

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立に関する研究

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, 免疫学・病害動物学

研究要旨:再発性多発軟骨炎は多彩な病態を呈する原因不明の稀な難治性炎症性疾患で鼻や耳介を中心に軟骨の炎症が持続する。本邦における疫学調査や病態解明の研究は未だ不十分な為、本邦における RP の臨床像および治療の実態を明らかにするため全国疫学調査を実施した。

その結果、平均発症年齢は 52.7 歳、男女の罹患率はほぼ同等であった。血中では軟骨組織構成成分に対する自己抗体や種々のケモカインの増加を認め、組織学的にも軟骨組織周囲への炎症細胞浸潤を認めた。初発症状として約 6 割に耳介軟骨炎が見られ外耳介の疼痛・腫脹・発赤を認めた。気道病変(気管軟骨炎、喉頭軟骨炎)はほぼ半数の患者に認め、咳嗽、喘鳴、呼吸困難を呈し予後を左右した。

経口ステロイドが治療の中心だが、気道病変を持つ場合には免疫抑制薬の使用を考慮する必要がある事、軽症例や関節炎に対しては非ステロイド系抗炎症薬を用いられていた。難治性症例ではステロイドパルスが適応されていた。ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性症例で生命予後に影響がある場合は保険適応外で、かつ 50-60%前後の奏効率ではあるものの生物学的製剤(レミケード、アクテムラ)が有効な症例があった。

今後、多数例で長期の観察を行い、病態解明と生物学的製剤を用いた治療指針の策定を行う必要がある。

研究分担者:

岡 寛 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

遊道和雄 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

清水 潤 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

須賀万智 聖マリアンナ医科大学予防医学

尾崎承一 聖マリアンナ医科大学  
リウマチ・膠原病・アレルギー内科学

宮澤輝臣 聖マリアンナ医科大学  
呼吸器・感染症内科

肥塚 泉 聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学

中島康雄 聖マリアンナ医科大学放射線医学

A. 研究目的

再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis: RP)は、原因不明の稀な難治性疾患であるが、本邦における疫学調査や病態解明の研究は未だ不十分である。我々は、本邦における RP の臨床像および治療の実態を明らかにするため全国疫学調査を実施した。

B. 研究方法

全国基幹医療機関・施設の RP 診療担当科(耳鼻咽喉科、呼吸器科、リウマチ科等)の医師を対象に疫学調査(記入アンケート方式)を行い、RP 臨床像と治療の実態を解析した。

(倫理面への配慮)

・疫学調査の臨床試験について本学の生命倫理委員会に申請し臨床試験部会(平成 21 年 8 月 7 日審議)にて審議し承認された(承認番号: 第 1580 号)。

・臨床検体採取の臨床試験について本学の生命倫理委員会に申請し臨床試験部会(平成 21 年 10 月 14 日審議)にて審議し条件付き承認された(承認番号: 第 1625 号)。

## C. 研究結果

一次調査票 1,894 通の送付に対して 856 通の回答があり、そのうち RP 症例「治療経験有り」の回答は 240 通、「経験なし」の回答は 616 通であった。次に二次調査票 395 通を送付し、121 施設から回答があり 200 症例の臨床情報を得た。RP 200 例の解析では、平均発症年齢 52.9 歳(3~82 歳:男性 105 例、女性 95 例)、初発症状として 108 例(54.0%)に耳介軟骨炎がみられた。気道病変(気管軟骨炎、喉頭軟骨炎)122 例(61.0%)、骨髄異形成症候群 4 例(4.3%)、白血病 1 例も観察された。

200 例中 186 例(93.0%)にステロイド治療歴があり、免疫抑制剤治療ならびに生物学的製剤は気管軟骨炎を伴う重症例で用いられる傾向にあった。気道病変に対しては 41 例(20.5%)に気管切開、20 例(10.0%)に気管内ステント挿入、11 例(5.5%)に二相式気道陽圧療法が施行されていた。

免疫抑制剤では、メソトレキサート、シクロフォスファミド、シクロスポリンの 3 剤は有用性が示唆された。生物学的製剤による治療では、インフリキシマブ 8 例中 4 例が有効であった。気道病変を来した 122 例のほぼ全例にステロイド治療歴があり、ステロイド単独治療例 12 例全例に気道の処置が行われていたため、ステロイドのみでは、気道病変を防止できないことが明らかになった。

RP 200 例の臨床経過は、治癒・改善が 72%、不変 13%、悪化 4%、死亡が 9%であり、RP 関連死は呼吸不全(5 例)、感染症(4 例)であった。

## 4. 評価

### 1) 達成度について

初年度において本邦の推定患者(400~500 人)の約半数の疫学データを集積することができた。また、60%を占める気道病変に対する治療における免疫抑制剤の併用効果が示唆された。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

RP の全国疫学調査は、本邦を含めてアジア圏で

は初めての試みであり、RP の予後、治療反応性の方向性が示された最新の調査である。

### 3) 今後の展望について

今後は神奈川県川崎市、静岡県浜松市、島根県出雲市において疫学調査を再度行い、本邦における有病率を確定する。また、患者血清におけるサイトカインレパトリーの解析より、RP に有効な治療法を選択していく。

疫学調査における臨床症状と治療反応性を解析することにより、本邦の RP 治療のガイドライン作成を予定している。

### 4) 研究内容の効率性について

将来、患者検体のバンク化を計り、研究の効率性向上を計ることを予定している。

## 5. 結論

- ① RP は、全年齢層に分布し、50~60 歳台が最多であったが、男女差はなかった。
- ② 気道病変は、61%に存在し、30%以上に気管切開、気管内ステント等の処置が行われていた。
- ③ ステロイド治療は 93%に行われていたが、ステロイドのみでは、気道病変を防止できなかった。
- ④ 免疫抑制剤として、メソトレキサート、シクロフォスファミド、シクロスポリンの 3 剤有用性が示唆された。
- ⑤ 臨床経過は、治癒・改善が 72%であったが、死亡も 9%あり、呼吸不全と肺感染症が原因であった。

## 6. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 3 件

原著論文による発表 0 件

それ以外(レビュー等)の発表 1 件

そのうち主なもの

論文発表

鈴木登.再発性多発軟骨炎.今日の治療指針 2011.

医学書院 印刷中.

学会発表

岡 寛、遊道和雄、山野嘉久、鈴木登、尾崎承一、  
須賀万智.

本邦における再発性多発軟骨炎の疫学調査研究  
102 例の報告、第 20 回日本リウマチ学会関東支部  
学術集会、2009 年 12 月.

鈴木登、山野嘉久、岡 寛、遊道和雄.

-再発性多発性軟骨炎-治療研究中間報告会、  
2009 年 9 月 27 日

鈴木登、山野嘉久、岡 寛、遊道和雄.、永松勝利  
再発性多発軟骨炎(RP)神奈川公開シンポジウム、  
2009 年 11 月 15 日

2)海外

口頭発表 0 件

原著論文による発表 1 件

それ以外(レビュー等)の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

Oka Hiroshi, Yudo Kazuo, Yamano Yoshihisa,  
Shimizu Jun, Suzuki Noboru

Nationwide Epidemiologic Study of Relapsing  
Polychondritis in Japan; results of 240 cases.  
(Submitted for publication)

学会発表 なし

7. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む。)

1) 特許取得 出願準備中

2) 実用新案登録 なし

3) その他