

201414002A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

難治性疾患等実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化等研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)

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26年度 総括研究報告書

研究代表者 岡田 正人

平成27(2015)年3月

目 次

I. 総括研究報告

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 1

研究代表者 岡田 正人

研究分担者 廣畑 俊成、松原 司、萩野 浩、西本 憲弘、若林 弘樹、川人 豊、
岸本 暢将、大出 幸子、六反田 諒、土師 陽一郎

II. 分担研究報告

1. 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（神戸地区） 7

研究分担者 松原 司

研究協力者 舟橋 恵子

2. 抗 CCP 抗体による関節リウマチのスクリーニング研究 11

研究分担者 萩野 浩

研究協力者 岸本 勇二

3. 抗 CCP 抗体陽性未発症例における末梢血 T 細胞サブセットの解析 14

研究分担者 西本 患弘

研究協力者 村上 美帆、伊藤 眞里

4. 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（三重地区） 18

研究分担者 若林 弘樹

研究協力者 須藤 啓広

III. 研究成果の刊行に関する一覧

IV. 研究成果の刊行物・別冊

V. 研究班員名簿

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化等研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))
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 聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 部長

研究要旨：

健診におけるリウマチスクリーニングの有用性を検討するため聖路加国際病院予防医療センター健診受診者において6319名において抗CCP抗体を測定し、前年度分と合わせて計11758名の測定結果を解析した。スクリーニング者のうちRF陽性は1271(10.8%)、抗CCP抗体陽性は154名(1.3%)、両抗体ともに陽性であったのは98例(0.83%)であった。報告書作成時点では、計156名の健診リウマチ検査陽性者が当科を受診し、うち6名は初診時に新たに関節リウマチと診断され、初診後のフォローアップ期間中に2例が新規に関節リウマチを発症し、計8例が関節リウマチの診断となった。抗体別による内訳はRF単独陽性1例、抗CCP抗体単独陽性1例、両抗体陽性6例であった。最終受診時点までに1例がフォローアップから脱落したが、残り7症例中5例が経口DMARDsの治療を継続中、2例は寛解のため経口DMARDs投与を中止しておりSDAI、血清CRP値、ESR1時間値の平均値はそれぞれ 1.15 ± 1.87 、 0.04 ± 0.00 mg/dL、 8 ± 3.6 mm/1hrであった。SDAIに基づく疾患活動性評価では寛解6例、低疾患活動性1例であった。最終受診時点では経過中に生物学的製剤導入を要した例は一例も認めなかった。本研究における関節リウマチ発症例は1例を除き抗CCP抗体陽性であり、抗CCP抗体スクリーニングはRFスクリーニングと比較しての偽陽性率が低く、健診における抗CCP抗体測定はRF測定よりも有用である可能性が示唆された。また、健診スクリーニングによりRA診断に至った例は疾患活動性が低く、治療反応性良好であり、早期診断による予後改善が得られたと考えられる

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
松原 司	松原メイフラワー病院 院長
萩野 浩	鳥取大学 医学部 保健学科 整形外科 教授
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
若林 弘樹	三重大学医学部附属病院 整形外科・リウマチ科 講師
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 准教授
岸本 暢将	聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 医長
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
六反田 諒	聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 常勤嘱託医
土師 陽一郎	宏潤会大同病院 膠原病・リウマチ科 部長

A. 研究目的

健診受診者に対する抗体スクリーニング検査によって、未診断関節リウマチ患者の拾い上げを行うとともに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、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の可能性を検討する。関節リウマチ有病率は全人口1%弱程度と報告される。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比較的安価な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あり、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する。また逆に、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、リウマトイド因子の4%を大きく上回ることから、スクリーニング検査として推奨し得る。

B. 研究方法

各健診施設において、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科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。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。抗体陽性者が研究関連施設を受診した際には、リウマチ科医の診察により、1. 新規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。新規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。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ヵ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。

