

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

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軟骨の炎症を基盤として多彩な病態を呈する原因不明の希少性難治性炎症性疾患である。その診断・治療に難渋することも多い。

平成 22・23 年度にわたり実施した全国疫学調査を詳細に解析した結果に基づき、平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名：再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立に関する研究]の計画にそって再発性多発軟骨炎治療研究チームを組織した。現在、治療薬（ステロイド剤、免疫抑制剤）の有効性を検証するための臨床試験を開始しており、再発性多発軟骨炎に対するステロイド+免疫抑制剤（具体的にはメトトレキサート）併用療法の有効性の評価するための症例の組入を行ってきた。

患者は日本に数百名程度しか存在しないため診断法や治療法を研究するには、患者を把握し臨床情報を収集するしくみが必要である。平成21年度の全国疫学調査に加えて、今回再発性多発軟骨炎の治療法の実態を知るべく全国の主要な医療機関に、治療法に関するアンケート調査を行なった。治療法について現在まで104症例のデータベースが出来上がった。今後、治療法の有効性に関する詳細な解析を行う。

現在再発性多発軟骨炎の臨床的な疾患活動性を評価するため、より有用な疾患活動性マーカーが必要とされている。再発性多発軟骨炎病変部では TREM-1 が発現しており、その shedding された細胞外部分である可溶性 TREM-1 は CRP よりも感度に優れた再発性多発軟骨炎の疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。ことに CRP、COMP、抗 typeII コラーゲン抗体は非活動性 RP 患者群よりも活動性 RP 患者群で高値を示す傾向はあるものの有意差を認めないのに対し、可溶性 TREM-1 は活動性 RP 患者群において有意に高値を示した。

再発性多発軟骨炎の呼吸器病変は予後規定因子であるため、その重症度を適切に評価することは重要である。安静呼吸で評価できる impulse oscillometry (IOS) を含む呼吸機能検査により再発性多発軟骨炎の固定性狭窄と可動性狭窄である気管気管支軟化症の評価が可能であった。さらに再発性多発軟骨炎で認められる air-trapping の CT による定量的評価は末梢気道性病変の評価に有用な biomarker であった。

フランスの ARNAUD 博士らとの国際共同研究に基づき、日本語版の再発性多発軟骨炎の疾患活動性評価票 (RPDAI) を作成した。この評価法を用いることで、治療の有効性をより客観的に評価することが可能になった。

今後、本邦の症例における RPDAI の有用性を評価する必要がある。

研究分担者：		清水 潤	聖マリアンナ医科大学
岡 寛	東京医科大学 八王子医療センター		難病治療研究センター
		須賀万智	東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座
遊道和雄	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター		
		岡崎貴裕	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー 一内科学
山野嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター		

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
研究協力者： 天野宏一	埼玉医科大学総合医療セン ターリウマチ・膠原病内科
大島久二	国立病院機構東京医療セン ター 膠原病内科
佐野 統	兵庫医科大学病院内科学 リウマチ膠原病科
末松栄一	国立病院機構九州医療セン ター 膠原病内科
武井正美	日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科
外丸詩野	北海道大学大学院医学研究 科 分子病理学分野
船内正憲	近畿大学医学部 腎臓膠原病内科学
松元幸一郎	九州大学大学院医学研究院 附属胸部疾患研究施設
坂野章吾	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
三森経世	京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学

A. 研究目的

再発性多発性軟骨炎 (relapsing polychondritis: RP) は自己免疫異常によりムコ多糖類を含む全身の軟骨組織等を系統的に侵す原因不明の比較的稀な疾患である。臨床的

