

標 題 : An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis  
関節リウマチの患者における地中海食事介入の実験研究

---

著 者 : L. Sköldstam, et al. (スウェーデン ウーメオ大学 食品栄養学部)

---

掲 載 誌 : Ann. Rheum. Dis. 62: 208-214 (2003)

---

要 旨 :

目 的 : 関節リウマチの患者における疾患活動性の抑制に関する地中海食事の有効性を通常の西欧食事と対比して研究すること。

方 法 : 安定した薬剤治療を受けて管理されているが、少なくとも最近2年間活動性関節リウマチであった患者を参加するように召集した。患者を地中海食事または対照食事にランダムに割当てた。処方された食事の順守を達成するために、最初の3週間は全ての患者に地中海食事または対照食事を外来患者向け病院食道で昼食と夕食として提供した。

臨床検査を開始時および3、6、12週目に実施した。複合疾患活動性指標(DAS28)、身体機能指標[健康評価アンケート(HAQ)]、生活の質に関する健康調査[短縮型36(SF36)]、および非ステロイド抗炎症薬の毎日摂取を、一次有効性変数とした。

結 果 : 開始時から研究の終わりまでに、地中海食事群の患者は(n=26)、DAS28の0.56低下(p<0.001)、HAQの0.15低下(p=0.020)、およびSF36健康調査の二次元が低下した:「バイタリティー」の11.3上昇(p=0.018)および「一年前との比較」の0.6低下(p=0.016)。

対照の患者では(n=26)、研究の終わりに有意な変化はなかった。2治療群間の相違は、試験の後半にだけ顕著であった。

結 論 : 関節リウマチの患者は地中海食事に適応することによって、炎症活性の低下および身体機能の上昇、およびバイタリティーの改善が達成された。

---

#### (はじめに)

症例 - 対照研究で、魚(1)、オリーブ油(2)、および調理野菜(3)の生涯にわたる摂取は、関節リウマチの発症と重症度に対して別々に予防作用があると示される。選ばれた地域での疫学研究が、この仮説を裏付ける。住民の食事に魚とクジラの肉が多いフェロー諸島から、関節リウマチは軽症と報告された(4)。オリーブ油の摂取量が高いギリシャ北西部では、関節リウマチの有病率は低いと報告されてきた(5)。

特定の栄養素および食品の影響を研究することの他に、食事全体に注目すべきである。7ヵ国研究以来(6)、地中海食事特にクレタ島の食事は、健康的で疾患を予防する食事と見なされてきた(7)。伝統的なクレタ島の地中海食事は、果物、野菜、穀物、および豆類の高い摂取が特徴である(8)。一般的な西欧の食事と比較して地中海食事は赤身肉が少なく魚が多い。クレタ島の地中海食事は典型的に、主な脂肪源としてオリーブ油を使用し、適度なワイン摂取も含まれる。

リウマチ専門医にとって興味をそそるのは、この種の地中海食事が新規心臓発症の再発を減らすと、冠状動脈性心疾患の二次予防で報告されたことである(9)。アテローム症の原因には炎症プロセスが含まれ(10)、リウマチ性滑膜炎の原因と明らかに類似している。アテローム性プラークの微小環境で、リウマチ性滑膜炎と同様に、マクロファージが主な炎症メディエーターで多くの増殖因子とサイトカイン作る能力を有する。

我々は、3ヵ月にわたる単一センター、ランダム並行研究を提示する。我々の知る限りこれは、クレタ島の地中海食事の関節リウマチ患者における疾患活動性抑制の有効性に関する最初の公式な研究である。

## 患者と方法

### 患者

スウェーデン南東部で人口20万人のカルマル県から患者を募集した。地域内で新たに診断した関節リウマチ症例のほぼ全てを、2ヵ所のリウマチセンターのどちらかで専門医に診てもらった。登録患者のうち研究に合った候補者300人を確認して手紙で召集し、100人が返事をした。仕事、家庭、他に毎日深い関与するため多くの人が取りやめ、他の人は排除基準で取りやめた。全ての患者は口頭および文書で、研究計画、基礎となる仮説、および参加者がいつでも何の理由でもプロジェクトから脱退する権利について知らされた。

