

201322030A

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)

危険因子を同定する検診制度導入によるリウマチ制圧プロジェクト

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡田 正人

平成 26 (2014) 年 3 月

I 総括研究報告書

危険因子を同定する検診制度導入によるリウマチ制圧プロジェクト

研究代表者 岡田 正人（聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 部長）
研究分担者 廣畑 俊成（北里大学医学部 膠原病・感染内科学 教授）
研究分担者 萩野 浩（鳥取大学医学部 整形外科 教授）
研究分担者 西本 憲弘（東京医科大学医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
研究分担者 川人 豊（京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学講座 教授）
研究分担者 岸本 暢将（聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 医長）
研究分担者 大出 幸子（聖ルカ・ライフサイエンス研究所 臨床疫学センター 上級研究員）
研究協力者 六反田 諒（聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 医員）
研究協力者 土師陽一郎（聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 医員）

研究要旨：

本研究の目的は①抗体スクリーニング検査によって、関節リウマチ(RA)を早期診断できるか、②無症状の抗体陽性者をフォローアップすることでRAを早期発見できるか、③スクリーニングによる早期診断によって患者予後が向上し、医療経済的な観点からも効果が得られるか。以上3点を明らかにすることである。各自治体および医療施設における健康診断にて、抗CCP抗体 および/または リウマトイド因子検査を行い、陽性者には専門機関への受診を勧め、診察によって新たに診断のつく早期RA群、RAに進展する可能性の高い症状を有するPre-RA群、全くの無症候のNon-RA群に分類する。早期RA群にはガイドラインに沿った治療を行い、本スクリーニングを用いずに診断されたRA患者と患者予後、治療内容を比較する。比較項目には疾患活動性、関節破壊進行度、医療コストなどが含まれる。Pre-RA群は3カ月毎、抗CCP抗体陽性Non-RA群は6カ月ごと、リウマトイド因子陽性Non-RA群は12カ月ごとの定期的フォローアップを原則として行い、その後のRA発症の有無を追跡し、RAを発症した患者においては、早期RA群と同様の診療を行い同様の検討をする。現在までに大規模に無症候患者または未診断患者に抗体スクリーニング検査を行い、前向きに有用性を評価した研究は世界的にも報告された例がなく、本研究の発想は独創的である。

A. 研究目的

目的：本研究の目的は①抗体スクリーニング検査によって、関節リウマチ(RA)を早期診断できるか、②無症状の抗体陽性者をフォローアップすることでRAを早期発見できるか、③スクリーニングによる早期診断によって患者予後が向上し、医療経済的な観点からも効果が得られるか。以上3点を明らかにすることである。

期待される成果：RAの早期診断が可能となることを期待する。早期診断により患者予後の向

上、医療コストの削減が期待される。自己免疫性疾患の早期診断および発症前予測に関わる大規模研究として、その成果は国内外のRA診療ならびに他疾患の早期診断・発症前予測の研究へと波及することが期待される。

B. 研究方法

研究責任/分担者：聖路加国際病院（岡田正人）、鳥取地区（萩野浩）神戸地区（松原司）、北海道旭川市（片山耕）、富山県富山市（松野博明）、神奈川地区（廣畑俊成）、和歌山地区（西本憲弘）、

京都地区（川人豊）、三重地区（若林弘樹）。各自治体、および医療機関での健康診断における抗CCP抗体陽性者の診断および外来フォローを指揮し、データ収集の責任者となる。

対象：関連自治体、および医療機関で健康診断を受診者中の、女性全員および抗体検査希望者を対象とする。すでに関節リウマチの診断を受けている被験者および検査結果の研究利用に同意を頂けない被験者は除外。本研究前より全健診受診者にRF測定を行い陽性者には専門家受診を推奨してきた施設では、同意取得対象者には追加で抗CCP抗体測定を行う。

抗体測定：被験者の同意の後、他の健診用検体とともに血清検体を採取し、リウマトイド因子および抗CCP抗体を測定する。抗CCP抗体測定方法は主に化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法）のステイシアMEBLux テスト CCPキットなどを用いる。測定結果の判定は試薬ごとの基準に準じて行う。新しく開発されたクロマトグラフィ法による抗CCP抗体定性検査も導入する予定。陽性の被験者に対しては、各研究関連施設を受診し関節リウマチの有無について診断を受けるよう勧める。患者血清は適宜保存し、サイトカイン測定なども行う。

スクリーニング：抗CCP抗体陽性者はリウマチ科医による診察により、1. 早期RA群：関節リウマチと診断のつく群、2. Pre-RA群：関節リウマチに進展しうる関節症状を有する群（30分以上の朝のこわばり、圧痛などが関節リウマチ分類基準における対象関節において認める）、3. Non-RA群：無症候群に区別し、3ヵ月毎に全施設のデータ集計を行う。早期RA群に対しては、リウマチ科医によるガイドラインに則った治療を行う（Arthritis Rheum 2010；62:2569-81.）。Pre-RA群においては、関節症状悪化時における早期受診の重要性を指導し、3か月ごとの定期外来受診の対象とする。フォロー中に関節リウマチを発症した場合には、早期RA群と同様にガイドラインに則った治療を行う。Non-RA群においては、Pre-RA群と同様に関節症状悪化時における早期受診の重要性を指導する。またNon-RA群は、同意取得のうえ、抗CCP抗体陽性者は半年ごと、リウマトイド因子陽性者では1年ごとの定期外来受診の対象とする。（参考資料1）

