

関節リウマチ患者において、 ステロイドを内服している患者の方が 心血管イベントが多いか？

Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids
on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis:
a population-based study

洛和会丸太町病院 救急・総合診療科
山下恵実

症例提示

- 研修医の担当症例

78歳女性、アテローム血栓性脳梗塞を発症し入院

既往歴：高血圧症、関節リウマチ(5年前に発症、現在は低活動性)
(心血管疾患の既往や糖尿病、脂質異常症なし)

服薬歴：近医からプレドニゾン7.5mg、降圧薬

喫煙歴：なし



(上級医)

関節リウマチ患者では、心血管疾患のリスクが一般人口よりも高いと言われている。
ステロイドが脳梗塞の一因になったかもしれないし、減量を検討しよう。

(研修医)

ステロイドがどのくらいリスクになるのか調べてみます。

症例の疑問点まとめ

- 関節リウマチ患者において、ステロイドの内服は心血管イベントを増加させるのか？
- どのくらいの量や期間のステロイドが心血管リスクとなるのか？

EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適応
- Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化

P	関節リウマチ患者
I	ステロイド内服
C	ステロイドなし
O	心血管イベントの発症率

EBMの実践 5steps

Step1 疑問の定式化

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step2 論文の検索

- 関節リウマチ患者におけるステロイド内服による心血管イベントの影響を調べたい
 - ✓ “rheumatoid arthritis” AND glucocorticoid AND MACEでPubmed検索

PubMed®

rheumatoid arthritis AND glucocorticoid AND MACE

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR

2019 2023

RESULTS BY IMPACT FACTOR

JCR QUARTILE

Q1 Q2 Q3 Q4

4 results

1 Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study.

Cite So H, Lam TO, Meng H, Lam SHM, Tam LS.

Share Ann Rheum Dis (IF: 19.1; Q1). 2023 Nov;82(11):1387-1393. doi: 10.1136/ard-2023-224185. Epub 2023 Jul 24.

PMID: 37487608

CONNECTIVES: Cardiovascular event (CVE) risk in rheumatoid arthritis (RA) was increased by glucocorticoids (GC) use. ...In patients receiving daily prednisolone 5 mg, the risk of incident MACE was increased by 7% per month. CONCLUSIONS: GC was associated with increased risk of incident MACE.

2 Higher depression rates and similar cardiovascular comorbidity in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus.

Cite Fragoulis GE, Evangelatos G, Tentolouris N, Fragkiadaki K, Panopoulos S, Konstantonis G, Iliopoulos A, Chatzidionysiou K, Sfikakis PP, Tektonidou MG.

Share Ther Adv Musculoskelet Dis (IF: 5.35; Q1). 2020 Dec 8;12:1759720X20976975. doi: 10.1177/1759720X20976975. eCollection 2020.

PMID: 33343726 Free PMC article.

BACKGROUND: We explore the spectrum of comorbidities in psoriatic arthritis (PsA) patients in comparison with other high comorbidity-burden diseases like rheumatoid arthritis (RA) and diabetes mellitus (DM). ...Cardiovascular risk factors (hypertension, current ... >>>

EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study

Ho So, Tsz On Lam, Huan Meng, Steven Ho Man Lam , Lai-Shan Tam 

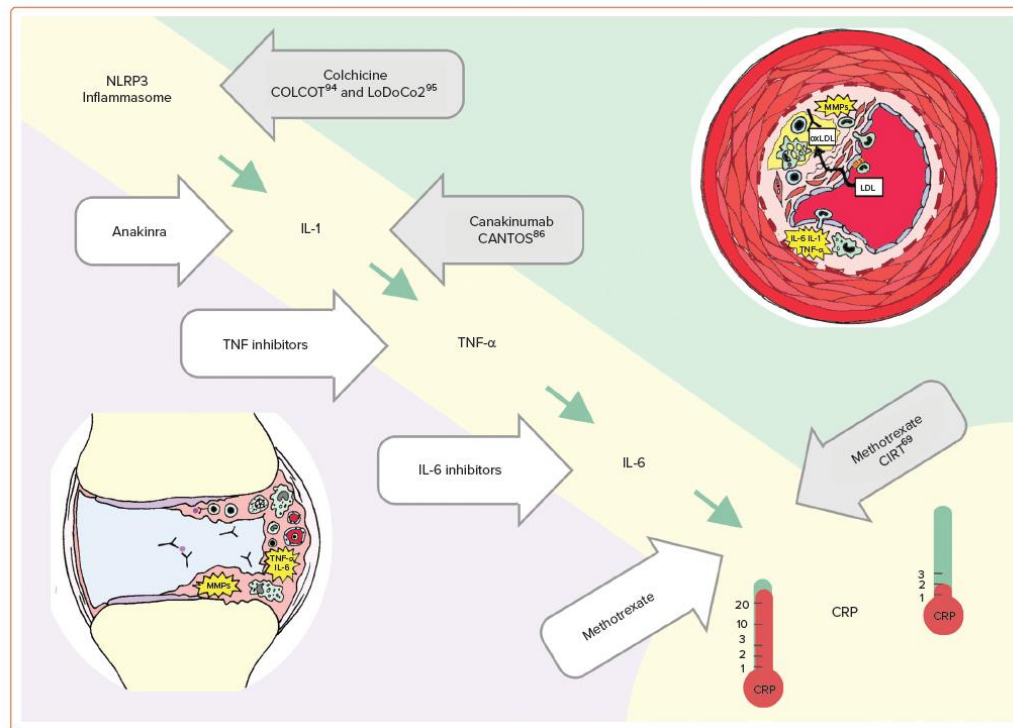
関節リウマチ患者において、
ステロイドを内服している患者の方が
心血管イベントが多いかどうかを調べた
後ろ向きコホート研究

EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適応
- Step5 Step1-4の見直し

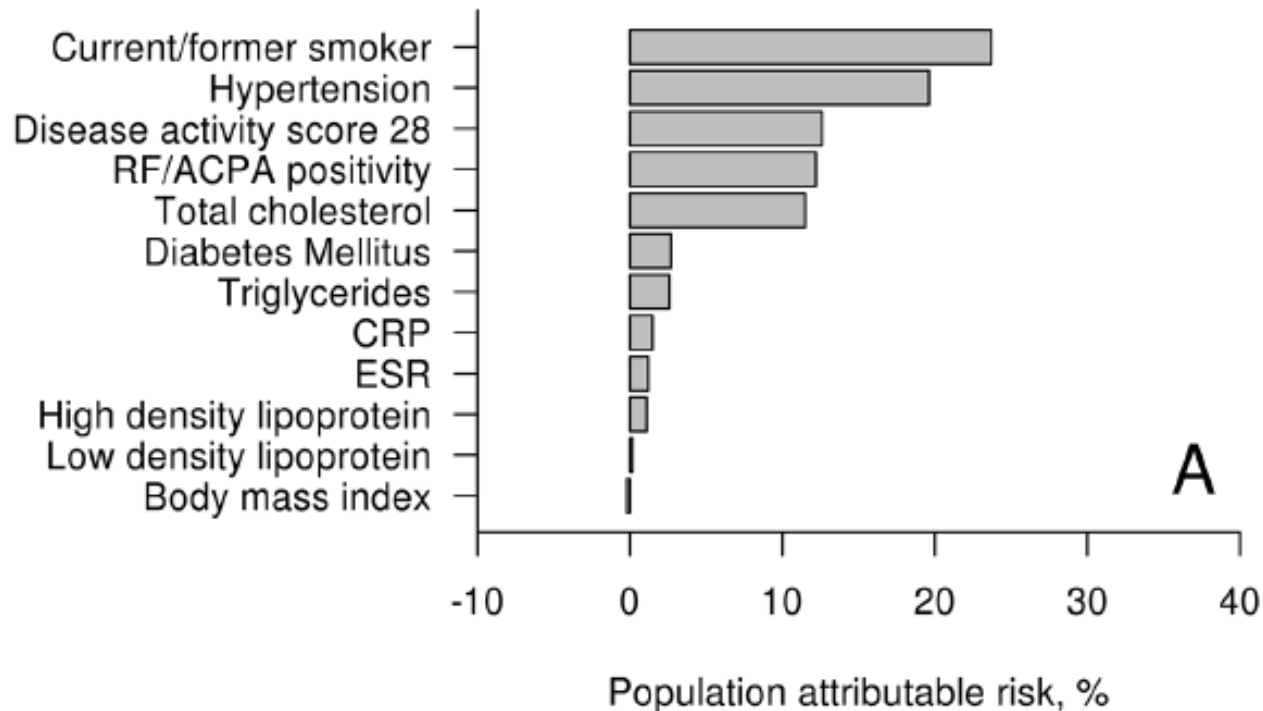
論文の背景

- 関節リウマチ患者は、一般人口に比べて約1.5倍の心血管イベントのリスクがある
- 慢性炎症による動脈硬化促進などを介して、心血管リスクが上昇するとされている



論文の背景

- 関節リウマチ患者では、喫煙、高血圧、脂質異常症に加えて、疾患活動性を反映するDAS28高値、RF/ACPA陽性、が心血管リスク因子である



論文の背景

- 疾患活動性の適切なコントロールにより、心血管リスクが低下する可能性が示唆されている
 - CDAIが10点低いと心血管イベントが26% [17-34%]少ない
(因果関係とは断定できないことに留意)

