

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 免疫アレルギー疾患政策研究分野))
分担研究報告書

大規模保険データベースを用いた我が国の RA 患者における合併症リスクの検討

分科会長 針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授
研究分担者 酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教
天野宏一 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 教授
金子裕子 慶応義塾大学医学部 リウマチ内科 専任講師
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授
松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 関節リウマチ患者では脳心血管疾患や骨折のリスクが高いことが報告されている。本年は、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群(6,712 名)と非 RA 群(33,560 名)での脳心血管疾患と骨折の罹患率を比較し、RA とこれらの合併症との関連性を解析した。その結果、脳心血管疾患全体および骨折の罹患率比(RA 群 vs. 非 RA 群)はそれぞれ 1.63 [1.33-1.99]、3.35 [2.80-4.02] であり、RA 群の方が非 RA 群と比較して有意に罹患率が高いことが示された。背景因子で調整した各合併症のオッズ比は、脳心血管疾患全体では 1.53[1.20-1.94]、心血管疾患では 1.67 [1.24-2.25]、骨折では 1.85 [1.42-2.42] と RA と有意な関連性が示された。本研究は、我が国における非 RA 群と比較した RA 群の合併症のリスクに関する初めての報告である。今後はさらに詳細な解析を実施し、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 (RA) の予後規定因子として各種合併疾患が知られており、脳心血管疾患、骨折などの罹患率が高いことが報告されている。これまで、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 患者および非 RA 患者の各種合併症(虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧、糖尿病、脂質異常症)の有病率を比較検討した結果、非 RA 患者と比較して RA 患者では合併症の有病率が高いことを我々は報告してきた。また、我が国の関節リウマチ診療ガイドラインにおいて、RA 患者における循環器疾患や冠動脈疾患に関する新たな検討と我が国からのエビデンスが必要であることが言及されている。そこで、実臨床における合併症の実態を明らかにするため、本年は、最新の JMDC Claims

Data を用いて RA 患者と非 RA 患者での脳心血管系疾患、骨折の罹患率に関する解析を行った。

B. 研究方法

JMDC Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、2005 年 1 月から 2013 年 12 月に RA の診断コード (M05, M060, M062, M063, M068, M069) を一回以上付与されかつ何らかの抗リウマチ薬が一回以上処方された 18 歳以上の患者を RA 群とした。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に除外コード (M061, M064) が一度でも付与された患者は RA 患者から除外した。非 RA 患者は、同期間中に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、RA の診断名が一度も付与されず抗リウマチ薬が一度も処方されなかった 18

歳以上の被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢（ ± 5 才）、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 5 例とした。合併症の調査期間は最大 10 年間とし、RA 群の観察開始は健康保険組合に加入してから 6 か月間経過して初めて RA の診断名が付与されかつ抗リウマチ薬が処方された月とした。非 RA 群の観察開始月は健康保険組合の 6 か月間の在籍の翌月とした。調査終了月は、2014 年 12 月または健康保険離脱のどちらか早い月とした。観察期間内に一度でも各合併症（脳心血管系疾患、骨折）の診断名が付与され、かつ本研究で定義した当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合あるいは当該合併症に対する診療行為がなされた場合に当該合併症の罹患と定義した。各合併症の罹患率（IR）および非 RA 群に対する RA 群の罹患率比（IRR）を算出した。調整済みリスクの算出には条件付きロジスティック回帰分析を用いた。割合の比較には二乗検定を用いた。

C. 研究結果

JMDC Claims data を用いて、研究方法に記載した方法で 6,712 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、観察期間、観察開始年でマッチングした 33,560 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。年齢の中央値および女性の割合は両群共に 52 歳、75.6% だった。観察期間の中央値は両群共に 28 か月だった。ベースラインでの高血圧性疾患、脂質異常症、腎疾患、糖尿病、骨粗鬆症、心房細動を有する患者の割合は非 RA 患者と比較していずれも RA 患者の方が有意に高かった。脳血管疾患、心血管疾患、骨折の罹患率および罹患率比（RA 群 vs. 非 RA 群）を表 2 に示す。脳心血管疾患全体の IRR は 1.63 (1.33-1.99) と有意に高く、心血管疾患（IRR 1.89 [1.49-2.41]）、虚血性心疾患（IRR 1.53 [1.13-2.07]）、心不全（2.91 [1.94-4.36]）も有意な上昇を認めた。脳血管疾患は有意な上昇を認めなかった（IRR 1.19 [0.82-1.72]）。男女別における脳心血管疾患の IRR は男性で 1.77 [1.32-2.39]、女性で 1.52 [1.15-2.00] と有意に

