

表2 マックアダムスの診断基準(McAdam's criteria)

以下の3つ以上が陽性

- ・ 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。

検査と診断

本疾患の診断に特異的な検査は現時点では存在しないので、臨床所見、血液検査、画像所見、および軟骨病変の生検の総合的な判断によってなされる。血液検査では、慢性疾患にみられる貧血、穏やかな白血球増加や血小板増加、血沈亢進や高ガンマグロブリン血症を認める。尿所見は通常は正常だが、腎病変があれば蛋白尿や円柱などを認める。患者の数割にリウマトイド因子や抗核抗体を認める。

一部ではあるが重症例が存在するので、診断を確定する目的で、病変部の生検(バイオプシー)を行い、組織学的に軟骨組織周囲への炎症細胞浸潤を認めることを確認することが望ましい。しかし、病変部の生検によって特異的な所見が得られるかは、生検のタイミングも重要である。気道病変の有無を明確にするため胸部のCT検査は全例に施行するべきと考えるが、なかでも3D-CT検査は気道病変の検出に有用である。呼吸機能検査もスクリーニング検査として行うことが望ましい。

診断基準にはMcAdamsの診断基準(1976年)(表2)⁶⁾やDamianiの診断基準(1979年)(表3)⁷⁾が有名である。具体的には、①両側の耳介軟骨炎、②非びらん性多関節炎、③鼻軟骨炎、④結膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎などの眼の炎症、⑤喉頭・気道軟骨炎、⑥感音性難聴、耳鳴り、めまいの蝸牛・前庭機能障害、の6項目の3項目以上を満たす、あるいは1項目以上陽性で、確定的な組織所見が得られる場合に診断される。臨床経過は約7割では治癒・改善するが、1割弱には死亡例もあり、呼吸不全と感染症が原因

表3 ダミアニの診断基準(Damiani's criteria)

- 1) McAdamsの基準で3つ以上が陽性の場合には必ずしも組織学的な確認は必要ない
- 2) McAdamsの基準で1つ以上陽性で、確定的な組織所見が得られる場合
- 3) 軟骨炎が解剖学的に離れた2か所以上で認められ、それらがステロイド/ダブソン治療に反応して改善する場合

である。

KrausらはすでにMCP-1, MIP-1beta, IL-8が再発性多発軟骨炎の病態形成に重要なことを報告している⁸⁾。われわれは患者血清中のバイオマーカーを探索する目的で、Damianiの診断基準を満たす症例再発性多発軟骨炎患者16名の血清を用いて36種類のサイトカイン・ケモカイン濃度を測定した。その結果、可溶性TREM-1が特異的に増加していることを見出した(投稿中)。TREM-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する受容体で、血管内皮、マクロファージ、好中球などに発現する。組織学的に検討すると、TREM-1は病変部周囲の血管内皮細胞に発現しており軟骨細胞そのものは発現していなかった。TREM-1はdamage-associated molecular patterns(DAMPs)⁹⁾の受容体として知られ炎症性サイトカインの分泌をひき起こす^{10)~12)}。この成績から今後DAMPsの役割を検討する必要があると考えている。

治療

生命予後は改善しているものの今でも致死的になりうる疾患であり、十分な治療を行い炎症の沈静化・軟骨破壊の防止に努める。稀な疾患であるため多数例での治療研究の報告がない。そこで、われわれの研究班では気道病変に対するメトトレキサートの有用性を評価することを目的に全国レベルで症例を多く持つ施設の協力を得て、多施設共同の前向き治療研究を開始した。現在は症例の組み入れを行っている段階である。

