

201024/43A

厚生労働科学研究費補助金

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

| | |
|--|----|
| I. 総括研究報告 | 1 |
| 研究代表者 鈴木 登 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. II型コラーゲン特異的細胞障害性T細胞樹立の試み | |
| 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 岡崎 貴裕 | 6 |
| 2. 気道病変(軟化症や狭窄)を有する再発性多発軟骨炎の治療 | |
| 聖マリアンナ医科大学 医学部 呼吸器・感染症内科学 宮澤 輝臣 | 10 |
| 3. 当科紹介受診となった再発性多発性軟骨炎症例の臨床像の検討 | |
| 聖マリアンナ医科大学 医学部 耳鼻咽喉科学 肥塚 泉 | 11 |
| 4. 再発性多発軟骨炎の気道性病変のCTによる定量解析 | |
| 聖マリアンナ医科大学 医学部 放射線科学 中島 康雄 | 13 |
| 5. 再発性多発性軟骨炎の文献レビュー | |
| 東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 須賀 万智 | 14 |
| 6. 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立研究班 | |
| ー再発性多発軟骨炎31例の実態調査ー | |
| 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 岡 寛 | 18 |
| 7. 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立 | |
| ーステロイド+免疫抑制剤併用療法の有効性の解析ー | |
| 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 遊道 和雄 | 19 |

| | |
|-------------------------------|----------|
| 8. 再発性多発軟骨炎における新規バイオマーカーの探索研究 | |
| 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター | 山野 嘉久 |
| | 22 |
| Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 26 |
| Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 | 27 |
| Ⅴ. 平成22年度班員名簿 | 43 |

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

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に関する研究

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：再発性多発軟骨炎は多彩な病態を呈する原因不明の稀な難治性炎症性疾患で鼻や耳介を中心に軟骨の炎症が持続する。本邦における疫学調査や病態解明の研究は未だ不十分な為、診断・治療のための指針が作成されていない。

本年度は、昨年度に実施した全国疫学調査を詳細に解析した結果に基づき、平成 22 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関する研究]の計画にそって聖マリアンナ医科大学および全国基幹医療機関・施設（再発性多発軟骨炎診療担当科）の研究者で構成される再発性多発軟骨炎治療研究チームを組織し、治療薬（ステロイド剤、免疫抑制剤）の有効性を検証するための臨床試験を計画し、再発性多発軟骨炎に対するステロイド+免疫抑制剤（具体的にはメトトレキサート）併用療法の有効性の評価を開始した。

現在再発性多発軟骨炎の疾患活動性を評価するため C 反応性タンパク質（以下 CRP）が一般的に用いられているが、呼吸器病変などの軟骨破壊の進行を必ずしも反映しない。より臨床的に有用な疾患活動性マーカーが必要とされている。そこで本研究では再発性多発軟骨炎患者および健常者血清中のサイトカイン、ケモカインなどの生理活性物質および CRP を網羅的に測定した。血清中の可溶性 TREM-1 濃度は再発性多発軟骨炎の病勢を反映する CRP 濃度と正の相関を示すだけでなく、健常者と再発性多発軟骨炎患者を分ける感度と特異度において CRP よりも優れていた。免疫組織染色によって再発性多発軟骨炎病変部の血管内皮細胞上に TREM-1 が発現していることが明らかとなった。以上より、再発性多発軟骨炎患者では病変部において TREM-1 を発現しており、その shedding された細胞外部分である可溶性 TREM-1 は CRP よりも感度に優れた再発性多発軟骨炎の疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。

今後はより多くの症例の臨床試験への組み入れと可溶性 TREM-1 の治療応答性マーカーとしての有用性を検討する必要がある。

| | | |
|--------|--------------------------|------------------------|
| 研究分担者： | 清水 潤 | 聖マリアンナ医科大学 |
| 岡 寛 | 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター | 難病治療研究センター |
| | 須賀万智 | 東京慈恵会医科大学 |
| 遊道和雄 | 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター | 環境保健医学講座 |
| | 岡崎貴裕 | 聖マリアンナ医科大学 |
| 山野嘉久 | 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター | リウマチ・膠原病・アレルギー 一内科学 |

| | |
|--------|------------------------------|
| 宮澤輝臣 | 聖マリアンナ医科大学 呼吸器・感染症内科 |
| 肥塚 泉 | 聖マリアンナ医科大学耳鼻 咽喉科学 |
| 中島康雄 | 聖マリアンナ医科大学放射 線医学 |
| 研究協力者： | |
| 天野宏一 | 埼玉医科大学総合医療セン ターリウマチ・膠原病内科 |
| 大島久二 | 国立病院機構東京医療センター 膠原病内科 |
| 佐野 統 | 兵庫医科大学病院内科学 リウマチ膠原病科 |
| 末松栄一 | 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科 |
| 武井正美 | 日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科 |
| 外丸詩野 | 北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野 |
| 船内正憲 | 近畿大学医学部 腎臓膠原病内科学 |
| 松元幸一郎 | 九州大学大学院医学研究院附属 胸部疾患研究施設 |
| 坂野章吾 | 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 |
| 三森経世 | 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 |

A. 研究目的

再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis: RP）は、原因不明の炎症性疾患であるが、本邦における疫学調査や病態解明の研究はほとんど行われず、さらに治療方法のガイドラインも設定されていない。そこで（1）本邦における再発性多発軟骨炎の臨床像および治療の実態を明らかにするため昨年度行った全国疫学調査の詳細な解析を行い、それに基づき新規の治療戦略の構築のため、免疫抑制剤を用いた治療研究を行う。同時に（2）治療有効性の判定と炎症病態の解明のためのサイトカインカスケードの解析を行う。

B. 研究方法

（1）今回の臨床試験は、再発性多発軟骨炎 239 症例の疫学調査解析から得られた①ほとんどの再発性多発軟骨炎症例にステロイド治療歴がみられた②免疫抑制剤の中ではエンドキサン、メトトレキサート、シクロスポリン A の有効性が他の薬剤に比べ高かった③ステロイドのみで治療された症例は全例気道病変が進行して気管切開やステント挿入術が行われている事から、ステロイドに加えて早期から免疫抑制剤等の併用療法が必要である事の見解に基づいてデザインされた。

これまでの疫学調査研究結果からはステロイド＋免疫抑制剤併用療法による治療効果の詳細については明らかにできなかった。そこで、上述の当該研究組織の医療機関を受診し再発性多発軟骨炎と診断された患者 30 名を対象にして、前向きにステロイド剤と免疫抑制剤を用いた併用療法を 12 カ月間行い、臨床経過を追跡し薬物併用療法の有効性の解析を開始した。

（2）同時に再発性多発軟骨炎特異的に上昇するサイトカインおよびケモカインをスクリーニングする目的で、Human Cytokine Array Kit (R&D Systems) を用いて再発性多発軟骨炎患者

血清および健常者血清中のサイトカイン、ケモカイン合わせて 36 種の生理活性物質を測定した。

対象患者

選択基準

本臨床研究は、聖マリアンナ医科大学病院および研究協力者の所属する本臨床試験参加医療機関を受診し、再発性多発軟骨炎と診断され薬物療法を要し、かつ下記の条件を全て満たす外来通院患者を対象とする

対象基準

1. 少なくとも 2 カ月に 1 回の外来再診が可能な患者で、初めて薬物療法を始める患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤またはステロイド剤のみで治療されてきた患者
2. 試験開始時は症状が安定しており、試験開始日から一カ月以内に再発性多発軟骨炎症状悪化のため通院が難しくなり入院や手術療法など治療計画の変更の可能性がないと予想される患者
3. プロトコールの目的と内容の説明を受けて、十分にその内容を理解し、文書にて同意がとれること

(倫理面への配慮)

本学の生命倫理委員会臨床試験部会において承認された（承認番号：第 1580 号および第 1625 号）。

提供された臨床情報は、連結不可能匿名化の方法によって整理番号が付与される。研究実施者は匿名化（番号化）された臨床情報のみを受け取るため、患者を特定できない。また、いかなる研究成果の公表においても個人名およびそれを想起させることのないように留意する。

試験の方法

(1) 試験のデザイン、共同研究の役割分担

試験デザイン： 非盲検試験

(2) 被験者の試験参加予定期間

12 か月

(3) 試験方法

i) 本試験に用いる薬剤・用法用量について

本試験に用いる薬剤は副腎皮質ホルモン（ステロイド）製剤とメソトレキセート製剤である。試験開始日からステロイド剤（5～25 mg/日）とメソトレキセート製剤（2～8 mg/週）の併用療法を開始し、診察時に下記の評価項目を調べて、本試験開始前ならびに試験開始時の成績と比較し、治療効果を分析する。

(A3) 評価

i) 現在症例の組み入れを行っており、本臨床試験の評価は次年度以降になる見込みである。

試験開始時、再診時（通常 2 ヶ月に一回の定期的外来再診日）、試験終了時（12 ヶ月目）、に下記の診察評価、検査を行う。

ii) 主治医による診察時の他覚的臨床治療効果の評価

iii) 血液生化学検査：再診診察時に病状および治療薬副作用の有無を検査するため通常施行している血液一般検査[末梢血液検査・血液生化学検査：C 反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）を含む]を行う際に、研究目的に約 10ml（状態に応じて減量）の採血を行い軟骨基質分解酵素 MMP-3 および炎症関連因子（IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、TREM-1）の濃度を検査する。

iv) 臨床症状の経過観察ならびに、診療上の必要に応じて撮影したレントゲン撮影または CT、MRI 画像診断を行う。

v) 臨床症状緩和のため貯留した関節液を穿刺廃液した場合に、関節液中の痛みや炎症の原因物質の検査を行う。

vi) 臨床経過を追跡し薬物併用療法の有効

性を解析するため、本試験参加前の臨床経過（症状、検査データ）と比較検討することがあり、この場合は軟骨炎を呈する組織・部位の臨床症状および血液一般検査[末梢血液検査・血液生化学検査：C反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）を含む]のデータを本研究にもちいる。

