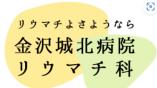


## リウマチよもやま話(喫煙、飲酒、肥満など)



はじめに

プロフィール

リウマチ教室

薬について

ユニバーサルデザイン

診察案内

**Q&A**



### 最新情報



### リウマチ教室

2024年4月2日(金)

- ・ 開催リマインダーと会員登録  
動画は2つ目
- ・ 健康への効果  
動画はユニア

過去のリウマチ教室は[こちら](#)

### 薬について

- ・ 開催リマインダーと会員登録  
動画は2つ目
- ・ オンラインによる開催リマインダーを受ける患者さんへ
- ・ メトリックで治療する患者さんへ

<http://www.jouhoku-rheumatism.com>  
**リウマチ教室の予定とこれまでの講義  
内容が収録されています**

第207回城北リウマチ教室  
2025.9.4

城北病院リウマチ科  
村山 隆司

リウマチ治療薬の種類			
作用機序別	一般名	先行薬品	ジェネリック/BS
csDMARDs	メトトレキサート(MTX)	リウマトレックスcap	メトトレキサート錠、Cap
	タクロリムス	プログラフCap	タクロリムスCap
	イグラチモド	ケアラム錠	イグラチモド錠
生物学的製剤			
TNF阻害薬	インフリキシマブ	レミケード	インフリキシマブBS
	エタネルセプト	エンブ렐	エタネルセプトBS
	アダリムマブ	ヒュミラ	アダリムマブBS
	ゴリムマブ	シンボニー	
	セルトリズマブ・ペゴル	シムジア	
	オゾラリズマブ	ナノゾラ	
	トリリズマブ	アクテムラ	
IL-6阻害薬	サリムマブ	ケブザラ	
	アバタセプト	オレンシア	
JAK阻害薬			
JAK阻害薬	トファシチニブ	ゼルヤンツ	
	バリシチニブ	オルミエント	
	ベフィシチニブ	スマイラフ	
	ウパダシチニブ	リンヴォック	
	フィルゴチニブ	ジセレカ	

代表的なリウマチ治療薬の種類を挙げてあります。

これからお話しする講演の中で頻繁に出てくる薬剤ですので、ご自分に投与されている薬剤の作用機序別分類、一般名、商品名（先行品薬、ジェネリック/BS）

を覚えてください。

csDMARDsについては多数あるので私が頻用しているものに限定しました。他にはブシラミン（リマチル®）やサラゾスルファピリジン（アザルフィジンEN®）などがあります。

飲酒とRA発症の因果関係

## 飲酒とRA発症リスク

### Alcohol Consumption and Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Women: a Prospective Study

5%ビール(350ml) : 14g

Nurses' Health Study (NHS) と Nurses' Health Study II (NHSII) における  
1日のアルコール消費量に応じたRA(リウマチ性関節炎)の発生率

アルコール摂取量 (g/日)	NHS の症例 数	NHSの 人年数	NHSの多 変量HR (95% CI)	NHSII の症例 数	NHSIIの 人年数	NHSIIの多 変量HR (95% CI)	ブールさ れたHR (95% CI)
<b>全RA</b>							
なし	128	464,191	1.00 (参 照)	106	514,368	1.00 (参照)	1.00 (参 照)
0.1–4.9	257	786,222	1.12 (0.90, 1.40)	163	895,462	0.84 (0.65, 1.09)	0.98 (0.74, 1.30)
5.0–9.9	58	251,238	0.75 (0.54, 1.03)	37	217,793	0.83 (0.56, 1.23)	0.78 (0.61, 1.00)
≥10.0	137	398,213	1.06 (0.82, 1.38)	17	155,223	0.48 (0.29, 0.82)	0.74 (0.34, 1.60) b
pトレンド			0.735			0.010	0.289

アルコール消費量が5.0–9.9グラム/日である場合、RAの発生リスクが低下 (HR=0.78, 95% CI: 0.61–1.00)。

ビールの消費がRAリスクの低下と関連し、ワインやリキュールの消費は有意な関連が見られなかった。

Arthritis Rheumatol. 2014 August ; 66(8): 1998–2005.

長期的な適度なアルコール摂取（特に1日5.0～9.9g程度）は、女性のRA発症リスクをやや低減する可能性が示唆されました。

ただし、因果関係や他集団での再現性の検証が今後の課題です

## 飲酒とRA発症リスク

Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies

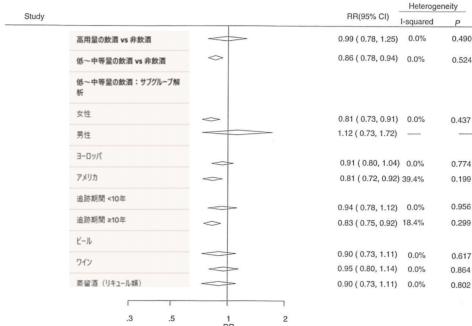


Figure 2 Adjusted relative risks of rheumatoid arthritis for the high alcohol consumption versus no alcohol consumption and low to moderate alcohol consumption versus no alcohol consumption.

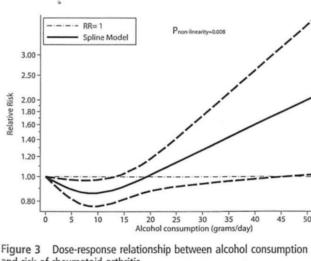


Figure 3 Dose-response relationship between alcohol consumption and risk of rheumatoid arthritis.

### 結論

低～中程度のアルコール摂取は、RAリスクを低下させる予防効果がある可能性がある。  
ただし、この効果は用量および摂取期間に依存し、消費量が増えるとリスクが高まる。

Jin Z, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1962–1967.

左図：低～中程度アルコール摂取は非摂取に比べてRA発症リスクが有意に低下しました（RR: 0.86, 95%信頼区間: 0.78–0.94）。

右図：アルコールを全く摂取しない場合と比較して、摂取量が3g/日でRR 0.93 (95%信頼区間: 0.88–0.98) 、9g/日でRR 0.86 (0.76–0.97) 、12g/日でRR 0.88 (0.78–0.99) 、15g/日でRR 0.91 (0.81–1.03) と、低～中程度の摂取でRAリスクが低下します。

しかし、30g/日ではRR 1.28 (0.94–1.73) とリスクがむしろ上昇傾向となり、U字型またはJ字型の非線形関係が示唆されます（非線形性p=0.008）。

つまり、少量から中等量のアルコール摂取はRAリスク低減と関連しますが、多量摂取ではその効果がなくなり、逆にリスクが上昇する可能性があることが示されています

飲酒とRA発症の因果関係

適量の飲酒はRA発症に関連はしないかも

喫煙とRAの因果関係

## 喫煙状態や喫煙量がRA発症リスクに与える影響

### Smoking Intensity, Duration, and Cessation, and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Women

喫煙状況	RA発症数	年齢調整相対リスク (RR) [95%信頼区間]	多変量調整相対リスク (RR) [95%信頼区間]
喫煙経験なし	240	1.00 (基準)	1.00 (基準)
過去に喫煙	283	1.47 (1.23-1.76)	1.44 (1.20-1.73)
現在喫煙中	157	1.43 (1.16-1.75)	1.49 (1.20-1.84)
喫煙経験あり 合計	440	1.49 (1.28-1.75)	1.46 (1.24-1.71)

パック年（喫煙量）の影響

パック年（累積喫煙量）	RA発症数	年齢調整RR [95%CI]	多変量調整RR [95%CI]
0（非喫煙）	240	1.00 (基準)	1.00 (基準)
1-9	98	1.19 (0.94-1.50)	1.17 (0.92-1.48)
10-19	86	1.53 (1.19-1.97)	1.51 (1.17-1.95)
20-29	75	1.61 (1.23-2.11)	1.57 (1.20-2.06)
30以上	181	1.89 (1.56-2.29)	1.84 (1.51-2.25)

喫煙本数（1日あたり）

1日あたりの本数	RA発症数	年齢調整RR [95%CI]	多変量調整RR [95%CI]
0（非喫煙）	240	1.00 (基準)	1.00 (基準)
1-14	85	1.28 (1.01-1.62)	1.26 (0.99-1.61)
15-24	87	1.58 (1.25-2.01)	1.55 (1.22-1.98)
25以上	63	1.80 (1.39-2.33)	1.77 (1.36-2.32)

・アメリカの「Nurses' Health Study」に参加した  
103,818人の女性(1976~2002年)を対象

・期間中に680人が新たにRAと診断され、  
パック年 = (1日の喫煙本数 ÷ 20本) × 喫煙年数

#### 例

- 1日20本 (=1箱) × 10年間 → 10パック年
- 1日10本 (=0.5箱) × 20年間 → 10パック年
- 1日40本 (=2箱) × 15年間 → 30パック年

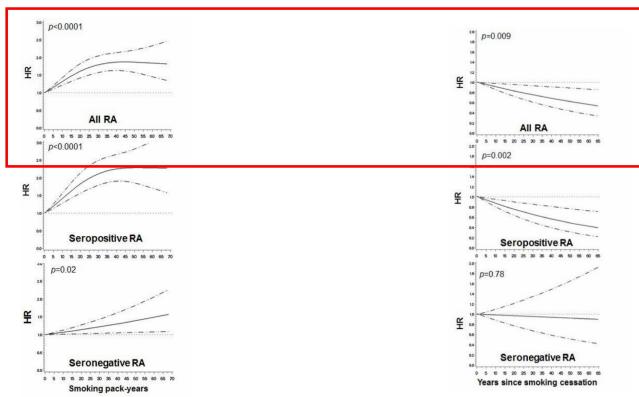
The American Journal of Medicine (2006) 119, 503-511

喫煙経験者は非喫煙者に比べてRA発症リスクが約1.5倍高い。

喫煙量（パック年・1日あたりの本数）が多いほど、RAリスクは増加する  
(用量反応関係)

## 喫煙、禁煙とRA発症の関係

Impact and timing of smoking cessation on reducing risk for rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Studies



喫煙の累積量が多い女性ほど将来の血清反応陽性RA発症リスクが高くなるが、一定量(約30–35 pack-years)でリスク上昇は頭打ちになる。血清反応陰性RAではこうした関連はみられない。

喫煙中止は将来的な血清反応陽性RAのリスクを徐々に低下させる効果がある。  
長期間(30年以上)の禁煙で大幅なリスク低下がみられるが、非喫煙者と同等にはならず、残存リスクが続く可能性がある。  
血清反応陰性RAでは、禁煙の影響がほとんど見られない。

Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 July ; 71(7): 914–924.

喫煙量が多いほど、関節リウマチ発症のリスクは高くなり、禁煙しても非喫煙者の発症率より発症率が高くなります。

## 妊娠中の母親の喫煙(胎児期曝露)とRA発症リスク

### Passive Smoking Throughout the Life Course and the Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Adulthood Among Women

アメリカの大規模前向きコホート「Nurses' Health Study II」から約9万人の女性が対象。約28年間にわたる追跡期間中に、532人のRA発症例(うち66%が血清陽性RA)が確認されました。

RAケース数 / 人年	基本モデル*	+共変量**	+成人の個人喫煙および共変量 (従来型) ^	制御直接効果^
母親の喫煙なし	325 / 1,524,879	1.00 (基準)	1.00 (基準)	1.00 (基準)
母親の喫煙あり	153 / 578,896	1.23 (1.02, 1.49)	1.25 (1.03, 1.52)	1.14 (0.92, 1.41)
不明 / 欠損	54 / 236,559	1.03 (0.77, 1.37)	1.04 (0.78, 1.39)	0.98 (0.73, 1.32)

年齢、母親および父親の教育、職業、家の所有状況、出生州、リウマチ性関節炎の家族歴、成人の個人喫煙バック年数、幼少期の親の喫煙、成人の受動喫煙(18歳以降の喫煙者との同居年数)およびその先行共変量を調整。

Yoshida K, et al. Arthritis Rheumatol. 2021 December ; 73(12): 2219–2228. doi:10.1002/art.41939

母親の喫煙歴のない場合のリウマチ発症リスクを1とした場合、母親の喫煙歴がある場合は発症リスクが1.23倍に増加します。

妊娠中の母親の喫煙(胎児期曝露)がリウマチ性関節炎(RA)の発症リスクに与える影響を示しています。

## 受動喫煙曝露とリウマチ発症リスク

### Passive Smoking Throughout the Life Course and the Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Adulthood Among Women

アメリカの大規模前向きコホート「Nurses' Health Study II」から約9万人の女性が対象。約28年間にわたる追跡期間中に、532人のRA発症例(うち66%が血清陽性RA)が確認されました。

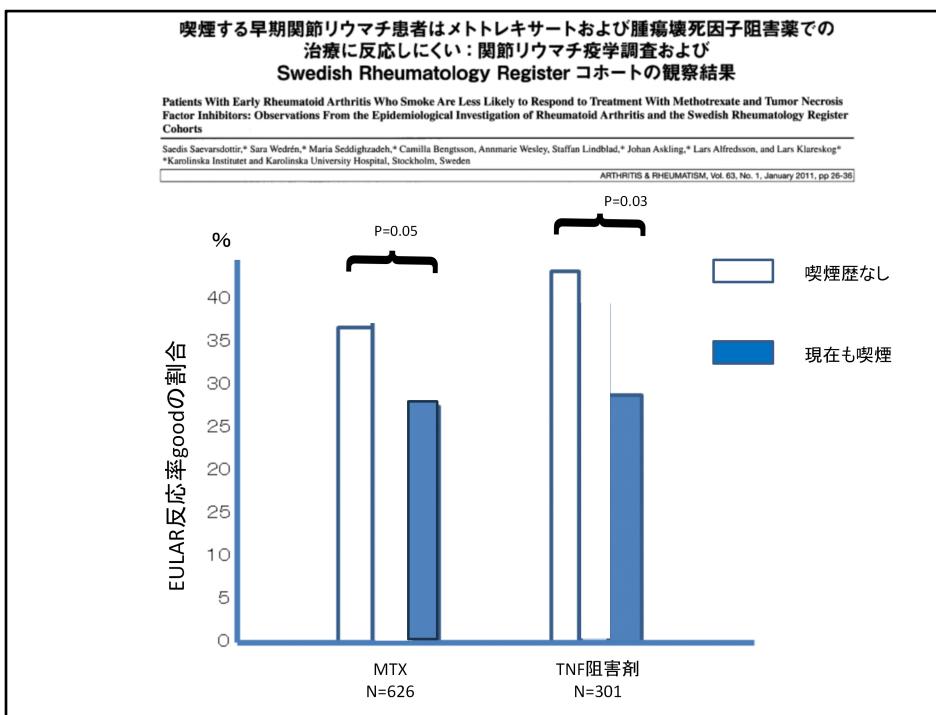
曝露カテゴリー	症例数	調整後ハザード比 (HR)	95%信頼区間 (CI)
受動喫煙なし	基準	1.00	基準
受動喫煙あり（全体）	—	1.30	1.10 – 1.50
小児期のみ曝露	—	1.10	0.90 – 1.30
成人期のみ曝露	—	1.35	1.15 – 1.55
小児期 + 成人期曝露	—	1.50	1.25 – 1.75

☑ 結果として、成人期曝露と 小児期 + 成人期曝露 で有意にリスクが上がることが示されています。  
小児期のみでは統計的に有意なリスク上昇は認められません。

年齢、母親および父親の教育、職業、家の所有状況、出生州、リウマチ性関節炎の家族歴、成人の個人喫煙パック年数、幼少期の親の喫煙、成人の受動喫煙(18歳以降の喫煙者との同居年数)およびその先行共変量を調整。

Yoshida K, et al. Arthritis Rheumatol. 2021 December ; 73(12): 2219–2228. doi:10.1002/art.41939 ChatGPT

受動喫煙なしを1とすると受動喫煙あり（全体）では1.30倍、小児期から成人期まで暴露されると1.5倍のリウマチ発症のリスクが増大します。



### 喫煙がリウマチ治療に影響する

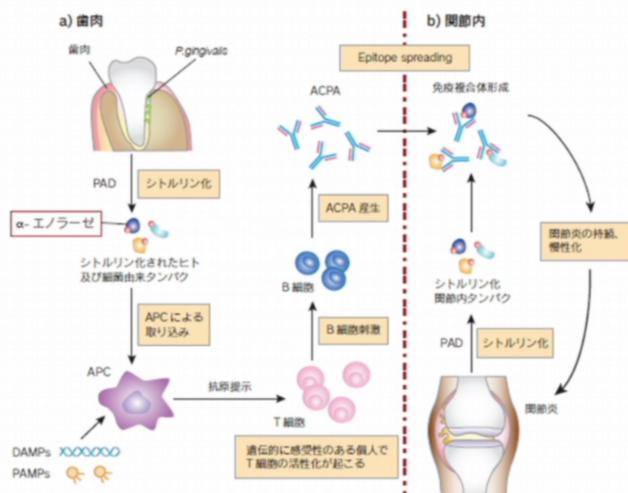
喫煙歴のある人は、ない人に比べて、ヨーロッパリウマチ学会の薬剤反応性基準で良好に反応した患者の割合は低い、つまり、メトトレキサート（MTX）や生物学的製剤（TNF阻害剤）などの治療の反応性が低いという結果が出ています。

### 喫煙とRAの因果関係

喫煙歴、受動喫煙歴はRA発症と関連  
喫煙患者はRA治療薬の効果が減少する

歯周病とRA発症の因果関係

## ACPA産生の機序（歯周病菌との関連）



大村 医学のあゆみ 256巻(12) 1187-1191 (2016)

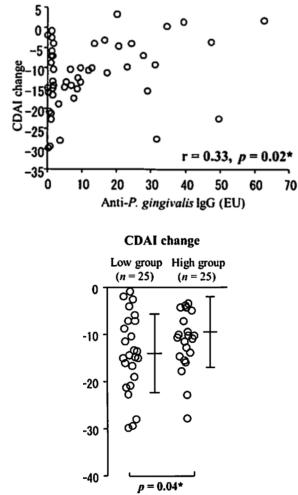
歯周病菌 (*p.gingivalis*) に感染し歯周病を発症するとPAD (Peptidyl arginine deiminase) という酵素にてシトルリン化された蛋白が産生されます。このシトルリン化された蛋白は生体にとって異種のタンパクなので、これに対する抗体 (ACPA) が産生されます。

抗CCP抗体に代表されるACPAは関節内において滑膜炎を惹起します。

抗CCP抗体は関節リウマチ (RA) の発症と病状の進行に深く関係しています。

## 歯周病菌と生物学的製剤治療反応性

The serum immunoglobulin G litres against *Porphyromonas gingivalis* as a predictor of clinical response to 1-year treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: A retrospective cohort study



**Table 2.** Significance of the association of the baseline serological characteristics with the CDAI changes after 1-year treatment with bDMARDs in 50 patients with RA.

Baseline characteristics	Beta	(95% CI)	p-value
CRP, mg/dl	-0.05	(-1.09 to 0.78)	.74
RF, IU/ml	0.59	(-0.02 to 0.03)	.08
Anti-CCP IgG, U/ml	-0.20	(-0.03 to 0.004)	.15
Anti-agalactosyl IgG, AU/ml	-0.60	(-0.03 to 0.003)	.10
NETs, EU	-0.09	(-4.47 to 2.25)	.51
PAD-4, ng/ml	-0.16	(-2.90 to 0.67)	.21
Anti-PPAD IgG, EU	0.02	(-3.08 to 3.50)	.90
Anti- <i>P. gingivalis</i> IgG, EU	0.45	(0.10 to 0.39)	.002*
Anti- <i>A. actinomycetemcomitans</i> IgG, EU	-0.02	(-5.37 to 4.55)	.87

*P.Gingivalis*抗体高値群は低値群に比べて生物学的製剤

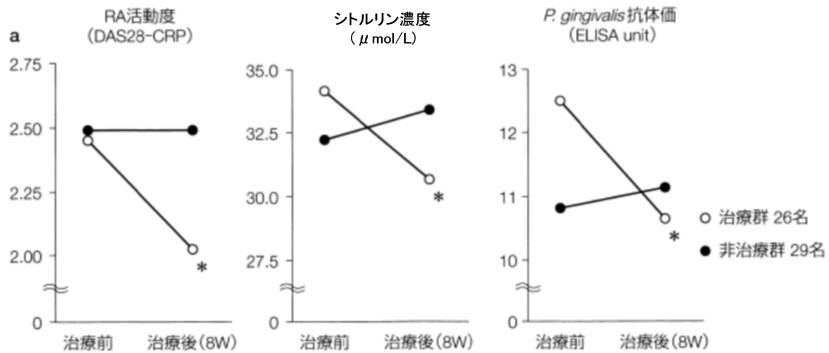
反応性が悪い

*P.Gingivalis*の抗体値が生物学的製剤の反応性予測因子

Kobayashi T, et al. Modern Rheumatology. 33,2023,918-927

歯周病の病原菌である*Prophyromonas gingivalis*感染がある関節リウマチ患者では生物学的製剤治療の反応性が悪いというデータです。

### 歯周病治療とRA活動性



歯周病治療前後の RA患者の DAS28 CRP とcitrulline 血清濃度および *P.gingivalis*に対する血清抗体値の変化(平均値)

小林哲夫 他 炎症と免疫;26(1):8–13, 2018

歯周病を起こす病原菌 (*P.gingivalis*) による蛋白のアルギニンがシトルリンに変化することにより、シトルリンに対する抗体（抗CCP抗体）が産生されます。

抗CCP抗体は関節リウマチ (RA) の発症と病状の進行に深く関係しています。歯周病の治療を行った結果、歯周病菌 (*P.gingivalis*) の抗体値が低下し、それに伴ってシトルリン化蛋白濃度の低下、RA活動度の改善がみられています。

### 歯周病とRA発症の因果関係

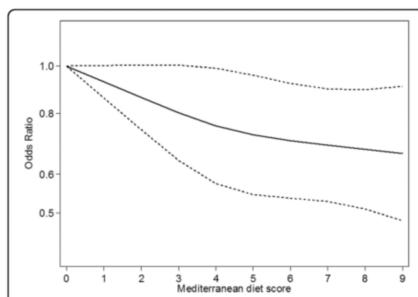
歯周病があると関節炎が悪化し、  
治療反応性が悪くなる可能性あり

食事と関節リウマチ

## 地中海式食事(Mediterranean diet)と関節リウマチ(RA)発症リスクの関連

Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study

RA新規発症患者1,721人(症例群)と、年齢・性別・居住地でマッチングされた対照者3,667人。



**Fig. 1** Dose-response odds ratio for risk of rheumatoid arthritis (RA) by the Mediterranean diet score as defined according to Trichopoulou et al. [17] among 1721 patients with RA and 3667 controls. Adjusted for smoking, physical activity, education level, body mass index (BMI), energy intake and use of supplements. Dotted lines correspond to 95% confidence intervals

地中海式食事スコアとRAリスクとの関係を示す  
用量反応カーブスコアが高いほど、RAの発症リスクが低下する傾向が見られました。

Johansson et al. *Arthritis Research & Therapy* (2018) 20:175

RA患者の24.1%が地中海式食事の高スコア群（6–9点）、対照群では28.2%。高スコア群はRA発症リスクが21%低下（調整オッズ比 OR = 0.79、95% CI: 0.65–0.96）。

