

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業  
(難治性疾患克服研究事業)

# 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 26 (2014) 年 3 月

## 目 次

．総括研究報告	．．．．．	1
	研究代表者	鈴木 登
．分担研究報告		
1．再発性多発軟骨炎における患者レジストリ登録項目の検討		
	聖マリアナ医科大学 免疫学・病害動物学	鈴木 登
		．．．．．5
2．再発性多発軟骨炎研究班ホームページの立ち上げ		
	聖マリアナ医科大学 免疫学・病害動物学	鈴木 登
		．．．．．12
3．再発性多発軟骨炎の病因病態解明に向けた基礎的解析		
	聖マリアナ医科大学 難病治療研究センター	遊道 和雄
		．．．．．14
4．再発性多発軟骨炎(RP)患者の診療情報および治療実態に関する調査研究		
	聖マリアナ医科大学 難病治療研究センター	山野 嘉久
		．．．．．17
5．再発性多発軟骨炎における Th1/Th17 細胞機能の検討		
	聖マリアナ医科大学 免疫学・病害動物学	清水 潤
		．．．．．24
．研究成果の刊行に関する一覧表	．．．．．	28
．研究成果の刊行物・別刷	．．．．．	30
．平成 25 年度班員名簿	．．．．．	57

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。本邦における患者数は 500 人程度と推察され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

本研究では平成 21～23 年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:疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]における疫学調査による、RP における免疫抑制剤の有効性という新知見をうけ、臨床データと研究データの追跡を含めた前向き研究の確立に主眼を置いた。

臨床データの収集に関しては本年度も、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」の分担研究を担当し、同班研究が患者主体の研究運営に移行することを確認した。本年度 JPA 研究班は、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との合同で、「患者主体」レジストリ、すなわち患者自身によるきめの細かな症状等の追跡調査体制を整えた。

免疫抑制剤有効性の新規検索方法開発のために実施した、細胞性免疫機能の検討では Th1 細胞機能亢進が明確になり、そこに Th17 細胞が関与している可能性が示唆された。今後 Th1 細胞機能の是正が治療につながる可能性がある。

新患者レジストリ方法と新たな免疫機能検査法を有機的に結合させることで、迅速な治療指針の確立を図る。

研究分担者:

岡 寛 東京医科大学  
八王子医療センター

遊道和雄 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター

清水 潤 聖マリアンナ医科大学  
免疫学・病害動物学

## A. 研究目的

### i)研究の背景

#### 再発性多発軟骨炎の疫学調査

再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、原因不明で稀な難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、認知度が低く診断が見過ごされて

いるケースも多く、気道軟骨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、治療法の確立が急務である。

我々は平成 21～23 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、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推察されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度になることを明らかにした。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、免疫抑制剤(メソトレキセート)が必要となることを発見した(文献 1)。

そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡シス

テムが必要となった。

### 日本難病・疾病団体協議会(JPA)

難病に対する患者支援の会も難病対策の歴史とともに発展してきた。難病対策の制定当時、「全国難病団体連絡協議会」「全国患者団体連絡協議会」がすでに活動中であったが、1986年前者とそれぞれの地域難病連絡協議会が合併し、「日本患者・家族団体協議会(JPC)」が設立。さらに2005年後者とJPCが合併する形で日本難病・疾病団体協議会(JPA)が結成された。行政、医療・医育機関への働きかけ、難病対策における国際協力、研究事業等を手掛ける。

研究事業の一環として、同組織が研究代表を務める厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」がある。現在の主な研究内容は、国内外の患者会の調査・報告と患者レジストリの構築である。RP 研究班も JPA 研究の研究分担者として、モデル疾患におけるレジストリ収集項目に関する予備的調査を委託された。

### ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、昨年同様大きく二つに分けられる。

RPにおける治療臨床試験に向けた、高効率で正確である患者レジストリ方法の構築。

25年度の JPA 班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「国の難病対策の改編を受けて、患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究を指示された。それによって、使用媒体やセキュリティを柔軟に検討する必要性が生じた。その上で、研究最終年度として試験的にインターネットを利用した患者登録システムを立ち上げることを本年度の目的となる。

これまで RP 患者の疾患活動性は CRP や抗

type II コラーゲン抗体によって評価されており、急性期には多くの RP 患者で高値を認める。しかしながら、CRP が正常範囲内にある症例でも軟骨の破壊・線維化が進む例も多く、CRP では疾患活動性の評価が困難な面がある。また抗 type II コラーゲン抗体も疾患活動性との相関が報告されているが、陽性者は RP 患者の 30~50%にすぎず、感度・特異度もあまり高くないという報告もある。そこで、昨年度までに RP を検出する感度のよいマーカーを同定する目的で 28 種類のマーカー候補分子の中から、健常者と比較して RP 患者血清で有意に高値を示す分子を探索し、可溶性 TREM-1(sTREM-1)、インターフェロン $\gamma$ 、CCL4/MIP-1、VEGF および MMP-3 を同定した。その中でも血清 sTREM-1 レベルは活動性 RP および非活動性 RP も区別することが可能であり、RP の疾患活動性マーカーとして優れていることを発見した。

ヒトの免疫機能は、自然免疫と獲得免疫にてなりたっており、自然免疫研究に加えて獲得免疫の異常を研究することは治療効果を上昇させるために重要なことと考える。近年、様々なヒト免疫疾患において Th1 細胞および Th17 細胞という獲得免疫の主要な細胞に異常がみられることが報告されている。本年度はこの細胞群の維持に必須であるサイトカインの血中濃度を測定する。

### iii) 期待される研究成果

患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。

情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。

JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。

RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。

RP に有効性が高いと考えられるメソトレキセー

ト治療の前向き研究における評価方法の確立。

### (倫理面への配慮)

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第 1625 号)同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、提供者を特定できないように個人情報管理者が連結不可能匿名化により番号化し、患者の人権擁護に努めた。

## B. 研究結果の概要

### i) JPA 研究班における「患者主体」レジストリの構築

25年度のJPA研究班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究体制をとった。合同で「患者主体」レジストリを立ち上げることとなり、JPA研究班でも研究上の運営を平成25年9月26日より開始した。その後平成26年に入り双方のレジストリの相互移行が可能になった。それぞれのレジストリ内容は、JPA班ではデータを含めある程度のセキュリティをかけるもの、一方の橋本班ではソーシャルネットワークも使用した患者間の連携を重要視したものと差がある。レジストリ方法は今後とも改良を要するが、安全を考える上で登録情報を制限する方向性が出てくるものと思われる。

一方で、症状等の患者の直接的な情報は、回収しやすくなるとも考えられる。RPは再発性の疾患であり、このレジストリからは貴重な情報を得られる可能性がある。また、今後の研究においては、本班研究独自の情報集経路を確立する必要性が生じたこととなる。

### ii) 疾患活動性をより正確に反映するマーカーの

## 検討

(1)近年、様々なヒト免疫疾患においてTh1細胞およびTh17細胞という獲得免疫の主要な細胞に異常がみられることが報告されている。そのTh1/Th17細胞の生成に重要であるサイトカインの血中濃度を測定した。RPにおいてTh1細胞が産生するIFN $\gamma$ の上昇、Th1細胞の維持に重要なIL-12の低下がみられ、Th1細胞の過剰な活性化とそのネガティブフィードバックが考察された(図1)。

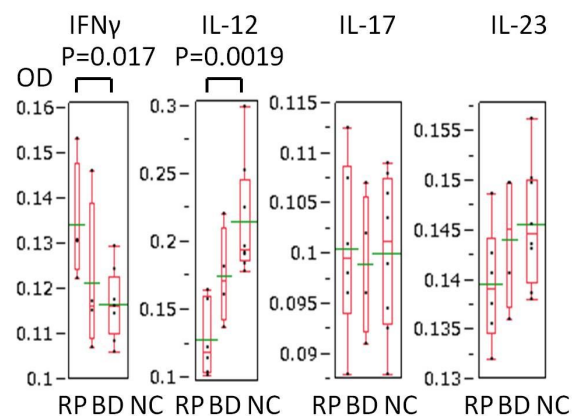


図1 RP、パーチェット病(BD;疾患コントロール)、健常者(NC)の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

さらにそのIFN $\gamma$ 濃度はIL-23濃度と正相関(P=0.028)を示した(図2)。IL-23がその活性に重

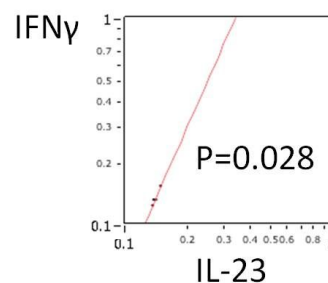


図2 RPにおける血中サイトカイン濃度の相関検討

要に關与するTh17細胞もTh1細胞機能を介して、二次的にRPの病態形成に關与することが示唆される。

我々はTh1/Th17細胞機能とその相互關係を鋭敏に反映するリンパ球機能検査も確立しており、今後RPでの詳細な解析を行う。

#### D. 結論

JPA班の研究により「患者主体」レジストリが形成されつつあり、研究に賛同する患者による登録が開始されている。RPにおいてもすでに10人以上がレジストリに参加している(2014年1月19日現在)。本研究にて、そのレジストリを研究に反映させる体制は整えたものと考えている。

血中サイトカイン濃度の相關検討より、Th1/Th17細胞両者の RP 病態形成への關与が推察された。レジストリを利用した前向き追跡研究は適切な治療を考慮するうえで重要であると考えられる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graftversus -Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Immunology 2013; 190: 4382-92.
- 2) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H.,

Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. Modern Rheumatology, 2014; 24: 129-36.

- 3) Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru, Suzuki. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. Inflammation and Regeneration. In press.

##### 2. 図書

なし

##### 3. 学会発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 出願番号PCT/JP2006/318188  
自己組織化軟骨様バイオマテリアル  
(2013年2月現在 特許査定手続き中)
2. 特願2010-126487 平成22年6月2日  
再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））

### 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患者レジストリ登録項目の検討 -

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。本邦における患者数は 500 人程度と推察され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

研究代表者らは平成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：疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]における疫学調査をもとに、簡易で詳細な患者登録・追跡システムの作製を目的に、患者登録リストを作成した。さらに、平成24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「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究（JPA研究班）」の分担研究を担当しそのモデル疾患として、患者レジストリの構築に向けた収集項目に関する予備的調査を行ったのであわせて報告する。

## A. 研究目的

### i) 研究の背景

#### 国の難病対策について

昭和47年に「難病対策要綱」が策定され、本邦に難病対策が設けられてから40年が経過した。その間の疫学研究や治療に果たした役割は決して小さくはないが、時間経過とともに現行制度のひずみも露呈されてきた。たとえば医療の進歩に伴い、医療関係者の間では典型的な「難病」と認識されている疾患でも研究事業や医療費助成の対象に選定されていないものがあること、医療費助成について都道府県の超過負担が続いていること、難病に関する普及啓発が不十分なこと等により国民の理解が必ずしも十分でないこと、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策が不十分であることなどの課題が指摘されている。

これに対して厚労省厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会は、今後の難病対策の在り方について一昨年9月より審議を行ってきた。その結果が同委員会より、平成25年1月25

日に「難病対策の改革について（提言）」としてまとめられた。

この改革提言には3つの柱が存在し、第1：効果的な治療法の開発と医療の質の向上、第2：公平・安定的な医療費助成の仕組みの構築、第3：国民の理解の促進と社会参加のための施策の充実である。第1の柱はさらに、治療法の開発に向けた難病研究の推進、難病患者データの精度の向上と有効活用、国際協力の推進、医療の質の向上、医療体制の整備、の4項目に細分化される。項のデータ管理に関しては、国主体の登録システム構築事業が平成26年度予算案に提示されることとなっている。現行の難病患者データ登録システムにおいては、データ登録率に都道府県によるばらつきが存在していることや、必ずしも個人票に臨床経過が反映されていないこと等の不備が指摘されている。新登録システムによってこれらの不備を解消することに加えてその精度を向上させることによって、研究および臨床における患者データの有効活用や、さらには国際協力の推進が図られる。このシステムのスムーズな立ち上

げと、合理的な運営にはそれぞれの疾患における登録システムの検討は欠かせないものと考えらる。

### 再発性多発軟骨炎の疫学調査

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis、以下 RP) は、原因不明で稀な難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、認知度が低く診断が見過ごされているケースも多く、気道軟骨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、治療法の確立が急務である。

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、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推察されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度になることを明らかにした。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、免疫抑制剤(メソトレキセート)が必要となることを発見した(文献 1)。そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡システムが必要となった。

### 日本難病・疾病団体協議会 (JPA)

前述の国の患者登録とは別に、希少疾患ゆえに疾患を越えた患者の組織化が当然必要となる。これは欧米(米 NORD、欧州 EURORDIS)での難病患者会の大きな組織力と、その効率性を考えると明白である。

難病に対する患者支援の会も難病対策の歴史とともに発展してきた。難病対策の制定当時、「全国難病団体連絡協議会」「全国患者団体連

絡協議会」がすでに活動中であったが、1986 年前者とそれぞれの地域難病連絡協議会が合併し、「日本患者・家族団体協議会 (JPC)」が設立。さらに 2005 年後者と JPC が合併する形で日本難病・疾病団体協議会 (JPA) が結成された。行政、医療・医育機関への働きかけ、難病対策における国際協力、研究事業等を手掛ける。

研究事業の一環として、同組織が研究代表を務める厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究 (JPA 研究班)」がある。現在の主な研究内容は、国内外の患者会の調査・報告と患者レジストリの構築である。RP 研究班も JPA 研究の研究分担者として、モデル疾患におけるレジストリ収集項目に関する予備的調査を委託された。そこで我々はまず患者チェックリストを作成した(別紙 1)。現在に至っても RP に特異的な検査所見は存在しないため、国際的に用いられている RP の診断基準(マクアダムス、ダミアニの診断基準)は別紙 2 に示すように臨床症状に基づいている。そのため初発時および経過にあわせた症状を記載できるように工夫した。さらに国際グループと共同にて作成した疾患活動性評価票(別紙 3、文献 2)も作成した。

#### ii) 本年度研究の目的

本研究 RP における治療臨床試験に向けた、高効率で正確である患者レジストリ方法の構築。

25 年度の JPA 班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「国の難病対策の改編を受けて、患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究を指示された。それによって、使用媒体やセキュリティを柔軟に検討する必要性が生じた。その上で、研究最終年度として試験的にインターネットを利用した患者登録システムを立ち上げることを本年度の目的となる。



### iii) 期待される研究成果

患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。

情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。

JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。

RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。

RP に有効性が高いと考えられるメソトレキセート治療の前向き研究における評価方法の確立。

## B. 研究の概要

### JPA 研究班における「患者主体」レジストリの構築

25年度のJPA研究班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」（通称橋本班）との共同研究体制をとった。合同で「患者主体」レジストリを立ち上げることとなり、JPA研究班でも研究上の運営を平成25年9月26日より開始した(URL; <https://j-rare.net/>)。その後平成26年に入り双方のレジストリの相互移行が可能になった。それぞれのレジストリ内容は、JPA班ではデータを含めある程度のセキュリティをかけるもの、一方の橋本班ではソーシャルネットワークも使用した患者間の連携を重要視したものと差がある。レジストリ方法は今後とも改良を要するが、安全を考える上で登録情報を制限する方向性が出てくるものと思われる。

一方で、症状等の患者の直接的な情報は、回収しやすくなるとも考えられる。RPは再発性の疾患であり、このレジストリからは貴重な情報を得られる可能性がある。また、今後の研究においては、本班研究独自の情報集経路を確立する必要性が生じたこととなる。

## C. 結語

JPA班の研究により「患者主体」レジストリが形成されつつあり、研究に賛同する患者による登録が開始されている。RPにおいてもすでに10人以上がレジストリに参加している(2014年1月19日現在)。本研究にて、そのレジストリを研究に反映させる体制は整えたものと考えている。我々の持つ臨床・研究データと「患者主体」レジストリデータの前向き研究は、とても興味深いものとする。

## 文献

- 1) 1. Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru, Suzuki. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration*. In press.
- 2) Arnaud L, Suzuki N et al. RPDAl study group. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev*. 2012; 12: 204-9.

患者チェックリスト

基本属性

性別		現在の年齢	才	居住地(都道府県) 都道府県
男	女	生年月日	年	
			月 日	

初診時の状況

初診年月日		年	初診時年齢	才	
		月 日	発症時(初発)年齢	才	
✓	初診診療科	✓	初診時症状	✓	発症時(初発)症状
	一般内科・総合診療科		軟骨炎(耳)		軟骨炎(耳)
	膠原病内科		軟骨炎(鼻)		軟骨炎(鼻)
	呼吸器内科		軟骨炎(気道)		軟骨炎(気道)
	神経内科		蝸牛・前庭神経障害		蝸牛・前庭神経障害
	腎臓内科		関節炎		関節炎
	外科		眼病変		眼病変
	整形外科		皮膚病変		皮膚病変
	耳鼻咽喉科		心血管病変		心血管病変
	眼科		中枢神経障害		中枢神経障害
	皮膚科		腎障害		腎障害
	その他		その他		その他

確定診断 年

診断年月日	月 日	✓	確定診断に至る根拠	検査所見(確定診断時)	
			軟骨炎(耳)	CRP	mg/dl
			軟骨炎(鼻)	MMP-3	ng/ml
生検(病理組織検査)			軟骨炎(気道)	抗コラーゲンタイプ 抗体	
有	無		蝸牛・前庭神経障害		U/ml
			関節炎		
			眼病変		
✓	生検(病理組織検査)所見		皮膚病変		
	炎症細胞浸潤主体		心血管病変		
	線維化主体		中枢神経障害		
	その他		腎障害		
			ステロイド・ダブソン治療への反応性		
			その他		

現在の状況

✓	おもな診療科	✓	現在ある症状	✓	現在おこなっている治療	
	一般内科・総合診療科		軟骨炎(耳)		非ステロイド系抗炎症剤	
	膠原病内科		軟骨炎(鼻)		ステロイド(経口)	mg/日
	呼吸器内科		軟骨炎(気道)		MTX	mg/日
	神経内科		蝸牛・前庭神経障害		エンドキサン	mg/日
	腎臓内科		関節炎		シクロスポリン	mg/日
	外科		眼病変		プロGRAF	mg/日
	整形外科		皮膚病変		イムラン	mg/日
	耳鼻咽喉科		心血管病変		プレドニン	mg/日
	眼科		中枢神経障害		インフリキシマブ	mg/Kg
	皮膚科		腎障害		エタネルセプト	mg/週
	その他		その他		アダリムマブ	mg/Kg
					トシリズマブ	mg/Kg
					その他	

現在の状況(続き)

検査所見(最近1ヶ月以内)	
CRP	mg/dl
MMP-3	ng/ml
抗コラーゲンタイプ	抗体
	U/ml

現在行っている治療(続き)

気管切開(現在)	
有	無
BIPAP(現在)	
有	無
気管内ステント(現在)	
有	無

現在のADLの状況

食事	整容	更衣	トイレ	入浴	平地歩行	階段昇降
自立	自立	自立	自立	自立	自立	自立
部分介助	部分介助	部分介助	部分介助	部分介助	部分介助	部分介助
完全介助	完全介助	完全介助	完全介助	完全介助	完全介助	完全介助

これまでの経過

✓	これまで認めたことがある症状
	軟骨炎(耳)
	軟骨炎(鼻)
	軟骨炎(気道)
	蝸牛・前庭神経障害
	関節炎
	眼病変
	皮膚病変
	心血管病変
	中枢神経障害
	腎障害
	その他

✓	これまで行ったことがある治療
	非ステロイド系抗炎症剤
	ステロイド(経口)
	ステロイド(静注)
	ステロイド(パルス)
	MTX
	エンドキサン
	シクロスポリン
	プロGRAF
	イムラン
	プレディニン
	インフリキシマブ
	エタネルセプト
	アダリムマブ
	トシリズマブ
	その他

気管切開の経験	
有	無

BIPAPの経験	
有	無

気管内ステントの経験	
有	無

✓	症状の経過
	寛解・治癒
	一貫して改善傾向
	改善と増悪の繰り返し
	一貫して増悪傾向

合併症など

✓	合併症
	特になし
	高血圧
	糖尿病
	脂質異常
	その他 病名を下欄に

その他の病名

連絡事項(お困りのこと等ございましたらご記入ください)

## RP の診断基準

## マクアダムスの診断基準 (McAdam's Criteria)

以下の 3 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、炎症性多発性軟骨炎
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: 咽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・気管)の病理学的診断は、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。

## ダミアニの診断基準 (Damiani's Criteria)

1. マクアダムスの診断基準で 3 つ以上が陽性の場合、必ずしも組織学的な確認は必要ない
2. マクアダムスの診断基準で 1 つ以上が陽性で、確定的な組織所見が得られる場合
3. 軟骨炎が解剖学的離れた 2 箇所以上で認められ、それらがステロイド/タブゾン治療に反応して改善する場合

再発性多発軟骨炎疾患活動性評価票

医師名 \_\_\_\_\_ .  
 評価日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 .  
 患者ID番号 \_\_\_\_\_ .

この評価票では再発性多発軟骨炎に基づく症状のみを、過去28日以内に認められた症状について評価する。

点数	全身症状	点数	皮膚・腎症状
2	発熱(38度以上) リウマチ様症状	3	紫斑
1	関節炎 軟骨炎	4	血尿
3	胸骨柄軟骨炎	6	蛋白尿
4	胸鎖軟骨炎	17	腎不全 心血管症状
4	肋軟骨炎	9	心膜炎
9	耳介軟骨炎(片側または両側)	16	大型そして/または中型血管障害
9	鼻軟骨炎 眼症状神経症状	17	心筋炎
5	上強膜炎	18	急性大動脈弁または僧帽弁不全
9	強膜炎	12	運動または感覚運動神経障害
9	ぶどう膜炎	22	脳炎 呼吸器症状
11	角膜潰瘍		呼吸器軟骨炎(喉頭、気管、気管支)
14	網膜血管炎 生化学	14	急性呼吸不全を伴わない
3	CRP(2.0mg/dl以上)	24	急性呼吸不全を伴う
	内耳機能障害		その他の症状
8	感音難聴		症状の詳細記
12	前庭機能障害		

総点数(RPDAIスコア)

この患者の疾患活動性を医師としてあなたが判断してください

- 活動性なし
- くすぶりあるいは時々
- 弱い活動性
- 中等度の活動性
- 高度の活動性

この患者の活動性を下の線にしるしてください。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
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  
- 再発性多発軟骨炎研究班ホームページの立ち上げ -

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。本邦における患者数は 500 人程度と推察され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

研究代表者らは平成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：疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]における疫学調査をもとに、簡易で詳細な患者登録・追跡システムの作製を目的に、患者登録リストを作成した。さらに、平成25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「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究（JPA研究班）」の分担研究を担当しそのモデル疾患として、患者主体の患者レジストリの構築を支援した。患者主体の患者レジストリの開始を受け、本研究班でもホームページを立ち上げ、その情報を利用した前向き研究を目標に双方の結合の検討を開始した。

## A. 研究目的

### i) 研究の背景

#### 再発性多発軟骨炎の疫学調査

再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis、以下 RP）は、原因不明で稀な難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、認知度が低く診断が見逃されているケースも多く、気道軟骨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、治療法の確立が急務である。

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、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推察されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度

になることを明らかにした。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、免疫抑制剤（メソトレキセート）が必要となることを発見した(文献 1)。

そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡システムが必要となった。

#### 日本難病・疾病団体協議会（JPA）

前述の国の患者登録とは別に、希少疾患ゆえに疾患を越えた患者の組織化が当然必要となる。これは欧米（米 NORD、欧州 EURORDIS）での難病患者会の大きな組織力と、その効率性を考えると明白である。

難病に対する患者支援の会も難病対策の歴史とともに発展してきた。難病対策の制定当時、「全国難病団体連絡協議会」「全国患者団体連絡協議会」がすでに活動中であったが、1986 年前者とそれぞれの地域難病連絡協議会が合併し、「日本患者・家族団体協議会（JPC）」が設立。さらに 2005 年後者と JPC が合併する形で日本難病・疾病団体協議会（JPA）が結成さ

れた。行政、医療・医育機関への働きかけ、難病対策における国際協力、研究事業等を手掛ける。

研究事業の一環として、同組織が研究代表を務める厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究（JPA 研究班）」がある。その主な研究内容は、患者主体の患者レジストリの構築である。そのレジストリを公開することで、患者会への理解度を高めるとともに、患者およびその情報を効率的に収集することが目的である。RP 研究班の計画において、同レジストリの情報は不可欠であり、電子的な連結が望まれる。そこで研究班のホームページを立ち上げることとなった。

#### ii) 本年度研究の目的

RP の患者主体患者レジストリとの電子的な連結を目指した研究班ホームページの構築。

今後の RP 班研究は、新規治療法の確立を目指した、前向き研究を実施する予定である。患者主体患者レジストリの情報は、その前向き研究に不可欠である。レジストリと研究班のデータベースが連結できるようにすることが目標となる。

#### iii) 期待される研究成果

患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。

情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。

JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。

RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。

RP に有効性が高いと考えられるメソトレキサート治療の前向き研究における評価方法の確立。

## B. 研究の概要

### JPA 研究班における患者主体レジストリの構築

25年度のJPA研究班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」（通称橋本班）との共同研究体制をとった。合同で「患者主体」レジストリを立ち上げることとなり、JPA研究班でも研究上の運営を平成25年9月26日より開始した(URL; <https://j-rare.net/>)。その後平成26年に入り双方のレジストリの相互移行が可能になった。

### RP 研究班におけるホームページの構築

平成26年3月1日RP研究班のホームページを公開予定である(<http://rp.wdc-jp.com/>)。当初は、会員名簿および研究報告の情報公開にとどめるが、正式発足後にレジストリとのリンクを試みる。RP、JPA双方の班会議にて報告する。

## C. 結語

今後のRP研究班ホームページの発展には、JPA研究班員の技能・能力にご協力いただくことで効率化を図る。





厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
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  
- 再発性多発軟骨炎の病因病態解明に向けた基礎的解析 -

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

**研究要旨：** 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis、以下 RP) は、原因不明で稀な難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、診断・治療法の確立のため RP の病因病態解明を進める必要がある。本年度は、本疾患の進行、すなわち軟骨炎 (軟骨組織の炎症細胞浸潤・破壊) の病因病態解明および新規治療法開発の糸口を探求するため、軟骨細胞のストレス応答や防御機構、軟骨変性の機序を行なったので報告する。

## 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、原因不明で稀な難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、認知度が低く診断が見過ごされているケースも多く、気道軟骨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、治療法の確立が急務である。

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、本邦の患者実態(有病率、初発年齢、性差、臨床像、予後)に加えて、ステロイド剤や免疫抑制剤、生物学的製剤の治療薬の効果に関して新たな知見を得た。しかしながら、本症に対する薬物療法の有効性については未だ不明な点も多く、既に軟骨炎が進行し、変性破壊が進んでしまった軟骨組織病変については、薬物療法で進行を抑制することはできても、その組織そのものの機能を維持または再建することは困難と言わざるを得ない。

特に軟骨組織は、無血管・無神経分布の自己修復能のない組織であり、発生学的にも組織学的にも細胞外マトリックスが組織体積比 90% (細胞成分 10%) を占め、かつ高度に分化した硬組織であるが、軟骨組織の炎症発生の病因・病態、軟骨細胞応答能や防御機構、

軟骨変性のメカニズムについては未だ不明な点が多い。

### ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、再発性多発軟骨炎における進行性の軟骨炎の病因病態解明に向けて、軟骨の炎症・変性発生機序の解明を目指し、様々な外因性ストレスに対する軟骨細胞応答能や防御機構および軟骨変性のメカニズムを *in vitro* で解析することである。

### iii) 期待される研究成果

本研究は、RP 発症と密接に関わる外因性ストレスに対する軟骨細胞の応答機構、特に未だ解明されていない外因性ストレスに対する軟骨防護機構としての細胞内ストレス応答因子の生物学的重要性 (軟骨変性との関連) について解明を試みる初めての基礎的研究である。本研究を通じて、関節軟骨変性の発生機序を軟骨細胞 DNA 損傷修復酵素の変化の観点から詳解し、新規の RP 病因・病態解析および治療法開発研究の糸口が得られた。

### iv) 研究期間内の達成点と今後の課題

「防御機構としての軟骨細胞ストレス応答の調節機構」と「細胞ストレス応答調節機構の変化・破綻がもたらす軟骨変性における意義」を検討した。

具体的には、軟骨異化因子 (炎症) に応答する軟骨細胞 DNA 損傷修復酵素(Ogg1, Apex2)発現・活性の細

胞内情報伝達路を解析し、ストレス応答の調節機構・防御機構としての役割を検証した。

さらに現在、DNA 修復酵素群の調節機構の変化・破綻が軟骨変性の誘因となるか否かを解析中である。

## B. 研究の概要

**本研究の着想点・仮説：** 最近、細胞のストレス応答機構として DNA 損傷に対する修復酵素の重要性が指摘されている。我々は、炎症や酸化ストレス等に応答して軟骨細胞内の DNA 修復酵素の発現や活性は変化し、軟骨細胞内の防御機構として関節軟骨の恒常性維持に働くが、外因性ストレスに抗しきれなくなって機能が低下すると軟骨細胞活性の低下や細胞死、炎症等を惹起し、RP においても軟骨変性や軟骨炎の発症・増悪に関連するのではないかと考えている。

## 本年度の研究成果

### DNA 損傷修復酵素に関する知見：

我々は本研究において、DNA 損傷修復酵素 Ogg1 の発現度は軟骨組織の変性度と相関して低下していること、変性軟骨部の細胞にはグアニン酸化体（8-oxoguanine）が高発現することを見出した（国際変形性関節症学会 OARSI2013 発表、OARSI2014 発表予定、論文投稿中）。

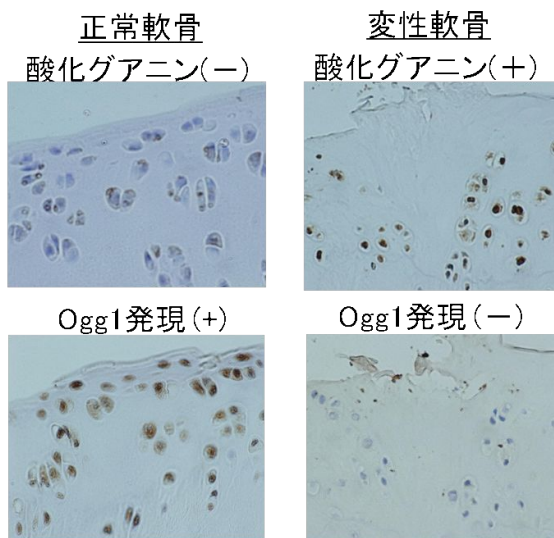


図 1. 変性軟骨組織に発現する DNA 修復酵素 (Ogg1)  
(自著投稿論文図表より改変)

図 1 にみるように、軟骨変性部においては DNA 酸化損傷の結果としてグアニン酸化体が高発現しており、これに相反して DNA 損傷修復酵素 Ogg1 活性は低下していた。この研究結果から、変性部の軟骨細胞では DNA 損傷が蓄積して細胞死や軟骨組織の恒常性低下がみられ、ひいては軟骨変性につながっていくことが示唆された。現在、Ogg1 発現動態の変化と RP の軟骨炎発症のメカニズムとの関連を検討している。

さらに本研究において、軟骨変性・異化の誘導因子に応答した DNA 修復酵素 AP エンドヌクレアーゼ (Apex2) の発現が、正常軟骨細胞ではみられず、変性軟骨組織における軟骨細胞のみにおいて上昇していることを新たに見出した（投稿準備中）。

## C. 考察

### 1) 疾患における軟骨変性・炎症発症機序について

国内外における多くの精力的研究から、軟骨の発症は加齢・老化に伴う軟骨基質マトリックスの組成変化に加えて、炎症等のケミカルストレス、肥満や荷重等のメカニカルストレスと、それに伴い誘導される酸化ストレス（活性酸素種）の蓄積が関与し、軟骨細胞 DNA 損傷および軟骨基質の変性を引き起こすとされ、酸化ストレスと関節軟骨変性の発症・進行は密接な関連を持つことが明らかとされてきた。

そこで我々は、軟骨病変の主要因と考えられる軟骨組織への炎症を含む様々なストレスによって生じる軟骨組織における過剰なフリーラジカル産生と、軟骨細胞 DNA 酸化損傷および軟骨変性との関連について一連の研究を進め、軟骨変性の発生機序を軟骨細胞の DNA 酸化損傷の観点から解明中である。

### 2) DNA 修復酵素(Ogg1, Apex2)について

遺伝情報を担う DNA を構成する塩基（アデニン、グアニン、シトシン、チミン）は、シャルガフの法則からアデニンはチミン、グアニンはシトシンとしか水素結合せず、DNA 鎖は互いに逆向きの二重らせんとなる。しかし、活性酸素種により生じる DNA 損傷のなかで、グアニンの酸化体である 8-oxoguanine は DNA 複製の際にシトシンと同程度の効率でアデニンと結合する point mutation を引き起こし、これが発症をはじめ様々な疾患の病因の一つと考えられている。この DNA 酸

化損傷に対する防御機構として、DNA 修復酵素 Ogg1 や Apex2 の重要性が指摘されている。

近年、DNA 塩基グアニン酸化体を修復する DNA 損傷修復酵素 Ogg1 や Apex2 については、筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー病の神経細胞で発現の低下が報告され、神経変性疾患の病因・病態との関連が示唆されている(Kikuchi H et al., Acta Neuropathol. 2002, 408-414)。さらに、神経以外の組織の変性疾患における当該因子の病態への関与も研究が進められている。

こうした神経変性疾患における知見ならびに、変性軟骨組織における細胞応答関連遺伝子・蛋白に関する我々の本研究成果は、RP の病因病態の解明の一助となり、診断と治療法の向上に役立つものと考えられる。

## 結語

RP において軟骨組織は再発・多発性に変性破壊されていく。軟骨組織は無血管で、かつ自己治癒能に乏しいことから、ADL 障害に対して QOL を維持するためには、予防とともに早期の比較的小範囲・軽度変性の段階から病変を治療して増悪させないような、発症早期～中期に対応した新しい治療法の確立が求められている。しかし、軟骨変性を早期から抑制し、保護する有効な医薬品は未だない。

我々は、未だ病因が明らかでない RP における軟骨炎、軟骨変性の発生機序の解明を目指し、変性軟骨組織由来の軟骨細胞を用いて *in vitro* 解析を行なった。その結果、我々は変性軟骨ではグアニン酸化体を始めとする核酸の酸化損傷の蓄積と、これに対する防御因子 DNA 修復酵素 Ogg1, APEX2 の発現変動を見だし、軟骨変性の病因・病態に軟骨細胞の核酸酸化損傷と、その防御機構の異常が関与する可能性を初めて明らかにした。

この核酸修復酵素に関する研究成果を基に、今後以下の RP 病因病態の解明に向けた研究を行なう。

(1) 軟骨細胞における RP 関連因子(炎症性サイトカイン)に反応する核酸修復酵素の活性調節機構を解析する。

(2) RP 関連因子に反応する核酸修復酵素活性の変動と軟骨変性との関連を解明し、さらに治療ターゲットを探索する。

## 文献

1. Yudoh K., et al. Potential involvement of mitochondrial DNA repair enzyme, 8-oxoguanine DNA glycosylase (Ogg1), in the degeneration of articular cartilage in osteoarthritis (OA): Ogg1 protects against the catabolic stress-induced downregulation of chondrocyte activity and the apoptosis in OA (submitted).
2. Yui N., Karasawa R., Yudoh K. DNA repair enzyme, apurinic/apyrimidinic endonuclease 2 (APEX2), has a potential to protect against the down-regulation of chondrocyte activity in osteoarthritis (preparing).





## 再発性多発軟骨炎（RP）患者の診療情報および治療実態に関する調査研究

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 准教授

**研究要旨：**再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis, 以下 RP）は全身の軟骨組織における再発性の炎症を特徴とする難治性疾患である。本疾患は稀な疾患であるため、疾患活動性を把握し、それに応じた適切な治療が実施されていない現状がある。そこで、本研究では RP の診療ガイドライン作成にむけて、RP 専門外来の診療情報および治療実態を調査すると共に、疾患活動性を把握する有用なバイオマーカーの同定を試みた。その結果、今回対象とした RP 患者 41 例では男女比が 1:2、発症年齢は 40 歳代がもっとも多く、気道病変を有する例が約半数を占めた。そして、気道病変を有する RP 患者、あるいは咳嗽や嚔声といった気道症状を初発とした RP 患者は治療に難渋する例が多く、PSL 以外にメトトレキサート（MTX）やシクロスポリン（CyA）を併用する例が多く認められた。次に、RP 患者 15 例を活動性 RP と非活動性 RP の 2 群に分け、28 種類の血清マーカー候補分子について両群間で比較した。その結果、既存のマーカーである CRP, COMP および抗 typeII コラーゲン抗体は活動性 RP 患者において高値を示す傾向を示したが有意差は認められなかった。それに対して、血清 sTREM-1 は活動性 RP 患者群において有意に高値を示した（ $p = 0.0403$ ）。本研究により、RP 患者の診療においては、(1)気道病変を有する症例に対しては PSL に加えて、MTX や CyA を併用する集中的な治療が必要であること、(2)血清 sTREM-1 や CRP などを用いて、疾患活動性を正しく把握し、それに応じた治療をすること、の 2 点が重要と考えられた。

### A. 研究目的

再発性多発軟骨炎（以下 RP）は、原因不明の稀な難治性疾患である。その病態は全身の軟骨組織およびムコ多糖を多く含む組織における寛解と再発を繰り返す炎症によって特徴づけられる。耳介の発赤・腫脹・疼痛、鞍鼻、関節の腫脹・疼痛、嚔声、咳嗽、眼痛、難聴、眩暈など多彩な症状を示し、気道病変や血管炎により予後不良な例が存在する。そのため、RP では疾患の活動性を正しく評価し、それに応じた治療を行

うことが機能的な長期予後だけでなく、生命予後を改善するためにも重要である。しかし、RP は非常に稀な疾患であり、医療従事者における認知度も低い。そのため、患者は様々な医療機関に点在し、診断まで時間がかかるケースや診断後も疾患活動性に応じた適切な治療を受けていないケースがある。これらの問題を解決するには全国における RP 患者の実態、RP の治療とその有効性を調査し、そこから明らかとなってくる clinical question に応える診療ガイドラインを作成、啓蒙することで RP 患者へよ

りよい医療を提供することが望まれる。このため、本研究は、まず我々の RP 専門外来を受診した RP 患者の実態と、RP 患者に対する診療状況について調査し、RP の治療研究推進に資する情報を提供することを目的とした。また、そこで得られた貴重な臨床検体を用いて、RP の疾患活動性をより正確に反映するマーカーを同定することも目的とした。

## B. 研究方法

(1) 2010年4月から2014年2月現在までに聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病内科の RP 専門外来へ受診した RP 患者について、臨床情報(年齢、性別、発症年齢、初発症状、罹病期間、罹患部位)および実施した治療内容を収集した。その情報をもとに、男女比、発症年齢の構成、罹患部位や初発症状と治療内容との関連を調べた。

(2) 上記 RP 患者のうち、臨床検体が得られた 15 名について、活動性と非活動性の 2 群に分け、マーカー候補分子をこの両群で比較した。活動性 RP は耳介、鼻、気管の 3 か所のうち、2 か所以上の軟骨炎を認める例および 1 か所とその他 2 つの症状(眼の炎症、関節炎、又は聴覚・前庭症状)を有する例とした。この基準において活動性 RP 患者 8 名、非活動性 RP 患者 7 名となり、この両群の比較を Welch の t 検定によって実施した。

測定した項目は以下の通りである。

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF, IFN $\gamma$ , GM-CSF, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10, vascular endothelial growth factor (VEGF), CX3CL1/Fractalkine の測定には Cytometric Bead Array Flex set system

(BD Biosciences) を用いた。IL-17, matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-2, MMP-3, MMP-13, 可溶性 TREM-1 (sTREM-1), cartilage oligomeric matrix protein (COMP)および抗 typeII コラーゲン抗体は ELISA を用いて、測定を行った。CRP 濃度 (CRP および高感度 CRP) は三菱化学メディエンスにおいて N-Latex CRP II キットを用いた nephelometry によって測定された。

(3) 血清 sTREM-1 値が RP の疾患活動性を反映し、治療に対して応答するかどうかを調べるために、メトトレキサートによる治療を開始した活動性 RP 患者において、臨床症状、治療内容、sTREM-1 値および CRP 値が経時的に得られた例があり、その結果を解析した。

### (倫理面への配慮)

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第 1625 号)同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、提供者を特定できないように個人情報管理者が連結不可能匿名化により番号化し、患者の人権擁護に努めた。

## C. 研究結果

(1) 2010年4月から2014年2月現在までに当科 RP 専門外来に受診した RP 患者 41 例において、男女比は約 1:2 (男性 13 例、女性 28 例)であった(図 1)。発症年齢は 40 歳代にもっとも多かったが、小児から高齢者まで幅広いことが判明した(図 2: 中央値: 45 歳、範囲: 9 歳 ~ 77 歳)。罹患部位を調べると、気道病変のある症例が 20 例、気道病変のない症例が 21 例とほぼ同数見られた。

次に、気道病変のある症例とない症例に

ついて、その治療内容について比較した。その結果、気道病変のある症例では、20例中15例（75%）はプレドニゾロン（PSL）と免疫抑制剤の組み合わせで2剤以上の治療を要しているのに対し、気道病変のない症例で2剤以上の治療を要した例は、21例中5例のみ（24%）であった（図3）。

興味深いことに、咳嗽・嘔声など気道症状を初発とした症例では、16例中13例（81%）はPSLと免疫抑制剤の組み合わせで2剤以上の治療を要しているのに対し、耳介の腫脹疼痛、関節痛や眼症状など気道症状以外を初発とした症例で2剤以上の治療を要した例は、25例中7例のみ（28%）であった（図4）。

（2）28種類のマーカー候補分子を活動性RP患者群と非活動性RP患者群で比較すると、RPのマーカーとして報告のあるCRP、COMPおよび抗typeIIコラーゲン抗体は確かに活動性RP患者において高値を示すが、非活動性RP患者群との比較において有意差を示すことができなかった。それに対して、sTREM-1は活動性RP患者群において有意に高値を示した（ $p = 0.0403$ ）（表1）。

（3）図5に示すように、メトトレキサートによる治療を開始後、嘔声が改善すると同時に、720.5 pg/mlと異常高値を示していたsTREM-1レベルが106.6 pg/mlまで低下した。この値は我々が以前、決定した「健常者とRP患者を判別するカットオフ」である158 pg/mlを下回るレベルである。また、重要なことにメトトレキサート投与前、CRP値は0.41 mg/dlと正常値に近く、疾患活動性が捉えられていない状況においても、sTREM-1値は異常高値を示した。

#### D. 考案

これまでの研究から日本におけるRP患者数は400～500例程度と考えられている。

したがって、今回対象となった41例はその約1割を占める。しかしながら、これまで男女比はほぼ1:1と言われているのに対し、今回のコホートでは1:2と女性が多く認められた。この点は、対象が大学病院の専門外来に受診する患者に絞られるという選択バイアスが原因にあるかもしれない。2010年の全国調査では約2割（239例中50例）であった気道病変を有する患者の割合も、本コホートでは約5割（41例中20例）である点もこの可能性を支持している。

上記の理由で、気道病変を有する重度RP患者の診療経験が豊富となっている。その中でわかってきたことは、気道病変を有するRP患者、あるいは咳嗽や嘔声を初発症状としたRP患者は治療に難渋する例が多く、PSL以外にメトトレキサート（MTX）やシクロスポリン（CyA）を併用する例が多く認められた。また、そのような例で、アザチオプリン（AZA）やシクロフォスファミド（CPA）パルス療法の無効例が少なからず認められた。

RPは再発と寛解を繰り返す特徴があるため、疾患活動性の把握が重要であるが、今回、活動性RPと非活動性RPを比較することによって血清sTREM-1レベルがRPの疾患活動性マーカーとして優れていることも明らかとなった。実際、活動性RP患者においてsTREM-1値の変動が治療にตอบสนองした臨床症状の変化と一致した例を認めた。これは血清sTREM-1がRPの疾患活動性マーカーだけでなく、治療応答マーカーである可能性も示唆するものである。

#### E. 結論

本研究により、RP患者の診療においては、

- 1) 気道病変を有する症例に対してはPSLに加えて、MTXやCyA等の免疫抑制剤を併用する集中的な治療が有用であ



ること、

- 2) 血清 sTREM-1 や CRP などを用いて、疾患活動性を正しく把握し、それに応じた治療をすること、

の 2 点が重要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing

polychondritis. *Modern Rheumatology*, 24(1):129-136, 2014.

- 2) Oka H., Yamano Y., Shimizu J., Yudoh K., Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and regeneration*, in press, 2014.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

表 1 活動性 RP 患者と非活動性 RP 患者におけるマーカー候補分子の血清濃度の比較

Biomarker candidates <sup>a</sup>	Units	Active RP (n=8)		Inactive RP (n=7)		P*
		Mean	± SD	Mean	± SD	
sTREM-1	pg/ml	353.39	± 158.03	200.14	± 95.11	<b>0.0403</b>
VEGF	pg/ml	339.19	± 218.10	185.48	± 106.88	0.1066
hs-CRP	ng/ml	0.48	± 0.64	0.10	± 0.08	0.1342
TNF	pg/ml	1.43	± 2.65	N.D.		0.1708
IL-6	pg/ml	2.38	± 4.45	N.D.		0.1752
IL-17A	pg/ml	0.05	± 0.14	0.71	± 1.14	0.2129
MMP-3	ng/ml	334.71	± 400.33	138.44	± 135.59	0.2254
MMP-1	ng/ml	5.35	± 4.35	3.07	± 2.51	0.2658
MMP-13	ng/ml	0.30	± 0.11	0.26	± 0.05	0.3469
IL-1 $\alpha$	pg/ml	1.01	± 2.86	N.D.		0.3506
IL-1 $\beta$	pg/ml	1.09	± 3.07	N.D.		0.3506
IL-10	pg/ml	1.30	± 3.68	N.D.		0.3506
IL-12p70	pg/ml	0.66	± 1.87	N.D.		0.3506
CX3CL1	pg/ml	12.29	± 34.75	N.D.		0.3506
MMP-2	ng/ml	139.68	± 25.79	125.38	± 31.39	0.3589
COMP	ng/ml	30.26	± 35.31	17.56	± 10.53	0.3598
CXCL10	pg/ml	251.14	± 110.78	204.78	± 121.20	0.4563
IFN- $\gamma$	pg/ml	4.54	± 7.29	6.93	± 5.06	0.4703
CXCL8	pg/ml	17.31	± 6.34	15.01	± 8.11	0.5571
CCL2	pg/ml	80.59	± 78.04	62.80	± 30.33	0.5660
CCL4	pg/ml	141.68	± 90.46	124.7	± 33.26	0.6332
IL-4	pg/ml	0.83	± 2.36	0.76	± 2.02	0.9509
CCL5	ng/ml	37.87	± 17.21	37.42	± 15.05	0.9585
$\alpha$ COLII Ab <sup>b</sup>	U/ml	382.34	± 808.48	162.44	± 311.65	0.5525

RP, relapsing polychondritis; sTREM-1, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; VEGF, vascular endothelial growth factor; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; TNF, tumor necrosis factor; N.D., not detected; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; CX3CL, chemokine (C-X3-C motif) ligand; COMP, cartilage oligomeric matrix protein; CXCL, chemokine (C-X-C motif) ligand; IFN, interferon; CCL, chemokine (C-C motif) ligand;  $\alpha$ COLII Ab, anti-type II collagen antibody

<sup>a</sup> IL-2, IL-5, GM-CSF, CCL3 の血清レベルはすべての症例において検出限界以下であった。

<sup>b</sup> 検体の不足により、本項目のサンプルサイズは以下の通り (active RP: n = 6, inactive RP: n = 7)。

\*ウェルヒの T 検定による。0.05 以下の P 値のみ太字で表示した。

図1 RP患者 (n=41) の男女比

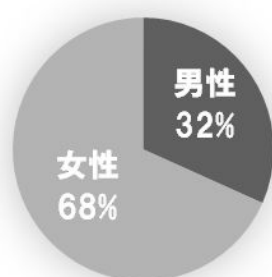


図2 RP患者の発症年齢構成

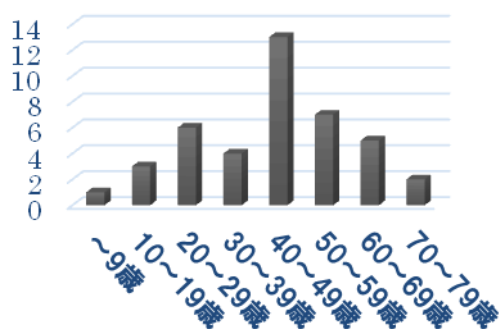
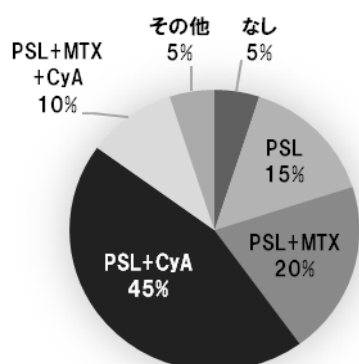
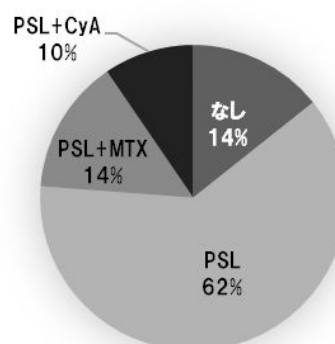


図3 気道病変の有無と現在の治療内容との関連

気道病変のある症例 (N=20)



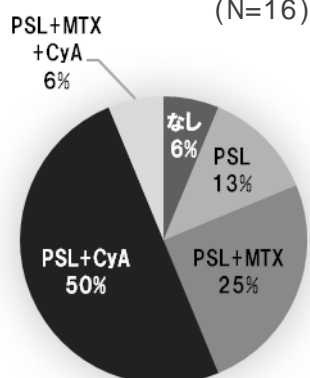
気道病変のない症例 (N=21)



PSL=プレドニゾン、MTX=メトトレキサート、CyA=シクロスポリン

図4 初発症状としての気道症状の有無と現在の治療内容との関連

気道症状を初発とした症例 (N=16)



気道症状以外を初発とした症例 (N=25)

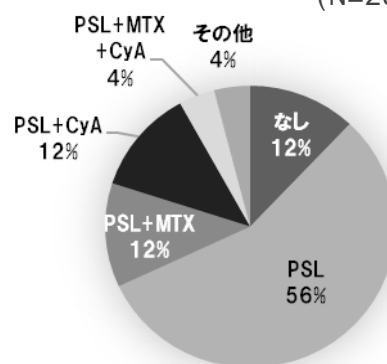
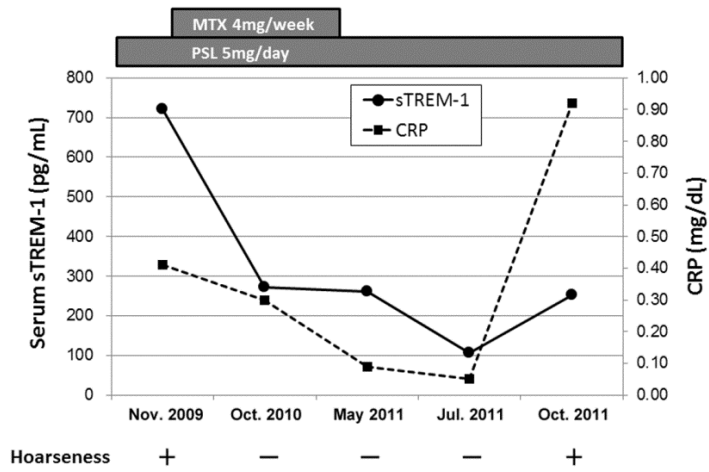


図5 活動性 RP 患者における臨床経過とマーカーの経時的変化の一例



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
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 Th1/Th17 細胞機能の検討 -

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。本邦における患者数は 500 人程度と推察され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

研究代表者らは厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究（JPA 研究班）」の分担研究を担当し、同班研究がいわゆる「患者主体」レジストリを立ち上げ、それが症状主体の前向き研究を可能にすることを確認した。

そのデータを用いた新規治療方法の開発に向けた、新規パラメーターの検討の一環として昨年度は、血清 sTREM-1 レベルは活動性 RP および非活動性 RP を区別することが可能であり、RP の疾患活動性マーカーとして優れていることを発見した。本年度はこの自然免疫機能と対をなす、獲得免疫機能を検討した。

方法は、獲得免疫の中心的役割を果たしている T 細胞の機能発揮に重要とされるサイトカインの血清濃度を測定した。T 細胞機能は Th1、Th17 等に細分化され、それぞれに機能発揮に必要なサイトカインが異なり、ヒトの疾患に大きくかかわるとされるためである。その結果は Th1 細胞機能亢進が明確になり、そこに Th17 細胞が関与している可能性が示唆された。

この獲得免疫の異常は、我々が平成 21～23 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]の中で明らかにした、本疾患におけるメトトレキサートの有効性と密接な関連があるものと考えられる。

今後はこの新規疾患パラメーター検討を、「患者主体」レジストリの綿密な情報とあわせて前向き研究をすることで、本疾患の病態解明および適切な治療方法の確立を目指す。

## A. 研究目的

### i) 研究の背景

#### 再発性多発軟骨炎の疫学調査

再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis、以下 RP）は、原因不明で稀な難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、認知度が低く診断が見逃されているケースも多く、気道軟骨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、治療法の確立が急務である。

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、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推察されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度になることを明らかにした。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、免疫抑制剤(メソトレキ

セート)が必要となることを発見した(文献1)。

そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡システムが必要となった。その際、適切でかつ正確な臨床検査データの収集と、疾患機序解明のための新規疾患パラメーターの開発が不可欠である。

## ii) 本年度研究の目的 = 新規疾患パラメーターの開発

これまで RP 患者の疾患活動性は CRP や抗 type II コラーゲン抗体によって評価されており、急性期には多くの RP 患者で高値を認める。しかしながら、CRP が正常範囲内にある症例でも軟骨の破壊・線維化が進む例も多く、CRP では疾患活動性の評価が困難な面がある。また抗 type II コラーゲン抗体も疾患活動性との相関が報告されているが、陽性者は RP 患者の 30~50%にすぎず、感度・特異度もあまり高くないという報告もある。そこで、昨年度までに RP を検出する感度のよいマーカーを同定する目的で 28 種類のマーカー候補分子の中から、健常者と比較して RP 患者血清で有意に高値を示す分子を探索し、可溶性 TREM-1(sTREM-1)、インターフェロン、CCL4/MIP-1、VEGF および MMP-3 を同定した。その中でも血清 sTREM-1 レベルは活動性 RP および非活動性 RP も区別することが可能であり、RP の疾患活動性マーカーとして優れていることを発見した。

ヒトの免疫機能は、自然免疫と獲得免疫にてなりたっており、(1)(2)の自然免疫に加えて獲得免疫の異常を研究することは治療効果を上昇させるために重要なことと考える。近年、様々なヒト免疫疾患において Th1 細胞および Th17 細胞という獲得免疫の主要な細胞に異常がみられることが報告されている(後述)。本年度はこの細胞群の維持に必須であるサイトカインの血中濃度を測定する。

## iii) 期待される研究成果

患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。

情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。

JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。

RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。

RP に有効性が高いと考えられるメソトレキセート治療の前向き研究における評価方法の確立。

## B. 平成 25 年度研究結果

### i) Th1 細胞、Th17 細胞

獲得免疫の要である T 細胞は、生体の局所にあわせた機能の発揮のため、網内系においていくつかのサブセットに分化する。Th1 細胞と Th17 細胞は、代表的な炎症惹起性のサブセットのひとつであり、前者は細胞内寄生菌、後者は細胞外寄生菌および真菌の排除にあたりとされている。また、その分化には Th1 細胞は IL-12、Th17 細胞は TGF および IL-6 というサイトカインが必要であり、さらに Th17 細胞はその増殖・維持に IL-23 を要する。

### ii) ヒト免疫疾患と Th1 細胞、Th17 細胞

双方のサブセットともに関節リウマチに代表されるヒト免疫疾患の原因の一つであることが証明されており、抗体療法が臨床的に使用され始めている。

我々は厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)ベーチェット病に関する調査研究の分担研究において、ベーチェット病にて末梢血における Th17 細胞の増加および Th1 細胞の減少、末梢血ナイーブ CD4+T 細胞が、IL-12 の存在下にて Th1 細胞様、IL-23 の存在下にて Th17 細胞様の過反応を示すこと等を発見し、双方の

細胞ともに病態に密接に関連している可能性を提示した。(文献2~5)

### iii) RP 血清中 Th1/Th17 細胞関連サイトカイン濃度の検討

本年度は疾患および健常者血清中の IFN $\gamma$ 、IL-12、IL-17 および IL-23 濃度を観察し、生体内での T 細胞分化誘導環境を検討した。

対象は RP6 例、健常者 8 例、疾患コントロールとしてベーチェット病 4 例。それぞれのキットを用い測定した。

RP において Th1 細胞が産生する IFN $\gamma$  の上昇、Th1 細胞の維持に重要な IL-12 の低下がみられ、Th1 細胞の過剰な活性化とそのネガティブフィードバックが考察された(図 1)。

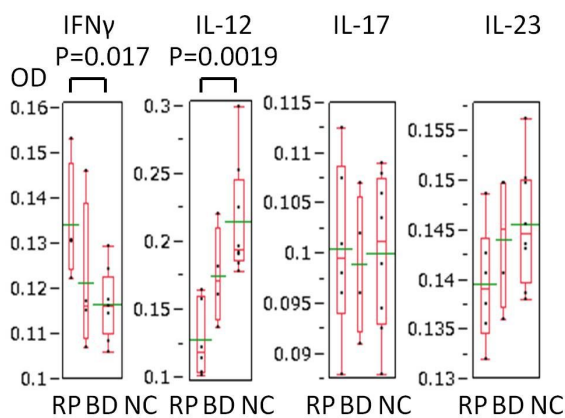


図1 RP、ベーチェット病(BD;疾患コントロール)、健常者(NC)の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

