

201324152A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 26 (2014) 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	
聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学	鈴木 登
	5
2. 再発性多発軟骨炎研究班ホームページの立ち上げ	
聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学	鈴木 登
	12
3. 再発性多発軟骨炎の病因病態解明に向けた基礎的解析	
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	遊道 和雄
	14
4. 再発性多発軟骨炎(RP)患者の診療情報および治療実態に関する調査研究	
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	山野 嘉久
	17
5. 再発性多発軟骨炎における Th1/Th17 細胞機能の検討	
聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学	清水 潤
	24
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	28
IV. 研究成果の刊行物・別刷	30
V. 平成 25 年度班員名簿	57

## 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  
ついたらばかりであり、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]における疫学調査による、RP における免疫抑制剤の有効性という新知見をうけ、臨床データと研究データの追跡を含めた前向き研究の確立に主眼を置いた。

臨床データの収集に関しては本年度も、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、同班研究が患者主体の研究運営に移行することを確認した。本年度 JPA 研究班は、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との合同で、「患者主体」レジストリ、すなわち患者自身によるきめの細かな症状等の追跡調査体制を整えた。

免疫抑制剤有効性の新規検索方法開発のために実施した、細胞性免疫機能の検討では Th1 細胞機能亢進が明確になり、そこに Th17 細胞が関与している可能性が示唆された。今後 Th1 細胞機能の是正が治療につながる可能性がある。

新患者レジストリ方法と新たな免疫機能検査法を有機的に結合させることで、迅速な治療指針の確立を図る。

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

清水 潤 聖マリアンナ医科大学  
免疫学・病害動物学

A. 研究目的

i)研究の背景

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、昨年同様大きく二つに分けられる。

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。

25年度の JPA 班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「国の難病対策の改編を受けて、患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究を指示された。それによって、使用媒体やセキュリティを柔軟に検討する必要性が生じた。その上で、研究最終年度として試験的にインターネットを利用した患者登録システムを立ち上げることを本年度の目的となる。

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。その中でも血清 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を発見した。

ヒトの免疫機能は、自然免疫と獲得免疫にてなりたっており、①②の自然免疫研究に加えて獲得免疫の異常を研究することは治療効果を上昇させるために重要なことと考える。近年、様々なヒト免疫疾患において Th1 細胞および Th17 細胞という獲得免疫の主要な細胞に異常がみられることが報告されている。本年度はこの細胞群の維持に必須であるサイトカインの血中濃度を測定する。

#### 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方法の確立。

### (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) JPA 研究班における「患者主体」レジストリの構築

25年度の JPA 研究班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究体制をとった。合同で「患者主体」レジストリを立ち上げることとなり、JPA 研究班でも研究上の運営を平成 25 年 9 月 26 日より開始した。その後平成 26 年に入り双方のレジストリの相互移行が可能になった。それぞれのレジストリ内容は、JPA 班ではデータを含めある程度のセキュリティをかけるもの、一方の橋本班ではソーシャルネットワークも使用した患者間の連携を重要視したものと差がある。レジストリ方法は今後とも改良を要するが、安全を考える上で登録情報を制限する方向性が出てくるものと思われる。

一方で、症状等の患者の直接的な情報は、回収しやすくなるとも考えられる。RP は再発性の疾患であり、このレジストリからは貴重な情報を得られる可能性がある。また、今後の研究においては、本班研究独自の情報集経路を確立する必要性が生じたこととなる。

### ii) 疾患活動性をより正確に反映するマーカーの

## 検討

(1)近年、様々なヒト免疫疾患においてTh1細胞およびTh17細胞という獲得免疫の主要な細胞に異常がみられることが報告されている。そのTh1/Th17細胞の生成に重要であるサイトカインの血中濃度を測定した。RPにおいてTh1細胞が産生するIFN $\gamma$ の上昇、Th1細胞の維持に重要なIL-12の低下がみられ、Th1細胞の過剰な活性化とそのネガティブフィードバックが考察された(図1)。

