

日本リウマチ学会  
再発性多発軟骨炎診断・治療ガイドライン  
2025.10.02

## 目次

序. 本ガイドラインについて .....	3
1. 作成の目的 .....	6
2-1. ガイドラインの利用者 .....	6
2-2. ガイドライン対象集団 .....	6
3. 作成の背景 .....	6
4. 重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスチョン .....	9
5. 推奨の作成手順 .....	12
6. 疾患の臨床的特徴、疫学的特徴 .....	14
7. CQ 〈診断〉 .....	20
〈検査〉 .....	25
〈治療〉 .....	33

## 序. ガイドラインについて

### 序 1. ガイドラインの名称

日本リウマチ学会 再発性多発軟骨炎診断・治療のガイドライン

### 序 2. ガイドライン発行の母体

日本リウマチ学会

### 序 3. ガイドライン発行の監修および編集

編集 日本リウマチ学会

編集協力 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

### 序 4. 本ガイドライン作成にあたった各組織の構成員

#### 統括委員会

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

清水 潤 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

#### 作成グループ

花岡洋成 慶応義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科

玉井博也 慶応義塾大学 医学部 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

村上孝作 京都大学 大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター

吉田常恭 京都大学 大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター

東 直人 兵庫医科大学 医学部 糖尿病内分泌・免疫内科

田中良哉 産業医科大学 医学部 第1内科学講座

園本格士朗 産業医科大学 産業保健学部看護学科 成人・老年看護学

北村 登 日本大学 医学部附属板橋病院 リウマチ・膠原病内科

佐藤正人 東海大学 医学部外科学系整形外科学

金谷泰宏 東海大学 医学部臨床薬理学

森田貴義 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

沖田康孝 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

峯下昌道 聖マリアンナ医科大学 呼吸器内科

大岡正道 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

仁木久照 聖マリアンナ医科大学 整形外科

小森 学 聖マリアンナ医科大学 耳鼻咽喉科

宮部斉重 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

鈴木 登 聖マリアンナ医科大学

半田 寛 聖マリアンナ医科大学 呼吸器内科

宮部千恵 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

#### 統合的レビューチーム

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 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

村山正承 関西医科大学 モデル動物部門

序 5. クリニカルクエスチョンでの PubMed による文献検索履歴とその結果に関しては、一覧表を作成して厚生労働省研究班のホームページ (<https://www.marianna-u.ac.jp/rp/>) に提示する。

#### 序 6. ガイドライン作成資金

本診断・治療ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立の研究費用を用いて作成された。消耗品、通信費、委託費（厚生労働省研究班ホームページの更新）、旅費、人件費に使用した。したがって、本研究に関わる資金の提供はガイドラインの内容に影響を与えていない。企業からの資金提供は認めない。

#### 序 7. 利益相反（COI）の管理

日本医学会利益相反委員会による COI 管理ガイドライン（2022 年）にしたがって、上記（序 5 項）同様に厚生労働省研究班のホームページ (<https://www.marianna-u.ac.jp/rp/>) にて開示する。

#### 序 8. 外部評価

本診断・治療ガイドラインは、今後日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業（Minds）による公開前評価を受審する予定である。また、日本リウマチ学会にパブリックコメントを依頼した。指摘された点（ガイドライン普及方法や患者・一般市民参加の不備）に関しては、現状にて実施している事項を記載することで対応させた。

#### 序 9. 普及方法

日本リウマチ学会、患者会（HORP, <https://www.horp-rp.com/>）、Minds ガイドラインライブラリ、厚生労働省研究班 (<https://www.marianna-u.ac.jp/rp/>) などの Web サイトを通じて公開する。また、本診断・治療ガイドラインに関する講演会やセミナーなどを計画する。

#### 序 10. 改訂

本文（第 4 章：ガイドライン作成方法の章）にて明記したが、タイトルにあるように本ガイドラインは初版として内容を「診断と治療」に焦点を当てた。したがって、臨床医以外の医療従事者、介護者の初動対処方法や行政等の社会的サポートのあり方に関しては不明瞭なままに残されている。意見を収集したうえで早期の改訂が望まれる。

再発性多発軟骨炎患者会（HORP）では、患者白書の作成を通じて患者実態の把握および公表を定期的に行っている。本ガイドラインでもその内容を「背景」に活用するように心がけた。改訂の際には直接のご参加を依頼する。次回の改訂は3年後をめどとする。

## 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。

## 2-1. ガイドラインの利用者

- (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

## 2-2. ガイドラインの対象集団

- (1) 医師・歯科医師 (2) 看護師 (3) 保健師 (4) 助産師 (5) 薬剤師 (6) 理学療法士 (7) 作業療法士 (8) 言語聴覚士 (9) 臨床検査技師 (10) 診療放射線技師 (11) その他医療施設スタッフ (12) 福祉従事者 (13) 患者 (14) 介護者/保護者

## 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、本邦における患者の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 3 要素を同定し得たが、気道病変が最も強い有意差を示した (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。これらの臨床的な特徴は、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。適切な治療が選択されている可能性がある。気道病変保有患者にはグルココルチコイドを除いた免疫抑制剤が多く使用されていたが、特に生物学的製剤が集中して選択されていた。

さらに気道病変に限った調査研究では、生物学的製剤（インフリキシマブおよびトシリズマブ）の使用が密接に予後に関連している可能性を示せた (13)。

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 (14)。これは英訳されて、2023 年にフランスの内科学会誌でも論文掲載されている (15)。本ガイドライン作成においても参考にした。

### 第 3 章 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, et al. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev*. 2012; 12: 204-9.
3. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 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; 35: 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: 206-8.
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; 97: 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; 4: 41.
8. Yoshida T, Yoshifuji H, Shirakashi M, et al. Risk factors for the recurrence of relapsing polychondritis. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24: 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; 12: 465.
13. Handa H, Ooka S, Shimizu J, Suzuki N, Mineshita M. Evaluation of airway involvement and treatment in patients with relapsing polychondritis. *Sci Rep*. 2023 May 23;13(1):8307.
14. Polychondrite Chronique Atrophiante [Internet]. Haute Autorité de Santé [cited 2021 Oct 1]. Available from: [https://www.hassante.fr/jcms/p\\_3278590/fr/polychondritechronique-atrophiante](https://www.hassante.fr/jcms/p_3278590/fr/polychondritechronique-atrophiante)
15. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, Sailler L, Belot A, Dion J, Morel N, Moulis G; Collaborators. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023 Jun;44(6):282-294.



## 4. 重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスチョン

### 4-1. ガイドラインスコープの選択

本診断・治療ガイドラインは初版となるため、タイトルの通り基本的な診断と治療に内容を絞ることを心がけた。臨床医以外の医療従事者および行政等の社会的サポートへの焦点はやや不明瞭となるが、今後の課題とする。

近年の再発性多発軟骨炎における臨床上のトピックとしては、診断においては組織生検の必要性があげられる(1)。現在唯一存在する再発性多発軟骨炎の診断・治療ガイドラインであり、フランス内科学会雑誌にて公表されている論文においては、少しでも局所炎症を抑えるべくなるべく実施しないことを推奨している。疫学的な知見が蓄積されてきたので、診断における組織生検の必要性が下がったとの認識である。

後述するように、現在用いられている再発性多発軟骨炎診断基準は、半世紀ほど以前に提唱され、主には臨床症状の有無によるものである。組織生検の重要性が記載されてあるものがあり、早期の改正と国際的な統一が望まれている。本ガイドラインにおいては、現状にて考慮されるべき組織生検の意義についても併記した。

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。

同時に海外においても2010年代より再発性多発軟骨炎における疫学研究が数多く実施されるようになった。結果として、これも臨床的特徴の項にて後述するが、臨床症状に2-3個のクラスターに分類されうるという特色があり、それが予後と関連することが明らかとなった。国際的に共通の所見ととらえられており、治療選択に有益と推察される。

再発性多発軟骨炎においても、実質臓器障害は一般的に重症化しやすいが、その臓器の種類によってある程度臨床推移に予測がつく。したがって、前述したフランスの再発性多発軟骨炎診断・治療ガイドライン(1)でも、侵襲臓器別に項目を作成して診断・治療を網羅するようになっており、本ガイドラインにおいても踏襲する。すなわちクリニカルクエスチョン(CQ)は、主に次の11項目で構成される。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(特に骨髓異形成症候群)。

後述する気道軟骨炎保有症例の臨床的特異性(6-1-2、7-1-1、7-3-1等の項にて記載)は注目すべき点であり、本ガイドラインでも強調することとした。合併率はそれほど高値ではなさそうではあるが、新規難治性炎症性疾患であり軟骨炎を高率に生じるVEXAS症候群も、再発性多発軟骨炎の診断においては重要な疾患となる。

また治療に関するトピックは、他の自己免疫疾患同様に従来のグルココルチコイドを中心とした治療より、生物学的製剤を含めた免疫抑制剤にポイントが移行しつつあることがあげられる。気道病変に対するステント留置に関して

は、中 - 長期的な成績が得られるようになり内科的治療併用の重要性が明らかになってきている。本ガイドラインにおいても強調した。

#### 4-2. アウトカムの重要性に関する合意形成

再発性多発軟骨炎は多臓器侵襲性をもち、治療反応性の評価は容易ではない。さらに臨床経過も侵襲臓器の組み合わせで複雑に変化するために、単一スケールにて患者現状を表現することは不可能に近い。

その困難性を克服するために、本邦研究班も参加して疾患活動性指標（RPDAI）（2）および疾患障害指標（RPDAM）（3）が国際共同研究にて考案された。これらの研究はいずれもフランスの研究班が中心となり、PubMed や ClinicalTrials.gov 等のデータベース、学会や患者会での活動より選択された数十名のメンバーによって、デルファイ法を利用することでそれぞれ症状と組織障害の、疾患活動性と疾患障害度への寄与度を点数化したものである。

本ガイドラインにおいては、RPDAI と RPDAM における点数をアウトカム重要性の合意形成に利用することとした。統括グループと作成グループにて投票を実施して合意が得られた結果を表 1 にまとめた。本邦重症度分類

（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3857>）同様に、臓器・器官における炎症の有無に重点を置いたため RPDAM における所見を中心に反映した。それぞれの臓器における炎症所見の有無にて判断されることとなり、今後さらに再発性多発軟骨炎における何らかのスクーリングの確立・取り込みが望まれる。

表 1 アウトカム重要性の合意形成（すべて臨床所見の有無にて判断する。）

死亡	8.5
急性呼吸不全を伴う気道病変	8
脳炎・脊髄炎	8
急性大動脈弁閉鎖不全・急性僧帽弁閉鎖不全	8
腎不全	8
心筋梗塞	8
大-中血管障害（大動脈炎、動脈瘤等）	8
急性呼吸不全を伴わない気道病変	7.5
網膜血管炎	7.5
感音性難聴	7
ニューロパチー	7
角膜潰瘍	7
強膜炎	7
ぶどう膜炎	7
心膜炎	7
前庭機能障害	7
関節炎	7
鼻軟骨炎	6.5
耳介軟骨炎	6.5

蛋白尿	6.5
上強膜炎	6.5
肋軟骨炎	6.5
血尿	6
紫斑	6
胸鎖軟骨炎	6
発熱・CRP 上昇	6

7-9：重大な要素、6-7：重要な要素

#### 4-3. CQ の策定

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 版に準拠してグループメンバーより案を募集、2023 年 6 月 19 日に検討する CQ が提案された。その後討議を経て現行の 17CQ が決定された。

#### 第 4 章 文献

1. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, Saller L, Belot A, Dion J, Morel N, Moulis G; Collaborators. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. Rev Med Interne. 2023 Jun;44(6):282-294.
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: 204-9.
3. Mertz P, Belot A, Cervera R, et al. The relapsing polychondritis damage index (RPDAM): Development of a disease-specific damage score for relapsing polychondritis. Joint Bone Spine. 2019; 86: 363-8.

## 5. 推奨の作成手順

### 5-1. 統合的レビュー

統合的レビューチームにて検索式を作成して PubMed を用いて論文選定を 2020 年 3 月 1 日～2024 年 8 月 31 日の間に実施した。検索結果の詳細は第 7 章のそれぞれの CQ の項にて記載した。クリニカルクエスチョンでの PubMed による文献検索履歴とその結果に関しては、一覧表を作成して厚生労働省研究班のホームページ (<https://www.marianna-u.ac.jp/rp/>) に提示する。

### 5-2. 抽出論文の要約

統合的レビューチームにて、各論文の要約を作成した。その骨子は「背景」として第 7 章のそれぞれの CQ の項にて記載した。作成し得た評価シートに関しては厚生労働省研究班のホームページ (<https://www.marianna-u.ac.jp/rp/>) に提示する。

### 5-3. エビデンスレベル

再発性多発軟骨炎においては、ランダム化比較試験（RCT）や前向き疫学調査は今後の課題となっている。いわゆるエビデンスレベルが高いとされる論文は認められないのが現状ではあるが、質の高い臨床試験が実施されるようになってきている。それらを加味し、また実臨床での実績を鑑みたうえで（統括グループ・作成グループらによる会議での討論を通した同意形成を実施した）Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準じて（表 2）評価を行った。

表 2 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等による評価。
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，専門家の意見等による評価。

### 5-4. 推奨文の作成

エビデンスレベルを考慮したうえで、作成グループが推奨および推奨の強さを決定した。推奨の強さも Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠した（表 3）。

表 3 推奨の強さ

定義	推奨
実施することを強く推奨する	1
実施することを条件付きで推奨する	2
実施しないことを条件付きで推奨する	3
実施しないことを強く推奨する	4

#### 5-5. 推奨決定方法

パネル全体会議にて推奨文を報告し討論を実施した。討論の実施後、パネルメンバーが推奨文に対する同意の度合いを、まったく同意しない（1点）から強く同意する（9点）にて評価し、その理由とともに統括グループに報告。統括グループが推奨文を修正した。これを次回のパネル全体会議にかけることとして、この過程を計5回実施して同意形成を図った。最終的な同意度を各CQの項に記載した。推奨文の報告内容および討論の内容を「解説」として各CQの項にてまとめた。気道軟骨炎治療に関するEtD表は、厚生労働省研究班のホームページ（<https://www.marianna-u.ac.jp/rp/>）に提示する。

## 6. 疾患の臨床的特徴、疫学的特徴

### 6-1. 臨床的特徴

#### 6-1-1. 病態生理・臨床症状

再発性多発軟骨炎は、耳介軟骨、鼻軟骨、気道軟骨、関節軟骨等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とされる。このように症例ごとに多彩な臨床像を呈し、臨床経過においても個人差を強く認め治療や看護、介護を困難にする。

本邦での患者数はおよそ 500-700 人程度で、男女比はほぼ同数と推察されている(2)。罹患率も世界的にほぼ一定である。

臨床像では、耳介軟骨炎は 80%程度の患者で観察され(そのうち 80%程度が両側に出現する)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。短時間で消失する可能性もあるものの、耳介軟骨部分の炎症、耳介変形の存在、耳輪の肥厚等が代表的な症状となる。

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)。喘息様症状、嚔声や呼吸困難等を示す。

心血管障害(大動脈炎や動脈瘤等を中心に心臓弁膜症、心筋炎、心膜炎、不整脈、虚血性心疾患等、多彩である)や中枢神経障害(主には脳炎、髄膜炎、血管障害)も頻度が低いながらも予後の悪化に関連する。内耳障害(難聴、めまい)や眼合併症(強膜炎、上強膜炎、結膜炎)による聴覚、視覚障害も著しく生活レベルを損ねる。

主な臨床症状と累積頻度を表 4 にまとめる。

表 4 再発性多発軟骨炎における侵襲部位と主な臨床像および累積侵襲頻度

侵襲部位	付随した臨床像	フォローアップ中の累積頻度
耳介軟骨炎	同部位の腫脹・疼痛、変形	70 - 95%
鼻軟骨炎	鼻根部の腫脹・疼痛、鞍鼻	35 - 63%
胸肋軟骨	同部位の腫脹・疼痛、変形	44 - 65%
気道軟骨炎	喘息様症状、嚔声、呼吸困難、喉頭浮腫	21 - 56%
関節炎	多または単関節炎	39 - 85%
眼障害	上強膜炎、強膜炎、結膜炎、ぶどう膜炎	44 - 65%
内耳障害	めまい、難聴、耳鳴り	19 - 46%
皮膚障害	結節性紅斑、好中球性皮膚症、紫斑、潰瘍	13 - 46%
心血管障害	大動脈炎、動脈瘤、弁膜症、心筋炎	6 - 27%
中枢神経障害	脳炎、髄膜炎、血管障害	5 - 10%
骨髄異形成		2 - 9%

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、Matrix metalloproteinase-3（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）、患者の中でも気道病変保有症例で非保有症例に比較して高値である（6）。このように分子的な病態解明も行われつつあるが、大部分は原因不明のまま残され疾患特異的と認められる検査所見はない。現在使用されている診断基準は（表 5）、おもには臨床症状の有無によるもので、1970-80 年代に提唱されたものである（7, 8）。

表 5 再発性多発軟骨炎の診断基準

<p>McAdam の診断基準（1）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 両側性の耳介軟骨炎</li> <li>2. 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎</li> <li>3. 鼻軟骨炎</li> <li>4. 眼炎症</li> <li>5. 気道軟骨炎</li> <li>6. 聴覚障害、前庭機能障害</li> </ol> <p>病理学的診断とともに、上記のうち三つ以上が陽性であることをもって疾患の診断とすることが望ましい</p>
<p>Damiani の診断基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. McAdam の診断基準で 3 つ以上が陽性の場合、必ずしも組織学的な確認は必要ない</li> <li>2. McAdam の診断基準で 1 つ以上が陽性で、確定的な組織所見が得られる場合</li> <li>3. 軟骨炎が解剖学的に離れた 2 カ所以上で認められ、それらがグルココルチコイド/ダブソン治療に反応して改善する場合</li> </ol>
<p>Michet の診断基準（7, 8）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 主要基準：耳介軟骨炎、鼻軟骨炎、喉頭気管軟骨炎</li> <li>2. 副基準：眼炎症（結膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎、角膜炎）、難聴、前庭機能障害、血清反応陰性の多発性関節炎</li> </ol> <p>2 つの主要基準が陽性、または 1 つの主要基準と 2 つの副基準が陽性</p>

#### 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, 9-11）。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（12）。最終受診時には、耳介軟骨炎保有症例が約 50%、気道軟骨炎保有症例が 20%、耳介軟骨炎および気道軟骨炎の同時保有症例が 30%程度である。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）。

その他の臨床症状との関連については、研究班による症状の有無による相関検討の解析結果が存在する（12）。気道軟骨炎保有と耳介軟骨炎保有の間に強い負相関があるのは前述したとおりであるが、正相関は気道軟骨炎と鼻軟骨炎の間、および耳介軟骨炎と中枢神経障害／心血管障害との間に認めた。その他の内耳、関節、眼障害、皮膚障害、腎障害等は弱いながらも耳介軟骨炎の有無に正相関を認めた。すなわち、気道軟骨炎は再発性多発軟骨炎の中では、耳介軟骨炎以外の症状からも独立していることが推察される。

これらのことから、研究班ではサブグループ分類として、最終診察時に①耳介軟骨炎を合併せず気道軟骨炎のみ（気道群）、②気道軟骨炎を認めず耳介軟骨炎のみ（耳介群）、③双方合併（合併群）の 3 群に群別した（6）。その結果気道群・合併群には進行症例が多く、かつ鼻軟骨炎の合併が多い。耳介群には、眼障害と中枢神経障害の合併が多い。合併群では、長い罹病期間に加えて心血管障害が多く、かつ血清 MMP-3 が高い、等が判明した。

主な他国でのサブグループ分類は、フランスと米国で実施されている。フランスでは多重対応分析という方法で、①血液・心血管障害、②呼吸器合併症、③軽症症例の 3 群に分類した（9）。米国では潜在クラス分析という方法で、①耳介軟骨炎を含めた軟骨組織障害、②下部気道における障害、③軽症症例に分類している。このように、いずれも気道軟骨炎を中心に分類している。米国の解析では気道軟骨炎、ことに下部気道の病変においては潜在性の高さが指摘されており、診断の遅れと関連している（10）。

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（13）。

### 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（14）。VEXAS 合併患者の半数程度に軟骨炎を合併するため、再発性多発軟骨炎の鑑別において必須の疾患であり現在注目されている。

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、リンパ系細胞では起きにくい。

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、肺内炎症性細胞浸潤、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 50-60%程度の症例で軟骨炎が合併する(14-19)。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く、研究方法・対象によって異なっていると考えられるが 16-56%と報告されている。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、気道軟骨炎は極めて低頻度である。この原因は不明である。

再発性多発軟骨炎側からみた場合、VEXAS 症候群の頻度は患者全体のおおよそ 8%程度とされる(20)。

すでにフランスのグループによって VEXAS 症候群においても臨床症状に基づいてクラスター分析が行われており、軟骨炎は MDS、静脈血栓症とともに生命予後の一番悪い群に分類されている(17)。この分析では、全身症状や炎症所見が最も顕著な群の軟骨炎頻度は逆に低い。これらの所見の病態上の意義についての考察は、今後の研究に委ねられている。

#### 6-1-4. 鑑別診断

さまざまな疾患が考慮されるべきであるが、高頻度であるのは、耳介軟骨炎では感染性軟骨炎、鼻軟骨炎では多発血管炎性肉芽腫症(GPA)やサルコイドーシス、気道軟骨炎でも GPA や慢性閉塞性肺疾患等である。このほか、症例の 30%程度に自己免疫疾患の合併が認められる(1, 7)。

### 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(21)。治療法の改善によると考察されている。ただし、研究班による最も近年の疫学調査では低下所見がはっきりとせず、さらなる検討が必要である。

#### 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(10)。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。

#### 6-2-4 予後分析

研究班では前述のサブグループ分類を用いて、平均 4.7 年の経過分析と予後予測を実施した(3)。前述した気道群、耳介群、合併群の臨床分類を発症時

に当てはめると、気道群が約 2 割、耳介群が 6 割、残り 2 割はその他の臓器侵襲にて発症していた。

最多の発症時耳介群の予後は良好であったが、そのうちの 1/3 程度が気道軟骨炎を合併し、予後が悪化していた。

その他の臓器発症を多い方より記述すると、眼障害、内耳障害、関節炎、神経障害、鼻軟骨炎、皮膚障害となる。この発症形態では、病初期における再発性多発軟骨炎の診断が難しい症例が多いと推察される。

最終診察時の再発性多発軟骨炎患者は上記に示した 3 群にすべて含まれ、すなわちいずれの症例も経過にて耳介軟骨炎か、または気道軟骨炎を発症した。すなわち、その他の臓器発症の患者は全員気道軟骨炎か、または耳介軟骨炎を合併することとなり、予後もやや悪化の傾向にあった。また、少数例ながら関節炎にて発症した症例（全体の 3%）も、気道軟骨炎を伴う傾向にあった。

## 第 6 章 文献

1. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. 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; 4: 41.
4. Arnaud L, Mathian A, Haroche J, Gorochoff G, Amoura Z. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 90-5.
5. Sato T, Yamano Y, Tomaru U, et al. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol.* 2014; 24: 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; 97: e12837.
7. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne.* 2023; 44: 282-94.
8. Michet CJ, Jr., McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 104: 74-8.
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, Yudoh K, Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis: comment on the article by Dion et al. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 148-9.
13. de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, et al. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 102353.
14. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383:2628-38.
15. 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; 5: 3203-15.
16. 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; 80: 1057-61.
17. 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; 186: 564-74.
18. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96: 2653-9.
19. 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; 149: 432-439.e4.
20. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73: 1886-95.
21. 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.

## 7. CQ

### 7-1. 〈診断〉

#### 7-1-1. CQ：どの基準を用いて、診断すべきか？

##### 推奨文：

Damiani の診断基準の使用を提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 8.1）

##### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing Polychondritis」および「Diagnosis」の 2 語での検索を実施し、2000 年以降の英語論文かつ症例報告を除外すると、271 論文となった。そのうち総説は 139 論文、システマティックレビューは 11 論文である。CQ 評価に適すると判断されたのは 32 論文であり、スクリーニングの結果以下に 5 論文採用した。なお、表 5 に引用している診断基準を提案している論文（1-4）もあわせて以下に記載する。

##### 背景：

再発性多発軟骨炎は現在に至るまで、McAdam（1）、Damiani（2）、Michet（3、4）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（表 5）。1976 年の McAdam の診断基準を 1979 年に Damiani が臨床項目と組織所見を組み合わせることで拡張し、さらに 1986 年の Michet の基準では臨床症状のみとなっている。提案より半世紀近くが経過しており、様々な問題点も指摘されるようになっている。

代表的なものは、気道病変についての診断である。臨床的特徴の項でも述べたが気道病変は、再発性多発軟骨炎の多彩な臨床症状の中では孤立して存在していることが多く（5-7）、また潜在している場合もありその際には適切な診断・治療にいたるまでの時間が長くなる（7）。気道軟骨の存在部位の特徴より、症状が気管支喘息と似通う症例も多い。

逆に熱性の症状（発熱、倦怠感、体重減少）が強い場合、感染症やほかの炎症性疾患（8、VEXAS 症候群を含む）との鑑別が困難となることも想像される。

再発性多発軟骨炎の診断が容易な症状としては、メルクマールともなりうる耳介軟骨炎があげられることが多い。しかし、耳介軟骨炎が再発性多発軟骨炎発症ののちに消長することも多く、診断を複雑にする。本邦の疫学研究によると（9）、耳介軟骨炎かまたは気道軟骨炎以外の症状にて再発性多発軟骨炎を発症した症例では、多い方より眼合併症（おもに上強膜炎、強膜炎、結膜炎、ぶどう膜炎）、内耳障害（難聴、めまい）、単または多関節炎、神経合併症（脳炎、髄膜炎）、鼻軟骨炎、皮膚障害（結節性紅斑、好中球性皮膚症、紫斑病、潰瘍）等にて発症していた。このうち神経合併症と皮膚障害は診断基準に含まれておらず、早期の診断が極めて困難である。現時点では、侵襲臓器が少

数である等の診断困難例に対して、組織所見を診断基準に明記しておくことは正確性の点で重要であると推察する。また、多種のパラメータを用いた臨床研究の進展によって、必ずしも診断に組織所見を必要とされなくなっていることも十分に考えられる。

将来的には最大の予後因子である気道病変の特異性や潜在性を考慮すると、診断基準の見直しは不可避と考えられる。

#### 解説：

上記の研究結果を鑑みて、Damiani の診断基準の使用を推奨する。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（4）。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。

また、再発性多発軟骨炎が疑われる気道病変がみられている場合、前述しているように現状の診断基準にて対応できない症例が存在することは明らかである。臨床所見および検査、特に画像所見にて気道軟骨炎を認める症例には（7-2-2 項参照）、適切に関連する診療科および専門医にコンサルテーションをかけたうえで、後述する治療を検討する必要がある（7-3-1 項参照）。その際には、治療反応性確認および合併症対策のための余裕を持った検査の必要性を含めて、十分に患者/保護者の理解度・同意度を確認することを要する。

#### 文献

1. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 193-215.
2. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis--report of ten cases. *Laryngoscope*. 1979; 89(6 Pt 1): 929-46.
3. Michet CJ, Jr., McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 104: 74-8.
4. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023 Jun;44(6):282-294.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. Mertz P, Costedoat-Chalumeau N, Ferrada MA, et al. Relapsing polychondritis: clinical updates and new differential diagnoses. *Nat Rev Rheumatol*. 2024; 20: 347-60.
9. 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; 4: 41.

## 7-1-2. CQ：（特に耳介軟骨炎と気道軟骨炎）診断に生検は有用か？

### 推奨文

気道軟骨炎の生検は炎症を誘発するため危険であり、実施は回避することを推奨する。（エビデンスレベル C、推奨 4）また再発性多発軟骨炎の診断が困難である場合、専門家を交えて耳介軟骨生検の実施を検討することを提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2）（同意度 8.4）

### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、7-1-2 項同様に「Relapsing Polychondritis」および「Diagnosis」の 2 語での検索を実施して、CQ 評価に適すると判断された論文を抽出した。その結果評価に適すると判断されたものは 15 論文であり、スクリーニングの結果、以下に 5 論文採用した。

### 背景：

生検は McAdam の診断基準にて推奨されていることもあって、RP の診断の一環として広く用いられてきた。

典型的なヘマトキシリン・エオジン染色の病理所見としては、ごく初期の軟骨膜への遊走性細胞浸潤より炎症が開始される（1）。さらにその炎症が軟骨域に広がり、軟骨細胞の障害が生じ始めるとその好塩基性（青色）が減少して赤色が強くなる（2）。同時に特殊染色では、MMP3 や Cathepsin K が局在するようになり炎症を加速させていると推測されている。これらの所見は再発性多発軟骨炎の病理として特徴的と考えられている（2）。

しかし近年において疾患の認知度上昇と検査方法の発達を考慮すると、気道軟骨炎における生検においては、炎症惹起という観点より実施不可とすべきという考えが公表されるようになった（3、4）。

また、現在研究の継続中ではあるが、研究班の調べでは耳介軟骨の生検においては合併症をほとんど認めていない。病態の大部分が不明のまま残されている再発性多発軟骨炎においては、生検の可否については今後の研究に委ねる部分もあるものと推察する。

このように複雑な背景となるため、診断の重要性と生検の侵襲性に対する患者/保護者の理解・同意度の確認と、判断の柔軟性が重要と推察される。

### 解説：

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（3）（スクリーニングに関しては 7-2-2 項を参照）。特殊な病態ではあるが、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、合併症の報告は少ない。

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) (5)。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。

再発性多発軟骨炎は全身疾患であるため呼吸器病変、心疾患、中枢神経病変等の検索が望ましいが、特に両側耳介軟骨炎を認める例では全身検索を検討することが望ましい。

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(3)）。また、近年 PET-CT (6) や超音波 (7) の利用も報告されており、適切に耳鼻咽喉科へのコンサルテーションを図るべきである。

文献：

- 1 Kumakiri K, Sakamoto T, Karahashi T, et al. A case of relapsing polychondritis preceded by inner ear involvement. *Auris Nasus Larynx*. 2005; 32: 71-6.
2. Ouchi N, Uzuki M, Kamataki A, et al. Cartilage destruction is partly induced by the internal proteolytic enzymes and apoptotic phenomenon of chondrocytes in relapsing polychondritis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):730-7.
3. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023; 44: 282-94.
4. Mertz P, Costedoat-Chalumeau N, Ferrada MA, et al. Relapsing polychondritis: clinical updates and new differential diagnoses. *Nat Rev Rheumatol*. 2024; 20: 347-60.
5. 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; 4: 41.
6. 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; 37: 1931-5.
7. 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; 25: 201-9.



## 7-2. 〈検査〉

### 7-2-1. CQ：定期的な血液・臨床検査は有用か？

推奨文：

頻度は重症度・進行度によって異なるが、長期・定期的な血液・臨床検査（血算、一般生化学、胸部レントゲン写真、ECG）の実施を提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 8.5）

文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing Polychondritis」および「Management or assessment」での検索を実施し、2000 年以降の英語論文かつ症例報告を除外すると、109 論文となった。そのうち総説は 44 論文、システマティックレビューは 7 論文である。CQ 評価に適すると判断されたのは 15 論文であり、スクリーニングの結果以下に 4 論文採用した。必要と判断されたので、さらに文献 4 を追加した。

背景：

再発性多発軟骨炎は、一般的に慢性的に進行性の経過をたどる自己免疫性、または自己炎症性の疾患と考えられており、定期的な血液検査・一般検査は様々な面で有益と推察される。しかしながら、初期評価でも炎症所見を欠く症例は一定の割合で存在しており（1）、また医療従事者側、患者側のいずれからも活動性評価と実際の炎症所見の間には乖離がみられることには注意を要する（2、3）。

解説文：

初期評価には、全身性炎症反応と免疫学的評価（抗核抗体、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、MPO-または PR3-ANCA）は必要とされている（1）。

再発性多発軟骨炎は、おそらく多くの症例ではいわゆる炎症性疾患の範疇に含まれる病態を示しており、定期的な血液検査は有用と考えられる。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、γGTP、アルカリフォスファターゼが検討されるべきである。グルココルチコイド療法、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。

胸部レントゲン写真および ECG に関しては、心血管障害のスクリーニングに重要となる。心血管障害の検査に関する CQ（7-2-3 項）を参照のこと。

骨粗鬆症に関しては、「グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023」（日本骨代謝学会）（4）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。

また、VEXAS 症候群（6-1-3 項参照）のスクリーニング検査に関しては、50 歳以上の男性再発性多発軟骨炎患者のうち、

（1）MCV > 100 fL または、

（2）血小板数 < 20 万/ul

を満たす場合に実施することが推奨されている（5）。

（医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：検査実施における費用）

#### 文献

1. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. Rev Med Interne. 2023; 44: 282-94.
2. Rose E, Ferrada MA, Quinn KA, et al. Physician Global Assessment as a Disease Activity Measure for Relapsing Polychondritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022; 74: 1269-76.
3. Rose E, Ferrada MA, Quinn KA, et al. Discordance in patient and physician global assessment in relapsing polychondritis. Rheumatology (Oxford). 2022; 61: 2025-33.
4. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023 一般社団法人日本骨代謝学会 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会（委員長 田中良哉）2023 年 8 月. 南山堂
5. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic mutations in UBA1 define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. Arthritis Rheumatol. 2021; 73: 1886-95.

## 7-2-2. CQ：気道軟骨炎において定期的な臨床検査は有用か？

### 推奨文：

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、最低1回/年、さらに必要に応じて適宜実施することを提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 8.4）

PubMed を用いて、7-2-1 項同様に「Relapsing Polychondritis」および「Management or assessment」での検索を実施し、2000 年以降の英語論文かつ症例報告を除外すると、110 論文となった。そのうち総説は 41 論文、システマティックレビューは 6 論文である。CQ 評価に適すると判断されたのは 15 論文であり、スクリーニングの結果以下に 3 論文採用した。

さらに「Relapsing polychondritis」「PET CT」の検索では 2000 年以降で症例報告も含めて 62 論文抽出された。以下の 10 論文を採用した。

### 背景

呼吸器合併症の探索は、画像検査が中心となる。一般的に診断時には、明らかな呼吸器症状の有無を問わず CT 撮影を実施することが推奨されている

(1)。代表的な所見は、気管・気管支壁肥厚（石灰化を伴う場合あり）、気管・気管支壁狭窄、虚脱・エアトラッピングとなる。被ばくを最小限にする必要があるが、虚脱やエアトラッピングといった所見を検索するため呼気時の撮影も可能であれば実施することが望ましい(1)。

推奨文のように定期的な臨床検査としては定期的な呼吸機能検査が勧められているが、無症状の患者の初期の侵襲を検出することも可能と考えられる

(1)。気管支鏡での観察も進展時を含めて診断的価値は高いと考えられるが、技術の習熟が必要である(2)。現在も積極的に研究が行われており、これらの検査の標準化はこれからの課題と思われる。

### 解説文：

呼吸機能検査においては、無症状時より所見が出現する可能性が指摘されている(1)。1秒量(FEV1)、%FEV1、ピークフロー、FEF25-75等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、強制換気ゆえの呼吸不全の可能性の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(1)。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、検査頻度は重症度や進行速度によって判断すること(1)）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(3-10)と他部位の合併症(11, 12)のいずれにおいても極めて高い。

（医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：  
医療被爆量等の侵襲性、検査実施における費用）

## 文献

1. de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, et al. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 102353.
2. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne.* 2023; 44: 282-94.
3. 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; 52: 102-4.
4. Ogimoto T, Yoshida H, Mizuta M, et al. Relapsing polychondritis after treatment with PD-1 blockade. *Invest New Drugs.* 2022; 40: 389-91.
5. 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; 9: 2475-6.
6. Kaida H, Ishii K, Hanada S, et al. Incidental Case of Relapsing Polychondritis Detected by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2018; 43: 25-7.
7. Ikeda S, Arita M, Ikeo S, et al. Chronological assessment of airway lesions in relapsing polychondritis by positron emission tomography. *Intern Med.* 2015; 54: 1099-102.
8. 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; 53: 1482-90.
9. 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; 19: 104-5.
10. Sato M, Hiyama T, Abe T, et al. F-18 FDG PET/CT in relapsing polychondritis. *Ann Nucl Med.* 2010; 24: 687-90.
11. 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; 11: 956.
12. Kamada H, Takanami K, Toyama Y, et al. 18F-FDG PET/CT imaging of vasculitis complicated with relapsing polychondritis. *Clin Nucl Med.* 2020; 45: e327-8.

### 7-2-3. CQ：心血管障害において定期的な臨床検査は有用か？

#### 推奨文：

心血管障害においては潜在的な進行例を認めるため、聴診、ECG や胸部レントゲン写真、心エコー検査は早期診断に有用であることが報告されており、定期的な施行を提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 8.3）

#### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「cardiac」「vascular」「vasculitis」「infarction」「aneurysm」「aortitis」。英語での執筆および 2000 年以降に絞ると、289 論文となった。さらに症例報告を除外すると 142 論文となった。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 16 論文である。スクリーニングの結果 6 論文を採用した。既存のシステマティックレビューを 1 論文含む。

#### 背景：

近年の報告での心合併症の合併頻度は、フランスにおいて 27%（1）、中国では 24%（2）と報告されている。それに比較すると、本邦においては最終診察時において 7～8%程度と少ない（3）。

本邦の統計では、男性および高齢発症が多い（4）。中国でも高年齢と、発症時より 4 年以上の経過が危険因子としてあげられているが、性差は認められていない（2）。高齢発症の理由として考えられているものの筆頭が、無症候の頻度が高いことである（2、5）。大動脈弁不全、僧帽弁不全、心ブロック、心膜炎、心筋梗塞等が報告されているので注意を要する。

心合併症より頻度が低いものの（数%とされる）、大動脈炎、大動脈瘤が主要な病変となる大動脈の合併症も潜在性を認めるため、疑われる場合には積極的な検索が推奨されている（6）。

#### 解説文：

心合併症には潜在性があるため、一般的な聴診、ECG や胸部レントゲン写真、心エコー検査が、早期診断のための検査として勧められている（5）。診断時には、血管造影、CT、MRI が必要となることがある（7、8）。画像検査が唯一の診断方法となることが心血管合併症では多く、その後の経過においては、同様の 1 回/半年程度の何らかの画像検査の実施することを提案する（2、5）。

さらに希少な合併症である大動脈（あるいはその分枝）病変においては検査の標準化は困難な面もあるが、死亡率が高いためこちらに関しても積極的な画像検索が好ましい。特に心血管合併症がある症例では、再発防止のため大動脈全域でのスクリーニングの実施することが提案されている（6）。

（医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：医療被爆量等の侵襲性、検査実施における費用）

## 文献

1. 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.
2. Yin R, Zhao M, Xu D, et al. Relapsing polychondritis: focus on cardiac involvement. *Front Immunol*. 2023 Sep 12;14:1218475.
3. 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.
4. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 583-4.
5. Dib C, Moustafa SE, Mookadam M, et al. 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: 772-6.
6. Le Besnerais M, Arnaud L, Boutémy J, et al. Aortic involvement in relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2018; 85: 345-51.
7. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Large-vessel vasculitis affecting the aorta and its branches in relapsing polychondritis: Case series and systematic review of the literature. *J Rheumatol*. 2020; 47:1780-4.
8. Erdogan M, Esatoglu SN, Hatemi G, Hamuryudan V. Aortic involvement in relapsing polychondritis: case-based review. *Rheumatol Int*. 2021; 41:827-37.

