

プレクリニカル RA の診断と治療

九州大学大学院医学研究院 医学教育学講座

新納 宏昭

(2023年 第22回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)は、関節炎(滑膜炎)をベースにして不可逆的な関節破壊をもきたす代表的な自己免疫疾患である。RAの自己免疫は抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体(ACPA)やリウマトイド因子(RF)などの自己抗体の存在で特徴づけられる。興味深いことに、この自己抗体は関節症状がおこるかなり前から血清中で検出されることが知られている。ただ、こうした自己抗体をもつ個人の一部のみが関節痛などの症状をきたし、さらにその一部が関節炎をおこし最終的にはRAと診断される。プレクリニカルRAとはRAを発症したリスク個人をレトロスペクティブに表現する用語である。したがって、プレクリニカルRAの診断とはRA発症のリスクの高い個人を予知することであり、その治療とはRA発症の予防につながるかと期待される。

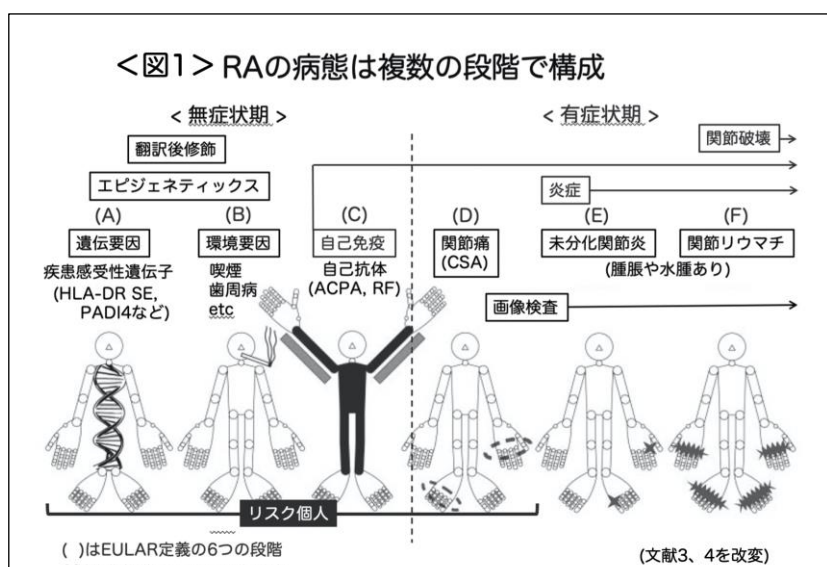
プレクリニカル RA とは

RAは、本邦での頻度は約0.7%、30~50歳代(最近が高齢化傾向)の女性に多く、滑膜炎と関節破壊を特徴とする代表的な自己免疫疾患である。RAの自己免疫の特徴としてACPAやRFがあるが、残存血清を用いた研究によって、これらの自己抗体が関節炎発症のかなり前から検出されることが判明した^{1,2)}。現在ではRAの自然史についてかなり明らかとなった(図1)。多因子疾患でもあるRAでは、遺伝要因と環境要因の双方が複雑に作用した結果として自己免疫がおこるが、この段階では関節症状などは認めない。ところが、特定のリスク個人では関節痛(clinically suspect arthralgia: CSA)をきたし、さらには腫脹や水腫などの関節炎をきたしてRAへと進展する。欧州リウマチ学会(EULAR)ではこれらを(A)~(F)という段階に分類して定義した^{3,4)}。ただ、(A)~(E)の段階の一部の個人のみがRAを発症するわけであり、プレクリニカルRAとは、RAを発症したリスク個人をレトロスペクティブに表現する用語である。

