

原 著

リウマチ膠原病診療における抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）の
臨床的有用性の検討

下山久美子^{*1}, 小川法良^{*1}, 坂井知之^{*2}, 澤木俊興^{*2}
 河南崇典^{*2}, 唐澤博美^{*2}, 正木康史^{*2}, 田中真生^{*2}
 福島俊洋^{*2}, 廣瀬優子^{*2}, 梅原久範^{*2}

Analysis of clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) in
rheumatoid arthritis (RA).

Kumiko SHIMOYAMA^{*1}, Noriyoshi OGAWA^{*1}, Tomoyuki SAKAI^{*2}, Toshioki SAWAKI^{*2},
 Takafumi KAWANAMI^{*2}, Hiromi KARASAWA^{*2}, Yasufumi MASAKI^{*2}, Masao TANAKA^{*2},
 Toshihiro FUKUSHIMA^{*2}, Yuko HIROSE^{*2} and Hisanori UMEHARA^{*2}

^{*1}The third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

^{*2}Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University

(Received June 22, 2007)

summary

Objective : To examine clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) in RA. Methods : Hundred fifteen patients with polyarthralgia (89 females, 26 males) were recruited, and subjected for the study. We studied anti-CCP antibody, ESR, CRP, IgM-RF, IgG-RF, RAPA, MMP-3, CARF, C1q-IC, Stage, Class, Joint score, Sharp score, KL-6, SP-D, chest CT. Results : Anti-CCP antibody test had high specificity (93.5%). In RA with positive anti-CCP antibody, Sharp score (10.9 ± 22.4) was higher than those with negative anti-CCP (1.7 ± 1.8), and may serve as a prognostic marker of joint destruction ($P < 0.05$). Anti-CCP antibody in RA with interstitial pneumonia is higher (84.5 ± 36.4 U/mL) than those without interstitial pneumonia (52.6 ± 44.7 U/mL) ($P < 0.05$). Conclusion : Anti-CCP antibody is useful for diagnosis of RA, and could be a specific marker of joint destruction. Further investigation is necessary to clarify the relation of anti-CCP antibody with organ involvement and activity of RA.

Key words—anti-CCP antibody; rheumatoid arthritis; polyarthralgia; Sharp score; interstitial pneumonia

抄 録

目的：近年、関節リウマチ（rheumatoid arthritis ; RA）の診療において、抗環状シトルリン化ペプチド抗体（anti-cyclic citrullinated peptide antibody : 抗 CCP 抗体）は感度、特異度が高く注目されている。我々は抗 CCP 抗体の RA 診療における有用性について検討した。対象と方法：多発関節痛症例 115 例（女性 89 例、男性 26 例）に関して抗 CCP 抗体、ESR、CRP、IgM-RF、IgG-RF、RAPA、CARF、MMP-3、C1q-IC、Stage、Class、Joint score、Sharp score、KL-6、SP-D、胸部 CT を検討した。結果：抗 CCP 抗体は、特異度（93.5%）に優れていた。また RA 群（45 例）において、抗 CCP 抗体陽性群の Sharp score (10.9 ± 22.4) は、抗 CCP 抗体陰性群 (1.7 ± 1.8) と比べて有意に高値であり ($P < 0.05$)、関節破壊の指標となる可能性が示唆された。間質性肺炎併発例における抗 CCP 抗体値 (84.5 ± 36.4 U/mL) は間質性肺炎非併発例 (52.6 ± 44.7 U/mL) に比べ、有意に高値であった ($P < 0.05$)。総括：抗 CCP 抗体は特異度が高く、骨関節破壊のマーカーとなる可能性がある。特定の臓器障害や病勢との関連性に関しては、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

はじめに

関節リウマチ（rheumatoid arthritis ; RA）は浸

潤白血球から産生される酵素及び、関節滑膜の増殖により骨軟骨が破壊される慢性多発性関節炎を特徴とする炎症性疾患である¹⁾。RA は発症 2 年以内に 70% が関節破壊に移行するとされ^{2,3)}、早期診断、疾患活動性と機能障害の評価、臨床経過の予測が重要である。早期 RA 症例において、抗リウマチ薬や

