

- 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, Vrtovsniak 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, Metintaş 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 neopeptide as an outcome measure for relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2942-8.
- [9] Manghani MK, Andrews J, Higgins 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, Sailer 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.

表1 RPの治療に関する症例報告(ステロイドまたはMTXを使用したもの)

筆頭著者, 年	症例		治療		
	性	年齢	ステロイド	MTX	その他
Yamazaki K, 2001	女性	58	○		アザチオプリン
Wu S, 2001	男性	60	○		
Mark KA, 2002	男性	不明	○		コルヒチン インドメタシン
Koenig AS, 2002	男性	55	○	○	ヒドロキシクロロキン アザチオプリン レフルノミド
Soto-Romero I, 2002	女性	12	○	○	ダブソン
Barzegar C, 2002	男性	78	○		
Alatas F, 2003	女性	49	○		
Kraus VB, 2003	男性	18	○	○	シクロスポリン クロラムブシル エタネルセプト インフリキシマブ
Manghani MK, 2004	男性	26	○	○	シクロホスファミド
Koul PA, 2003	男性	65	○		
Astudillo L, 2004	男性	77	○		
Ota M, 2005	女性	57	○		シクロホスファミド
Rho YH, 2005	女性	51	○	○	
Kumakiri K, 2005	女性	68	○		
Chang SJ, 2005	女性	58	○		アザチオプリン
Hsu KC, 2006	女性	71	○		
Sakata A, 2006	女性	72	○		
Murata J, 2006	女性	61	○		サリドマイド
Yu EN, 2006	女性	50		○	
Nanke Y, 2006	男女 各1名	28-46	○(2名)		コルヒチン(2名)
Kao KT, 2007	男性	40	○		
Hirunwiwatkul P, 2007	女性	78	○		
Yamaoka K, 2007	女性	18	○	○	シクロスポリン
Hojaili B, 2008	女性	不明	○		
Ananthakrishna R, 2009	男女 計7名	28-54	○(7名)	○(1名)	ダブソン(1名) シクロホスファミド (1名)
Tsuburai T, 2009	女性	19	○		プロピオン酸フルチカ ゾン吸入薬
Pol K, 2009	男性	55	○		

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診断と治療体系の確立研究班  
－再発性多発軟骨炎 31 例の実態調査－

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

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る。本邦における疫学情報は、作年度に本研究班より 239 例の詳細が明らかになった。しかしながら本疾患の医療コストや社会的支援状況などの患者の実態は明らかになっていない。本年度は、RP 患者支援の会（会長：永松勝利氏）の協力を得て、RP 患者の受診科、外来医療費、入院医療費、公的補助の状況を RP 患者 31 人について明らかにした。

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る。本邦における疫学情報は、昨年度の本研究班の RP 239 症例の解析で明らかになった。その際に本邦の RP 患者の臨床症状が多彩であるがゆえ、複数の診療科の受診や気管内のステント留置を始めとする高額な医療の対称疾患であることが判明した。そこで、今回は RP 患者支援の会の協力を得て、アンケート方式による医療の実態調査を行い、診療科、月額医療費（外来・入院）、公的補助の有無等を調査するものである。

B. 研究の方法

RP 患者支援の会の登録している患者に発症年齢、受診科、治療内容、月額の医療費、公的補助の有無などのアンケート調査を実施し、52 人の会員のうち、31 人から回答を得た。

C. 研究結果

- ① 31 人（男性 7 人、女性 24 人）の平均年齢は 45.9 歳であった。
- ② 平均診療科数は、2.74 科であり、リウマチ免疫科、耳鼻咽喉科、皮膚科、呼吸器内科の順に多かった。

③ 平均の月額医療費は外来患者が 16,774 円であり、入院患者は気管内ステント留置術が主であり、200,702 円であった。

④ 公的な補助は、31 例中 4 例（12.9%）のみであった。

D. 結語

本邦の RP 患者は、複数科を受診し、多額の医療費の負担を強いられていた。特に気道病変で入院した場合は、20 万円を超える高額な医療費の負担状況が明らかになった。

E. 研究発表

岡 寛、遊道 和雄、山野 嘉久、清水 潤、須賀 万智、鈴木 登、尾崎 承一。

わが国の再発性多発軟骨炎の臨床像と治療の実態に関する疫学調査～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、2010 年 4 月

岡 寛、山野 嘉久、遊道 和雄、鈴木 登、須賀 万智。再発性多発軟骨炎の全国疫学調査 2010.9 リウマチ科 44(3):381-383

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

F. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む。）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診断と治療体系の確立  
－ ステロイド+免疫抑制剤併用療法の有効性の解析 －

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

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る。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、診断・治療のための指針が作成されていない。

本年度は、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：疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]の計画に基づいて、聖マリアンナ医科大学および全国基幹医療機関・施設（RP診療担当科）の研究者で構成されるRP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、RPに対するステロイド+免疫抑制剤併用療法の有効性を評価している。

A. 研究目的

i) 臨床試験計画の背景

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る。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、認知度が低く診断が見過ごされているケースも多く、気道軟骨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、診断、治療法の確立が急務である。

我々は平成 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[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、患者の病態ならびに治療状況の把握を行ったところ、本邦の患者実態（有病率、初発年齢、性差、臨床像、予後）に加えて、ステロイド剤や免疫抑制剤等の治療薬の効果に関して新たな知見を得た。しかしながら、本症に対する薬物療法の有効性については今回の疫学調査研究のみでは不明な点も多く、早急な解析が必要であると考える。

ii) 臨床試験の目的

本臨床研究試験の目的は、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：疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]の計画に基づいて、聖マリアンナ医科大学および全国基幹医療機関・施設（RP 診療担当科）の研究者で構成される RP 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行い、RP に対する治療薬の有効性を評価することである。

今回の臨床試験は、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[研究課題名：再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]における平成 22 年 5 月末現在、RP239 症例の疫学調査解析から得られた以下の知見に基づく。

1) RP239 例の解析から、90%超の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 の有効性が約 60～75%と他の薬剤に比べ高い傾向がみられた。

一方、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おり、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が示唆されたが、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 RP と診断された患者 30 名を対象にして、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を解析する。

## B. 研究方法

### 対象患者

#### (1) 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 RP 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

#### (2) 除外基準

選択条件を満たしていても下記の条件のいずれかに該当する患者は選択しないこととする。

本試験で用いる内服薬（ステロイド剤、免疫抑制剤メトトレキサート）によって症状の増悪するリスクのある重い合併症〔糖尿病：（血糖値上昇、免疫力低下、易感染性のリスク等）、心臓病：（免疫力低下、易感染性のリスク等）、感染症：（免疫力低下、易感染性のリスク等）、骨髄抑制、肝機

能障害、腎機能障害、肺障害（間質性肺炎等）、癌性疾患〕を持っている患者

#### （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、疫学調査の臨床試験については平成 21 年 8 月 7 日（承認番号：第 1580 号）、臨床検体採取の臨床試験については平成 21 年 10 月 14 日（承認番号：第 1625 号）に承認された。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）製剤とメソトレキサート製剤である。試験開始日からステロイド剤（5～25 mg/日）とメソトレキサート製剤（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。

##### ii) 他の治療法について

ステロイド剤や免疫抑制剤以外の非ステロイド性消炎鎮痛剤の内服、経皮吸収剤（湿布、塗布静脈注射・点滴および関節注射療法が、軟骨炎の症状に応じて選択される。気道病変に対して、気道閉塞症状に応じて人工呼吸器装着、手術療法（気管切開、気管支ステント挿入術）が選択される。

### C. 評価

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。

- i) 主治医による診察時の他覚的臨床治療効果の評価
- ii) 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、痛みや炎症の原因物質である軟骨基質分解酵素MMP-3および炎症関連因子（IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、TREM-1）の濃度を検査する。
- iii) 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。
- iv) 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。
- v) 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持ちこる。

#### (5) データの集計および統計解析方法

得られたデータは各実験系に適した統計解析（Student's t検定等）を行う。

### D. 研究結果

現在、RP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。

### E. 研究発表

なし

### F. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

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

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

**研究要旨：**再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis, 以下RP）は全身の軟骨組織における再発性の炎症を特徴とする難治性疾患である。これまで、RPの疾患活動性や治療効果判定を評価する検査に関しては、一般的にC反応性タンパク質（以下CRP）が用いられているが、正常範囲内にあってもRP患者では呼吸器病変などの軟骨破壊が進行することも多く、より感度に優れた疾患活動性マーカーの同定の必要性が高い。そこで本研究では、CRPよりも優れたRPの疾患活動性マーカーを同定することを目的とし、RP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を測定した。その結果、血清中の可溶性TREM-1濃度はRP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RP患者を分ける感度と特異度においてCRPよりも優れていることが判明した。また免疫組織染色によってRP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、RP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RPの疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。今後はこの可溶性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。

A. 研究目的

再発性多発軟骨炎（以下 RP）は、原因不明の稀な難治性疾患である。その病態は全身の軟骨組織およびムコ多糖を多く含む組織における寛解と再発を繰り返す炎症によって特徴づけられる。耳介の発赤・腫脹・疼痛、鞍鼻、関節の腫脹・疼痛、嗄声、咳嗽、眼痛、難聴、眩暈など多彩な症状を示し、気道病変や血管炎により予後不良な例が存在する。RP のような慢性疾患では疾患の活動性を正しく評価し、それに応じた治療を行うことが長期予後を改善するためには重要である。これまでRP患者の炎症はC反応性タンパク質(CRP)あるいは血沈によって評価されており、急性期には多くのRP患者で高値を認める。しかしながら、CRPが正常範囲内にある症例でも軟骨の破壊・線維化が進む例も多く、CRPでは疾患活動性の評価が困難な面がある。そこで、本研究はCRPよりも

優れた RP の疾患活動性マーカーを同定することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 本研究における RP 患者はすべて Damiani による診断基準を用いて診断された。まず RP 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、われわれは Human Cytokine Array Kit (R&D Systems)を用いて RP 患者血清(2例;活動性1例および非活動性1例)および健常者血清(2例)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。具体的な測定項目は C5a, CD40 ligand, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), CXCL1/GRO $\alpha$ , CCL1/I-309, Intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1), Interferon gamma (IFN  $\gamma$ ),

interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1receptor antagonist, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-16, IL-17, IL-17E, IL-23, IL-27, IL-32  $\alpha$ , CXCL10/IP-10, CXCL11/I1-TAC, CCL2/MCP-1, macrophage migration inhibitory factor (MIF), CCL3/MIP-1  $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES, CXCL12/SDF-1, serpin E1/PAI-1, tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (可溶性 TREM-1) である。

(2) 1回目のスクリーニングの結果を踏まえて、age-matchした RP 患者 16 名、健常者 16 名の血清を用いて、以下の項目を測定した。IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF, IFN  $\gamma$ , GM-CSF, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1  $\alpha$ , CCL4/MIP-1  $\beta$ , CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10, vascular endothelial growth factor (VEGF), CX3CL1/Fractalkine は Cytometric Bead Array Flex set system (BD Biosciences, San Jose, CA) を用いて、IL-17, 可溶性 TREM-1, matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-2, MMP-3 および MMP-13 は ELISA (R&D systems) を用いて、測定を行った。

(3) 上記 (2) の RP 患者および健常者の血清中 CRP 濃度 (CRP および高感度 CRP) は三菱化学メディエンスにおいて測定された。どの候補因子が RP と健常者を分ける上で最も優れた感度と特異度を持つか調べるために RP 患者で高値を示した 6 項目と CRP について ROC 曲線を用いて感度・特異度を解析した。また RP 患者血清における CRP 濃度および可溶性 TREM-1 濃度の相関性を評価した。

(4) RP 患者血清中で有意に上昇の認められた可溶性 TREM-1 の疾患特異性を調べるために、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、全身性強皮症 (PSS)、全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ

(RA) の患者血清を用いて、可溶性 TREM-1 濃度を測定した。

(5) RP 患者の病変部における TREM-1 発現の有無と局在を調べるために、免疫組織染色を行った。コントロールとして非特異的な炎症による肉芽組織を使用した。

#### (倫理面への配慮)

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) 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。また検体は、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。

### C. 研究結果 (投稿中)

(1) Cytokine Array kit を用いて測定した結果、IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, TNF  $\alpha$ , GM-CSF, CXCL12/SDF-1, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 $\beta$  および可溶性 TREM-1 が健常者群と比較して活動性 RP 患者の血清中において 3 倍以上の高値を示した。

(2) 症例数を増やした結果、健常者と比較して RP 患者において有意に高値を示した項目は可溶性 TREM-1, IFN  $\gamma$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , 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 (図 1)。

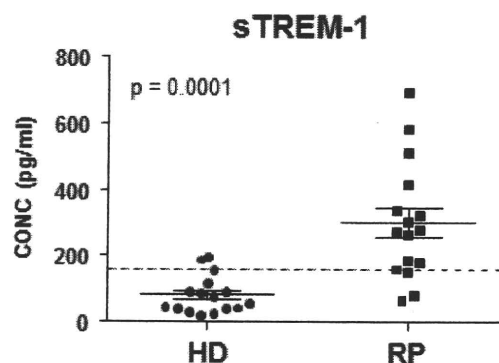


図 1 健常者と RP 患者の可溶性 TREM-1 濃度比較

(3) ROC曲線からRP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RP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(図3)。

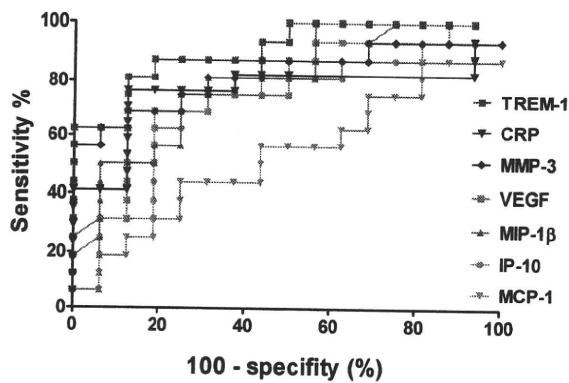


図2 バイオマーカー候補因子のROC解析

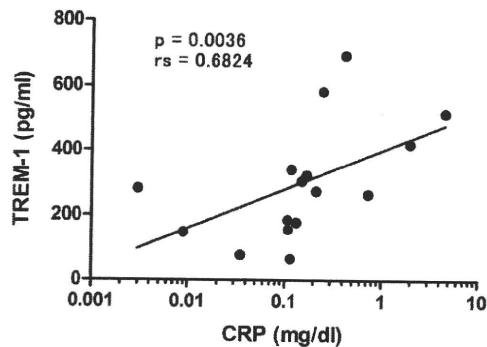


図3 RP患者血清中のTREM-1とCRPの相関性

(4) 血清可溶性TREM-1値は健常者と比較して、HAMおよびPSSでは有意差を認めなかったが、SLEおよびRAはRPと同様に有意に高値を示した(図4)。

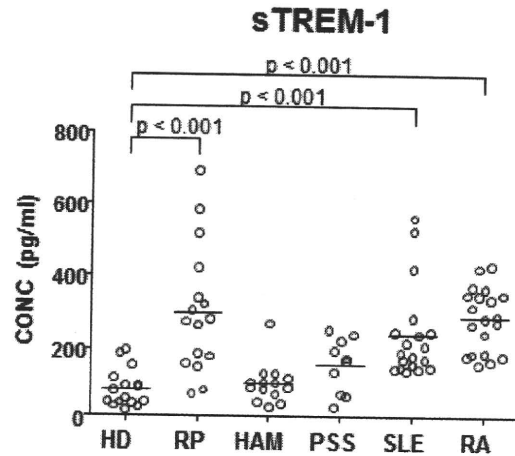


図4 各種疾患における可溶性TREM-1濃度

(5) TREM-1はRP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(図5)。

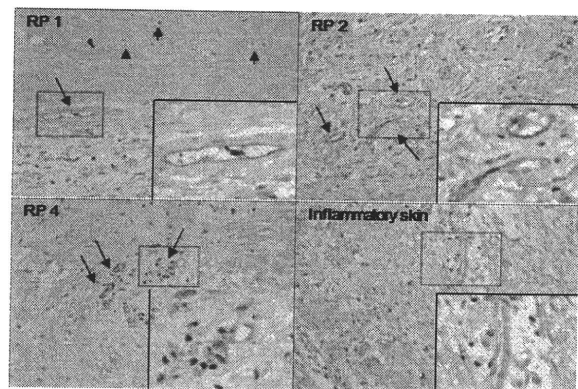


図5 RP病変におけるTREM-1の発現部位

#### D. 考察

2回のスクリーニングによって、RPのバイオマーカー候補因子を選別することができた。その中で、可溶性TREM-1濃度はRP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RP患者を分ける上での感度・特異度においてCRPよりも優れていることが判明した。

可溶性TREM-1は当初、細菌感染症において血

清中で高値を示すことが報告され、その後、RA などの非感染性炎症性疾患においても高値を示すことが報告された。本研究において、RA や SLE だけでなく、RP においても可溶性 TREM-1 濃度が高値を示すことが明らかとなった。

TREM-1 は免疫グロブリンスーパーファミリーの一員で、主に好中球、単球/マクロファージの細胞膜上に発現していることが知られるが、本研究により RP 炎症病変部の血管内皮細胞でも発現することがわかった。また TREM-1 は Damage-associated molecular patterns (DAMPs) の受容体の 1 つとしても知られ、TREM-1 から入るシグナルは GM-CSF, IL-8, TNF  $\alpha$ , CCL2/MCP-1 などの炎症性メディエーターの分泌を誘導し、炎症を増悪させる作用を持つ。このことから、RP 病変部の損傷した組織から放出される DAMPs は血管内皮細胞上で発現している TREM-1 を介して、炎症を悪化させることで RP の病態に関与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

本研究により CRP よりも優れた RP の疾患活動性マーカーとして可溶性 TREM-1 を同定することができた。今後はこの可溶性 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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 (3) : 381-383, 2010
- 2) 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.

##### 2. 学会発表

岡寛、遊道和雄、山野嘉久、清水潤、須賀万智、鈴木登、尾崎承一：我が国の再発性多発軟骨炎の臨床像と治療の実態に関する疫学調査～162 症例の集計結果. 第 54 回日本リウマチ学会, 神戸, 2010

#### G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

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に用いられる検査キット

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



### Ⅲ. 研究成果の発表に関する一覧表



## 研究成果の発表に関する一覧表

### 掲載

1. 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.
2. 鈴木 登. 第 I 章⑳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
3. 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

### 投稿中

1. 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.
2. Oka H., Yamano Y., Shimizu J., Yudoh K., Suzuki N. Nationwide Epidemiologic Study of Relapsing Polychondritis in Japan; results of 239 cases. Inflammatory and Regeneration, submitted.

### 学会発表

1. 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ー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.
2. 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 日ー27 日、東京
3. Yoshihisa Yamano,<sup>1</sup> Tomoo Sato, Utano Tomaru, Takahiro Okazaki, Hiroko Nagafuchi, Shoichi Ozaki, Jun Shimizu, Kazuo Yudo, Hiroshi Oka,<sup>1</sup> 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 日ー27 日、東京

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



## 解説

# 再発性多発軟骨炎の全国疫学調査\*

岡 寛\*\* 山野 嘉久\*\* 遊道 和男\*\*  
鈴木 登\*\* 須賀 万智\*\*\*

**Key Words :** relapsing polychondritis, nationwide, epidemiology

### はじめに

再発性多発軟骨炎(RP)は、全身の軟骨の炎症を繰り返す難治性疾患であるが、本邦での大規模な疫学調査は皆無である<sup>1)~8)</sup>。われわれは、厚生労働省の「RPの診断と治療体系の確立研究班」において、全国規模のRPの疫学調査を実施したので報告する。