アウトカム比較研究：対象症例：本スクリーニングによって新たに関節リウマチと診断された患者、およびフォローアップ中に関節リウマチを発症した患者群。

対照：本研究によらず、同期間内に研究関連施設で新規に診断された関節リウマチ患者群
検討方法：研究開始後1年ごとに、疾患活動性評価（CDAI, SDAI, DAS28, DAS28-CRP）、日常生活活動度（HAQ-DI）、画像的評価（modified Total Sharp Score）医療コストの比較などを行う。

目標症例数：抗CCP抗体の感度は67%、特異度は95%と報告されている（Ann Intern Med. 2007;146(11):797-808）。目標症例数は、抗CCP抗体測定25000人、関節リウマチの診断を受けていない陽性者は1250人、その16%が関節リウマチを発症するとし（Arthritis Rheum 2004; 50: 380-6）、この研究によりごく早期の関節リウマチと診断される患者数は200人となる。この集団を外来フォローし、そのアウトカムを通常の症状発症による受診で新規診断を受けた関節リウマチ患者800人と比較する。現時点で、約4000例のスクリーニングが終わっており、2013年11月以降は毎週約400人であるため、2014年度中には目標症例25000人のスクリーニングを終えることができる予定である。その後、3年間以上のフォローにて新規発症患者への治療介入が非スクリーニング発症患者と比べ医学的および医療経済的に有効であることを判定する。

（倫理面への配慮）

質的調査、量的調査すべてにおいて、対象者・施設は同意が得られた者・機関のみとする。調査対象者・機関にはインフォームドコンセントを徹底し、対象者・対象機関が同定されないようにする必要がある場合は、匿名化により対応する。調査にあたり、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

研究開始時点に行った後ろ向き解析では 2006 年から 2012 年までのリウマトイド因子 (RF) によるスクリーニング検査の結果は 105778 人においてリウマトイド因子は 7876 人にて陽性であり、強陽性 629 人の抗 CCP 抗体測定後に関節リウマチ発症患者は抗 CCP 抗体陽性患者にて 35.1%、抗 CCP 抗体陰性患者では 3.5% であり、抗 CCP 抗体陽性が重要な関節リウマチ発症予測因子であると考えられた (参考資料 2)。

2013 年 4 月より健康診断のオプション検査として抗 CCP 抗体を測定。2013 年 10 月までに 643 名を測定し、男性 236 名 (陽性 1 例) 女性 407 例 (陽性 5 例) であった。今回の陽性率、関節リウマチの罹患率が男女比 1:4 であることを踏まえ、2013 年 11 月からは同意を得た検診受診女性全員で研究費にて抗 CCP 抗体の測定を開始し、2014 年 2 月 14 日までの期間で 5439 人を測定し、RF 陽性を 581 名 (10.7%)、抗 CCP 抗体陽性を 75 名 (1.37%) に認め、うち 52 名は両抗体ともに陽性であった (参考資料 4)。抗 CCP 抗体陽性率は高年齢層および BMI 高値者に多い傾向を認め (参考資料 5, 6)、また抗 CCP 抗体陽性群と陰性群を比較した結果からは、単変量解析において年齢・RF 陽性率・悪性腫瘍・習慣飲酒の有無において両群に有意差を認め、多変量解析では RF 陽性率および飲酒率に有意差を認めた。

本研究における抗 CCP 抗体陽性者には郵送にて受診を促し (参考資料 9)、研究開始から現在までに 17 名の健診抗 CCP 抗体陽性者が受診した。健診抗 CCP 抗体陽性者 17 例中、4 例 (23.5%) は初診時に関節リウマチと診断され、7 例 (41.1%) は pre-RA 群と分類された。また 1 例は初診時無症状であったが、その後関節症状を発症し 3 カ月後の時点で新規に関節リウマチの診断を受けた。一方、同時期に健診リウマトイド

因子陽性のため受診した 38 例中では、期間内に新規に関節リウマチの診断を受けた例は認めず、5 例 (13.2%) が pre-RA 群と分類されている (参考資料 10)。

D. 考察

今回の抗 CCP 抗体スクリーニング研究によって日本人一般人口における抗 CCP 抗体陽性者の疫学的データを得た。健診において症状の有無に関わらず全例に抗 CCP 抗体を測定した研究は現在までに報告が無く、貴重な疫学情報と考える。現時点での解析からは抗 CCP 抗体陽性者の特徴として高齢・RF 陽性・悪性腫瘍の既往・飲酒などが関連する可能性が示唆されており、今後症例の蓄積によって確認を行う必要がある。

また、健診抗 CCP 抗体陽性受診者の 76.5% は何らかの関節症状を有し、初診時に新規に関節リウマチの診断を受ける例も認めた。一方で RF 単独陽性受診者における有症状率は 13.2% にとどまり特異性に大きな差異を認めた。また今回の研究における抗 CCP 抗体陽性者中のリウマトイド因子陽性例は約 70% であり、リウマトイド因子スクリーニングのみでは一定数の抗 CCP 抗体陽性者を検出できない可能性が示唆された。現在我が国では RF を用いた健診が広く行われているが、これらの結果を踏まえて今後抗 CCP 抗体の併用または抗 CCP 抗体スクリーニングへの移行も検討する余地があると思われる。

