

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

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。我々は平成 20～22 年度にて全国疫学調査を実施し、本邦における RP の実態を調査した。平成 23～25 年度研究では 239 名の RP 患者のデータを解析し国際共同研究に反映させ、RP 疾患活動性指標 (RPDAI) を作成した。さらに、平成 26～28 年度には特に重症例の本邦と欧米の差異を明らかにしつつ、RP 重症度分類 (案) を作成・公表した。

本平成 29～31 年度研究では、まず全国疫学調査データを再解析し、RP 患者を最終診察時の症状にて群別した。そして簡便な群間検討で、それぞれの群の予後を推測し得る方法を開発した。この方法は、国際的に利用されるようになった。さらに令和元年度研究にて、群間検討を発症時症状まで含め解析することに成功した。

我々は、これらの成績の経時的変化を観察することを目的に、令和元年度に第 2 回全国疫学調査を実施した。予備的な検討ではあるが、予後悪化因子である気道軟骨炎の減少がみられており、治療指針の確立に向けて重要な所見を得ることができたと考えている。

また、ティーツェ症候群や離断性骨軟骨炎の疫学調査を実施し、その希少性を明らかにした。さらに解析中である。

## 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実態を報告した (表 1、発表論文 1)。

表 1: 疫学調査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、相関検討を実施した。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。

この所見より本平成 29～31 年度研究では、まず、本邦 RP 患者を最終診察時の「耳軟骨炎群」と「気道軟骨炎群」に着目して 3 群に分け、群間検討をすることで予後規定因子を推察した。

最終年度には上記研究の結果をうけ、発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目して群別し、最終診察時の群間検討と比較した。さらにそれらの群と予後規定因子との関連につき検討した。

同じく最終年度には、これらの所見の経時的变化を評価することで、適切な治療指針の確立に資することを目的に、第 2 回 RP 全国疫学調査を実施した。

さらに他の軟骨炎症性疾患より希少性の高いティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎を選択し、疫学調査を実施した。

## ii) 本研究の目的

軟骨炎症性疾患の病態進展の形式を明らかにし、その機序を推察することにより、診断・治療指針の確立に資する。

## B. 研究方法

### i) 最終診察時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目した群間検討

平成 20～22 年度全国疫学調査のデータを再解析した。最終診察時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」の有無によって 3 群に群別し、群間検討を実施した。

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。

### ii) 発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目した群間検討

疾患の進行を評価するため、RP 患者を発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」の有無によって群別し、最終診察時群と比較した。

次にこれらの群において、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、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)、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: 治癒、ステージ 2: 治療反応性良好、ステージ 3: 治療反応性不良、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。

### iii) 第 2 回 RP 全国疫学調査の実施

令和元年には、上記データの再現性および経時的变化を観察するため、第 2 回 RP 全国疫学調査を実施した。

方法は、アンケート用紙を含めて第 1 回調査と同様である。

### iv) 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) 最終診察時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目した群間検討

最終診察時に耳介軟骨炎があり気道軟骨炎がない患者を「耳群」、気道軟骨炎があり耳介軟骨炎がない患者を「気群」とした(発表論文7)。

この疫学調査では、残りの症例は耳軟骨炎と気道軟骨炎を合併しており、この群を「両群」と定義して3群比較を実施した。耳群には約5割、気群には約2割、両群には約3割の症例が含まれた。

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。

群間検討の結果を表2に示す。

表2:最終診察時の群間検討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
<b>「耳群」と「気群」との比較</b>	
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
<b>「耳群」と「両群」との比較</b>	
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
<b>「気群」と「両群」との比較</b>	
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。

