

厚生労働行政推進調査事業費補助金
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

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

研究分担者・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

研究要旨 関節リウマチ患者では脳心血管疾患や骨折、感染症のリスクが高いことが報告されている。本年度は、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)での入院を要した感染症 (HI) の罹患率を比較し、さらに、50 歳以上の RA 群 (n=3,607) と糖尿病群 (n=10,821) で各合併症の罹患率を比較した。その結果、HI の罹患率比 (RA 群 vs. 非 RA 群) は 2.47 [2.20-2.77] 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。各合併症の罹患率を RA 群と DM 群で比較した結果、各合併症の罹患率比は脳心血管疾患 (CVD) では 0.35 [0.28-0.40]、骨折では 1.62 [1.35-1.95]、HI では 1.01 [0.88-1.18] だった。背景因子で調整した各合併症のオッズ比は、CVD では 0.42 [0.31-0.56]、骨折では 1.29 [0.99-1.68]、HI では 0.90 [0.76-1.06] だった。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。

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 (CVD)、骨折、感染症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 患者の脳心血管疾患、骨折の罹患率を比較検討してきた。本年度は、RA 患者と非 RA 患者での入院を要した感染症 (HI) の罹患率に関する解析と、RA 患者と糖尿病 (DM) 患者での CVD、骨折、HI の罹患率に関する解析、さらに RA 群における各合併症に関連する因子を探索した。

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。DM 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 50 歳以上の被登録者の中から DM の診断コード (E10-E14) が 1

回以上付与されかつ DM 治療薬が一度でも処方された患者のうち、50 歳以上の 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 3 例とした。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 群または DM 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、調査開始から 10 年後のどちらか早い月とした。観察期間内に CVD 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処方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。骨折は診断名が付与された場合に罹患と定義した。また、入院中に感染症の診断名が付与され、かつ感染症に対する治療薬が処方された場合に HI の罹患と定義した。各合併症の罹患率 (IR) および非 RA 群または DM 群に対する RA 群の罹患率比 (IRR) と 95% 信頼区間を算出した。調整済みリスクの算出には一般化推定方程式を用いた。割合の比較には二乗検定を用いた。また、RA 群における各合併症の関連する因子を探索するため、ロジスティック回帰分析を用いてベースラインにおける各因子の調整済みオッズ比を算出した。

C. 研究結果

<RA vs. non-RA>

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。HI の罹患率および罹患率比 (RA 群 vs. 非 RA 群) を表 2 に示す。HI 全体の IRR は 2.47 (2.20-2.77) と有意に高くいずれの部位においても IRR は有意に高かった。ベースラインでの慢性呼吸器疾患、腎疾患、糖尿病、入院を要した感染症の既往による調整後のオッズ比は、HI 全体では 2.10 (1.85-2.39)、呼吸器感染症では 2.83

(2.35-3.40) といずれも RA と有意な関連を認めた。

<RA vs. DM>

50 歳以上の RA 患者 (n=3,607) とマッチングした DM 患者 (n=10,821 名) の背景因子を表 3 に示す。CVD 全体の IRR (RA vs. DM) は 0.35 (0.28-0.40) と有意に低く、心血管疾患 (IRR 0.37 [0.28-0.48])、虚血性心疾患 (IRR 0.31 [0.22-0.45])、心不全 (0.48 [0.32-0.73]) も有意な低下を認めた (表 4)、脳血管疾患も有意な低下を認めた (IRR 0.31 [0.20-0.49])。骨折全体の IRR (RA vs. DM) は 1.62 (1.35-1.95) と有意な上昇を認めた。HI 全体の IRR (RA vs. DM) は 1.01 (0.88-1.18) と有意な上昇は認めず、いずれの部位の感染症においても有意な上昇は認めなかった。

各合併症の DM 群に対する RA 群の調整済みオッズ比は、CVD 全体では 0.42 [0.31-0.56]、心血管疾患では 0.45 [0.32-0.64]、脳血管疾患では 0.32 [0.19-1.55] といずれも有意な低下が認められた。骨折 (1.29 [0.99-1.68]) および HI (0.90 [0.76-1.06]) はいずれも統計学的有意ではなかった。

<RA 群における各合併症に関連する因子の探索>

RA 群において、CVD (表 5)、骨折 (表 6)、HI (表 7) と関連する因子をロジスティック回帰分析により同定した。

D. 考察

JMDC claims data を用いて、HI 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。また、DM 患者と比較して、RA 患者の CVD 罹患率は有意に低く、骨折罹患率と HI 罹患率は同等であること、RA 群における各合併症に関連する因子を明らかにした。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 HI のリスクは一般人口の約 2 倍であることが示されている (Arthritis Rheum 2002;46:2287-93、J.

