

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

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 (H27-難治等(難)-一般-010)

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 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。

本研究班では、RP の活動性や重症度の分類基準の妥当性を検討して、それらに対応する治療の予備的プロトコルの提言を行うことを最大の目的としている。

そこでまず平成 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]における疫学調査による、RP における免疫抑制剤の有効性という新知見をうけ、臨床データと研究データの追跡を含めた予備的プロトコルの確立に主眼を置いた。

臨床データの収集に関しては本年度も、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、同班研究が患者主体の研究運営を行えるように支援した。

本年度 JPA 研究班は、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との合同で、「患者主体」レジストリ、すなわち患者自身によるきめの細かな症状等の追跡調査体制を整えその運用を支援した。

RP の心血管病変の検討を行い、その結果を、日本リウマチ学会学術集会で発表して、重症度分類(案)に反映させた。

同様に RP の皮膚病変、腎病変合併症例についても解析した。公表した重症度分類(案)にこの結果の一部は既に反映させてあるが、残りの知見に関しては今後、現在の重症度分類(案)に変更を加える必要があるのか検討を加える予定である。

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

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

清水 潤 聖マリアンナ医科大学  
免疫学・病害動物学

A. 研究目的

i)研究の背景

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、比較的稀な、原因不明の難治性炎症性疾患である。世界的にも疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための有用性・信頼性の高い臨床的な指針が作成されていない。その為、一般臨床家には認知度が低いために診断されずにいるケースも多いと予測される。

気道軟骨病変、中枢神経病変、心血管病変、腎臓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、これらの病型を含めて RP の診断、治療法の確立も急務である。

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、本邦の患者実態を明らかにした。

重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合は 50%程度におよび、その治療においては、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事が示された。さらに本年度は重症病態である RP 患者における心血管病変の詳細について明らかにすべく、疫学調査を追加した。

ここでの成績は RP の重症度分類の妥当性を評価する上でも、重要な参考所見と考えている。

## ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、昨年同様大きく三つに分けられる。

我々は既に RP の重症度を評価する指標として重症度分類試案を提唱しているが、これを裏付ける事を含めて RP の重症病態をさらに詳細にする必要がある。

本年度は、症例数は少ないものの、発症すると致命的になる場合の多い心血管病変、腎病変、さらに皮膚合併症をもつ症例について検討を行う事にした。

## iii) 期待される研究成果

① 本邦 RP 症例の心血管症状の詳細と予後を明らかにすることにより、重症度分類試案の妥当性を評価する事が可能になる。

予備的な成績からは心血管症状を伴う本邦 RP 症例では、その多くが外科的処置を受けていないことが示されており、循環器内科・心臓外科の集学的治療の必要性が示されることが期待できる。

本邦 RP 死亡例には腎障害のある患者が認められており、その詳細を明らかにすることで重症度分類(案)の妥当性を評価することが可能になる。

同様に RP ではいくつかの特徴的な皮膚症状を合併する場合があります、このような症例の特徴を明らかにすることが望まれている。そのような症例の特徴を明らかにできる。

## B. 研究の概要

### ① 昨年度実施した疫学調査の詳細解析

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で行った疫学調査では、心臓外科などの外科系病院や外科系診療科は含まれていなかった。そこで、平成 26 年 6 月全国の日本胸部外科学会心臓血管外科専門医認定修練施設、神奈川県下の主要病院循環器内科に対して 1 次アンケートを実施。その結果および平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、対象 18 症例に関して 2 次アンケート調査を平成 26 年 10 月より実施した。

【結果】前年度に予備的報告を行ったが、ここで集積された 18 症例の平均年齢 62.2 才。男女比は 3.5:1 で男性に重症心血管病変が多かった。心血管病変は、心筋梗塞 3 例、狭心症 2 例、心不全 1 例、大動脈瘤/大動脈炎 3 例、大動脈弁/僧帽弁閉鎖不全症 4 例、不整脈 1 例、不明 2 例。現在までに心筋梗塞 2 例、狭心症 2 例、上行大動脈瘤 1 例計 5 症例の 2 次アンケートの結果得た。