性別で分けると、男性では効果が顕著（OR = 0.49）、女性では有意な関連なし（OR = 0.94）。

血清陽性（RF陽性、ACPA陽性）のRAでリスク低下が見られたが、陰性RAでは関連なし。

## コーヒー摂取習慣はメタボ発症に抑制的に働く

**Coffee consumption may suppress development of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis—TOMORROW study**

**Table 1.** Demographic and subject characteristics.

	RA	Control	P-value
n	171	173	-
women	145 (85)	148 (86)	.88
Age (years)	59 (48.7)	58 (47.6)	.38
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.8 (19.4, 23.9)	22.0 (20.3, 24.0)	.30
Waist circumference (cm)	80.2 (73.0, 86.3)	80.3 (74.1, 86.8)	.74
Smoking	51 [30]	23 [13]	<.001
Drinking habit	78 (46)	94 (54)	.13
Exercise habit	32 [19]	78 (45)	<.001
HT medication	7 [4]	8 [5]	1.00
DL medication	14 [8]	20 [12]	.37
DM medication	3 [2]	0 (0)	.12
SBP (mmHg)	130 (117, 146)	118 (98, 133)	<.001
DBP (mmHg)	77 (68.5)	72 (66.8)	.001
TG (mg/dl)	79 (61, 107)	75 (59.9)	.005
HDL-chol (mg/dl)	67 (55.78)	68 (59.83)	.06
FBS (mg/dl)	82 (78.99)	88 (83.93)	<.001
Anti-CCP-positive	141 (83)	5 [3]	<.001
RA duration (years)	10.2 (5.1, 19.1)	-	-
csDMARD use	156 (91)	-	-
bDMARD use	101 (59)	-	-
GC use	82 (48)	-	-
GC dose (mg/day)	1.0 (0.0, 3.0)	-	-
mHAQ-DI	0.25 (0.00, 0.75)	-	-
DAS28-ESR	3.33 (2.31, 4.28)	-	-
Coffee intake (g/1000 kcal)	101 [31, 226]	109 [37, 239]	.45
No intake<1 cup/day	21 [12]45	13 [8]42	.26
cup/day≥1 cup/day	[26]/105 (61)	[24]/118 (68)	-

Age, height, weight, BMI, WC, SBP, DBP, TG, HDL-chol, BS, RA duration, GC dose, mHAQ-DI, DAS28-ESR, and coffee intake (g/1000 kcal) are shown as median (interquartile range). Other categorical data are shown as number of subjects (percentage). Age, smoking, drinking habit, exercise habit, and medications for HT, DL, and DM were assessed in 2010.

### 【方法】

2010年に開始された前向きコホート研究（TOMORROW研究）より、RA患者208人と年齢・性別を一致させた非RA対照群205人のデータを解析。MetSの構成要素（血圧、脂質代謝、血糖代謝、腹囲）を2017年まで追跡し、2011年に食事調査を実施。2010年時点でのMetSがなかった参加者を対象に、MetS発症に対する共変量の影響をCox比例ハザードモデルで評価した。

### 【結果】

- RAそのものはMetSの発症と有意な関連を示さなかった（HR: 0.86, 95%CI: 0.51–1.46）。
- RA患者において、コーヒーを習慣的に摂取している群（1日未満あるいは1日1杯以上）は、摂取しない群に比べて有意にMetSの発症リスクが低かった（<1杯/日: HR 0.24, >1杯/日: HR 0.25）。
- コーヒーの種類（フィルター、インスタント、デカフェ）を含めた総摂取量が1杯/日を超えると、MetS発症リスクがさらに低下していた（HR 0.33）。
- 栄養素や他の食品摂取との関連は明確でなかった。

### 【結論】

- RAはMetSの発症と有意な関連を示さなかった。
- RA患者におけるコーヒー摂取習慣は、MetSの発症抑制と関連している可能性がある。

Modern Rheumatology. 35, 2025, 650–657

この研究は関節リウマチ患者を非関節リウマチ患者と比較してメタボが多いか、メタボになるリスク因子を調査したものです。

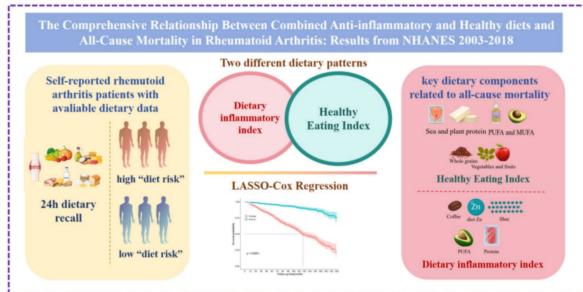
この研究の結果だけの結論で、今後の研究結果を待たなければなりませんが、非関節リウマチ患者とメタボの発症に差がありませんでした。

また、コーヒーを毎日1杯以上飲む方が飲まない方と比較してメタボになる率が低い結果でした。

だからと言ってコーヒーが健康に良いとは言っていません。あくまで、研究結果の一端を表しております。

## 関節リウマチ患者における食事パターンと全死因死亡率の関連

The comprehensive relationship between combined anti-inflammatory and healthy diets and all-cause mortality in rheumatoid arthritis: results from NHANES 2003–2018



対象：米国NHANES 2003–2018データを用いた関節リウマチ（RA）患者2,069人。

主な評価点：

- 食事の健康度 (Healthy Eating Index-2015, HEI-2015)
- 食事の炎症性 (Dietary Inflammatory Index, DII)

HEIが高く、DIIが低い食事 (=健康的かつ抗炎症的)をとっていた人は、死亡リスクが30%低下 (HR = 0.70, 95% CI: 0.53–0.92, P = 0.01)

全死因死亡に関連する12の食事成分

Healthy Eating Index; 果物、全粒穀物、野菜、海産植物タンパク質、食物繊維、多価不飽和脂肪酸(PUFA)、タンパク質、亜鉛(Zn)

Dietary inflammatory Index; カフェイン、飽和脂肪酸、精製穀物

Wang et al. Arthritis Research & Therapy (2024)  
arthritis-research-therapy.2024.126002

健康に良い食品をとり炎症状態を悪化させる食品を控えていたリウマチ患者さんは死亡リスクが30%低下したという報告です。

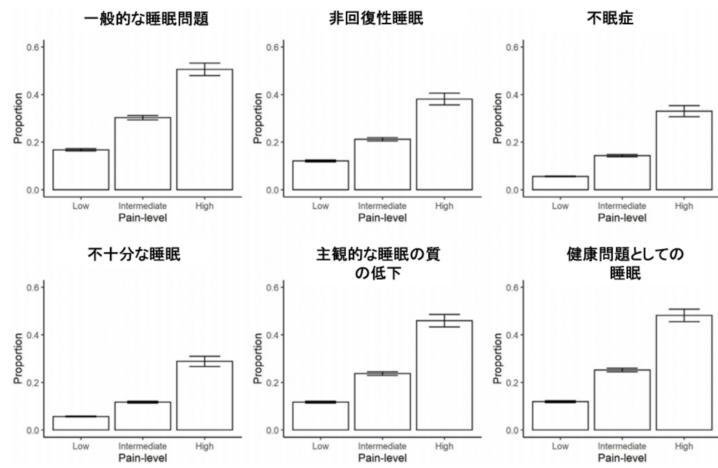
食事と関節リウマチ

健康的な食生活が関係

睡眠と関節リウマチ

## 疼痛と睡眠

Sleep problems in rheumatoid arthritis over 12 years from diagnosis: results from the Swedish EIRA study



すべての睡眠問題において、疼痛が強いほど問題の頻度が高い傾向が見られました

Lyne L, et al. RMD Open 2022;8:e001800. doi:10.1136/rmdopen-2021-001800 改変

## 睡眠と疾患活動性、うつ状態

### Rheumatoid arthritis and sleep quality

RA患者の睡眠の質に関するデータ  
Pittsburg指数を用いて良好な睡眠(指数5以下)と睡眠障害(指数5以上)を持つ患者の比較

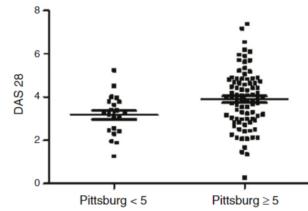


Fig. 1 – Comparison of DAS-28 (ESR) according to sleep quality measured by Pittsburg index ( $p=0.01$ ; Mann Whitney). Comparison of ESR with  $p=0.12$ ; global VAS with  $p=0.43$ ; number of swollen joints with  $p=0.31$ ; number of painful joints with  $p=0.005$ .

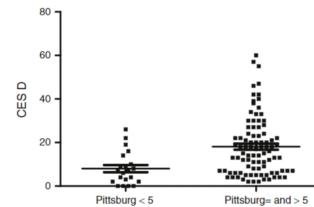


Fig. 2 – Association study of depression measured by CES-D and sleep quality measured by Pittsburg index ( $p=0.0005$ ).

睡眠の質が悪い患者( $PSQI \geq 5$ )は、  
DAS-28スコアが高く、疾患活動性がより高い

睡眠の質が悪い患者( $PSQI \geq 5$ )は、  
CES-Dスコアが高く、うつ症状がより強い

Goes ACJ, et al Rev Bras Rheumatol 2017;57(4):294–298

Pittsburg指数を用いて良好な睡眠（指数5以下）と睡眠障害（指数5以上）を持つ患者の比較すると  
睡眠の質が悪い患者では疾患活動性（DAS28）が高く、うつ症状（CESD）がより強い結果でした

## 睡眠と関節リウマチ

良好な睡眠のためには疾患活動性を  
コントロールする必要がある

関節リウマチの性差

## TNF阻害薬の性差による治療反応性

**Sex differences in treatment response in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitor: a cohort study from the DANBIO registry**

### デンマークの全国的コホート研究

初めてTNFi治療を開始したRA患者を対象とし、性別による全体および年齢別の治療反応を4か月および12か月で比較した。

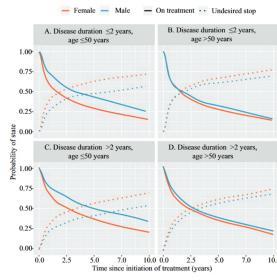


Table 4. Hazard ratios (with 95% confidence intervals) for treatment termination comparing males to females.

	Year 0 to 1	Year > 1 to 3	Year > 3 to 5
HR (95% CI)	0.84 (0.77; 0.93)	0.86 (0.78; 0.95)	0.84 (0.72; 0.99)
HR adjusted (95% CI)	0.82 (0.73; 0.92)	0.84 (0.74; 0.95)	0.75 (0.62; 0.91)
HR adjusted + pain (95% CI)	0.84 (0.75; 0.94)	0.84 (0.74; 0.95)	0.70 (0.63; 0.82)
HR adjusted + fatigue (95% CI)	0.89 (0.78; 1.01)	0.9 (0.78; 1.05)	0.87 (0.68; 1.10)

Table 5. Reasons for termination of treatment with first tumour necrosis factor inhibitor for females and males by time since treatment initiation.

Sex	0 to 4 months		> 4 to 12 months		> 1 to 5 years	
	Female (N = 1025)	Male (N = 298)	Female (N = 1446)	Male (N = 478)	Female (N = 2331)	Male (N = 781)
No effect	411 (40.1)	129 (43.2)	733 (50.7)	252 (52.9)	671 (29.8)	195 (25.0)
Infection	20 (2.0)	5 (1.7)	19 (1.3)	6 (1.3)	49 (2.1)	20 (2.6)
Cancer, death	8 (0.8)	3 (1.0)	34 (2.4)	11 (2.3)	106 (4.5)	50 (6.4)
Other adverse events	450 (43.9)	91 (30.5)	335 (23.2)	71 (14.9)	316 (13.6)	94 (12.0)
Remission, pregnancy desire, surgical procedure	6 (0.6)	5 (1.7)	35 (2.4)	9 (1.9)	172 (7.4)	76 (9.7)
Others	92 (9.6)	49 (16.1)	156 (10.8)	61 (12.8)	292 (12.5)	90 (11.5)
Missing	32 (3.1)	11 (3.7)	134 (9.2)	67 (14.0)	725 (31.1)	256 (32.8)

女性は男性と比較して、TNFi治療開始後のEULAR良好反応を達成する確率が14%低く、CRPと関節腫脹数の減少が男性の方が大きいことが示された。さらに、50歳未満の患者では副作用の頻度が高いため、治療中止のリスクが増加。

Scand J Rheumatol 2025;00:1-11

女性は男性と比較して、TNFi治療開始後のEULAR良好反応を達成する確率が14%低く、CRPと関節腫脹数の減少が男性の方が大きいことが示された。さらに、50歳未満の患者では副作用の頻度が高いため、治療中止のリスクが増加。

## 関節リウマチにおける性差に関する論文

### 1. Sex Differences in Pain and Quantitative Sensory Testing in Patients With Rheumatoid Arthritis (2023)

2023年に発表された研究では、RA患者における痛みの強さと感覚閾値について、男女の違いを定量評価しています。

- 主なポイント：

- 女性は男性よりも痛みの強さを強く訴え、関節部位だけでなく非関節部にも感受性が高い。
- 痛みの認知には末梢および中枢神経系の性差が影響している可能性あり [academic.oup.com/rheumatology/article/52/11/2033/5803333](https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/11/2033/5803333)。
- 性別による痛み評価の違いは、臨床治療判断にも影響を及ぼし得ると指摘。