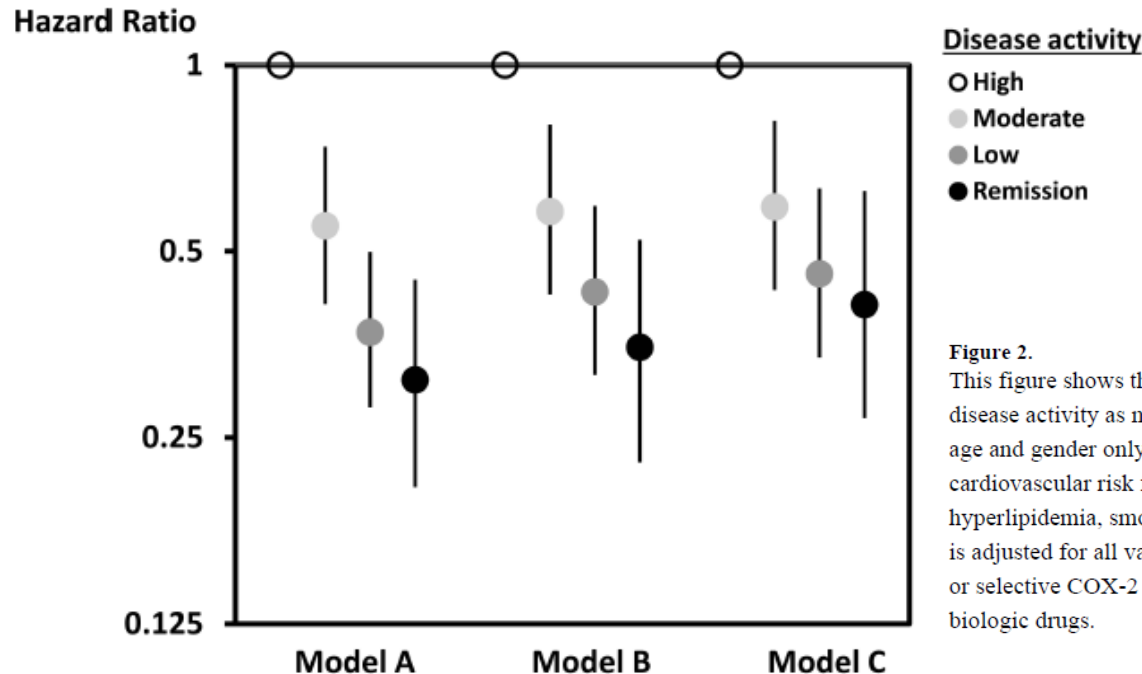


Figure 2. This figure shows the hazard ratios for the primary analysis with the reference being high disease activity as measured by the Clinical Disease Activity Index. Model A is adjusted for age and gender only. Model B is adjusted for age, gender, age*gender interaction, and cardiovascular risk factors (prior MI, presence of CAD, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking, BMI (continuous), family history of MI, and aspirin use. Model C is adjusted for all variables in Model B + RA disease duration and baseline use of NSAIDs or selective COX-2 inhibitors, corticosteroids, disease modifying anti-rheumatic drugs, and biologic drugs.

論文の背景

- 一方で、関節リウマチ治療薬であるステロイドの副作用でも心血管リスクが上昇する
- ステロイドの使用は、最低限の用量・期間での漸減・中止が推奨されている
 - ACR 2021；csDMARD開始時にステロイドを併用しないことを推奨（しばしば短期的に必要となるが、できるだけ短期間で最低限の量に留めるべき）
 - EULAR 2022；csDMARD開始時、3ヶ月以内の短期間のステロイド併用を考慮すべき（ただし、可能な限りすみやかに漸減・中止すべき）
- しかし、現実には、6ヶ月以上の長期的にステロイドを使用している患者も多い
 - 治療薬の進歩もあり、10年前と比較してステロイド使用率は減少したという報告もあるが、まだ40-50%が長期投与されているという報告もある

論文の背景

- 関節リウマチ患者において、心血管リスクという観点からの安全なステロイドの投与量や期間については定まっていない
(他の副作用も考慮すると、理想的には必要最小限であるべきだが)
- 関節リウマチ患者に対して、ステロイドの用量と投与期間が心血管イベントに与える影響を評価する目的で、本研究が行われた

論文のPICO -Patients-

Inclusion criteria

- 関節リウマチ
(ICD9-CMコードに基づく医師の診断記録)
- 18歳以上
- 発症後、少なくとも1回はfollow-upの受診歴あり

※ 観察研究のため倫理的配慮については記載なし

Exclusion criteria

- 関節リウマチの診断以前にMACE既往あり

論文のPICO

-Intervention/Comparison-

Intervention

■ ステロイド内服あり

- ・ 診療録から処方記録を確認
(ステロイドの用量、用法、日数 → 服用期間を算出)
- ・ 服薬量は1年ごとに更新してデータ記載

comparison

■ ステロイド内服なし

論文のPICO -Outcome-

Primary outcome

■ 初回のMACE発症

本研究でのMACEの定義：心筋梗塞、不安定狭心症、
虚血性/出血性脳血管障害、TIA、心血管死亡

研究デザイン

- 研究デザイン：後ろ向きコホート研究
 - 介入(ステロイド内服)による害(MACE発症)を調べる
 - 香港市内の全公立病院の患者診療録が保存されたデータベースから情報収集
 - 2006年1月から2015年12月に受診した患者を対象に、2018年12月まで追跡
- 対象患者：12233人(105826人年)
- 追跡期間：平均8.7年 [$\pm$ 3.2]、中央値10年 [2-13]
- アウトカム発生数：860人(7.0%)

内的妥当性の評価

BMJ: Reader's guide to critical appraisal of cohort studiesを参考に

- ❑ What comparison is being made?
- ❑ Does the comparison make clinical sense?
- ❑ What are the potential selection biases?
- ❑ Has there been a systematic effort to identify and measure potential confounders?
- ❑ Is there information on how the potential confounders are distributed between the comparison groups?
- ❑ What methods are used to assess differences in the distribution of potential confounders?
- ❑ Are the analytical strategies clearly described?
- ❑ Do different analytical strategies used yield consistent results?
- ❑ Are the results plausible?

