

ている。

2) RP の患者登録システム

患者登録システムのデザインは規模（登録対象数）と目的（レジストリ、フォローアップ）で異なる。RP の場合、登録対象数は数百名程度と予想され、特定疾患治療研究事業と同様に、まずは患者の把握を目的とするレジストリ型のシステムを構築すべきと考えられる。また、最近は登録手段にインターネットを用いることが増えているが、サイトの設置運用の費用やセキュリティの確保の問題を無視できない。紙ベースの患者登録票を FAX で送信する方法が現実的である。

患者登録票を別紙に示した。調査項目は①基本属性、②初診時の状況、③確定診断、④現在の状況、⑤これまでの経過、⑥合併症などからなり、平成 21 年度のアンケート調査を参考に、重要な項目に絞りこんだ。

D. 考察

RP 患者は日本に数百名程度しか存在しない。診断法や治療法を研究するには、患者を把握し、臨床情報を収集するしくみが必要である。患者登録システムを早急に構築し、すべての患者の捕捉することが当面の課題である。また、将来的には、患者の予後の追跡を含めたフォローアップ型のシステムに発展させることが望まれる。

E. 参考文献

- [1] 中川義章, 中田勝己. 今後の難病対策について: 行政の視点から. 保健医療科学 2011;60:89-93.

- [2] 金谷泰宏, 木村映善, 小林慎治, 玉置洋, 萩野大助, 吉原博幸, 千葉勉. 臨床調査個人票の有効活用及び臨床データベースの構築. 保健医療科学 2011;60:100-4.
- [3] 針谷正祥. 生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システムによるエビデンスの構築. 医学のあゆみ 2007;221:423-8.
- [4] 松繁卓哉, 成木弘子, 武村真治. 患者からの情報収集方法の検討: 稀少性難治性疾患患者の受療ヒストリーから. 保健医療科学 2010; 59:204-11.
- [5] 奥村貴史. 臨床研究における症例登録と診断支援システム: 臨床医と患者の支援を通じた症例登録の促進に関する試論. 保健医療科学 2010;59:212-7.
- [6] 児玉知子, 園田至人, 神谷俊明. 病院ベースの未分類疾患情報収集方法の検討. 保健医療科学 2010; 59:194-8.

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし

①基本属性

性別	
男	女

現在の年齢	才
-------	---

生年月日	年
月 日	

居住地(都道府県)
都道府県

②初診時の状況

初診年月日	年
月 日	

初診時年齢	才
-------	---

発症時(初発)年齢	才
-----------	---

✓	初診診療科
	一般内科・総合診療科
	膠原病内科
	呼吸器内科
	神経内科
	腎臓内科
	外科
	整形外科
	耳鼻咽喉科
	眼科
	皮膚科
	その他

✓	初診時症状
	軟骨炎(耳)
	軟骨炎(鼻)
	軟骨炎(気道)
	蝸牛・前庭神経障害
	関節炎
	眼病変
	皮膚病変
	心血管病変
	中枢神経障害
	腎障害
	その他

✓	発症時(初発)症状
	軟骨炎(耳)
	軟骨炎(鼻)
	軟骨炎(気道)
	蝸牛・前庭神経障害
	関節炎
	眼病変
	皮膚病変
	心血管病変
	中枢神経障害
	腎障害
	その他

③確定診断

診断年月日	年
	月 日

生検(病理組織検査)	
有	無

✓	確定診断に至る根拠
	軟骨炎(耳)
	軟骨炎(鼻)
	軟骨炎(気道)
	蝸牛・前庭神経障害
	関節炎
	眼病変
	皮膚病変
	心血管病変
	中枢神経障害
	腎障害
	その他

検査所見(確定診断時)	
CRP	mg/dl
MMP-3	ng/ml
抗コラーゲンタイプII抗体	U/ml

④現在の状況

✓	おもな診療科
	一般内科・総合診療科
	膠原病内科
	呼吸器内科
	神経内科
	腎臓内科
	外科
	整形外科
	耳鼻咽喉科
	眼科
	皮膚科
	その他

✓	現在ある症状
	軟骨炎(耳)
	軟骨炎(鼻)
	軟骨炎(気道)
	蝸牛・前庭神経障害
	関節炎
	眼病変
	皮膚病変
	心血管病変
	中枢神経障害
	腎障害
	その他

✓	現在おこなっている治療	
	非ステロイド系抗炎症剤	
	ステロイド(経口)	mg/日
	MTX	mg/日
	エンドキサン	mg/日
	シクロスポリン	mg/日
	プロGRAF	mg/日
	イムラン	mg/日
	プレドニン	mg/日
	インフリキシマブ	mg/Kg
	エタネルセプト	mg/Kg
	アダリムマブ	mg/Kg
	トシリズマブ	mg/Kg
	その他	

気管切開(現在)	
有	無

BIPAP(現在)	
有	無

気管内ステント(現在)	
有	無

検査所見(最近1ヶ月以内)	
CRP	mg/dl
MMP-3	ng/ml
抗コラーゲンタイプⅡ抗体	U/ml

現在のADLの状況						
食事	整容	更衣	トイレ	入浴	平地歩行	階段昇降
自立	自立	自立	自立	自立	自立	自立
部分介助	部分介助	部分介助	部分介助	部分介助	部分介助	部分介助
完全介助	完全介助	完全介助	完全介助	完全介助	完全介助	完全介助

⑤これまでの経過

✓	これまで認めたことがある症状
	軟骨炎(耳)
	軟骨炎(鼻)
	軟骨炎(気道)
	蝸牛・前庭神経障害
	関節炎
	眼病変
	皮膚病変
	心血管病変
	中枢神経障害
	腎障害
	その他

✓	これまで行ったことがある治療
	非ステロイド系抗炎症剤
	ステロイド(経口)
	ステロイド(静注)
	ステロイド(パルス)
	MTX
	エンドキサン
	シクロスポリン
	プロGRAF
	イムラン
	プレディニン
	インフリキシマブ
	エタネルセプト
	アダリムマブ
	トシリズマブ
	その他

気管切開の経験	
有	無

BIPAPの経験	
有	無

気管内ステントの経験	
有	無

✓	病状の経過
	寛解・治癒
	一貫して改善傾向
	改善と増悪の繰り返し
	一貫して増悪傾向

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 32 例の治療実態調査—

研究分担者 岡 寛 東京医科大学八王子医療センター リウマチ性疾患治療センター 教授

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。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 患者の治療の実態を RP 患者 32 人について調査した。その結果、ステロイドの単独治療とステロイドとメソトレキサートの併用治療が多かった。

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、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、様々な治療薬が投与されていることが判明した。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、RP の治療内容を調査した。

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、治療内容、月額医療費などのアンケート調査を実施し、52 人の会員のうち、32 人から回答を得た。

C. 研究結果

- ① 32 人 (男性 8 人、女性 24 人) の平均年齢は 45.3 歳であった。
- ② 治療薬は、ステロイドと免疫抑制剤の併用が 15 例で最多であり、ステロイド単独が 12 例、NSAIDs 単独が 2 例、免疫抑制剤、漢方薬、気管支拡張剤の単独治療がそれぞれ 1 例であった。
- ③ ステロイド単独の維持量は、10mg/日以下が 10 名であり、15mg/日と 20mg/日が各 1 例であった。
- ④ 免疫抑制剤は、メソトレキサート (MTX) が 10 例、アザチオプリンが 3 例、シクロファスファミドが 2 例であった。シクリスポリンは過去の使用

例のみで、2 例であった。免疫抑制剤の単独治療例も MTX の治療例であった。

⑤ 平均の月額医療費は外来患者の 30 名の平均が 16,857 円であり、入院患者の 2 名は気管内ステント留置術が主であり、200,702 円であった。

D. 考案

ステロイドと免疫抑制剤の併用の 15 例のうち、10 例が MTX の併用例であり、RP 病変の再発傾向を認めなかった。従って、本研究班の行っているステロイドと MTX の併用による前向き研究の妥当性が示唆された。

