

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 医学部 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 運動器医学分野 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。

対象は 870 名で 10～93 歳 (平均 62 歳)、男性 222 名、女性 648 名であった。これらの対象例に対して抗 CCP 抗体を計 1234 回測定し、身体所見が確認できた 722 例を解析対象とした。この解析対象例に対して 1058 回の抗 CCP 抗体の測定を実施した。

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

関節リウマチ (RA) は 40～50 歳の女性に好発する自己免疫性疾患で、発症初期には臨床症状が多彩であるため診断に難渋することも多い。その一方で、近年の薬物療法の進歩によって早期に診断し、早期に治療が開始されれば、疾患のコントロールが良好となる。したがって、できるだけ早期の診断・治療開始が重要である。また、従来はリウマトイド因子 (RF) が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。これに対して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) は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。

そこで本研究の目的は、抗 CCP 抗体スクリーニング検査によって、①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、の 3 点である。

B. 研究方法

2010. 1 月～2013. 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を対象とした (図 1)。対象は 870 名で 10～93 歳 (平均 62 歳)、男性 222 名、女性 648 名であった。これらの対象例に対して抗 CCP 抗体を計 1234 回測定した。このうち身体所見が確認できた 722 例を解析対象とした (図 2)。

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)。

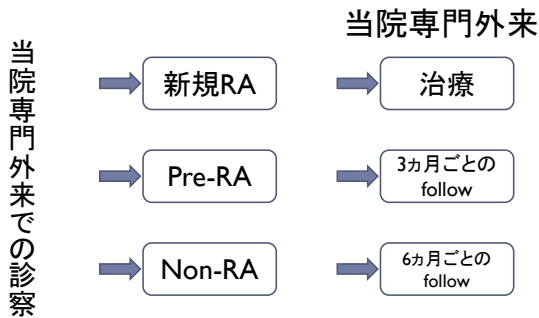


図 1. 対象患者の選択とフォロー

C. 研究結果

1. 抗 CCP 抗体検査

772 例に対し 1058 回の抗 CCP 抗体検査が実施されていた。このうち、185 例で 552 回の検査が実施され RA の確定診断が下されていた。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 検査をフォローアップ解析対象とした。これらは新規 RA 群に 53 例が、Pre-RA 群に 25 例が、Non-RA 群に 171 例が分類された。

