

再発性多発軟骨炎診断・治療ガイドライン
2023.11.22 草稿 3 版

1. 作成の目的

(1) 現行において再発性多発軟骨炎に最適と考慮される診断・治療を対象の医療従事者に提示する。

(2) 医療機関において行われる可能性のある医療行為の推移を、対象の医療従事者と患者およびその保護者に対して明示する。

(3) 将来適応とされる可能性のある治療に関してもスクリーニングを実施する。

本ガイドラインによって、

(1) 治療の標準化

(2) 新規治療の方向性の明確化

(3) 医療従事者と患者の相互理解の向上

を図る。

可能な限りのエビデンスを収集して、治療の標準化を図る。そのことによって医療従事者と患者がともに、病態や実施される治療を理解することを容易にする。また、同時に社会的な疾患認知度を向上させる。

2. 主な対象者

(1) 再発性多発軟骨炎に関わる医療従事者

(2) 患者およびその保護者、関連する方々

3. 作成の背景

再発性多発軟骨炎は、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。未だに臨床医の認知度が低く診断に長時間を要する。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。

研究班は2009年度において全国疫学調査を行い、本邦での患者実態報告を実施した(1)。同時に国際多施設共同研究を行い再発性多発軟骨炎の疾患活動性指標「RPDAI」を提唱した

(2)。この両者より重症度分類(案)の構築を試み、日本リウマチ学会で公表した(2014-2019年度)。

2014-2016年度には2009年度疫学調査の再解析より、重症化の全般的な傾向は欧米と類似することを公表し(3-5)、我々の重症度分類(案)の有用性を確認した。さらに我々は、再発性多発軟骨炎が気道と耳介軟骨炎の有無によって、臨床的な特徴をもって3群に群別されることを発見し(6)、発症時の群別よりある程度まで予後が推測されることも示した(7)。また、班員らによる症例検討において再発性多発軟骨炎の再燃リスク因子を3つ同定したところ、そのうち最も関連が強かったのは気管支病変であった(8)。

これらの研究から、再発性多発軟骨炎では気道病変保有患者が臨床像や治療反応性において、他の患者群と区別されることが明らかになった。このことは国境を越えて国際的に観察されている(9-11)。

得られたデータの比較を目的に、研究班は2019年に再度全国疫学調査を実施した。患者背景としては、平均罹病期間が有意に長期化していたが、発症年齢や現年齢に差は見られなかった(12)。注目されるのは気道、皮膚、神経系の合併症保有率が有意に低下した点である。同時に死亡率も有意に低下していた。気道病変保有患者にはステロイドを除いた免疫抑制剤が多く使用されていたが、特にインフリキシマブが集中して選択されていた。適切な治療が選択されている可能性がある。

ここに至って研究班では、現在までのデータをまとめガイドラインの初版として公表することが好ましいと判断した。

海外においては2021年10月にフランスから、国家事業である National Diagnostic and Care Protocol 作成の一環として再発性多発軟骨炎の治療ガイドラインがインターネットにて公表された(13)。本ガイドライン作成においても参考にした。

背景文献

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;34:149-56.
2. 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 Dec;12(2):204-9.
3. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):583-4.
4. 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 Mar;35(3):781-3.
5. 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.
6. 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 Oct;97(42):e12837.
7. 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*. 2020 Sep 11;4:41.
8. Yoshida T, Yoshifuji H, Shirakashi M, et al. Risk factors for the recurrence of relapsing polychondritis. *Arthritis Res Ther*. 2022 May 30;24(1):127.
9. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, et al. Relapsing polychondritis can be characterized by three different clinical phenotypes: Analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2992-3001.
10. Ferrada M, Rimland CA, Quinn K, et al. Defining clinical subgroups in relapsing polychondritis: A prospective observational cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1396-1402.
11. Zhang L, Yun S, Wu T, et al. Clinical patterns and the evolution of relapsing polychondritis based on organ involvement: a Chinese retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:225.
12. 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 Jan 10;12(1):465.
13. Polychondrite Chronique Atrophiante [Internet]. Haute Autorité de Santé [cited 2021 Oct 1]. Available from: https://www.hassante.fr/jcms/p_3278590/fr/polychondritechronique-atrophiante

4. 作成方法

2009年に行われた全国疫学調査は、本邦での患者実態を把握し疾病活動性指標とともに診断・治療ガイドラインの作成を目標とした。そのデータを使用して前述のごとく当研究班で

は、2012 年の疾患活動性指標や、2014 年の疾患重症度分類（案）等を公表してきた。そしてこれらのデータをもとに 2020 年-2022 年の班研究にて、診断・治療ガイドラインの作成を開始した。これは、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会による Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 第 3 版に準拠した。

5. エビデンス総体の確実性

第 7 項の CQ それぞれについて、上記ガイドラインに準拠して評価を行った。レベルの定義は以下に示すとおりであるが、文献の種類は必ずしもこの表に準ずるものではなく研究員の評価に従った。

エビデンス総体のレベルの定義

レベル	定義
A（高）	効果の推定値に強く確信がある。複数のメタ解析やランダム化比較試験での評価。
B（中）	効果の推定値に中程度の確信がある。単一のメタ解析やランダム化比較試験での評価。
C（低）	効果の推定値に対する確信は限定的である。コホート研究，ケースコントロール研究などによる評価。
D（非常に低い）	効果の推定値がほとんど確信できない。症例集積，専門家の意見などによる評価。

推奨の強さ

推奨 1：強い推奨

推奨 2：弱い推奨

6. 臨床的特徴、疫学的特徴

6-1. 臨床的特徴

6-1-1. 病態生理

再発性多発軟骨炎は、耳介軟骨、鼻軟骨、気道軟骨、関節軟骨などの全身の軟骨組織に対して特異的に再発性の炎症を長期にわたり繰り返す、まれな疾患である（1,2）。眼、心血管、腎臓等のプロテオグリカンを含む臓器も同時に侵襲されることも多い。本邦での患者数はおよそ 400-500 人程度と推察されている（2）。耳介軟骨炎は 80%程度の患者で観察され、初発症状であることも多く（3）疾患のメルクマールとなりうる。半数程度の患者で観察される気道軟骨炎は、呼吸器感染症や気道閉塞を伴いやすく、最大の予後規定因子である（2）。

病初期の病理所見においては、軟骨膜への免疫担当細胞の遊走を特徴として、軟骨細胞の変化には乏しい（4）。進展に伴い炎症性細胞の軟骨組織への侵入が始まり、MMP3 や Cathepsins K が分泌されるようになる。そして軟骨破壊とともに、線維性結合織に置換される。血清 MMP3 は再発性多発軟骨炎患者で健常人に比較して高値であり（5）、患者の中でも気道軟骨炎保有例で非保有患者に比較して高値である（6）。

6-1-2 臨床分類

近年、臨床像や想定される病態より再発性多発軟骨炎が 2-3 のサブグループに分類されうることが示されている（6-9）。特徴的であるのは、耳介軟骨炎と気道軟骨炎とが独立して存在しており、併存しにくいことである（10）。特に発症時には耳介軟骨炎と気道軟骨炎の合併症例はまれである（3）。これらのデータより、気道軟骨炎はその他の合併症と病態が異なる可能性も指摘されている（11）。

6-1-3. VEXAS 症候群

VEXAS 症候群は、2020 年に国立衛生研究所の研究グループによって発見された重篤で急速に進行する炎症性疾患である（12）。疾患の特徴である、vacuoles、E1 enzyme、X-linked、autoinflammatory、somatic の頭文字をとって名付けられた。

この症候群は、細胞内のユビキチン化依存性タンパク質分解のトリガーとなるユビキチン活性化酵素 E1（E1 enzyme）をコードする UBA1 遺伝子の体細胞変異に関連している。この変異は、骨髓造血前駆細胞、その後の末梢骨髓細胞の自発的活性化を引き起こすが、リンパ系細胞の自発的活性化は起きない。