には、耳介軟骨炎、角膜炎、鞍鼻、気道病変、内耳障害など多彩な病態を呈し、その中でも気道病変が予後を左右する。

そこで (1) 本邦における再発性多発軟骨炎の臨床像および治療の実態を明らかにするため昨年度行った全国疫学調査の詳細な解析を行い、それに基づき現在の症例を蓄積して治療法に関するデータベース構築を行う。(2) 昨年度から開始したメトトレキサートの治療有効性を評価する前向き臨床試験の症例組入を進める (3) 治療有効性の判定と炎症病態の解明のために軟骨炎の病態を構築するサイトカインカスケードの解析を行う。と共に (4) 予後因子である気道病変の客観的な評価方法を確立することを目指した。

B. 研究方法

(1) これまでの全国疫学調査と同様に、今回全国の主要な医療機関にアンケートを行い、再発性多発軟骨炎の治療法とその有効性を評価することが可能なデータベースの構築を行う。

(2) 現在進行中の臨床試験は、再発性多発軟骨炎 239 症例の疫学調査解析から得られた①殆ど再発性多発軟骨炎症例にステロイド治療歴がみられた②免疫抑制剤の中ではエンドキサン、メトトレキサート、シクロスポリン A の有効性が他の薬剤に比べ高かった③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いる事などから、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の知見に基づいてデザインされている。

これまでの疫学調査研究結果からはステロイド+免疫抑制剤併用療法による治療効果の詳細については明らかにできなかった。そこで、上述の当該研究組織の医療機関を受診し再発性多発軟骨炎と診断された患者 30 名を対象にして、前向きにステロイド剤と免疫抑制剤を用いた併用療法を 12 カ月間行い、臨床経過を追跡し薬物併用療法の有効性の解析を開始した。

(3) 同時に再発性多発軟骨炎特異的に上昇するサイトカインおよびケモカインをスクリーニングする目的で、Human Cytokine Array Kit

(R&D Systems)を用いて再発性多発軟骨炎患者血清および健常者血清中のサイトカイン、ケモカイン合わせて 36 種の生理活性物質を測定した。採血時の患者情報との比較検討を行なった。

対象患者

選択基準

本臨床研究は、聖マリアンナ医科大学病院および研究協力者の所属する本臨床試験参加医療機関を受診し、再発性多発軟骨炎と診断され薬物療法を要し、かつ下記の条件を全て満たす外来通院患者を対象とする

対象基準

1. 少なくとも2カ月に1回の外来再診が可能な患者で、初めて薬物療法を始める患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤またはステロイド剤のみで治療されてきた患者
2. 試験開始時は症状が安定しており、試験開始日から一カ月以内に再発性多発軟骨炎症状悪化のため通院が難しくなり入院や手術療法など治療計画の変更の可能性がないと予想される患者
3. プロトコールの目的と内容の説明を受けて、十分にその内容を理解し、文書にて同意がとれること

(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承認された(承認番号: 第1580号および第1625号)。

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。

試験の方法

本試験に用いる薬剤・用法用量について

本試験に用いる薬剤は副腎皮質ホルモン(ステロイド)製剤とメソトレキセート製剤である。試験開始日からステロイド剤(5~25 mg/日)とメソトレキセート製剤(2~8 mg/週)の併用療法を開始し、診察時に下記の評価項目を調べて、本試験開始前ならびに

試験開始時の成績と比較し、治療効果を分析する。

評価

- i) 現在症例の組み入れを行っており、本臨床試験の評価は次年度以降になる見込みである。
試験開始時、再診時(通常2ヶ月に一回の定期的外来再診日)、試験終了時(12ヶ月目)、に下記の診察評価、検査を行う。
- ii) 主治医による診察時の他覚的臨床治療効果の評価
- iii) 血液生化学検査: 再診診察時に病状および治療薬副作用の有無を検査するため通常施行している血液一般検査[末梢血液検査・血液生化学検査:C反応性蛋白(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)を含む]を行う際に、研究目的に約10ml(状態に応じて減量)の採血を行い軟骨基質分解酵素 MMP-3 および炎症関連因子(IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、TREM-1、COMP および抗タイプ II コラーゲン抗体)の濃度を検査する。
- iv) 臨床症状の経過観察ならびに、診療上の必要に応じて撮影したレントゲン撮影またはCT、MRI画像診断を行う。
- v) 臨床症状緩和のため貯留した関節液を穿刺廃液した場合に、関節液中の痛みや炎症の原因物質の検査を行う。
- vi) 臨床経過を追跡し薬物併用療法の有効性を解析するため、本試験参加前の臨床経過と比較検討することがあり、この場合は軟骨炎を呈する組織・部位の臨床症状および血液一般検査[末梢血液検査・血液生化学検査:C反応性蛋白(CRP)、赤血球沈降速度を含む]のデータを本研究にもちいる。

