トピックス

I. 病因

2. 環境的要因

川人 豊

要 旨

関節リウマチの病因は、近年の遺伝子解析の進歩で様々な遺伝子の関与が明らかにされつつあるが、遺伝因子よりも病因への関与度が高い環境因子については、未だに不明な点が多い。環境因子のなかでも古くより感染性病原体の関連が示唆されており、今なお有力なものであるが、現在最もエビデンスレベルの高い環境因子は、喫煙である。本章では、これらの環境因子を含め、関節リウマチの発症機序についても概説する。

〔日内会誌 101 : 2824~2829, 2012〕

Key words rheumatoid arthritis, environmental factor, infection, smoking

する。

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は、人口の 0.5~1% に発症し進行性の関節破壊により、日常生活の活動性の制限と quality of life (QOL) を低下させるに至る全身性慢性炎症性疾患である。多種のサイトカインや免疫担当細胞の活性化状態による、免疫ネットワーク機構の複雑な異常状態が基本である。これらを引き起こす関節リウマチの病因は、未だ十分に理解されていないが、遺伝因子と環境因子の双方が関与する多因子複合性疾患と推測されている。なかでも環境因子の関与は重要であるが、未確定のことが多い。本稿では、現在までに取り上げられた環境因子の中で有力な因子を中心に概説

1. 環境要因の重要性

関節リウマチの遺伝的要因は、一卵性双生児を対象とした研究からは、一方が関節リウマチを発症した場合、他方にも発症する頻度は 15~34% とされ、二卵性双生児ではさらに数% と低下する。関節リウマチの遺伝因子の関与率は最大で 30% 程度であることを考えると、環境要因の病因への関与が 70% と高く、その重要性が想像できる。世界的にみても発症率に多少の民族差はあるが、特異的な環境要因の同定が難しく、環境因子の関与は遺伝因子よりもさらに複雑でないかと考えられている。現在までに関節リウマチの病因への関与が示唆されている環境因子

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学, 京都府立医科大学膠原病・リウマチ・アレルギー内科
Rheumatoid Arthritis : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : I. Pathogenesis ; 2. Environmental factor.
Yutaka Kawahito : Division of Rheumatology and Allergology, Inflammation and Immunology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.

表 1. 関節リウマチとの関連が考慮される環境因子

	危険因子	防御因子
感染 ウイルス	Human parvovirus B19 Epstein-Barr virus HTLV-1 Human retrovirus 5 alphavirus	
細菌	Mycoplasma Porphyromonas gingivalis Escherichia coli Proteus mirabilis	
喫煙、環境化学物質	タバコ、珪物性粉じん、シリカ	
性ホルモン	Estrogen 授乳	Testosterone, 経口避妊薬 妊娠
食事	コーヒー	Omega-3 脂肪酸, VitaminD・K アルコール

表 2. 感染性病原体による関節リウマチの主な発症機序

- Molecular mimicry（分子相同性）
感染性病原体の抗原と自己抗原の分子が類似構造をもつため、免疫学的に交差反応が生じて、感染性病原体の抗原に対する免疫反応が自己抗原に作用する。
- Innate immunity
toll like receptor (TLR) を介してウイルス、細菌の菌体成分、DNAなどが免疫反応を誘導する。
- Non-specific inflammation
Bystander activation
感染に伴うサイトカイン産生により、自己反応性T細胞の活性化が生じる。
Epitope spreading
持続する病原体感染による長期にわたる免疫反応のなかで、異なるEpitope（自己抗原）への反応性が生じる。
- その他：Adjuvant effect, Superantigen産生

について表 1 に示す。以下、それぞれの環境因子について概説する。

2. 感 染

関節リウマチの動物モデルでは、感染性病原体の成分を免疫することで関節炎を誘導でき、関節リウマチの治療薬や発症機序の研究に用いられてきた。これらモデルは、感染性病原体のない清潔な環境で生育した場合、関節炎がほと

んど生じない。生体における抗原暴露の最大の機会感染であることから、関節リウマチの病因に関与する環境因子のなかでも最も重要視されてきたが、その確証は得られておらず、単一の病原体の関与での関節リウマチの発症は明らかにされていない。関与が示唆される代表的な感染性病原体を表 1 に示す。