RA で高く、心血管疾患においても男女共に有意な上昇を認めた。脳血管疾患は男性のみ IRR の有意な上昇を認めた。男性において 60 歳未満および 60 歳以上の脳心血管疾患の IRR はそれぞれ 1.68 [1.14-2.48]、1.99 [1.26-3.16] と有意に高く、女性においては 60 歳未満のみ有意な上昇を認めた（1.73 [1.18-2.54]）。骨折全体の IRR は 3.35 [2.80-4.02] と有意な上昇を認め、男女共に IRR は有意に高かった（男性 IRR 4.96 [2.78-8.84]、女性 IRR 3.21 [1.80-5.73]）。また、60 歳未満および 60 歳以上における骨折の IRR は男女共に有意な上昇を認めた。

RA と各合併症の関連性を明らかにするため、各合併症の非 RA 群に対する RA 群の調整済みオッズ比を条件付きロジスティック回帰分析を用いて算出した（表 6）。表中に示したベースラインデータによる調整後のオッズ比は、脳心血管疾患全体では 1.53 [1.20-1.94]、心血管疾患では 1.67 [1.24-2.25]、骨折では 1.85 [1.42-2.42] といずれも RA と有意な関連性を認めた。脳血管疾患の調整済みオッズ比は 1.22 [0.82-1.81] と統計学的有意ではなかった。

D. 考察

JMDC claims data を用いて、脳心血管疾患および骨折の罹患率は非 RA 群と比較して RA 群で高く、背景因子で調整後も RA との有意な関連性があることを示した。これまで、RA 患者におけるこれらの合併症のリスクについては主に欧米の保険データベースや患者登録システムを用いた報告がなされており、RA 患者における脳心血管疾患の罹患率は一般人口の約 2 倍であることが示されている（Peters MJ et al. Arthritis Rheum 2009;61:1571-79）。本研究においても脳心血管疾患全体および心血管疾患の罹患率はそれぞれ 1.63、1.89 と有意な上昇を認め、RA と有意な関連性を示したことからこれまでの報告と一致する。RA 患者における脳心血管疾患のリスクは、既知のリスク因子に加えて、全身性の慢性炎症によ

る動脈硬化の進展や非ステロイド性抗炎症薬や副腎皮質ステロイドと関連がある可能性も示されている (Choy E et al. Rheumatology 2014;53:2143-54)。脳心血管疾患の罹患は人種差や生活様式の違いなどに影響を受ける可能性があるため、今後、日本人 RA 患者において、脳心血管疾患のリスク因子を明らかにすることは重要な臨床的課題である。

骨折は生活の質に極めて大きな影響を及ぼす合併症の一つである。一般人口と比較して、RA 患者における骨折のリスクは、女性では 1.5 倍、男性では 1.8 倍高いことが欧州から報告されており、そのリスク因子として、高齢、低体重、副腎皮質ステロイドの使用、身体機能低下が抽出されている (Haugeberg G et al. Arthritis Rheum 2000;43:522-30)。本研究においても非 RA 群と比較して RA 群における骨折の罹患率は 3-5 倍、男女共に有意に高く、日本人 RA 患者においても約 2 倍リスクが高まることが明らかになった。今後は、本研究結果を骨折予防につなげるよう、骨折の予測因子の検討などの詳細な解析が必要である。

本研究は、我が国の大規模保健データベースを用いて長期観察期間における RA 患者の合併症の罹患率を明らかにした国内で初めての報告であり、日本人 RA 患者においても合併症リスクを考慮した RA 治療マネジメントの重要性が示唆された。

E. 結論

我が国における非 RA 患者と比較した RA 患者における各合併症の罹患率および RA と合併症の関連性が明らかになった。今後は時間依存性因子を考慮した詳細な解析を行い、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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. High Prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database. Mod Rheumatol. 2015 Epub ahead of print

2. 学会発表

(1) 平野史生、横山和佳、山崎隼人、小池竜司、天野宏一、金子祐子、川上純、松井利浩、宮坂信之、針谷正祥 T2T 実施コホートにおける良好な機能的・構造的予後の予測因子 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術総会 2015.名古屋

(2) F. Hirano, W. Yokoyama, H. Yamazaki et al. SDAI REMISSION AT WEEK 24 IS A PREDICTOR OF GOOD FUNCTIONAL AND STRUCTURAL OUTCOMES AT WEEK 72 IN A T2T IMPLEMENTING COHORT. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2015. Rome, Italy

