

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

軟骨炎症性疾患の診断と治療体系の確立

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原因不明の難治性疾患である。我々は、平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、本邦における RP の実態調査を実施した。欧米での報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすく、重要な予後規定因子とされる。我々は、RP の呼吸器・心血管、中枢神経病変が予後を著しく悪化させることを報告し、そのデータをもって本邦 RP の重症度分類（案）の作成を実施した。

また昨年度は主要 10 症状の間の相関検討を実施し本邦 RP においては、耳軟骨炎タイプと気道軟骨炎タイプに大別されることを示した（Arthritis Rheumatol 2018; 70(1): 148-149.）。耳軟骨炎タイプには中枢神経合併症、心血管合併症や腎障害が多くみられ、気道軟骨炎タイプでは鼻軟骨炎の合併を多く観察した。

これらの結果より本年度は、本邦 RP 患者を耳軟骨炎群と気道軟骨炎群に分け、群間検討をすることで患者重症度に寄与する因子を選別した。

その結果、RP は耳軟骨炎群（約 5 割）、気道軟骨炎群（約 2 割）、耳介軟骨炎+気道軟骨炎群（合併群、約 3 割）に分類され、いずれにも該当しない患者は 1.7%のみであった。群間検討では気道軟骨炎保有患者の重症度が高いことが判明した。しかしながら耳軟骨炎保有患者では、中枢神経系と心血管系の合併に起こることがあり重症化しやすいため、留意が必要である。これらの解析結果は現在論文投稿中である。

以上のデータをもとに、今後は診断および治療ガイドを確立する予定である。

A.研究目的

i) 研究の背景

RP など軟骨炎症性疾患は希少性ゆえに本邦における疫学臨床情報は不十分であり、診断治療のための指針も作成されていない。多くの診療科が関わる為臨床医の認知度も低く診断されない症例も多い。RP では臓器病変を持つ患者は予後不良であり診断、治療法の標準化・広報が急務である。本研究は疫学調査や厚生労働省の個人票データなどによる患者臨床情報を用いて該当 3 疾患における診断・治療のガイドライン作成を第一の目的とする。

我々は平成 21 年度難治性疾患克服研究事業において RP の全国疫学調査を行い本邦での実態を報告した（文献 1）。同時に国際施設共同研究を行い RP の疾患活動性を評価する RPDAI を提唱した（文献 2）。この両者より RP 重症度分類（案）の構築を試み、H27-29 年度の日本リウマチ学会で公表した。

次に我々は、RPDAI の本邦での有用性を確認する意味で、重症症例に関して疫学調査を再解析した。その結果、本邦の呼吸器合併症（文献 1）、中枢神経合併症（文献 3）、循環器合併症（文献 4）、血液疾患合併症（文献 5）の現

状につき論文報告を実施し、重症度分類(案)の有用性を確認した。

我々は、これらの解析を通じて各合併症間に相関があることに気づき、相関検討を実施した。その結果 RP は「耳介軟骨を中心とした患者群」と「気道軟骨を中心とする患者群」に二分されることが示唆された(文献 6)。

以上の結果より本年度は、本邦 RP 患者を耳軟骨炎群と気道軟骨炎群に分け、群間検討をすることで患者重症度に寄与する因子を選別した。

本研究では、ティーツェ症候群や離断性骨軟骨炎等の希少疾患の実態をあわせ疫学調査することによって、これら情報を実施医家と患者、一般市民に公開することを目的とする。

ii) 本年度研究の目的

いままでの研究では主に重症例を主に解析することで、本邦 RP の実態を欧米におけるそれと比較してきた。前年度は RP 主要 10 症状間の関連検討を探索的ながら実施し、本邦 RP に①気道軟骨炎タイプと②耳軟骨炎タイプに大別されることを示した。

本年度は RP 患者を「耳介軟骨炎群」と「気道軟骨炎群」に二分し、群間検討を実施した。その結果その検討が予後推定に有用であることが判明した。

B. 研究方法

i) 「耳介軟骨炎群」と「気道軟骨炎群」の定義

耳介軟骨炎群は耳介軟骨炎があり気道軟骨炎がない患者、気道軟骨炎群は気道軟骨炎があり耳介軟骨炎がない患者とした。

ii) 群間検討

本邦 RP239 例における患者背景(年齢、発

症年齢、罹病期間)、主要症状の有無(表 1)、検査所見(血沈亢進、CRP、MMP3、フェリチン上昇の有無)、予後(投薬中止、治療反応性良、限局性の治療反応性、進行性、死亡)を Excel の表にて 1 および 0 にて入力。群間検討を t 検定にて実施した。p<0.05 を有意とした。

表 1: 本研究で用いたアンケートのうち臨床症状における質問項目

臓器	症状
耳介	耳介軟骨炎
鼻	鞍鼻、鼻中隔湾曲、その他
内耳	難聴、耳鳴、めまい、その他
関節	関節炎
眼	結膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎、その他
呼吸器	気管・気管支軟骨炎、喉頭軟骨炎
皮膚	(症状記載)
心血管	大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全、その他
中枢神経	(症状記載)
腎	(症状記載)

iii) 血清マトリックスメタロプロテアーゼ 3 (MMP3) の測定

研究 ii) の結果を受けて、新規にリクルートした患者 22 名の血清 MMP3 濃度を Elisa にて測定した。

C. 研究の結果

i) 耳介軟骨炎群」と「気道軟骨炎群」の定義

239 名の患者のうち、耳介軟骨炎群には 118 名(49.4%)、気道軟骨炎群には 47 名(19.7%)が含まれた。興味深いことに、4 名を除いて残りの 70 名(29.3%)は耳軟骨炎と気道軟骨炎を合併しており、この群を「合併群」として 3 群比較を実施した。現在の年齢、発症年齢、男女比に

