

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、治療法の開発に向けた難病研究の推進、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、医療の質の向上、医療体制の整備、の4項目に細分化される。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られる。

## 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

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。

情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。

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。

RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。

RP 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. RPDAl 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

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	

初診時の状況

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

確定診断 年

診断年月日	月 日	✓	確定診断に至る根拠	検査所見(確定診断時)	
			軟骨炎(耳)	CRP	mg/dl
			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 抗体	
有	無		蝸牛・前庭神経障害		U/ml
			関節炎		
			眼病変		
✓	生検(病理組織検査)所見		皮膚病変		
	炎症細胞浸潤主体		心血管病変		
	線維化主体		中枢神経障害		
	その他		腎障害		
			ステロイド・ダブソン治療への反応性		
			その他		

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		プレドニン	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	

現在の状況(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	抗体
	U/ml

現在行っている治療(続き)

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						
部分介助						
完全介助						

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

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

活動性全くなし

最高の活動性