さらにそのIFN $\gamma$  濃度はIL-23濃度と正相関(P=0.028)を示した(図2)。IL-23がその活性に重要に関与するTh17細胞もTh1細胞機能を介して、二次的にRPの病態形成に関わることが示唆される。

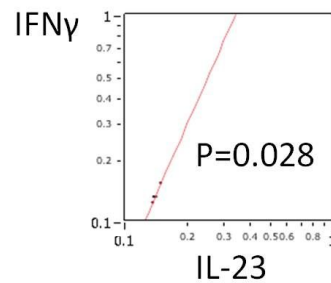


図2 RPにおける血中サイトカイン濃度の相関検討

## C. 結語

結果のii)項で記載したように、我々はTh1/Th17細胞機能とその相互関係を鋭敏に反映するリンパ球機能検査を確立しており、今後RPでの詳細な解析を行う。前述のJPA研究班による新患者レジストリ方法と本検査法を有機的に結合させることで、迅速な治療指針の確立を図ることを今後の目的とする。

## 文献

- 1) Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru, Suzuki. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. Inflammation and Regeneration. In press.
- 2) Shimizu J, Izumi T, Arimitsu N et al (2012) Skewed TGF $\beta$ /Smad signalling pathway in T cells in patients with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 30:S35-39
- 3) Shimizu J, Takai K, Fujiwara N et al (2012) Excessive CD4+ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- $\gamma$  in patients with Behçet's disease. Clin Exp Immunol 168:68-74
- 4) Shimizu J, Izumi T, Suzuki N (2012)

Aberrant Activation of Heat Shock Protein 60/65 Reactive T Cells in Patients with Behcet's Disease. *Autoimmune Dis.* doi:10.1155/2012/105205

- 5) Shimizu J, Kaneko F, Suzuki N (2013) Skewed helper T cell responses to IL12 family cytokines produced by antigen presenting cells and the genetic background in Behcet ' s Disease. *Genet Res Int.* doi:10.1155/2013/363859





研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kono T, Arimitsu N, Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Umehara T, Saito A, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Hashimoto T, Tanaka Y, Suzuki N.	Human iPS Cell Derived Neurons with Cortical Motor Neuron Phenotype are Relevant for Functional Recovery of Hemiplegic Mice with Injured Motor Cortex.	St. Marianna Medical Journal	4(2)	31-40	2013
Umehara T, Arimitsu N, Iinuma M, Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Saito A, Kono T, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Moroe Beppu, Suzuki N.	Transplantation of Motor Neurons Derived from Human iPS Cells into Total Transection Model of Spinal Cord Injury in Mice.	St. Marianna Medical Journal	4(2)	21-30	2013
Saito A, Shimizu J, Fujiwara N, Takai K, Arimitsu N, Umehara T, Kono T, Misawa H, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Moroe Beppu, Suzuki N.	IGF1I/Akt Signaling Regulates Myocyte Homeostasis in Human Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells.	St. Marianna Medical Journal	4(2)	41-48	2013
Fujiwara N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Saito A, Kono T, Umehara T, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N.	Restoration of spatial memory dysfunction of human APP transgenic mice by transplantation of neurons derived from human iPS cells.	Neuroscience Letters	557	129-134	2013
Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, Suzuki N	Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis.	Modern Rheumatology	24(1)	129-136	2014

Jun Shimizu, Fumio Kaneko and Noboru Suzuki.	Skewed helper T cell responses to IL-12 family cytokines produced by antigen presenting cells and the genetic background in Behcet's Disease.	Genetics Research International		in press	2014
Hiroki Ueno, Takaaki Hattori, Yuta Kumagai, Noboru Suzuki, Satoki Ueno, and Hitoshi Takagi.	Alterations in the Corneal Nerve and Stem/Progenitor Cells in Diabetes: Preventive Effects of Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment	International Journal of Endocrinology		in press	2014
Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.	A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan	Inflammation and Regeneration		in press	2014

Title page

Field: Inflammation

Types of manuscript: Full papers

Title: A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan

by

Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.

Institute of Medical Science and Departments of Immunology and Medicine

St. Marianna University School of Medicine

Kawasaki 216-8512, Japan

Address correspondence; Noboru Suzuki, MD, PhD, Institute of Medical Science, St.

Marianna University School of Medicine, 2-16-1, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki

216-8512 Japan

Tel; 81-44-977-8111 (ext, 3547)

Fax; 81-44-975-3315

E-mail; n3suzuki@marianna-u.ac.jp

Short running title: Airway involvement in relapsing polychondritis (42)

## **Abstract (247 words)**

Relapsing polychondritis (RP) is a multisystem disorder characterized by recurrent inflammation and destruction of cartilage. The aim of this study is to assess the clinical characteristics of patients with RP in Japan, which remain unclear.

A survey was sent to 395 experienced clinicians who worked in Japanese major institutions. The questionnaire was designed to assess patients' profiles, clinical features, diagnosis, treatments and present complications. The response rate was 30.6% and 239 RP patient data were collected.

The average age of onset diagnosis was 52.7 years (range, 3-97) and the male-to-female ratio was 1.1:1. Clinical features of patients with RP in Japan were similar to previous studies. Airway and cardiac involvement, both of which were potentially serious complications of RP, were observed in 119 (49.8%) and 17 patients (7.1 %), respectively. Four patients (1.7%) had myelodysplasia. In addition to oral prednisolone (91.6%), patients received methotrexate (19.7%), cyclophosphamide (12.6%) and cyclosporine (8.4%) with clinical response rates of 64.0%, 66.7% and 73.7%, respectively.

42 patients (17.6%) required and underwent tracheotomy, including 12 patients (5.0%) who were treated with prednisolone only. 22 patients (9.2%) underwent stent placement and/or tracheotomy. The overall mortality rate was 9.0% (22 patients) and respiratory failure and pulmonary infection were the leading causes of death in patients with RP.

Airway involvement of RP was fundamentally progressive and required frequent clinical checks and appropriate intervention with administration of both prednisolone and immunosuppressant. Cardiac involvement of RP was less common in

Japan as compared with that in Western countries.

**Key words:** Airway involvement, Cartilage, Tracheal collapse, Steroid, Immunosuppressants.

## **Introduction**

Relapsing polychondritis (RP) is an uncommon inflammatory disorder of unknown etiology that affects the cartilage of ear, nose, peripheral joints, and respiratory tract<sup>1-4</sup>. Other proteoglycan-rich tissues such as eye, inner ear, heart, blood vessels, and kidneys are also involved<sup>1-4</sup>. When the visceral is affected by inflammation, RP is a potentially lethal disease.

The epidemiological studies of this disease have been conducted in Caucasian population<sup>4</sup>. The incidence of RP in Rochester, Minnesota is estimated to be 3.5 cases per million populations per year<sup>5</sup>. It seems to occur with equal frequency in all racial groups, but there are very few data available on non-Caucasian populations. Several case series with a decade of RP patient data have been reported from South/North India<sup>6, 7</sup> and Singapore<sup>8</sup>.

In 2012, RP Disease Activity Index (RPDAI), a preliminary score for assessing disease activity, was developed by worldwide specialists<sup>9</sup>. Nonetheless, even now, physicians treat patients with RP on the basis of largely empirical evidence because of the lack of large-scale survey and clinical guidelines for the management of patients.

Here, we conducted a survey of 239 patients with RP to outline the current epidemiology, clinical manifestations, management and long-term outcome of RP in Japan.

## **Subjects and Methods**

A Multi-institutional study survey of Japanese major medical facilities was conducted from July to December 2009. All subjects who were sent the questionnaire were informed of the purpose of the study and the responses would be kept confidential. All the authors reviewed the questionnaire.

We performed preliminary survey of clinical experience to treat patients with RP in 1894 Japanese medical facilities on July 1<sup>st</sup>, 2009, using a surveillance definition as follows: larger bed sizes (+200 or university hospitals) and adequate functions for RP treatments (providing services with eye-throat-nose, respiratory, chest surgery, dermatology, neurology and rheumatology divisions). We also reviewed recent Japanese clinical reports and research articles of RP using web accessible medical literature databases made by US National Library of Medicine, Japan Medical Abstracts Society and Japan University hospital Medical Information Network, and sent the initial survey questionnaire to the authors. Then, a main survey was sent to the 395 physicians who have returned a mail to us that the physicians have been treating or treated at least one patient with RP on August 14<sup>th</sup>, 2009. The patient data of the survey questionnaire were collected anonymously. This survey was approved by the ethics committee of St. Marianna University School of Medicine.

The questionnaire consisted of 5 sections to assess patients' (a) profiles, (b) clinical features, (c) diagnosis, (d) treatments and (e) present complications. It was summarized in Table 1. We asked the physicians to give us the most current laboratory findings with respiratory function except the titers of anti-type II collagen antibody and pathological findings.

## **Results**

The survey response rate was 30.6% (121 of 395 surveyed physicians) and 239 RP patient data were collected.

### **Patients' profiles**

Patient characteristics in McAdam series<sup>10)</sup> and current survey were summarized in Table 2. The male-to-female ratio was 1.13:1 (127 males and 112 females). Uni-modal



age distribution of disease onset is indicated in Fig. 1. The average age at onset was 52.7 years with a range from 3 to 97 and the average disease duration was 5.3 years with a range from 1 to 33. The ratios of patients whose disease duration was shorter than 2 and 5 years were 25 and 65 % of whole patients, respectively. We suggested that the time to diagnosis was not so long because a large part of patients had relatively short duration of disease. Older people (more than 51 years old) tend to develop RP rather than younger people (0-20 years old).

### **Clinical features**

Initial lesions and symptoms in patients with RP varied considerably. Auricular chondritis was shown in 137 patients (57.3%) and is the earliest and most frequent manifestation. 41 patients (17.2%) developed respiratory symptoms as an initial manifestation which included hoarseness, persistent cough, dyspnea, wheezing and inspiratory stridor caused by the inflammation of laryngeal, tracheal and bronchial cartilages.

Ocular symptoms (22 patients, 9.2%), arthritis (15 patients, 6.2%), inner ear disorder (9 patients, 3.8%), neurological symptoms (7 patients, 2.9%) and nasal chondritis (5 patients, 2.1%) were recognized in relatively small numbers of patients at the onset of disease.

The prevalence and severity of the disease symptoms increased during follow-up (Table 2).

Ninety-seven patients (40.6%), 47 patients (19.7%) and 119 patients (49.8%) showed tracheal lesion, laryngeal lesion and laryngotracheal involvement, respectively. Forty-nine patients (20.5%) suffered from upper airway collapse and 42 patients (17.6%) required tracheotomy. 22 patients (9.2%) underwent stent placement and 12

patients (5.0%) received nasal continuous positive airway pressure because of their tracheobronchomalacia.

Auricular and nasal chondritis were seen in 187 patients (78.2%) and 94 patients (39.3%), respectively. Saddle nose deformity after the nasal chondritis was observed in 76 patients (31.8%).

Otitis media complications with vestibular dysfunction were observed in 64 patients (26.8%). Prolonged inflammation in inner ear and vasculitis of internal auditory artery<sup>2)</sup> caused hearing loss (52 patients, 21.8%) and the vestibular dysfunction (39 patients, 16.3%) such as dizziness, ataxia, nausea and vomiting.

Joint, skin and eye involvement were observed in 92 (38.5%), 32 (13.4%), and 109 (45.6%) patients, respectively. The arthritis was mainly asymmetric, migratory and non-erosive.

Dermatologic manifestations included the purpura, papules, macules, vesicles, bullae, chronic dermatitis and nodules. Ocular symptoms included recurrent episcleritis, conjunctivitis, keratitis, uveitis, proptosis, periorbital edema, tarsitis and extra-ocular muscle palsy.