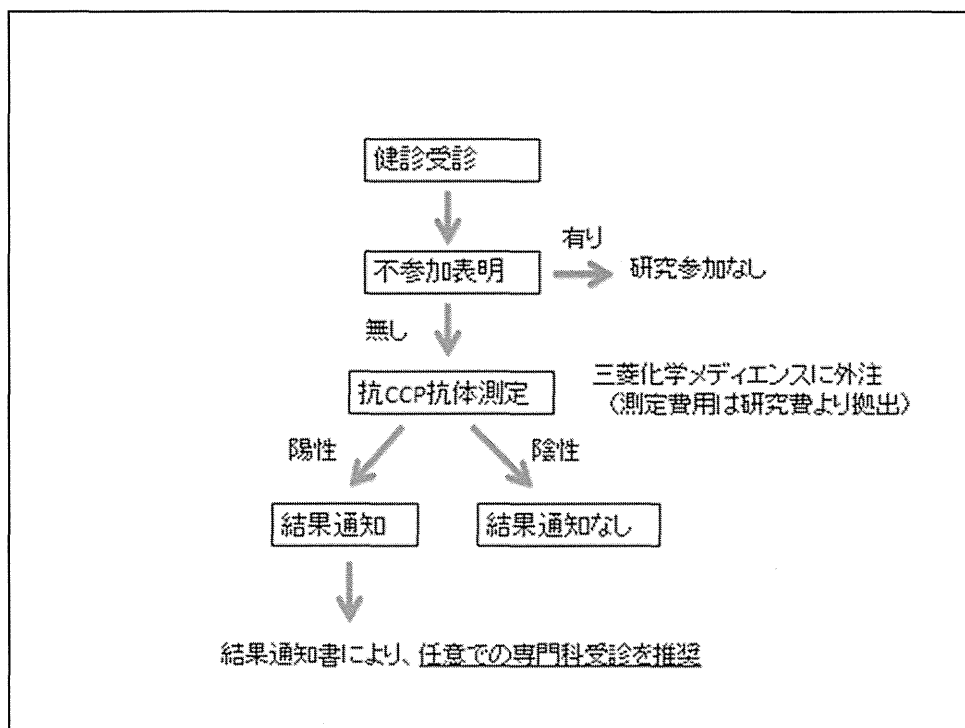
E. 結論

日本人一般人口における抗 CCP 抗体の疫学的データ、および抗 CCP 抗体スクリーニングの有用性が示唆された。

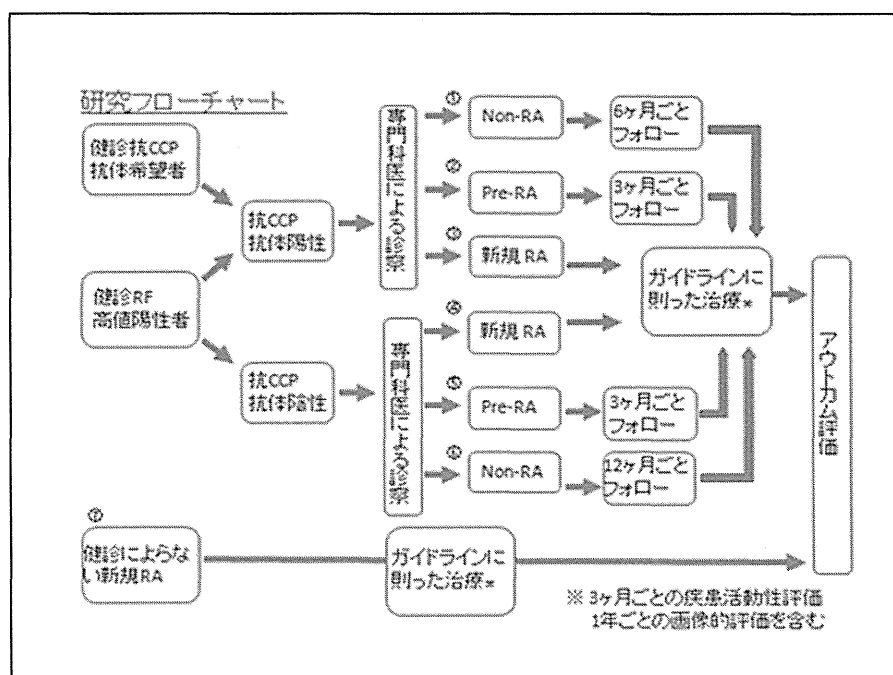
F. 研究発表

1. 論文発表 なし。
2. 学会発表 なし。