D. 研究結果

1. MTXを用いた臨床試験

現在、再発性多発軟骨炎患者の参加同意を得て本臨床試験を施行するため、患者フォローを行っている。

2. Cytokine Array kitを用いた炎症性サイトカインの網羅的解析

（1）Cytokine Array kitを用いて測定した結果、IL-1 β 、IL-2、IL-8、TNF α 、GM-CSF、CXCL12/SDF-1、CCL2/MCP-1、CCL4/MIP-1 β および可溶性TREM-1が健常者群と比較して活動性再発性多発軟骨炎患者の血清中において3倍以上の高値を示した。

（2）健常者と比較して再発性多発軟骨炎患者において有意に高値を示した項目は可溶性TREM-1、IFN γ 、CCL4/MIP-1 β 、MMP-3、VEGF、CXCL10/IP-10の6項目であった。その中で、可溶性TREM-1がもっとも大きな差を示した。

（3）ROC曲線から再発性多発軟骨炎患者と健常者を分ける上で、CRPよりも感度、特異度に優れていた候補因子は可溶性TREM-1のみであった（図2）。可溶性TREM-1のカットオフ値を155pg/mlとすると、感度は81.3%、特異度は87.5%であった。また再発性多発軟骨炎患者血清におけるCRP濃度および可溶性TREM-1濃度の間に有意な相関（ $p = 0.0036$, $r = 0.6824$, Spearman's rank-correlation coefficient）を認めた。

（4）TREM-1は再発性多発軟骨炎患者の病変

部にある軟骨細胞上では検出されず、病変部にある炎症性肉芽組織の血管内皮細胞において発現していることが明らかになった。

5. 結論

- ① 再発性多発軟骨炎に対するMTXを用いた臨床試験を全国の研究協力者とともに開始した。現在は症例の組み入れを行っている。
- ② 炎症性サイトカインのなかで可溶性TREM-1濃度は、増加していた。再発性多発軟骨炎患者では病変部においてTREM-1を発現しており、そのsheddingされた細胞外部分である可溶性TREM-1はCRPよりも感度に優れた再発性多発軟骨炎の疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 3件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 3件

そのうち主なもの

論文発表

鈴木登. 第I章②再発性多発軟骨炎. 膠原病ハンドブック. 全国膠原病友の会 印刷中.

鈴木登. 再発性多発軟骨炎. 今日の治療指針2011. 医学書院 印刷中.

岡寛、山野嘉久、遊道和男、鈴木登、須賀万智. 再発性多発軟骨炎の全国疫学調査. リウマチ科 44巻3号 p381-383, 2010.

学会発表

岡寛、遊道和雄、山野嘉久、清水潤、須賀万智、尾崎承一. 我が国の再発性多発軟骨炎の臨床増と治療の実体に関する疫学調査—162症例の集計結果. 第54回日本リウマチ学会総

会・学術集会, 神戸, 2010年4月.

岡寛、山野嘉久、遊道和雄、清水 潤、鈴木登. 再発性多発軟骨炎 31 例の実態調査. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会:2011 年 4 月 24 日～27 日、東京

Yoshihisa Yamano, Tomoo Sato, Utano Tomaru, Takahiro Okazaki, Hiroko Nagafuchi, Shoichi Ozaki, Jun Shimizu, Kazuo Yudo, Hiroshi Oka, Noboru Suzuki: Increased expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with relapsing polychondritis. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会: 2011 年 4 月 24 日～27 日、東京

2) 海外・英文発表

口頭発表 0 件

原著論文による発表 2 件

それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

Yamano Y., Sato T., Tomaru U., Shimizu Y., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N. Increased expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with relapsing polychondritis. Rheumatology, submitted.

Oka H., Yamano Y., Shimizu J., Yudoh K., Suzuki N. Nationwide Epidemiologic Study of Relapsing Polychondritis in Japan; results of 239 cases. Inflammation and Regeneration, submitted.

学会発表 なし

1) 特許 出願中

特願 2010-126487

発明者: 山野嘉久、鈴木登、

出願年月日: 2010 年 6 月 2 日、

再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれを用いられる検査キット

2) 実用新案登録 なし

3) その他

7. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

II. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

II型コラーゲン特異的細胞障害性T細胞樹立の試み

分担研究者 岡崎貴裕（聖マリアンナ医科大学
リウマチ膠原病アレルギー内科講師）

研究要旨：再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis、以下 RP）は、原因不明で稀な難治性疾患であり、重症例では時に致命的となる。現在までの報告では標的臓器である軟骨に存在するII型 collagen に対する抗体の存在報告はあるが、細胞障害性T細胞(CTL)の関与を示す報告はない。前年度報告した予測解析による候補エピトープのペプチドを人工合成し、T2-binding assay による HLA-A2 分子に対する結合力の評価をおこない、Type II collagen (12-20):COL2A12、LLTLLVAAV および Type II collagen (1411-1419):COL2A1411、LLIQGSNDV が HLA-A2 に対して結合できるエピトープであり、特に COL2A12 は抗原として有用である可能性があることを確認した。現在、COL2A12 を HLA-A2 トランスジェニックマウス(HHD mice)に免疫し、その脾細胞に対して抗原特異的的刺激を繰り返すことにより、COL2A12 抗原特異的 CTL の樹立を試みた。初期培養細胞の IFN- γ 産生は抗原特異的であり特異的 CTL の存在が示唆された。

