

## 再発性多発軟骨炎（RP）患者の診療情報および治療実態に関する調査研究

研究分担者 氏名 : 山野 嘉久  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
職名 : 准教授

研究協力者 氏名 : 佐藤 知雄  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
役職 : 講師

研究要旨：再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis, 以下 RP）は、全身の軟骨組織における再発性の炎症を特徴とする難治性疾患である。本疾患は稀な疾患であるため、診断の遅れや病状に応じた適切な治療が実施されていない等の問題がある。そこで、本研究では RP の診療ガイドライン作成にむけて、RP 専門外来の診療情報および治療実態に関する調査を実施した。その結果、今回対象とした RP 患者 49 例では男女比が 1:2.3（男性 15 例、女性 34 例）、平均発症年齢が 45 歳で、気道病変を有する例が約 4 割を占めた。そして、気道病変を有する RP 患者、あるいは咳嗽や嗄声といった気道症状を初発とした RP 患者は治療に難渋する例が多く、プレドニゾロン（PSL）以外にメトトレキサート（MTX）やシクロスポリン（CyA）を併用する例が多く認められた。本研究により、RP 患者の診療において、気道病変を有する症例に対しては PSL に加えて、MTX や CyA を併用する集中的な治療が必要であることが判明した。今回明らかとなったような臨床的に有用な情報を広く周知するためにも、RP の診療ガイドラインづくりが求められている。

### A. 研究目的

再発性多発軟骨炎（以下 RP）は、全身の軟骨組織およびムコ多糖を多く含む組織（耳介軟骨、気管軟骨、強膜など）の寛解と増悪を繰り返す炎症によって特徴づけられる原因不明の希少難病である。そのため、RP はこのたびの難病に対する医療制度改革によって、平成 27 年 1 月から医療費助成が受けられる指定難病の 1 つとなった。

RP は、耳介の発赤・腫脹・疼痛、鞍鼻、関節の腫脹・疼痛、嗄声、咳嗽、眼痛、難聴、眩暈など多彩な症状を示すことが知られ、気道病変や血管炎により予後不良な例が存在する。したがって、早期診断、疾患活動性評

価およびそれに応じた適切な治療を実施することが機能予後だけでなく、生命予後を改善するためにも重要である。

しかし、RP は稀な疾患であるため、医療従事者における認知度も低い。そのため、患者は様々な医療機関に点在し、診断まで時間がかかるケースや診断後も疾患活動性に応じた適切な治療を受けていないケースがある。これらの問題を解決するには全国における RP 患者の実態、RP の治療とその有効性を調査し、そこから明らかとなってくる clinical question に応える診療ガイドラインを作成、啓蒙することで RP 患者へよりよい医療を提供することが望まれる。このため、

本研究は、昨年度に引き続き、我々の RP 専門外来を受診した RP 患者の実態と、RP 患者に対する診療状況について調査し、RP の治療研究推進に資する情報を提供することを目的とした。

## B. 研究方法

2010 年 4 月から 2015 年 1 月までに聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病内科の RP 専門外来へ受診した RP 患者について、臨床情報（年齢、性別、発症年齢、初発症状、罹病期間、罹患部位）および実施した治療内容を収集した。その情報をもとに、男女比、発症年齢の構成、罹患部位や初発症状と治療内容との関連を調べた。

### （倫理面への配慮）

臨床情報の取扱いについては特定の個人を識別できないように番号化し、患者の人権擁護に努めた。

## C. 研究結果

昨年度、解析した RP 患者 41 例に加えて、今年度、当科 RP 専門外来に受診した RP 患者 8 例を加えた計 49 例の患者情報を用いて解析を実施した。

男女比は約 1:2.3（男性 15 例、女性 34 例）であった（図 1）。発症年齢は平均 45 歳で、40 歳代にもっとも多かったが、小児から高齢者まで幅広いことが判明した（図 2: 中央値:45 歳、範囲: 9 歳～79 歳）。罹病期間は 2 年以内がもっとも多く、5 年以内が全体の 6 割を占めていたが、なかには 30 年を超える経過を有する例もあった（図 3）。