どのような比較が行われたか？

Restricted population

RA診断以前にMACE既往のないRA患者

Intervention

ステロイド使用あり

*1年ごとのmax doseを確認し
PSL 1-<5mg/dと $\geq$ 5mg/dに層別化

vs

no intervention

ステロイド使用なし

MACE発症

MACEなし

MACE発症

MACEなし

Outcome

介入(ステロイド内服)による害(MACE発症)=HRを調べる研究

臨床的に意味のある比較か？

- ✓ 後ろ向きコホート研究の選択は妥当と思われる
 - 害を調べる目的である
 - ステロイドとプラセボを比較したRCTで副作用を評価できれば理想的だが、MACEのように、頻度が小さく、発症までに時間を要する副作用を評価できるような大規模かつ長期のRCTは現実的には難しい
- ✓ ステロイドの有無を比較することは臨床的に適切と言える
 - RA治療では、ステロイドを使用しない選択肢が現実的に可能
 - ステロイドの副作用は重要な検討課題
- ✓ MACEという重要なアウトカムが設定されている
 - ただし本論文のMACEの定義には、バイアスの入りにくいハードアウトカム以外に、不安定狭心症やTIAといったソフトエンドポイントが含まれる
(MACEの内訳は記載されておらず、情報バイアスの影響は評価できない)

起こりうる選択バイアスは何か？

- ✓ target populationは、公立病院(=診療所から専門医のいる病院に紹介された患者群)のデータベースから選択
 - real worldのRA患者群に比べると、高活動性、難治性、併存疾患が多い、といった患者層が多い可能性
- ✓ 治療薬の選択は医師の判断に委ねられており、後から調整のできない交絡が残りうる
 - ステロイドを好んで投与する医師と回避努力をする医師とでは、RAの活動性や併存疾患の管理方法にも差がある可能性
 - 腫脹関節数が多い、痛みが強い、発症から受診までの時間が遅いなど、より活動性の高い患者にステロイドが投与されている可能性、またADL障害から運動ができていない可能性
 - 副作用や腎障害で他剤の選択肢がない、経済的事情などでbDMARDが使用できないなど、やむなく長期的にステロイドを使用する症例
 - ステロイドを避けるべきと医師が判断した患者や、ステロイドを嫌がる健康志向の高い患者が対照群に多い可能性
 - 低栄養や併存疾患で予後が短い患者にステロイドが選択されやすい可能性、etc.

測定した交絡と解析方法は何か？

- ✓ 心血管リスクと関節リウマチ活動性が主な既知の交絡因子
- ✓ 多変量解析(Cox比例ハザードモデル)で調整
 - ◎ 交絡因子として以下の共変数を測定
 - ・心血管リスク因子：年齢、性別、介入前の高血圧・脂質異常症・糖尿病
 - ・RAの状態：RA罹病期間、活動性(CPR、ESRで代用)、
治療薬(ステロイド、NSAIDs、csDMARDs、bDMARDs)
 - △ 喫煙は未測定(前述の通り、特にattribution riskが高いため、本来は調整が必須)
 - △ RAの活動性指標として、腫脹/疼痛関節数、DAS28、HAQは未測定
 - △ 治療薬選択の根拠となる腎障害、間質性肺炎、栄養状態、認知症なども調整がほしい
- ✓ 時間依存性交絡についても考慮されている
 - ◎ RAの活動性(CRP、ESR)と治療薬(ステロイド以外も含む)は、time-varyingな共変数として1年ごとに測定して調整
 - △ inclusion以前のステロイド治療期間は未測定
- ✓ ステロイドは量で層別化してsubgroupを作成(<5mg/d, ≥5mg/d)

別の解析方法でも結果を確認したか？

Supplementary table 5. Multivariable time-varying inverse probability treatment weighting (IPTW) analysis with stabilized weights using the demographic variables as time fixed and the other features as time-dependent predictors (being updated at each visit) in the entire cohort

	ESR-Model 1	ESR-Model 2	CRP-Model 1	CRP-Model 2
Time-fixed variable	Time-dependent HR (95% CI)	Time-dependent HR (95% CI)	Time-dependent HR (95% CI)	Time-dependent HR (95% CI)
Age	1.05 (1.045-1.070)*	1.05 (1.041-1.058)*	1.06 (1.051-1.074)*	1.06 (1.052-1.071)*
Female	0.47 (0.374-0.599)*	0.59 (0.496-0.714)*	0.63 (0.50-0.79)*	0.64 (0.529-0.767)*
Disease duration	1.10 (1.038-1.158)*	1.06 (1.017-1.108)*	1.10 (1.045-1.163)*	1.15 (1.078-1.201)*
Diabetes mellitus ever	1.02 (0.78-1.33)	1.04 (0.85-1.27)	1.10 (0.85-1.43)	0.84 (0.670-1.141)
Hypertension ever	2.75 (2.02-3.75)*	3.49 (2.70-4.51)*	3.16 (2.30-4.33)*	6.70 (4.47-10.05)*
Dyslipidaemia ever	5.66 (4.46-7.19)*	5.34 (4.47-6.38)*	5.27 (4.18-6.66)*	5.46 (4.38-6.82)*
Time-varying inflammatory markers				
ESR	1.02 (1.011-1.019)*	1.01 (1.009-1.015)*		
CRP			1.11 (1.09-1.13)*	0.86 (0.828-0.887)*
Time-varying treatment				
Max. daily GC dose†				
0mg	Ref		Ref	
1-<5mg	0.85 (0.61-1.18)		0.82 (0.60-1.13)	
Max. daily GC dose†				
1-<5mg		Ref		Ref
≥5mg		2.04 (1.74-2.41)*		2.30 (1.87-2.82)*
NSAIDs				
COX2 inhibitors	0.55 (0.31-0.96)*	0.59 (0.39-0.87)*	0.68 (0.41-1.12)	0.53 (0.363-0.765)*
Non-COX2 inhibitors	0.81 (0.65-1.01)	0.85 (0.72-1.00)	0.81 (0.651-0.9997)*	0.83 (0.704-0.985)*
csDMARDs				
Methotrexate	0.69 (0.556-0.852)*	0.72 (0.61-0.84)*	0.73 (0.59-0.90)*	0.68 (0.569-0.817)*
Sulphasalazine	0.94 (0.757-1.175)	1.05 (0.89-1.25)	1.00 (0.80-1.24)	1.18 (0.971-1.431)
Hydroxychloroquine	0.90 (0.70-1.16)	1.02 (0.84-1.22)	0.90 (0.70-1.16)	1.00 (0.81-1.24)
bdMARDs				
Anti-TNF	1.00 (0.53-1.97)	0.90 (0.58-1.41)	1.02 (0.52-2.00)	0.98 (0.63-1.54)
Non-anti-TNF	0.53 (0.17-1.68)	0.76 (0.42-1.38)	0.41 (0.13-1.31)	0.49 (0.27-0.90)*

- ✓ Propensity scoreモデルを用いたIPTW解析をvalidateのため実施し、回帰分析と一致する結果を得た

* ただし、PSマッチングに使用した共変数については本文中に記載なし

結果は妥当か？

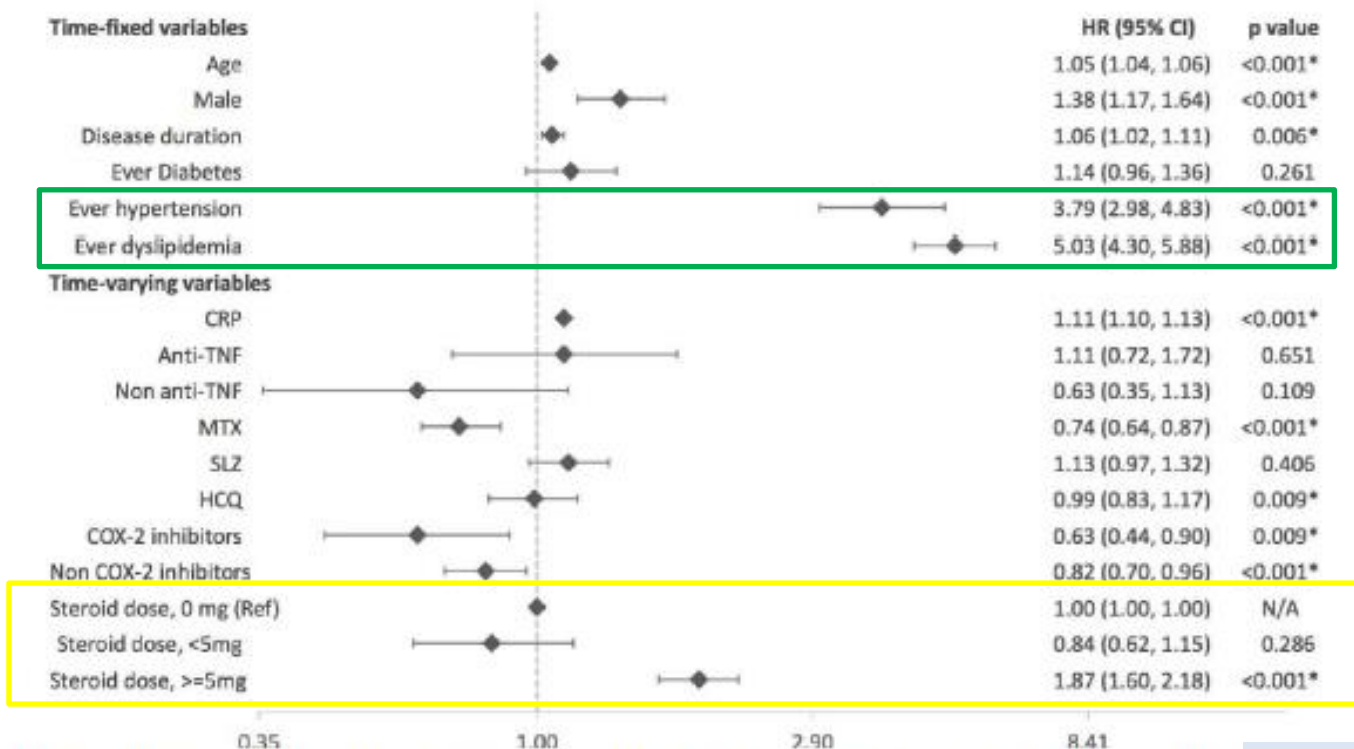


Figure 1 Forest plot illustrating the multivariable Cox regression analysis with time-varying covariates (CRP model) for

- ✓ PSL1-5mg/dでは、明らかなHR上昇はみられず
- ✓ PSL $\geq$ 5mg/dでは、adjusted HRs 1.87 [95%CI: 1.60-2.18]と上昇

* 高血圧や脂質異常症の方がadjusted HRが高く、MACEへの影響は大きい

* COX-2阻害薬でHRが低いことには、何らかの交絡因子の存在を疑う
(腎障害や高齢者でCOX-2阻害薬やMTXが避けられPSLが投与された、など)

