

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 -

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: 再発性多発軟骨炎は、全身の軟骨に炎症を来す、自己免疫の関与が示唆されている難治性、再発性の疾患である。本研究班では平成 21～23 年度に全国疫学調査を実施して、本邦における RP の実態を明らかにした。欧米でのこれまでの報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来しやすく、重要な予後規定因子とされている。

すでに我々は再発性多発軟骨炎の呼吸器・神経病変が予後を著しく悪化させることを報告した。ここでは心血管病変の合併について詳細に解析し、もって本邦再発性多発軟骨炎の重症度分類(案)の作成を実施した。

まず、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した。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。

今回の解析結果から、欧米での調査と同様に、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。その後も症例数の蓄積に対応してこの重症度分類(案)の妥当性を再評価した。

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、病態形成に自己免疫の関与が示唆されている、比較的稀な難治性疾患として知られている。本邦においても、諸外国においても疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための汎用性がある指針が作成されていない。RP そのものの認知度も低いために診断が見過ごされているケースも少なく

い。気道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、治療法の確立が強く望まれている。

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 歳と幅のひろい年齢層にわたること等の患者実態

を報告した。

欧米の RP では呼吸器病変、心血管病変、神経病変を合併するとその予後が悪化することが知られている。これまでに我々は、頻度も高く、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、初発時には呼吸器症状は無くても、RP の全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明らかになった。さらに重要な知見として、RO 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ため、早期から免疫抑制剤(メソトレキセートなど)の投与が望ましいことを報告した(文献 1)。

引き続き本邦 RP 患者における中枢神経症状の合併についても解析した。中枢神経症状の合併率は 12%程度と必ずしも高くはないが、その死亡率は 18%であり、RP 患者全体の死亡率 9.0%に比べて高地であることを報告した。同時に、これら中枢神経症状を合併する症例では高率に頭頸部での軟骨炎を認めた。(文献 2)

ii) 本研究の目的

ここでは、本邦 RP 患者における心血管病変の実態解明を実施し、これらの研究をまとめて重症度分類(案)を作成するための基礎資料を作成する事を目標とする。

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 月より実施して得られた臨床情報を解析した。

ii) 重症度分類(案)の作成

研究代表者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 RPDAI を公表した(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評価が可能なデータを作り出すという手法をとっている。そこでは、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おり、その総合計が疾患活動性指標である。

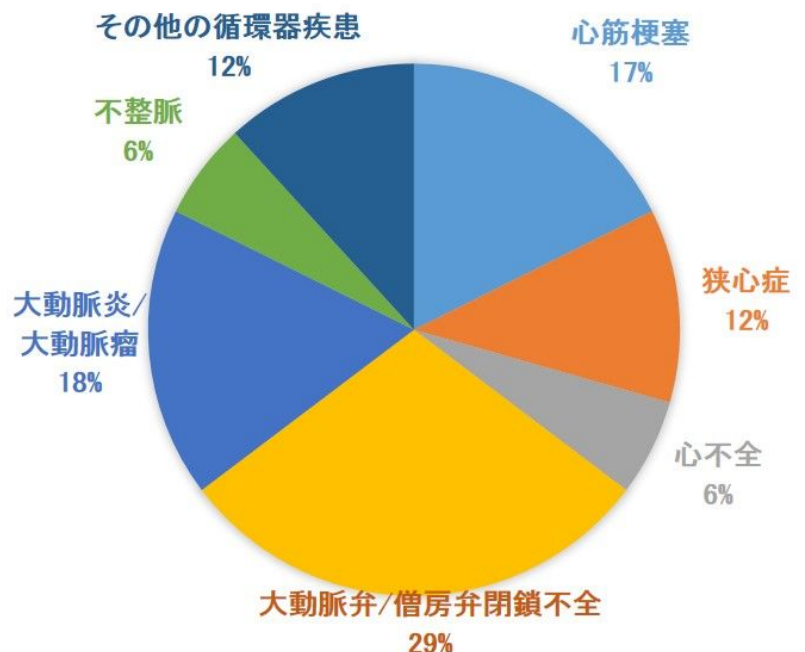


図 本邦 RP における心血管病変

我々はこの RPDAI が本邦 RP の実態に即しているかを判断するために、疫学調査で得られた臨床情報と RPDAI を比較検討し、本邦 RP 患者の疾患活動性の評価に使用することが適切であるのか検討した。

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(図)。

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、髄膜炎等の中枢神経症状も 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、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、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(文献 4)。

ii) 重症度分類(案)の作成

以上の研究結果と呼吸器症状、中枢神経症状の解析結果を合わせて、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。その後も症例数の蓄積に対応してこの重症度分類(案)の妥当性を再評価した。

重症度の決定に影響の大きい、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にしている。今後もこれら解析結果の公表を継続する予定である。

D. 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、再評価した。

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
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

