

35 慢性関節リウマチ患者における炎症と脂質代謝異常および動脈硬化に関する検討

研究代表者名： 寺井千尋

共同研究者名： 小関由美、梶山 浩、中川美紀

施設名： 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

はじめに

慢性関節リウマチ(以下 RA)は、身体機能障害を残しても平均寿命は対照群とあまり変わらないと考えられていた。しかし、近年の調査により RA の生命予後は予想以上に悪く、重症 RA では平均寿命より 10-15 年短いと報告された。

RA 死因の中で関節病変による死亡はまれで、多くは呼吸器感染症やアミロイドーシスなど続発性ながら本症に関連した病変によるものである。しかし、欧米での RA 患者の疫学調査により心血管病変による死亡の増大が繰り返し報告された。

対照群の SMR (standard mortality rate) に比べて、心血管病変による死亡は RA では 1.1 倍から 5.2 倍で、死亡率は RA の重症度と関連し(文献 1)、この心血管病変は通常の動脈硬化のリスク因子のみでは説明できないとされる。

一方、日本では RA の死因統計の報告は病院単位のものが多く、総死亡率、心血管病による死亡率・発症率などすべて不明である。

そこで、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで行っている大規模 RA 患者調査(jARAMIS)を用いて、RA における動脈硬化性疾患の発症につき調査を計画した。

jARAMIS について

ARAMIS (arthritis rheumatism and aging medical information system) は 1974 年から Stanford 大学など複数施設が参加して、リウマチ性疾患患者 32,000 人を対象に始まった大規模追跡研究である。当センターでは Stanford 大学の G Singh 博士の協力のもと、ARAMIS の日本版を 2000 年から開始した。当センター通院中の RA 患者 4500 人を対象とし、年 2 回、質問表調査と診察による関節所見評価、臨床検査を行いデータベースを構築する。この対象数は日本で保険診療をうけている RA 患者の 1%強をしめる。

対象および方法

RA における動脈硬化のコホート研究は jARAMIS 参加者約 4500 人を対象とする(図 1)。追跡期間中の総死亡、心血管病変の発症・死亡調査を行う。さらに 5-10 年間後に心血管病変発症 RA 群と、未発症 RA 群を比較した Nested case control study により危険因子を解析する。また、一部の患者で、詳細な脂質代謝・炎症マーカーの調査を継続し、炎症と脂質代謝さらに動脈硬化との関連を検討する。

結果

jARAMIS 初回参加時の生活習慣・既往歴調査では、喫煙率は、男性 42.8%、女性 11.6%、定期飲

慢性関節リウマチ患者における動脈硬化性疾患 —RA患者における炎症と脂質代謝異常および動脈硬化に関する検討—

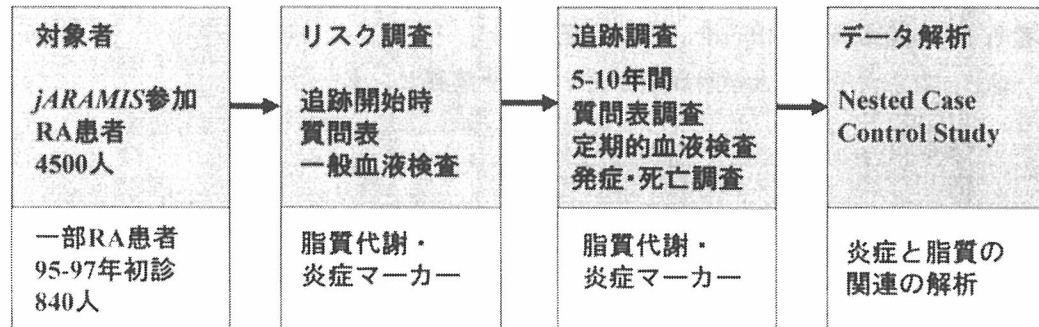


図 1 コホート研究デザイン

酒率は男性 48.6%、女性 17.9%であった。合併症・既往症の調査では、糖尿病が男性に多く (8.1% vs 3.5%)、狭心症 (男性 4.1% vs 女性 2.2%)、心筋梗塞 (2.0% vs 0.6%)、脳梗塞 (1.7% vs 0.7%) などすべて、男性で高頻度であった。

