

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 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)。

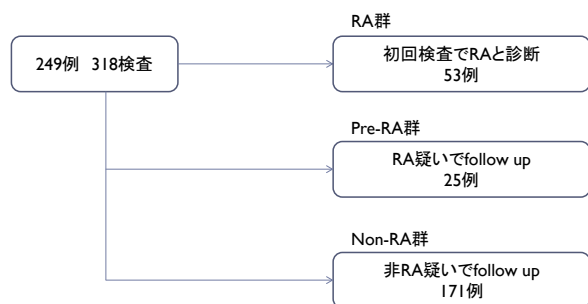


図 1. 抗 CCP 抗体検査実施例の推移

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, 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