

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

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。本疾患は稀な疾患であるため、疾患活動性を把握し、それに応じた適切な治療が実施されていない現状がある。そこで、本研究では RP の診療ガイドライン作成にむけて、RP 専門外来の診療情報および治療実態を調査すると共に、疾患活動性を把握する有用なバイオマーカーの同定を試みた。その結果、今回対象とした RP 患者 41 例では男女比が 1:2、発症年齢は 40 歳代がもっとも多く、気道病変を有する例が約半数を占めた。そして、気道病変を有する RP 患者、あるいは咳嗽や嘔声といった気道症状を初発とした RP 患者は治療に難渋する例が多く、PSL 以外にメトトレキサート（MTX）やシクロスポリン（CyA）を併用する例が多く認められた。次に、RP 患者 15 例を活動性 RP と非活動性 RP の 2 群に分け、28 種類の血清マーカー候補分子について両群間で比較した。その結果、既存のマーカーである CRP, COMP および抗 typeII コラーゲン抗体は活動性 RP 患者において高値を示す傾向を示したが有意差は認められなかった。それに対して、血清 sTREM-1 は活動性 RP 患者群において有意に高値を示した ($p=0.0403$)。本研究により、RP 患者の診療においては、(1)気道病変を有する症例に対しては PSL に加えて、MTX や CyA を併用する集中的な治療が必要であること、(2)血清 sTREM-1 や CRP などを用いて、疾患活動性を正しく把握し、それに応じた治療をすること、の 2 点が重要と考えられた。

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、嘔声、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。そのため、RP 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

うことが機能的な長期予後だけでなく、生命予後を改善するためにも重要である。しかし、RP は非常に稀な疾患であり、医療従事者における認知度も低い。そのため、患者は様々な医療機関に点在し、診断まで時間がかかるケースや診断後も疾患活動性に応じた適切な治療を受けていないケースがある。これらの問題を解決するには全国における RP 患者の実態、RP の治療とその有効性を調査し、そこから明らかとなってくる clinical question に応える診療ガイドラインを作成、啓蒙することで RP 患者へよ

りよい医療を提供することが望まれる。このため、本研究は、まず我々の RP 専門外来を受診した RP 患者の実態と、RP 患者に対する診療状況について調査し、RP の治療研究推進に資する情報を提供することを目的とした。また、そこで得られた貴重な臨床検体を用いて、RP の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も目的とした。

B. 研究方法

(1) 2010年4月から2014年2月現在までに聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病内科の RP 専門外来へ受診した RP 患者について、臨床情報(年齢、性別、発症年齢、初発症状、罹病期間、罹患部位)および実施した治療内容を収集した。その情報をもとに、男女比、発症年齢の構成、罹患部位や初発症状と治療内容との関連を調べた。

(2) 上記 RP 患者のうち、臨床検体が得られた15名について、活動性と非活動性の2群に分け、マーカー候補分子をこの両群で比較した。活動性 RP 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。

測定した項目は以下の通りである。

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。

(3) 血清 sTREM-1 値が RP の疾患活動性を反映し、治療に対して応答するかどうかを調べるために、メトトレキサートによる治療を開始した活動性 RP 患者において、臨床症状、治療内容、sTREM-1 値および CRP 値が経時的に得られた例があり、その結果を解析した。

(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) 2010年4月から2014年2月現在までに当科 RP 専門外来に受診した RP 患者41例において、男女比は約1:2(男性13例、女性28例)であった(図1)。発症年齢は40歳代にもっとも多かったが、小児から高齢者まで幅広いことが判明した(図2:中央値:45歳、範囲:9歳~77歳)。罹患部位を調べると、気道病変のある症例が20例、気道病変のない症例が21例とほぼ同数見られた。

次に、気道病変のある症例とない症例に

ついて、その治療内容について比較した。その結果、気道病変のある症例では、20例中15例（75%）はプレドニゾロン（PSL）と免疫抑制剤の組み合わせで2剤以上の治療を要しているのに対し、気道病変のない症例で2剤以上の治療を要した例は、21例中5例のみ（24%）であった（図3）。