^{*1}浜松医科大学第三内科, ^{*2}金沢医科大学血液免疫科
御学

抗サイトカイン療法の有効性が報告されているが、早期 RA の診断はしばしば困難であり、症例により臨床経過が異なることや、これらの薬剤で見られる有害事象や医療経済的問題から全ての早期 RA 症例に積極的な治療を行うのは不可能であり、特に関節破壊の進行の予測は RA 診療における重要な課題である^{4,5)}。

これまで、RA において他の膠原病のような疾患標識抗体の報告は少ない。例えば、リウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF) は臨床的に頻用されている血清マーカーの一つであるが、RA における感度は一般的に 60~80% で、特異度はさらに低い。近年、RA 患者において、多くの自己抗体が検出され、その臨床的意義や病因的意義が注目されている。特にシトルリン化フィラグリニンおよびその環状化ペプチドであるシトルリン化ペプチド (anti-cyclic citrullinated peptide antibody : CCP) に対する自己抗体である抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody : 抗 CCP 抗体) は RA における感度・特異度に優れ、早期診断の指標や関節破壊の予後予測因子になりうる可能性が注目されている⁶⁾。

以上をふまえ、多発関節痛症例において、抗 CCP 抗体を測定し、その臨床的意義を検討したので報告する。

対象と方法

対象 : 2004 年 4 月~2005 年 9 月の期間に、多発関節痛を訴えて金沢医科大学病院を受診した症例 115 例 (55.8 ± 15.2 歳、女性 89 例 (54.4 ± 15.0 歳)、男性 26 例 (60.2 ± 15.7 歳)) を対象とし、インフォームドコンセントを得て以下の検討を行った。表 1 に特徴を示す。多発関節痛 115 症例のうち、

表 1 対象 (全 115 例) の特徴

年 齢	55.8 ± 15.2 歳	
性 別	男性 26 例 (54.4 ± 15.0 歳)	女性 89 例 (60.2 ± 15.7 歳)
未治療	86 例	
ブレドニゾロン	15 例 (1~15 mg/日 : 平均 8.0 mg/日)	
メソトレキサート	3 例 (2~6 mg/週)	
治療歴	サラゾスルファピリジン	5 例
	オーラノフィン	3 例
	ブシラミン	1 例
	シクロフォスファミド	1 例
	ミゾリビン	1 例

40 例 (34.8%) が抗 CCP 抗体陽性であった。抗 CCP 抗体陽性群のうち、34 例 (85.0%) の症例が RA と確定診断された。その他 6 例のうち、2 例は診断未確定、4 例はそれぞれ多発筋炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、顕微鏡的多発血管炎と診断された。抗 CCP 抗体陰性例は 75 例であり、そのうち、11 例 (14.7%) が RA、58 例 (77.3%) が非 RA と確定診断された (図 1)。

方法 : 抗 CCP 抗体 (ELISA, DIASTAT™ anti-CCP test kit, Axis Shield 社 (英国), cut off 値 5.0 U/mL), ESR (Westergren 法, cut off 値 1 mm/hr), CRP (ラテックス凝集法, デンカ生研 (東京), cut off 値 0.3 mg/dL), IgM-RF (ラテックス近赤外比濁法, N-ラテックス RF キット II, デイドベーリング株式会社 (米国), cut off 値 10 IU/mL), IgG-RF (ELISA, スマイテスト IgG RF ELISA, MBL 医学生物学研究所 (東京), cut off 値 2.0 未満), RAPA (粒子凝集反応, セロディアー RA, 富士レビオ, cut off 値 40 倍未満), マトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) (ELISA, パナクリア MMP-3, 第一科学薬品 (東京) cut off 値男性 36.9~121 ng/mL, 女性 17.3~59.7 ng/mL), 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体 (CARF) (電気化学発光免疫測定法, ピコルミ CARF, 三光株式会社 (東京), cut off 値 6.0 AU/mL 未満), C1q 結合免疫複合体 (C1q-IC) (ELISA, C1q 結合免疫複合体 (E) (S), SRL, cut off 値 4.0 μg/mL 以下), Joint score, Sharp score^{8,9)}, KL-6 (ELISA, ピコルミ KL-6, 三光純薬株式会社 (東京), cut off 値 500 U/ml 未満), SP-D (ELISA, SP-D キットヤマサ, ヤマサ醤油 (千葉), cut off 値 110.0 ng/ml) を測定し解析を行なった。健康保険未収載の検査項目に関しては、当施設の研究費を用いて測定を行なった。RA の診断はアメリカリウマチ学会の診断基準 (1987 年) により行った⁹⁾。RA 確定症例に関して、胸部 CT を施行し、間質性肺炎を検討した。胸部 CT において、両側下葉背側胸膜下に優位に分布する蜂巣肺、スリガラス状の濃度上昇域、牽引性気管支拡張像、気管支血管影や葉間線の偏位、気管支血管影や胸膜面の不整像などの間質性肺病変を認めた症例を間質性肺炎群 (IP 群)、認めない症例を非間質性肺炎群 (非 IP 群) とした。統計学的手法 : 感度は抗 CCP 抗体陽性 RA 症例数を抗 CCP 抗体陽性症例数で除算し、特異度は抗 CCP 抗体陰性 RA 症例数を抗 CCP 抗体陰性症例数で除算し、求めた。また正確度は抗

