

RA における抗 CCP 抗体の位置づけ

九州大学大学院医学研究院 関節炎症・免疫病態学講座

山田 久方

(2020年 第21回博多リウマチセミナー)

1. 抗 CCP 抗体と RA 発症の関係

抗 CCP (Cyclic Citrullinated Peptide) 抗体とは？

アミノ酸の一種、シトルリンを含んだタンパク質に結合する抗体 (ACPA: Anti-Citrullinated Protein Antibody) の一つ。

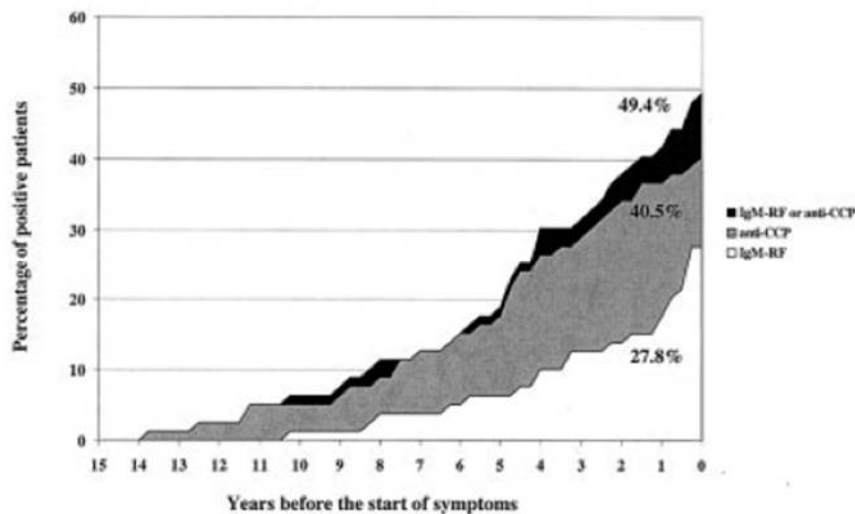
※ 臨床検査で使われる CCP 2 抗原は、検出感度を高めた人工物なので厳密には自己抗体ではない。

RA 患者で特異的に検出 (特異度 95-98%)

2010 年 ACR/EULAR の RA 分類基準でも重要 (6 点中の最大 3 点)

抗体陰性で分類基準を満たすには 10 ヶ所以上の腫脹関節が必要となる。

RA 発症前から出現¹⁾



一般人口における抗 CCP 抗体の陽性率、その中での RA 発症率は？

抗 CCP 抗体の陽性率の調査

- 北米の先住民族 (RA 罹患率 3%) では 19%で陽性²⁾
- オランダの RA 患者の第一親等者(FDR)では 2%が陽性³⁾
- オランダ一般人口では 1%⁴⁾
- 日本の調査でも一般人口の 1.7%⁵⁾

抗 CCP 抗体陽性者の RA 発症率

- 計算上は生涯で 16%⁶⁾
- スウェーデンで無症状の抗 CCP 抗体陽性者（約 2%）を平均 3 年観察したところ、10%が RA 発症した。⁷⁾

抗 CCP 抗体の陽性者の中で、RA を発症しやすいのは？

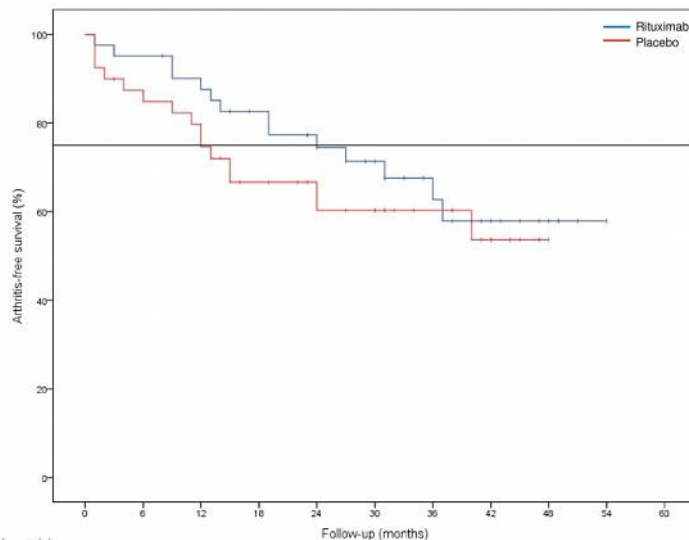
関節痛を訴える場合は 1 年間で約 30%が RA 発症。⁸⁾

RA に移行しやすい関節痛患者の特徴⁹⁾

- RA 患者の第一親等者
- アルコール摂取なし
- 症状出現から 1 年以内
- 上下肢に症状あり
- 疼痛 VAS が 50 以上
- 朝のこわばり 1 時間以上
- 関節腫脹の既往あり