### 2. Sex differences in clinical characteristics and their influence on clinical outcomes in an observational cohort of RA patients (Korean KORONA, 2020)

韓国のコホート研究（KORONA）では5,376名のRA患者を基に、性別による臨床特徴や治療反応の違いを分析しています。

- 主なポイント：

- 女性は男性より疾患活動性（DAS28）や生活機能障害（HAQ）が高く、痛み・主観的スコアも悪い。
- 男性は間質性肺疾患や心血管疾患・糖尿病が多く合併。
- 活動性疾患のサブグループでは、女性は寛解に至る割合が高いと報告 [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444441/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444441/)。

### 3. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study (2009)

大規模国際コホートQUEST-RAによる性差評価。

- 主なポイント：

- RA患者の約70%以上が女性。女性は寛解率が低く、疾患活動性の指標でも男性より不利な傾向。
- 女性はSJC（腫脹関節数）が0-1の場合でも痛みや疲労など主観的スコアが高く、測定バイアスの可能性あり。
- 性差はホルモンや行動要因（喫煙など）が影響している可能性あり。

女性は男性に比べ、痛みを強く訴え、疾患活動性や生活機能障害が強く、治療による寛解率が低い傾向があるようです。

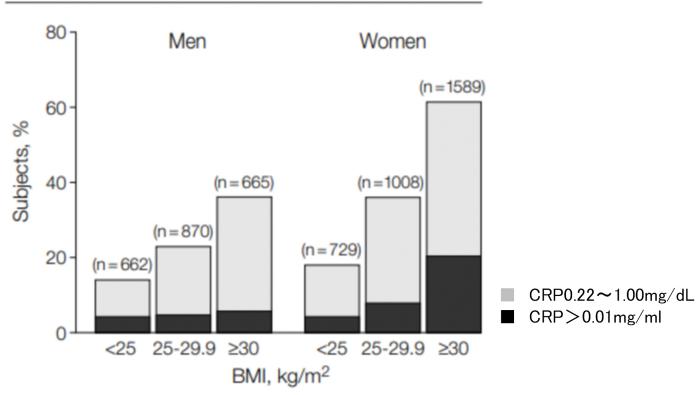
### 関節リウマチの性差

男性に比べて女性の方が  
疾患活動性が高く、痛みを強く訴え、  
治療抵抗性である

肥満と関節リウマチ

## 肥満は血清CRPを上昇させる

Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults



ヒトの脂肪組織はIL-6を産生  
炎症性疾患を持たないことが推測できる17歳から39歳を対象

Visser M, et al. JAMA. 1999 Dec 8;282(22):2131-5

ヒトの脂肪組織はIL-6を産生することが判っています。

特に女性で顕著です

「肥満や過体重の人ほど、低度の全身性炎症（CRP上昇）を有している人が多い」という疫学的事実を視覚的に示しています。特に女性において、肥満とCRP高値の関連が強いことがわかります。

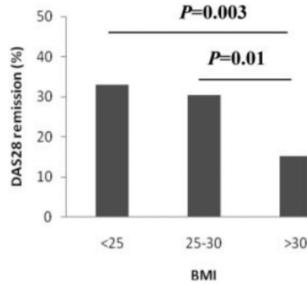
## 肥満とTNF阻害剤の反応性

$$\text{BMI値} = \frac{\text{体重(kg)}}{(\text{身長m} \times \text{身長m})}$$

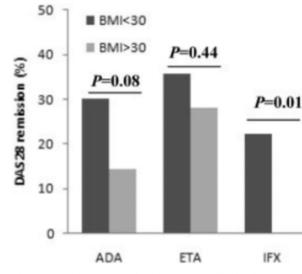
### Obesity and Reduction of the Response Rate to Anti-Tumor Necrosis Factor $\alpha$ in Rheumatoid Arthritis: An Approach to a Personalized Medicine

ELISA GEMESE,<sup>1</sup> ANTONIO CARLETTI,<sup>2</sup> MELISSA PADOVAN,<sup>2</sup> FABIOLA ATZENI,<sup>4</sup>

**Conclusion.** Obesity represents a risk factor for a poor remission rate in patients with longstanding RA treated with anti-TNF $\alpha$  agents. A personalized treatment plan might be a possible solution.



**Figure 1.** Percentage of Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) remission at the 12th month of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis patients according to body mass index (BMI) categories.

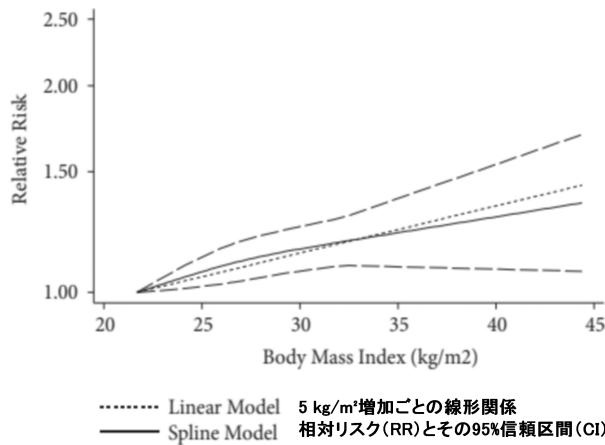


**Figure 2.** Percentage of Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) remission in obese and nonobese rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab (ADA), etanercept (ETA), and infliximab (IFX). None of the obese patients responded to IFX. BMI = body mass index.

