

2014/4002B

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25～26年度 総合研究報告書

研究代表者 岡田 正人

平成27(2015)年3月

目 次

I. 総合研究報告

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） 11

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 16

研究分担者 萩野 浩

研究協力者 岸本 勇二

3. 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） 22

研究分担者 若林 弘樹

研究協力者 湊藤 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. 総合研究報告

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)))
総合研究報告書

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抗 CCP 抗体を測定し、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

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）、神奈川県（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。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、郵送にて受診を促し（参考資料 1）、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 ヶ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 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(資料 2)。

（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：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3)。

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聖路加国際病院予防医療センター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、研究辞退者を除き計11758名における健診抗CCP抗体測定結果の解析を行った。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4)。抗CCP抗体陽性者と陰性者における患者背景を比較したところ抗CCP抗体陽性群は陰性群と比較して年齢・RF力値・RF陽性率が有意に高値であった(資料5)。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6)。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7)。

また研究分担施設においては以下のように研究を実施した。

・三重地区

平成25年度旧宮川村運動器検診受診、および平成25-26年度志摩市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。運動器検診受診者220人中(平均年齢74.4歳：高齢コホート)、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303人中(平均年齢25.6歳:成人コホート)、抗CCP抗体陽性者は1人、RF陽性者は7人であった。

・兵庫地区

「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、院内をはじめ近隣地域への新聞の折り込み、市民公開講座での配布を通じて広く協力者を募った。結果、H25年度は7名の協力者に対して測定を実施し、すべて陰性であった。H26年度は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。

・鳥取地区

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870名中、身体所見が確認できた722例を解析対象対象にretrospectiveに調査した。この解析対象例に対して1058回の抗CCP抗体の測定を実施されており、初回検査後のフォローアップのなかった188例188検査を除いた249例318検査を対象とした。これらは新規RA群に53例が、Pre-RA群に25例が、Non-RA群に171例が分類されていた。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。

・和歌山地区

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。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 $36.3 \pm 12.4\%$ (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 $13.9 \pm 5.4\%$ に比べて低く、抗CCP抗体陰性RA患者($6.7 \pm 2.9\%$)あるいは健常人($7.6 \pm 5.2\%$)の値と同等であった。

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。また抗CCP抗体陽性の未発症例末梢血T細胞の検

討から、抗体陽性未発症者では活性化 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おらず、これにより T 細胞の活性化を抑えることで、発症を予防できる可能性が示唆された。