関節痛の段階で治療介入すると RA 発症を予防できる？

- B 細胞除去療法 PRAIRI study¹⁰⁾



リツキサンを 1 回投与し、観察した研究。

RA 発症は遅延したが、最終的な発症率には差なし。

- T 細胞阻害 APPIRA study (2018 年 12 月に登録終了)¹¹⁾

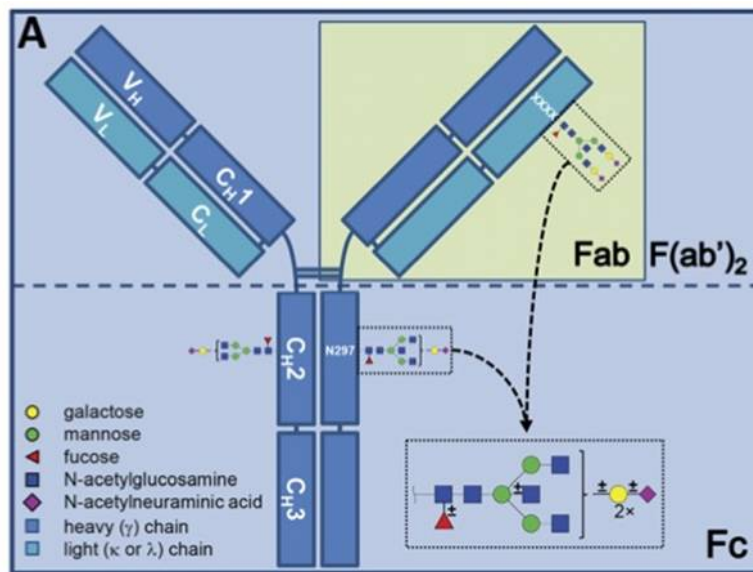
アバタセプトで 1 年間治療した後、無治療でフォローする計画
現在進行中

Q. RA を発症する症例では、抗 CCP 抗体にも違い？

RA 発症前の抗 CCP 抗体の変化

- 抗体価の上昇¹²⁾
- 親和性の亢進¹³⁾
- 抗原数の増加⁸⁾
- アイソタイプ数の増加¹⁴⁾

抗体に付加される糖鎖の変化も注目されている。



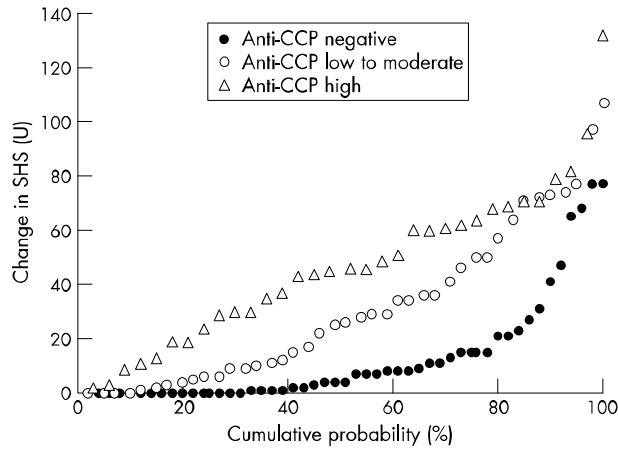
- Fc 部分は通常も糖鎖が付く。ガラクトース欠損抗体は炎症惹起能が高い。
RA 発症前に Fc 部分のガラクトースが減少していた。¹⁵⁾
- Fab 部分は糖鎖が付いていないことが多いが、T 細胞の働きで抗体遺伝子が変わると、糖鎖が付加されるようになる。
RA 発症前に Fab 部分の糖鎖が増加していた。¹⁶⁾
※ Fab 糖鎖付加と SE (RA 感受性 MHC クラス II) に関連。¹⁷⁾
→ SE が ACPA 産生ではなく、RA の発症と関連する原因?¹⁸⁾