VEXAS 症候群患者の骨髓生検標本の分析では同症候群の特徴的な臨床的特徴として、骨髓系および赤血球系前駆体の空胞化（Vacuoles）が頻繁に観察される。遺伝子 UBA1 は X 染色体上に位置するため（X-linked）、典型例は男性であり中年以降に発症する。

おもな臨床症状は、頻回の発熱、好中球性皮膚症、皮膚の血管炎、好中球の肺浸潤、深部静脈血栓症、大球性貧血に加えて、骨髓異形成症候群（Myelodysplastic syndrome, MDS）、多発性骨髓腫、そして半数程度の症例で軟骨炎が合併する（12-17）。これらの血液疾患の合併症もあり患者全体では致死性が高い。軟骨炎については、しばしば耳介・鼻軟骨炎は出現するものの、気管軟骨炎は極めて低頻度である。したがって軟骨炎の側面からは予後良好例が多く治療反応性がよさそうである（13, 15）。発見されてから日が浅い疾患であり、血液疾患・免疫疾患のいずれからも治療が施行されているが、血液合併症存在例にて反応が悪い症例が存在している（13, 15）。

6-2. 疫学的特徴

6-2-1. 罹患率

人口 100 万人当たり、3.5 症例（米）、9.0 症例（英）と報告されている。本邦では 4.0 症例/人口 100 万人程度と推定され（2）、地域差はそれほど大きくないようである。

6-2-2 死亡率

本邦における死亡率は、2009 年の全国疫学調査における 9.2%から 2019 年の 1.6%へと大きく改善した（18）。治療法の改善によると考察されている。2009 年のデータでは、全体の 6 割程度の患者が耳介軟骨炎にて発症しているが、そのうち 1/3 が平均 4.7 年の経過において気道軟骨炎を合併し、死亡率の上昇が伴うことを観察している（3）。

6-2-3 診断期間

初回受診から診断確定までの期間が、気道軟骨炎があり耳介軟骨炎がない群で有意に長いことが指摘されている（8）。体表病変が欠落した症例での診断困難性が考察されている。

疾病特徴文献

1. McAdam LP, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:193-215.
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. 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*. 2020 Sep 11;4:41.
4. Arnaud L, Mathian A, Haroche J, Gorochoff G, Amoura Z. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update. *Autoimmun Rev*. 2014 Feb;13(2):90-5.
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. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):129-36.
6. 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 Oct;97(42):e12837.
7. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, et al. Relapsing polychondritis can be characterized by three different clinical phenotypes: Analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2992-3001.
8. Ferrada M, Rimland CA, Quinn K, et al. Defining clinical subgroups in relapsing polychondritis: A prospective observational cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1396-1402.
9. Zhang L, Yun S, Wu T, et al. Clinical patterns and the evolution of relapsing polychondritis based on organ involvement: a Chinese retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:225.
10. Shimizu J, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis: comment on the article by Dion et al. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:148-149.
11. de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Mouthon L, Chassagnon G, Revel MP, Puéchal X. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev*. 2019 Sep;18(9):102353.
12. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638.
13. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv*. 2021 Aug 24;5(16):3203-3215.

14. Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1057-1061.
15. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol*. 2022 Mar;186(3):564-574.
16. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc*. 2021 Oct;96(10):2653-2659.
17. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):432-439.e4.
18. 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 Jan 10;12(1):465.