今回対象となった女性 RP 患者（n = 34）のうち、半数が気道病変を有したのに対し、男性 RP 患者（n = 15）で気道病変を有する患者は 1/3 の症例にとどまった。全体で見ると、気道病変のある症例が 22 例、気道病変のない症例が 27 例と気道病変のない症例の方がやや多か

った。この気道病変のある症例とない症例の治療内容について比較すると、気道病変のある症例では、22 例中 16 例（72.7%）はプレドニゾン（PSL）と免疫抑制剤の組み合わせで 2 剤以上の治療を要しているのに対し、気道病変のない症例で 2 剤以上の治療を要した例は、27 例中 7 例のみ（25.9%）であった（図 4）。

興味深いことに、咳嗽・嘎声など気道症状を初発とした症例では、16 例中 13 例（81.3%）は PSL と免疫抑制剤の組み合わせで 2 剤以上の治療を要しているのに対し、耳介の腫脹疼痛、関節痛や眼症状など気道症状以外を初発とした症例で 2 剤以上の治療を要した例は、33 例中 10 例のみ（30.3%）であった（図 5）。

また特記すべき事として、発症の契機に耳にピアスを開けた症例が 2 例（耳介軟骨部かどうかは不明）、大腿骨骨頭置換術を受けた症例が 1 例認められた。

## D. 考案

これまでの研究から日本における RP 患者数は 400～500 例程度と考えられている。したがって、今回対象となった 49 例はその約 1 割を占める。しかしながら、2010 年の全国調査では RP の男女比はほぼ 1:1、発症年齢の平均が 52.7 歳であるのに対し、今回のコホートでは 1:2.3 と女性が多く、発症年齢の平均も 45 歳であった。このような相違が生じた理由として、本研究の対象者が大学病院の専門外来に受診する患者に限られるという選択バイアスが生じた可能性が考えられる。同じ全国調査において、気道病変を有する患者の割合が約 2 割（239 例中 50 例）であるのに対し、本コホートでは約 4 割（49 例中 20 例）であった点もこの可能性を支持している。

上記の理由で、気道病変を有する重度 RP 患者の診療経験が豊富となっている。その中でわかってきたことは、気道病変を有する RP 患者、あるいは咳嗽や嘎声を初発症状と

した RP 患者は治療に難渋する例が多く、プレドニゾロン (PSL) 以外にメトトレキサート (MTX) やシクロスポリン (CyA) を併用する例が多く認められた。また、そのような例で、アザチオプリン (AZA) やシクロフォスファミド (CPA) パルス療法の無効例が少なからず認められた。

今回特に、ピアスや大腿骨骨頭置換術が契機となって RP を発症している例が見受けられた。このような例は、過去にも報告がある (Alissa H et al. *Scand J Rheumatol* 2001;30(5):311)。RP 患者の一部が軟骨の Type II コラーゲンに対する抗体を有することから、RP の発症には、遺伝的背景に加えて、自己の軟骨成分が免疫系を刺激する後天的な因子も病因となっている可能性が示唆される。

## E. 結論

本研究により、RP 患者の診療においては、

- 1) 気道病変を有する症例に対しては PSL に加えて、AZA や CPA ではなく、MTX や CyA を併用する集中的な治療が必要であること。
- 2) ピアスや大腿骨骨頭置換術が RP の発症の契機となる可能性を有すること

が判明した。RP は希少疾患であるため、こうした診療に有用な情報を周知するためにも、診療ガイドラインづくりが求められている。

## F. 健康危惧情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K,

Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells.

**J Clin Invest**, 124(8):3431-3442, 2014.

Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy.

**J Infect Dis**, 2014 . [Epub ahead of print]

Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K.

Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: An epidemiological study.