2. 抗 CCP 抗体と RA 疾患活動性／予後との関係

抗 CCP 抗体は RA 診療ガイドラインにおける予後不良因子

抗 CCP 抗体陽性 RA の方が予後不良とされる根拠の例

- 1987ACR 基準を満たし、発症 4 年以内の RA 患者を 10 年間フォローしたところ、
抗 CCP 抗体価が骨破壊進行の程度と相関した (1992 年開始)。¹⁹⁾

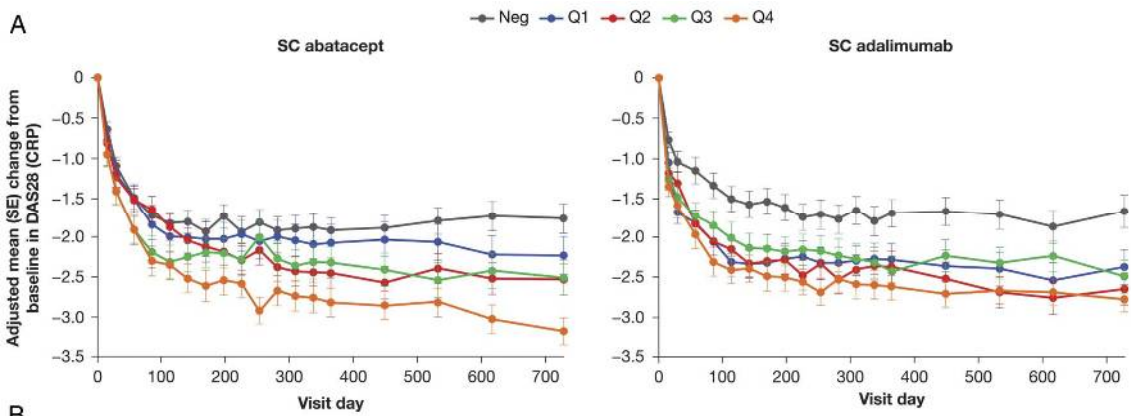


- 1987ACR 基準、あるいはそれに準じた発症 1 年以内の RA 患者を 3 年フォローしたところ、抗体陽性者は治療開始後も活動性が高かった (1996 年開始)。²⁰⁾

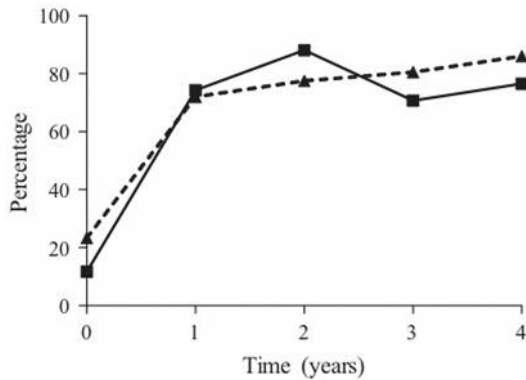
抗 CCP 抗体陽性 RA は今でも予後不良？

治療法の進歩による影響は？ (治療反応性にも違い？)

- バイオ臨床試験のデータ (AMPLE study) で、アバタセプト、ヒュミラ共に血清陽性 RA の方が有効性が高かった。²¹⁾



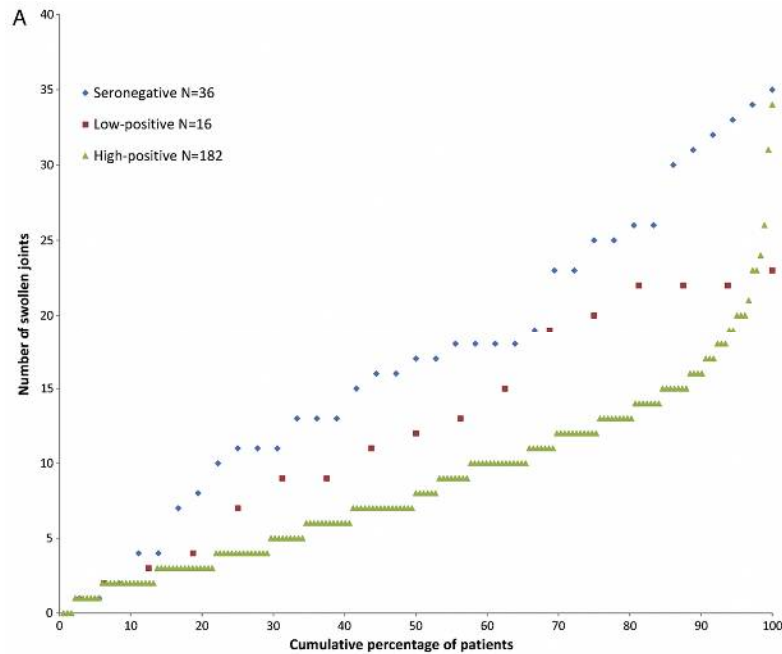
- 実臨床の観察研究 (2000 年以降に診断された RA 患者) でも血清陽性 RA と陰性 RA で治療反応性に差がなかった。²²⁾



