

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

－ 臨床研究：ステロイド＋免疫抑制剤併用療法の有効性の解析 －

研究分担者 遊道 和雄 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

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。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、診断・治療のための指針が作成されていない。

本年度は、平成21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：疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]の計画に基づいて、聖マリアンナ医科大学および全国基幹医療機関・施設（RP診療担当科）の研究者で構成されるRP研究チームを組織し、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計画し、RPに対するステロイド＋免疫抑制剤併用療法の有効性を評価する臨床研究を平成22年から継続している。

A. 研究目的

i) 臨床試験計画の背景

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。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。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であり、診断、治療法の確立が急務である。

我々は平成 21 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]において、RP に対する患者実態・疫学調査（RP 239 症例）を行ない、本邦の患者実態（有病率、初発年齢、性差、臨床像、予後）に加えて、ステロイド剤や免疫抑制剤、生物学的製剤の治療薬の効果に関して新たな知見を得た。しかしながら、本症に対する薬物療法の有効性については、疫学調査研究のみでは不明な点も多く、早急な解析が必要であると結論した。

ii) 臨床試験の目的

本臨床研究試験の目的は、平成 22 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

題名：疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]の計画に基づいて、聖マリアンナ医科大学と、埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科（天野 宏一准教授）、国立病院機構東京医療センター膠原病内科（大島 久二副院長）、兵庫医科大学病院内科学リウマチ膠原病科（佐野 統教授）、国立病院機構九州医療センター膠原病内科（末松 栄一内科科長）、日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科（武井 正美准教授）、北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野（外丸 詩野講師）、近畿大学医学部腎臓膠原病内科学（船内 正憲教授）、九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設（松元幸一郎講師）、愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科（坂野 章吾教授）、京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学（三森 経世教授）との共同研究試験として RP 診療担当科の医師・研究者で構成される研究チームを組織し、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行い、RP に対する治療薬の有効性を評価することである。

今回の臨床試験は、平成 21 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[研究課題

名：再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]における RP239 症例の疫学調査解析から得られた以下の知見に基づく。

1) RP239 例の解析から、90%超の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 の有効性が約 60~75%と他の薬剤に比べ高い傾向がみられた。

一方、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が、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 RP と診断された患者 30 名を対象にして、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を解析する。

B. 研究方法

対象患者

(1) 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 RP 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

(2) 除外基準

選択条件を満たしていても下記の条件のいずれかに該当する患者は選択しないこととする。

本試験で用いる内服薬（ステロイド剤、免疫抑制剤メトトレキサート）によって症状の増悪するリスクのある重い合併症 [糖尿病：(血糖値上昇、免疫力低下、易感染性のリスク等)、心臓病：(免疫力低下、易感染性のリスク等)、感染症：(免疫力低下、易感染性のリスク等)、骨髄抑制、肝機能障害、腎機能障害、肺障害（間質性肺炎等）、癌性疾患] を持っている患者

(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。

試験の方法

(1) 試験のデザイン、共同研究の役割分担

試験デザイン： 非盲検試験

(2) 被験者の試験参加予定期間

12 か月

(3) 試験方法

i) 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）製剤とメソトレキサート製剤である。試験開始日からステロイド剤（5~25 mg/日）とメソトレキサート製剤（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。

ii) 他の治療法について

ステロイド剤や免疫抑制剤以外の非ステロイド性消炎鎮痛剤の内服、経皮吸収剤（湿布、塗布静脈注射・点滴および関節注射療法が、軟骨炎の症状に応じて選択される。気道病変に対して、気道閉塞症状に応じて人工呼吸器装着、手術療法（気管切開、気管支ステント挿入術）が選択される。

C. 評価

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。

- i) 主治医による診察時の他覚的臨床治療効果の評価
- ii) 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、痛みや炎症の原因物質である軟骨基質分解酵素MMP-3および炎症関連因子（IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、TREM-1）の濃度を検査する。
- iii) 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。
- iv) 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。
- v) 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（症状、検査データ）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（ESR）を含む]のデータを本研究に使用する。

時 期		試 験 開 始 時	2 ヶ 月 目	4 ヶ 月 目	6 ヶ 月 目	8 ヶ 月 目	10 ヶ 月 目	12 ヶ 月 目
同意取得		○						
患者背景確認		○						
他覚的鎮痛消炎効果の評価 a)		○	○	○	○	○	○	○
有害事象の有無の確認 b)		○	○	○	○	○	○	○
血液一般検査 c)	CRP	○	○	○	○	○	○	○
	ESR	○	○	○	○	○	○	○
	MMP-3	○	○	○	○	○	○	○
炎症関連因子・サイトカイン検査（血液） d)	IL-1 β	○	○	○	○	○	○	○
	TNF α	○	○	○	○	○	○	○
	IL-6	○	○	○	○	○	○	○
	TREM-1	○	○	○	○	○	○	○
関節液検査 e)		△	△	△	△	△	△	△
単純X線、CTまたはMRI画像診断		△	△	△	△	△	△	△

(5) データの集計および統計解析方法

得られたデータは各実験系に適した統計解析（Student's t検定等）を行う。

D. 研究結果

RP患者の参加同意を得て本臨床試験を施行するため、患者登録、採血検体の集積を行っている。

E. 研究発表

なし

F. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

