

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皮膚病変と皮膚外病変の関連検討 -

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。

かねてより RP は、血液疾患、特に骨髄異形成症候群 (MDS) を合併しやすいことが指摘されていた。さらに近年、RP に伴う MDS には特徴的な皮膚所見が出現しやすいことも報告されている。そこで我々は、先の疫学調査を RP の皮膚症状・皮膚外症状の合併という観点より再解析した。

全 239 例の本邦 RP 患者のうち、33 人が皮膚症状を合併した。診断は、結節性・環状紅斑が 15 名と最も多く、四肢丘疹および皮膚潰瘍が 2 名と続き、また口腔内または外陰部潰瘍を 5 名に認めた。皮膚外病変との合併における解析では、MDS 罹患 5 名、ベーチェット病 5 名、深部静脈血栓症 2 名の患者全員が皮膚病変を合併するという特徴を持った。2 名の MDS 患者はスィート病も合併している。MDS 合併 RP 患者 5 名は、約 3 年の追跡にて 4 名が生存しており、それほど高リスク群ではないと考えられた。

以上の結果より、今回の解析によって我々の作成した重症度分類(案)に変更部分を加える必要性はないと判断している。再度日本リウマチ学会にて公表する予定である。

## 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。

### ii) 本年度研究の目的

本年度は、本邦 RP 患者における皮膚病変・皮膚外病変の関連検討を、試みる。以前より RP では血液疾患、特に骨髓異形成症候群(MDS)が合併することが指摘されていた。近年になり、MDS 合併 RP では、特徴的な皮膚病変を来しやすいことが指摘されるようになった(2015年、第59回日本リウマチ学会総会・学術集会会議録より)。

一般的には、本邦 MDS の低リスク群および高リスク群の3年生存率はそれぞれ63%および4%と、生命予後は極めて悪い(厚生労働省班会議研究報告書より)。

仮に高リスク群が RP 患者でも多い場

合には重症度分類(案)を変更する必要性が考

察されるため、本年度研究を実施した。

## B. 研究方法

### i) 本邦 RP における皮膚病変・皮膚外症状の疫学調査

平成21~23年度実施の全国疫学調査を、皮膚症状・皮膚外症状の合併という観点にて再解析を実施した。

再解析は皮膚症状に関しては、皮膚診断名による分類を実施。皮膚外症状においては、それぞれの症状における皮膚合併症存在例の割合と、その臨床的特徴を解析した。

### ii) 重症度分類(案)の修正

前述の結果を、必要があれば重症度分類(案)に反映させる。

## C. 研究の結果

### i) 本邦 RP における皮膚病変・皮膚外症状

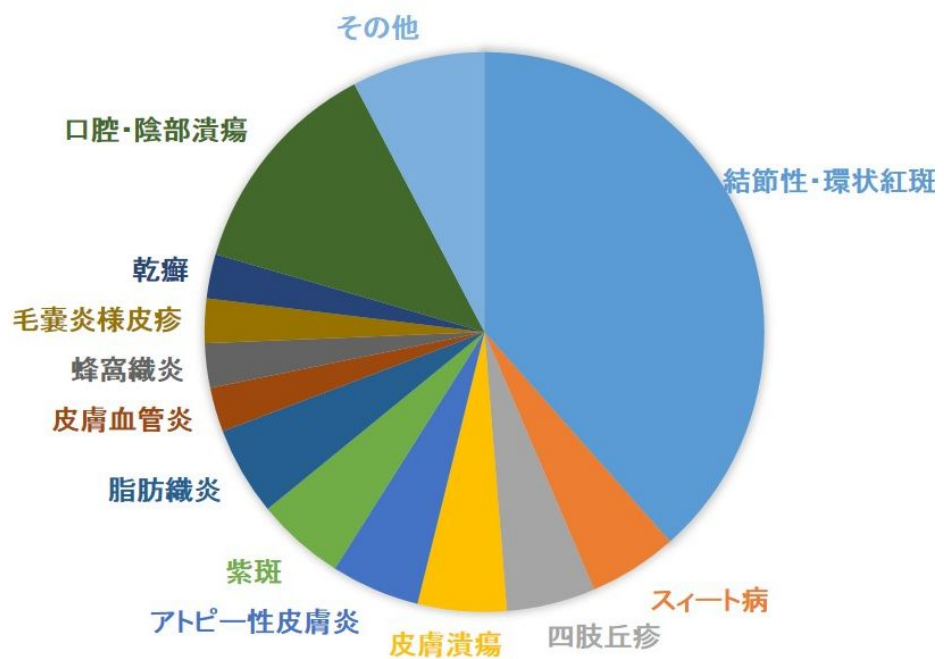


図1 本邦RPにおける皮膚病変(複数合併例あり)

### の疫学調査

全 239 例の本邦 RP 患者のうち、33 人が皮膚症状を合併した。診断は、四肢結節性紅斑が 15 名と最も多く、四肢丘疹、皮膚潰瘍、アトピー性皮膚炎、紫斑、脂肪織炎が 2 名と続き、さらに皮膚血管炎、蜂窩織炎、毛嚢炎様紫斑、乾癬を 1 名に認めた。また粘膜病変ではあるが、口腔内または外陰部潰瘍を 5 名に認めた (図 1)。

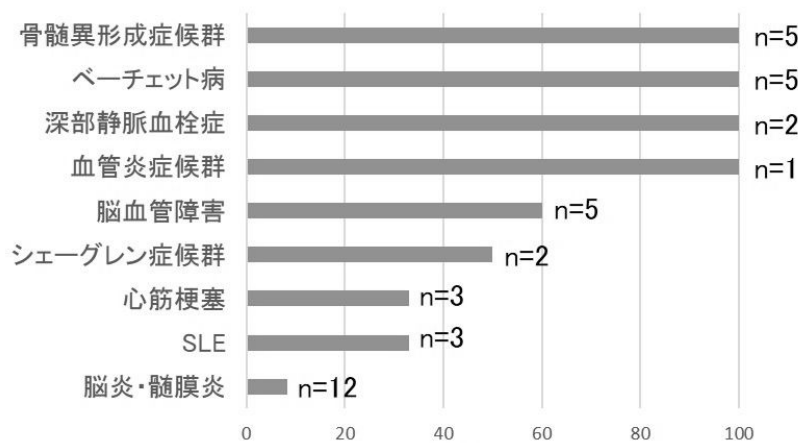


図2 皮膚外症状合併例における皮膚病変合併症例の割合 (%)

皮膚外病変との合併における解析では、MDS 罹患 5 名、ベーチェット病 5 名、深部静脈血栓症 2 名、血管炎症候群 1 名の患者全員が皮膚病変を合併するという特徴を持った (図 2)。2 名の MDS 患者はスィート病も合併している。

今回の追跡調査では、MDS 合併 RP 患者 5 名の平均追跡期間は 2.8 年であった。その追跡期間でも 4 名が生存しており、前述の厚生労働省班会議研究の報告に照らすと、高リスク群である可能性は低いと考えられた。

## ii) 重症度分類(案)の修正

以上の結果より、重症度分類(案)の修正は現時点では必要がないと判断した。

## C. 結語

RP 合併 MDS は、本邦では軽症である傾向がみられた。さらなる解析の必要性を推察する。

## 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.

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