A. 研究目的

再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis、以下 RP）は、原因不明で稀な難治性疾患であり、重症例では時に致命的となる。その病態像として、時に抗 Type II collagen 抗体の存在も指摘されているが、Kraus らの報告(Arthritis & Rheumatism, 48: 2942, 2003)では、治療経過に平行して、Th1 サイトカイン(IFN- γ , IL-12, IL-2)が血清レベルで変化しているとした報告を考慮すると、Th2 を主体とした抗体介在性の病態機序よりも、T細胞を中心とした病態生理を検索する必要があると考えられる。細胞障害性T

細胞(CTL)は、CD4T細胞とともに、Th1の主体をなすT細胞である。一方、現在ではBioinformaticsの発達により、これらCTLのエピトープの候補をよそおく解析することが可能となっている。前年度におこなったType II collagen (COL2A1, 1487 amino acids)の予測解析で得られたエピトープのHLA-A2との結合性の評価確認およびこれに基づいた抗原特異的CTL細胞株の樹立を今回の目的とした。

B. 研究方法

前年度の予測解析で得られた2つの候補エピトープであるCOL2A12

(LLTLLVAAV) および COL2A1411 (LLIQGSNDV)の合成ペプチドを使用して、T2 binding assay (Okazaki T. et al. J. Immunol 2003: 171, 2548)を行い、HLA-A2分子にたいする結合力を評価した。また、この結果から相対的に結合力が強いと考えられたペプチドエピトープを所定の方法 (Maeda A. et al. Int Immunopharmacol 2009; 9, 1183) にて HLA-A2 トランスジェニックマウス (HHD mice)に免疫し抗原特異的 CTL の樹立を試みた。

C. 研究結果

図1に T2 binding assay の結果を示す。COL2A12 と COL1411 共に、結合曲線を作製することが可能であったことから双方のペプチド共、HLA-A2 に対する結合能力を持つことが示された。しかし、FI0.5(細胞表面上の抗原/HLA-A2 複合体量を 50%増加させる為に必要な抗原濃度)で比較すると、COL2A12 は COL2A1411 に対して約 10 分の 1 の濃度になることから、COL2A12 は COL2A1411 より約 10 倍の結合能力を持つ可能性が示唆された。これに基づき、COL2A12 を抗原として HHD mice に免疫し、2 回免疫後のマウスの脾細胞をもちいて抗原特異的細胞培養を開始し、4 回以上の刺激をかけたのちの細胞培養株をもちいて抗原特異的 IFN- γ 産生がみられるかどうかの確認をおこなった。その結果を図2にしめす。この細胞株は COL2A12 の濃度依存性に IFN- γ の産生亢進を示すことが示された。

D. 考察

RP は、原因不明で稀な難治性疾患である。組織学的には診断に特徴的な所見はみられないものの、軟骨周囲には多くのリンパ球浸潤が認められる。我々は、その中で軟骨組織中の Type II collagen が CTL 抗原になりうるかに焦点をあて、HLA-A2 拘束性エピトープを予測解析のち、T2 binding assay にて抗原性を確認し (図1)、HLA-A2 トランスジェニックマウスをもちいて抗原 (COL2A12) に対する細胞株樹立をこことみた。4 回抗原刺激後では抗原特異的 T 細胞の存在を伺わせるデータを得た (図2)。このことは、Type II collagen が生体内で CTL 抗原となりうる可能性を示していた。

E. 結論

ヒト Type II collagen における CTL 抗原になるうる可能性のあるアミノ酸配列 COL2A12 を見いだした。今後、このペプチドに対する純粋な CTL 株の樹立が期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Fig. 1 Comparison of binding curves between COL2A12 and COL2A1411

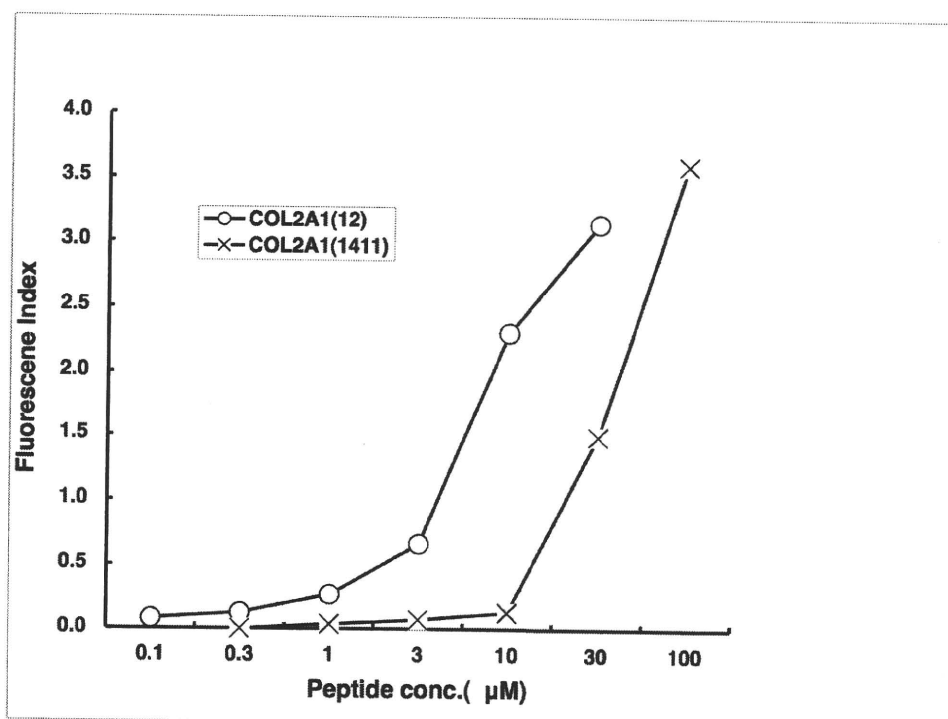
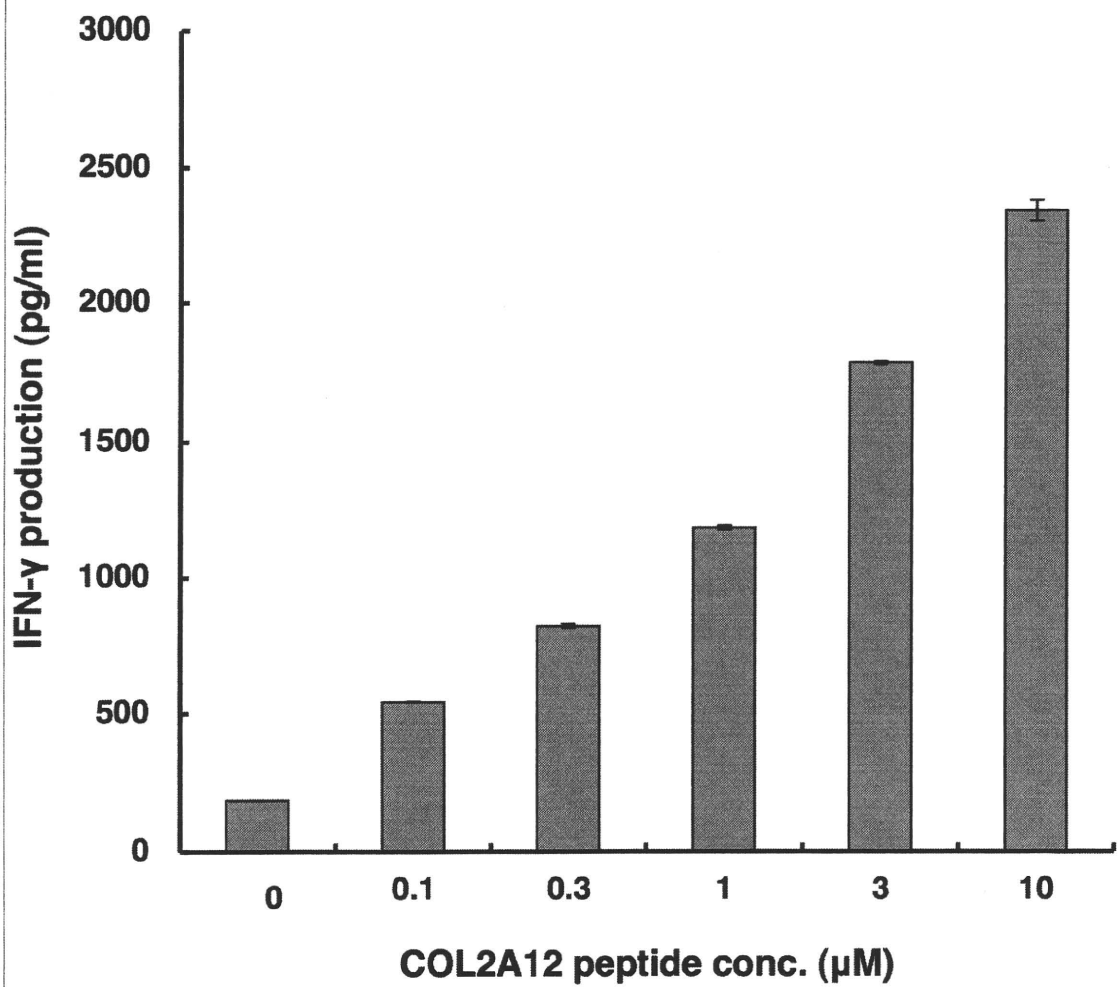


Fig. 2 IFN- γ production titrated with COL2A12 peptide



気道病変(軟化症や狭窄)を有する再発性多発軟骨炎の治療

研究分担者 宮澤輝臣 聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科

研究要旨: 20例の気道病変(軟化症や狭窄)を有する再発性多発軟骨炎(RP)に対し、8例に気道ステント留置(Ultraflex stent)を施行した。全例気道ステント留置後、つまり8例に細い気管支にチェックポイントが移動する現象を認め、その対策としてCPAP/BiPAP、つまり呼気時に陽圧を鼻マスクでかけ、夜間の気道虚脱を防止できた。さらに気管支鏡検査時にもCPAP/BiPAP施行して検査中の気道虚脱による低酸素を防止し得た。また気管支拡張剤や去痰薬も併用することで効果を得た。これらの治療効果判定にはCTや肺機能検査とくに呼吸抵抗をインピーダンス法で測定(IOS)が有用であったので以下にデータを示す。

Five Patients developed tracheobronchomalacia (TBM), eight patients had airway narrowing without TBM and 2 patients had no airway disease. R5-R20 and X5 showed a significant difference between TBM and non-TBM patients with airway involvement in RP (R5-R20: TMB 0.48 ± 0.21 kPa/(l/s), non-TBM 0.15 ± 0.27 kPa/(l/s), $p < 0.005$, X5: TBM -0.48 ± 0.17 kPa/(l/s), non-TBM -0.22 ± 0.25 kPa/(l/s), $p < 0.013$). One patient measured IOS before and after stenting and IOS parameters showed a marked improvement after stenting (before: R5 0.95 kPa/(l/s), R20 0.5 kPa/(l/s), -0.46 kPa/(l/s), Fres 35.37 l/s, R5-R20 0.45 kPa/(l/s), after: R5 0.31 kPa/(l/s), R20 0.29 kPa/(l/s), -0.09 kPa/(l/s), Fres 9.13 l/s, R5-R20 0.02 kPa/(l/s)).

A. 研究目的: 気道病変を有するRPの治療

B. 研究方法: 臨床研究

(倫理面への配慮)

C. 研究結果: ステント留置、CPAP

D. 評価: 治療前後のIOSや肺機能検査

E. 結論: 有用

F. 研究発表

1. 論文発表なし

2. 学会発表なし

G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得なし

2. 実用新案登録なし

3. その他

当科紹介受診となった再発性多発性軟骨炎症例の臨床像の検討

研究分担者 肥塚 泉 聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科

研究要旨:再発性多発性軟骨炎 (relapsing polychondritis: RP) は自己免疫異常によりムコ多糖類を含む全身の軟骨組織等を系統的に侵す原因不明の比較的稀な疾患である。臨床的には、耳介軟骨炎、角膜炎、鞍鼻、気道病変、内耳障害など多彩な病態を呈し、その中でも気道病変が予後を左右するとされる。今年度(平成22年4月1日～平成23年1月31日)、当科に紹介受診となったRP症例の臨床像について、後ろ向き検討を加えた。当科を紹介受診となった症例は8例であった。年齢は18歳～64歳(45 ± 17.6歳)、男性は3例、女性は5例であった。活動性の耳介軟骨炎を呈していたのは1例のみであった。同例は感音難聴も合併していた。すべての症例において、気管の軟化、気管の狭窄などの下気道病変を認めた。その他の軟骨病変としては、輪状軟骨の肥厚を1例、鼻中隔軟骨の融解を1例で認めた。耳介軟骨生検を3例に対して施行した。これらのうち病理学的に診断が確定したのは1例(33.3%)のみであった。気管切開については当科で施行した症例は3例、他施設ですでにこれを施行された症例が3例の計6例と、75.0%の症例で気管切開が施行されていた。当科で気管切開を施行した3例中2例については同時に気管軟骨の一部を摘出し病理学的な検討を加えた。2例ともRPに典型的な病理所見を呈した。気道軟骨炎はRPの生命予後を左右することが報告されている。下気道病変の早期診断が、患者の治療方針を決定する上で重要であることが再認識された。

A. 研究目的

再発性多発性軟骨炎 (relapsing polychondritis: RP) は自己免疫異常によりムコ多糖類を含む全身の軟骨組織等を系統的に侵す原因不明の比較的稀な疾患である。臨床的には、耳介軟骨炎、角膜炎、鞍鼻、気道病変、内耳障害など多彩な病態を呈し、その中でも気道病変が予後を左右することが報告されている。今年度(平成22年4月1日～平成23年1月31日)、当科に紹介受診となった症例の臨床像について後ろ向き検討を加えた。

B. 研究方法

当院呼吸器感染症内科から当科に紹介受診となった症例についてその臨床像を検討した。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得て行われた。(承認番号 1748 号)

C. 研究結果

今年度、当科を紹介受診となった症例は8例であった。年齢は18歳～64歳(45 ± 17.6歳)、男性は3例、女性は5例であった。活動性の耳介軟骨炎を呈していたのは1例のみであった。同例は感音難聴も合併していた。すべての症例にて、気管の軟化、気管の狭窄などの下気道病変を認めた。その他の軟骨病変としては、輪状軟骨の肥厚を1例、鼻中隔軟骨の融解を1例で認めた。耳介軟骨生検を3例に対して施行した。これらのうち病理学的に診断が確定したのは1例(33.3%)のみであった。気管切開については当科で施行した症例は3例、他施設ですでにこれを施行された症例が3例の計6例と、75.0%の症例で気管切開が施行されていた。当科で気管切開を施行した3例中2例に対しては、気管軟骨の一部を摘出し、病理学的な検

