

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）、神奈川地区（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