

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合併する皮膚病変と皮膚外病変の関連 -

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。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・遷延化を来たしやすく、重要な予後規定因子とされている。本邦でも RP の呼吸器・心血管、中枢神経病変は予後を著しく悪化させることを報告し、そのデータに基づき本邦 RP の重症度分類(案)を作成した。

これまで 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国内外から指摘されている。さらに RP に伴う MDS には非常に特異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、詳細に再解析を行った。

頻度としては 239 例の本邦 RP 患者のうち、33 人が皮膚症状を合併していた。その内訳は、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、口腔内または外陰部潰瘍を 5 名であった。

どのような皮膚外病変を合併しているか解析すると、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 患者はスィ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 名が生存しており、予後に関してはむしろ低リスク群と考えられた。

以上の結果より、ここまでの解析結果により、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。

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

少なくない。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

幅の広い年齢層にわたること等の患者実態を報告した。

これまでに欧米を中心に呼吸器、心血管、神経病変を合併する症例では予後が悪化することが知られている。

そこで我々は、本邦 RP 患者における呼吸器、心血管、神経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 患者においても欧米の報告と一致して呼吸器、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。研究代表者は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既に公表している(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・討論を行った。

ii) 本年度研究の目的

ここでは、本邦 RP 患者における皮膚病変と皮膚外病変の相互の関連を検討する。以前より RP 患者では血液疾患、なかでも骨髓異形成症候群(MDS)を合併しやすい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、詳細な検討するべく、本研究を実施した。

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、皮膚症状と皮膚外症状の相互の関連という観点にて詳細に解析を実施した。

ここでは皮膚症状に関しては、皮膚科での診断名による分類を採用した。一方、皮膚外症状においては、それぞれの症状における皮膚

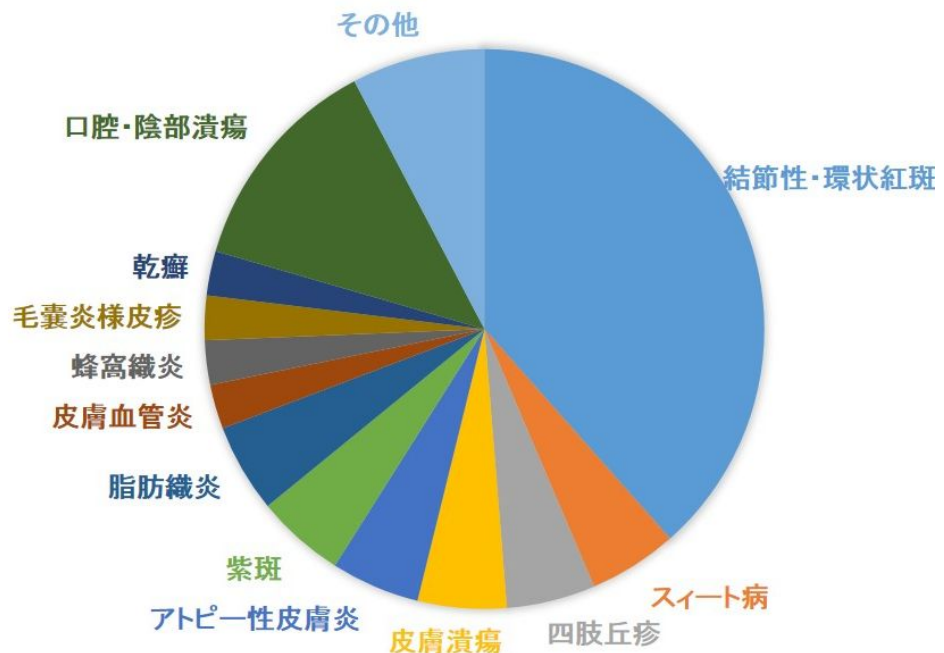


図1 本邦RPにおける皮膚病変(複数合併例あり)

合併症存在例の割合と、その臨床的特徴を集積して解析した。

ii) 重症度分類(案)の修正

前述のとおり、本解析の結果によっては、血

液合併症を重症群に含まれるとする、重症度分類(案)の変更が必要になる。すなわち、重症度分類の基礎資料として、基盤となる資料とする。

C. 研究の結果

i) 本邦 RP における皮膚病変・皮膚外症状の疫学調査

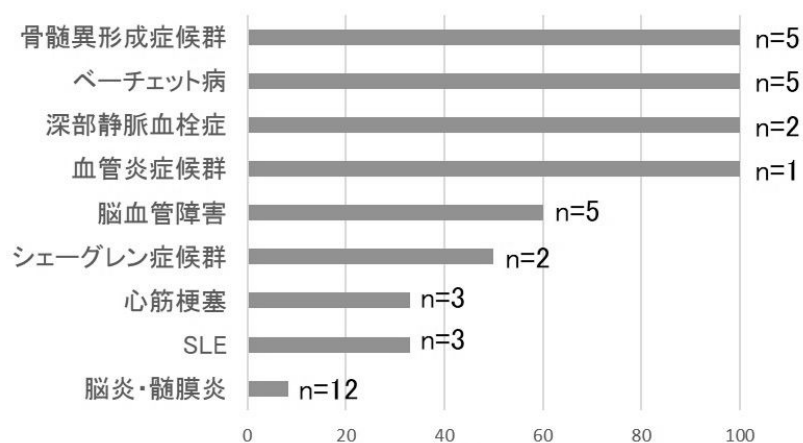


図2 皮膚外症状合併例における皮膚病変合併症例の割合(%)

今回解析した 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 名であった。さらに皮膚血管炎、蜂窩織炎、毛囊炎様紫斑、乾癬を 1 名づつに認めた。粘膜病変としては、口腔内または外陰部潰瘍を 5 名に認めた(図 1)。

皮膚外病変との合併における解析をおこなったところ MDS の合併を 5 名、ベーチェット病の合併 5 名、深部静脈血栓症の合併 2 名、血管炎症候群の合併 1 名の患者全員が皮膚病変を合併していた(図 2)。2 名の MDS 患者はスィート病も合併している。RP とスィート病の合併症例は高率に MDS に罹患することから、頻度は低いとしても、新たな症候群としての疾患概念の変更が必要と考えられた。

今回の解析では、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、むしろ低リスク群の症例が多く含まれることが示唆された。

ii) 重症度分類(案)の修正

以上の結果を総合的に解析した結果、重症度分類(案)は現時点では適切と判断した。

C. 結語

RP 合併 MDS は、本邦では軽症である傾向がみられた。さらなる症例の積み上げが望まれる。

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.
- 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.
- 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.
1. 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.
- 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

