

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
Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.	Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan.	Rheumatology	55(3)	583-584	2016
鈴木 登.	新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類、再発性多発軟骨炎.	リウマチ科	54(1)	60-66	2015
鈴木 登.	再発性多発軟骨炎の最新の知見.	皮膚病診療	37(9)	828-834	2015
Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.	Cutaneous Manifestations of Patients with Relapsing Polychondritis: an association with extracutaneous complications.	Clinical Rheumatology	35	781-783	2016
鈴木 登.	関節症から全身性疾患を診る 再発性多発軟骨炎.	リウマチ科	55(2)	203-208	2016

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Rheumatology 2016;55:583–584

doi:10.1093/rheumatology/kev320

Advance Access publication 10 September 2015

Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan

Rheumatology key message

- Cardiac involvement was one of the major determinants of disease severity in Japanese relapsing polychondritis patients.

SIR, Relapsing polychondritis is a relatively rare disease, exhibiting swelling of the ear, destruction of the nose, fever and arthritis [1]. Tracheobroncheal involvement is potentially lethal, via occlusion [2]. Cardiac complications of relapsing polychondritis have begun to attract increasing attention because it is the second most frequent cause of mortality in this disease [3–5].

We conducted a large-scale epidemiological study in Japan [2] and revealed a high mortality rate in relapsing polychondritis patients with cardiac involvement. We reanalysed the data for cardiac involvement in patients with relapsing polychondritis.

A multi-institutional study survey of Japanese major medical facilities was conducted from July to December 2009 in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan [2, 6]. Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of St Marianna University Hospital for the original epidemiological study [2] and our current reanalysis. All subjects being sent the questionnaire were informed of the purpose of the study and that the responses would be kept confidential. All authors reviewed the questionnaire responses.

We obtained the responses from 121 facilities, and clinical information for 239 relapsing polychondritis patients was compiled. The average age of diagnosed onset was 52.7 years old (range 3–97), and the male-to-female ratio was 1.1:1 (127 males and 112 females) [2].

Biopsies were performed in 228 patients (95.4%), and histological confirmation of relapsing polychondritis was obtained for 138 patients (57.7%). Auricular and nasal chondritis were indicated in 187 patients (78.2%) and 94 patients (39.3%), respectively, during follow-up. One hundred and twenty patients (50%) showed airway involvement. Forty-nine patients (20.5%) suffered from upper-airway collapse, and 42 patients (17.6%) underwent tracheotomy.

Among 239 relapsing polychondritis patients, 17 cases (7.1%) developed cardiac involvement. The mean age and

mean age of onset of those with cardiac involvement was 72 and 65 years old, respectively, suggesting that cardiac involvement developed later than other relapsing polychondritis symptoms (Table 1).

The ratio of men to women was 3.25 to 1, and thus men predominantly developed cardiac symptoms. Relapsing polychondritis patients with cardiac involvement were diagnosed with the diagnostic criterion [7] accompanying the histological confirmation (all, auricular chondritis) in 8 patients (53% of the 15 patients who had histological examinations). When a cardiovascular symptom is the first symptom appeared in the relapsing polychondritis patients, it is difficult to reach the final diagnosis of relapsing polychondritis. It is possible that the prevalent rate of cardiovascular symptoms is underestimated in Japan. In the literature, cardiac involvement is reported to be 6–23% in patients with relapsing polychondritis, almost comparable with that of Japan [5].

Differential diagnosis of cardiovascular complications due to relapsing polychondritis as opposed to being of atherosclerosis/ageing origin was not completely clear from this type of epidemiological study. A logistic regression analysis was used for common cardiac risk factors (diabetes, hypertension, hyperlipidaemia and ageing), and older age was found to be associated with the cardiac involvement of relapsing polychondritis patients ($P < 0.01$).

Japanese relapsing polychondritis patients developed myocardial infarction/angina pectoris (6 cases out of 239 cases, 2.5%), valvular heart diseases (5 cases, 2.1%) and aortic aneurysm/aortitis (3 cases, 1.7%) (Table 1). Valvular heart diseases included three cases of mitral regurgitation (MR) and two cases of aortic regurgitation (AR). It was reported that MR and AR occurred in ~2–6% of the patients [1, 5]. CNS (29% in patients with cardiac involvement vs 8.1% in those without cardiac involvement), external ear (100% vs 76%) and kidney (35% vs 6.7%) complications were significantly more frequent in relapsing polychondritis patients with cardiac involvement (Table 1).

Our survey revealed that the relapsing polychondritis death rate in Japan was 9.2% [2]. When we focused on relapsing polychondritis with cardiac involvement, 6 cases had died out of 17 cases; accordingly, the death rate was 35%. One death was directly associated with acute myocardial infarction (54-year-old male), and one patient (77-year-old female) with recurrent angina and MR died of heart failure. A 77-year-old male patient with AR died of cerebral haemorrhage and an 84-year-old patient died of pneumonia. One patient (61-year-old female) with chronic heart failure died suddenly from an unidentified cause.

Even though complete heart block, aortic valve rupture and acute aortic insufficiency have been reported as fatal cardiovascular complications [1, 5], we did not obtain

TABLE 1 Characteristics of relapsing polychondritis patients with cardiac involvement, in Japan

	Patients without cardiac involvement (n = 222)		Patients with cardiac involvement (n = 17)	
Profile				
Male:female ratio, n	114:108		13:4 ^a	
Mean age (range), years	56 (6–104)		72 (43–103)	
Mean age of disease onset (range), years	51 (3–97)		65 (10–84)	
Disease duration (range), years	5.7 (1–27)		7.8 (1–33)	
Mortality rate (%)	6.7		35 ^a	
Clinical features	Number of patients (% in each group)			
	Onset	Follow-up	Onset	Follow-up
Cardiac	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (100)
Neurological	7 (3.2)	18 (8.1)	0 (0)	5 (29) ^a
External ear	125 (56)	169 (76)	11 (65)	17 (100) ^a
Internal ear	8 (3.6)	60 (27)	1 (5.9)	5 (29)
Nasal	5 (2.3)	88 (40)	0 (0)	5 (29)
Airway	41 (17)	109 (46)	0 (0)	10 (59)
Ocular	18 (7.5)	99 (41)	4 (24)	11 (65)
Articular	13 (5.4)	85 (36)	2 (12)	8 (32)
Kidney	0 (0)	16 (6.7)	0 (0)	6 (35) ^a

^aChi-square tests were conducted to compare percentage of each symptom or factor of the two groups. $P < 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference. n: number.

such information in this Japanese study. The life expectancy of relapsing polychondritis patients in Japan at age 50 was ~14.3 years (calculated by a modified Chiang method) and that of all Japanese adults at age 50 was 34.8 years in 2014.

Further studies are needed to disclose the entire clinical picture of relapsing polychondritis patients with cardiac involvement [8]. The conventional treatment, using steroids and immunosuppressants, was not fully satisfactory for them. We need to study whether biologic agents such as anti-TNF and anti-IL6 receptor antibodies are beneficial for cardiac symptoms in patients with relapsing polychondritis. In conclusion, 7.1% of Japanese patients with relapsing polychondritis developed relatively severe cardiac involvement; cardiac involvement appeared to be a major determinant of disease severity in patients with relapsing polychondritis in Japan.

Funding: This work and the original epidemiological study were supported in part by Grants-in-Aid from the Research Committee of Rare Disease, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

Jun Shimizu^{1,2}, Hiroshi Oka³, Yoshihisa Yamano^{1,2}, Kazuo Yudoh^{1,2} and Noboru Suzuki^{1,2}

¹Institute of Medical Science, ²Department of Immunology and Medicine, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki and ³Rheumatic Disease Center, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Hachioji, Tokyo, Japan
Revised version accepted 3 August 2015

Correspondence to: Noboru Suzuki, Department of Immunology and Medicine, St Marianna University School of

Medicine, Sugao 2-16-1, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan. E-mail: n3suzuki@marianna-u.ac.jp

References

- Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S *et al.* Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:384–95.
- Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflamm Regen* 2014;34:149–56.
- Dib C, Moustafa SE, Mookadam M *et al.* Surgical treatment of the cardiac manifestations of relapsing polychondritis: overview of 33 patients identified through literature review and the Mayo Clinic records. *Mayo Clin Proc* 2006;81:772–6.
- Del Rosso A, Petix NR, Pratesi M, Bini A. Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:840–4.
- Gergely P Jr, Poór G. Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:723–38.
- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: an epidemiological study. *Inflamm Regen* 2014;34:206–8.
- McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976; 55:193–215.
- Arnaud L, Devilliers H, Peng SL *et al.* The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012;12: 204–9.

