

別添1

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

軟骨炎症性疾患の診断と治療体系の確立に関する研究

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 厚生 太郎

令和5（2023）年 5月

別添2

目 次		
I. 総合研究報告		
軟骨炎症性疾患の診断と治療体系の確立に関する研究	-----	3
鈴木 登		
(資料) 診断・治療ガイドライン草稿2版		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	12

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

軟骨炎症性疾患の診断と治療体系の確立

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

研究要旨：再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis、以下 RP）は、全身の軟骨に炎症を来たしうる原因不明の難治性疾患である。本邦での実態は長らく不明のまま残されていたが、我々が 2009 年に実施した第 1 回 RP 全国疫学調査によって、耳介軟骨炎が最大頻度で約 8 割の患者に認めることや、半数程度の患者でみられる気道軟骨炎が、呼吸器感染症や気道閉塞によって最大の予後規定因子となることが判明した。また、原因ははっきりしないものの耳介軟骨炎と気道軟骨炎が独立して存在しており、それらの症状の有無によって RP は大きく 2 群に大別されることも明らかになった。

我々は病態推移の観察を目的に、2019 年に 2 回目の RP 全国疫学調査を実施した。本研究の 2020-2021 年度は 1 回目と比較と論文公表を実施した。解析結果は、有意差をもって気管軟骨炎保有率と死亡率の低下が観察された。投薬内容を検討してみると、気管軟骨炎保有症例に免疫抑制剤、特にインフリキシマブが集中的に投与されていることが判明し、このことが予後の改善に寄与している可能性がある。

この治療における疫学データの取得を待って、最終 2022 年度は診断・治療ガイドラインの作成を実施して、草稿を完成させた。

また、Tietze 症候群および離断性骨軟骨炎において、2 次アンケートの解析を実施した。Tietze 症候群では単回受診を 6 割程度の症例に認め、正確な予後予測が困難であることが判明した。離断性骨軟骨炎では、2 割程度が外科処置を要しており重症例であると考えられた。現在論文公表の準備中である。

A. 研究目的

i) 研究の背景

RP など軟骨炎症性疾患は希少性ゆえに本邦における疫学臨床情報は不十分であり、診断治療のための指針も作成されていない。多くの診療科が関わるため、臨床医の認知度も低く診断が遅れる症例も多い。RP では臓器病変を持つ患者は予後不良であり、診断、治療法の標準化・広報が急務である。

本研究は主に疫学研究を通して、該当 3 疾患における診断・治療のガイドラインを作

成することを第一の目的とする。

我々は 2008-2010 年度難治性疾患克服研究事業において、主治医へのアンケートを用いて第 1 回 RP 全国疫学調査（2009 年度）を行い、本邦での患者実態を報告した（参考文献 1）。

症状としては耳介軟骨炎が最大頻度であり、疾患のメルクマールとなりうる。半数程度の患者でみられる気道軟骨炎は、呼吸器感染症や気道閉塞をきたし死亡原因の過半数を占めていた。

疫学調査と同時に、国際多施設共同研究を行い、RPの疾患活動性指標RPDAIを提唱した(参考文献2)。さらに、この両者よりRP重症度分類(案)の構築を試み、2015-2019年度の日本リウマチ学会で公表した。

我々は次に、RPDAIの本邦での有用性を確認する意味で、重症症例に関して疫学調査データを再解析した。その結果、本邦の呼吸器合併症(参考文献1)、中枢神経合併症(参考文献3)、循環器合併症(参考文献4)、血液疾患合併症(参考文献5)の現状につき論文報告を実施し、重症度分類(案)の有用性を確認した。

我々は、これらの解析を通じて各合併症間に相関があることを発見したため、その相関係数を計算した。その結果、RPにおいては「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」が独立して存在している、すなわち共存しにくいということが明らかとなった(参考文献6)。何らかの分子的な成り立ちの差異があるのではないかと考えている。