プレクリニカル RA の病態

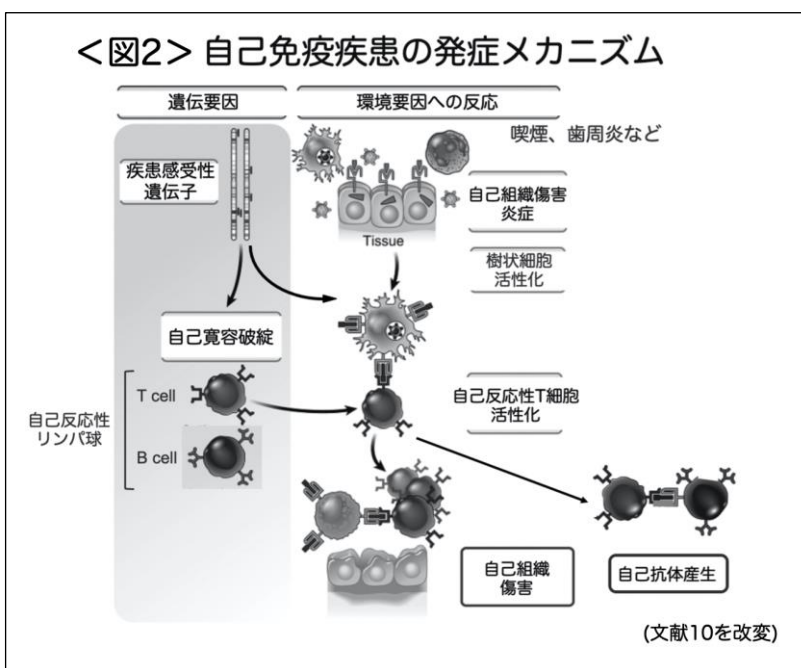
自己免疫疾患は、生活習慣病などと同様、その発症に遺伝要因と環境要因の双方が深く関与する。RA発症の遺伝要因として重要な一つにRA感受性遺伝子がある。現在100以上のこうしたリスク遺伝子が報告されているが、RA発症との関連性については人種間で差がある⁵⁾。ただ、これらはT細胞やB細胞の機能に影響を与える遺伝子を多く含むことから、本疾患の病因には獲得免疫の異常が強く示唆される。獲得免疫の中心的役割を担うT・B細胞

は、分化過程で自己反応性を獲得するが、自己寛容というメカニズムを通して多くは排除もしくは不活性化



される。ところが、RA などの自己免疫疾患では、上記したリスク遺伝子の影響で自己寛容の破綻がおり、多くの自己反応性 T・B 細胞が残存する⁶⁾。RA 発症の環境要因にはリスクを増加あるいは減少させるもの⁷⁾があるが、喫煙と歯周炎⁸⁾などの口腔内細菌は重要である。こうした環境要因は自己組織傷害や炎症を介して樹状細胞（抗原提示細胞）を活性化し、抗原提示を介して上述した自己反応性 T 細胞が活性化する。では、樹状細胞はどういった自己抗原を提示するのだろうか。その鍵を握っているのがこの細胞上に発現している MHC (major histocompatibility complex) 分子であり、大部分の自己免疫疾患において最も寄与度の高いリスク遺伝子である。RA においては *HLA-DRB1* 遺伝子があり、なかでも shared epitope (SE) と呼ばれる 5 つのアミノ酸配列モチーフを含むものが重要である^{5,9)}。興味深いのは、RA 感受性遺伝子の中にはアミノ酸のシトルリン化に参与する *PADI4* 遺伝子があり⁵⁾、上記した SE モチーフをもつ HLA-DR β 1 分子がシトルリン化ペプチドを抗原提示しやすいくことを考えると、こうして自己反応性 T 細胞が活性化され、最終的に B 細胞から ACPA 産生が誘導されることが理解できる。以上の流れを図 2 に示す¹⁰⁾。

では、こうした病態はプレクリニカル RA の段階ではどこでおこっているのか。ここに深く関与してくるのが上記した喫煙や歯周炎である。すなわち、肺、口腔内、腸管といった粘膜組織が RA における自己免疫の発症部位と想定され粘膜起源仮説 (Mucosal origins hypothesis) とも呼ばれる。なかでも、肺との関与は重要であり、肺組織の誘導性気管支関連リンパ組織 (iBALT) の存在やプレクリニカル RA の可能性がある一親等血縁者 (FDR: first-degree relative) では粘膜免疫反応を示唆する IgA-ACPA の産生が高い¹¹⁾。



