

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  $1.15 \pm 1.87$ 、 $0.04 \pm 0.00$  mg/dL、 $8 \pm 3.6$  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 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。

### （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  $55.9 \pm 10.1$  歳、SDAI、血清 CRP 値、ESR1 時間値の平均値はそれぞれ  $10.6 \pm 6.7$ 、 $1.39 \pm 3.48$  mg/dL、 $16.6 \pm 10.7$  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  $1.15 \pm 1.87$ 、 $0.04 \pm 0.00$  mg/dL、 $8 \pm 3.6$  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

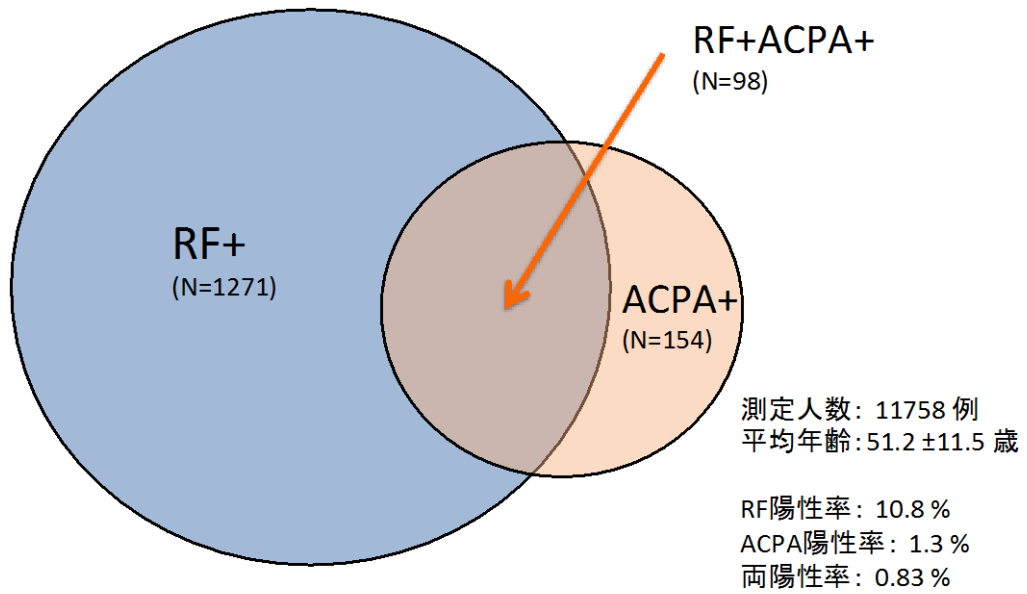
R. Rokutanda, et al. DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF ANTI-CCP ANTIBODY AT ANNUAL HEALTH CHECK UP. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl2): 621-622

#### 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

資料1. 2013-2014年度リウマチ健診測定結果

## 2013~2014年度 全集計結果



測定人数: 11758 例  
平均年齢: 51.2 ± 11.5 歳

RF陽性率: 10.8 %  
ACPA陽性率: 1.3 %  
両陽性率: 0.83 %

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