寛解患者の割合 (実線が CCP 陰性)

RA の分類基準の違いによる影響は？

- 2010 年新分類基準では、むしろ血清陰性の方がベースラインで高活動性。23)



- その後の骨破壊進行にも差がない。24

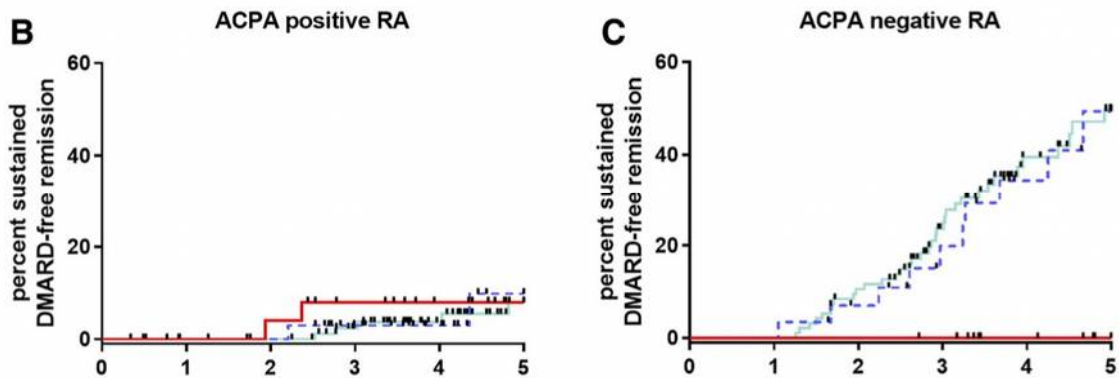
- 1987 年分類を満たす RA 患者でも、血清陰性の場合は 2010 年新基準で分類できない割合が高い。25)

(新分類基準は、早期 RA の治験組み入れ基準が主目的 → 診断基準ではない)

血清陰性 RA は単一疾患ではない？

- 異なる病態の疾患を含む可能性を示す研究 26)

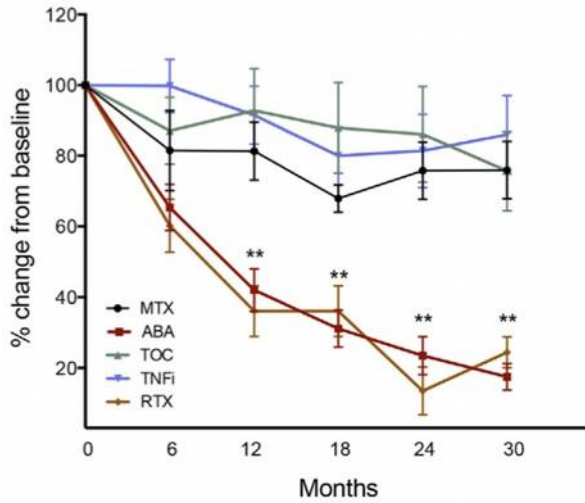
2010 年あるいは 1987 年の分類基準を満たす血清陰性 RA 患者。12 種類の血清バイオマーカーの組み合わせで、高率にドラッグフリー寛解になる患者集団が同定できた。



逆に血清陰性 RA でも (少なくとも一部は) T2T 戦略に基づいた強力な治療が必要。27)

