

大規模保険データベースを用いた関節リウマチの合併症研究

研究協力者 酒井良子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 助教
分科会長・研究分担者 針谷正祥 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授

研究要旨 関節リウマチ (RA) の予後を規定する因子として併存する各種合併疾患が知られており、心血管系疾患、骨粗鬆症などの発症頻度が高いことが報告されている。本年は、我が国の保健データベース、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群 (2762 名、平均年齢 50.4 ± 11.3 才、女性 74.1%) と非 RA 群 (27620 名、平均年齢 50.0 ± 11.1、女性 74.1%) での合併症有病率に関して詳細な解析を行った。その結果、調査対象の各合併症の有病率 (RA vs. 非 RA) は、狭心症 (4.5% vs. 1.2%)、急性心筋梗塞 (0.4% vs. 0.1%)、虚血性心疾患 (5.0% vs. 1.4%)、高血圧 (23.6% vs. 9.0%)、高脂血症 (20.1% vs. 7.3%)、糖尿病 (6.0% vs. 2.5%)、骨粗鬆症 (19.9% vs. 1.2%) といずれの合併症においても RA 群の方が非 RA 群と比較して有意に高かった。また、背景因子で調整した非 RA 群に対する RA 群の合併症リスクを算出した結果、いずれの合併症においても有意な上昇を認め、RA と各合併症の間の有意な関連性が示された。本研究により、我が国における非 RA 群と比較した RA 群における各合併症の有病率が明らかになり、今後は本解析結果を実臨床における合併症を考慮した RA の治療マネジメントの改善に繋げていく必要がある。

A. 研究目的

関節リウマチ (以下 RA) の予後を規定する因子として併存する各種合併疾患が知られており、心血管系疾患や骨粗鬆症の罹患率が高いことが報告されている。これらの合併症は患者の予後に極めて大きな影響を及ぼすことから、原疾患のみならず、合併症も考慮した RA 治療が必要である。

厚労省免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究班 (課題番号: H23-免疫-指定-016) RA 臨床疫学データベース構築分科会では、RA 診療の国際標準に基づき、我が国における RA 診療の現状と問題点を臨床疫学的手法により明らかにし、RA 診療拠点病院を中心とする新診察ガイドラインに基づく標準的診療を普及させるための基礎的なデータを提供することを目標としている。

これまで、日本人 RA 患者における合併症に関する大規模な疫学研究は実施されていない。我が国の RA 患者にお

ける合併症を考慮した治療マネジメントを確立させるためには、実臨床での合併症の実態を明らかにする必要がある。昨年度は、我が国の保険データベース、Japan Medical Data Center Claims data (JMDC claims data) を用いて、RA 患者の各種合併症の有病率は全登録者と比較して高率であることを報告した。本年度は、最新の JMDC claims data を用いて、RA 患者の各種合併症の有病率を詳細に解析した。合併症を考慮した RA の治療戦略の構築に貴重なデータとなることが期待される。

B. 研究方法

JMDC Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2011 年 6 月から 2012 年 5 月に継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名 (ICD10 コード: M05, M060, M062, M063, M068, M069) が 2 回以上、2 ヶ月以上の間隔をおいて付与された 18 歳以上の被登録者を RA 患者とした。非 RA 対照者は、同期間中に

継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名が一度も付与されなかった被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢（±5 才）、性別、合併症の調査期間でマッチングした 10 例とした。合併症の調査期間は最大 12 ヶ月間とし、調査開始年月は、同期間中に初めて RA 診断名が付与された年月（flag month）の 6 ヶ月前とし、調査終了年月は、flag month から 5 ヶ月後までとした。調査対象期間内に一度でも各合併症（虚血性心疾患[狭心症[ICD10 コード：I20]または急性心筋梗塞[ICD10 コード：I21]またはその他の慢性虚血性心疾患[ICD10 コード：I25]）、脳梗塞[ICD10 コード：I63]、高血圧性疾患[ICD10 コード：I10-15]、高脂血症[ICD10 コード：E78]、糖尿病[ICD10 コード：E10-14]、骨粗鬆症[ICD10 コード：M80-81]）の診断名が付与されかつ当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合に当該合併症を有すると定義した。各合併症の治療薬は研究開始時に定義した。群間の有病率の比較には二乗検定を、虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症の非 RA 症例に対する RA 症例の調整済みオッズ比の算出にはロジスティック回帰分析を用いた。