ここでは全国調査の結果を踏まえて現時点での治療法を述べる。

治療方針を決定する前に、たとえ軽症例のようにみえても、気道や肺、心臓などの臓器病変の検索を充分に行う必要がある。重症度に関し

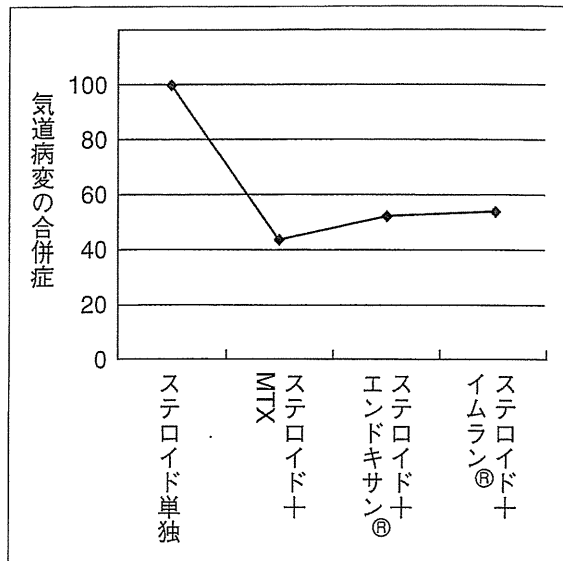


図2 治療法による気道病変合併率の差異

ては個人差が大きいいため、以下に述べるように症例に応じて適切な治療方針を決定する。

治療の中心は経口ステロイドだが、気道病変を持つ場合には早期から免疫抑制薬の使用を考慮する必要がある(図2)。難治性症例ではステロイドパルスを用いる。ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性症例で生命予後に影響がある場合は保険適応外で、かつ50~60%前後の奏効率ではあるものの生物学的製剤(レミケード®, アクテムラ®)が有効な場合がある¹³⁾。

1. 内科的治療

(1) 軽症例

炎症が軽度で耳介、鼻軟骨に病変が限局する場合は、非ステロイド系抗炎症薬を用いる。軽症例でも非ステロイド系抗炎症薬が不十分な場合は少量の経口ステロイドを用いる。

(2) 中等症例

炎症が強く気道病変、眼、心、腎臓などの臓器病変や血管炎合併例では経口ステロイドの中等量から大量を用いる。具体的にはプレドニゾン錠®30~60mg/日を、初期量として2~4週継続し、以降は1~2週ごとに10%程度減量する。

(3) 重症例

炎症が非常に強く気道病変の進行や生命予後に影響がある場合にはステロイドパルス療法を考慮する。

(4) ステロイド抵抗例

ステロイドの減量で炎症が再燃する場合や単

独では効果が不十分な場合免疫抑制薬の併用を考える。気道病変の進行がステロイド単剤ではコントロールしにくい場合が多く、早期からの免疫抑制薬の併用が望まれる。具体的には、リウマトレックス®4~8mg/週、ネオーラル®100~200mg/日、エンドキサン®50~100mg/日が有用と思われる。

2. 外科的治療・その他の治療

気道病変に対しては気管切開術、気管・気管支狭窄例にはステント(expandable metallic stent)挿入や気管形成術を施行する。呼吸困難などの症状を有する場合で①中枢気道の高度の狭窄が画像で確認される、②狭窄部より末梢側の気道や肺が保たれている場合にはステントが使用される。ただし、末梢側の再発性肺炎の治療目的でステントが使用される場合もある。

すでに述べたが夜間の末梢気道病変の虚脱を防ぐため二相式気道陽圧療法を必要とする。

心血管病変には外科的手術が必要になる場合があるが、軟骨炎に伴う術後の合併症、易感染性、ステロイド使用などもあり十分慎重に考える。

おわりに

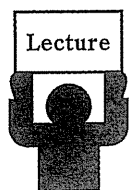
2010年度行った疫学調査の結果から、上記に述べたように日本での臨床像の一部が明らかにされた。しかし、その病態、治療法ことに重症気道病変を持つ患者への対応など明らかにしなければならない課題も多い。さらに再発性多発軟骨炎患者では複数の診療科を受診する場合も多く、医療費も高額になることから、公的補助を受けられる手立ての確立が望まれている。

文 献

- 1) Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. Wien Arch Inn Med 1923; 6: 93.
- 2) Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. N Engl J Med 1960; 263: 51.
- 3) Hansson AS, Holmdahl R. Cartilage-specific autoimmunity in animal models and clinical aspects in patients-focus on relapsing polychondritis. Arthritis Res 2002; 4: 296.
- 4) Kimura Y, Miwa H, Furukawa M, et al. Relapsing polychondritis presented as inner ear involvement.