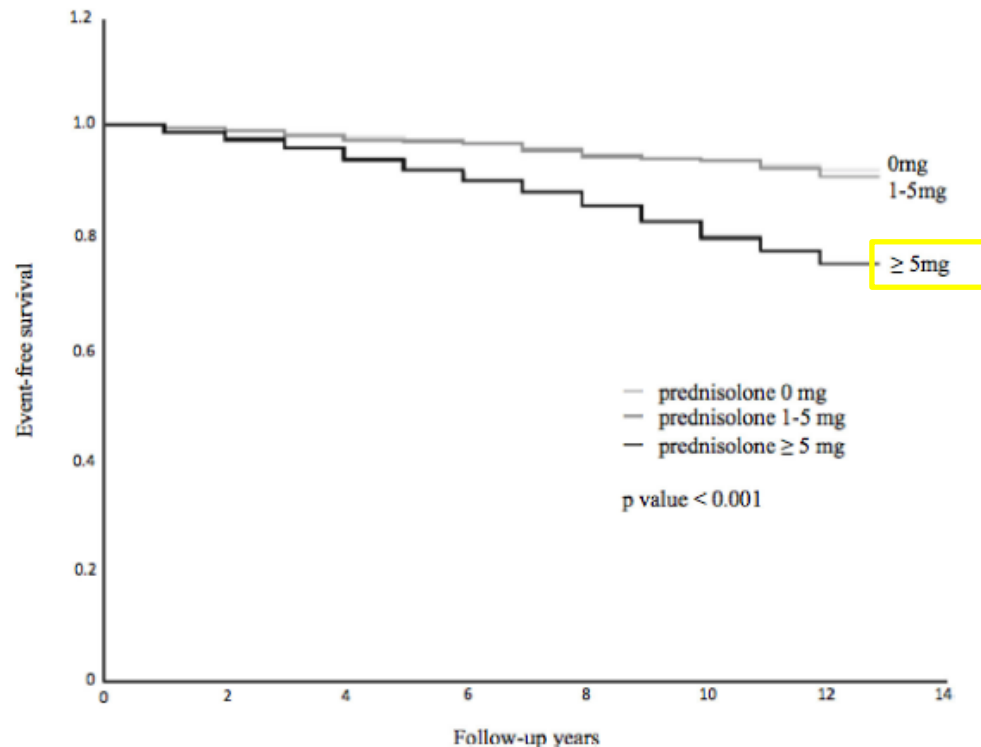


Figure 2 Major adverse cardiovascular event-free survival Kaplan-Meier curves of rheumatoid arthritis patients on different daily doses of glucocorticoids.

- ✓ PSL1-5mg群のMACE-free survivalは、対照群とほぼ変わらない
 - * 「PSL5mg以上」は高用量もすべてひっくるめているため、「5mgからMACEが増加する」とは言えないが、PSL5mg未満ではMACEへの影響は小さいと言えそう
(ただし、投与期間や累積量のデータがないので、PSL1-5mg群は軽症で短期間しか投与されなかったためにMACEに影響しなかった可能性は残る)
- ✓ PSL ≥ 5 mg群では、追跡3年目からMACE-free survivalが減少
 - * 差は3年目以降からみられており、病態的にステロイドが影響したMACE(ステロイドが動脈硬化促進を介してMACEを発症するには時間を要する)と考えて矛盾はなさそう

※ PSL $\geq$ 5mg群において3年目以降でMACEが増加する理由について

RA患者におけるPSL投与量(1日量、年間量、累積量)と心血管死亡のHRを調べた研究¹⁾では、

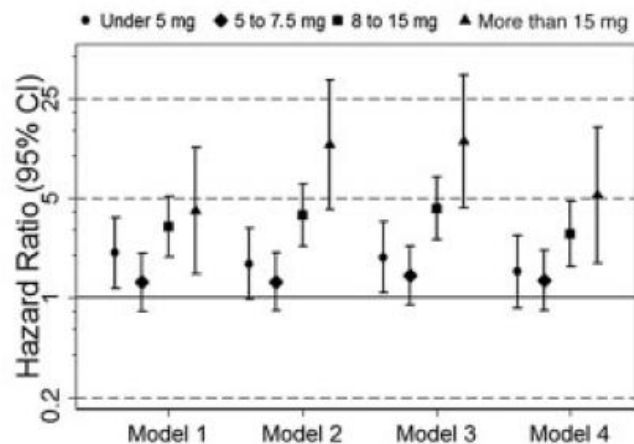
- PSL1日量7.5mgまでは明らかなHR上昇なし
- 用量依存性だが、年間2-7g以上、累積量9-30g以上でHRが上昇傾向

仮に、PSL5mgを連日服用 $\Rightarrow$ 年間1.8g、3年間で5.5g、5年間で累積量9g $\Rightarrow$ 1年ではそれほどリスクは高くないが、5年目頃からリスクがより高くなる