左図：BMIが増加するに従って、寛解率が低くなっています。  
右図：ヒュミラ®（ADA）、エンブレル®（ETA）、レミケード®（IFX）とも  
BMIが30以上の肥満群で寛解率が低くなっています。

## BMIとRA発症リスク

Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis



406,584人の参加者のデータを分析。

結果、正常体重の参加者と比較して、過体重の参加者はRAリスクが1.12倍、肥満の参加者は1.23倍高いことが示された。  
BMIとRAの間には非線形の関係があり、BMIが5 kg/m<sup>2</sup>増加するごとにRAリスクが8%増加することが確認されました

BioMed Research International 2019;2019:3579081

#### 1. 肥満は関節リウマチの発症リスクを高める

- 疫学的研究では、肥満者（特にBMI 30以上）で関節リウマチの発症リスクが高まる傾向が報告されています。
- 女性では特にその傾向が強く、閉経前の女性で顕著との報告もあります。

#### 2. 脂肪組織は炎症性サイトカインを分泌する

- 肥満では脂肪組織からTNF- $\alpha$ 、IL-6、レブチンなどの炎症性サイトカインが分泌され、全身性の慢性炎症状態が誘発されます。
- これらのサイトカインはRAの発症・進展にも関与するため、炎症の素地となります。

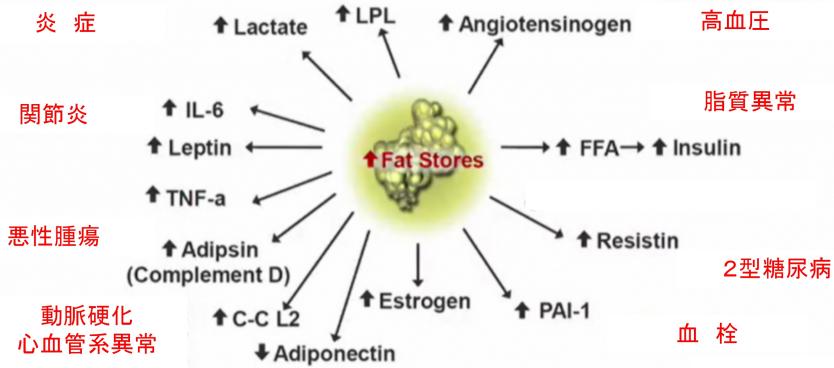
#### 3. 自己免疫反応の促進

- 肥満による慢性炎症は、免疫系のバランスを崩し、自己免疫反応の誘発を助長する可能性があります。
- 特に抗CCP抗体陽性RAとの関連が指摘されています。

#### 4. 生活習慣因子との関連

- 肥満は運動不足、食生活の乱れと関連しており、これらもRA発症リスクに影響を与える可能性があります。

## 肥満による臓器障害

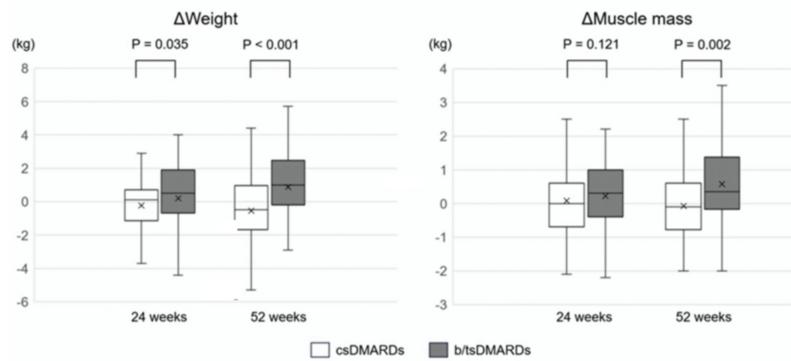


Bray, G. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2583-2589.  
Eckel RH, et al. *Lancet.* 2005;365:1415-1428.  
Slide: Aronne LJ after Dr. G. Bray. ©2007

脂肪組織の増加にて様々な異常が起こる可能性があります。

## 分子標的治療による体重・筋肉量の増加

Biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs improve body composition in rheumatoid arthritis patients more than conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs: Results from the PRESENT study



- bDMARDs/tsDMARDs群では、除脂肪体重および骨格筋量の増加がみられた。
- 一方、csDMARDs群では体組成の改善は限定的であった。
- bDMARDs/tsDMARDsは、筋肉減少（サルコペニア）や悪液質（リウマチ性悪液質）のリスクを低下させる可能性が示唆された。

Int J Rheum Dis. 2024 Oct;27(10):e15371.

分子標的薬（生物学的製剤やJAK阻害薬,b/tsDMARDs）による治療は、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（MTXやTACなど、csDMARDs）による治療に比べて筋肉量の増加、結果として体重増加をもたらします。結果としてサルコペニア（筋力低下による身体機能の低下状態）を改善させることになります。

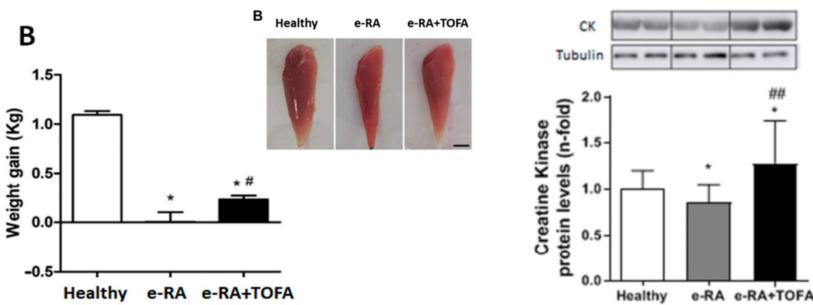
## JAKはサルコペニアを改善させJAKによるCPK上昇

### Effects of Tofacitinib on Muscle Remodeling in Experimental Rheumatoid Sarcopenia

実験的リウマチ性関節炎(e-RA)モデルを用いて、14匹のウサギに対してTOFAを投与し、筋肉の組織学的、分子生物学的変化を観察

TOFAは体重や筋肉の断面積を増加させ、筋肉のタイプII纖維の減少を抑制しました。

筋肉内のクレアチニンキナーゼ(CK)の増加は、TOFA治療後の筋肉の増加を示す有用なマーカーであることが示された。



Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 13181. <https://doi.org/10.3390/ijms241713181>

ウサギの実験的リウマチ性関節炎のモデルを用いてJAK阻害剤であるトファシチニブ(TOFA、ゼルヤンツ<sup>®</sup>)を投与し筋肉が増加することを示したスライドです。

TOFAは、体重や筋肉の断面積を増加させ筋肉の減少を抑制しました。

25.10.2 関節リウマチと合併症



次回の予告です

10月2日(木)PM 2時～3時

テーマ

関節リウマチと合併症