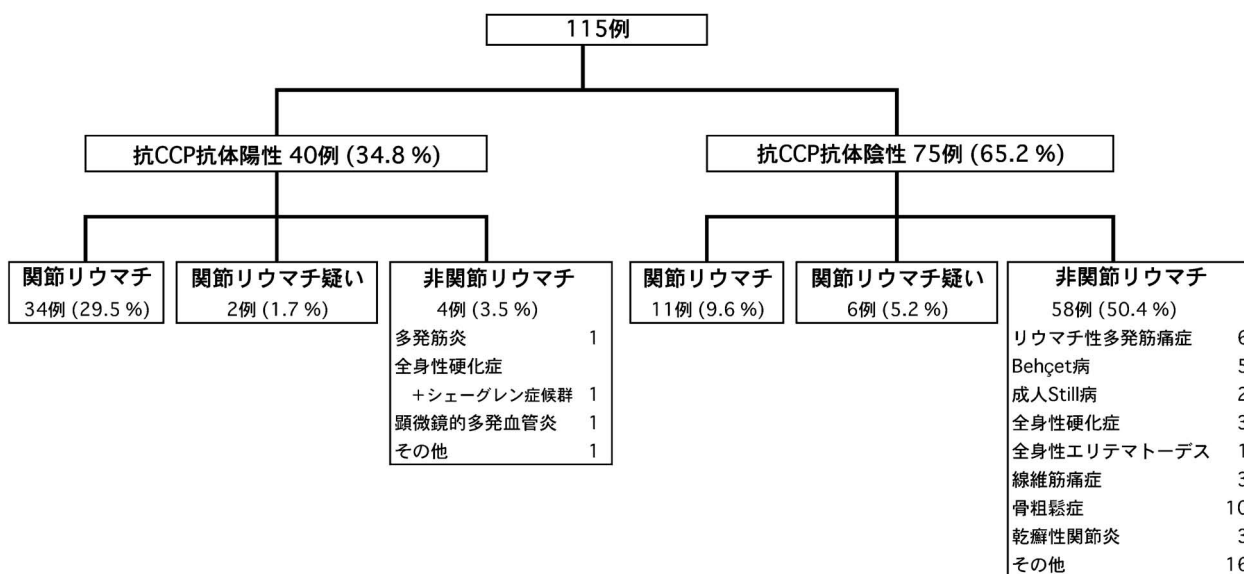


図1 症例の転帰

多発関節痛症例 115 例のうち、40 例 (34.8%) が抗 CCP 抗体陽性であった。抗 CCP 抗体陽性群のうち、34 例 (85.0%) の症例が RA と確定診断され、2 例は診断未確定であった。4 例は多発筋炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、血管炎と診断されたが、RA の合併および移行は完全に否定されていない。抗 CCP 抗体陰性例は 75 例で、このうち、11 例 (14.7%) が RA と確定診断され、58 例 (77.3%) が非 RA と確定診断された。

表2 抗 CCP 抗体と他のマーカーの関連 (全 115 例)

	抗 CCP 抗体陽性群 (N=40) 中央値 (範囲)	抗 CCP 抗体陰性群 (N=75) 中央値 (範囲)	p 値
年齢	55.4(23~77)	56.0(18~84)	NS
赤沈 (mm/hr)	43.2(2~127)	36.8(3~158)	NS
CRP (mg/dl)	2.2(0~13)	1.9(0~25)	<0.05
IgM-RF (IU/ml)	122.0(0~574)	97.5(0~2816)	<0.01
IgG-RF	1.7(0.5~3.7)	1.1(0.5~3.3)	<0.01
RAPA (倍)	293.1(0~2560)	215.8(0~5120)	<0.01
CARF (AU/ml)	113.5(0~367)	90.3(0~304)	<0.01
MMP-3 (ng/ml)	116.7(15~400)	97.6(15~505)	NS
C1q-IC (μ g/ml)	1.8(0~3.4)	1.8(0~6.1)	NS