### 方法

①全国の医科大学・医学部、国立病院、赤十字病院に1,894通のRPに関する一次アンケートを配布した。

②一次アンケートにおいて「症例あり」または過去にRPの症例報告や論文報告のあった医療機

関に485通の二次アンケートを配布し、その結果を解析した。

### 結果

①二次アンケート485通のうち、143通(回収率: 29.5%)から返信があり、合計239例のダミアニの基準<sup>9)10)</sup>(表1)を満たすRP症例が集積された。

②RP 239例のうち、男性が127例、女性が112例で男性がやや多かった(図1)。

③RPの平均年齢は、52.7歳であり、3歳から80歳までの全年齢層に分布していたが、50歳代が60人、60歳代が62人で中年以降に好発していた(図2)。

④239例中、191例(79.9%)に病理学的検査が施行されており、CRP陽性例が206例(86.2%)、II型コラーゲン抗体陽性例は、33例(13.8%)であった。

表1 診断基準

マックアダムスの診断基準(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

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

ダミアニの診断基準: 1979年

- 1) McAdam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か所以上で陽性で、ステロイド/ダブソン治療に反応

\* A nationwide epidemiologic study in patients with relapsing polychondritis in Japan.

\*\* Hiroshi OKA, M.D., Ph.D., Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D., Kazuo YUDOH, M.D., Ph.D. & Noboru SUZUKI, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター[〒216-8512 川崎市宮前区菅生2-16-1]; Institute of Medical Science, St. Marianna University, Kawasaki 216-8512, JAPAN

\*\*\* Machi SUKA, M.D., Ph.D.: 東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

⑤初発症状は、片側または両側の耳介軟骨炎137例(57.3%)であった。しかし、経過中気道病変が122例(51.0%)存在しており、半数以上の症例に気道病変(気管・気管支炎、喉頭軟骨炎)を合併していた。

⑥気道病変に対して、気管切開42例(17.6%)、気管内ステント治療22例(9.2%)が施行されていた。

⑦治療薬は、ステロイド剤が大部分の症例：219例(91.6%)に使用されていたが、気道病変の合併例では、ステロイド剤のみではコントロールができず、免疫抑制剤(メソトレキサート、シクロフォスファミド、シクロスポリン)の併用効果が示唆された。

⑧生物学的製剤の治療は、インフリキシマブ8例、エタネルセプト3例、トシリズマブ3例という少数の使用例であり、効果もまちまちであった。

⑨臨床経過は、改善159例(67%)、治癒11例(5%)と良好であったが、死亡例22例(9%)も存在した(図3)。死亡原因は、感染症と呼吸不全が多く、気道病変との関連が深かった(図4)。

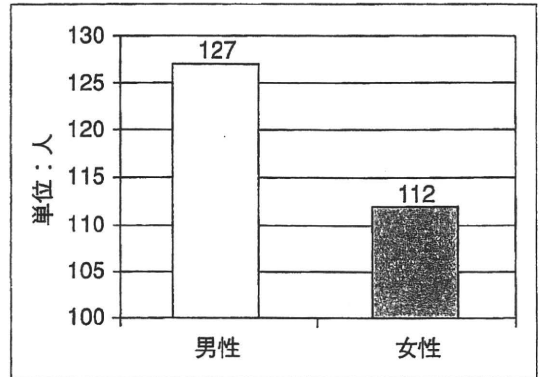


図1 RP患者の性別

### 結 論

RPは中年以降の男女に好発し、気道病変が半数以上に存在することが明らかになった。気道病変は、予後に深くかかわっており、気道病変を早期からコントロールすることが重要であることが示唆された。