特集

新たな難病対策に向けて—診断基準, 重症度分類

再発性多発軟骨炎*

鈴木 登**

Key Words : chondritis, ear, nose, bronchial stenosis, inflammation

はじめに

再発性多発軟骨炎relapsing polychondritis (RP)は, 1923年にはじめて報告された, 外耳の腫脹, 鼻梁の破壊, 発熱, 関節炎を呈する, 全身の軟骨組織特異的に慢性かつ再発性の炎症をきたす比較的稀な難治性疾患である。軟骨の炎症が基本であるが, 必ずしも軟骨細胞が存在しない部位にも炎症が認められる場合があるので, 注意が必要である。

疫学

①アメリカからは人口100万人あたり3.5人と報告されている。われわれの全国主要病院より行った疫学調査(アンケート回収143通, 回収率29.5%, 合計症例239例)¹⁾²⁾と人口動態をかんがみるとおおよそ400~500人と推定される。

われわれの調査では, 発症年齢は3歳から97歳まで広範囲に及び, 平均発症年齢は53歳, 男女比はほぼ1である。

②生存率は以前の報告(1986年)では, 10年生存率55%とされていた。最近の欧米の報告(1998年)では, 8年生存率94%であった。われわれの調査では報告症例の中の9%が死亡していた

ことから, 90%以上の生存率と推定している¹⁾。

病因・病態

原因不明で, 現在でもその希少性も災いし, 原因解明が進まず治療法もコンセンサスがない。血液疾患や膠原病との合併もしばしば認め, 病態の複雑さが推定される。自己免疫の関与も考えられている³⁾。

症状(表1)

RPは間欠的かつ進行性に, 軟骨の炎症を起こす。炎症は, 耳介, 鼻柱, 強膜, 心臓弁膜部の弾性軟骨, 軸骨格関節における線維軟骨, 末梢関節および気管の硝子軟骨などのすべての軟骨で起こりうる。

特有の症状としては, 軟骨に一致した疼痛, 発赤, 腫脹であり, 特に鼻根部や耳介の病変は特徴的である。初発症状としては耳介の軟骨炎が最も多い。軟骨炎は自然にあるいは治療により軽快するが, 名前が示すように再発を繰り返し, 耳介や鼻の変形をもたらす。

炎症発作時の症状は, 軟骨部の発赤, 腫脹, 疼痛であるが, 重症例では発熱, 全身倦怠感, 体重減少もみられる。表1にMcAdamによる調査と, われわれの調査による症状の特徴をまとめた¹⁾⁴⁾⁵⁾。

突然の難聴やめまいを起こすこともある。多発関節炎もよく認められる。関節炎は通常, 移動

* Relapsing polychondritis.

** Noboru SUZUKI, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学[〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1]; Department of Immunology and Medical Zoology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, JAPAN

表1 本邦再発性多発軟骨炎の特徴

RPの特徴	McAdam (n = 159)		本邦 (n = 239)	
男女比	83 : 76		127 : 112	
平均年齢			57 (range 6 ~ 104)	
発症年齢	44		53 (range 3 ~ 97)	
罹患期間 年			5.3 (range 1 ~ 33)	
	発症時	全経過	発症時	全経過
外耳	26	89	57	78
内耳	6.4	46	3.8	27
鼻軟骨	13	72	2.1	39
気道	14	56	17	50
喉頭				20
気管気管支				41
眼	14	65	9.2	46
結膜炎				15
胸膜炎				26
ブドウ膜炎				11
関節炎	23	81	6.2	39
皮膚症状		17		13
心血管病変		24		7.1
中枢神経病変			2.9	9.6
腎病変				6.7
骨髄異形成症候群				1.7

性で、左右非対称性で、骨のびらんや変形を起こさないとされる。

彼我の差異はあまり認めないが、他の大規模レポートも参考にすると本邦では関節軟骨炎と心・血管系障害の頻度が低い印象がある⁴⁾⁶⁾。

喉頭、気管、気管支の軟骨病変によって嚔声、窒息感、喘鳴、呼吸困難などさまざまな症状をもたらす。あるいは気管や気管支の壁の肥厚や狭窄は無症状のこともあり、逆に二次性の気管支炎や肺炎を伴うこともある。気道閉塞を生じる場合には救急の対応が必要になる場合がある。

呼吸器症状は、しばしば生命予後を決定する。呼吸器症状を伴って発症する症例は全体の2割にも満たない。呼吸器症状を伴わずに発症する症例の全経過での気管切開率が20%程度であるのに対して、呼吸器症状初発例では80%以上に気管切開を要するようになると報告されている。

本邦においては、検討した239症例のうちで気道病変は119例(49.8%)に認められた。気管・気管支の病変は81例、喉頭軟骨炎は41例であった。すなわち、RPではほぼ半数の症例が気道病変を持つことが明らかになった。

呼吸器症状は気道狭窄によって上記の症状が引き起こされるが、狭窄にはいくつかの機序が存在する。炎症による気道の肥厚、炎症にひき続く気道線維化、軟骨消失に伴う吸・呼気時の気道虚脱、両側声帯麻痺などである。気道狭窄と粘膜機能の低下はしばしば肺炎をひき起こし、死亡原因となる。

炎症時にはしばしば気道過敏性が亢進しているため、気管支喘息との鑑別を要することがある。この場合には、吸引、気管支鏡、気切、気管支生検などの処置はすべて死亡の原因となるため、気道を刺激する処置は最小限に留めるべきである。一方で、気道閉塞の緊急時には気切および気管チューブによる呼吸管理が必要になる。

生命予後の決定因子としては気道病変に加えて心・血管系症状がある。大動脈弁閉鎖不全や僧帽弁閉鎖不全などの心臓弁膜症、動脈瘤などの大動脈病変を伴うことがあり、重症になる場合がある。

他の症状とは異なり心・血管系症状においては、無症状に進行することも多く積極的な検索が望まれる⁷⁾。自覚的に心臓血管系の症状はなくとも、定期的な心臓の超音波検査が勧められる。

日本語版再発性多発軟骨炎疾患活動性評価票

医師名 _____

評価日 _____

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。

<p>点数 全身症状</p> <p>2 <input type="checkbox"/> 発熱(38度以上)</p> <p>1 <input type="checkbox"/> リウマチ様症状</p> <p>1 <input type="checkbox"/> 関節炎</p> <p>軟骨炎</p> <p>3 <input type="checkbox"/> 胸骨柄軟骨炎</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 胸鎖軟骨炎</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 肋軟骨炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 耳介軟骨炎(片側または両側)</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 鼻軟骨炎</p> <p>眼症状</p> <p>5 <input type="checkbox"/> 上強膜炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 強膜炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> ぶどう膜炎</p> <p>11 <input type="checkbox"/> 角膜潰瘍</p> <p>14 <input type="checkbox"/> 網膜血管炎</p> <p>生化学</p> <p>3 <input type="checkbox"/> CRP(2.0mg/dl以上)</p> <p>内耳機能障害</p> <p>8 <input type="checkbox"/> 感音難聴</p> <p>12 <input type="checkbox"/> 前庭機能障害</p>	<p>点数 皮膚・腎症状</p> <p>3 <input type="checkbox"/> 紫斑</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 血尿</p> <p>6 <input type="checkbox"/> 蛋白尿</p> <p>17 <input type="checkbox"/> 腎不全</p> <p>心血管症状</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 心膜炎</p> <p>16 <input type="checkbox"/> 大型そして/または中型血管障害</p> <p>17 <input type="checkbox"/> 心筋炎</p> <p>18 <input type="checkbox"/> 急性大動脈弁または僧帽弁不全</p> <p>神経症状</p> <p>12 <input type="checkbox"/> 運動または感覚運動神経障害</p> <p>22 <input type="checkbox"/> 脳炎</p> <p>呼吸器症状</p> <p>14 <input type="checkbox"/> 呼吸器軟骨炎(喉頭、気管、気管支)</p> <p>14 <input type="checkbox"/> 急性呼吸不全を伴わない</p> <p>24 <input type="checkbox"/> 急性呼吸不全を伴う</p> <p>その他の症状 症状の詳細</p>
--	---

