

NDB および自治体医療介護連結データを用いた臨床疫学研究

研究分担者 康永秀生 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 教授
研究協力者 松居宏樹 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 助教

研究要旨

【目的】臨床系研究者でも利用可能なデータセットの開発に先立ち、実際のデータ分析の実施を通じたデータ分析上の課題の整理が必要である。本分担研究班は令和3年度において、NDB および自治体医療介護データを用いて、以下の臨床疫学研究を実施した。(i) NDB を用いた薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) の有病割合、発生率、リスクファクターの探索、(ii) 自治体医療介護連結データを用いた要介護状態の高齢者に対する人工呼吸管理の発生率と1年後転帰。

【方法】(i) NDB を用いて、後ろ向きコホート研究を実施した。2015年4月から2018年12月に新たに骨吸収抑制剤を使用した患者を対象とした。主要アウトカムはMRONJの発症である。時間依存性Cox比例ハザード回帰分析を行い、MRONJ発症のリスク因子を検討した。

(ii) 栃木県医療介護レセプトデータベースを用いて、2014年6月から2018年2月までの65歳以上登録者のうち、挿管下人工呼吸管理を受けた患者を同定した。人工呼吸管理の発生率と1年後転帰を人工呼吸管理前の要介護度によって層別して評価した。

【結果】(i) 研究対象患者は2,819,310人であり、2,664,104人(94.5%)が骨粗鬆症、155,206人ががんであった。骨粗鬆症患者では1,603人(0.06%)、がん患者では2,274人(1.47%)がMRONJを発症した。MRONJの発症は、口腔内の状態不良(抜歯を含む)、年齢、男性、薬剤の種類、併用薬剤、併存疾患、がんの種類、地域と関連していた。

(ii) 65歳以上登録者593,990人のうち、6,352人(1.1%)が挿管下人工呼吸管理を受けた。人口10万人当たりの人工呼吸管理の年間発生率の平均は、全体で322人、要支援1では659人、要介護5では1685人であった。人工呼吸管理から1年以内の死亡率は、支援なし、要支援1-2、要介護度1-3、要介護度4-5の患者で、それぞれ54.7%、56.5%、70.6%、76.8%であった。人工呼吸管理後に要介護度が改善した症例はほとんどいなかった。

【結論】(i) MRONJの有病率および発症率は低かったが、先行研究より高い値であった。口腔状態の悪さはMRONJの発症と関連していた。MRONJを予防するためには、不良な口腔衛生状態を改善することが重要な可能性がある。(ii) 要介護度1-5の患者が人工呼吸管理を受けた場合、70-75%が1年以内に死亡し、要介護度が改善することはほとんどなかった。以上を踏まえて2022年度には、NDB、介護DBの利用者の視点から、どのようなデータセットを開発すれば研究者の様々なニーズに応えられるか、その利用可能性の検討を行い、その上で複数のデータセット開発を行う予定である。

A. 研究目的

本研究班は「健康・医療・介護分野の大規模データの利活用を推進する」ことを目的に、レセプト情報等データベース（NDB）、要介護認定情報・介護レセプト情報（介護DB）、および両者の連結情報から、より利用者にとって使いやすいデータセットの開発を目指すものである。

これらのデータは容量が膨大であること、データの構造が複雑であること等から、データの構造や操作を知悉した研究者でなければ解析を行うのは容易ではなく、医療者等いわゆる臨床系の研究者だけでは取り扱いが困難なデータとなっている。

研究全体の課題の一つとして、臨床系研究者でも利用可能なデータセットの開発が挙げられる。2022年度にデータセットの開発を進める予定であるが、それに先立ち、実際のデータ分析の実施を通じたデータ分析上の課題の整理が必要である。

本分担研究班（東京大学）では、NDBを用いた臨床疫学研究、ならびに、研究分担者（康永秀生）が併任する自治医科大学データサイエンスセンターの協力を得て利用している栃木県医療介護連結データを用いた臨床研究を進めている。2021年度における成果を以下に2点報告する。

