

再発性多発軟骨炎はバセドウ病を合併しやすい

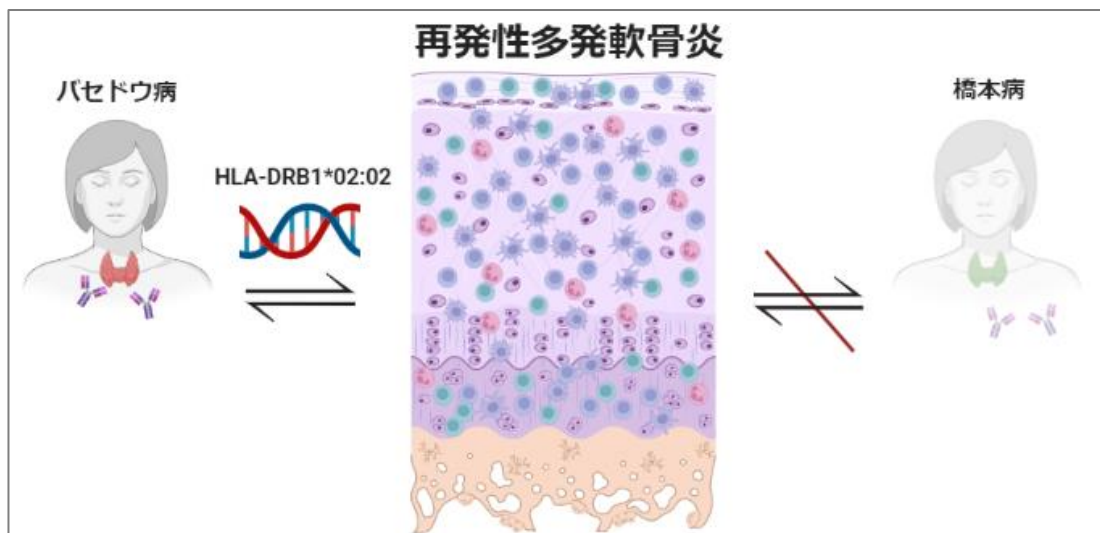
ー統計学的解析から特定の病変・遺伝子型との関係を説明ー

静岡県立総合病院免疫研究部長の寺尾知可史チームリーダーらの共同研究グループ※は、「再発性多発軟骨炎^[1]」に「バセドウ病^[2]」を合併する特徴的な臨床徴候を持つ患者が高頻度で存在することを発見しました。

本研究成果は、再発性多発軟骨炎患者における遺伝的リスク因子の解明や、バセドウ病合併ハイリスク患者の同定およびハイリスク患者の合併症管理に向けたスクリーニングシステムの構築に貢献すると期待できます。

今回、研究チームは、日本人集団からなる 117 名の再発性多発軟骨炎患者において、自己免疫性甲状腺疾患^[2]であるバセドウ病と橋本病^[2]の合併の有無を、臨床症状およびヒト白血球抗原（HLA）^[3]の多型^[4]による解析を行いました。その結果、再発性多発軟骨炎患者では、日本人一般人口と比較してバセドウ病の合併率が有意に高いことが分かりました。さらに、バセドウ病合併患者は、非合併患者に比べて鼻病変を呈する頻度が有意に高く、HLA-DPB1*02:02^[5]を高頻度に保持していることが分かりました。

本研究は、科学雑誌『*Orphanet Journal of Rare Diseases*』オンライン版（5月10日付：日本時間5月10日午前1時）に掲載されました。



再発性多発軟骨炎患者のうち HLA-DRB1*02:02 保因者ではバセドウ病の合併頻度が高い

※共同研究グループ

静岡県立総合病院

免疫研究部長 寺尾 知可史 (てらお ちかし)

(静岡県立大学特任教授, 理研 IMS ゲノム解析応用研究チームチームリーダー)

京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学

医員 (研究当時) 中島 俊樹 (なかじま としき)

大学院生 吉田 常恭 (よしだ つねやす)

講師 吉藤 元 (よしふじ はじめ)

准教授 (研究当時) 大村 浩一郎 (おおむら こういちろう)

教授 (研究当時) 三森 経世 (みもり つねよ)

聖マリアンナ医科大学

難病治療研究センター

教授 山野 嘉久 (やまの よしひさ)