Rheumatology 2008;35:387-93)。本研究においても HI の罹患率比は 2.47 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（調整済みオッズ比 2.10）これまでの報告とほぼ一致する。

DM は CVD の既知のリスク因子である。DM 患者と比較した RA 患者の CVD のリスクは同等であることがオランダのコホート研究で示されている（Peters MJ et al. Arthritis Rheum 2009;61:1571-79）。本研究においては、CVD の罹患率は DM 患者と比較して RA 患者の方が有意に低いことが明らかになった。その理由として、CVD の既知のリスク因子として知られている高血圧や脂質異常症の有病率が、本研究では DM 患者と比較して RA 患者の方が有意に低かったことが考えられる。RA 患者において、年齢、男性、高血圧、腎疾患、副腎皮質ステロイド（CS）使用は CVD に有意に関連した因子であることが明らかになったため、これらのリスク因子を有する患者は併存疾患の適切なモニタリングと医学的管理が必要である。

一方、骨折の罹患率は DM 患者と比較して RA 患者で有意に高かったが、背景因子で調整すると調整済みオッズ比は統計学的有意な値ではなかった。骨折は QOL に極めて大きな影響を及ぼす合併症の一つであり、本研究結果より、高齢、女性、糖尿病、骨粗鬆症、CS の使用は骨折に有意に関連する因子であることが明らかになったため、これらのリスク因子を有する場合は積極的な予防策を検討する必要がある。

HI の罹患率は RA 群と DM 群でほぼ同等であり、背景因子で調整後のオッズ比は統計学的有意な値ではなかったことから RA と DM の HI のリスクはほぼ同等であることが示唆された。RA 群において年齢、慢性呼吸器疾患、糖尿病、腎疾患、生物学的製剤使用、CS 使用は入院を要した感染症と有意に関連していたことからこれらのリスク因子を有する RA 患者には感染症の適切なモニタリング、患者教育が特に重要となる。

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

我が国の RA 患者における合併症の実態が明らかになり、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された。RA 患者において本研究で検討した合併症を予防するためには、定期的に関連するリスク因子の有無を評価する必要がある。また、RA 患者において CS は合併症の共通したリスク因子となることが示されたため、可能な限り最小限の使用に留めることが望ましいと考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirano F, Amano K, Kaneko Y, Matsui T, Sakai R, Harigai M et al.; T2T Epidemiological Study Group.. Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy. Mod Rheumatol. 2016 Dec 21:1-9. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

R. Sakai, S. Kasai, F. Hirano et al. Incidence rate and the risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2016. London, England

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1 RA群、非RA群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 [3,6]	9.4 [5,15]	<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 入院を要した感染症の罹患率と罹患率比

RA群	非RA群	罹患率比 (95%CI)
2.42/100PY	0.98/100PY	2.47 (2.20-2.77)

RA=関節リウマチ、PY=人年、95%CI=95%信頼区間

表3 RA群、DM群のベースラインデータ

	RA群 (n=3,607)	DM群 (n=10,821)	P値
年齢*	58[24,62]	58[55,62]	N/A
女性、%	75.1	75.1	N/A
高血圧性疾患、%	23.9	49.2	<0.001
脂質異常症、%	15.7	45.3	<0.001
腎疾患、%	3.4	12.9	<0.001
心房細動、%	0.8	1.2	0.056
骨粗鬆症、%	20.8	3.6	<0.001
CS、%	34.4	2.6	<0.001
CS mg/日*	5.0 [2.5,5.0]	10.0 [5.0-25.0]	<0.001

RA=関節リウマチ、DM=糖尿病、CS=経口副腎皮質ステロイド

*中央値[四分位範囲]

表4 RA群、DM群の各合併症罹患率と罹患率比

	RA群	DM群	罹患率比 (95%CI)
	罹患率*		
脳心血管疾患	9.23	26.3	0.35 (0.28-0.40)
脳血管疾患	2.42	7.75	0.31 (0.20-0.49)
脳梗塞	1.50	5.97	0.25 (0.14-0.44)
脳出血	0.92	1.79	0.52 (0.24-1.10)
心血管疾患	6.80	18.6	0.37 (0.28-0.48)
虚血性心疾患	3.92	12.5	0.31 (0.22-0.45)
心不全	2.88	6.01	0.48 (0.32-0.73)
骨折	16.7	10.3	1.62 (1.35-1.95)

HI 全体	2.84	2.80	1.01 (0.88-1.18)
-------	------	------	------------------

RA=関節リウマチ、DM=糖尿病、HI=入院を要した感染症、*脳心血管疾患、骨折 (/1,000人年) HI (/100人年)

表5 RAにおける脳心血管疾患関連因子

共変量	調整済みオッズ比
年齢 (10歳増加毎)	1.58 (1.27-1.97)
男性	2.33 (1.52-3.55)
高血圧性疾患	1.95 (1.23-3.10)
脂質異常症	1.21 (0.72-2.03)
糖尿病	1.30 (0.68-2.50)
腎疾患	2.61 (1.42-4.80)
生物学的製剤使用	1.00 (0.52-1.90)
メトトレキサート使用	0.72 (0.47-1.09)
CS使用	1.93 (1.27-2.94)

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド

表6 RAにおける骨折関連因子

共変量	調整済みオッズ比
年齢 (10歳増加毎)	1.99 (1.68-2.35)
女性	2.14 (1.33-3.44)
糖尿病	1.72 (1.03-2.87)
骨粗鬆症	2.86 (2.05-3.99)
腎疾患	1.39 (0.78-2.45)
CS使用	1.89 (1.37-2.60)

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド

表7 RAにおける入院を要した感染症関連因子

共変量	調整済みオッズ比
年齢 (10歳増加毎)	1.19 (1.08-1.32)
男性	1.00 (0.52-1.28)
慢性呼吸器疾患	1.49 (1.16-1.93)
糖尿病	1.67 (1.13-2.48)
腎疾患	2.21 (1.54-3.17)
生物学的製剤使用	1.47 (1.11-1.95)
メトトレキサート使用	0.74 (0.60-0.92)
CS使用	1.92 (1.54-2.37)

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド