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

参考資料 1

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

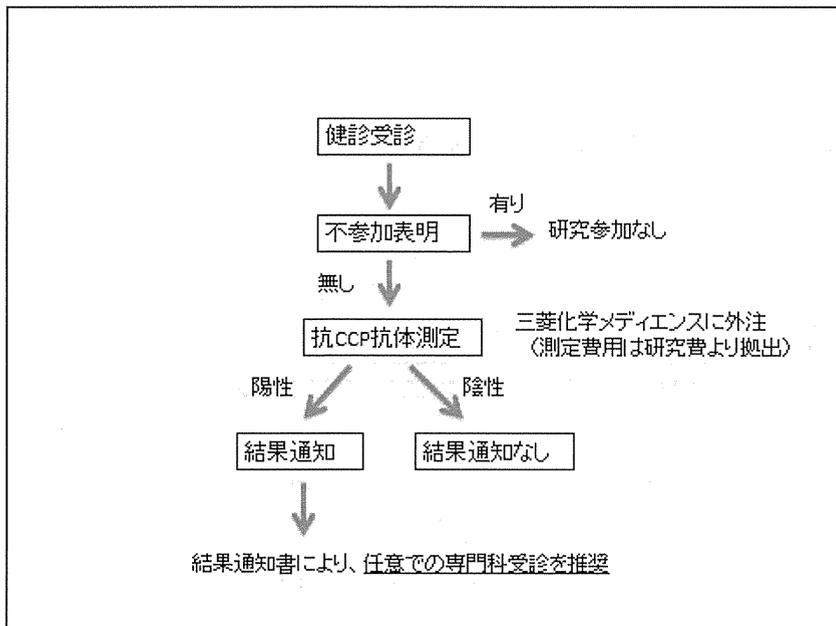
予約センターがつながりにくい際は

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。

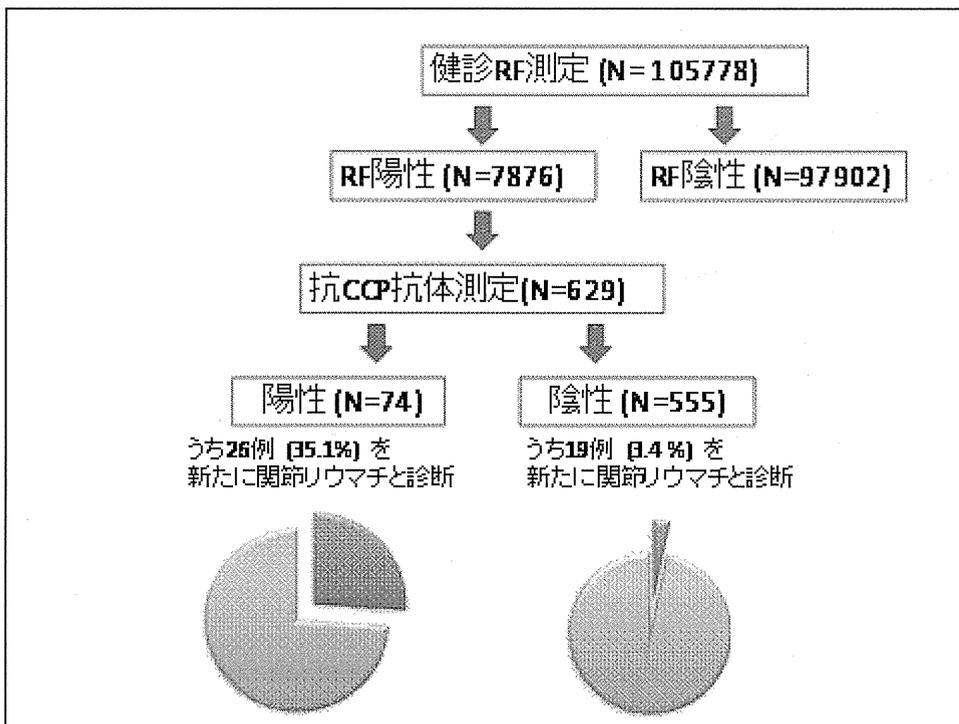
聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 (SLE・関節リウマチ・小児リウマチ)

参考資料 2



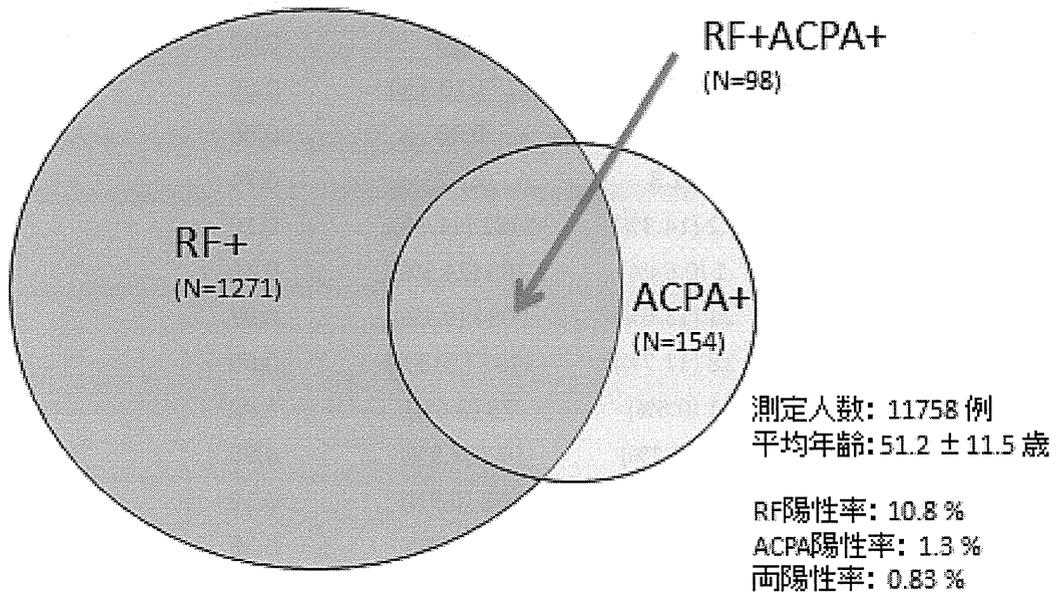
参考資料 3

RF スクリーニング研究結果(2008-2012)