(i) 薬剤関連顎骨壊死の有病割合、発生率、リスクファクターの探索

薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）は、骨吸収抑制剤の重大な有害事象として大きな関心を集めている。MRONJの患者は、激しい痛み、摂食機能の悪化、QOLの悪化を経験する。近年、骨吸収抑制剤による骨粗鬆症、がん治療は世界中で増加傾向にある。骨粗鬆症患者のMRONJ有病率は0.001%から0.1%であり、がん患者の有病率は0.7%から6.7%である。しかし、これらの先行研究は、限られた研究デザイン（ケースシリーズやケースクロスオーバースタディ）のため、偏った結果を提供している可能性がある。

MRONJ発症のリスクファクターとしては、抜歯、不適合義歯、歯周病、高齢、コルチコステロイドの使用、貧血、甲状腺機能亢進症、糖尿病およびベバシズマブやスニチニブなどの血管新生阻害薬が挙げら

れる。しかし、これらの報告されたリスクファクターは、MRONJの稀少性から議論のあるところである。

正確な有病率や発症率を明らかにし、MRONJの危険因子を特定することは、骨粗鬆症や悪性腫瘍の治療を成功させるために極めて重要である。本研究では、骨粗鬆症とがんの患者におけるMRONJの有病率、発症率、危険因子について検討した。先行研究の限界を克服するために、NDBを用いた。

(ii) 要介護状態の高齢者に対する人工呼吸管理の発生率と1年後転帰

人工呼吸管理は救命に不可欠な治療である。その一方、特に身体機能障害や認知障害をもつ要介護状態の高齢者では、人工呼吸管理は明確な利益なしに苦痛を長引かせ、家族や社会全体の負担を増大させる可能性がある。そのため、入手可能な最善のエビデンスに基づいて患者家族と人工呼吸管理の適応について話し合うことが重要である。しかしながら、要介護状態の高齢者に対して、人工呼吸管理をおこなった後の転帰についてのエビデンスは我々の知る限り存在しなかった。本研究は、要介護度で層別した65歳以上高齢者に対する挿管下人工呼吸管理の発生率と1年後転帰を明らかにすることによって、人工呼吸管理の適応を患者家族と話し合うためのエビデンスを提供し、かつ日本における要介護状態の高齢者に対する人工呼吸管理の現状を理解することを目的とした。

B. 研究方法

(i) 薬剤関連顎骨壊死の有病割合、発生率、リスクファクターの探索

NDBを用いて後ろ向きコホート研究を実施した。本研究のデータは、2013年4月から2019年12月まで収集した。

2015年4月から2018年12月に、日本で承認されたすべての骨吸収抑制剤（BP剤、RANKL阻害剤）を新規に使用した患者を研究対象とした。本研究の主要アウトカムは、MRONJの初回発生である。MRONJの3つの疾患コードのいずれかを少なくとも3カ月連続で有していた患者をMRONJ発

症と定義した。観察期間は、骨吸収抑制剤の最初の処方月から、MRONJ の発生、死亡、観察終了（健康保険請求データなし）、研究期間終了（2019 年 12 月）のいずれか先に発生した時点までとした。

患者のベースライン特性は、年齢、性別、原疾患、薬剤の種類、併存疾患、併用薬剤、歯科処置、ベースライン期間の地理的な場所とした。

MRONJ の発生率は、MRONJ の患者数を全患者の観察年数（人年）で割った値として算出した。

ベースライン特性と MRONJ 発症の関連を評価するため、骨粗鬆症とがんの患者を層別化し、骨吸収抑制剤を開始してから MRONJ が初めて発症するまでの時間依存型 Cox 比例ハザード回帰分析を実施した。年齢、性別、原疾患、薬剤の種類、併存疾患、併用薬剤の使用、歯科治療で調整した。

有意性の閾値は $p < 0.05$ とした。すべての解析は R 3.0.1（R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria）を用いた。

(ii) 要介護状態の高齢者に対する人工呼吸管理の発生率と 1 年後転帰

栃木県医療介護レセプトデータベースを用いた記述疫学研究である。栃木県医療介護レセプトデータベースは栃木県の医科レセプトデータと介護レセプトデータの 2 つを統合したデータベースである。栃木県内の国民健康保険と後期高齢者医療保険の加入者全員が登録されており、栃木県に住む 65 歳以上のほぼ悉皆データベースである。

