

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
<u>研究者(兵庫地区)</u>	<u>松原メイフラワー病院 リウマチ膠原病科</u>	<u>院長 松原 司</u>
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。

研究の目的

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？

抗CCP抗体とは

抗シトルリン化蛋白抗体 : (anti-citrullinated protein antibody : ACPA)

- ・関節リウマチの診断感度 : 70~85%
- ・関節リウマチの診断特異度 : 95~98%
- ・関節炎の発症に先だって数年前から血清中に出現する。
- ・関節破壊のリスクファクターとして明らかとなっている。
- ・遺伝的要因 (HLA-DRB1*0405; 日本人)との関連性が指摘されている。



2010年 ACR/EULAR RA分類基準
低値陽性=2点、高値陽性=3点 (合計6点でRAと診断)

関節リウマチの診断・治療に抗CCP抗体は重要と考えられている

日常臨床における抗CCP抗体測定 : 保険点数 210点 (2100円)
確定診断後1回まで測定可能 (最大2回)

RFとは

リウマトイド因子

- ・関節リウマチの感度 : 80% (病初期: 50%)
- ・関節リウマチの特異度: 高くない
 - 健常人でも陽性者が5%
 - 他の膠原病でも約20%程度陽性
- ・高値陽性(100U/ml)以上の場合は関節リウマチである可能性が高い。



2010年 ACR/EULAR RA分類基準

低値陽性=2点、高値陽性=3点(合計6点でRAと診断)

日常臨床におけるRF測定 : 保険点数 30点(300円)
毎月測定可能

抗CCP抗体とRF

	抗CCP抗体	RF
陽性率(%)*1)	68.5	76.1
感度	高い	低い
基準範囲*2)	4.5 U/ml 未満	15 IU/ml 未満
高値陽性値	13.5 U/ml 以上	45 IU/ml 以上
価格(保険点数より)	2100円	300円
測定頻度	1~2回	1回/月 程度

*1: 文献により異なる*2: 測定キットにより異なる



健診では安価で、できるだけ多くの方が測定できるRFを採用し、その後専門機関で抗CCP抗体を測定して、フォローする方法がもっとも効果的である

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抗体陽性者は①-③群
 - ①Non-RA群:無症候群
 - ②Pre-RA群:関節リウマチに進展しうる関節症状(※)を有する群
 - ③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
 - ・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:関節リウマチに進展しうる関節症状(※)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。

加東市検診
で実施

当院で実施

健診RF
高値陽性者

抗CCP
抗体陽性

抗CCP
抗体陰性

専門科医による診察

専門科医による診察

① Non-RA

② Pre-RA

③ 新規 RA

④ 新規 RA

⑤ Pre-RA

⑥ Non-RA

6ヶ月ごと
フォロー

3ヶ月ごと
フォロー

ガイドラインに
則った治療※

3ヶ月ごと
フォロー

12ヶ月ごと
フォロー

アウトカム評価

⑦
健診によらな
い新規RA

当院で実施

ガイドラインに
則った治療※

※ 3ヶ月ごとの疾患活動性評価
1年ごとの画像的評価を含む

加東市住民健診と研究イメージ

- ・4月～5月の16日間で実施(昨年実績)
- ・検診人数 約4500名 特定検診(血液検査) 約3700名
- ・検診方法

住民が希望する検診を申し込む

(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

RF強陽性患者
50名くらい?

当院にて研究開始
症状(-):フォローのみ
症状(+):治療開始

研究の流れ

加東市検診

- 血液検査にてRF測定(対象 約1500名)
- 研究ご協力お願い配布(お願い)

松原メイフラ ワー病院

- RF陽性患者来院
- 研究に対する同意取得(同意書)
- 患者フォロー(1年)

共同研究施設

- 研究結果報告
- 科研報告(厚生労働省)
- RA超早期発症予測あるいは診断基準の改訂

業務と費用

業務

- | | |
|-----------|----------------|
| 1. RF測定 | 加東市依頼業者にて集中測定 |
| 2. 検診相談窓口 | 松原メイフラワー病院職員対応 |
| 3. 説明資料 | 松原メイフラワー病院にて準備 |

費用

- | | |
|------------|---------|
| 1. RF測定費用 | 科研費より算出 |
| 2. 事務費用 | 科研費より算出 |
| 3. スタッフ人件費 | 科研費より算出 |

科研費より算出できる検査費用は50万円未満より測定できる患者数は1500名以下



以上のことから対象は60歳以下とすれば上記費用内で健診者全員の測定可能