

# 再発性多発軟骨炎の再発リスク因子の同定

## 概要

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学博士課程学生の吉田常恭（よしだつねやす）医師、医学部附属病院の白柏魅怜（しらかしみれい）特定病院助教、医学研究科の吉藤元（よしふじはじめ）講師らの研究グループは、希少難病である『再発性多発軟骨炎』の症例解析により、疾患の再発に関わるリスク因子を同定しました。

再発性多発軟骨炎は、症状の再発を繰り返すことにより、軟骨を含む臓器の不可逆的な障害を引き起こします。本研究の成果により、再発のリスク因子を治療前の早期に認識することにより、リスクに応じた適切な治療選択ができ、臓器障害の予防につながる事が期待されます。

今回、京都大学の研究チームは、きわめてまれな疾患である再発性多発軟骨炎について、日本人集団からなる 34 名の症例を収集し、詳細な後ろ向きの患者研究<sup>[1]</sup>を行いました。その結果、(1)気管気管支病変を持つ患者、(2)治療開始前の血液検査で CRP<sup>[2]</sup>という数値で表される炎症反応が強い患者、(3)プレドニゾロン<sup>[3]</sup>などのステロイドを単剤で使用している患者では、再発のリスクが高いことを明らかにしました（図）。また、初期治療の段階で、ステロイドのみで治療をしている群とステロイドと免疫抑制薬<sup>[4]</sup>を併用している群を比較すると、障害されている臓器の種類に関わらず、ステロイドと免疫抑制薬を併用している群の方が、再発リスクが低いことがわかりました。

本研究成果は 2022 年 5 月 30 日に科学雑誌『Arthritis Research & Therapy』に掲載されました。



図 再発性多発軟骨炎の再発リスクには、(1)気管気管支病変、(2)治療開始前の炎症反応の高値、(3)初期治療がステロイド単剤であることが関連

## 1. 背景

「再発性多発軟骨炎」は、耳、鼻、気管などの軟骨組織に炎症が起こる原因不明の疾患で、全身の複数の臓器が侵される可能性がある難治性の疾患です。令和2年度の厚労省による登録患者数は、日本全国でも840人と少なく、世界的にもまれな疾患です。これまで、早期発見の努力と様々な免疫抑制療法が試みられた結果、生存率に関しては大きな進歩が得られてきました。しかし、完治の状態に至る確率はあまり高くなく、名前の通り再発を繰り返し、軟骨の不可逆的な破壊に伴う臓器障害が起こります。特に気管軟骨に病変を有する患者では、気管や気管支の狭窄が起こり、慢性的に呼吸不全などの合併症のために、長期の生存率が悪くなることが知られています。京都大学の研究チームは、この不可逆的な臓器障害が炎症のコントロール不良に由来するという仮説を立て、再発のリスク因子を解析することが必要であると考えました。しかし、従来、再発性多発軟骨炎がまれな疾患であるために、詳細な疫学的調査は困難であり、再発リスク因子についての明確な報告はありませんでした。本研究では、その再発リスク因子の同定を目的としました。

## 2. 研究手法・成果

研究チームは、書面による同意が得られた京都大学医学部附属病院に通院している再発性多発軟骨炎患者46名のうち、事前に別の病気の治療目的でステロイドによる治療が行われていた患者を除き、かつ、診断時や治療経過の詳細な情報が得られた34名を研究の対象としました。年齢、性別、罹病期間、罹患臓器、治療方法などの臨床情報を、匿名化した上でカルテから抽出しました。

患者全体の解析結果を表1に示します。34名の患者のうち、女性は17名(50%)で発症年齢の中央値は49歳でした。臨床症状として最も多かったのは耳の軟骨炎(67.6%)で、気管軟骨炎(32.4%)、関節炎(29.4%)が続きました。34名の患者のうち、25名(74%)が64回の再発を経験していました。これは1名当たり平均で2.56回再発していることになります。一方で、入院を要する重度の再発は17.2%(11/74)に留まり、多くの再発は外来加療が可能な軽症であることがわかりました。初回の再発までの期間の中央値は202日(55~382日)で、初回再発時の症状の約7割(68%, 17/25)が、初発時の症状と同じでした。初回再発時のステロイドの量の中央値はプレドニゾン換算で10mg/日(範囲5~12.75mg)でした。

表1. 再発の状況

項目	数
総再発患者数(名)	25
総再発回数(回)	64
平均再発回数(回/人)	2.56
入院を要する重症の再発(%)	17.2
入院を要しない軽症の再発(%)	82.8
再発時の年齢中央値(歳[範囲])	51 [40-67]
発症から初回再発までの期間中央値(日[範囲])	202 [55-382]
初回再発時プレドニゾン量中央値(mg[範囲])	10 [5-12.75]
初回再発時の症状	
気管気管支病変(%)	40.0
耳病変(%)	24.0
鼻病変(%)	12.0
関節病変(%)	12.0
眼病変(%)	8.0
初発時の症状との一致率(%)	68.0

