

20/231180A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業  
(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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 25 (2013) 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. 再発性多発軟骨炎における患者レジストリ登録項目の検討	
	鈴木 登
	..... 6
2. 軟骨炎により侵された軟骨再生医療に向けた自己組織化バイオマテリアルの創製	
	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 遊道 和雄
	..... 13
3. 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	
	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 山野 嘉久
	..... 16
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	24
IV. 研究成果の刊行物・別刷	27
V. 平成24年度班員名簿	49

## I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(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 (H24-難治等(難)-指定-001)

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(relapsing polychondritis、以下 RP)は、全身の軟骨に炎症を来たしうる原因不明の難治性疾患である。本邦における患者数は 500 人程度と推察され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

本研究では平成 21~23 年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]における疫学調査を行い本邦の患者実態(有病率、初発年齢、性差、臨床像、予後)に加えて、免疫抑制剤や生物学的製剤等の治療薬の有効性に関して新知見を得た。それらをもとに、簡易で詳細な患者登録・追跡システムの作製を目的に、患者登録リストを作成した。

同時に、平成 24 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「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」の分担研究を担当しそのモデル疾患として、患者レジストリの構築に向けた収集項目に関する予備的調査を行った。

さらに、新規治療薬開発や治療薬選択基準の策定を見据えた病態解明を目的として、患者検体の収集・保存体制を構築し、RP 患者血清の網羅的解析から、単球・骨髄系細胞由来因子(TREM-1)の上昇を報告した。

今後は、本年度の研究成果を基盤として、患者会と連携して患者登録ウェブサイトを構築をさらに本格化させていく。

研究分担者:

岡 寛 東京医科大学  
八王子医療センター

遊道和雄 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

療関係者の間では典型的な「難病」と認識されている疾患でも研究事業や医療費助成の対象に選定されていないものがあること、医療費助成について都道府県の超過負担が続いていること、難病に関する普及啓発が不十分なこと等により国民の理解が必ずしも十分でないこと、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策が不十分であることなどの課題が指摘されている。

これらに対して厚労省厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会では、今後の難病対策の在り方について一昨年9月より審議を行った。その結果が同委員会より、平成25年1月25日に「難病対策の改革について(提言)」としてまとめられた。

この改革提言には3つの柱が存在し、

A. 研究目的

i)研究の背景

国の難病対策について

「難病対策要綱」が昭和47年に策定され、本邦における難病対策が設けられてから40年が経過した。その間の疫学研究や治療に果たした役割は大きく難病患者の予後やQOLは大きく改善した。一方で、時間経過とともに現行制度のひずみも露呈されてきた。例えば医療の進歩に伴い、医

第1: 効果的な治療法の開発と医療の質の向上、  
第2: 公平・安定的な医療費助成の仕組みの構築、  
第3: 国民の理解の促進と社会参加のための施策の充実である。

第1の柱はさらに、①治療法の開発に向けた難病研究の推進、②難病患者データの精度の向上と有効活用、国際協力の推進、③医療の質の向上、④医療体制の整備、の4項目に細分化される。②項のデータ管理に関しては、国主体の登録システムを平成26年度より立ち上げることが考えられている。

現行の難病患者データ登録システムにおいては、データ登録率に都道府県によるばらつきが存在していることや、必ずしも個人票に臨床経過が反映されていないこと等の不備が指摘されている。新登録システムによってこれらの不備を解消することに加えてその精度を向上させることによって、研究および臨床における患者データの有効活用や、さらには国際協力の推進が図られる。このシステムのスムーズな立ち上げと、合理的な運営にはそれぞれの疾患における登録システムの検討は欠かせないものとする。

### 再発性多発軟骨炎の疫学調査

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 21～23 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、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推察されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、

平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度になることを明らかにした。治療においては、気道病変はステロイド単独治療ではその病勢を抑えられないため、免疫抑制剤(メソトレキセート)が必要となることを発見した(文献 1)。

そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡システムが必要となった。

### 日本難病・疾病団体協議会(JPA)

難病に対する患者支援の会も難病対策の歴史とともに発展してきた。難病対策の制定当時、「全国難病団体連絡協議会」「全国患者団体連絡協議会」がすでに活動中であったが、1986 年前者とそれぞれの地域難病連絡協議会が合併し、「日本患者・家族団体協議会(JPC)」が設立。さらに 2005 年後者と JPC が合併する形で日本難病・疾病団体協議会(JPA)が結成された。行政、医療・医育機関への働きかけ、難病対策における国際協力、研究事業等を手掛ける。

研究事業の一環として、同組織が研究代表を務める厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」がある。現在の主な研究内容は、国内外の患者会の調査・報告と患者レジストリの構築である。RP 研究班も JPA 研究の研究分担者として、モデル疾患におけるレジストリ収集項目に関する予備的調査を委託された。

### ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、

①RP における治療臨床試験に向けた、高効率で正確である患者レジストリ方法の構築にある。JPA 研究班の持つ IT 技術と、国際的な視点を積極活用する。

②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、昨年度までに RP を検出する感度のよいマーカーを同定する目的で 28 種類のマーカー候補分子の中から、健常者と比較して RP 患者血清で有意に高値を示す分子を探索し、可溶性 TREM-1(sTREM-1)、インターフェロン  $\gamma$ 、CCL4/MIP-1 $\beta$ 、VEGF および MMP-3 を同定した。今年度は、疾患活動性をより正確に反映するマーカーを同定することを目的とした。

### iii) 期待される研究成果

- ①患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。
- ②情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。
- ③JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。
- ④RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。
- ⑤RP に有効性が高いと考えられるメソトレキセート治療の前向き研究における評価。

### (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。

## B. 研究結果の概要

### i) 臨床研究における患者チェックリストの作製

メソトレキセートを用いた臨床研究に向けた、患者チェックリストを作成した(鈴木 分担研究報告書 別紙 1)。現在に至っても RP に特異的な検査所見は存在しないため、国際的に用いられている RP の診断基準(マクアダムス、ダミアニの診断基準)は臨床症状に基づいている。そのため初発時および経過にあわせた症状を記載できるように工夫した。

また、主治医への負担の軽減をはかり、できるだけ項目の簡略化を行った。そのため患者健康スケール評価もできるだけ少なくしたが、報告には不十分となるため課題が残存する。

### ii) JPA 研究班における予備的調査報告

現在 JPA 研究班で検討中の患者レジストリは、セキュリティを考慮したうえで、さらにある程度の検査データも含めている。したがって、RP 研究では研究に有用な患者情報の大部分を網羅できるものと期待される。そこで上記 i) のチェックリスト作成の経験を踏まえ、研究報告を見据えた報告を実施した。具体的には本研究も参加し国際グループにて作成した疾患活動性評価(別紙 3、文献 2)の取り込みと、国際的な患者健康スケールとして SF36 につき報告した。

### iii) 疾患活動性をより正確に反映するマーカーの同定

(1)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した。sTREM-1は活動性RP患者群にお

いて有意に高値を示した( $p = 0.0403$ )。

(2)患者の臨床症状・検査所見をsTREM-1が反映するのかを検討した。メトトレキサートによる治療を開始後、嘔声が改善すると同時に、720.5 pg/mlと異常高値を示していたsTREM-1レベルが106.6 pg/mlまで低下した。この値は我々が以前、決定した「健常者とRP患者を判別するカットオフ」である158 pg/mlを下回るレベルである。また、重要なことにメトトレキサート投与前、CRP値は0.41 mg/dlと正常値に近く、疾患活動性が捉えられていない状況においても、sTREM-1値は異常高値を示した。

これらの成績からは、血清 sTREM-1 レベルは活動性 RP および非活動性 RP も区別することが可能であり、RP の疾患活動性マーカーとして優れていることが明らかとなった。

#### D. 結論

①国の難病対策の改革は今まさに実行中であり、その患者レジストリに関してもこれから概略の設定に入る段階と思われる。来年度は本研究の結果をもとに、国の改革にあわせ患者および主治医サイドのいずれにもメリットとなるように臨機応変に患者登録・追跡システムを発展させる。

②血清 sTREM-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血清 sTREM-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であることが示された。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 清水 潤, 山野 嘉久, 遊道 和雄, 岡 寛, 須賀 万智, 鈴木 登. 稀な肺疾患 再発性多発軟骨炎. 呼吸 2012; 31: 641-645.

