

종 설

류마티스 관절염에서 항 CCP 항체의 임상적 의의

고려대학교 의과대학 내과학교실

노영희 · 송관규

The clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis

Young Hee Rho, M.D., Ph.D. and Gwan Gyu Song, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

류마티스 관절염(RA)은 원인불명의 만성적인 자가면역 질환으로 관절통, 골미란 및 관절 파괴를 일으켜 생활에 지장을 초래한다¹⁾. 골미란 및 관절 파괴를 최소화하기 위해 진단 초기에 항류마티스 약물(DMARD)의 사용이 중요하며 이 질병 초기를 흔히 window of opportunity라고 부른다²⁾. 이 window of opportunity의 시기가 수 개월에서 1년 정도로 짧다는 것이 알려지면서³⁾ 류마티스 관절염의 조기 진단이 요구되어왔으나 아직까지 조기 류마티스 관절염의 진단법은 확실한 것이 없다⁴⁾.

류마티스 관절염의 진단은 흔히 1987년에 미국 류마티스 학회(ACR)에서 제안된 류마티스 관절염의 분류 기준⁵⁾에 의해 내려지게 되나 이 기준은 조기 류마티스 관절염의 발견에는 유용하지 않아⁶⁾ 질병 초기에 골미란 및 관절 파괴를 예방하는데 제한점이 있었다. 이 분류 기준에 검사실 소견으로 혈청 류마티스 인자(RF)의 측정⁷⁾이 있으며 실제로 약 70%의 류마티스 관절염 환자에서 류마티스 인자가 발견되며 류마티스 인자 양성인 류마티스 관절염 환자는 음성인 환자에 비해 골미란이나 관절 파괴 등 임상적인 양상이 심하여 진단 및 예후 예측에서 가치를 보인다¹⁾. 그러나 민감도가 60%, 특이도가 80%로 높지 않으며⁷⁾ 특히 정상인에서도 발견이 가능하며 다른 만성적인 질환에서도 발견이 되는 등 류마티스 관절염의 진단에 비특이적이어서 어려움이 많았다. 그러나 최근에 류마티스 관절염에 비교적 민감하게 감

출이 되면서 매우 높은 특이도를 지니며 질병 초기에도 발견되는 항 CCP (Cyclic Citrullinated Peptide) 항체 검사법이 개발되면서 류마티스 관절염의 진단 및 조기 류마티스 관절염의 발견에 많은 도움을 줄 것으로 기대되고 있다. 이에 류마티스 관절염에서 항 CCP 항체가 차지하는 임상적인 의의를 진단, 예후, 치료적인 측면에서 살펴보고 항 CCP 항체가 류마티스 관절염의 병태생리에도 직접적인 기여를 하는지 고찰 하고자 한다.

APF 및 AKA : 항 시트룰린 항체군의 시초

전술한 바와 같이 류마티스 인자는 그 비특이성으로 인해 검사의 해석에 문제가 발생하면서 보다 류마티스 관절염에 특이한 혈청 검사를 개발하고자 하는 노력이 오래 전부터 활발했다. 1964년도에 Neinhuis 및 Mandema가 류마티스 관절염 환자의 혈청에서 매우 특이한 항 핵주변 인자(anti perinuclear factor, APF)을 발견하였으며⁸⁾ 1979년도에 Young 등이 역시 높은 특이도를 보이는 항 케라틴 항체(anti keratin antibody, AKA)를 발견하여⁹⁾ 류마티스 관절염의 진단에 도움이 될 것으로 믿었다. 그러나 APF는 검사에 인간의 구강 상피세포가 필요하며 AKA는 동결된 쥐의 식도 조직이 필요하여 준비가 까다롭고 두 검사 모두 간접면역형광법(IFA)을 이용하여 진단하였기 때문에 정확한 진단을 위해 숙련된 인력이 필요하여 널리 사용되지 못했다. 이 두 자가항체가 같은 항원인 filaggrin에 대한 항원임을 밝혀지고¹⁰⁾ 특히 filaggrin내에 시트룰린이 존재할 때만 항원을 인식

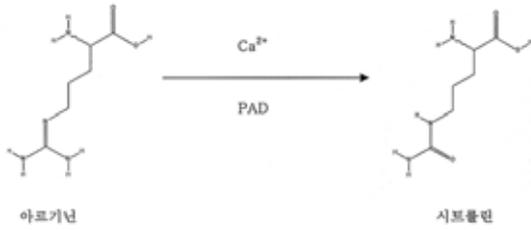


Figure 1. Citrullinization of arginine under the presence of calcium ions and PAD.

