

201128049A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 24 (2012) 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
	・・・・・・ 7
2. 再発性多発軟骨炎(RP)における呼吸機能検査の有用性に関する研究	
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
	・・・・・・ 12
4. 再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis:RP)患者における呼気MDCTによるair trapping areaの定量的評価と呼吸機能の関連について	
聖マリアンナ医科大学 医学部 放射線科学	中島 康雄
	・・・・・・ 14
5. 再発性多発性軟骨炎の患者登録システム	
東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座	須賀 万智
	・・・・・・ 16
6. 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32例の実態調査－	
東京医科大学八郎爾医療センター	岡 寛
	・・・・・・ 24

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：再発性多発軟骨炎では種々の軟骨の炎症が持続し、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ある。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・治療に難渋することも多い。

本年度は、これまで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 23 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た。現在、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開始しており、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するための症例の組入を行ってきた。

本邦での再発性多発軟骨炎の治療法の実態を知るべく全国の主要な医療機関に、治療法に関するアンケート調査を行なった。治療法について現在まで 104 症例のデータベースが出来上がった。今後、治療法の有効性に関する詳細な解析を行う。

現在再発性多発軟骨炎の臨床的な疾患活動性を評価するため、より有用な疾患活動性マーカーが必要とされている。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。再発性多発軟骨炎病変部では 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。

フランスの ARNAUD 博士らとの国際共同研究に基づき、日本語版の再発性多発軟骨炎の疾患活動性評価票 (RPDAI) を作成した。この評価法を用いることで、治療の有効性をより客観的に評価することが可能になった。

今後、本邦の症例における RPDAI の有用性を評価する必要がある。

研究分担者：	清水 潤	聖マリアンナ医科大学
岡 寛	東京医科大学 八王子医療センター	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 poly-chondritis: RP）は、原因不明の炎症性疾患である。世界的にも、本邦においても疫学調査や病態解明の研究はほとんど行われず、疾患活動性の評価基準や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、それに基づき現在の症例を蓄積して治療法に関するデータベース構築を行う。（2）昨年度から開始したメトトレキサートの治療有効性を評価する前向き臨床試験の症例組入を進めると共に（3）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）これまでの全国疫学調査と同様に、今回全国の主要な医療機関にアンケートを行い、再発性多発軟骨炎の治療法とその有効性を評価することが可能なデータベースの構築を行う。

（2）現在進行中の臨床試験は、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殆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などから、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知見に基づいてデザインされている。

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。

(3) 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。採血時の患者情報との比較検討を行なった。

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、COMP

および抗タイプ II コラーゲン抗体) 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 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)、赤血球沈降速度を含む]のデータを本研究にもちいる。

C. 研究結果と考察

1. MTX を用いた臨床試験

希少疾患であることから、症例の組入には時間がかかっている。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) RP のバイオマーカーとして報告のあるCOMP および抗タイプ II コラーゲン抗体との比

較を行なったが、可溶性TREM-1は臨床症状との対応についても、より有用性が高いと考えられた。

4. フランスのARNAUD博士らとの国際共同研究に基づき、インターネットを使った議論と調査を経て英語版の再発性多発軟骨炎の疾患活動性評価票(RPDAI)を作成した。その後、筆頭著者らの了解を得て、翻訳したのち日本語版の疾患活動性評価票を作成した。

D. 結論

①再発性多発軟骨炎に対する治療法の有効性を評価するためのアンケート調査を行い、患者データベースを構築した。現在まで104症例の治療法を集積した。今後このデータベースを解析し、それぞれの治療法の評価を行う。

②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。

③可溶性TREM-1濃度が増加していた。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。

④本語版の疾患活動性評価票を作成した。その有用性を日本人症例で評価する必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

- ・鈴木登, 遊道和雄, 岡寛, 山野嘉久. 再発性多発軟骨炎. リウマチ科 2011.5; 45(5): 510-514.
- ・鈴木登. 大学での基礎医学研究者の育成. Bio Clinica 2011; 26(1): 13.
- ・Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Moroe B, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima

T. Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. *Arthritis & Rheumatism* 2011 in press

- Chiba S, Takada E, Tadokoro M, Taniguchi T, Kadoyama K, Takenokuchi M, Kato S, Suzuki N. Loss of Dopaminoreceptive Neuron Causes L-dopa Resistant Parkinsonism in Tauopathy. *Neurobiology of Aging* 2011 in press
- Suzuki N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Takada E, Hirotsu C, Suzuki T, Fujiwara N, Tadokoro M. Establishment of retinal progenitor cell clones by transfection with Pax6 gene of mouse induced pluripotent stem (iPS) cells. *Neuroscience Letters* in press
- Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu, Naruyoshi Fujiwara, Kenji Takai, Erika Takada, Yuji Ueda, Tomoko Suzuki, Noboru Suzuki. Role of SDF1/CXCR4 interaction in hemiplegic mouse model with neural cell transplantation. *International Journal of Medical Science* 2012 印刷中

2. 図書

- 鈴木登. よくわかるリウマチ治療薬の選び方・使い方「第1章ステロイド」. 羊土社 2011.4; 12-32.
- Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's Disease. *Current Research in Immunology* in press
- Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Yoshikawa H, Kaneko F, Suzuki T, Suzuki N. Excessive CD4+ T cells co-expressing IL-17 and IFN γ in patients with Behcet's disease. *Clinical and Experimental Immunology* in press
- 鈴木登. 在宅看護・介護のための難病ガイド

改訂第2版「原発性免疫不全症候群」. 日本医学出版(東京) 印刷中

- 鈴木登. 在宅看護・介護のための難病ガイド 改訂第2版「特発性好酸球増多症候群」. 日本医学出版(東京) 印刷中

3. 学会発表

- Yamano Y, Sato T, Tomaru U, Okazaki T, Nagafuchi H, Ozaki S, Shimizu J, Yudo K, Suzuki N. 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 東京 2011.4
- Yoshioka T, Kurokawa MS, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Nagai K, Arito M, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Proteomic analysis of peripheral blood mononuclear from Behcet's disease. 第55回日本リウマチ学会 東京 2011.4
- Yamano Y, Sato T, Araya N, Yagishita N, Shimizu Y, Ando H, Utsunomiya A, Izumo S, Jacobson S, Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. The 15th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses will be held in Leuven Belgium 2011.6
- 鈴木登. 教育講演: 本邦における再発性多発軟骨炎の現状と課題. 第34回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 静岡 2011.6

F. 知的所有権の取得状況

なし

日本語版再発性多発軟骨炎疾患活動性評価票

医師名 _____

評価日 _____

患者ID番号 _____

この評価票では再発性多発軟骨炎に基づく症状のみを、
過去28日以内に認められた症状について評価する。

<p>点数 全身症状</p> <p>2 <input type="checkbox"/> 発熱(38度以上) リウマチ様症状</p> <p>1 <input type="checkbox"/> 関節炎 軟骨炎</p> <p>3 <input type="checkbox"/> 胸骨柄軟骨炎</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 胸鎖軟骨炎</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 肋軟骨炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 耳介軟骨炎(片側または両側)</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 鼻軟骨炎</p> <p>眼症状</p> <p>5 <input type="checkbox"/> 上強膜炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 強膜炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> ぶどう膜炎</p> <p>11 <input type="checkbox"/> 角膜潰瘍</p> <p>14 <input type="checkbox"/> 網膜血管炎</p> <p>生化学</p> <p>3 <input type="checkbox"/> CRP(2.0mg/dl以上)</p> <p>内耳機能障害</p> <p>8 <input type="checkbox"/> 感音難聴</p> <p>12 <input type="checkbox"/> 前庭機能障害</p>	<p>点数 皮膚・腎症状</p> <p>3 <input type="checkbox"/> 紫斑</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 血尿</p> <p>6 <input type="checkbox"/> 蛋白尿</p> <p>17 <input type="checkbox"/> 腎不全</p> <p>心血管症状</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 心膜炎</p> <p>16 <input type="checkbox"/> 大型そして/または中型血管障害</p> <p>17 <input type="checkbox"/> 心筋炎</p> <p>18 <input type="checkbox"/> 急性大動脈弁または僧帽弁不全</p> <p>神経症状</p> <p>12 <input type="checkbox"/> 運動または感覚運動神経障害</p> <p>22 <input type="checkbox"/> 脳炎</p> <p>呼吸器症状</p> <p>呼吸器軟骨炎(喉頭、気管、気管支)</p> <p>14 <input type="checkbox"/> 急性呼吸不全を伴わない</p> <p>24 <input type="checkbox"/> 急性呼吸不全を伴う</p> <p>その他の症状 症状の詳細記</p>
---	--

総点数(RPDAIスコア)