(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

結果：昨年度報告書作成時点から2014年8月30日の期間に健診受診者計6319名において抗CCP抗体を測定し、前年度分と合わせて計11758名における健診抗CCP抗体測定を行った。測定時の平均年齢は51.2±11.5歳であった。スクリーニング者のうちRF陽性は1271(10.8%)、抗CCP抗体陽性は154名(1.3%)、両抗体ともに陽性であったのは98例(0.83%)であった(資料1)。本報告書作成時点では、計156名の健診リウマチ検査陽性者が当科を受診した。初診時の群分けはNon-RA 122例、Pre-RA 27例、新規RA 6例であり、抗体別ではRF単独陽性109例(うちNon-RA 93例、Pre-RA 15例、新規RA 1例)、抗CCP抗体単独陽性者20例(うちNon-RA 15例、Pre-RA 5例、新規RA 0例)、両抗体陽性者26例(うちNon-RA 14例、Pre-RA 7例、新規RA 5例)。であった(資料2)。初診後のフォローアップ期間中に2例が新規にRAを発症した。1例は抗CCP抗体単独陽性、初

診時に関節症状を認めましたが RA の分類基準を満たさなかったが、初診より 63 日後に関節症状増悪し関節リウマチと診断された。また 1 例は RF・抗 CCP 抗体ともに陽性で初診時には関節症状を認めなかったが、その後新たに関節炎を発症し初診 45 日後に関節リウマチと診断されていた。以上より本研究により新規に RA と診断された症例は 8 例であり診断時の平均年齢は 55.9 ± 10.1 歳、SDAI、血清 CRP 値、ESR1 時間値の平均値はそれぞれ 10.6 ± 6.7 、 1.39 ± 3.48 mg/dL、 16.6 ± 10.7 mm/1hr であった。SDAI に基づく疾患活動性評価では低疾患活動性 6 例、中疾患活動性 2 例であった。単純 X 線における骨びらんは全例で認められなかった。本報告書作成時点までに 1 例が通院ドロップアウトしたが、残り 7 例は平均 287 日間フォローアップされ、最終受診時点では 5 例が経口 DMARDs の治療を継続中、2 例は寛解のため経口 DMARDs 投与を中止しており SDAI、血清 CRP 値、ESR1 時間値の平均値はそれぞれ 1.15 ± 1.87 、 0.04 ± 0.00 mg/dL、 8 ± 3.6 mm/1hr であった。SDAI に基づく疾患活動性評価では寛解 6 例、低疾患活動性 1 例であった。最終受診時点では経過中に生物学的製剤導入を要した例は一例も認めなかった(資料 3)。

D. 考察

RF を用いた関節リウマチスクリーニングは我が国で広く行われているが、その有用性についての検討はこれまで乏しかった。今回の研究では多くの RF 偽陽性例が見られており、抗 CCP 抗体による健診もしくは RF および抗 CCP 抗体を併用した健診の有用性が示唆される。抗 CCP 抗体の健診受診者における陽性率は 1.3%と RF の陽性率

(10.8%) と比較して少数であったが、健診陽性のうち最終的に RA と診断された率(陽性的中率)は RF の 0.6%に対して抗 CCP 抗体は 4.5%と高値であった。また健診陽性受診者のうち Pre-RA 群の占める割合は、RF 陽性者で 8.9%、抗 CCP 抗体陽性者で 25.5%であり今後新規に RA を発症する例が出る可能性が高くフォローアップすべき症例の検出にも優れていた。また、今回の健診研究を契機に新規に RA と診断された例は一般的な新

規 RA 症例と比較して骨破壊所見を欠き、疾患活動性が低く、治療に対する反応性が良好で、短期間で高い寛解を示し、Drug free へ至る例も認められている。以上の結果より一般診療と比較して、スクリーニング健診では比較的自覚症状が弱く、発症早期で、骨破壊へ至っていない症例を検出できる可能性があり、早期または疾患活動性が低い時点より治療介入を行うことで高い治療効果を得ることができたと考えられる。

E. 結論

健診における抗 CCP 抗体測定は RF 測定よりも有用である可能性が示唆された。健診スクリーニングにより RA 診断に至った例は疾患活動性が低く、治療反応性良好であり、早期診断による予後改善が得られたと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

R. Rokutanda, et al. DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF ANTI-CCP ANTIBODY AT ANNUAL HEALTH CHECK UP. Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl2): 621-622