함이 알려지면서 현재에 이르러서는 APF와 AKA는 통틀어 항 시트룰린 항체 (ACPA)로 불리우게 되었다¹¹⁾. 시트룰린은 일종의 아미노산으로 아르기닌이 PAD (Peptidylarginine deiminase)이라는 효소에 의해 탈아민화(deimination) 되면서 만들어지며¹²⁾ (그림 1) 그 생리적인 역할은 확실히 알려진 바는 없으나 protein unfolding이나 세포사멸(apoptosis)과 연관이 있을 것으로 추정되고 있다^{13, 14)}. Filaggrin은 PAD에 의해 아르기닌기가 시트룰린화 되며 이후에야 APF나 AKA 등에 의해 항원으로 인식 되는 것으로 알려져 있다^{15, 16)}. PAD는 현재까지 다섯가지 아형이 밝혀졌으며 이 중 PAD2와 PAD4가 주로 호중구나 단핵구, 탐식세포 등 면역 세포에 존재하여 항 시트룰린 항체의 생성과 연관이 있을 것으로 생각되고 있다¹²⁾.

항 CCP 항체 검사의 개발

항 시트룰린 항체들이 비록 특이도는 높으나 검사법이 까다로와 보다 더 용이한 검사법을 개발하려는 노력이 계속되었는데 van Venrooij 등에 의해 항 CCP 항체가 개발되면서¹⁷⁾ 새로운 전기를 맞게 되었다. 이들은 여러 가지 filaggrin 제제에 류마티스 관절염 환자의 혈청의 반응이 다르며 시트룰린이 포함된 분자 입체 구조(conformation)의 차이에 의해 반응률의 차이가 나는 것

이라고 생각했다^{15, 18)}. 결국 인공적으로 만든 환형의 분자구조를 지닌 시트룰린기가 있는 펩타이드(그림 2)에 만족할만한 수준의 민감도 및 기존의 항 시트룰린 항체들이 보인 높은 특이도를 유지하는 항 CCP 항체 검사법을 개발하게 되었으며 이후 여러 종류의 peptide library를 조사하여 민감도를 더 높인 항 CCP2 항체 검사법을 개발하게 되어¹⁹⁾ 현재 널리 쓰이고 있다. 항 CCP 항체 검사법은 인체내에 존재하는 항원을 검출하는 것이 아니라 기존의 APF이나 AKA 보다 잘 반응하는 인공적인 펩타이드를 만들어 검출률을 높인 검사라고 볼 수 있다. 인공적인 펩타이드는 생성이 용이하며 천연 항원 보다 불순물이 들어갈 소지가 적게 되며 ELISA법으로 검출이 가능하여 보다 더 정확한 검사가 가능하다는 이점이 있다.

류마티스 관절염에서 항 CCP 항체의 진단적 가치

Schellekens 등이 최초로 류마티스 환자 대조군 실험을 통하여 항 CCP 항체의 진단적 가치를 조사하였으며¹⁷⁾ 이 연구에서 288명의 류마티스 관절염 환자와 480명의 대조군에서 항 CCP 항체가 류마티스 관절염 환자의 진단에 68%의 민감도, 98%의 특이도를 보였다. 이후 여러 연구를 통하여 항 CCP 항체의 민감도는 47~88%, 특이도 89~98%로 보고되었다²⁰⁾. 최근에 항 CCP 항체의 진단적인 가치에 대해 Avouac 등이 메타분석한 연구에 의하면⁷⁾ 항 CCP1 항체에서는 류마티스 관절염의 진단 민감도는 53%, 특이도는 95%으로 분석되었다. 개량된 항 CCP2 항체에서는 민감도가 68%, 특이도는 95%로 민감도가 개선되었으며 기존의 류마티스 인자의 민감도 60%, 특이도 79%에 비해 상당한 수준으로 특이도가 높은 검사라는 결과를 보여주었다. 평균적으로 항 CCP 항체는 류마티스 관절염 환자의 약 60~70%에서 발견된다고 한다¹¹⁾. 이러한 결과를 볼 때 항 CCP 항체는 류마티스 관절염에 상당히 특이한 항체임을 알 수가 있다.