試験対象基準は (a)1987年米国リウマチ学会基準に一致した関節リウマチ； (b)少なくとも2年の疾患期間； (c)臨床的に疾患が安定で適切な管理下にあることが必要で、試験前の最後の診察で患者のリウマチ専門医が評価して文書化する。

多くの除外基準が、患者の参加を妨げた。疾患修飾性抗リウマチ薬を3ヵ月以上、コルチコステロイドを4週間以上、そして非ステロイド抗炎症薬を10日以上変えないこと。毎日のコルチコステロイド経口投与量はプレドニゾン12.5mgを超えないこと。開始時の評価で28件による疾患活動性指標(DAS28)が $> 2.0$ であること(活動性疾患を意味する)(11)。関節リウマチ以外に治療を必要とする他の疾患が無いこと。菜食主義者の患者および既に地中海類似食事を食べている患者も除外した。

### 設定

研究は3ヵ月にわたる単一センター、ランダム並行研究に設定された。

1998年9月から2000年11月まで連続して、特に募集した患者の2から6人

のグループが、カルマル病院リウマチ部が提供する外来の復帰計画(ORP)を開始した。第2日目の開始時評価完了後に、全ての患者を通常食事の継続(対照群)または地中海食事へ変化(地中海食事群)にランダムに割当てた。ランダム化は性別に階層化し、各ブロック2から6人の患者をブロック別ランダム化した。3週間のORP中にランダム化の結果に従う昼食と夕食を患者に提供した。ORP後の残り9週間に、全ての患者は家庭に帰り日常生活に戻った。対照の患者は通常の食事を続けた。地中海食事の患者に地中海食事を続けるように指導し、自分自身で調理する必要があった。

患者の疾患修飾性抗リウマチ薬およびコルチコステロイドの1日投与量は実験中に一定とした。非ステロイド抗炎症薬の個人投与量を調整できるが、他の臨床症状と同様に記録する必要があった。患者が研究前に摂取したサプリメント(例、ビタミン、ミネラル、魚油カプセル、等)を記録した。このような付属処方全てを研究中に変化させないようにした。

## 食 事

Lorgerillらの(9)クレタ島地中海食事を、我々は関節リウマチ患者で試験したかった。オリーブ油とキャノーラ(なたね)油の両方を、食品調理、パン焼き、サラダドレッシングで認めた。キャノーラ油を基にした調理用の液体マーガリン(脂肪80%)とパンに用いるスプレッドマーガリン(脂肪40%)を患者に提供した。

スウェーデン人に合わせるため、我々は地中海食事がある面で調整した。クレタ島の食事は少量の乳製品(主にチーズとヨーグルト)しか含まないが(8)、スウェーデン人は一般的に多量の牛乳、発酵乳、他の乳製品を摂取する。乳脂肪摂取の違いを除くため、我々の地中海食事患者にはこれら食品の量を減らすかまたは低脂肪乳製品を摂取するように依頼した。

アルコール摂取に関して勧告をしなかった。ワイン中に存在するポリフェノールを補うため、緑茶または紅茶を飲むように我々は地中海食事群に奨励した。

順守を促進するために、最初の3週間は病院食堂から地中海食事を地中海食事群患者に提供した。この週の間地中海食事群の各患者は、地中海食事と調理に関する6回の講習を栄養士から受けた。ORP後に同じ栄養士と毎週電話相談ができ、3週間ごとに執務室での相談ができた。

全ての地中海食事患者は家庭での食事調理を容易にするための説明書とレシピを入手した。地中海食事と対照の両方の患者が家庭で調理する食事は(a)毎日の朝食と夕食；(b)ORP中2回の週末の食事；(c)ORPに続く残り9週間の全ての食事であった。順守をさらに促すために一部食料品を地中海食事患者に無料で提供した。つまりオリーブ油、キャノーラ油、液体マーガリン、スプレッドマーガリン、冷凍野菜、およびお茶。