E. 結語

本邦の RP 患者は、ステロイドの単独治療とステロイドと MTX の併用治療が多かった。また、多額の医療費の負担を強いられている実態が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡 寛: 関節リウマチと鑑別が必要な疾患とその特徴、線維筋痛症、Medicina、2;48(2): 231-233, 2011
- 2) Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tominaga K, Takahashi S, Kojima A, Nishio ka K. Development of the Japanese version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ): The Psychometric assessments of reliability

and validity, Int. J.Rheumatol Dis. 14:74-80, 2011

3) Wakabayashi H, Oka H, Nishioka Y, Hasegawa M, Sudo A, Nishioka K :Do biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to tocilizumab than patients for whom anti-TNF agents have failed? A retrospective study. Clinical and Experimental Rheumatology. 29:314-317, 2011

4) 岡 寛 : 線維筋痛症. ドクターサロン 55(5):50-54, 2011

2.学会発表

1) 岡 寛 : RA 線維筋痛症の診断と治療、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2011 年 7 月 (神戸)

2) 山野嘉久、佐藤知雄、外丸詩野、岡崎貴裕、永渕裕子、尾崎承一、清水潤、遊道和雄、岡寛、鈴木登 : Workshop その他の膠原病 1, W93-5 再発性多発軟骨炎患者における血清中の可溶性 TREM-1 濃度の上昇、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2011 年 7 月 (神戸)

3) 岡 寛、山野嘉久、遊道和雄、清水潤、鈴木登 : P3-535 再発性多発軟骨炎 31 例の患者の実態調査、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2011 年 7 月 (神戸)

4) 松本美富士、岡 寛、西岡久寿樹 : Workshop 線維筋痛症, W10-1 本邦リウマチにおける線維筋痛症診療実態、第 55 回日本リウマチ学会総会

5) 岡 寛、西岡久寿樹、西岡洋右 : Workshop トシリズマブ 4, W49-1 関節リウマチにおけるトシリズマブ治療の臨床的および機能的寛解率、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2011 年 7 月 (神戸)

6) 岡 寛、西岡久寿樹、中村郁朗 : 線維筋痛症に対するピロカルピン塩酸塩 (サラジェン) の使用成績調査、日本線維筋痛症学会 第 3 回学術集会、2011 年 9 月 (横浜)

7) 岡 寛 : 線維筋痛症の薬物療法 : 最近の知見、日本線維筋痛症学会 第 3 回学術集会、2011 年 9 月 (横浜)

8) 岡 寛 : 線維筋痛症のストレスコーピングと症状マネジメント、日本線維筋痛症学会 第 3 回学術集会、2011 年 9 月 (横浜)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

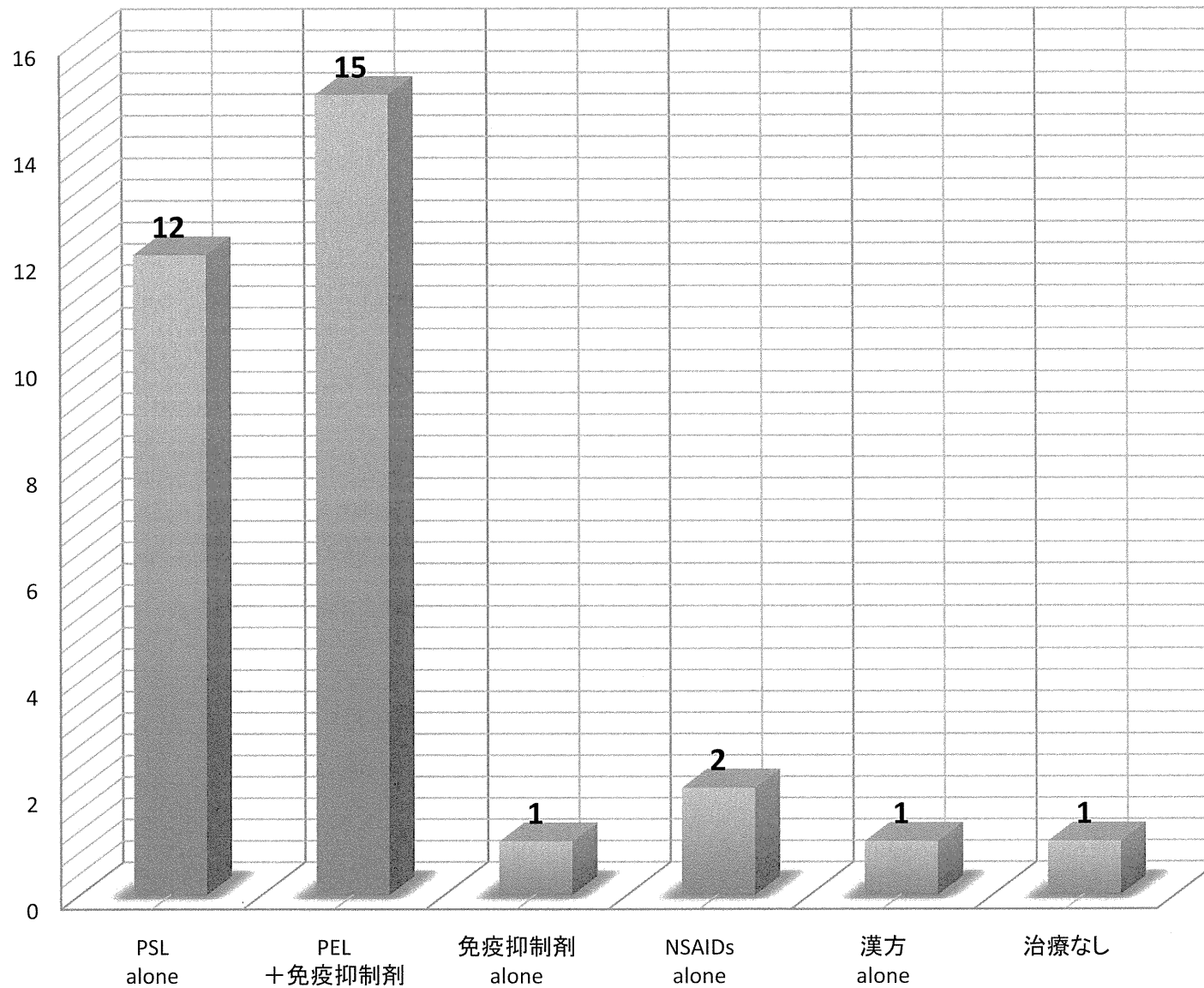
2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

RP 32例の治療



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

－ 臨床研究：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：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する臨床研究を平成22年から継続している。

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、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、生物学的製剤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、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結論した。

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と、埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科（天野 宏一准教授）、国立病院機構東京医療センター膠原病内科（大島 久二副院長）、兵庫医科大学病院内科学リウマチ膠原病科（佐野 統教授）、国立病院機構九州医療センター膠原病内科（末松 栄一内科科長）、日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科（武井 正美准教授）、北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野（外丸 詩野講師）、近畿大学医学部腎臓膠原病内科学（船内 正憲教授）、九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設（松元幸一郎講師）、愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科（坂野 章吾教授）、京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学（三森 経世教授）との共同研究試験として RP 診療担当科の医師・研究者で構成される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 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）製剤とメト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）とメトトレキサート製剤（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-1β、TNF-α、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使用する。

時期	試験開始時	2ヶ月目	4ヶ月目	6ヶ月目	8ヶ月目	10ヶ月目	12ヶ月目
同意取得	○						
患者背景確認	○						
他覚的鎮痛消炎効果の評価 a)	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の有無の確認 b)	○	○	○	○	○	○	○
血液一般検査 C)	CRP	○	○	○	○	○	○
	ESR	○	○	○	○	○	○
	MMP-3	○	○	○	○	○	○
炎症関連因子・サイトカイン検査 d)	IL-1β	○	○	○	○	○	○
	TNFα	○	○	○	○	○	○
	IL-6	○	○	○	○	○	○
	TREM-1	○	○	○	○	○	○
関節液検査 e)	△	△	△	△	△	△	△
単純X線、CTまたはMRI画像診断	△	△	△	△	△	△	△

(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

RP患者の参加同意を得て本臨床試験を施行するため、患者登録、採血検体の集積を行っている。

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疾患活動性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 准教授

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、C 反応性タンパク質（以下 CRP）や抗 typeII コラーゲン抗体が用いられている。しかし、これらは正常範囲内にあっても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、より優れた RP の疾患活動性マーカーを同定することを目的とし、活動性 RP 患者、非活動性 RP 患者および健常者血清中の 28 種類のマーカー候補分子を測定した。その結果、可溶性 TREM-1 (sTREM-1)、インターフェロン γ 、CCL4/MIP-1 β 、VEGF および MMP-3 が健常者よりも RP 患者で有意に高値を示すことが分かり、両者を分ける感度と特異度において sTREM-1 が最も優れていた。また既存マーカーである CRP、COMP、抗 typeII コラーゲン抗体は活動性 RP 患者群よりも非活動性 RP 患者群で高値を示す傾向はあるものの有意差を認めないのに対し、sTREM-1 は活動性 RP 患者群において有意に高値を示した。以上より、可溶性 TREM-1 は既存のマーカーよりも優れた 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 患者の疾患活動性は CRP や抗 type II コラーゲン抗体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。また抗 type II コラーゲン抗体も疾患活動性との相関が報告されているが、陽性者は RP 患者の 30~50% にすぎず、感度・特異度もあまり高くないという報告もある。そこで、本研究はより優れた 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) 本研究では Damiani による診断基準を用いて診断された RP 患者 15 名と年齢、性別を合わせた健常者 16 名を対象とした（表 1）。まず RP 患者において上昇するサイトカイン

およびケモカインを特定する目的で、両群の血清を用いて、以下の項目を測定した。

IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF, IFN γ , GM-CSF, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10, vascular endothelial growth factor (VEGF), CX3CL1/Fractalkine の測定には Cytometric Bead Array Flex set system (BD Biosciences) を用いた。IL-17, matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-2, MMP-3, MMP-13, 可溶性 TREM-1 (sTREM-1), cartilage oligomeric matrix protein (COMP) および抗 typeII コラーゲン抗体は ELISA を用いて、測定を行った。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 N-Latex CRPII キットを用いた nephelometry によって測定された。

両群の比較は Welch の t 検定によって行い、さらに感度・特異度を解析するために Receiver operating characteristic (ROC) 解析も実施した。

(2) 上記のマーカー候補分子の中で、疾患活動性と関連があるものを探索する目的で、15名の RP 患者を活動性と非活動性の2群に分け、すべてのマーカー候補分子についてこの両群で比較した。活動性 RP とする基準は耳介、鼻、気管の3か所のうち、2か所以上の軟骨炎を認める例および1か所とその他2つの症状(眼の炎症、関節炎、又は聴覚・前庭症状)を有する例とした。この基準において活動性 RP 患者8名、非活動性 RP 患者7名となり、この両群の比較を Welch の t 検定によって実施した。

(3) RP 患者血清中で有意に上昇の認められた sTREM-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、sTREM-1 濃度を測定し、比較解析を行った。統計学的には

クラスカル・ウォリス検定を行い、対照となる健常者群との多重比較は Dunn の事後検定によって実施した。

(4) 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

(1) 28種類のマーカー候補分子を測定した結果、sTREM-1、IFN γ 、CCL4/MIP-1 β 、VEGF およびMMP-3が健常者群よりもRP患者群で有意に高値を示すことが分かった(表2)。この5つの分子をROC曲線によって解析すると、sTREM-1が健常者とRP患者を分ける感度・特異度に最も優れていた(ROC曲線下面積 = 0.93; 95%信頼区間 0.85 - 1.00; $p < 0.0001$) (図1)。sTREM-1のカットオフ値を158pg/mlとすると、感度は86.7%、特異度は86.7%であった。

(2) 28種類のマーカー候補分子を活動性RP患者群と非活動性RP患者群で比較すると、RPのマーカーとして報告のあるCRP、COMPおよび抗typeIIコラーゲン抗体は確かに活動性RP患者において高値を示すが、非活動性RP患者群との比較において有意差を示すことができなかった。それに対して、sTREM-1は活動性RP患者群において有意に高値を示した($p = 0.0403$) (表3)。

(4) 血清 sTREM-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 2)。

(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 3)。

D. 考案

28 種類の RP マーカー候補分子の中から sTREM-1 が RP の疾患活動性マーカーとして優れていることがわかった。それは血清 sTREM-1 濃度によって、健常者と RP 患者を明確に選別できるだけでなく、活動性 RP および非活動性 RP も分けることが可能であったためである。ただし RP 以外にも SLE や RA 患者においても高値を示したため、診断マーカーとしては不適切であると考えられた。

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 病変部では血管内皮細胞でも発現することが確認された。sTREM-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 などの非感染性の慢性炎症性疾患においても高値を示すことが報告された。本研究より、sTREM-1 が慢性炎症性疾患でも RP、RA および SLE では高値を示すが HAM や PSS で高値を示さなかったことから、すべての慢性炎症性疾患で上昇する訳ではないことが判明した。TREM-1 は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とから、RP の病態に関与している可能性が示唆される。

RP の疾患活動性マーカーとして報告のある COMP (軟骨基質の構成成分の 1 つ) に関して、本研究では活動性 RP と非活動性 RP 間で有意差を認めなかったが、軟骨基質分解酵素である血清 MMP-3 レベルとの高い相関 (図 4) が

認められ、COMP や MMP-3 は軟骨破壊の指標としての意義が想定された。

E. 結論

本研究により CRP、COMP および抗 type II コラーゲン抗体よりも優れた RP の疾患活動性マーカーとして血清 sTREM-1 を同定することができた。今後は RP 患者の血清 sTREM-1 レベルの経時的な変化、特に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) Sato T, Konomi K, Fujii R, Aono H, Aratani S, Yagishita N, Araya N, Yudoh K, Beppu M, Yamano Y, Nishioka K and Nakajima T. Prostaglandin EP2 receptor signalling inhibits the expression of matrix metalloproteinase 13 in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 70 (1): 221-226, 2011
- 2) Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Beppu M, 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 Rheum* 63 (12): 3833-3842, 2011
- 3) Sato T, Yamano Y, Ando H, Tomaru U, Shimizu Y, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor

- expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, submitted.
- 4) 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 45(5):510-514, 2011.
2. 学会発表
- 1) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. *Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011*. November 2011, Tokyo.
- 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 例の患者の実態調査. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011
- 3) 山野嘉久、佐藤知雄、外丸詩野、岡崎貴裕、永瀧裕子、尾崎承一、清水潤、遊道和雄、岡寛、鈴木登：再発性多発軟骨炎患者における血清中の可溶性 TREM-1 濃度の上昇. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

表 1 被験者の臨床情報

	健常者	RP 患者		
	(n = 16)	全例(n = 15)	活動性(n = 8)	非活動性(n = 7)
年齢(年)	40.5 [27-67]	47 [10-81]	50.5 [10-74]	44 [27-81]
女性の割合	50.0%	53.3%	50.5%	57.1%
罹病期間(年)		5 [1-19]	12 [4-19]	4 [1-8]
耳介軟骨炎		46.7%	62.5%	28.6%
鼻軟骨炎		40.0%	62.5%	14.3%
気管軟骨炎		66.7%	87.5%	42.9%
耳症状		53.3%	87.5%	14.3%
関節炎		46.7%	75.0%	14.3%
眼の炎症		33.3%	50.0%	14.3%

表 2 被験者健常者とRP患者におけるマーカー候補分子の血清濃度の比較

マーカー候補	単位	健常者(n = 16)	RP 患者(n = 15)	P 値
sTREM-1	pg/ml	92.48 ± 56.45	281.87 ± 150.42	0.0002
IFN-γ	pg/ml	検出できず	5.65 ± 6.25	0.0035
MIP-1β	pg/ml	64.38 ± 66.03	133.76 ± 68.13	0.0075
VEGF	pg/ml	131.03 ± 104.66	267.46 ± 187.03	0.0212
MMP-3	ng/ml	35.96 ± 29.23	243.12 ± 313.50	0.0229
IP-10	pg/ml	154.72 ± 91.72	229.50 ± 114.03	0.0552
RANTES	ng/ml	2.70 ± 1.43	37.66 ± 15.66	0.0582
hs-CRP	ng/ml	0.04 ± 0.05	0.30 ± 0.50	0.0643
IL-17A	pg/ml	1.17 ± 1.52	0.33 ± 0.79	0.0673
TNF	pg/ml	検出できず	0.76 ± 2.01	0.1646
IL-4	pg/ml	検出できず	0.80 ± 2.13	0.1671
IL-6	pg/ml	検出できず	1.27 ± 3.38	0.1686
COMP	ng/ml	14.38 ± 4.28	24.33 ± 26.72	0.1750
αCOLII Ab	U/ml	51.75 ± 37.95	263.93 ± 577.87	0.2109
MMP-13	ng/ml	0.31 ± 0.04	0.28 ± 0.09	0.2367
MMP-2	ng/ml	125.01 ± 10.45	133.01 ± 28.45	0.3191
IL-1α	pg/ml	検出できず	0.54 ± 2.09	0.3343
IL-1β	pg/ml	検出できず	0.58 ± 2.24	0.3343
IL-10	pg/ml	検出できず	0.69 ± 2.69	0.3343
IL-12p70	pg/ml	検出できず	0.35 ± 1.36	0.3343
Fractalkine	pg/ml	検出できず	6.55 ± 25.38	0.3343
IL-8	pg/ml	12.93 ± 11.52	16.24 ± 7.05	0.3413
MMP-1	ng/ml	5.19 ± 3.15	4.30 ± 3.67	0.5129
MCP-1	pg/ml	67.08 ± 43.78	72.29 ± 59.36	0.7842

表3 活動性RP患者と非活動性RP患者におけるマーカー候補分子の血清濃度の比較

マーカー候補	単位	活動性 RP (n=8)	非活動性 RP (n=7)	P値
sTREM-1	pg/ml	353.39 ± 158.03	200.14 ± 95.11	0.0403
VEGF	pg/ml	339.19 ± 218.10	185.48 ± 106.88	0.1066
hs-CRP	ng/ml	0.48 ± 0.64	0.10 ± 0.08	0.1342
TNF	pg/ml	1.43 ± 2.65	検出できず	0.1708
IL-6	pg/ml	2.38 ± 4.45	検出できず	0.1752
IL-17A	pg/ml	0.05 ± 0.14	0.71 ± 1.14	0.2129
MMP-3	ng/ml	334.71 ± 400.33	138.44 ± 135.59	0.2254
MMP-1	ng/ml	5.35 ± 4.35	3.07 ± 2.51	0.2658
MMP-13	ng/ml	0.30 ± 0.11	0.26 ± 0.05	0.3469
IL-1 α	pg/ml	1.01 ± 2.86	検出できず	0.3506
IL-1 β	pg/ml	1.09 ± 3.07	検出できず	0.3506
IL-10	pg/ml	1.30 ± 3.68	検出できず	0.3506
IL-12p70	pg/ml	0.66 ± 1.87	検出できず	0.3506
Fractalkine	pg/ml	12.29 ± 34.75	検出できず	0.3506
MMP-2	ng/ml	139.68 ± 25.79	125.38 ± 31.39	0.3589
COMP	ng/ml	30.26 ± 35.31	17.56 ± 10.53	0.3598
IP-10	pg/ml	251.14 ± 110.78	204.78 ± 121.20	0.4563
IFN- γ	pg/ml	4.54 ± 7.29	6.93 ± 5.06	0.4703
α COLII Ab	U/ml	382.34 ± 808.48	162.44 ± 311.65	0.5525
IL-8	pg/ml	17.31 ± 6.34	15.01 ± 8.11	0.5571
MCP-1	pg/ml	80.59 ± 78.04	62.80 ± 30.33	0.5660
MIP-1 β	pg/ml	141.68 ± 90.46	124.71 ± 33.26	0.6332
IL-4	pg/ml	0.83 ± 2.36	0.76 ± 2.02	0.9509
RANTES	ng/ml	37.87 ± 17.21	37.42 ± 15.05	0.9585

図1 RP マーカー候補分子のROC 解析

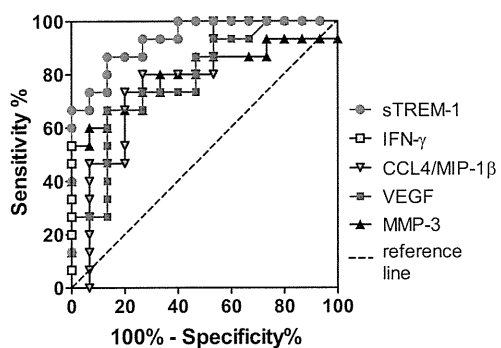


図2 各種炎症性疾患における sTREM-1 濃度

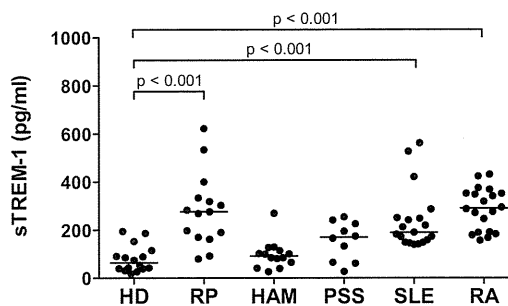


図3 RP 患者の軟骨炎病変部における TREM-1 の局在

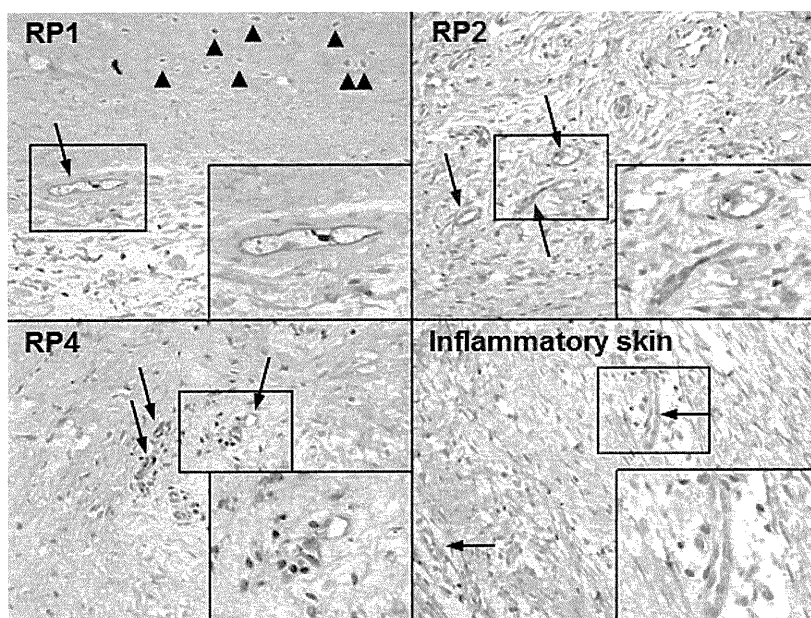


図4 RP 患者血清における COMP 濃度と MMP-3 濃度の相関性