Figure 2. The (cyclic) citrullinated peptides used for the detection of anti-CCP antibodies¹⁷⁾. The cysteine residues bind to make a cyclic structure (X=citrulline).

Peptide	Amino Acid Sequence
cfc1	SHQESTXGRSRGRSGRSGS
cfc1-cyc	HQCHQESTXGRSRGRSGRSGS

조기 류마티스 관절염의 진단에서 항 CCP 항체의 가치

항 CCP 항체가 류마티스 관절염에 특이한 항체임이 알려지면서 조기 류마티스 관절염의 예측인자로서 가치가 있을 것인가에 대한 연구도 이루어졌다. 위에서 언급한 Schellekens 등의 연구에서 조기 관절염 클리닉에 방문한 환자를 대상으로 조사한 결과 류마티스 관절염으로 판명된 149명의 환자에서 항 CCP 항체가 48%의 민감도 및 96%의 특이도를 보였다¹⁷⁾. 이는 같이 측정된 류마티스 인자의 민감도 54% 및 특이도 91%에 비해 좀 더 특이한 검사임을 밝혔다. 또, 관절염이 없는 정상인구를 대상으로 한 Rantapaa-Dahlqvist 등의 코호트 연구에 의하면²¹⁾ 결국 류마티스 관절염으로 이행한 83명의 혈액 공여자의 과거 혈액에서 민감도가 증상 발생 1.5년 이전에 채취한 혈액의 경우 25% 인데 비해 1.5년 이내의 혈액의 경우는 52%로 증가하였으며 특이도는 똑같이 98%이라는 주목할만한 연구 결과를 발표하기도 하였다. 이는 항 CCP 항체가 류마티스 관절염이 발생하기 전에 이미 존재한다는 사실을 입증한 연구로서 의미가 있다. Avouac의 메타분석에 의하면 조기 미분화성 관절염이 류마티스 관절염으로 이행하는데 있어 항 CCP1 항체의 존재는 20의 오즈비(OR)를 항 CCP2 항체는 25의 오즈비를 나타내⁷⁾ 항 CCP 항체가 조기 류마티스 관절염의 진단 및 예측에 있어서 유용한 검사임을 밝혔다.

예후 예측인자로서 항 CCP 항체의 가치

류마티스 인자의 존재가 류마티스 관절염의 나쁜 예후인자로 알려져 있는 만큼 항 CCP 항체도 그렇지 않을까라는 예상을 할 수가 있다. Kroot 등의 연구에서는²²⁾ 273명의 류마티스 관절염을 대상으로 6년간 추적한 결과 항 CCP 항체가 존재하는 환자가 존재하지 않는 환자에 비해 방사선학적인 골손상이 더 심함을 입증한 연구 결과를 발표하여 항 CCP 항체가 류마티스 관절염의 불량한 예후인자로 작용할 수 있음을 주장했다. 이외에 van der Helm-van Mil 등에 의하면²³⁾ 항 CCP 항체를 가진 류마티스 관절염 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 임상 양상은 비슷하나 시간이 지나면서 항 CCP 항체를 지닌 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 골미란이나 관절 종창이 심하다는 결과를 발표하기도 하였다. 특히, van Gaalen 등²⁴⁾과 Kaltenhauser 등²⁵⁾은 류마티스 관절염과

깊은 연관이 있는 shared epitope이라고 말하는 HLA-DRB1 계열의 유전형을 지닌 류마티스 환자가 항 CCP 항체가 발생할 확률이 더 크며 이런 경우 더 심한 질환 경과를 보인다고 발표하여 항 CCP 항체가 류마티스 관절염의 발생에 있어 유전적인 연관과 함께 예후를 예측할 수 있는 지표로서 의미를 지님을 주장하였다. 이러한 연구 결과를 종합하면 항 CCP 항체는 류마티스 인자와 함께 불량한 예후의 예측인자가 될 수 있으며 유전적인 배경도 있음을 알 수가 있다.