対照の患者にはORP中に通常の病院食事を提供した。研究の残り自分で自分自身の実験をしないで通常の食事に戻るよう要請された。

実験食事および対照食事の順守をアンケートおよび食事歴面接で説明し、食品摂取のバイオマーカーで確認した。アンケートは食事選択を調べるように設定され、特に地中海食事の順守を研究する目的であった。食事の評価およびバイオマーカーの分析の結果を、他で示すつもりである。

## 臨床評価

研究開始時(1,2日目)、ORPの終り(3週目)、中間点(6週目)、研究の終り(12週目)に臨床検査を実施した。

4つの測定値を一次有効性変数に選んだ。

1. DAS28を疾患活動性の臨床評価に用いた。それは複合疾患活動性指標で良い識別性のある反応指標である(11)。それは28関節の圧痛と腫れ、ウェスターグレン赤血球沈降速度(ESR)、水平視覚アナログスケールによる世界的な疾患活動性の評価が含まれる。
2. 2番目の一次有効性変数は健康評価アンケート(HAQ)のスウェーデン版で(12)、身体機能を評価するために患者がそれに答える。
3. 3番目、短縮型36健康調査(SF36)のスウェーデン版を用いて、生活の質に関する健康を患者が答えた。幸福の度合いを含む多次元の健康概念をこの試験は測定する(13)。
4. 4番目の変数は、患者の非ステロイド抗炎症薬の毎日摂取量で、この1週間の平均摂取量を計算しジクロフェナック等量に変換した。

他の10測定値を二次有効性変数に選んだ。最初にDAS28スコアの4成分(11)、C反応性タンパク(CRP)の血清濃度(14)および末梢静脈血の血小板数を急性期の測定に用いた。患者はVASで自分の痛みの酷さを評価し、早朝の凝りが解消するまでの潜伏期間を評価した。機能障害の信号(SOFI)の試験は腕と脚の機能の速やかに実施できる指標で、初期の関節リウマチ患者用に開発された(15)。握力試験は手の機能と治療への反応の速やかな測定である(16)。

どのように2種類のVAS目盛りを使うか、どのように早朝の凝りを伝えるか、そしてどのようにHAQおよびSF-36のアンケートに答えるかを、看護師LMが患者に指導した。SOFI試験を理学療法士が評価し、GATを作業療法士が評価した。圧痛関節数および関節腫脹数の評価を特別に訓練した看護師が実施した。LM以外の職員はプロジェクトに関する他の責任を持たなかった。研究計画に気が付いていない人に対する特別な指示はなかった。

## 統計的な方法

統計解析をSPSS Windows 10.0版を用いて行った。群間の差を、離散変数のMann-Whitney U検定、および連続変数では独立サンプルのStudentのt検定を用いて評価した。しかしCRPの差は非対称分布のため、Mann-Whitney U検定で実施した。質的変数の差は、Persons<sup>2</sup>検定またはFisherの直接確率検定で解析した。

3、6、12 週間目に開始時の値と比較した群内の差を、離散変数および CRP はウイルコクソンの符号付き検定で評価し、連続変数は Student の t 検定で評価した。

## 結 果

合計 56 人の患者が参加し、ランダムに 29 人が地中海食事そして 27 人が対照食事に割当てられた。開始時評価で  $DAS < 2.0$  の非活動性疾患のうち 2 人は対照であった。他の 3 人は地中海食事群に属した。最初に、動機の欠如のため男性 1 人が 10 日後に試験から離れた。もう 1 人の男性が 2 週間後にリウマチ性胸膜炎を再発して、プレドニソンの投与量増加を余儀なくされた。3 番目に、女性 1 人が消化不良のため地中海食事を放棄する必要が生じた。

トリアムシノロン ヘキサセトニド<sup>®</sup> の関節内注射による 4 件の設定侵害が報告された。地中海食事群患者 1 人が第 2 週にヒザ関節注射をした。対照群患者 2 人が第 1 週と 3 週にヒザ関節注射をした。3 番目の対照患者は第 6 週に、手首と指二本の関節注射を行い 2 週間の経口ステロイドを始めた。これらの患者を除外しなかった。注射した関節数を別個に評価した。従って、試験食事群 26 人と対照群 25 人が研究を完了した。