#### 7-2-4. CQ：中枢神経障害において定期的な臨床検査は有用か？

##### 推奨文：

中枢神経障害は（記憶障害、失見当識、脳神経症状が多い）、進行性であることが多く画像を中心とした定期的な検査の施行を提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 7.9）

##### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「neurological」「encephalitis」「meningitis」「vasculitis」「cerebrovascular」「dementia」。英語での執筆および 2000 年以降に絞ると、253 論文となった。さらに症例報告を除外すると 108 論文となった。総論文は 67 論文、システマティックレビューは 5 論文である。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 9 論文である。スクリーニングの結果 7 論文を採用した。既存のシステマティックレビューを 1 論文含む。

##### 背景

中枢神経障害は、本邦では症例全体の約 12%（1）、フランスでも 12%（2）、中国からの報告では 5%（3）と多くはないが、他の免疫疾患同様に予後不良因子のひとつとなる。

再発性多発軟骨炎に伴う代表的な中枢神経障害は、いずれの国においても脳炎/髄膜炎であり、フランスでは脳神経障害や末梢神経障害（2）、本邦では動脈瘤を含めた脳血管障害の頻度がこれに続く（4）。

研究班の再発性多発軟骨炎の中枢神経障害における文献レビューによると（5）、合併時に最も多い症状は記憶障害、失見当識や意識レベルの低下といった精神障害が最多であり（76%）、頭痛（52%）、発熱（52%）も多く認める。

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（5、6）。具体的な進行例としては、高次脳・認知機能障害や歩行障害等が固定、またはさらに進展し死亡に至る場合等あげられる。定期的な検査を要するゆえんである。

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（7）。今後の推移を観察する必要がある。

さらに診断にあたって留意が必要であるのは、再発性多発軟骨炎発症と神経障害合併の順序である。本邦の調べでは中枢神経障害合併症例の約半数が再発性多発軟骨炎発症に先んじて神経障害をきたしている（5）。中国での再発性多発軟骨炎と脳炎/髄膜炎の合併症例をまとめたシステマティックレビューでは（3）、神経障害合併時に再発性多発軟骨炎の診断がついていた症例は 26%であったとしている。この臨床経過は適切な治療をかなり困難にしていると推察される。

解説文：

再発性多発軟骨炎の代表的な中枢神経障害である脳炎/髄膜炎の合併後においては、進行例や再発例を認めるため（治療の項でも触れる）画像検査を含めた注意深いフォローの実施を提案する。

前述のシステマティックレビューでは（8）、採用した 27 症例のうち 26 症例（96%）が耳介軟骨炎を伴っており、本邦の疫学所見と類似する。検査所見では MRI で脳実質病変の検出は 22/27 症例（81%）、髄液細胞増多 22/25 症例（88%）（500 個/ul 以上 32%、リンパ球優位 75%）の頻度で認められるとしている。したがって、これらの検査所見は診断・フォローに重要な価値を持つ可能性がある。

（医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：医療被爆量等の侵襲性、検査実施における費用）

## 文献

1. Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflamm Regen*. 2014; 34: 149-56.
2. 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.
3. 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.
4. Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: An epidemiological study. *Inflamm Regen*. 2014; 34: 206-8.
5. 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; 4: 41.
6. Kondo T, Fukuta M, Takemoto A, et al. 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; 76(3-4):361-8.
7. 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.
8. Zhang D, Shi J, Zhang X, et al. Relapsing polychondritis-associated meningoencephalitis initially presenting as seizure: a case report and literature review. *Front Neurol*. 2023 Nov 14; 14: 1265345.



### 7-3. 〈治療〉

#### 7-3-1. CQ：気道軟骨炎にグルココルチコイド・DMARDs（Disease modified anti rheumatic drug）は有用か？

##### 推奨文：

急性呼吸不全などの重篤な病態の改善を目的とした十分量のグルココルチコイド投与を推奨する。さらに、グルココルチコイド減量と再発抑制を目的に、DMARDs（免疫抑制薬もしくは分子標的薬）の利用を推奨する。（エビデンスレベル B、推奨 1、同意度 8.3）

##### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「bronchi」「trachea」「airway」「pulmonary」「respiratory」。英語での執筆および 2000 年以降に絞ると、329 論文となった。さらに症例報告を除外すると 136 論文となった。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 49 論文である。スクリーニングの結果 9 論文を採用した。既存のシステマティックレビューを 1 論文含む。

##### 背景：

呼吸器合併症は感染症や急性呼吸不全を惹起し生命予後を脅かすのみならず、長期にわたる後遺症を招くことも多い。前頸部痛、嚥声、吸気性喘鳴・呼吸困難は喉頭軟骨炎を、乾性咳嗽、胸骨後の痛み、呼気性喘鳴・呼吸困難は気道軟骨炎を示唆する（1）。

第 3 章でも記述したが、再発性多発軟骨炎の多種の症状のうち気道軟骨炎については、臨床経過や治療反応性において他の合併症と異なる可能性が世界的に指摘されるようになってきている（2-5）。治療においてはそのことをまず念頭に置くべきである。25 症例における 64 回の再発を検討した研究で、気道合併症、治療前の CRP（C-reactive protein）高値、プレドニゾン単独療法が再発と関連したと報告されており、極めて示唆的と考える（6）。

使用経験や迅速性からグルココルチコイド療法はこの重篤な合併症の中心的存在である（1）が、感染症やグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を考慮して、長期の高用量使用は避けなければならない。前述したように、プレドニゾン単独療法での高再発率や（6）、同様にプレドニゾン単独では外科的処置を認めたのに対して、メトトレキサートの併用下では処置率が低下しているとの疫学研究（7）の結果等からも DMARDs の使用は検討されるべきであろう。

それぞれの生物学的製剤の成績については解説の項で記述するが、いずれも一定のレベルにあり、本邦での研究においても生物学的製剤の使用の有無が生命予後に関連している可能性を提示しており（8）、今後のさらなる研究の必要性を提示している。

解説文：

グルココルチコイド療法の初期量（急性期）は、重症度と臨床経過に応じて少なくとも3週間はプレドニゾロン換算で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（1）。重症度に応じて、メチルプレドニゾロン点滴静注（250～1000 mg/日、1～3日間）を使用できる。また、吸入グルココルチコイド療法が効果をもつ可能性がある。

呼吸器、心血管および眼、内耳等の複数臓器に炎症が認められるときには、積極的なグルココルチコイド投与が必要となるが、比較的高用量のフォローとなることが多いので注意を要する。前述の再発性多発軟骨炎の再発を検討した論文では（6）、再発時のプレドニゾロン量の中央値が10 mgと報告している。

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グルココルチコイド療法と、シクロホスファミド静注の点滴静注投与（0.5～0.7 g/m<sup>2</sup>、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分子標的療法の追加を検討することが好ましい（8）。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（177人、247治療回）において（10）、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。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。また、生物学的製剤に焦点を当てた後ろ向き研究（41人、105治療回）（11）では、TNFα阻害薬全般とトシリズマブの気道病変への反応性が良好である。トシリズマブにおいては無効例の頻度が低いことも特徴としてあげられている。

慢性期になると治療反応性は低下するが、グルココルチコイド剤の減量のための分子標的療法が重要となる可能性がある。

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（可能であれば生検を同時に行う）を実施する。症状が軽度の症例にはグルココルチコイド剤と分子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（12, 13）。

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有意差をもって、インフリキシマブ、メトトレキサート、カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン、タクロリムス）の使用料が増加していることが報告されている（9）。

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, 10）。

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①ステントの移動・逸脱、②痰の貯留、③肉芽形成といった合併症が不可避であるので、ステントの適応に関しては抜去の必要性を含めた慎重な検討が必要である(8)。専門医へのコンサルトを要する。

(治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs使用における副作用、特に保険未収載であるDMARDsに対する費用(14、15))

文献：

1. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023; 44: 282-94.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Yoshida T, Yoshifuji H, Shirakashi M, et al. Risk factors for the recurrence of relapsing polychondritis. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24: 127.
7. 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.
8. Handa H, Ooka S, Shimizu J, Suzuki N, Mineshita M. Evaluation of airway involvement and treatment in patients with relapsing polychondritis. *Sci Rep*. 2023 May 23;13(1):8307.
9. 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.
10. Petitdemange A, Szejkowski C, Damian L, et al. Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40 Suppl 134: 81-5.

11. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, et al: Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1172-8.
12. 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: 1085-9.
13. 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; 7: 00170-2020.
14. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
15. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.

### 7-3-2. CQ：心血管障害に外科的処置は有用か？

#### 推奨文：

循環動態を保てない弁膜症や大動脈の構造異常に対して外科的処置実施を提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 8.2）

#### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、7-2-3 項同様に「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「cardiac」「vascular」「vasculitis」「infarction」「aneurysm」「aortitis」。英語での執筆および 2000 年以降に絞ると、289 論文となった。さらに症例報告を除外すると 142 論文となった。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 15 論文である。スクリーニングの結果 10 論文を採用した。

#### 背景：

心血管障害の合併頻度は、本邦においては最終診察時において 7～8%程度であり、諸外国の報告（1/4 程度とするものが多い（1））に比較すると少ないがやや増加傾向にある（2）。疫学的には男性に多く、さらに高齢になり合併している（3）。これは、心血管障害においては、再発性多発軟骨炎診断の数年後に合併すること多いことが理由の一つとして考えられる（1、4、5）。すなわち無症候であることが多い（1）。

心合併症は弁膜症が中心となる（6）。最も一般的な病変は大動脈弁閉鎖不全症であり、通常、大動脈基部・弁輪の拡張に関連する。次に頻度上問題になるものは僧帽弁不全である。

心合併症に対する外科的処置の報告としては、米国での 33 症例の報告が存在している（1）。処置理由の頻度は、大動脈弁不全が 96%、大動脈基部疾患が 68%、僧帽弁不全が 24%であり、処置の大半が弁置換であった。

フランスの 142 症例の疫学調査では、全体の 27%に心合併症を認め、その内訳は大動脈弁不全（66%）、大動脈弁輪拡張症（37%）、僧帽弁不全（48%）、伝導障害・不整脈（34%）となっている。伝導異常は主に房室伝導障害と報告されている（6）。

数%程度とさらに稀ではあるが大動脈およびその周辺の大血管の病変も再発性多発軟骨炎に特徴的な病変ととらえられている（7）。大動脈炎、大動脈瘤が多く、部位としては胸部、腹部の順となる。

MAGIC 症候群（Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage syndrome）は、再発性多発軟骨炎とベーチェット病の双方の診断基準を満たす疾患概念であるが、大動脈炎やレイノー現象の頻度が高いので注意を要する（8）。

本邦の疫学調査では頻度の高い心合併症としては、心筋梗塞・不安定狭心症（心合併症保有患者のうち 17%）、弁膜症（14%）、大動脈瘤・大動脈炎（9%）が認められた（3）。このように心合併症それぞれの頻度もやや欧米と傾向が異なり、再発性多発軟骨炎との関連に関しては、さらなる検討を要するものと思われる。