- 2) Arnaud L, Suzuki N et al. RPDAl study group. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 204-9.
- 3) Yudoh K. A Novel Biomaterial for Cartilage Repair Generated by Self-Assembly: Creation of a Self-Organized Articular Cartilage-Like Tissue. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 2012, 3, 125-129.
- 4) Yagishita N., Aratani S., Leach C., Amano T., Yamano Y., Nakatani K., Nishioka K. and Nakajima T. RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 30:1281-1286, 2012.
- 5) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graftversus -Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Immunology*, in press, 2013.
- 6) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., 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 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Modern Rheumatology*, in press, 2013.
- 7) Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki. Nationwide

Epidemiologic Study of Relapsing  
Polychondritis in Japan; results of 239 cases.

投稿中

2. 図書

なし

3. 学会発表

なし

**F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**

1. 出願番号PCT/JP2006/318188

自己組織化軟骨様バイオマテリアル

(2013年2月現在 特許査定手続き中)

2. 特願2010-126487 平成22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

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業 (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  
ー再発性多発軟骨炎における患者レジストリ登録項目の検討ー

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学

研究要旨: 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis、以下 RP) は、全身の軟骨に炎症を来たしうる原因不明の難治性疾患である。本邦における患者数は 500 人程度と推察され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

研究代表者らは平成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]における疫学調査をもとに、簡易で詳細な患者登録・追跡システムの作製を目的に、患者登録リストを作成した。さらに、平成24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「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究 (JPA研究班)」の分担研究を担当しそのモデル疾患として、患者レジストリの構築に向けた収集項目に関する予備的調査を行ったのであわせて報告する。

#### A. 研究目的

##### i) 研究の背景

###### 国の難病対策について

昭和47年に「難病対策要綱」が策定され、本邦に難病対策が設けられてから40年が経過した。その間の疫学研究や治療に果たした役割は決して小さくはないが、時間経過とともに現行制度のひずみも露呈されてきた。たとえば医療の進歩に伴い、医療関係者の間では典型的な「難病」と認識されている疾患でも研究事業や医療費助成の対象に選定されていないものがあること、医療費助成について都道府県の超過負担が続いていること、難病に関する普及啓発が不十分なこと等により国民の理解が必ずしも十分でないこと、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策が不十分であることなどの課題が指摘されている。

これに対して厚労省厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会は、今後の難病対策の在り方について一昨年9月より審議を行ってきた。その結果が同委員会より、平成25年1月25日に「難病対策の改革について(提言)」としてまとめられた。

この改革提言には3つの柱が存在し、第1: 効果的な治療法の開発と医療の質の向上、第2: 公平・安定的な医療費助成の仕組みの構築、第3: 国民の理解の促進と

社会参加のための施策の充実である。第1の柱はさらに、

①治療法の開発に向けた難病研究の推進、②難病患者データの精度の向上と有効活用、国際協力の推進、③医療の質の向上、④医療体制の整備、の4項目に細分化される。②項のデータ管理に関しては、国主体の登録システムを平成26年度より立ち上げることが考えられている。現行の難病患者データ登録システムにおいては、データ登録率に都道府県によるばらつきが存在していることや、必ずしも個人票に臨床経過が反映されていないこと等の不備が指摘されている。新登録システムによってこれらの不備を解消することに加えてその精度を向上させることによって、研究および臨床における患者データの有効活用や、さらには国際協力の推進が図られる。このシステムのスムーズな立ち上げと、合理的な運営にはそれぞれの疾患における登録システムの検討は欠かせないものとする。

###### 再発性多発軟骨炎の疫学調査

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、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推察されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度になることを明らかにした。治療においては、気道病変はステロイド単独治療ではその病勢を抑えられないため、免疫抑制剤(メソトレキセート)が必要となることを発見した(文献 1)。

そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡システムが必要となった。

#### 日本難病・疾病団体協議会 (JPA)

難病に対する患者支援の会も難病対策の歴史とともに発展してきた。難病対策の制定当時、「全国難病団体連絡協議会」「全国患者団体連絡協議会」がすでに活動中であったが、1986 年前者とそれぞれの地域難病連絡協議会が合併し、「日本患者・家族団体協議会 (JPC)」が設立。さらに 2005 年後者と JPC が合併する形で日本難病・疾病団体協議会 (JPA) が結成された。行政、医療・医育機関への働きかけ、難病対策における国際協力、研究事業等を手掛ける。

研究事業の一環として、同組織が研究代表を務める厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究 (JPA 研究班)」がある。現在の主な研究内容は、国内外の患者会の調査・報告と患者レジストリの構築である。RP 研究班も JPA 研究の研究分担者として、モデル疾患におけるレジストリ収集項目に関する予備的調査を委託された。

#### ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、RP における治療臨床試験に向けた、高効率で正確である患者レジストリ方法の構築にある。JPA 研究班の持つ IT 技術と、国際的な視点を

積極活用する。

#### iii) 期待される研究成果

- ① RP に有効性が高いと考えられるメソトレキセート治療の前向き研究における評価。
- ② 患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。
- ③ 情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。
- ④ JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。

## B. 研究の概要

### i) 臨床研究における患者チェックリストの作製

メソトレキセートを用いた臨床研究に向けた、患者チェックリストを作成した(別紙 1)。現在に至っても RP に特異的な検査所見は存在しないため、国際的に用いられている RP の診断基準(マクアダムス、ダミアニの診断基準)は別紙 2 に示すように臨床症状に基づいている。そのため初発時および経過にあわせた症状を記載できるように工夫した。また、主治医への負担を軽減できるようにできるだけ項目の簡略化を図った。そのため患者健康スケール評価もできるだけ少くしたが、報告には不十分となるため課題が残存した。

### ii) JPA 研究班における予備的調査報告

現在 JPA 研究班で検討中の患者レジストリは、セキュリティを考慮したうえで、さらにある程度の検査データも含めている。したがって、RP 研究では研究に有用な患者情報の大部分を網羅できるものと期待される。そこで上記 i) のチェックリスト作成の経験を踏まえ、研究報告を見据えた報告を実施した。具体的には本研究も参加し国際グループにて作成した疾患活動性評価(別紙 3、文献 2)の取り込みと、国際的な患者健康スケールとして SF36 につき報告した。

## C. 結語

国の難病対策の改革は今まさに実行中であり、その患者レジストリに関してもこれから概略の設定に入る段階と思われる。来年度は本研究の結果をもと

に、国の改革にあわせ患者および主治医サイドのい  
ずれにもメリットとなるように臨機応変に患者登  
録・追跡システムを発展させたい。

#### 文献

1. 清水 潤, 山野 嘉久, 遊道 和雄, 岡 寛, 須賀 万  
智, 鈴木 登. 稀な肺疾患 再発性多発軟骨炎. 呼吸  
2012; 31: 641-645.
2. Arnaud L, Suzuki N et al. RPDAI study group. The  
Relapsing Polychondritis Disease Activity Index:  
development of a disease activity score for  
relapsing polychondritis. Autoimmun Rev. 2012; 12:  
204-9.

患者チェックリスト

①基本属性

性別		現在の年齢	才	居住地（都道府県）		都道府県
男	女	生年月日	年			
			月			日

②初診時の状況

初診年月日		年	初診時年齢	才
		月	発症時（初発）年齢	才
		日		

✓	初診診療科	✓	初診時症状	✓	発症時（初発）症状
	一般内科・総合診療科		軟骨炎（耳）		軟骨炎（耳）
	膠原病内科		軟骨炎（鼻）		軟骨炎（鼻）
	呼吸器内科		軟骨炎（気道）		軟骨炎（気道）
	神経内科		蝸牛・前庭神経障害		蝸牛・前庭神経障害
	腎臓内科		関節炎		関節炎
	外科		眼病変		眼病変
	整形外科		皮膚病変		皮膚病変
	耳鼻咽喉科		心血管病変		心血管病変
	眼科		中枢神経障害		中枢神経障害
	皮膚科		腎障害		腎障害
	その他		その他		その他

③確定診断

診断年月日	年	✓	確定診断に至る根拠	検査所見（確定診断時）	
	月		軟骨炎（耳）	CRP	mg/dl
	日		軟骨炎（鼻）	MMP-3	ng/ml
			軟骨炎（気道）	抗コラーゲンタイプII抗体	
			蝸牛・前庭神経障害		U/ml
			関節炎		
			眼病変		
			皮膚病変		
			心血管病変		
			中枢神経障害		
			腎障害		
			ステロイド・ダブソン治療への反応性		
			その他		

生検（病理組織検査）	有	無
------------	---	---

✓	生検（病理組織検査）所見
	炎症細胞浸潤主体
	線維化主体
	その他

④現在の状況

✓	おもな診療科	✓	現在ある症状	✓	現在おこなっている治療
	一般内科・総合診療科		軟骨炎（耳）		非ステロイド系抗炎症剤
	膠原病内科		軟骨炎（鼻）		ステロイド（経口）
	呼吸器内科		軟骨炎（気道）		MTX
	神経内科		蝸牛・前庭神経障害		エンドキサン
	腎臓内科		関節炎		シクロスポリン
	外科		眼病変		プログラフ
	整形外科		皮膚病変		イムラン
	耳鼻咽喉科		心血管病変		プレディニン
	眼科		中枢神経障害		インフリキシマブ
	皮膚科		腎障害		エタネルセプト
	その他		その他		アダリムマブ
					トシリズマブ
					その他

④現在の状況(続き)

現在行っている治療(続き)

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

気管切開(現在)	
有	無

BIPAP(現在)	
有	無

気管内ステント(現在)	
有	無

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

✓	症状の経過
	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

⑥合併症など

✓	合併症
	特になし
	高血圧
	糖尿病
	脂質異常
	その他 ※病名を下欄に

その他の病名

連絡事項(お困りのこと等ございましたらご記入ください)

## RP の診断基準

## マクアダムスの診断基準 (McAdam's Criteria)

以下の 3 つ以上が陽性

1. 両側性の耳介軟骨炎
2. 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性軟骨炎
3. 鼻軟骨炎
4. 眼炎症: 結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
5. 気道軟骨炎: 咽頭あるいは気管軟骨炎
6. 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・気管)の病理学的診断は、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 (Damiani's Criteria)

1. マクアダムスの診断基準で 3 つ以上が陽性の場合、必ずしも組織学的な確認は必要ない
2. マクアダムスの診断基準で 1 つ以上が陽性で、確定的な組織所見が得られる場合
3. 軟骨炎が解剖学的離れた 2 箇所以上で認められ、それらがステロイド/タブソン治療に反応して改善する場合

再発性多発軟骨炎疾患活動性評価票

医師名 \_\_\_\_\_  
 評価日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
 患者ID番号 \_\_\_\_\_

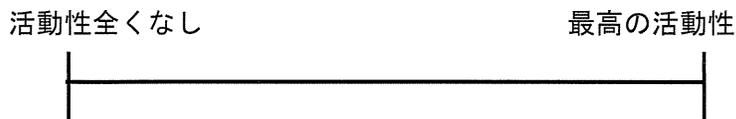
この評価票では再発性多発軟骨炎に基づく症状のみを、過去28日以内に認められた症状について評価する。

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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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

—軟骨炎により侵された軟骨再生医療に向けた自己組織化バイオマテリアルの創製—

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、病因・病態の解明ならびに、診断および治療法の確立を目指した研究を進めている。平成24年度は、本疾患の進行、すなわち軟骨炎（軟骨組織の炎症細胞浸潤・破壊）に対する新規治療法として再生医療導入の可能性を探求するため、自己組織化軟骨様バイオマテリアルの創製に向けた研究開発を行なったので報告する。

A. 研究目的

i) 研究の背景

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逃が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未だ不明な点も多く、既に軟骨炎が進行し、変性破壊が進んでしまった軟骨組織病変については、薬物療法で進行を抑制することはできても、その組織そのものの機能を維持または再建することは困難と言わざるを得ない。