この患者の疾患活動性を医師としてあなたが判断してください

- 活動性なし
- くすぶりあるいは時々
- 弱い活動性
- 中等度の活動性
- 高度の活動性

この患者の活動性を下の線に記入してください。

活動性全くなし 最強の活動性

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、COL2A12 が有力な HLA-A2 拘束性の CTL 抗原になりうる可能性を報告したが、今回は、生体内でこの抗原特異的 CTL が誘導されうる可能性があるかどうかの検証をおこなった。ヒト Type II collagen 蛋白を HLA-A2 transgenic mice に免疫し、免疫後の脾細胞に COL2A12 (LLTLLVAAV) ペプチドに対する抗原特異的 CTL 反応がみられるかどうかを ELISPOT で検定したところ。抗原特異的反応と考えられる IFN- γ 産生 SPOT を検出することができた。このことより、生体内でも、Type II collagen 蛋白の抗原エピトープ特異的 CTL が誘導される可能性があることが示唆された。

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、Th 1 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。前年度、2 つの HLA-A2 拘束性抗原エピトープの候補である COL2A12 (LLTLLVAAV) および COL2A1411 (LLIQGSNDV) を解析し、特に COL2A12 が強い抗原性をもちうる可能性を呈示した。この結果に基づき、今回、我々は、Type II collagen 蛋白を免疫しても抗原性のあるエピトープとなりうるのかを検証した。

B. 研究方法

ヒト Type II collagen 100 μ g と不完全フロインドアジュバントの emulsion を HLA-A2 transgenic mice (HHD mice) の皮

下に免疫した。14 日後に再度、同条件の抗原を追加免疫した。28 日後に免疫マウスより、脾細胞を抽出し、single cell suspension としたあと、mouse IFN- γ ELISPOT 用 96well-culture plate に 1×10^6 個/well の割合で 20 時間培養し COL2A12 に対する IFN- γ 産生 SPOT の出現の有無を検定した。

C. 研究結果

Fig. 1 に IFN- γ ELISPOT assay の結果を示す。ヒト Type II collagen の Whole protein を免疫した場合、10 μ M の COL2A12 を抗原として加え、20 時間の培養を経ると、抗原を入れてない Well と比較して明らかな IFN- γ 産生 SPOT の増加が認められた。

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、今回、Type II collagen の Whole protein が生体内で、分解されても COL2A12 が CTL 抗原として成立しうるかどうかを HLA-A2 トランスジェニックマウスに対する Whole protein の免疫後の脾細胞を用いた IFN- γ

ELISPOT assay にて解析した。結果は、生体内でもこの COL2A12 が CTL 抗原として十分機能する可能性を示唆する結果が得られた。COL2A12 は元来ヒトの Type II collagen 蛋白より bioinformatics による予測計算でえられたペプチドのため、ヒトにおいても生体内で CTL 抗原となる可能性がある。しかしながら、抗原呈示には、細胞内の様々な Protease や TAP (Transporter of antigen processing) などの因子の問題から、今後ヒトにおいても抗原として存在しうるかどうかのさらなる検証は必要と考えられた。

E. 結論

ヒト Type II collagen における COL2A12 の部分は、生体内においても CTL 抗原として機能する可能性がある結果を得た。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

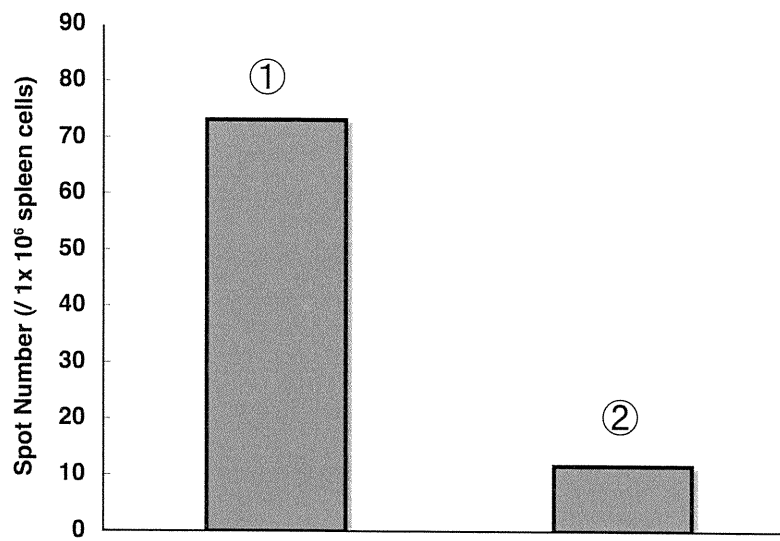
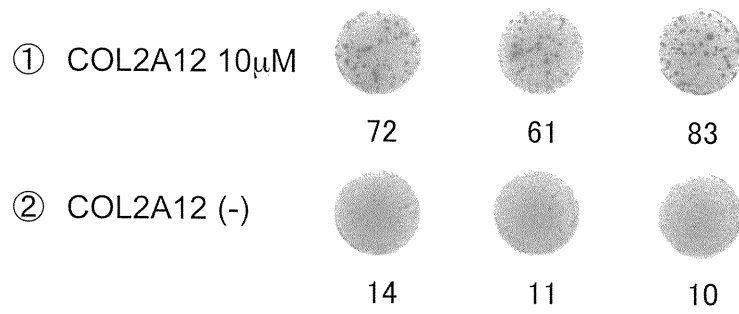
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Fig. 1

ヒトType II collagen蛋白の免疫で誘導されるCOL2A12
特異的IFN- γ 産生細胞



再発性多発軟骨炎 (RP) における呼吸機能検査の有用性に関する研究

研究分担者 宮澤 輝臣 呼吸器・感染症内科 教授

研究要旨：再発性多発軟骨炎 (RP) の気道病変は難治性で未だに治療体系は確立していない。現在、全身ステロイドを主として免疫抑制剤と生物学的製剤が併用されるが、十分な効果が得られないことが多く、その呼吸機能の評価は重要である。今回、気道病変の評価として従来の呼吸機能検査に合わせて安静呼吸で評価できる impulse oscillometry (IOS) の有用性について明らかにしようと考えた。

A. 研究目的

RP に対する治療法は確立したものはなく、特に RP の呼吸器病変は予後規定因子であるため、呼吸器病変に対する呼吸機能検査の有用性を明らかにしようと考えた。

B. 研究方法

2005 年 4 月～2010 年までに当科に受診し IOS を含む呼吸機能検査を施行した RP 患者を対象とした。気管支鏡検査、CT にて気道病変を確認し、気管切開例は除外した。再発性多発軟骨炎の気道病変は声門下の固定性気管狭窄と気管気管支軟化症の可動性狭窄があり呼吸機能検査で検出できるかを検討した。

倫理面への配慮

呼吸機能検査、CT および気管支鏡検査は通常診療に必要な検査と判断し施行しており、その必要性和危険性について説明している。

C. 研究結果

フローボリュームカーブで固定性狭窄は台形型に可動性狭窄では吸気と呼気でフローの差がでることがわかっており、RP でも同様の結果であった。IOS では固定性狭窄では周波数毎の気道抵抗はほぼ一定で上昇

するが、可動性狭窄では高い周波数になるにつれて抵抗が減弱する現象がみられた。この IOS の所見に関しては他の疾患に関しても同様な結果が得られている。

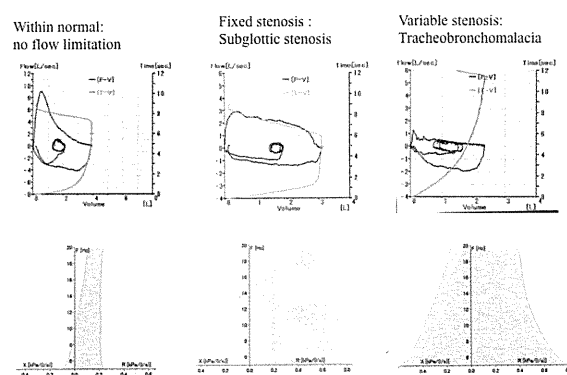


図. 固定性狭窄と可動性狭窄の分類。

D. 考案

気道病変の早期検出および治療の効果判定に IOS を含めた呼吸機能検査が有用であることが示された。

E. 結論

IOS を含む呼吸機能検査により再発性多発軟骨炎の固定性狭窄と可動性狭窄である気管気管支軟化症の評価が可能であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishine H, Hiramoto T, Kida H, Matsuoka S, Mineshita M, Kurimoto N, Miyazawa T. Assessing the site of maximal obstruction in the trachea using lateral pressure measurement during bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jan 1;185(1):24-33.

2. 半田寛、峯下昌道、古屋直樹、木田博隆、西根広樹、井上健男、延山誠一、宮澤輝臣。中枢気道狭窄の評価における impulse oscillation system(IOS)の有用性の研究、*聖マリアンナ医科大学雑誌*、2011 ; 39 ; 113-121.

2. 学会発表

国際会議

1. Handa H, Nishine H, Kida H, Inoue T, Mineshita M, Kurimoto N, Miyazawa T. Assessment of tracheobronchomalacia in relapsing polychondritis using impulse oscillometry. ERS Amsterdam 2011, Netherlands. 2011.09.

国内会議

1. 半田寛、古屋直樹、木田博隆、西根広樹、中村美保、石田明、延山誠一、井上健男、白川妙子、峯下昌道、栗本典昭、宮澤輝臣。Impulse oscillometry (IOS)を用いた気道病変を有する再発性多発軟骨炎(RP)における気管気管支軟化症の評価。第51回日本呼吸器学会学術講演会、2011年4月。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

吸入抗コリン薬の気道病変を有する再発性多発軟骨炎の患者への適用

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

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23年2月1日～平成24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3例であった。年齢は44歳～63歳(53 ± 9.7歳)、男性は1例、女性は2例であった。全員が活動性の耳介軟骨炎を呈していた。2症例において、気管の軟化、気管の狭窄などの下気道病変、眼症状を認めた。1例については輪状軟骨の肥厚を認めた。耳介軟骨生検を2例に対して施行した。いずれの症例においても、病理学的に診断を確定することは出来なかった。気管切開については1例で施行されていた。気管切開と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が、RPに典型的な病理所見は得られなかった。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23年2月1日～平成24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。

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RP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3例であった。4歳～63歳(53 ± 9.7歳)、男性は1例、女性は2例であった。全員が活動性の耳介軟骨炎を呈していた。2症例において、気管の軟化、気管の狭窄などの下気道病変、眼症状を認めた。1例については輪状軟骨の肥厚を認めた。耳介軟骨生検を2例に対して施行した。いずれの症例においても、病理学的に診断を確定することは出来なかった。気管切開については1例で施行されていた。気管切開と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が、RPに典型的な病理所見は得られなかった。

D. 評価

RPについてMcAdamらの提唱した診断基準では、①両側の反復性耳介軟骨炎、②非びらん性血清反応陰性の多発関節炎、③鼻軟骨炎、④眼窩内組織の炎症、⑤気道軟骨炎、⑥前庭蝸牛症状の6項目

のうち3項目以上を満たし、かつ組織学的に軟骨の炎症を認めることとなっている。RPで認められる多彩な病態の中でも特に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、3症例中2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3症例中1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. McAdam LP, O' Hanlan MA, Bluestone R, et al: Relapsing polychondritis prospective study of 23 patients

and a review of the literature. *Medicine* 55: 193-215, 1976

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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（relapsing polychondritis: RP）患者における呼気 MDCT による air trapping area の定量的評価と呼吸機能の関連について

研究分担者 中島康雄 聖マリアンナ医科大学放射線医学 教授

研究協力者 松下彰一郎 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 任期付助教
松岡伸 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 講師
山城恒雄 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 登録医
藤川あつ子 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 診療助手
八木橋国博 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 講師
栗原泰之 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 准教授

研究要旨：

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis: RP) で認められる air-trapping は呼吸機能検査の閉塞性換気障害と関連がある。CT による air-trapping の定量的評価は RP における末梢気道性病変の有効な biomarker となりうると思われる。

A. 研究目的

RP は全身の軟骨およびムコ多糖類を多く含む組織を侵す原因不明の慢性疾患であるが、気道病変は RP の予後因子の一つとされている。気管・気管支の狭窄や壁肥厚等の比較的中枢側の気道病変は良く知られているが、末梢気道病変の存在を示唆する報告もなされており、RP では CT にて air-trapping が比較的高頻度に認められるとされる。しかしながら、この air-trapping の定量的評価と呼吸機能検査との関連はまだ評価されていない。今回我々は呼気 CT を用いて RP における air-trapping の定量解析を行い、呼吸機能検査との関連を評価し、RP における末梢気道病変の解析は CT によって可能かどうか検討する。

B. 研究方法

対象は呼気 CT、および呼吸機能検査が施行された RP 9 症例。呼気 CT を用いて、-950HU 以上の肺野容積を算出し、air-trapping area を -860HU ~ -950HU とし、その容積を算出。-950HU 以上の肺野容積に対する air-trapping area の割合を eRV (%) として算出した。呼吸機能検査の FEV1, FEV1/FVC との関連について Spearman's rank analysis を用いて評価した。