試験の始まりで 2 つの群は、疾患期間と BMI を除いた全ての面で等しかった (Table 1)。地中海食事患者の疾患期間は 17 年で、対照群の 10 年と比較された ( $p=0.047$ )。BMI 平均は地中海食事群が  $28.4\text{kg}/\text{m}^2$  で、対照の低値  $25.6\text{kg}/\text{m}^2$  と比較された。食事群の 7 人と対照群の 4 人は BMI  $30\text{kg}/\text{m}^2$  の肥満であった。

この 2 群は同様の喫煙習慣であった。試験開始時に両群とも 5 人の日常喫煙者であった。たまたに喫煙する人は地中海食事群 2 人と対照群 3 人であった。

患者 32 人は  $DAS_{28} > 3.2$  で、中程度から高い疾患活動性と示された。食事群の 4 人と対照群の 8 人は  $DAS_{28}$  が 2.0 と 3.2 の間で低い疾患活動性と示された。

Table 2 に、開始時の値および試験期間中に生じた全ての有効性変数の変化を両方とも要約する。開始時に地中海食事群と対照群との間に差は見られなかった。

ORP の終りに (3 週)、両群患者で二次有効性変数が改善された。食事群と対照群の両方で global VAS の低下が報告された (Fig. 1)。地中海食事群はまた、痛み VAS、早朝の凝り、および血小板数の低下を示した。その時点で両群の結果は差がなかった。

6 週間後に、患者の global VAS は開始時の値に戻った (Fig. 1)。両群とも開始時の値から分離して発散した変化を示した (Table 2)。研究の終りに (12 週) 地中海食事群の患者で、一次有効性変数の 3/4 は開始時よりも改善した。第 1 に  $DAS_{28}$  が減少し 0.56 低下した ( $p < 0.001$ )。この低下は実質的に 6 から 12 週の間に入った

(Fig. 2)。第 2 に HAQ が 0.15 まで低下した( $p=0.020$ )。第 3 に SF-36 健康調査が二次元で改善した(Table 3)。NSAID だけは影響されなかった。

12 週における二次有効変数の結果は地中海食事群で良く、10 変数中 6 で改善が示された(Table 2)。他方で対照群は 12 週後に有効変数の変化無と示された。

要約すると、試験の終りに地中海食事群では 14 の有効変数が改善されたが、対照群は全く変化しなかった。

個人別では、地中海食事群の患者 15 人が DAS28 の  $> 0.6$  低下による「中程度」または良い臨床的な改善を示し、対照群の 6 人と対比された( $p=0.026$ )(Fig. 3)。地中海食事群患者の 2 人だけは DAS28 の  $> 0.6$  上昇による悪化を示し、対照群の 5 人と対比された。

地中海食事群では研究の終りに、DAS28( $p=0.047$ )、HAQ( $p= 0.012$ )、関節腫脹数( $p=0.001$ )、CRP( $p=0.006$ )、および痛み VAS( $p=0.006$ )が、開始時と比較して改善された。

試験中に、地中海食事群の患者は体重が 3.0kg 減少したが( $p<0.001$ )、対照群の患者は体重を維持した(Table 4)。DAS28 の違いと(開始時と 12 週)体重減少との間に相関がなかった。

開始時と比較して、地中海食事群の患者は血漿コレステロールの低下を 3 週後だけに示して( $p<0.001$ )、6 週後( $p<0.001$ )と 12 週後( $p=0.008$ )に開始時より低く留まった(Table 4)。対照群は変化を示さなかった。

喫煙習慣は試験中に変化しなかった。

## 考 察

研究の主目的は、クレタ島地中海食事がリウマチ性炎症に対する予防作用を有するか試験することであった。地中海食事の有効性を証明するまでに、いうまでもなくその治療効果研究を待つ必要があった。完全な治療評価は、多数患者の長期間の追跡、別の予算、および他センターとの協力が必要となるだろう。

研究を計画するときに我々は複数の仮定をした。第1に、地中海食事の作用は魚油と同様な時間的経過に従うと、我々は仮定した。通常西欧食事の魚油による栄養補給は、抗炎症作用を引起すと示されている(17)。関節リウマチの患者でこの作用は6週間後まで検出できなかった(18)。我々の第2の仮定は、地中海食事の有効性はよくても控え目だろうであった。つまり、患者の最高の順守および可能な限り少ない脱落を達成することが何よりも重要であった。そのため、比較的短い食事介入期間を選ぶと我々は決めた。

地中海食事と対照食事への患者の最高の順守を推進する研究計画の重要な構成要素として、地域の ORP(外来の復帰計画)サービスを丹念に生かした。この手配によって我々は3週間だけ患者に地中海食事を提供できた。順守を勧めるために複数の他の方法を用いた。従来の食事試験から、関節リウマチの患者が処方された食事をよく順守したことに我々は感心し(19、20)、今回の研究でも同様に感心した。重要な指標は、地中海食事群における体重および血清コレステロールの低下であった。

試験対象患者基準で開始時に DAS28 が 7.0 までの患者が目立つだろう。しかし「安定で適切な管理下」は、研究開始前に最も近い診察における患者主治医の臨床上的判断であった。多くの患者は長年にわたる疾患で、混合治療を含む全種類の疾患修飾性抗リウマチ薬を試みた。この状況下で臨床医と患者は「適切な管理がある」との合意に達する。もちろん、新たに診断された疾患は受け入れられなかった。

少数患者しか脱落しなかった。患者1人の消化不良だけが地中海食事の副作用として報告された。患者1人がリウマチ性胸膜炎を再発したが、食事処方と無関係と考えられた。

関節リウマチに関する臨床研究で、補助治療がしばしば必要となる。この治療を受けた患者を除外すると、患者データの大きな損失をもたらす。いわゆる「救急薬」の使用を規制する研究計画の指針によってある程度この問題は減らせる。我々の研究で、患者4人にトリアムシノロン ヘキサセトニド<sup>®</sup>の関節内注射が補助療法として行われた。明らかに、これは研究計画の侵害であった。しかし、1人は地中海食事群、3人は対照群に属した。試験の初期に注射をした対照群の1人を除いて、これらの補助治療は有意でない影響しか研究結果にないと、我々は考えた。仮にそれが研究結果に影響しても、地中海食事の結果に有利にならない。

食事介入研究のボランティアはもちろん、どんな食品を買って調理して食べるかを見る。このため、地中海食事と通常の北欧食事とを比較するときにダブルブラインド設定を用いることは実際面で不可能である。他の研究者は、知らされていない部外者に臨床評価をさせてシングルブラインド法を実施した。我々の評価者は研究計画に精通しており、参加患者に話すのを禁止していない。明らかに我々の研究計画は、プラセボ(偽薬)とノセボ(反偽薬)の効果を完全には管理しない(18)。最近、強力なプラセボ効果という概念が、一般的に疑問に思われてきた(21)。長期関節リウマチの患者における我々の以前の食事研究で、偽薬と反偽薬の効果はほとんど重要性がなかった(19, 20)。偽薬の問題に関し、患者の global VAS 結果を検討するのが興味深い(Fig. 1)。研究の前半で、2群の global VAS 結果は互いに非常に近かった。開始した ORP の終りに、両群の大部分の患者は健康の改善を報告した。研究の途中でこの改善はほとんど失われ、地中海食事の有意な影響はまだないと示された。食事介入の3ヵ月後だけ、地中海食事の有効性が検出可能で統計的に有意であった。

関節リウマチ患者で地中海食事を試験した別の食事介入試験はないと、我々は知っている。de Lorgeril らは心臓血管系疾患の二次予防でクレタ島地中海食事を研究して、その食事は新症状の再発を減らすと報告した(9)。しかし Hansen らによる(22)関節リウマチ患者でのデンマーク食事の介入研究に興味もたれる。それは我々と関連する科学的概念に基づいており、中間代謝を免疫および慢性的な炎症と結びつけている。Hansen らは、脂肪の量を減らし、タンパク質(特に魚)を増やし、抗酸化物含量が高い食事を試験した。その食事介入を6ヵ月続けたが、順守の問題で混乱した。しかしその結果は我々の結果と一致した。特別食事を受けた患者は早朝の凝り、腫れた関節数、痛みスコアに有意な改善を示した。興味深いことに Hansen らは、体重減少と腫れた関節数の減少との相関も見出した。