参考資料 1

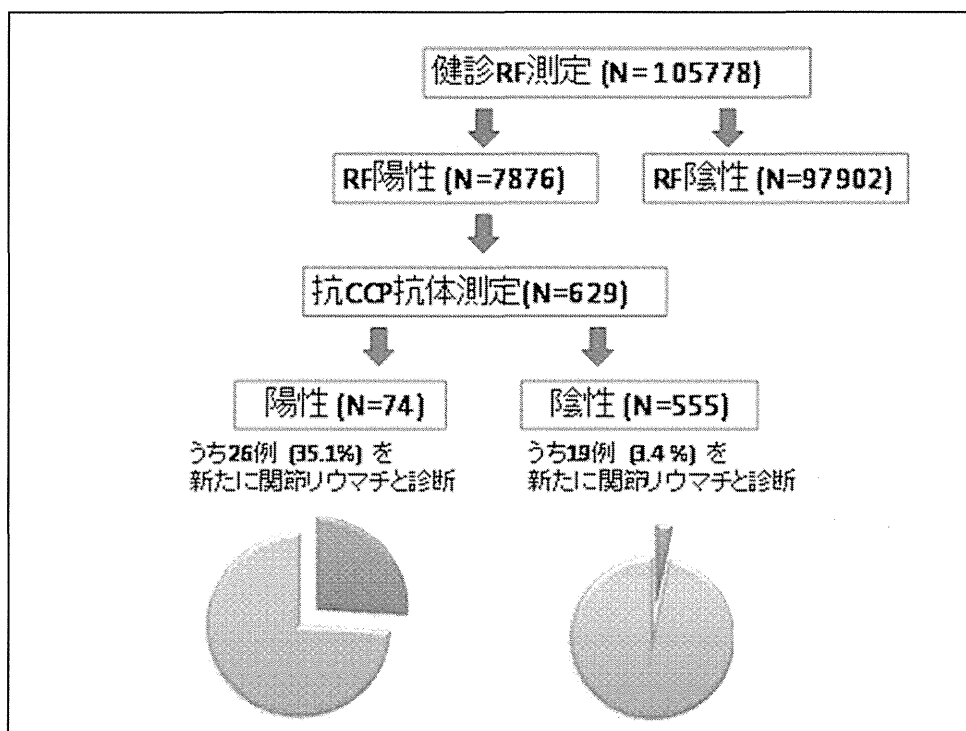


参考資料 2

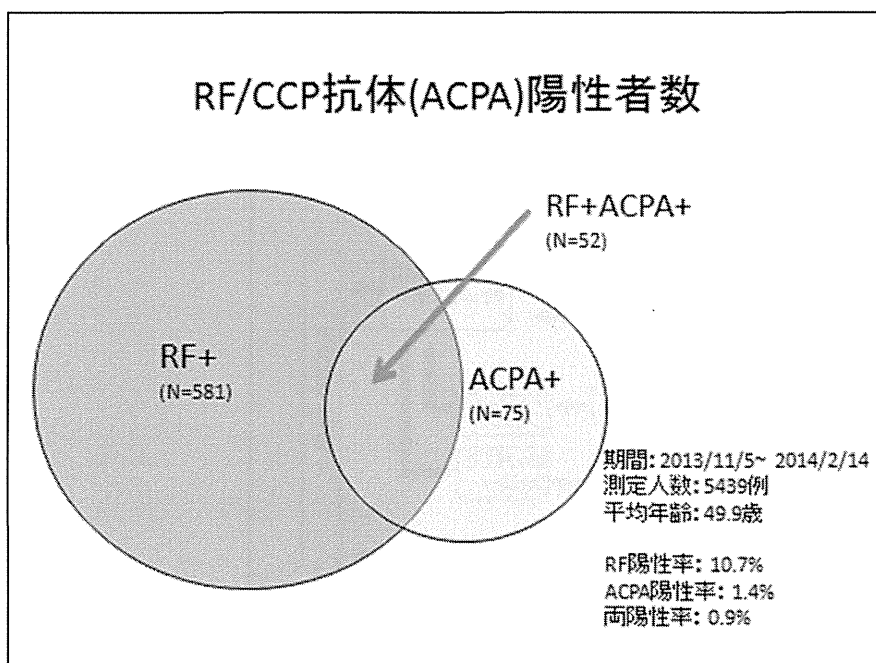


参考資料 3

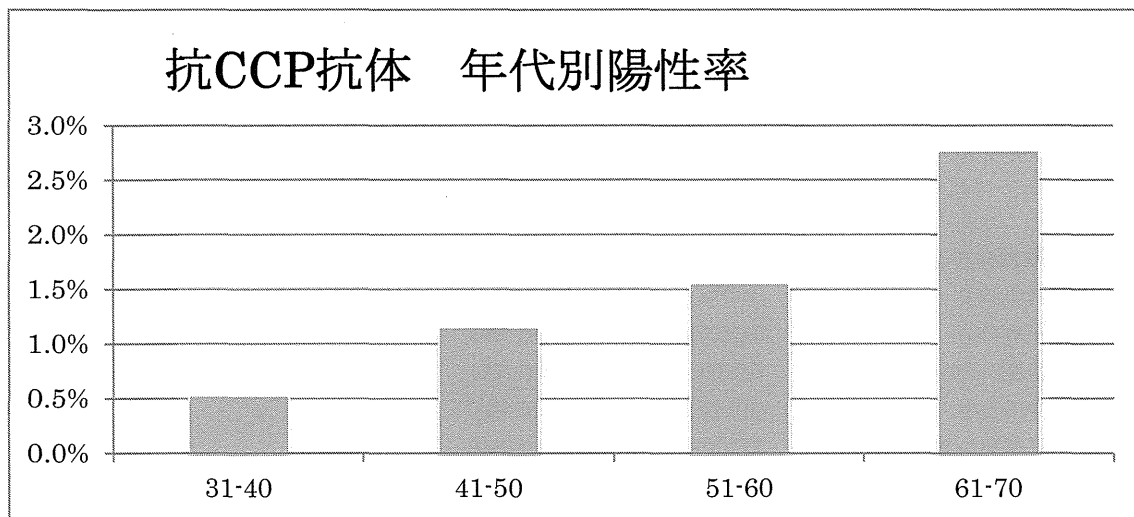
RF スクリーニング研究結果(2008-2012)



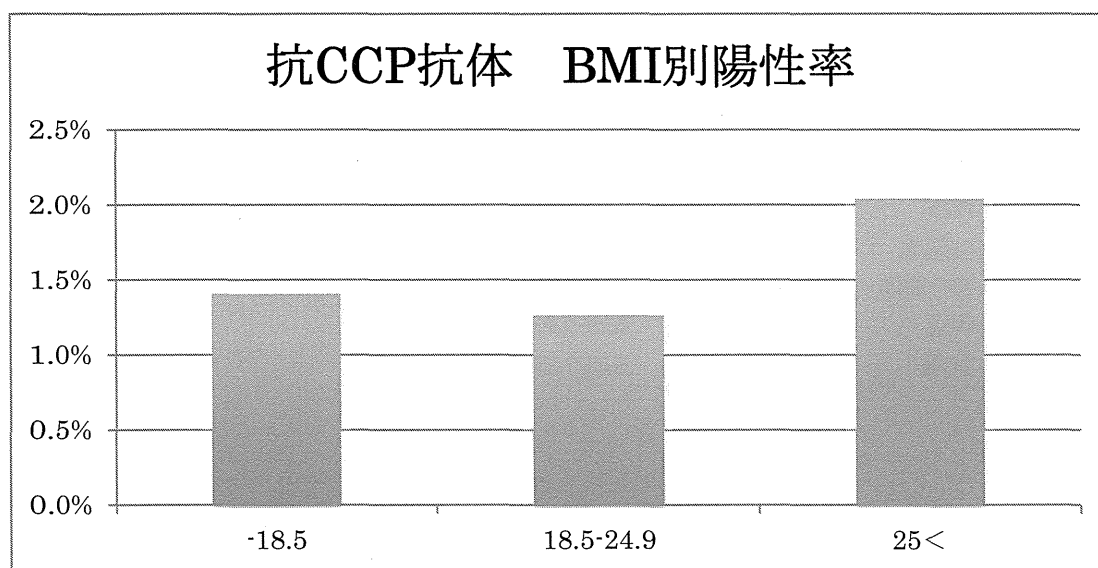
参考資料 4



参考資料 5



参考資料 6



參考資料 7:

變數	CCP陽性群	CCP陰性群	P value
年齡	54.3	49.9	0.00
RF陽性(n,(%))	52 (69.3%)	529 (9.9%)	0.00
CRP	0.12	0.06	0.07
BMI	21.7	21.3	0.74
惡性腫瘤(n,(%))	15 (20.0%)	502 (9.4%)	0.00
糖尿病(n,(%))	0 (0%)	114 (2.1%)	0.20
高血壓(n,(%))	10 (13.3%)	426 (7.9%)	0.88
高脂血症(n,(%))	6 (8.0%)	479 (8.9%)	0.80
腦卒中(n,(%))	0 (0.0%)	30 (0.6%)	0.52
甲狀腺疾患(n,(%))	1 (1.3%)	285 (5.3 %)	0.13
虛血性心血管疾患(n,(%))	1 (1.3%)	24 (0.4%)	0.26
喫煙	7 (9.3%)	973 (18.1%)	0.48
習慣飲酒	13 (17.3%)	1734 (32.3%)	0.01

參考資料 8

多變量解析結果

變數	Odds ratio	95%CI	P value
年齡	1.02	0.99-1.04	0.16
RF陽性	19.5	11.8-32.3	0.00
惡性腫瘤	1.74	0.94-3.23	0.12
喫煙	0.55	0.25-1.30	0.15
飲酒	0.52	0.28-0.97	0.04

参考資料 9

聖路加予防医療センターで健康診断を受けられた方へ

先日の健康診断時にご協力頂きました、関節リウマチの発症を予測する検査の結果が陽性でした。

血液検査が陽性の場合でも、関節リウマチを発症されない方も多くいらっしゃいますが、早期の症状に気づいていない方も少なくありません。病気の早期発見・早期治療のために早めに聖路加国際病院アレルギー膠原病科をご受診頂き医師の診察を受けて頂くことをお勧めいたします。

実際に受診されるかどうかは、みなさんのご意思ですが、受診していただけた際には、診察のうえ、「関節リウマチ」を発症している方には、通常の治療をご説明しお勧めします。発症されていない方にも、今後の可能性として発症した際に自覚されることの多い症状のご説明などをさせていただきます。早期にリウマチ医を受診して頂き診断・治療を可能にすることで、遅れて発見されるよりも病気の進行を抑えることができると考えております。

ご受診に関しては下記までお問い合わせ頂き、アレルギー膠原病科に予約をとって頂き聖路加国際病院をご受診ください。

聖路加国際病院 予約センター

03-5550-7120

予約センターがつながりにくい際は

聖路加国際病院 代表番号 **03-3541-5151**

交換手を介してアレルギー膠原病科外来受付までお電話下さい。

聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 (SLE・関節リウマチ・小児リウマチ)

参考資料 10

	RF+CCP-	RF+CCP+	RF-CCP+	Total
新規RA	0	4	0	4
Pre-RA	5	5	4	14
Non-RA	33	2	2	37
Total	38	11	6	55