抗 CCP 抗体価変動の意味は？

通常の治療では抗体価はほとんど変化しないが、直接 T 細胞や B 細胞に働く薬剤などでは低下する。²⁸⁾

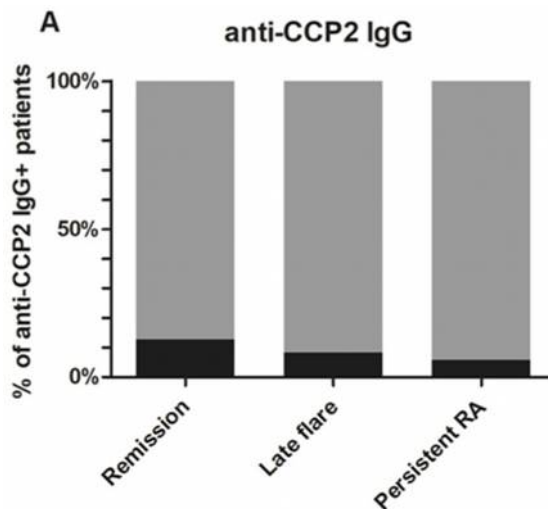


抗体価の低下は疾患活動性の低下ではなく免疫抑制の程度を反映²⁹⁾

抗 CCP 抗体価は治療強化で低下、逆にテーパリングで増加するが、疾患活動性の変化とは相関しなかった。

抗 CCP 抗体の陰性化が RA の真の寛解（免疫学的寛解）？

- RA 患者をドラッグフリー達成群、薬剤中止後に再燃した群、寛解未達成の 3 群に分け、各々の中で抗 CCP 抗体が陰性化した割合を調べた。³⁰⁾



陰性化症例の割合は各群間に有意差なし。

血清反応の陰性化は免疫学的寛解の治療目標ではないと結論付けている。

文献

- 1) Nielen MM et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):380-6.
- 2) Ioan-Facsinay A et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3000-8
- 3) Maijer KI et al. Prevalence of Anti-Citrullinated Protein Antibodies and IgM Rheumatoid Factor in First-Degree Relatives of Dutch Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec;67(12):3324-6
- 4) van Zanten A et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1184-1190
- 5) Terao C et al. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Dec;66(12):1818-27.
- 6) van Steenberg HW et al. The preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed? *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2219-32
- 7) Hensvold AH et al. How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12 590 population-representative Swedish twins. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):119-125
- 8) van de Stadt LA et al. The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):128-33
- 9) van de Stadt LA et al. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1920-6
- 10) Gerlag DM et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2019 Feb;78(2):179-185
- 11) Al-Laith M et al. Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (the APIPRA study): a multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial protocol. *Trials.* 2019 Jul 15;20(1):429
- 12) Rantapää-Dahlqvist S et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10):2741-9
- 13) Suwannalai P et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1323-8.
- 14) Kokkonen H et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011 Feb 3;13(1):R13

- 15) Rombouts Y et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):234-41.
- 16) Hafkenscheid L et al. N-Linked Glycans in the Variable Domain of IgG Anti-Citrullinated Protein Antibodies Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Oct;71(10):1626-1633
- 17) Kissel T et al. On the presence of HLA-SE alleles and ACPA-IgG variable domain glycosylation in the phase preceding the development of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Dec;78(12):1616-1620
- 18) Hensvold AH et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):375-80.
- 19) Syversen SW et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):212-7.
- 20) Kastbom A et al. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1085-9
- 21) Sokolove J et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):709-14.
- 22) Boer AC et al. Is Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis Still a More Severe Disease Than Anti-Citrullinated Protein Antibody-Negative Rheumatoid Arthritis? A Longitudinal Cohort Study in Rheumatoid Arthritis Patients Diagnosed From 2000 Onward. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Jul;70(7):987-996.
- 23) Nordberg LB et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):341-345.
- 24) Nordberg LB et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open.* 2018 Nov;4(2):e000752.
- 25) Boeters DM et al. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Oct;47(2):170-174

- 26) Boeters DM et al. ACPA-negative RA consists of subgroups: patients with high likelihood of achieving sustained DMARD-free remission can be identified by serological markers at disease presentation. *Arthritis Res Ther.* 2019 May 14;21(1):121.
- 27) Ferraccioli G et al. Do we need to apply a T2T strategy even in ACPA-negative early rheumatoid arthritis? YES. *RMD Open.* 2016 Mar 25;2(1):e000263.
- 28) Wunderlich C et al. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients-A longitudinal analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Jun;46(6):709-714.
- 29) de Moel EC et al. In rheumatoid arthritis, changes in autoantibody levels reflect intensity of immunosuppression, not subsequent treatment response. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jan 18;21(1):28.
- 30) Boeters DM et al. Does immunological remission, defined as disappearance of autoantibodies, occur with current treatment strategies? A long-term follow-up study in rheumatoid arthritis patients who achieved sustained DMARD-free status. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1497-1504.