2. 抗 CCP 抗体による診断率

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 (表 1)。

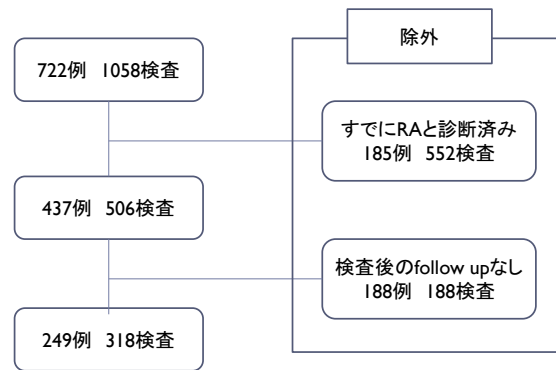


図 2. 検討対象患者

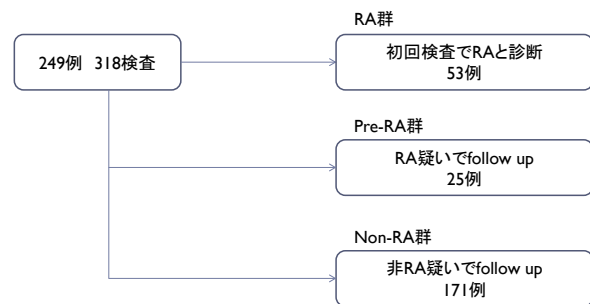


図 3. 抗 CCP 抗体検査実施例の推移

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。

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%

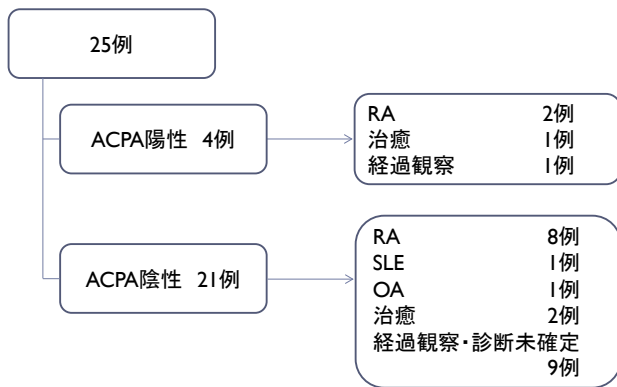


図4. Pre-RA群の経過

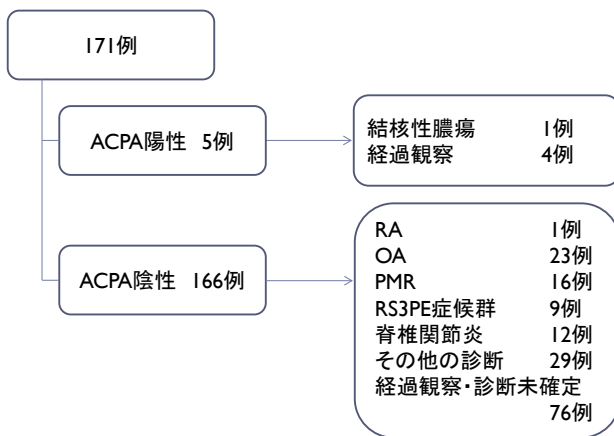


図5. Non-RA 群の経過

D. 考察

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。一方、このスクリーニングによって患者予後が向上するか否かについては、より長期間の経過観察が必要である。

また Non-RA 群においては、抗 CCP 抗体が陽性であっても RA へと進展した例は現時点ではなかったが、今後 RA を発症する可能性も考えられ、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を待って判断したい。他方、

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、この点からも抗 CCP 抗体のスクリーニング検査としての有用性が示されたといえる。

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) Hagino H, Takano T, Fukunaga M, et al., Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis, *J Bone Miner Metab*, 31, 2, 183, 189, 2013
- 2) Sakamoto K, Endo N, Harada A, Sakada T, Tsushita K, Kita K, Hagino H, et al., Why not use your own body weight to prevent falls? A randomized, controlled trial of balance therapy to prevent falls and fractures for elderly people who can stand on one leg for ≤ 15 s., *J Orthop Sci*, 18, 110, 120, 2013
- 3) Nagira K, Hagino H, Kameyama Y, Teshima R, Effects of minodronate on cortical bone response to mechanical loading in rats, *Bone*, 53, 277, 283, 2013
- 4) Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, et al., Vertebral Fracture Risk after Once-Weekly Teriparatide Injection - Follow-up Study of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial, *Curr Med Res Opin*, 29, 3, 195, 203, 2013
- 5) Dokai T, Nagashima H, Okano T, Nanjo Y, Kishimoto Y, Tandai A, Kakite S, Hagino H, Morp

- hological and Volumetric Analysis of the Development of Vertical Subluxation in Rheumatoid Arthritis, *Yonago Acta Medica*,56,,21,27,2013
- 6) Tanida A, Kishimoto Y, Okano T, Hagino H, Etanercept promotes bone formation via suppression of Dickkopf-1 expression in rats with collagen-induced arthritis, *Yonago Acta Medica*,56,,13,19,2013
 - 7) Hagino H, Kishimoto H, Ohishi H, et al., Efficacy, tolerability and safety of once-monthly administration of 75mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: A comparison with a 2.5mg once-daily dosage regimen, *Bone*,59C,44,52,2013
 - 8) Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, Sone T, Fujiwara S, Endo N, Gorai I, Shiraki M, Hagino H, et al., Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision, *J Bone Miner Metab*,31,3,247,257,2013
 - 9) Sota T, Matsuo S, Uchida Y, Hagino H, Kawai Y, Effects of lower body positive pressure on cardiovascular responses during walking in elderly women, *Physiol Res*,62,6 ,653,662,2013
 - 10) Mori S, Soen S, Hagino H, et al., Justification criteria for vertebral fractures: year 2012 revision, *J Bone Miner Metab*,31,3 ,258,261,2013
 - 11) Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, Inaba M, Ichimura S, Shiraki M, Takada J, Chaki O, Hagino H, et al., Guidelines for the use of bone turnover markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2012 Edition), *J Bone Miner Metab*,31,1 ,1,15,2013
 - 12) Hagino H, ELDECALCITOL – Newly developed active vitamin D3 analog for the treatment of osteoporosis, *Expert Opinion On Pharmacotherapy*,14,6 ,817,825,2013
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) Hagino H, Other non-vertebral fractures, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*,27,7 31,741,2014
 - 17) 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)
 - 18) Matsumoto H, Okuno M, Nakamura T, Yama