参考資料 4

2013・2014年度 集計結果



參考資料 5

單變量解析

變數	CCP陽性群	CCP陰性群	P value
年齡	56.5	51.1	0.00
RF titer	52.0	11.0	0.00
RF陽性(n,(%))	98 (63.6%)	1173(10.1%)	0.00
CRP	0.21	0.08	0.06
BMI	21.3	21.2	0.74
惡性腫瘤(n,(%))	22 (14.3%)	1181 (11.3%)	0.10
糖尿病(n,(%))	1 (0.64%)	285 (24.5%)	0.19
高血壓(n,(%))	21 (13.6%)	1054 (9.1%)	0.07
高脂血症(n,(%))	18 (11.7%)	1197 (10.3%)	0.60
腦卒中(n,(%))	1 (0.6%)	75 (0.6%)	1.00
甲狀腺疾患(n,(%))	11 (7.1%)	912 (7.9%)	0.88
肝炎(n,(%))	3 (1.9%)	108 (0.9%)	0.18
心血管疾患(n,(%))	2 (1.3%)	72 (0.6%)	0.25
喫煙(n,(%))	21 (13.6%)	2074(17.9%)	0.21

Chi-squared test

多變量解析

變數	Odds ratio	95%CI	P value
年齡	1.03	1.02-1.04	0.00
RF陽性	14.51	10.36-20.31	0.00

Logistic regression analysis

参考資料 6

	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%

参考資料 7

	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、他院へ転院。

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

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： 無症状であるが、抗CCP抗体陽性である健常人の追跡研究をおこなった。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、院内をはじめ近隣地域への新聞の折り込み、市民公開講座での配布を通じて広く協力者を募った。結果、H25年度は7名の協力者に対して測定を実施し、すべて陰性であった。H26年度は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

1) 健常人ボランティアからの探索

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、陽性患者を対象に当院で抗CCP抗体を測定する方法について検討した。また広告ポスターを作成し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や公開市民講座での配布を実施した。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、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、Non-RA, Pre-RA はそれぞれ 6 ヶ月、3 か月ごとのフォロー

ーを行い、新規 RA は治療開始とした。

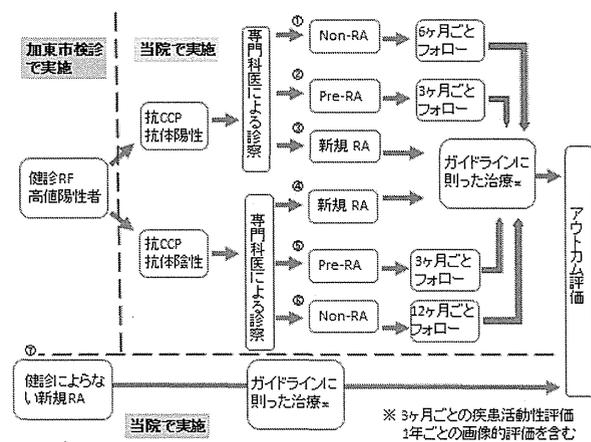


図1. 住民健診の協力に基づいた研究フロー

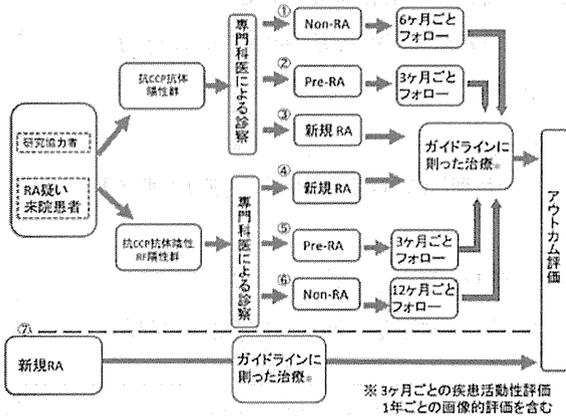


図2. 個別協力者における研究フロー

2) 日常診療からの探索

来院患者のなかには RA 確定診断ができず、フォローとなる患者も存在するため、初診患者では必ず抗 CCP 抗体の測定を実施し、RA 未確定者には以後フォローを行うなど体制を整えた。

(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 日において開催された倫理委員会にて当プロジェクトより提供された研究計画書、同意説明文書などをもとに審議が行われ、承認された。これにより当該研究は開始された。なお広告ポスター (2013 年 11 月 13 日)、同意説明文書の見直し (2014 年 1 月 15 日) についても継続審議が行われ、承認された。(公開議事録参照)

C. 研究結果

平成 25 年度

加東市住民健診での RF の追加測定に対する理解と協力をお願いしたが、結果的に協力を得ることは出来ず、健診を通したスクリーニングは断念せざるを得なかった。続いて、「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、院内をはじめ近隣地域 (加東市、小野市への新聞の折り込み、(2014 年 1 月 11

日、計 17,950 枚) を通じて広く協力者を募った。7 人の応募あり、本研究への協力同意取得後、抗 CCP 抗体の測定を行ったが、7 名すべて陰性であった。(表 1 参照)

健康人ボランティアの募集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おり、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。この点に着目し、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、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かった。(表 2 参照)

平成 26 年度

H25 年度と同様に新聞折り込みを実施した。H26 年度は、11 月 17 日に加東市、小野市、加西市、西脇市と配付範囲を広げ約 56,000 枚を配布した。協力の申し出があった 17 名に対して、本研究への協力同意取得後、RF と抗 CCP 抗体の測定を行った。その結果、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 名については表 3 のとおり、グループ 2 に 2 名、グループ 5 に 1 名登録した。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 3 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は 357 名で、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年目にて確定診断に至った症例があった。(表4参照)

D. 考察

本研究を遂行するにあたり当初は地元地域の住民健診にてRFを測定し、陽性者のスクリーニングを計画していたが、地域の医師会の理解が得られず実施が不可能となった。当院では定期的健診業務を行っていないため、研究協力者の確保に苦慮した。種々の検討の結果、両年度共広告ポスターを作成し新聞の折り込み広告を通じて被験者募集を行った。H25年度の協力者はすべて抗CCP抗体陰性のため研究への組み入れはなかったが、H26年度は3名がフォロー対象となっている。協力者は少数にとどまったが、広告ポスター作成および広告活動は、社会に対する関節リウマ

することができた。

E. 結論

初診患者への抗CCP抗体測定の実施を継続し、未確定となった患者に対するフォロー体制の強化が必要である。その一方で企業検診や住民健診に抗CCP抗体の測定の組み入れを促し、陽性者に対しては専門機関の受診を勧めることの重要性が認識された。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

表1. 健診者結果報告 2013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	mm001	2014/1/14	0	0.5	陰性のため対象外
2	mm002	2014/1/17	0	0.6	陰性のため対象外
3	mm003	2014/1/20	-	0.5	陰性のため対象外
4	mm004	2014/1/20	2	0.5	陰性のため対象外
5	mm005	2014/2/10	0	0.5	陰性のため対象外
6	mm006	2014/2/12	0	0.8	陰性のため対象外
7	mm007	2014/2/13	1	0.5	陰性のため対象外

チの啓発活動としての効果もあったと考える。

また、院内抗CCP抗体の測定結果の分析により、抗CCP抗体陽性結果から約4年後確定診断に至ったケースや回帰性リウマチの症例を追跡

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表2. RA疑い患者実績調査 2013 年度

年月	RA疑い 患者数	抗CCP抗 体測定者数	抗CCP抗 体陽性者数	研究くみ 入れ数	備考
2013年8月	26	21	0	-	
2013年9月	15	14	0	-	
2013年10月	17	13	1	0	抗CCP抗体陽性患者はRAと診断された
2013年11月	13	10	1	0	抗CCP抗体陽性患者はRAと診断された
2013年12月	4	4	0	0	
2014年1月	18	16	1	0	抗CCP抗体陽性患者はRAと診断された
total	93	78	3	0	

表3. 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4. 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1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。

対象は870名で10～93歳 (平均62歳)、男性222名、女性648名であった。これらの対象例に対して抗CCP抗体を計1234回測定し、身体所見が確認できた722例を解析対象とした。この解析対象例に対して1058回の抗CCP抗体の測定を実施した。

初回検査後のフォローアップのなかった188例188検査を除いた249例318検査を対象とした。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

関節リウマチ (RA) は40～50歳の女性に好発する自己免疫性疾患で、発症初期には臨床症状が多岐であるため診断に難渋することも多い。その一方で、近年の薬物療法の進歩によって早期に診断し、早期に治療が開始されれば、疾患のコントロールが良好となる。したがって、できるだけ早期の診断・治療開始が重要である。また、従来はリウマトイド因子 (RF) が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。これに対して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) は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。

そこで本研究の目的は、抗CCP抗体スクリーニング検査によって、①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点である。

B. 研究方法

2010.1月～2013.12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を対象とした (図1)。対象は870名で10～93歳 (平均62歳)、男性222名、女性648名であった。これらの対象例に対して抗CCP抗体を計1234回測定した。このうち身体所見が確認できた722例を解析対象とした (図2)。