プレクリニカル RA と ACPA

上記のように、プレクリニカル RA では HLA-DR SE と喫煙が互いに作用し ACPA 産生を特徴とする自己免疫がおこる。では、無症状期や有症状期 CSA における ACPA 産生へのこれらの要因の寄与度は異なるのか。興味深いことに、既報のメタ解析の結果から無症状期の ACPA 産生には喫煙が、CSA にはいると HLA-DR SE が重要であることが判明した¹²⁾。北米 RA 患者の FDR 中心の解析において、無症状期の ACPA はかなり陰性化する可逆性があることが報告された¹³⁾。CSA では、HLA-DR SE を介した T 細胞の関与が強くなることで ACPA の成熟化がおこり不可逆性となり、関節痛などの症状がおこると想定される。

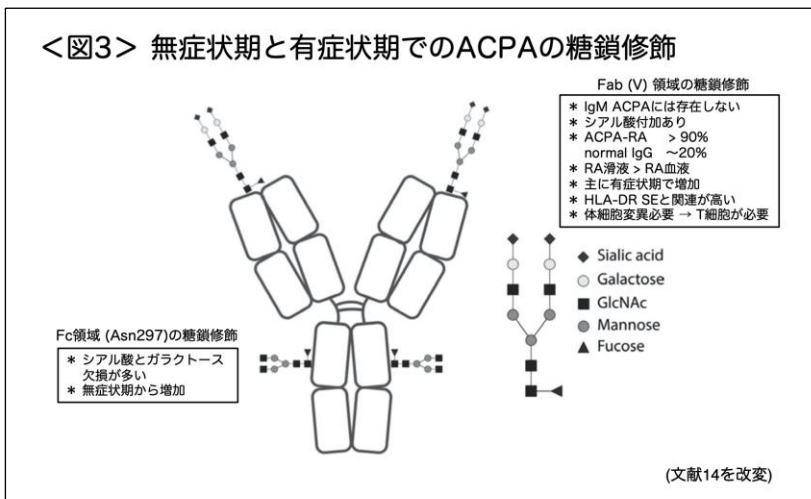
プレクリニカル RA では ACPA の構造にどういった変化がおこるのだろうか。抗体機能を変化させるメカニズムとして糖鎖修飾がある¹⁴⁾(図 3)。抗体 Fc 領域(アスパラギン 297)の糖鎖修飾はよく知られているが、プレクリニカル RA では無症状期からこの領域のシアル酸とガラクトースの欠損がみられ、有症状期ではさらに割合が増加する¹⁵⁾。興味深いことに、ACPA では糖鎖修飾が Fab 領域にもおこる。この変化は主に有症状期で増加し、HLA-DR SE を介して活性化した T 細胞が深く関与する。この Fab 領域の糖鎖修飾の意義として、ACPA のシトルリン化蛋白への結合に重要である¹⁶⁾と同時に、こうした ACPA を発現している B 細胞での生存強化が想定されている¹⁷⁾。また、この糖鎖修飾が強い個人ほど RA 発症までの期間が短いことも知

られている¹⁸⁾。ACPAの成熟化の特徴として、RA発症が近づくにつれて抗体価は急上昇し、様々なシトルリン化蛋白に対するものが増えるが、発症と同時にほぼ一定となる¹⁹⁾。また、ACPAのこういった変化に並行して、RA発症にむけて様々なサイトカインの産生も増加する¹⁹⁾。

RAにおいては、ACPAのみならず他の翻訳後修飾蛋白に対して様々な自己抗体が出現し翻訳後修飾抗体(anti-modified protein antibody: AMPA)と呼ぶ²⁰⁾。複数のAMPAが存在するとRA再発リスクが高いとされる²¹⁾。また、ACPAやRFと同様に、抗カルバミル化蛋白抗体などのAMPAも症状発症前から出現することが知られている²²⁾。

プレクリニカルRAの全身性自己免疫から炎症性関節炎の発症メカニズムとして

は、局所関節での微小傷害や炎症(2nd hit)によるシトルリン化蛋白などの出現が想定されている²³⁾。



プレクリニカルRAの診断 (RA発症の予知)

上述したように、プレクリニカルRAとはRAを発症したリスク個人をレトロスペクティブに表現する用語のため、プレクリニカルRAの診断とはRA発症のリスクのある個人を予知することである。では、ACPAの存在でRAリスクをどのくらい予知できるのか²⁴⁾。一般集団におけるACPAの陽性率は1%程度とされるが、RA予知的中率は10%程度と高くない。ところが、FDRなどの遺伝要因や喫煙などの環境要因が存在すると、的中率は50%以上とかなり高くなる。

