

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

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 (H26-難治等(難)-一般-080)

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。

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

治性炎症性疾患である。本邦においてのみでなく世界的にも疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための有用性の高い臨床的な指針が作成されていない。その為、一般臨床家には認知度が低いために診断が見過ごされているケースも多い。

気道軟骨病変、中枢神経病変、心血管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、これらの病型に対しての診断、治療法の確立も急務である。

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、本邦の患者実態を明らかにした。

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、原因不明であり、比較的稀な難

重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合は 50%程度におよび、その治療においては、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事が示された。さらに本年度は重症病態である RP 患者における心血管病変の詳細について明らかにすべく、疫学調査を追加した。

ここでの成績は RP の重症度分類の妥当性を評価する上でも、重要な参考所見と考えている。

ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、昨年同様大きく三つに分けられる。

我々は既に RP の重症度を評価する指標として重症度分類試案を提唱しているが、これを裏付ける事を含めて RP の重症病態をさらに詳細にする必要がある。これまでに重症病態として気管・呼吸器病変と中枢神経症状については解析を行いその報告を行った。

本年度は、症例数は少ないものの、発症すると致命的になる場合の多い心血管病変について検討を行う事にした。

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、CCL4/MIP-1、VEGF お

よび MMP-3 を同定して既に報告した。

本年度は Th1 細胞の機能発現に重要なインターフェロン が、感度、特異度の点から RP の疾患活動性を示す臨床検査として応用可能であるのか検討を加えた。

気道病変合併 RP 患者に対しては、文献報告に基づき、ステロイドに各種免疫抑制剤を追加した治療を実施しているが、炎症の制御が困難な場合が多く、より有効性の高い治療薬の開発が急務である。

このような重症 RP 患者の新薬候補として、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプター抗体(トシリズマブ)に着目した。トシリズマブは我が国で開発された抗体製剤で、関節リウマチ等の治療薬として既承認の薬剤であるが、気道病変合併 RP 患者において血清中 IL-6 高値を示す症例を確認しており、またトシリズマブの気道病変合併 RP 患者に対する有効性を示した症例報告もあり、トシリズマブは RP に対する日本発の革新的な治療薬となる可能性が期待される。

iii) 期待される研究成果

本邦 RP 症例の心血管症状の詳細と予後を明らかにすることにより、重症度分類試案の妥当性を評価する事が可能になる。

予備的な成績からは心血管症状を伴う本邦 RP 症例では、その多くが外科的処置を受けていないことが示されており、循環器内科・心臓外科の集学的治療の必要性が示されることが期待できる。

臨床的には、種々の病態において投与中の薬剤が有効であるのか、無効であるのか判断に難渋し、適切な治療が行えない場合が存在する。ことに慢性の気道や呼吸器感染を認める症例での RP 疾患活動性の評価は、多面的な検査と経験に基づき、決め手となる成績なしに判断される場合が存在する。血清インターフ

ェロン は細菌性肺炎などの感染性疾患の影響を排除して RP にほぼ特異的に炎症の程度を反映する事が期待される。

気道病変合併 RP 患者に対してステロイド、免疫抑制薬に加えて、第三の治療法のオプションが提供出来る可能性が高い。

ただし難治性の気道病変合併 RP 患者では気道感染・肺炎を合併していることも多く、バイオ製剤使用のガイドラインを作成して、一般臨床医が使用しやすい環境を整備する。

B. 研究の概要 疫学調査

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で行った疫学調査では、心臓外科などの外科系病院や外科系診療科は含まれていなかった。そこで、全国の日本胸部外科学会心臓血管外科専門医認定修練施設、神奈川県下の主要病院循環器内科に対して平成 26 年 6 月 1 次アンケートを実施。その結果および平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、対象 18 症例に関して 2 次アンケート調査を平成 26 年 10 月より実施中である。

【結果】今回集積された 18 症例の平均年齢 62.2 才。男女比は 3.5:1 で男性に重症心血管病変が多いことが示された。

心血管病変は、心筋梗塞 3 例、狭心症 2 例、心不全 1 例、大動脈瘤/大動脈炎 3 例、大動脈弁/僧帽弁閉鎖不全症 4 例、不整脈 1 例、不明 2 例。現在までに心筋梗塞 2 例、狭心症 2 例、上行大動脈瘤 1 例計 5 症例の 2 次アンケートの結果得た。

その 5 症例の初発症状は全例が耳介軟骨炎にて発症。1 例は気管軟骨炎も存在。併発症状として、上強膜炎を 2 例、無菌性髄膜炎を 1 例、辺縁系脳炎を 1 例、眼窩蜂巣炎を 1 例に認めており、全例が全身性の炎症を伴っ

ていた。

心血管合併症の発症までは初診より平均 2.2 年であった。心筋梗塞 2 例のうち 1 例は CABG(2 枝)を施行しその後安定。1 例は心筋梗塞発症時に死亡。狭心症を伴う RP 患者 2 例は保存的な加療を受け、1 例は安定して経過したが、死亡の転帰(詳細不明、腎不全あり)となった。

疾患活動性をより正確に反映する臨床検査法の検討

(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する事が、現在臨床で一般的な血液検査を補う事が出来るのか検討した。RP において Th1 細胞が産生するインターフェロン 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あることは昨年度、既に報告した。

本年度は RP 患者血清を更に収集して血清インターフェロン の測定症例を増やすことに力を注いだ。現在、新規 9 症例の測定結果をもとに、RP 患者の臨床症状との関連を解析している。

CRP や抗 type II コラーゲン抗体では反映されない IRP の疾患活動性を検出する事が出来るのか、検討中である。

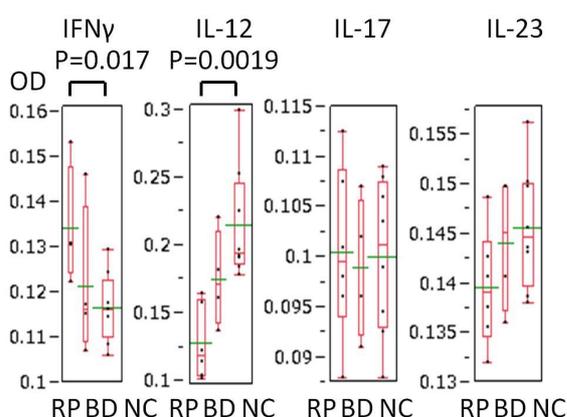


図1 RP、ベーチェット病 (BD; 疾患コントロール)、健常者 (NC) の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

バイオ製剤のRPでの有用性評価のための臨床試験プロトコル作成に向けて
本研究ではこれまで蓄積された臨床情報を活かして、将来ウルトラ・オーファンドラッグ申請することを念頭に、平成 26 年度に気道病変合併 RP 患者に対するトシリズマブの臨床試験プロトコルを検討した。これを基盤にして、平成 27 年度は臨床試験の実施を計画していきたい。

C. 倫理面への配慮

本研究及び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)。臨床検体の収集に際しては、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。

患者情報と患者検体は、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。

D. 結論

心血管病変を合併する RP 患者は男性が優位であり、本邦においても欧米と同様に重症病態

であることが示された。RP 患者血中サイトカインなかでもインターフェロン 濃度の測定が臨床的疾患活動性を反映する可能性がある。

既に症例報告的な様式でバイオ製剤投与の有用性が報告されているが、今後は再発性多発軟骨炎に対するトシリズマブの臨床試験を適切に行う必要があり、プロトコル作成に向けて検討を行った。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological Study. *Inflammation and Regeneration* 34(4):206-208; 2014
- Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 34(3):149-156;2014 2014.9.
- 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* 2014.1. 24(1):129-136. doi: 10.3109/14397595.2013. 852854.
- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. 投稿中.

2. 図書

なし

3. 学会発表

なし

G. 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