内科学 呼吸器内科

講師 半田 寛 (はんだ ひろし)

京都大学医学部附属病院 輸血検査室・分子細胞治療センター

助教 (研究当時) 三浦 康生 (みうら やすお)

主任 万木 紀美子 (ゆるぎ きみこ)

1. 背景

「再発性多発軟骨炎」は、内耳・外耳、関節、大血管などの軟骨に繰り返し炎症を来し、時に軟骨破壊を起こすまれな炎症性疾患で、その原因はまだ明らかになっていません。関節リウマチ、ベーチェット病、血管炎などの自己免疫性疾患^[6]を合併することがあるため、再発性多発軟骨炎も自己免疫性疾患であると考えられています。しかし、これまでこれらの自己免疫性疾患合併に関する疫学的・遺伝的研究は行われていませんでした。

共同研究グループは、日常診療において再発性多発軟骨炎の患者の中に、「自己免疫性甲状腺疾患 (バセドウ病および橋本病)」を合併していることが多いことを観察していました。しかし、これまで再発性多発軟骨炎患者における自己免疫性甲状腺疾患の合併に関する報告は少数規模の限られた観察研究があるだけで、統計学的解析は行われていなかったため、日常診療で観察された疑問に対する明確な情報は得られていませんでした。

多数の患者における詳細な臨床情報に基づいた統計学的解析を加えた検証を行うことで、上述の疑問に対する回答を模索するとともに、再発性多発軟骨炎の病態解明に迫ることにしました。

2. 研究手法と成果

共同研究グループは、書面による同意が得られた京都大学医学部附属病院および聖マリアンナ医科大学病院通院患者、再発性多発軟骨炎患者会会員の計124名のうち、自己免疫性甲状腺疾患の臨床情報のない7名を除いた117名を研究の対象としました。年齢、性別、罹患臓器、合併症などの臨床情報を匿名化した上で、カルテから抽出しました。

対象患者117名のうち、末梢血あるいは頬部粘膜検体の得られた93名については、ヒト白血球抗原（HLA）の遺伝子型^[4]の遺伝子タイピング^[4]を行いました。解析にあたって、日本人集団における自己免疫性甲状腺疾患の大規模調査は行われていなかったため、研究遂行時点で最大規模であった赤水らの研究データ^[7]および久山町研究のデータ^[8]を一般人口における頻度情報として使用しました。

臨床症状に関する解析の結果、対象患者117名のうち5名（4.3%）がバセドウ病を合併しており、これは赤水らが報告した日本人一般人口における頻度（0.11%）と比較して有意に高頻度でした（ p 値^[9] 2.4×10^{-7} ）（図1）。これら5名の患者のうち2名は再発性多発軟骨炎を先行して発症し、3名はバセドウ病を先行して発症していました。一方、6名（5.1%）で橋本病の合併を認めましたが、これは久山町研究における頻度（4.6%）と有意な差はありませんでした（図1）。

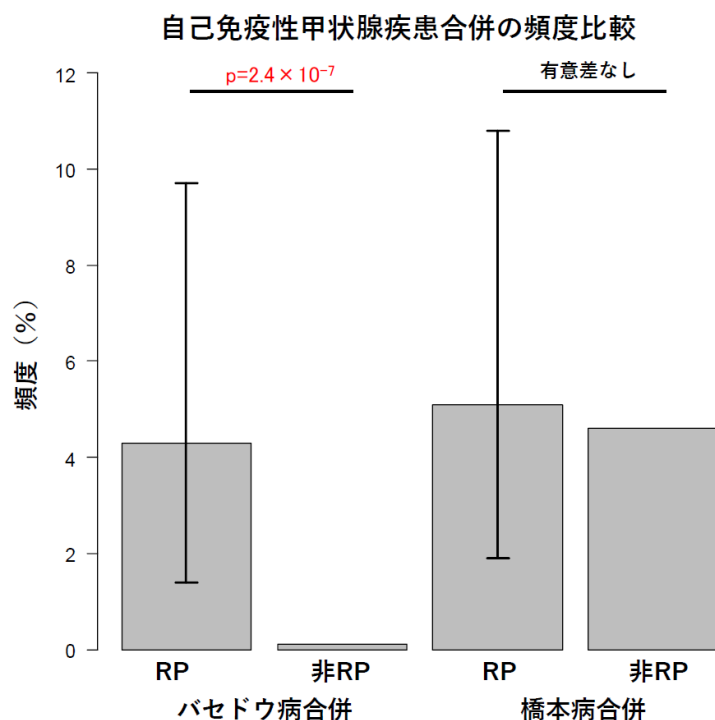


図1 再発性多発軟骨炎患者と一般人口における自己免疫性甲状腺疾患の頻度

再発性多発軟骨炎（RP）患者では、一般人口と比較してバセドウ病（左）が高頻度に認められたが、橋本病（右）の頻度については有意な差はなかった。

また、表1に示すように、バセドウ病合併再発性多発軟骨炎患者5名では鼻病変（鼻軟骨の炎症）が見られ、バセドウ病非合併患者と比べて有意に高頻度でした（100% vs 45.5%、オッズ比^[10]2.58、p値0.023）。そのため、再発性多発軟骨炎におけるバセドウ病の合併予測因子として鼻病変が有用である可能性、あるいは両疾患における共通の病態機構の存在が示唆されました。

	バセドウ病あり (N=5)	バセドウ病なし (N=112)	p 値	オッズ比 [95%信頼区間]
耳介	5/5(100%)	87/112(77.7%)	0.58	Inf [0.26-Inf]
鼻	5/5(100%)	51/112(45.5%)	0.023	Inf [1.09-Inf]
気道	3/5(60%)	63/111(56.8%)	1.00	1.14 [0.17-9.52]
内耳・前庭	1/5(20%)	49/112(43.8%)	0.39	0.32 [0.013-2.58]
眼	1/5(20%)	54/112(48.2%)	0.37	0.27 [0.011-2.16]
関節	2/5(40%)	55/110(50.0%)	1.00	0.67 [0.080-4.46]

表1 バセドウ病合併および非合併再発性多発軟骨炎患者における軟骨病変罹患部位の比較

バセドウ病合併再発性多発軟骨炎患者では、5名全員がバセドウ病非合併患者と比較して鼻病変が高頻度

に認められた。Inf、無限大（算出不可）。

さらに、93名のHLAの遺伝子タイピングから、HLAアレル^[11]の一種であるHLA-DPB1*02:02が、バセドウ病合併再発性多発軟骨炎患者において非合併患者と比べて高頻度に認められることが分かりました（20% vs 2.3%、オッズ比10.41、p値0.035）。一方、橋本病合併再発性多発軟骨炎患者については、合併患者と非合併患者とでHLAアレルの頻度に差が見られませんでした。既報の再発性多発軟骨炎あるいはバセドウ病関連HLAアレルとバセドウ病合併再発性多発軟骨炎との関連は、本研究において認められませんでした。従って、各疾患関連HLAアレルと独立したHLAアレルが再発性多発軟骨炎におけるバセドウ病の合併に関連している可能性が示されました。

3. 今後の期待

本研究では、多施設共同研究によってまれな疾患である再発性多発軟骨炎の患者を多数集め、日常診療において観察された自己免疫性甲状腺疾患との合併頻度について統計学的手法を用いて検討を行い、バセドウ病の合併頻度が高いことを初めて見いだしました。また、バセドウ病の合併患者では鼻病変の頻度が有意に高く、HLA-DPB1*02:02保有者の頻度が高いことを見だし、バセドウ病の合併再発性多発軟骨炎患者を臨床的に特徴づけることができました。

今後、より多くの症例の蓄積やより多くの患者における解析によって、バセドウ病合併再発性多発軟骨炎患者における合併症管理の向上および再発性多発軟骨炎の病態解明に貢献することが期待できます。

4. 論文情報

<タイトル>

Co-occurrence of Relapsing Polychondritis and Autoimmune Thyroid Diseases

<著者名>

Toshiki Nakajima, Hajime Yoshifuji, Yoshihisa Yamano, Kimiko Yurug, Yasuo Miura, Taira Maekawa, Tsuneyasu Yoshida, Hiroshi Handa, Koichiro Ohmura, Tsuneyo Mimori, and Chikashi Terao