C. 研究結果

eRV は mean: 17.4% ± 16.7 (range: 0.6 - 46.9)。FEV1 とは $r = -0.733$, $p = 0.025$, FEV1/FVC とは $r = -0.717$, $p = 0.029$ と有意な相関を認めた。

D. 考案

RP の患者の呼気 CT おける air trapping の割合は呼吸機能検査における閉塞性換気障害と有意な相関を認めた。

RP における末梢気道性病変については気管粘膜下の浮腫や気管軟化症と関連すると考察されているが、詳細は明らかとなっていない。しかしながら、いずれにせよ RP では一次的/二次的な末梢気道障害が存在すると考えられる。

一方で air trapping は健常人でも認められ、ただちに閉塞性気道障害の存在を意味するものではない。しかし、本研究では定量的な air trapping の程度と閉塞性換気障害の関連が示され、RP では air trapping の存在が有意な所見と考えられた。

これまでは RP においては中枢気道の病変ばかり注目されてきた。しかし、我々の研究は RP における末梢気道病変の存在を示唆するものである。今後 RP の治療戦略が変化する可能性があり、特に末梢気道病変に対する治療が行われるようになれば、この CT による air trapping の定量的評価は RP の末梢気道性病変の biomarker となる可能性がある。

本研究の limitation は①症例数が少ないこと、②呼吸機能検査項目が不十分であること、③Retrospective study であることである。

E. 結論

RP で認められる air-trapping は呼吸機能検査の閉塞性換気障害と関連がある。

CT による air-trapping の定量的評価は RP における末梢気道性病変の有力な biomarker となりうると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在準備中

2. 学会発表

国際会議

予定なし

国内会議

第4回呼吸機能イメージング研究会学術集会（ピアザ淡海）

第71回日本医学放射線学会総会（パシフィコ横浜）

G. 知的財産権の出願・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）
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患者登録システム

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）は稀少疾患であり、原因の解明や治療法の開発を進めるには、患者を網羅的に捕捉できるしくみが必要である。既存の患者登録システムを文献的に調査し、RPの患者登録システムの具体的構想をまとめた。

研究協力者

清水 潤（聖マリアンナ医科大学）

A. 研究目的

再発性多発性軟骨炎（relapsing polychondritis: RP）は原因不明の慢性疾患である。平成21年度に全国基幹医療機関にアンケート調査を行い、二次調査の段階で把握されたRP患者は239名（うち最終受診時に生存していた患者は217名）であり、日本のRP患者数は多くても数百名程度と推測される。このような稀少疾患について原因の解明や治療法の開発を進めるには、患者を網羅的に捕捉できるしくみが必要であり、RPにも患者登録システムを構築することが求められる。本稿では、既存の患者登録システムを文献的に調査し、RPの患者登録システムの具体的構想をまとめた。

B. 研究方法

医中誌を検索し、特定疾患治療研究事業の患者登録制度とそれに関連する取り組み、関節リウマチの患者登録システムなどを文献的に調査した。既存の患者登録システムを参考に、RPの患者登録システムのデザインを検討した。

C. 研究結果

1) 既存の患者登録システム

特定疾患治療研究事業は対象56疾患に

医療費助成を行う。助成申請時に臨床調査個人票を提出させ、その情報を患者登録に活用している。臨床調査個人票の記載事項は、性年齢、家族歴、発病時期、初診時期、発症と経過、診断、臨床所見、検査所見、生活状況、受診状況、治療状況など多岐にわたる。ただし、患者の追跡や臨床研究に活用した事例は報告されていない[1,2]。

患者の追跡や臨床研究を目的とする患者登録システムの代表例として関節リウマチの患者登録システムが挙げられる。NinJa (<http://www.ninja-ra.jp>)は独立行政法人国立病院機構免疫異常ネットワークのリウマチ部門が運営しており、登録時に性年齢、発症時期、初診時期、整形外科的手術歴、登録後に治療経過を毎年収集している。REAL (<http://www.real-study.jp>)とSECURE (<http://www.ryumachi-jp.com/info/secure.html>)は生物学的製剤使用患者の予後の追跡に特化した患者登録システムである[3]。

稀少疾患は一般医の認知度が低い上に、疾患によっては診断基準すら確立されていないこともあり、確定診断を受けていない患者が少なからず存在すると考えられる[4]。このような潜在患者を洗い出すことも重要な課題であり、インターネット上に当該疾患の情報提供サイトを公開して患者と医師が自発的に登録するしくみを構築する[5]、特殊検査情報を活用する[5]などが試みられ