RA診断確定にいたらない関節炎を診断未確定関節炎(undifferentiated arthritis: UA)と呼ぶが、RA発症リスクのあるUAを予知するツールとしてLeiden clinical prediction ruleがある²⁵⁾。このツールの項目には、年齢、性別、罹患関節の分布・圧痛・腫脹、朝のこわばりの持続時間、炎症反応、自己抗体(ACPA・RF)などが含まれている。スコア7点ほどでRA発症リスク50%程度とされる。ただ、UAではすでに関節炎の発症後と考えると、プレクリニカルRAとしては無症状から関節痛(関節炎なし)をきたしたCSAの段階を明確に捉えることが重要になる。EULARはRA発症リスクのあるCSAを同定するツールを提案している²⁶⁾。病歴項目として、関節症状発現から1年以内、MCP関節の症状、朝のこわばりが1時間以上、早朝での症状最大、一親等血縁者にRA患者が存在、診察項目として、拳を作るのが困難、MCP関節のsqueeze test陽性があり、4項目以上で感度70.5%、特異度93.6%とされる。

プレクリニカルRAの診断において画像診断の重要性が近年高まっている。X線検査での骨びらんらはRA診断後かなり時間が経過してから検出されるため、それ以外の画像モダリティが必要となる。高解像度末梢骨用定量的CT(high-resolution peripheral quantitative CT: HR-pQCT)検査を用いると、無症状ACPA陽性個人では皮質骨の骨量低下がみられ²⁷⁾、破骨細胞の活性化に関与するサイトカインRANKLもRA発症前から増加することが知られている²²⁾。近年、CSAにおける画像検査として関節超音波(US)検査と関節MRI検査が着目されている。関節US検査における関節炎発症の陽性的中率は26%、陰性適中率は89%とされ、所見としてはPD(Power Doppler)陽性が重要とされた²⁸⁾。ただ一方で、潜在性(サブクリニカル)炎症が予想されるCSAの段階ではUAやRAのような明確なPD所見は得られにくく、MTP関節を除いた10関節での滑膜

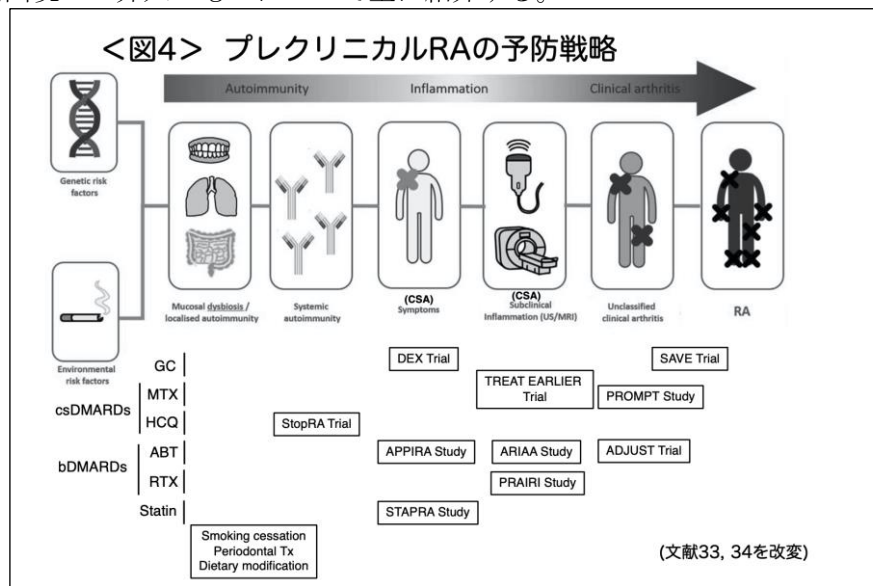
肥厚がむしろ有用とされた²⁹⁾。関節 MRI 検査では RAMRIS(滑膜炎・骨髄浮腫・骨びらん・骨欠損)スコアが関節炎発症の予知に有用であり、潜在性炎症と顕在性炎症の鑑別には腱鞘滑膜炎の所見が有用であった³⁰⁾。CSA, UA, RA 診断における腱鞘滑膜炎の存在は重要とされる³¹⁾。