7. CQ

〈診断〉

CQ：どの基準を用いて、診断すべきか？

研究班の作成した個人票に準拠し、Damiani の診断基準の使用を推挙する（エビデンスレベル C）。再発性多発軟骨炎は現在に至るまで、McAdams、Damiani、Michet の診断基準が使用されてきたが、いずれも主に臨床症状に基づく。したがって、診断にあたっては厳密性よりもスクリーニングの正確性を重要視する必要があると推察される（1）。診断時には、いずれの診断基準にも照会することが好ましい。

CQ：（特に耳介軟骨炎と気道軟骨炎）診断に生検は必要か？

気道軟骨炎においては、炎症を誘発するため危険であり、実施は回避することが好ましい（1）（エビデンスレベル C、強い推奨、スクリーニングに関しては気道軟骨炎の臨床検査の項を参照）。声門直下狭窄にて呼吸不全を示し気管切開を要する場合には、その際の生検組織像が診断に有用となりうる。

耳介軟骨炎に関しても、同様の危険性の指摘は存在しているが、やはり合併症の報告は少ないと推察される。前述したように研究班の 2009 年の疫学調査では、約 6 割が耳介軟骨炎を伴って発症しているが、その 1/3 程度が気道軟骨炎を合併しており予後が悪い（平均観察期間 4.7 年）（2）。さらにその合併症例のうち 1/5 程度は最終診察時に、耳介及び気道軟骨炎以外の合併症を認めなかった。病態進展の際の速やかな治療の開始を考慮すると、耳介における生検は有益な場合も多いと推察される（エビデンスレベル D、弱い推奨）。

もちろん診断基準にも含まれているが、両側に耳介軟骨炎がみられる場合にはその他の病変の検索（全身検索）する必要性がある。

耳介軟骨炎に関しては、症状の消長を考慮する必要性もある（タイミングによっては、片側観測や、対側移動と見える場合も想定される（1））。また、近年 PET-CT（3）や超音波（4）の利用も報告されており、耳鼻咽喉科へのコンサルテーションが有用である可能性がある。

〈検査〉

CQ：定期的な血液臨床検査は必要か？

頻度は重症度・進行度によって異なるが、定期的な血液検査の実施は望まれる（エビデンスレベル C、強い推奨）（1）。例えば、重症・進行性の場合は毎月のフォローを実施する。次の段階では 1 回/3 か月程度、安定期間または軽症例では 1 回/6 か月程度のフォローが望ましい。

疾患別具体例としては、MDS スクリーニングのための血球数評価や、投薬副作用のスクリーニングとして血球数、血清クレアチニン、トランスアミナーゼ、 γ GTP、アルカリフォスファターゼが検討されるべきである。ステロイド療法、トシリズマブによる代謝異常のスクリーニングとしては、糖質・脂質系検査等があげられる。

骨粗鬆症に関しては、「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン」（日本骨代謝学会）（5）等の指針に従って、胸・腰椎レントゲン検査や骨密度測定を半年～1 年に一度程度実施することが好ましい。

CQ：気道軟骨炎において定期的な臨床検査は必要か？

潜在的な進行例を認めるため、呼吸機能検査（スパイロメトリー、フローボリューム曲線）を診断時、およびその後の経過中においては1回/年実施することが推奨される（エビデンスレベルC、強い推奨）（6）。無症状時より所見が出現する可能性が指摘されている（6）。1秒量（FEV1）、%FEV1、ピークフロー、FEF25-75などで十分評価は可能と推察される。重度の気道病変を持つ症例には、強制換気ゆへの呼吸不全の可能性があることには留意する。

最重症型の気管気管支軟化症の探索には、呼気時のCT撮影による同部位の虚脱が重要となる（6）。この場合には放射線の被ばくは倍となるが、治療の効果判定時や、軟化症等の呼吸機能検査が施行しづらい症例の定期的な評価（おおよそ1回/年程度）に有効と推定される。

保険適応外となるが、PET/CTの診断的価値は気道病変（7-14）と他部位の合併症（15, 16）のいずれにおいても極めて高い（エビデンスレベルC、弱い推奨）。

CQ：心血管障害において定期的な臨床検査は必要か？

潜在的な進行例を認めるため、診断時にはCT、MRI、経食道心エコー検査等を実施することが好ましい（エビデンスレベルC、弱い推奨）（17-19）。その後の経過においては、1回/半年程度の同様の画像検査の実施が推奨される。聴診やルチーンの心エコー検査は、心血管病変の早期診断に欠かすことができない（8）。

CQ：中枢神経障害において定期的な臨床検査は必要か？

中枢神経障害（脳炎/髄膜炎）を認める症例のおおよそ20%-40%においては、同合併症が進行性であると報告されている（2, 20, 21）。このような症例においては、注意深いフォローが求められる（エビデンスレベルC、強い推奨）。

研究班による2009年の全国疫学調査では、11.7%の患者に中枢神経障害を認めているが（21）、これは欧米のデータに比較すると高値である。そのうち約半数程度が、脳炎/髄膜炎を合併しており疾患特徴的と考えられる。研究班の文献レビューによると（2）合併時に最も多い症状は、記憶障害、失見当識や周辺症状といった精神障害が最多であり（76%）、頭痛（52%）、発熱（52%）と続く（22）。具体的な進行例としては、高次脳機能障害や歩行障害などが固定、またはさらに進展し死亡に至る場合などが報告されている。

一方で、治療・管理の改善も一因と推察されるが、2019年の全国疫学調査では中枢神経障害合併頻度が3.2%まで有意差をもって減少している（23）。

〈治療〉

CQ：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？

ステロイド療法の初期量（急性期）は、重症度と臨床経過に応じて少なくとも3週間はプレドニゾン換算で0.5~1 mg/kg/日（60~70 mg/日を超えない）とし、その後、3ヶ月で1日あたり15mg以下、6ヶ月で1日あたり10mg以下まで減量する（エビデンスレベルC、強い推奨）（1）。重症度に応じて、メチルプレドニゾン点滴静注（250~1000 mg/日、1~3日間）を使用できる。また、吸入ステロイド療法が効果をもつ可能性がある。

急性呼吸不全にいたる重度の発作が発生した場合、導入治療はメチルプレドニゾロンの点滴静注投与によって開始される高用量コルチコステロイド療法と、シクロホスファミド静注の点滴静注投与（0.5~0.7 g/m²、年齢と腎機能を考慮すること）を組み合わせる（1）。発症早期（~2-3年）においては、呼吸機能検査やCTにおける治療反応性の評価は比較的容易である。

また、ステント使用等の重症化を回避するため、気道軟骨炎の存在が明らかな症例には標的療法の追加を検討することが好ましい（24）（エビデンスレベルC、強い推奨）。気道軟骨炎患者のみを集積した2論文を含めた11論文のシステマティックレビューにおいて（25）、イ

ンフリキシマブ、アダリムマブ、トシリズマブ、メトトレキサートの有効性が認められている（エビデンスレベル B）。同論文では、急速進行性・最重症のタイプにおいては、シクロホスファミドの使用を推奨している。気道病変の慢性期になると治療反応性は低下するが、ステロイド剤の減量のための標的療法が重要となる可能性がある（エビデンスレベル D、弱い推奨）。

特殊な病態として、前述したように声門直下狭窄での呼吸不全に対しては気管切開（+生検）を実施する（エビデンスレベル D、強い推奨）。症状が軽度の症例にはステロイド剤と標的療法にて対処できる場合がある。

気管気管支軟化症の症例に関しては non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) が推奨される（26, 27）（エビデンスレベル D、弱い推奨）。

研究班の 2009 年と 2019 年の全国疫学調査の比較にて、気道軟骨炎保有割合と死亡率の有意な減少がみられているが、気道軟骨炎保有者にて集中的にインフリキシマブが使用されていることが報告されている（23）。

気管切開や、内視鏡を用いた気管内ステント留置術等の処置は、集約的治療が可能な施設においてのみ実施するように推奨されている（1、25）（エビデンスレベル D、弱い推奨）。

現在本邦で利用できる気道ステントは、シリコン製ステント、金属ステント、ハイブリッドステントの 3 種類である。良性疾患には一般的にシリコン製ステントが用いられることが多いが、サイズの関係で再発性多発軟骨炎の気道病変には金属ステントが用いられることが多い。長期的には合併症が不可避であるので、ステントの適応に関しては慎重な検討が必要である（24）。専門医へのコンサルトを要する。