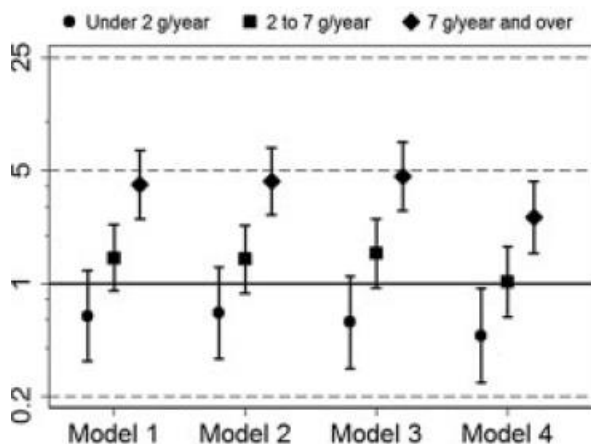
- 7.5mg/day $\Rightarrow$ 年間2.7g、3年間で8.1g、4年間で10.8g $\Rightarrow$ 3-4年目からリスク上昇
- 8mg/day $\Rightarrow$ 年間3g、3年間で9g $\Rightarrow$ 3年目からリスク上昇
- 15mg/day $\Rightarrow$ 年間5.4g、2年間で10.8g $\Rightarrow$ 1-2年で十分なリスク

現実的に高用量(>15mg)の長期内服は考えにくく、
初期量から減量して中用量(5-8mg)を数年間継続しているケースが多ければ、3年目以降からのMACE増加は、ステロイド累積量の観点からも説明がつきそう

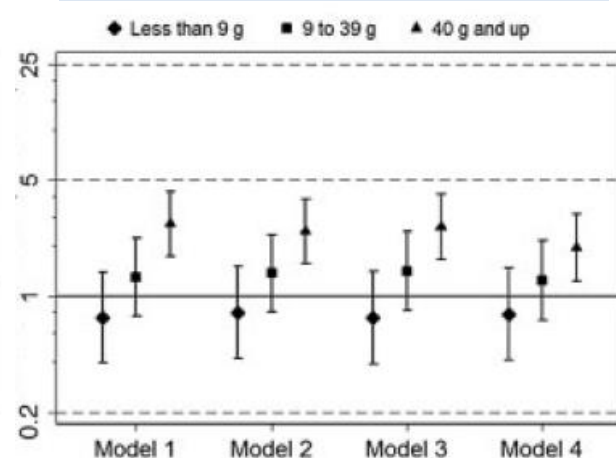
PSL1日量と心血管死亡



PSL年間量と心血管死亡



PSL累積量と心血管死亡



PSL>5mg/dの患者を対象に、期間と時間依存性HRを多変量解析で算出

Table 4 Multivariable Cox proportional hazards regressions using the demographic variables as time fixed and the other features as time-dependent predictors (being updated at each visit) in the rheumatoid arthritis cohort with ever 5 mg daily prednisolone (equivalent) taken.

Time-fixed variable	ESR Model	CRP Model
	Time-dependent HR (95% CI)	Time-dependent HR (95% CI)
Age	1.05 (1.041 to 1.058)***	1.05 (1.043 to 1.059)***
Male	1.50 (1.22 to 1.84)***	1.24 (1.01 to 1.52)*
Disease duration	1.06 (1.02 to 1.11)*	1.07 (1.03 to 1.12)*
Diabetes mellitus ever	1.11 (0.90 to 1.38)	1.17 (0.95 to 1.44)
Hypertension ever	3.67 (2.72 to 4.95)***	3.78 (2.81 to 5.09)***
Dyslipidaemia ever	5.25 (4.32 to 6.37)***	5.01 (4.16 to 6.04)***
Time-varying inflammatory markers		
ESR	1.01 (1.010 to 1.015)***	
CRP		1.11 (1.10 to 1.13)***
Time-varying treatment		
Glucocorticoid duration, per month	1.07 (1.046 to 1.098)***	1.06 (1.039 to 1.089)***
NSAIDs		
COX2 inhibitors	0.58 (0.39 to 0.88)*	0.64 (0.43 to 0.96)*
Non-COX2 inhibitors	0.89 (0.74 to 1.08)	0.86 (0.71 to 1.04)
csDMARDs		
Methotrexate	0.75 (0.62 to 0.90)**	0.75 (0.63 to 0.90)**
Sulfasalazine	1.17 (0.97 to 1.42)	1.25 (1.04 to 1.51)*
Hydroxychloroquine	1.04 (0.84 to 1.27)	1.08 (0.89 to 1.32)
bDMARDs		

- ✓ 1ヶ月で7%のMACEリスク上昇
time-dependent HR 1.07 [95%CI: 1.045-1.098]

Supplementary table 4. Multivariable Cox proportional hazards regressions using the demographic variables as time fixed and the other features as time-dependent predictors (being updated at each visit) in the rheumatoid arthritis cohort with ever 5mg daily prednisolone (equivalent) taken.

