

研修医のための教育講座

関節リウマチの病態と喫煙

船内正憲

近畿大学医学部内科学教室 (膠原病部門)

抄 録

喫煙は関節リウマチ(RA)の発症率を高め、発症時期を早めるとともに関節破壊を進行させる。煙草の煙に含まれる発癌物質を含む多くの有害物質は、組織の炎症を惹起するとともにシトルリン化酵素の活性化などを通して自己抗原を修飾し、抗CCP抗体産生の誘因となる。一方、喫煙は酸化ストレスを増大させて細胞のシグナル伝達やアポトーシスに影響するとともに、虚血・再灌流傷害を引き起こして微小環境を変化させ、RAの病態を悪化させる。さらに、心血管障害や呼吸器障害、あるいは悪性腫瘍などの合併症の頻度を高めて予後に影響する。このように、喫煙はRAの発症、病勢、合併症ならびに予後に至る広範囲に影響を与える環境因子であり、RAは確かに「喫煙関連疾患」である。ここではRAの病因、病態について概説し、その遺伝因子や環境因子との関係を含めて、喫煙のRAに及ぼす影響を述べる。

Key words:

はじめに

喫煙は「喫煙関連疾患」と呼ばれる多くの疾患の危険因子である。煙草の煙に含まれる発癌物質や過酸化水素、一酸化窒素などの活性酸素種(ROS; reactive oxygen species)のほか様々な有害物質が「喫煙関連疾患」の発症や進展に関係している(にも拘らず愛煙家はなくなるらない)。具体的には、1. 悪性腫瘍(喉頭癌、肺癌、食道癌、胃癌ほか多数) 2. 呼吸器疾患(慢性気管支炎、肺気腫、気管支喘息ほ

か) 3. 心血管障害(狭心症、心筋梗塞、脳血管障害、バージャー病ほか) 4. 消化器疾患(胃潰瘍ほか) 5. 産婦人科疾患(卵巣嚢腫、不妊症、流・早産、周産期死亡ほか) 6. 歯科・口腔外科疾患(齲歯、歯周病ほか)等々、非常に多くが喫煙関連疾患とされている(表1)。しかし、関節リウマチ(RA)が「喫煙関連疾患」であることは余り知られていない。本稿では、喫煙がどのようにRAの病因や病態に関わっているかについて概説する。

表1 喫煙関連疾患 (因果関係が確立している主な疾患のみ記載)

1. 悪性腫瘍	喉頭癌、肺癌、舌癌、咽頭癌、食道癌、胃癌、肝臓癌、膵癌、白血病、膀胱癌、子宮頸癌など
2. 呼吸器疾患	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎 肺気腫)、気管支喘息など
3. 心血管障害	高血圧、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、バージャー病、脳梗塞、クモ膜下出血など
4. 消化器疾患	胃・十二指腸潰瘍、萎縮性胃炎、逆流性食道炎、大腸ポリープ、クローン病など
5. 産婦人科疾患	早発閉経、卵巣嚢腫、月経困難症、不妊症、胎盤早期剝離、流・早産、周産期死亡、先天奇形、低出生体重児など
6. 歯科・口腔外科疾患	齲歯、歯周病、ニコチン性口内炎、口腔内カンジダ症など
7. 内分泌代謝	糖尿病性腎症など
8. 血液	二次性多血症など
9. 結合織疾患	骨粗しょう症、関節リウマチ、掌せき膿疱症などなど
10. 感覚器疾患	白内障など
11. 精神疾患	ニコチン依存症、記憶力障害、パニック障害など

A. RAの発症率は上がるか？

喫煙によってRAを発症しやすくなるかについては多数の報告がある。特に男性では、過去の喫煙によって2.6倍、現在の喫煙によって3.8倍になると報告¹され、喫煙の程度(1日喫煙本数と持続期間)によって発症リスクが増加する傾向がある²。また、RAの病因の項で述べる疾患関連遺伝子のshared epitopesを1つ有する患者はそれを有さない非喫煙者に比べてRAを発病する危険率が7.5倍高く、それを2つ有する喫煙者は15.7倍に増加すると報告³されている。また、家族歴を有するRAの発症年齢は、喫煙者は非喫煙者より早いこと(喫煙者40歳、非喫煙者46歳)が報告⁴されている。このように、喫煙はRAの発症率を高め、発症時期を早めると言える。

B. RAの病勢は悪化するか？

喫煙はRAを発症しやすくするのみならず、疾患活動性にも影響することが知られている。喫煙者は非喫煙者に比べて関節破壊が高度に進行し、X線検査や各種検査所見がより重症になる傾向があると報告^{1,5-7}されている。また、禁煙によって発症リスクが低下することも報告^{4,5,8-10}されているが、今の所、RA患者が禁煙すればその疾患活動性が低下するか否かについては、数年の短期間の検討では有意な差は得られていない^{11,12}。

C. RF(リウマトイド因子)、抗CCP抗体と関係があるか？

両者ともRAの診断や病態の把握に欠かせないバイオマーカーである。喫煙者は非喫煙者に比べて血清RFの陽性率あるいは力価が高いことが報告^{1,2,8}されている。一方、血清抗CCP抗体はRAの発症や関節破壊の予測に有用であることが知られているが、喫煙量に応じて抗CCP抗体が出現しやすく、その力価も高いことが報告¹³⁻¹⁵されている。

このように喫煙とRAの関係は確固たるものと言える。そこで、その機序を理解するために、以下にRAに関連する遺伝因子と環境因子、その病態ならびに抗CCP抗体について概説し、これらに及ぼす喫煙の影響を述べる。

D. RAの遺伝的因子

一般に、RAの疾患感受性遺伝子としてHLA DRB1遺伝子の特定のアリル(shared epitope)、PTPN22(protein tyrosine phosphate, non-receptor, type 22)遺伝子、CTLA4遺伝子、STAT4(signal transducer and activator of transcription

protein 4) 遺伝子、PADI4(peptidyl arginine deiminase type 4) 遺伝子を始めとする多数の遺伝子が知られている。Shared epitopeは共通の配列を持つHLA DRの抗原結合部位の一定の構造(HLA DRB1のアリル、DRB1 0101, 0401, 0404, 0405, 0408)であり、RAの発症に関係する特定の抗原を結合し、それをT細胞に提示することが知られている。PTPN22はT細胞受容体のシグナル伝達を制御する分子であり、CTLA4遺伝子はT細胞に抑制性のシグナルを伝える分子であるCTLA4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4)をコードしている。また、STAT4遺伝子はI型インターフェロンやIL-12、IL-23などの反応を制御してTh1細胞の分化に関連する転写因子のstat4をコードし、これらの遺伝子はいずれも免疫反応における細胞内シグナル伝達に関与する遺伝子である。一方、PADI4遺伝子はシトルリン化を司る酵素PADI(peptidyl arginine deaminase)をコードする遺伝子の一つで、その多型はPADIの作用に異常を惹き起して蛋白のシトルリン化を促進し、抗CCP抗体の産生に関係しており、これらの遺伝子とここに挙げていない多くの遺伝子異常が複合してRAの感受性を規定していると考えられている。

E. RAの環境因子

環境因子としてはウイルスではEBウイルス(Epstein-Barr virus)、パルボウイルスB19(parvovirus B19)、ヒトT細胞性白血病ウイルス(human T-cell leukemia virus type 1; HTLV-1)、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus; HIV)、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus; HCV)、風疹ウイルスなど、細菌ではmycoplasma species, porphyromonas gingivalis, proteus mirabilis(後2者は歯周病の原因菌)などが知られ、その他、熱ショック蛋白、種々の内因性抗原(シトルリン化などの修飾を受けた抗原、II型コラーゲンなど)あるいは外因性抗原(細菌細胞壁など)が知られているが、RAを発症させる抗原が決まっている訳ではなく、特定の遺伝素因を持った個体がある抗原と反応することによって発症すると考えられている。さらに、性ホルモンの関与を示す報告¹⁶や後に述べる酸化ストレスも重要な環境因子として挙げるができる。