moto 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

- 19) 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、岡野 徹、萩野 浩、豊島良太、関節リウマチにおける大関節炎の存在は身体機能の予後不良因子である、第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013
- 2) 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
- 3) Hagino H, Japanese experiences in the use of bisphosphonates, 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, 2013.5.21-6.1, 神戸
- 4) Hagino H, Fragility Fracture Prevention by Bisphosphonate from a Japanese Perspective, 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, 2013.5.21-6.1, 神戸
- 5) Hagino H, The Epidemiological Challenge of

Fragility Fractures in SE Asia Region, Fragility Fracture Network Meeting Korea 2013, 2013.6.23, Seoul

- 6) Hagino H, Nakamura T, Ito M, Nakano T, Hashimoto J, Tobinai M, Mizunuma H, Bone Mineral Density Increases with Monthly i.v. Ibandronate Injections Contribute to its Fracture Risk Reduction in Primary Osteoporosis: 3-Year Analysis of the Phase III MOVER Study, *ASBMR 2013*, 2013.10.4-7, Baltimore
- 7) Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, Ohashi Y, Nakamura T, Matsunaga T, The instructive effects of minodronate on prevention of new vertebral fractures at the higher fracture risk of Japanese patients with osteoporosis, *ASBMR 2013*, 2013.10.4-7, Baltimore
- 8) 萩野 浩、骨粗鬆症の新たな治療戦略-ビスホスホネート注射剤は何を変えるか？-, 第28回日本臨床リウマチ学会, H25.11.30-12.1, 千葉
- 9) Hagino H, Nakamura T, Minamizaki T, Tsuda K, Morio Y, EFFECT OF CALCITONIN ON POSTOPERATIVE PARAMETERS IN PATIENTS WITH HIP FRACTURES – FOCUS ON THE PATIENTS’ ADL AND QOL, 4th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting , 2013.12.12-15, HongKong
- 10) Hagino H, Nakamura T, Ito M, Nakano T, Hashimoto J, Tobinai M, Mizunuma H, BONE MINERAL DENSITY INCREASES WITH MONTHLY I.V. IBANDRONATE INJECTIONS CONTRIBUTE TO ITS FRACTURE RISK REDUCTION IN PRIMARY OSTEOPOROSIS

S: 3-YEAR ANALYSIS OF THE PHASE III MOVER STUDY, 4th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting , 2013.12.12-15, HongKong

- 11) Hagino H, Fragility Fracture Prevention - Japanese Experience and Perspectives, 4th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting , 2013.12.12-15, HongKong
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Hagino H, Current issues in prevention of fragility fracture in Japan, 11th Meeting of Bone Biology Forum, 2014.8.22-23, 裾野市
- 15) Hagino H, Fracture risk and secondary prevention following fragility fracture, 2nd Asia-Pacific Bone & Mineral Research Meeting, 2014.5.30-6.1, Seoul
- 16) 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, ,
- 17) Hagino H, Fracture Liaison Services in Asia Pacific, IOF Regionals in Taipei 2014, 2014.11.14-16, 台北
- 18) Hagino H, Nakamura T, Ito M, Nakano T, Hashimoto J, Tobinai M, Mizunuma H, The effect of monthly i.v. ibandronate injections on J

apanese 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

- 19) 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

(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