Neurologic and renal involvements were observed in 23 patients (9.6%) and 16 patients (6.7%), respectively. Cardiovascular involvement, including aortic insufficiency, myocarditis, pericarditis, paroxysmal atrial tachycardia, heart block and vasculitis, was observed in 17 patients (7.1%).

### **Laboratory findings**

Most of patients with RP showed the elevation of erythrocyte sedimentation rate (ESR, 68.2%) and C-reactive protein (CRP, 86.2%). Urinalysis was usually normal. Although the data were not routinely available, matrix metalloprotease (MMP)-3 and antibody to

type II collagen were found in 20.1% and 13.8% of patients, respectively.

Conventional radiograph showed changes in larynx, trachea, surrounding soft tissues and bronchi. In two cases, respiratory tract involvement was assessed by laryngoscopy. Endobronchial ultrasonography revealed fragmentation and edema of tracheobronchial cartilage in two patients<sup>11)</sup>. 3 dimensional-CT scan was performed in 61 patients (25.5%) and conventional CT was conducted in 30 patients (12.6%).

Biopsies were performed in 228 patients (95.4%) and 138 patients (60.5% of patients who underwent biopsy) were diagnosed with histological confirmation of RP.

### **Treatments**

Main treatment for RP patients even with airway involvement remains medical management. In the medication history profile, non-steroidal anti-inflammatory drugs were administered alone for 8 patients (3.3%) who had mild auricular or nasal chondritis. 219 patients (91.6%) had received at least one course of prednisolone through oral administration (204 patients, 85.4% of all patients), intravenous infusion (17 patients, 7.1%) and pulse therapy (40 patients, 16.7%). Low daily dose of prednisolone was administered in the majority of patients. Minocycline hydrochloride was used in 8 patients with RP but its effect remained unclear.

Immunosuppressants which were used against the chronic progression of RP included methotrexate (MTX, n=47), cyclophosphamide (CPA, n=30), cyclosporin A (CYA, n=20) and azathioprine (AZP, n=22). MTX, CPA, and CYA elicited considerable effects on clinical outcomes in 64.0%, 66.7%, and 73.7% of patients, respectively. MTX was added as an adjuvant treatment in refractory RP patients who required higher maintenance doses of prednisolone to reduce the overall steroid requirement. 3 patients were maintained with MTX alone. AZP was less effective than other agents and the rate

was estimated as fewer than 40%. Tacrolims was used in 3 patients and ameliorated manifestations in one patient.

Of those 47 patients with the combined therapy of steroid with MTX, 20 patients (42.6%) had some respiratory symptoms and did not require any surgical intervention (Fig. 2). In contrast, all 12 patients (5.0% of all patients) treated with prednisolone alone underwent tracheotomy. CPA, CYA and AZP treatment in conjunction with steroid administration also reduced the prevalence of airway involvement in patients with RP (54.5%, 50.0% and 57.0%, respectively, Fig. 2).

Discovery of the central role of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukin (IL)-6 in autoimmune/inflammatory diseases and subsequent development of anti-cytokine agents have quickly led to the clinical application of them in treatment of refractory RP.

In our survey, infliximab, an anti-TNF- $\alpha$  agent, treatment resulted in a response in 6 cases of 10 RP patients with airway involvement that had not responded to conventional immunosuppressants. Etanercept (anti-TNF- $\alpha$ ) and tocilizumab (anti-IL-6) treatment also showed a sustained response in 1 case of 3 patients with refractory RP.

### **Prognosis**

We summarized the prognostic outcome of patients of RP in our cohort in Fig. 3. Medication was discontinued without any manifestation in 11 patients (4.6%). All these patients exhibited auricular chondritis without respiratory involvement and 2 of the patients had scleritis.

One hundred and fifty-nine patients (66.5%) were well controlled and, in total, 71.1% of patients in our cohort responded to the treatments. 32 patients (13.4%) showed limited response and 9 patients (3.8%) suffered from progressive disease or relapse. 22

patients (9.0%) died and the causes of death were as follows; respiratory failure (8 patients), pulmonary infection (4), cardiovascular disease (2), cerebrovascular disease (2), suicide (1), myelodysplasia (1), leukemia (1) and unknown reason (2).

## **Discussion**

We conducted a large-scale survey of patients with RP in Japan. Surveyed physicians dispersed widely on geographic location and a large part of survey responses were limited in patient number even in the main surveys. Considering the survey response rate and the number of collected patient data, the RP prevalence in Japan was estimated to be similar to that in the United States<sup>5</sup>.

The disease severity and prognosis of RP largely depends on airway and cardiovascular involvement<sup>10</sup>. It has been reported that airway involvement were seen in approximately half of all RP patients during follow-up, while the manifestation were observed in only 20% of the patients at the onset of disease<sup>12, 13</sup>. 10-30% of patients with airway involvement were treated with tracheotomy and the leading cause of death was airway collapse and/or pulmonary infection<sup>12-14</sup>. These study results were similar to those in our study (Table 2, Fig. 3). Several studies reported a female predominance in RP patients with airway involvement (male-female ratio, 1:2.3-2.8)<sup>12, 13</sup> but the ratio in our study was approximately 1:1.

It was suggested that the detection of tracheal wall thickness in CT scan was remarkably effective to the diagnosis of airway involvement in patients with RP and dynamic expiratory CT scan was more useful to indicate the lesions than conventional CT scan<sup>12, 15-18</sup>. Despite of the advances in CT scanning techniques, bronchoscopy is essential for the diagnosis because it identify additional findings in approximately 25% of RP patients who received the CT scan<sup>12</sup>. Miyazawa et al. described the

endobronchial ultrasonography was useful to indicate fragmentation and edema of cartilage in patients with RP<sup>11</sup>).

It has been reported that cardiac involvement were seen in 15-46% RP patients and the second cause of RP death<sup>10, 19</sup>). The male-to-female ratio was high (1:0.4) in RP patients with cardiac complications<sup>20</sup>). A retrospective chart review of 33 RP patients with cardiac surgery recommended that ultrafast chest computed tomography, magnetic resonance imaging or trans-esophageal echocardiography should be repeated every 6 months because subclinical development of cardiovascular involvement was occasionally observed in RP patients<sup>20</sup>).

Certainly, several reports have described the latent phase of cardiovascular complications for a few years after the onset of RP in relatively young patients<sup>21-24</sup>). Several RP patients developed febrile vasculitis after RP onset with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)<sup>25-30</sup>). The activity of the vasculitis correlated well with severity of scleritis in patients with RP<sup>2, 31, 32</sup>).

In our study, we found that cardiovascular involvement was less frequent in Japan (7.1 %) as compared with other reports<sup>10, 19</sup>). The reason for the low prevalence of cardiovascular disease remains unclear. Low prevalence of cardiac complications was reported in Japanese patients with rheumatoid arthritis as well<sup>33</sup>). We speculate that this is a public health issue of Japanese people regardless of the presence or absence of diseases.

No specific laboratory diagnostic test exists for RP and the diagnosis is made by clinical features and pathological findings of chondritis<sup>28</sup>). Typical pathological changes began with the loss of proteoglycans' basophilic staining of cartilage. Then lymphocytes, plasma cells and neutrophils infiltrated into perichondrial area,

degenerated and decreased the number of chondrocytes. Finally, the cartilage was replaced by fibrous tissue<sup>34)</sup>.

In this study, tissue biopsies were conducted in 95.4% of patients with RP and a definitive diagnosis was obtained in 60.5% of patients who underwent biopsy. To reach accurate diagnosis of RP, it was essential that physicians perform a deep biopsy to obtain the chondral tissue in the site with acute inflammation<sup>28)</sup>.

In laboratory experiments of biopsy specimen, immunoglobulin and C3 component of complement deposited to margin of cartilage and perichondrial vessel wall<sup>34)</sup>. Antibody to type II collagen was detected in patients with RP from the disease onset and the titers were correlated with disease activity<sup>35)</sup>. Hyper-activation of macrophage/monocytes in peripheral blood of RP patients was reported using cytokine profile analysis<sup>36)</sup>.

We found that serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM1), an inflammatory receptor on macrophage/monocytes, was correlated with disease activity<sup>37)</sup>. These data suggest that over-activation of immune system in the whole organism of RP patients converge on the chondritis of RP in a polyphyletic manner.

Several studies reported the possibility that combination therapy with prednisolone and immunosuppressants was effective for patients with RP<sup>21, 38, 39)</sup>, especially that with methotrexate<sup>1, 2, 40, 41)</sup>. In agreement with the studies, our survey revealed high prevalence of airway involvement in patients with prednisolone monotherapy and relatively low prevalence of the involvement in patients with the combination therapy. We recommend use of the combination therapy using prednisolone and immunosuppressants in RP patients with airway involvement.

We found several case reports showed the effectiveness of anti-cytokine antibodies, such as infliximab<sup>42)</sup>, adalimumab<sup>43)</sup>, anakinra<sup>44, 45)</sup> and abatacept<sup>46)</sup>. We presume that the biological agents are applicable for patients with refractory RP based on the results of this survey. However, it is important to control infections of respiratory tracts before administrating such biological agents.

Endoscopic and surgical interventions are sometimes unavoidable for respiratory distress and such interventions with experienced clinicians were effective for the treatment of airway involvement in patients with RP<sup>12, 47)</sup>. The progression of airway involvement occurs even under intensive medication and intervention in some patients with RP and a new modality is awaited for treating such patients. We are currently planning to conduct a prospective study using a patient conducted patient registry system which allows us to collect detailed status data of patients.

### **Conclusions**

We described here patient profiles and major clinical features in patients with RP in Japan. Airway involvement of RP was fundamentally progressive and required frequent clinical checks and appropriate medications. Combination therapy with prednisolone and immunosuppressants may be beneficial for controlling airway involvement of RP than prednisolone monotherapy.



**Acknowledgments**

We thank Ms. Mihoko Kondo and Ms. Yoshimi Shinose for their administration assistance. This work was partially supported by a Grant-in The Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.

**Disclosure**

All authors have no conflict of interest.

## References

- 1) Trentham DE, Le CH: Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 114-122.
- 2) Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS: Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 31: 384-395.
- 3) Kent PD, Michet CJ, Luthra HS: Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16: 56-61.
- 4) Gergely P Jr, Poór G: Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004; 18: 723-738.
- 5) Luthra HS: Relapsing polychondritis; *Rheumatology.* (eds. Klippel JH, Dieppe PA), Mosby Inc, St. Louis; 1998. Vol. 27, pp1-4.
- 6) Ananthakrishna R, Goel R, Padhan P, Mathew J, Danda D: Relapsing polychondritis-case series from South India. *Clin Rheumatol.* 2009; 28 Suppl 1: S7-10.
- 7) Sharma A, Bambery P, Wanchu A, Sharma YP, Panda NK, Gupta A, Singh S: Relapsing polychondritis in North India: a report of 10 patients. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36: 462-465.
- 8) Kong KO, Vasoo S, Tay NS, Chng HH: Relapsing polychondritis-an Oriental case series. *Singapore Med J.* 2003; 44: 197-200.
- 9) Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Buckner J, Dagna L, Michet C, Sharma A, Cervera R, Haroche J, Papo T, D'Cruz D, Arlet P, Zwerina J, Belot A, Suzuki N, Harle JR, Moots R, Jayne D, Hachulla E, Marie I, Tanaka T, Lebovics R, Scott D, Kucharz EJ, Birchall M, Kong KO, Gorochov G, Amoura Z; RPDAl study group: The Relapsing Polychondritis Disease Activity

Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis.

Autoimmun Rev. 2012; 12: 204-209.

