

研究要旨: 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis、以下RP) は、原因不明で稀な難治性疾患である。国内外における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための明確な指針も作成されていない。その為、認知度が低く診断が見過ごされているケースも多く、気道軟骨病変などの臓器病変を伴う患者の予後は極めて不良なため、診断・治療法の確立が急務である。

我々は平成 21 年度本研究事業[課題名: 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]において、本邦で初めての全国医療機関を対象とした RP に対する患者実態・疫学調査(239 症例)を行ない、患者実態(初発年齢、性差、臨床像、予後)ならびに、治療状況の把握に加えて、免疫抑制剤や生物学的製剤等の治療薬の有効性に関する新たな知見を得ることができた。本報告書では、RP 治療(主に薬物療法)の現状と、その臨床成績について調査分析結果を報告する。

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

1) 疫学調査の対象基準:

本疫学調査の対象は、これまでに学術誌等に報告を行ってきた医療機関、全国の基幹医療機関における当該疾患の診療担当科(耳鼻咽喉科、呼吸器科、リウマチ科等)の医師に疫学実態調査一次アンケート票を送り、疫学調査に同意をした医療機関・施設ならびに、本症患者支援の会の協力を得て、患者支援の会を通じて当該疫学調査に同意をした医療機関・施設とした。同意を得られた医療機関に対して、有病率、臨床像、治療の実態ならびに転機に関する情報を集積していくための疫学調査二次アンケート票を送付した。

2) アンケート票による疫学調査から治療状況の解析:

RP の患者実態(初発年齢、性差、臨床像、予後)、症状ならびに、治療状況の把握のためのアンケート票(研究分担者須賀の分担報告書参照)から、治療の実態について解析した。

(倫理面への配慮)

本学の生命倫理委員会臨床試験部会において、疫学調査の臨床試験については平成 21 年 8 月 7 日(承認番号: 第 1580 号)、臨床検体採取の臨床試験については平成 21 年 10 月 14 日(承認番号: 第 1625 号)に承認された。

提供された臨床情報は、連結不可能匿名化の方法によって整理番号が付与される。研究実施者は匿名化(番号化)された臨床情報のみを受け取るため、患者を特定できない。また、いかなる研究成果の公表においても個人名およびそれを想起させることのないように留意する。疫学調査のための臨床情報の取得に当たっては、研究担当者からアンケート対象医師に対して、本研究の目的、プライバシーに関する遵守事項を十分説明する。

C. 研究結果

全国基幹医療機関の 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ところ、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」は240通、「経験なし」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239症例の臨床情報を得た。

薬物療法の現状:

1) 239例中219例(91.6%)にステロイド治療歴があった。気道病変を来した119例の解析では、ステロイド単独治療群12例全例に気道の処置が行われており、ステロイドのみでは、気道病変を防止できないことが示唆された。

2) 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ていた。免疫抑制剤の中ではエンドキサン、メトレキサート、シクロスポリンAの有効性が約60~75%と他の薬剤に比べ高いことが明らかとなり、今後の基礎的検討と臨床試験を経て、治療薬選択基準を策定していける可能性が示唆された。

3) ステロイドならびに免疫抑制剤治療に対する抵抗例や難治症例には生物学的製剤が用いられる傾向にあり、約50~70%の有効性を示した。

D. 評価

1) 達成度について

本研究において、本邦で初めての全国医療機関を対象としたRPに対する患者実態・疫学調査(239症例)を行ない、患者実態(初発年齢、性差、臨床像、予後)に加えて、治療状況の把握に加えて、免疫抑制剤や生物学的製剤等の治療薬の有効性に関する新たな知見を得ることができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

RPは原因不明で稀な難治性疾患である。国内外における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための明確な指針も作成されていない。その為、認知度が低く診断が見過されているケースも多く、気道軟骨病変などの臓器病変を伴う患者の予後は極めて不良なため、診断・治療法の確立が急務である。本研究成果は、本邦にとどまらず国際的にもRPの病因・病態解明ならびに医療向上に貢献するものであり、さらに研究を広く深く掘り下げる意義を示すものとする。

3) 今後の展望について

本研究を通じて、RPの診療と研究に関するネットワークを全国の医療機関や研究機関と形成して共同研究を加速させることを計画している。その先端的基礎、臨床・治療研究の成果を逐次公表し、かつ診断・治療指針を作成・公開していくことによって全国における本疾患の関心を高め、早期診断と適切な治療が推進されることが期待される。

4) 研究内容の効率性について

i) **データベース作成:** 診断と治療の指針形成に向けて臨床データ(臨床的重症度、合併症、治療内容、血液・生化学検査結果、画像診断情報など)を集積し、データベースを作成する。

ii) **医療ネットワークの形成:** 正確に患者ならびに治療実態を把握するためには多施設との連携が重要であることから、本研究を通して医療ネットワーク作りを進める。難病患者連絡会および県・市の健康福祉局とも連携して推進する。さらに、ネットワークを通じて患者紹介等の連携が行われた診療機関・主治医へデータベース化した情報をフィードバックして相互的なネットワーク形成に努め、患者実態の正確な把握を通して診断と治療の指針形成につなげていく

E. 結論

- ① ステロイド治療は 93%に行われていた。ステロイドのみで治療された症例は全例気道病変が進行して気管切開やステント挿入術が行われており、ステロイドに加えて早期から免疫抑制剤等の併用療法が必要である事が示唆された。
- ② 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。
- ③ ステロイドまたは免疫抑制剤治療抵抗例や難治症例には生物学的製剤が用いられる傾向にあり、約 50~70%の有効性を示した。

2)海外

- 口頭発表 0 件
- 原著論文による発表 0 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 なし
- 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 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

F. 研究発表

1)国内

- 口頭発表 3 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, Yudoh 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

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