

RA 症状に関与する環境因子（ストレス、煙草、アルコール、食事、天気）

和田 研 和田整形外科医院

（2009年、第10回博多リウマチセミナー）

関節リウマチの症状が、いろいろな環境因子によって変化することは医師や患者がよく経験することである。症状に関与する環境因子として代表的なストレス、煙草、アルコール、食事、天気についてまとめてみた。

1. ストレス

1) 精神的ストレス

抑うつ状態が RA の症状を増強させる。

a) RA の疼痛と抑うつ状態の関連性を示す報告

うつ病が疼痛を増強させ、さらにうつ病が疼痛により影響される¹⁾。

疼痛と HAQ-DI が抑うつ状態と関連する重要な因子²⁾。

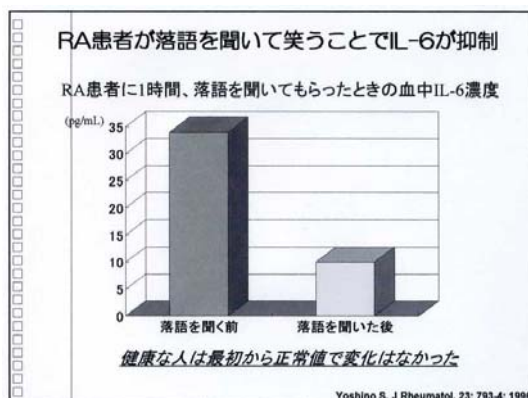
SDS（うつ傾向検査 Self-rating Depression Scale）は、Face Scale、VAS、MHAQ と相関しており、年齢・罹病期間・血沈・CRP との相関はなかった³⁾。

b) RA の心理状態とホルモン・免疫の関係

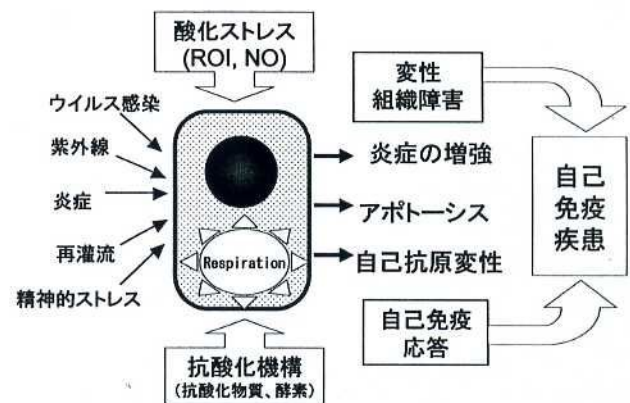
急性のストレス（子や配偶者の死亡、離婚、結婚など）ではコルチゾールやカテコラミンが増加し RA は軽快、慢性のストレス（貧困、慢性の疾病、夫婦の不仲など）では種々のホルモンの基礎分泌が低下して症状が増悪する⁴⁾。

落語を聞いた前後で IL-6 が 1 回目 34→10、2 回目 40→22-23 に減少。VAS が 4.7→3.1 に軽減した⁵⁾。

笑い、喜び、涙を流して感動した場合に、炎症性サイトカインである IL-6 産生が抑制され（図 1）、内因性モルヒネ様物質である endorphine, enkephaline が増加し、関節炎の軽快、関節痛の軽減が観察された。また、関節形成術の麻酔時のストレスで IL-6、cortisol、epinephrine の増加が見られた⁶⁾。