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

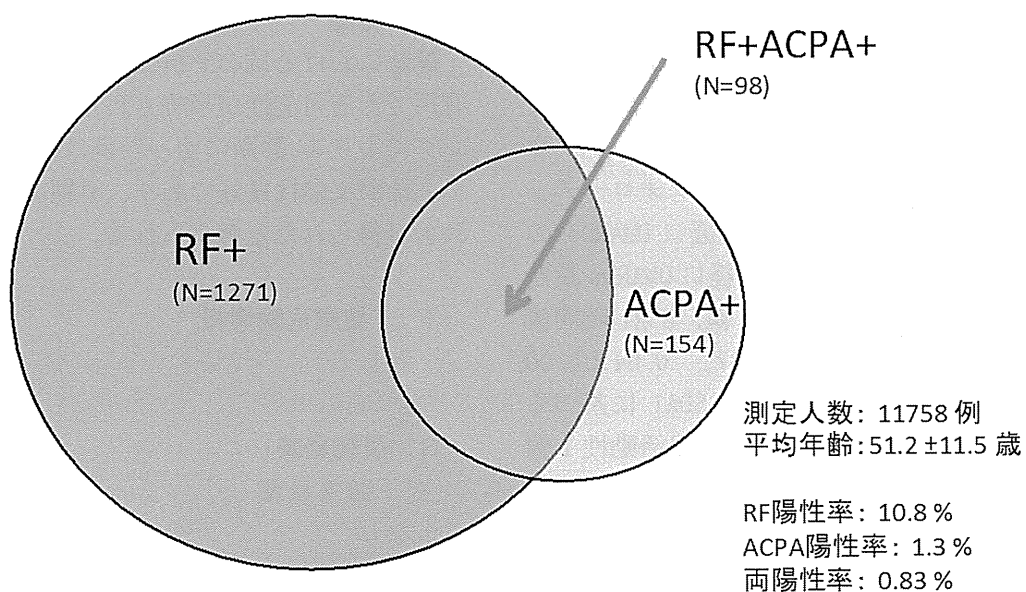
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2013~2014年度 全集計結果



資料2. リウマチ健診陽性者および受診者の内訳

	RF+CCP-	RF+CCP+	RF-CCP+
総数	1173	98	56
受診者数	109	26	20
RA診断例	1	6	1
RA/総数	0.09%	6.1%	1.8%
RA/受診者	0.92%	23.1%	5%

資料3. 関節リウマチ診断症例詳細

	年齢	観察期間 (月)	RF	RF (U/mL)	ACPA	ACPA (U/mL)	診断時 SDAI	最終時 SDAI	治療
①	46	8	+	27	+	207	6	0	IA → Drug Free
②	68	1	+	27	-	>0.6	21	N/A ※	
③	45	5	+	35	+	122	6.59	2.05	SASP, BUC
④	51	9	+	18	+	322	10.53	1	IGR
⑤	51	9	+	26	+	117	8.21	5	SASP
⑥	51	8	+	19	+	14.2	21	0	MTX
⑦	65	8	-	6	+	10.3	3.73	0	IA, SASP → MTX → Drug free
⑧	70	9	+	31	+	43.9	7.55	0	BUC, SASP

※ 初回治療開始後、他院へ

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
 (難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業
 (免疫アレルギー疾患等実用化等研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))
 分担研究報告書

研究課題：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 (神戸地区)

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： 未診断関節リウマチ患者の拾い上げを目的に健康患者における抗体スクリーニング測定を行った。兵庫県地区担当として、「関節リウマチではないかと不安におもっている方へ」と題した広告ポスターを作成し、近隣地域への新聞の折り込みを通じて広く協力者を募った。結果、17名の協力者に対して測定を実施し、抗CCP抗体陽性3名、RF高値陽性3名、すべて陰性13名の結果を得た。陽性者のうち3名について現在フォロー中である。

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した。

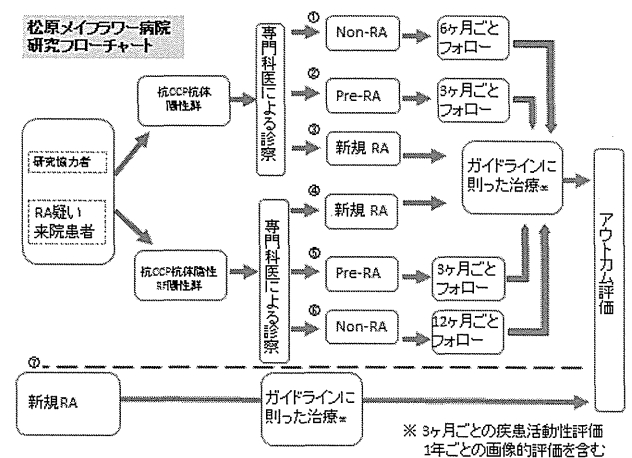
B. 研究方法

健常人ボランティアを募集するため、昨年同様広告ポスターを用いて広範囲に広報を行った。広報の範囲として、院内をはじめ加東市、小野市、加西市、西脇市を対象に新聞折り込みを実施した。協力の申し出があったボランティアに対して、本研究への協力同意取得後、RF、抗 CCP 抗体の測定を行った。抗 CCP 抗体陽性者に対しては、専門家医による診察後、Non-RA, Pre-RA, 新規 RA のいずれか判定した。Non-RA, Pre-RA はそれぞれ 6ヶ月、3 か月ごとのフォローとし、新規 RA は治療開始とした。(右記研究フローチャートを参照)

(倫理面への配慮)

臨床研究の可否に関しては当院が独自に設置

する松原メイフラワー病院 倫理委員会にて審議を行い決定した。当該研究においては 2013 年 8 月 14 日に開催された倫理委員会にて研究計画書・同意説明文書・症例報告書などの資料をもとに実施可否の審議が行われ、承認された。その後 2013 年 11 月 13 日開催倫理委員会で被験者募集に関する審議、2014 年 1 月 15 日開催倫理委員会にて同意説明文書の変更に関する審議が行われ、承認を得た。



C. 研究結果

今年度も新聞折り込み広告による被験者募集を実施した。2014年11月17日に加東市・小野市・加

西市・西脇市を対象に約56,000枚を配布した。広告をみて当院に来院し、協力の申し出があった17名に対し、本研究への協力同意取得後、抗CCP抗体の測定を行った。RF高値陽性者は3名、抗CCP抗体陽性3名で、13名は対象外であった。陽性者3名については別紙のとおり、グループ2に2名、グループ5に1名登録し、フォロー中である。なお1名については来院がないため、フォロー中止となった。(表1参照)

また当該研究に関して補足する資料を得るため、平成26年3月から平成27年2月(現時点)の期間中当院で診断を目的に抗CCP抗体を測定した患者について調査を行った。その結果抗CCP抗体を測定した患者357名中、抗CCP抗体陽性者は81名であったが、他施設などですでに診断されていた患者を除いた39名が当院で新たに関節リウマチと診断された。また1名は確定診断に至らずフォローとなっていた(この方に対して研究への同意説明は行われていない)。また今回新たに診断された人の中には、問診にて2010年の健康診断にて抗CCP抗体が陽性であることを指摘されて当院を継続受診していた患者があり、4年目に確定診断に至った症例があった。(表2参照)

D. 考察

当初地域の住民健診にてRFを測定することを計画していたが、地域の医師会の理解が得られず実施できなかったため、新聞広告にて被験者募集を行ったが、健康に不安を持つ健常人の測定では意外に高い割合で陽性者がいることが判明した。また積極的な治療を実施するために、当院では抗CCP抗体の測定を必須として行っており、すでに確定診断を受けている人を除けば、測定者全体の約12%が確定診断に至ったことが判明した。また今回これらの調査の中で抗CCP抗体陽性の指摘を受けてから4年目にして確定診断を受けた患者や回帰性リウマチと思われる患者が関節リウマチ

の確定診断を受けた症例が見られたことから、本研究に組み入れられた患者3名について研究終了後もフォローを実施していくことは重要と考えられる。

E. 結論

症状が出現する以前に抗CCP抗体を測定し陽性者に対して継続的なフォローを実施することは、発症早期から確実な治療を行うために重要である。企業検診や住民健診に抗CCP抗体の測定をいれ、陽性者のフォローを専門機関が実施する体制を整えることが関節リウマチの制圧にとって重要と考えられる。

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

表1. 健診者結果報告 2014年度

番号	識別コード	口頭同意日	RF(U/ml)	抗CCP抗体(U/ml)	備考
1	mm008	2014/3/18	2	0.7	陰性のため対象外
2	mm009	2014/4/14	297	989.6	グループ2に登録
3	mm010	2014/11/18	72	1.1	グループ5に登録
4	mm011	2014/11/18	0	0.7	陰性のため対象外
5	mm012	2014/11/19	0	1	陰性のため対象外
6	mm013	2014/11/19	3	0.5	陰性のため対象外
7	mm014	2014/11/19	0	0.5	陰性のため対象外
8	mm015	2014/11/17	1	0.5	陰性のため対象外
9	mm016	2014/11/21	2	0.5	陰性のため対象外
10	mm017	2014/11/25	7	0.5	陰性のため対象外
11	mm018	2014/11/25	0	0.5	陰性のため対象外
12	mm019	2014/11/26	0	0.5	陰性のため対象外
13	mm020	2014/11/28	1	0.5	陰性のため対象外
14	mm021	2014/12/23	0	0.5	陰性のため対象外
15	mm022	2014/12/24	0	0.5	陰性のため対象外
16	mm039	2014/11/26	0	4.6	グループ2に登録
17	mm040	2014/6/23	21	80.4	グループ3に登録*