そこで我々は本邦RP患者の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目し、「耳介軟骨炎があつて気道軟骨炎がない群(耳群)」と「気道軟骨炎があつて耳介軟骨炎がない群(気群)」に分け、群間検討をすることでさらに病態を明らかにしようとした(参考文献7)。その結果、耳群には約5割、気群には約2割の患者が含まれた。残りの約3割の患者では、耳軟骨炎と気道軟骨炎を合併しており、この群を「両群」として3群比較を実施した。それぞれの群の特徴をまとめると以下ようになる。

「耳群」: 眼合併症と中枢神経合併症が多い。

「気群」: 進行症例が多い。鼻軟骨炎の合併が多い。

「両群」: 進行症例が多く、罹病期間が長期。心血管合併症の頻度が高い。

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

そこでさらに我々は、その進展形式を検証するため、発症時の「耳介軟骨炎」と「気道軟骨炎」に着目して群別し、最終診察時群と比較した(参考文献8)。

結果は、耳介軟骨炎にて発症する症例は全体の6割程度であり、その他の症例に比べると予後はよい。しかし、そのうち約1/3は気道軟骨炎を併発し、予後が悪化することが判明した。

我々は、これらの知見をもとに患者実態の推移を観察するため、2019年に第2回RP全国疫学調査を実施した。また、Tietze症候群および離断性骨軟骨炎においては、第1回全国疫学調査における2次アンケートの解析を実施した。

ii) 2020-2022年度研究の目的

RPにおいては、10年間隔で全国疫学調査を比較することによって、患者実態の推移を正確に把握する。

これまでのデータを利用して診断・治療ガイドラインの作成を実施する。

Tietze症候群および離断性骨軟骨炎においては、本邦では初めて全国の患者実態の把握を試みる。

B. 研究方法

i) 第2回RP全国疫学調査の実施(2019年)

全国の主要5,118施設に第1回疫学調査と同じ第1次調査用紙を郵送することで、第2回全国疫学調査を実施した。第2次調

査用紙(第1回全国疫学調査と同じ)は377施設に郵送し、回収した。2021年に解析終了。本年度は論文による公表を実施。

ii) RP 軟骨炎発症機序の分子的検討

当研究班にて管理中である患者検体バンクを利用して、前述の耳介軟骨炎群と気道軟骨炎群を判別する分子の検索を、バイオマーカーの開発と、診断・治療ガイドラインへの組み込みを目的に実施した。

具体的には、末梢血リンパ球の炎症性タンパク遺伝子発現を RT-PCR 法にて、血清の同タンパク量を ELISA 法にて測定した。

iii) Tietze 症候群と離断性骨軟骨炎の疫学調査

第1次調査は、RP 全国疫学調査に合わせて実施された。第2次調査用紙は Tietze 症候群においては全国138施設へ、離断性骨軟骨炎は258施設に郵送した。本年度は2次アンケートの解析を実施した。

iv) 診断・治療ガイドライン作成

iv)-1. 組織の編成

本研究班内に診断・治療ガイドライン作成組織を編成した。

診断・治療ガイドライン統括委員会:

鈴木 登(研究代表者)

川畑仁人(聖マリアンナ医科大学、リウマチ・膠原病・アレルギー内科)

事務局:

清水 潤(聖マリアンナ医科大学、免疫学・病害動物学)

高井憲治(同上)

診断・治療ガイドライン作成グループ:

川畑公人

花岡洋成(慶応義塾大学、リウマチ・膠原病内科)

宮村知也(国立病院機構九州医療センター、膠原病内科)

村上幸作(京都大学、附属がん免疫総合研究センター)

東 直人(兵庫医科大学、糖尿病内分泌・免疫内科)

田中良哉(産業医科大学、第1内科)

園本格士朗(同上)

北村 登(日本大学、血液膠原病内科)

佐藤正人(東海大学、整形外科学)

沖田康孝(大阪大学、呼吸器・免疫内科)

峯下昌道(聖マリアンナ医科大学、呼吸器内科)

半田 寛(同上)

二木久照(聖マリアンナ医科大学、整形外科)

遊道和雄(聖マリアンナ医科大学、難治性疾患病態制御学)

山野嘉久(聖マリアンナ医科大学、脳神経内科)

統合的レビュー実施グループ:

鈴木 登

清水 潤

高井憲治

iv)-2. ガイドライン草稿の作成

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2020に従ってガイドラインを作成した。

C. 研究の結果

i) 第1回と第2回 RP 全国疫学調査の比較(論文発表1)

第1回と第2回の全国疫学調査の患者背景を表1にまとめる。

表1 第1回および第2回 RP 全国疫学調査での患者背景

	第1回	第2回	P値
患者数	239	190	
年齢(才)	57.9	58.4	0.72
発症時年齢	52.8	50.3	0.12
罹病期間(年)	4.75	8.31	<0.001
男女比	1.13:1	1.13:1	1.00

第2回疫学調査の罹病期間が第1回調査に比較して有意に長いことが判明したが、その他の所見は認められなかった。

次に、主要臓器の侵襲頻度を比較した(表2)。

表2 主要臓器の侵襲頻度(%)

	第1回	第2回	P値
耳介	78.2	83.2	0.31
鼻	32.6	26.3	0.16
内耳	26.4	22.6	0.36
関節	38.5	46.8	0.082
眼	48.1	43.2	0.31
気道	49.0	36.8	0.012
皮膚	13.8	5.8	0.009
心血管	7.1	8.4	0.61
神経	11.7	3.2	0.001
腎	6.7	7.9	0.63

気道、皮膚、神経の侵襲頻度が有意差をもって低下していることが判明した。逆に、有意差は認められないものの、耳介、関節、心血管等は増加傾向にある。

前述のように、気道軟骨炎は最大の予後規定因子であることをふまえて、死亡率を比較すると表3のようになった。

表3 死亡率(%)

	第1回	第2回	P値
死亡率	9.2	1.6	<0.001

予想通り、有意差をもって減少していることが判明した。

次に治療内容に関して比較した(表4)。

表4 内科的・外科的治療の施行率(%)

	第1回	第2回	P値
内科的治療			
ステロイド	91.2	91.1	0.95
免疫抑制剤	37.2	59.5	<0.001
抗体医薬品	5.0	14.2	0.001
外科的治療			
気切	17.6	2.6	<0.001
ステント留置	9.2	1.6	<0.001

有意差をもって、免疫抑制剤および抗体医薬品の使用頻度が上昇していた。逆に外科的処置の施行頻度が、有意に減少していた。

ここで、我々の過去の研究を参照して(参考文献6-8)、患者を気道軟骨炎あり群と気道軟骨炎なし群に2分して投薬内容を解析した(表5-6)。すると、気道軟骨炎あり群でのみ、インフリキシマブの使用頻度上昇が有意であった。

表5 気道軟骨炎あり群での投薬内容(投薬あり患者割合%)

	第1回	第2回	P値
--	-----	-----	----

メソトレキサート	22.2	48.6	<0.001
カルシニューリン阻害剤	10.3	42.9	<0.001
アザチオプリン	12.8	10.0	0.19
シクロホスファミド	14.5	10.0	0.37
インフリキシマブ	5.6	20	0.003
トシリズマブ	2.6	7.1	0.14

表 5 気道軟骨炎なし群での投薬内容
(投薬あり患者割合%)

	第 1 回	第 2 回	P 値
メソトレキサート	19.7	35.8	0.005
カルシニューリン阻害剤	8.2	18.3	0.02
アザチオプリン	7.4	14.2	0.08
シクロホスファミド	10.7	3.3	0.03
インフリキシマブ	1.6	0.8	0.57
トシリズマブ	0	5.8	0.006

そこでインフリキシマブの投薬の有無で、各臓器合併症保有患者の割合を計算した(表 7)

表 5 インフリキシマブ投薬あり群(n=15)と、なし群(n=175)それぞれの主要臓器侵襲頻度(%)

	インフリキシマブあり	インフリキシマブなし	P 値
耳 介	60.0	85.1	0.013
鼻	40.0	25.1	0.21
内 耳	33.3	21.7	0.30
関 節	33.3	48.0	0.28
眼	20.0	45.1	0.06

気 道	93.3	32.0	<0.001
皮 膚	0.0	6.3	0.32
心 血 管	6.7	8.6	0.83
神 経	0.0	3.4	0.47
腎	13.3	7.4	0.42

気道軟骨炎保有患者に集中的にインフリキシマブが使用されていた。適時適切な加療が予後を改善していると推察し、診断・治療ガイドラインの確立に所見の反映を図る。

ii) RP 軟骨炎発症機序の分子的検討

これまで述べてきたように、RP の病態においては気道軟骨炎の発症にのみ認める分子的特徴がある可能性がある。そこで本研究班の患者検体バンクを利用して、分子的に免疫機能を観察した(論文発表 2)。

結果は、①軟骨炎にて多量の逸脱が観察される蛋白分解酵素 MMP3 が、気道軟骨炎保有患者の血清にて非保有患者に比し有意に高値であること、②気道軟骨炎保有患者でのみ、その血清 MMP3 が、末梢血単核球(PBMC)の炎症性サイトカイン IL-1 β と IL-6 の遺伝子発現と相関することが判明した。

これは、気道軟骨炎では他の軟骨炎に比し、限局された局所にて高度の炎症が PBMC を介して惹起されていることを示唆する。

今後は、この RP の PBMC 反応性の制御方法を、免疫抑制剤などによりビトロにて開発することを試みる。この研究で、これらの分子が RP の病態進展・治療反応性のバイオマーカーとしての可能性が検討できると推察している。このデータを再度疫学研究に反映させることで、診断・治療ガイドラインへの

反映を試みたい。

当研究班では、この炎症の基盤として腸内細菌叢の異常を推察しているが(参考文献 9)、これら一連の分子動態の仮説を、総論として報告した(発表論文 3)。

iii) Tietze 症候群と離断性骨軟骨炎の 2 次アンケート解析

iii)-1 Tietze 症候群

平均発症年齢は 40.6 才で、男女比は 0.57:1 であった。ほぼ全例が NSAIDs で対処されていたが、9%にステロイド剤、5%にプレガバリンが投与されており重症例と考えられた。6 割程度が単回受診で、正確な予後判定は困難と推察された。

iii)-2 離断性骨軟骨炎

平均発症年齢は 24.9 才で、男女比は 1.8:1。7 割がスポーツ活動に関連しており、8 割の症例は保存的に治療が行われていた。外科的には、17%の症例に外科的治療が施されており、重症例と考えられた。

iv) 診断・治療ガイドライン作成

iv)-1. スコーピング

iv)-1-1. 疾患特徴トピック

診断・治療ガイドライン 2023.02.17.草稿 2 版に記載済み。

iv)-1-2. スコーピングサーチ

システマティックレビュー:PubMed で 8 論文ヒット。

[1] Clin Exp Rheumatol. 2022 Jan 28.

[2] Semin Arthritis Rheum. 2022 Feb; 52: 151924.

[3] J Rheumatol. 2020 Dec 1; 47(12): 1780-1784.

[4] Medicine (Baltimore). 2019 Nov;

98(44): e17768.

[5] Rheumatol Int. 2017 Nov; 37(11): 1931-1935.

[6] Allergy Rhinol (Providence). 2017 Mar 1; 8(1): 40-44.

[7] Semin Arthritis Rheum. 2012 Apr; 41(5): 712-9.

[8] J Pediatr. 2010 Mar; 156(3): 484-9.

治療選択上考慮すべきと推察される総説:9 論文ヒット。

[1] Rheumatol Int. 2021 Apr; 41(4): 827-837.

[2] Autoimmun Rev. 2019 Sep; 18(9): 102353.

[3] Clin Exp Rheumatol. 2022 May; 40 Suppl 134(5): 86-92.

[4] J Pediatr. 2010 Mar; 156(3): 484-9.

[5] Semin Arthritis Rheum. 2002 Jun; 31(6): 384-95.

[6] Mayo Clin Proc 2006; 81: 772-776.

[7] Medicine (Baltimore). 2001 May; 80(3): 173-9.

[8] Autoimmun Rev. 2012 Dec; 12(2): 204-9.

[9] Joint Bone Spine. 2019 May; 86(3): 363-368.

すでに出版されているガイドライン:1 報

[1] (フランス語)Polychondrite Chronique Atrophiante [Internet].Haute Autorité de Santé. [cited 2021 Oct 1]. Available from: https://www.hassante.fr/jcms/p_3278590/fr/polychondritechronique-atrophiante

iv)-1-3. カバーする範囲

診断および治療を中心として、例えば社

会的サポートの現状等他の項目はおもに文献紹介のみとした。

iv)-1-4. CQ に取り上げるべきトピック

- a. (診断)生検(耳介・気管)の可否
- b. (診断)重症合併症(循環器、中枢神経系等)の診断・フォロー方法
- c. (治療)分子標的薬の適応(フランスのガイドラインにはほとんど記されていない)
- d. 国際的に認められつつある、RP での病型分類の反映
- e. 呼吸器(ステント留置等)、循環器、眼における外科的処置の可否

iv)-1-5. CQ 構成要素の抽出

iv)-1-5-1. P

年齢:全年齢

病態:病型分類に利用した 10 臓器+1 臓器(注意喚起を含めて血液を解析に加える)を基準として設定する。

①耳介、②鼻、③内耳、④関節、⑤眼、⑥気道、⑦皮膚、⑧心血管、⑨中枢神経、⑩腎、⑪血液(MDS)

iv)-1-5-2. I/C

介入:DMARDs(分子標的薬含)の投与

比較:ほぼ全例で投与されているステロイド単独治療に原則として比較する

iv)-1-5-3. O

アウトカム:患者または医療者による評価(可能であれば死亡率)

iv)-1-6. アウトカムの点数化

便宜的にスコアリングサーチにて引用している、RPDAI(参考文献 2、デルファイ法による)を用いて病態別の点数付けを各研究

分担者にて実施する。

おおよそ、①耳介=4、②鼻=4、③内耳=5、④関節=2、⑤眼=6、⑥気道=9、⑦皮膚(MDS 除く)=2、⑧心血管=9、⑨中枢神経=9、⑩腎=8、⑪血液(MDS)=7 とする。研究分担者の判断を尊重する。

iv)-2. CQ の設定

以下の 14CQ を設定した。

統括委員会および作成グループのレビューを通し、診断・治療ガイドライン 2023.02.17. 草稿 2 版としている。

〈診断〉

CQ1:どの基準を用いて、診断すべきか?

CQ2:(特に耳介軟骨炎と気道軟骨炎)診断に生検は必要か?

〈検査〉

CQ3:定期的な血液臨床検査は必要か?

CQ4:気道軟骨炎において定期的な臨床検査は必要か?

CQ5:心血管障害において定期的な臨床検査は必要か?

CQ6:中枢神経障害において定期的な臨床検査は必要か?

〈治療〉

CQ7:気道軟骨炎でのステロイド療法の標準的治療の実際は?DMARDs は推奨できるか?

CQ8:心血管障害には外科的処置は推奨できるか?

CQ9:中枢神経障害には DMARDs は選択推奨できるか?

CQ10:眼障害に DMARDs は推奨できるか?

CQ11:骨髄異形成症候群(MDS)にはど

のような内服療法が推奨できるか？

CQ12:腎障害にはどのような内服療法が推奨できるか？

CQ13:関節炎には DMARDs は推奨できるか？

CQ14:耳介軟骨炎・鼻軟骨炎には DMARDs は推奨できるか？

以上を RP 診断・治療ガイドライン草稿として 2023 年 1 月 2 月 16 日版としてまとめた。

D. 考察

RP においては、これまでの研究によって、本邦 RP の病態と治療反応性の時間的変遷の概略が明らかとなった。これをもって、診断・治療ガイドラインの作成を試みるべく、CQ 作成および統合的レビュー実施のための体制作成に着手した。

その結果、RP 診断・治療ガイドライン草稿としての編集を終了し、現在班内での補備修正を加えている。早期の公表を図る。

また、今後の研究の方向性としては、標的療法の効果を確認するため前向き観察研究や、難病プラットフォームへの参加が考えられた。

ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎においては、その希少性と臨床像の特異性よりガイドラインの作成ではなく、研究結果の論文報告が適切と判断した。しかしながら、その文献レビューにおいても、その希少性から客観性の判断が難しいことが判明した。研究分担者の専門的なアドバイスを要する。

E. 結語

RP 診断・治療ガイドライン草稿の作成を完了した。

参考文献

1. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34: 149–156.
2. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL et al. The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 204–209.
3. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in Japan: An Epidemiological Study. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34: 206–208.
4. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 55: 583–584.
5. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications. *Clin Rheumatol*. 2016; 35: 781–783
6. Shimizu J, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 148–149.
7. Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N. Relapsing polychondritis patients were divided into three subgroups: patients with respiratory involvement (R subgroup), patients with auricular involvement (A

subgroup), and overlapping patients with both involvements (O subgroup), and each group had distinctive clinical characteristics. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e12837.

8. Shimizu J, Kawahata K, Yamano Y, Suzuki N. Elucidation of predictors of disease progression in patients with relapsing polychondritis at the onset: potential impact on patient monitoring. *BMC Rheumatology* 2020 4:41.

9. Shimizu J, Kubota T, Takada E, et al. Propionate-producing bacteria in the intestine may associate with skewed responses of IL10-producing regulatory T cells in patients with relapsing polychondritis. *PLoS One*. 2018; 13: e0203657.

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N. Nationwide cross-sectional survey of patients with relapsing polychondritis in 2019 demonstrates reduction of airway involvement compared with that in 2009. *Sci Rep*. 2022; 12: 465.

2. Shimizu J, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Serum MMP3 Correlated With IL1 β Messenger RNA Expressions of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients With Relapsing Polychondritis With Respiratory Involvement. *ACR Open Rheumatol*. 2021; 3: 636-641.

3. Shimizu J, Suzuki N. Mechanical model

of steady-state and inflammatory conditions in patients with relapsing polychondritis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101: e28852.

2. 学会発表

1. Shimizu J, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. IL1 β mRNA expressions in peripheral blood mononuclear cells increase and may associate with cartilage damage of the respiratory tract probably through matrix metalloproteinase-3 production in patients with relapsing polychondritis. *ACR/ARHP annual meeting*. 2021. (Web conference)

2. Shimizu J, Murayama MA, Miyabe Y, Suzuki N. Gut Microbe Metabolite Short-Chain Fatty Acids May Associate with Development of Respiratory Involvement in Patients with Relapsing Polychondritis *ACR/ARHP annual meeting*. 2022. (Philadelphia)

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当なし						

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
Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N.	Elucidation of predictors of disease progression in patients with relapsing polychondritis at the onset: potential impact on patient monitoring.	BMC Rheumatol.	4	41	2020
Shimizu J, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N.	Serum MMP3 Correlated With IL18 Messenger RNA Expressions of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients With Relapsing Polychondritis With Respiratory Involvement.	ACR Open Rheumatol.	3	636-641	2021
Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N.	Nationwide cross-sectional survey of patients with relapsing polychondritis in 2019 demonstrates reduction of airway involvement compared with that in 2009.	Sci Rep.	12	465	2022
Shimizu J, Suzuki N.	Mechanical model of steady-state and inflammatory conditions in patients with relapsing polychondritis: A review.	Medicine (Baltimore).	101	e28852.	2022