Time-fixed variable	Model 1	Model 2
	Time-dependent HR (95% CI)	Time-dependent HR (95% CI)
Age	1.05 (1.04-1.06)***	1.05 (1.04-1.05)***
Male	1.46 (1.19-1.80)***	1.20 (0.98-1.48)
Disease duration	1.04 (1.00-1.09)	1.05 (1.01-1.10)*
Diabetes mellitus ever	1.12 (0.90-1.38)	1.17 (0.95-1.44)
Hypertension ever	3.61 (2.67-4.87)***	3.69 (2.74-4.98)***
Dyslipidaemia ever	5.22 (4.30-6.33)***	5.06 (4.20-6.09)***
Time-varying inflammatory markers		
ESR	1.01 (1.01-1.01)***	
CRP		1.12 (1.10-1.14)***
Time-varying treatment		
Glucocorticoid duration (ever 5mg daily) †		
0mg, 0 days	Ref	Ref
1-180 days	2.89 (2.27-3.68)***	2.45 (1.93-3.10)***
> 180 days	1.64 (1.32-2.04)***	1.57 (1.27-1.94)***
NSAIDs		
COX2 inhibitors	0.59 (0.39-0.89)*	0.64 (0.43-0.96)*
Non-COX2 inhibitors	0.88 (0.72-1.06)	0.85 (0.70-1.03)
csDMARDs		
Methotrexate	0.77 (0.64-0.93)**	0.78 (0.65-0.93)*

- ✓ 180日未満、180日以上いずれも
MACEリスクは上昇
>180daysよりも1-180daysでHRが高い理由は記載されていないが、用量や活動性などの交絡を疑う

*** Statistically significant at $p < 0.001$

† prednisolone-equivalents

結果の評価

関節リウマチ患者において、

- PSL $\geq$ 5mg/dayを服用した群ではMACEの発症が約1.8倍多かった
 - 特に3年目以降でMACEの増加が顕著となる
 - 180日未満という中期的な期間でもMACEの発症は多かった
(ただし投与量の影響は評価されていない)
- PSL1-5mg/day群では、明らかなMACEの増加はみられなかった

EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適応
- Step5 Step1-4の見直し

Step4 症例への適応

Table 1 Baseline characteristics of rheumatoid arthritis (RA) patients in the entire cohort reported as mean±SD or n (%)

Baseline characteristics n=12 233

Age, years
Male, n (%)
Traditional cardiovascular risk factors
Diabetes mellitus, n (%)
Hypertension, n (%)
Hyperlipidaemia, n (%)
Total cholesterol, mmol/L
HDL-cholesterol, mmol/L
LDL-cholesterol, mmol/L
Triglycerides, mmol/L
Fasting glucose, mmol/L
Statin use, n (%)
Anti-platelet use, n (%)
Anti-coagulant use, n (%)
RA characteristics
Disease duration, years
CRP, mg/dL
ESR, mm/hour
Baseline RA treatment
NSAID
Non-COX2 inhibitors, n (%)
COX2 inhibitors, n (%)
Systemic glucocorticoid, n (%)
csDMARD
Methotrexate, n (%)
Sulfasalazine, n (%)
Leflunomide, n (%)
Hydroxychloroquine, n (%)
bDMARD
Anti-TNF, n (%)
Non-anti-TNF, n (%)
bDMARD, biological disease-modifying an
2; CRP, C reactive protein; csDMARD, conv
erythrocyte sedimentation rate; HDL, high
lipoprotein; NSAID, non-steroidal anti-infl
factor.

• 年齢 57.7 ±14.4歳

• 性別 男:女=約1:4

古典的血管リスク

• 糖尿病 3.4%

• 高血圧 34.5%

• 脂質異常症 7.9%

RA臨床像

• RA罹患歴 0.7年

• CRP 1.7mg/dL

• ESR 46.4mm/h

RA治療薬

• NSAIDs 76.7%

• PSL 37.7%

• MTX 55.6%

• bDMARD 2.8%

この論文は、冒頭症例に比べて年齢が若く、RA罹病期間が短い患者のデータ(=心血管リスクがより低い集団)だが、それでもPSL>5mgではMACEが増加している

PSL7.5mgの長期内服が、脳梗塞のリスクになった可能性は十分ある

Step4 症例への適応

- この論文ではPSL<5mg/dayでは明らかなMACEの増加はみられなかった
- しかし、すでに脳梗塞を発症した冒頭症例は、MACE既往のあるハイリスク群を除いたこの論文の対象外であり、この患者においては、今後PSL<5mgなら心血管リスクが増加しないとは言えない

→ できる限り少ない量に減量・中止すべきとは言えない

- 冒頭症例の患者は、DMARDの副作用歴や禁忌はなかったため、DMARDを開始して、PSLを減量する方針とした
- 減量の目標は<5mgでなく、可能な限り中止を目指す

EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適応
- Step5 Step1-4の見直し

Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化

臨床的疑問をPICOを用いて形式化した

Step2 論文の検索

情報収集し、重要なアウトカムを評価した論文を選択した

Step3 論文の批判的吟味

内的妥当性を検討し、後ろ向きコホート研究における交絡の排除の限界について評価した

Step4 症例への適応

論文の患者群と比較し、外的妥当性について吟味した

論文のまとめ

関節リウマチ患者において、

- ステロイド (PSL $\geq$ 5mg/day) を内服した群では、長期的には約2倍の心血管イベントを発症している
- 心血管イベントの観点からは、可能な限り速やかに PSL<5mg/dayまで減量すべき
(他の副作用の観点からも、できるだけ中止が望ましいことに変わりはないが)

※ 研究デザイン(後ろ向きコホート)の限界は認識しておく

関節リウマチの活動性(1年ごとのCRP、ESRで代用)の調整により交絡を排除する努力はされているが、後から調整できない交絡の影響が必ず残る。そのため、「ステロイドそのものが原因なのか、PSL高用量・長期投与を要する患者背景(高活動性、難治性)の結果なのかはわからないが、ステロイドを服用している患者の方がMACEが2倍多かった」という表現を用いている。