*以前より抗CCP抗体陽性であったが、主治医より関節リウマチに診断できないということで同意取得したが、以後来院せず追跡不可となった。

表2 H26 年度院内初診患者測定結果

年月	抗 CCP 抗体 測定数	抗CCP抗体 陰性者数	抗CCP抗体 陽性者数	初診RA 診断数	備考
2014 年 3 月	30	23	7	2	
2014 年 4 月	30	24	6	3	
2014 年 5 月	35	25	10	4	
2014 年 6 月	36	27	9	3	1 名診断つかず
2014 年 7 月	40	30	10	7	
2014 年 8 月	39	33	6	3	2010/11/19 に ACPA(+)であったが、この時 RA と診断された症例有
2014 年 9 月	39	29	10	4	
2014 年 10 月	18	15	3	1	
2014 年 11 月	20	15	5	3	
2014 年 12 月	27	23	4	1	
2015 年 1 月	26	19	7	5	回帰性 RA の移行例と思われる症例有
2015 年 2 月	17	13	4	3	
total	357	276	81	39	

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化等研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))
分担研究報告書

研究課題：抗 CCP 抗体による関節リウマチのスクリーニング研究

研究分担者 萩野 浩 鳥取大学 医学部 保健学科基礎看護学講座 教授

研究協力者 岸本 勇二 鳥取大学 医学部 運動器医学分野 助教

研究要旨：関節リウマチ(RA)診療における抗CCP抗体スクリーニング検査の有用性を検討するため、RA疑いで抗CCP抗体検査を実施した患者をretrospectiveに調査した。対象症例のなかで初回検査後のフォローアップを実施した249例318検査を対象に解析を実施した。これらは新規RA群に53例が、Pre-RA群に25例が、Non-RA群に171例が分類された。新規RA群においては53例中32例(60. 4%)が抗CCP抗体陽性であり、とくに29例(54. 7%)は高力価陽性であった。RA確定診断例において抗CCP抗体の陽性率は高く、また抗CCP抗体陰性例においてRA発症例が少ないことから抗CCP抗体検査はRAのスクリーニング検査として有用と思われた。

A. 研究目的

40歳代女性が好発年齢である関節リウマチ(RA)は、多関節に機能障害をもたらすため社会的にその影響が大きい。近年は早期発見により関節に不可逆的な変化を生じることなく治癒することが可能となったため、早期の確実な診断技術が喫緊の課題となっている。リウマトイド因子(RF)はこれまで診断に広く用いられてきたが、診断の感度・特異度ともに十分とは言えず、スクリーニング検査として有用性は高くなかった。最近、シトルリンを含む環状ペプチドに対する抗体(抗CCP抗体, Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)が早期特異的自己抗体でRAの診断感度・特異度ともに高く、近年では広く臨床応用されている。しかしながら日本人を対象として抗CCP抗体によるRAのスクリーニングについての報告は少ない。

そこで本研究は、抗CCP抗体スクリーニング検査によって、RAを早期発見できるかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

2010年1月～2013年12月の期間に、朝のこわばり、関節痛、関節腫脹などの臨床症状を有してRAを疑われ外来受診し、抗CCP抗体検査を実施した患者で、初回検査後のフォローアップを実施した249例318検査を対象に解析を実施した。

対象症例を①新規RA群：初診時または2回目の受診時にRAと診断のついた群、②Pre-RA群：関節リウマチに進展しうる関節症状を有する群、③Non-RA群：無症候群で半年ごとの定期外来受診の対象となった群に分類し、各群の最終受診時の臨床所見、検査所見よりRAの診断の有無を判定した。

RAの診断は2010 ACR/EULAR RA classification criteriaに従った。

(倫理面への配慮)

