

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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 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。我々が平成 20～22 年度の本研究にて実施した RP 全国疫学調査では、症状としては耳介軟骨炎が最大頻度であり、疾患のメルクマールとなりうる。半数程度の患者でみられる気道軟骨炎は、呼吸器感染症や気道閉塞をきたし死亡原因の過半数を占める。

我々は平成 26～28 年度の本研究にて、耳介軟骨炎と気道軟骨炎が独立して存在する、すなわち共存しにくいことを発見した。そこで平成 29～31 年度研究では、RP を 耳介軟骨炎保有群（耳群、約 5 割）、気道軟骨炎保有群（気群、約 2 割）、耳介+気道軟骨炎保有群（両群、約 3 割）に群別し、それぞれの臨床的特徴を検討した。その結果 3 群ともいくつかの特徴を見せたが、特に両群は長期経過と進行症例に連結し、侵襲臓器数の多寡と疾患の進行が関連することを示唆した。

そこで本年度は、発症時と最終診察時の侵襲臓器数を比較した。まず、一人当たりの総侵襲臓器数を検討すると、発症時は平均 1.1 であるが平均 4.7 年の推移で最終診察時は平均 3.3 まで上昇した。最終診察時侵襲臓器数と、主治医判断の予後ステージ値（ステージ 1：治癒～ステージ 5：死亡）を比較すると正相関を示しており、すなわち侵襲臓器数の増加は予後を悪化させていることが判明した。

発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目して解析すると、発症時症状は耳介軟骨炎が最多でおおよそ 6 割を占めた。2 割が気道軟骨炎で発症しているが、残りの 2 割は眼や内耳といったそれ以外の臓器障害で発症していた。それぞれを「耳発症群」、「気発症群」、「他発症群」とすると、他発症群は最終診察時において例外なく耳介軟骨炎または気道軟骨炎を合併していることが判明した。したがって、最終診察時の侵襲臓器数は他発症群において、耳発症群・気発症群に比し有意に多く、また死亡率も耳発症群に比較すると有意に高かった。「気群・両群」に加え「他発症群」の予後が悪いということは、診断・治療指針を確立するうえで重要な所見と考えられる。

我々は両群へと進行する際のバイオマーカーとして血清 MMP3 の可能性を報告しているが、その免疫学的な意味付けを考察した。

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ため、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を作成することを第一の目的とする。

我々は平成 20～22 年度難治性疾患克服研究事業において、主治医へのアンケートを用いて RP の全国疫学調査を行い、本邦

での患者実態を報告した(表 1、発表論文 1)。

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)

同時に国際多施設共同研究を行い RP の疾患活動性指標 RPDAI を提唱した(発表論文 2)。この両者より RP 重症度分類(案)の構築を試み、H27-31 年度の日本リウマチ学会で公表した。

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(発表論文 1)、中枢神経合併症(発表論文 3)、循環器合併症(発表論文 4)、血液疾患合併症(発表論文 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、相関検討を实

施した。その結果 RP においては「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」が独立して存在している、すなわち共存しにくいということが明らかとなった(発表論文 6)。何らかの分子的な成り立ちの差異があるのではないかと考えている。

そこで我々は本邦 RP 患者の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目し、「耳介軟骨炎があつて気道軟骨炎がない群(耳群)」と「気道軟骨炎群があつて耳介軟骨炎がない群(気群)」に分け、群間検討をすることでさらに病態を明らかにしようとした(発表論文 7)。

239 名の患者のうち、耳群には 118 名(約 5 割)、気群には 47 名(約 2 割)が含まれた。残りの 70 名(約 3 割)は耳軟骨炎と気道軟骨炎を合併しており、この群を「両群」として 3 群比較を実施した。

3 群の間の、性別、年齢、発症時年齢においては差を認めなかったが、罹病期間は有意に両群において耳群よりも長かった。

具体的には、「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」を含めたアンケート上の要素の有無を、0、1 にて数値化し、ノンパラメトリックに群間にて比較した。

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(検査・治療を含む)

臨床項目	優勢な群
「耳群」と「気群」との比較	
結膜炎	耳 群
関節炎	同 上
中枢神経障害	同 上
鞍鼻	気 群
進行性病態	同 上

生物製剤の使用	同上
「耳群」と「両群」との比較	
結膜炎	耳群
中枢神経障害	同上
鞍鼻	両群
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
「気群」と「両群」との比較	
心血管合併症	両群

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。

「耳群」:眼合併症と中枢神経合併症が多い。

「気群」:進行症例が多い。鼻軟骨炎の合併が多い。

「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。

この所見を受けて、我々は患者会の協力のもとに構築された生体バンクの試料を利用して、血清MMP3をElisaで測定した(図1)。

両群の血清MMP-3は、耳群および気群、さらには健常人に比較しても有意に高値であった。

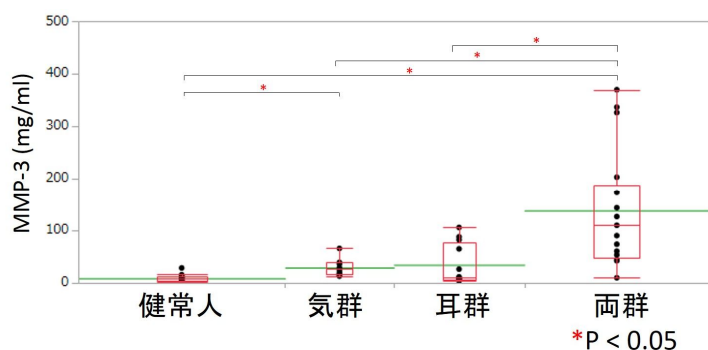


図1:血清MMP3濃度の最終診察時3群による群間検討

これらのことより、我々は耳群、気群ともに血清MMP3高値を伴って両群へ進展している症例が、少なからず存在しているのではないかと推測した。

そこで本年度の研究はその進展形式を検証するため、発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目して群別し、最終診察時群と比較した。その後、予後規定因子における群間検討を実施した。

また、ティーツェ症候群や離断性骨軟骨炎の一次疫学調査を実施したのでその結果を報告する。

ii) 本年度研究の目的

RPの発症時の症状より予後を検討し、診断・治療指針の確立に寄与する。

B. 研究方法

i) 発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目した群間検討

平成20~22年度疫学調査のデータを再解析し、発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」の有無にて群別し、最終診察時群と比較することでRP病態進展形式の推測を試みた。

次にこのデータを利用して、予後規定因子についての群間検討を実施した。予後規定因子としては、一人当たりの総侵襲臓器数(表1における臓器をカウントする)、最終診察時の予後のステージ値(主治医判断によって数値化してある。ステージ1:治療薬なし、ステージ2:治療反応性良好、ステージ3:治療限局的反応、ステージ4:進行症

例、ステージ 5:死亡、この数字をステージ値として利用)、および死亡率を検討した。疫学調査で得られた全 239 名のうち、229 名のデータの利用が可能であった。これにあわせ、最終診察時のデータも再解析した。

ii) RP 血清 MMP3 値の群間検討

前述したように、我々は血清 MMP3 濃度が病態進展のバイオマーカーとなる可能性があると考えている。全国疫学調査のデータの「血清 MMP3 濃度が高値であるか否か」の項をそれぞれ 1, 0 に数値化して、発症時および最終診察時の群にて比較した。

iii) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎の疫学調査

一次全国疫学調査を、リウマチ科・整形外科 5118 施設にて実施した。

C. 研究の結果

i) 発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目した群間検討

我々は、発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」の有無にて群別し、最終診察時群と比較した。

その後予後規定因子についての群別検討を実施した。予後規定因子として、それぞれの群の一人当たりの総侵襲臓器数、予後のステージ値、および死亡率を用いた。

i)-1 一人当たりの総侵襲臓器数

まず、発症時と最終診察時の一人当たりの総侵襲臓器数を計算し、その平均を求めた。発症時は 1.1 ± 0.0 (平均 \pm 標準誤差) であるのに対して、観察期間 4.7 ± 0.3 年の後の最終診察時には 3.3 ± 0.1 まで上昇していた。

i)-2 一人当たりの総侵襲臓器数と予後ステージ値との関係

次に i)-1 で観察した一人当たり総侵襲臓

器数を、それぞれの患者で予後ステージ値と比較した。図 2 に示すように、最終診察時の一人当たりの総侵襲臓器数と、予後のステージ値の間には正の相関がみられた。すなわち、侵襲臓器が多いと予後が悪化することが判明した。

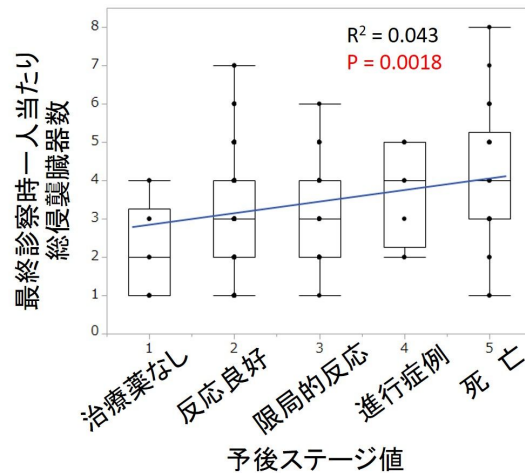


図 2: 最終診察時の一人当たり総侵襲臓器数と予後ステージ値の間にみられる正相関

i)-3 発症時の症状による群別 (表 3)

発症時症状の解析では、全体のおおよそ 6 割が耳介軟骨炎で発症し、2 割が気道軟骨炎で発症した。それぞれを「耳発症群」および「気発症群」と定義した。

残りの 2 割は、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た。「他発症群」と定義した。

耳発症群、気発症群、他発症群の間での、性別、年齢、発症時年齢、罹病期間における有意差は認めなかった。

発症時 3 群と最終診察時 3 群の関係を表 3 に示す。耳発症群の 2/3 は、最終診察

時も耳群のままであったが、1/3は両群に進展した。

気発症群の4/5は気群のままであったが、1/5は両群に進展した。

他発症群においては、おおよそ5割、2割、3割がそれぞれ、耳群、気群、両群へ進展した。

表3: 発症時3群と最終診察時3群の関係

発症時3群 (n, 全体への%)	最終診察時3群 (n, 発症時群への%)
耳発症群 (135, 59%)	耳群 (91, 67%)
	両群 (44, 33%)
気発症群 (48, 21%)	気群 (39, 81%)
	両群 (9, 19%)
他発症群 (46, 20%)	耳群 (26, 57%)
	気群 (8, 17%)
	両群 (12, 26%)

i)-4 発症時3群と最終診察時3群の死亡率

表4に発症時3群と最終診察時3群の死亡率をまとめた。発症時3群の死亡率は、耳発症群5.9%、気発症群14.6%、他発症群15.2%であり、有意差をもって他発症群の死亡率が耳発症群に比較して高値であった。

最終診察時の死亡率では、耳発症-耳群のみが死亡率が明らかに低い(3.3%)。これに比較すると、気発症群(14.6%)、他発症群(15.2%)の死亡率は有意差をもって高い。

最終診察時に気道軟骨炎を保有していない症例(耳発症-耳群および他発症-耳群、117例)に限っても、他発症-耳群(19.2%)の死亡率は耳発症-耳群(3.3%)比較し、有意差をもって高値であった。

耳発症群に比較すると、気発症群に加えて他発症群の予後も悪い傾向にあることが判明した。

表4: 発症時3群と最終診察時3群の死亡率

発症時3群	死亡率	最終診察時3群	死亡率
耳発症群	5.9%	耳群	3.3%
		両群	11.4%
気発症群	14.6%	気群	12.8%
		両群	22.2%
他発症群	15.2%	耳群	19.2%
		気群	0%
		両群	16.7%

i)-5 発症時3群における最終診察時の一人当たり総侵襲臓器数の比較

発症時3群における最終診察時の一人当たり総侵襲臓器数を図3に示す。

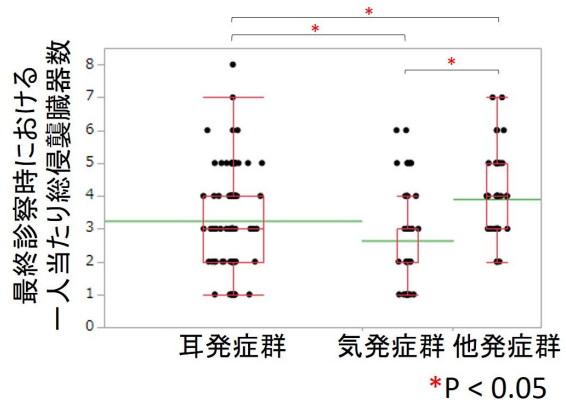


図3: 発症時3群における最終診察時一人当たり総侵襲臓器数の比較

他発症群における最終診察時の一人当

たり総侵襲臓器数は、有意差をもって耳発症群および気発症群のそれよりも高い。また耳発症群の最終診察時の一人当たり総侵襲臓器数は、有意差をもって気発症群のそれよりも高かった。

i)-6 発症時 3 群における最終診察時の一人当たり予後ステージ値の比較

次に発症時 3 群における最終診察時予後ステージ値を図 4 に示す。

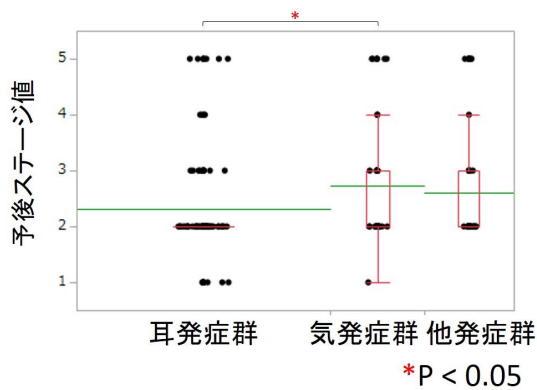


図 4: 発症時 3 群における最終診察時予後ステージ値の比較

有意差をもって、気発症群のステージ値が耳発症群のそれよりも高かった。

以上の所見より、かねてより予後不良の報告のある「気道軟骨炎保有群」に加えて、「他発症群」の予後も、最終診察時の群に関わらず不良であることが明らかとなった。

以上の結果については現在投稿中である。

ii) RP 血清 MMP3 値の群間検討

アンケートの「血清 MMP3 値が高値である」の項に「はい」がついている患者割合の発症時 (a) および最終診察時 (b) における群間検討を図 5 に示す。いずれも有意差を認めないが、発症時では気発症群のみが高値

傾向にあり、最終診察時では両群、気群が高値傾向にある。気道軟骨炎と血清 MMP3 値との関連を推察している。

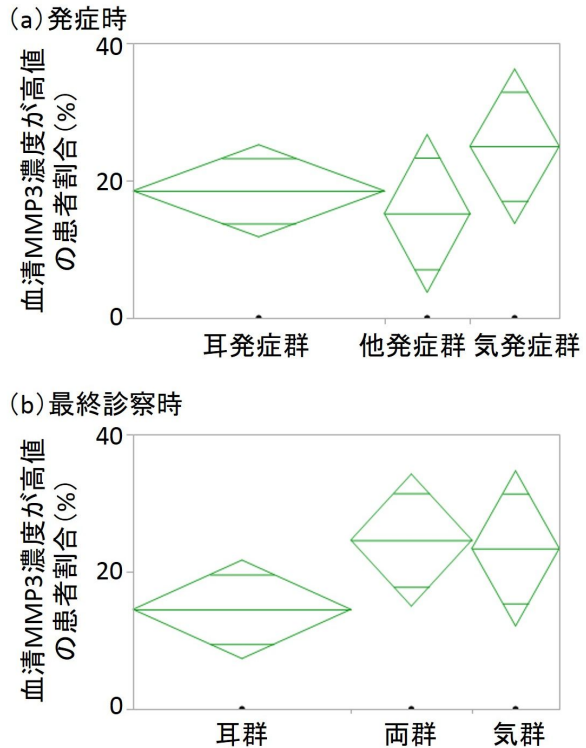


図 5: 発症時 3 群 (a) と最終診察時 3 群 (b) の血清 MMP3 値が高値である患者割合

iii) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎について

令和元年度に第 1 回全国疫学調査を実施した。全国のリウマチ科・整形外科 5118 施設へ 1 次アンケートを送付して、1078 通 (21%) の返信を得た。ティーツェ症候群は 132 施設、離断性骨軟骨炎は 255 施設にて治療歴または治療中であるとの回答があり、特にティーツェ症候群の希少性が明らかである。引き続き 2 次アンケートを実施する。

D. 考察

i) 発症時 3 群と予後規定因子との関連について

昨年度報告では、中枢神経障害合併例の特徴を記載した。RP における中枢神経障害は、生命予後を悪化させるばかりでなく、髄膜炎・脳炎が多く治療を困難にさせる(発表論文 3)。さらに髄膜炎・脳炎合併症例の約半数は、明らかな軟骨炎の出現前に神経症状にて発症している。このことは本邦に限らず、疾患診断上細心の注意を要する点と考えられる(関連論文投稿中)。

本年度の報告では、このことも踏まえて発症時症状に着目し群間検討を実施した。

気発症群の予後不良は過去の発表と矛盾しない所見であるが、神経障害合併に限らず「他発症群」の予後不良が明らかとなった。今後の診断・治療指針の確定に向けた研究において重要な所見と思われる。公表を続ける。

ii) RP における MMP3 の果たす分子的な役割

以上のように、我々の RP における相関検討および群間検討で、中心的な要素の一つに気道軟骨炎があげられる。近年の RP 研究においても、気道軟骨炎保有症例は、臨床経過や治療反応性において、RP のその他の症例と異なっているとされる(参考論文 1)。今後も疫学的・基礎的な研究の双方において、気道軟骨炎保有症例とそれ以外での差異を明確にすることが重要になると思われる。

そこで我々は、さらに RP における MMP3 分子の果たす役割を基礎的研究として別途実施している(論文投稿中)。ここでは血清 MMP3 濃度は、T 細胞関連サイ

トカインの遺伝子発現と負相関を示し、炎症性サイトカインの遺伝子発現とは正相関を示した。

我々は、すでに RP の PBMC において T 細胞機能の低下と、炎症性サイトカインの過剰産生がみられることを報告している(発表論文 8、9)。RP では T 細胞が過度の自然免疫の活性化を抑制できていないという可能性がある。(発表論文 9)。

我々は、この自然免疫系の過反応(炎症性サイトカインの過剰産生)が MMP3 過剰産生を招き、RP 軟骨炎惹起の一因となっていると推測している。

いずれの分子も、診断・治療指針の確立に向けたバイオマーカーになり得るものと考えて、症例の更なる蓄積を行っている。

iii) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎について

今回の一次疫学調査ではティーツェ症候群は 132 施設、離断性骨軟骨炎は 255 施設で経験していた。5118 施設にアンケートを行ったことを考慮すると、これらの 2 疾患の希少性が明らかとなった。今後二次調査を実施してその実態を明らかにしていく。

E. 結語

「耳介軟骨炎」「気道軟骨炎」以外の症状で発症する症例、すなわち他発症群は予後不良であり、注意深い観察が必要であることが判明した。

(参考論文)

1 de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, et al. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 102353.

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: 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: 204-209.
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: 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: 583-584.
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: 781-783
- 6 Shimizu J, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 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; 97: e12837.

8 Sato T, Yamano Y, Tomaru U, et al. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol*. 2014; 24: 129-136.

9 Shimizu J, Kubota T, Takada E, et al. Propionate-producing Bacteria in the Intestine May Associate With Skewed Responses of IL10-producing Regulatory T Cells in Patients With Relapsing Polychondritis. *PLoS One*. 2018; 13: e0203657.

2. 学会発表

1. Shimizu J, Kawahata K, Yamano Y, Suzuki N. A third of relapsing polychondritis patients with ear involvement at presentation had airway involvement at the last follow-up with a high mortality rate. ACR/ARHP annual meeting. 2019. (Atlanta, Georgia World Congress Center.)

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