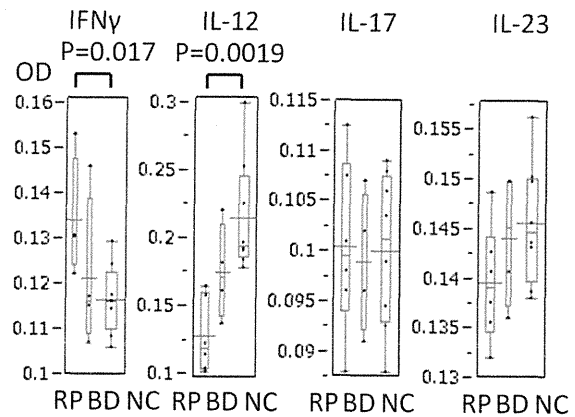


図1 RP、ベーチェット病(BD;疾患コントロール)、健常者(NC)の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

さらにそのIFN $\gamma$ 濃度はIL-23濃度と正相関(P=0.028)を示した(図2)。IL-23がその活性に重

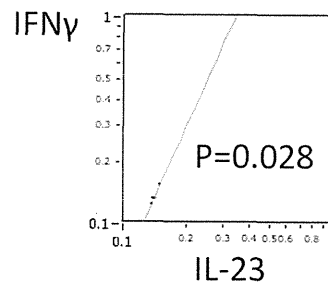


図2 RPにおける血中サイトカイン濃度の相関検討

要に関与するTh17細胞もTh1細胞機能を介して、二次的にRPの病態形成に関わることが示唆される。

我々はTh1/Th17細胞機能とその相互関係を鋭敏に反映するリンパ球機能検査も確立しており、今後RPでの詳細な解析を行う。

#### D. 結論

JPA班の研究により「患者主体」レジストリが形成されつつあり、研究に賛同する患者による登録が開始されている。RPにおいてもすでに10人以上がレジストリに参加している(2014年1月19日現在)。本研究にて、そのレジストリを研究に反映させる体制は整えたものと考えている。

血中サイトカイン濃度の相関検討より、Th1/Th17細胞両者の RP 病態形成への関与が推察された。レジストリを利用した前向き追跡研究は適切な治療を考慮するうえで重要であると考えられる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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* 2013; 190: 4382-92.
- 2) 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*, 2014; 24: 129-36.

- 3) Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru, Suzuki. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration*. In press.

##### 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））

## 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

### －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－

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構築事業が平成26年度予算案に提示されることとなっている。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考ええる。

### 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逃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)

前述の国の患者登録とは別に、希少疾患ゆえに疾患を越えた患者の組織化が当然必要となる。これは欧米(米NORD、欧州EURORDIS)での難病患者会の大きな組織力と、その効率性を考えると明白である。

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。そこで我々はまず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。さらに国際グループと共同にて作成した疾患活動性評価票(別紙 3、文献 2)も作成した。

### ii) 本年度研究の目的

本研究 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。

25年度の JPA 班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「国の難病対策の改編を受けて、患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究を指示された。それによって、使用媒体やセキュリティを柔軟に検討する必要性が生じた。その上で、研究最終年度として試験的にインターネットを利用した患者登録システムを立ち上げることを本年度の目的となる。

### 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サート治療の前向き研究における評価方法の確立。

## B. 研究の概要

### JPA 研究班における「患者主体」レジストリの構築

25年度の JPA 研究班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究体制をとった。合同で「患者主体」レジストリを立ち上げることとなり、JPA 研究班でも研究上の運営を平成 25 年 9 月 26 日より開始した(URL; <https://j-rare.net/>)。その後平成 26 年に入り双方のレジストリの相互移行が可能になった。それぞれのレジストリ内容は、JPA 班ではデータを含めある程度のセキュリティをかけるもの、一方の橋本班ではソーシャルネットワークも使用した患者間の連携を重要視したものと差がある。レジストリ方法は今後とも改良を要するが、安全を考える上で登録情報を制限する方向性が出てくるものと思われる。

一方で、症状等の患者の直接的な情報は、回収しやすくなるとも考えられる。RP は再発性の疾患であり、このレジストリからは貴重な情報を得られる可能性がある。また、今後の研究においては、本班研究独自の情報集経路を確立する必要性が生じたこととなる。

## C. 結語

JPA班の研究により「患者主体」レジストリが形成されつつあり、研究に賛同する患者による登録が開始されている。RPにおいてもすでに10人以上がレジストリに参加している(2014年1月19日現在)。本研究にて、そのレジストリを研究に反映させる体制は整えたものと考えている。我々の持つ臨床・研究データと「患者主体」レジストリデータの前向き研究は、とても興味深いものとする。

## 文献

- 1) Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru, Suzuki. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration*. In press.
- 2) Arnaud L, Suzuki N et al. RPDIAI 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
生検（病理組織検査）			軟骨炎（気道）	抗コラーゲンタイプⅡ抗体	
有	無		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）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）	mg/日
	呼吸器内科		軟骨炎（気道）		MTX	mg/日
	神経内科		蝸牛・前庭神経障害		エンドキサン	mg/日
	腎臓内科		関節炎		シクロスポリン	mg/日
	外科		眼病変		プロGRAF	mg/日
	整形外科		皮膚病変		イムラン	mg/日
	耳鼻咽喉科		心血管病変		プレディニン	mg/日
	眼科		中枢神経障害		インフリキシマブ	mg/Kg
	皮膚科		腎障害		エタネルセプト	mg/週
	その他		その他		アダリムマブ	mg/Kg
					トシリズマブ	mg/Kg
					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
	プレドニン
	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
	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
	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)		症状の詳細記
	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。

活動性全くなし

最高の活動性

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研究班ホームページの立ち上げー

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25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、患者主体の患者レジストリの構築を支援した。患者主体の患者レジストリの開始を受け、本研究班でもホームページを立ち上げ、その情報を利用した前向き研究を目標に双方の結合の検討を開始した。

## A. 研究目的

### i) 研究の背景

#### 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逃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)

前述の国の患者登録とは別に、希少疾患ゆえに疾患を越えた患者の組織化が当然必要となる。これは欧米 (米 NORD、欧州 EURORDIS) での難病患者会の大きな組織力と、その効率性を考えると明白である。

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。その主な研究内容は、患者主体の患者レジストリの構築である。そのレジストリを公開することで、患者会への理解度を高めるとともに、患者およびその情報を効率的に収集することが目的である。RP 研究班の計画において、同レジストリの情報は不可欠であり、電子的な連結が望まれる。そこで研究班のホームページを立ち上げることとなった。

#### ii) 本年度研究の目的

RP の患者主体患者レジストリとの電子的な連結を目指した研究班ホームページの構築。

今後の RP 班研究は、新規治療法の確立を目指した、前向き研究を実施する予定である。患者主体患者レジストリの情報は、その前向き研究に不可欠である。レジストリと研究班のデータベースが連結できるようにすることが目標となる。

#### 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方法の確立。

## B. 研究の概要

### JPA 研究班における患者主体レジストリの構築

25年度の JPA 研究班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」（通称橋本班）との共同研究体制をとった。合同で「患者主体」レジストリを立ち上げることとなり、JPA 研究班でも研究上の運営を平成 25 年 9 月 26 日より開始した(URL; <https://j-rare.net/>)。その後平成 26 年に入り双方のレジストリの相互移行が可能になった。

### RP 研究班におけるホームページの構築

平成 26 年 3 月 1 日 RP 研究班のホームページを公開予定である(<http://rp.wdc-jp.com/>)。当初は、会員名簿および研究報告の情報公開にとどめるが、正式発足後にレジストリとのリンクを試みる。RP、JPA 双方の班会議にて報告する。

## C. 結語

今後の RP 研究班ホームページの発展には、JPA 研究班員の技能・能力にご協力いただくことで効率化を図る。

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立  
—再発性多発軟骨炎の病因病態解明に向けた基礎的解析—

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・治療法の確立のため RP の病因病態解明を進める必要がある。本年度は、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) の病因病態解明および新規治療法開発の糸口を探求するため、軟骨細胞のストレス応答や防御機構、軟骨変性の機序を行なったので報告する。

A.研究目的

軟骨変性のメカニズムについては未だ不明な点が多い。

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。

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病因病態解明に向けて、軟骨の炎症・変性発生機序の解明を目指し、様々な外因性ストレスに対する軟骨細胞応答能や防御機構および軟骨変性のメカニズムを *in vitro* で解析することである。

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。

iii) 期待される研究成果

本研究は、RP 発症と密接に関わる外因性ストレスに対する軟骨細胞の応答機構、特に未だ解明されていない外因性ストレスに対する軟骨防護機構としての細胞内ストレス応答因子の生物学的的重要性 (軟骨変性との関連) について解明を試みる初めての基礎的研究である。本研究を通じて、関節軟骨変性の発生機序を軟骨細胞 DNA 損傷修復酵素の変化の観点から詳解し、新規の RP 病因・病態解析および治療法開発研究の糸口が得られた。

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が、軟骨組織の炎症発生の病因・病態、軟骨細胞応答能や防御機構、

iv) 研究期間内の達成点と今後の課題

「防御機構としての軟骨細胞ストレス応答の調節機構」と「細胞ストレス応答調節機構の変化・破綻がもたらす軟骨変性における意義」を検討した。

具体的には、軟骨異化因子 (炎症) に応答する軟骨細胞 DNA 損傷修復酵素(Ogg1, Apex2)発現・活性の細

胞内情報伝達路を解析し、ストレス応答の調節機構・防御機構としての役割を検証した。

さらに現在、DNA 修復酵素群の調節機構の変化・破綻が軟骨変性の誘因となるか否かを解析中である。

## B. 研究の概要

**本研究の着想点・仮説：** 最近、細胞のストレス応答機構として DNA 損傷に対する修復酵素の重要性が指摘されている。我々は、炎症や酸化ストレス等に応答して軟骨細胞内の DNA 修復酵素の発現や活性は変化し、軟骨細胞内の防御機構として関節軟骨の恒常性維持に働くが、外因性ストレスに抗しきれなくなって機能が低下すると軟骨細胞活性の低下や細胞死、炎症等を惹起し、RP においても軟骨変性や軟骨炎の発症・増悪に関連するのではないかと考えている。

## 本年度の研究成果

### DNA 損傷修復酵素に関する知見：

我々は本研究において、DNA 損傷修復酵素 Ogg1 の発現度は軟骨組織の変性度と相関して低下していること、変性軟骨部の細胞にはグアニン酸化体 (8-oxoguanine) が高発現することを見出した (国際変形性関節症学会 OARSI2013 発表, OARSI2014 発表予定、論文投稿中)。

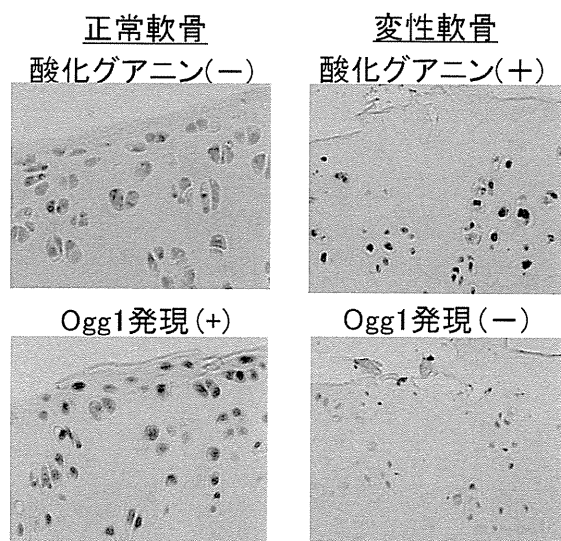


図 1. 変性軟骨組織に発現する DNA 修復酵素 (Ogg1) (自著投稿論文図表より改変)

図 1 にみるように、軟骨変性部においては DNA 酸化損傷の結果としてグアニン酸化体が高発現しており、これに相反して DNA 損傷修復酵素 Ogg1 活性は低下していた。この研究結果から、変性部の軟骨細胞では DNA 損傷が蓄積して細胞死や軟骨組織の恒常性低下がみられ、ひいては軟骨変性につながっていくことが示唆された。現在、Ogg1 発現動態の変化と RP の軟骨炎発症のメカニズムとの関連を検討している。

