

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「診断群分類を用いた急性期等の入院医療の評価とデータベース利活用に関する研究」
分担研究報告書

関節リウマチ患者の肺炎の予後評価

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者 上地 英司 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院

目的

関節リウマチ患者の肺炎罹患時の予後、予後因子を評価する

方法

当研究は Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを使用した。2014 年から 2016 年に肺炎のため入院治療を要した関節リウマチ患者の入院時と退院時の患者情報と外来から入院診療中の診療行為を確認した。患者背景、入院中診療行為と予後を記述した。その予後(死亡、ADL (Activities of Daily Living)低下、再入院)へ影響する因子を評価した。

結果

2951 人 194 病院の肺炎に罹患した関節リウマチ患者を抽出した。うち 560 人が生物学的製剤もしくは分子標的薬を使用していた。多変量解析の結果、入院中の死亡リスク因子は入院前の重度の ADL 障害(オッズ比、95%信頼区間:9.12、2.26-33.2)、高い肺炎重症度(3.13、1.92-5.11)、男性(1.98、1.12-3.51)だった。一方、入院前の生物学的製剤や分子標的薬の使用(オッズ比、95%信頼区間:0.93、0.56-2.27)や入院前のステロイドの使用(オッズ比、95%信頼区間:1.45、0.66-3.02)は従来の抗リウマチ薬使用と比較して死亡リスク因子とはならなかった。また退院時 ADL 悪化リスク因子は入院時の軽度から中等度 ADL 障害(オッズ比、95%信頼区間:2.81、0.49-4.54)だった。一方、生物学的製剤や分子標的薬の使用は退院時の ADL 低下を抑制する因子だった(オッズ比、95%信頼区間:0.44、0.22-0.80)。

結論

関節リウマチ患者の肺炎は主に入院時の患者背景(性別、ADL、肺炎重症度)が生命予後の悪化へ影響する。入院直近の関節リウマチ治療である抗リウマチ薬(生物学的抗リウマチ薬や分子標的薬、従来型抗リウマチ薬)やステロイドの使用は肺炎の予後悪化要因とならない。

A. 研究目的

これまでの研究は、関節リウマチ患者は非患者と比較して重篤な感染症を発症する割合が高いことを示している。そのリスク要因を検討した研究では、関節リウマチの併存症、免疫抑制作用を有す

る抗リウマチ薬やステロイド剤を挙げている。さらに抗リウマチ薬において、従来型抗リウマチ薬、生物学的抗リウマチ薬それぞれのリスクについても評価がなされており、その結果は研究間で異なるものとなっているものの少量ステロイド投与、従

来型抗リウマチ薬ではレフルノミド、一部の生物学的製剤は関連が示唆されている。

しかし、関節リウマチ患者が重篤な感染症に罹患した後の患者の生命予後、罹患後の日常生活動作への影響についてはこれまで検討がなされていない。関節リウマチ患者の感染症に対する診療内容やそのコストなどその公衆衛生的な影響に関しても評価がなされていない。

そこで、我々は関節リウマチ患者が重篤な感染症に罹患した後の患者への生命予後、日常生活動作予後、社会的な影響を評価した。さらに、これらへ影響を及ぼす要因として患者背景、併存症、関節リウマチ治療があるかを検討する。

