

# 本邦における再発性多発軟骨炎の疫学調査研究 (第一報：臨床像および治療の実態調査 102 例の報告)

第 20 回日本リウマチ学会関東支部学術集会

会期：平成 21 年 12 月 6 日（日）

場所：神奈川県横浜市（パシフィコ横浜会議センター）

岡 寛<sup>1</sup>、遊道 和雄<sup>1</sup>、山野 嘉久<sup>1</sup>、清水 潤<sup>1,7</sup>、須賀 万智<sup>2</sup>、尾崎 承一<sup>3</sup>、鈴木 登<sup>1,7</sup>

1. 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター,
2. 同大学予防医学,
3. 同大学リウマチ膠原病アレルギー内科学,
4. 同大学免疫学・病害動物学

**目的：** 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis: RP) は、原因不明の稀な難治性疾患であるが、本邦における疫学調査や病態解明の研究は未だ不十分である。我々は、本邦における RP の臨床像および治療の実態を明らかにするため疫学調査を実施した。

**方法：** 全国基幹医療機関・施設の RP 診療担当科（耳鼻咽喉科、呼吸器科、リウマチ科等）の医師を対象に疫学調査（記入アンケート方式）を行い、RP 臨床像と治療の実態を解析した。

**結果：** 一次調査票 1050 通の送付に対して 470 通の回答があり、そのうち RP 症例「治療経験有り」の回答は 206 通、「経験なし」の回答は 264 通であった。次に二次調査票 369 通を送付し、70 施設から回答があり 102 症例の臨床情報を得た。RP102 例の解析では、平均発症年齢 53.4 歳 (3~82 歳: 男性 55 例、女性 46 例)、初発症状として 55 例 (53.4%) に耳介軟骨炎がみられた。気道病変 (気管軟骨炎、喉頭軟骨炎) 56 例 (54.4%)、骨髄異形成症候群 4 例 (4.3%)、白血病 1 例も観察された。102 例中 94 例 (92.2%) にステロイド治療歴があり、免疫抑制剤治療ならびに生物学的製剤は気管軟骨炎を伴う重症例で用いられる傾向にあった。気道病変に対しては 24 例 (23.5%) に気管切開、11 例 (10.8%) に気管内ステント挿入、8 例 (7.8%) に二相式気道陽圧療法が施行されていた。RP 102 例の臨床経過は、治癒・改善が 71%、不変 10%、悪化 2%、死亡が 15%であった。

**結語：** 本邦 RP 102 例の疫学調査結果から臨床像および治療の実態を詳解し報告する。

## 本邦における再発性多発軟骨炎の疫学調査研究 (臨床像および治療の実態調査162例の報告)

第54回日本リウマチ学会総会・学術集会

会期：平成22年4月22日(木)～25日(日)

場所：兵庫県神戸市(神戸ポートピアホテル)

岡 寛<sup>1</sup>、遊道 和雄<sup>1</sup>、山野 嘉久<sup>1</sup>、清水 潤<sup>1,7</sup>、須賀 万智<sup>2</sup>、尾崎 承一<sup>3</sup>、鈴木 登<sup>7</sup>

5. 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター,
6. 同大学予防医学,
7. 同大学リウマチ膠原病アレルギー内科学,

**目的：** 再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis: RP)の臨床像および治療の実態を明らかにするため疫学調査を実施した。

**方法：** RPの症例報告のある医療機関および全国基幹医療機関・施設のRP診療担当科の医師を対象に疫学調査(記入アンケート方式)を行い、RP臨床象と治療の実態を解析した。

**結果：** 120施設から回答があり162症例の臨床情報を得た。RPの162例の解析では、平均発症年齢53.6歳(3～82歳：男性85例、女性77例)、初発症状として90例(55.5%)に耳介軟骨炎がみられた。気道病変(気管軟骨炎、喉頭軟骨炎)97例(59.9%)が観察された。162例中149例(91.9%)にステロイド治療歴があり、免疫抑制剤治療ならびに生物学的製剤は気管軟骨炎を伴う重症例で用いられていた。RP162例の臨床経過は、治癒・改善が70%、不変13%、悪化4%、死亡が11%であった。