치료 반응의 척도로서 항 CCP 항체의 가치

류마티스 관절염의 치료에 있어서 유용하게 쓰일 수 있는 혈액검사 소견이 그리 많지 않다. 적혈구침강속도(ESR)나 C-반응 단백(CRP)은 류마티스 관절염에 특이적이지 않으며 류마티스 인자는 류마티스 관절염의 활성에 좋은 평가 기준이 되지 못하였다. 항 CCP 항체의 혈청 수준이 류마티스 관절염의 활성 및 치료 반응의 평가 척도로 쓰일 수 있을까에 대한 여러 연구가 있었으며 주로 생물학적 제제(Biologic agent)의 사용과 연결지어 발표가 되었다. Alessandri 등²⁶⁾은 43명의 난치성 류마티스 관절염 환자를 항종양괴사인자 억제제(anti-TNF- α)인 infliximab으로 치료하면서 항 CCP 항체의 혈청농도를 측정하였는데 치료 6개월 후에 치료반응이 있는 환자에서만 유의한 수준으로 농도가 감소한다는 결과를 발표하였다. 이외에도 다른 항종양괴사 억제제인 adalimumab이나²⁷⁾ etanercept에서도²⁸⁾ 비슷한 결과를 보인 연구가 있다. 그러나 반면에 Mikuls 등²⁹⁾은 과거 류마티스 임상시험에서 치료 전후의 혈액이 보관되어 있는 66명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 류마티스 인자와 항 CCP 항체의 농도를 측정한 결과 치료반응은 류마티스 인자와는 연관이 있었으나 항 CCP 항체와는 연관이 없었다는 결과를 발표하였다. 류마티스 관절염의 치료 반응과 비례하여 항 CCP 항체의 농도가 반드시 감소하지 않는다는 연구는 이외에도 있어¹⁸⁾ 아직까지는 항 CCP 항체가 류마티스 관절염의 치료에 있어 활성 지표로 확립되기까지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한국의 항 CCP 항체에 대한 연구

한국인을 대상으로 한 항 CCP 항체의 연구가 몇 가지가 있으며 주로 진단적 유용성과 관련된 것이 많다.

강 등³⁰⁾은 134명의 류마티스 관절염 환자와 86명의 대조군을 대상으로 항 CCP 항체와 류마티스 인자의 민감도와 특이도를 측정된 결과 항 CCP 항체와 류마티스 인자 각각 민감도는 76.1% vs. 67.2%, 특이도는 94.2% vs. 74.4%였으며 특히 류마티스 인자가 음성인 류마티스 환자의 47.4%에서 항 CCP 항체가 양성이라는 결과를 보고하였다. 또한 김 등³¹⁾은 114명의 류마티스 관절염 환자와 202명의 대조군을 대상으로 조사하여 항 CCP 항체와 류마티스 인자 각각의 민감도가 68.4% vs. 66.7%, 특이도가 96% vs. 84.6%이라는 결과를 발표하였으며 최 등³²⁾은 324명의 류마티스 관절염 환자와 251명의 대조군을 대상으로 연구한 결과 항 CCP 항체가 민감도 72.8%, 특이도 92.0%로서 항 필라그린 항체(AFA)의 민감도 70.3%, 특이도 70.5% 및 류마티스 인자의 민감도 80.6%, 특이도 78.5%에 비해 우수한 특이도를 보여주는 등 한국의 연구도 외국의 예와 비슷한 결과를 보여주었다. 이외에 기능적인 상태와의 연관성을 연구한 김 등³³⁾은 항 CCP 항체의 존재가 류마티스 관절염의 기능적인 상태에 나쁜 영향을 미친다는 결과를 발표하기도 하여, 한국인에서 항 CCP 항체는 류마티스 관절염에서 나쁜 경과를 예측하는 인자임을 주장하였다. 그러나 아직 기존의 외국 연구와 비교할 때 한국인을 대상으로 정상인에서 항 CCP 항체가 미래의 류마티스 관절염의 발생을 예측할 수 있는지와 치료 반응의 지표로서 사용될 수 있는지에 대한 연구가 없어 좀 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

