

リウマチ診断における抗 CCP 抗体、RF、および MMP-3 検査の意義

中島 衡 福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科

(2008 年、第 9 回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ患者では、リウマトイド因子 (rheumatoid factor ; RF) の陽性率が比較的高いことから、診断の有用な項目であるとされ、診断基準に用いられる唯一の血清マーカーとして採用されている。MMP-3 は、主に滑膜表層細胞で産生される、軟骨のプロテオグリカンを分解する酵素であり、血清 MMP-3 の高値は、増殖性滑膜炎を意味する。これらの検査は、診断における感度は高いが、特異度が低いために、関節リウマチ診断の決定的な項目とはなりえていない。過去 40 年にわたり検討され続けてきた、抗シトルリン抗体 [1-3] は、関節リウマチに対する特異度が高いことに加え、この抗体を容易に検出できるシトルリン化基質が開発されて [4]、新たな診断ツールとして抗 CCP 抗体に対する臨床的関心は非常に高まった。

感度と特異度

様々な解析結果が報告されている。一般的に感度としては、MMP-3 > RF > 抗 CCP 抗体の順である。一方、抗 CCP 抗体の特異度は、90%以上との報告が多数である [5-9]。関節リウマチではない人の 9 割以上は、抗 CCP 抗体は陰性であるということで、決して抗 CCP 抗体が陰性である人が関節リウマチではないとは言えない。初診時の RF と抗 CCP 抗体を組み合わせ、RF/抗 CCP 抗体 +/+ であれば 80%、+/- であれば 70%、抗 CCP 抗体陰性であれば 20%の確率で関節リウマチであるとする報告もある [10,11]。

関節リウマチの病勢と予後診断

緩解導入を目指して、DMARDs を用いて治療を行うも、早期関節リウマチ患者の 3 年後、あるいは 5 年後の X 線による関節評価では、診断時の抗 CCP 抗体の有無で大きく変わることが示されている [4,12]。この抗 CCP 抗体による予後診断は、RF よりも優れていることが明らかになった [12,13]。さらに、発症前から抗 CCP 抗体陽性例は、診断時には、すでにびらんが進行していることが多く、経過も急峻であることも示されている [14]。このことは、RF 陽性/陰性例の対比では認められていない。

治療経過の評価

抗 CCP 抗体値が治療によって大きく変動し、治療の評価になるという内容の報告は少ない。診断時に高い値である症例は、低い症例の経過よりも悪いことは、多くで報告されている。実際の滑膜炎の程度は MMP-3 がよく反映することが知られており、NSAID やステロイド投与中の CRP の動きとは異なることも報告されている。関節リウマチ以外の病態が加わる場合の MMP-3 高値は、CRP 高値と同様に熟考する必要がある。

治療方針の決定

具体的に決定されるわけではないが、抗 CCP 抗体陽性や RF 値高値の症例に対しては、積極的に生物学的製剤を用いることが勧められていることが多い。特に抗 CCP 抗体陽性患者の予後診断では、陰性患者に比べて関節破壊の進行が確認されおり、さらに発症前であっても関節のびらんが起こっていることが示唆されている。今後は、RF 陽性／陰性ではなく、抗 CCP 抗体陽性／陰性の分類に従って治療内容の検討がなされていくことが予想される。

どのような人が抗 CCP 抗体を有するのか？

以前より関節リウマチ発症に関わる遺伝的要因の一つに HLA があり、HLA-DRB1 多型を有する人は関節リウマチに感受性があることが示されてきた。DRB1 の Shared epitope 配列を有することが発症のリスクを高めると言われてきた [15,16]。最近の欧米の疫学調査研究結果では、この SE を有する個人は、持たない個人よりも抗 CCP 抗体を有する確率が有意に高く [17,18]、ホモ接合体、ヘテロ接合体の抗体を有する危険度は、持たない人に比して、それぞれ 11.79 倍、4.37 倍であった [19]。SE と抗 CCP 抗体陰性との関連は見いだされなかった。SE を有することは、抗 CCP 抗体陽性と強く関連していて、関節リウマチ発症と関連しているわけではないことが示唆された [20,21]。さらに、以前から示唆されている喫煙との関連を解析した研究結果では、喫煙歴 (tabacco exposure; TE) がある SE を有する患者は、有意に抗 CCP 抗体陽性であることが明らかとなってきた [21,22]。つまり、SE という遺伝的要因に TE という環境要因が加わることで、抗 CCP 抗体の陽性化が惹起され、関節リウマチ発症へ向かうという構図である。

今後の関節リウマチに対する治療・発症予防に関する動きは？

今回紹介した論文内容が全て正しいわけではなく、実際に相反する結果を報告している論文もあるので [23]、一概に予想することは難しいが、以下の動きが容易に想像できる。

1. 抗 CCP 抗体陽性／陰性関節リウマチの概念が出来上がるのではなかろうか？
2. 抗 CCP 抗体陽性例に対しては、生物学的製剤使用が 1st. line になるのでは？
3. 発症前診断 (SE, 抗 CCP 抗体) が盛んに行われるのではなかろうか？
4. 更なる禁煙運動の波が押し寄せるのではなかろうか？

【文献】

- 1) Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1995 ; 95 : 2672-9.
- 2) Nienhuis RL, Mandema E. A New Serum Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis ; the Antiperinuclear Factor. *Annals of the rheumatic diseases*. 1964 ; 23 : 302-5.
- 3) Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomes-Daudrix V, Vincent C, Salama G, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1993 ; 92 : 1387-93.
- 4) van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, van Booma-Frankfort C, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 ; 17 : 689-97.
- 5) Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1998 ; 101 : 273-81.
- 6) Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clinical chemistry*. 2001; 47 : 1089-93.
- 7) van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis : specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis research*. 2002 ; 4 : 87-93.
- 8) Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003 ; 62 : 870-4.
- 9) Hayashi N, Kumagai S. [New diagnostic tests for rheumatoid arthritis]. *Rinsho byori*. 2003 ; 51 : 1030-5.
- 10) 三森 経世. 自己抗体による関節リウマチの早期診断と臨床経過予測に関する研究. 厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「関節リウマチの発症及び重篤な合併症の早期診断に関する研究」. 2005 ; 25-31.
- 11) Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D, Marguerie L, Sibilia J, Goetz J, et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004 ; 63 : 415-9.
- 12) Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003 ; 62 : 120-6.
- 13) Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003 ; 62 : 427-30.
- 14) Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 ; 65 : 453-8.
- 15) Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1987 ; 30 : 1205-13.
- 16) Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*. 1992 ; 117 : 801-6.
- 17) Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, Li W, Kern M, Batliwalla F, et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis : contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis and rheumatism*. 2005 ; 52 : 3813-8.
- 18) Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis and rheumatism*. 2005 ; 52 : 3433-8.
- 19) van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, Zanelli E, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2004 ; 50 : 2113-21.
- 20) van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006 ; 54 : 1117-21.
- 21) Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis and rheumatism*. 2006 ; 54 : 38-46.
- 22) van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, Huizinga TW, de Vries RR, Toes RE. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and rheumatism*. 2007 ; 56 : 425-32.
- 23) Lee HS, Irigoyen P, Kern M, Lee A, Batliwalla F, Khalili H, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide : a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis and rheumatism*. 2007 ; 56 : 1745-53.