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示してください。

活動性全くなし
最強の活動性

表3 日本語版再発性多発軟骨炎疾患活動性評価票

疾患活動性と重症度分類

多彩な症状を持つRPでは診断後においても、その疾患活動性を評価することは簡単ではない。われわれはパリにある French reference center for rare auto-immune diseases の Laurent ARNAUD 博士を中心とした国際多施設共同研究を行い、RPの疾患活動性を評価する指標としてRPDAI¹⁰⁾を提唱した。このインデックスの作成の詳細は原著を参照していただく必要があるが、各国の専門家がそれぞれの意見を自由に述べた

後に、意見交換を繰り返して合意を形成して活動性評価ツールとしてのRPDAIを作成した。

具体的にはRPの疾患活動性を評価することを前提として次の操作を行った。まず、それぞれ症状がどの程度の活動性を反映している場合が多いか、実際の患者での経験をもとにそれぞれが自ら考える点数付けを行った。

たとえば、複数の専門家が関節炎を持つ患者では、活動性に対する評価は何点と考えるか報告し、それらを持ちより検討の後コンセンサスを得て、関節炎は最終的に1点となった。一方、脳

表2 再発性多発軟骨炎の診断基準

<p>マックアダムの診断基準 (McAdam's criteria)</p> <p>以下の3つ以上が陽性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 両側性の耳介軟骨炎 ・ 非びらん性, 血清陰性, 炎症性多発性関節炎 ・ 鼻軟骨炎 ・ 眼炎症: 結膜炎, 角膜炎, 強膜炎, 上強膜炎, ぶどう膜炎 ・ 気道軟骨炎: 喉頭あるいは気管軟骨炎 ・ 蝸牛あるいは前庭機能障害: 神経性難聴, 耳鳴, めまい <p>生検(耳, 鼻, 気道など)による病理学的診断は, 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</p>
<p>ダミアニの診断基準 (Damiani's criteria)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) McAdam's の基準で3つ以上が陽性の場合には必ずしも組織学的な確認は必要ない 2) McAdam's の基準で1つ以上陽性で, 確定的な組織所見が得られる場合 3) 軟骨炎が解剖学的に離れた2か所以上で認められ, それらがステロイド/ダブソン治療に反応して改善する場合

外科的な手術が望ましい場合もあるが, 軟骨炎のために必ずしも成功率は高くないとされる。

脳梗塞, 脳出血, 脳炎, 髄膜炎などの中枢神経障害も稀ならず認め, 集中治療が必要となる⁸⁾。

眼症状としては, 強膜炎, 上強膜炎, 結膜炎, 虹彩炎, 角膜炎を伴うことが多い。稀には視神経炎をはじめ, より重症な眼症状を伴うこともある。

皮膚症状には, 口内アフタ, 結節性紅斑, 紫斑などが含まれる。

稀に腎障害および骨髄異形成症候群・白血病を認め重症化する。

RPの特徴として, 時間経過とともに, または治療によって炎症はしだいに治まるが, 再発を繰り返し, 徐々にそれぞれの臓器の機能不全症状が強くなる。

炎症所見が弱い症例において臓器機能不全に伴う症状から発症した場合には診断はきわめて困難となる。RPでは関節リウマチや全身性エリテマトーデスをはじめとする膠原病や全身性血管炎などを合併することがある。

診 断

〔診断基準〕

現在でも診断基準にはMcAdamの診断基準(1976年表2)⁴⁾やDamianiの診断基準(1979年)⁹⁾が用いられている。いずれも, 臨床所見の有無を中心としたものである。実際上は, ①両側の耳介軟骨炎, ②非びらん性多関節炎, ③鼻軟骨炎, ④結膜炎, 強膜炎, ぶどう膜炎などの

眼の炎症, ⑤喉頭・気道軟骨炎, ⑥感音性難聴, 耳鳴り, めまいの蝸牛・前庭機能障害, の6項目の3項目以上を満たす, あるいは1項目以上陽性で, 確定的な組織所見が得られる場合に診断される。

一部ではあるが重症例が存在するので, 診断を確定する目的で, 病変部の生検(バイオプシー)を行い, 組織学的に軟骨組織周囲への炎症細胞浸潤を認めることを確認することが望ましい。気道炎症を悪化させる可能性を考慮すると, 気管の生検は可及的に避け, 他の部位の生検を優先する。

病変部の生検によって特異的な所見が得られるかは, 生検のタイミングも重要である。現在ではRPの診断を確定する場合には生検所見が必須といたいところであるものの, 疑いない症状(症状の組み合わせ)を示している患者でも生検時に軟骨の炎症所見が得られない場合もあり, 診断基準を用いる必要性がここにある。

治療方針を決定する前に, たとえ軽症例のようにみえても, 気道や肺, 心臓, 中枢神経系などの臓器病変の検索を十分に行う必要がある。全身の検索による臓器病変の程度, 組み合わせにより重症度を判定して適切な治療方針を決定することが必要である。重症度の判定基準にコンセンサスはないが, 以下に述べる relapsing polychondritis disease activity index (RPDAI) (表3)¹⁰⁾を基本にした試案(表4)をわれわれは提唱している。

炎や急性呼吸不全を示す患者は、同じプロセスを経てそれぞれ22点や24点の高点数を与えられている。

RPDAI そのものについても、今後実際の症例を対象に前向き試験でその有用性を多面的に評価する必要があるものの、われわれは現時点では以下の根拠によりRPDAIを基盤に次に示す重症度分類を試案として提唱している。原著では、RPにおける医師の活動性に対する評価 physician's global assessment (PGA) はRPDAIによく相関することが示されている(図1, 文献¹⁰⁾より一部改変し引用, 日本語に翻訳)。

原著の補足資料Appendix Dには疾患活動性のPGAを構成するそれぞれの項目(症状)がどの程度疾患活動性に影響しているかが示されている。これらに基づきRPDAIのそれぞれの症状に対する重み付け(点数の差異)が重症度評価に流用できることが支持される。

われわれの提唱する重症度分類を概説する。致死的になりうる心血管, 神経症状, 呼吸器症状のあるものは、その時点で重症と考える。腎不全, 失明の可能性を持つ網膜血管炎も重症と考える。それ以外は症状検査所見の総和で重症度を評価している。総合計が13点以上を重症, 8点以上を中等症, それ以下を軽症と判定する。

診断と重症度判定に必要な検査

RPの診断に特異的な検査は現時点では存在しないので、診断基準を基本として、臨床所見, 血液検査, 画像所見, および軟骨病変の生検の総合的な判断によって診断がなされる。生命予後を考慮すると、気道病変, 心・血管系症状および中枢神経系の検査は必須である。

1. 血液検査所見

特異的なものが乏しいが、炎症状態を反映して血沈, CRPが上昇し, 正球性正色素性貧血を認めることがある。自己免疫疾患としての特徴を有し, ~50%が抗type IIコラーゲン抗体陽性, 22~66%が抗核抗体陽性(homogeneous or speckled pattern), 約16%がリウマチ因子陽性, 一部で抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性となる。慢性炎症に伴う所見以外に特異的な血液検査所見はないが, TREM-1, MCP-1, MIP-1beta,

表4 RP重症度分類(試案)

全身症状	2 <input type="checkbox"/> 発熱(38度以上)
リウマチ様症状	1 <input type="checkbox"/> 関節炎
軟骨炎	4 <input type="checkbox"/> 胸骨柄, 胸鎖, 肋軟骨炎 9 <input type="checkbox"/> 耳介軟骨炎(片側または両側) 9 <input type="checkbox"/> 鼻軟骨炎
眼症状	9 <input type="checkbox"/> 上強膜炎, 強膜炎, ぶどう膜炎 11 <input type="checkbox"/> 角膜潰瘍 14 <input type="checkbox"/> 網膜血管炎
生化学	3 <input type="checkbox"/> CRP(2.0 mg/dl以上)
内耳機能障害	8 <input type="checkbox"/> 感音難聴 12 <input type="checkbox"/> 前庭機能障害
皮膚・腎症状	3 <input type="checkbox"/> 紫斑 6 <input type="checkbox"/> 血尿, 蛋白尿 17 <input type="checkbox"/> 腎不全
以上のスコアで採点	
軽症	1~8
中等症	8~13
重症	13~
以下の症状が存在する場合は重症	
心血管症状(心膜炎, 心筋炎, 弁膜症および血管炎を含む何らかの血管障害)	
神経症状(末梢神経障害, 中枢神経症状)	
呼吸器症状(呼吸不全の有無は問わない)	
中等症以上は間接的にでも専門医の管理が望ましい 重症で未受診者はただちに専門医受診を要する	

IL-8の上昇が認められる¹¹⁾¹²⁾。

2. 気道病変の評価

気道病変の有無や程度に関する検査は、病状を把握し治療方針を決定するために重要である。臨床的には気道症状がなくても、検査で病変の存在が判明する場合もある。呼吸機能検査と、吸気時・呼気時の胸部CT検査の施行は最低限施行することが望まれる。

(1)呼吸機能検査

スパイロメトリー, フローボリュームカーブでの呼気気流制限の評価(気道閉塞・虚脱による一秒率低下, ピークフロー低下など)。

(2)胸部X線検査

気管・気管支狭小化, 無気肺, 気管・喉頭軟骨の石灰化など。

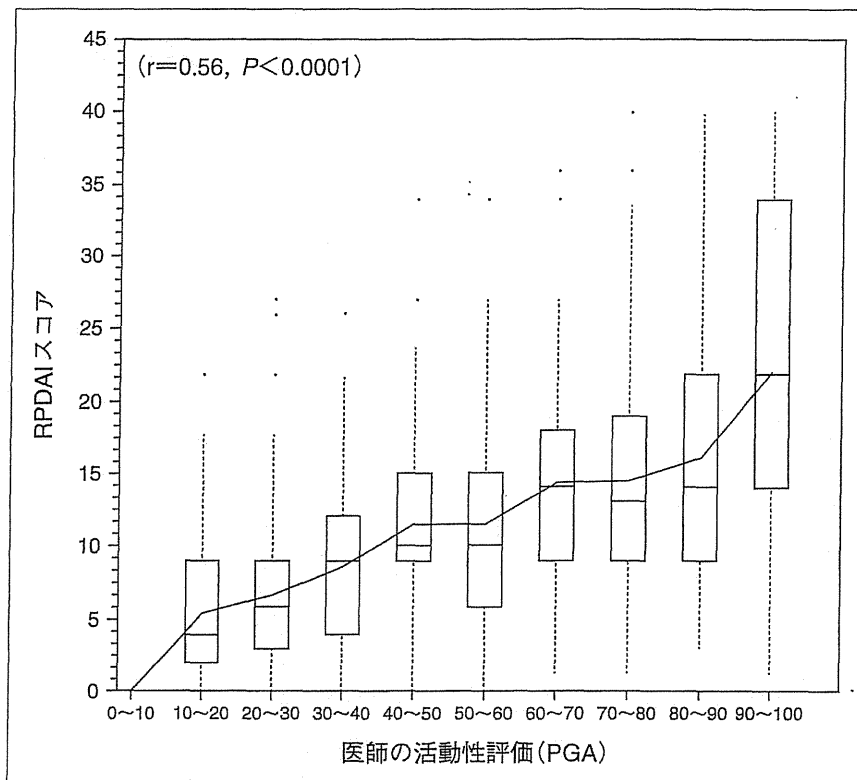


図1 再発性多発軟骨炎疾患活動性評価 (RPDAI) と医師の活動性評価 (PGA) の相関 (文献¹⁰⁾より一部改変し、引用)

(3) 胸部 CT 検査

気道狭窄, 気道壁の肥厚, 軟骨石灰化など.

肺野 3D-CT はより有用である. 吸気時のみでなく呼気時にも撮影すると病変のある気管支は狭小化がより明瞭になり, 病変のある気管支領域は含気が減少するので肺野のモザイク・パターンが認められる¹³⁾.

(4) 胸部 MRI

特に T2 強調画像で気道軟骨病変部の質的評価に有用で炎症と線維化や浮腫との区別が可能である. MRI 所見は CT に比較し軟骨局所の炎症, 浮腫をよりよく描出する.

(5) 気管支鏡検査

上記の検査で異常が確認され, 呼吸器症状 (喘鳴, 呼吸困難など) を呈する症例において, さらに詳細に検討する必要がある場合に施行する. RP 患者は気道過敏性が亢進しているため, 検査中や検査後に症状が急変することも多く, 周到な準備の上, できれば緊急時の対応ができる施設で施行することが望ましい.

(6) 気管支腔内超音波検査法 (endobronchial ultrasonography; EBUS)

軟骨病変の程度や炎症による浮腫性変化などを評価できる. EBUS で気管支壁は層状構造にみえ, 第 3~5 層は気管支軟骨に相当し, この軟骨層が特徴的な所見を呈する. 炎症で浮腫状に厚くなったり, 薄くなり消失したり, 厚さが不均一になったりしている. これは他の疾患による気道病変との鑑別にも役立つ.

3. 心血管病変の評価

大動脈瘤や心臓弁の異常は, 特に無症状であることが多いので, 症状がなくても, 心電図と心エコーの検査を施行し, 大動脈の病変が示唆される症例ではさらに CT, MRI による検査の施行が望まれる.

① 心電図 (不整脈の検出).

② 心エコー (弁膜症の評価, 心機能の評価など).

③ 胸部 MRI (大動脈の拡張, 動脈瘤の有無など).

4. 中枢神経系

われわれの調査では RP の約 10% に中枢神経

症状が出現し、その死亡率は17.9%である⁸⁾。これらの症例をどのようにマネジメントしていくかは今後の課題であるが、MR, CT, 脳波検査などを積極的に行い、中枢神経病変の有無は明らかにしておく必要がある。

予 後

免疫抑制薬の使用や外科的手技の進歩により予後は改善されつつある。なかでも気道病変を持つ患者には積極的な免疫抑制薬の使用が考慮されるべきである¹⁾。われわれの疫学調査¹⁾によると、全患者中4.6%は症状がすべて解消された状態を維持している。さらに66.5%の患者は病勢がコントロール下にあり、合計で71.1%の患者においては治療に対するなんらかの反応がみられている。

一方、13.4%の患者においては治療は限定的効果を示したのみであり、3.8%の患者では病態悪化または再発がみられた。

9.0%の患者が死亡しており、その内訳は呼吸不全(36%)、肺炎(18%)、心血管病(9%)、脳血管障害(9%)、自殺(5%)、骨髄異形成症候群(5%)、白血病(5%)、不明(9%)となっている。

今後は、重症度分類の有用性を評価し、それに基づいた標準化された治療プロトコルの確立が望まれる。

文 献

- 1) Oka H, Yamano Y, Shimizu J, et al. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 2014 ; 34 : 149.
- 2) 岡 寛, 山野嘉久, 遊道和男, ほか. 再発性多発軟骨炎の全国疫学調査. *リウマチ科* 2010 ; 44 : 381.
- 3) Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 114.
- 4) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis : prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976 ; 55 : 193.
- 5) 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業, 平成24~25年度 総合研究報告書 研究代表者鈴木 登. 2014.
- 6) Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polychondritis : a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002 ; 31 : 384.
- 7) Dib C, Moustafa SE, Mookadam M, et al. Surgical treatment of the cardiac manifestations of relapsing polychondritis : overview of 33 patients identified through literature review and the Mayo Clinic records. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 772.
- 8) Suzuki N, Shimizu J, Oka H, et al. Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan : An epidemiological study. *Inflammation and Regeneration* 2014 ; 34 : 206.
- 9) Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis. Report of ten cases. *Laryngoscope (St. Louis)* 1979 ; 89 : 929.
- 10) Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, et al. The Relapsing polychondritis disease activity index : development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012 ; 12 : 204.
- 11) Sato T, Yamano Y, Tomaru U, et al. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 129.
- 12) Stabler T, Piette JC, Chevalier X, et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3663.
- 13) Matsushita S, Matsuoka S, Yamashiro T, et al. Quantitative computed tomography assessment of air trapping in relapsing polychondritis : correlations with spirometric values. *J Comput Assist Tomogr* 2014 ; 38 : 968.

* * *



再発性多発軟骨炎の最新の知見

鈴木 登*

Key words

軟骨細胞, 再発, 炎症, 耳介, 気道

はじめに

再発性多発軟骨炎relapsing polychondritis (RP)は、全身の軟骨組織特異的に慢性かつ再発性の炎症をきたす比較的まれな難治性疾患である。1923年に初めて報告されていて、外耳の腫脹、鼻梁の破壊、発熱、関節炎を呈することが典型的であるが、必ずしも軟骨細胞が存在しない部位にも炎症・病変が認められる場合があり、多彩な症状を示すので注意が必要である。実際、軟骨病変以外の症状で初発したRP症例を診断するのは極めてむずかしい。

平成21年度に厚生労働省の調査研究事業としての研究奨励分野に再発性多発軟骨炎の調査研究班が採択されたことにより全国レベルで研究が進展している¹⁻⁵⁾。ここでは、当該研究班の成果を踏まえてRPの活動性の評価法relapsing polychondritis disease activity index (RPDAI)⁶⁾と重症度分類の試案など最新の知見を紹介する。

I. 疫学

RPは米国からは人口100万人当たり3.5人と報告されている⁷⁾。われわれの全国主要病院より行った疫学調査(アンケート回収143通、回収率29.5%、合計症例239例)と、人口動態を鑑みるとおおよそ400~500人と推定される¹⁾。

本邦では、発症年齢は3~97歳まで広範囲に及

び、平均発症年齢は53歳、男女比はほぼ1である。生存率は1986年の報告では、10年生存率55%とされていた。その後の報告(1998年)では、8年生存率94%と報告されている。われわれの調査では報告症例のなかの9%が死亡していたことから、90%以上の生存率と推定している^{1,2,7,8)}。

II. 病因・病態

原因不明で、現在でも、その希少性も災いし、原因解明が進まず治療法もコンセンサスがないう。血液疾患や膠原病との合併もしばしば認め、病態の複雑さが推定される。軟骨中のtype II コラーゲンに対する自己抗体の存在などから自己免疫の関与も考えられている⁸⁾。RPの特徴として、時間経過とともに、または治療によって炎症は次第に治まるが、再発を繰り返す、徐々にそれぞれの臓器の機能不全が強くなる。

病名が示すようにRPは間欠的かつ進行性に、軟骨の炎症をおこす。炎症は、耳介、鼻柱、強膜、心臓弁膜部の弾性軟骨、軸骨格関節における線維軟骨、末梢関節および気管の硝子軟骨等のすべての軟骨でおこりうる。炎症発作時の症状は、軟骨部の発赤、腫脹、疼痛であるが、重症例では発熱、全身倦怠感、体重減少もみられる。また、各軟骨間で発症頻度が異なる。表1にMcAdamによる調査と、われわれの調査による症状の特徴をまとめ

Title: Relapsing polychondritis

*Suzuki, Noboru (教授) 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科免疫学(〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1)

た^{1,2,9)}.

これまでの欧米からの報告によれば、患者の17～38%に皮膚症状を認めるとされている。白血球破砕性血管炎、結節性紅斑、皮下脂肪組織炎、蕁麻疹、多形性紅斑、乾癬、肉芽腫、脱毛症、爪の成長遅延、再発血栓性静脈炎が知られている。皮膚の生検ではしばしば、壊死性、白血球破砕性あるいは肉芽腫性の血管炎を認めるとされている。さらに血管炎の頻度としては10～18%とされる。

われわれの行った全国疫学調査からは本邦では約15%程度の患者で皮膚症状を認めた。上記の皮膚症状に加えて皮膚潰瘍、毛包炎様皮疹、Sweet病なども認めている^{1,2,7-9)}。

耳鼻科的な症状としては突然の難聴やめまいをおこすこともある。多発関節炎もよく認められ、通常、移動性で、左右非対称性で、骨びらんや変形をおこさないとされている。他の大規模レポートも参考にすると欧米との比較では、本邦では関節軟骨炎と心・血管系障害の頻度が低い印象がある^{1,2,7-9)}。

喉頭から気道の軟骨病変によって嘔声、窒息感、喘鳴、呼吸困難などさまざまな呼吸器症状をもたらす。あるいは気管や気管支の壁の肥厚や狭窄は当初は無症状のこともあり、逆に二次性の気管支炎や肺炎を伴うこともある。呼吸器症状初発例では80%以上に気管切開を要するようになると報告されている。気道閉塞を生じる場合には救急の対応が必要になる。本邦RPにおいてはほぼ半数の症例が気道病変をもっていた。

気道狭窄にはいくつかの機序が存在しており、その結果としてさまざまな呼吸器症状が引き起こされる。炎症による気道の肥厚、炎症に引き続く気道線維化、軟骨消失に伴う吸・呼気時の気道虚脱、両側声帯麻痺等である。気道狭窄と粘膜機能の低下はしばしば肺炎を引き起こし、死亡原因となる。炎症時には気道過敏性が亢進していて、気管支喘息との鑑別がむずかしいことがある。気道病変をもつ患者では吸引、気管支鏡、気切、気管支生検等の処置はすべて呼吸困難とその後の死亡の誘因となるため、気道を刺激する処置は最小限

表1 臨床像の特徴

臨床像	McAdamら (n=159)		本邦調査 (n=239)	
	初発時	全経過	初発時	全経過
耳介軟骨	26%	89%	54%	78%
蝸牛・前庭障害	6.4%	46%		27%
鼻軟骨	13%	72%		39%
気道	14%	56%		50%
喉頭				17%
気管・気管支				34%
眼症状	14%	65%		46%
結膜				15%
強膜				26%
ブドウ膜				11%
関節	23%	85%		39%
皮膚		17%		11%
心・血管系		27%		7.1%
神経系				9.6%
腎障害				6.7%
骨髄機能障害				2.1%

に留めるべきである。一方で気道閉塞の緊急時には気切および気管チューブによる呼吸管理が必須である。

次に重要な生命予後の決定因子としては心・血管系症状⁵⁾と中枢神経症状³⁾がある。大動脈弁閉鎖不全や僧帽弁閉鎖不全などの心臓弁膜症、動脈瘤などの大動脈病変を伴うことがある。心・血管系症状においては、無症状にかかわらず病変が進行することも多く、積極的な検索が望まれる。そのため自覚的に心・血管系の症状はなくとも、定期的な心臓の超音波検査が勧められる。外科的な手術が必要になる場合もあるが、軟骨炎のために必ずしも成功率は高くないとされる¹⁰⁾。

本邦では脳梗塞、脳出血、脳炎、髄膜炎等の中枢神経障害を全経過中のおよそ1割の患者に認める³⁾。中枢神経障害合併症例は本邦では男性に有意に多く、平均年齢も高く、これらの死亡率は18%と高いことが明らかになった³⁾。

眼症状としては、強膜炎、上強膜炎、結膜炎、虹彩炎、角膜炎を伴うことが多い。まれには視神経炎をはじめとする重症な眼症状から失明に至ることもある。

表2 診断基準

マクアダムらの診断基準 (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。

ダミアニらの診断基準 (Damiani's Criteria)

1. マクアダムらの診断基準で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. マクアダムらの診断基準で1つ以上が陽性で, 確定的な組織所見が得られる場合
3. 軟骨炎が解剖学的に離れた2カ所以上で認められ, それらがステロイド/タブソン治療に反応して改善する場合

まれに腎障害および骨髄異形成症候群・白血病を認め重症化する。本邦の調査ではRPに合併する骨髄異形成症候群・白血病は5症例が報告されている。そのうちの1例, RPと骨髄異形成症候群の合併症例ではSweet病も併発しており, 免疫病態の複雑さがうかがわれる。

Ⅲ. 診断

現在用いられている診断基準としてはMcAdamの診断基準(1976年)⁹⁾やDamianiの診断基準(1976年)¹¹⁾がある(表2)。いずれも臨床所見の有無を中心としたものであり, 1)両側の耳介軟骨炎, 2)非びらん性多発性関節炎, 3)鼻軟骨炎, 4)結膜炎, 強膜炎, ぶどう膜炎などの眼の炎症, 5)喉頭・気道軟骨炎, 6)感音性難聴, 耳鳴, めまいの蝸牛・前庭機能障害, の6項目の3項目以上を満たす, あるいは1項目以上陽性で, 確定的な組織所見が得られる場合に診断される。提唱されている他の診断基準に関しては, 類縁の疾患との鑑別に不十分

表3 頭部炎症でのRPの鑑別疾患

眼部	感染, Behçet病, SLE, Wegener肉芽腫症, サルコイドーシス, 血清反応陰性強直性脊椎炎
耳部	感染, 外傷, 虫刺症, 日焼け, 凍傷
鼻部	Wegener肉芽腫症, 梅毒, 癩, サルコイドーシス

(文献8より引用)

な印象をもっており, McAdamの診断基準(とそこから派生したDamianiの診断基準)が基本と考えている^{9,11)}。

診断を確定する目的で, 病変部の生検を行い, 組織学的に軟骨組織周囲への炎症細胞浸潤を認めることを確認することが望ましい。気道炎症を悪化させる可能性を考慮すると, 気管の生検は可及的に避け, 他の部位の生検を優先する。

生検のタイミングは極めて重要である。現状では診断確定のため生検所見が必須と言いたいところであるものの, 疑いない症状(症状の組み合わせ)を示している患者でも生検標本に軟骨の炎症所見が得られない場合もある。

鑑別診断には梅毒, 真菌症, Hansen病などの感染症, Wegener肉芽腫症をはじめとする全身性血管炎, Reiter症候群, 耳介の凍傷・虫刺症, 耳介血腫, 耳介偽嚢腫が教科書的には知られている。表3に頭頸部の鑑別するべき疾患を示す⁸⁾。

しかし, まれな疾患ではあるがRPを想起することが診断・鑑別診断を行ううえでもっとも大切と思われる。

炎症所見が弱い症例において臓器機能不全に伴う症状から発症した場合にはRPの診断は極めて困難である。RPでは関節リウマチや全身性エリテマトーデスをはじめとする膠原病や全身性血管炎などを合併することがまれではなく, これらにマスクされたRPの症状を見落とさない慎重さが望まれる。

Ⅳ. 疾患活動性と重症度分類

RPでは死亡率が1割程度であることを考慮する

と、全身検索による臓器病変の程度、その組み合わせにより重症度を判定して適切な治療方針を決定することが必要である。重症度の判定基準にコンセンサスはないが、以下に述べるrelapsing polychondritis disease activity index : RPDAI (図1)⁶⁾を基本にした試案(図2)をわれわれは提唱している。

多彩な症状をもつRPでは診断後においても疾患活動性を評価することは容易ではない。そこでパリのLaurent Arnaud博士らと国際多施設共同研究を行い、RPの疾患活動性を評価する指標としてRPDAI (図1)⁶⁾を提唱した。各国のRP専門家がそれぞれの意見を自由に述べた後に、意見交換を繰り返して合意を形成して活動性評価ツールとしてのRPDAIを作成した。具体的には、複数の専門家がたとえば関節炎をもつ患者では、活動性に対する評価は何点と考えるか報告し合い、それを持ちより検討を加え、その後のコンセンサスを得て、関節炎は最終的に1点となった。一方、脳炎や急性呼吸不全を示す患者は、同じプロセスを経てそれぞれ22点や24点の高点数を与えられている。

RPDAIそのものについても、今後実際の症例を対象に前向き試験でその有用性を多面的に評価する必要はあるものの、われわれは現時点では

日本語版再発性多発軟骨炎疾患活動性評価票

医師名 _____
 評価日 _____
 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。

<p>点数 全身症状</p> <p>2 <input type="checkbox"/> 発熱(38度以上) リウマチ様症状</p> <p>1 <input type="checkbox"/> 関節炎 軟骨炎</p> <p>3 <input type="checkbox"/> 胸骨柄軟骨炎</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 胸鎖軟骨炎</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 肋軟骨炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 耳介軟骨炎(片側または両側)</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 鼻軟骨炎</p> <p>眼症状</p> <p>5 <input type="checkbox"/> 上強膜炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 強膜炎</p> <p>9 <input type="checkbox"/> おどろ膜炎</p> <p>11 <input type="checkbox"/> 角膜潰瘍</p> <p>14 <input type="checkbox"/> 網膜血管炎</p> <p>生化学</p> <p>3 <input type="checkbox"/> CRP (2.0 mg/dl 以上)</p> <p>内耳機能障害</p> <p>8 <input type="checkbox"/> 感音難聴</p> <p>12 <input type="checkbox"/> 前庭機能障害</p>	<p>点数 皮膚・腎症状</p> <p>3 <input type="checkbox"/> 紫斑</p> <p>4 <input type="checkbox"/> 血尿</p> <p>6 <input type="checkbox"/> 蛋白尿</p> <p>17 <input type="checkbox"/> 腎不全</p> <p>心血管症状</p> <p>9 <input type="checkbox"/> 心膜炎</p> <p>16 <input type="checkbox"/> 大型そして/または中型血管障害</p> <p>17 <input type="checkbox"/> 心筋炎</p> <p>18 <input type="checkbox"/> 急性大動脈弁または僧帽弁不全</p> <p>神経症状</p> <p>12 <input type="checkbox"/> 運動または感覚運動神経障害</p> <p>22 <input type="checkbox"/> 脳炎</p> <p>呼吸器症状</p> <p>呼吸器軟骨炎(喉頭, 気管, 気管支)</p> <p>14 <input type="checkbox"/> 急性呼吸不全を伴わない</p> <p>24 <input type="checkbox"/> 急性呼吸不全を伴う</p> <p>その他の症状 症状の詳細</p>
--	---

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示してください。

活動性全くなし 最強の活動性

図1 relapsing polychondritis disease activity index : RPDAI

RPDAIを基盤に次に示す重症度分類を試案として提唱している。

原著⁶⁾の補足資料Appendix Dには疾患活動性のphysician's global assessment (PGA)を構成するそれぞれの項目(症状)がどの程度、疾患活動性に影響しているかが示されている。RPにおける医師の活動性に対する評価PGAはRPDAIによく相関する

全身症状	
2点	<input type="checkbox"/> 発熱(38℃以上)
リウマチ様症状	
1点	<input type="checkbox"/> 関節炎
軟骨炎	
4点	<input type="checkbox"/> 胸骨柄, 胸鎖, 肋軟骨炎
9点	<input type="checkbox"/> 耳介軟骨炎(片側または両側)
9点	<input type="checkbox"/> 鼻軟骨炎
眼症状	
9点	<input type="checkbox"/> 上強膜炎, 強膜炎, ぶどう膜炎
11点	<input type="checkbox"/> 角膜潰瘍
14点	<input type="checkbox"/> 網膜血管炎
生化学	
3点	<input type="checkbox"/> CRP(2.0 mg/dl 以上)
内耳機能障害	
8点	<input type="checkbox"/> 感音難聴
12点	<input type="checkbox"/> 前庭機能障害
皮膚・腎症状	
3点	<input type="checkbox"/> 紫斑
6点	<input type="checkbox"/> 血尿, 蛋白尿
17点	<input type="checkbox"/> 腎不全
以上のスコアで採点	
軽症	1~8
中等症	8~13
重症	13~
以下の症状が存在する場合は重症	
心血管症状(心膜炎, 心筋症, 弁膜症および血管炎を含む何らかの血管障害)	
神経症状(末梢神経障害, 中枢神経症状)	
呼吸器症状(呼吸不全の有無は問わない)	
中等症以上は間接的にも専門医の管理が望ましい	
重症にて未受診者は直ちに専門医受診を要する	

図2 RP重症度分類(試案)

ことが示されている(図3, 文献6より引用, 日本語に翻訳). これらに基づきRPDAIのそれぞれの症状に対する重み付け(点数の差異)が重症度評価に流用できることが支持される.

われわれが提唱した重症度分類を要約する. 1) 致死的になりうる心・血管症状, 神経症状, 呼吸器症状のあるものは, その時点で重症と考える. 2) 腎不全, 失明の可能性をもつ網膜血管炎も重症と考える. 3) それ以外は症状検査所見の総和で重症度を評価している. 4) 総合計が13点以上を重症, 8点以上を中等症, それ以下を軽症と判定する(図2).

