

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総括研究報告書

軟骨炎症性疾患の診断と治療体系の確立

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る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。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 RP の重症度分類 (案) の作成を実施した。

さらに我々は、主要 10 症状の間の相関検討を実施し本邦 RP においては、耳軟骨炎タイプと気道軟骨炎タイプに大別されることを見出した。

そこで昨年度は RP を耳軟骨炎群と気道軟骨炎群に分け、群間検討をすることで臨床的特徴を明らかにした。すなわち RP を耳軟骨炎群 (耳軟骨炎あり、気道軟骨炎なし、約 5 割)、気道軟骨炎群 (耳軟骨炎なし、気道軟骨炎あり、約 2 割) に分類すると、残りは耳介軟骨炎+気道軟骨炎群 (合併群、約 3 割) に分類された (Medicine. 2018; 97: e12837.)。それらの群間検討では、耳軟骨炎群では結膜炎と中枢神経障害を多く認め、気道軟骨炎群には鞍鼻および進行症例を多く認めた。合併群は耳介軟骨炎群に比較し有意に罹病期間が長く、この群にも進行症例を多く認めた。したがって、本邦 RP では耳介軟骨炎群、気道軟骨炎群ともに合併群への移行症例が、少なからず存在すると我々は推測した。

そこで本年度は臨床経過の把握のために、初発症状と上記 3 群 (最終診察時) との関連を検討した。初発症状は耳介軟骨炎が約 6 割、気道軟骨炎が 2 割であった。残りの 2 割には、眼障害、内耳障害、関節炎、中枢神経障害、鼻軟骨炎、皮膚症状が含まれた。耳介軟骨炎を初発とする 6 割の症例のうち、約 1/3 が合併群へと移行しており注意を要する。また、中枢神経障害初発 6 例は、全員脳炎・髄膜炎にて発症していることも特徴的と考えられた。

これらのデータによって、現行のマクアダムスの診断基準的的確性が再確認された。同時に同データは、さらなる診断基準の利便性の向上に資する可能性があるものとする。

## A. 研究目的

### i) 研究の背景

RP など軟骨炎症性疾患は希少性ゆえに本邦における疫学臨床情報は不十分であり、診断治療のための指針も作成されていない。多くの診療科が関わる為臨床医の認知度も低く診断されない症例も多い。RP では臓器病変を持つ患者は予後不良であり診断、治療法の標準化・広報が急務である。本研究は疫学調査や

厚生労働省の個人票データなどによる患者臨床情報を用いて該当 3 疾患における診断・治療のガイドライン作成を第一の目的とする。

我々は平成 21 年度難治性疾患克服研究事業において RP の全国疫学調査を行い本邦での実態を報告した (表 1、文献 1)。同時に国際多施設共同研究を行い RP の疾患活動性を評価する RPDAI を提唱した (文献 2)。この両者より RP 重症度分類 (案) の構築を試み、H27-29

年度の日本リウマチ学会で公表した。

表 1:本研究で用いたアンケートのうち臨床症状における質問項目

臓器	症状
耳介	耳介軟骨炎
鼻	鞍鼻、鼻中隔湾曲、その他
内耳	難聴、耳鳴、めまい、その他
関節	関節炎
眼	結膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎、その他
呼吸器	気管・気管支軟骨炎、喉頭軟骨炎
皮膚	(症状記載)
心血管	大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全、その他
中枢神経	(症状記載)
腎	(症状記載)

次に我々は、RPDAIの本邦での有用性を確認する意味で、重症症例に関して疫学調査を再解析した。その結果、本邦の呼吸器合併症(文献1)、中枢神経合併症(文献3)、循環器合併症(文献4)、血液疾患合併症(文献5)の現状につき論文報告を実施し、重症度分類(案)の有用性を確認した。

我々は、これらの解析を通じて各合併症間に相関があることに気づき、相関検討を実施した。その結果 RP は「耳介軟骨を中心とした患者群」と「気道軟骨を中心とする患者群」に二分されることが示唆された(文献6)。

またさらに、本邦 RP 患者を「耳軟骨炎群」と「気道軟骨炎群」に分け、群間検討をすることで患者重症度に寄与する因子を選別した。耳介軟骨炎群は耳介軟骨炎があり気道軟骨炎がない患者、気道軟骨炎群は気道軟骨炎があり耳介軟骨炎がない患者とした(文献7)。

239名の患者のうち、耳介軟骨炎群には118名(49.4%)、気道軟骨炎群には47名

(19.7%)が含まれた。残りの70名(29.3%)は耳軟骨炎と気道軟骨炎を合併しており、この群を「合併群」として3群比較を実施した。結果を表2にまとめる。

表 2:群間比較で有意差の認められたアンケートでの臨床項目

臨床項目	優勢な群
<b>「耳介軟骨炎群」と「気道軟骨炎群」との比較</b>	
結膜炎	耳介軟骨炎群
関節炎	同上
中枢神経障害	同上
鞍鼻	気道軟骨炎群
進行性病態	同上
生物製剤の使用	同上
<b>「耳介軟骨炎群」と「合併群」との比較</b>	
結膜炎	耳介軟骨炎群
中枢神経障害	同上
鞍鼻	合併群
進行性病態	同上
MMP3 高値	同上
生物製剤の使用	同上
長期の罹病期間	同上
心血管合併症	同上
<b>「気道軟骨炎群」と「合併群」との比較</b>	
心血管合併症	合併群

これらの結果より3群の特徴として、以下のようなことがあげられる。

「耳介軟骨炎群」:中枢神経障害の合併が多い。合併群への進展で重症化する可能性。

「気道軟骨炎群」:進行症例が多い。心血管障害は合併しない。合併群への進展で重症化する可能性。

「合併群」:進行症例が多く、罹病期間が長期。血清 MMP-3 が高値である。

つまり、発症後経過とともに合併群が増加し、重症化していく可能性が指摘される。そこで本

年度は初発からの3群の経過を観察した。同時に、症例数を増やして血清 MMP-3 と測定するとともに、病因の一つと考えられている血清抗タイプIIコラーゲン抗体を測定した。

また、ティーツェ症候群や離断性骨軟骨炎の疫学調査を継続し、一般市民に公開することを目的とする。

#### ii) 本年度研究の目的

初発症状からの3群の経過を明らかにすることで、診断基準の的確性の確認および治療ガイドの確立に資する。

### B. 研究方法

#### i) 3群の経過解析

再度疫学調査を解析し、初発症状からの3群の経過を明らかにする。(ノ)

#### ii) 血清マトリックスメタロプロテアーゼ3 (MMP3)の測定

新規に症例をリクルートし、n=39の血清MMP3濃度をElisaにて測定した。

#### iii) 血清抗タイプIIコラーゲン抗体の測定

上記の新規リクルートしたサンプルのうち、n=38の血清抗タイプIIコラーゲン抗体の測定を実施した。

#### iv) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎の疫学調査

分担研究者を中心に疫学調査を実施した。

### C. 研究の結果

#### i) 3群の経過解析

表3に結果をまとめる。(ノ)

表3 初発時と最終診察時の群間検討の比較

初発時症状(n, 全体内%)	最終診察時群 n (初発時群内の%)			
	耳群	気群	合併群	死亡
耳群 (n=135, 56%)	83 (61%)	2 (1.5%)	45 (33%)	9 (6.6%)
気群 (n=45, 19%)	1 (2.2%)	32 (71%)	12 (27%)	5 (11%)
合併群 (n=3, 1.3%)	0	0	3 (100%)	0
眼 (n=18, 7.5%)	11 (61%)	4 (22%)	3 (17%)	2 (11%)
内耳 (n=9, 3.8%)	7 (78%)	2 (22%)	0	2 (22%)
関節 (n=7, 2.9%)	2 (29%)	0	5 (71%)	1 (14%)
中枢神経 (n=6, 2.5%)	5 (83%)	0	1 (17%)	1 (17%)
鼻 (n=4, 1.7%)	1 (25%)	2 (50%)	0	0
皮膚 (n=2, 0.8%)	0	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)

耳群: 耳介軟骨炎群、気群: 気道軟骨炎群

おおよそ6割が耳介軟骨炎で発症し、気道軟骨炎で発症した症例は2割程度であった。合併群で発症した症例は3例と少ない。さらには、眼障害、内耳障害、関節炎、中枢神経障害、鼻軟骨炎、皮膚障害と様々な発症様式を認め、その合計はおおよそ2割ということが判明した。(ノ)

予後悪化という面で考察すると、耳介軟骨炎群で発症する症例の1/3が合併群へと進展しており、注意が必要である。予防といった観点も重要と考えられた。また、頻度は少ないながら、関節炎にて発症した症例も高率に合併群へと移行していて、留意が必要であると考えられた。さらには、中枢神経障害で発症した6

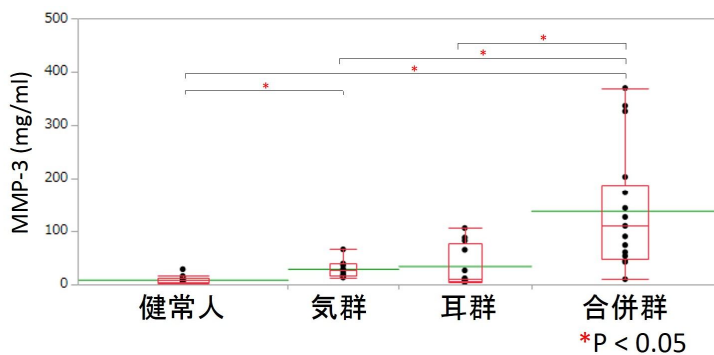
例は全員脳炎 and/or 髄膜炎を呈しており特徴的と考えられた。

### ii) 血清マトリックスメタロプロテアーゼ 3 (MMP3) の測定

症例数を増加させ測定しても所見には変化がみられなかった。すなわち合併群の血清 MMP-3 は、耳介軟骨炎群および気道軟骨炎群、さらには健康人に比較しても有意に高値であった。

(図 1)。

図 1: 血清 MMP3 濃度の群間比較



気群: 気道軟骨炎群、耳群: 耳介軟骨炎群

### iii) 血清抗タイプ II コラーゲン抗体の測定

RP にみられる抗タイプ II コラーゲン自己抗体の抗原認識パターンは疾患特異的であり、その血清レベルは疾患活動性と相関することが知られている。

血清抗タイプ II コラーゲン抗体値を、3 群間で比較すると図 2 のように、有意差はないものの耳介軟骨炎群で他の 2 群に対して高値である傾向がみられた。

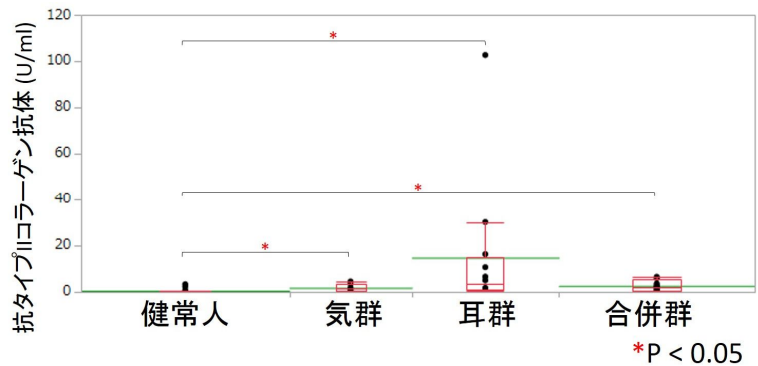


図 2: 血清抗タイプ II コラーゲン抗体の群間比較。気群: 気道軟骨炎群、耳群: 耳介軟骨炎群

### iv) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎について

本研究班では、リクルートすることが困難であった。

## D. 考察

### i) マクアダムスの診断基準について

マクアダムスの診断基準 (1976) を下に記す。

マクアダムスの診断基準 (以下の三つ以上が陽性)

1. 両側性の耳介軟骨炎、2. 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎、3. 鼻軟骨炎、4. 眼炎症: 結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎、5. 気道軟骨炎: 喉頭あるいは気管軟骨炎、6. 蝸牛あるいは前庭機能障害: 神経性難聴、耳鳴、めまい。

生検 (耳、鼻、気道など) による病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

(マクアダムスの診断基準おわり)

今回の我々の解析における表 3 のデータと比べると、ほとんどの症状が含まれており

子の診断基準の的確性は高いものと再確認された。

前述のように、中枢神経障害を初発とする6例は全て脳炎 and/or 髄膜炎にて発症していた。現在実施中の再疫学調査の結果次第では、注意喚起の意味を含めて診断基準の項目として検討してもよい可能性があると考ええる。

#### ii) 血清 MMP-3 について

今回の研究の結果、合併群で血清 MMP-3 が、他群に比較して高値であることが判明した。今後さらに検討を実施し、実際に進行症例で血清 MMP-3 が高値になるのかを検証する必要がある。その後、この所見も診断基準にバイオマーカーとして記載する価値があるのかを判定できる可能性があると考ええる。

#### iii) 抗タイプIIコラーゲン抗体について

有意差はないものの耳介軟骨炎群にて他の二群より抗タイプIIコラーゲン抗体が高値である傾向がみられた。耳介軟骨炎群と気道軟骨炎群では分子的にも、発症様式が異なる可能性があることを示唆していると考ええる。

#### iv) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎について

分担研究者に、軟骨を専門とする整形外科医を追加し、研究を開始した。

### E. 結語

マクアダムスの診断基準の診断基準は1976年に提唱されたものであるが、現在でも各国で使われている。その的確性を再確認し得た本研究の意義は大きいと考える。考察で述べたような診断基準修正の試みも含めて、国際的な発信を継続する。

### F. 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. 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.
3. 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.
4. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 55(3): 583-4.
5. 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(3): 781-3
- 6 Shimizu J, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jan;70(1):148-149.
- 7 Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N. Relapsing polychondritis patients were divided into three subgroups: patients with respiratory involvement (R subgroup), patients with

auricular involvement (A subgroup), and overlapping patients with both involvements (O subgroup), and each group had distinctive clinical characteristics. *Medicine* (Baltimore). 2018 Oct;97(42):e12837.

2. 学会発表

1. Shimizu J, Kubota T, Suzuki N.  
Japanese relapsing polychondritis patients with airway involvement were mutually exclusive with those with ear involvement in the clinical characteristics.

ACR/ARHP annual meeting. 2018.  
(Chicago, McCormick Place)

**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