

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業  
(難治性疾患政策研究事業)

# 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 27 (2015) 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心血管病変の検討	
聖マリアナ医科大学 免疫学・病害動物学	鈴木 登
	．．．．．6
2．再発性多発軟骨炎に対するトリス <sup>®</sup> マ <sup>®</sup> の臨床試験 <sup>®</sup> プロトコル作成に向けて	
聖マリアナ医科大学 難病治療研究センター	遊道 和雄
	．．．．．9
3．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
	．．．．．12
4．再発性多発軟骨炎における血清サイトカイン測定の意味	
聖マリアナ医科大学 免疫学・病害動物学	清水 潤
	．．．．．20
．研究成果の刊行に関する一覧表	24
．研究成果の刊行物・別刷	25
．平成 26 年度班員名簿	50

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

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立 (H26-難治等(難)-一般-080)

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

治性炎症性疾患である。本邦においてのみでなく世界的にも疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための有用性の高い臨床的な指針が作成されていない。その為、一般臨床家には認知度が低いために診断が見過ごされているケースも多い。

気道軟骨病変、中枢神経病変、心血管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、これらの病型に対しての診断、治療法の確立も急務である。

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、本邦の患者実態を明らかにした。

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、原因不明であり、比較的稀な難

重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合は 50%程度におよび、その治療においては、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事が示された。さらに本年度は重症病態である RP 患者における心血管病変の詳細について明らかにすべく、疫学調査を追加した。

ここでの成績は RP の重症度分類の妥当性を評価する上でも、重要な参考所見と考えている。

## ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、昨年同様大きく三つに分けられる。

我々は既に RP の重症度を評価する指標として重症度分類試案を提唱しているが、これを裏付ける事を含めて RP の重症病態をさらに詳細にする必要がある。これまでに重症病態として気管・呼吸器病変と中枢神経症状については解析を行いその報告を行った。

本年度は、症例数は少ないものの、発症すると致命的になる場合の多い心血管病変について検討を行う事にした。

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 を同定して既に報告した。

本年度は Th1 細胞の機能発現に重要なインターフェロン が、感度、特異度の点から RP の疾患活動性を示す臨床検査として応用可能であるのか検討を加えた。

気道病変合併 RP 患者に対しては、文献報告に基づき、ステロイドに各種免疫抑制剤を追加した治療を実施しているが、炎症の制御が困難な場合が多く、より有効性の高い治療薬の開発が急務である。

このような重症 RP 患者の新薬候補として、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプター抗体(トシリズマブ)に着目した。トシリズマブは我が国で開発された抗体製剤で、関節リウマチ等の治療薬として既承認の薬剤であるが、気道病変合併 RP 患者において血清中 IL-6 高値を示す症例を確認しており、またトシリズマブの気道病変合併 RP 患者に対する有効性を示した症例報告もあり、トシリズマブは RP に対する日本発の革新的な治療薬となる可能性が期待される。

## iii) 期待される研究成果

本邦 RP 症例の心血管症状の詳細と予後を明らかにすることにより、重症度分類試案の妥当性を評価する事が可能になる。

予備的な成績からは心血管症状を伴う本邦 RP 症例では、その多くが外科的処置を受けていないことが示されており、循環器内科・心臓外科の集学的治療の必要性が示されることが期待できる。

臨床的には、種々の病態において投与中の薬剤が有効であるのか、無効であるのか判断に難渋し、適切な治療が行えない場合が存在する。ことに慢性の気道や呼吸器感染を認める症例での RP 疾患活動性の評価は、多面的な検査と経験に基づき、決め手となる成績なしに判断される場合が存在する。血清インターフ

ェロン は細菌性肺炎などの感染性疾患の影響を排除して RP にほぼ特異的に炎症の程度を反映する事が期待される。

気道病変合併 RP 患者に対してステロイド、免疫抑制薬に加えて、第三の治療法のオプションが提供出来る可能性が高い。

ただし難治性の気道病変合併 RP 患者では気道感染・肺炎を合併していることも多く、バイオ製剤使用のガイドラインを作成して、一般臨床医が使用しやすい環境を整備する。

## B. 研究の概要 疫学調査

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で行った疫学調査では、心臓外科などの外科系病院や外科系診療科は含まれていなかった。そこで、全国の日本胸部外科学会心臓血管外科専門医認定修練施設、神奈川県下の主要病院循環器内科に対して平成 26 年 6 月 1 次アンケートを実施。その結果および平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、対象 18 症例に関して 2 次アンケート調査を平成 26 年 10 月より実施中である。

【結果】今回集積された 18 症例の平均年齢 62.2 才。男女比は 3.5:1 で男性に重症心血管病変が多いことが示された。

心血管病変は、心筋梗塞 3 例、狭心症 2 例、心不全 1 例、大動脈瘤/大動脈炎 3 例、大動脈弁/僧帽弁閉鎖不全症 4 例、不整脈 1 例、不明 2 例。現在までに心筋梗塞 2 例、狭心症 2 例、上行大動脈瘤 1 例計 5 症例の 2 次アンケートの結果得た。

その 5 症例の初発症状は全例が耳介軟骨炎にて発症。1 例は気管軟骨炎も存在。併発症状として、上強膜炎を 2 例、無菌性髄膜炎を 1 例、辺縁系脳炎を 1 例、眼窩蜂巣炎を 1 例に認めており、全例が全身性の炎症を伴っ

ていた。

心血管合併症の発症までは初診より平均 2.2 年であった。心筋梗塞 2 例のうち 1 例は CABG(2 枝)を施行しその後安定。1 例は心筋梗塞発症時に死亡。狭心症を伴う RP 患者 2 例は保存的な加療を受け、1 例は安定して経過したが、死亡の転帰(詳細不明、腎不全あり)となった。

## 疾患活動性をより正確に反映する臨床検査法の検討

(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する事が、現在臨床で一般的な血液検査を補う事が出来るのか検討した。RP において Th1 細胞が産生するインターフェロン 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あることは昨年度、既に報告した。

本年度は RP 患者血清を更に収集して血清インターフェロン の測定症例を増やすことに力を注いだ。現在、新規 9 症例の測定結果をもとに、RP 患者の臨床症状との関連を解析している。