C. 研究結果

Japan Medical Data Center Claims data を用いて、研究方法に記載した方法で 2762 人（男 716 人、女 2046 人）の RA 患者を同定した。非 RA 対照者として、RA 患者に対し、年齢（±5 才）、性別、合併症の調査期間でマッチングした 27620 名をランダムに選択した。解析対象者の背景因子を表 1 に示す。平均年齢は RA 群で 50.4±11.3 歳、非 RA 群で 50.0±11.1 歳、60 歳以上の割合はそれぞれ 20.6%、23.2% だった。女性の割合は両群共に 74.1% だった。虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症の有病率と非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を表 2 に示す。解析したすべての合併症の有病率は、非 RA 群よりも RA 群で有意に高値であった。また、男女別で RA 群と非 RA 群で合併症の有病率を比較したところ、解析した全ての

合併症の有病率は男女共に RA 群で有意に高かった。

次に、男女各々、60 歳未満、60 歳以上において、各合併症の有病率を二乗検定を用いて RA 群と非 RA 群で比較した。男性の 60 歳未満では、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。男性の 60 歳未満では、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比（95%信頼区間）は、虚血性心疾患では 6.3（4.2-9.6）、脳梗塞では 9.3（4.8-17.7）、高血圧性疾患では 3.7（2.9-4.5）、高脂血症では 3.1（2.4-3.9）、糖尿病では 3.3（2.4-4.6）、骨粗鬆症では 150.0（54.2-415.1）だった。一方、男性 60 歳以上では、脳梗塞以外の合併症において非 RA 群と比較して RA 群で有意に有病率が高かった。男性 60 歳以上では、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比（95%信頼区間）は、虚血性心疾患では 2.3（1.3-4.2）、脳梗塞では 2.2（1.0-5.0）、高血圧性疾患では 2.3（1.6-3.2）、高脂血症では 2.8（1.9-4.1）、糖尿病では 3.2（2.0-5.0）、骨粗鬆症では 47.0（18.5-119.4）だった。さらに、各合併症において非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を、60 歳以上と 60 歳未満で Bleslow-test を用いて比較した。虚血性心疾患（ $p=0.005$ ）、脳梗塞（ $p=0.005$ ）、高血圧性疾患（ $p=0.024$ ）において 60 歳以上と比較して 60 歳未満で有意にオッズ比が高く、高脂血症（ $p=0.703$ ）、糖尿病（ $p=0.871$ ）、骨粗鬆症（ $p=0.080$ ）では 60 歳未満と 60 歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

女性の 60 歳未満において、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。女性の 60 歳未満において、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比（95%信頼区間）は、虚血性心疾患では 5.4（3.7-7.8）、脳梗塞では 6.2（3.6-10.6）、高血圧性疾患では 4.0（3.5-4.7）、高脂血症では 5.0（4.3-5.9）、糖尿病では 3.1（2.2-4.2）、骨粗鬆症では 46.1（35.8-59.3）だった。女性 60 歳以上においても、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。女性 60 歳以上において、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比（95%信頼区間）は、虚血性心疾患では 3.2（2.3-4.6）、脳梗塞では 3.1（1.9-5.0）、高血圧性疾患では 3.5（2.8-4.2）、高脂血症では 2.6（2.1-3.2）、

糖尿病では1.8(1.2-2.5)、骨粗鬆症では12.1(9.53-15.2)だった。さらに、各合併症において非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を、60 歳以上と 60 歳未満で Bleslow-test を用いて比較した。高脂血症 ($p < 0.001$)、糖尿病 ($p = 0.025$)、骨粗鬆症 ($p < 0.001$) において 60 歳以上よりも 60 歳未満で有意にオッズ比が高く、虚血性心疾患 ($p = 0.055$)、脳梗塞 ($p = 0.057$)、高血圧性疾患 ($p = 0.229$) では 60 歳未満と 60 歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

RA と合併症の関連性を明らかにするため、各合併症の非 RA 症例に対する RA 症例の調整済みオッズ比を、ロジスティック回帰分析を用いて算出した (表 3)。背景因子による調整後のオッズ比はいずれの合併症においても有意に高く、RA と各合併症の有意な関連性が示された。

RA 群において、flag month で経口副腎皮質ステロイドを投与された群 ($n = 874$) と投与されなかった群 ($n = 1888$) で各合併症の有病率を比較したところ、骨粗鬆症の有病率は経口ステロイド薬有り群の方がなし群と比較して有意に高く、その他の合併症の有病率には有意差は認められなかった (表 4)。

