

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

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 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。我々が平成 20～22 年度の本研究にて実施した第 1 回 RP 全国疫学調査では、239 名のデータの解析が可能であった。症状としては耳介軟骨炎が最大頻度であり、疾患のメルクマールとなりうる。半数程度の患者でみられる気道軟骨炎は、呼吸器感染症や気道閉塞をきたし死亡原因の過半数を占めていた。

さらに我々は同データより耳介軟骨炎と気道軟骨炎が独立して存在する、すなわち共存しにくいことを発見した。耳介軟骨炎には中枢神経障害、気道軟骨炎には心血管疾患を多く合併していた。

これらの研究結果をもとに我々は、令和元年度に 2 回目の RP 全国疫学調査を実施した。本年度は 190 名のデータを集計・解析し、論文公表を実施した。1 回目のデータと比較すると、有意差をもって気管軟骨炎保有率と死亡率の低下が観察された。中枢神経障害および皮膚合併症頻度の低下も統計的に有意であった。投薬内容を検討してみると、気管軟骨炎保有症例に免疫抑制剤が集中的に投与されていることが判明し、適宜適切な治療が行われている可能性を示した。

また、Tietze 症候群および離断性骨軟骨炎の第 1 回全国疫学調査における中間解析を実施した。Tietze 症候群患者の平均発症年齢は 40.6 才で、軽症例が多い。離断性骨軟骨炎患者の平均発症年齢は 24.9 才で、17%の症例に手術が実施されていた。今後さらに解析を実施する予定である。

さらに、本年度は初めて臨床調査個人票データを手入れし、359 名の患者背景の解析を実施した。第 1 回全国疫学調査との比較では、現年齢、発症時年齢、男女差に有意差なく、母集団の重複が推察された。解析を継続する予定である。

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ため、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

ンを作成することを第一の目的とする。

我々は平成 20～22 年度難治性疾患克服研究事業において、主治医へのアンケートを用いて第 1 回 RP 全国疫学調査を行い、本邦での患者実態を報告した（発表論文 1）。

症状としては耳介軟骨炎が最大頻度であり、疾患のメルクマールとなりうる。半数程度の患者でみられる気道軟骨炎は、呼吸器感染症や気道閉塞をきたし死亡原因の過半数を占めていた。

疫学調査と同時に、国際多施設共同研究を行い、RP の疾患活動性指標 RPDAI を提

唱した(発表論文 2)。この両者より RP 重症度分類(案)の構築を試み、H27-31 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(発表論文 1)、中枢神経合併症(発表論文 3)、循環器合併症(発表論文 4)、血液疾患合併症(発表論文 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 においては「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」が独立して存在している、すなわち共存しにくいということが明らかとなった(発表論文 6)。何らかの分子的な成り立ちの差異があるのではないかと考えている。

そこで我々は本邦 RP 患者の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目し、「耳介軟骨炎があつて気道軟骨炎がない群(耳群)」と「気道軟骨炎群があつて耳介軟骨炎がない群(気群)」に分け、群間検討をすることでさらに病態を明らかにしようとした(発表論文 7)。

239 名の患者のうち、耳群には 118 名(約 5 割)、気群には 47 名(約 2 割)が含まれた。残りの 70 名(約 3 割)は耳軟骨炎と気道軟骨炎を合併しており、この群を「両群」として 3 群比較を実施した。

それぞれの群の特徴をまとめると以下のようなになる。

「耳群」:眼合併症と中枢神経合併症が多い。

「気群」:進行症例が多い。鼻軟骨炎の合併が多い。

「両群」:進行症例が多く、罹病期間が長期。

心血管合併症の頻度が高い。

これらのことより、我々は耳群、気群ともに両群へ進展している症例が、少なからず存在しているのではないかと推測した。

そこでさらに我々は、その進展形式を検証するため、発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目して群別し、最終診察時群と比較した。

結果は、耳介軟骨炎にて発症する症例は全体の 6 割程度であり、その他の症例に比べると予後はよい。しかし、そのうち約 1/3 は気道軟骨炎を併発し、予後が悪化することが判明した(発表論文 8)。

我々は、これらの知見をもとに患者実態の推移を観察するため、令和元年に第 2 回 RP 全国疫学調査を実施した。また、Tietze 症候群および離断性骨軟骨炎の第 1 回全国疫学調査における中間解析を実施した。

ii) 本年度研究の目的

RP においては、約 10 年の間隔で全国疫学調査を再実施することで、患者実態の推移を正確に把握する。Tietze 症候群および離断性骨軟骨炎においては、本邦では初めて全国の患者実態の把握を試みる。

B. 研究方法

i) 第 2 回 RP 全国疫学調査の実施

令和元年度に、全国の主要 5,118 施設に第 1 回疫学調査と同じ第 1 次調査用紙を郵送することで、第 2 回全国疫学調査を開始した。

第 2 次調査用紙(第 1 回全国疫学調査と同じ)は 377 施設に郵送し、回収した。

ii) 厚生労働省からの指定難病患者データ(臨床調査個人票データ)の提供

平成 27 年に施行された「難病の患者に

に対する医療等に関する法律」によって、難病患者のデータベースを構築し、それを有効活用する体制を整備することが開始された。それを受けて、令和2年度に厚生労働省より指定難病患者データが配布された。疫学調査同様の解析を実施した。

iii) Tietze 症候群と離断性骨軟骨炎の疫学調査

第1次調査は、RP 全国疫学調査に合わせて実施された。第2次調査用紙は Tietze 症候群においては全国 138 施設へ、離断性骨軟骨炎は 258 施設に郵送した。

C. 研究の結果

i) 第2回 RP 全国疫学調査の実施

第2回 RP 全国疫学調査は、本年度に解析を終了した。その結果、190名のRP患者のデータを解析することが可能であった。第1回と第2回の全国疫学調査の患者背景を表1にまとめる。

表1 第1回および第2回 RP 全国疫学調査での患者背景

	第1回	第2回	P 値
患者数	239	190	
年齢(才)	57.9	58.4	0.72
発症時年齢	52.8	50.3	0.12
罹病期間(年)	4.75	8.31	<0.001
男女比	1.13:1	1.13:1	1.00

第2回疫学調査の罹病期間が第1回調査に比較して有意に長いことが判明したが、その他の所見は認められなかった。

次に、主要臓器の侵襲頻度を比較した(表2)。

表2 主要臓器の侵襲頻度(%)

	第1回	第2回	P 値
耳介	78.2	83.2	0.31
鼻	32.6	26.3	0.16
内耳	26.4	22.6	0.36
関節	38.5	46.8	0.082
眼	48.1	43.2	0.31
気道	49.0	36.8	0.012
皮膚	13.8	5.8	0.009
心血管	7.1	8.4	0.61
神経	11.7	3.2	0.001
腎	6.7	7.9	0.63

気道、皮膚、神経の侵襲頻度が有意差をもって低下していることが判明した。逆に、有意差は認められないものの、耳介、関節、心血管等は増加傾向にある。

前述のように、気道軟骨炎は最大の予後規定因子であることをふまえて、死亡率を比較すると表3のようになった。

表3 死亡率(%)

	第1回	第2回	P 値
死亡率	9.2	1.6	<0.001

予想通り、有意差をもって減少していることが判明した。

次に治療内容に関して比較した(表4)。

表 4 内科的・外科的治療の施行率(%)

	第 1 回	第 2 回	P 値
内科的治療			
ステロイド	91.2	91.1	0.95
免疫抑制剤	37.2	59.5	<0.001
抗体医薬品	5.0	14.2	0.001
外科的治療			
気切	17.6	2.6	<0.001
ステント留置	9.2	1.6	<0.001

有意差をもって、免疫抑制剤および抗体医薬品の使用頻度が上昇していた。逆に外科的処置の施行頻度が、有意に減少していた。

ここで、我々の過去の研究を参照して(発表論文 6~8)、患者を気道軟骨炎あり群と気道軟骨炎なし群に 2 分して解析した。すると、気道軟骨炎あり群でのみ、免疫抑制剤・抗体医薬品の使用頻度の有意な上昇が観察された(論文投稿中)。

