

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 28 (2016) 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および重症度分類（案） 作成の試み		
聖マリアナ医科大学	免疫学・病害動物学	鈴木 登
聖マリアナ医科大学	免疫学・病害動物学	清水 潤
聖マリアナ医科大学	難病治療研究センター	遊道 和雄
聖マリアナ医科大学	難病治療研究センター	山野 嘉久
	5
2 . 再発性多発軟骨炎における腎障害の検討 再発性多発軟骨炎主要 10 合併症の関連検討		
聖マリアナ医科大学	免疫学・病害動物学	清水 潤
	8
3 . 再発性多発軟骨炎における皮膚病変と皮膚外病変の関連検討		
聖マリアナ医科大学	免疫学・病害動物学	鈴木 登
聖マリアナ医科大学	免疫学・病害動物学	清水 潤
	12
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	16	
・ 研究成果の刊行物・別刷	17	
・ 平成 27 年度班員名簿	51	

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 (H27-難治等(難)-一般-010)

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。

本研究班では、RP の活動性や重症度の分類基準の妥当性を検討して、それらに対応する治療の予備的プロトコルの提言を行うことを最大の目的としている。

そこでまず平成 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予備的プロトコル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を行えるように支援した。

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その運用を支援した。

RP の心血管病変の検討を行い、その結果を、日本リウマチ学会学術集会で発表して、重症度分類(案)に反映させた。

同様に RP の皮膚病変、腎病変合併症例についても解析した。公表した重症度分類(案)にこの結果の一部は既に反映させてあるが、残りの知見に関しては今後、現在の重症度分類(案)に変更を加える必要があるのか検討を加える予定である。

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

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

再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、比較的稀な、原因不明の難治性炎症性疾患である。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・信頼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されずにいるケースも多いと予測される。

気道軟骨病変、中枢神経病変、心血管病変、腎臓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、これらの病型を含めて RP 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

A. 研究目的

i)研究の背景

再発性多発軟骨炎の疫学調査

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。

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。

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、腎病変、さらに皮膚合併症をもつ症例について検討を行う事にした。

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。

本邦 RP 死亡例には腎障害のある患者が認められており、その詳細を明らかにすることで重症度分類(案)の妥当性を評価することが可能になる。

同様に RP ではいくつかの特徴的な皮膚症状を合併する場合があります、このような症例の特徴を明らかにすることが望まれている。そのような症例の特徴を明らかにできる。

B. 研究の概要

昨年度実施した疫学調査の詳細解析

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、平成 26 年 6 月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 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 月より実施した。

【結果】前年度に予備的報告を行ったが、ここで集積された 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かった。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。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。

腎機能障害合併症例の解析

本邦RP患者239名のうち、何らかの腎障害を持つと推定される症例は、20名(8.4%)であった。また、その中の死亡例は4例(20%)であり、全体の死亡率(8%)より高値であった。末期腎不全に至った症例は1例のみ(腹部大動脈瘤合併、生存)で、死亡の直接原因ははっきりしない症例が多かった。

その他も糖尿病合併(6例)、SLE合併(2例、上記症例含む)、MDS合併(2例)、狭心症合併(1例)と多彩な症状を持つ患者が多い傾向にあった。

RPの皮膚病変と皮膚外病変の関連検討

かねてよりRPは、血液疾患、特に骨髓異形成症候群(MDS)を合併しやすいことが指摘されていた。さらに近年、RPに伴うMDSには特徴的な皮膚所見が出現しやすいことも報告されている。そこで我々は、先の疫学調査をRPの皮膚症状・皮膚外症状の合併という観点より再解析した。

全239例の本邦RP患者のうち、33人が皮膚症状を合併した。診断は、結節性・環状紅斑が15名と最も多く、四肢丘疹および皮膚潰瘍が2名と続き、また口腔内または外陰部潰瘍を5名に認めた。皮膚外病変との合併における解析では、MDS罹患5名、ベーチェット病5名、深部静脈血栓症2名の患者全員が皮膚病変を合併するという特徴を持った。2名のMDS患者はスイト病も合併している。MDS合併RP患者5名は、約3年の追跡にて4名が生存しており、それほど高リスク群ではないと考えられた。

以上の結果より、今回の解析によって我々の作成した重症度分類(案)に変更部分を加える必要性はないと判断している。

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。同様に腎機能障害合併症例も重症病態であると考えられた。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. Rheumatology 2015 Sep 10. doi:10.1093/rheumatology/kev320
2. 鈴木 登. 新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類、再発性多発軟骨炎. リウマチ科(0915-227X) 2015; 54(1): 60-66.
3. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎の最新の知見. 皮膚病診療 2015; 37(9): 828-834.
4. Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa

Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.
Cutaneous Manifestations of Patients with
Relapsing Polychondritis: an association
with extracutaneous complications. Clinical
Rheumatology 2016;35:781-783. DOI
10.1007/s10067-015-3160-2.

5. 鈴木 登. 関節症から全身性疾患を診る
再発性多発軟骨炎. リウマチ科2016.2;
55(2): 203-208.

2. 図書

1. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎. 2015年 別
冊 新領域別症候群シリーズ 免疫症候
群(第2版)I - その他の免疫疾患を含めて
- 再発性多発軟骨炎. 2015.11;
631-636.

3. 学会発表

1. 鈴木登, 清水潤, 岡寛, 山野嘉久, 遊道
和雄. 再発性多発軟骨炎(RP)の血管病
変(多施設アンケート調査). 第59回日本
リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋市
(名古屋国際会議場) 2015.6.24.

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および重症度分類(案)作成の試み -

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

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。我々は、平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、本邦における RP の実態調査を実施した。欧米での報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすく、重要な予後規定因子とされる。すでに我々は、RP の呼吸器・神経病変が予後を著しく悪化させることを報告した。そこで今年度は心血管病変の解析を実施し、もって本邦 RP の重症度分類(案)の作成を実施した。

具体的には、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 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 17 症例に関して 2 次アンケート調査を実施した。その結果は、欧米の調査同様の合併症をきたし極めて予後が悪いことが明らかとなった。

そこで本邦の RP における、呼吸器、心血管、中枢神経病変の実態に照らし、重症度分類(案)を作成し日本リウマチ学会学術集会において公表した。

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、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度であり、発症年齢が 3 歳より 97 歳と多年齢層にわたること等の患者実態を明らかにした。

一般に、欧米では呼吸器、心血管、神経病変を合併すると、予後が悪化することが示されている。我々はまず、患者予後において最重要とされる呼吸器病変の合併につき解析をした。その結果、経過中では呼吸器病変を持つ患者の割合が 50%程度まで上昇することが判明した。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)。

引き続き昨年度は本邦 RP 患者における中枢神経症状の合併につき解析した。その合併率は 12%程度と低いものの、死亡率は 18%(患者全体では 9.0%)と悪化を認めた。また、頭頸部での軟骨炎を多く認めた。(文献 2)

ii) 本年度研究の目的

本年度は、本邦 RP 患者における心血管病変の実態解明を実施し、以上の研究をまとめて重症度分類(案)を作成して公表することを目標とする。

B. 研究方法

i) 本邦 RP における心血管病変の疫学調査

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 17 症例に関して 2 次アンケート調査を平成 26 年 10 月より実施して解析を実施した。

ii) 重症度分類(案)の作成

我々はすでにフランス希少自己免疫疾患研究センターの ARNAUD 博士との国際多施設共同研究を実施して、RP の疾患活動性指標を公表している(文献 3)。これは国際的にリウマチ疾患診療の主な 26 施設を抽出し、それぞれで治療シミュレーションを実施することで計算可能なデータを作り出すという手法をとっている。それぞれの症状が疾患活動性に与えるインパクトを数値化してある。

我々はこの疾患活動性が本邦 RP の実態に即しているかを、疫学調査における予後規定因子としての適切性を判断することで実施した。

C. 研究の結果

i) 本邦 RP における心血管病変の疫学調査

今回集積された 17 症例の平均年齢 72 才と患者全体でのそれより 10 歳程度高い。男女比は 3.25:1 で男性に重症心血管病変が多いことが示された。ロジスティック解析では、心血管病変と年齢と強い相関をみるが、糖尿病、高血圧、高脂血症の罹患とは関係がみられなかった。中枢神経病変、外耳病変、腎疾患の合併が、心血管病変を持つ RP 患者にて有意にそれ以外の患者より高い頻度で観察された。

心血管病変は、心筋梗塞 3 例、狭心症 2 例、

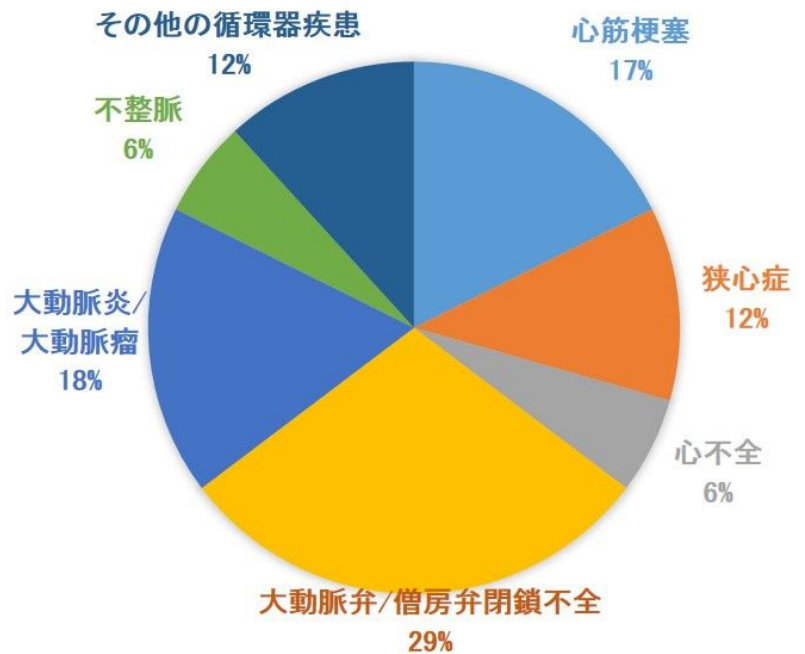


図 本邦 RP における心血管病変

心不全 1 例、大動脈瘤/大動脈炎 3 例、大動脈弁/僧房弁閉鎖不全症 5 例、不整脈 1 例、不明 2 例 (図)。

17 症例のその他の症状としては、全例が耳介軟骨炎を認めた。鼻軟骨炎および蝸牛前庭障害保有がそれぞれ 5 例。気道軟骨炎は 9 例で観察。また、ぶどう膜炎、強膜炎を 11 例、脳炎、髄膜炎等の中枢神経症状も 5 例において認めるなど、局所の強い炎症反応がある

症例が多かった。さらに腎障害も6例において認めた。

17例のうち死亡症例は6例(35%)であり、本邦でも予後が悪いということが明らかとなった。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。心不全死を1例に認め(腎不全あり)、脳出血による死亡が1例。肺炎による高齢患者の死亡が1例と、原因不明の急死例を2例に認めた。

以上のデータを論文公表した(文献4)。

ii) 重症度分類(案)の作成

いままでの研究結果より、重症度分類(案)を作成して、日本リウマチ学会学術総会にて公表した。重症度のインパクトの高い、呼吸器、心血管、中枢神経症状ともに欧米の解析に近似するとの結果を受け、基本的には文献3の解析による疾患活動性指標を参考としている。来年度も同学会を中心に公表を継続する予定である。

C. 結語

RP心血管病変は本邦においても予後不良であった。本邦におけるRP重症型の現状を反映した重症度分類(案)を作成した。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(3): 149-156.

2. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological

Study. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(4): 206-208.

3. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL et al. The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 204-9.

4. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 55(3): 583-4.

5. 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(1): 129-136.

2. 学会発表

1. 鈴木 登ら. 再発性多発軟骨炎(RP)の心血管病変(多施設アンケート調査). 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会(名古屋・国際会議場)

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

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腎障害の検討 -
- 再発性多発軟骨炎主要 10 合併症の関連検討 -

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 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。我々は、平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、本邦における RP の実態調査を実施した。欧米での報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすく、重要な予後規定因子とされる。我々は、RP の呼吸器・心血管、中枢神経病変が予後を著しく悪化させることを報告し、そのデータをもって本邦 RP の重症度分類(案)の作成を実施した。

我々の準備的な検討では、本邦 RP 死亡例には腎障害のある患者が認められており、本年度の研究では RP 腎病変の検討を試みた。併せて、いままでの研究のまとめとして、主要合併症の間に相関が認められるかを、探索的ではあるが相関行列を用いて検討した。

本邦 RP 患者 239 名のうち、何らかの腎障害を持つと推定される症例は、20 名 (8.4%) であった。また、その中の死亡例は 4 例 (20%) であり、全体の死亡率 (8%) より高値であった。末期腎不全に至った症例は 1 例のみで、死亡の直接原因ははっきりしない症例が多い。また、腎生検が行われていた症例は 1 例のみで (IgA 腎症)、おそらく軽症のためと思われるが追跡な困難な症例も多かった。

また主要 10 症状の間の相関検討では、耳軟骨炎と気道軟骨炎の存在の間はかなり強い負の傾向が認められた。すなわち耳軟骨炎と気道軟骨炎は共存しない傾向にあった。

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、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度であり、発症年齢が 3 歳より 97 歳と多年齢層にわたること等の患者実態を明らかにした。

一般に、欧米では呼吸器、心血管、神経病変を合併すると、予後が悪化することが示されている。そこで我々は、本邦 RP 患者におけるこれら 3 病変の実態を把握し、それをもって重症度分類(案)を作成することを試みた(文献 1-3)。

結果は、本邦 RP 患者においても従来の報告通り呼吸器、心血管、神経病変合併において、生命予後が悪化することが判明した。我々はすでにフランス希少自己免疫疾患研究センターの ARNAUD 博士との国際多施設共同研究を実施して、RP の疾患活動性指標を公表している(文献 4)。この活動性指標と、文献 1-3 の結果を比較する形で重症度分類(案)を作成し、日本リウマチ学会にて公表した。

さらに本年度研究において、本邦 RP においても欧米の報告同様に、骨髄異形成症候群(MDS)を多く認めるものの、軽症例が多いことも報告している(文献 5)。

ii) 本年度研究の目的

前述のように、RP は希少疾患でありその腎障害については多くは不明のまま残されている。代表的な Mayo clinic の文献によると(文献 6)、患者全体のおおよそ 1/5 程度に腎障害が見られ、高齢者が多く、関節炎や腎外血管炎症状などの多彩な症状を認め死亡率が高い。組織所見では軽度のメサングウム増殖や、硬化所見が主であり特異的なものに乏しい。いずれも RP における、複雑な免疫機構の破綻状況から生じているものと推察されている。

そこで本年度は、本邦 RP 患者における腎障害の検討を試みる。

また、今までの研究のまとめとして、RP 主要 10 症状間の関連検討を探索的にではあるが実施した。

B. 研究方法

i) 本邦 RP における腎障害の疫学調査

平成 21~23 年度実施の全国疫学調査を、腎障害の合併という観点にて再解析を実施した。

ii) RP 主要 10 症状間の探索的関連検討

本邦 RP239 例における主要 10 症状の有無

を Excel の表にて 1 および 0 にて入力。その表より相関行列を作成。さらに Microsoft corp. VBA を利用して(<http://bdastyle.net/>)、視覚化した。

C. 研究の結果

i) 本邦 RP における腎障害の疫学調査

本邦 RP 患者 239 名のうち、何らかの腎障害を持つと推定される症例は、20 名(8.4%)であった。また、その中の死亡例は 4 例(20%)であり、全体の死亡率(8%)より高値であった。末期腎不全に至った症例は 1 例のみ(腹部大動脈瘤合併、生存)で、死亡の直接原因ははっきりしない症例が多かった。

その他も糖尿病合併(6 例)、SLE 合併(2 例、上記症例含む)、MDS 合併(2 例)、狭心症合併(1 例)と多彩な症状を持つ患者が多い傾向にあった。

また、腎生検が行われていた症例は 1 例のみであった(IgA 腎症、SLE 合併)。おそらく軽症のためと思われるが、腎症状に関して追跡が困難な症例も多かった。

ii) RP 主要 10 症状間の探索的関連検討

RP 主要 10 症状(耳軟骨炎、鼻軟骨炎、前庭障害、関節炎、眼病変、気道軟骨炎、皮膚病変、心血管病変、中枢神経障害、腎障害)の間の関連等における結果につき図に記す。

耳軟骨炎と気道軟骨炎の間に負相関(青い線にて揭示、太さは相関係数の大きさを表す)の傾向がみられた。すなわち、耳軟骨炎と気道軟骨炎は合併しない傾向にあると考えられた。また弱いながらも耳軟骨炎と、心血管病変、関節炎、眼病変等に正相関(赤い線にて揭示)がみられており、この解析からは本邦 RP の機序が概略みて二つに分類される可能性があるものと推察した。

C. 結語

RP に伴う腎障害の発生頻度は本邦ではそれほど高くなく、重症例も少ない可能性があるかと推察した。

Study. Inflammation and Regeneration 2014; 34(4): 206-208.

3. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. Rheumatology (Oxford). 2015; 55(3): 583-4.

4. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL et al. The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. Autoimmun Rev 2012; 12: 204-9.

5. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications. Clin Rheumatol. 2016 Jan 16. [Epub ahead of print]

6. Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, Michet CJ, Wagoner RD, Donadio JV Jr, Offord KP, Holley KE. Renal involvement in relapsing polychondritis. Medicine (Baltimore). 1987 May;66(3):202-17.

7. Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J,

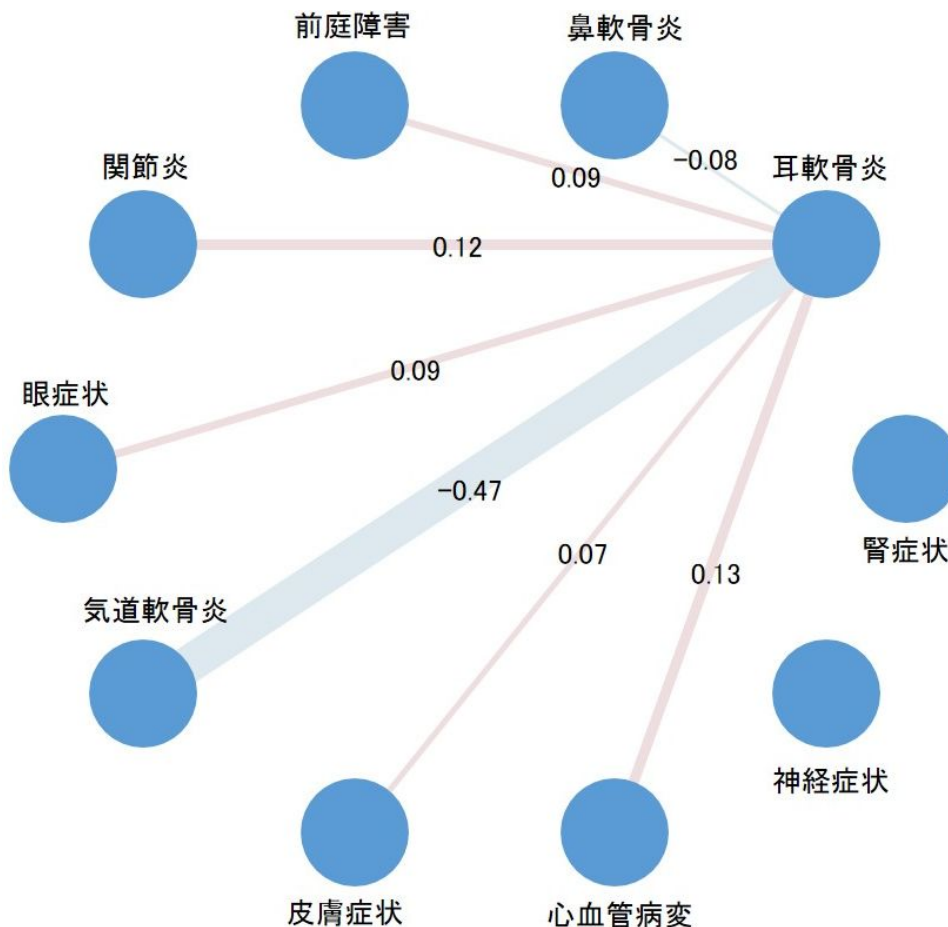


図 RP主要10症状間の探索的関連検討 赤い線は正相関、青い線は負相関を示す。また線の太さは相関係数(数字)の絶対値を表す。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. Inflammation and Regeneration 2014; 34(3): 149-156.

2. 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(3): 149-156.

3. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. Rheumatology (Oxford). 2015; 55(3): 583-4.

4. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL et al. The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. Autoimmun Rev 2012; 12: 204-9.

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(1): 129-136.

2. 学会発表

1. 鈴木 登ら. 再発性多発軟骨炎(RP)の心
血管病変(多施設アンケート調査). 第59回日
本リウマチ学会総会・学術集会(名古屋・国際
会議場)

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

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皮膚病変と皮膚外病変の関連検討 -

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。我々は、平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、本邦における RP の実態調査を実施した。欧米での報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすく、重要な予後規定因子とされる。我々は、RP の呼吸器・心血管、中枢神経病変が予後を著しく悪化させることを報告し、そのデータをもって本邦 RP の重症度分類(案)の作成を実施した。

かねてより RP は、血液疾患、特に骨髄異形成症候群 (MDS) を合併しやすいことが指摘されていた。さらに近年、RP に伴う MDS には特徴的な皮膚所見が出現しやすいことも報告されている。そこで我々は、先の疫学調査を RP の皮膚症状・皮膚外症状の合併という観点より再解析した。

全 239 例の本邦 RP 患者のうち、33 人が皮膚症状を合併した。診断は、結節性・環状紅斑が 15 名と最も多く、四肢丘疹および皮膚潰瘍が 2 名と続き、また口腔内または外陰部潰瘍を 5 名に認めた。皮膚外病変との合併における解析では、MDS 罹患 5 名、ベーチェット病 5 名、深部静脈血栓症 2 名の患者全員が皮膚病変を合併するという特徴を持った。2 名の MDS 患者はスィート病も合併している。MDS 合併 RP 患者 5 名は、約 3 年の追跡にて 4 名が生存しており、それほど高リスク群ではないと考えられた。

以上の結果より、今回の解析によって我々の作成した重症度分類(案)に変更部分を加える必要性はないと判断している。再度日本リウマチ学会にて公表する予定である。

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、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度であり、発症年齢が 3 歳より 97 歳と多年齢層にわたること等の患者実態を明らかにした。

一般に、欧米では呼吸器、心血管、神経病変を合併すると、予後が悪化することが示されている。そこで我々は、本邦 RP 患者におけるこれら 3 病変の実態を把握し、それをもって重症

度分類(案)を作成することを試みた(文献1-3)。

結果は、本邦 RP 患者においても従来の報告通り呼吸器、心血管、神経病変合併において、生命予後が悪化することが判明した。我々はすでにフランス希少自己免疫疾患研究センターの ARNAUD 博士との国際多施設共同研究を実施して、RP の疾患活動性指標を公表している(文献 4)。この活動性指標と、文献 1-3 の結果を比較する形で重症度分類(案)を作成し、日本リウマチ学会にて公表した。

ii) 本年度研究の目的

本年度は、本邦 RP 患者における皮膚病変・皮膚外病変の関連検討を、試みる。以前より RP では血液疾患、特に骨髓異形成症候群(MDS)が合併することが指摘されていた。近年になり、MDS 合併 RP では、特徴的な皮膚病変を来しやすいことが指摘されるようになった(2015年、第59回日本リウマチ学会総会・学術集会会議録より)。

一般的には、本邦 MDS の低リスク群および高リスク群の3年生存率はそれぞれ63%および4%と、生命予後は極めて悪い(厚生労働省班会議研究報告書より)。

仮に高リスク群が RP 患者でも多い場

合には重症度分類(案)を変更する必要性が考

察されるため、本年度研究を実施した。

B. 研究方法

i) 本邦 RP における皮膚病変・皮膚外症状の疫学調査

平成 21～23 年度実施の全国疫学調査を、皮膚症状・皮膚外症状の合併という観点にて再解析を実施した。

再解析は皮膚症状に関しては、皮膚診断名による分類を実施。皮膚外症状においては、それぞれの症状における皮膚合併症存在例の割合と、その臨床的特徴を解析した。

ii) 重症度分類(案)の修正

前述の結果を、必要があれば重症度分類(案)に反映させる。

C. 研究の結果

i) 本邦 RP における皮膚病変・皮膚外症状

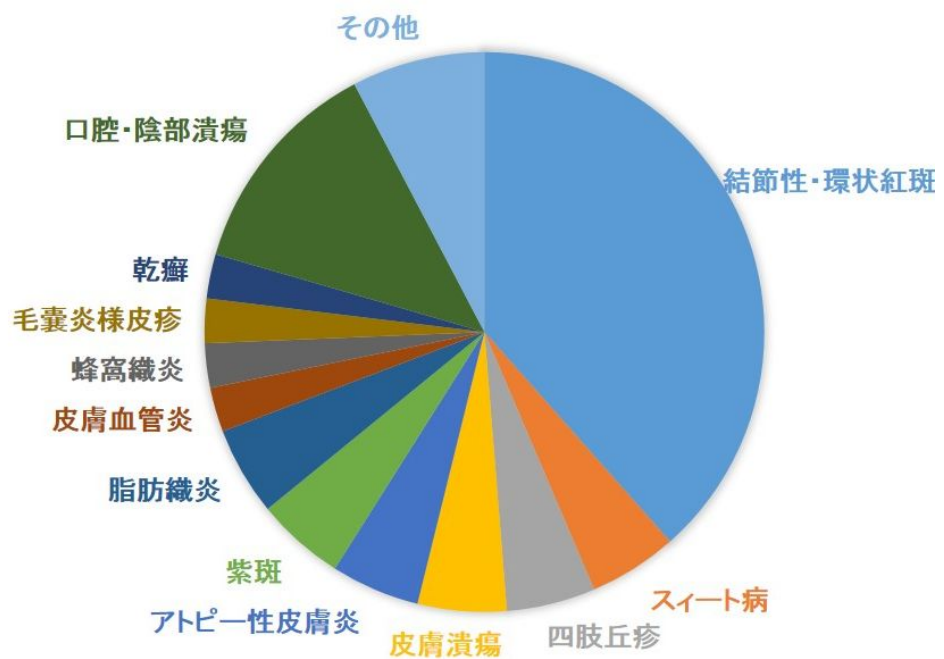


図1 本邦RPにおける皮膚病変(複数合併例あり)

