

別添4 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  
- 再発性多発軟骨炎主要 10 合併症の関連検討 -

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。

本年度の研究では重症型の一端をなすと推測される RP 腎病変の検討を試みた。また、いままでの研究の結果、重症型が一部症例に集積する傾向が推察されたため、主要合併症の間の相関関係解析を実施した。

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。腎障害の頻度は欧米のデータでもはっきりせずばらつきが多いものの、おおよそ数-30%程度と考えられる。したがって本邦での腎障害合併例は多いとは言えないと判断した。

また主要 10 症状の間の相関検討では(症状の有無による線形相関)、耳軟骨炎と気道軟骨炎の存在の間に強い負の傾向が認められた。すなわち本邦 RP は経過を通した解析より、耳軟骨炎タイプと気道軟骨炎タイプに大別された。そのうち耳軟骨炎単独症例は半数で、そのうち約 20%が重症化した。気道軟骨炎合併症例では 60%以上が重症化した。

以上の所見は、RP の病態と関連する可能性を持つものと推測する。

## 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

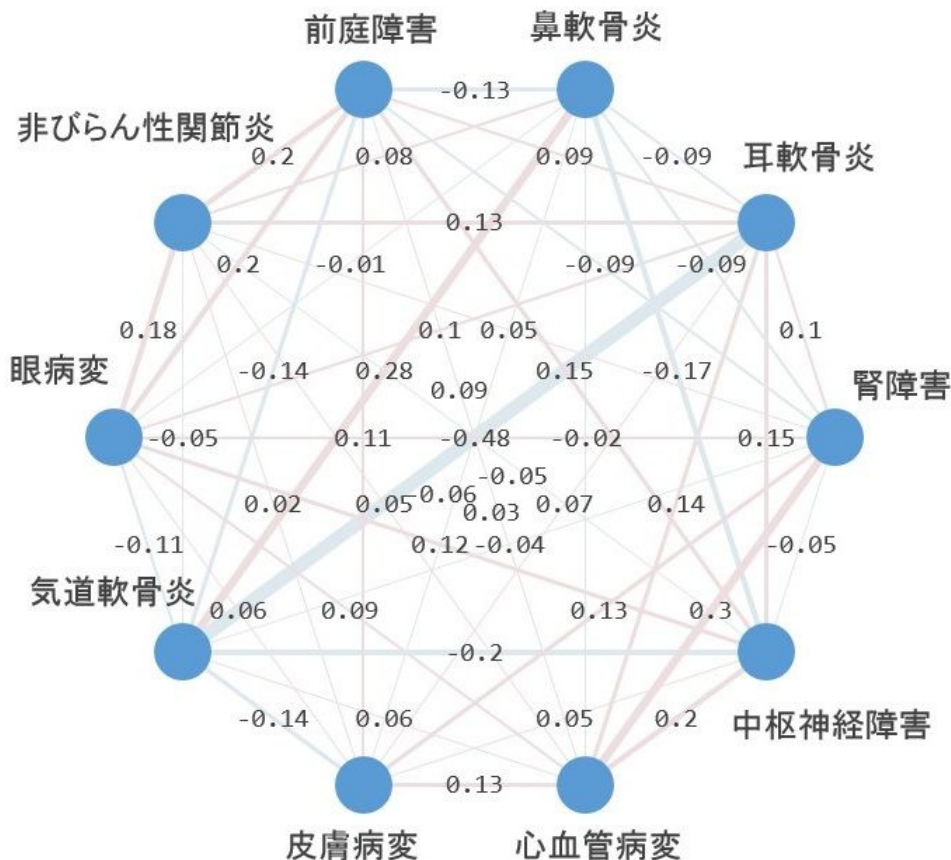
度分類(案)を作成することを試みた(文献 1-3)。

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。

さらに RP にて特徴的な皮膚病変と血液疾患の関連についても研究した。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た(文献 5)。

## ii) 本年度研究の目的

いままでの研究では主に重症例を主に解析



することで、本邦 RP の実態を欧米におけるそれと比較してきた。前年度は RP 主要 10 症状間の関連検討を探索的ながら実施し、本邦 RP に気道軟骨炎タイプと 耳軟骨炎タイプに大別されることを示した。

本年度は再度主要 10 症状の関連について線形回帰法を用いて解析を実施した。

同時に、重症症例を個別に追跡することで、サブタイプ別の重症度割合の詳細を検討することを試みた。

## B. 研究方法

### i) RP 主要 10 症状間の関連検討

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。線形回帰により相関行列を作成。前回同様に無向グラフにて表現した。

### ii) 本邦 RP サブタイプ別の重症症例の追跡

その後いままでの論文作成時に作成したエクセルデータを参照する形で、最重症症例がどのサブタイプに分類されているかを追跡した。

## C. 研究の結果

### i) RP 主要 10 症状間の関連検討

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)の間の症状の有無による線形解析の結果を、無向図に記した。

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。おおよそ0.14以上で有意差あり)の傾向がみられた。すなわち、臨床統計からは本邦 RP 症例は耳軟骨炎タイプと気道軟骨炎タイプに大別される。

鼻軟骨炎は気道軟骨炎タイプに分類されるが、その他の症状は弱く耳軟骨炎と合併する傾向があった。

亜群として前庭障害-眼病変-関節炎グループ(耳軟骨を含めて頭頸部亜群)および腎障害-心血管病変-中枢神経障害(血管病変亜群)の存在も注目された。これらの所見は RP 病態に關与する可能性を持つものと考察している。以上をまとめると表 1 のようになる。

表 1 本邦 RP のサブタイプ

耳軟骨炎タイプ	
	心血管病変-腎病変-中枢神経障害
	眼病変-関節炎-
気道軟骨炎タイプ	
	鼻軟骨炎

## ii) 本邦 RP サブタイプ別の重症症例の追跡

前頁の無向図を参照に RP サブタイプの最重症型の再解析を試みた。

最重症型の定義として今回は以下のようにする。1) 気道軟骨炎合併例(気道重症)では、ステント挿入、気切、CPAP 等の外科的処置実施例、2) 神経障害合併症例(神経重症)では、脳血管障害(脳梗塞、脳出血)かまたは脳炎、脳血管炎、髄膜炎症例、3) 循環器障害合併症例は全例(循環器重症=心筋梗塞、弁膜症、不整脈等重症症例が多い)。

上記表 1 を解析用に、耳軟骨炎単独タイプと気道軟骨炎合併タイプに分類すると最重症例は以下の表 2 のようになる。

表 2 本邦 RP のサブタイプ 2

耳軟骨炎単独タイプ		49.3%
	気道重症	0.0%
	神経重症	7.1%
	循環器重症	3.3%
気道軟骨炎合併タイプ		50.7%
	気道重症	31.8%
	神経重症	0.0%
	循環器重症	3.8%

このように気道軟骨炎合併タイプには神経重症症例が含まれなかった。同様に、気道重症症例の中には神経重症症例または循環器重症症例は認めなかった。

## C. 結語

特徴的な RP のサブタイプの存在は、病態に關連する可能性がある。今回観察された重症症例の分布に関してはさらに研究をすすめる必要がある。

## D. 健康危険情報

特記事項なし

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.
- 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, Hirotsu 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.
    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 12<sup>th</sup> 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.

F. 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