本研究は鳥取大学医学部倫理審査の承認を得て実施した(No2648)。

C. 研究結果

新規RA群に53例が、Pre-RA群に25例が、Non-RA

群に 171 例が分類された (図 1)。

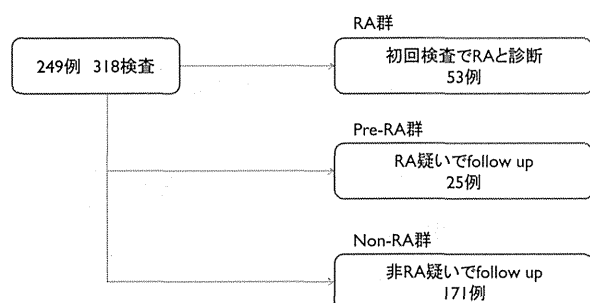


図 1. 抗 CCP 抗体検査実施例の推移

新規 RA 群においては 53 例中 32 例 (60.4%) が抗 CCP 抗体陽性であり、とくに 29 例 (54.7%) は高力価陽性であった。

Pre-RA 群においては 25 例中 4 例 (16.0%) が抗 CCP 抗体陽性であり、うち 2 例はその後の経過観察中に RA と確定診断された (表 1)。

Non-RA 群においては 171 例中 5 例 (2.9%) のみ抗 CCP 抗体陽性であったが、その後の経過観察で RA と診断された例はなかった。また Non-RA 群で抗 CCP 抗体が陰性であった 166 例 (97.1%) 中、後に RA と診断されたのは 1 例のみであった。

表 1. 各群の ACPA 陽性率

	RA群 (n=53)	Pre-RA群 (n=25)	Non-RA群 (n=171)
陽性例	32	4	5
高力価陽性例	29	4	1
陽性率	60.4%	16.0%	2.9%

D. 考察

本研究の結果、新規 RA 群において高率に抗 CCP 抗体が陽性であったこと、Pre-RA 群において抗 CCP 抗体陽性例の半数がのちに RA へと進展したことから、抗 CCP 抗体によるスクリーニングは RA の早期発見に有用と思われた。今後、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については、より長期のフォロ

ーアップが必要である。Non-RA 群における抗 CCP 抗体の陰性的中率は 99.4% と極めて優れており、抗 CCP 抗体はスクリーニング検査として有用である。

E. 結論

抗 CCP 抗体検査は、RA のスクリーニング検査として有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, Kuroda T, Miyakawa N, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Ohta H, Mori S, Hagino H, et al., Design of a randomized clinical trial of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared to risedronate alone in osteoporotic patients: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03 (JOINT-03), *J Bone Miner Metab*, 32, 3, 298, 304, 2014
- 2) Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, et al., Once-weekly teriparatide reduces the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks: subgroup analysis of the Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial, *J Bone Miner Metab*, 32, 4, 441, 446, 2014
- 3) Tokuda T, Hasegawa J, Matsuda A, Hagino H, Bone mineral density in residents of care facilities for the aged and effect of pharmacotherapy, *Yonago Acta Medica*, 57, 45, 52, 2014
- 4) Hagino H, Other non-vertebral fractures, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 27, 7, 31, 741, 2014
- 5) Matsumoto H, Makabe T, Morita T, Ikuhara

- K, Kajigase A, Okamoto Y, Ashikawa E, Kobayashi E, Hagino H, Accelerometry-based gait analysis predicts falls among patients with a recent fracture who are ambulatory, *Int J Rehabil Res* (in press)
- 6) Matsumoto H, Okuno M, Nakamura T, Yamamoto K, Osaki M, Hagino H, Incidence and risk factors for falling in patients after total knee arthroplasty compared to healthy elderly individuals, *Yonago Acta Medica*, 57, 137, 145, 2014
 - 7) Hagino H, Yoshida S, Hashimoto J, Matsunaga M, Tobinai M, Nakamura T, Increased Bone Mineral Density with Monthly Intravenous Ibandronate Contributes to Fracture Risk Reduction in Patients with Primary Osteoporosis: Three-Year Analysis of the MOVER Study, *Calcif Tissue Int*, 95, 557, 563, 2014
2. 学会発表
- 1) 岸本勇二、林原雅子、萩野 浩、長期罹患関節リウマチ症例に対するtight controlの有効性と限界、第58回日本リウマチ学会学術総会、東京、2014
 - 2) Hagino H, The Light and Shadow of Bisphosphonate Treatment - a Japanese Perspective, the Annual Meeting of the Korean Society of Osteoporosis 2014, 2014.4.6, Seoul
 - 3) 萩野 浩、骨粗鬆症における骨折連鎖の予防、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014.4.24-26, 東京
 - 4) Hagino H, Current issues in prevention of fragility fracture in Japan, 11th Meeting of Bone Biology Forum, 2014.8.22-23, 裾野市
 - 5) Hagino H, Fracture risk and secondary prevention following fragility fracture, 2nd Asia-Pacific Bone & Mineral Research Meeting, 2014.5.30-6.1, Seoul
 - 6) Hagino H, Nakamura T, Ito M, Nakano T, Hashimoto J, Tobinai M, Mizunuma H, The effect of monthly i.v. ibandronate injections on Japanese patients with high-risk primary osteoporosis: subgroup analysis of the phase III MOVER study, ASBMR 2014, ,
 - 7) Hagino H, Fracture Liaison Services in Asia Pacific, IOF Regionals in Taipei 2014, 2014.11.14-16, 台北
 - 8) Hagino H, Nakamura T, Ito M, Nakano T, Hashimoto J, Tobinai M, Mizunuma H, The effect of monthly i.v. ibandronate injections on Japanese patients with high-risk primary osteoporosis: subgroup analysis of the Phase III MOVER study, IOF Regionals in Taipei 2014, 2014.11.14-16, 台北
 - 9) Hagino H, Sugimoto T, Soen S, Endo N, Okazaki R, Tanaka K, Nakamura T, Study on Factors for Osteoporosis Quality-Of-life in Japanese Subjects, IOF Regionals in Taipei 2014, 2014.11.14-16, 台北
- 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

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化等研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))
分担研究報告書

研究課題：抗 CCP 抗体陽性未発症例における末梢血 T 細胞サブセットの解析

研究分担者 西本 患弘 東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門 兼任教授
研究協力者 村上 美帆 東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門 特任助教
伊藤 眞里 東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門 客員講師

研究要旨：抗CCP抗体は関節リウマチ (RA)に特異度の高い自己抗体である。抗CCP抗体の出現は、抗原特異的なT細胞の活性化による。抗CCP抗体陽性の疾患活動性を有するRA患者の末梢血単核球では、抗CCP抗体陰性のRA患者ならびに健常人群に比べて、CD25を高発現する活性化T細胞の割合が、有意に増加していることから、活性化T細胞の割合を知ることによって、発症前の病態を知ることができるかも知れない。そこで抗CCP抗体陽性の未発症例において、末梢血におけるT細胞サブセットの解析を行った。抗CCP抗体陽性の未発症例では、CD4+T細胞におけるCD25+活性化T細胞の割合は、疾患活動性を有するRA患者に比べて低く、健常人の値と同等であった。活性化T細胞の増加が発症に関与する可能性がある。

A. 研究目的

抗 CCP 抗体は関節リウマチ (RA)に特異度の高い自己抗体であり、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する。また、抗 CCP 抗体陽性の無症候者における RA の発症率 (陽性的中率) は 16%と報告されている (Arthritis Rheum2004 ; 50 : 380-6)。

我々は、これまでの研究で、抗 CCP 抗体陽性の疾患活動性を有する RA 患者の末梢血単核球では、抗 CCP 抗体陰性の RA 患者ならびに健常人群に比べて、CD25 を高発現する活性化 T 細胞の割合が、有意に増加していること、治療により活性化T細胞の割合が減少することを報告してきた (村上 2013 年日本リウマチ学会学術集会)。

抗 CCP 抗体の出現は、抗原特異的な T 細胞の活性化によると考えられることから、抗 CCP 抗体陽性の RA 患者と類似のプロフィールを呈する可能性がある。そこで抗 CCP 抗体陽性の未発症例において、末梢血における T 細胞サブセットの

解析を行った。

B. 研究方法

抗 CCP 抗体陽性の未発症例から末梢血単核球を分離し、CD4+ T 細胞における CD25+細胞、Treg、Th1、Th2 ならびに Th17 細胞の割合を FACS で解析した。

活性化を PMA/Ionomycine で 4 時間刺激し、抗 IFN- γ 、抗 IL-4 または抗 IL-17A 抗体を用いた細胞内染色を行い、Th1、Th2 および Th17 細胞を FACS で定量した。同時に、制御性 T 細胞 (CD4+CD25+Foxp3+)も測定した。

(倫理面への配慮)

患者検体の採取はヘルシンキ宣言を遵守し、東京医科大学の倫理委員会の承認のもとに行った。

患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を削除し、匿名化した。"臨床研究に関する倫理指針"に沿って、人権の保護について、十分配慮しながら実験を行った。

C. 研究結果

抗 CCP 抗体陽性の未発症例において、CD4+ T 細胞の割合 20.1%であり、健常人群の 36.3±12.4%(平均±標準偏差) に比べて低かった。また、抗 CCP 抗体陽性の未発症例の CD4+T 細胞における CD25+活性化 T 細胞の割合は 7.3%であり、疾患活動性を有する抗 CCP 抗体陽性 RA 患者の 13.9±5.4%に比べて低く、抗 CCP 抗体陰性 RA 患者 (6.7±2.9%)あるいは健常人(7.6±5.2%)の値と同等であった。

D. 考察

抗 CCP 抗体陽性の未発症例の活性化 T 細胞の割合は、RA 発症群に比べると低い傾向にあり、抗 CCP 抗体産生は生じているが、活性化 T 細胞の増加は生じていない可能性がある。

RA の発症メカニズムを考える上で興味深い。

また、T 細胞の活性化を抑えることで、発症を予防することが可能かも知れない。

E. 結論

抗 CCP 抗体陽性の未発症例の活性化 T 細胞の割合は増加しておらず、健常人群とほぼ同等である。RA 発症には活性化 T 細胞の増加が関連する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab

(Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):17-25.

2. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):26-32.
3. Fujita R, Kawano F, Ohira T, Nakai N, Shibaguchi T, Nishimoto N, Ohira Y. Anti-interleukin-6 receptor antibody (MR16-1) promotes muscle regeneration via modulation of gene expressions in infiltrated macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Oct;1840(10):3170-80.
4. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):759-67.
5. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):511-6.
6. Inui S, Itami S, Murakami M, Nishimoto N. Dermoscopy of discoid lupus

- erythematosus: Report of two cases. *J Dermatol.* 2014 Aug;41(8):756-7.
7. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, Zoheir MN, El-Menyawi MA, Salem MN, Sansonno D, Ferraccioli G, Gremese E, Tzioufas A, Voulgarelis M, Vassilopoulos D, Scarpato S, Pipitone N, Salvarani C, Guillevin L, Terrier B, Cacoub P, Filippini D, Saccardo F, Gabrielli A, Fraticelli P, Sebastiani M, Tomsic M, Tavoni A, Mazzaro C, Pioltelli P, Nishimoto N, Scaini P, Zignego AL, Ferri C, Monti G, Pietrogrande M, Bombardieri S, Galli M, De Vita S. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Dec;53(12):2209-13.
 8. Ohtsui M, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsui N, Okazaki H, Tsurui H, Amano H, Shirai T, Nishimoto N, Nishimura H, Hirose S. IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc γ RIIB-deficient rheumatoid arthritis mouse model. *Mod Rheumatol.* 2014 Aug 27:1-8.
 9. Kawamura YI, Adachi Y, Curiel DT, Kawashima R, Kannagi R, Nishimoto N, Dohi T. Therapeutic adenoviral gene transfer of a glycosyltransferase for prevention of peritoneal dissemination and metastasis of gastric cancer. *Cancer Gene Ther.* 2014 Oct;21(10):427-33.
2. 学会発表
1. Nishimoto N, Murakami M, Ito Nogami M, Saito M, Niwa A, Nakahata T. Appearance of CD14+CD15+ population during the differentiation from RA-iPS cells into monocytes. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.11-14.
 2. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade does not suppress CD8 (+) subpopulation in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. EULAR2014.Paris.France. 2014.6.11-14.
 3. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.14.
 4. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Takagi N, Tanaka K, Yamanaka H. Effectiveness and safety of Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients-Interim Analysis of PMS for Investigating Success in Achieving Clinical and Functional Remission and Sustaining Efficacy with Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients(FIRSTBio)Study. ACR2014. Boston. USA. 2014.11.14-19.
 5. 関口昌弘、藤井隆夫、北野将康、松井聖、三木健司、横田章、橋本英雄、山本相浩、前田恵治、藤本隆、新名直樹、日高利彦、黒岩孝則、村上幸作、大村浩一郎、吉井一郎、川人豊、西本憲弘、三森常世、佐野統. 生物学的