の疫学調査

全 239 例の本邦 RP 患者のうち、33 人が皮膚症状を合併した。診断は、四肢結節性紅斑が 15 名と最も多く、四肢丘疹、皮膚潰瘍、アトピー性皮膚炎、紫斑、脂肪織炎が 2 名と続き、さらに皮膚血管炎、蜂窩織炎、毛嚢炎様紫斑、乾癬を 1 名に認めた。また粘膜病変ではあるが、口腔内または外陰部潰瘍を 5 名に認めた (図 1)。

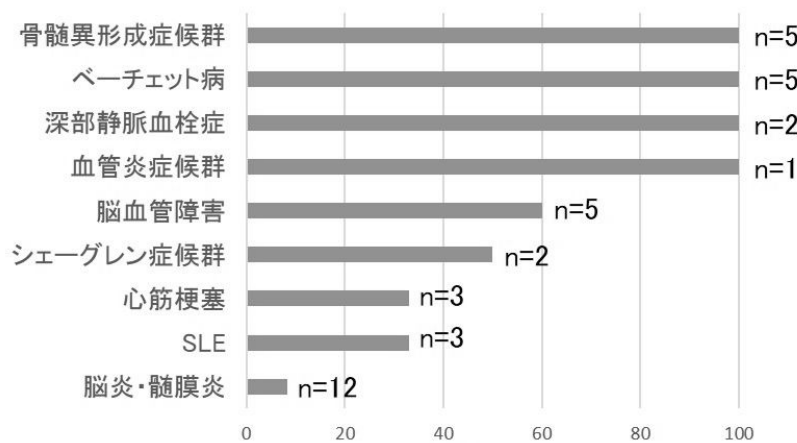


図2 皮膚外症状合併例における皮膚病変合併症例の割合 (%)

皮膚外病変との合併における解析では、MDS 罹患 5 名、ベーチェット病 5 名、深部静脈血栓症 2 名、血管炎症候群 1 名の患者全員が皮膚病変を合併するという特徴を持った (図 2)。2 名の MDS 患者はスィート病も合併している。

今回の追跡調査では、MDS 合併 RP 患者 5 名の平均追跡期間は 2.8 年であった。その追跡期間でも 4 名が生存しており、前述の厚生労働省班会議研究の報告に照らすと、高リスク群である可能性は低いと考えられた。

ii) 重症度分類(案)の修正

以上の結果より、重症度分類(案)の修正は現時点では必要がないと判断した。

C. 結語

RP 合併 MDS は、本邦では軽症である傾向がみられた。さらなる解析の必要性を推察する。

E. 健康危険情報 特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(3): 149-156.

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

Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological Study. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(4): 206-208.

3. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an

Epidemiological Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 55(3): 583-4.

4. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL et al. The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 204-9.

5. 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(1): 129-136.

2. 学会発表

1. 鈴木 登ら. 再発性多発軟骨炎 (RP) の心血管病変 (多施設アンケート調査). 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (名古屋・国際

会議場)

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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
Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.	Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan.	Rheumatology	55(3)	583-584	2016
鈴木 登.	新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類、再発性多発軟骨炎.	リウマチ科	54(1)	60-66	2015
鈴木 登.	再発性多発軟骨炎の最新の知見.	皮膚病診療	37(9)	828-834	2015
Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki.	Cutaneous Manifestations of Patients with Relapsing Polychondritis: an association with extracutaneous complications.	Clinical Rheumatology	35	781-783	2016
鈴木 登.	関節症から全身性疾患を診る 再発性多発軟骨炎.	リウマチ科	55(2)	203-208	2016

平成 27 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	H27-難治等(難) - 一般 - 010		
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	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