さらに本研究において、軟骨変性・異化の誘導因子に応答した DNA 修復酵素 AP エンドヌクレアーゼ (Apex2) の発現が、正常軟骨細胞ではみられず、変性軟骨組織における軟骨細胞のみにおいて上昇していることを新たに見出した (投稿準備中)。

## C. 考察

### 1) 疾患における軟骨変性・炎症発症機序について

国内外における多くの精力的研究から、軟骨の発症は加齢・老化に伴う軟骨基質マトリックスの組成変化に加えて、炎症等のケミカルストレス、肥満や荷重等のメカニカルストレスと、それに伴い誘導される酸化ストレス (活性酸素種) の蓄積が関与し、軟骨細胞 DNA 損傷および軟骨基質の変性を引き起こすとされ、酸化ストレスと関節軟骨変性の発症・進行は密接な関連を持つことが明らかとされてきた。

そこで我々は、軟骨病変の主要因と考えられる軟骨組織への炎症を含む様々なストレスによって生じる軟骨組織における過剰なフリーラジカル産生と、軟骨細胞 DNA 酸化損傷および軟骨変性との関連について一連の研究を進め、軟骨変性の発生機序を軟骨細胞の DNA 酸化損傷の観点から解明中である。

### 2) DNA 修復酵素(Ogg1, Apex2)について

遺伝情報を担う DNA を構成する塩基 (アデニン、グアニン、シトシン、チミン) は、シャルガフの法則からアデニンはチミン、グアニンはシトシンとしか水素結合せず、DNA 鎖は互いに逆向きに二重らせんとなる。しかし、活性酸素種により生じる DNA 損傷のなかで、グアニンの酸化体である 8-oxoguanine は DNA 複製の際にシトシンと同程度の効率でアデニンと結合する point mutation を引き起こし、これが発癌をはじめ様々な疾患の病因の一つと考えられている。この DNA 酸

化損傷に対する防御機構として、DNA 修復酵素 Ogg1 や Apex2 の重要性が指摘されている。

近年、DNA 塩基グアニン酸化体を修復する DNA 損傷修復酵素 Ogg1 や Apex2 については、筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー病の神経細胞で発現の低下が報告され、神経変性疾患の病因・病態との関連が示唆されている(Kikuchi H et al., Acta Neuropathol. 2002, 408-414)。さらに、神経以外の組織の変性疾患における当該因子の病態への関与も研究が進められている。

こうした神経変性疾患における知見ならびに、変性軟骨組織における細胞応答関連遺伝子・蛋白に関する我々の本研究成果は、RP の病因病態の解明の一助となり、診断と治療法の向上に役立つものと考えられる。

## 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、未だ病因が明らかでない RP における軟骨炎、軟骨変性の発生機序の解明を目指し、変性軟骨組織由来の軟骨細胞を用いて in vitro 解析を行なった。その結果、我々は変性軟骨ではグアニン酸化体を始めとする核酸の酸化損傷の蓄積と、これに対する防御因子 DNA 修復酵素 Ogg1, APEX2 の発現変動を見だし、軟骨変性の病因・病態に軟骨細胞の核酸酸化損傷と、その防御機構の異常が関与する可能性を初めて明らかにした。

この核酸修復酵素に関する研究成果を基に、今後も以下の RP 病因病態の解明に向けた研究を行なう。

(1) 軟骨細胞における RP 関連因子(炎症性サイトカイン)に応答する核酸修復酵素の活性調節機構を解析する。

(2) RP 関連因子に応答する核酸修復酵素活性の変動と軟骨変性との関連を解明し、さらに治療ターゲットを探索する。

## 文献

1. Yudoh K., et al. Potential involvement of mitochondrial DNA repair enzyme, 8-oxoguanine DNA glycosylase (Ogg1), in the degeneration of articular cartilage in osteoarthritis (OA): Ogg1 protects against the catabolic stress-induced downregulation of chondrocyte activity and the apoptosis in OA (submitted).
2. Yui N., Karasawa R., Yudoh K. DNA repair enzyme, apurinic/apyrimidinic endonuclease 2 (APEX2), has a potential to protect against the down-regulation of chondrocyte activity in osteoarthritis (preparing).