討を加えた。その結果、1例については、気管軟骨壁内に膠原線維の増生を認め、リンパ球および形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認め、慢性軟骨炎の所見を呈していた。もう1例については、好酸性が増強した変性軟骨に単核球の浸潤を認め、RPに矛盾しない所見を呈していた。

D. 評価

RP は耳介軟骨炎、角膜炎、鞍鼻、気道病変、内耳障害など多彩な病態を呈し、その中でも気道病変が予後を左右することが報告されている。下気道病変による予後は2通りの経過があることが知られている。1 つは急激進行型と呼ばれ、発症後数年で死亡し、その半数以上は気道閉塞と肺炎が死因である。もう 1 つは慢性型で軟骨炎の再発を繰り返すが 10 年以上生存する。今回の検討においても、すべての症例において下気道病変を認めた。下気道病変の早期診断が、患者の治療方針を決定する上で重要であることが再確認された。本症の治療にあたっては、ステロイド投与により気道軟骨炎の改善が認められることもあるが、一旦不可逆性病変を認め呼吸困難を示すものでは、保存的治療では改善しないことが知られている。呼吸器障害の発症機転は、①声帯の外転障害による声門狭窄、②炎症増悪期の気道粘膜の腫脹や肉芽腫様病変による狭窄、③軟骨の破壊吸収による気道の虚脱などによって起こることが報告されている。喉頭・頸部気管の狭窄に対しては気管切開術で対応することが多く、今回の検討においても 75.0%の症例で気管切開が施行されていた。末梢側の気道狭窄に対して基本的には狭窄部位、狭窄の形態、末梢気道の状態に応じてシリコン T チューブや金属ステントに代表されるステント療法が中心となる。シリコン T チューブを用いたステント療法に関しては、主気管支レベルまでは対応可能であるが、それ以上末梢では困難であると考えられている。金属ステント(expander metallic stent)に関しては短期的には呼吸状態が改善し、局麻下に容易に留置可能であるが、ステントの破損による遅発性損傷、ステントの機械的刺激による気管

の損傷や気管腕頭動脈瘤などの問題がある。今回の検討を加えた症例の中で 1 症例についてはすでに金属ステントが挿入されており、今後これらの合併症に対する注意深い観察が必要と思われる。

<参考文献>

1. 馬場均, 廣田隆一, 豊田健一郎, 他: 緊急気管切開術の 7 年後に気管孔閉鎖が可能となった再発性多発性軟骨炎症例. 耳鼻と臨床 51: 348-352, 2005.
2. Bachor Edgar, Blevins Nikolas H, Karmody Collin, et al: Otologic manifestations of relapsing polychondritis Review of literature and report of nine cases. ANL 33: 135-141, 2006.
3. 兵行義, 原田保: 再発性多発性軟骨炎の 1 例. アレルギーの臨床 26: 651-654, 2006.
4. 矢島陽子, 徳丸裕, 羽生昇, 他: 呼吸困難を主訴とした再発性多発軟骨炎例. 耳鼻臨 102: 309-313, 2009.
5. 木村美和子, 二藤隆春, 萩野昇, 他: 声門下狭窄をきたした再発性多発性軟骨炎の 2 症例. 日気管食道会報 58: 537-544, 2007.

E. 結論

気道軟骨炎は RP の生命予後を左右する因子である。下気道病変の早期診断が、患者の治療方針を決定する上で重要であることが再認識された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の気道性病変の CT による定量解析

研究分担者 中島康雄 聖マリアンナ医科大学放射線科

研究要旨:

再発性多発軟骨炎におけるCTを用いた気管支壁のパラメータと呼吸機能の関連を評価した。3次レベルでの気管支壁パラメータと呼吸機能との関連はみられなかった。

A. 研究目的

RP では中枢気道の末梢気道病変まで比較的広い範囲で障害されている。気管支レベルにおける気管支壁肥厚や気管支壁吸収値などの解析はまだ十分に評価されていない。本研究の目的は気管支壁の CT による定量的パラメータが呼吸機能とどのような関連があるのか評価することである。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

RP で 64 列による MDCT が撮影されている 10 例を対象とした。気管支壁の評価方法としては、Nakano らの報告 (AJRCCM2005) に基づき気管支 3 次分枝の気管支壁厚の評価 (%WA) と、Washko らが報告した (JAP2009) 気管支壁吸収値を計測し、呼吸機能検査との関連を評価した。

本研究は retrospective study である。倫理面における問題はない。

C. 研究結果

%WA および気管支壁吸収値は FEV1%, FEV/FVC と有意な相関は得られなかった。

D. 評価

計測に使用した 3 次分枝レベルの気管支では、COPD などでも相関がないとの報告もあり、より末梢では相関が見られる可能性がある。実際前年の 4 次分枝レベルでの気管支壁肥厚と呼吸機能の相関は見られている。

E. 結論

3 次レベルでの気管支の CT パラメータと呼吸機能の相関はみられなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
- その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
再発性多発性軟骨炎の診断と治療体系の確立
分担研究報告書