3 群間に有意差を認めなかったが、合併群の罹病期間(平均 5.7 年)が耳介軟骨炎群(平均 4.1 年)に比較し有意に長期であった。同様の傾向は合併群と気道軟骨炎群(平均 4.8 年)の間にも認められた。

ii) 群間検討

結果を表 2 にまとめる。

表 2: 群間比較で有意差の認められたアンケートでの臨床項目

臨床項目	優勢な群
「耳介軟骨炎群」と「気道軟骨炎群」との比較	
結膜炎	耳介軟骨炎群
関節炎	同上
中枢神経障害	同上
鞍鼻	気道軟骨炎群
進行性病態	同上
生物製剤の使用	同上
「耳介軟骨炎群」と「合併群」との比較	
結膜炎	耳介軟骨炎群
中枢神経障害	同上
鞍鼻	合併群
進行性病態	同上
MMP3 高値	同上
生物製剤の使用	同上
長期の罹病期間	同上
心血管合併症	同上
「気道軟骨炎群」と「合併群」との比較	
心血管合併症	合併群

ii) -1.「耳介軟骨炎群」と「気道軟骨炎群」との比較

耳介軟骨炎群にて、有意に結膜炎、関節炎、中枢神経障害の合併が多かった。気道軟骨炎群では有意に鞍鼻の合併が多く、進行性病態を示す頻度や生物製剤の使用例数が高かった。

ii) -2.「耳介軟骨炎群」と「合併群」との比較
耳介軟骨炎群にて有意に結膜炎と中枢神経障害をきたす症例が多かった。合併群においては鞍鼻や心血管合併症をきたす症例が多いほか、進行性病態、MMP3 高値、生物製剤の使用を示す頻度が高く、さらには罹病期間が長いという結果が得られた。

ii) -3.「気道軟骨炎群」と「合併群」との比較
この比較では、合併群にて心血管合併症が有意に多いという所見のみであった。

iii) 血清マトリックスメタロプロテアーゼ 3 (MMP3) の測定

研究 ii) の結果にて、合併群にて耳介軟骨炎群に比較して有意に MMP3 高値を示す患者が多いということが判明した。これを新規にリクルートした 22 名の患者の血清にて確かめた。

結果は耳介軟骨炎群および気道軟骨炎群に比較して、有意に合併症群の MMP3 濃度が高値であった(図 1)。

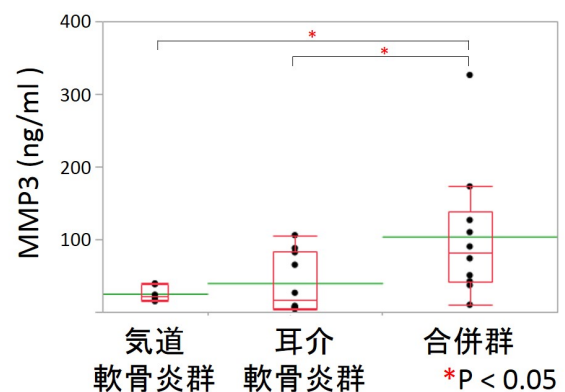


図 1: 血清 MMP3 濃度の群間比較

D. 考察

今回の研究の結果以下のことが判明した。

① 耳介軟骨炎群には約 5 割、気道軟骨炎群には約 2 割の患者が含まれる。② 残りの 3 割

は気道軟骨炎と耳介軟骨炎の両方を合併している。③耳介群には中枢神経障害や心血管合併症が多い(頻度は低いが合併すると重症化)。④気道軟骨炎群および合併群には全般に予後不良例が多い、等を発見した。

近年、フランスの研究チームも RP における同様の群間検討を実施している(文献 7)。その研究においても、臨床症状によるクラスタリング解析を実施したのちに、3 群に患者を分類している。中でも心血管合併症と血液疾患合併する群が存在し、予後が不良であるとしている。

我々の文献 6 に答えて、そのフランスの研究者らは、各症状の有無における線形回帰を実施・報告した(文献 8)。その結果は、我々のものと同様に耳介軟骨炎と気道軟骨炎の罹病に有意差をもって逆相関が認められるというものであった。鼻軟骨炎の相関は認められず、細かな部分で洋の東西における際はあるようであるが合致する部分も多く、これらの所見は RP の病態と密接に関連するものと考えられる。

興味深いことにフランスの研究と我々の研究に共通する所見として、気道軟骨炎群には心血管合併症がみられていない。機序の検討が待たれるところである。

E. 結語

平成 30 年度は、再度全国主要機関を介して RP 疫学調査を実施する予定である。患者動態の新規把握とともに、腎合併症の現状について解析する。

現在の診断基準は 1970 年代に作られたものである(マクアダムスとダミアニの診断基準)。診断項目としては、疾患特異的なバイオマーカーが欠落するため、軟骨炎の部位別の有無の把握が中心である。そこで我々は本年度、前述した研究結果を診断基準に織り込みな

がら改定を図り、本邦での診断ガイドの作成を試みる。すなわち気道群と耳介群の存在を診断ガイドに記載する。

E. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(3): 149-156.

2. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL et al. The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 204-9.

3. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological Study. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(4): 206-208.

4. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 55(3): 583-4.

5. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(3): 781-3

6 Shimizu J, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jan;70(1):148-149.

7 Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, et al. Relapsing Polychondritis Can Be

Characterized by Three Different Clinical Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2992–3001.

8 Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Piette JC. Reply to Shimizu et al. "Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis". *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:149.

2. 学会発表

1. 鈴木 登. 再発性多発性軟骨炎: 診断と治療(教育研修講演) 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会(福岡・国際会議場)

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項