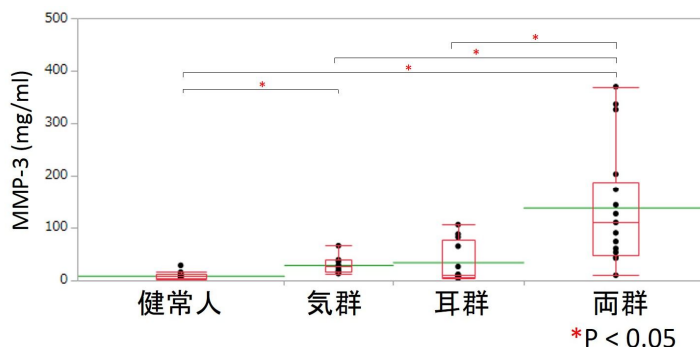


図1:血清MMP3濃度の群間比較

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。

#### ii) 発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目した群間検討

上記i)の仮説を検証するため、発症時の

「耳介軟骨炎」に「気道軟骨炎」着目して群別し、最終診察時群と比較した。

次にその発症時・最終診察時群を用いて、予後規定因子についての群間検討を実施した。前述したように、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、および死亡率を検討した。

### ii)-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  $1.1 \pm 0.0$  (平均  $\pm$  標準誤差) であるのに対して、観察期間  $4.7 \pm 0.3$  年の後の最終診察時には  $3.3 \pm 0.1$  まで上昇していた。

### ii)-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。

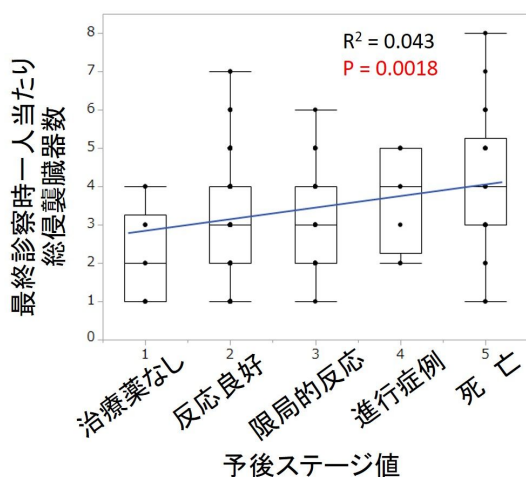


図 2: 最終診察時の一人当たり総侵襲臓器数と予後ステージ値の間にみられる正相関

### ii)-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。他発症群と定義する。

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%)

### ii)-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%)と比較し、有意差をもって高値であった。

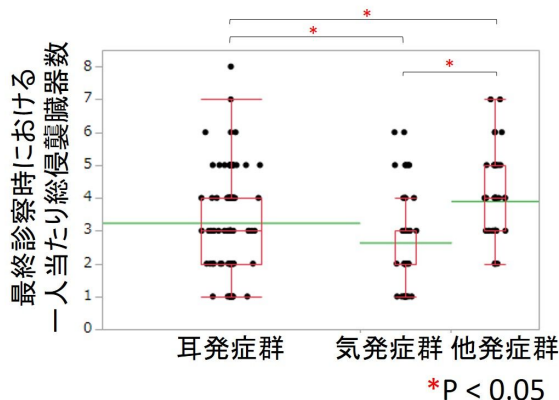
耳発症群に比較すると、気発症群に加えて他発症群の予後も悪い傾向にあることが判明した。

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%

#### ii)-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。

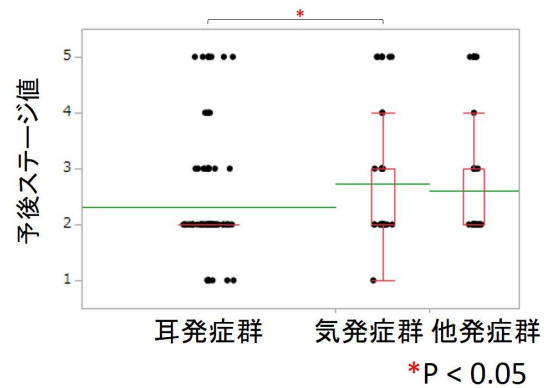


#### 図 3: 発症時 3 群における最終診察時一人当たり総侵襲臓器数の比較

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。

#### ii)-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論文化し投稿中である。

#### iii) 第 2 回 RP 全国疫学調査の実施

これらのデータの再現性および経時変化を見るために令和元年度には第2回 RP 全国疫学調査を実施した。現在までの総収集データ数は200であり、そのうち解析可能なデータは191であった。

表5にて第1回と第2回の最終診察時臨床像を比較する。

表5: 第1回と第2回全国疫学調査での臨床像の比較

臓器	頻度 (%)		p 値
	第1回	第2回	
耳介	79.2	82.2	0.44
鼻	32.6	26.2	0.15
内耳	26.5	22.5	0.35
関節	38.5	46.6	0.09
眼	49.0	42.9	0.28
気道	49.0	36.6	0.01
皮膚	13.4	5.8	0.009
心血管	7.1	8.4	0.63
中枢神経	11.7	3.1	0.001
腎	7.1	7.9	0.64

最終診察時における気道軟骨炎、皮膚合併症、中枢神経合併症の頻度が有意に減少している。おそらくそれに対応した所見と思われるが、死亡者数も22名より3名に減少した。

治療を含めた管理方法の改善によるのではないかと考えているが、今後さらに検討する。

#### iv) 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) 気道軟骨炎保有の重要性について

最終診察時の症状によって RP が2~3群に分類されることは、仏国(参考論文1)、米国(参考論文2)および中国(参考論文3)にて追試されている。

我々は群間検討を用いて病態機序を考察する上で最も大切なことの一つは、これらの研究すべてにおいて重要な分類要素として気道軟骨炎が挙げられている点だと考える。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4)。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。

そこで今後追求すべき課題の一つと考えられるのは、本年度研究で我々が明らかにした、全症例の2割程度に認められた、耳発症群から両群へ進展する症例の存在についてである。この耳発症群-両群進展症例と、気発症群との違いを研究することは、RPの中での気道軟骨炎の特異的な点を明らかにできる可能性があると考えられる。

第1回全国疫学調査にて、耳発症群-耳群、耳発症群-両群、気発症群の3群でMMP3の項目を観察すると、MMP3高値を認める症例の割合がそれぞれの群で、15.4%、23.9%、27.7%となっている。有意差はないもののやはり気道軟骨炎保有によって高値となる傾向を示した。このような解析を今後も実施する。

##### ii) 他発症群について

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(文献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(論文投稿中)、疾患診断上細心の注意を要する点と考えられる。

最終年度の報告では、このことを踏まえて発症時症状に着目した。すなわち発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目して、耳発症群、気道発症群、そして他発症群の3群での群間検討を実施した。

気道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」全体の予後不良が明らかとなった。今後の診断・治療指針の確立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。

### iii) 第1回と第2回のRP全国疫学調査の比較について

第2回RP全国疫学調査において気道軟骨炎保有症例や中枢神経障害合併症例の頻度が減少していることは、明らかに患者、医療従事者の双方にとって朗報である。今後さらに個人票を利用した疫学調査を計画しているが、できるだけ早期の追試と公表を目指す。

### iv) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎について

過去の報告通りに、2疾患の希少性が明らかとなった。本研究班にてその実態を明らかにしていく。

## E. 結語

現在米国国立衛生研究所を中心とした国際共同研究班にて、分類(診断)基準確立研究が予定されている。我々のデータが適切に反映されるように研究を継続する。

(参考論文)

1 Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, et al. Relapsing polychondritis can be characterized by three different clinical phenotypes: analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 2992-3001.

2 Ferrada M, Quinn K, Goodspeed W, et al. Clinical Phenotypes in Relapsing Polychondritis in a Prospective Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(S10): 3075-3077.

3 Yun S, Wu T, He Y, et al. Clinical patterns and the evolution of relapsing polychondritis based on organ involvement: analysis of 126 Chinese patients. *Research Square (Preprint)* DOI: 10.21203/rs.2.24348/v1.

4 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.

## 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