気道軟骨炎あり群にて、有意差をもって使用頻度が上昇している免疫抑制剤を個別に調べてみると、メソトレキサート、カルシニューリン阻害剤が含まれていた(論文投稿中)。同様に抗体医薬品においては、気道軟骨炎あり群においてインフリキシマブの使用頻度上昇が有意であった。

ii) 厚生労働省からの指定難病患者データ(臨床調査個人票データ)の提供

患者背景のデータ解析まで終了した。第 1 回全国疫学調査と比較した結果を表 5 にまとめる。

表 5 患者背景データの第 1 回全国疫学調査と厚生労働省臨床調査個人票データと

の比較

	第 1 回	臨個票	P 値
患者数	239	359	
年齢(才)	57.9	59.6	0.22
発症時年齢	52.8	55.3	0.13
罹病期間(年)	4.75	4.63	<0.001
男女比	1.13:1	0.99:1	0.43

臨床調査個人票データの解析症例数は 359 と、100 症例以上第 1 回全国疫学調査と比較し多かった。罹病期間が有意差をもって臨床調査個人票データの方が短いという結果であったが、全般的には双方の患者背景は類似していることが判明した。

iii) Tietze 症候群と離断性骨軟骨炎の疫学調査

iii)-1 Tietze 症候群

現在までに、22 例のデータを解析した。平均発症年齢は 40.6 才で、男女比は 0.57:1 であった。50%の症例に MRI が施行されていて、肋軟骨移行部の浮腫・炎症像が確認されている。ほぼ全例に NSAIDs が処方されていたが、2 例にステロイド剤、1 例にプレガバリンが投与されていた。

iii)-2 離断性骨軟骨炎

現在までに、29 例のデータを解析した。平均発症年齢は 24.9 才で、男女比は 1.8:1。8 割の症例は保存的に治療が行われていた。外科的には、3 例に骨穿孔術、1 例に骨軟骨移植術、1 例に人工関節置換術(大腿骨)が施行されていた。

D. 考察

i) 第 2 回 RP 全国疫学調査の実施

第 1 回全国疫学調査と第 2 回全国疫学

調査の比較により、本邦の RP においては 10 年間で、最大の予後規定因子である気道合併症の頻度と、死亡率が有意差をもって低下していることが判明した。

同期間の治療内容変化の解析より、気道軟骨炎あり群に集中的に免疫抑制剤・抗体医薬品が使用されるようになってきていることも明らかになった。

適時適切な加療が、予後の改善をもたらしているものと推察する。診断・治療ガイドラインの確立に、きわめて重要な情報であると推察する。関連学会での発表や論文執筆、さらに患者会での講演などを通して、広く情報を発信する。

ii) 厚生労働省からの指定難病患者データ(臨床調査個人票データ)の提供

全国疫学調査の結果と類似しており、母集団の重複が推察された。全国疫学調査同様の解析を実施することで、さらに正確な治療指針の提示を図る。

iii) Tietze 症候群と離断性骨軟骨炎の疫学調査

今回の調査にて、RP 以上に希少な疾患群であることが判明した。さらに、その中の一部ということになるが、重症例が存在している。研究の継続が必要であると考察する。

E. 結語

さらに解析を進め、早期の診断・治療ガイドラインの確立を目指す。

F. 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: 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: 204–209.

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: 206–208.

4. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 55: 583–584.

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: 781–783

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

7 Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N. Relapsing polychondritis patients were divided into three subgroups: patients with respiratory involvement (R subgroup), patients with auricular involvement (A

subgroup), and overlapping patients with both involvements (O subgroup), and each group had distinctive clinical characteristics. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e12837.

8 Shimizu J, Kawahata K, Yamano Y, Suzuki N. Elucidation of predictors of disease progression in patients with relapsing polychondritis at the onset: potential impact on patient monitoring. *BMC Rheumatology* 2020 4:41.

2. 学会発表

1. Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N.. Comparison of nation-wide epidemical study on 2009 and that on 2019 revealed that improvement of disease severity and mortality rate may come from progress of proficient management in patients with relapsing polychondritis in Japan.. ACR/ARHP annual meeting. 2020. (Washington DC)

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
特記事項なし