深部静脈血栓症は症例の4～10%に認め、特に VEXAS 症候群（6-1-3 項参照）において疾患を複雑にすることがある（6）。

解説文：

急性期・重症と考えられる場合、一般的な内科的治療はメチルプレドニゾロンの大量投与（250～1000 mg/日で1～3日間）と免疫抑制剤および/または分子標的療法との併用、その後の高用量グルココルチコイド療法（プレドニゾン 1 mg/kg/日で60～70 mg/日を超えない）の使用を検討することとなる（6、9）。

外科的処置が必要となる症例が存在する（1、4、10）。その処置による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。周術期死亡が3割程度みられるが、おおよそ1年以上の生存が確認される症例も約半数程度となる（1）。

主な外科処置合併症は、人工弁剥離を含めた急性弁機能不全である（1）。術後合併症は、術後のグルココルチコ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（1）。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（10）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（4）。大動脈病変の遠心部検索や十分な麻酔評価等、可能な限り綿密な介入とすべきである。上行大動脈病変や、弁機能不全が認められる場合には、感染性心膜炎を除外する。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs 使用における副作用、特に保険未収載である DMARDs に対する費用（11、12）、処置の緊急性と合併症、考え得る合併症対策と、それを含めた費用）

文献：

1. 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: 772-6.
2. 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.
3. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. Rheumatology (Oxford). 2016; 55: 583-4.
4. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Large-vessel vasculitis affecting the aorta and its branches in relapsing polychondritis: Case series and systematic review of the literature. J Rheumatol. 2020; 47:1780-4.
5. Yin R, Zhao M, Xu D, et al. Relapsing polychondritis: focus on cardiac involvement. Front Immunol. 2023; 14: 1218475.

6. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023; 44: 282-94.
7. Le Besnerais M, Arnaud L, Bout  my J, et al. Aortic involvement in relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2018; 85: 345-51.
8. Luo Y, Bolek EC, Quinn KA, et al. A prospective observational cohort study and systematic review of 40 patients with mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2022; 52: 151924.
9. Mertz P, Sparks J, Kobrin D, et al. Relapsing polychondritis: Best Practice & Clinical Rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023; 37: 101867.
10. Erdogan M, Esatoglu SN, Hatemi G, Hamuryudan V. Aortic involvement in relapsing polychondritis: case-based review. *Rheumatol Int*. 2021; 41:827-37.
11. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
12. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024

### 7-3-3. CQ：中枢神経障害にグルココルチコイド・DMARDsは有用か？

推奨文：中枢神経障害に対してグルココルチコイドの使用を提案する。そのうえで、再発予防のためにDMARDs（免疫抑制薬もしくは分子標的薬）使用を提案する。（エビデンスレベルC、推奨2、同意度8.0）

#### 文献抽出過程：

PubMedを用いて、7-2-4項同様に「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「neurological」「encephalitis」「meningitis」

「vasculitis」「cerebrovascular」「dementia」。英語での執筆および2000年以降に絞ると、253論文となった。さらに症例報告を除外すると108論文となった。総論文数は67論文、システマティックレビューは5論文である。

このうち本CQ評価に適すると判断されたのは9論文である。スクリーニングの結果2論文を採用した。また、文献的な症例集積を実施している症例報告を本邦より3論文、中国より1論文、米国より1論文採用した。

#### 背景

再発性多発軟骨炎のうち中枢神経障害合併例の治療報告のほとんどは症例報告論文となる。急性期の治療としては高用量グルココルチコイド療法が一般的である。実際に初期治療の効果としてグルココルチコイド療法への反応性は61-82%の症例で観察されており（1-4）、良好といえる範囲と思われる。

しかしながら、不応例および再発例を少なからず（21-41%）認めており、注意深いフォローが必要となる（1-5）。

#### 解説文：

症例報告または症例集積のレベルであるが（6）、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ことが多い）は26%であり、グルココルチコイド療法の反応性はある程度認められている。

DMARDsでの改善例も多く報告されている。メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミドのほか、インフリキシマブの報告が多い（1-5）。グルココルチコイド減量効果の使用も試みられているが、多剤使用下での進行例も少なからず観察されている。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs使用における副作用、特に保険未収載であるDMARDsに対する費用（7、8））

#### 文献

1. Kondo T, Fukuta M, Takemoto A, et al. 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; 76(3-4): 361-8.
2. Wang ZJ, Pu CQ, Wang ZJ, et al. Meningoencephalitis or meningitis in relapsing polychondritis: four case reports and a literature review. J Clin Neurosci. 2011; 18: 1608-15.
  3. Tsai M, Hu M, Zussman J, et al. Relapsing polychondritis with meningoencephalitis. Cutis. 2017; 99: 43-6.
  4. Yokota K, Tachibana H, Miyake A, et al. Relapsing Polychondritis and Aseptic Meningoencephalitis. Intern Med. 2023; 62: 481-6.
  5. Nara M, Komatsuda A, Togashi M, Wakui H. Relapsing polychondritis with encephalitis: a case report and literature review. Intern Med. 2015; 54:231-4.
  6. 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; 4: 41.
  7. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
  8. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.

#### 7-3-4. CQ：眼障害にグルココルチコイド・DMARDsは有用か？

推奨文：強膜炎、潰瘍性角膜炎、後部ぶどう膜炎、網膜血管炎といった炎症性眼症状の活動期の管理においては、全身性グルココルチコイドと、臨床症状に応じたDMARDs（免疫抑制薬もしくは分子標的薬）の投与を推奨する。（エビデンスレベルC、推奨1、8.4）。

#### 文献抽出過程：

PubMedを用いて、「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「eye」「ophthalmic」「ocular」「conjunctivitis」「scleritis」「uveitis」。英語での執筆および2000年以降に絞ると、207論文となった。さらに症例報告を除外すると91論文となった。総論文数は51論文、システマティックレビューは5論文である。

このうち本CQ評価に適すると判断されたのは11論文である。スクリーニングの結果2論文を採用した。また、ガイドラインの背景および臨床的特徴の項作成時の文献検索より、眼治療の項に相当と考えられる2論文を採用した。

#### 背景：

眼炎症の発生も頻度が高い（44から65%、表4）。2023年の文献検索論文によると（n=698）、最も一般的な病変は強膜炎（32%、両側が片側の2倍以上）、上強膜炎（31%）であり、ぶどう膜炎（23%）、結膜炎（17%）、角膜炎（11%）と続く（1）。強膜炎はほとんどの場合は前部強膜炎であり（1, 2）、強膜軟化症や、さらに壊死性病態より穿孔をきたす場合がある。周辺部角膜潰瘍も観察される（2）。

MAGIC症候群（Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage syndrome）は、再発性多発軟骨炎とベーチェット病の双方の診断基準を満たす疾患概念であるが、ぶどう膜炎や網膜血管炎等の眼障害の頻度が高いので注意を要する（3）。

#### 解説文：

重症度が低く、強膜炎の兆候もない上強膜炎では、NSAIDsによる治療のみでも効果が期待できる（4）。

強膜炎、潰瘍性角膜炎、後部ぶどう膜炎、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せられた局所治療に基づいて行われる（2、4）。重度の強膜炎には、高用量の全身性グルココルチコ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（2、4）。

生物学的製剤に関しては41症例の後ろ向き・6カ月の観察で、眼障害に対して70%の使用にて反応がみられたとしている（インフリキシマブ、アダリムマブ、トシリズマブ、アナキンラ、リツキシマブを使用）（5）。また、再発性多発軟骨炎に伴う壊死性強膜炎・潰瘍性角膜炎の10症例の報告では、グルコ

コルチコイドの他にシクロホスファミド、インフリキシマブ、シクロスポリン等での成功例が述べられている（6）。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs 使用における副作用、特に保険未収載である DMARDs に対する費用（7、8））

#### 文献

1. Gallagher K, Al-Janabi A, Wang A. The ocular manifestations of relapsing polychondritis. *Int Ophthalmol*. 2023; 43: 2633-41.
2. Fukuda K, Mizobuchi T, Nakajima I, et al. Ocular Involvement in Relapsing Polychondritis. *J Clin Med*. 2021; 10: 4970.
3. Luo Y, Bolek EC, Quinn KA, et al. A prospective observational cohort study and systematic review of 40 patients with mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2022; 52: 151924.
4. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023; 44: 282-94.
5. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1172-8.
6. Damian L, Pamfil C, Bucşa C, et al. Rare within rare. Necrotising scleritis and peripheral ulcerative keratitis: eye-threatening complications of relapsing polychondritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022; 40 Suppl 134(5): 86-92.
7. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
8. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.

### 7-3-5. CQ：内耳障害にグルココルチコイド・DMARDsは有用か？

推奨文：めまい、耳鳴り、難聴といった内耳症状の活動期の管理においては、早期のグルココルチコイド投与を提案する。グルココルチコイド減量困難例や難治例に対してDMARDs併用を提案する（エビデンスレベルC、推奨2、同意度8.3）

#### 文献抽出過程：

PubMedを用いて、「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「inner ear」「tinnitus」「vertigo」「hearing loss」。英語での執筆および2000年以降に絞ると、65論文となった。さらに症例報告を除くと27論文であった。総論文数は11論文、システマティックレビューは0論文である。

このうち本CQ評価に適すると判断されたのは11論文である。スクリーニングの結果2論文を採用した。また、ガイドラインの背景および臨床的特徴の項作成時の文献検索より、内耳障害治療の項に相当と考えられる2論文を採用した。

#### 背景：

内耳障害は19～46%の症例で見られる（表4）。感音性難聴は、通常、突然の片側性または両側性難聴として現れる最も一般的なものであり、緊急的な治療を要する（1）。それは蝸牛障害に関連しており、一般的に高音域での強い障害が観察される。急性前庭症候群（急性の眼振、回転性めまい、自律神経症状等で発症）は、蝸牛障害に関連する場合もあれば、単独で発生する場合もある。

伝音性難聴は、耳介軟骨炎に続発する外耳道の狭窄や、耳管の損傷に続発する滲出性中耳炎等のさまざまなメカニズムで発生する可能性もある。研究班の2009年の疫学調査での耳介軟骨炎と内耳障害の発生頻度に関しては、耳介軟骨炎のみが56%、内耳障害のみが4.1%、双方の合併が40%であり、2019年の調査では同じく63%、3.2%、33%となっている。

#### 解説文：

内耳障害の急性期には、早期より十分量のグルココルチコイドを使用することが推奨されている（2、3）。症例集積のレベルではあるが、プレドニゾン1mg/kg/日以下の量にて反応があるとする報告が多い（1、4）。難治例に関してはグルココルチコイドの減量等を目的に、エビデンスは明らかではないもののDMARDsの使用を検討すべきと推察する。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs使用における副作用、特に保険未収載であるDMARDsに対する費用（5、6））

文献：

1. Bachor E, Blevins NH, Karmody C, et al. Otologic manifestations of relapsing polychondritis. Review of literature and report of nine cases. *Auris Nasus Larynx*. 2006; 33: 135-41.
2. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023; 44: 282-94.
3. Mertz P, Sparks J, Kobrin D, et al. Relapsing polychondritis: Best Practice & Clinical Rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023; 37: 101867.
4. Yetiser S, Inal A, Taser M, et al. Otolaryngological aspects of relapsing polychondritis: course and outcome. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2001;122(3):195-200.
5. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
6. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.

