

症例検討

抗 CCP 抗体価上昇とともに RA 症状を呈した症例

近藤リウマチ・整形外科クリニック

近藤 正一

(2018 年 第 19 回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ(RA)の発症メカニズムはまだ不明だが、近年抗シトルリン化ペプチド抗体(anti-citrullinated protein antibody; ACPA)が先行発現し、これに伴う免疫応答が潜行するプレクリニカルステージを経て、数年かけて関節炎が発症し、RA クリニカルステージに至るとい説が有力視されている^{1) 2) 3)}。

ACPA は人工的抗原である **cyclic citrullinated peptide (CCP)** によって測定され、抗 CCP 抗体として表現される。抗 CCP 抗体は RA 発症の数年前から出現が確認されており、この抗 CCP 抗体がいかなる変動をして RA の発症に関与するのか興味あるところである。今回、抗 CCP 抗体価上昇とともに RA を発症した症例を経験したので報告する。

症例提示

症例、54 歳、女性 (2007 年 8 月、第 1 回初診時)

主訴：両手のこわばり

家族歴：RA 歴なし

現病歴：1.5 年前より両手指のこわばり感が時々出現するが関節痛はなかった。近医で RA 疑いとされるが、関節痛がないので経過観察とされている。

所見(2007 年 8 月)：両手指のこわばり感のみで関節の腫脹、圧痛はなし。X線検査は必要なしと判断。

血液検査：リウマトイド因子陰性

抗 CCP 抗体 3.5U/mL で陰性

赤沈 33mm/h

CRP 0.05mg/dl

腎機能、肝機能、末梢血液に異常なし

関節所見がなく、RF(－)、抗 CCP 抗体(－)なので経過観察とする。

その後再来なく、8 年後の 2015 年 7 月に両手指関節痛で再来初診する。

再来初診時、62歳(2015年7月)

主訴：両手指関節痛

家族歴：その後も RA 歴なし

現病歴：8年前(2007年)にこわばり感で当クリニック初診。この時はこわばり感のみで関節炎がなく、血清反応も陰性で RA 発症なしとしていた。

今回、1年位前から両手指 PIP、DIP 関節の腫れと痛みが出現した。

所見：右手指 2MP、2・3・4PIP 関節の腫脹、圧痛あり、DIP 関節の腫大あり。左手指 IP にも腫脹、疼痛あり(図1)。

X線上是両 DIP 関節に OA 変化あり。PIP 関節の RA 変化は明らかではない(図2)。

図1、症例5441、62歳時、女性

再来初診時所見(2015年7月)

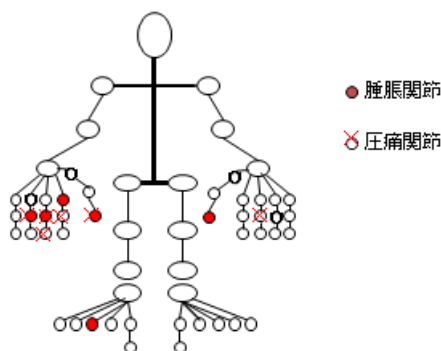


図2、再来初診時X線所見(2015年7月)