**Inflammation and Regeneration**, 34(4):206-208, 2014.

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, in press 2014.

Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Clinical and Experimental Neuroimmunology**, 5(108-109), 2014.

Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaruru K.

A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy. **SpringerPlus**, 3:581, 2014.

山野嘉久.  
HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) .  
別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ  
神経症候群 (第 2 版) , 30 : 153-156, 2014.

山野嘉久.  
HTLV-1 の神経障害.  
内科, 113(6):1431, 2014.

山野嘉久.  
HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態に  
基づく治療戦略.  
細胞, 46(6):258-261, 2014.

山野嘉久.  
ヒト細胞白血病ウイルス I 型関連脊髄症.  
神経関連感染症 最新医学 別冊,  
200-205, 2014.

新谷奈津美, 山野嘉久.  
HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子  
標的治療薬開発の現状と将来.  
血液内科, 68 (1) 30-35, 2014.

山野嘉久.  
希少な慢性進行性の神経難病 HAM におけ  
る治療有効性評価モデルの探索.  
臨床評価 別冊, 41(3):504-508, 2014.

## 2. 学会発表

Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R,  
Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H,  
Yamano Y, Ueda K. Quantitative  
membrane proteome profiling to discover  
therapeutic targets for adult T-cell  
leukemia (ATL). AACR Annual Meeting  
2014, 5-9 April, 2014, San Diego, USA.

山野嘉久. HAM の革新的な治療法となる抗  
CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発. 平  
成 26 年度厚生労働科学研究費「HTLV-1 関  
連疾患研究領域」研究班合同発表会, 2015  
年 2 月 7 日, 東京都 (港区) .

山野嘉久. HAM に対する革新的な医薬品の  
開発促進に関する研究. 平成 26 年度厚生労  
働科学研究費「HTLV-1 関連疾患研究領域」  
研究班合同発表会, 2015 年 2 月 7 日, 東京  
都 (港区) .

新谷奈津美, 山野嘉久. HAM における  
Th1-like CD4+CCR4+ T 細胞の発生機構と  
病態形成への関わり. 平成 26 年度厚生労働  
科学研究費難病政策および実用化研究班合  
同班会議, 2015 年 1 月 21 日~22 日, 東京  
都 (千代田区) .

佐藤知雄, 山内淳司, アリエラ・コラーライ  
リー, 新谷奈津美, 八木下尚子, 安藤仁, 齋  
藤祐美, 國友康夫, 高橋克典, 山野嘉久.  
HAM に対する抗 CCR4 抗体の有用性およ  
び CCR4+CD8+T 細胞の病的意義に関する  
検討. 平成 26 年度厚生労働科学研究費難病  
政策および実用化研究班合同班会議, 2015  
年 1 月 21 日~22 日, 東京都 (千代田区) .

八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美  
佳子, 齋藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木  
村美也子, 山野嘉久, 高田礼子. HAM 患者  
レジストリ「HAM ねっと」を活用した経  
年的前向き調査の概要報告. 平成 26 年度厚  
生労働科学研究費難病政策および実用化研  
究班合同班会議, 2015 年 1 月 21 日~22 日,  
東京都 (千代田区) .

冨田まや子, 平田誠, 佐々木光穂, 樋野村  
亜希子, 前畑みどり, 高橋一朗, 増井徹, 山  
野嘉久, 吉良潤一, 米田悦啓, 坂手龍一. 難  
病研究資源バンクにおける収集試料の  
HLA タイピング実施による難病研究の推  
進. 第 23 回日本組織適合性学会大会, 2014  
年 9 月 13 日~15 日, 長崎県 (長崎市) .

余郷麻希子, 大本周作, 向井泰司, 安部宏,  
相澤良夫, 高橋利幸, 山野嘉久, 鈴木正彦.  
慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療  
法後に、抗アクアポリリン 4 抗体及び抗  
HTLV-1 抗体陽性の脊髄長大病変を呈した  
49 歳女性例. 第 210 回日本神経学会関東・  
甲信越地方会, 2014 年 9 月 6 日, 東京都 (千  
代田区) .

佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, 山内淳司,  
國友康夫, 高橋克典, 齋藤祐美, 石川美穂,  
八木下尚子, 山野嘉久. HAM における Th1  
様異常 T 細胞の発生機構および病態への関  
与, 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集  
会・第 26 回日本神経免疫学会学術集合同

学術集会, 2014年9月4日~6日, 石川県(金沢市).

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 國友康夫, 高橋克典, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集合同学術集会, 2014年9月4日~6日, 石川県(金沢市).

山野嘉久, 木村美也子, 八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齊藤 祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 高田礼子. HAM患者登録システム「HAMねっと」を用いた疫学的解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 外丸詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 山内淳司, 長谷川温彦, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1によるHTLV-1関連脊髄症(HAM)病原性T細胞の発生機構の解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 石川美穂, 鈴木弘子, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAMねっと」の患者満足度調査. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, 國友康夫, 高橋克典, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子,

佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

遠藤寿子, 中島孝, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田泉, 米持洋介, 山野嘉久. HAMの歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. HTLV-1キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用でHTLV-1ぶどう膜炎とHTLV-1関連脊髄症が悪化した1例. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4陽性T細胞を用いた膜プロテオーム解析によるHTLV-1関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

山野嘉久. HAMに対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究. 厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))「HTLV-1陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」班, 平成26年度第1回班会議, 2014年8月22日, 東京都(港区).

山野嘉久. HAMの炎症慢性化におけるastrocyteを介した炎症悪性ループの重要性. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡県(福岡市).

菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡県(福岡市).

Yagishita N, Aratani S, Fujita H, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T. The role of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in bone destruction of rheumatoid arthritis. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2014年4月24日～26日, 東京都(港区).

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特願2014-226719, 発明者: 植田幸嗣, 石原誠人, 山野嘉久, 出願年月日: 2014年11月7日、ヒトTリンパ好性ウイルス-1 (HTLV-1) 関連脊髄症(HAM/TSP)の検査方法、及び検査用キット

特願2014-209669, 発明者: 山野嘉久、清野研一郎、武藤真人、出願年月日: 2014年10月14日、 $\gamma$   $\delta$  T細胞の製造方法および医薬

特許取得: 特許番号: 第5552630号、登録日: 2014年6月6日、出願番号: 特願2008-274514、発明者: 山野嘉久、新谷奈津美、出願年月日: 2008年10月24日、HTLV-I関連脊髄症を治療または予防するための医薬、およびHTLV-I関連脊髄症の患者に対する抗体療法の効果を試験する方法