- 10) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM: Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976; 55: 193-215.
- 11) Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Ishida A, Kanoh K, Kohno N: Endobronchial ultrasonography in the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis with tracheobronchial malacia. *Chest*. 2003; 124: 2393-2395.
- 12) Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, Sung A, Reddy C, Michaud G, Majid A, Herth FJ, Trentham D: Relapsing polychondritis and airway involvement. *Chest*. 2009; 135: 1024-1030.
- 13) Eng J, Sabanathan S: Airway complications in relapsing polychondritis. *Ann Thorac Surg*. 1991; 51: 686-692.
- 14) Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM: Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Int Med*. 1986; 104: 74-78.
- 15) Behar JV, Choi YW, Hartman TA, Allen NB, McAdams HP: Relapsing polychondritis affecting the lower respiratory tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178: 173-177.
- 16) Im JG, Chung JW, Han SK, Han MC, Kim CW: CT manifestations of tracheobronchial involvement in relapsing polychondritis. *J Compute Assist Tomogr*. 1988; 12: 792-793.
- 17) Faix LE, Branstetter BF: 4<sup>th</sup>: Uncommon CT findings in relapsing polychondritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 2134-2136.

- 18) Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D, Salez F, Perez T, Remy-Jardin M, Vanhille P, Brouillard M, Marquette C, Tonnel AB: Respiratory involvement in relapsing polychondritis. Clinical, functional, endoscopic, and radiographic evaluations. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77: 168-176.
- 19) Dolan DL, Lemmon GB Jr, Teitelbaum SL: Relapsing polychondritis. Analytical literature review and studies on pathogenesis. *Am J Med*. 1966; 41: 285-299.
- 20) Dib C, Moustafa SE, Mookadam M, Zehr KJ, Michet CJ Jr, Mookadam F: Surgical treatment of the cardiac manifestations of relapsing polychondritis: overview of 33 patients identified through literature review and the Mayo Clinic records. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 772-776.
- 21) Belot A, Duquesne A, Job-Deslandre C, Costedoat-Chalumeau N, Boudjemaa S, Wechsler B, Cochat P, Piette JC, Cimaz R: Pediatric-Onset Relapsing Polychondritis: Case Series and Systematic Review. *J Pediatr*. 2010; 156: 484-489.
- 22) Hidalgo-Tenorio C, Sabio-Sánchez JM, Linares PJ, Salmerón LM, Ros-Die E, Jiménez-Alonso J: Magic syndrome and true aortic aneurysm. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 115-117.
- 23) Ghosn S, Malek J, Shbaklo Z, Matta M, Uthman I: Takayasu disease presenting as malignant pyoderma gangrenosum in a child with relapsing polychondritis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: S84-87.
- 24) Stein JD, Lee P, Kuriya B, Tenenbaum J, Daniel LB, Butany J, Provost YL, David TE: Critical coronary artery stenosis and aortitis in a patient with relapsing polychondritis. *J Rheumatol*. 2008; 35: 1898-1901.
- 25) Kim MK, Park KS, Min JK, Cho CS, Kim HY: A case of polychondritis in a patient with Behçet's disease. *Kor J Int Med*. 2005; 20: 339-342.

- 26) Weber F, Kowald E, Schmuth M, Sepp N: Microscopic polyangiitis in a patient with relapsing polychondritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 233-235.
- 27) Coumbaras M, Boulin A, Piette AM, Graveleau P, Blétry O, Pierot L: Intracranial aneurysm associated with relapsing polychondritis. *Neuroradiology*. 2001; 43: 565-566.
- 28) Chauhan S, Agarwal V, D'Cruz S: Case 14-2007: a man with pain and swelling of both eyes and the right ear. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1980-1988.
- 29) Yamazaki K, Suga T, Hirata K: Large vessel arteritis in relapsing polychondritis. *J Laryngo Oto*. 2001; 115: 836-838.
- 30) Walker UA, Weiner SM, Vaith P, Uhl M, Peter HH: Aortitis in relapsing polychondritis. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 1359-1361.
- 31) Hoang-Xaun T, Foster CS, Rice BA: Scleritis in relapsing polychondritis. Response to therapy. *Ophthalmology*. 1990; 97: 892-898.
- 32) Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ Jr: Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology*. 1986; 93: 681-689.
- 33) Shinomiya F, Mima N, Nanba K, Tani K, Nakano S, Egawa H, Sakai T, Miyoshi H, Hamada D: Life expectancies of Japanese patients with rheumatoid arthritis: a review of deaths over a 20-year period. *Mod Rheumatol*. 2008; 18: 165-169.
- 34) Valenzuela R, Cooperrider PA, Gogate P, Deodhar SD, Bergfeld WF: Relapsing polychondritis. Immunomicroscopic findings in cartilage of ear biopsy specimens. *Hum Pathol*. 1980; 11: 19-22.
- 35) Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, Barnett EV, Lawley TJ, Katz SI: Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med*. 1978; 299: 1203-1207.

- 36) Stabler T, Piette JC, Chevalier X, Marini-Portugal A, Kraus VB: Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3663-3667.
- 37) Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, Suzuki N: Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol.* 2013 Feb 13. [Epub ahead of print]
- 38) Lipnick RN, Fink CW: Acute airway obstruction in relapsing polychondritis: treatment with pulse methylprednisolone. *J Rheumatol.* 1991; 18: 98-99.
- 39) Cohen PR, Rapini RP: Relapsing polychondritis. *Int J Dermatol.* 1986; 25: 280-285.
- 40) Mathew SD, Battafarano DF, Morris MJ: Relapsing polychondritis in the Department of Defense population and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 42: 70-83.
- 41) Yamaoka K, Saito K, Hanami K, Nakayamada S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Tanaka Y: A case of life-threatening refractory polychondritis successfully treated with combined intensive immunosuppressive therapy with methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2007; 17: 144-147.
- 42) Ghosn S, Malek J, Shbaklo Z, Matta M, Uthman I: Takayasu disease presenting as malignant pyoderma gangrenosum in a child with relapsing polychondritis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: S84-87.
- 43) Seymour MW, Home DM, Williams RO, Allard SA: Prolonged response to anti-tumour necrosis factor treatment with adalimumab (Humira) in relapsing polychondritis complicated by aortitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 1739-1741.

- 44) Wendling D, Govindaraju S, Prati C, Toussirot E, Bertolini E: Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2008; 75: 619-625.
- 45) Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, Berberidis C: Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 491-492.
- 46) Peng SL, Rodriguez D: Abatacept in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1427-1429.
- 47) Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta AC: Management of airway manifestations of relapsing polychondritis: case reports and review of literature. *Chest*. 1999; 116: 1669-1675.

## **Figure legends**

### **Fig. 1** Age distribution of disease onset in patients with RP

The mean age at onset of disease was 52.7 years old with a range from 3 to 97 years old. Older people (more than 51 years old) tend to develop RP rather than younger people (0-20 years old).

### **Fig. 2** Effects of immunosuppressants to the airway involvement of RP patients

Prevalence rates of airway involvement in patients with RP were 100, 42.6, 50.0 and 57.0% in treatment with steroid only, steroid with MTX, CPA, CYA and AZP, respectively, with and/or after each treatment.

### **Fig. 3** Summary of prognostic outcome in patients with RP in this survey

Medication was discontinued without any manifestation in 11 patients (4.6%). 159 patients (66.5%) were well controlled and, in total, 71.1% of patients in our cohort responded to the treatments. 32 patients (13.4%) showed limited response and 9 patients (3.8%) suffered from progressive disease or relapse. 22 patients (9.0%) died.



### **Table 1 Summary of Japan RP Questionnaire**

---

a. Patients' profile

Sex, onset age, follow-up years and diagnostic delay

b. Clinical features

Primary and follow-up

c. Laboratory findings

Laboratory tests, image analysis and histopathologic features

d. Treatment

Non-steroidal anti-inflammatory, prednisolone, immunosuppressants, antibiotics and surgical intervention

e. Prognosis and complications

Tracheal collapse, tracheotomy, vulvar surgery and death

---

**Table 2 Characteristics of patients with RP in McAdam series<sup>10)</sup> and current survey**

	McAdam (n=159)		Current survey (n=239)	
<b>Profile</b>				
Male-female ratio	83:76		127:112	
Mean age			57 (range 6-104)	
Mean age of disease onset	44		53 (range 3-97)	
Disease duration (yr)			5.3 (range 1-33)	
<b>Clinical features (%)</b>				
	Onset		Follow-up	
	Onset	Follow-up	Onset	Follow-up
External ear	26	89	57	78
Internal ear	6.4	46	3.8	27
Nasal cartilage	13	72	2.1	39
Airway	14	56	17	50
laryngo				20
tracheobronchial				41
Eye	14	65	9.2	46
conjunctivitis				15
scleritis				26
uveitis				11
Arthritis	23	81	6.2	39
Skin		17		13
Cardiovascular		24		7.1

Neurological	2.9	9.6
Renal		6.7
Myelodysplasia		1.7

---

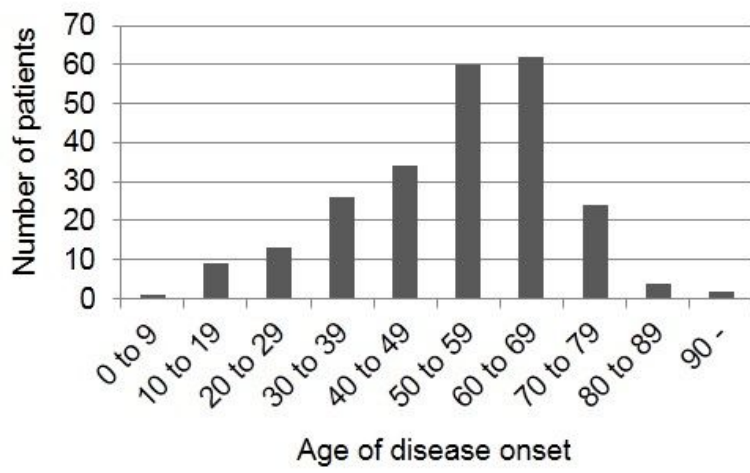


Fig. 1

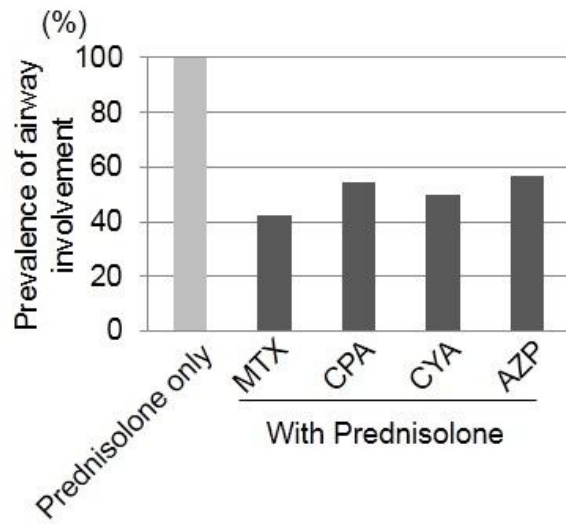


Fig. 2

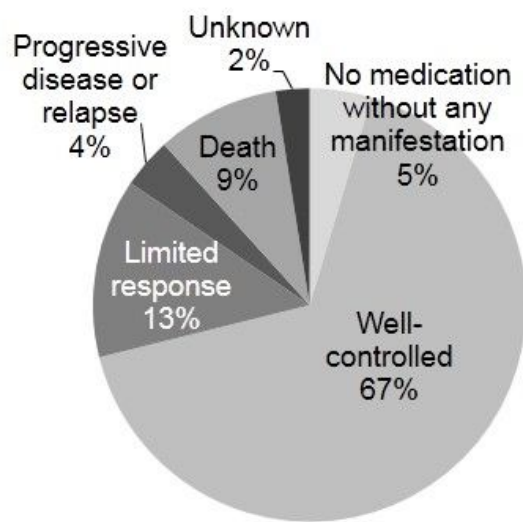


Fig. 3

平成 25 年度 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

研究分野	ライフサイエンス		
研究課題名	難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立		
課題番号	H24 - 難治等(難) - 指定 - 001		
区分	氏名	所属	職名
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・医学部免疫学	教授
研究分担者	岡 寛	東京医科大学八王子医療センター リウマチ性疾患治療センター	教授
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	教授
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	准教授
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	准教授