2014 年 6 月から 2018 年 2 月までの 65 歳以上登録者のうち、挿管下人工呼吸管理を受けた患者を同定した。本研究における挿管下人工呼吸管理の定義は医科診療報酬「J045 人工呼吸」の算定とし、観察期間中の初回の人工呼吸管理を対象とした。

主要評価項目は人口 10 万人当たりの人工呼吸管理の発生率と 1 年後転帰（死亡または要介護度の変化）とした。人工呼吸管理前の要介護度によって層別して評価した。人工呼吸管理前の要介護度で層別した

Kaplan-Meier 曲線も作成した。

C. 研究結果

(i) 薬剤関連顎骨壊死の有病割合、発生率、リスクファクターの探索

解析対象患者は 2,819,310 人（骨粗鬆症患者 2,664,104 人、がん患者 155,206 人）だった。

表 1 に示すとおり、骨粗鬆症患者のうち 1,603 人（0.06%）が MRONJ を発症し、発症率は 10 万人年当たり 22.9 であった。また、がん患者では 2,274 人（1.47%）が発症し、発症率は 10 万人年当たり 1231.7 だった。

骨粗鬆症患者における MRONJ の発症と有意に関連する変数は、高齢、骨吸収抑制薬の種類、関節リウマチ、神経系疾患、貧血、骨折、コルチコステロイド使用、免疫抑制療法、血糖降下薬使用、歯周病治療、骨吸収抑制剤使用前後の抜歯、地理的位置であった。がん患者における MRONJ の発症と有意に関連する変数は、高齢、男性、デノスマブ使用、がんの種類、認知症、腎不全、コルチコステロイド使用、ベバシズマブ使用、不適合義歯の調整、非根管治療、骨吸収抑制剤使用前後の抜歯、および地理的位置であった。

(ii) 要介護状態の高齢者に対する人工呼吸管理の発生率と 1 年後転帰

調査期間中に栃木県医療介護レセプトデータベースに登録された 65 歳以上高齢者 593,990 人のうち、侵襲的人工呼吸を受けたのは 6,352 人（1.1%）だった。挿管下人工呼吸を受けた患者 6,352 人の特徴は、平均年齢は 81.2 歳（標準偏差 7.6）、男性が 55.5% であった。要介護なし、要支援 1-2、要介護 13、要介護 45 の患者の割合は、それぞれ 55.5%、6.7%、23.5%、14.2% であった。人口 10 万人当たりの人工呼吸管理の年間発生率は 322 人（95% 信頼区間 314-330 人）であった。要介護度別の発症率平均値は、要支援 1 の 659 人から要介護 5 の 1685 人と要介護度が上がるにつれて増加した（図 1）。要介護なし、要支援 1-2、要介護 13、要介護 45 の患者における 1 年後死亡率は、それぞれ 54.7%、56.5%、70.6%、76.8% であっ

た。Kaplan-Meier 曲線によると、死亡患者の約半数は人工呼吸の開始直後に発生しており、要介護 13、要介護 45 の患者は急性期を脱した後も死亡する患者が多かった (図 2)。人工呼吸管理後の要介護度悪化の割合は、要介護なし、要支援 1-2、要介護 13、要介護 45 で、それぞれ 20.4%、35.5%、20.1%、1.5%であった。要介護度が改善した患者はほとんどいなかった。

D. 考察

(i) 薬剤関連顎骨壊死の有病割合、発生率、リスクファクターの探索

本研究では、骨吸収抑制剤を服用している患者における MRONJ の有病割合、発症率およびリスクファクターについて検討した。本研究では、骨粗鬆症とがんの患者における MRONJ の発生率は、他国の報告よりも高かったが、ハンガリーの全国調査の結果と一致した。本研究とハンガリーの研究はいずれも、医療データベースを用いた全国規模の後ろ向きコホートに基づくものであった。症例報告ベースの研究では医師や患者の自己報告に依存するため、過小報告が発生した可能性がある。

本研究では、骨粗鬆症群、がん群ともに、骨吸収抑制剤使用後の抜歯回数が MRONJ 発症に最も関連する変数であり、先行研究と一致した。また、我々の研究では、薬を使う前に抜歯、合わない入れ歯の調整、歯周病治療などの歯科処置を行うことが MRONJ と関連していることが示された。歯科治療の補正ハザード比は、併存疾患や薬剤の併用など、患者の他の人口統計学的データに比べ、高かった。

本研究では、骨粗鬆症群、がん群のいずれにおいても、口腔内の状態の悪さが MRONJ の発症に関連していた。患者の属性や併存疾患とは異なり、口腔内環境の悪化は患者自身や歯科医療従事者によって改善することが可能である。したがって、患者の口腔内の状態を改善し、MRONJ を予防するためには、医科と歯科の専門家によるチーム編

成が不可欠であると考えられる。

本研究は、選択バイアスや報告バイアスがほとんどなく、骨吸収抑制剤を服用しているこれまでで最大の患者集団を観察したため、先行研究よりも正確なデータを得ることができたと考えられる。さらに、本研究は患者数が多いため、MRONJ のいくつかの危険因子を直接比較した最初の報告である。

(ii) 要介護状態の高齢者に対する人工呼吸管理の発生率と 1 年後転帰

本研究の重要な知見は以下である。

(1) 人工呼吸管理の発生率は要介護度が高くなるにつれて増加し、要介護 4-5 で最も高かった。

(2) 要介護 1-5 の患者が侵襲的人工呼吸を受けた場合、約 70-75%の患者が 1 年以内に死亡した。

(3) 要介護状態の高齢者は人工呼吸を行ったあとは要介護度が悪化し、改善することはほとんどない。

本研究結果から、要介護 1-3 または要介護 4-5 の高齢者の人工呼吸管理発生率は、要介護なしの高齢者に比べて 6-8 倍高いことが明らかになった。スペインにおける 65 歳以上の人工呼吸管理発生率は、全体と要介護を必要とする認知症患者で、それぞれ人口 10 万人当たり年間 253 人と 7 人であった。したがって、本研究は、日本において、終末期にある要介護状態の高齢者にも人工呼吸管理が積極的に行われている事実を示唆するものであった。

本研究では、要介護 1-5 の高齢者が人工呼吸管理を受けると 1 年後死亡率は約 70-75%と非常に悪く、要介護なしまたは要支援の患者より 20%近く死亡率が高かった。米国の先行研究では、人工呼吸管理を受けた患者のうち、認知症と診断された患者の 1 年死亡率は、そうでない患者と比較して良好であるか差がないことが観察されている。この米国での所見は、人工呼吸管理を使用するかどうかを決定する際に、患者家族との話し合いを考慮した結果としての患者への適応選択が重要な役割を果たしている可能性を示唆した。したがって、要介護度によって死亡率に明らかな差がある本研究の結果は、本邦における人工呼吸管理に対す

る患者の適応選択が行われていないことを表しているのかもしれない。また本研究の結果は、患者家族との侵襲的介入後の目標についての話し合いを促進することにより、要介護状態にある高齢者に対する不要な人工呼吸管理を減らすことができる可能性を示唆した。

E. 結論

(i) 薬剤関連顎骨壊死の有病割合、発生率、リスクファクターの探索

骨粗鬆症、がんの治療を受けている患者における MRONJ の有病率、発症率は、過去の報告よりも高かった。また、歯周病、義歯の不適合、抜歯など、骨吸収抑制剤を処方する前の口腔内状態の悪さは MRONJ と関連していた。口腔衛生状態の悪い患者へのサポートに重点を置くことにより、MRONJ を予防できる可能性がある。

(ii) 要介護状態の高齢者に対する人工呼吸管理の発生率と1年後転帰

要介護度1-5の患者が人工呼吸管理を受けた場合、70-75%が1年以内に死亡し、要介護度が改善することはほとんどなかった。本研究結果は、要介護状態にある高齢者に対して人工呼吸を開始するかどうかの適応選択に対して、患者・家族・医療従事者との共有意思決定の議論を促進するエビデンスを提供する。

(iii) 今後の研究への発展

本研究結果から、NDB データは比較的まれな疾患に対しても、そのデータ規模の大きさから、一定以上の症例数を確保でき、疾病の有病割合、発生率、リスクファクターの探索研究が可能であることが分かった。その一方、疾病の重症度に関するデータが含まれないことから、治療の効果比較研究は困難であることが想定された。