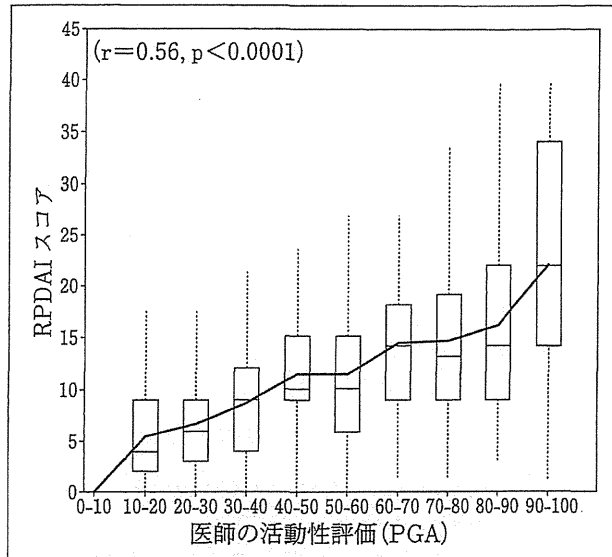


図3 医師の活動性に対する評価(PGA)とRPDAIの相関図(文献6より引用)

V. 診断と重症度判定に必要な検査

RPの診断に特異的な検査は現時点では存在しないので, 診断基準を基本として, 臨床所見, 血液検査, 画像所見, および軟骨病変の生検の総合的な判断によって診断がくだされる. 生命予後を考慮すると軽症にみえても気道病変, 心・血管系症状および中枢神経系の精査は必須である.

1. 血液検査所見

炎症状態を反映して血沈, CRPが上昇し, 正球性正色素性貧血を認めることがある. 一部の患者では抗 type II コラーゲン抗体陽性, 抗核抗体陽性(homogeneous or speckled pattern), リウマチ因子陽性, 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性となる. マトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)の増加も認める. 慢性炎症(あるいは急性炎症の再発)に伴う所見以外にTREM-1, MCP-1, MIP-1beta, IL-8の上昇が認められる⁴⁾.

2. 気道病変の評価

臨床的には気道症状がなくても, 検査で病変の存在が判明する場合もあるので呼吸機能検査と, 吸気時・呼気時の胸部CT検査¹²⁾は最低限施行することが望まれる.

呼吸機能検査: スパイロメトリー, フローボリュームカーブでの呼気気流制限の評価(気道閉

塞・虚脱による1秒率低下, ピークフロー低下など)

胸部X線検査(気管・気管支狭小化, 無気肺, 気管・喉頭軟骨の石灰化など)

胸部CT検査(気道狭窄, 気道壁の肥厚, 軟骨石灰化など): 吸気時のみでなく呼気時にも撮影すると病変のある気管支は狭小化がより明瞭になり, 病変のある気管支領域は含気が減少するので肺野のモザイク・パターンが認められ, 肺野病変の存在が示唆される¹²⁾.

胸部MRI: MRI所見はとくにT2強調画像で気道軟骨病変部の質的評価に有用で, CTに比較し軟骨局所の炎症と線維化や浮腫との区別をよりよく描出できる場合がある.

気管支鏡検査: すでに述べたがRP患者は気道過敏性が亢進しているため, 検査中や検査後に症状が急変することもあり, 周到な準備が必要である.

気管支腔内超音波検査法(endobronchial ultrasonography: EBUS): 軟骨病変の程度や炎症による浮腫性変化など評価できる. EBUSで気管支壁は層状構造にみえ, 第3, 4, 5層は気管支軟骨に相当し, この軟骨層が特徴的な所見を呈する. 炎症で浮腫状に厚くなったり, 薄くなり消失したり, 厚さが不均一になったりしている. これは他の疾患による気道病変との鑑別にも役立つ.

3. 心血管病変の評価

大動脈瘤や心臓弁の異常は, とくに無症状であることが多いので, 症状がなくても, 心電図と心臓超音波検査の検査を施行し, 大動脈の病変が示唆される症例ではさらにCT, MRIによる検査の施行が望ましい.

4. 中枢神経系

合併した場合の重症度から考えてMR, CT, 脳波検査などを積極的に行い, 中枢神経病変の有無は明らかにしておく必要がある.

VI. 治療と予後

ステロイド療法が基準となるが, その概要を示す¹³⁾.

1. 内科的治療

<軽症例>

炎症が軽度で耳介, 鼻軟骨に限局する場合は, 非ステロイド系抗炎症薬, 具体的にはロキソニンなどを用いる. 効果不十分と考えられる場合は, 少量の経口ステロイド薬を追加する.

<中等症例>

炎症が強く呼吸器, 眼, 循環器, 腎などの臓器障害や血管炎を伴う場合は, 経口ステロイド薬の中等量から大量を用いる. 具体的にはプレドニゾン錠30~60 mg/日を初期量として2~4週継続し, 以降は1~2週ごとに10%程度減量する. 減量を急ぎ過ぎると再発を引き起こしやすいので, 十分に慎重に減量を判断する. 決して時間がきたので減量するなどの機械的な判断をしてはいけない.

<重症例>

炎症が非常に強く生命予後に影響があると考えられる場合には, ステロイドパルス療法を考慮する.

<ステロイド抵抗例>

ステロイド減量で炎症が再燃する場合や単独使用の効果が不十分な場合, 免疫抑制薬の併用を考える. 具体的には, リウマトレックス4~8 mg/週, ネオーラル100~200 mg/日が有用と思われる. 欧米および本邦ともにステロイド薬単独では呼吸器症状の進行は阻止できないようであり, 呼吸器症状をもつものは早期より免疫抑制薬の使用を考慮する. 疫学調査の結果からはメトトレキサート, シクロスポリンに加えエンドキサンの有用性が示唆され, イムランは若干有効性が低いようであった.

<生物学的製剤>

散発的に抗TNF抗体製剤や抗IL6受容体抗体製剤の使用が報告されている. これらの生物学的製剤の使用が活動性炎症のコントロールに有用な場合があるのは確かである. 一方で, 実際上は生物学的製剤の使用を検討する症例では, 気道感染を含む感染症を顕在的に, あるいは潜在的に合併している場合も多く, 長期の生命予後の改善に結びつくのかは今後の検討が必要である.

2. 外科的治療

慢性に経過するRPでは呼吸困難を伴う症例には気管切開を要する。気管・気管支の狭窄に対して、ステント留置や気管形成術が用いられ、有効な症例が存在する。ステント留置は、1) 中枢気道の高度な狭窄が画像で確認され、2) 狭窄部より末梢の肺実質が保たれている症例に実施されるが、頻回の肺炎再発例にも用いられることがある。呼吸器症状の強い症例にはしばしば非侵襲的陽圧換気療法(BIPAP (bi-phasic positive airway pressure))が用いられる。ステント留置症例ではその後の感染症の合併に留意する。

心・血管系症状に対して外科的手術が必要となる場合があるが、感染やparavalvular leak/膿瘍形成といった合併症も多く、慎重に適応を考える必要がある。

本邦疫学調査^{1,2)}の結果からは、全患者中4.6%は症状がすべて解消された状態を維持している。さらに66.5%の患者は病勢がコントロール下であり、合計で71.1%の患者においては治療に対する何らかの反応がみられている。一方、13.4%の患者において治療は限定的効果を示したのみであり、3.8%の患者では病態悪化または再発がみられた。

全体では9.0%の患者が死亡しており、その内訳は呼吸不全(36%)、肺炎(18%)、心血管病(9%)、

脳血管障害(9%)、自殺(5%)、骨髄異形成症候群(5%)、白血病(5%)、不明(9%)となっている。呼吸器、心血管、中枢神経の症状がRPの予後に重要であり、これらの良好なマネジメントが必要である。

今後は、重症度分類の有用性を評価し、それに基づいた標準化された治療プロトコルの確立が望まれている。

<文 献>

- 1) Oka, H. et al. : Inflammation and Regeneration 34 : 149, 2014
- 2) 厚生労働科学補助金難治性疾患等克服研究事業、再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立 平成24~25年度 総合研究報告書 研究代表者 鈴木 登. 平成26(2014)年3月
- 3) Suzuki, N. et al. : Inflammation and Regeneration 34 : 206, 2014
- 4) Sato, T. et al. : Modern Rheumatology 24 : 129, 2014, doi:10.3109/14397595.2013.852854.
- 5) Suzuki, N. et al. : Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan ; an Epidemiological Study. Submitted for publication.
- 6) Arnaud, L. et al. : Autoimmun Rev 12 : 204, 2012
- 7) Trentham, D.E., Le, C.H. : Ann Intern Med 129 : 114, 1998
- 8) Letko, E. et al. : Semin Arthritis Rheum 31 : 384, 2002
- 9) McAdam, L.P. et al. : Medicine (Baltimore) 55 : 193, 1976
- 10) Dib, C. et al. : Mayo Clin Proc 81 : 772, 2006
- 11) Damiani, J.M., Levine, H.L. : Laruygroscope (St.Louis) 89 : 929, 1979
- 12) Matsushita, S. et al. : J Comput Assist Tomogr 38 : 968, 2014
- 13) 鈴木 登：再発性多発軟骨炎. 今日の治療指針 2011. 医学書院, 東京, p.753, 2010

Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications

Jun Shimizu¹ · Hiroshi Oka² · Yoshihisa Yamano¹ · Kazuo Yudoh¹ · Noboru Suzuki¹

Received: 18 December 2015 / Accepted: 23 December 2015 / Published online: 16 January 2016
© International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2016

Abstract The aim of this study was to determine the prognostic characteristics of patients with relapsing polychondritis (RP) accompanying cutaneous manifestations in Japan. We analyzed a cohort of 239 patients with RP in view of cutaneous and extracutaneous complications. Thirty three cases (14%) developed cutaneous manifestations and 23 cases had both cutaneous and extracutaneous manifestations. Five RP patients developed myelodysplastic syndrome (MDS) and all of the five patients had cutaneous manifestations, including Sweet's syndrome. Only one patient died of MDS among the five patients, suggesting rather better prognosis as compared with ordinary MDS. Five RP patients developed Behcet's disease and all the five patients had cutaneous manifestations. Death rate of the RP patients with cutaneous manifestations (15%) was slightly higher than that of whole Japanese RP patient cohort (9.2%). RP patients with cutaneous manifestations had a slightly higher death rate, than those without cutaneous manifestations. MDS of RP patients had a rather better prognostic impact in Japan. Further studies are needed to elucidate the pathophysiology of RP, which brings about development of extracutaneous manifestations, especially MDS and Behcet's disease.

Keywords Behcet's disease · Cutaneous manifestations · Epidemiology · Myelodysplastic syndrome · Relapsing polychondritis

✉ Noboru Suzuki
n3suzuki@marianna-u.ac.jp

¹ Institute of Medical Science and Departments of Immunology and Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 216-8511, Japan

² Rheumatic Disease Center, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Hachioji, Tokyo 193-0998, Japan

Relapsing polychondritis (RP) is characterized by recurrent inflammation and degeneration of cartilaginous tissue [1]. Cutaneous manifestations were not rare in RP patients [2]. RP patients with cutaneous manifestations frequently had extracutaneous complications [2, 3]. Thus, we reanalyzed a cohort of 239 patients with RP of our original multi-institutional survey of Japanese major medical facilities [4–6].

We obtained responses from 121 facilities and clinical information of 239 RP patients was accumulated. The average age of onset diagnosis was 52.7 years old (range 3–97) and the male-to-female ratio was 1.1:1 (127 males and 112 females) [4]. Biopsies were performed in 228 patients (95 %) and histological confirmation of RP was obtained in 138 patients (58 %).

Auricular and nasal chondritis were shown in 187 patients (78 %) and 94 patients (39 %), respectively, during follow-up. One hundred and twenty patients (50 %) showed airway involvement. Neurological (12 %) and cardiac involvement (7.1 %) were less frequent than airway involvement but suggested to be major determinants of disease severity [5, 6].

Thirty three cases (14 % of 239 cases) developed cutaneous manifestations. Their mean age of onset was 54. The male-to-female ratio was 1 to 1.1. The cutaneous manifestations included oral aphthosis in 5 patients, genital ulcer in 1 patient, purpura in 2 patients, urticarial papules in 4 patients, bluish-red papules in 2 patients, erythema elevatum diutinum in 2 patients, nodules on the limbs in 11 patients, superficial phlebitis in 3 patients, sterile pustules in 1 patient, and ulcerations on the limbs in 2 patients.

In the literatures, cutaneous manifestations developed 17 to 83 % of patients with RP [2, 3, 7, 8]. Thus, RP patients with cutaneous manifestations were less frequent in Japan.

Twenty three cases (70 % of 33 cases) of RP patients with cutaneous manifestations developed their extracutaneous complications (Table 1).

Table 1 Major complications in 239 patients with RP and percentages of their cutaneous manifestations

	Number of patients within the 239 patients	Number of patients with cutaneous complications (% ^a)	M/F ratio	Mean age of disease onset (yr)
Hematologic disorders				
Myelodysplastic syndrome	5	5 (100)	3/2	58.8
Connective tissue diseases				
Behcet's Disease	5	5 (100)	3/2	37.6
Systemic vasculitis	1	1 (100)	0/1	47
Sjogren Syndrome	2	1 (50)	0/1	30.0
Systemic lupus erythematosus	3	1 (33)	0/1	53.0
Dermatologic diseases				
Psoriasis	1	1	1/0	77
Atopic dermatitis	1	1	0/1	25
Pyoderma gangrenosum	1	1	0/1	36
Drug-induced hypersensitivity syndrome ^b	1	1	1/0	55
Cardiovascular diseases				
Deep vein thrombosis	2	2 (100)	2/0	61.5
Myocardial infarction	3	1 (33)	1/0	75.0
Valvular diseases	5	1 (20)	1/0	56.0
Neurological diseases				
Cerebral vascular disease	5	3 (60)	2/1	73.0
Encephalitis/meningitis	12	1 (8.3)	0/1	76.0

In total, 33 patients with RP had cutaneous manifestations, and 23 patients of them had major complications. Two patients had two complications

^a Percentages of RP patients with cutaneous manifestation in the subgroup of patients with each complication

^b The patient's drug-induced hypersensitivity syndrome was caused by cotrimoxazole

Five RP patients developed MDS (5/239, 2.1 %). All the 5 RP patients with MDS had cutaneous manifestations [9, 10].

One patient with MDS suffered from erythema nodosum-like lesion of lower extremities. Three and two RP patients with MDS exhibited nodule on the limbs and blueish-red papules (similar to those typically seen in patients with Sweet's syndrome), respectively. Accordingly, two RP patients with MDS were diagnosed as having Sweet's syndrome.

One RP patient with MDS has died with an unidentified cause in our survey. Thus, survival rate in RP patients with MDS (80 %, during the mean follow-up period of 2.8 years) looked better than those of ordinary MDS patients (3-year survival rates were 63 and 4 % in low- and high-risk groups, respectively, by an MDS conference report in 2014 of Japan's Ministry of Health, Labor and Welfare).

RP patients developed several connective tissue diseases (11 cases out of 239 cases, 4.6 %), including five patients with Behcet's disease (Table 1). All of the five RP patients with Behcet's disease had cutaneous manifestations.

In contrast, cutaneous manifestations have rarely developed in RP patients with encephalitis/meningitis (1 case out of 12 cases, 8.3 %).

A 79-year-old male patient with psoriasis and a 69-year-old female patient with systemic vasculitis and erythema nodosum-like lesions died of cerebral vascular diseases. A 58-year-old male patient with MDS and Sweet's syndrome, a 77-year-old female patient with erythema nodosum-like lesions and a 64-year-old female patient with diabetes mellitus and purpura died of unidentified causes.

We reported that RP death rate in Japan was 9.2 % [4]. Within RP patients with cutaneous manifestations, 5 cases had died out of 33 cases; accordingly, death rate was 15 %, slightly higher than those without cutaneous manifestations. Simple RP without any complications may have better prognosis than RP with any forms of cutaneous complications.

In conclusion, 14 % of patients with RP developed cutaneous manifestations and this subpopulation exhibited high complication rate, consistent with a previous report [2]. Even though, MDS of RP patients seemed to be milder than the ordinary MDS.

Compliance with ethical standards

Disclosures None.

Source of funding This work and the original epidemiological study [4] were supported in part by Grants-in-Aid from the Research Committee of Rare Disease, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

1. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS (2002) Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 31:384–395
2. Francès C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC (2001) Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore)* 80:173–179
3. Dalamaga M, Karmaniolas K, Matekovits A, Migdalis I, Papadavid E (2008) Cutaneous manifestations in relation to immunologic parameters in a cohort of primary myelodysplastic syndrome patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:543–548
4. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N (2014) A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflamm Regen* 34:149–156
5. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N (2015) Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. [Epub ahead of print]
6. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K (2014) Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: an epidemiological study. *Inflamm Regen* 34:206–208