厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
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心血管病変の検討－

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 人程度と推察される。

呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすいが、特に心血管病変の制御は困難であることが知られている。今回我々はRP心血管病変につき多施設アンケート調査を行った。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ので予備的に報告する。

A.研究目的

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。

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。

ii) 本年度研究の目的

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。

iii) 期待される研究成果

RP 患者の予後の明確化と重症度判定基準の妥当性を評価できるようになる。

B. 研究の概要

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月より実施継続ある。
【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。

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. 結語

RP心血管病変は本邦においても予後不良であった。これらの症例の多くは積極的な外科的治療を受けることがなく、発症時より全身炎症所見を伴う重症例が多いと推察された。

E. 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, OkazakiT, 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.

G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし