

令和4年度厚生労働科学研究費補助金 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))  
難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究  
分担研究報告書

アンメットニーズ検証を目的としたナショナルデータベースおよび小児慢性特定疾病・指定難病データベースによる医療実態の把握に関する研究 総括

研究代表者

宮前 多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授

研究分担者

井上 永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授  
井上 祐三朗 千葉大学大学院医学研究院総合医科学 特任講師  
酒井 良子 明治薬科大学 公衆衛生・疫学研究室 准教授  
井澤 和司 京都大学医学部附属病院 小児科 助教  
森 雅亮 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 教授  
西小森 隆太 久留米大学小児科 准教授  
岸田 大 信州大学医学部附属病院、脳神経内科、リウマチ・膠原病科 講師  
吉藤 元 京都大学医学部附属病院内科学講座臨床免疫学 講師  
山路 健 順天堂大学医学部・大学院医学研究科膠原病内科学講座 教授

研究協力者

清水 正樹 東京医科歯科大学 小児地域成育医療学講座 講師  
杉原 毅彦 聖マリアンナ医科大学 医学部 准教授  
田中 孝之 日本赤十字社大津赤十字病院 小児科 副部長  
松下 雅和 順天堂大学 医学部膠原病内科学講座 准教授  
光永 可奈子 千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科 医員  
山崎 晋 順天堂大学附属順天堂医院小児科・思春期科 非常勤助教  
檜崎 秀彦 日本医科大学 小児科学教室 准教授  
平野 亨 西宮市立中央病院内科／大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学 部長／招聘教授  
住友 秀次 神戸市立医療センター中央市民病院膠原病・リウマチ内科 医長  
横川 直人 日野市立病院総合内科／東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科 部長／医長

研究要旨

本研究分担班は、本研究班の目的である代表的難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズ (UMN) に関する診療実態を検証するために以下の検討を実施した。

- 1. データベース解析での検証を前提とした医療者のアンメットニーズの創出**  
若年性特発性関節炎/関節リウマチ (JIA/RA)、高安動脈炎 (TAK)、クリオリピン関連周期熱症候群 (CAPS)、全身性エリテマトーデス (SLE)、抗リン脂質抗体症候群 (APS) を対象とし、医療者において想定される UMN 案を小児リウマチ医およびリウマチ内科医から収集、内容によるカテゴリ化、データベース解析に適応可能な UMN を創出した。
- 2. アンメットニーズ検証を目的としたナショナルデータベースによる医療実態の把握に関する研究**  
上記疾患においてナショナルデータベースを用いて各疾患定義を満たした集団における治療薬の処方割合、臨床検査実施率、薬剤費を明らかにした。
- 3. アンメットニーズ検証を目的とした小児慢性特定疾病・指定難病データベースによる医療実態の把握に関する研究**

指定難病データを用いて、JIA、TAK、CAPS における各疾患の病型、治療薬の使用実態等を記述し、いずれの疾患においても生物学的製剤などの高額医薬品が高率に使用されている実態が明らかとなった。

#### 4. アンメットニーズ検証を目的とした、JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 1：30 歳未満の関節型若年性特発性関節炎・関節リウマチの比較検討

30 歳以下の関節型若年性特発性関節炎 (aJIA) の診療実態として治療薬の処方割合および医療費を算出し同年代の関節リウマチ (RA) の診療と比較した結果、aJIA 診療は b/tsDMARDs 処方割合が大きく増加し RA よりも医療費が高く推移したことが明らかとなった。

#### 5. アンメットニーズ検証を目的とした、JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 2：小児リウマチ性疾患の有病率および罹患率

本邦における小児リウマチ性疾患 (JIA、RA、SLE、APS、成人発症スチル病、Sjögren 症候群、若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病、Behçet 病、全身性強皮症、TAK、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎)、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) の患者数・有病率の推定を行った。今後、疾患定義のバリデーションの必要性があることがわかった。

### A. 研究目的

難治性・希少免疫疾患患者における治療は、生物学的製剤等の新規薬剤の登場と病態理解により飛躍的に進歩した。その一方で既存治療では疾患制御が困難な難治例も存在する。また、医療の進歩に伴って小児発症慢性疾患症例が原疾患およびその合併症や後遺症を有しながら成人期を迎える症例も増加している。しかしながら難治性・希少免疫疾患患者では診療内容とその質、医療費などの診療実態は十分に把握されていない。そこで本分担研究班では、難治性・希少免疫疾患における医療者のアンメットニーズ (UMN) の検証を目的として、ナショナルデータベース、指定難病データ、JMDC claims database を用いて各疾患の診療実態を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

本研究班は 1) 自己綿製疾患、2) 血管炎症候群、3) 自己炎症疾患の 3 つの疾患群別分担研究班に分かれているが、本分担研究班はそれぞれの疾患別研究分担班の協力の下で以下のテーマについて研究を実施した。

#### 1. データベース解析での検証を目的とし

#### た医療者のアンメットニーズの創出

若年性特発性関節炎/関節リウマチ (JIA/RA)、高安動脈炎 (TAK)、クリオリピン関連周期熱症候群 (CAPS)、全身性エリテマトーデス (SLE) と抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者における想定される UMN 案を、小児リウマチ医 8 名およびリウマチ内科医 8 名の合計 16 名より収集、カテゴリーに分類し、データベースで解析可能なものを選択したのち、解析に適した対象データベースを検討した。16 名の医療者により UMN 案の優先順位を付与した。

#### 2. アンメットニーズ検証を目的としたナショナルデータベースによる医療実態の把握に関する研究

厚生労働省から提供されたナショナルデータベース (NDB) (2019 年 4 月から 2020 年 3 月) を用いて JIA/RA、TAK、CAPS、SLE と APS 患者を定義し、各対象疾患における想定される医療者の UMN に基づいて治療薬の処方割合等の診療実態を記述した。

#### 3. アンメットニーズ検証を目的とした小児慢性特定疾病・指定難病データベースによる医療実態の把握に関する研究

JIA、TAK、CAPS において各疾患研究班か

ら提案された UMN 案を検証するために指定難病患者データを用いて解析を実施した。なお、小児慢性特定疾病データはデータ集積が不十分だったため解析不可能だった。

#### 4. アンメットニーズ検証を目的とした JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 1: 30 歳未満の関節型若年性特発性関節炎・関節リウマチの比較検討

30 歳以下の関節型若年性特発性関節炎 (aJIA) 患者と RA 患者を ICD10 コードと処方薬のデータを用いて定義し 2015 年度から年度毎に抗リウマチ薬 (DMARDs)、副腎皮質ステロイド (GC) の処方割合と医療費を算出しその推移を比較した。

#### 5. アンメットニーズ検証を目的とした JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 2: 小児リウマチ性疾患の有病率および罹患率

2010 年度から 2020 年度における JIA、RA、成人発症スチル病 (AOSD)、SLE、APS、Sjögren 症候群 (SS)、若年性皮膚筋炎 (JDM)、混合性結合組織病 (MCTD)、Behçet 病 (BD)、全身性強皮症 (SSc)、TAK、結節性多発動脈炎 (PAN)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の各疾患定義を満たした人数から有病率 (/10 万人) を算出した。

### C. 結果

#### 1. データベース解析での検証を目的とした医療者のアンメットニーズの創出

最終的に創出された UMN 案は、JIA/RA では 35 件、TAK では 27 件、CAPS では 7 件、SLE/APS では 20 件でいずれの疾患において優先度のスコアが高かったものは医療の内容 (薬剤) であった。

#### 2. アンメットニーズ検証を目的としたナショナルデータベースによる医療実態の把握に関する研究

##### <JIA/RA>

疾患定義に合致した人数は JIA 19,880 人、20 歳以上の RA 830,376 人だった。治療薬の処方割合、薬剤費、合併症 (高血圧、糖尿病、骨粗鬆症等) の有病率、検査・関節手術の実施割合を算出した。生物学的製剤の処方割合は JIA36.7%、RA25.5%と JIA の方が高い傾向だった。また一人あたりの薬剤費 (/月) は JIA が RA の 2.8 倍だった。

##### <TAK>

疾患定義に合致した人数は 7,426 人だった。処方割合、薬剤費、合併症 (高血圧、糖尿病、骨粗鬆症等) の有病率を算出した。トシリズマブが処方された患者の割合は 16.0%、2017 年に本疾患に承認された皮下注射製剤は 14.8%、保険適用外である点滴製剤は 1.4%で処方されていた。

##### <CAPS>

疾患定義に合致した人数は 172 人だった。カナキヌマブが処方された患者の割合は 62.2%、CAPS に特徴的な併存症である難聴は 25.6%、アミロイドーシスは 28.5%だった。

##### <SLE/APS>

疾患定義に合致した人数は SLE では 74,277 人、原発性 APS では 16,216 人だった。SLE における経口グルココルチコイドの処方割合は 89.1%、ヒドロキシクロロキンは 21.4%、リツキシマブは 0.6%だった。原発性 APS における低用量アスピリンの処方割合は 72.8%、ワルファリンカリウムは 31.5%だった。

#### 3. アンメットニーズ検証を目的とした小児慢性特定疾病・指定難病データベースによる医療実態の把握に関する研究

指定難病データを用いて以下の結果を得た。

##### <JIA>

新生児年齢が 20 歳以上 30 歳未満の JIA (指定難病名: 全身型 JIA (sJIA)・関節型 JIA・強直性脊椎炎) 患者のうち、不適

当な病型分類が記入された症例を除外した 322 例における病型分類は、全身型 JIA が 35%と最も多く、次にリウマチ因子陽性多関節炎 29%が多かった。cDMARDs およびの使用経験を有する患者の割合は、小児期発症 AS では約 60%に留まっていたが他の病型においては 85-90%以上だった。bDMARDs の使用経験を有する患者の割合は全ての病型において 85%以上だった。

#### <TAK>

3,290 例を解析対象とし、発症年齢は 20-24 歳が最も多かった。bDMARDs が処方された患者の割合は新規発症例、全症例でそれぞれ 17%、24%で、そのうちトシリズマブが最も多かった。全症例の 66%が重度の臓器障害を認めていた。

#### <CAPS>

63 例を解析対象とし、そのうち 78%の症例にカナキヌマブが使用され、61%が著効と評価されていた。

### 4. アンメットニーズ検証を目的とした JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 1: 30 歳未満の関節型若年性特発性関節炎・関節リウマチの比較検討

JMDC claims database の母数が充実してきた 2015 年度から 2020 年度において関節型若年性特発性関節炎 (aJIA) と RA の治療薬の処方割合と医療費を算出した。csDMARDs の処方割合は aJIA、RA 共に減少傾向だった。また両疾患において最も多く処方されていた csDMARDs はメトトレキサートだった。aJIA においては MTX 以外の csDMARDs が処方されていた患者の割合は 25-36%だった。b/tsDMARDs の処方傾向は、RA では 37-41%と大きな変化は認められなかった一方で aJIA では 40-54%と近年増加傾向を示した。aJIA において b/tsDMARDs の保険適用外処方率は近年増加傾向だった。グルココルチコイドの処方割合は aJIA、RA 共に減少傾向であり、服用期間として aJIA

で最も多かったのは 4-8 ヶ月、RA では 4 ヶ月未満だった。さらに、aJIA の医療費については 2016 年度以降、RA と比較して 1.4-2.5 倍高く有意差が認められた。

### 5. アンメットニーズ検証を目的とした JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 2: 小児リウマチ性疾患の有病率および罹患率

2020 年度における各疾患の推定患者数と推定有病率 (/10 万人) [95%信頼区間]を算出した。

#### D. 考察

##### 1. データベース解析での検証を目的とした医療者のアンメットニーズの創出

データベースを用いて代表的難治性・希少免疫疾患の診療実態を検討するために小児リウマチ医とリウマチ内科医から各疾患について UMN 案を収集し、データベースで検討可能なものを選別し、優先順位をつけたことで医療者の UMN とした。とくに優先度が高かったものは医療の内容 (薬剤) で、処方実態を検証することが求められた。薬剤の処方実態を把握することで小児への適用拡大の必要性を検討し、今後 UMN の解決に繋げる必要がある。レセプトデータはその規模は大きい臨床データは一切含まれない一方で指定難病データは重症度などの情報も含む。それぞれのデータの利点と限界点を考慮して UMN を検証することが重要である。

##### 2. アンメットニーズ検証を目的としたナショナルデータベースによる医療実態の把握に関する研究

本邦での代表的難治性・希少免疫疾患の診療実態を全国規模で初めて記述したことで治療薬や検査の診療実態等が明らかになった。今回、各疾患定義には傷病名と治療薬の処方情報を使ったが、正確な患者定義をするにはレセプト情報における疾患定義の妥当性の検証が必要となる。また、疾患活動性や病型などの臨床情報は一切含まれないため治療内容

の妥当性は不明であるものの選択バイアスの影響は最も少なく、我が国全体の診療実態を示している点は意義がある。今回、データ提供が予定の時期よりも大きく遅れたことで残された課題も多々ある。

### 3. アンメットニーズ検証を目的とした小児慢性特定疾病・指定難病データベースによる医療実態の把握に関する研究

今回検討した JIA、TAK、CAPS いずれにおいて bDMARDs などの高額医薬品が高率に使用されていることがあきらかとなった。NDB および JMDC を用いた結果と本結果を統合し、データベースの解析で裏付けられた UMN と課題を提起していく予定である。

### 4. アンメットニーズ検証を目的とした JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 1

aJIA 診療における b/tsDMARDs 処方割合の増加は診療の手引きやハンドブックの刊行、2018 年度の指定難病登録が影響したと考えられた。また、aJIA の医療費・薬剤費は RA と比べても高額であり、今後は費用対効果を検証し治療の妥当性を検証していく必要がある。用いた JMDC claims database は大企業の被用者とその家族のレセプトデータであることから選択バイアスの影響が考えられ、b/tsDMARDs が経済的理由で使用出来ない患者は少なかった可能性が考えられる。

### 5. アンメットニーズ検証を目的とした JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 2

0-19 歳の推定患者数および有病率を算出したが、既報と比べて隔たりが認められた。その理由としては薬剤処方のためのレセプト病名の使用が考えられた。他疾患の確定病名を除外すると著しく人数が減少する疾患もあることからレセプトデータでのこれら疾患定義の妥当性を検証する必要があることがわかった。

## E. 結論

本分担研究班では、難治性・希少免疫疾患におけるデータベース解析に特化した医療者の UMN を創出した。さらにその検証を目的として、ナショナルデータベース、指定難病データ、JMDC claims database を用いて各疾患の診療実態を明らかにした。今後は、UMN の解決に繋げていくためのさらなる検討と議論が必要である。