CCP 抗体陽性 RA 症例と抗 CCP 抗体陰性非 RA 症例の和を総症例数で除算し、求めた。抗 CCP 抗体陽性群と陰性群の比較には Mann-Whitney 法を用いた。抗 CCP 抗体と IP の関連性においては、抗 CCP 抗体の値が 100 U/ml 以上の場合には、101 U/ml とし、Fisher の直接確率計算法により検討した。結果は平均 \pm SD で表し、 $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 抗 CCP 抗体と他の血清マーカーとの関連

抗 CCP 抗体と ESR, CRP, IgM-RF, IgG-RF,

CARF, RAPA, MMP-3, C1q-IC などの血清マーカーに関して、全症例を対象に抗 CCP 抗体陽性群 (40 例, 122.4 ± 125.5 U/mL), 陰性群 (75 例, 1.0 ± 0.7 U/mL) で解析した (表 2)。抗 CCP 抗体陽性群は陰性群と比較し、CRP, IgG (以上 $P < 0.05$), IgM-RF, IgG-RF, RAPA, CARF (以上 $P < 0.01$) が有意に高値であった。RA 確定症例 (RA 群: 45 例) においては上記に加え、Stage, Class, Sharp score^{6,7)} を解析した (表 3)。抗 CCP 抗体陽性群 (34 例, 135.8 ± 132.9 U/mL) は陰性群 (11 例, 1.2 ± 0.9 U/mL) と比較し、CRP, RAPA (以上 $P < 0.01$), CARF, Sharp Score (以上 $P < 0.05$)

表 3 RA 確定例 (45 例) における抗 CCP 抗体と他のマーカーの関連

	抗 CCP 抗体陽性 (N=34) 中央値 (範囲)	抗 CCP 抗体陰性 (N=11) 中央値 (範囲)	p 値
年齢	55.4(23~77)	56.3(30~75)	NS
赤沈 (mm/hr)	43.8(3~127)	37.0(2~75)	NS
CRP (mg/dl)	4.0(0~13)	1.1(0~3)	<0.01
IgM-RF (IU/ml)	132.0(0~13)	30.4(0~132)	NS
IgG-RF	40.6(10~574)	1.2(0.6~2.3)	NS
RAPA (倍)	332.1(0.6~3.7)	106.7(40~320)	<0.01
CARF (AU/ml)	115.3(40~2560)	19.1(1.0~133)	<0.05
MMP-3 (ng/ml)	125.5(2.2~367)	94.5(23~279)	NS
C1q-IC (μ g/ml)	8.7(1.9~3.4)	1.6(1.0~3.0)	NS
Stage	1.7 \pm 1.0	1.4 \pm 1.0	NS
Class	1.8 \pm 0.6	1.6 \pm 0.5	NS
Joint score	63.8 \pm 50.0	40.3 \pm 36.6	NS
Sharp score	10.9(0~94)	1.7(0~4)	<0.05

表 4 RA 診断に対する抗 CCP 抗体および他のマーカーの感度, 特異度, 正確度 (%)

	抗 CCP 抗体	赤沈	CRP	IgM-RF	IgG-RF	RAPA	CARF	MMP-3	C1q-IC
感 度	75.6	84.4	82.2	77.8	68.8	53.5	75.6	48.9	72.2
特異度	93.5	25.8	64.5	59	91.4	81.1	63.6	60.7	56
正確度	86	50.5	72	67	80.6	68.8	69	55.4	63.6

表 5 関節症状発現から 6 ヶ月以内の症例における抗 CCP 抗体および他のマーカーの感度, 特異度, 正確度 (%)

	抗 CCP 抗体	赤沈	CRP	IgM-RF	IgG-RF	RAPA	CARF	MMP-3	C1q-IC
感 度	85.7	85.7	57.1	85.7	18.2	69.2	25.0	33.3	33.3
特異度	93.8	20.0	66.7	80.0	100.0	91.7	80.0	93.3	60.0
正確度	90.0	51.7	62.1	82.8	57.1	80.0	55.6	66.7	45.5

