

令和 6 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)

「DPCデータを用いた入院医療の評価・検証及びDPCデータベースの利活用に資する研究」
分担研究報告書

DPC を利用したわが国における関節リウマチ治療におけるメトトレキサートの
有害事象における疫学調査

研究分担者 松田晋哉 産業医科大学 医学部 公衆衛生学 教授
研究協力者 得津慶 産業医科大学 医学部 公衆衛生学 助教
研究協力者 石川雄一 産業医科大学 医学部 第一内科学 非常勤助教
研究協力者 大久保直紀 産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学 助教

研究要旨

関節リウマチにおいては、メトトレキサート(MTX)が標準治療であるものの、時に重篤な有害事象を生じる。その際は活性型葉酸製剤で加療されるが、未だに死亡例が報告されている。その為、本研究では DPC データベースを用いて、関節リウマチに対して MTX を使用し、有害事象のため、活性型葉酸製剤で加療した症例の全国的な疫学を調査することを目的とした。DPC データにおける病名のいずれかに膠原病疾患の確定病名があり、ロイコボリンを使用した症例を抽出し、症例の患者情報、治療内容を検討した。2014 年 4 月から 2020 年 3 月までに 2289 症例が抽出された。60 日死亡率は 14.4%であり、死亡をアウトカムとしたロジスティクス回帰分析においては、グルココルチコイドの使用や抗生剤の使用、人工呼吸器の使用などが有意に死亡と関連していた。患者の背景因子としては、年齢に加え、慢性腎臓病の並存や低 BMI が有意に死亡に関連していた。これらの因子を有する患者においては MTX の治療に注意を要する可能性が示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチ治療においては、メトトレキサート(MTX)はアンカードラッグと位置付けられ、禁忌がない場合は治療の第一選択薬となっている。しかし、MTX は血球減少や間質性肺疾患などの重篤な有害事象を呈することが知られており、時に生命の危機にかかわる。そのため有害事象発生時には、MTX の効果を中和するため、活性型葉酸製剤による治療が行われる(ロイコ

ボリン®レスキュー)。しかし、活性型葉酸の治療を行っても不幸な転帰をたどる症例も未だに存在する。これまで MTX の有害事象に伴う死亡割合の検討に関しては、いくつかの論文が報告されているものの、症例数が少ない点やメトトレキサートの使用の手引きや関節リウマチ診療ガイドラインが整備される以前の検討である点などの問題があり、正確にはわかっていない。近年わが国では研究目的をはじめとした既存デー

タの利用環境が整備されてきており、疫学研究に利用可能となっている。その一つがDPCデータであり、入院患者の性・年齢、入院期間中に医療資源をもっとも必要とした傷病名と併存症、続発症、入退院経路や救急搬送の有無、転帰などのデータが収集されている。そこで本研究では、DPCデータを用いて、わが国におけるメトトレキサートの有害事象による入院の現状を包括的に分析し、どのようなことがリスク要因となりえるのかを検討することを目的としている。

B. 研究方法

分析に用いたデータはDPC参加病院から診断群分類研究支援機構を通じて「DPC制度の適切な運用及びDPCデータの活用に資する研究（研究代表者 伏見清秀）」において収集したデータである。このデータにおける主病名、入院契機病名、再資源病名、併存症病名のいずれかに関節リウマチ病名があり、白血病をはじめとした悪性腫瘍の病名がなく、入院後、活性型葉酸製剤を使用した症例を抽出した。抽出した症例における患者情報や併存病名、併用薬、併用治療を検討した。

C. 研究結果

2014年4月から2020年3月までに2289症例が抽出された。入院後の生存曲線分析では60日死亡率は14.4%であった。死亡をアウトカムとしたロジスティクス回帰分析においては、グルココルチコイド(GC)の使用に加え、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤の使用やアルブミン製剤の使用、人工呼吸器の使用などが有意

に死亡に関連していた。患者の背景因子としては、年齢に加え、慢性腎臓病の並存や低BMIが因子として有意に死亡に関連していた。

D. 考察

わが国におけるMTXの有害事象のため入院となり、活性型葉酸製剤にて加療した症例の転帰が明らかになった。60日死亡率は過去の報告としてやや低い値であり、ガイドラインなどの整備によってMTXの使用方法における安全性が増している可能性がある。また、死亡原因に関しては、抗生剤の使用やG-CSF製剤が予後と関連していることから、感染症合併が死亡に関与している可能性が高い。人工呼吸器やGCパルス療法の死亡への関与に関しては、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の病態となっていることが予想される。一方で間質性肺疾患の並存に関しては予後と関連しないことから、MTXによる間質性肺疾患の急性増悪よりも、感染症を契機としてARDS病態となり、それが死亡に関与していることが示唆される。また、過去に報告されたMTXの有害事象に関連した死亡に影響を与える暴露因子に関しては、高齢や腎障害、低アルブミン血症が報告されており、本研究でも同様の傾向が示唆される。それに加え、本研究では低BMIも有意に死亡と関連しており、これらの因子を持つ人はMTX治療に注意を要する可能性が示唆された。

E. 結論

わが国におけるMTXの有害事象にかかわる死亡率は14.4%であった。死亡に関連する因子としては、年齢に加え、慢性腎臓

病の並存や低 BMI が有意に死亡と関連しており、これらの因子を有する患者においてはMTXの治療に注意を要する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

table

	Odds比	95% CI		P value
年齢 (years)	1.05	1.03	1.07	<0.001
BMI	0.94	0.91	0.92	0.005
治療				
GCパルス療法	2.45	1.49	4.02	<0.001
抗生剤				
第4世代セフェム	1.41	0.88	2.27	0.153
カルバペネム	2.65	1.76	4.01	<0.001
広域ペニシリン	1.82	1.19	2.80	0.006
G-CSF	2.02	1.31	3.11	0.001
アルブミン製剤	2.36	1.43	3.90	<0.001
高度治療				
人工呼吸器加算	7.87	4.39	14.09	<0.001
ICU加算	1.19	0.69	2.05	0.527
認知症ケア加算	1.00	0.63	1.57	0.993
並存疾患				
間質性肺疾患	1.60	0.83	3.10	0.157
慢性腎臓病	1.62	1.03	2.79	0.033