興味深いことに、咳嗽・嘔声など気道症状を初発とした症例では、16例中13例（81%）はPSLと免疫抑制剤の組み合わせで2剤以上の治療を要しているのに対し、耳介の腫脹疼痛、関節痛や眼症状など気道症状以外を初発とした症例で2剤以上の治療を要した例は、25例中7例のみ（28%）であった（図4）。

（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1）。

（3）図5に示すように、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。

D. 考案

これまでの研究から日本におけるRP患者数は400~500例程度と考えられている。

したがって、今回対象となった41例はその約1割を占める。しかしながら、これまで男女比はほぼ1:1と言われているのに対し、今回のコホートでは1:2と女性が多く認められた。この点は、対象が大学病院の専門外来に受診する患者に絞られるという選択バイアスが原因にあるかもしれない。2010年の全国調査では約2割（239例中50例）であった気道病変を有する患者の割合も、本コホートでは約5割（41例中20例）である点もこの可能性を支持している。

上記の理由で、気道病変を有する重度RP患者の診療経験が豊富となっている。その中でわかってきたことは、気道病変を有するRP患者、あるいは咳嗽や嘔声を初発症状としたRP患者は治療に難渋する例が多く、PSL以外にメトトレキサート（MTX）やシクロスポリン（CyA）を併用する例が多く認められた。また、そのような例で、アザチオプリン（AZA）やシクロフォスファミド（CPA）パルス療法の無効例が少なからず認められた。

RPは再発と寛解を繰り返す特徴があるため、疾患活動性の把握が重要であるが、今回、活動性RPと非活動性RPを比較することによって血清sTREM-1レベルがRPの疾患活動性マーカーとして優れていることも明らかとなった。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。これは血清sTREM-1がRPの疾患活動性マーカーだけでなく、治療応答マーカーである可能性も示唆するものである。

E. 結論

本研究により、RP患者の診療においては、

- 1) 気道病変を有する症例に対してはPSLに加えて、MTXやCyA等の免疫抑制剤を併用する集中的な治療が有用であ

ること、

- 2) 血清 sTREM-1 や CRP などを用いて、疾患活動性を正しく把握し、それに応じた治療をすること、

の 2 点が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*, 24(1):129-136, 2014.

- 2) Oka H., Yamano Y., Shimizu J., Yudoh K., Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and regeneration*, in press, 2014.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

表 1 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

Biomarker candidates ^a	Units	Active RP (n=8)		Inactive RP (n=7)		P*
		Mean	± SD	Mean	± SD	
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	N.D.		0.1708
IL-6	pg/ml	2.38	± 4.45	N.D.		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	N.D.		0.3506
IL-1 β	pg/ml	1.09	± 3.07	N.D.		0.3506
IL-10	pg/ml	1.30	± 3.68	N.D.		0.3506
IL-12p70	pg/ml	0.66	± 1.87	N.D.		0.3506
CX3CL1	pg/ml	12.29	± 34.75	N.D.		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
CXCL10	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
CXCL8	pg/ml	17.31	± 6.34	15.01	± 8.11	0.5571
CCL2	pg/ml	80.59	± 78.04	62.80	± 30.33	0.5660
CCL4	pg/ml	141.68	± 90.46	124.7	± 33.26	0.6332
IL-4	pg/ml	0.83	± 2.36	0.76	± 2.02	0.9509
CCL5	ng/ml	37.87	± 17.21	37.42	± 15.05	0.9585
α COLII Ab ^b	U/ml	382.34	± 808.48	162.44	± 311.65	0.5525

RP, relapsing polychondritis; sTREM-1, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; VEGF, vascular endothelial growth factor; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; TNF, tumor necrosis factor; N.D., not detected; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; CX3CL, chemokine (C-X3-C motif) ligand; COMP, cartilage oligomeric matrix protein; CXCL, chemokine (C-X-C motif) ligand; IFN, interferon; CCL, chemokine (C-C motif) ligand; α COLII Ab, anti-type II collagen antibody

^a IL-2, IL-5, GM-CSF, CCL3 の血清レベルはすべての症例において検出限界以下であった。

^b 検体の不足により、本項目のサンプルサイズは以下の通り (active RP: n = 6, inactive RP: n = 7)。

*ウェルヒの T 検定による。0.05 以下の P 値のみ太字で表示した。

図1 RP患者 (n=41) の男女比

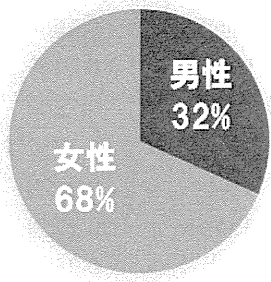


図2 RP患者の発症年齢構成

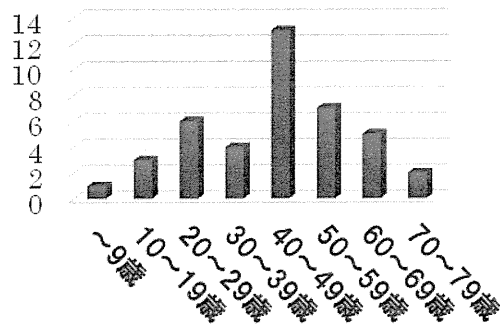
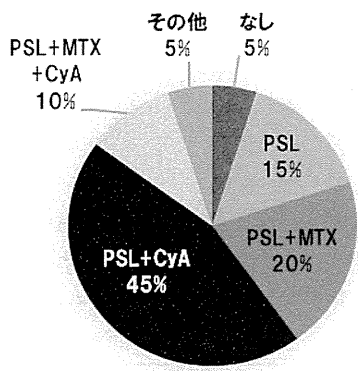
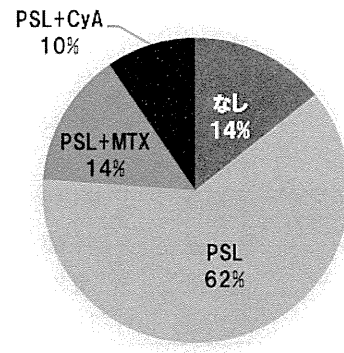


図3 気道病変の有無と現在の治療内容との関連

気道病変のある症例 (N=20)



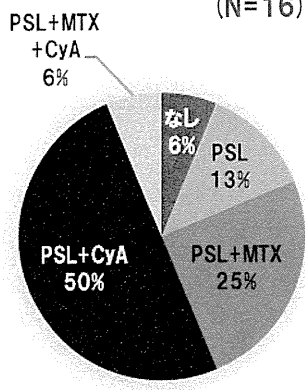
気道病変のない症例 (N=21)



PSL=プレドニゾン、MTX=メトトレキサート、CyA=シクロスポリン

図4 初発症状としての気道症状の有無と現在の治療内容との関連

気道症状を初発とした症例 (N=16)



気道症状以外を初発とした症例 (N=25)

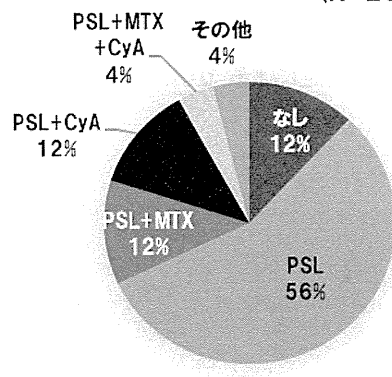
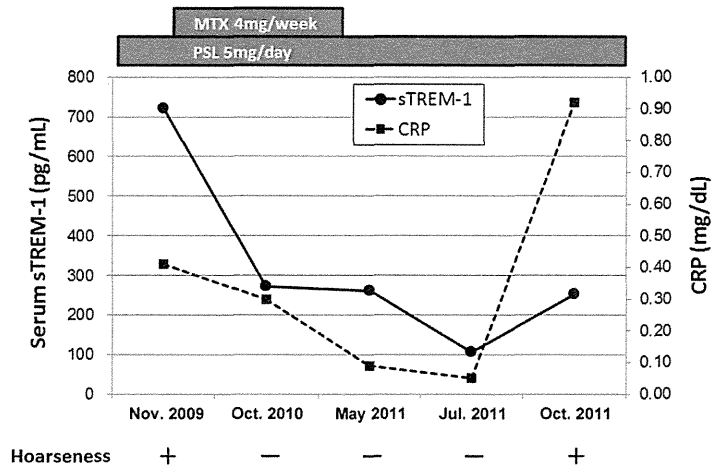


図5 活動性RP患者における臨床経過とマーカーの経時的変化の一例



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
—再発性多発軟骨炎における Th1/Th17 細胞機能の検討—

研究分担者 清水 潤 聖マリアンナ医科大学, 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、同班研究がいわゆる「患者主体」レジストリを立ち上げ、それが症状主体の前向き研究を可能にすることを確認した。

そのデータを用いた新規治療方法の開発に向けた、新規パラメーターの検討の一環として昨年度は、血清 sTREM-1 レベルは活動性 RP および非活動性 RP を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。本年度はこの自然免疫機能と対をなす、獲得免疫機能を検討した。

方法は、獲得免疫の中心的役割を果たしている T 細胞の機能発揮に重要とされるサイトカインの血清濃度を測定した。T 細胞機能は Th1、Th17 等に細分化され、それぞれに機能発揮に必要なサイトカインが異なり、ヒトの疾患に大きくかわるとされるためである。その結果は 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。

この獲得免疫の異常は、我々が平成 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] の中で明らかにした、本疾患におけるメソトレキシートの有効性と密接な関連があるものと考えられる。

今後はこの新規疾患パラメーター検討を、「患者主体」レジストリの綿密な情報とあわせて前向き研究をすることで、本疾患の病態解明および適切な治療方法の確立を目指す。

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。その際、適切でかつ正確な臨床検査データの収集と、疾患機序解明のための新規疾患パラメーターの開発が不可欠である。

ii) 本年度研究の目的=新規疾患パラメーターの開発

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 γ 、CCL4/MIP-1 β 、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、(1)(2)の自然免疫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(後述)。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。

B. 平成 25 年度研究結果

i) Th1 細胞、Th17 細胞

獲得免疫の要である T 細胞は、生体の局所にあわせた機能の発揮のため、網内系においていくつかのサブセットに分化する。Th1 細胞と Th17 細胞は、代表的な炎症惹起性のサブセットのひとつであり、前者は細胞内寄生菌、後者は細胞外寄生菌および真菌の排除にあたりとされている。また、その分化には Th1 細胞は IL-12、Th17 細胞は TGF β および IL-6 というサイトカインが必要であり、さらに Th17 細胞はその増殖・維持に IL-23 を要する。

ii) ヒト免疫疾患と Th1 細胞、Th17 細胞

双方のサブセットともに関節リウマチに代表されるヒト免疫疾患の原因の一つであることが証明されており、抗体療法が臨床的に使用され始めている。

我々は厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)ベーチェット病に関する調査研究の分担研究において、ベーチェット病にて①末梢血における Th17 細胞の増加および Th1 細胞の減少、②末梢血ナイーブ CD4⁺T 細胞が、IL-12 の存在下にて Th1 細胞様、IL-23 の存在下にて Th17 細胞様の過反応を示すこと等を発見し、双方の

細胞ともに病態に密接に関連している可能性を提示した。(文献2~5)

iii) RP 血清中 Th1/Th17 細胞関連サイトカイン濃度の検討

本年度は疾患および健常者血清中の IFN γ 、IL-12、IL-17 および IL-23 濃度を観察し、体内での T 細胞分化誘導環境を検討した。

対象は RP6 例、健常者 8 例、疾患コントロールとしてベーチェット病 4 例。それぞれのキットを用い測定した。

RP において Th1 細胞が産生する IFN γ 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)。

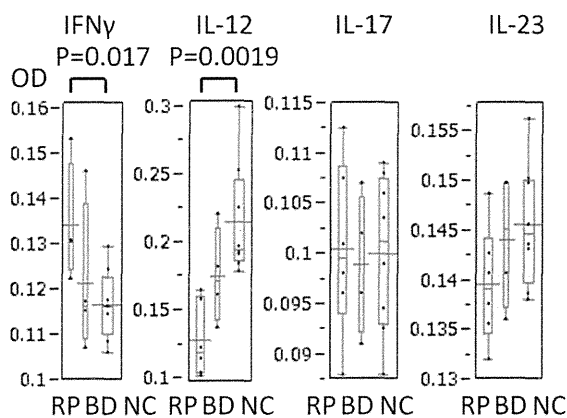


図1 RP、ベーチェット病(BD;疾患コントロール)、健常者(NC)の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

さらにそのIFN γ 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。

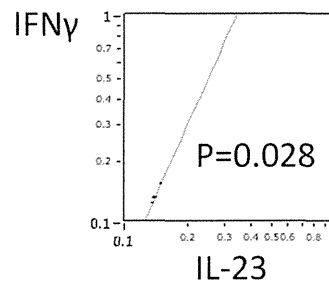


図2 RPにおける血中サイトカイン濃度の相関検討

C. 結語

結果のii)項で記載したように、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を確立しており、今後RPでの詳細な解析を行う。前述のJPA研究班による新患者レジストリ方法と本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ことを今後の目的とする。

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) Shimizu J, Izumi T, Arimitsu N et al (2012) Skewed TGF β /Smad signalling pathway in T cells in patients with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 30:S35-39
- 3) Shimizu J, Takai K, Fujiwara N et al (2012) Excessive CD4+ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- γ in patients with Behçet's disease. Clin Exp Immunol 168:68-74
- 4) Shimizu J, Izumi T, Suzuki N (2012)

Aberrant Activation of Heat Shock Protein 60/65 Reactive T Cells in Patients with Behcet's Disease. Autoimmune Dis. doi:10.1155/2012/105205

- 5) Shimizu J, Kaneko F, Suzuki N (2013) Skewed helper T cell responses to IL12 family cytokines produced by antigen presenting cells and the genetic background in Behcet's Disease. Genet Res Int. doi:10.1155/2013/363859

Ⅲ. 研究成果の発表に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kono T, Arimitsu N, Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Umehara T, Saito A, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Hashimoto T, Tanaka Y, Suzuki N.	Human iPS Cell Derived Neurons with Cortical Motor Neuron Phenotype are Relevant for Functional Recovery of Hemiplegic Mice with Injured Motor Cortex.	St. Marianna Medical Journal	4(2)	31-40	2013
Umehara T, Arimitsu N, Iinuma M, Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Saito A, Kono T, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Moroe Beppu, Suzuki N.	Transplantation of Motor Neurons Derived from Human iPS Cells into Total Transection Model of Spinal Cord Injury in Mice.	St. Marianna Medical Journal	4(2)	21-30	2013
Saito A, Shimizu J, Fujiwara N, Takai K, Arimitsu N, Umehara T, Kono T, Misawa H, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Moroe Beppu, Suzuki N.	IGFII/Akt Signaling Regulates Myocyte Homeostasis in Human Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells.	St. Marianna Medical Journal	4(2)	41-48	2013
Fujiwara N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Saito A, Kono T, Umehara T, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N.	Restoration of spatial memory dysfunction of human APP transgenic mice by transplantation of neurons derived from human iPS cells.	Neuroscience Letters	557	129-134	2013
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	24(1)	129-136	2014

Jun Shimizu, Fumio Kaneko and Noboru Suzuki.	Skewed helper T cell responses to IL-12 family cytokines produced by antigen presenting cells and the genetic background in Behcet's Disease.	Genetics Research International		in press	2014
Hiroki Ueno, Takaaki Hattori, Yuta Kumagai, Noboru Suzuki, Satoki Ueno, and Hitoshi Takagi.	Alterations in the Corneal Nerve and Stem/Progenitor Cells in Diabetes: Preventive Effects of Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment	International Journal of Endocrinology		in press	2014
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	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Title page

Field: Inflammation

Types of manuscript: Full papers

Title: A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan

by

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

Short running title: Airway involvement in relapsing polychondritis (42)

Abstract (247 words)

Relapsing polychondritis (RP) is a multisystem disorder characterized by recurrent inflammation and destruction of cartilage. The aim of this study is to assess the clinical characteristics of patients with RP in Japan, which remain unclear.

A survey was sent to 395 experienced clinicians who worked in Japanese major institutions. The questionnaire was designed to assess patients' profiles, clinical features, diagnosis, treatments and present complications. The response rate was 30.6% and 239 RP patient data were collected.

The average age of onset diagnosis was 52.7 years (range, 3-97) and the male-to-female ratio was 1.1:1. Clinical features of patients with RP in Japan were similar to previous studies. Airway and cardiac involvement, both of which were potentially serious complications of RP, were observed in 119 (49.8%) and 17 patients (7.1 %), respectively. Four patients (1.7%) had myelodysplasia. In addition to oral prednisolone (91.6%), patients received methotrexate (19.7%), cyclophosphamide (12.6%) and cyclosporine (8.4%) with clinical response rates of 64.0%, 66.7% and 73.7%, respectively.

42 patients (17.6%) required and underwent tracheotomy, including 12 patients (5.0%) who were treated with prednisolone only. 22 patients (9.2%) underwent stent placement and/or tracheotomy. The overall mortality rate was 9.0% (22 patients) and respiratory failure and pulmonary infection were the leading causes of death in patients with RP.

Airway involvement of RP was fundamentally progressive and required frequent clinical checks and appropriate intervention with administration of both prednisolone and immunosuppressant. Cardiac involvement of RP was less common in

Japan as compared with that in Western countries.

Key words: Airway involvement, Cartilage, Tracheal collapse, Steroid, Immunosuppressants.

Introduction

Relapsing polychondritis (RP) is an uncommon inflammatory disorder of unknown etiology that affects the cartilage of ear, nose, peripheral joints, and respiratory tract¹⁻⁴. Other proteoglycan-rich tissues such as eye, inner ear, heart, blood vessels, and kidneys are also involved¹⁻⁴. When the visceral is affected by inflammation, RP is a potentially lethal disease.

The epidemiological studies of this disease have been conducted in Caucasian population⁴). The incidence of RP in Rochester, Minnesota is estimated to be 3.5 cases per million populations per year⁵). It seems to occur with equal frequency in all racial groups, but there are very few data available on non-Caucasian populations. Several case series with a decade of RP patient data have been reported from South/North India⁶,⁷) and Singapore⁸).

In 2012, RP Disease Activity Index (RPDAI), a preliminary score for assessing disease activity, was developed by worldwide specialists⁹). Nonetheless, even now, physicians treat patients with RP on the basis of largely empirical evidence because of the lack of large-scale survey and clinical guidelines for the management of patients.

Here, we conducted a survey of 239 patients with RP to outline the current epidemiology, clinical manifestations, management and long-term outcome of RP in Japan.

Subjects and Methods

A Multi-institutional study survey of Japanese major medical facilities was conducted from July to December 2009. All subjects who were sent the questionnaire were informed of the purpose of the study and the responses would be kept confidential. All the authors reviewed the questionnaire.

We performed preliminary survey of clinical experience to treat patients with RP in 1894 Japanese medical facilities on July 1st, 2009, using a surveillance definition as follows: larger bed sizes (+200 or university hospitals) and adequate functions for RP treatments (providing services with eye-throat-nose, respiratory, chest surgery, dermatology, neurology and rheumatology divisions). We also reviewed recent Japanese clinical reports and research articles of RP using web accessible medical literature databases made by US National Library of Medicine, Japan Medical Abstracts Society and Japan University hospital Medical Information Network, and sent the initial survey questionnaire to the authors. Then, a main survey was sent to the 395 physicians who have returned a mail to us that the physicians have been treating or treated at least one patient with RP on August 14th, 2009. The patient data of the survey questionnaire were collected anonymously. This survey was approved by the ethics committee of St. Marianna University School of Medicine.

The questionnaire consisted of 5 sections to assess patients' (a) profiles, (b) clinical features, (c) diagnosis, (d) treatments and (e) present complications. It was summarized in Table 1. We asked the physicians to give us the most current laboratory findings with respiratory function except the titers of anti-type II collagen antibody and pathological findings.

Results

The survey response rate was 30.6% (121 of 395 surveyed physicians) and 239 RP patient data were collected.

Patients' profiles

Patient characteristics in McAdam series¹⁰⁾ and current survey were summarized in Table 2. The male-to-female ratio was 1.13:1 (127 males and 112 females). Uni-modal