再発性多発性軟骨炎の文献レビュー

研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座・准教授）

研究要旨：再発性多発性軟骨炎（RP）の臨床試験を実施するにあたり、これまでに報告された RP の治療に関する研究を調べた。最近 10 年間に PubMed に掲載された英文の文献で、臨床試験は 0 件、症例報告は 167 件あった。そのうち抄録が掲載されたもので、ステロイドを使用したものは 26 件、メソトレキセートを使用したものは 8 件あった。

A. 研究目的

再発性多発性軟骨炎（relapsing polychondritis; RP）は軟骨組織の炎症・破壊を特徴とする原因不明の慢性疾患である。その稀少性から、RP 患者の症状経過は十分明らかにされておらず、標準的な治療法はいまだ確立されていない。本研究では、RP に対するステロイド+メソトレキセート（MTX）併用療法を前向きに評価する臨床試験を計画していることから、本稿では、これまでに報告された RP の治療に関する研究を調べた。

B. 研究方法

最近 10 年間に PubMed に掲載された英文の文献を調べた。検索キーワードは“relapsing polychondritis” “humans” ならびに “steroid” “corticosteroid” “prednisolone” “methylprednisolone” “methotrexate” を用いた。

C. 研究結果

最近 10 年間に PubMed に掲載された英文の文献で、RP に関する人間を対象としたものは 199 件あった。そのうち臨床試験は 0 件、症例報告は 167 件あった。

症例報告 167 件のうち抄録が掲載されたもので、ステロイドを使用したものは 26 件、MTX を使用したものは 8 件あった。これら

27 件の研究の概要を表 1 に示した。

D. 考察

最近 10 年間に PubMed に掲載された英文の文献を調べた結果から、RP の臨床試験はひとつも報告されていなかった。本研究でおこなう臨床試験は RP の治療に関するエビデンスとして貴重であり、RP の治療法の確立に大いに貢献すると期待される。

E. 参考文献

- [1] Yamazaki K, Suga T, Hirata K. Large vessel arteritis in relapsing polychondritis. *J Laryngol Otol.* 2001;115(10):836-8.
- [2] Wu S, Sagawa M, Suzuki S, Kumagai-Braesch M, Honda Y, Sato M, Kondo T. Pulmonary fibrosis with intractable pneumothorax: new pulmonary manifestation of relapsing polychondritis. *Tohoku J Exp Med.* 2001;194(3):191-5.
- [3] Mark KA, Franks AG Jr. Colchicine and indomethacin for the treatment of relapsing polychondritis. *J Am*

- Acad Dermatol. 2002;46 (2 Suppl Case Reports):S22-4.
- [4] Koenig AS, Abruzzo JL. Leflunomide induced fevers, thrombocytosis, and leukocytosis in a patient with relapsing polychondritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):192-4.
- [5] Soto-Romero I, Fustes-Morales AJ, De Leon-Bojorge B, Contreras-Ruiz J, Ruiz-Maldonado R. Relapsing polychondritis: a pediatric case. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(1):60-3.
- [6] Barzegar C, Vrtovsnik F, Devars JF, Mignon F, Pradalier A. Vasculitis with mesangial IgA deposits complicating relapsing polychondritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(1):89-91.
- [7] Alatas F, Ozkan R, Metintas M, Moral H, Erginel S, Uçgun I. Relapsing polychondritis. *Respirology.* 2003;8(1):99-103.
- [8] Kraus VB, Stabler T, Le ET, Saltarelli M, Allen NB. Urinary type II collagen neoepitope as an outcome measure for relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2942-8.
- [9] Manghani MK, Andrews J, Higgens CS. Kaposi's sarcoma in a patient with severe relapsing polychondritis. *Rheumatol Int.* 2004;24(5):309-11.
- [10] Koul PA, Wahid A, Hussain T, Wani JI, Ahmad T, Shah BA. Relapsing polychondritis in an elderly male. *Assoc Physicians India.* 2003;51:1105-6.
- [11] Astudillo L, Launay F, Lamant L, Sailler L, Bazex J, Couret B, Arlet-Suau E. Sweet's syndrome revealing relapsing polychondritis. *Int J Dermatol.* 2004;43(10):720-2.
- [12] Ota M, Mizukami K, Hayashi T, Sumida T, Asada T. Brain magnetic resonance imaging and single photon emission computerized tomography findings in a case of relapsing polychondritis showing cognitive impairment and personality changes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):347-9.
- [13] Rho YH, Choi SJ, Choi YS, Lee YH, Ji JD, Song GG. Relapsing polychondritis with aortitis without valvular involvement. *J Rheumatol.* 2005;32(5):954-6.
- [14] Kumakiri K, Sakamoto T, Karahashi T, Mineta H, Takebayashi S. A case of relapsing polychondritis preceded by inner ear involvement. *Auris Nasus Larynx.* 2005;32(1):71-6.
- [15] Chang SJ, Lu CC, Chung YM, Lee SS, Chou CT, Huang DF. Laryngotracheal involvement as the initial manifestation of relapsing polychondritis. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(6):279-82.
- [16] Hsu KC, Wu YR, Lyu RK, Tang LM. Aseptic meningitis and ischemic stroke in relapsing polychondritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):265-7.