血液検査：リウマトイド因子 56 IU/mL と陽転
抗 CCP 抗体 245 U/mL と高値陽転
腎機能、肝機能、末梢血液に異常なし

再来初診時後の診断と経過

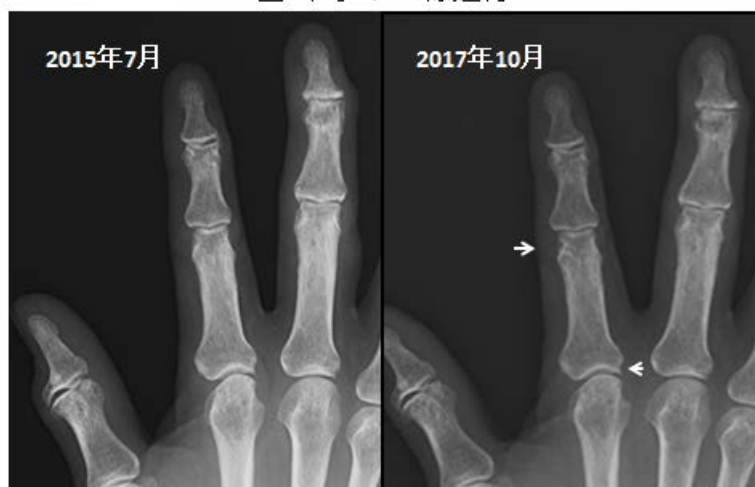
2007年の初診時は手のこわばりのみの症状で、RF(-)、抗CCP抗体3.5 U/mLと陰性だったのでRA発症なしとし、経過観察とした。しかし、振り返って考えれば抗CCP抗体は4.5未満が陰性であるが、確実な陰性は1.0U/mL以下で検出せずである。わずかでも検出するのは、これから増加するかもと考え、短期間で再検をする必要があったと反省させられる。

8年後の2015年再来時は手指関節炎をみとめ、RF56、抗CCP抗体245と高値に陽転していた。RA発症と診断したが、関節症状が軽症だったのでブシラミン100mg/日で治療開始した。手指の関節炎も軽減し(図3)、CRPも陰性のままと経過は良好だったが、2016年のX線チェックでPIPとMPに骨びらんの出現が疑われた(図4)ので、MTX治療を追加した。

図3、ブシラミン治療後1年目(2016、10)

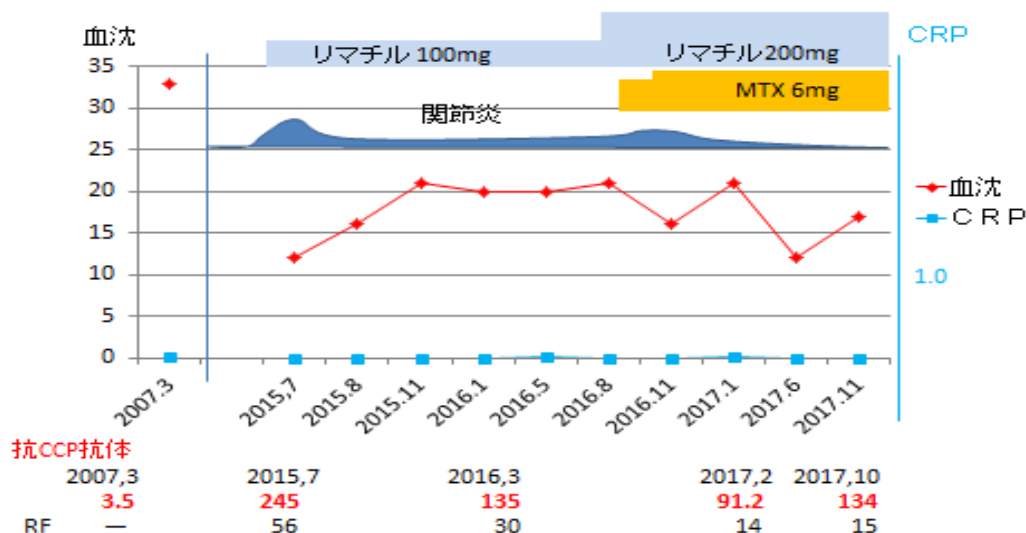


図4、手のX線進行



抗 CCP 抗体価は RA 発症治療後に 245 から 1 年で 91.2 まで改善したが、再び 134 に戻っている。抗 CCP 抗体価は発症治療直後の増加傾向はなく改善傾向を示したが、その後中等度改善にもどり横ばいのままである。RF は発症時陽性化したが治療後は改善している。以上の臨床経過を図 5 にまとめる。

図5、症例5441、女性、64歳、RF- → +、抗CCP抗体- → 3+



設問1、本症例のごとく抗CCP抗体上昇はRA発症の
病因となりうるか？

- ① 抗CCP抗体上昇はRA発症の病因となる
- ② 抗CCP抗体が上昇したのみでは、RA発症の病因とはならない
- ③ 抗CCP抗体の上昇に加えて、ACPAが認識する抗原の増加やアインザイムの増加等の抗体の成熟が必要

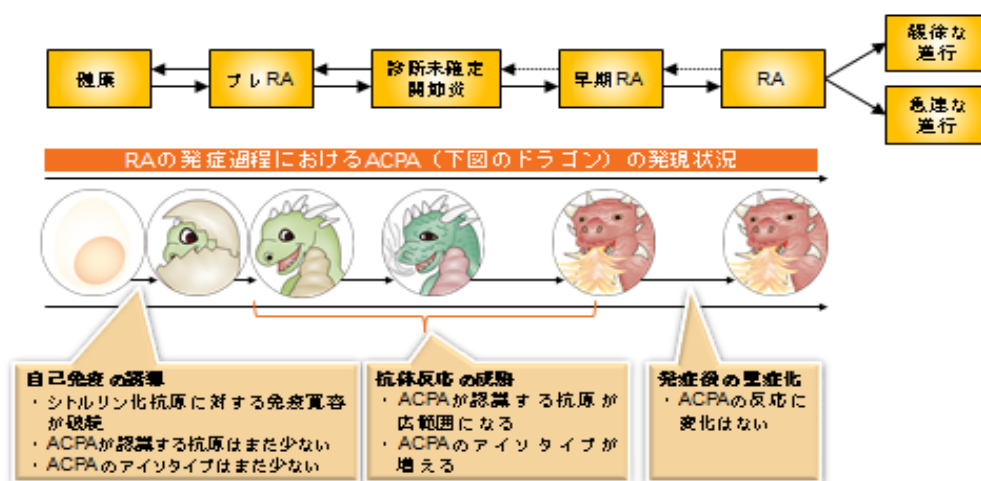
【設問 1 の解説】

臨床的には抗 CCP 抗体出現後や増加にともない RA 発症が報告されているが^{4) 5)}、単に CCP 抗体の出現や増加のみでは RA を発症しないと考えられている(図 6)。

RA 発症のためには抗 CCP 抗体の増加や抗原のエピトープが広がって、抗 CCP 抗体の成熟が必要とされている⁶⁾。しかし、一度 RA が発症すると抗 CCP 抗体の抗体価やエピトープの増加は生じないとされている⁷⁾。

なお、表 1 のごとく臨床的には RA 家族歴のある症例や、抗 CCP 抗体高値例は発症のリスクが高くなる。

図6. RAにおけるACPAの出現と成熟、そしてRA発症



Willemze A, et al.: Nat Rev Rheumatol. 8(3): 144-152. 2012

表1. 抗CCP抗体上昇はRA発症の病因となりうるか？

- ・ RA家族歴のある抗CCP抗体陽性例は5年の経過観察で60.8%にRAが発症した。
(Ramos-Remus C et al:Arthritis Rheum 67:2837-2843.2015)
- ・ 関節痛を有する抗CCP抗体陽性例の20%が関節炎に進展した。RF単独陽性例は関節炎へのリスクを上昇させない。抗CCP抗体高値陽性が関節炎のリスク因子。
(Bos WH et al:Ann Rheum Dis 69:490-494.2010)
- ・ RA発症前には抗CCP抗体価が増加したり抗体のアイソタイプ数が増加し、抗体が認識する抗原のエピトープもひろがる。ACPAが成熟する。
(Sokoloye J et al:PLoS ONE 7:e35296.2016)
- ・ 一方、発症後の抗CCP抗体価、エピトープの種類は変化しない。
(Willemze A et al:Nat Rev Rheumatol 8:144-152.2012)

設問2、プレクリニカルStageでの治療はRA発症を防止できるか？

✗ 超早期のプレクリニカルStageでの治療は可能かも

② 発症前の診断未確定関節炎での治療による発症防止は可能かも

19

【設問2の解説】

まず早期のプレクリニカルステージをとらえること自体が難しい。健診等で毎年抗 CCP 抗体を調べる必要がある。朝のこわばりや関節痛等の関節症状があればすでにプレクリニカルステージは終わりに近づき RA 発症前の状態と考えられる。

もし RA 家族歴等があり、たまたま抗 CCP 抗体陽性となれば超早期のプレクリニカルステージと考え、RA 発症防止策として、一次防止の禁煙、肥満防止、歯周病治療等の環境因子対策となる。

RA 発症直前状態として、抗 CCP 抗体陽性で関節のこわばりや関節痛等の症状があれば、超早期 RA や診断未確定関節炎として治療開始し、RA への進展を防止することが期待される。しかし、PSL や MTX 治療の RA 発症防止成績は不十分で、抗 CCP 抗体の成熟を防止するリツキシマブやアバタセプトが期待される⁸⁾。

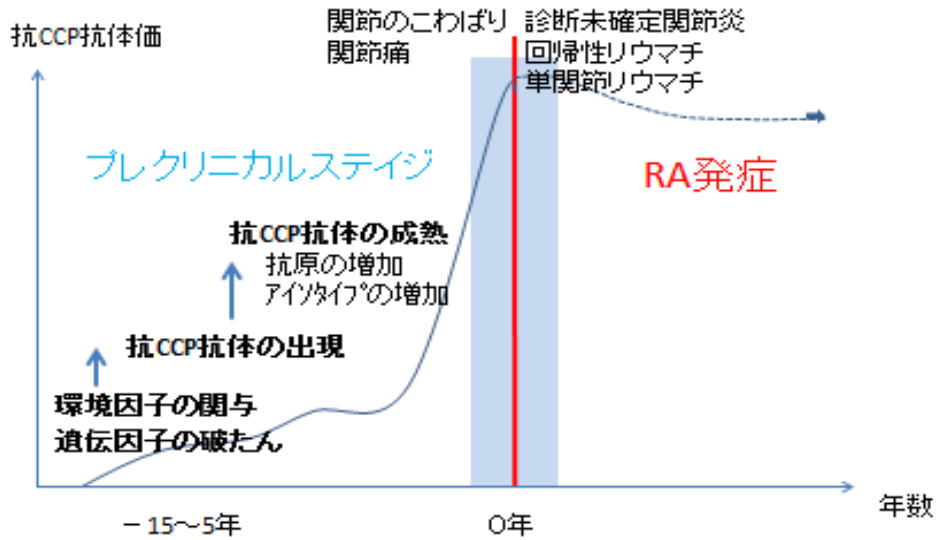
まとめ

単に抗 CCP 抗体陽性のみでは RA 発症はないと考えられ、RA 発症には抗 CCP 抗体の成熟が必要と考えられる。しかし、臨床的には抗 CCP 抗体陽性であれば RA のプレクリニカルステージと考え follow を行う必要がある。特に RA 家族歴がある症例や抗 CCP 抗体価高値例では RA 発症の確立が高くなるので、十分な経過観察が必要となる。

これら RA プレクリニカルステージ症例では生活指導による RA 発症の環境因子を改善させるとともに、RA 発症時を見逃さず早期に治療介入することが、その後の RA 予後を改善すると考えられる。

図7に抗 CCP 抗体価と RA 発症のまとめを示す。

図7、抗CCP抗体価上昇によるRA発症



文献

- 1) 針谷正祥 : Keynote RA 5(4);2.2017
- 2) McInnes IB et al : N Engl J Med;2205-2319.2011
- 3) Willemze A et al:Nat Rev Rheumatol 8(3);144-152.2012
- 4) Ramos-Remus C et al:Arthritis Rheum 67;2837-2843.2015
- 5) Bos WH et al:Ann Rheum Dis 69;490-494.2010
- 6) Sokoloye J et al:PLoS ONE 7:e35296.2016
- 7) Willemze A et al:Nat Rev Rheumatol 8:144-152.2012
- 8) Gerlag DM et al:Rheumatology 55;607-614.2016