では、もう一歩進んで全身性自己免疫(無症状)から CSA への予知は可能なのか。第2世代ならびに第3世代 ACPA 検査を併用することで、双方が陽性の個人で US での潜在性滑膜炎への進展が高率にみられた³²⁾。おそらく ACPA の成熟(クローン拡大)を反映している可能性がある。

プレクリニカル RA の治療 (RA 発症の予防)

プレクリニカル RA の診断(予知)が可能になると、次の段階としては予防できるか否かに興味もたれる(図4)^{33,34)}。上述したように、遺伝的要因と環境的要因は自己免疫の発症に深く関与する。前者の改善は困難だが、後者の改善には期待もたれる。環境的要因の中で、特に喫煙は HLA-DRB1 SE アレルをもつ個人では RA リスクを著明に上げる³⁵⁾ことから、禁煙の自己免疫に対する効果が期待される。ただ、ACPA 陽性の中程度喫煙者(10-19 pack-years)が非喫煙者のリスクレベルにもどるには 20 年ほどかかり、重度喫煙者(≥20 pack-years)では 20 年後でも依然高いリスクがあるとされる³⁶⁾。また、歯周病治療による RA リスクの軽減も期待される。肥満なども RA 発症のリスクに関与しているとされる³⁷⁾。

プレクリニカル RA への薬物的介入による RA リスクの予防も試みられている(図4)^{33,34)}。グルココルチコイド(GC)、csDMARDs(合成抗リウマチ薬)としてメトトレキサート(MTX)、ヒドロキシクロロキン(HCQ)、bDMARDs(生物学的製剤)としてアバタセプト(ABT)、リツキシマブ(RTX)、その他のスタチンなどがあるが、ここでは関節炎出現への介入のものについて主に紹介する。



(1) デキサメサゾン(DEX) trial³⁸⁾

選択基準 : RF and/or ACPA 陽性、HLA-DR SE アレル陽性、CSA

患者数 : 実薬 42 例、偽薬 41 例

介入 : DEX 100mg 筋注 (初回、6 週)

観察期間 : 6 ヶ月~5 年間

主要評価項目 : 自己抗体価の 50%低下または 6 ヶ月後の正常化

副次評価項目 : 5 年後の RA 発症 (DAS28 あるいは EULAR/ACR2010 基準)

結果 : 1 ヶ月 : ACPA (22%) IgM-RF (14%)低下、6 ヶ月 : ACPA 低下、

26ヶ月：RA発症差なし(実薬20%、偽薬21%)

(2) TREAT EARLIER trial³⁹⁾

選択基準：CSA<1年、MRIによる手足関節の潜在性炎症、自己抗体は考慮せず

患者数：実薬119例、偽薬117例

介入：mPSL 120mg 注+MTX ~25mg/週まで増量

観察期間：52週~2年間

主要評価項目：顕在性関節炎(≥2週)、RA発症(EULAR/ACR2010基準)、DMARDフリー状態

副次評価項目：労働生産性/機能障害スケール、症状(疼痛、倦怠感、朝のこわばり)

結果：RA発症差なし(実薬20%、偽薬18%)、ハイリスク群でRA発症遅延、1年後にMRIにて関節炎症低下ならびに労働生産性/機能障害/症状の改善

(3) StopRA trial⁴⁰⁾

選択基準：一親等血縁者、≥2x抗CCP3抗体価、関節炎症なし

患者数：114例を実薬と偽薬に振り分け

介入：HCQ 200~400mg/日を1年間

観察期間：52週~3年間

主要評価項目：RAの発症(EULAR/ACR2010基準)

副次評価項目：1、3年：疾患活動性(関節痛、関節腫脹、こわばり、倦怠感)、PRO

結果：結果は未(2023年11月主要評価項目終了)

(4) APIPPRA study⁴¹⁾

選択基準：CSA、ACPA/RF陽性あるいはACPA高値(≥3xULN)

患者数：206例を実薬と偽薬に振り分け

介入：ABT 125mg 皮下注/週を1年間

観察期間：52週~1年間

主要評価項目：治療効果・妥当性、免疫反応の評価、≥3関節以上の滑膜炎発症あるいはRA発症(EULAR/ACR2010基準)

副次評価項目：RA発症、疾患活動性、DMARDが必要な患者割合、有害事象、患者の認識

結果：試験終了。結果発表間近?

(5) ARIAA study⁴²⁾

選択基準：関節痛(≥6週間)、ACPA陽性(±RF)、手MRIによる潜在性炎症(腱鞘滑膜炎、滑膜炎、骨炎)

患者数：実薬49例、偽薬49例

介入：ABT 125mg 皮下注/週を6ヶ月間

観察期間：6~18ヶ月

主要評価項目：6ヶ月での手MRIによる滑膜炎や骨炎の改善割合(RAMRISスコア)

副次評価項目：12、18ヶ月での滑膜炎スコア、新たな関節痛患者の割合、疼痛スコア、MRI改善、腫脹/疼痛関節、RA患者の割合、DAS28スコア

結果：6ヶ月：MRI所見(腱鞘滑膜炎、滑膜炎、骨炎)の1つ以上の低下(61.2% vs 30.6%)、RA発症低下(8.2% vs 34.7%)

18 ヶ月：RA 発症低下 (34.7% vs 57.1%)、MRI 改善あり (57.1% vs 28.6%)
疼痛関節 (23.2% vs 42.0%)、疾患活動性 (23.5% vs 42.0%)、
医師 VAS (7.8 vs 24.1)、朝のこわばり (11.1 vs 53.5)

安全性に問題なし

(6) PRAIRI study⁴³⁾

選択基準：関節痛、ACPA/RF 陽性、CRP > 0.6mg/L、潜在性滑膜炎 (MRI or US)、炎症性
関節炎なし

患者数：実薬 41 例、偽薬 40 例

介入：mPSL 100mg 注 + RTX 1000mg 注 1 回

観察期間：12、18 ヶ月、5 年間

主要評価項目：関節炎発症までの時間

副次評価項目：血中自己抗体価、末梢血 T・B 細胞数

結果：12 ヶ月、18 ヶ月での RA 発症低下 (55%、53%)、RA 発症の 12 ヶ月遅延、B 細胞数の著明
低下、IgA-RF・IgM-RF の著明低下、血清 IgM の低下

おわりに

分子標的治療の台頭によって RA 患者の関節炎 (滑膜炎) と関節破壊は阻止可能な時代となった。ただ同時に、こうした寛解状態の患者で免疫異常は残存していることも判明した。RA 診断のかなり前よりプレクリニカル RA はすでに存在することから、ACPA などの自己抗体に加えた他のバイオマーカーや画像検査を組み合わせることで、RA 発症リスク高い個人を同定する効果的な方法をみつける必要がある。また、薬物的介入は RA 発症の予防という点では魅力的ではあるが、医療経済やリスク・ベネフィットバランスなど様々な観点からさらなる解析が必要である。

文献

- 1) Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-2749.
- 2) Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-386.
- 3) Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the study group for risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:638-641.
- 4) van Steenberg HW, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. The preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed? *Arthritis Rheum* 2013;65:2219-2232.
- 5) Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, et al. Ethnogenetic heterogeneity for rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:290-295.
- 6) Cotzomi E, Stathopoulos P, Lee CS, et al. Early B cell tolerance defects in neuromyelitis optica favour anti-AQP4 autoantibody production. *Brain* 2019;142:1598-1615.
- 7) Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:542-557.
- 8) Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis indicate interaction between oral

infection, smoking, and risk genes in rheumatoid etiology. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:604-613.

- 9) Kampstra ASB and Toes REM. HLA class II and rheumatoid arthritis: the bumpy road of revelation. *Immunogenetics* 2017;69:597-603.
- 10) Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology. 6th ed. Philadelphia: ELSEVIER: 2020. pp.190.
- 11) Barra L, Scinocca M, Saunders S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2013;65:1439-1447.
- 12) Wouters F, Maurits MP, van Boheemen L, et al. Determining in which pre-arthritis stage HLA-shared epitope alleles and smoking exert their effect on the development of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:48-55.
- 13) Tanner S, Dufault B, Smolik I, et al. A prospective study of the development of inflammatory arthritis in the family members of indigenous north American people with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1494-1503.
- 14) Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev* 2020;294:148-163.
- 15) Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-Th17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol* 2017;18:104-113.
- 16) Corsiero E, Carlotti E, Jagemann L, et al. H and L chain affinity maturation and/or Fab N-Glycosylation influence immunoreactivity toward neutrophil extracellular trap antigens in rheumatoid arthritis synovial B cell clones. *J Immunol* 2020;204:2374-2379.
- 17) Kissel T, Ge C, Hafkenschied L, et al. Surface Ig variable domain glycosylation affects autoantigen binding and acts as threshold for human autoreactive B cell activation. *Sci Adv* 2022;8:eabm1759.
- 18) Kissel T, Hafkenschied L, Wesemael TJ, et al. IgG anti-citrullinated protein antibody variable domain glycosylation increases before the onset of rheumatoid arthritis and stabilizes thereafter: a cross-sectional study encompassing ~1,500 samples. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:1147-1158.
- 19) Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7:e35296.
- 20) Trouw LA, Respens T, Toes REM. Beyond citrullination: other post-transcriptional protein modification in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:331-339.
- 21) Figueiredo CP, Bang H, Cobra JF, et al. Antimodified protein antibody response pattern influences the risk for disease relapse in patients with rheumatoid arthritis tapering disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2017;76:399-407.
- 22) Johansson L, Ärlestig L, Kokkonen H, et al. An Increased concentration of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand pre-dates the onset of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2017;56:2190-2196.
- 23) Holers VM, Kuhn KA, Demoruelle MK, et al. Mechanism-driven strategies for prevention of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Autoimmun* 2022;2:109-119.
- 24) Finckh A, Courvoisier D, Lamacchia C, et al. Measuring ACPA in the general population or primary care: is it useful? *RMD Open* 2020;6:e001085.
- 25) Van der Helm-van Mil AHM, Cessie SL, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007;56:433-440.
- 26) Van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:491-496.
- 27) Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated

protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:854-860.

- 28) van der Ven M, van der Veer-Meerkerk M, Cate DFT, et al. Absence of ultrasound inflammation in patients presenting with arthralgia rules out the development of arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:202.
- 29) van Beers-Tas MH, Blanken AB, Nielen MMJ, et al. The value of joint ultrasoundgraphy in predicting arthritis in seropositive patients with arthralgia: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018;20:279.
- 30) van Steenberghe HW, Mangnus L, Reijnierse M, et al. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1824-1830.
- 31) Rogier C, Hyer S, van der Helm-van Mil A. Not only synovitis but also tenosynovitis needs to be considered: why it is time to update textbook images of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:546-547.
- 32) Matteo AD, Duquenne L, Cipolletta E, et al. Ultrasound subclinical synovitis in anti-CCP-positive at-risk individuals with musculoskeletal symptoms: an important and predictable stage in the rheumatoid arthritis continuum. *Rheumatology* 2022;61:3192-3200.
- 33) Mankia K, Di Matteo A, Emery P. Prevention and cure: the major unmet needs in the management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020;110:102399.
- 34) Frazzei G, Musters A, de Vries N, et al. Prevention of rheumatoid arthritis: a systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. *Autoimmun Rev* 2023;22:103217.
- 35) Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune response to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
- 36) Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2011;70:508-511.
- 37) Tedeschi SK, Cui J, Arkema EV, et al. Elevated BMI and antibodies to citrullinated proteins interact to increase rheumatoid arthritis risk and shorten time to diagnosis: a nested case-control study of women in the nurses' health studies. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:692-698.
- 38) Bos WH, Dijkmans BAC, Boers M, et al. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomized trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:571-574.
- 39) Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2022;400:283-294.
- 40) Kevin Deane, "Strategy to prevent the onset of clinically-apparent rheumatoid arthritis (StopRA)", National Institute of Health, 14 Jan 2023
- 41) Al-Laith M, Jasencova M, Abraham S, et al. Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (the APIPPRA study): a multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial protocol. *Trials* 2019;20:429.
- 42) Rech J, Ostergaard M, Tascilar K, et al. Abatacept reverses subclinical arthritis in patients with high-risk to develop rheumatoid arthritis -results from the randomized, placebo-controlled ARIAA study in RA-at risk patients. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:939-941.
- 43) Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis* 2019;78:179-185.