

関節リウマチと心疾患

日本大学血液膠原病内科准教授

原 岡 ひとみ

(聞き手 池脇克則)

1. 関節リウマチ (RA) と心疾患について
心機能の低下 (拡張能、収縮能) にRAが関与しているのでしょうか。
2. IL-6 と心疾患について
IL-6 のサイトカインと心機能や心疾患との関係はありますか。

<鹿児島県開業医>

池脇 原岡先生、膠原病が心血管疾患のリスクを高めることが知られていますが、膠原病と心臓との関係についての質問をいただきました。

最初の質問は関節リウマチ (RA) と心疾患についてですがいかがでしょうか。

原岡 RAの患者さんと心疾患についての歴史を簡単に少しだけお話しさせていただきます。1962年に、初めて心臓病変の既往のないRAの患者さんの剖検例についての報告がありました。一般集団と比較しましたところ、なんと20%以上の患者さんの心筋に炎症、細胞浸潤があることがはっきりしまして、RAにおける心血管病変の危険性について最初の警鐘となりました。

1990年代に入りますと、大規模な疫学調査がいろいろ行われるようになり、RAの心血管病変による標準化死亡率も、一般集団と比較して1.28~3倍と、幅はありますが、そういう報告もあり、生存期間も5~10年短いことが報告されました。

池脇 RAが何かの炎症状態で、それが心筋の細胞浸潤ですとか、あるいは血管の何か変化を及ぼすのですか。

原岡 そうですね。また、心血管病変とRAの死因の関連について、メタ解析などがたくさん行われてきて、RAの心血管病変による標準化死亡率は1.59倍であり、一般集団に比べて有意に増えていることが示されました。さらに2010年ですけれども、ピーターら

が2型糖尿病の患者さんとリウマチの患者さんの心血管イベントの発症について、3年間、前向きを検討を行いました。そしてなんと2型糖尿病の患者さんの心血管イベントの発症率とリウマチの患者さんの発症率がほぼ同等であったと報告しました。私たちはこれはたいへんなことだということを改めて認識したのです。

池脇 ちょっと先走った質問になるかもしれませんが、RA自身の持つ炎症がリスクを高めているのか、あるいは治療薬でステロイドも使いますよね。そのあたりは何か整理されているのですか。

原岡 RAの炎症が動脈硬化性の病変ならびに心筋に対する病変への進展に関与します。いわゆる高サイトカイン血症の状態です。また、薬剤も、ステロイドを使うことが非常に心臓のイベントを増やすという報告もありますし、抗リウマチ薬NSAIDの副作用などの可能性もあるかもしれません。ただ、最近ではRA治療に対して、パラダイムシフトを起こした生物学製剤は、心血管イベントを減らしているという報告が相次いでなされています。そしてRAの全体的な死亡率も低下させているという報告もあります。ですから、様々な薬の影響、そして、RAそのものの炎症が心血管病変には絡んでいると考えています。

池脇 RAの患者さんではリスクが

高い。しかも、RAの活動性を抑える治療がそういったイベントを減らすところまで、エビデンスがあるということですね。

原岡 そうですね。ただ、注意しなければいけないことは、RAの患者さんの心血管病変のイベントというのは、特に例えば冠動脈病変などは非常に無症状のことが多い。いわゆる胸痛で発症するのではなくて、何となく別の症状で出ていることが多いために、発症したのちに治癒することが非常に難しく、致死率も高くなるという報告もあります。ですから、無症状の心筋梗塞であったりとか、要するに突然死、そういうことが非常に多いと欧米では報告されていて、日本でもこれからまたいろいろな報告が出てくると思います。

池脇 今回の質問は、特にRAで心機能が低下することに関してどうでしょうかということですね。

原岡 全体的に心病変は、例えば心筋梗塞であったりとか、心不全であったりとか、不整脈であったりとか、そういうものが主なものであるのです。心臓の収縮能に関してまずお話ししますと、これにはいろいろな意見がありまして、メタ解析をしたものはないのですけれども、収縮能は正常なのだけども心不全の発症がすごく高いことが報告されました。そのようなRA患者さんの多くに拡張機能障害が認めら

れました。そこで、全く心症状のない患者さんで心機能を心エコーで分析したところ、4割以上の方、多いところでは7割ぐらいの方が拡張機能障害があると報告されました。

ただ、収縮能に関しては、炎症が高い時期には収縮能が落ちているという報告もみられています。よって、疾患活動性との関連などについてこれから整理されていくところだと思います。

池脇 循環器の領域でも、収縮能が正常のいわゆる拡張機能障害による心不全が注目されていますけれども、RAでも同じような現象があるのですね。

原岡 はい。そういう報告があり、心不全の頻度もRAの患者さんでは正常の人たちに比べて約2倍ぐらい高いといわれていまして、その原因が拡張機能の障害であったり、もちろん収縮能の障害もあると思われます。というのは、私たちの研究において、部分的な収縮能を心臓のMRIで検討したのですが、性別、年齢をマッチングさせた正常人と比べますと非常に部分的に収縮能が落ちていたのです。部分的な収縮能が落ちるといえるのは、将来的にそれが重なっていきますと、全体としてグローバルな収縮能が落ちることにつながり、心電図にはまだ出てこない段階でそういうことが起こっている可能性があることを発表させていただきました。

池脇 それはRAで特有の現象なの

ですか。

原岡 例えば糖尿病でもそういうことがあります。ですから、糖尿病とかリウマチの患者さんは、ある免疫の異常とか炎症に伴うもので部分的な機能が落ちていて、それがまだ胸痛とか心電図に現れない時点で認められ、グローバルな病変に至った場合に初めて心電図変化に出て、症状が出現し、それが虚血性心疾患になると思われれます。

池脇 RAの心機能低下は、虚血を介した低下というよりも、心筋へのダイレクトな障害と考えたほうがいいのですか。

原岡 2通りあると思うのです。炎症性サイトカインが血管をターゲットに炎症を引き起こして、それが虚血につながる場合。もう一つは、心筋そのもの、あとは心筋を支えているいわゆる細胞外マトリックスなどに、いろいろなオートクリンとかパラクリン的な炎症のサイトカインが誘発され、直接的に心筋にダメージを起こして、その結果、心臓のリモデリングを起こす。そういう2つの経路を私たちは想定しています。

池脇 二面的にダメージを与えるということですね。

原岡 そうですね。

池脇 次に、IL-6と心疾患についてですが、IL-6という炎症のマーカーで、RAに限らず、様々な膠原病で問題になってくるサイトカインなの

でしょうか。

原岡 IL-6は、炎症性サイトカインの中の一つです。IL-6というのは、皆さんご存じのように、CRPよりも先行して早期に上がり、速やかに消退するというので、CRPよりも炎症状態をより鋭敏に反映しまして、マクロファージにおいて組織因子やマトリックスのMMP3の産生、特にMMP群は、心臓などにも関係します。また、血小板の凝集能や、内皮細胞における接着分子、そういういろいろな血管の平滑筋細胞の増殖などを促進させ、動脈硬化性病変も促進させたり、プラークの破綻にも関係します。以上のことより、虚血性心疾患にIL-6は関係するのではないかと注目されています。

池脇 先ほどの質問のRAと心疾患の機序の一つとしてIL-6があると考えてもよいですか。

原岡 IL-6は関節の炎症、破壊のみならず、心筋に対して何かを起こすということで、2012年に「Lancet」に発表された論文中で、IL-6の受容体(IL-6R)の遺伝的変異で、炎症誘導能が低下した人は冠動脈のリスクが低くなったという報告がありました。さらに、トシリズマブという抗IL-6の受容体抗体を投与したりウマチ患者さん

には、冠動脈のリスクが下がったという報告があります。つまり、IL-6Rを介するシグナルの伝達が冠動脈疾患の発症に何らかの役割を果たしているだろうということまでわかっています。IL-6Rがかかわる炎症反応経路を阻害することで、心血管リスクの低減ができるのではないかとという可能性を示された報告です。

池脇 膠原病の患者さんの中ではRAが患者さんの数としては一番多いと思うのですが、IL-6と心疾患に関しては、ほかの膠原病はいかがでしょうか。

原岡 SLEの心臓病変や、SLEそのものの病態にIL-6がどのように関わっているかなどは、これからの研究の分野と考えています。先生がおっしゃったように、今は関節リウマチでIL-6とTNF α などの炎症性サイトカインが心臓に関しては非常に関係し、動脈硬化に関してはすべての疾患に関係するということで、特にリウマチの患者さんはIL-6、TNF α の血中濃度が非常に高い。このような高サイトカイン血症により、心臓病変が引き起こされるのではないかと考えられます。

池脇 どうもありがとうございます。