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1 解析対象者のベースラインデータ

| | RA群 (n=6,712) | 非RA群 (n=33,560) | P値 |
|----------|------------------|--------------------|--------|
| 年齢* | 52 [43,59] | 52 [42,60] | N/A |
| 60歳以上、% | 24.7 | 25.5 | N/A |
| 女性、% | 75.6 | 75.6 | N/A |
| 高血圧性疾患、% | 18.0 | 13.6 | <0.001 |
| 脂質異常症、% | 12.6 | 10.6 | <0.001 |
| 腎疾患、% | 4.0 | 1.4 | <0.001 |
| 糖尿病、% | 4.7 | 3.9 | 0.004 |
| 心房細動、% | 0.5 | 0.3 | 0.025 |
| 骨粗鬆症、% | 16.5 | 1.8 | 0.001 |
| CS、% | 35.0 | 1.1 | <0.001 |
| CS mg/日* | 5.0 [3.0,6.0] | 9.4 [5.0,15.0] | <0.001 |

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド
*中央値[四分位範囲]

表2 合併症の罹患率と罹患率比

| 合併症 | RA群 | 非RA群 | 罹患率比 (95%CI) |
|--------|---------------|------|---------------------|
| | 罹患率 (/1000PY) | | |
| 脳心血管疾患 | 6.79 | 4.17 | 1.63 (1.33-1.99) |
| 脳血管疾患 | 1.85 | 1.56 | 1.19 (0.82-1.72) |
| 脳梗塞 | 1.14 | 1.13 | 1.01 (0.63-1.61) |
| 脳出血 | 0.71 | 0.43 | 1.65 (0.88-3.09) |
| 心血管疾患 | 4.94 | 2.61 | 1.89 (1.49-2.41) |
| 虚血性心疾患 | 2.93 | 1.92 | 1.53 (1.13-2.07) |
| 心不全 | 2.01 | 0.69 | 2.91 (1.94-4.36) |
| 骨折 | 10.6 | 3.16 | 3.35 (2.80-4.02) |

RA=関節リウマチ、PY=人年、95%CI=95%信頼区間

表3 男女別 合併症罹患率比

| 合併症 | 男性 | 女性 |
|--------|---------------------|---------------------|
| 脳心血管疾患 | 1.77 [1.32-2.39] | 1.52 [1.15-2.00] |
| 脳血管疾患 | 1.80 [1.02-3.19] | 0.91 [0.55-1.50] |
| 心血管疾患 | 1.76 [1.24-2.49] | 2.03 [1.45-2.84] |
| 骨折 | 4.96 [2.78-8.84] | 3.21 [1.80-5.73] |

表4 男性における年齢別 合併症罹患率比

| 合併症 | 18-59歳 | 60歳以上 |
|--------|---------------------|---------------------|
| 脳心血管疾患 | 1.68 [1.14-2.48] | 1.99 [1.26-3.16] |
| 脳血管疾患 | 1.45 [0.66-3.18] | 2.48 [1.07-5.74] |
| 心血管疾患 | 1.76 [1.13-2.76] | 1.83 [1.05-3.17] |
| 骨折 | 4.88 [2.19-10.9] | 5.27 [2.28-12.1] |

表5 女性における年齢別 合併症罹患率比

| 合併症 | 18-59歳 | 60歳以上 |
|--------|------------------|------------------|
| 脳心血管疾患 | 1.73 [1.18-2.54] | 1.39 [0.94-2.08] |
| 脳血管疾患 | 0.85 [0.40-1.80] | 1.00 [0.51-1.98] |
| 心血管疾患 | 2.49 [1.57-3.96] | 1.72 [1.05-2.81] |
| 骨折 | 4.43 [3.26-6.02] | 2.74 [2.14-3.53] |

表6 関節リウマチと合併症の関連性

| 合併症 | 調整済みオッズ比 | 調整因子 |
|--------|---------------------|-----------------------|
| 脳心血管疾患 | 1.53 [1.20-1.94] | 高血圧性疾患、脂質異常症、糖尿病、心房細動 |
| 脳血管疾患 | 1.22 [0.82-1.81] | |
| 脳梗塞 | 1.07 [0.67-1.72] | |
| 脳出血 | 1.51 [0.78-2.92] | |
| 心血管疾患 | 1.67 [1.24-2.25] | 高血圧性疾患、脂質異常症、糖尿病 |
| 虚血性心疾患 | 1.40 [0.98-2.01] | |
| 心不全 | 2.27 [1.40-3.68] | |
| 骨折 | 1.85 [1.42-2.42] | 糖尿病、腎疾患、骨粗鬆症、CS |

CS=経口副腎皮質ステロイド