関節リウマチ患者において最も高い頻度で罹患し、死因となる感染症である市中肺炎患者を対象にした。

B. 研究方法

① 解析対象者

当研究は Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用いた後ろ向きコホート研究である。2014 年から 2016 年の「肺炎のため入院治療を要した患者」かつ「関節リウマチ患者」をまず選択した。「肺炎のため入院治療を要した患者」は「入院契機病名」と「医療資源を最も要した病名」がともに肺炎 (ICD10: J13, J14, J15.X (J15.0, J15.1, J15.2, J15.3, J15.4, J15.5, J15.6, J15.7, J15.8, J15.9)) であり、かつ入院日から抗生剤投与を開始し少なくとも 4 日以上継続投与している患者と定義し抽出した。さらに「関節リウマチ患者」は「入院時併存症」に (ICD10 : M06.9X(M0690, M0691, M0692, M0693, M0694, M0695, M0696, M0697, M0698)、血清反応陽性関節リウマチ (ICD10 : M058x, M0590)、血清反応陰性関節リウマチ (M060)、悪性関節リウマチ (ICD10:M0530) 病名を有し、かつ入院から 8 週以内に抗リウマチ薬(従来型抗リウマチ薬もしくは生物学的・分子標的抗リウマチ薬)が投与されている患者と定義し抽出した。除外条件は 18 歳未満の患者、入院期間が 90

日を超えた患者と設定した。

② 確認するデータ

選択患者の以下のデータを確認した。入院時患者背景(性別、年齢、BMI、入院時併存症(糖尿病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、間質性肺炎、慢性心不全、虚血性心疾患、悪性腫瘍、高血圧など)、入院時 ADL (Barthel index)、入院時肺炎重症度等)、肺炎による入院歴)、入院前関節リウマチ治療(従来型抗リウマチ薬、生物学的抗リウマチ薬、分子標的薬、ステロイド投薬の有無と投与量)、入院中診療行為(抗生剤種類と投薬日数、酸素投与、人工呼吸器使用、集中治療室(ICU)使用など)、退院時アウトカム(入院中総死亡、入院中肺炎による死亡、退院時 ADL、退院後再入院、入院期間)のデータを確認した。

③ データ解析

ロジスティック回帰分析を用いて入院中総死亡リスク因子、退院時 ADL 低下リスク因子、再入院リスク因子を評価した

C. 結果

2951 人 194 病院の肺炎に罹患した抗リウマチ薬の投薬が確認された関節リウマチ患者を抽出した(図1)。うち 560 人(19.0%)が生物学的製剤もしくは分子標的薬を使用し、969 人(32.8%)がステロイドを使用し平均使用量はプレドニゾロン換算 6.4 mg/日だった。対象患者平均年齢は 73.8 歳、男性が 37.2%だった。入院時の ADL は Barthel index の中央値が 65、入院時肺炎重症度は中等症 59.4%、軽症 23.8%と軽症から中等症が大部分を占めた(表1)。入院中の抗生剤使用日数中央値は 9 日間だった。また酸素投与は約半数の 51.7%に実施、3.3%に人工呼吸器が使用された。退院時のアウトカムでは入院中総死亡率 4.2%、肺炎による死亡率 3.0%、退院後の再入院率は 2.2%だった。また退院時の ADL の悪化が 5.0%にみられた(表2)。入院中の死亡リスク因子は、多変量解析の結果、入院前の重度の ADL 障害(オッズ比、95%信頼区間:9.12、2.26-33.2)、高い肺炎

重症度(3.13、1.92-5.11)、男性(1.98、1.12-3.51)だった。一方、入院前の生物学的製剤や分子標的薬の使用(オッズ比、95%信頼区間:0.93、0.56-2.27)や入院前のステロイドの使用(オッズ比、95%信頼区間:1.45、0.66-3.02)は従来の抗リウマチ薬使用と比較して死亡リスク因子とはならなかった(表3)。退院時ADL悪化リスク因子は入院時の軽度から中等度ADL障害(オッズ比、95%信頼区間:2.81、0.49-4.54)だった。一方、生物学的製剤や分子標的薬の使用は退院時のADL低下を抑制する因子だった(オッズ比、95%信頼区間:0.44、0.22-0.80)(表4)。

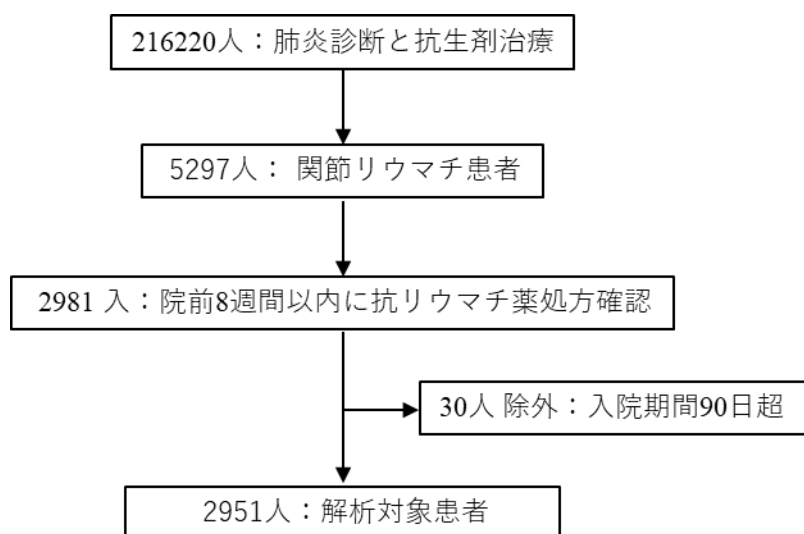
D. 考察

関節リウマチ患者の肺炎は主に入院時の患者背景(性別、ADL、肺炎重症度)が生命予後の悪化へ影響する。入院直近の関節リウマチ治療である抗リウマチ薬(生物学的抗リウマチ薬や分子標的薬、従来型抗リウマチ薬)やステロイドの使用は肺炎の予後悪化要因とならないことが当研究からわかった。

関節リウマチが背景にある患者においても通常の肺炎診療と同様に入院時ADLや肺炎重症度をもとに診療を行うことで問題ないといえた。関節リウマチ患者の肺炎の死亡リスク因子、退院時ADL

図表

図1. 対象患者選択過程



低下のリスク因子に入院時ADL障害があったこと、さらに退院時ADL低下抑制因子として積極的な抗リウマチ薬治療である生物学的抗リウマチ薬の使用があったことから日常診療からADL障害をきたさないことに留意し治療を実施していくことが大切であることも示唆された。

E. 結論

関節リウマチ患者が肺炎に罹患した際は、関節リウマチ治療内容に関わらず入院時のADLや肺炎重症度に応じて診療を行える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

2018年アメリカリウマチ学会 ポスター発表。

論文投稿準備中

参考文献

- 1) Frederick Wolfe et al. Arthritis & Rheum. 2006; 54: 628.
- 2) Huifeng Yun et al. Arthritis & Rheum. 2016; 68: 56.
- 3) J. R. CURTIS et al. Arthritis Care & Research. 2014; 60: 990.
- 4) Huifeng Yun et al. Ann Rheum Dis. 2015;74: 1065.

表1. 患者背景

患者背景	
病院数	878
性別 男性 (%)	1099(37.2)
年齢平均 (標準偏差:SD)	73.8(10.2)
BMI平均 (SD)	20.7(3.9)
入院時Barthel index中央値 (四分位点: IQR)	69(45, 90)
喫煙者数 (%)	823(30.7)
併存疾患 (%)	
糖尿病	598(20.3)
COPD	234(8.0)
間質性肺炎	456(15.5)
虚血性心疾患	139(4.7)
高血圧	626(21.2)
慢性心不全	322(10.9)
悪性腫瘍	175(5.9)
慢性腎臓病	116(3.9)
関節リウマチ治療	
ステロイド (%)	969(32.8)
ステロイド投与量(プレドニゾロン換算mg/日)	6.4
従来型抗リウマチ薬	
メトトレキサート	1036(35.1)
メトトレキサート投与量(mg/週)	6.7
サラゾスルファピリジン	935(31.7)
生物学的抗リウマチ薬、分子標的薬	
インフリキシマブ	41(7.3)
エタネルセプト	142(25.4)
アダリムマブ	26(4.6)
トシリズマブ	127(22.7)
アバタセプト	133(23.8)
セルトリズマブペゴル	19(3.4)
ゴリムマブ	57(10.2)
トファシチニブ	10(1.8)
リツキシマブ	5(0.9)
肺炎重症度(%)	
軽症	691(23.8)
中等症	1724(59.4)
重症	285(9.8)
最重症	201(6.9)

表2. 診療行為と退院時アウトカム

診療行為内容	
抗生剤投与日数 (IQR)	9 (7-12)
酸素投与 (%)	1525 (51.7)
人工呼吸器使用 (%)	98 (3.3)
ICU使用 (%)	27 (0.9)
アウトカム	
入院中総死亡患者数 (%)	125 (4.2)
肺炎による入院中死亡患者数 (%)	89 (3.0)
退院時Barthel index 中央値 (IQR)	90 (80, 100)
退院時Barthel indexの変化 (%)	
不変	1340 (51.2)
改善	1146 (43.8)
悪化	130 (5.0)
退院後再入院患者数 (%)	66 (2.2)

表3. ロジスティック回帰分析による退院時総死亡リスク因子の評価

	オッズ比	95%信頼区間	p値
1年以内の肺炎入院歴	0.69	0.32 - 1.38	0.31
男性 (reference: 女性)	1.98	1.12 - 3.51	0.02
BMI < 18.5	1.79	1.11 - 2.90	0.02
喫煙者	1.47	0.81 - 2.62	0.2
入院時ADL障害			
ADL障害なし	Ref.		
重度ADL障害	9.12	2.26 - 33.2	< 0.0001
肺炎重症度			
軽症から中等症	Ref.		
重症から最重症	3.13	1.92 - 5.11	< 0.0001
併存症			
慢性閉塞性肺疾患	0.65	0.26 - 1.48	0.32
間質性肺炎	0.96	0.46 - 1.86	0.91
慢性心不全	1.53	0.82 - 2.74	0.17
虚血性心疾患	1.49	0.59 - 3.33	0.38
慢性腎臓病	1.14	0.54 - 2.16	0.91
悪性腫瘍	0.86	0.30 - 2.06	0.75
糖尿病	0.67	0.33 - 1.22	0.20
高血圧	0.60	0.28 - 1.18	0.14
消化管潰瘍	0.87	0.19 - 2.73	0.83
関節リウマチ治療			
従来型抗リウマチ薬	Ref.		
生物学的抗リウマチ薬、分子標的薬	0.93	0.56 - 2.27	0.83
ステロイド	1.45	0.66 - 3.02	0.34

表4. ロジスティック回帰分析による退院時ADL低下リスク因子の評価

	オッズ比	95%信頼区間	p値
1年以内の肺炎入院歴	1.22	0.67 - 2.10	0.50
男性 (reference: 女性)	0.84	0.50 - 1.40	0.51
BMI < 18.5	1.28	0.83 - 1.96	0.26
喫煙者	1.19	0.71 - 1.97	0.51
入院時ADL障害	1.28	0.65 - 2.45	0.47
障害なし	Ref.		
軽度から中等度障害	2.81	1.65 - 4.80	0.0002
重度障害	1.28	0.65 - 2.45	0.47
肺炎重症度			
軽症から中等症	Ref.		
重症から最重症	1.21	0.69 - 2.02	0.49
併存症			
慢性閉塞性肺疾患	0.41	0.13 - 1.04	0.07
間質性肺炎	0.91	0.48 - 1.61	0.76
慢性心不全	1.68	0.96 - 2.81	0.07
虚血性心疾患	1.46	0.59 - 3.13	0.39
慢性腎臓病	1.85	0.79 - 3.82	0.15
悪性腫瘍	1.57	0.70 - 3.12	0.25
糖尿病	0.81	0.47 - 1.34	0.42
高血圧	1.31	0.81 - 2.05	0.25
消化管潰瘍	0.38	0.06 - 1.28	0.13
関節リウマチ治療			
従来型抗リウマチ薬	Ref.		
生物学的抗リウマチ薬、分子標的薬	0.44	0.22 - 0.80	0.006
ステロイド	1.30	0.58 - 2.61	0.50