C. 研究結果と考案

1. MTXを用いた臨床試験

希少疾患であることから、症例の組入には時間がかかっている。現在、再発性多発軟骨炎患者の参加同意を得て本臨床試験を施行するため、

患者フォローを行っている。

2. Cytokine Array kitを用いた炎症性サイトカインの網羅的解析

(1) Cytokine Array kitを用いて測定した結果、IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF α , GM-CSF, CXCL12/SDF-1, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β および可溶性TREM-1が健常者群と比較して活動性再発性多発軟骨炎患者の血清中において3倍以上の高値を示した。

(2) 健常者と比較して再発性多発軟骨炎患者において有意に高値を示した項目は可溶性TREM-1, IFN γ , CCL4/MIP-1 β , MMP-3, VEGF, CXCL10/IP-10の6項目であった。その中で、可溶性TREM-1がもっとも大きな差を示した。

(3) 現在再発性多発軟骨炎の臨床的な疾患活動性を評価するため、より有用な疾患活動性マーカーが必要とされている。再発性多発軟骨炎病変部ではTREM-1が発現しており、そのsheddingされた細胞外部分である可溶性TREM-1はCRPよりも感度に優れた再発性多発軟骨炎の疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。ことにCRP、COMP、抗typeIIコラーゲン抗体は非活動性RP患者群よりも活動性RP患者群で高値を示す傾向はあるものの有意差を認めないのに対し、sTREM-1は活動性RP患者群において有意に高値を示した。

3. フランスのARNAUD博士らとの国際共同研究に基づき、インターネットを使った議論と調査を経て英語版の再発性多発軟骨炎の疾患活動性評価票(RPDAI)を作成した。その後、筆頭著者らの了解を得て、翻訳したのち日本語版の疾患活動性評価票を作成した。

4. 再発性多発軟骨炎の呼吸器病変は予後規定因子であるため、その重症度を適切に評価することは重要である。安静呼吸で評価できるimpulse oscillometry(IOS)を含む呼吸機能検査により再発性多発軟骨炎の固定性狭窄と可動性狭窄である気管支支管支軟化症の評価が可能であった。さらに再発性多発軟骨炎で認められるair-trappingのCTによる定量的評価は末梢気道性病変の評価に有用なbiomarkerであった。

D. 結論

- ①再発性多発軟骨炎に対する治療法の有効性を評価するためのアンケート調査を行い、患者データベースを構築した。現在まで104症例の治療法を集積した。今後このデータベースを解析し、それぞれの治療法の評価を行う。
- ②再発性多発軟骨炎に対するMTXを用いた臨床試験を全国の研究協力者とともに開始した。現在は症例の組み入れを行っている。
- ③血中可溶性TREM-1濃度が増加していた。再発性多発軟骨炎患者では病変部においてTREM-1が発現しており、そのsheddingされた細胞外部分である可溶性TREM-1はCRPよりも感度に優れた再発性多発軟骨炎の疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。
- ④本語版の疾患活動性評価票を作成した。その有用性を日本人症例で評価する必要がある。
- ⑤呼吸機能検査及び吸気時と呼気時の胸部CT撮影により、気道病変の早期からの把握が可能にあると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- ・岡寛、山野嘉久、遊道和男、鈴木登、須賀万智. 再発性多発軟骨炎の全国疫学調査 リウマチ科 2010. 44(3): 381-383.
- ・鈴木登、遊道和雄、岡寛、山野嘉久. 再発性多発軟骨炎. リウマチ科 2011. 5. 45(5): 510-514.
- ・鈴木登. 大学での基礎医学研究者の育成. Bio Clinica 2011. 26(1): 13.
- ・Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Moroe B, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T. Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synovocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. Arthritis & Rheumatism 2011 in press
- ・Chiba S, Takada E, Tadokoro M, Taniguchi T, Kadoyama K, Takenokuchi M, Kato S, Suzuki N. Loss of Dopaminoreceptive

- Neuron Causes L-dopa Resistant Parkinsonism in Tauopathy. *Neurobiology of Aging* 2011 in press
- Suzuki N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Takada E, Hirotsu C, Suzuki T, Fujiwara N, Tadokoro M. Establishment of retinal progenitor cell clones by transfection with Pax6 gene of mouse induced pluripotent stem (iPS) cells. *Neuroscience Letters* in press
 - Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu, Naruyoshi Fujiwara, Kenji Takai, Erika Takada, Yuji Ueda, Tomoko Suzuki, Noboru Suzuki. Role of SDF1/CXCR4 interaction in hemiplegic mouse model with neural cell transplantation. *International Journal of Medical Science* 2012 印刷中
2. 図書
- 鈴木登. 第I章⑩再発性多発軟骨炎. 膠原病ハンドブック. 全国膠原病友の会 2010. 84-88.
 - 鈴木登. 再発性多発軟骨炎. 今日の治療指針 2011. 医学書院 2010. 753-754.
 - 鈴木登. よくわかるリウマチ治療薬の選び方・使い方「第1章ステロイド」. 羊土社 2011. 4. 12-32.
 - Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's Disease. *Current Research in Immunology* in press
 - Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Yoshikawa H, Kaneko F, Suzuki T, Suzuki N. Excessive CD4+ T cells co-expressing IL-17 and IFN γ in patients with Behcet's disease. *Clinical and Experimental Immunology* in press
 - 鈴木登. 在宅看護・介護のための難病ガイド改訂第2版「原発性免疫不全症候群」. 日本医学出版(東京) 印刷中
 - 鈴木登. 在宅看護・介護のための難病ガイド改訂第2版「特発性好酸球増多症候群」. 日本医学出版(東京) 印刷中
3. 学会発表
- 岡寛、遊道和雄、山野嘉久、清水 潤、須賀万智、尾崎承一. 我が国の再発性多発軟骨炎の臨床増と治療の実体に関する疫学調査～162症例の集計結果. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 兵庫 2010. 4.
 - Yamano Y, Sato T, Tomaru U, Okazaki T, Nagafuchi H, Ozaki S, Shimizu J, Yudo K, Suzuki N. Increased expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with relapsing polychondritis. 第55回日本リウマチ学会 東京 2011. 4.
 - Yoshioka T, Kurokawa MS, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Nagai K, Arito M, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Proteomic analysis of peripheral blood mononuclear from Behcet's disease. 第55回日本リウマチ学会 東京 2011. 4.
 - 岡寛、山野嘉久、遊道和雄、清水 潤、鈴木登. 再発性多発軟骨炎31例の実態調査. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会:東京 2011. 4.
 - Yamano Y, Sato T, Araya N, Yagishita N, Shimizu Y, Ando H, Utsunomiya A, Izumo S, Jacobson S, Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. The 15th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses will be held in Leuven Belgium 2011. 6.
 - 鈴木登. 教育講演: 本邦における再発性多発軟骨炎の現状と課題. 第34回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 静岡 2011. 6.
- F. 知的所有権の取得状況
- 1) 特許 出願中
特願 2010-126487
発明者: 山野嘉久、鈴木登、
出願年月日: 2010年6月2日、
再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット