

## 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、あるいは咳嗽や嚔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、嚔声、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 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF, IFN $\gamma$ , GM-CSF, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , 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 CRP II 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つた。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値の変動が治療に回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 <sup>a</sup> | 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  | <b>0.0403</b> |
| 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 $\alpha$                     | pg/ml | 1.01            | ± 2.86   | N.D.              |          | 0.3506        |
| IL-1 $\beta$                      | 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- $\gamma$                     | 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        |
| $\alpha$ COLII Ab <sup>b</sup>    | 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;  $\alpha$ COLII Ab, anti-type II collagen antibody

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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

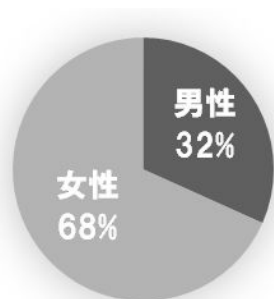


図2 RP患者の発症年齢構成

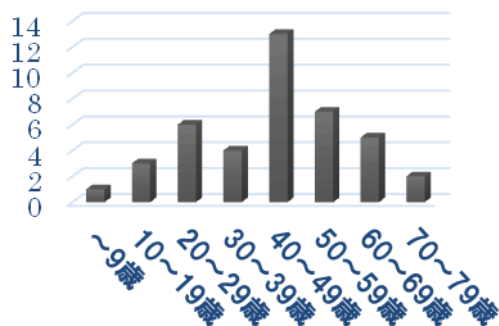
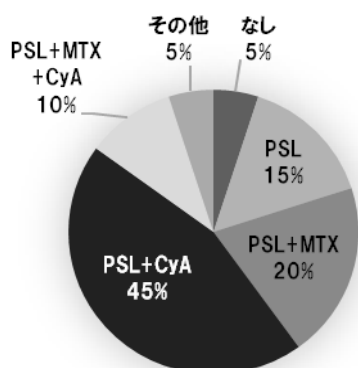
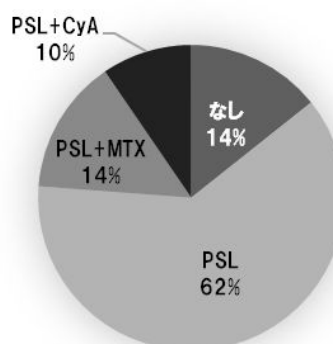


図3 気道病変の有無と現在の治療内容との関連

気道病変のある症例 (N=20)



気道病変のない症例 (N=21)

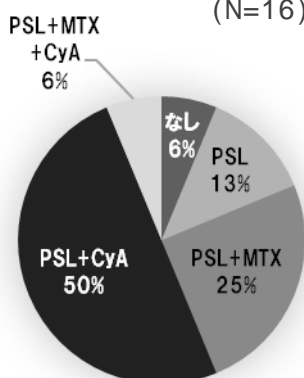


PSL=プレドニゾン、MTX=メトトレキサート、CyA=シクロスポリン

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)

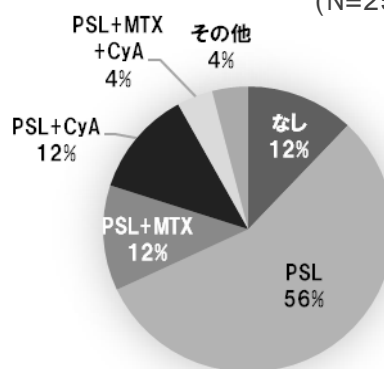


図5 活動性 RP 患者における臨床経過とマーカーの経時的変化の一例