## V. 平成 21 年度班員名簿

平成 21 年度 難治性疾患克服研究事業

研究分野	ライフサイエンス		
研究課題名	難治性疾患克服研究事業 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立		
課題番号	H21-難治-一般-143		
区分	氏名	所属	職名
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・医学部免疫学	教授
研究分担者	尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学 医学部 リウマチ・膠原病・アレルギー内科学	教授
研究分担者	宮澤 輝臣	聖マリアンナ医科大学 医学部 呼吸器・感染症内科学	教授
研究分担者	肥塚 泉	聖マリアンナ医科大学 医学部 耳鼻咽喉科学	教授
研究分担者	中島 康雄	聖マリアンナ医科大学 医学部 放射線医学	教授
研究分担者	須賀 万智	聖マリアンナ医科大学 医学部 予防医学	准教授
研究分担者	岡 寛	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	准教授
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	准教授
研究分担者	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	准教授

VI. 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis)

診断・治療指針 (案) 2009 年度版

厚生労働省

難治性疾患克服研究事業

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立班

## 1. 再発性多発軟骨炎 (relapsing chondritis : RP) とは

再発性多発軟骨炎は、全身の軟骨組織に系統的に炎症をきたし、炎症が持続すれば、軟骨組織の破壊による脆弱化をきたす比較的まれな疾患である。本疾患に特有の局所症状は軟骨に一致した疼痛、発赤、腫脹であり、特に耳介、鼻根部、関節に炎症を認めることが多い。また、気道に存在する軟骨の炎症と脆弱化によって気道が閉塞・虚脱する場合があります、窒息による突然死の危険が存在する。その他、大動脈瘤、心臓弁膜症、まれに腎障害、神経障害、骨髄異形成症候群などを合併する。

診断は、軟骨部位の特有な局所症状に留意して本疾患を想起出来れば、典型例に関してはそれほど困難ではない。しかし、炎症所見に乏しい全身の疼痛を訴える症例が精神的な原因と判断される場合や、気道病変のみを認める症例が気管支喘息と診断されるなど、非典型例では誤診のリスクが存在するので、診断に際しては慎重な対応が望まれる。また治療は、病変の部位や範囲、臓器症状の有無や程度を把握し、治療方針を決定する必要がある。

### 1) 頻 度

比較的稀である。アメリカ・ロチェスターの報告では、年間発症率が 100 万人当たり 3.5 人と報告されている<sup>1</sup>。平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立」班によって行われた我が国における初めての疫学調査では、240 余名の RP 患者の存在が確認され、本邦ではおよそ 400 から 500 人の患者が存在すると推定される。

### 2) 生存率

以前の報告 (1986 年) では、10 年生存率 55% であった<sup>2</sup>が、最近の欧米の報告 (1998 年) では、8 年生存率 94%であった<sup>3</sup>。平成 21 年度の我が国の調査では 239 例中 22 名 (9.0%) の死亡が認められた<sup>4</sup>。

## 2. RPの症状

軟骨に一致した疼痛、発赤、腫脹。特に鼻根部や耳介の病変は特徴的で、また多発性関節炎の合併も多い。喉頭、気管、気管支の軟骨病変によって気道閉塞を生じる場合がある。その他、大動脈病変、動脈瘤、心臓弁膜症、腎障害、神経障害、骨髄異形成症候群（MDS）を合併することがある。ときに、全身性血管炎や膠原病に合併することがある<sup>5</sup>。

表 1. RPの初発時と全経過における症状

（欧米からのこれまでの報告ならびに、平成 21 年度本研究班のまとめ）

	欧米の報告		平成 21 年度 本研究班のまとめ
	初発時	全経過	
耳介軟骨	42.9 %	82.9 %	78.2 %
聴覚障害		32.7 %	26.8 %
前庭障害		17.4 %	
眼症状	22.2 %	54.0 %	45.6 %
鼻軟骨	27.0 %	61.4 %	39.3 %
喉頭・気管・気管支	21.5 %	48.3 %	49.8 %
関節	38.5 %	70.4 %	38.5 %
胸郭		25.2 %	
心臓弁膜症		10.3 %	
動脈瘤		5.1 %	
全身性血管炎		14.4 %	
皮膚	16.4 %	24.4 %	11.4 %
骨髄異形成症候群		11.0 %	2.1 %

### 3. RPの診断

RPの診断に特異的な検査は、現時点では存在しない。診断は、臨床所見、補助的な血液検査、画像所見、および軟骨病変の生検の総合的に判断によってなされる（診断基準参照）。病変部の生検によって特異的な所見が得られるかは、生検のタイミングなどに依存する。

診断基準として、McAdamsの診断基準（1976年）<sup>6</sup>が最初に設定されたが、症状の出現時期が各臓器によって異なることに対応するために改訂された、Damianiの診断基準（1979年）<sup>7</sup>がよく用いられている。

**McAdam's criteria**（以下の3つ以上が陽性）：1976年

- ・ 両側性の耳介軟骨炎
- ・ 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎
- ・ 鼻軟骨炎
- ・ 眼の炎症：結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- ・ 気道軟骨炎：喉頭あるいは気管・気管支の軟骨炎
- ・ 蝸牛あるいは前庭機能障害：神経性難聴、耳鳴、めまい

**Damiani's criteria**：1979年

- 1) McAdamsの基準で3つ以上が陽性
- 2) 1つ以上陽性で、確定的な組織所見が得られる
- 3) 解剖学的に離れた2カ所以上で陽性で、ステロイド/γグロブリン治療に反応

血清学的な診断マーカーが存在しない現状においては、生検（耳、鼻、気道など）による病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

#### 4. 血液検査所見

- ・ 血沈、CRP の上昇 (MMP-3 の上昇) を認めることがある
- ・ 時に、正球性正色素性貧血
- ・ 約 10%に、好酸球増多症が認められる
- ・ 約 22~66%に、抗核抗体陽性 (homogeneous or speckled pattern)
- ・ 一部に、抗 type II コラーゲン抗体陽性、
- ・ 約 16%に、リウマチ因子陽性
- ・ 一部に、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性  
(研究レベルで、MCP-1, MIP-1 $\beta$ , IL-8 上昇の報告あり<sup>8)</sup>)

#### 問題点：

- 1) RP の診断マーカーとしての血液検査が確立してしない
- 2) RP の疾患活動性や治療効果を評価できる血液検査が確立してしない
- 3) RP の予後を予測する血液検査が確立してしない

#### 5. 気道病変の評価

気道病変の有無や程度に関する検査は、病状を把握し治療方針を決定する為に重要である。臨床的には気道症状がなくても、検査で病変の存在が判明する場合もある。呼吸機能検査と、吸気時・呼気時の胸部 CT 検査の施行は最低限施行することが望まれる。

- ・ 呼吸機能検査：スパイロメトリー、フローボリュームカーブでの呼気気流制限の評価 (気道閉塞・虚脱による一秒率低下、ピークフロー低下など)
- ・ 胸部レントゲン検査 (気管・気管支狭小化、無気肺、気管・喉頭軟骨の石灰化など)
- ・ 胸部 CT 検査 (気道狭窄、気道壁の肥厚、軟骨石灰化など)  
肺野 3D-CT はより有用である。吸気時のみでなく呼気時にも撮影すると病変のある気管支は狭小化がより明瞭になり、病変のある気管支領域は含気が減少するので肺野のモザイク・パターンが認められる。
- ・ 胸部 MRI (とくに T2 強調画像で気道軟骨病変部の質的評価に有用：炎症と線維化や浮腫との区別)
- ・ 気管支鏡検査  
上記の検査で異常が確認され、呼吸器症状 (喘鳴、呼吸困難など) を呈

する症例において、さらに詳細に検討する必要がある場合に施行する。RP 患者は気道過敏性が亢進しているため、検査中や検査後に症状が急変することも多く、周到な準備の上、出来れば緊急時の対応が出来る施設で施行することが望ましい。

- 気管支腔内超音波検査法 (Endobronchial Ultrasonography: EBUS)  
軟骨病変の程度や炎症による浮腫性変化など評価できる<sup>9)</sup>。つまり EBUS で気管支壁は層状構造にみえ、第 3. 4. 5 層は気管支軟骨に相当し、この軟骨層が特徴的な所見を呈する。つまり炎症で浮腫状に厚くなったり、薄くなり消失したり、厚さが不均一になったりしている。これは他の疾患による気道病変との鑑別にも役立つ。

## 6. 心血管病変の評価

大動脈瘤や心臓弁の異常は、特に無症状であることが多いので、症状がなくても、心電図と心エコーの検査を施行し、大動脈の病変が示唆される症例ではさらに MRI による検査の施行が望まれる。

- 心電図 (不整脈の検出)
- 心エコー (弁膜症の評価、心機能の評価など)
- 胸部 MRI (大動脈の拡張、動脈瘤の有無など)

## 7. RPの治療

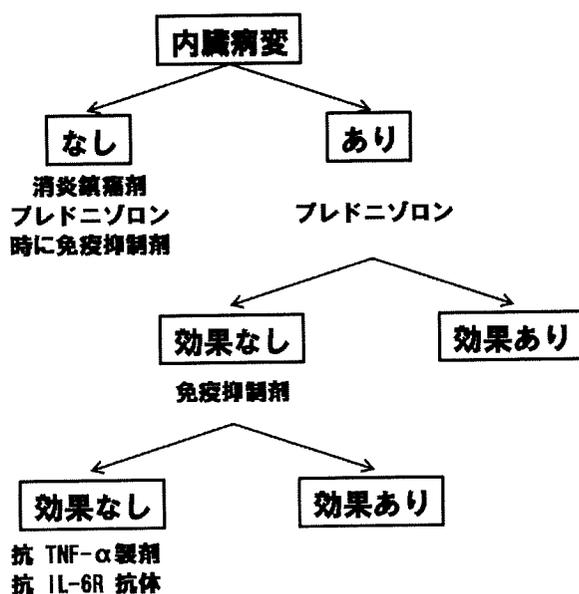
本疾患の経過のバリエーションを以下に示す。

- ・再発と寛解を繰り返す経過
- ・軽症で臓器病変を合併しない治療反応良好な経過
- ・軽度の炎症が持続して少しずつ悪化する経過
- ・急速に進行して死に至る経過
- ・まれに、自然寛解する症例も存在する

このように、RPの経過や重症度は個人差が大きい為、症例に応じて治療方針を決定する必要がある。しかしながら、現時点では予後を予測できるマーカーが存在しないため、内臓病変の有無により治療方針を決定することが望ましい。従って、治療方針を決定する前に、気道や肺、心臓などの臓器病変の検索が重要である。また、現時点では稀な疾患であるため、多数例での臨床治療研究の報告はない。

### (1) 内科的治療

内科的治療の基本的な方針をフローチャートに示す。



(注)

本邦での疫学調査の結果、気道病変を有する症例において、ステロイドのみの治療では気道病変の進行を阻止できない可能性が示唆された為、ステロイドが有効であっても気道病変を有する症例では免疫抑制剤の併用が望ましい。

図 1. 再発性多発軟骨炎の内科的治療方針

内科的治療の詳細を以下に示す。

**(a) 内臓病変がない場合（軟骨炎や関節炎のみ）**

消炎鎮痛剤（不十分な場合は、以下の治療を行う）

プレドニゾン（1日30～60mgで開始し漸減、最低限の維持量に減量）

これらの初期治療に反応しない場合ならびに、プレドニゾン治療の継続が必要で減量が困難な症例には、シクロスポリン、メソトレキサート、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤等を使用する。

**(b) 内臓病変がある場合（喉頭、気管・気管支、心血管、腎臓、眼、神経などの病変）**

プレドニゾン（1mg/kg/dayで開始し炎症所見が落ち着いてから減量）  
（維持量は、7.5～10mg/day 必要な症例が多い）

- プレドニゾン治療のみではコントロールが難しい重症例の場合、
- プレドニゾン治療に1～2週間で反応しない場合、
- プレドニゾンの減量が困難な場合、

において、以下の免疫抑制剤の使用を検討

シクロスポリン（5mg/kg/day、1ヶ月以内に効果、3ヶ月安定したら減量維持）  
特に眼病変に有効

メソトレキサート（5～7.5mg/weekで開始、最大25mg/week）

シクロフォスファミド（1～2mg/kg/dayで開始、最大150mg/day、6ヶ月使用）  
落ち着いたら、アザチオプリン、メソトレキサートなどへ移行する

（注）本邦での疫学調査の結果、気道病変を有する症例において、ステロイドのみの治療では気道病変の進行を阻止できない可能性が示唆された為、ステロイドが有効であっても気道病変を有する症例では免疫抑制剤の併用が望ましい。

ステロイドパルス（1000mg/day 点滴を3日間）・・・再発時の治療などに有効

抗TNF- $\alpha$ 製剤（上記の治療にて無効な難治例に有効の報告あり）

抗IL-6R抗体（上記の治療にて無効な難治例に有効の報告あり）

\*本疾患は気道病変などによって感染のリスクが高いため、免疫抑制治療実施にあたって感染症の予防的治療についても十分に検討すべきである。

## (2) 気道病変の治療

気道病変は、直接的に完全閉塞により窒息を引き起こしたり、間接的に気道狭窄による呼吸不全や随伴する気道感染を引き起こし、しばしば致命的となるため十分な検索とその治療が必要である。病変の部位によって治療方法は以下のように大きく分かれるが、気道病変を有している症例は予後が悪く、様々な部位が障害されている場合が多い。

### (a) 挿管、気管切開

窒息回避のため気道確保が必要な患者は挿管する。しかし上気道の炎症病変や石灰化による高度狭窄・閉塞などで挿管困難な症例も多く、その場合は気管切開によって確実に気道を確保することが必要となる。

(注意すべきは挿管や気管切開施行しても気管支病変が広範囲に存在すれば、チューブの入ってところから先からの病変気管支が虚脱をおこし、窒息する危険を防止するため非侵襲的陽圧換気療法などで陽圧をかけておくことが望ましい。)

### (b) 気道ステント治療

気管、気管支の狭窄病変に対して有効である。呼吸困難が出現し、窒息のリスクがある場合にはじめて適応となる。ステントを挿入するとその他の脆弱な部位が引き続いて狭窄を起こすことが多く、その評価を行いながら、狭窄部位の移動による末梢狭窄部位に対しても治療を追加して行うことが必要である。

**ステント種類：** 良性狭窄であるから取り出せるシリコンステントであるデュモン・ステント (Dumon stent) が狭窄の単発例には推奨される。しかし狭窄部が複数箇所、高度で広範囲で細すぎてシリコンステントが留置できない場合は形状記憶合金 (ナイチノール) のメッシュできた柔らかい Expandable Metallic Stent である ウルトラフレックス・ステント (Ultraflex stent) の複数個使用をせざるを得ない症例が多くみられる。

### (c) 非侵襲的陽圧換気療法 (CPAP, BiPAP)

中枢気道だけでなく末梢気道病変の虚脱を防ぐ効果がある。狭窄部位の移動による末梢狭窄部位に対してステント治療後も併用することが望まれる。

特に、夜間の臥床時は気道が虚脱しやすいため窒息のリスクが高く、気管支鏡検査によって気道狭窄病変の存在が認められた症例において装着することを推奨する。

## 8. 文献

1. Gergely P, Poór G. Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:723-738.
2. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Int Med* 1986;104:74-78.
3. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114-122.
4. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudo K, Suka M, Suzuki N. Nationwide epidemiologic study of relapsing polychondritis in Japan; results of 239 cases. in preparation.
5. Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:56-61.
6. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:193-215.
7. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis. Report of ten cases. *Laryngoscope (St.Lous)*. 1979;89:929-946.
8. Stabler T, Piette JC, Chevalier X, Marini-Portugal A, Kraus VB. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum* 2004;50:3663-3667.
9. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Ishida A, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis with tracheobronchial malacia. *Chest* 2003; 124:2393-2395.