CQ：心血管障害には外科的処置は推奨できるか？

外科的処置が必要となる症例が存在し、救命されている症例も多数存在している（エビデンスレベル C、弱い推奨）（17-19）。外科的処置の合併症も出現するが、それにもまして心血管障害そのものの死亡率が高値であることが判明している。主な処置に伴う合併症は、縫合離開を含めた急性弁機能不全である（18、19）。術後合併症は、術後のステロイド剤の使用に関連することが報告されており、DMARDs への変更が推奨されている（19）。シクロホスファミドと低死亡率の関連が認められている（18）ほか、大血管炎を伴う症例では、トシリズマブとインフリキシマブが好結果であったと述べられている（17）。

CQ：中枢神経障害には DMARDs は選択できるか？

症例報告または症例集積のレベルであるが（2）、脳炎/髄膜炎合併例の 68% にメチルプレドニゾロン点滴静注（200～1000 mg/日、1～5 日間）が実施されている。そのうち、進行例または死亡例（感染症死または精神荒廃による）は 26% であり、ステロイド療法の反応性はある程度認められている（エビデンスレベル C、弱い推奨）。

免疫抑制剤での改善もインフリキシマブやシクロスポリンなどで報告されているが、多剤使用下での進行例も多い。

CQ：眼障害に DMARDs は推奨できるか？

強膜炎、潰瘍性角膜炎、後部ブドウ膜炎、網膜血管炎といった炎症性眼症状の活動期の管理は、全身性の加療と組み合わされた局所治療に基づいて行われる（エビデンスレベル C、強い推奨）（1）。重症度が低く、上強膜炎の兆候もない強膜炎では、NSAIDs による治療のみでも効果が期待できる。重度の強膜炎には、高用量の全身性コルチコステロイドと免疫抑制剤による治療が必要である。重症でかつ再発性の眼障害の場合には、専門医と相談のうえ DMARDs が評価されるべきである。

CQ：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？

全身性のステロイド療法は、この合併症における再発性多発軟骨炎治療の第一選択にて使用される（エビデンスレベル C、強い推奨）（1）。ステロイド依存性となり、免疫抑制剤の効果の低下がみられた場合には、その効果は不明ながら標的療法が使用されることがある。その際には、病状が不安定な再発性多発軟骨炎患者においては、早期の MDS 特異的な治療として、低メチル化剤（アザシチジン）は考慮すべきオプションとなる。

定期的な輸血のサポートとヘモクロマトーシスの予防が必要な場合がある。同種幹細胞移植は、年齢と IPSS-R（国際予後判定システム）を考慮して、専門医間で議論する必要がある。

CQ：腎障害にはどのような内服療法が推奨できるか？

症例集積のレベルであるが、ステロイド単独かまたは免疫抑制剤との併用において、治療反応性が見られる腎障害が報告されている（エビデンスレベル C、弱い推奨）（28）。

本邦での合併頻度は、2009 年度においては 6.7%、2019 年度においては 7.9%であり、心血管障害合併頻度（2009 年度 7.1%、2019 年度 8.4%）とともに微増している。血管炎等の他の免疫疾患の合併が多く、免疫学的機序の関与が推測されている。したがって、組織学的には増殖性腎炎（IgA 沈着例もある）や半月体形成性腎炎が多い（28）。

CQ：関節炎には DMARDs は推奨できるか？

再発性の症例においては NSAID や鎮痛薬に加えて、全身性のステロイド投与もしばしば実施される（エビデンスレベル C、弱い推奨）（1）。ステロイドは、初期量・維持量ともに可能な限り低容量が試みられる。例えば、成人では数日間のプレドニゾンの 15～20 mg/日（0.5 mg/kg/日を超えない）で開始し、その後最小有効量まで徐々に減少させる。