医療介護連結データの利用にあたっては、それぞれのデータの特性を理解した上で、研究の目的に沿うデータ項目をデータベースから選択し、分析モデルに適切に変数投入する必要がある点が明らかになった。特に介護データにおけるキー変数である要介護度のデータは時間依存性に変化するため、

その取扱いに注意を要する。

以上を踏まえて2022年度には、NDB、介護DBの利用者の視点から、どのようなデータセットを開発すれば研究者の様々なニーズに応えられるか、その利用可能性の検討を行い、その上で複数のデータセット開発を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishimaru M, Ono S, Morita K, Matsui H, Hagiwara Y, Yasunaga H. Prevalence, incidence rate and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients with osteoporosis and cancer: a nationwide population-based study in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;S0278-2391(21)01511-1.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 薬剤関連顎骨壊死の有病割合と発生率

	骨吸収抑制剤使用患者 (人)	観察期間 (中央値,四分位範囲)	MRONJ		
			発生数 (人)	有病割合 (%)	発生率 (10万人年)
全患者	2,819,310		3,877	0.138	1254.6
骨粗鬆症の患者	2,664,104	31.0 (20-43)	1,603	0.060	22.9
がん患者	155,206	9.0 (3.0-22.0)	2,274	1.465	1232

図 1. 要介護度で送別した人口 10 万人年当たりの人工呼吸の発生率およびその 95%信頼区間

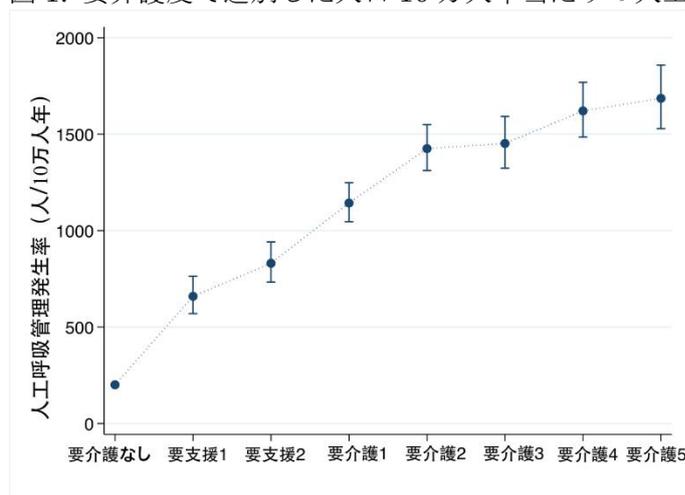
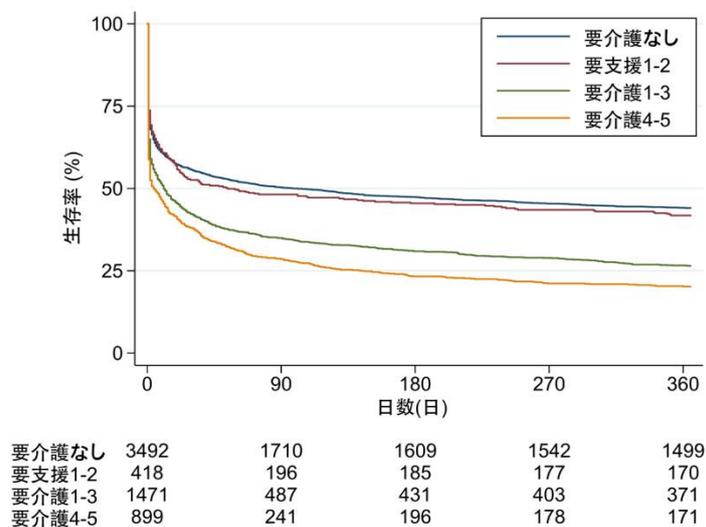


図 2.人工呼吸前の要介護度で層別した 1 年生存率に対する Kaplan-Meier 曲線



要介護なし	3492	1710	1609	1542	1499
要支援1-2	418	196	185	177	170
要介護1-3	1471	487	431	403	371
要介護4-5	899	241	196	178	171