CRP や抗 type II コラーゲン抗体では反映されない IRP の疾患活動性を検出する事が出来るのか、検討中である。

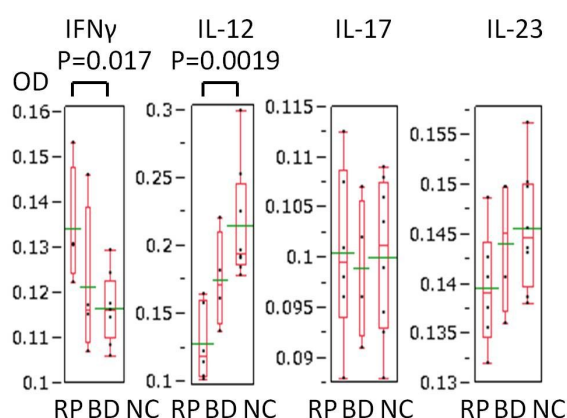


図1 RP、ベーチェット病 (BD; 疾患コントロール)、健常者 (NC) の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

バイオ製剤のRPでの有用性評価のための臨床試験プロトコル作成に向けて  
本研究ではこれまで蓄積された臨床情報を活かして、将来ウルトラ・オーファンドラッグ申請することを念頭に、平成 26 年度に気道病変合併 RP 患者に対するトシリズマブの臨床試験プロトコルを検討した。これを基盤にして、平成 27 年度は臨床試験の実施を計画していきたい。

### C. 倫理面への配慮

本研究及び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)。臨床検体の収集に際しては、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。

患者情報と患者検体は、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。

### D. 結論

心血管病変を合併する RP 患者は男性が優位であり、本邦においても欧米と同様に重症病態

であることが示された。RP 患者血中サイトカインなかでもインターフェロン 濃度の測定が臨床的疾患活動性を反映する可能性がある。

既に症例報告的な様式でバイオ製剤投与の有用性が報告されているが、今後は再発性多発軟骨炎に対するトシリズマブの臨床試験を適切に行う必要があり、プロトコル作成に向けて検討を行った。

### E. 健康危険情報

特記事項なし。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological Study. *Inflammation and Regeneration* 34(4):206-208; 2014
- Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 34(3):149-156;2014 2014.9.
- 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* 2014.1. 24(1):129-136. doi: 10.3109/14397595.2013. 852854.
- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. 投稿中.

#### 2. 図書

なし

3. 学会発表

なし

**G. 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（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立  
- 再発性多発軟骨炎における心血管病変の検討 -

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

研究要旨: 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis、以下 RP) は、全身の軟骨に炎症を来たしう原因不明の難治性疾患である。本邦における患者数は 500 人程度と推察される。

呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすいが、特に心血管病変の制御は困難であることが知られている。今回我々は RP 心血管病変につき多施設アンケート調査を行った。全国の日本胸部外科学会心臓血管外科専門医認定修練施設、神奈川県下の主要病院循環器内科に対して平成26年6月1次アンケートを実施。

その結果および平成21～23年度実施の全国疫学調査より、対象18症例に関して2次アンケート調査を平成26年10月より実施中であるので予備的に報告する。

## 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。

### ii) 本年度研究の目的

我々は既に RP の重症度を評価する指標として重症度分類試案を提唱しているが、これを裏付ける事を含めて RP の重症病態をさらに詳細にする必要がある。これまでに重症病態として気管・呼吸器病変と中枢神経症状については解析を行いその報告を行った。

本年度は、症例数は少ないものの、発症すると致命的になる場合の多い心血管病変について検討を行う事にした。

### iii) 期待される研究成果

RP 患者の予後の明確化と重症度判定基準の妥当性を評価できるようになる。

## B. 研究の概要

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で行った疫学調査では、心臓外科などの外科系病院や外科系診療科



は含まれていなかった。そこで、全国の日本胸部外科学会心臓血管外科専門医認定修練施設、神奈川県下の主要病院循環器内科に対して平成26年6月1次アンケートを実施。その結果および平成21～23年度実施の全国疫学調査より、対象18症例に関して2次アンケート調査を平成26年10月より実施継続ある。

【結果】今回集積された18症例の平均年齢62.2才。男女比は3.5:1で男性に重症心血管病変が多いことが示された。

心血管病変は、心筋梗塞3例、狭心症2例、心不全1例、大動脈瘤/大動脈炎3例、大動脈弁/僧帽弁閉鎖不全症4例、不整脈1例、不明2例。現在までに心筋梗塞2例、狭心症2例、上行大動脈瘤1例計5症例の2次アンケートの結果得た。

その5症例の初発症状は全例が耳介軟骨炎にて発症。1例は気管軟骨炎も存在。併発症状として、上強膜炎を2例、無菌性髄膜炎を1例、辺縁系脳炎を1例、眼窩蜂巣炎を1例に認めており、全例が全身性の炎症を伴っていた。

心血管合併症の発症までは初診より平均2.2年であった。心筋梗塞2例のうち1例はCABG(2枝)を施行しその後安定。1例は心筋梗塞発症時に死亡。狭心症を伴うRP患者2例は保存的な加療を受け、1例は安定して経過したが、死亡の転帰(詳細不明、腎不全あり)となった。

### C. 倫理面への配慮

本研究及び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)。臨床検体の収集に際しては、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。

患者情報と患者検体は、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。

### D. 結語

RP心血管病変は本邦においても予後不良であった。これらの症例の多くは積極的な外科的治療を受けることがなく、発症時より全身炎症所見を伴う重症例が多いと推察された。

### E. 危険情報

特記事項なし。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological Study. *Inflammation and Regeneration* 34(4):206-208; 2014
- Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 34(3):149-156;2014 2014.9.
- 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* 2014.1. 24(1):129-136. doi: 10.3109/14397595.2013. 852854.
- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. 投稿中.

G. 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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立  
- 再発性多発軟骨炎に対するトシリズマブの臨床試験プロトコール作成に向けて -

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、耳介、鼻、全身の関節、気道などの慢性軟骨炎を特徴とする、原因不明で稀な難治性疾患である。最近我々が実施した疫学調査では、本邦における患者数が 400～500 名であり、また RP における気管軟骨病変は気道閉塞を引き起こし、本疾患による死因の主原因となり、既存治療では極めて難治性であることが判明し、気道病変を伴う RP 患者に対する新薬開発は急務である。我々は、気道病変合併 RP 患者において血清中 IL-6 高値を示す症例を確認しており、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプター抗体 (トシリズマブ) は RP に対する日本発の革新的な治療薬となる可能性と考え、臨床試験プロトコール作成に向けた検討を行なった。

## A. 研究目的

### i) 研究の背景

RP は、国内患者数が 400～500 名と極めて希少な難治性疾患であり、治療法は確立していない。欧米の文献による治療方針は、気道など内臓病変の非合併例はステロイド治療が主となり、合併例はステロイド治療に加え免疫抑制剤の使用を推奨している。しかし、RP に対する免疫抑制剤の有効性に関するよくデザインされた臨床試験の報告はなく、臨床現場は混乱している。

我々は RP 専門外来を実施して RP 患者の集積をはかり診療に取り組んできたが、気道病変合併例に対しては、エンドキサンパルス、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン等の過去に報告のある治療法を行うも、その多くが効果不十分か無効で疾患の制御に難渋しており、時に致死的な転帰を来し、気道病変を合併した重症の RP 患者に対する有効性の高い治療薬開発は急務である。

希少疾患である RP の臨床試験を実施する為には、必要な症例数を確保できる体制が不可欠である。そこで申請者らは専門外来を実施して症例集積性を高めている。我々は RP 専門外来を実施し全国各地から患者紹介を受け、現在 40 名以上の

RP 患者を診療し、定期的に気道病変合併 RP 患者が入院している。気道病変合併 RP 患者に対しては、文献報告に基づき、ステロイドに各種免疫抑制剤を追加した治療を実施しているが、炎症の制御が困難な場合が多く、より有効性の高い治療薬の開発が急務である。

このような重症 RP 患者の新薬候補として、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプター抗体 (トシリズマブ) に着目した。トシリズマブは我が国で開発された抗体製剤で、関節リウマチ等の治療薬として既承認の薬剤であるが、気道病変合併 RP 患者において血清中 IL-6 高値を示す症例を確認しており、またトシリズマブの気道病変合併 RP 患者に対する有効性を示した症例報告もあり、トシリズマブは RP に対する日本発の革新的な治療薬となる可能性が期待される

### ii) 本年度研究の目的

本研究ではこれらの体制を基盤として、気道病変合併 RP 患者を対象としたトシリズマブの有効性を探索する臨床試験プロトコールの作成に向けて、対象・評価法・倫理面への配慮等の詳細な計画の検討を行なった。

### iii) 期待される研究成果

トシリズマブは我が国で開発された既承認

の薬剤であるが、最近、気道病変合併の RP 患者に対する有効例が報告され、また気道病変合併患者血清中の IL-6 高値という結果を得ており、RP の有用な治療薬となる可能性が期待される。よって RP は患者数が 1000 人未満で難治性であるため、出来るだけ早く患者に新薬を届けるための治験を実施して、ウルトラ・オフアンドラッグ申請することにより実用化は可能であり、日本発の革新的な新薬の創出につながる事が期待される。

## B. 研究の概要

### i) 臨床試験プロトコルの作成に向けて

本研究は、RP 患者に対するトシリズマブの安全性と有効性を探索するための臨床試験プロトコル作成を目的とする。有効性評価指標としては、これまでに我々が参加して確立してきた RP の国際的疾患活動性指標 (RPDAI) に加えて、気道病変に対する治療効果を評価するために、呼吸困難の自覚症状 (MMRC, WHO dyspnea index)、ECOG performance atatus、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査 (spirometry, impulse oscillimetry)、胸部 CT による気道狭窄の程度の画像診断ソフト (Ziostation) を用いた狭窄部の内径測定を評価することにした。我々は、これまで RP 患者において多くのデータを蓄積してきており、これらの臨床データをもとに、今回の臨床試験のエンドポイントを生物統計学的な根拠に基づいて設定できる。

また、企業から試験薬に関する情報の提供等を受ける協力を得ており、さらに、臨床試験の実績豊富な臨床試験コーディネーティング部と、安全性、倫理的妥当性及び有効性の評価ができるか否かを検討していくこととした。

### ii) 患者集積体制の充実に向けて

我々は RP 専門外来を実施し、全国各地から患者紹介を受け、現在 40 名以上の RP 患者を継続的に診療し、定期的に気道病変合併 RP 患者が入院している。また、これまで継続的に患者会と交流しており、十分な症例集積体制が既に構築されている。さらに、平成 25 年度から患者会が中心となって患者登録システムの運営を進めてお

り、それと協力することによって、患者集積体制の充実をはかることとした。

### iii) 患者検体の収集・保存体制の検討

臨床試験時に薬力学的解析を実施するために、患者の血清、血漿、末梢血単核球細胞の高品質での保存体制を構築し、その充実をはかる。血清中での IL-6 濃度高値例が存在することはすでに明らかにしており、今後もデータの蓄積をはかる。

### iv) 治験実施体制の検討

臨床試験は聖マリアンナ医科大学病院で実施。試験薬は企業から提供を受ける予定。モニタリング・データマネジメント・生物統計解析は外部臨床研究機構、監査は外部に委託して実施する計画を検討した。

(a) 試験目的：気道病変合併 RP 患者に対するトシリズマブの安全性と有効性を探索する

(b) 対象：Damiani の診断基準に則り RP と診断され以下の条件を満たす者

- ・気道病変を合併
- ・年齢が 20 歳以上
- ・主たる臓器機能が保持されている
- ・除外基準 (重篤な感染症を合併、結核、本剤の成分に対し過敏症の既往歴、HBs 抗原、HBc 抗体、HBV-DNA、HCV 抗体、HIV 抗体陽性等)

(c) 目標症例数：10 例 ~ 20 例 (主要評価項目の生物統計学的解析に基づいて決定する)

(d) 用法・用量：トシリズマブとして 1 回 8mg/kg を 4 週間隔で点滴静注

(e) 有効性評価項目：

主要評価項目：RPDAI

副次評価項目：呼吸困難の自覚症状 (MMRC, WHO dyspnea index)、ECOG performance atatus、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査 (spirometry, impulse oscillimetry)、胸部 CT による気道狭窄部位の内径、重篤な感染症の発生率、

(f) 安全性評価項目：自覚症状、他覚所見、臨床検査値

## C. 倫理面への配慮

### i) 臨床試験の実施について

本研究は、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) に則ったプロトコル作成後、聖マリアンナ医科大学病院治験審査委員会の許可

を得たのちに、GCP を遵守して行わうこととする。

#### ii) 被験者の同意取得方法

患者が研究に参加を希望する際、被験者(あるいは法定代理人)から文書による同意を取得する。同意取得に当たっては、臨床試験審査委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて、担当医師から研究の目的、方法、プライバシーに関する遵守事項、同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合でも随時これを撤回できること、被験者の人権保護など必要な事項について被験者(あるいは法定代理人)に十分説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得ることとする。

#### iii) 中止・脱落基準

研究に同意した患者が自由意思で撤回を希望した場合は、この患者を対象とした研究を中止することとする。

#### iv) 生体試料提供者の人権擁護について

患者の生体試料の一部を用いて研究を実施する場合は、研究機関の生命倫理委員会の許可と指導のもとに、研究代表者の責任において秘密保持を厳守する予定である。被験者からの同意取得の後に収集された試料は、個人情報管理者により、まず連結可能匿名化の方法によって試料番号が付与され、研究実施者は匿名化(番号化)された試料のみを受け取るため、提供者を特定できない。また、いかなる研究成果の公表においても個人名およびそれを想起させることのないように留意することとする。

#### D. 考察

RP は、治療法が確立していない原因不明の希少難病である。しかしながら、これまで難病に認定されておらず患者の置かれた状況は深刻である。その為、平成 21 年度から難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野の対象疾患として取り上げられ、厚生労働行政の上でも重要な課題として認識されてきている。RP は全身の軟骨に慢性炎症と破壊が生じる疾患であるが、気管軟骨病変は気道閉塞を引き起こし、本疾患による死因の主原因となっており、気道病変を

合併した RP 患者の生命予後は極めて不良であり、その新薬開発は急務である。

本年度研究の目的は、気道病変合併の RP 患者を対象として、我が国で開発された既承認の治療薬を用いた臨床試験プロトコル作成に向けた検討を行なうことである。RP は深刻な病気であり、患者数も限られることから、適切な臨床試験デザインを実施することにより、将来のウルトラ・オーファンドラッグ申請へと発展することは可能であると思われ、それは結果として、RP 患者の生活の質を大きく向上させるとともに、日本発の革新的な新薬の創出につながることを期待される。

#### E. 結論

本研究ではこれまで蓄積された臨床情報を活かして、将来ウルトラ・オーファンドラッグ申請することを念頭に、平成 26 年度に気道病変合併 RP 患者に対するトシリズマブの臨床試験プロトコルを検討した。これを基盤にして、平成 27 年度は臨床試験の実施を計画していきたい。

#### F. 文献

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. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):129-36.
2. Kurimoto N, Inoue T, Miyazawa T, Morita K, Matsuoka S, Nakamura H. The usefulness of endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration at the lobar, segmental, or subsegmental bronchus smaller than a convex-type bronchoscope. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21(1):6-13.

## 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 氏名 : 山野 嘉久  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
職名 : 准教授

研究協力者 氏名 : 佐藤 知雄  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
役職 : 講師

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、診断の遅れや病状に応じた適切な治療が実施されていない等の問題がある。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に関する調査を実施した。その結果、今回対象とした RP 患者 49 例では男女比が 1:2.3（男性 15 例、女性 34 例）、平均発症年齢が 45 歳で、気道病変を有する例が約 4 割を占めた。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、プレドニゾン（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。本研究により、RP 患者の診療において、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が判明した。今回明らかとなったような臨床的に有用な情報を広く周知するためにも、RP の診療ガイドラインづくりが求められている。

### A. 研究目的

再発性多発軟骨炎（以下 RP）は、全身の軟骨組織およびムコ多糖を多く含む組織（耳介軟骨、気管軟骨、強膜など）の寛解と増悪を繰り返す炎症によって特徴づけられる原因不明の希少難病である。そのため、RP はこのたびの難病に対する医療制度改革によって、平成 27 年 1 月から医療費助成が受けられる指定難病の 1 つとなった。

RP は、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すことが知られ、気道病変や血管炎により予後不良な例が存在する。したがって、早期診断、疾患活動性評

価およびそれに応じた適切な治療を実施することが機能予後だけでなく、生命予後を改善するためにも重要である。

しかし、RP は稀な疾患であるため、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、昨年度に引き続き、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。

## B. 研究方法

2010 年 4 月から 2015 年 1 月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。

### （倫理面への配慮）

臨床情報の取扱いについては特定の個人を識別できないように番号化し、患者の人権擁護に努めた。

## C. 研究結果

昨年度、解析した RP 患者 41 例に加えて、今年度、当科 RP 専門外来に受診した RP 患者 8 例を加えた計 49 例の患者情報を用いて解析を実施した。

男女比は約 1:2.3（男性 15 例、女性 34 例）であった（図 1）。発症年齢は平均 45 歳で、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～79 歳）。罹病期間は 2 年以内がもっとも多く、5 年以内が全体の 6 割を占めていたが、なかには 30 年を超える経過を有する例もあった（図 3）。

今回対象となった女性 RP 患者（ $n = 34$ ）のうち、半数が気道病変を有したのに対し、男性 RP 患者（ $n = 15$ ）で気道病変を有する患者は 1/3 の症例にとどまった。全体で見ると、気道病変のある症例が 22 例、気道病変のない症例が 27 例と気道病変のない症例の方がやや多か

った。この気道病変のある症例とない症例の治療内容について比較すると、気道病変のある症例では、22 例中 16 例（72.7%）はプレドニゾン（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、27 例中 7 例のみ（25.9%）であった（図 4）。

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（81.3%）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、33 例中 10 例のみ（30.3%）であった（図 5）。

また特記すべき事として、発症の契機に耳にピアスを開けた症例が 2 例（耳介軟骨部かどうかは不明）、大腿骨骨頭置換術を受けた症例が 1 例認められた。

## 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 49 例はその約 1 割を占める。しかしながら、2010 年の全国調査では RP の男女比はほぼ 1:1、発症年齢の平均が 52.7 歳であるのに対し、今回のコホートでは 1:2.3 と女性が多く、発症年齢の平均も 45 歳であった。このような相違が生じた理由として、本研究の対象者が大学病院の専門外来に受診する患者に限られるという選択バイアスが生じた可能性が考えられる。同じ全国調査において、気道病変を有する患者の割合が約 2 割（239 例中 50 例）であるのに対し、本コホートでは約 4 割（49 例中 20 例）であった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、プレドニゾロン (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。

今回特に、ピアスや大腿骨骨頭置換術が契機となって RP を発症している例が見受けられた。このような例は、過去にも報告がある (Alissa H et al. Scand J Rheumatol 2001;30(5):311)。RP 患者の一部が軟骨の Type II コラーゲンに対する抗体を有することから、RP の発症には、遺伝的背景に加えて、自己の軟骨成分が免疫系を刺激する後天的な因子も病因となっている可能性が示唆される。

## 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、AZA や CPA ではなく、MTX や CyA を併用する集中的な治療が必要であること。
- 2) ピアスや大腿骨骨頭置換術が RP の発症の契機となる可能性を有すること

が判明した。RP は希少疾患であるため、こうした診療に有用な情報を周知するためにも、診療ガイドラインづくりが求められている。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K,

Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells.

**J Clin Invest**, 124(8):3431-3442, 2014.

Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy.

**J Infect Dis**, 2014. [Epub ahead of print]

Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K.

Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: An epidemiological study.

**Inflammation and Regeneration**,

34(4):206-208, 2014.

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, in press 2014.

Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y.

Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.

**Clinical and Experimental**

**Neuroimmunology**, 5(108-109), 2014.

Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimar K.

A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy.

**SpringerPlus**, 3:581, 2014.



山野嘉久.  
HTLV-1 関連脊髄症 (HAM).  
**別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ  
神経症候群 (第 2 版)**, 30 : 153-156, 2014.

山野嘉久.  
HTLV-1 の神経障害.  
**内科**, 113(6):1431, 2014.

山野嘉久.  
HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態に  
基づく治療戦略.  
**細胞**, 46(6):258-261, 2014.

山野嘉久.  
ヒト細胞白血病ウイルス 型関連脊髄症.  
**神経関連感染症 最新医学 別冊**,  
200-205, 2014.

新谷奈津美, 山野嘉久.  
HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子  
標的治療薬開発の現状と将来.  
**血液内科**, 68 ( 1 ) 30-35, 2014.

山野嘉久.  
希少な慢性進行性の神経難病 HAM におけ  
る治療有効性評価モデルの探索.  
**臨床評価 別冊**, 41(3):504-508, 2014.

## 2. 学会発表

Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R,  
Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H,  
Yamano Y, Ueda K. Quantitative  
membrane proteome profiling to discover  
therapeutic targets for adult T-cell  
leukemia (ATL). AACR Annual Meeting  
2014, 5-9 April, 2014, San Diego, USA.

山野嘉久. HAM の革新的な治療法となる抗  
CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発. 平  
成 26 年度厚生労働科学研究費「HTLV-1 関  
連疾患研究領域」研究班合同発表会, 2015  
年 2 月 7 日, 東京都 (港区).

山野嘉久. HAM に対する革新的な医薬品の  
開発促進に関する研究. 平成 26 年度厚生労  
働科学研究費「HTLV-1 関連疾患研究領域」  
研究班合同発表会, 2015 年 2 月 7 日, 東京  
都 (港区).

新谷奈津美, 山野嘉久. HAM における  
Th1-like CD4+CCR4+ T 細胞の発生機構と  
病態形成への関わり. 平成 26 年度厚生労働  
科学研究費難病政策および実用化研究班合  
同班会議, 2015 年 1 月 21 日 ~ 22 日, 東京  
都 (千代田区).

佐藤知雄, 山内淳司, アリエラ・コラーライ  
リー, 新谷奈津美, 八木下尚子, 安藤仁, 齋  
藤祐美, 國友康夫, 高橋克典, 山野嘉久.  
HAM に対する抗 CCR4 抗体の有用性およ  
び CCR4+CD8+T 細胞の病的意義に関する  
検討. 平成 26 年度厚生労働科学研究費難病  
政策および実用化研究班合同班会議, 2015  
年 1 月 21 日 ~ 22 日, 東京都 (千代田区).

八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美  
佳子, 齋藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木  
村美也子, 山野嘉久, 高田礼子. HAM 患者  
レジストリ「HAM ねっと」を活用した経  
年的前向き調査の概要報告. 平成 26 年度厚  
生労働科学研究費難病政策および実用化研  
究班合同班会議, 2015 年 1 月 21 日 ~ 22 日,  
東京都 (千代田区).

畠田まや子, 平田誠, 佐々木光穂, 樋野村  
亜希子, 前畑みどり, 高橋一朗, 増井徹, 山  
野嘉久, 吉良潤一, 米田悦啓, 坂手龍一. 難  
病研究資源バンクにおける収集試料の  
HLA タイピング実施による難病研究の推  
進. 第 23 回日本組織適合性学会大会, 2014  
年 9 月 13 日 ~ 15 日, 長崎県 (長崎市).

余郷麻希子, 大本周作, 向井泰司, 安部宏,  
相澤良夫, 高橋利幸, 山野嘉久, 鈴木正彦.  
慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療  
法後に、抗アクアポリリン 4 抗体及び抗  
HTLV-1 抗体陽性の脊髄長大病変を呈した  
49 歳女性例. 第 210 回日本神経学会関東・  
甲信越地方会, 2014 年 9 月 6 日, 東京都 (千  
代田区).

佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, 山内淳司,  
國友康夫, 高橋克典, 齋藤祐美, 石川美穂,  
八木下尚子, 山野嘉久. HAM における Th1  
様異常 T 細胞の発生機構および病態への関  
与, 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集  
会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同

学術集会, 2014年9月4日~6日, 石川県(金沢市).

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 國友康夫, 高橋克典, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集合同学術集会, 2014年9月4日~6日, 石川県(金沢市).

山野嘉久, 木村美也子, 八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齊藤 祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 高田礼子. HAM患者登録システム「HAMねっと」を用いた疫学的解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 外丸詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 山内淳司, 長谷川温彦, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1によるHTLV-1関連脊髄症(HAM)病原性T細胞の発生機構の解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 石川美穂, 鈴木弘子, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAMねっと」の患者満足度調査. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, 國友康夫, 高橋克典, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子,

佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

遠藤寿子, 中島孝, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田泉, 米持洋介, 山野嘉久. HAMの歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. HTLV-1キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用でHTLV-1ぶどう膜炎とHTLV-1関連脊髄症が悪化した1例. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4陽性T細胞を用いた膜プロテオーム解析によるHTLV-1関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

山野嘉久. HAMに対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究. 厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))「HTLV-1陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」班, 平成26年度第1回班会議, 2014年8月22日, 東京都(港区).

山野嘉久. HAMの炎症慢性化におけるastrocyteを介した炎症悪性ループの重要性. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡県(福岡市).

菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡県(福岡市).

Yagishita N, Aratani S, Fujita H, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T. The role of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in bone destruction of rheumatoid arthritis. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2014年4月24日~26日, 東京都(港区).

**H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**

1. 特許取得

特願2014-226719, 発明者: 植田幸嗣, 石原誠人, 山野嘉久, 出願年月日: 2014年11月7日、ヒトTリンパ好性ウイルス-1 (HTLV-1) 関連脊髄症(HAM/TSP)の検査方法、及び検査用キット

特願2014-209669, 発明者: 山野嘉久, 清野研一郎, 武藤真人, 出願年月日: 2014年10月14日、T細胞の製造方法および医薬

特許取得: 特許番号: 第5552630号、登録日: 2014年6月6日、出願番号: 特願2008-274514、発明者: 山野嘉久, 新谷奈津美, 出願年月日: 2008年10月24日、HTLV-I関連脊髄症を治療または予防するための医薬、およびHTLV-I関連脊髄症の患者に対する抗体療法の効果を試験する方法

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

図1 対象RP患者の発症年齢構成

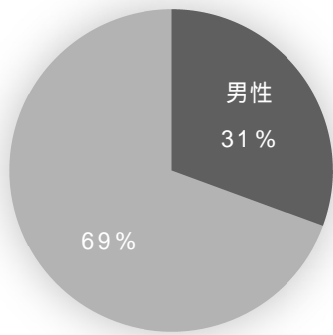


図2 対象RP患者の発症年齢構成

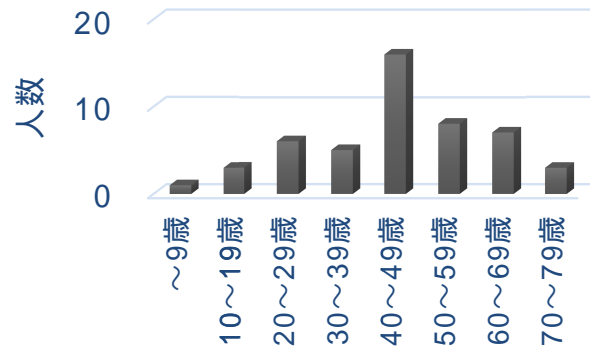


図3 対象RP患者の罹病期間

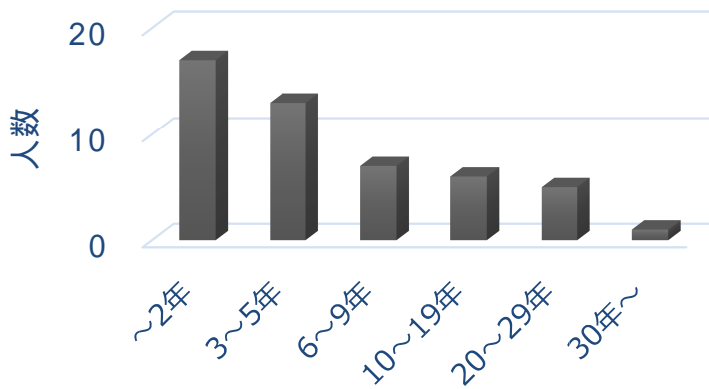
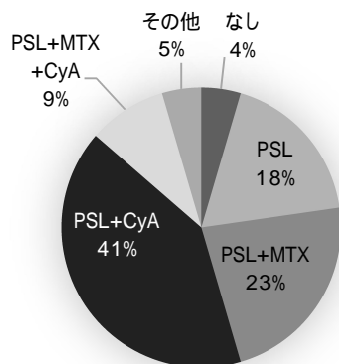
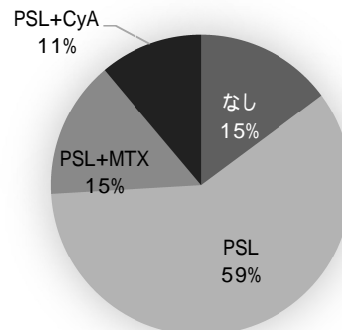


図4 気道病変の有無と現在の治療内容との関連

気道病変のある症例 (N=22)



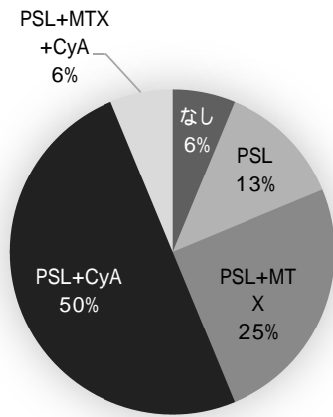
気道病変のない症例 (N=27)



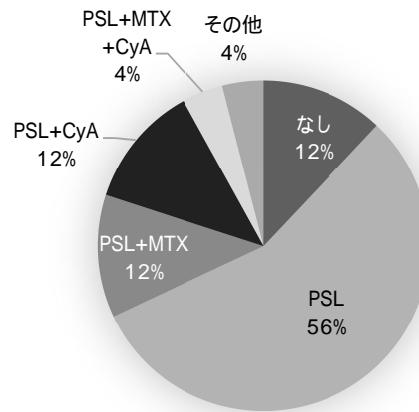
PSL=プレドニゾロン、MTX=メトトレキサート、CyA=シクロスポリン

図5 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=33)



PSL=プレドニゾロン、MTX=メトトレキサート、CyA=シクロスポリン

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立  
- 再発性多発軟骨炎における血清サイトカイン測定の意義 -

研究分担者 清水 潤 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学

研究要旨：再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、全身の軟骨に炎症を来たしう原因不明の難治性疾患である。本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。

われわれは新規活動性指標の探索の一端として、RP患者血清の網羅的検討より血清sTREM-1レベルが有用であることを発見し報告した。昨年度は治療介入を見据えて、リンパ球機能より簡便な方法で評価しようと試みた。一般にヒトの自己免疫症候群は、細胞性免疫の抑制を要するTh1タイプの疾患と、自己抗体の上昇が顕著となる液性免疫が主体のTh2優勢タイプに2分される。この免疫所見をもとに治療方針を立てるためであるが、これにはこのタイプの規定には血中のサイトカインという物質の濃度を参考にする。RPの結果はTh1優勢タイプであった。