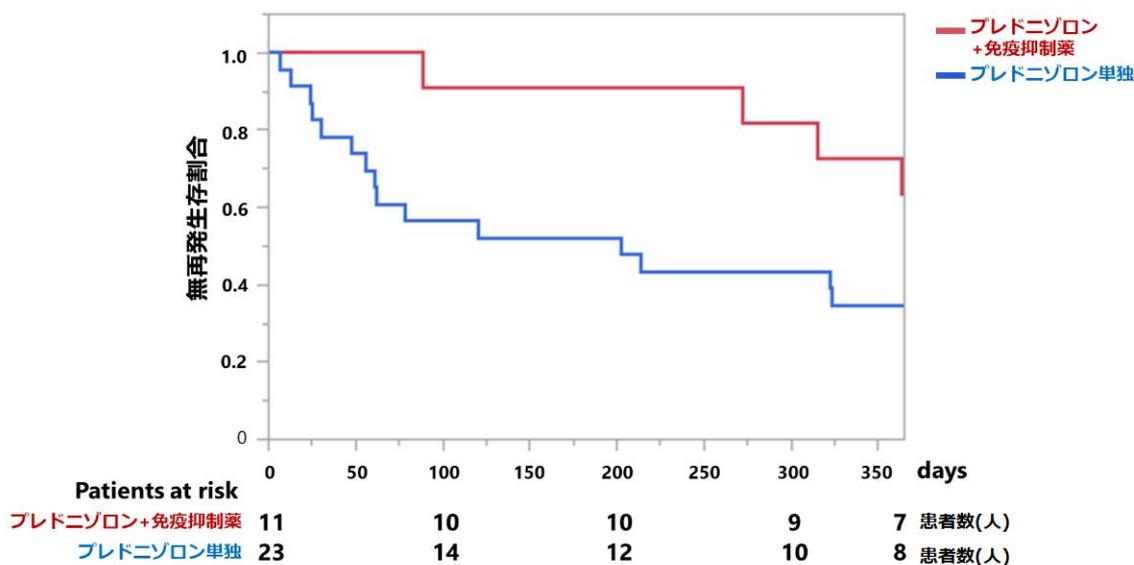
続いて、34名の患者を再発した群と非再発群に分けて再発リスク因子を解析したところ、治療開始前の血清CRP値が高いこと（ハザード比<sup>[5]</sup>1.17, *P*値<sup>[6]</sup>0.0085）、気管気管支病変の存在（ハザード比4.27, *P*値0.0048）、初期治療がステロイド単剤であること（ハザード比4.44, *P*値0.0056）が再発リスクに関連することが判明しました（表2）。

表2. 再発リスクの単変量解析

項目	再発リスク	
	ハザード比	<i>P</i> 値
気管気管支病変（初期治療で調整後）	4.27	0.0048
CRP	1.17	0.0085
初期治療がステロイド単剤（気管気管支病変で調整）	4.44	0.0056

さらに、治療が再発に与える影響を詳しく検討するために、初回治療がステロイド単剤のみの群とステロイドに免疫抑制薬を併用した群を比較しました（図1）。すると、ステロイド単剤のみの群よりも、ステロイドに免疫抑制薬を併用した群で初回の再発までの期間が統計学的な有意差をもって長い（すなわち、経過が良好である）ことが分かりました（400日 vs. 70日, *P*値0.0015）。

図1. 初期治療法の違いによる無再発生存期間の比較



### 3. 波及効果、今後の予定

本研究では、まれな疾患である再発性多発軟骨炎患者の症状や治療、再発までの期間などの詳細な情報を収集し、統計学的な手法を用いることで、再発時の詳細な臨床情報に加えて、再発のリスク因子を初めて同定することができました。この結果を用いれば、例えば、気管軟骨病変のある患者や血清CRP値が高い患者に対しては、難治性であることを予測し、早期からステロイド単剤ではなく免疫抑制薬を併用することで、再発を予防し、臓器障害の進展を防ぐことができる可能性が示唆されました。

本研究の成果を踏まえ、今後より多くの症例を蓄積したり、前向きな患者研究を行ったりすることによって、再発性多発軟骨炎の病態解明と、再発リスクに沿った治療指針の作成にさらに貢献することが期待されます。

#### 4. 研究プロジェクトについて

この研究は、厚生労働科学研究費補助金「軟骨炎症性疾患の診断と治療体系の確立」(202011041A) (班長：聖マリアンナ医科大学・鈴木登教授) からの助成金によって部分的に支援されました。

##### <用語解説>

[1] **後ろ向きの患者研究** 患者の情報について、診療録などから過去の情報を収集して行う研究手法。対義語である前向きの患者研究は、研究者があらかじめ治療や調査の方針を定めた後に、新規に患者を募集して研究する手法。

[2] **CRP** C-reactive protein の略。体内の炎症反応を表す一般的な血液検査項目。

[3] **プレドニゾン** 最も一般的に使用されるステロイド薬。

[4] **免疫抑制薬** ステロイド以外の免疫を抑制する作用のある薬剤であり、通常はステロイド作用を補助する目的で使われる。経口で服用する薬剤に加えて、本研究では注射製剤である生物学的製剤も含めている。

[5] **ハザード比** 再発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。

[6] **P値** ある仮説検定において、検定統計量が帰無仮説(きむかせつ)に基づいた値になる確率。帰無仮説とは、検定者が示したいこととは逆のことが起こることであり、否定されるべき仮説である。一般的にP値が5%以下または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。

##### <研究者のコメント>

京大病院で膠原病の診療と研究をしている吉藤元と吉田常恭です。再発性多発軟骨炎は、世界的にもまれな難病です。私たちはこれまで患者会(HORP)のみなさんと協力して研究を行ってきました。今回の研究では、多数の症例データを解析し、病気の再発を予測する因子を明らかにしました。この成果から、再発しやすい患者さんを前もって予想して、より強力な治療を選べるようになる可能性が期待されます。

##### <論文タイトルと著者>

タイトル：Risk factors for the recurrence of relapsing polychondritis (再発性多発軟骨炎の再発リスク因子の同定)

著者：Tsuneyasu Yoshida, Hajime Yoshifuji, Mirei Shirakashi, Akiyoshi Nakakura, Kosaku Murakami, Koji Kitagori, Shuji Akizuki, Ran Nakashima, Koichiro Ohmura, Akio Morinobu

掲載誌：Arthritis Research & Therapy DOI : 10.1186/s13075-022-02810-0