（図 1 RA 患者が笑うことで IL-6 が抑制）



（図 2 酸化ストレスと自己免疫応答）

2) 酸化ストレス⁷⁾

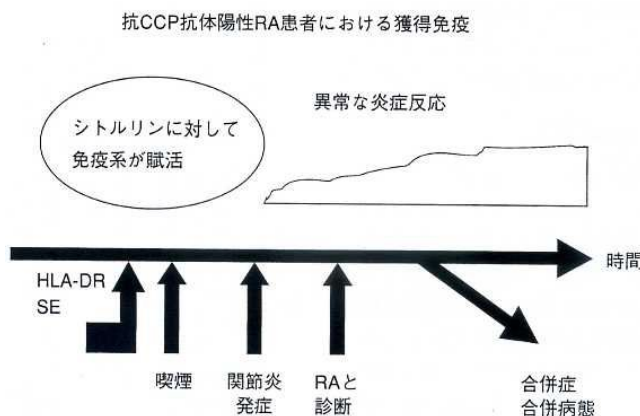
感染、紫外線、ホルモン、寒冷、精神的ストレスなどにより産生される活性酸素が、酸化ストレスとして RA 症状に影響を与えている（図 2）。単球や好中球が産生する活性酸素や増殖した血管の再灌流により生じる活性酸素が軟骨や骨の破壊に重要な役割を有すると考えられている。RA 患者に酸化ストレスが存在する根拠として xanthine oxidase の増加、glutathione 還元能の低下、ミトコンドリアにおけるラジカルの産生亢進、酸化による最終糖化産物である pentosidine の増加⁸⁾、尿中の 8-OHdG 排泄の増加の報告⁹⁾などがある。また抗酸化機構に関与する tioredoxin (TRX) の関節液での増加も確認され¹⁰⁾、

この TRX が過酸化水素あるいは hydroxyl radical に対する直接的な消去系として、あるいは酸化により失活した蛋白の再生などを通じて滑膜や関節の傷害を防いでいるものと推察される。また血管内皮細胞などから産生される内在性の抗炎症物質であるアデノシンは、好中球の活性酸素産生を抑制するとともに T 細胞などの免疫細胞にも作用して機能を制御しているが、MTX の RA に対する効果は、この炎症局所のアデノシンの濃度を上昇させることによるという報告¹¹⁾もある。

まとめ：精神的あるいは各種のストレスは、RA 症状を増悪する。

2. 煙草

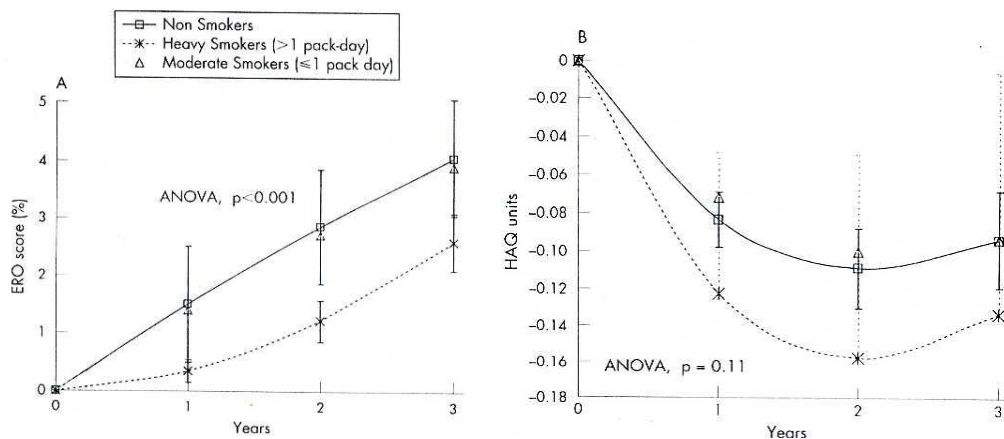
1) 喫煙は RA の発症に関与しているのはほぼ間違いないようである。特に HLADRB1 の Shered Epitope との関係が強く、抗 CCP 抗体の産生とも密接に関係しているという報告が多数ある。(図 3)



(図 3 Klareskog ら¹²⁾ の文献を古谷ら¹³⁾ が引用改変)

Shered epitope (SE) : HLA-DR4 と総称される HLA-II 遺伝子のうち特定のサブタイプを有するものが RA 患者群に多い。HLA-DR4 は、DRB1*0401 から DRB1*0424 におよぶ 24 種類が確認されている。RA と相関を示す DRB1 対立遺伝子の構造で DRβ鎖の第3可変領域と呼ばれる第67から74残基に対応するアミノ酸配列に共通点が観察される。このアミノ酸配列を RA 感受性 HLA に共有された配列という意味で shered epitope と呼ぶ¹⁴⁾。

2) RA 症状については、リウマチ因子の陽性率が高い¹⁵⁻²⁰⁾、リウマチ因子が高値²¹⁾、リウマチ結節の陽性率が高い^{15, 17, 18, 21)}、関節破壊の程度が強い^{17, 18, 21, 22)}、血管炎の合併が多い²³⁾などの報告がみられる。一方疾患活動性、腫脹、圧痛関節数とは関連が見られない^{24, 25)}、骨関節破壊の程度と関連しない^{25, 26)}、むしろ Heavy Smoker のほうが、関節破壊や症状が進行しなかったという報告²⁷⁾、現喫煙者のほうが、腫脹関節数が有意に少ないと述べている報告²⁶⁾、ニコチンの作用による神経ペプチドの産生が RA の鎮痛作用あるいは炎症を抑制するという報告²⁸⁾、Natural Killer Cell の減少、抗原提示細胞の減少で炎症を改善するという報告²⁹⁾もある。



(図 4 1 日の煙草の量と関節破壊、リウマチ症状の進行²⁷⁾)

まとめ:上記のように、発症後の RA 症状に対する喫煙の影響の善悪は、まだ明らかになっていないが、心血管系の合併症（動脈硬化や血栓症）や肺障害（肺癌、慢性閉塞性肺疾患）、歯周病、口腔癌など喫煙は問題が多い、また禁煙による症状緩和の報告もあり、RA 患者には禁煙をすすめるべきであろう。

3. アルコール

1) アルコール摂取は、RA の発症とは関係しない^{30,31)}。

2) アルコールの関節痛に対する影響³²⁾

RA95 名中、関節痛軽減 8、増悪 15、OA では 103 名中、関節痛軽減 8、増悪 2
RA で関節痛増悪数が多い傾向があったが、明らかな差はなかった。

3) アルコールは、免疫力を低下させ感染の可能性を増大させる³³⁾。

a) 好中球機能に対する影響

急性中毒：炎症への好中球の浸潤が悪く、粘着能の低下がみられる。

慢性中毒：骨髄抑制による好中球減少症、遊走能低下が出現。

どちらの場合も貪食能や殺菌能力は低下しない。

b) 細胞性免疫に対する影響

急性中毒：肺胞マクロファージ、肝脾の網内系細胞の運動能の低下

慢性中毒：肝障害により遅延型過敏反応が低下、感作能が低下

リンパ球減少症が出現し、T 細胞および Natural Killer 細胞の機能低下がおこる。

c) 液性免疫に対する影響

急性中毒：特に影響なし

慢性中毒：免疫応答の一時応答が低下

B 細胞の抗体産生量が 1/3 以下になる (in vitro)

4) アルコールは、肝機能障害、動脈硬化、糖代謝異常、骨壊死をおこす可能性あり。

まとめ:アルコールは RA 症状に対して悪い作用の報告があるが、明らかに発症と関係するあるいは症状を増強させるという報告はない。少量であれば特に問題ないと思われるが、習慣的また大量の飲酒は、避けたほうが賢明であろう。

4. 食物

1) 食物に誘発される関節痛についての報告³⁴⁾

Zeller(1949) 1 例目：牛乳、バナナ、魚、ナッツ類

2 例目：小麦、鶏卵、魚、トマト、豚肉

3 例目：牛乳、レタス、馬鈴薯、さや豆

4 例目：牛肉

Zussman(1966) 2 例：牛乳、鶏卵、りんご、コーヒー、小麦、そら豆、リマ豆

1 例：小麦、豚肉、チョコレート、アイスクリーム、イチゴ、

しいたけ、牛乳

Randolph(1976) とうもろこし、砂糖大根とその砂糖、羊肉、オレンジ、トマト、小麦、豚肉、米飯、えび、牛乳、牛肉、豆、馬鈴薯、イースト
 河野泉(1978) 症例1：鶏卵、豚肉、チョコレート、シュークリーム
 症例2：豚肉、鶏卵、牛乳、地ナチ、オレンジ、魚（さんま）
 症例3：豚肉、鶏卵、米飯
 症例4：米飯
 症例5：牛乳、米飯

長嶺隆二³⁵⁾ (1988) 酒、肉、卵、かに、エビなど

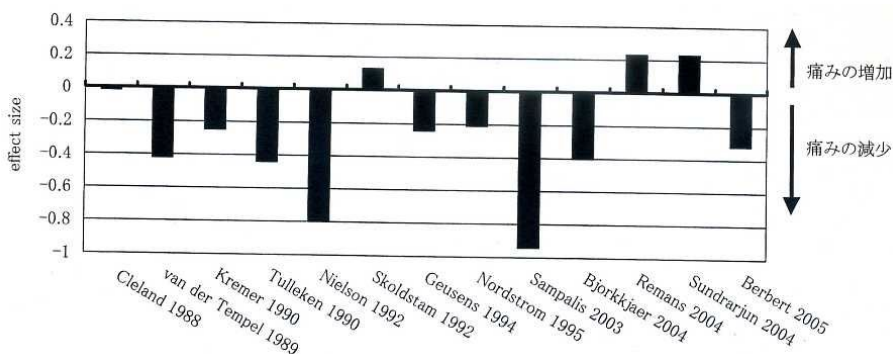
ただし、二重盲検食物負荷試験では原因となる食品は特定できていない。

2) RA に対する栄養・機能性食品³⁶⁾

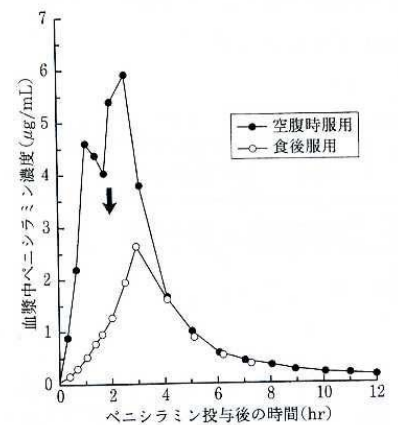
a) n-3 系多価不飽和脂肪酸(PUFA) (図5)

EPA、DHA、 α リノレン酸などの摂取が関節炎の抑制に効果的。

EPA や DHA 由来のエイコサノイドが白血球のロイコトリエン B4 産生やマクロファージのインターロイキン-1 β 産生を低下させて炎症を抑える。



(図5 n-3 サプリメント摂取の効果 Goldberg の文献を佐藤³⁶⁾ が改変)



(図6 ペニシラミン投与後の血中濃度)

b) 抗酸化作用を有する食品・栄養素

ビタミンC、ビタミンE、セレンなどが酸化ストレスを抑えて炎症抑制

c) 腸管免疫系に作用する食品

関節軟骨成分であるII型コラーゲン摂取による経口トレランスで関節に対する免疫反応を軽減する。

プロバイオティクス（ビール酵母など）で関節炎モデル動物に対して効果あり

3) 治療薬の副作用予防のための食品

MTX の副作用（口内炎や肝機能障害等）予防のための葉酸（表1）

MTX、D-ペニシラミンがピリドキシンを低下させて貧血、末梢神経炎、口内炎、こむらがりなどを起こす。ビタミンB6

Steroid 骨粗鬆症予防のためのカルシウム、ビタミンD、ビタミンK

ただし、葉酸の多量摂取により MTX の効果減弱の可能性あり、注意。

また D-ペニシラミンは食間に服用しないと血中濃度が上昇しないので注意が必要³⁷⁾。(図6)

葉酸の多い食品ベスト 32 (水分が 40%以上の食品で)								水分 40%未満のベスト 8	
鶏レバー	1300	芽キャベツ	220	酒粕	170	そら豆	120	ドライイースト	3800
牛レバー	1000	からし菜付け	210	すじこ	160	こねぎ	120	焼き海苔	1900
豚レバー	810	ほうれん草生	210	玉露	150	わけぎ	120	味付け海苔	1600
うなぎ肝	380	あさつき	210	クレソン	150	にんにくの茎	120	煎茶の茶葉	1300
うに	360	菜の花	190	レバーペースト	140	サニーレタス	120	抹茶	1200
えだまめ	260	よもぎ	190	京菜	140	納豆	120	わかめ (素干)	440
モロヘイヤ	250	春菊生	190	卵黄	140	ブロッコリー	120	たたみいわし	300
パセリ	220	アスパラガス	180	京菜の塩漬け	130	ケール	120	青海苔 (乾)	260

(表 1 葉酸の多い食品ベスト 32 五訂増補日本食品標準成分表 (文部科学省) をもとに作成)

4) 合併症予防のための食品

貧血の予防のため鉄分

5) 食事制限療法

特定の食品の摂取制限や絶食で症状が改善する例がある。

自己免疫疾患モデルマウスでカロリー制限により加齢に伴う免疫系細胞の機能変化やサイトカインバランスの変化が押さえられ、いわゆる老化の進行が抑制されて寿命が延びた。エネルギー制限は INF- γ 、IL-10、IL-2 など炎症性サイトカインの mRNA 発現や CD4T 細胞の活性化を抑制し、自己抗体や免疫複合体の産生を減少させる。

まとめ：栄養・機能性食品は、リウマチ症状を軽減する可能性がある。副作用・合併症予防のための食品のとり方、カロリー制限などについても患者に説明するべきであろう。

5. 天気

	気温	湿度	気圧
Patberg	+	+	なし
Guedj	+	なし	+
Dequeker	-	+	なし
Aikman	-	+	なし
Strusberg	-	+	+
Edstrom	-	+	
Hill	なし	+	-
Latman	なし		
Rasker	なし	+	なし
van de Laar	なし	なし	なし
Sibley	なし	なし	なし
Gorin	なし	なし	なし
Redelmeier	なし	なし	なし
Drane	なし	なし	なし

(表 2 気象要素とリウマチ症状の関連の有無³⁸⁾)

海外文献による気象要素とリウマチ症状の関連性の有無を (表 2) に示す。表の (+) が正の相関のあるもの、(-) が負の相関のあるもの、なしは相関なし、空欄は記載のないものである。確定的なことはいえないが、湿度に関しては正の相関がある、つまり湿度が高い方がリウマチ症状が強くなるという結果が多い。

1) 実験的に気象要素を変化させて検討した文献

a) Edstrom³⁹⁾: “microclimate” という温度 32℃、湿度 35%の部屋にリウマチ患者を3か月生活させたところ、疼痛・こわばり・腫脹の軽減と咽頭培養菌の減少が認められ、元の環境に戻ると、症状は元に戻った。

b) Hill⁴⁰⁾: “Climatron” という温度・湿度・気圧・風・電離の5つの因子を変化させることができる15feetの四角い部屋でリウマチ患者を生活させ、症状をLansbury指数で評価した。(患者には変化は知らされない。) その結果、湿度の上昇と気圧の下降の組み合わせのときだけリウマチの症状が悪化した。変化後、安定すれば症状も安定したと報告している。

これらの報告は、客観的に気候とリウマチ症状を関連づけるものであり、雨が降る前にリウマチ症状が強くなり、雨が降ってしまえば左程でもないという患者の声とよくあっている。日本で梅雨や冬がリウマチ症状が強いとされるのも納得できる。

2) 天気でRA症状の変化する理由

Hill⁴⁰⁾ は、“Climatron”での追試で、湿度上昇と気圧低下の時に利尿がおこることが報告し、正常組織では、低気圧に対して細胞内の水分を血流へ押し出すことで調節しているが、病的な細胞は透過性が悪いので水分を貯留し、細胞内圧があがる。この圧の勾配が疼痛を増し、組織の腫脹をきたすためではないかと推測している。

また行山⁴¹⁾ は、正常者で急激な気象変化の際、尿中カテコールアミン、セロトニン、コーチゾンなどが増えるのは、適応するための内的変動の結果である。リウマチ患者では慢性的関節のストレス状態で適応に関する系がフルに働いているため、適応の余力が少ないことが症状の悪化をもたらすとしている。

まとめ：リウマチ症状の天気による変化は、気圧の低下と湿度の上昇と関連がありそうである。

文献

- 1) Magni G et.al. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculo-skeletal pain. *Pain* 1994;56:289-297.
- 2) Wolfe F et.al. The relationship between clinical activity and depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:2032-2037.
- 3) 行岡正雄ほか. RAに合併した抑うつ状態とその診断・治療. *リウマチ科* 2002;27:578-583.
- 4) Marcenaro M, Prete C, Badini A. et al. Rheumatoid arthritis, personality, stress response style and coping with illness. A preliminary survey. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1999;876:419
- 5) Yoshino S et.al. Effect of mirthful laughter on neuroendocrine and immune systems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:793-794.
- 6) Hirano D et.al. Serum Levels of Interleukin 6 and Stress Related Substances Indicate Mental Stress Condition in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:490-495.
- 7) 熊谷俊一、小柴賢洋. リウマチ性疾患と酸化ストレス. *リウマチ* 2003;43:3-10.
- 8) Mapp PI, Grootveld MC, Blake DR. Hypoxia, oxidative stress and rheumatoid arthritis. *Br Med Bull* 1995;51:419-436.
- 9) Rall LC, Roubenoff R, Meydani SN et al. Urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine(8-OHdG) as a marker of oxidative stress in rheumatoid arthritis and aging: effect of progressive resistance training. *J Nutr Biochem* 2000;11:581-584.

- 10) Jikimoto T, Nishikubo Y, Koshiba M et al. Thioredoxin as a biomarker for oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Immunol* 2002;38:765-772.
- 11) Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 1993;92:2675-2682.
- 12) Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:49-54.
- 13) 古谷武文、小竹茂. 関節リウマチの疫学的要因—果たして喫煙はリウマチの病因に関与するか?—
リウマチ科 2008;39:193-197.
- 14) Gregersen PK, Silver J et al. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-1213.
- 15) Heliiovaara.M. et al. Smoking and Risk of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1830-1835.
- 16) Karlson.EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A Retrospective Cohort Study of Cigarette Smoking and Risk of Rheumatoid Arthritis in Female Health Professionals. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 910-917.
- 17) Masdottir.B, Jonsson T, Manfreosdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, Rheumatoid Factor Isotypes and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 1202-1205.
- 18) Saag.KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette Smoking and Rheumatoid Arthritis Severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 463-469.
- 19) Stolt.P, Bengtsson C, Nordmark S, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 835-841.
- 20) Uhlig T, Hagen KB, Kvein TK. Current Tobacco Smoking, Formal Education, and the Risk of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 47-54.
- 21) Wolfe.F. The Effect of Smoking on Clinical, Laboratory, and Radiographic Status in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:630-637.
- 22) Mathey.DL, Hutchinson D, Dawes PT, Nixon NB, Clarke S, Fisher J, Brownfield A, Alldersea J, Freyer AA, Strange RC. Smoking and Disease Severity in Rheumatoid Arthritis. Association with Polymorphism at the Glutathione S-Transferase M1 Locus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 640-646.
- 23) Albano.S, Santana-Sahagun E, Weisman MH. Cigarette Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2001; 31: 146-159.
- 24) McDonagh JE, Walker DJ. Smoking and rheumatoid arthritis—observations from a multicase family study: comment on the article by Silman et al. *Arthritis Rheum* 1997;40:594
- 25) Hamilton JD, Thomson EA, Porter D et al. Lifestyle influences on outcome in rheumatoid arthritis. *Scott Med J* 2000;45:137
- 26) Harrison.BJ. Influence of Cigarette Smoking on Disease Outcome in Rheumatoid Arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2002; 14: 93-97.
- 27) Finckh A, Dehler S, Costenbader KH et al. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1066-1071.
- 28) 武半優子、熊井俊夫、松本直樹、鈴木登、小林真一. 関節リウマチ (RA) の病態形成に関与する神経ペプチド産生とニコチンの影響. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2003;34:379-380.
- 29) Spector.TD. Effect of Cigarette Smoking on Langerhans' Cells.[letter]. *Lancet* 1988; 2: 1028.

- 30) Hazes JM, Dijkmans BAC, Vandenbroucke JP, de Vries RRP, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis* 1990;49:980-982.
- 31) Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol* 2002;29:246-254.
- 32) Bradlow A, Mowat AG. Alcohol and related dietary effects on mouse natural killer-cell activity. *Immunology* 1983 ;50 :131-137
- 33) 稲田進一. アルコールと膠原病 臨床成人病. 1998;18:1668-1672.
- 34) 河野泉. 慢性関節リウマチと食物に誘発される関節痛. 民医連医療 1978;10
- 35) 長嶺隆二、近藤正一. 慢性関節リウマチと食物の関係. 九州リウマチ 1988;7:226-229.
- 36) 佐藤和人. リウマチ性疾患（膠原病）と栄養・機能性食品. *J JSMUFF* 2008 ;4 :361-365.
- 37) 澤田康文、三木晶子、大谷壽一. ペニシラミンと食事. 医薬ジャーナル 2006 ;42 :146-147.
- 38) 和田研. 気候と関節リウマチの症状発現の関係はあるのかと聞かれたら. リウマチのすべて(プリメド社)2007:96-99.
- 39) Edstrom G. et al. Investigations into the effect of hot, dry microclimate on peripheral circulation etc in arthritic patients. *Ann Rheum Dis* 1948;7:76-82.
- 40) Hill DF. Climate and Arthritis. *Arthritis and Allied Conditions*, Chapter 34 , Lea and Febiger, 7th ed.1966;587-596.
- 41) 行山康. 季節とリウマチ性疾患. 日生氣誌 2004;40:285-29.