Ⅱ 分担研究報告書

危険因子を同定する検診制度導入によるリウマチ制圧プロジェクト

研究分担者 若林 弘樹（三重大学附属病院整形外科 講師）

研究協力者 須藤 啓広（三重大学附属病院整形外科 教授）

研究要旨： 抗体スクリーニング検査による関節リウマチ(RA)患者の早期発見の有無、および抗体陽性者の予後向上の有無の検討が本研究の目的である。三重県内の自治体および医療施設における健康診断にて、抗CCP抗体および/またはリウマトイド因子検査を行い、陽性者には専門機関への受診を勧める。定期的フォローアップを原則として行い、その後のRA発症の有無を追跡し、早期診断・早期治療に務め、抗体スクリーニング検査の有用性および抗体陽性者の予後向上の有無について検討する。

A. 研究目的

抗体スクリーニング検査による関節リウマチ(RA)患者の早期発見の有無、および抗体陽性者の予後向上の有無の検討。

B. 研究方法

当科で行っている運動器検診受診、および志摩市20歳の健診受診で希望者に抗CCP抗体およびリウマトイド因子(RF)を追加で測定した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを徹底し、対象者・対象機関が同定されないようにする必要がある場合は、匿名化により対応した。調査にあたり、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

運動器検診受診者220人中(平均年齢74.4歳)、抗CCP抗体陽性者は2人、RF陽性者は14人であった。20歳の健診受診者は110人中(平均年齢26.3歳)、抗CCP抗体陽性者は1人、RF陽性者はいなかった。

D. 考察

スクリーニングによる抗CCP抗体陽性者は0.9%であり、三重のコホートでは年齢の関連性

はみられなかった。RFに関しては高齢コホートに陽性者が多く、これまでの報告と同様の傾向がみられた。抗CCP抗体およびRF陽性者のfollowによる早期診断および予後向上の有無について調査していく予定である。本研究は「危険因子を同定する検診制度導入によるリウマチ制圧プロジェクト」の分担研究であり、三重地区のデータとして収集される。

E. 結論

抗体スクリーニング検査により抗CCP抗体陽性者は0.9%、RF陽性者は4.2%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

今年度なし。

2. 学会発表

今年度なし。

抗 CCP 抗体による関節リウマチスクリーニング研究

研究分担者 松原 司（松原メイフラワー病院 院長）

研究協力者 舟橋 恵子（松原メイフラワー病院 臨床研究部 部長）

研究要旨： 関節リウマチの有病率は全人口1%弱程度と報告されている。近年は有効性の高い薬剤の開発により疾患の予後の改善が認められているが、医療経済的な負担の増加は将来的に大きな問題となりうる。また、症状発現から受診までの遅延が指摘されており、12週間以内に治療を開始することにより従来の経口抗リウマチ薬に対する治療反応性の向上が得られることから、早期からの治療介入は患者の予後の改善だけでなく、医療コストの削減も期待できる。

抗CCP抗体は関節リウマチに特異度の高い自己抗体で、発症の5年前に約40%の患者で陽性となり、その陽性率は継続的に上昇する。また抗CCP抗体陽性患者（無症候者）の発病率は16%と報告されており、リウマトイド因子の4%を大きく上回ることから、陽性患者の迅速な対応はコストと効果両面より期待できる。当該研究目的では、無症状であるが、抗CCP抗体陽性である健常人の追跡研究が主体となる。

A. 研究目的

抗 CCP 抗体スクリーニング陽性者のフォローアップによって、数年以内関節リウマチを発症するリスクの高い個々の患者を同定し、患者指導及び適宜の外来診療により発症早期からの治療介入による治療反応性の改善、および医療費の削減が可能性であるか検討する。

1. 抗 CCP 抗体スクリーニング検査によって、関節リウマチ（RA）を早期発見できるか？
2. スクリーニングによる早期発見によって患者予後が向上するか？
3. 無症状の抗 CCP 抗体陽性者をフォローアップすることで RA を早期発見できるか？

B. 研究方法

健康診断でリウマトイド因子を測定する場合

1. リウマトイド因子（RF）陽性者が同様に受診した場合、文書で同意取得の後に抗 CCP 抗体を測定する。
2. その後専門医の診察により、

・ RF 陽性かつ抗 CCP 抗体陽性者①－③群

①Non-RA 群：無症候群

②Pre-RA 群：関節リウマチに親展しうる関節症状（※）を有する群

③新規 RA 群：初診時または2回目の受診時には関節リウマチと診断のつく群

・ RF 陽性かつ抗 CCP 抗体陰性の患者は次の④－⑥群

④CCP 陰性新規 RA 群：初診時または2回目の受診時に関節リウマチと診断のつく群

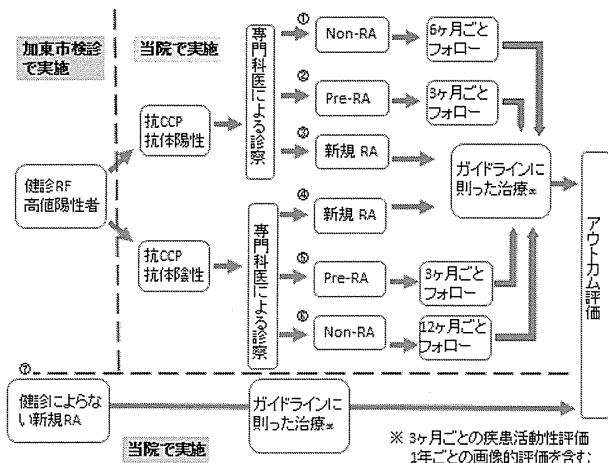
⑤CCP 陰性 Pre-RA 群：関節リウマチに親展しうる関節症状（※）を有する群

⑥CCP 陰性 Non-RA 群：無症候群

・ 研究期間中に健診を経ずに新規に RA と診断されたものは⑦

⑦「RA」群をコントロールとする。

※30分以上の朝のこわばり、または腫脹・圧痛を関節リウマチ分類基準における対象関節において認めるが、2010ACR/EULAR 分類基準を満たさない。



加東市住民健診概要

- ・ 毎年 4 月～5 月の 16 日間で実施
- ・ 検診人数 約 4500 名 特定検診（血液検査） 約 3700 名
- ・ 検診方法
 - 住民が希望数検診を申し込む（一部有料あるいは対象者を制限して実施）
 - 指定された場所で検診
 - 結果を報告（2 次検診が必要な方は病院リストから受診）
 - 病院での治療開始：当院での研究開始
 - 症状(-)：フォローのみ
 - 症状(+): 治療開始

C. 研究結果

1. 健常人ボランティアからの探索

当院では定期的な健診業務は行っていないため、当該研究を遂行するためどのようなシステムを新たに構築すべきか院内会議で検討された。その結果加東市で行われている住民健診で RF を測定していただき、陽性者を対象に当院で抗 CCP 抗体を測定する方法が最も効率的であるとの結論がでたため、加東市保健課と幾度か相談と打合せを行い、2013 年 9 月に加東市へ書類提出を行った。（資料 1）この際に加東市の協力には地域の医師会の協力が必要であるとの見解をいただいたが、当該研究目的に関して地域の医師会の理解が得られず、結果的に住民健診で当該研究を遂行させることが不可能となった。

以上の結果を踏まえて、別の方法で健常人ボランティアを募集する方法を検討した結果、新聞折り込み広告を作成することが院内で決議され、県民局の検閲並びに倫理委員会の承認後、新聞折り込み広告を作成した。（資料 2）2014 年 1 月 11 日に新聞折り込み広告（加東市・小野市対象）を行った。広告では 7 人の応募にとどまった。（資料 3）

2. 日常診療からの探索

健常人ボランティアの応募ではなかなか研究の進捗が望めないが、日常臨床では関節リウマチ疑い患者が毎日来院している。この患者のなかには確定診断ができず、フォローとなる患者も存在する。この点に注目し、初診患者では必ず抗 CCP 抗体の測定を実施し、以後フォローを行うなど体制を構築できるよう院内の周知徹底を行った。その結果は別紙報告（資料 4）の通りである。新患者来院の理由は 2 つあり、健診で RF が陽性と言われた場合と関節リウマチを疑うような臨床症状（疼痛腫脹関節などの自覚症状）がある場合であるが、血液検査では陰性であるものの、臨床症状より関節リウマチと診断されるケースが多く、別紙（資料 5）にあるように、抗 CCP 抗体陽性者はすべて RA と診断され、当該研究への組み入れ者はいない状況となっている。

D. 考察

今後は市民公開講座の開催時に随時広告を配布し、健常人ボランティアを集める予定。近日中では 2014 年 4 月 12 日(土)三田市にて市民公開講座を予定しているが、そこで配付の予定としている。院内では既に配付している。また、地域連携施設を通じて同じことが出来ないかどうか検討を行う。

E. 結論

平成 25 年度 4 月より研究はスタートしていた

が、倫理委員会の審議が行われた時期が8月になったこともあり、研究成果を十分検討する時間が少なかった。また地方では医師会の理解が不可欠であったが、その認識不足が大きく響いた。当該研究は長い観察期間が必要となるため、年度ごとの観察ではなく、今後も引き続き行っていくとともに、他施設からの情報よりよい症例集積方法をさらに検討し、症例集積に努めていきたいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

平成 25 年 8 月 19 日

加東市市長
安田 正義 様

松原メイフラワー病院
院長 松原 司

科研研究ご協力をお願い

拝啓 平素は大変お世話になっております。表記の件でご連絡申し上げます。
当施設は開院当初から関節リウマチ専門施設として、地域医療だけでなく、国内有数の専門施設として活動しております。今回別紙でご案内させていただいておりますように、厚生労働省科研の研究班に所属し、国の医療費削減に向けた試みとして、研究を推進する立場になりました。この研究は健診にいらした方を対象に、関節リウマチと診断される前の状態を把握し、診断を予測し、より早く治療を行うことで医療効率を上げることを目的としています。医療効率をどれくらい上げられるかどうかは、この研究成果により得られるため現在は明らかではありませんが、早期診断早期治療を行うことにより、治癒に導ける可能性や高額な薬剤を使うことなく一生疾患コントロールが可能であることも指摘もされております。研究内容にも記載されています通り、国内外初めての研究となるため、この成果は大きなものになると考えております。以上のことを勘案し、何卒ご理解ご協力賜わりますようお願い申し上げます。

敬具

抗 CCP 抗体による関節リウマチスクリーニング研究

1. 研究の背景

関節リウマチの有病率は全人口 1%弱程度と報告されており、近年は有効性の高い薬剤の開発により疾患の予後の改善が認められていますが、医療経済的な負担の増加は将来的に大きな問題となっています。(図 1)。また、症状発現から受診までの遅延が指摘されており(図 2)、12 週間以内に治療を開始することにより従来の経口抗リウマチ薬に対する治療反応性の向上が得られること(図 3)から、早期からの治療介入は患者の予後の改善だけでなく、医療コストの削減も期待できると考えられています。

抗 CCP 抗体は関節リウマチに特異度の高い自己抗体で、発症の 5 年前に約 40%の患者で陽性となり、その陽性率は経年的に上昇します。また、抗 CCP 抗体陽性の無症候者における関節リウマチの発症率(陽性的中率)は 16%と報告されており、リウマトイド因子(RF)の 4%を大きく上回ることから、陽性患者への症状発現時の迅速なりウマチ医受診の指導はコストと効果の両面から推奨できると考えられます。

自己免疫性疾患の早期診断および発症前予測に関わる大規模研究として、その成果は国内外の関節リウマチ診療ならびに他疾患の早期診断・発症前予測の研究へと波及することが期待できます。現在までに大規模に無症候患者または未診断患者に抗 CCP 抗体スクリーニング検査を行い、前向きに有用性を評価した研究は世界的にも報告された例がなく、本研究の発想は独創的です。

2. 研究の目的

本研究では健診受診者に対する抗 CCP 抗体スクリーニング陽性者のフォローアップによって、数年以内に関節リウマチを発症するリスクの高い個々の患者を同定し、患者指導及び適宜の外来診療により発症早期からの治療介入による治療反応性の改善、および医療費の削減が可能であるか検討します。このため

- ① 抗 CCP 抗体スクリーニング検査によって、関節リウマチ(RA)を早期発見できるか
- ②スクリーニングによる早期発見によって患者予後が向上するか
- ③無症状の抗 CCP 抗体陽性者をフォローアップすることで RA を早期発見できるかの 3 点を明らかにすることを目的とします。

3. 期待される成果

抗 CCP 抗体スクリーニング測定により、関節リウマチの未診断関節症例および発症前

症例を発見することが可能となると期待します。また早期発見により治療アウトカムの向上および医療コストの削減が可能となることも考えられます。

4. 評価項目

1) 主要評価項目：

- ・抗体陽性受診者中で、新規 RA と診断された数および率
- ・抗 CCP 抗体スクリーニングと RF スクリーニングによる診断率の違い

2) 副次評価項目：新たに RA と診断された患者と⑦群について下記を比較する。

[研究開始後 1 年ごとに]

- ・疾患活動性評価 (CDAI, SDAI, DAS28, DAS28-CRP)
- ・日常生活活動度 (MD-HAQ)
- ・画像的評価 (Total sharp score)
- ・直接および間接的な医療コスト

5. 研究代表者および事務局

研究代表者：岡田 正人（聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 部長）

研究事務局：六反田 諒（聖路加国際病院 アレルギー膠原病科）

〒104-8560 東京都中央区明石町9-1

Tel: 03-3541-5151

Fax: 03-5550-7158

Mail: RAscreening@gmail.com

共同研究者

松原司（松原メイフラワー病院）

廣畑俊成（北里大学医学部・膠原病感染内科学）

萩野浩（鳥取大学医学部・保健学科）

西本憲弘（大阪リウマチ・膠原病クリニック）

川人豊（京都府立医科大学 大学院医学研究科免疫内科学講座）

若林弘樹（三重大学医学部・整形外科・リウマチ科）

岸本暢将（聖路加国際病院・アレルギー膠原病科）

大出幸子（聖ルカ・ライフサイエンス研究所・臨床疫学センター）

6. 参考資料

図 1 （Ann Rheum Dis 2010;69:996-1004）

図 2 （Ann Rheum Dis 2011;70:1822-5）

図 3 （Arthritis Rheum 2010; 62: 3537-46）

抗CCP抗体による関節リウマチスクリーニング研究 —厚生労働科学研究— (H25-難治等(免)-一般-006)

研究代表者	聖路加国際病院 アレルギー膠原病科	部長 岡田正人
研究者(兵庫地区)	松原メイフラワー病院 リウマチ膠原病科	院長 松原 司
研究者(神奈川地区)	北里大学医学部 膠原病・乾癬内科学	教授 廣畑 俊成
研究者(鳥取地区)	鳥取大学医学部 保健学科・整形外科	教授 萩野 浩
研究者(和歌山地区)	和歌山県立医科大学 膠原病・リウマチ学	教授 西本憲弘
研究者(京都地区)	京都府立医科大学 免疫内科学	準教授 川人 豊
研究者(三重地区)	三重大学医学部 整形外科・リウマチ科	講師 若林 弘樹
研究者(東京地区)	聖路加国際病院 アレルギー膠原病科	医長 岸本 暢将
統計処理	聖ルカ・ライフサイエンス研究所・臨床疫学	研究員大出 幸子

研究の背景

関節リウマチの有病率は全人口1%弱程度と報告されている。近年は有効性の高い薬剤の開発により疾患の予後の改善が認められているが、医療経済的な負担の増加は将来的に大きな問題となりうる。また、症状発現から受診までの遅延が指摘されており、12週間以内に治療を開始することにより従来の経口抗リウマチ薬に対する治療反応性の向上が得られることから、早期からの治療介入は患者の予後の改善だけでなく、医療コストの削減も期待できる。

抗CCP抗体は関節リウマチに特異度の高い自己抗体で、発症の5年前に約40%の患者で陽性となり、その陽性率は継時的に上昇する。また抗CCP抗体陽性患者(無症候者)の発病率は16%と報告されており、リウマトイド因子の4%を大きく上回ることから、陽性患者の迅速な対応はコストと効果両面より期待できる。