- J Laryngol Otol 1996 ; 110 : 154.
- 5) Mohammad A, Ambrose N, Tuohy M, et al. Relapsing polychondritis : reversible airway obstruction or asthma. Clin Exp Rheumatol 2008 ; 26 : 938.
 - 6) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis : prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976 ; 55 : 193.
 - 7) Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis—report of ten cases. Laryngoscope 1979 ; 89 : 929.
 - 8) Stabler T, Piette JC, Chevalier X, et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 3663.
 - 9) Chen LC, Laskin JD, Gordon MK, et al. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia. Exp Mol Pathol 2008 ; 84 : 145.
 - 10) Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge : inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. J Immunol 2000 ; 164 : 4991.
 - 11) El Mezayen R, El Gazzar M, Seeds MC, et al. Endogenous signals released from necrotic cells augment inflammatory responses to bacterial endotoxin. Immunol Lett 2007 ; 111 : 36.
 - 12) Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. J Immunol 2003 ; 170 : 3812.
 - 13) Buonouomo PS, Bracaglia C, Campana A, et al. Relapsing polychondritis : new therapeutic strategies with biological agents. Rheumatol Int 2010 ; 30 : 691.

* * *



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^{1)~8)}。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⁹⁾¹⁰⁾(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)。

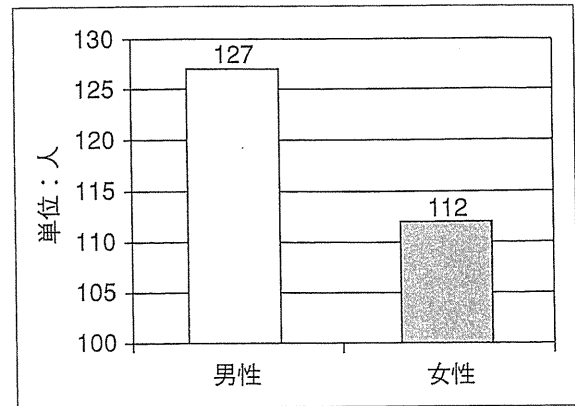


図1 RP患者の性別

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、アジア圏ではじめての全国規模の疫学

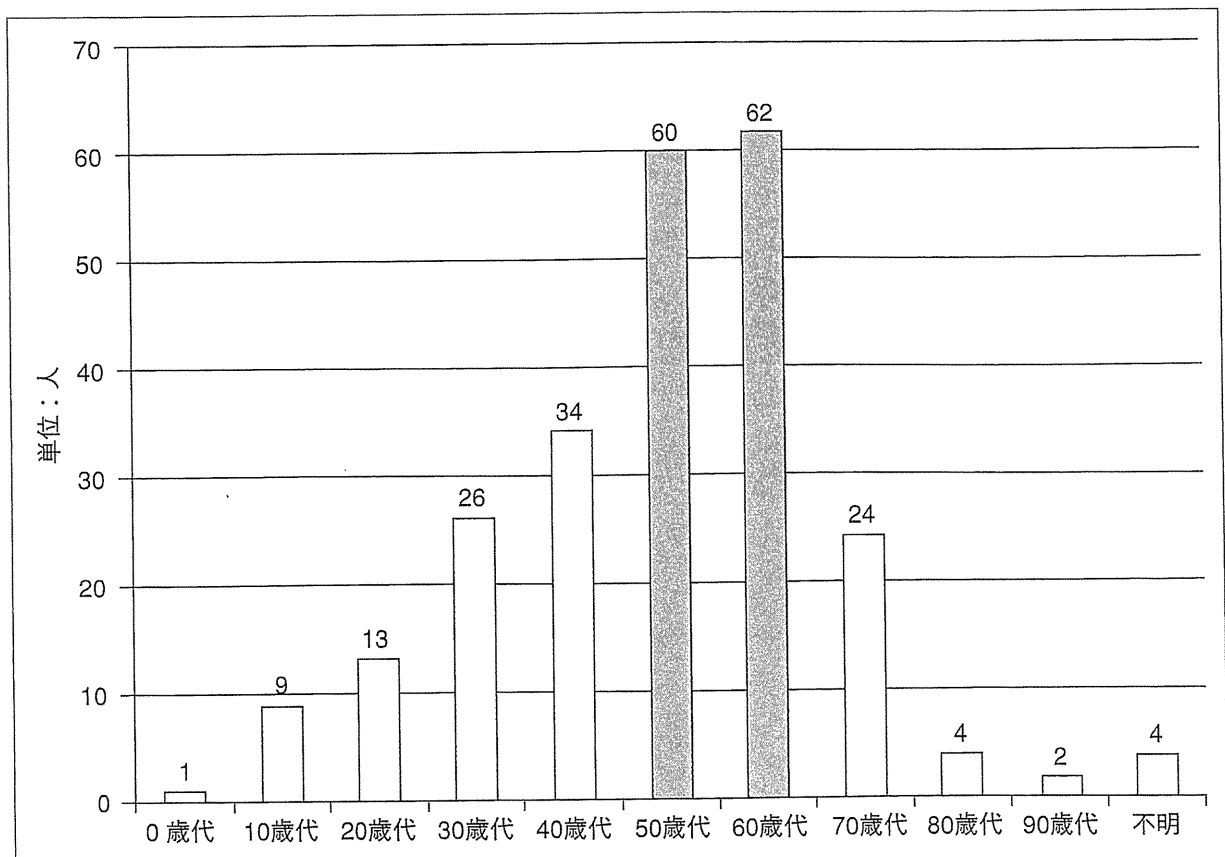


図2 RP患者の年齢の分布

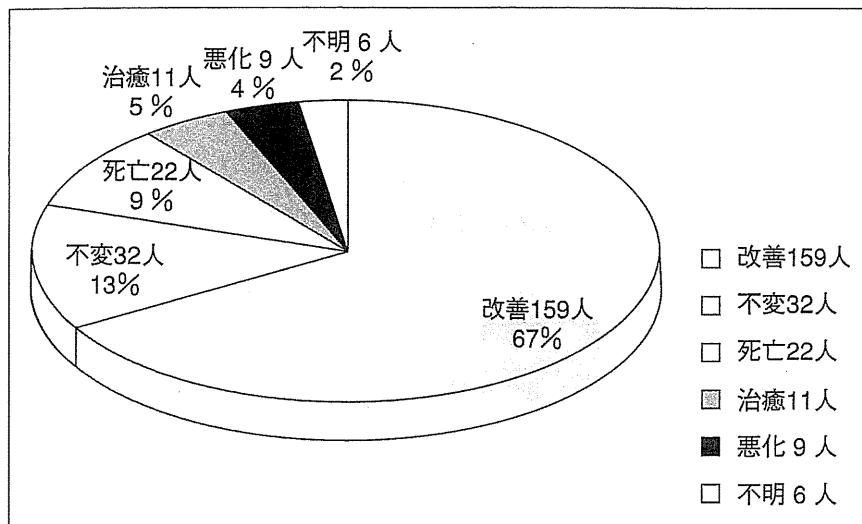


図3 RP患者の臨床経過

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.

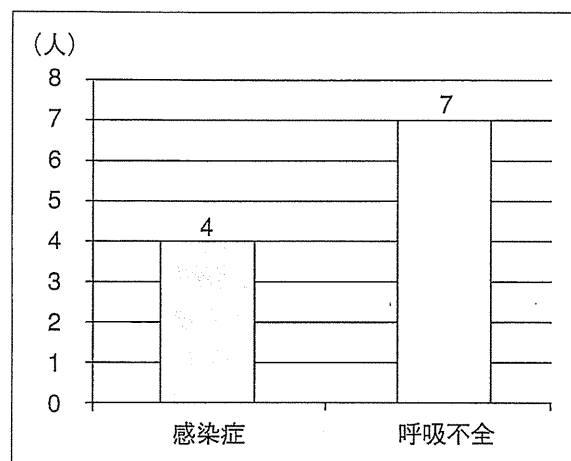


図4 RP患者の関連死亡原因

- 6) Ananthakrishna R, Goel R, Padhan P, et al. Relapsing polychondritis-case series from South India. Clin Rheumatol 2009 ; 28 : S7.
- 7) Sharma A, Bamberg 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.