### 考 案

今回、アジア圏では初めての全国規模の疫学

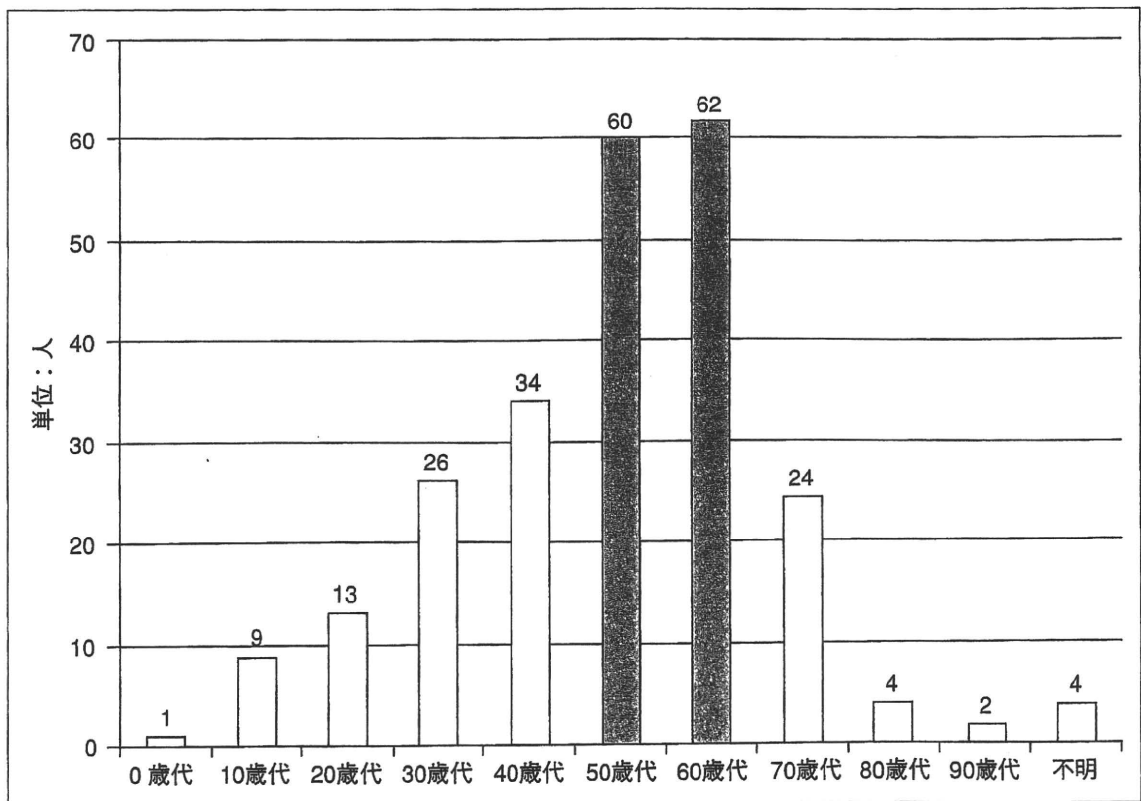


図2 RP患者の年齢の分布

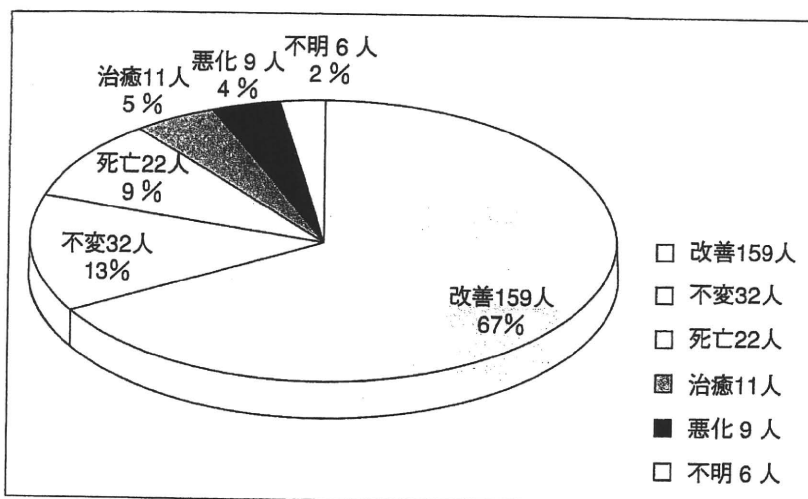


図3 RP患者の臨床経過

調査が実施された。アンケート方式のため、治療の詳細は不明な点もあるが、気道病変は半数以上に存在し、予後を決する因子であった。ステロイド剤のみの治療では、後に気道病変を併発している事実より、ステロイド剤のみでは気道病変をコントロールすることはできないと考えられた。今後、免疫抑制剤の前向きな対照試験の実施が望まれる。

謝辞：本研究は、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)の「再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立研究班」の助成金によって行われた。

文 献

- 1) Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 114.
- 2) Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polychondritis : a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002 ; 31 : 384.
- 3) Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004 ; 16 : 56.
- 4) Gergely P Jr, Poór G. Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004 ; 18 : 723.
- 5) Luthra HS. Relapsing polychondritis. In : Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. Vol. 27. St. Louis : Mosby ; 1998. p. 1.

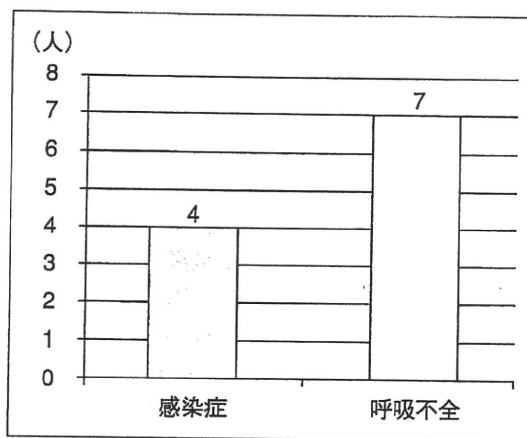


図4 RP患者の関連死亡原因

- 6) Ananthakrishna R, Goel R, Padhan P, et al. Relapsing polychondritis-case series from South India. *Clin Rheumatol* 2009 ; 28 : S7.
- 7) Sharma A, Bambery P, Wanchu A, et al. Relapsing polychondritis in North India : a report of 10 patients. *Scand J Rheumatol* 2007 ; 36 : 462.
- 8) Kong KO, Vasoo S, Tay NS, et al. Relapsing polychondritis-an Oriental case series. *Singapore Med J* 2003 ; 44 : 197.
- 9) Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis-report of ten cases. *Laryngoscope* 1979 ; 89 : 929.
- 10) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis : prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976 ; 55 : 193.

\* \* \*

**Nationwide Epidemiologic Study of Relapsing Polychondritis in Japan;  
results of 239 cases**

Hiroschi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.

Institute of Medical Science and Departments of Immunology and Medicine  
St. Marianna University School of Medicine  
Kawasaki 216-8512, Japan

**Address correspondence; Noboru Suzuki, MD, PhD, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8512 Japan**

**Tel; 81-44-977-8111 (ext, 3547)**

**Fax; 81-44-975-3315**

**E-mail; n3suzuki@marianna-u.ac.jp**

**Abstract**

**Background:** The purpose of this study is the nationwide epidemiologic surveys of relapsing polychondritis (RP) in Japan.

**Methods:** The design is a retrospective survey. A questionnaire was sent throughout Japan to the medical doctors who have experienced the practice of RP patients. The requested data was consisted of patient profiles, clinical manifestations, examinations for diagnosis, therapeutic regimen and treatment response, and prognosis.

**Results:** The averaged age at the time of diagnosis was 52.7 years old, with a range from 3 to 97 years old. The male-to female ratio was almost equal. In laboratory findings, most of patients showed the elevation of C-reactive protein (84.5%) or erythrocyte sedimentation rate (68.5%), and in some cases, the elevations of matrix metalloprotease (MMP)-3 and antibody to type II collagen were found. However, some patients showed

no elevation of these parameters with insidiously advancing fibrosis. Although the majority of clinical manifestations in Japanese RP patients were similar with those in Caucasians, airway involvement was observed in 49.8% of this cohort, and was strongly associated with the poor prognosis. For therapy, the prednisolone was used in 92% of the patients, and in some cases, additional immunomodulatory agents were used. The response rate to these agents was as follows; 64% to methotrexate, 66% to cyclophosphamide, 74% to cyclosporine, and 38% to azathioprine. While 71.1% of patients responded to therapy in some extent, 17.2% of patients showed no response, and 9.0 % of RP patients were dead. The cause of death was mainly associated with respiratory involvement.

**Conclusions:** The data of 239 patients with RP in Japan were collected. There was no gender-specific, geographic-specific

distribution. The treatment response to azathioprine was lower than those to other immunomodulatory agents. The incidence of airway involvement was nearly 50 %, and was strongly associated with the poor prognosis.

### **Introduction**

Relapsing polychondritis (RP) is an uncommon inflammatory disorder of unknown etiology characterized by an episodic and generally progressive course affecting predominantly the cartilage of the ear, nose, peripheral joints, and respiratory tract (1-4). Inflammation of other tissues such as the eyes, heart, blood vessels, inner ear, and kidneys may also be present (1-4). When the visceral is affected by inflammation, RP is a potentially lethal disease.

The epidemiological studies of this disease have been mainly done in Caucasian population (4). The incidence of RP in Rochester, Minnesota is estimated to be 3.5 cases per million populations per year (5). It seems to occur with equal frequency in all racial groups, but there are very few data available on non-Caucasian populations. Several cases of this disease have been reported from South India (6), North India (7), and Singapore (8). However, there have been no reports of nationwide surveillance of this disease both in Caucasians and non-Caucasians.

Furthermore, the choice of therapy for this disease is largely empiric, because there is little information about the natural history of RP and its response to therapy because its rarity and the lack of long-term follow up.

Here, we conducted the nationwide study about the epidemiology of RP in Japan, and present the clinical course, clinical manifestations, treatment, and the response to therapies of 239 patients with RP.

### **Methods.**

#### **Questionnaire survey on relapsing polychondritis.**

Using the questionnaires, we asked about beliefs and practices regarding RP management. In September 2009, we initially sent out the simple letter (totally 1894 letters) to ask whether they experienced RP patients. Next, to the hospitals with an experience of medical management of RP patients, a questionnaire was mailed to the 395 professionally active physicians who belong to the departments in charge of RP, at Japanese national, public and private universities, public or private hospital in Japan. The questionnaire was to be answered anonymously. This questionnaire survey was approved by the ethics committee of St. Marianna University School of Medicine.

The questionnaire was summarized in Table 1. The questionnaire consisted of 5 questions, of which questions 1 and 2 were related to patient profiles and clinical features, question 3 to examinations for diagnosis, questions 4 to treatments, and question 5 to prognosis and complications. Concerning epidemiology, question 1 was asked about the age at onset of the disease, sex, and duration of follow-up. Question 2 concerned the first and consequent symptoms in patients with RP. Question 3 concerned the diagnostic examinations; laboratory features, diagnostic



imaging and histological analysis. Question 4 was related to the selection of treatments and also asked whether the selected treatments were useful or not. Question 5 was asked about the prognosis and complications.

A total of 121 questionnaires were returned (30.6 % response rate) and 239 (127 males, 112 females,) of the respondents had been diagnosed with RP by a professionally physician. These 239 patients were evaluated in the study.

## **Results**

### **Age and symptom at onset of the disease.**

Of the 1894 hospitals to which primary letter were sent, 856 hospitals responded. Of those, 240 had experience and 616 had no experience of RP patients. Next, we sent secondary letter of questionnaire to 395 hospitals; of those, 121 reported one or more patients with RP.

The total number of RP patients reported in this survey was 239 (127 males, 112 females; male-to-female ratio was 1.13:1). The mean age at onset of disease was 52.7 years old, with a range from 3 to 97 years old. The distribution of age at onset of symptoms is shown in Figure 1. The onset of disease occurred in 4.2 % of patients at an age younger than 20 years old, in 31.0 % of patients between the ages of 21 and 50 years old, and in 63.6 % of patients at an age older than 50 years old. The most common age at onset of RP was 50 –60 years old.

### **Investigations for diagnosis.**

Laboratory findings were non-specific. Most of patients with RP showed the elevation

of erythrocyte sedimentation rate (ESR) in 163 patients and C-reactive protein (CRP) in 206 patients, consistent with acute or chronic inflammation. Urinalysis was usually normal. Although not routinely available, matrix metalloprotease (MMP)-3 and antibody to type collagen were found in 48 and 33 cases, respectively.

Conventional radiograph showed changes in the larynx, trachea and surrounding soft tissues as well as the bronchi of the lung. In two cases, respiratory tract involvement was assessed by laryngoscopy. Endobronchial ultrasonography revealed changes such as fragmentation and edema in the tracheobronchial cartilage in these two patients.

Biopsy from ear cartilage or other inflamed areas was performed in 228 cases (95.4%) of 239 patients in this survey, and 138 patients were diagnosed with histological confirmation.

CT scan was conducted in 91 cases out of 239 cases. Three dimensional-CT scan, which contributes to elucidate stenotic bronchial lesion, was performed in 61 cases, and conventional CT was in 30 cases.

### **Clinical features.**

Of the 239 patients with RP, initial lesions and symptoms were as follows; auricular chondritis (137 patients: 57.3%), respiratory symptoms (41 patients: 17.2%) such as cough, hoarseness, difficulty of breathing, eye involvement (22 patients) such as scleritis, uveitis, arthritis (15 patients), inner air symptoms (9 patients) such as dizziness, difficulty in hearing, neurological symptoms (7

patients) such as headache and meningitis, nasal chondritis (5 patients), and so on.

The clinical feature observed in the whole course of disease was summarized in Table 2. 187 patients (78.2%) had auricular chondritis. The pain, red or violaceous discoloration, swelling and tenderness of the cartilaginous portion and the non-cartilaginous lobe were present in almost all patients with auricular chondritis.

The nasal chondritis was seen in 94 patients (39.3%) of 239 RP patients. It presented with nasal pain, redness and swelling, nasal stuffiness, rhinorrhea or epistaxis. The saddle nose deformity by the destruction and collapse of the nasal bridge was observed in 76 patients (31.8%) of patients with nasal chondritis.

The vestibular dysfunction was observed in 64 patients (26.8%) in this survey. They showed the reduced hearing (52 patients: 21.8%) and the vestibular dysfunction (39 patients: 16.3%) with dizziness, ataxia, nausea and vomiting, which were caused by inflammation of the middle ear and audiovestibular structures and/or vasculitis of the internal auditory artery.

119 patients (49.8%) had laryngotracheal involvement [tracheal lesion: 97 patients (40.6%), laryngeal lesion: 47 patients (19.7%)]. The respiratory symptoms by the inflammation of the laryngeal, tracheal and bronchial cartilages included the hoarseness, persistent cough, dyspnea, wheezing and inspiratory stridor. 49 patients (20.5%) with respiratory symptoms showed the upper airway collapse caused by the damage to the laryngeal and epiglottal cartilage and required the

tracheostomy (42 patients: 17.6%), management with stents (22 patients: 9.2%) or nasal continuous positive airway pressure such as BiPAP (12 patients: 5.0%).

Non-erosive arthritis, skin involvement and eye involvement were observed in 92 (38.5%), 32 (13.4%), and 109 (45.6%) patients, respectively. Most of arthritis in this survey was asymmetric, migratory, seronegative and non-erosive joint symptom. Dermatologic manifestations included the purpura, papules, macules, vesicles, bullae, chronic dermatitis, or nodules on the limbs. The eye involvement included recurrent episcleritis, conjunctivitis, keratitis, or uveitis. Additional eye manifestations involved proptosis, periorbital edema, tarsitis and extraocular muscle palsy.

Neurologic and renal involvements in this survey were observed in 23 patients (9.6%) and 16 patients (6.7%), respectively.

Cardiovascular involvement, including aortic insufficiency, myocarditis, pericarditis, paroxysmal atrial tachycardia, heart block and vasculitis, was observed in 17 patients (7.1%) of the 239 patients.

### **Treatments**

Treatment has been symptomatic in this disease. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) alone were adequate for 8 patients with mild auricular or nasal chondritis.

More serious symptoms required the steroids (corticosteroid or prednisolone). Most patients (219 patients, 91.6%) had been, at least once, treated with steroids during a period of the disease (oral steroid: 204 cases, intravenous therapy: 17 cases, pulse therapy: 40 cases). Most patients require a low daily