류마티스 관절염의 병태생리에서 항 CCP 항체의 역할

항 CCP 항체가 위에서 언급한 것처럼 진단과 예후의 중요한 예측인자로 대두가 되면서, 특히 항 CCP 항체가 류마티스 관절염에 매우 높은 특이도를 보이면서 자연스럽게 항 CCP 항체가 류마티스 관절염의 발병기전에 어떤 역할을 하지 않을까라는 생각을 할 수가 있다. 단백질의 시트룰린화는 단백질 합성 후에 일어나는 변화(post-translational modification)로서 위에서 언급한 것처럼 그 기능은 세포 사멸 과정에서 세포 내 단백질의 분해를 위한 절차로 생각되고 있다. 시트룰린화 과정에 관여하는 PAD 효소는 칼슘의 존재하에서 활성을 보이는데 세포 내에서는 칼슘의 농도가 역치 보다 낮아 반응

이 일어나지 않는다³⁴⁾. 그러나 세포가 죽으면서 세포 내에 저장된 칼슘이 방출이 되면 PAD가 활성을 보일 수 있는 농도가 될 수 있는 것으로 생각되고 있다¹¹⁾. 관절 내에 여러 종류의 염증 반응이 일어나면 PAD를 가진 염증 세포가 조직내에 침윤하게 되며 조직 내에 세포 사멸과 세포 괴사(necrosis)가 혼재된 상태가 일어나면 세포 외로 유리된 각종 세포내 단백질이 PAD의 표적이 되어 단백질의 시트룰린화가 일어나며 이 시트룰린화된 단백질들이 분해의 대상이 되어 면역반응이 일어나게 되며 이 과정에서 항 CCP 항체가 발생하게 된다는 것이 시트룰린 면역이 류마티스 관절염의 발생에 기여한다는 가설의 주요 내용이다. 이 과정에서 시트룰린화가 될 가능성이 큰 단백질로는 fibrin, vimentin, histone 등이 있다고 생각되고 있다³⁴⁾. 염증반응에 대해 불완전한 세포 사멸이 발생하는 것이나, 염증 반응을 유발 시키는 기저 상태, 그리고 PAD가 단백질을 시트룰린화 시키는 정도는 환경적, 유전적인 요소가 작용한다고 여겨지고 있다. 이에 대한 유전적인 증거로 류마티스 관절염의 발생에 PAD4의 유전적인 다형성이 연관이 있다는 보고가 있으며³⁵⁾ 특히 앞에서도 언급한 것처럼 류마티스 관절염과 깊은 연관성을 지닌, shared epitope이라고 불리는 HLA-DRB1 계열의 유전형이 항 CCP 항체의 발생과 강한 연관이 있다는 연구들이 주목을 받고 있다. 이 shared epitope과 항 CCP 항체의 연관성에 환경적인 요인도 작용하는 것으로 밝혀졌는데, 흡연을 하는 류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체가 발생하는 경우는 shared epitope을 지닌 경우에만 국한된다는 주목할만한 보고³⁶⁾는 그 동안 류마티스 관절염의 위험인자로서 흡연의 병태생리적인 역할에 대한 설명을 할 수 있게 되었다. 또한 shared epitope 그 자체가 류마티스 관절염의 독립적인 위험인자가 아니고 항 CCP 항체의 발생을 통하여 류마티스 관절염을 발생 시킨다는 보고³⁷⁾는 항 CCP 항체의 역할을 강조하는 하나의 연구로 볼 수가 있다. 위의 연구 결과에서 볼 수 있듯이 shared epitope과 항 CCP 항체는 연관이 크며 이 두 가지가 모두 존재하는 경우 증상이 심하고 예후가 불량하여 항 CCP 항체가 있는 류마티스 환자와 없는 환자를 별도의 질환으로 생각할 수 있는 것이 아니냐는 의견도 있으나³⁸⁾ 확립되지 못한 상태이다. 다만 이들 결과에서 류마티스 관절염은 매우 heterogenous 한 질환임은 알 수 있다.