また、局所浸潤（膝、肩、足首など）が役立つ場合がある。

コルヒチン（腎不全、高齢、または危険な多剤投与がない場合、初期量（2～3 日）は 1 mg/日、2 mg/日まで）は使用可能である。1 か月後において、無効または有害反応が判断される場合には中止する。この治療法は、過容量での重度の毒性を認めるため、マクロライドとプリステナマイシン（本邦未承認）との併用は禁忌である。

多くの患者にて必要となることが一般的である長期のステロイド療法においては、減量を考慮せずにプレドニゾン 5～7.5 mg/日を超えて長期にわたって処方されるべきではない。コルチゾン骨粗鬆症の予防は、「日本骨代謝学会」等の推奨に従って実施する必要がある（5）。ステロイド療法が頻回となる場合、ステロイド依存性が確認される場合や、NSAIDs またはステロイドに重大な副作用が出現している場合において、免疫抑制剤（多くの場合メトトレキサートが好ましい）による基礎治療が用いられる。メトトレキサートが無効な場合、他の免疫抑制剤（アザチオプリン、ミコフェノール酸 モフェチル、レフルノミドを含む）や、標的療法（抗 TNF 抗体または IL-6 受容体阻害剤が好ましい）が選択される。強力な免疫抑制剤であるシクロホスファミドの使用は、ベネフィット/リスク比が低いため、関節の損傷には適応されない。

CQ：耳介軟骨炎・鼻軟骨炎には DMARDs は推奨できるか？

この部位の発作は、NSAID と鎮痛薬で治療されるが、短期間の全身性ステロイド療法もしばしば用いられる（エビデンスレベル C、弱い推奨）（1）。例えば、成人ではプレドニゾン 0.5～1 mg/kg/日（60～70 mg/日を超えない）において症状の改善するまで数日間投与で開始され、その後 10 日間程度で徐々に減量する。ステロイド不能性または依存性がある場合、例えばコルヒチンや MTX といった疾患修飾薬が考慮される。

CQ：VEXAS 症候群合併 RP においては、治療上非合併 RP に比較して特別な留意事項が存在するか？

前述のように（6 ページ）、新たに発見された疾患のため標準治療は確立されていない。VEXAS 症候群合併 RP においては、耳介および鼻軟骨炎が多く気道軟骨炎の頻度が低い（29-34）。リウマチ性疾患の合併は、血液合併症に比較すると VEXAS 症候群の予後規定因子としては優先度が低いようである（30, 32）。軟骨炎や他のリウマチ性の疾患の有無にかかわらず、血液合併症の治療を優先すべきなのかもしれない。免疫抑制剤の効果を認める場合もあり（31）、症状によっては積極的に軟骨炎を抑制すべき症例もあるものと推察する。

CQ 文献

1. Polychondrite Chronique Atrophiante [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2021 Oct 1]. Available from: https://www.hassante.fr/jcms/p_3278590/fr/polychondritechronique-atrophiante
2. 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*. 2020 Sep 11;4:41.
3. Elourimi G, Soussan M, Warzocha U, Bugaud H, Dhôte R, Abad S. Efficacy of tocilizumab highlighted by FDG-PET/CT in a patient with relapsing polychondritis-associated aortitis. *Rheumatol Int*. 2017 Nov;37(11):1931-1935.
4. Yoshida M, Taniguchi Y, Yoshida T, Nishikawa H, Terada Y. Ultrasonography of auricular cartilage is a potential tool for diagnosing relapsing polychondritis and monitoring disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2022 Feb;25(2):201-209.
5. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療 ガイドライン 日本骨代謝学会 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン改訂委員会. 2014 年 7 月 24 日. <http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/gioguideline.pdf>
6. de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Mouthon L, Chassagnon G, Revel MP, Puéchal X. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev*. 2019 Sep;18(9):102353.
7. Nakatsubo D, Maeda Y, Hosokawa K, et al. A case of relapsing polychondritis localized to the laryngeal cartilage in which FDG-PET/CT was helpful for diagnosis. *Scand J Rheumatol*. 2023 Jan;52(1):102-104.
8. Ogimoto T, Yoshida H, Mizuta M, et al. Relapsing polychondritis after treatment with PD-1 blockade. *Invest New Drugs*. 2022 Apr;40(2):389-391.
9. Ono M, Maeda Y, Koyama N, et al. Differential diagnosis of relapsing polychondritis from asthma by 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Clin Case Rep*. 2021 Feb 12;9(4):2475-2476.
10. Kaida H, Ishii K, Hanada S, et al. Incidental Case of Relapsing Polychondritis Detected by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018 Jan;43(1):25-27.
11. Ikeda S, Arita M, Ikeo S, et al. Chronological assessment of airway lesions in relapsing polychondritis by positron emission tomography. *Intern Med*. 2015;54(9):1099-102.
12. Yamashita H, Takahashi H, Kubota K, et al. Utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for early diagnosis and evaluation of disease activity of relapsing polychondritis: a case series and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1482-90.
13. Honne K, Nagashima T, Onishi S, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnostic imaging in relapsing polychondritis with atypical manifestations. *J Clin Rheumatol*. 2013 Mar;19(2):104-5.
14. Sato M, Hiyama T, Abe T, et al. F-18 FDG PET/CT in relapsing polychondritis. *Ann Nucl Med*. 2010 Nov;24(9):687-90.
15. Okuda S, Hirooka Y, Itami T, et al. FDG-PET/CT and Auricular Cartilage Biopsy Are Useful for Diagnosing with Relapsing Polychondritis in Patients without Auricular Symptoms. *Life (Basel)*. 2021 Sep 13;11(9):956.
16. Kamada H, Takanami K, Toyama Y, et al. 18F-FDG PET/CT Imaging of Vasculitis Complicated with Relapsing Polychondritis. *Clin Nucl Med*. 2020 Jul;45(7):e327-e328.

17. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, Papa M, De Luca G, Cavalli G, Baldissera E, Dagna L. Large-vessel Vasculitis Affecting the Aorta and its Branches in Relapsing Polychondritis: Case Series and Systematic Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2020 Dec 1;47(12):1780-1784.
18. Erdogan M, Esatoglu SN, Hatemi G, Hamuryudan V. Aortic involvement in relapsing polychondritis: case-based review. *Rheumatol Int*. 2021 Apr;41(4):827-837.
19. 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.
20. Kondo T, Fukuta M, Takemoto A, Takami Y, Sato M, Takahashi N, Suzuki T, Sato J, Atsuta N, Sobue G, Takahashi Y, Ban N. Limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation: a case report and review of the literature. *Nagoya J Med Sci*. 2014 Aug;76(3-4):361-8.
21. Nara M, Komatsuda A, Togashi M, Wakui H. Relapsing polychondritis with encephalitis: a case report and literature review. *Intern Med*. 2015;54(2):231-4.
22. 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.
23. 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 Jan 10;12(1):465.
24. Handa H, Ooka S, Shimizu J et al. Evaluation of airway involvement and treatment in patients with relapsing polychondritis. 2023 submitted.
25. Petitdemange A, Szejkowski C, Damian L, Martin T, Mouthon L, Amoura Z, Cutolo M, Burmester GR, Fonseca JE, Rednic S, Arnaud L. Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jan 28.
26. Yamaguchi H, Komase Y, Ono A, et al. Successful treatment with noninvasive positive-pressure ventilation based on the prediction of disease onset using CT and respiratory function tests in an elderly patient with relapsing polychondritis. *Intern Med*. 2013;52(10):1085-9.
27. Dubey S, Gelder C, Pink G, et al. Respiratory subtype of relapsing polychondritis frequently presents as difficult asthma: a descriptive study of respiratory involvement in relapsing polychondritis with 13 patients from a single UK centre. *ERJ Open Res*. 2021 Feb 15;7(1):00170-2020.
28. 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.
29. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638.
30. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv*. 2021 Aug 24;5(16):3203-3215.
31. Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1057-1061.
32. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol*. 2022 Mar;186(3):564-574.
33. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc*. 2021 Oct;96(10):2653-2659.

34. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):432-439.e4.