特に軟骨組織は、無血管・無神経分布の自己修復能のない組織であり、発生学的にも組織学的にも細胞外

マトリックスが組織体積比 90%（細胞成分 10%）を占め、かつ高度に分化した硬組織であることから、他の組織のように幹細胞等を培養して再生組織を作製しても、軟骨特有の組織・機能までを再生・再建できる技術レベルには至っていない。

ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、再発性多発軟骨炎における進行性の軟骨炎のため、重度に軟骨組織変性・破壊が進み、罹患軟骨部位の機能障害（気道軟骨の破壊、鼻軟骨破壊による鞍鼻、耳介軟骨破壊等）に対して軟骨再生医療を実現するための自己組織化軟骨様バイオマテリアルを創製することである。

iii) 期待される研究成果

本研究の達成によって、発症早期から進行期のうちに、炎症により変性破壊された軟骨部を修復させ、症状を治療し、RP 罹患軟骨の変性の広がりや破壊を防止する新しい治療戦略・再生医療の柱となるバイオマテリアルを早く世に出し、医療の場で役立てることを期待している。これにより、現在まだ予防または早期治療薬のない RP 患者の生命予後および QOL 低下を改善し、社会的損失と医療費の軽減の一助としたい。

さらに、現在研究が進んでいる iPS 細胞を用いた再生医療研究に対しても、軟骨組織固有の特性を生かし

た scaffold として本研究シーズを活用できることから、再生医療の実現に資するものとする。

## B. 研究の概要

### i) これまでの人工軟骨の問題点

#### ① ヒト培養細胞を用いた人工軟骨

個々の患者由来の関節軟骨組織から分離した軟骨細胞を培養して増やす場合にも、間葉系幹細胞や iPS 細胞から軟骨細胞を誘導するにしても、軟骨組織を形成するためには細胞自体に軟骨マトリックスを産生させるプロセスが必須である。しかし、例えば  $1\text{ cm}^3$  の軟骨欠損を充填するには、 $2 \sim 5 \times 10^6$  個の軟骨細胞が必要とされており、大型の再生組織を作製するために必要十分な細胞数を獲得するには細胞培養を数代にわたり続ける必要がある。このため継代培養中に軟骨細胞としての特性を失い、脱分化する可能性があり、細胞資源確保の観点から解決すべき問題点も多い。

ヒト軟骨細胞を培養した培養軟骨を用いた再生医療には、自己細胞を採取するための事前の手術や数週間の細胞培養を必要とする。さらに移植時の培養軟骨(ゲル状)は軟骨機能として必須の弾性を持たず、仮に移植した人工軟骨様組織が欠損部に生着してとしても軟骨に求められる機能(弾性)を発揮できる組織として維持されるか否かについては今後の詳解を待たねばならない。

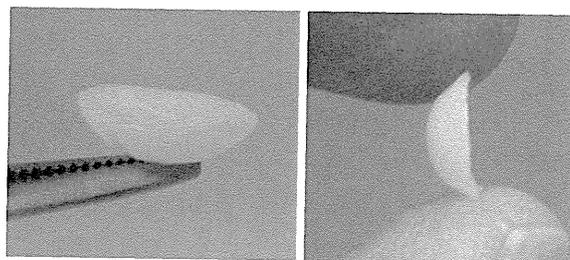
#### ② 化学合成による人工軟骨

ヒアルロン酸を薬剤で架橋した例や、グリコサミノグリカンとポリカチオンを縮合剤で架橋したグリコサミノグリカン-ポリカチオン複合体の報告がある。しかし、架橋剤や縮合剤を用いた場合は、製造過程で架橋剤、縮合剤、副生成物を洗浄除去する手間がかかり、また、これらを体内に移植した場合は残留化学物質のリスクがある。

### ii) 我々が開発中の人工軟骨

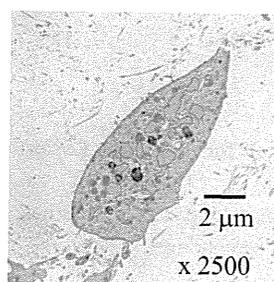
我々は、軟骨マトリックスの構成成分(II型コラーゲン、プロテオグリカン、ヒアルロン酸)のみを用い、各種反応条件下で軟骨様組織が形成されるか否