感染性病原体による関節リウマチの主な発症には様々な機序が推定されている（表 2）。関節リウマチの病態への関与率の高いshared epitope

トピックス

(SE)と呼ばれるHLA-DR分子の蛋白のアミノ酸配列は、抗原提示、抗原蛋白との親和性、T細胞レパトリー選択性に何らかの共通性があるとされているほか、SEとProteus mirabilisの菌体蛋白、大腸菌の熱ショック蛋白 (heat shock protein)、EBウイルスの糖蛋白に分子相同性 (molecular mimicry) が指摘され、病原体の抗原によって誘導された抗体や細胞障害性T細胞が自己成分に反応して、交叉免疫反応を引き起こす可能性が指摘されている (shared epitope説)。また、細菌やウイルスは、自然免疫機構のtoll like receptor (TLR) を介して、その菌体成分やDNAが様々な免疫反応を生じさせる可能性がある。例えば、TLR 9 は細菌の非メチル化CpG DNAを認識しB細胞を活性化し、TLR 4 は、グラム陰性菌の外膜の成分であるリポ多糖 (lipopolysaccharide : LPS)、TLR 2 とTLR 6 は、Mycoplasmaのリボタンパク質を認識する。この他にも、感染によるNon-specific inflammationによる機序も推定されている。

1) ウイルス

伝染性紅斑の原因DNAウイルスであるヒトパルボウイルスB19 は、その感染で成人の関節リウマチと同様の一過性の関節炎を起こす。また、抗核抗体やリウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF) など様々な自己抗体を産生し、ウイルス抗原と自己抗原の分子相同性も示唆されている。しかし、パルボウイルスB19 感染よりの慢性関節炎の発症率は低く、B19 DNAは関節滑膜組織にも検出されるが、健康人組織と比較し検出率に差がないとの報告がある¹⁾。EBウイルスは、90%以上の成人に感染し、B細胞に潜伏感染する。関節リウマチ患者では、EBウイルス抗原に対するT細胞応答、抗体値やEBウイルス陽性B細胞数の上昇、関節リウマチ滑膜組織におけるEBウイルスDNAの存在 (20~50%) などが示されているが²⁾、EBウイルス感染率の高さが、関節リウマチとの関連性の検証を困難にしている。HTLV-1

ウイルスも、成人T細胞白血病 (Adult T cell Leukemia) 以外の自己免疫疾患との関連性が示唆され、そのtax遺伝子のtransgenic mouseは関節リウマチ様の関節炎を発症する。本邦では、南部に感染者が多く、関節リウマチ発症との相関が得られているが、他の地域での報告との差がある。その他にもHuman retrovirus 5, alphavirusなどの関与も示唆されているが、真の病因への関与は不明である。

2) 細菌

感染性関節炎、反応性関節炎など感染症と関節炎の発症には関連性があり、関節リウマチの発生機序としての古くより細菌感染説を示唆されていた。Mycoplasmaは、関節リウマチの発生機序に関わる病原体の中で、以前より最有力視されてきた細菌だが、培養の難しさより一致した見解が得られにくかった。なかでも、やはり*M. fermentans*が20~40%前後と高率に関節リウマチの関節液や関節滑膜組織、末梢血好中球で検出されることが報告されてきた。筆者らは、ヒトの関節リウマチの滑膜組織での*M. fermentans*の菌体膜成分で糖リン脂質であるphosphocholine-containing glycolipids (GGPL) の関節リウマチ滑膜組織での存在と、このGGPLによるIL-1やTNF- α などのサイトカイン誘導能や滑膜細胞増殖能などの免疫学的活性について報告した³⁾。細菌感染そのものと違い、体内に持続感染する細菌の菌体成分による関節リウマチの病因となる免疫反応は、発症仮説として意義あるものと考えている。

他の細菌の環境因子における候補として、関節リウマチの発症と歯周病との関連が注目されている。関節リウマチ患者の歯周病の罹患率が高く、歯周病の病原体に対する血清抗体価の上昇、歯周病治療で関節リウマチの活動性が低下することなどが示されている。歯周病の病原体のなかでシトルリン化酵素であるpeptidylarginine deiminase (PAD) を発現する*Porphy-*

*romonas gingivalis*は、抗CCP抗体の対応抗原の一つであるヒトの α -enolaseをシトルリン化することからも⁴⁾、関節リウマチとの病態との関連が予測される。

3. 喫煙、環境化学物質

喫煙は、多くの疫学研究において、関節リウマチの発症率を増加させる最もエビデンスレベルの高い環境因子である。喫煙は、疾患活動性を上昇させ、治療の効果も減弱させる。最近のメタアナリシスでは、RF陽性例と喫煙との相関があり、男性においては喫煙歴があるもしくは喫煙している患者で2~3倍発症率が高くなるが、女性では1.2~1.3倍程度の上昇で関与率は高くないとされる⁵⁾。確かに、関節リウマチは女性に多いが、女性の喫煙率は高くない。この他、鉍毒性粉じん、採炭によるシリカなどの環境化学物質の暴露の関連も示唆されている。

4. 食 物

アルコール摂取は、抗CCP抗体陽性の関節リウマチ患者の発症リスクを低下させ、HLA-DRB1 SEを持つ喫煙者の発症リスクを低下させる報告がある⁶⁾。カフェインレス・コーヒーやコーヒーの摂取は逆に発症リスクを増加させる。炎症に関与するprostaglandinなどのOmega-6 fatty acid (長鎖脂肪酸)の原材料となるarachidonic acidに対して拮抗するOmega-3 fatty acid (Eicosapentaenoic Acid : EPA, Docosahexaenoic Acid : DHA)を含む魚油・オリーブオイルは、関節リウマチに予防的に作用しているが、関節リウマチの発症との関係は不明瞭である。Vitaminの中では、Vitamin Kが線維芽細胞の増殖を抑制し、過量のVitamin D摂取により関節リウマチ発症リスクの低下も指摘されているが、これら食物も関節リウマチ発症との関係に否定的な意見もあ

り、どれも確定的なものではない。

5. 女性ホルモン

関節リウマチ患者は女性に多く、性ホルモンの関与も指摘されている。男性の関節リウマチ患者のテストステロンレベルは低く、初経の早い女性はRF陽性関節リウマチの発症率が高く、経口避妊薬の使用は、関節リウマチの発症を低下させる作用があるとの意見が多い⁷⁾。妊娠中の発症や増悪は少なく、出産後に逆に多いとされ、これは授乳によるプロラクチンの関与が考えられている。

6. その他

社会経済的要因として、最終学歴が大学の学士号で教育期間が長い人ほど発症リスクは低く、教育レベルの違いが関節リウマチの重症度と関係あるとされているが、患者の生活習慣や受けられる医療のレベルによるところも大きい。天候が疾患活動性に影響するエビデンスはないが、低気温、高気圧、高湿度は関節リウマチの痛みと相関が指摘されている。

7. 遺伝因子と環境因子の相互作用による発症仮説

喫煙による関節リウマチ発症仮説には、遺伝因子との相互作用があるとの報告がある。RFや抗CCP抗体陽性関節リウマチ患者では、関節リウマチの遺伝因子でヒトのMHC class IIであるHLA-DRB1 shared epitope (SE)の遺伝子多型を有し、かつ喫煙がある場合は、関節リウマチの発症率を相乗的に高めることが示されている⁸⁾(図1)。喫煙者の気管支洗浄液中の細胞にシトルリン化されたタンパク質が存在することから、現在の発症仮説として、喫煙やシリカなど

トピックス

(文献8より引用)

図1. 喫煙とshared epitope (SE) が関節リウマチ発症に与える影響

図2. 遺伝因子と環境因子の相互作用による発症仮説

の環境化学物質の暴露により気道のタンパク質がシトルリン化され、HLA-DRB1 SEの遺伝因子のある患者がこのシトルリン化タンパク質と抗原提示作用により抗CCP抗体が産生される。産生された抗CCP抗体は、さらに、機械的なストレス、感染などにより関節内のシトルリン化されたタンパク質との免疫反応で関節リウマチが発症するのではないかと考えられている⁹⁾。献血

検体を用いた研究からは、確かに抗CCP抗体は関節リウマチ発症時には、60～70%陽性だが、発症の10年前より陽性となっており、抗CCP抗体が存在するだけでは、関節リウマチは発症しない¹⁰⁾。また、RF、抗CCP抗体の産生には喫煙とHLA-DRB1 SEは独立した相加的寄与であるとの意見も存在するので、今後の検証が必要であるが、この仮説は現在最も有力な関節リウマ

チの発症仮説と考えられる。この仮説を中心に、喫煙に加え、本稿で述べた感染などその他の環境因子を考慮した発症モデルを図2に示した。

おわりに

関節リウマチの発症に関与する環境因子について概説したが、ほぼ確定的な“喫煙”を除いては、エビデンスレベルが高いわけではないことに注意して頂きたい。感染は未だに発症に関与する重要な環境因子であるがその証明は難しい。その意味で、遺伝因子と環境因子の相互作用をみた研究が最近注目されている。遺伝因子という素因を持った患者に環境因子がトリガーとして作用し、さらにこれらの因子が複雑に関与して免疫学的な異常を惹起し発症することが推定され、今後これらの研究のなかで、新たな環境因子が同定されることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Lunardi C, et al: Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 8: 116-120, 2008.
- 2) Balandraud N, et al: Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 3: 362-367, 2004.
- 3) Kawahito Y, et al: Mycoplasma fermentans glycolipid-antigen as a pathogen of rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 369: 561-566, 2008.
- 4) Wegner N, et al: Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 62: 2662-2672, 2010.
- 5) Sugiyama D, et al: Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 69: 70-81, 2010.
- 6) Källberg H, et al: Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis* 68: 222-227, 2009.
- 7) Oliver JE, Silman AJ: Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Research & Therapy* 11: 252, 2009.
- 8) Klareskog L, et al: A New Model for an Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 54: 38-46, 2006.
- 9) Källberg H, et al: Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 80: 867-875, 2007.
- 10) Emery P: Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 332: 152-155, 2006.