<雑誌>

Orphanet Journal of Rare Diseases

<DOI>

5. 補足説明

[1] 再発性多発軟骨炎

寛解と再発を繰り返す全身の軟骨に炎症と破壊をきたす原因不明の慢性疾患。病変部位では炎症性の軟骨変性所見を認め、治療には免疫抑制剤やステロイドが使用される。日本における正確な疫学データはないが、海外データを参照しても非常に稀な疾患である。

[2] 自己免疫性甲状腺疾患、バセドウ病、橋本病

甲状腺疾患の中で、自己免疫による機序で発生するバセドウ病と橋本病を自己免疫性甲状腺疾患という。両疾患では甲状腺に対する抗体（自己抗体）が産生され、自己抗体の違いによりバセドウ病では甲状腺機能亢進症を、橋本病では甲状腺機能低下症を来す。

[3] ヒト白血球抗原（HLA）

主要組織適合複合体（Major Histocompatibility Complex：MHC）は、ほぼ全ての細胞と体液中に存在しており、主に外来異物の認識における免疫応答の重要な分子である。ヒトでは、歴史上白血球で初めて発見されたことからヒト白血球抗原（Human Leukocyte Antigen：HLA）と呼ばれているが、後に HLA がヒトにおける MHC であることが明らかになった。多様な外来異物に対応するために、多様性が極めて高いことで知られる。

[4] 遺伝子型、多型、遺伝子タイピング

遺伝子を構成している DNA 配列には個体差が認められ（遺伝子型の違い）、DNA 配列の変化により発現するアミノ酸が変化することで、ある種のタンパク質の機能が変化を来して、個体差や疾患に関連することが知られている。これらの遺伝子型の違いのうち、集団の1%以上の頻度で認められるものを多型と呼ぶ。既知の遺伝子型に基づいて遺伝子配列の決定を行う検査を遺伝子タイピングという。

[5] HLA-DPB1*02:02

HLA-DP β 1 をコードする HLA 遺伝子の一つ。HLA は多様性に富んでおり、外来抗原に対する多様な免疫応答において重要な分子である。HLA-DPB1 遺伝子においても多型の多い部分がいくつか存在しており、免疫関連疾患を始めとした多くの疾患との

関連が知られている。HLA-DPB1*02:02 は軽症バセドウ病との関連が過去に報告されている (DOI: [10.1016/j.jhumimm.2006.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jhumimm.2006.02.023))。

[6] 自己免疫性疾患

外来からの異物を排除することで生体防御機構を果たすのが元来の免疫システムの働きであるが、遺伝的要因や後天的な要因によって異常を来し、自己の細胞や組織に対して免疫応答を来す疾患を総称している。特定の臓器に限定するものと全身の臓器障害を来すものがあり、時に複数の自己免疫疾患が合併することもある。

[7] 赤水らの研究データ

2001 年に京都大学の赤水尚史らによって発表された、日本人集団 2,367 人を対象に行われたバセドウ病の疫学研究 (DOI: [10.1507/endocrj.50.429](https://doi.org/10.1507/endocrj.50.429))。

[8] 久山町研究データ

1987 年に九州大学の岡村建らによって発表された、福岡県久山町住民 1,254 人における甲状腺疾患の疫学研究 (DOI: [10.1093/ije/16.4.545](https://doi.org/10.1093/ije/16.4.545))。

[9] p 値

ある仮説検定において、検定統計量が帰無仮説に基づいた値になる確率のことをいう。一般的に p 値が 5% または 1% 以下の場合に帰無仮説を棄却し、対立仮説を採択する。p 値が小さいほど帰無仮説が起こりにくいことになる。

[10] オッズ比

発症リスクの大きさの指標。基準とするものに対して、発症するリスクが何倍に上がるかを表す。

[11] アレル

ヒトをはじめとした 2 倍体の生物では、母親由来と父親由来の染色体を受け継ぐため、異なる遺伝情報を持つ二つの対遺伝子が存在しており、この対遺伝子を対立遺伝子あるいはアレルとよぶ。仮に複数ある SE アレルを A、B、C (実際には三つ以上ある)、SE アレルでないものを X としたとき、両親から受け継ぐアレルによって、子のアレルは AA、AB、AC、AX、BB、BC、BX、CC、CX などの組み合わせが存在しうる。