

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(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 (H24-難治等(難)-指定-001)

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(relapsing polychondritis、以下 RP)は、全身の軟骨に炎症を来たしうる原因不明の難治性疾患である。本邦における患者数は 500 人程度と推察され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

本研究では平成 21~23 年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]における疫学調査を行い本邦の患者実態(有病率、初発年齢、性差、臨床像、予後)に加えて、免疫抑制剤や生物学的製剤等の治療薬の有効性に関して新知見を得た。それらをもとに、簡易で詳細な患者登録・追跡システムの作製を目的に、患者登録リストを作成した。

同時に、平成 24 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「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」の分担研究を担当しそのモデル疾患として、患者レジストリの構築に向けた収集項目に関する予備的調査を行った。

さらに、新規治療薬開発や治療薬選択基準の策定を見据えた病態解明を目的として、患者検体の収集・保存体制を構築し、RP 患者血清の網羅的解析から、単球・骨髄系細胞由来因子(TREM-1)の上昇を報告した。

今後は、本年度の研究成果を基盤として、患者会と連携して患者登録ウェブサイトを構築をさらに本格化させていく。

研究分担者:

岡 寛 東京医科大学
八王子医療センター

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

療関係者の間では典型的な「難病」と認識されている疾患でも研究事業や医療費助成の対象に選定されていないものがあること、医療費助成について都道府県の超過負担が続いていること、難病に関する普及啓発が不十分なこと等により国民の理解が必ずしも十分でないこと、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策が不十分であることなどの課題が指摘されている。

これらに対して厚労省厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会では、今後の難病対策の在り方について一昨年9月より審議を行った。その結果が同委員会より、平成25年1月25日に「難病対策の改革について(提言)」としてまとめられた。

この改革提言には3つの柱が存在し、

A. 研究目的

i)研究の背景

国の難病対策について

「難病対策要綱」が昭和47年に策定され、本邦における難病対策が設けられてから40年が経過した。その間の疫学研究や治療に果たした役割は大きく難病患者の予後やQOLは大きく改善した。一方で、時間経過とともに現行制度のひずみも露呈されてきた。例えば医療の進歩に伴い、医

第1: 効果的な治療法の開発と医療の質の向上、
第2: 公平・安定的な医療費助成の仕組みの構築、
第3: 国民の理解の促進と社会参加のための施策の充実である。

第1の柱はさらに、①治療法の開発に向けた難病研究の推進、②難病患者データの精度の向上と有効活用、国際協力の推進、③医療の質の向上、④医療体制の整備、の4項目に細分化される。②項のデータ管理に関しては、国主体の登録システムを平成26年度より立ち上げることが考えられている。

現行の難病患者データ登録システムにおいては、データ登録率に都道府県によるばらつきが存在していることや、必ずしも個人票に臨床経過が反映されていないこと等の不備が指摘されている。新登録システムによってこれらの不備を解消することに加えてその精度を向上させることによって、研究および臨床における患者データの有効活用や、さらには国際協力の推進が図られる。このシステムのスムーズな立ち上げと、合理的な運営にはそれぞれの疾患における登録システムの検討は欠かせないものとする。

再発性多発軟骨炎の疫学調査

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 21～23 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、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推察されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、

平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度になることを明らかにした。治療においては、気道病変はステロイド単独治療ではその病勢を抑えられないため、免疫抑制剤(メソトレキセート)が必要となることを発見した(文献 1)。

そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡システムが必要となった。

日本難病・疾病団体協議会(JPA)

難病に対する患者支援の会も難病対策の歴史とともに発展してきた。難病対策の制定当時、「全国難病団体連絡協議会」「全国患者団体連絡協議会」がすでに活動中であったが、1986 年前者とそれぞれの地域難病連絡協議会が合併し、「日本患者・家族団体協議会(JPC)」が設立。さらに 2005 年後者と JPC が合併する形で日本難病・疾病団体協議会(JPA)が結成された。行政、医療・医育機関への働きかけ、難病対策における国際協力、研究事業等を手掛ける。

研究事業の一環として、同組織が研究代表を務める厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」がある。現在の主な研究内容は、国内外の患者会の調査・報告と患者レジストリの構築である。RP 研究班も JPA 研究の研究分担者として、モデル疾患におけるレジストリ収集項目に関する予備的調査を委託された。

ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、

①RP における治療臨床試験に向けた、高効率で正確である患者レジストリ方法の構築にある。JPA 研究班の持つ IT 技術と、国際的な視点を積極活用する。

②これまで RP 患者の疾患活動性は CRP や抗 type II コラーゲン抗体によって評価されており、急性期には多くの RP 患者で高値を認める。しかしながら、CRP が正常範囲内にある症例でも軟骨の破壊・線維化が進む例も多く、CRP では疾患活動性の評価が困難な面がある。また抗 type II コラーゲン抗体も疾患活動性との相関が報告されているが、陽性者は RP 患者の 30～50%にすぎず、感度・特異度もあまり高くないという報告もある。そこで、昨年度までに RP を検出する感度のよいマーカーを同定する目的で 28 種類のマーカー候補分子の中から、健常者と比較して RP 患者血清で有意に高値を示す分子を探索し、可溶性 TREM-1(sTREM-1)、インターフェロン γ 、CCL4/MIP-1 β 、VEGF および MMP-3 を同定した。今年度は、疾患活動性をより正確に反映するマーカーを同定することを目的とした。

iii) 期待される研究成果

- ①患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。
- ②情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。
- ③JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。
- ④RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。
- ⑤RP に有効性が高いと考えられるメソトレキセート治療の前向き研究における評価。

(倫理面への配慮)

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第 1625 号)同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、提供者を特定できないように個人情報管理者が連結不可能匿名化により番号化し、患者の人権擁護に努めた。

B. 研究結果の概要

i) 臨床研究における患者チェックリストの作製

メソトレキセートを用いた臨床研究に向けた、患者チェックリストを作成した(鈴木 分担研究報告書 別紙 1)。現在に至っても RP に特異的な検査所見は存在しないため、国際的に用いられている RP の診断基準(マクアダムス、ダミアニの診断基準)は臨床症状に基づいている。そのため初発時および経過にあわせた症状を記載できるように工夫した。

また、主治医への負担の軽減をはかり、できるだけ項目の簡略化を行った。そのため患者健康スケール評価もできるだけ少くしたが、報告には不十分となるため課題が残存する。

ii) JPA 研究班における予備的調査報告

現在 JPA 研究班で検討中の患者レジストリは、セキュリティを考慮したうえで、さらにある程度の検査データも含めている。したがって、RP 研究では研究に有用な患者情報の大部分を網羅できるものと期待される。そこで上記 i) のチェックリスト作成の経験を踏まえ、研究報告を見据えた報告を実施した。具体的には本研究も参加し国際グループにて作成した疾患活動性評価(別紙 3、文献 2)の取り込みと、国際的な患者健康スケールとして SF36 につき報告した。

iii) 疾患活動性をより正確に反映するマーカーの同定

(1)28種類のマーカー候補分子を活動性 RP 患者群と非活動性 RP 患者群で比較すると、RP のマーカーとして報告のある CRP、COMP および抗 type II コラーゲン抗体は確かに活動性 RP 患者において高値を示した。sTREM-1 は活動性 RP 患者群にお

いて有意に高値を示した($p = 0.0403$)。

(2)患者の臨床症状・検査所見をsTREM-1が反映するのかを検討した。メトトレキサートによる治療を開始後、嘎声が改善すると同時に、720.5 pg/mlと異常高値を示していたsTREM-1レベルが106.6 pg/mlまで低下した。この値は我々が以前、決定した「健常者とRP患者を判別するカットオフ」である158 pg/mlを下回るレベルである。また、重要なことにメトトレキサート投与前、CRP値は0.41 mg/dlと正常値に近く、疾患活動性が捉えられていない状況においても、sTREM-1値は異常高値を示した。

これらの成績からは、血清 sTREM-1 レベルは活動性 RP および非活動性 RP も区別することが可能であり、RP の疾患活動性マーカーとして優れていることが明らかとなった。

D. 結論

①国の難病対策の改革は今まさに実行中であり、その患者レジストリに関してもこれから概略の設定に入る段階と思われる。来年度は本研究の結果をもとに、国の改革にあわせ患者および主治医サイドのいずれにもメリットとなるように臨機応変に患者登録・追跡システムを発展させる。

②血清 sTREM-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 を発現しており、その shedding された細胞外部分である血清 sTREM-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であることが示された。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 清水 潤, 山野 嘉久, 遊道 和雄, 岡 寛, 須賀 万智, 鈴木 登. 稀な肺疾患 再発性多発軟骨炎. 呼吸 2012; 31: 641-645.

- 2) Arnaud L, Suzuki N et al. RPDAl study group. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 204-9.
- 3) Yudoh K. A Novel Biomaterial for Cartilage Repair Generated by Self-Assembly: Creation of a Self-Organized Articular Cartilage-Like Tissue. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 2012, 3, 125-129.
- 4) Yagishita N., Aratani S., Leach C., Amano T., Yamano Y., Nakatani K., Nishioka K. and Nakajima T. RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 30:1281-1286, 2012.
- 5) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graftversus -Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Immunology*, in press, 2013.
- 6) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Modern Rheumatology*, in press, 2013.
- 7) Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki. Nationwide

Epidemiologic Study of Relapsing
Polychondritis in Japan; results of 239 cases.
投稿中

2. 図書

なし

3. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 出願番号PCT/JP2006/318188

自己組織化軟骨様バイオマテリアル

(2013年2月現在 特許査定手続き中)

2. 特願2010-126487 平成22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