

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

関節リウマチにおける合併症に関する研究 (COMORA 試験)

研究分担者 針谷正祥 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授

研究要旨 関節リウマチ(RA)には心血管系疾患、感染症、骨粗鬆症などの罹患率・有病率が高いことが報告されており、臨床医はこれらの合併症に注意して RA 患者の診療に当たるべきである。しかし、実臨床の場における合併症の有病率および、合併症に対する検査および治療の実施状況に関する世界的なデータは報告されていない。COMORA 試験 (Evaluation of co-morbidities in rheumatoid arthritis: the COMORA study) は、関節リウマチ (RA) 患者における各種合併症の有病率および合併症に対する診療に関して調査を行うことを目的とした国際共同研究であり、主任研究者は Paris Descartes 大学の Maxime Dougados 教授である。我が国からは計 207 例、17 か国から合計 4586 例の RA 患者が登録され、このうちの 3920 例が解析された。平均年齢 56+/-13 歳、平均罹病期間 9.6+/-8.7 年、女性 82%、登録時の平均 DAS28-ESR 3.7+/-1.6、平均 HAQ 1.0+/-1.7、現在または過去の MTX 使用率 88.6%、現在または過去の生物学的製剤使用率 38.9%であった。既往または合併症のうち有病率が高い疾患は、うつ病 (15.0%)、消化性潰瘍 (10.8%)、気管支喘息 (6.6%)、心血管障害 (6.0%)、基底細胞癌を除く固形癌 (4.5%)、慢性閉塞性肺疾患 (3.5%) であった。高血圧が 40.4%に、高コレステロール血症が 31.7%に認められた。毎年の心血管障害のリスク評価率は 59.4%、調査前年の歯科検診・受診率は 42.3%、調査前年のインフルエンザワクチン接種率は 25.3%、過去 5 年間の肺炎球菌ワクチンの接種率は 17.2%であった。ガイドラインに沿った悪性腫瘍スクリーニング実施率は、皮膚癌 23.9%、大腸癌 26.7%、前立腺癌 38.2%、乳癌 51.5%、子宮癌 59.3%であった。骨密度の測定率は 58.2%であった。COMORA 研究によって、RA 患者は高い既往・合併症率を有し、心血管リスク因子を高率に保有することが示された。参加国間で既往・合併症有病率、および合併症に対するガイドラインの遵守率が大きく異なっており、各国特有の問題が存在することも示唆された。我が国においても、今後、RA 患者の合併症に対するマネジメントを改善する方策を立てていく必要がある。

A. 研究目的

関節リウマチ (以下 RA) の予後を規定する因子として併存する各種合併疾患が知られており、特に欧米では RA 患者において心血管病変の発症リスクが 1.5~2 倍高値であり、また RA 患者の死亡原因の約 50%が心血管病変であることが報告されている。RA 患者の予後を改善するためには、合併症を適切にマネジメントすることが必要であるが、我が国では RA 患者の合併症に関する疫学データは得られておらず、海外との比較も行われていない。

そこで本分科会では、RA 患者における各種合併症の有病率および実臨床の場における合併症に対する診療の

現状の解析を目的として国際共同研究である COMORA 試験 (Evaluation of co-morbidities in rheumatoid arthritis: the COMORA study) に参加し、我が国の RA 患者データを世界各国の RA 患者データと比較した。

B. 研究方法

COMORA 試験は国際的な実施責任者を Maxime Dougados 博士 (フランス) とし、日本を含め世界 17 か国、各国 200 人以上の RA 患者を対象に、全例で同一の調査項目を収集し電子症例報告書に入力する。国内では、東京医科歯科大学に本部を置き、国内の共同研究施設を含め 8 施設で

実施し、対象患者数は各施設25人、計200人と設定した。本研究はヘルシンキ宣言（2008年改訂）および、「疫学研究（平成19年改正・平成20年一部改正）に関する倫理指針」を遵守して実施した。各施設の研究協力者は本研究計画の承認を倫理審査委員会等で受けた後に、研究を開始した。全ての研究参加患者に倫理審査委員会承認の得られた同意説明文書による十分な説明を行い、自由意思による文書同意を得た。

外来通院中の1987年ACR分類基準を満たすRA患者を対象として調査を行った。同意を取得後、患者へのインタビュー形式で以下の項目を調査した：人口統計学的項目（年齢、生年月日、性別、体重、身長、喫煙状態、飲酒、教育、婚姻）、合併症に関する項目（循環器疾患・脂質異常・感染症とワクチン接種・悪性腫瘍・骨粗鬆症・消化器疾患・精神神経疾患・慢性呼吸器疾患およびそれらに関する検査結果など）、RAに関する項目（罹患年数、罹患関節、活動性、関節外症状、手術歴、治療歴、現在の治療薬剤、患者によるRAの評価、労働状況、身体機能など）、国内全ての研究共同施設でのデータを本部で回収した後、データベースに入力した。

研究データの集計はフランスで実施され、2011年から2013年の欧州リウマチ会議、米国リウマチ学会の際に検討会が開催され、集計結果に関する議論が行われた。

C. 研究結果

17か国から4586例のRA患者が登録され、我が国からは計207例のRA患者を登録した。このうちの3920例（日本の登録患者全例を含む）が解析された。平均年齢56+/-13歳、平均罹病期間9.6+/-8.7年、女性82%、登録時の平均Disease Activity Score 28(DAS28)-ESR 3.7+/-1.6、平均Health Assessment Questionnaire (HAQ) 1.0+/-1.7、現在または過去のMethotrexate (MTX)使用率88.6%、現在または過去の生物学的製剤使用率38.9%、現在の副腎皮質ステロイド使用54.3%であった。

既往または合併症のうち最も有病率が高い疾患はうつ病（15.0%）であったが、参加国間で大きなばらつきがあった。消化性潰瘍（10.8%）、気管支喘息

（6.6%）、心筋梗塞または脳卒中（6.0%）、基底細胞癌を除く固形癌（4.5%）、慢性閉塞性肺疾患（3.5%）が比較的高い有病率を示した。RA患者で注目されている心筋梗塞または脳卒中は、モロッコが1%で最も有病率が低く、ハンガリーが17%で最も高かった。B型肝炎ウイルス感染の有病率は2.8%で、イタリアおよび台湾でそれぞれ9%、7%と高値であった。慢性閉塞性肺疾患の有病率は欧米（ハンガリー8%、米国7.5%）に比較してアジア諸国で低値（日本1.4%、韓国1.3%、台湾0.3%）であった。

脳・心血管リスク因子であるFraminghamリスクスコアの上昇が42.8%に、高血圧が40.4%に、高コレステロール血症が31.7%に認められた。コホート全体の現在の喫煙率は13%で、モロッコは3%、オーストリアは48%と大きなばらつきを認めた。国別の脳・心血管リスク因子の頻度を表1に示す。

脳・心血管障害のマネジメントでは、毎年の脳・心血管障害のリスク評価率（血圧、LDLおよびHDLコレステロール値、血糖値、血清クレアチニン測定）は59.4%、適切な抗血小板療法の未実施率は9.5%であった。感染症のマネジメントでは、調査前年の歯科検診・受診率は42.3%、調査前年のインフルエンザワクチン接種率は25.3%、過去5年間の肺炎球菌ワクチンの接種率は17.2%に過ぎなかった。両者を適切に接種されていた患者は全体の10.3%であった。

悪性腫瘍のマネジメントでは、ガイドラインに沿った悪性腫瘍スクリーニング実施率は、皮膚癌23.9%、大腸癌26.7%、前立腺癌38.2%、乳癌51.5%、子宮癌59.3%であった。骨粗鬆症のマネジメントでは、骨密度（過去に1回以上）の測定率は58.2%、ビタミンD摂取率は44.4%であった。

COMORA研究の詳細な結果は、文献(1)に示されている。

D. 考察

COMORA研究は、5大陸・17か国からリウマチ医によって患者が登録されたRA患者の合併症とそのマネジメントに関する世界ではじめての横断的、観察研究である。本研究によって、各合併症のRA患者における有病率が明らか

になったばかりでなく、参加国間に大きなばらつきがあることが示された。

COMORA 研究では RA 患者における合併症の検出、マネジメント、予防の現状が、現在の標準的なリコメンデーションから乖離していた。合併症のリコメンデーションは各国・地域で多少の差があるものの、いずれのリコメンデーションを使っても大きく乖離していることは間違いのない事実である。

本研究では、いくつかのバイアスを考慮して結果を解釈する必要がある。RA で有病率が高い合併症はより診断されやすく、生命に危険をおよぼす合併症を持つ患者はコホートから脱落しやすい。また、対照群を持たない研究のため、合併症の有病率やマネジメントの適切性を比較することができない点は本研究の limitation である。

E. 結論

本研究によって、RA 患者の合併症有病率およびマネジメントの実態が明らかになった。RA 患者の合併症マネジメントは、我が国においても海外においても不十分であり、改善する方策を立てていく必要がある。RA の治療がますます高度化する中でこの目的を達成するためには、リウマチ医のみの力では不十分であり、各領域の専門医、家庭医、コメディカルとの協力体制の構築が必要不可欠と考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(1) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international,

cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis.2014;73 (1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. Mod Rheumatol. 2013 [Epub ahead of print]

1. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 参加国別の脳・心血管リスク因子保有率

	患者数	現在の喫煙率 (%)	脳・心血管障害の家族歴 (%)	高血圧合併 (%)	糖尿病合併 (%)	脂質異常合併 (%)	フラミンガムスコア >20% (%)
Argentina	200	20	16	41	6	36	40
Austria	204	48	13	52	12	45	59
Egypt	308	11	13	34	17	11	29
France	411	20	14	36	8	38	42
Germany	209	19	17	49	14	31	51
Hungary	201	29	14	57	15	46	49
Italy	228	22	23	54	15	39	59
Japan	207	17	11	37	12	34	48
Korea	400	11	7	40	21	23	35
Morocco	227	3	6	22	14	15	27
Netherlands	139	30	0	40	14	27	52
Spain	200	25	10	41	12	46	51
Taiwan	313	15	10	30	10	10	34
UK	43	23	23	35	7	16	51
Uruguay	30	30	24	57	13	63	57
USA	400	23	25	39	21	38	42
Venezuela	200	20	29	51	11	57	44
合計	3920	20	14	40	14	32	43

文献1より引用

COMORA研究は、下記の研究協力者により、その所属施設において行われた。(所属・職名は実施時)

猪尾昌之	医療法人社団協志会宇多津兵ククリニック、院長
太田修二	株式会社日立製作所多摩総合病院リウマチ膠原病センタ・リウマチ科 センター長
杉原毅彦	東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科 副部長
長坂壽台	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科 副部長
南木敏宏	東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究所薬害監視学講座 准教授
野々村美紀	国家公務員共済組合連合会東京共済病院リウマチ膠原病科 部長
萩山裕之	横浜市立みなと赤十字病院 部長
日高利彦	善仁会市民の森病院膠原病・リウマチセンター、所長