

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腎障害の検討 -  
- 再発性多発軟骨炎主要 10 合併症の関連検討 -

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。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。我々は、RP の呼吸器・心血管、中枢神経病変が予後を著しく悪化させることを報告し、そのデータをもって本邦 RP の重症度分類(案)の作成を実施した。

我々の準備的な検討では、本邦 RP 死亡例には腎障害のある患者が認められており、本年度の研究では RP 腎病変の検討を試みた。併せて、いままでの研究のまとめとして、主要合併症の間に相関が認められるかを、探索的ではあるが相関行列を用いて検討した。

本邦 RP 患者 239 名のうち、何らかの腎障害を持つと推定される症例は、20 名 (8.4%) であった。また、その中の死亡例は 4 例 (20%) であり、全体の死亡率 (8%) より高値であった。末期腎不全に至った症例は 1 例のみで、死亡の直接原因ははっきりしない症例が多い。また、腎生検が行われていた症例は 1 例のみで (IgA 腎症)、おそらく軽症のためと思われるが追跡な困難な症例も多かった。

また主要 10 症状の間の相関検討では、耳軟骨炎と気道軟骨炎の存在の間はかなり強い負の傾向が認められた。すなわち耳軟骨炎と気道軟骨炎は共存しない傾向にあった。

## 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。そこで我々は、本邦 RP 患者におけるこれら 3 病変の実態を把握し、それをもって重症度分類(案)を作成することを試みた(文献 1-3)。

結果は、本邦 RP 患者においても従来の報告通り呼吸器、心血管、神経病変合併において、生命予後が悪化することが判明した。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 4)。この活動性指標と、文献 1-3 の結果を比較する形で重症度分類(案)を作成し、日本リウマチ学会にて公表した。

さらに本年度研究において、本邦 RP においても欧米の報告同様に、骨髄異形成症候群(MDS)を多く認めるものの、軽症例が多いことも報告している(文献 5)。

## ii) 本年度研究の目的

前述のように、RP は希少疾患でありその腎障害については多くは不明のまま残されている。代表的な Mayo clinic の文献によると(文献 6)、患者全体のおおよそ 1/5 程度に腎障害が見られ、高齢者が多く、関節炎や腎外血管炎症状などの多彩な症状を認め死亡率が高い。組織所見では軽度のメサングウム増殖や、硬化所見が主であり特異的なものに乏しい。いずれも RP における、複雑な免疫機構の破綻状況から生じているものと推察されている。

そこで本年度は、本邦 RP 患者における腎障害の検討を試みる。

また、今までの研究のまとめとして、RP 主要 10 症状間の関連検討を探索的にではあるが実施した。

## B. 研究方法

### i) 本邦 RP における腎障害の疫学調査

平成 21~23 年度実施の全国疫学調査を、腎障害の合併という観点にて再解析を実施した。

### ii) RP 主要 10 症状間の探索的関連検討

本邦 RP239 例における主要 10 症状の有無

を Excel の表にて 1 および 0 にて入力。その表より相関行列を作成。さらに Microsoft corp. VBA を利用して(<http://bdastyle.net/>)、視覚化した。

## C. 研究の結果

### i) 本邦 RP における腎障害の疫学調査

本邦 RP 患者 239 名のうち、何らかの腎障害を持つと推定される症例は、20 名(8.4%)であった。また、その中の死亡例は 4 例(20%)であり、全体の死亡率(8%)より高値であった。末期腎不全に至った症例は 1 例のみ(腹部大動脈瘤合併、生存)で、死亡の直接原因ははっきりしない症例が多かった。

その他も糖尿病合併(6 例)、SLE 合併(2 例、上記症例含む)、MDS 合併(2 例)、狭心症合併(1 例)と多彩な症状を持つ患者が多い傾向にあった。

また、腎生検が行われていた症例は 1 例のみであった(IgA 腎症、SLE 合併)。おそらく軽症のためと思われるが、腎症状に関して追跡が困難な症例も多かった。

### ii) RP 主要 10 症状間の探索的関連検討

RP 主要 10 症状(耳軟骨炎、鼻軟骨炎、前庭障害、関節炎、眼病変、気道軟骨炎、皮膚病変、心血管病変、中枢神経障害、腎障害)の間の関連等における結果につき図に記す。

耳軟骨炎と気道軟骨炎の間に負相関(青い線にて揭示、太さは相関係数の大きさを表す)の傾向がみられた。すなわち、耳軟骨炎と気道軟骨炎は合併しない傾向にあると考えられた。また弱いながらも耳軟骨炎と、心血管病変、関節炎、眼病変等に正相関(赤い線にて揭示)がみられており、この解析からは本邦 RP の機序が概略みて二つに分類される可能性があるものと推察した。

## C. 結語

RPに伴う腎障害の発生頻度は本邦ではそれほど高くなく、重症例も少ない可能性があるかと推察した。

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

3. 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.

4. 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.

5. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications. Clin Rheumatol. 2016 Jan 16. [Epub ahead of print]

6. Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, Michet CJ, Wagoner RD, Donadio JV Jr, Offord KP, Holley KE. Renal involvement in relapsing polychondritis. Medicine (Baltimore). 1987 May;66(3):202-17.

7. Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J,

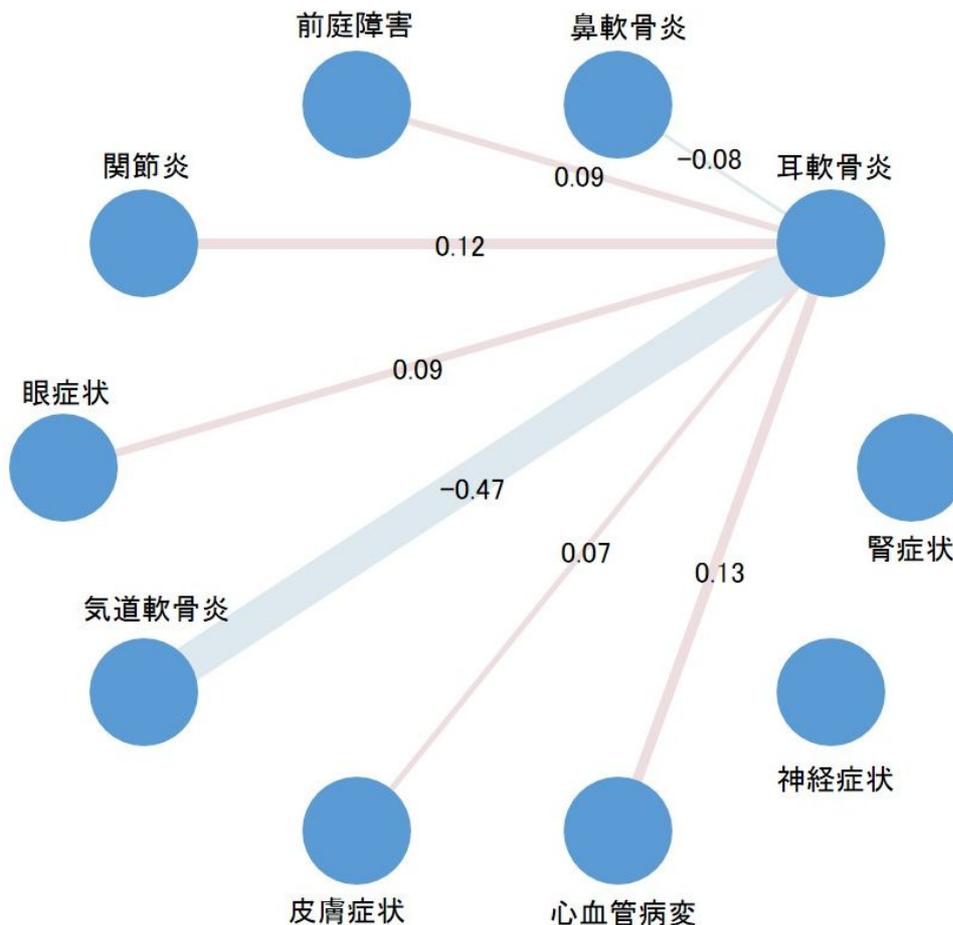


図 RP主要10症状間の探索的関連検討 赤い線は正相関、青い線は負相関を示す。また線の太さは相関係数(数字)の絶対値を表す。

#### 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. 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.

4. 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.

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