本年度はRP患者会の協力を得て、さらにサンプルを収集し上記所見の再検査を実施した。さらに同時に収集した、患者臨床情報との比較検討を試みた。その結果は、患者9症例のサンプルすべてのサイトカイン濃度が測定感度以下であった。患者臨床情報より、9症例ともに臨床的に寛解状態にあり、疾患活動性を示すものではないかと考えられた。

今後さらに症例を積み重ねTh1/Th17という自己免疫疾患における代表的な疾患パラメーターを解析し、治療指針確立の一助とすることを目的とする。

## 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 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の継続**

**a) 単球性因子 TREM-1 (文献 1)**

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。

**b) 血清サイトカイン**

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、上記 a) の TREM-1 は主に自然免疫の作用によるバイオマーカーである。さらに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。昨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した。

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/Th2 細胞/Th17 細胞は、代表的な炎症惹起性のサブセ

ットと考えられており、それぞれ細胞内寄生菌排除、抗体産生による細胞外寄生菌排除、真菌排除を任務とすると考えられている。その任務を遂行するにあたって必要となるのがサイトカインである。Th1 細胞/Th2 細胞/Th17 細胞は、それぞれ IL-12、IL-4、IL-23 というサイトカインを要する。炎症を惹起するためにそれぞれのリンパ球が分泌する物質もサイトカインであり、IFN $\gamma$ 、IL-4、IL-17 によって適切な免疫反応を起こすことによって外敵を排除する。

ヒト免疫疾患ではこれらのサイトカインが異常に分泌される状態と考えられている。代表的な疾患は Th1 細胞/Th2 細胞/Th17 細胞の異常の順で、関節リウマチ/SLE/炎症性腸疾患とされている(文献 2~5)。この疾患概念にてすべての免疫疾患において、およそその治療指針が考えられている。

25 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)。

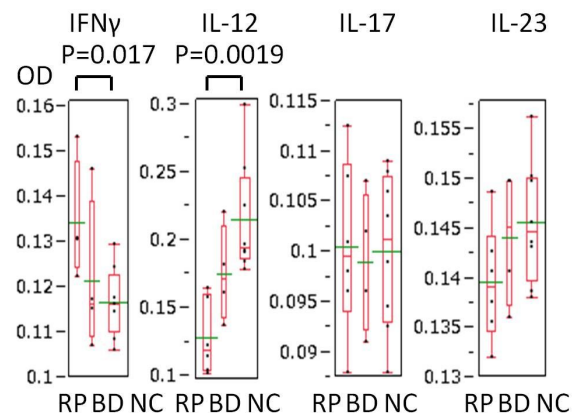


図1 RP、ベーチェット病(BD;疾患コントロール)、健常者(NC)の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

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。

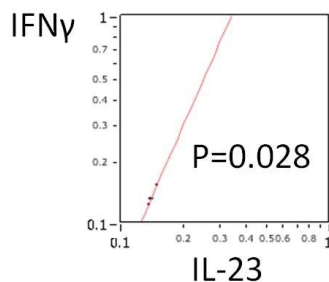


図2 RPにおける血中サイトカイン濃度の相関検討

### iii) 期待される研究成果

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(MTX)治療の前向き研究における評価方法の確立。

情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。

## B. 平成26年度研究結果

### i) RP患者会

RPの患者会は平成24年10月に前身の「患者支援の会」を引き継ぐ形で発足した。以後、患者会総会の開催に合わせて、特に血清や血球の組織バンクへの登録につき支援をお願いしてきた。今回の解析サンプルについても平成26年6月開催の総会の開催時にご協力いただいた検体9検体である。性別は男性3症例、女性6症例。平均

年齢は46.9 $\pm$ 15.6(SD)才であった。同時に臨床情報もご提供いただいたが、9症例中PSL、MTXの投薬を受けているものがそれぞれ5症例および2症例であり、全員が外来通院中。気道病変を認めるものが2症例で、寛解中と考えられる症例が3症例あった。

### ii) J-RARE

これは希少疾患を対象とした、患者自身が健康情報や医療情報を入力する患者情報登録サイト(患者レジストリ)である。本研究班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)」とともに上記患者主体レジストリ立ち上げを目指してきたが、平成25年9月26日より運営を開始した。現在登録を進めている段階であり、今後さらに研究をすすめる必要がある。しかしながらその理念からは上記i)のような患者基本情報だけではなく、患者・医師間のリアルタイム連結による、臨床サンプルの収集を可能にする。

### iii) RP血清中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度の検討

血清IFN $\gamma$ 濃度の測定のみ実施したが、今回の検討では9症例すべてが測定感度以下という結果であった。

疾患の活動性を示すものと考えている。

## C. 倫理面への配慮

### i) 臨床試験の実施について

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。

#### **ii) 被験者の同意取得方法**

患者が研究に参加を希望する際、被験者（あるいは法定代理人）から文書による同意を取得した。同意取得に当たっては、臨床試験審査委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて、担当医師から研究の目的、方法、プライバシーに関する遵守事項、同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合でも随時これを撤回できること、被験者の人権保護など必要な事項について被験者（あるいは法定代理人）に十分説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得ることとした。

#### **iii) 中止・脱落基準**

研究に同意した患者が自由意思で撤回を希望した場合は、この患者を対象とした研究を中止することとした。

#### **iv) 生体試料提供者の人権擁護について**

患者の生体試料の一部を用いて研究を実施する場合は、研究機関の生命倫理委員会の許可と指導のもとに、研究代表者の責任において秘密保持を厳守する予定である。被験者からの同意取得の後に収集された試料は、個人情報管理者により、まず連結可能匿名化の方法によって試料番号が付与され、研究実施者は匿名化（番号化）された試料のみを受け取るため、提供者を特定できない。また、いかなる研究成果の公表においても個人名およびそれを想起させることのないように留意することとした。

### **D. 結語**

今回の結果からは、血清サイトカイン濃度はRP重症度判定に応用できる可能性が示唆された。さらにTh2細胞/Th17細胞関連のサイトカイン濃度も検討し、病態・病勢の機序についても研究をすすめる。

### **E. 健康危険情報**

特記事項なし。

### **F. 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-β/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-γ 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 Behçet'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 Behçet's Disease. Genet Res Int. doi:10.1155/2013/363859

### **G. 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。

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
Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K.	Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological Study.	Inflammation and Regeneration	34(4)	206-208	2014
Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N.	A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan.	Inflammation and Regeneration	34(3)	149-156	2014
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
Kurimoto N, Inoue T, Miyazawa T, Morita K, Matsuoka S, Nakamura H.	The usefulness of endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration at the lobar, segmental, or subsegmental bronchus smaller than a convex-type bronchoscope.	J Bronchology Interv Pulmonol.	21(1)	6-13	2014
Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K.	A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS.	Annals of Clinical and Translational Neurology	in press		
Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K.	Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan		投稿中.		

Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan;

An Epidemiological Study

by

Noboru Suzuki\*, Jun Shimizu, Hiroshi Oka\*\*, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh

Institute of Medical Science and Departments of Immunology and Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 216-8511, and

\*\*Rheumatic Disease Center, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Hachioji, Tokyo 193-0998, Japan

Corresponding and requests for reprints: Noboru Suzuki

Department of Immunology and Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Sugao 2-16-1, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan

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

Fax; 81-44-975-3315

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

Key index terms: Relapsing polychondritis, Epidemiology, Coronary heart disease, Valvular heart disease, Aortic lesions

Supports: The works were supported in part by grants from Research Committee, Research on Specific Disease of the Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Conflict of Interest: None

Short running footline: Cardiac involvement of RP in Japan

Relapsing polychondritis (RP) is a relatively rare disease, exhibiting swelling of the ear, destruction of the nose, fever, and arthritis often accompanying autoimmune reactions [1]. Tracheobroncheal involvement was potentially lethal through the occlusion [2]. Cardiac complications of RP begin to attract increasing attention because it is the second most frequent cause of mortality in this disease [3, 4, 5].

We conducted large scale epidemiological study in Japan [2] and revealed the high mortality rate in RP patients with cardiac involvement. We reanalyzed the data in view of cardiac involvement in patients with RP.

A Multi-institutional study survey of Japanese major medical facilities was conducted from July to December 2009 [2, 6]. All subjects being 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 obtained responses from 121 facilities and clinical information of 239 RP patients was accumulated. The average age of onset diagnosis was 52.7 years old (range, 3~97) and the male-to-female ratio was 1.1:1 (127 males, 112 females) [2].

Biopsies were performed in 228 patients (95.4 %) and histological confirmation of RP was obtained in 138 patients (57.7 %). Auricular and nasal chondritis were shown in 187 patients (78.2%) and 94 patients (39.3 %), respectively, during follow-up. One hundred and twenty patients (50 %) showed airway involvement. Forty nine patients (20.5 %) suffered from upper airway collapse and 42 patients (17.6 %) underwent tracheotomy.

Among 239 RP patients, 17 cases (7.1 %) developed cardiac

involvement. Mean age of onset of RP with cardiac involvement was 64.6 years old, suggesting that cardiac involvement developed later than other patient group. The ratio of men to women was 3.25 to 1 and thus men predominantly developed cardiac symptoms. RP patients with cardiac involvement were diagnosed with the diagnostic criterion [7], accompanying the histological confirmation (all, auricular chondritis) in 8 patients (53 % of the 15 patients who had histological examinations). When cardiovascular symptom is the first symptom appeared in the RP patients, even though such patients are not prevalent, it is hard to reach final diagnosis of RP. Thus, it is possible that prevalent rate of cardiovascular symptoms is underestimated in Japan. In the literatures, cardiac involvement was reported to be 6 to 23 % in patients with RP, almost comparable with that of Japan [5].

Differential diagnosis of cardiovascular complications of RP, from such symptoms of atherosclerosis/aging origin was not completely clear from this type of epidemiological studies.

Japanese RP patients developed myocardial infarction/angina pectoris (5 cases out of 239 cases, 2.1 %), valvular heart disease (5 cases, 2.1 %; mitral regurgitation (MR) 3 cases; aortic regurgitation (AR) 2 cases) and aortic aneurysm/aortitis (3 cases, 1.7 %). It has been reported that MR and AR—attributable to progressive dilation of the aortic root of the ascending aorta rather than to inflammation of the valve leaflet—occur in about 2–6% of the patients [5, 8]. 2.1 % of the patients showed coronary artery diseases in this Japanese study. The underlying mechanism is uncertain, although vasculitis may account for a few cases.

Our survey revealed that RP death rate in Japan was 9 % [2]. When we focused on RP with cardiac involvement, 6 cases had died out of 17 cases; accordingly the death rate was 35 %. Three deaths were caused by valvular heart disease. The remaining two patients were myocardial infarction and severe cardiac failure. A patient died suddenly from uncertain causes. Even though complete heart block, aortic valve rupture and acute aortic insufficiency have been reported as fatal cardiovascular complications [5, 8], we did not obtain such information in this Japanese study.

In order to make more accurate and easier diagnosis of RP, we have to establish assay systems which measure RP specific and RP associated disease markers. We are going to study whether serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM1) levels become one of RP associated markers [9].

Further studies are needed to disclose the entire clinical pictures of RP patients with cardiac involvement [10]. In addition, conventional treatment, such as steroid and immunosuppressant, which had been administered on a vast majority of the patients, was not fully satisfactory. Establishment of a new therapeutic strategy for cardiac symptoms in patients with RP is awaited.

In conclusion, 7.1 % of Japanese patients with RP developed relatively severe cardiac involvement and cardiac involvement appeared to be a major determinant of disease severity in patients with RP in Japan as well.

## References

1. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:384–95.
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* 2014;34:149–56.
3. 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;81:772–6.
4. Del Rosso A, Petix NR, Pratesi M, Bini A. Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:840–4.
5. Gergely P Jr, Poór G. Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:723–38.
6. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: An epidemiological study. *Inflammation and regeneration* 2014; 34:206–8.
7. 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.
8. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114–22.

9. Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, 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;24:129–36.
10. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Buckner J, et al. The Relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012;12: 204–9.



平成 26 年度 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

研究分野	ライフサイエンス		
研究課題名	難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立		
課題番号	H26-難治等(難) - 一般 - 080		
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