미해결 영역

항 CCP 항체 검사의 여러 가지 유용성에도 불구하고 아직 류마티스 관절염의 진단에 있어서 여러 가지 한계점을 지닌 것도 사실이다. 항 CCP 항체의 높은 특이도에도 불구하고 다른 질병(루푸스나 강직성 척추염 등)에서도 항 CCP 항체가 발견되고 있다⁷⁾. 또한 항 CCP 항체는 기존의 류마티스 인자에 비해 민감도가 매우 우수한 편은 아니어서 류마티스 관절염의 선별 검사로서는 아직 부족한 점이 많다. 항 CCP 항체와 류마티스 관절염의 병태생리와의 관계를 시사하는 연구들에도 불구하고 연구를 위한 동물 모델은 확립되어 있지 못하다. 기존의 콜라겐 유발 관절염(CIA) 쥐 모델에서 항 CCP 항체가 발견되었다는 명확한 증거가 없으며^{39), 40)} 동물에 항 CCP 항체를 주입하는 경우에도 관절염이 유발되는지는 확인되지 않고 있다. 다만, 최근의 연구에 의하면 시트룰린에 면역관용(tolerance)을 일으킨 쥐에서 콜라겐 유발 관절염이 유의하게 감소한다는 연구⁴¹⁾는 주목할 만하다. CCP 자체가 인공적인 단백질이며 따라서 아직 시트룰린 면역 자체가 관절내의 어떤 항원을 겨냥하고 있는지에 대해서도 모르고 있는 실정이다. 이러한 사실들은 항 CCP 항체가 류마티스 관절염의 발병에 기여하는 정도를 평가하는데 어려움을 주고 있다.

결 론

항 CCP 항체는 기존의 류마티스 인자가 류마티스 관절염의 진단에 있어서 가진 제한점을 개선시킨, 보다 특이도가 높은 진단 검사이다. 뿐만 아니라 류마티스 관절염의 조기 진단 및 예후 평가에 있어서도 유용한 검사이며 치료반응의 평가 척도가 될 수 있는 가능성도 지니고 있다. 향후 항 CCP 항체가 과연 얼마나 류마티스 관절염의 발생에 기여하는지에 대한 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

Key Words : Anti-CCP antibody, Rheumatoid arthritis, Diagnosis, Prognosis

중심 단어 : 항 CCP 항체, 류마티스 관절염, 진단, 예후

REFERENCES

- 1) Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. p.1968-1977, New York, McGraw-Hill, 2005
- 2) Huizinga TW, Landewe RB. *Early aggressive therapy in rheumatoid arthritis: a 'window of opportunity'?* *Nat Clin Pract Rheumatol* 1:2-3, 2005
- 3) Quinn MA, Cox S. *The evidence for early intervention.* *Rheum Dis Clin North Am* 31:575-589, 2005
- 4) Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. *Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis.* *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19:163-177, 2005
- 5) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.* *Arthritis Rheum* 31:315-324, 1988
- 6) Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. *The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis.* *American Rheumatism Association. J Rheumatol* 25:2324-2330, 1998
- 7) Avouac J, Gossec L, Dougados M. *Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review.* *Ann Rheum Dis* 65:845-851, 2006
- 8) Nienhuis RL, Mandema E. *A New Serum Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis; the Antiperinuclear Factor.* *Ann Rheum Dis* 23:302-305, 1964
- 9) Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. *Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis.* *Br Med J* 2:97-99, 1979
- 10) Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, Serre G. *The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies.* *J Clin Invest* 95:2672-2679, 1995
- 11) van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. *The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis.* *J Immunol* 175:5575-5580, 2005
- 12) Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. *PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease.* *Bioessays*

- 25:1106-1118, 2003
- 13) Tarcsa E, Marekov LN, Mei G, Melino G, Lee SC, Steinert PM. *Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. Substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin.* *J Biol Chem* 271:30709-30716, 1996
 - 14) Asaga H, Yamada M, Senshu T. *Selective deimination of vimentin in calcium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages.* *Biochem Biophys Res Commun* 243:641-646, 1998
 - 15) 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* 101:273-281, 1998
 - 16) Girbal-Neuhausser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, Simon M, Senshu T, Masson-Bessiere C, Jolivet-Reynaud C, Jolivet M, Serre G. *The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues.* *J Immunol* 162:585-594, 1999
 - 17) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. *The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide.* *Arthritis Rheum* 43:155-163, 2000
 - 18) Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. *Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis.* *Rheumatology (Oxford)* 45:20-25, 2006
 - 19) van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJ. *Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis.* *Autoimmun Rev* 3 Suppl 1:S17-19, 2004
 - 20) Herold M, Boeser V, Russe E, Klotz W. *Anti-CCP: history and its usefulness.* *Clin Dev Immunol* 12:131-135, 2005
 - 21) Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. *Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis.* *Arthritis Rheum* 48:2741-2749, 2003
 - 22) Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, van de Putte LB, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PL. *The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis.* *Arthritis Rheum* 43:1831-1835, 2000
 - 23) van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. *Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis.* *Arthritis Res Ther* 7:R949-958, 2005
 - 24) van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, Zanelli E, van Venrooij WJ, Verweij CL, Toes RE, de Vries RR. *Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis.* *Arthritis Rheum* 50:2113-2121, 2004
 - 25) Kaltenhauser S, Pierer M, Arnold S, Kamprad M, Baerwald C, Hantzschel H, Wagner U. *Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis.* *Rheumatology (Oxford)*, 2006
 - 26) Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, Cinquini M, Magrini L, Tincani A, Valesini G. *Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement.* *Ann Rheum Dis* 63:1218-1221, 2004
 - 27) Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, de Portu S, Cecchini G, Cruini C, Carrabba M, Meroni PL. *Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study.* *Arthritis Res Ther* 8:R3, 2005
 - 28) Chen HA, Lin KC, Chen CH, Liao HT, Wang HP, Chang HN, Tsai CY, Chou CT. *The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis.* *Ann Rheum Dis* 65:35-39, 2006
 - 29) Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, Hokers VM. *Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody.* *Arthritis Rheum* 50:3776-3782, 2004
 - 30) 강희정, 서영일, 이영경, 조현찬. 류마티스 관절염에서 항 Cyclic Citrullinated Peptide 항체의 진단적 유용성. *대한류마티스학회지* 10:117-125, 2003
 - 31) 김경희. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody 검사의 임상적 유용성. *대한진단검사의학회지* 23:405-410, 2003
 - 32) Choi SW, Lim MK, Shin DH, Park JJ, Shim SC. *Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptides antibody and antifilaggrin antibody in Korean patients with rheumatoid arthritis.* *J Korean*

- Med Sci* 20:473-478, 2005
- 33) 김경희, 이성원, 정원태. 류마티스 관절염에서 항-CCP 항체와 기능적 상태와의 상관성. *대한류마티스학회지* 13:46-51, 2006
- 34) Vossenaar ER, van Venrooij WJ. *Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther* 6:107-111, 2004
- 35) Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Nakayama-Hamada M, Kawaida R, Ono M, Ohtsuki M, Furukawa H, Yoshino S, Yukioka M, Tohma S, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Nishioka Y, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K. *Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. Nat Genet* 34:395-402, 2003
- 36) Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RR, le Cessie S, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. *Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. Ann Rheum Dis* 65:366-371, 2006
- 37) 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 Rheum* 54:1117-1121, 2006
- 38) de Vries RR, Huizinga TW, Toes RE. *Redefining the HLA and RA association: to be or not to be anti-CCP positive. J Autoimmun* 25 Suppl:21-25, 2005
- 39) Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MM, van der Heijden A, Senshu T, van den Berg WB, van Venrooij WJ, Joosten LA. *Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 48:2489-2500, 2003
- 40) Vossenaar ER, van Boekel MA, van Venrooij WJ, Lopez-Hoyoz M, Merino J, Merino R, Joosten LA. *Absence of citrulline-specific autoantibodies in animal models of autoimmunity. Arthritis Rheum* 50:2370-2372, 2004
- 41) Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, Braschler KJ, Arend WP, Robinson WH, Holers VM. *Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. J Clin Invest* 116:961-973, 2006