

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。2019 年に施行した 2 回目の RP 全国疫学調査結果を 1 回目と比較すると、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、治療においては気管軟骨炎保有症例に免疫抑制剤が集中的に投与されていることが判明した。このことが予後の改善に寄与している可能性がある。

2022 年度研究では、これらの成果をもって診断・治療ガイドラインの作成を開始し、草稿作成まで完了させた。今後は適切な方法にて公表を図る。

Tietze 症候群および離断性骨軟骨炎においては、論文化の試みを今後も継続する。

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。

その結果、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。中枢神経障害および皮膚合併症頻度の低下も統計的に有意であった。投薬内容を検討してみると、気管軟骨炎保有症例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。

また、Tietze 症候群および離断性骨軟骨炎においては、第 1 回全国疫学調査解析結果より論文を公表した。

ii) 本年度研究の目的

これまで本研究班にて作成されたデータをもとに、本邦における RP 診断・治療ガイドラインを作成する。

Tietze 症候群および離断性骨軟骨炎においては、全国疫学調査結果を公表する。

B. 研究方法

i) 診断・治療ガイドライン作成

i)-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)

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

i)-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。

ii) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎の疫学調査

班員の助言をもとに解析結果を論文化する。

C. 研究の結果

i) 診断・治療ガイドライン作成

i)-1. スコーピング

i)-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。

i)-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

i)-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。

i)-1-4. CQ に取り上げるべきトピック

- (診断) 生検(耳介・気管)の可否
- (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
- (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)
- 国際的に認められつつある、RP での病型分類の反映
- 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

i)-1-5. CQ 構成要素の抽出

i)-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)

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

介入: DMARDs(分子標的薬)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

i)-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)

i)-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。

i)-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。

ii) ティーツェ症候群と離断性骨軟骨炎の疫学調査

文献レビューの統合に調整が必要となった。現在本研究班の分担研究者によって実施中である。

D. 考察

RP診断・治療ガイドライン草稿について

の議論を実施した本研究班会議(2023年2月16日)においては、ガイドライン作成グループにて、CQにて取り上げるべきトピックについて意見が交わされた。

その結果、草稿におもに以下の点で修正が加えられている。

- ①耳介軟骨炎生検の有用性
- ②再発例の特徴
- ③呼吸器合併症における診断時およびフォロー時のCT撮影のコツ
- ④呼吸器合併症併存例における標的療法の推奨
- ⑤ステント留置の適応

ガイドライン作成以外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関しては、文献レビューにおいても希少性によって客観性の担保が困難であることが判明した。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, 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