関節リウマチ患者で地中海食事の長期間有効性に関する公式な研究は、今までのところない。我々の研究は3ヵ月であったが、我々意図は1年間の追跡研究を提示することである。理論的には、小さな影響でもそれが持続して長い間蓄積すると重要となる。ギリシャの研究3件で、地中海食事の長期間摂取は有効と示されている(2, 3, 5)。そうだとしたら、一生地中海食事で生活すると長期間の生理機能、生活の質、および他疾患の結果が改善されるだろう。

試験開始のランダムな食事割当てで、2つの患者群は全ての面で等しいわけではなかった。最初の違い、疾患の期間は結果と関係がなさそうである。2番目の違い、地中海食事群患者で対照より高いBMIは注目を引く。はじめにBMIは両群で高かった。実際に、食事群7人と対照群4人は肥満であった( $BMI > 30\text{kg/m}^2$ )。Roubenoff らのデータで、関節リウマチ患者はサイトカイン誘導性の細胞悪液質になりやすいと示される(23)。しかしこれは、関節リウマチ患者は一般的に低体重であることを意味しない。それどころかアメリカの関節リウマチ患者79人のコホートで、40%はさまざまな度合いの肥満であった(24)。少なくとも従来の研究3件で(25)有意な過体重の人で関節リウマチ発症リスクが高まるとわかった。



女性コホートでBMI > 30kg/m<sup>2</sup>は関節リウマチ発症の調整オッズ比3.74と関連すると(95%信頼区間 1.14 から 12.27)Symmons らが最近報告した(25)。関節リウマチ患者は心臓血管系疾患発症のリスクが上昇し(26)、そして興味深いことに肥満は心臓血管系疾患の危険因子と認められ(10)、関節リウマチの危険因子の可能性があると(25)、臨床報告で言われている。関節リウマチ患者の食事介入に対する反応で、体重減少が一般的に報告されている(19、20、22、27、28)。しかし Hansen ら(22)と異なり、患者の体重減少と臨床的に良い結果が得られたこと間に相関がないと他の研究者は認めた。我々は食事評価およびバイオマーカー分析が完成したときに、BMI および他の可能性のあるメカニズムを次の報告でもっと詳細に検討するつもりである。

ギリシャで消費される魚は深海魚よりも少ないn-3系脂肪酸を含有する。このことが、Linou らのギリシャの症例 - 対照研究で(3)魚摂取は関節リウマチリスクの独立した予測因子であるとの証拠が見つからなかった理由を説明する。代りに2つの独立した予測因子は、オリーブ油および調理野菜の摂取であった。オリーブ油はオレイン酸(18:1n-9)が多く、それはエイコサトリエン酸(20:3n-9)〔魚油由来n-3系PUFAと似た抗炎症作用を有する〕に代謝される(3)。オリーブ油はまた抗酸化性を有する。ギリシャ人は主として未精製で未脱色のバージン油を摂取し、それはトコフェロールなどの天然抗酸化物が多い(3)。

別の独立したリスク予測因子は、調理野菜の摂取であった。野菜は特に各種の天然抗酸化物が多く、それは炎症の抑制に寄与する。炎症に対するサイトカイン介在反応が疾患の原因となる状況を、抗酸化物が制限する。それはまた、放出された全ての種類の酸化分子による細胞の損傷を抑制する(17)。

**結論として**、安定である程度活動的な関節リウマチ患者においてクレタ島の地中海食事は疾患の活動性を抑制すると、この介入研究の結果が示している。つまり、地中海食事を3ヵ月間食べることによって、関節リウマチ患者は良い身体機能を獲得してバイタリティーを高めることができる。

**謝 辞**      詳細は省略

**引用文献**      28 報告