* * *

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 polychondritis : 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場合が多い。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、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¹⁾。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²⁾が、最近の欧米の報告 (1998 年) では、8 年生存率 94% であった³⁾。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⁴⁾。

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⁵⁾。

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
	初発時	全経過	本研究班のまとめ
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な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）⁶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）⁷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/ダブソソ治療に反応

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 β , IL-8 上昇の報告あり⁸）

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いない
- 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いない
- 3) RPの予後を予測する血液検査が確立していない

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

が充進しているため、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⁹⁾。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

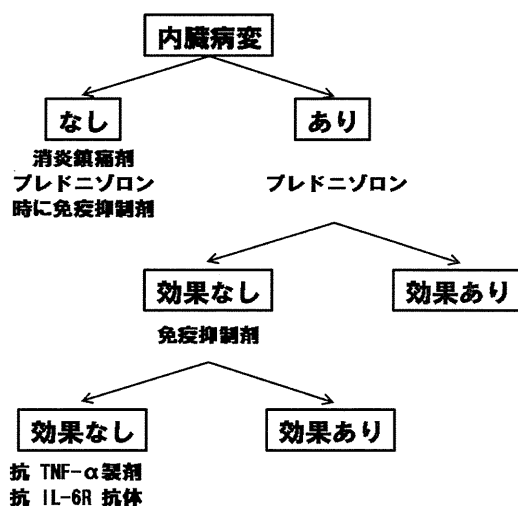
本疾患の経過のバリエーションを以下に示す。

- ・ 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ため、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）

プレドニゾロン（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、プレドニゾロ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）

プレドニゾロン（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）

●プレドニゾロン治療のみではコントロールが難しい重症例の場合、

●プレドニゾロン治療に1～2週間で反応しない場合、

●プレドニゾロ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- α 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. Louis)*. 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.

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

Hiroshi 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 professional 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 dose of prednisolone for maintenance. Minocycline hydrochloride was used in 8 patients with RP but obvious effects were not noted

Immunosuppressants used to control symptoms and progression of the disease,

include azathioprine (AZP), methotrexate (MTX), cyclophosphamide (CPA), and cyclosporin A (CYA). As shown in Table 3, MTX, CPA, and CYA elicited considerable effects on RP progression. Effective rate of MTX, CPA, and CYA was 64.0%, 66.7%, and 73.7%, respectively. AZP, which effective rate was 37.6%, was less effective than these agents. Tacrolims was used in only 3 patients, and one of these patient showed responses.

In 47 refractory RP patients who require higher maintenance doses of prednisolone, MTX was administered as an adjuvant treatment. MTX was used with prednisolone to reduce the overall steroid requirement for disease control; however, 3 patients may eventually be maintained with MTX alone. Of 47 patients with the combined therapy of steroid with MTX, 20 patients (20/47 patients, 42.6%) had some respiratory symptoms. In contrast, all patients treated with steroids alone showed serious air involvements. CPA or AZP treatment in conjunction with steroid administration also showed a significant decrease of airway involvement (54.5% and 57.0%, respectively) while controlling symptoms (Figure 2).

Since advances in understanding of the pathological basis of inflammatory diseases have led to the development of biological therapies. The Discovery of the central role of tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6 in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, and the subsequent introduction of the anti-TNF- α agents infliximab and etanercept, or the anti-IL-6 agent tocilizumab, have transformed the treatment of refractory RP.

In our survey, infliximab treatment

resulted in a response in 6 cases of 10 RP patients with airway involvement that had not responded to conventional immunosuppressants (effective rate, 60.0 %). Etanercept or tocilizumab treatment also showed a sustained response in 1 case of 3 patients with refractory RP. Although biologics seemed to be potential therapeutic agents, very few cases which were reported in this survey were not sufficient to assess the efficacy and toxicity of these therapeutic agents in RP.

Prognosis

We also summarized the overall prognosis of our cohort (Figure 3). 11 patients (4.6%) were cured. All these cured patients had auricular chondritis, 2 of them had scleritis, though they had no respiratory involvement. Furthermore, 159 patients (66.5%) were improved by the treatment. Thus in total, 71.1% of our cohort responded to the treatment in some extent. However, 32 patients (13.4%) showed no response to the treatment, 9 patients (3.8%) had become worse, and notably, 22 patients (9.0%) were died. The cause of death are as follows; respiratory failure (8 patients), pulmonary infection (4 patients), cardiovascular disease (2 patients), cerebrovascular disease (2 patients), and suicide (1 patient), MDS (1 patient), leukemia (1 patient), unknowun (2 patients).

DISCUSSION

RP is characterized by recurrent and potentially severe inflammation of cartilaginous structure of the external ear, nose, peripheral joints and laryngo-tracheal organ. Cardiovascular tissue and eye were also involved because of its proteoglycan-rich structure.

We send our questionnaire to totally 395 experienced MD who belonged to university hospitals and national, public and larger private hospitals. Their specialties include departments of immunology, rheumatology, radiology, otolaryngology, internal medicine, dermatology, respiratory medicine and so on.

The diagnosis of RP was made depending upon the clinical features and pathological findings of chondritis, because no specific laboratory tests exist (9). Typical pathologic change was begun with the loss of proteoglycans' basophilic staining of cartilage. Then lymphocytes, plasma cells and neutrophils infiltrated perichondrial area, degenerated chondrocytes and decreased the number of them. Finally, the cartilage was replaced by fibrous tissue (10). Indeed, in this study histological examination of biopsied specimen was conducted in 228 cases out of 239 cases (95.4%). Typical pathological findings were present in 138 cases out of 228 cases who had histological examination. However, 90 cases were difficult to make a firm diagnosis of RP with the histological findings. This may be because wrong position of the biopsy site and/or missing the best timing of the biopsy such as biopsy after initiation of steroid administration.

The severity and prognosis of RP largely depends on laryngo-tracheal and/or

cardiovascular involvement. It has been reported that laryngo-tracheal manifestations were seen in approximately 20%- 50% (11, 12) of all RP patients and one fourth of patients with airway involvement were treated with tracheotomy (11). It is reported that the main cause of death is air way collapse and/or pulmonary infection, while air way symptoms were first manifestation in only 20% of RP patients with laryngo-tracheal involvement (13). These airway profiles were almost similar to the tendencies in this Japanese retrospective study.

In this survey, CT scan was conducted 38% of the patients in Japan. We rather recommend routine CT examination of the chest to find out lower respiratory tract involvement by expiratory phase scanning, and hopefully subclinical stenosis of bronchus. Behar JV et al. pointed out tracheal wall thickness in CT scan was very important to the diagnosis of RP (14-16). Dynamic expiratory CT scan is useful to evaluate patients air way but the range of sensitivity was wide (11, 17). Miyazawa T et al. described the endobronchial ultrasonography was useful in the diagnosis and treatment of RP (18).

There are a lot of case reports observing the efficacy of prednisone and immunosuppressant to the air way symptom (19). Recent studies reported the possibility that corticosteroid therapy and immunosuppressant combination may avoid the progression of air way involvement (20, 21).

In agreement with the above reports (19-21), our study revealed that all patients with airway involvement who had been treated with corticosteroid monotherapy resulted in

tracheotomy, suggesting the insufficiency of corticosteroid monotherapy for the prevention of airway disease progression (Table 2). Therefore, we strongly recommend combination therapy of corticosteroid and immunosuppressant for those with airway involvement, even though the involvement is in their early phases.

Several studies reported the usefulness of interventions, such as balloon dilatation and stenting therapy. Our study and our own clinical experiences totally support this notion. Sarodia et al. mentioned successful uses of self-expanded metallic tracheobroncheal stents (22). Ernst A et al. reported the usefulness of the silicone stent.(11) They also described the progression of air way involvement even under their intervention and we recommend sufficient corticosteroid and immunosuppressant be administered to those patients.

It has been reported that cardiac involvement were seen in 15-46% RP patients (12, 23) and second cause of RP death. It was more prominent in the male populations, while the ratios of female/male were even or high in whole RP patients. This complication includes aortic regurgitation and mitral regurgitation, myocarditis, pericarditis, heart block, ischemia, paroxysmal atrial tachycardia, and large artery aneurysm. In this study, we found that cardiovascular involvement was less frequent in Japan (7.1 %) as compared with other reports (15-46%). The reason for this discrepancy remains obscure. Further studies are necessary to confirm this tendency.