### 7-3-6. CQ：皮膚障害にグルココルチコイド・DMARDsは有用か？

推奨文：局所治療とともに、頻発する合併疾患（ベーチェット病、VEXAS 症候群等）を考慮したグルココルチコイド・DMARDs 使用を提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 7.9）

#### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「skin」「cutaneous」「dermatitis」。英語での執筆および 2000 年以降に絞ると、119 論文となった。さらに症例報告を除くと 67 論文であった。総論文数は 35 論文、システマティックレビューは 2 論文である。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 21 論文である。スクリーニングの結果 2 論文を採用した。また、ガイドラインの背景および臨床的特徴の項作成時の文献検索より、この CQ の項に適当と考えられる 1 論文を採用した。

#### 背景：

報告されている皮膚症状の頻度は 13～46%である（表 4）。最も頻度の高い病変は、下肢の結節と血管性紫斑である。研究班の 2009 年の調査によると、皮膚障害保有症例は患者全体の 14%であった。最も多く観察された皮膚病変は、結節性・環状紅斑で皮膚障害保有症例の 45%、次は 15%で口腔・陰部潰瘍であった（1）。以下、3-6%の頻度でスィート病、四肢の丘疹、皮膚潰瘍、紫斑、脂肪織炎、皮膚血管炎、蜂窩織炎、毛嚢炎様皮疹、乾癬と多種の皮膚障害が観察されている。多様な皮膚症状が診断基準への組み込みを困難にしている（2）。

この皮膚障害を合併した再発性多発軟骨炎患者の、その他の合併症を解析してみると MDS 合併例（皮膚障害保有症例の 15%）、ベーチェット病合併例（15%）、深部静脈血栓症合併例（6%）、血管炎症候群合併例（3%）では皮膚障害保有率は 100%であった。

皮膚症状保有症例においては、ベーチェット病との合併による「MAGIC 症候群」（3）、MDS の合併に関しては「VEXAS 症候群」（6-1-3 項参照）と呼ばれる疾患概念に当てはまる患者が多いものと推察する。

皮膚病理では、一般に白血球破碎性血管炎を示し、まれに好中球浸潤または中隔脂肪織炎を示す（2）。好中球浸潤に関しては VEXAS 症候群に対する鑑別の必要性を推察させる（6-1-3 項参照）。

#### 解説文：

再発性多発軟骨炎の疾患活動性指標においては（4）、活動性の項目における皮膚障害には紫斑が含まれているのみで反映度は低い。患者の Quality of life に関しては、多彩な皮膚障害がさまざまなインパクトを及ぼしているのは容易に想像される。コンサルトによって適切な局所治療を実施すべきである。丘疹

性皮膚病変を認めた RP の 10 症例をまとめた論文では、経口グルココルチコイドに対して良好な反応性が観察されているが、4 症例が再発し 5 症例が死亡している（うち 4 症例が、血液疾患-感染症が直接死因）（5）

背景の項にて指摘したように、再発性多発軟骨炎を含めた合併症においては皮膚障害が予後規定因子となっている場合を認めるので（MAGIC 症候群や VEXAS 症候群）、その評価と治療に留意すべきである。すなわち他の自己免疫疾患同様ではあるが、自己免疫・悪性疾患の合併が治療上重要となる（2, 6）。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs 使用における副作用、特に保険未収載である DMARDs に対する費用（7、8））

#### 文献：

1. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, et al. Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications. Clin Rheumatol. 2016; 35: 781-3.
2. Francès C, el Rassi R, Laporte JL, et al. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. Medicine (Baltimore). 2001; 80: 173-9.
3. Luo Y, Bolek EC, Quinn KA, et al. A prospective observational cohort study and systematic review of 40 patients with mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2022; 52: 151924.
4. 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: 204-9.
5. Tronquoy AF, de Quatrebarbes J, Picard D, et al. Papular and annular fixed urticarial eruption: a characteristic skin manifestation in patients with relapsing polychondritis. J Am Acad Dermatol. 2011; 65: 1161-6.
6. Cohen PR. Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. Int J Dermatol. 2006; 45: 70-80.
7. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
8. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.

7-3-7. CQ：再発性多発軟骨炎における骨髓異形成症候群（MDS）合併例にグルコルチコイドは有用か？

推奨文：MDSを合併した再発性多発軟骨炎症例には、全身性のグルコルチコイド療法の実施を提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 7.6）

文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing polychondritis」と「Myelodysplastic syndrome」「VEXAS」にて検索した。英語での執筆で 2000 年以降の論文に絞ると、88 論文となった。うち総論文献は 25 論文、システマティックレビューは 1 論文である。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 6 論文である。スクリーニングの結果 3 論文を採用した。また、また、ガイドラインの背景および臨床的特徴の項作成時の文献検索より、MDS 治療の項に適当と考えられる 5 論文を採用した。

背景：

MDS はフランスの解析にて、再発性多発軟骨炎にて心血管合併症とともに一つのサブグループを形成しており、そのグループの生命予後が悪いと 2016 年に報告された（1）。VEXAS 症候群の発見後、同サブグループに VEXAS 症候群の合併例が多い可能性が指摘されるようになった。実際に、VEXAS 症候群の第 1 報では患者の 64%に軟骨炎がみられ（2）、またその続報では再発性多発軟骨炎患者内で疾患特異的な遺伝子異常が 8%程度に観察されたとしている（3）。

しかしながら、その後の検討では必ずしも VEXAS 症候群内の軟骨炎合併頻度は高くなく（4-7）、最近行われた 163,096 のデータベースより同遺伝子異常を持つ 11 サンプルの表現型をまとめた報告では、軟骨炎は認められなかった（8）。

欧米の研究では、再発性多発軟骨炎側（1）、VEXAS 症候群側（5）の双方から観察しても MDS が予後不良因子となるが、MDS そのものは IPSS-R（国際予後判定システム）にて低リスク群の範疇に分類され、白血病等への進行が少ないことが報告されている（4）。

本邦でも現在までのところ MDS 合併再発性多発軟骨炎の予後はそれほど悪くない。皮膚障害治療の前項（7-3-6 項）にて記述したが、再発性多発軟骨炎での MDS は皮膚障害と合併することが多い。本邦全国疫学調査（平均観察期間 4.7 年）を皮膚障害よりまとめた研究では、MDS 合併患者 5 症例のうち死亡は 1 例であった（9）。

さらに最近の VEXAS 症候群合併 MDS 7 症例（うち 5 症例が再発性多発軟骨炎を合併）をまとめた報告でも、全例 IPSS-R 低値でステロイド反応性が良好であることが述べられている（10）。

再発性多発軟骨炎における MDS 治療の特徴については、今後の研究を待つ必要がある。



解説文：

全身性のグルココルチコイド療法は、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（1）。グルココルチコイド依存性となり、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分子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（1）。

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 を考慮して、専門医間で議論する必要がある。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs・低メチル化剤等の使用における副作用、特に保険未収載である DMARDs に対する費用（12、13））

## 文献

1. 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.
2. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383:2628-38.
3. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73: 1886-95.
4. 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; 5: 3203-15.
5. 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; 186: 564-74.
6. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96: 2653-9.
7. 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; 149: 432-439.e4.
8. Beck DB, Bodian DL, Shah V, et al. Estimated prevalence and clinical manifestations of UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. *JAMA*. 2023; 329: 318-24.
9. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, et al. Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications. *Clin Rheumatol*. 2016; 35: 781-3.

10. Kunitomo H, Miura A, Maeda A, et al. Clinical and genetic features of Japanese cases of MDS associated with VEXAS syndrome. *Int J Hematol*. 2023; 118: 494-502.
11. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023; 44: 282-94.
12. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
13. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.

### 7-3-8. CQ：腎障害にグルココルチコイドは有用か？

推奨文：組織所見評価に基づき効果反応性を考慮したうえで、グルココルチコイド・免疫抑制剤等にて治療することを提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 7.9）

#### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「kidney」「renal」。2000 年以降および英語での執筆に絞ると、30 論文となった。うち総論文献は 11 論文、システマティックレビューは 0 論文である。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 6 論文である。スクリーニングの結果 2 論文を採用した。

#### 背景：

本邦での腎障害合併頻度は、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。

文献的検索では 2000 年以前のもものがほとんどで、血管炎等の他の免疫疾患の合併症例が多く含まれているものと考えられる（1）。組織学的には増殖性腎炎（IgA 沈着例含む）、巣状糸球体硬化症、半月体形成性腎炎が観察されている（1、2）。

上記の論文抽出にて、本邦から再発性多発軟骨炎と IgG4 関連疾患との合併症例の報告が認められる（3）。

#### 解説文：

症例集積のレベルであるが、グルココルチコイド単独（プレドニゾロン 30～60 mg/日）かまたは免疫抑制剤との併用において、治療反応性の見られる腎障害が報告されている（1、2）。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs の使用における副作用、特に保険未収載である DMARDs に対する費用（4、5））

#### 文献

1. Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, et al. Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine (Baltimore)*. 1987; 66: 202-17.
2. Dalal BI, Wallace AC, Slinger RP. IgA nephropathy in relapsing polychondritis. *Pathology*. 1988; 20: 85-9.
3. Yamasue M, Nureki S, Matsumoto H, et al. Corticosteroid Therapy for a Patient with Relapsing Polychondritis Complicated by IgG4-Related Disease. *Tohoku J Exp Med*. 2016; 239: 223-30.
4. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.

5. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.

### 7-3-9. CQ：関節炎にグルココルチコイド・DMARDsは有用か？

推奨文：グルココルチコイドに加えて、DMARDs（免疫抑制剤または分子標的薬）、コルヒチンの併用を推奨する。（エビデンスレベル C、推奨 1、同意度 8.2）

#### 文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing polychondritis」と次の用語を組にして検索した。「auricular」「arthritis」「joint」。英語での執筆および 2000 年以降に絞ると、341 論文となった。さらに症例報告を除外すると 166 論文となった。総論文献は 87 論文、システマティックレビューは 6 論文である。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 10 論文である。スクリーニングの結果 2 論文を採用した。

#### 背景：

関節の損傷は非常に一般的である（52～85%）（1）。病初期に観察された場合、多くの鑑別診断が必要となる。本邦からの報告では、全体の 3.5%

（8/229 人）が明らかな耳介軟骨炎または気道軟骨炎の発症以前に関節炎の発症がみられている（2）。はっきりとした因果関係は不明ではあるが、その発症形式の患者全員が、その後の経過にて気道軟骨炎を合併しており、注意が必要と推察される。

再発性多発軟骨炎では、多関節炎または少数関節型関節炎、あるいは移動性ある急性または亜急性関節炎の形で出現する（3）。これは通常非対称であり、大小の関節ともに炎症を起こし得る。障害は通常、侵襲性でも変形性でもない。軸性症状の存在は、関連する脊椎関節炎の存在を示唆する。

#### 解説文：

再発性の症例においては NSAIDs や鎮痛薬に加えて、全身性のグルココルチコイド投与もしばしば実施される（3）。グルココルチコイドは、初期量・維持量ともに可能な限り低用量が試みられる。例えば、成人では数日間のプレドニゾロンの 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、足首等）が役立つ場合がある。

コルヒチン（腎不全、高齢、または注意すべき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、過用量での重度の毒性を認めるため、マクロライドとプリスチナマイシン（本邦未承認）との併用は禁忌である（3）。

多くの患者にて必要となることが一般的である長期のグルココルチコイド療法においては、減量を考慮せずにプレドニゾロン 5～7.5 mg/日を超えて長期に

わたくしは処方されるべきではない。グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の予防は、「日本骨代謝学会」等の推奨に従って実施する必要がある（4）。

グルココルチコイド療法が頻回となる場合、グルココルチコイド依存性が確認される場合や、NSAIDs またはグルココルチコ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、分子標的療法（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。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、関節炎には適応されない。

米国では、再発性多発軟骨炎の中で生物学的製剤と JAK 阻害剤の使用対応が多い症状に、呼吸器症状とともに関節炎があげられており、難治例の存在に注意を要する（5）。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs の使用における副作用、特に保険未収載である DMARDs に対する費用（6、7））

## 文献

1. 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.
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; 4: 41.
3. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023; 44: 282-94.
4. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023 一般社団法人日本骨代謝学会 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会（委員長 田中良哉）2023 年 8 月. 南山堂
5. Yang R, Rennie R, Kaitlin Q, et al. Clinical manifestations and immunomodulatory treatment in patients with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 75: 5088-90.
6. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
7. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.

7-3-10. CQ：耳介軟骨炎・鼻軟骨炎にはグルココルチコイド・DMARDsは有用か？

推奨文：短期的グルココルチコイドを推奨する。グルココルチコイド不応例や減量困難例に対してDMARDsやコルヒチンの併用を提案する（エビデンスレベルC、推奨2、同意度8.2）

文献抽出過程：

PubMedを用いて、「Relapsing polychondritis」と「auricular or nasal」を組にして検索した。そのうち英語論文でかつ2000年以降に絞ると288論文となった。症例報告を除外すると97論文となった。総論文数は58論文、システマティックレビューは3論文である。

このうち本CQ評価に適すると判断されたのは21論文である。スクリーニングの結果11論文を採用した。

背景：

本邦の疫学調査では、耳介軟骨炎の存在にて再発性多発軟骨炎の診断が行われている患者は全体の約60%程度である（1）。そのうち2/3程度は平均5年弱の期間後の最終診察時にも気管軟骨炎を合併しておらず、予後が良い。逆に1/3の症例は気管軟骨炎を合併して生命予後が悪化する。予防的観点も含めて、注意を要する点と思われる。

Physician Global Assessment（PGA）を用いて再発性多発軟骨炎の臨床経過を研究した論文では、治療介入以外に明らかな「再発性」の変化を認めず、患者全般の観察からは慢性的な経過が多いことを示している（2）。耳介軟骨炎でも活動性の継続が観察されるときには、進展の危険性をもつものと推察される。

また鼻軟骨炎に関しては、本邦の疫学調査となるが気道軟骨炎との間に共存しやすいという計算結果が示されている（3、4）。フランスではこの結果は得られていないが、注意を要する点と推察する。

解説文：

この部位の発作は、NSAIDsと鎮痛薬で治療されるが、短期間の全身性グルココルチコイド療法もしばしば用いられる（5）。例えば、成人ではプレドニゾン0.5～1 mg/kg/日（60～70 mg/日を越えない）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。グルココルチコ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メトトレキサートといった疾患修飾薬が考慮される。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDsの使用における副作用、特に保険未収載であるDMARDsに対する費用（6、7））

## 文献

1. 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; 4: 41.
2. Rose E, Ferrada MA, Quinn KA, et al. Physician Global Assessment as a Disease Activity Measure for Relapsing Polychondritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022; 74: 1269-76.
3. 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.
4. 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: 148-9.
5. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023; 44: 282-94.
6. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
7. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.



7-3-11. CQ : VEXAS 症候群合併再発性多発軟骨炎においては、治療上非合併再発性多発軟骨炎に比較して特別な留意事項が存在するか？

推奨文：低分子化合物（トファチニブやルキシソリチニブ等の JAK 阻害剤）やアザシチジン等の低メチル化剤の有効性が報告されつつある。インフォームドコンセントを含め集約的態勢を整えたうえで、難治例での使用を提案する。（エビデンスレベル C、推奨 2、同意度 7.8）

文献抽出過程：

PubMed を用いて、「Relapsing polychondritis」と「VEXAS」を組にして検索した。2000 以降でかつ英語論文に限ると 43 論文であった。さらに症例報告を除外すると 30 論文となった。総論文数は 17 論文、システマティックレビューは 1 論文である。

このうち本 CQ 評価に適すると判断されたのは 21 論文である。スクリーニングの結果 11 論文を採用した。

背景：

疾患概要については、6-1-3 項 VEXAS 症候群（P11）を参照のこと。

前述しているが、再発性多発軟骨炎にて VEXAS 症候群を合併している頻度はおよそ 8%程度であり（1）、VEXAS 症候群患者にて軟骨炎を合併する頻度はおよそ 50-60%とされている（2-7）。

再発性多発軟骨炎側から観察して、VEXAS 症候群保有の有無にて臨床像を観察した報告が 2 論文存在している。1 報は米国からで（1）、VEXAS 症候群保有の再発性多発軟骨炎患者の特徴としては、全員男性、発症時 45 歳以上、臨床像として発熱、耳介軟骨炎、皮膚障害、深部静脈血栓症、肺内炎症性細胞浸潤を持っていることがあげられている。気道軟骨炎および肋軟骨炎は合併していない。また、有意に死亡率が高く、急性期蛋白の上昇、大球性貧血、血小板減少、リンパ球減少、多発性骨髄腫、MDS 等の血液所見の異常が高頻度であることがあげられている。

他の 1 報はフランスからであるが（8）ほぼ同様の報告で、VEXAS 症候群保有再発性多発軟骨炎患者の臨床像の特徴として、男性、高齢、発熱、皮膚障害、眼障害、肺内炎症性細胞浸潤、心障害、急性期蛋白上昇、MDS（群の 75%が発症）が記載されている。

同じくフランスのグループによって VEXAS 症候群での群別研究が実施されており、次の 3 群に区別している（9）。1 群：軽症で全身症状が弱い。2 群：軟骨炎、心障害、消化器障害（腹痛、下痢、消化管穿孔等）、肺炎症性細胞浸潤の頻度が高く、高死亡率。3 群：高齢で皮膚障害が特徴的。

全集団での死亡原因としては、感染症、MDS の進展、心血管合併症があげられている（9）。

解説文：

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。そのため、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（3, 5）。

最近の総説論文によると（10、11）、全身性グルココルチコイド投与が反応性を考慮して第一選択として用いられることが多いが、依存性となることが多い。その対策として分子標的薬が使用されることになるが、反応性は、①臨床症状、②CRP 値、③グルココルチコイド量等で評価されている（12）。末梢血での変異頻度も検討されている（10）。これらのパラメータの正確な評価はこれからの課題である。

生物学的製剤に関してはおもに抗 IL-1 $\beta$  抗体（アナキンラ、カナキヌマブ）と抗 IL-6 抗体（トシリズマブ）が使用されているが、結果は混在しているようである。JAK 阻害剤も一定の効果を認めるようであるが（特にルキソリチニブ）（10）、感染症合併の頻度が高い。低メチル化剤（アザシチジン等）ではさらに高い有効性が報告されており、今後の研究が期待される。

（治療開始にあたり、医療従事者側が患者/保護者における理解・同意度の確認を実施すべきこと：グルココルチコイド・DMARDs・低メチル化剤等の使用における副作用、特に保険未収載である DMARDs に対する費用（13、14））

#### 文献：

1. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73: 1886-95.
2. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383:2628-38.
3. 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; 5: 3203-15.
4. 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; 80: 1057-61.
5. 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; 186: 564-74.
6. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96: 2653-9.
7. 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; 149: 432-439.e4.
8. Khitri MY, Guedon AF, Georgin-Lavialle S, et al. Comparison between idiopathic and VEXAS-relapsing polychondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open.* 2022; 8: e002255.

9. 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; 186: 564-74.
10. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023; 19: 203-15.
11. Loeza-Urbe MP, Hinojosa-Azaola A, Sánchez-Hernández BE, et al. VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2024; 20: 47-56.
12. Hadjadj J, Nguyen Y, Mouloudj D, et al. Efficacy and safety of targeted therapies in VEXAS syndrome: retrospective study from the FRENVEV. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83: 1358-67.
13. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
14. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社 2024.