つぎに、コホート開始時のベースラインでの対象は男性 732 例、平均 60.6 才、女性 3523 例、56.9 才で、BMI は男性 22.3、女性は 21.2 であった。

55%の患者がステロイドを使用するが、平均投与量は男性がプレドニゾン 2.8 mg、女性が 2.6 mg と少量であった。ホモシステインの増加から動脈硬化との関連が想定されるメソトレキサートの使用は男性 39%、女性 42%であった。

CRP は 1.3-1.4 mg/dl と上昇し、コレステロールは、男性 190 mg/dl、女性 202 で、240 以上の高コレステロール血症は男性 9.2%、女性 13.7%にみられた。尿糖陽性者は男性 5.9%と女性の 1.4%より高頻度であった。

RA 炎症と脂質代謝データの関連を図 2 に示す。CRP 値により < 0.5 mg/dl、0.5-2.0、2.0 < の 3 群に分けて、脂質代謝マーカーを比べると、炎症の増大とともに総コレステロールおよび HDL の低下、Apo AI の著明な低下がみられ、高 CRP 群で LDL の低下がみられた。

ちなみに RA コホート開始時点で過去 6ヶ月に新たに出現した心血管病変の発症数は男性 2 例、女性 6 例で、千人・年あたりの発症率は男性 5.4、女性 3.4 と計算された。

まとめ

jARAMIS 追跡調査により、RA コホート開始半年間の心血管障害の発症率を検討し、追跡期間を延ばすことで、正確な incidence が得られるものと期待された。

RA 患者における動脈硬化リスク因子の頻度を把握した。

RA 炎症程度に比例し、総コレステロール、HDL コレステロール、Apo AI が低下した。

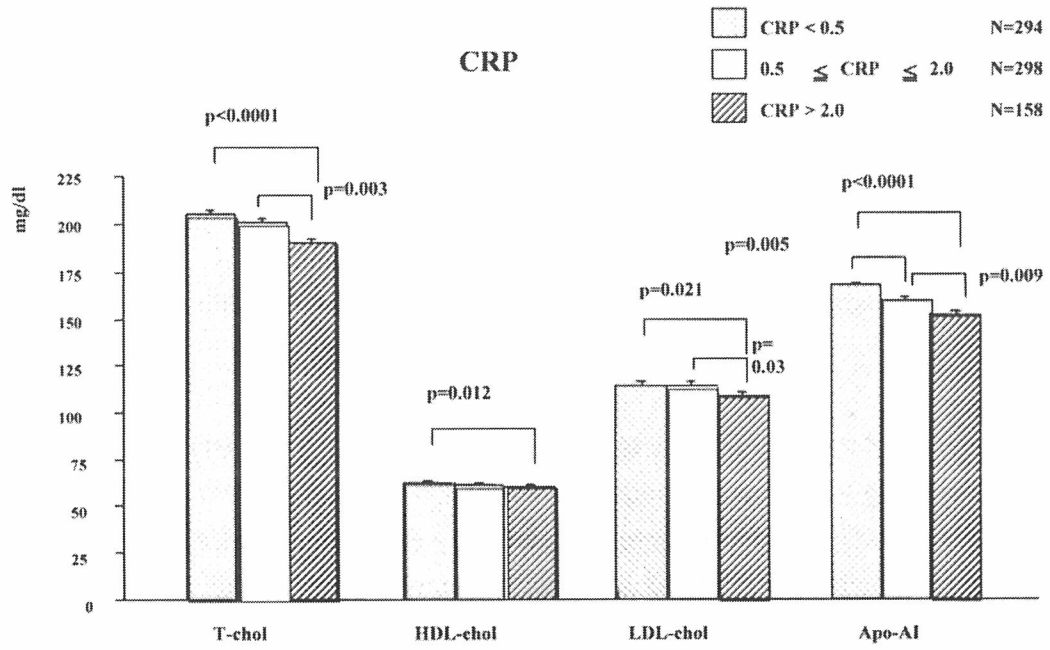


図 2 炎症による脂質マーカーレベルの違い

文献

- 1) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al; The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 37:481-494,1994