が有意に高値であった。

2. 抗 CCP 抗体の特異度, 感度および正確度

RA 確定症例 (RA 群) 45 例, 非 RA 確定症例 (非 RA 群) 62 例を加えた 107 症例における RA 診断に対する抗 CCP 抗体および ESR, CRP, RF, RAHA, IgG-RF, CARF, MMP-3, C1q-IC の感度, 特異度, 正確度を算出した (表 4)。抗 CCP 抗体は, 感度, 特異度, 正確度ともに優れた検査であるが, とくに特異度が優れていた。関節症状発現から 6 ヶ月以内に確定診断に至った RA 14 例, 非 RA 16 例を加えた 30 症例における RA 診断に対する抗 CCP 抗体の感度, 特異度, 正確度を算出した (表 5)。抗 CCP 抗体は感度, 特異度, 正確度, い

ずれも優れていた。

3. 病勢との関連

抗 CCP 抗体価と病勢との関連を検討する目的で, RA 1 症例において, 経時的に抗 CCP 抗体を測定した。症例は 58 歳の女性, 2002 年発症の RA で, PSL10 mg, 免疫抑制剤 (Cyclophosphamide), DMARDs (Bucillamine) 等で加療されていたが, コントロール不良のため, Infliximab (INF) 治療目的で入院した。入院時の抗 CCP 抗体は 100 U/mL 以上と非常に高値であった。INF 治療により, 関節痛, CRP, IgM-RF, ESR, MMP-3 は改善傾向となったが, 抗 CCP 抗体はこれらのマーカーとは相関が見られなかった。

表6 抗 CCP 抗体と間質性肺炎

症例	年齢	性別	診断	抗 CCP 抗体 U/ml	LDH U/l	SP-D U/ml	KL-6 ng/ml
1	68	m	RA	>100	153	294	616
2	73	f	RA	>100	272	104	894
3	64	m	RA	>100	263	114	629
4	76	f	RA	>100	160	49.9	193
5	75	m	RA	2	365	63	1639
6	67	m	RA	20.7	161	675	300
7	54	f	RA	>100	237	426	1065
8	66	m	RA	>100	160	17.2	221
9	56	f	RA	>100	207	17.2	186

4. 抗 CCP 抗体と間質性肺炎

胸部 CT 上間質性病変を認めた症例に関して抗 CCP 抗体, KL-6, SP-D を検討した. RA 群 (45 例) のうち, 胸部 CT 上, 間質性肺炎は 9 例で確認された. 8 例は抗 CCP 抗体陽性であり, このうち 7 例は 100 U/ml の高値例で, 陰性例は 1 例のみであった (表 6, $P < 0.01$). 次に RA 群 (45 例) に関して, 間質性肺炎の有無と抗 CCP 抗体の抗体価に関して解析を行った. 胸部 CT で間質性肺炎群 (IP 群) と非間質性肺炎群 (非 IP 群) に分類し, 比較検討した. 抗 CCP 抗体価はそれぞれ IP 群 (9 例): 84.5 ± 36.4 U/ml, 非 IP 群 (36 例): 52.6 ± 44.7 U/ml であった. RA 群では, IP 群は非 IP 群と比べて有意に抗 CCP 抗体価が高値であった ($P < 0.05$). KL-6 および SP-D との相関は見られなかった.

考 察

多発関節痛 115 症例のうち, 抗 CCP 抗体陽性は 40 例で, このうち 34 例 (85.0%) が RA と確定診断された. 115 例全例の解析では, 抗 CCP 抗体陽性群は陰性群と比較し, CRP, IgG ($P < 0.05$), IgM-RF, IgG-RF, RAPA, CARF が有意に高値であった ($P < 0.01$). RA 診断確定群 (45 例) では, 抗 CCP 抗体陽性群 (34 例) は陰性群 (11 例) と比較し, CRP, RAPA ($P < 0.01$), CARF, Sharp score ($P < 0.05$) が有意に高値であった. 抗 CCP 抗体は, 感度 (75.6%), 特異度 (93.5%), 正確度 (86.0%) と非常に優れた検査法であり, 自覚症状発現から 6 ヶ月以内の症例では, 感度 (85.7%), 特異度 (93.8%), 正確度 (90.0%) と優れており, とくに早期 RA の診断に有用であると考えられる. 抗

CCP 抗体と骨破壊, 治療反応性, 予後予測などに関して多くの報告がなされている. 抗 CCP 抗体は X 線上の進行度と相関するという報告は多く^{6,10,11)}, 本研究においても, RA 診断確定時の Sharp score と抗 CCP 抗体が関連していた. 近年, 早期 RA において核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) や超音波画像 (US) が注目されており, 抗 CCP 抗体と画像検査を組み合わせることによる早期 RA の診断および骨破壊の予後予測が期待される. さらに治療効果と相関するとする報告も散見され¹²⁾, 病勢や治療効果との関連に関して, 今後検討が必要である.

間質性肺炎に関して検討したところ, RA 群 (45 例) では, 間質性肺炎合併例は非合併例と比較し, 有意に抗 CCP 抗体が高値であった ($P < 0.05$). KL-6, SP-D との関連性は見られなかった. 抗 CCP 抗体は RA 発症 2 年前で既に約 32% に陽性であったと報告されており¹³⁾, 肺病変先行型 RA や肺病変先行型膠原病関連間質性肺炎 (interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease; CVD-IP) における, 診断的有用性が期待される. 間質性肺炎における本抗体の意義についての報告はなく, 特定の臓器障害との関連性に関しては, 今後検討が必要であり, とくに呼吸機能検査, 血液ガスなど他の間質性肺炎のマーカーを加え, 更なる症例の蓄積が必要であると考えられる.

結 語

多発関節痛 115 症例において抗 CCP 抗体, 関節点数, ESR, CRP, IgM-RF, IgG-RF, RAPA, CARF, MMP-3, C1qIC, Joint score, Sharp score, KL-6, SP-D, 胸部 CT を測定し, 検討した. 抗 CCP 抗体は RA 診断に対する特異度にすぐれ, とくに早期診断に有用性が高く, 多発関節痛症例の鑑別診断に有用であると考えられた. RA を疑うが診断基準を満たさない場合には抗 CCP 抗体の測定が有用であると考えられる. 我々の検討では, RA 群では, 間質性肺炎合併例は非合併例と比較し, 有意に抗 CCP 抗体が高値であった. 肺病変先行型 RA や CVD-IP における, 診断的有用性が期待される. 関節破壊の指標, 疾患活動性, 臓器障害, 病勢, 治療効果との関連に関しては, 今後さらなる症例の蓄積と検討が必要であると考えられる. 抗 CCP 抗体はリウマチ性疾患の診療における有用性は高いと考えられ, 抗 CCP 抗体を含む RA 早期診

断基準の策定と積極的な臨床応用, 保険適応が望まれる。

文 献

- 1) 江口勝美. RA の診断における抗 CCP 抗体の有用性. *リウマチ科*. **31** : 379–386, 2004.
- 2) Visser H, le Cessie S, Vos Breedveld FC, Hazes JM : How to diagnose rheumatoid arthritis early : a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. **46** : 357–365 ; 2002.
- 3) Quinn MA, Emery P : Window of opportunity in early rheumatoid arthritis : possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol*. **21** : S154–157 ; 2003.
- 4) Schumacher HR, Pessler F, Chen LX : Diagnosing early rheumatoid arthritis (RA). What are the problems and opportunities? *Clin Exp Rheumatol*. **21** : S15–19 ; 2003.
- 5) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. *Arthritis Rheum*. **46** : 328–346 ; 2002.
- 6) Mimori T : Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med*. **44** : 1122–1126 ; 2005.
- 7) Forslin K, Vincant C, Serre G, Svensson B : Antifilaggrin antibodies in early rheumatoid arthritis may predict radiological progression. *Scand J Rheumatol*. **30** : 221–224 ; 2001.
- 8) Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubouis A, Nicaise-Roland P, Sibilia J, Combe B : Anti citrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*. **62** : 120–126 ; 2003.
- 9) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. **31** : 315–324 ; 1988.
- 10) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA : The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. **43** : 155–163 ; 2000.
- 11) Kroot EJ, de Jong BA, van Leewen 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.
- 12) van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC : Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. **7** : 949–958 ; 2005.
- 13) Mathey DL, Hutchinson D, Dawes PT : Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis : association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum*. **46** : 640–646 ; 2002.