

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

研究要旨:再発性多発軟骨炎は、全身の軟骨に炎症を来たす、自己免疫の関与が疑われている難治性疾患である。我々の実施した疫学調査からは本邦における患者数は 500 人程度と推察される。疫学や病態研究はその端緒についたばかりであり、診断、重症度判定、治療指針はいずれも未確立である。

本研究班はRPの活動性や重症度の分類基準の妥当性を検討して、それらに対応する治療の予備的プロトコルの提言を行うことを最大の目的としている。

これまでに平成 21~23 年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:疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究;再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]における疫学調査による、再発性多発軟骨炎における免疫抑制剤の有効性という新知見をうけ、臨床データと研究データの追跡を含めた予備的プロトコルの確立に主眼を置いた。

臨床データの収集に関しては本研究においても厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA研究班)」の分担研究を担当し、同班研究が患者主体の研究運営を行えるように支援した。

さらに JPA 研究班は、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との合同で、「患者主体」レジストリ、すなわち患者自身によるきめの細かな症状等の追跡調査体制を整え、その運用を支援した。

再発性多発軟骨炎の心血管病変の検討を行い、欧米からの報告と同様に、心血管系合併症をきたした症例ではその予後は極めて悪いことが示された。この結果は日本リウマチ学会学術集会で発表して、重症度分類(案)に反映させた。

加えて、再発性多発軟骨炎の皮膚病変、腎病変合併症例についてもその臨床的特徴を解析した。

これらの成績に基づき、本邦の再発性多発軟骨炎症例における、呼吸器、心血管、中枢神経病変の実態に照らし合わせて、重症度分類(案)を作成・評価して日本リウマチ学会学術集会において継続的に公表している。

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

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

清水 潤 聖マリアンナ医科大学
免疫学・病害動物学

A. 研究目的

i)研究の背景

再発性多発軟骨炎の疫学調査

再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、比較的稀な、原因不明の難治性炎症性疾患である。本邦のみならず世界的にも疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための有用性と信頼性の高い臨床的な指針が存在しない。その為、一般臨床医には認知度が低いために、RP と診断されずにいる症例も少なくないと考えられる。

気道軟骨病変、中枢神経病変、心血管病変、腎臓病変などの臓器病変を伴う RP 患者の予

後は極めて不良であり、これらの病型を含めて RP の診断と治療法の確立は急務である。

我々は平成 21～23 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、本邦の患者実態を明らかにした。

気道病変を持つ RP 患者は全 RP 患者の 50% を占めており重症化しやすく死亡例も少なくないこと、その治療においては、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為、早期からの免疫抑制剤の使用が気道病変の進展を抑制できる可能性が示された。さらに本研究では重症病態である RP 患者における心血管病変の詳細について明らかにすべく、疫学調査を追加した。

ここでの成績は RP の重症度分類の妥当性を評価する上でも重要な参考所見と考えている。

ii) 本研究の目的

本研究の目的は、大きく三つに分けられる。

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日本リウマチ学会で報告しているが、この重症度分類試案の妥当性を評価するために、さらなる症例の臨床情報を集積して RP の重症病態を詳細に解析する必要がある。

そこで、発症頻度は 1 割程度で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、腎病変、さらに皮膚合併症をもつ症例について検討を行った。

iii) 期待される研究成果

本邦 RP 症例の心血管症状の詳細と予後を明らかにすることにより、重症度分類試案の妥当性を評価する事が可能になる。

予備的な成績からは心血管症状を伴う本邦

RP 症例では、その多くが外科的処置を受けていないことが示されており、循環器内科・心臓外科の集学的治療の必要性が示されることが期待できる。

本邦 RP 死亡例には腎障害のある患者が認められており、その詳細を明らかにすることで重症度分類(案)の妥当性を評価することが可能になる。

同様に RP ではいくつかの特徴的な皮膚症状を合併する場合があります、このような症例の特徴を明らかにすることが望まれている。そのような症例の特徴を明らかにできる。

B. 研究の概要

昨年度実施した疫学調査の詳細解析

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、平成 26 年 6 月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 18 症例に関して 2 次アンケート調査を平成 26 年 10 月より実施した。

【結果】

今回集積された 17 症例の平均年齢は 72 才であり、RP 患者全体の平均年齢より 10 歳程度高いことが判明した。

男女比は 3.25:1 で、男性に重症心血管病変が多いことが明らかになった。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相関を認めなかった。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 患者では、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、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 5 例、不整脈 1 例、不明 2 例 であった。

心血管病変を持つ 17 症例に合併する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合併はそれぞれ 5 症例。気道軟骨炎は 9 症例で認めた。

ぶどう膜炎、強膜炎を 11 症例、脳炎、髄膜炎等の中樞神経症状も 5 症例において認めるなど、局所の強い炎症反応を認める症例が多かった。興味深いことに腎障害も 6 症例において認めた。

心血管病変を持つ 17 例のうち死亡症例は 6 例(35%)であり、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、その後死亡の転帰(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。

腎機能障害合併症例の解析

本邦 RP 患者 239 名のうち、腎障害を持つと症例は 20 名(8.4%)であった。その中の死亡例は 4 例(20%)であり、全体の死亡率(8%)の 2 倍以上の高値であった。

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)であり、残りの 3 症例では死亡の直接原因ははっきりしなかった。

腎障害を持つ RP 症例では、糖尿病合併(6 例)、SLE 合併(2 例)、MDS 合併(2 例)、狭心症合併(1 例)などと多彩な症状を持つ患者が多い傾向にあった。

RP の皮膚病変と皮膚外病変の関連検討

これまでに RP では血液疾患、特に骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndrome; MDS)を合併しやすいことが指摘されていた。近年、RP 患者に合併する 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。今回は先の疫学調査を 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。診断としては結節性・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、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があった。2 名の MDS 患者はスイート病も合併していた。MDS 合併 RP 患者 5 名は、約 3 年の追跡にて 4 名が生存していることから、むしろ低リスク群に含まれる可能性が示唆された。

以上の結果から、我々が作成・公表した重症度分類(案)に現時点で変更部分を加える必要性はないと判断している。

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. 結論

心血管病変を合併する RP 患者は男性が優位であり、本邦においても欧米と同様に重症病態であることが示された。同様に腎機能障害合併症例も重症病態であると考えられた。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu J, Takai K, Takada E, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Possible association of proinflammatory cytokines including IL1 and TNF with enhanced Th17 cell differentiation in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2016; 35:1857-1863.
2. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. *Rheumatology.* 2016; 55: 583-584.
3. 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; 35: 781-783.
4. Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Bifidobacteria Abundance-Featured Gut Microbiota Compositional Change in Patients with Behcet's Disease. *PLoS One.*2016; 11: e0153746.
5. Suzuki N, Shimizu J, Fujiwara N and Arimitsu N. Cellular Transplantation as the Treatment of Alzheimer's Disease in Mouse Models. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2016; 6: 219.
6. Shimizu J, Suzuki N. Enhanced Th17 responses with intestinal dysbiosis in human allergic, inflammatory, and

autoimmune diseases. *Biomed Res Clin Prac.* 2016; 1: 58-61.

7. Arimitsu N, Shimizu J, Iinuma M, Umehara T, Fujiwara N, Takai K, Wakisaka S, Hiritsu C, Suzuki T, Beppu M, Niki H, Suzuki N. Human iPS cell derived neural cell sheets exhibit mature neural and extendable scaffold functions and promote recovery in injured mouse spinal cords. *J Stem Cell Res Med.* doi: 10.15761/JSCRM.1000106
8. 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.*2016; 55: 203-208.
9. 清水 潤, 久保田孝雄, 鈴木 登. ヒトアレルギー・免疫疾患におけるTh17細胞異常と腸内細菌叢 Dysbiosis. *アレルギーの臨床.* 2016; 36: 148-153.
10. 鈴木知美, 鈴木登. 再発性多発軟骨炎の病態・診断・治療. *リウマチ科* , 2016;56(4):422-430.
11. 岡 寛, 鈴木 登. 新たな指定難病としての膠原病関連疾患 再発性多発軟骨炎 239例の大規模疫学調査と35例の患者会アンケートの結果. *臨床免疫・アレルギー科.* 2016; 65 :10-14.

2. 学会発表

1. 清水潤, 鈴木登, 岡寛, 山野嘉久, 遊道 和雄. 再発性多発軟骨炎 (RP) の皮膚病変と皮膚外合併症との関連検討 (多施設アンケート調査). 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜. 2016.4
2. Fujiwara N, Takai K, Takada E, Hirotsu, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. Human iPS derived neural stem/precursor improved spatial memory learning of dementia model mice. *International Society for Stem Cell Research 2015 Annual Meeting Stockholm, Sweden 2015.6.24-27.* (24)
3. 藤原成芳, 鈴木千佳, 高井憲治, 廣津千恵子, 有光なぎさ, 高田えりか, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 由来神経細胞移植

による認知機能改善と改善メカニズムについての検討. 第 15 回日本再生医療学会 総会 大阪市 (大阪国際会議場) 2016.3.17-19.

4. Fujiwara N, Takai K, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. RESTORATION OF HUMAN APP TRANSGENIC MOUSE COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER TRANSPLANT OF HUMAN IPS CELL-DERIVED NEURAL STEM/PRECURSOR CELLS. International society for stem cell research 12th annual meeting 22-25 JUNE CALIFORNIA USA
5. 有光なぎさ, 廣津千恵子, 高井憲治, 藤原成芳, 清水潤, 鈴木登. 脳損傷マウスに対する幹細胞由来神経細胞移植による神経再生. 第 39 回日本分子生物学会 横浜市(パシフィコ横浜) 2016.12.2.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 出願番号PCT/JP2006/318188
自己組織化軟骨様バイオマテリアル
(2013年2月現在 特許査定手続き中)
2. 特願2010-126487 平成22年6月2日
再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット