

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。

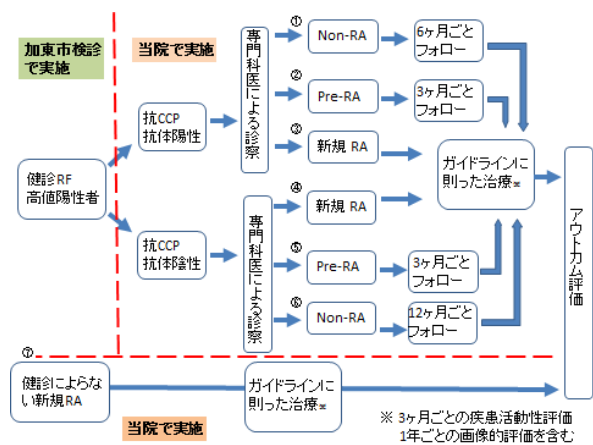


図 1. 住民健診の協力に基づいた研究フロー

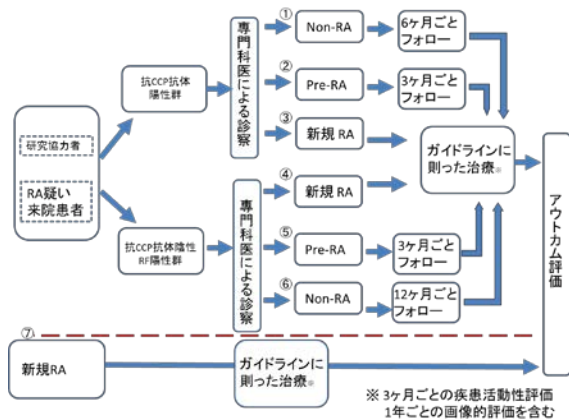


図2. 個別協力者における研究フロー

## 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	