

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および重症度分類(案)作成の試み -

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

研究分担者 清水 潤 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

研究分担者 遊道 和雄 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

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

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。我々は、平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、本邦における RP の実態調査を実施した。欧米での報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすく、重要な予後規定因子とされる。すでに我々は、RP の呼吸器・神経病変が予後を著しく悪化させることを報告した。そこで今年度は心血管病変の解析を実施し、もって本邦 RP の重症度分類(案)の作成を実施した。

具体的には、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 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 17 症例に関して 2 次アンケート調査を実施した。その結果は、欧米の調査同様の合併症をきたし極めて予後が悪いことが明らかとなった。

そこで本邦の RP における、呼吸器、心血管、中枢神経病変の実態に照らし、重症度分類(案)を作成し日本リウマチ学会学術集会において公表した。

## 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、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度であり、発症年齢が 3 歳より 97 歳と多年齢層にわたること等の患者実態を明らかにした。

一般に、欧米では呼吸器、心血管、神経病変を合併すると、予後が悪化することが示されている。我々はまず、患者予後において最重要とされる呼吸器病変の合併につき解析をした。その結果、経過中では呼吸器病変を持つ患者の割合が 50%程度まで上昇することが判明した。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)。

引き続き昨年度は本邦 RP 患者における中枢神経症状の合併につき解析した。その合併率は 12%程度と低いものの、死亡率は 18%(患者全体では 9.0%)と悪化を認めた。また、頭頸部での軟骨炎を多く認めた。(文献 2)

## ii) 本年度研究の目的

本年度は、本邦 RP 患者における心血管病変の実態解明を実施し、以上の研究をまとめて重症度分類(案)を作成して公表することを目標とする。

## B. 研究方法

### i) 本邦 RP における心血管病変の疫学調査

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 17 症例に関して 2 次アンケート調査を平成 26 年 10 月より実施して解析を実施した。

### ii) 重症度分類(案)の作成

我々はすでにフランス希少自己免疫疾患研究センターの ARNAUD 博士との国際多施設共同研究を実施して、RP の疾患活動性指標を公表している(文献 3)。これは国際的にリウマチ疾患診療の主な 26 施設を抽出し、それぞれで治療シミュレーションを実施することで計算可能なデータを作り出すという手法をとっている。それぞれの症状が疾患活動性に与えるインパクトを数値化してある。

我々はこの疾患活動性が本邦 RP の実態に即しているかを、疫学調査における予後規定因子としての適切性を判断することで実施した。

## C. 研究の結果

### i) 本邦 RP における心血管病変の疫学調査

今回集積された 17 症例の平均年齢 72 才と患者全体でのそれより 10 歳程度高い。男女比は 3.25:1 で男性に重症心血管病変が多いことが示された。ロジスティック解析では、心血管病変と年齢と強い相関をみるが、糖尿病、高血圧、高脂血症の罹患とは関係がみられなかった。中枢神経病変、外耳病変、腎疾患の合併が、心血管病変を持つ RP 患者にて有意にそれ以外の患者より高い頻度で観察された。

心血管病変は、心筋梗塞 3 例、狭心症 2 例、

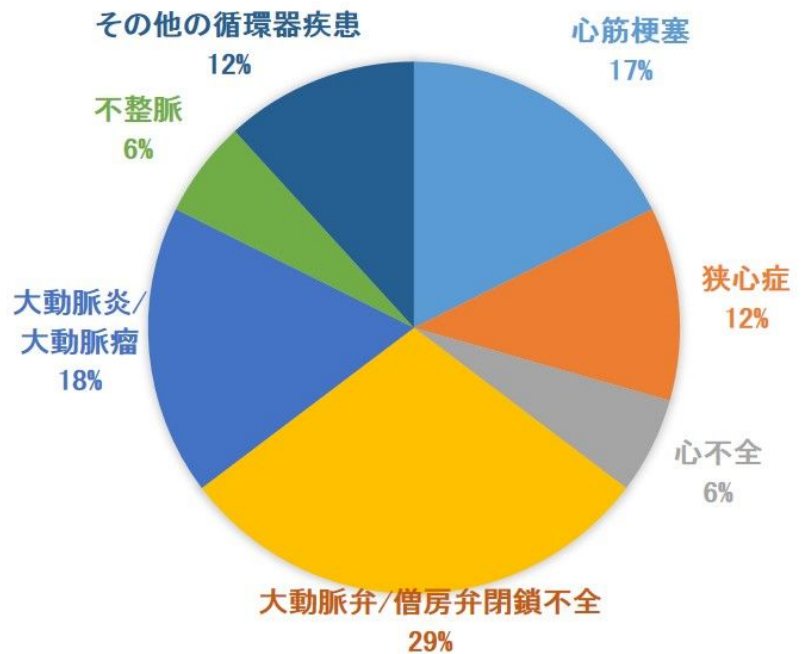


図 本邦 RP における心血管病変

心不全 1 例、大動脈瘤/大動脈炎 3 例、大動脈弁/僧房弁閉鎖不全症 5 例、不整脈 1 例、不明 2 例 (図)。

17 症例のその他の症状としては、全例が耳介軟骨炎を認めた。鼻軟骨炎および蝸牛前庭障害保有がそれぞれ 5 例。気道軟骨炎は 9 例で観察。また、ぶどう膜炎、強膜炎を 11 例、脳炎、髄膜炎等の中枢神経症状も 5 例において認めるなど、局所の強い炎症反応がある

症例が多かった。さらに腎障害も6例において認められた。

17例のうち死亡症例は6例(35%)であり、本邦でも予後が悪いということが明らかとなった。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。心不全死を1例に認め(腎不全あり)、脳出血による死亡が1例。肺炎による高齢患者の死亡が1例と、原因不明の急死例を2例に認めた。

以上のデータを論文公表した(文献4)。

## ii) 重症度分類(案)の作成

いままでの研究結果より、重症度分類(案)を作成して、日本リウマチ学会学術総会にて公表した。重症度のインパクトの高い、呼吸器、心血管、中枢神経症状ともに欧米の解析に近似するとの結果を受け、基本的には文献3の解析による疾患活動性指標を参考としている。来年度も同学会を中心に公表を継続する予定である。

## C. 結語

RP 心血管病変は本邦においても予後不良であった。本邦における RP 重症型の現状を反映した重症度分類(案)を作成した。

## E. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(3): 149-156.

2. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological

Study. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(4): 206-208.

3. 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.

4. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 55(3): 583-4.

5. 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; 24(1): 129-136.

## 2. 学会発表

1. 鈴木 登ら. 再発性多発軟骨炎(RP)の心血管病変(多施設アンケート調査). 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会(名古屋・国際会議場)

## H. 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