か検討した結果、成分の濃度及び pH 等を特定範囲に制御することで、 $0.1 - 500\text{ micrometer}$  長( $10 - 50\text{ nanometer}$  径)の細線維からなる II 型コラーゲン-アグリカン複合体を自己組織化させることに成功した(特許査定手続き中 2013 年 2 月)。



人工軟骨様複合体

作製した人工軟骨様組織を位相差顕微鏡で観察したところ、細線維からなる密な網状構造が観察された。人工軟骨様組織を走査型および透過型電子顕微鏡で観察した結果、コラーゲン分子配列からなる細線維の網状構造間に、一本鎖のヒアルロン酸高分子に平均約 100-200 個のプロテオグリカン分子が結合したアグリカン-ヒアルロン酸複合体が保持されている構造体が観察された。これは、生体軟骨組織の基本骨格であるコラーゲン線維網と、保水機能を担うプロテオグリカンがヒアルロン酸に結合した複合体に相当する構造に相当すると考えた。



電顕写真：バイオマテリアル内の軟骨細胞

(自著論文図より改変)

また、人工軟骨様組織の作製段階で、溶液中に浮遊培養軟骨細胞を加えることで、複合体中に細胞を播種し、 $37^{\circ}\text{C}$  の細胞培養器で 8 週間培養させたのち、光学顕微鏡視下に観察したところ、細胞の生着と増殖が観察された。この組織を走査型および透過型電子顕微鏡で解析すると、細胞突起を伸ばして複合体

に接着し、正常な細胞内小器官も観察された。

さらに研究を進めて、最終的には生体軟骨特性に近い弾力性 [1~2 MPa (メガパスカル)と表面低摩擦性(0.001~0.003)を有する製法を目指していく(文献)。

現在、実験動物を用いて、この自己組織化軟骨様バイオマテリアルの生体親和性および生体内における機能を試験中である。

## 結語

RPにおいて軟骨組織は再発・多発性に変性破壊されていく。軟骨組織は無血管で、かつ自己治癒能に乏しいことから、ADL 障害に対して QOL を維持するためには、予防とともに早期の比較的小範囲・軽度変性の段階から病変を治療して増悪させないような、発症早期~中期に対応した新しい治療法の確立が求められている。しかし、軟骨変性を早期から抑制し、保護する有効な医薬品は未だない。

我々は、未だ有効な治療法のない RP の軟骨障害に対して、次世代の中心的治療法と位置づけられる再生医療への応用を目標として、既存の軟骨再生技術に比べて構造・機能ともに生体軟骨により近似した「細胞を培養せずに作製する自己組織化軟骨再生用バイオマテリアル」を短時間で創製する技術を研究した。

## 文献

Yudoh K. A Novel Biomaterial for Cartilage Repair Generated by Self-Assembly: Creation of a Self-Organized Articular Cartilage-Like Tissue. Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology, 2012, 3, 125-129.

## 知的財産

出願番号 PCT/JP2006/318188

自己組織化軟骨様バイオマテリアル

(2013年2月現在 特許査定手続き中)

## 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、28 種類のマーカー候補分子を活動性 RP 患者と非活動性 RP 患者間で比較した。その結果、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。実際、活動性 RP 患者において sTREM-1 値の変動が治療に応答した臨床症状の変化と一致した例を認めた。以上から、sTREM-1 は RP の疾患活動性マーカーとして既存のマーカーよりも優れている可能性が示唆された。

### 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、昨年度までに RP を検出する感度のよいマーカーを同定する目的で 28 種類のマーカー候補分子の中から、健常者と比較して RP 患者血清で有意に高値を示す分子を探索し、可溶性 TREM-1 (sTREM-1)、インターフェロン $\gamma$ 、CCL4/MIP-1 $\beta$ 、VEGF および MMP-3 を同定した。今年度は、疾患活動性をより正確に反映するマーカーを同定することを目的として、以下の実験を行った。

### 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 名を以下の