と医療経費の関連を明らかにすることを目的とする検討を行った。

### B.研究方法

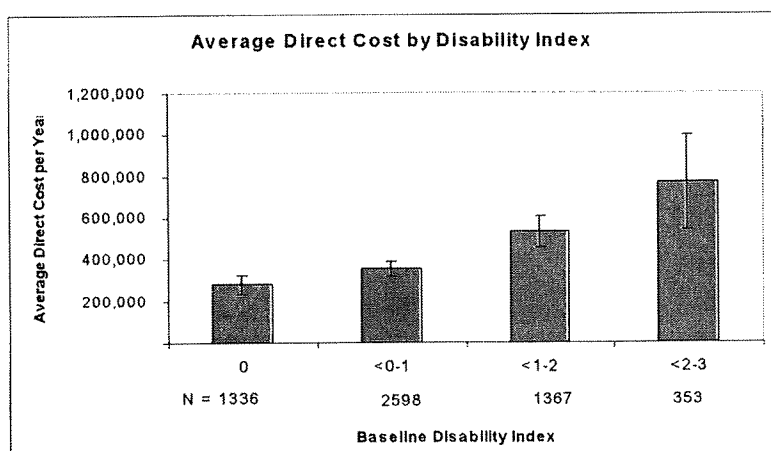
我々は、2000 年 10 月から東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターに入院する RA 患者に関する大規模な観察研究 J-ARAMIS (Japanese Arthritis

### C.研究結果

患者の年齢は  $56.4 \pm 0.17$  歳、罹病期間は  $9.6 \pm 0.12$  年で、82%が女性であった。

Body Mass Index は  $21.5 \pm 0.07$ 、機能障害度(disability index)は  $0.75 \pm 0.01$  で、いずれも欧米諸国の検討より低い値であった。

RA 患者の年間医療費は 平均 417,134  $\pm$  32,040 円で、内訳は薬剤費 55.4%、検査費 22.5%、入院費、13.9%、診察費 7.2%、理学療法費 1%であった。性、年齢、罹病期間、BMI を補正した総医療費は機能障害度と強く相関し( $p < 0.001$ )、機能障害度1の増加で総医療費は約 33%増加した。



#### D. 考察

我が国における患者患者の障害と医療費の関連を検討した研究は極めて少ない。我々は検証された機能障害指標である J-HAQ を用いて RA 患者の機能障害が医療費増加につながっている現状を明らかにした。逆に見れば、この結果は機能障害の進行防止が総医療費も軽減につながる可能性を示唆している。高価な生物学的製剤なども長期的視点からは医療費軽減に寄与する可能性もあり、さらに長期のプロスペクティブな検討を継続する予定である。

#### E. 結論

関節リウマチ (RA) の診療における前向き観察研究 J-ARAMIS データベースの解析により、RA 患者の機能障害度は罹病年数とともに増加する事、機能障害度が高いほど年間医療費が多いことが示された。機能障害の改善を目的とした治療手法の開発が望まれる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
準備中
2. 学会発表

- 1) Hisashi Yamanaka, et al: Medical Costs for Care of Rheumatoid Arthritis in Japan. ISPOR 2003 (Kobe)
- 2) Hisashi Yamanaka, et al: Medical Costs are Significantly Associated with Disability Levels in Rheumatoid Arthritis in Japan. ISPOR 2003 (Kobe)

#### G. 知的所有権の取得など

- なし
1. 特許許可  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

関節リウマチの薬物療法における医療経済的評価に関する研究—非ステロイド系抗炎症薬および少量ステロイド薬を中心に—

分担研究者 吉田 正 星薬科大学 教授

研究要旨：外来通院関節リウマチ（RA）患者 356 例を対象とし、RA に対する非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）および少量ステロイド薬（GC）療法について医療経済的評価を試みた。COX-2 選択性 NSAIDs は、経済的側面から消化管障害の危険性が高い症例に限定して使用することが望ましい。また、少量 GC 療法は、短期的には医療経済的（費用対便益）に優れた治療であると考えられるが、長期的な評価が必要である。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の薬物療法である非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）および少量ステロイド薬（GC）療法を中心に医療経済的評価を試みた。

B. 研究方法

1) 対象

K 大学病院リウマチ内科外来通院 RA 患者 356 例（平成 13 年 1 月から 12 月外来登録患者、男性 65 例、女性 291 例、平均年齢 53.2±11.9 歳）を対象とした。

2) 方法

対象 RA 患者に対する NSAIDs（COX-2 非選択性・選択性、326 例）および少量 GC（PSL 換算 10mg/日以下、54 例）による薬物療法について、副作用の種類、出現頻度を調査し、健康状態（一般のおよび疾患特異的 QOL）に及ぼす影響を General Linear Model を用いて検討した。

また、NSAIDs および少量 GC による薬物療法の副作用モニタリングならびに予防・処置の費用について算出した。

C. 研究結果

1) NSAIDs 並びに少量 GC 治療群

RA 患者 356 例中 NSAIDs 投与例は 326 例（91.6%）、COX-2 選択性 NSAIDs 投与例は 44 例（11.0%）および少量 GC 投与例は 54 例（15.2%）であった。各治療群における背景

因子並びに RA 疾患活動性における差異は認められなかった。

2) NSAIDs 治療群の副作用

NSAIDs 投与例の副作用は、消化器症状（内視鏡等検査未施行、消化不良症状も含め）60 例（18.4%）、消化性病変（内視鏡等検査施行）24 例（7.4%）、肝機能障害 6 例（1.8%）、腎障害 2 例（0.6%）であった。

COX-2 選択性 NSAIDs 投与例では、消化器症状（内視鏡等検査未施行、消化不良症状も含め）5 例（13.9%）、消化性病変（内視鏡等検査施行）1 例（2.7%）であった（表 1）。

表1 副作用の種類と頻度 (NSAIDs)

	COX-2	
	非選択性	選択性
消化器症状 (内視鏡検査未施行・心窩部痛など)	55 (18.9)	5 (13.9)
消化性病変(内視鏡検査施行)		
H2ブロッカー、PPI	23 (7.9)	1 (2.7)
入院安静(輸血)	1 (0.3)	0 (0)
外科治療	0 (0)	0 (0)
肝機能障害	5 (1.7)	1 (2.8)
腎機能障害	2 (0.7)	0 (0)
その他	27 (9.3)	7 (19.4)

(%)

3) 少量 GC 治療群の副作用

少量 GC 投与例の副作用は、消化性病変（内視鏡等検査施行）12 例（22.2%）、骨粗鬆症 34 例（63.0%）、腰椎圧迫骨折 7 例（13.0%）、糖尿病 3 例（5.6%）、慢性呼吸器

感染症 1 例 (1.9%)、白内障 3 例 (5.6%) であった (表 2)。

表2 少量GC療法の副作用とコスト

	副作用	
	頻度	コスト(円)
骨粗鬆症治療(予防) (DEXA検査)	34 (63.0)	2,869 4,340
骨折	7 (13.0)	275,984
糖尿病・耐糖能異常	3 (5.6)	2,310
感染症(慢性呼吸器)	1 (1.9)	65,640
眼科		
白内障	3 (1.7)	246,650
緑内障	1 (0.7)	246,650
消化性病変	12 (22.2)	4,250

(%)

#### 4) NSAIDs の消化管障害に対する費用

NSAIDs の消化管障害発症例に対する消化性潰瘍治療薬による予防・処置 (入院・輸血例 1 例) を含めた症例当たりの薬剤費は、COX-2 非選択性 NSAIDs 投与例に比し選択性 NSAIDs 投与例が高価であった (表 3)。

表3 NSAIDs療法による消化器系副作用予防・処置のコスト(N)

	非選択性	選択性	
		Ex.1	Ex.2
薬剤費(薬価) (1ヶ月薬価)	2,174,400 (1,812)	3,933,600 (3,378)	3,933,600 (3,378)
予防・処置の医療費			
消化器症状 (内視鏡検査未施行)	327,724	86,400	172,800
消化性潰瘍 (内視鏡検査施行)			
H2ブロッカー、PPI	404,483	141,667	283,333
入院安静(輸血)	65,979	65,056	65,056
外科治療	0	0	0
薬剤当たりの医療費	29,726	42,267	44,548

(単位:円)

#### 5) QOL に対する少量 GC の効果

少量 GC 投与例では、短期 (2 年間) の身体的 QOL (mHAQ) および精神的 QOL (VALS) の改善率が大きかった (表 4)。また、少量 GC 療法の ACR20 による改善率も他の抗リウマチ薬療法と比し高い傾向がみられた (表 5)。

骨粗鬆症に対するモニタリング、骨粗鬆症治療薬による予防・治療の費用を加算しても他の抗リウマチ薬療法に比し安価であった (表 2)。

表4 GLMによるQOLに及ぼす諸因子の検討

因子	mHAQ		VALS	
	偏回帰係数		偏回帰係数	
mHAQ	0.315 *		mHAQ	11.540 *
FC	0.017 *		CRF	0.150 *
CRF	0.001		VAFS	0.181
VAFS	0.002		FC	0.307
疼痛関節数	0.001		疼痛関節数	0.125
少量GC療法	-0.314		少量GC療法	-2.626
副作用	0.001		副作用	2.626 *

\* p<0.05

表5 ACR20による少量GC療法の効果

	ESR 50 mm/時間未満 (CRF 2.0 mg/dl未満)		ESR 50 mm/時間以上 (CRF 2.0 mg/dl以上)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
AF	20 / 38	(57.1)	14 / 26	(52.6)
EU	7 / 12	(58.3)	10 / 20	(50.0)
SASF	7 / 18	(38.9)	11 / 21	(52.4)
MTX	7 / 16	(43.8)	11 / 19	(57.9)
少量GC	4 / 8	(50.0)	29 / 36	(77.4)

(%)

#### D. 考察

NSAIDs は、関節の疼痛や腫脹を軽減し RA 患者の QOL を改善するため、多くの RA 患者に投与されている。一般的に消化管障害、腎障害や肝障害が注意すべき副作用であるが、COX-2 選択性 NSAIDs は、胃粘膜障害の発生率が少ないことが報告されている。

今回の検討でも消化管障害の副作用が少なかったが、他の NSAIDs の消化器症状 (消化不良症状も含め) の発生率や予防・治療薬の費用を加算すると選択性 NSAIDs 投与例の薬剤費は高価となり、高齢者や消化管障害の既往など危険率の高い症例に限定すべきである。

また、RA に対する少量 GC 療法は、疾患修飾性抗リウマチ薬の効果発現までの疾患活動性の抑制や難治例の治療として行われるが、関節症状は改善するものの関節運動機能の長期改善効果については議論の多いところである。血圧や糖・脂質代謝、骨代謝に及ぼす影響など副作用のモニタリング

が必要であるが、短期的な疾患活動性や QOL に対する効果が大きく、骨代謝のモニタリングや骨粗鬆症の予防・治療、眼科疾患等の治療の費用を加算しても他の抗リウマチ薬による治療と比較し医療経済的には優れていた。

#### E. 結論

COX-2 選択性 NSAIDs は、経済的側面から消化管障害の危険性が高い症例に限定して使用することが望ましい。また、少量 GC 療法は、短期的には医療経済的（費用対便益）に優れた治療であると考えられるが、長期的な評価が必要である。

#### F. 研究発表・論文発表

- 1) 吉田正：関節リウマチ患者の経済的負担、リウマチ科、30(4):387-396, 2003
- 2) 吉田正：COX-2阻害薬の出血傾向、腎障害、COX-2阻害薬、Q&A (川合眞一編)、医薬ジャーナル社、東京、2003、p94-101
- 3) Yoshida T. Hirakata M. : Therapeutic benefits of irsogladine maleate on aphthous stomatitis induced by MTX in rheumatoid arthritis. J. Rheumatology. 30(9):2082-2083, 2003
- 4) Hara M. Kinoshita M. Saito E. Hashimoto H. Miyasaka N. Yoshida T. Ichikawa Y. Koike T. Ichikawa Y. Okada J. Kashiwazaki S. : Prospective study of high-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. Mod Rheumatol. 13:319-325, 2003

## 骨関節疾患，生活習慣病のDALY値算出

分担研究者 伊津野 孝 東邦大学 助教授

研究要旨：Bone and Joint Decade 先行研究を検討し、日本における骨関節疾患の疾病負担を求めた。国際比較し、今後の保健施策の基礎資料を提供することを目的とした。研究方法は、The Prevalence, Cost and Disease Burden of Arthritis in Australia の記述内容を検討し、日本における骨関節疾患の疾病負担をDALYを用いて求め、国際比較した。その結果、日本における骨関節疾患、特にRA、OAは死亡数自体は低いものの、慢性疾患としての疾病負担は大きく、障害共存年数(YLD)では合わせると糖尿病、うつ、肝硬変に次ぐ順位となることが明らかになり、今後、骨関節疾患に対する国を挙げての対策が必要であることが示された。

### A. 研究目的

Bone and Joint Decade 先行研究を検討し、日本における骨関節疾患の疾病負担を求める。国際比較し、今後の保健施策の基礎資料を提供することを目的とする。

### B. 研究方法

The Prevalence, Cost and Disease Burden of Arthritis in Australia の記述内容を検討する。日本における骨関節疾患の疾病負担をDALYを用いて求め、国際比較する。

### C. 研究結果

表1、図1に示した。

### D. 考察

Murray らによって開発されて障害調整生存年DALY(Disability-Adjusted Life Year)は地域や国単位での疾病による負担(Burden of Disease)を定量的に捉えることを目的としている。死亡率に加え、早期損失生存年齢(Potential Year of Life Lost: PYLL)や質調整生存年数(Quality-Adjusted Life Year: QALY)に年齢の重み付けを行い、単一の指標で疾病の負担を示すことができる。従来死亡統計により配分されていた医療資源の再配分においても有用であり、特に非致死性の慢性疾患における疾病負担を比較する場合に適した指標である。日本における骨関節疾患、特にRA、OAは死亡数自

体は低いものの、慢性疾患としての疾病負担は大きく、YLDでは糖尿病よりも大きなものとなった。

本研究では、日本における骨関節疾患の疾病負担をDALY(Disability-Adjusted Life Year)を用いて求め、国際比較した。従来のDALYの算出方法は生命損失年数YLL(Years of Life Lost)に経験的に求めたある係数をかけて障害共存年数YLD(Years of life lived with disability)を求め合計したものであるが、慢性疾患ではYLLは実質0であり、係数をかけて求めることは意味がない。今回の研究では疾病の有病率からYLDを算出しており、信頼性が高いものである。

### E. 結論

非致死性疾患である骨関節疾患は死亡数そのものは少ないものの、日本における疾病負担としては高いものであり、今後、骨関節疾患に対する国を挙げての対策が必要であることが示された。

### F. 研究発表

1. 論文発表 伊津野孝、杉田稔、吉田勝美：骨関節疾患における疾病負担. *Clinical Calcium* 13:1038-1041, 2003

2. 学会発表 なし

### G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

表1 日本におけるDALYの推計値

結果	合計		男性			女性				
		DALY		YLL	YLD	DALY		YLL	YLD	DALY
1	不慮の事故	554,633	自殺	381,857		381,857	脳梗塞	139,903	83,691	223,594
2	虚血性心疾患	518,391	不慮の事故	311,769	65,373	377,142	虚血性心疾患	152,825	34,497	187,321
3	自殺	515,974	虚血性心疾患	288,336	42,734	331,070	不慮の事故	122,733	54,758	177,491
4	脳梗塞简单	484,617	肺がん	292,411	6,862	299,273	胃がん	129,876	15,850	145,726
5	胃がん	417,936	胃がん	242,786	29,425	272,211	肺炎	136,889	4,590	141,479
6	肺がん	409,407	脳梗塞	171,285	89,738	261,023	自殺	134,117		134,117
7	肺炎	348,623	肝がん	205,530	8,213	213,743	肺がん	106,677	3,458	110,134
8	肝がん	292,159	肺炎	200,911	6,232	207,144	うつ	744	84,962	85,705
9	膝がん	155,052	膝がん	88,151	1,541	89,691	不安障害	300	84,496	84,797
10	糖尿病	149,606	糖尿病	54,701	33,189	87,890	肝がん	75,402	3,014	78,416
11	不安障害	143,213	肝硬変	66,082	16,506	82,588	膝がん	64,249	1,112	65,361
12	うつ	139,044	COPD	41,687	39,491	81,178	糖尿病	34,387	27,329	61,716
13	肝硬変	123,592	骨粗鬆症	62,310	148	62,458	関節症	94	47,155	47,249
14	COPD	115,216	不安障害	197	58,219	58,416	関節リウマチ	8,391	38,310	46,701
15	骨粗鬆症	99,211	うつ	550	52,789	53,339	肝硬変	26,794	14,209	41,004
16	関節症	60,117	痴呆	2,570	14,280	16,850	骨粗鬆症	34,400	2,353	36,753
17	関節リウマチ	59,080	関節症	12	12,857	12,869	痴呆	4,991	29,058	34,049
18	痴呆	50,899	関節リウマチ	2,646	9,733	12,379	COPD	12,320	21,718	34,038

図1 疾病負担(YLD)