D. 考察

Japan Medical Data Center Claims data を用いた解析により、今回検討したすべての合併症 (虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症) の有病率が男女共に RA 症例で高かった。

これまで、心血管系疾患や骨粗鬆症の罹患率とそのリスク因子については、主に欧米の RA 患者登録システムや保険データベースを用いた解析結果が報告されている。一方、アジア諸国では RA 患者のこれらの合併症に関する大規模な疫学研究は行われておらず、本研究は、RA 患者の心血管系疾患などの合併症の有病率を非 RA 対照者と比較検討したアジアで初めての報告である。心血管系疾患の発現には人種や生活習慣など多様な因子が関与するため、我が国におけるこれらの合併症の有病率を明らかにすることは合併症を考慮した RA 治療マネジメント確立にとって極めて有用である。また、RA の疾患活動性と心血管系疾患などの合併症との関連性について、RA 患者に

おける全身性の炎症が動脈硬化を進行させる可能性や、RA の高疾患活動性により身体機能が低下し、高血圧や肥満、糖尿病といった既知のリスク因子を増加させる可能性が示唆されている。今後、日本人 RA 患者において、疾患活動性と合併症との関連性も明らかにすることが重要である。

さらに本研究において、60 歳未満と 60 歳以上で検討すると、男性では虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患が、女性では、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症において 60 歳未満の未調整オッズ比 (RA 群 vs. 非 RA 群) が 60 歳以上と比較して有意に高かった。RA 患者においては、60 歳以下の若年者であってもこれらの合併症を有する可能性が高いことより、若年時より合併症に留意した診療が必要と考えられる。

E. 結論

我が国における非 RA 対照者と比較した RA 患者における各合併症の頻度と年齢の影響が明らかになった。RA と虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症には有意な関連性が認められた。今後は本解析結果を、診療ガイドラインに反映させ、実臨床における合併症を考慮した RA の治療マネジメント確立に繋げていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. Mod Rheumatol. 2013 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 RA患者および非RA患者の背景因子

	RA群 (n=2762)	非RA群 (n=27620)
年齢	50.4±11.3	50.0±11.1
60歳以上、%	20.6%	23.2%
女性、%	74.1%	74.1%
合併症の調査期間(月)	11.8±0.8	11.8±0.8
経口ステロイド薬、%	31.6%	0.4%
経口ステロイド薬mg/日 (中央値[25%-75%])	5.0 [3.0-10.0]	10.0 [5.0-20.0]
コキシブ系薬剤、%	9.6%	0.3%

表2 合併症の頻度(%)と未調整オッズ比

合併症	RA群	非RA群	未調整オッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	5.0	1.4	3.8 (3.2-4.7)
脳梗塞	2.5	0.6	4.0 (3.0-5.3)
高血圧性疾患	23.6	9.0	3.1 (2.8-3.4)
高脂血症	20.1	7.3	3.2 (2.9-3.6)
糖尿病	6.0	2.5	2.5 (2.1-3.0)
骨粗鬆症	19.9	1.2	21.1 (18.2-24.3)

95%CI: 95%信頼区間

表3 RAと合併症の関連性

合併症	調整済みオッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	1.8 (1.5-2.3)*
脳梗塞	2.0 (1.5-2.7)*
糖尿病	2.7 (2.2-3.2)**
骨粗鬆症	9.4 (7.8-11.3)**

95%CI: 95%信頼区間

*年齢と性別以外の調整因子; 高血圧性疾患有無、高脂血症有無、糖尿病有無、コキシブ系薬剤有無

**年齢と性別以外の調整因子; 経口副腎皮質ステロイド(5mg/日以上)有無

表4 RA群における合併症の頻度(%)と未調整オッズ比(経口副腎皮質ステロイド有vs.無)

合併症	CSあり (n=874)	CSなし (n=1888)	未調整オッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	5.3	4.9	1.1 (0.8-1.5)
脳梗塞	3.2	2.2	1.5 (0.9-2.4)
高血圧性疾患	22.7	24.0	0.9 (0.8-1.1)
高脂血症	19.7	20.3	1.0 (0.8-1.1)
糖尿病	5.1	6.5	0.8 (0.6-1.1)
骨粗鬆症	40.7	10.3	4.0 (3.4-4.6)

CS: 経口副腎皮質ステロイド、95%CI: 95%信頼区間