Dib C et al. reported the retrospective chart review of 33 patients with cardiac surgery (24). We agree their recommendation

that because cardiac involvement can be *totally asymptomatic*, ultrafast chest computed tomography, magnetic resonance imaging, or transesophageal echocardiography important.

There were a few accounts of the study about the biological therapy on RP. First of all, Leroux et al. reported that Rituximab was *not* effective to RP in his retrospective study (25). We found several case reports showed the effectiveness of anti-cytokine antibodies, such as infliximab (26), adalimumab (27) and anakinra (28, 29). Based on this survey, we can not get any conclusion of the effectiveness of these biologics on RP at present. Some patients were obviously refractory to the biologics. Kraus et al. reported that MCP-1, MIP-1beta, and IL-8 were significantly higher in RP patients (AR2004; 50:3663-3667). Further efforts are need to elucidate cytokine involvement in the pathogenesis of RP.

In conclusion, we described here the initial Japanese large retrospective study of RP, and also mentioned two major complications of RP to understand the clinical aspect. We found that corticosteroid + immunosuppressant combination therapy is better than corticosteroid monotherapy for controlling airway involvement of RP. Further study is necessary to improve clinical outcome of this disease.

Acknowledgments

We thank M. Kondo for technical assistance. This work was partially supported by a Grant-in The Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare.

References

1. Trentham DE, Le CH. Relapsing polycondritis. *Ann Intern Med.* 129(2): 114-122, 1998

2. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum.* 31(6):384-395, 2002.
3. Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 16: 56-61, 2004.
4. Gergely P Jr, Poór G. Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 18(5): 723-738, 2004.
5. Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Rheumatology* vol27, Klippel JH, Dieppe PA, eds. St. Louis, Mosby 1-4, 1998.
6. Ananthakrishna R, Goel R, Padhan P, Mathew J, Danda D. Relapsing polychondritis--case series from South India. *Clin Rheumatol.* 28 Suppl 1:S7-10. 2009.
7. Sharma A, Bamberg P, Wanchu A, Sharma YP, Panda NK, Gupta A, Singh S. Relapsing polychondritis in North India: a report of 10 patients. *Scand J Rheumatol.* 36(6):462-465, 2007.
8. Kong KO, Vasoo S, Tay NS, Chng HH. Relapsing polychondritis--an Oriental case series. *Singapore Med J.* 44(4):197-200, 2003.
9. Chauhan S, Agarwal V, D'Cruz S. Case 14-2007: a man with pain and swelling of both eyes and the right ear. *NEJM* 2007;356:1980-1988
10. Valenzuela R, Cooperrider PA, Gogate P, Deodhar SD, Bergfeld WF. Relapsing polychondritis. Immunomicroscopic findings in cartilage of ear biopsy specimens. *Hum Pathol.* 1980;11:19-22.
11. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, Sung A, Reddy C, Michaud G, Majid A, Herth FJ, Trentham D. Relapsing polychondritis and airway involvement. *Chest* 2009;135:1024-30
12. 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
13. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Int Med* 1986;104:74-78
14. Behar JV, Choi YW, Hartman TA, Allen NB, McAdams HP. Relapsing polychondritis affecting the lower respiratory tract. *AJR* 2002;178:173-177
15. Im JG, Chung JW, Han SK, Han MC, Kim CW. CT manifestations of tracheobronchial involvement in relapsing polychondritis. *Im JG. J Compute Assist Tomogr* 1988;12:792-793
16. Faix LE, Branstetter BF 4th. Uncommon CT findings in relapsing polychondritis. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2134-2136
17. Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D, Salez F, Perez T, Remy-Jardin M, Vanhille P, Brouillard M, Marquette C, Tonnel AB. Respiratory involvement in relapsing polychondritis. Clinical, functional, endoscopic, and radiographic evaluations. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:168-176
18. 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.
19. Lipnick RN, Fink CW. Acute airway obstruction in relapsing polychondritis: treatment with pulse methylprednisolone. *J Rheum* 1991;18:98-99
20. Yamaoka K, Saito K, Hanami K, Nakayamada S, Nawata M, Iwata S, Azuma T,