その 5 症例の初発症状は全例が耳介軟骨炎。1 例は気管軟骨炎も存在。併発症状として、上強膜炎を 2 例、無菌性髄膜炎を 1 例、辺縁系脳炎を 1 例、眼窩蜂巣炎を 1 例に認め全例が全身性の炎症を伴っていた。

心血管合併症の発症までは初診より平均 2.2 年であった。心筋梗塞 2 例のうち 1 例は

CABG(2枝)を施行しその後安定。1例は心筋梗塞発症時に死亡。狭心症を伴うRP患者2例は保存的な加療を受け、1例は安定して経過したが、死亡の転帰(詳細不明、腎不全あり)となった。

## ② 腎機能障害合併症例の解析

本邦 RP 患者 239 名のうち、何らかの腎障害を持つと推定される症例は、20 名(8.4%)であった。また、その中の死亡例は 4 例(20%)であり、全体の死亡率(8%)より高値であった。末期腎不全に至った症例は 1 例のみ(腹部大動脈瘤合併、生存)で、死亡の直接原因ははっきりしない症例が多かった。

その他も糖尿病合併(6例)、SLE 合併(2例、上記症例含む)、MDS 合併(2例)、狭心症合併(1例)と多彩な症状を持つ患者が多い傾向にあった。

## ③ RP の皮膚病変と皮膚外病変の関連検討

かねてより RP は、血液疾患、特に骨髓異形成症候群(MDS)を合併しやすいことが指摘されていた。さらに近年、RP に伴う MDS には特徴的な皮膚所見が出現しやすいことも報告されている。そこで我々は、先の疫学調査を RP の皮膚症状・皮膚外症状の合併という観点より再解析した。

全 239 例の本邦 RP 患者のうち、33 人が皮膚症状を合併した。診断は、結節性・環状紅斑が 15 名と最も多く、四肢丘疹および皮膚潰瘍が 2 名と続き、また口腔内または外陰部潰瘍を 5 名に認めた。皮膚外病変との合併における解析では、MDS 罹患 5 名、ベーチェット病 5 名、深部静脈血栓症 2 名の患者全員が皮膚病変を合併するという特徴を持った。2 名の MDS 患者はスイト病も合併している。MDS 合併 RP 患者 5 名は、約 3 年の追跡にて 4 名が生存しており、それほど高リスク群ではないと考えられた。

以上の結果より、今回の解析によって我々の作成した重症度分類(案)に変更部分を加える必要性はないと判断している。

## C. 倫理面への配慮

本研究及び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)。臨床検体の収集に際しては、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。

患者情報と患者検体は、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。

## D. 結論

心血管病変を合併する RP 患者は男性が優位であり、本邦においても欧米と同様に重症病態であることが示された。同様に腎機能障害合併症例も重症病態であると考えられた。

## E. 健康危険情報

特記事項なし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. *Rheumatology* 2015 Sep 10. doi:10.1093/ rheumatology/ kev320
2. 鈴木 登. 新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類、再発性多発軟骨炎. *リウマチ科*(0915-227X) 2015; 54(1): 60-66.
3. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎の最新の知見. *皮膚病診療* 2015; 37(9): 828-834.
4. Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa

Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.  
Cutaneous Manifestations of Patients with  
Relapsing Polychondritis: an association  
with extracutaneous complications. Clinical  
Rheumatology 2016;35:781-783. DOI  
10.1007/s10067-015-3160-2.

5. 鈴木 登. 関節症から全身性疾患を診る  
再発性多発軟骨炎. リウマチ科2016.2;  
55(2): 203-208.

## 2. 図書

1. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎. 2015年 別  
冊 新領域別症候群シリーズ 免疫症候  
群(第2版)I-その他の免疫疾患を含めて  
- 再発性多発軟骨炎. 2015.11;  
631-636.

## 3. 学会発表

1. 鈴木登, 清水潤, 岡寛, 山野嘉久, 遊道  
和雄. 再発性多発軟骨炎(RP)の血管病  
変(多施設アンケート調査). 第59回日本  
リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋市  
(名古屋国際会議場) 2015.6.24.

## G. 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