F. RAの病態

RAは上記のようなPADI4遺伝子多型などの遺伝因子、シトルリン化ペプチドやウイルス感染などの環境因子が複合的に作用して免疫異常と炎症を惹

起し、関節滑膜の増殖を招いて骨破壊が生じる疾患と考えられている。これに関与する主な細胞はT/B細胞、単球/マクロファージ(Mφ)、好中球ならびに血管内皮細胞であり、これらの細胞の機能異常には先に述べた遺伝因子や環境因子の関連するシグナル伝達系や転写因子の異常、アポトーシスあるいは種々の液性因子の異常などが関与している。特に、サイトカイン阻害療法の経験を含む膨大な研究から、腫瘍壊死因子(TNF)-α、インターロイキン(IL)-6、IL-17が病態に大きく関与し、T細胞、滑膜細胞や骨芽細胞に発現しているreceptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL)の重要性も知られている。

一方、酸化ストレスもRAの病態に大きく関与している。ミトコンドリアにおけるラジカルの増加や、ROSの発生源であるキサンチンオキシダーゼ(Xanthine oxidase)活性の上昇¹⁷、酸化ストレスによるDNAの損傷を示す8-OHdG(8-Hydroxydeoxyguanosine)の尿中排泄や最終糖化産物である血/尿中ペントシジン(pentosidine)の増加、さらには、抗酸化物質である還元型グルタチオン(glutathione)の減少や酸化ストレス処理機構であるチオレドキシン/チオレドキシ還元酵素系(thioredoxin/thioredoxin reductase system)の活性化¹⁸などは酸化ストレスの関与を示している。RAではリンパ球や好中球などの炎症性細胞が大量にROSを産生している。これらの酸化ストレスはDNAの損傷を始め、種々の蛋白や脂質の酸化あるいはリン酸化などによって自己の構成成分を修飾するとともに、NFκBやAP-1などの転写因子を活性化して種々の細胞の機能障害を惹き起す¹⁹。また、ミトコンドリアからのチトクロームCの遊離やASK1(apoptosis stimulating kinase-1)の活性化などを

通して細胞にアポトーシスを誘導する²⁰(図1)。過剰の、特に不完全なアポトーシスは自己抗原を免疫細胞へ暴露させて自己免疫現象を誘発する²¹。抗酸化酵素であるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)をコードする遺伝子(GSTSM1)の変異と喫煙が相乗的にRAの病勢を悪化させていること⁷は興味深い。

RAではこのように、種々の細胞の機能異常とサイトカインやケモカイン産生異常の結果、滑膜細胞、破骨細胞の活性化が惹起されて関節破壊に至ると考えられ、自然免疫および獲得免疫に携わる種々の細胞と変性IgGやシトルリン化抗原などの自己抗原がRAの病態形成に関与していると考えられる。

G. 抗CCP抗体について

近年、抗CCP抗体はRAの予測、診断、予後に至るまで、様々な局面で非常に重要な自己抗体である。シトルリン化されたペプチドに対する抗体を総称してACPA(anti-citrullinated protein/peptide antibodies)と呼び、その一つである抗CCP抗体は優れた特異度と感度から最も頻用されるが、RAの発症以前から血中に検出され、発症が近づくに連れてその保有率が高まることから早期診断における有用性が高い。また、RAの進行による関節破壊の程度は抗CCP抗体陽例で強いことも知られており、RAの診断と治療に欠かせない抗体である。

抗CCP抗体の由来は、1964年にRA患者血清中

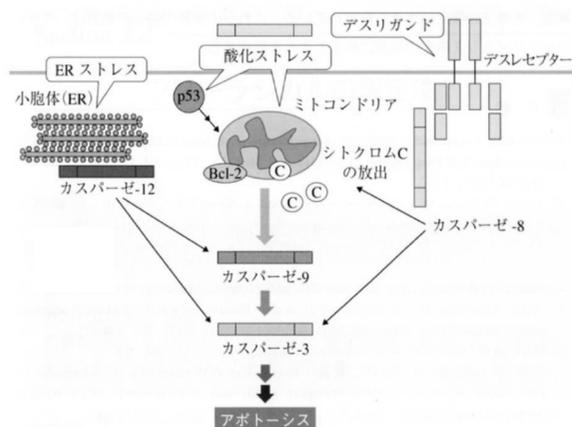


図1 酸化ストレスとアポトーシス (酸化ストレスの医学; 犬童寛子他による図より)

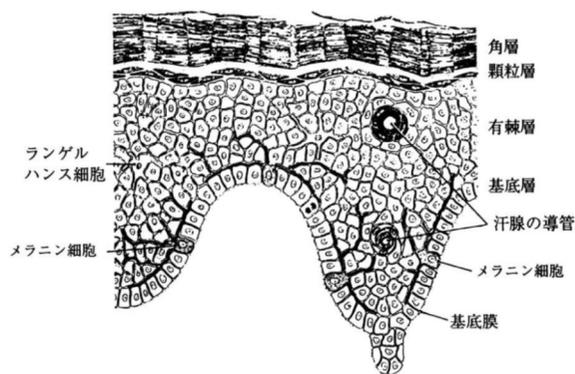


図2 表皮の構造
表皮の95%はケラチノサイトからなり、その分化段階によって浅層から順に角質層/顆粒層/有棘層/基底層(+基底膜)と呼ばれる構造を形成する。顆粒層にはアポトーシス中のケラチノサイトが存在する。プロフィラグリン(500 kDa程度)とフィラグリン分子を産生、分泌する。フィラグリンはケラチン線維を凝集させ、角質上層ではアミノ酸に分解され、天然保湿成分となる。角化の際、これらの分子は蛋白分解酵素とPADIにより分解および脱リン酸化されシトルリン化フィラグリンとなる。(千秋達雄博士図より)

に抗核周因子 (APF)²² に続いて1979年に抗ケラチン抗体 (AKA)²³ が発見されたことから始まる。角化細胞 (ケラチノサイト) からなる表皮の顆粒層 (図2) にあるプロフィラグリンは10~12個のフィラグリンからなるが、徐々に上層に移動する際、角質化に伴って脱リン酸化を受け、フィラグリンに変化して行き、その過程で蛋白分解酵素と上述のシトルシン化酵素である PADI の作用を受けて「シトルリン化フィラグリン」になることが知られている。1995年、より詳細な研究によって APF と AKA はプロフィラグリンからフィラグリンに変化する過程にある抗原に対する抗体であることが判明し、両者はともに抗フィラグリン抗体と呼ばれるようになった²⁴。その後の検査技術の進歩によって、現在ではこのシトルリン化されたフィラグリンを人工的に環状にすることによってできるペプチドを用いた検査法が開発され、抗 CCP 抗体 (抗環状シトルリン化ペプチド抗体) として汎用されるに至り、RA の感度と特異性が飛躍的に向上した (現在は第二世代キット)。本来は皮膚の天然保湿成分の維持作用を持つフィラグリンが RA の病因に関わっていることは興味深い。

抗 CCP 抗体が反応する抗原は一つではなく、フィラグリンのほかにもビメンチン、エノラーゼ、II 型コラーゲン、フィブリノゲン、フィブリンなどが知られている。これらの蛋白がいわゆる「シトルリン化」した抗原によって自己免疫現象が誘発され、RA の発症が近づくに連れて対応抗原の種類が増える。この「シトルリン化」はアミノ酸のアルギニンをシトルリンに転換する脱イミノ反応を指し (図3)、化学的に塩基性の強いアルギニンが中性のシトルリンに変換されることで、蛋白の折畳み構造に変化が生じ、これが元となって自己免疫現象を惹起する自己抗原となる。

ACPA の産生に関して次のような推論がなされている。すなわち、ACPA が産生される以前に既に、

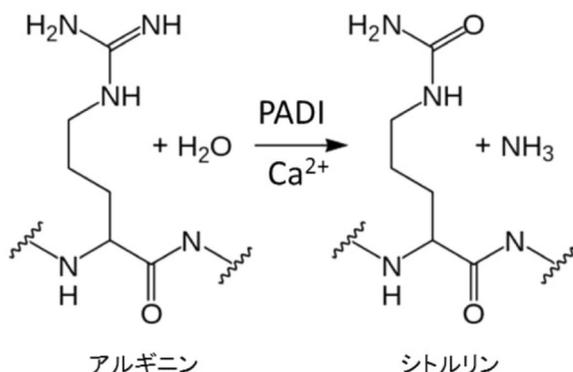


図3 シトルリン化反応

肺組織における感染症や、喫煙、シリカ、塵埃などの吸入に起因する炎症、ならびに歯肉周囲炎のように肺以外の臓器でも炎症やアポトーシスが起きている可能性がある。その結果、Mφ や好中球の PADI 酵素が誘導され、種々の蛋白がシトルリン化されるため、滑膜などの炎症組織にシトルリン化した蛋白が大量に蓄積される。実際、実験動物や RA 患者の関節内で高頻度にシトルリン化された蛋白が存在している。

一方、炎症によって活性化した Mφ や樹状細胞などの刺激によって T 細胞が活性化されるとともに、シトルリン化抗原に特異的な T 細胞や B 細胞が一層、活性化され、ACPA の産生が亢進すると考えられる。ACPA が対応抗原と反応して免疫複合体が形成されると、それらは補体や好中球を活性化する。また、シトルリン化ビメンチン抗体は破骨細胞を活性化し、骨破壊を起こすことが知られている²⁵。

H. RA の病態に及ぼす喫煙の影響

喫煙は RA にとって重要な環境因子である。前述のように、喫煙は RA の発症率において遺伝因子と相補的に関連し、また、抗 CCP 抗体の産生とも密接に関連している^{14,16,26,27} が、特に PADI4 遺伝子多型でこの事が知られている²⁸。喫煙者は肺内で PADI 酵素の活性やシトルリン化蛋白の発現が亢進していること²⁹ を考え併せると、PADI4 多型を持つ個体では、喫煙によって肺胞 Mφ の PADI の活性化が促進され、喫煙の影響がより大きくなるかも知れない。

一方、喫煙は酸化ストレスの形で微小環境に大きな障害を与える。喫煙によって血管収縮と酸欠状態が惹き起される結果、滑膜ほかの組織に虚血・再灌流傷害が生じる^{19,30}。また、喫煙によって過酸化水素、一酸化窒素、ONOO⁻ (パーオキシナイトライト; peroxynitrite) などの ROS が体内に取り込まれ、酸化ストレスが増大する。さらに LDL 中の過酸化脂質の増加や血管内皮細胞の機能障害、血管平滑筋の活性化なども起き、その結果、熱ショック蛋白やサイトカインをはじめとする種々の蛋白の発現を伴って炎症が拡大する。これらは抗リウマチ薬や種々の生物学的製剤に対して抵抗性を示す要因となり得る。

I. リウマチの合併症への影響

RA では関節外症状として間質性肺炎、虚血性心疾患、リンパ腫、アミロイドーシス、骨粗鬆症、胸膜炎、血管炎症候群など多彩な病変が見られる。関節外症状のうち、虚血性心疾患の発生頻度は高血圧症、糖尿病、肥満などの一般的なリスクファクター

の併存はもとより、RAの疾患活動性に伴って増加する。これには血管内皮の炎症機転が関与していると考えられている。心血管障害や呼吸器疾患が「喫煙関連疾患」であることを冒頭で述べたが、喫煙がRA自体を悪化させることを考え併せると、喫煙による虚血性心疾患の合併リスクは非常に高いと言える。

近年、RA患者の死因として感染症や間質性肺炎を含む呼吸器疾患と虚血性心疾患の頻度が高く³¹、特に日本人では悪性腫瘍の頻度も高い(24.2%)とされている³²。また、併存する間質性肺炎と、喫煙による肺気腫や慢性気管支炎の混在による低酸素血症の進行や、肺気腫合併肺線維症(Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema; CPFE)による肺高血圧症の併発が見られることもある。従って、喫煙はRAの合併症のリスクを高め、その予後を左右する重要な環境因子と言える。前述のように、禁煙のRAの活動性に対する影響は未だ確定していないが、少なくとも合併症と予後の改善を期待して、喫煙者には禁煙を勧めるべきである。

おわりに

喫煙はRAの病態に直接的にも間接的にも影響を及ぼしており、ペプチドのシトルリン化を含む自己抗原の変性を惹起し、酸化ストレスなどの化学的作用を介して自然免疫系および獲得免疫系ならびに炎症性細胞のシグナル伝達の異常を惹起する。それに伴って、滑膜細胞および破骨細胞の活性化を惹起して骨・関節の破壊を助長する。さらに心血管障害、骨粗鬆症、悪性腫瘍など様々な合併症の頻度を増加させるとともに治療抵抗性の要因ともなる。このように、喫煙はRAの病因、病態に密接に関与し、治療抵抗性ならびに予後に影響することから、RAは最も重要な「喫煙関連疾患」の一つである。

文 献

1. Heliövaara M, et al. (1993) Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 20: 1830-1835
2. Karlson EW, Lee IM, Cook NR (1999) A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 42: 910-927
3. Padyukov L, et al. (2004) A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 3085-3092
4. Hutchinson D, et al. (2001) The influence of current cigarette smoking on the age of onset of rheumatoid arthritis (RA) in individuals with sporadic and familial RA. *Rheumatol* 40: 1068-1070
5. Wolfe F (2000) The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiologic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 27: 630-637
6. Hutchinson D, et al. (2001) Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 60: 223-227
7. Matthey DL, et al. (2002) Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: Association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum* 46: 640-646
8. Giuseppe DD, et al. (2013) Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther* 15: R56
9. Karlson EW, et al. (1999) A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 42: 910-917
10. Klareskog L, et al. (2006) Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 18: 650-655
11. Fisher MC, et al. (2012) Smoking, smoking cessation, and disease activity in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 39: 904-909
12. Hutchinson D, Moots R (2001) Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 40: 1426-1427
13. Fisher BA, et al. (2014) Smoking, the HLA-DRB1 shared epitope and ACPA fine-specificity in Koreans with rheumatoid arthritis: evidence for more than one pathogenic pathway linking smoking to disease. *Ann Rheum Dis* 73: 741-747
14. Linn-Rasker SP, et al. (2006) 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
15. Perry E, et al. (2014) The lung in ACPA-positive rheumatoid arthritis: an initiating site of injury? *Rheumatol* 53: 1940-1950
16. Pedersen M, et al. (2007) Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum* 56: 1446-53
17. Hanachi N, et al. (2009) Comparison of xanthine oxidase levels in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other joint inflammations. *Saudi Med J* 30: 1422-1425
18. Lemarchand H, et al. (2007) Impairment of thioredoxin reductase activity by oxidative stress in human rheumatoid synovitis. *Free Radic Res* 41: 688-698
19. Biniecka M, et al. (2011) Hypoxia induces mitochondrial mutagenesis and dysfunction in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 63: 2172-2182
20. Kwon YW, et al. (2003) Redox regulation of cell growth and cell death. *Biol Chem* 384: 991-996
21. Herrmann M, et al. (2000) Etiopathogenesis of sys-

- temic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 123: 28-35
22. Sondag-Tschroots IR, et al. (1979) The antiperinuclear factor. 1. The diagnostic significance of the antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 38: 248-251
23. Mallya RK, et al. (1983) Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis: frequency and correlation with other features of the disease. *Clin Exp Immunol* 51: 17-20
24. Sebbag M, et al. (1995) The antiperinuclear factor and the o-cold antikeratin antibodies are the same rheumatoid-arthritis specific autoantibodies, *J Clin Invest* 95: 2672-2679
25. Mathsson L, et al. (2008) Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 58: 36-45
26. Kallberg H, et al. (2011) Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 70: 508-511
27. Perry E, et al. (2014) The lung in ACPA-positive rheumatoid arthritis: an initiating site of injury? *Rheumatology* 53: 1940-1950
28. Kochi Y, et al. (2011) PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70: 512-515
29. Makrygiannakis D, et al. (2008;) Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 67: 1488-1492
30. Muz B, et al. (2009) The role of hypoxia and HIF-dependent signaling events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 11: 201
31. Björnsdal L, et al. (2002) Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 29: 906-612
32. Nakajima A, et al. (2010) Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheum* 39: 360-367