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

図1 対象RP患者の発症年齢構成

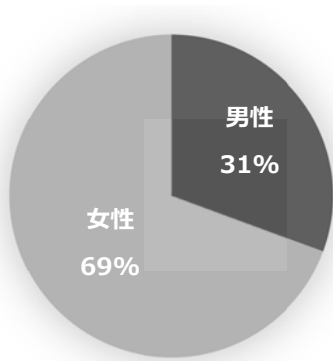


図2 対象RP患者の発症年齢構成

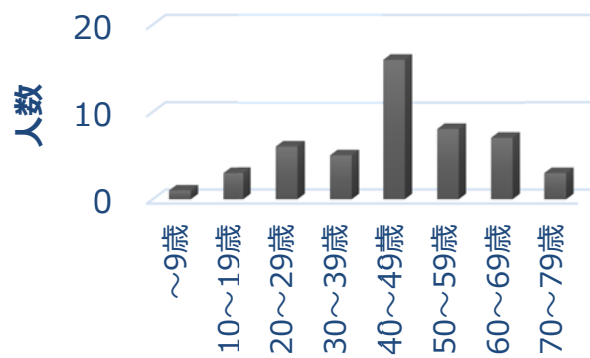


図3 対象RP患者の罹病期間

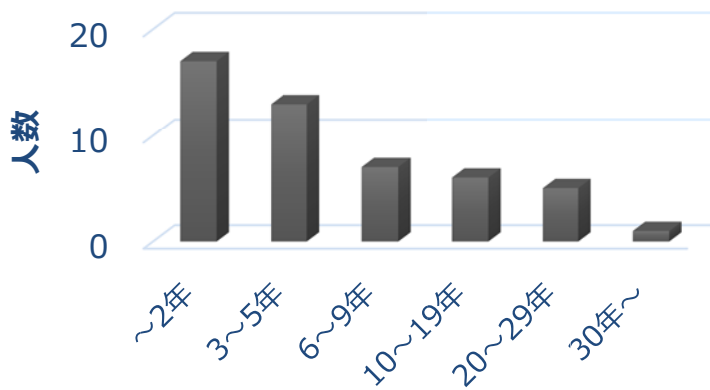
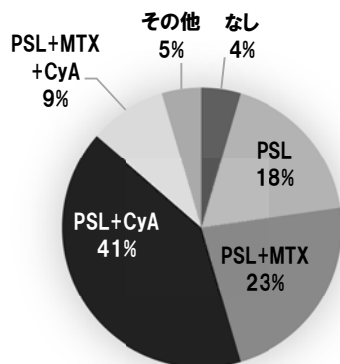
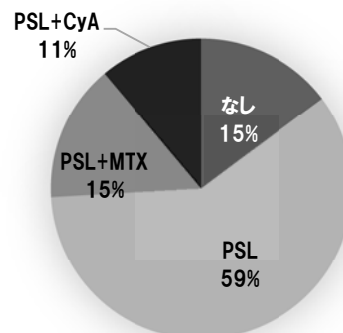


図4 気道病変の有無と現在の治療内容との関連

気道病変のある症例 (N=22)

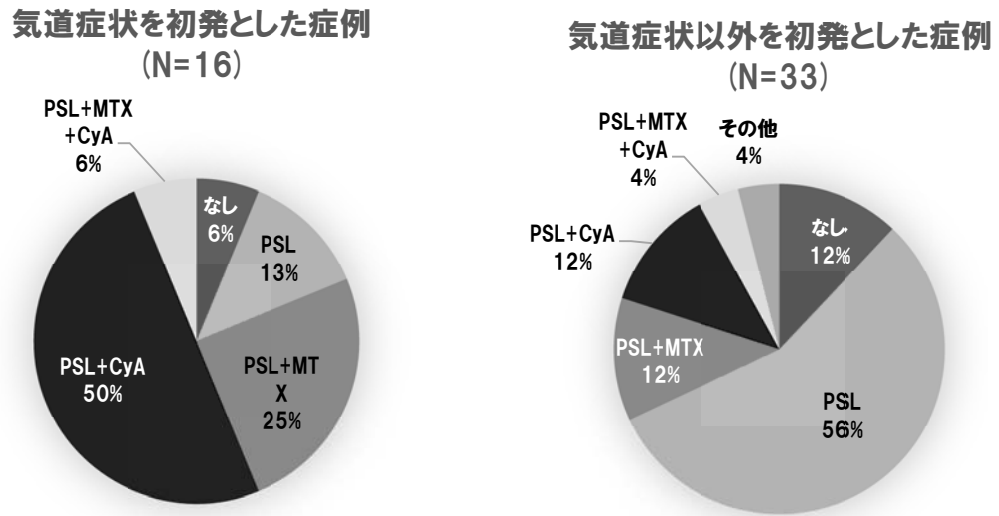


気道病変のない症例 (N=27)



PSL=プレドニゾロン、MTX=メトトレキサート、CyA=シクロスポリン

図5 初発症状としての気道症状の有無と現在の治療内容との関連



PSL=プレドニゾン、MTX=メトトレキサート、CyA=シクロスポリン