

であった。厚生省改定診断基準を標準とした場合、アメリカ・ヨーロッパ改定分類基準は感度 83%、特異度 100%、SICCA 診断基準は感度 88.7%、特異度 100%であった。ドライアイの検査では、シルマーテスト 5 mm以下 48 例 (80%)、角結膜染色試験スコア 3 以上 37 例 (78.7%)、蛍光色素試験 35 例 (74.5%) であった。シルマーテストおよび角結膜染色試験を行った 47 例のうち、シルマーテスト 6 mm以上が 12 例あり、そのうち角結膜染色が陽性を示したものが 4 例あった。シルマーテスト、角結膜染色とも陽性で、蛍光色素試験のみ陰性のものもあった。一方、眼科を初診した一次性シェーグレン症候群 64 例において、ドライアイ検査の実施率は 100%であり、陽性率はシルマーテスト 84.8%、角結膜染色 85.9%、蛍光色素試験 75%であった。3つの診断基準においてすべてを満たすものが 35 例、いずれも満たさないものが 8 例、厚生省改定診断基準のみで診断されたものが 1 例 (ドライアイと唾液腺機能低下) であった。厚生省改定診断基準を標準とした場合の感度、特異度はそれぞれアメリカ・ヨーロッパ改定分類基準 67.9%、90.9%、SICCA 診断基準 96.2%、81.8%であった。

D. 考察

厚生省改定診断基準に採用されている 4 項目 (生検、ドライマウス、ドライアイ、自己抗体) の実施率の高い集団においては 3 つの診断基準の診断率はほぼ同等であった。ドライアイの検査法として、厚生省改定診断基準およびアメリカ・ヨーロッパ改定分類基準では、シルマーテストが採用されている。シルマーテストは非眼科医でも簡便に行える方法であるが検査時の条件 (室内環境、シルマー試験紙の刺激) によって値が変動することがあり、今回の検討でもシルマーテスト 6mm 以上 (陰性) で角結膜スコア陽性例がいたことから (アメリカ・ヨーロッパ改定分類基準のように角結膜染色試験をおこなわず) シルマーテストのみでドライアイを評価するには問題がある。現在、本邦のドライアイの診断基準 (2006 年) では、自覚症状、涙液異常 (シルマーテスト I 法 5 mm 以下、または涙液膜破壊時間 5 秒以下)、角結膜上皮障害 (フルオレセイン=蛍光色素、ローズベンガル、リサミングリーンのいずれかで van Bijsterveld のスコア評価で 3 点以上) の 3 項目陽性をドライアイと確定診断している。1999 年の厚生

省改定診断基準作成時には、これらの検査法や評価法が確立されていなかったことから、今後は、簡便で有用な角結膜上皮障害の評価法を、ドライアイの病態を理解するうえで重要と考えられている涙液動態を反映させた検査法と関連させ検討する必要があると思われる。

E. 結論

厚生省改定診断基準はシェーグレン症候群の診断において有用な診断基準であるが、ドライアイの検査法についてはドライアイの診断基準と照らし合わせ再検討する必要性が示唆された。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

シェーグレン症候群における 唾液分泌量試験の妥当性に関する研究

研究分担者	梅原久範	金沢医科大学医学部血液免疫内科	教授
研究協力者	田中真生	金沢医科大学医学部血液免疫内科	准教授
研究協力者	澤木俊興	金沢医科大学医学部血液免疫内科	助教
研究協力者	杉本直俊	金沢大学医学部血管分子生理学	准教授

研究要旨

今まで国内でシェーグレン症候群（SS）の診断に用いられてきた Saxon テストが、診断基準の目的に対し妥当性があるかどうかを検討した。当院受診した SS 疑いの患者に対し、Saxon テストと同時に各種検査を行い、その結果を検討した。その結果、Saxon テストは口唇小唾液腺生検のフォーカスコアとの間に負の相関関係を認め、更に自然流出量を測定した吐唾法よりも強い相関を示した。

A. 研究目的

現在、世界的に統一されたシェーグレン症候群（SS）の診断基準は存在しないため、その診断には様々な分類基準、診断基準が使用されてきた。さらに、唾液や涙液分泌量を評価する方法が複数存在し、どの方法が最も適しているか不明で、尚且つ他の方法を用いた場合においても同等の診断力があるのかどうかははっきりしていない。Saxon テストは、日本国内で古くから唾液分泌量測定に用いられ、国内各施設に多くのデータの蓄積がある。一方、海外では Saxon テストは診断基準から消え、非刺激分泌量を重視する傾向にある。唾液分泌量の低下を来す薬剤など他の原因や病態は、刺激時よりも非刺激時の分泌に大きく影響すると言われている。Saxon テストより非刺激時分泌量を重視し、診断基準から Saxon テストを外すことが、SS の診断に妥当かどうか、検証することが本研究の目的である。

B. 研究方法

シェーグレン症候群国際登録ネットワーク（SICCA）受診目的で、金沢医科大学病院血液・リウマチ膠原病科を受診した患者の中で、以下の項目を1つでも満たした患者を SS 疑いとした。
1. 口渇を自覚。2. 眼球乾燥感を自覚。3. 他院での何らかの理由や検査で SS を疑われ紹介。4. 何らかの膠原病を疑われる症状があり、他疾患が主治医によって否定。5. 明確に他自己免疫疾患が存在し、さらに2次性シェーグレン症候群

が疑われる。以上のいずれかの項目を満たす患者の中で、書面で試験参加の同意を得られた患者を対象とし、非刺激時と刺激時の唾液分泌量を、各々非刺激時における自然排出量を測定する吐唾法と、ガーゼを噛んだ刺激時の唾液分泌量を測定する Saxon テストを行い、その他の臨床マーカーと比較検討した。本研究の実施に際しては、金沢医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

Saxon テストと吐唾法は、唾液分泌量において正の相関を認めた。Saxon テストは口唇小唾液腺生検のフォーカスコア（以下 FS）との間に、負の相関を認めた。吐唾法と FS に相関は認めなかった。FS で異常を有する群で Saxon テスト、吐唾法での唾液分泌量は、有意差は認めなかったが低下する傾向にあった。各種臨床データ（シルマーテストと染色試験結果、抗核抗体、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体）で異常を有する群で、Saxon テスト、吐唾法での唾液分泌量は、有意差は認めなかったが低下する傾向にあった。

D. 考察

唾液分泌量の測定は、非刺激時の分泌量を測定する吐唾法よりも、刺激時を測定する Saxon テストの方が、病理組織での病態の進行度をより正確に表現する可能性があると思われた。また、患者拒否等の理由によって口唇小唾液腺生検を行えない場合においては、Saxon テストは

SS の診断に有用と思われた。しかし唾液分泌量測定検査は変動誤差の極めて大きな検査であると思われ、他のマーカーとの傾向は有意差を示すまでには至らなかった。

E. 結論

SS を診断する際、Saxon テストは、十分に診断の一助となり得る検査と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheum.* 2012; DOI 10.1007/s10165-011-0571-z.
2. Umehara H. A new clinical entity: IgG4-related disease (IgG4-RD) discovered in the 21st century. *Internal Medicine.* 2012; in press.
3. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. New Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A data-driven expert-clinician consensus approach within the SICCA Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012; in press.
4. Malladi AS, Kenneth ES, Shiboski S, Shiboski C, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's Syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's Syndrome registry. *Arthritis Care and Research.* 2012; doi: 10.1002/acr.21610. [Epub ahead of print]
5. Murakami K, Tanaka M, Usui T, Kawabata D, Shiomi A, Iguchi-Hashimoto M, et al. Follistatin-related protein/follistatin-like 1 evokes an innate immune response via CD14 and tolllike receptor 4. *FEBS Letters.* 2012; in press.
6. Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Inoue D, Umehara H, Yamagishi M, et al. Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Rheumatol.* 2012; DOI 10.1007/s10165-011-0589-2.
7. Dong L, Watanabe K, Itoh M, Huang CR, Jin ZX, Tong XP, et al. Impaired CD4+ T cell functions and amelioration of concanavalin A-induced hepatitis in sphingomyelin synthase 1 (SMS1)-knockout mice. *Int Immunol.* 2012; DOI: 10.1093/intimm/DXS008.
8. Yano M, Watanabe K, Yamamoto T, Ikeda K, Senokuchi T, Lu M, et al. Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in sphingomyelin synthase 1-null mice. *The Journal of biological chemistry.* 2011; 286(5): 3992-4002.
9. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A Novel Clinical Entity, IgG4-Related Disease (IgG4RD)-General Concept and Details-. *Mod Rheumatol* 2011 Sep 1 [Epub ahead of print]. 2011; PMID: 21881964 [PubMed - as supplied by publisher].
10. Shakor A, Taniguchi M, Kitatani K, Hashimoto M, Asano S, Hayashi A, et al. Sphingomyelin synthase 1-generated sphingomyelin plays an important role in transferrin trafficking and cell proliferation. *J Biol Chem.* 2011; Oct 14;286(41):36053-62. Epub 2011 Aug 19.
11. Masaki Y, Miki M, Sun Y, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, et al. High-dose methotrexate with R-CHOP therapy for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma. *International journal of hematology.* 2011; 93(6): 720-6.
12. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop.* 2011; 51(1): 13-20.
13. Masaki Y, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sugai S, Umehara H. IgG4-Related Disease (IgG4+MOLPS) – Diagnostic Criteria and Diagnostic Problems. *Current Immunology Reviews.* 2011; 7: 172-7.
14. Kim F, Yamada K, Inoue D, Nakajima K, Mizushima I, Kakuchi Y, et al. IgG4-related tubulointerstitial nephritis and hepatic inflammatory pseudotumor without hypocomplementemia. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 2011; 50(11): 1239-44.
15. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clinical and experimental nephrology.* 2011; 15(5): 615-26.
16. Kakuchi Y, Yamada K, Suzuki Y, Ito N, Yagi K, Matsumura M, et al. IgG4-related Skin Lesions in a Patient with IgG4-related Chronic Sclerosing Dacryoadenitis and Sialoadenitis. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 2011; 50(14): 1465-9.
17. Fukushima T, Nakamura T, Iwao H, Umehara H. Rapid response of plasmacytomas to lenalidomide plus low-dose dexamethasone

therapy in a patient with relapsed multiple myeloma. American journal of hematology. 2011.

18. Fukushima T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sato T, et al. Efficacy and Safety of Bortezomib plus Dexamethasone Therapy for Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: Once-weekly Administration of Bortezomib may Reduce the Incidence of Gastrointestinal Adverse Events. *Anticancer Res.* 2011; 31(6): 2297-302.
19. Fukushima T, Kawabata H, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, et al. Iron Chelation Therapy with Deferasirox Induced Complete Remission in a Patient with Chemotherapy-resistant Acute Monocytic Leukemia. *Anticancer Res.* 2011; 31(5): 1741-4.
20. Fujiwara K, Kitatani K, Fukushima K, Yazama H, Umehara H, Kikuchi M, et al. Inhibitory effects of dietary glucosylceramides on squamous cell carcinoma of the head and neck in NOD/SCID mice. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology.* 2011; 16(2): 133-40.
21. Fujita Y, Yanagida H, Mimori T, Jin Z-X, Sakai T, Kawanami T, et al. Prevention of fasting-mediated bone marrow atrophy by leptin administration. *Cell Immunol.* 2011; PMID: 21898030.
22. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiodt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjogren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(7): 2021-30

2. 学会発表

第 20 回日本シェーグレン学会 2011 年

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

出願番号：特願 2010-194326

発明者：梅原久範、正木康史、友杉直久、石垣靖人「IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用」

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

シェーグレン症候群の国際統一基準の比較検討に関する研究 慶應義塾大学病院での検討

研究分担者 坪田一男 慶應義塾大学医学部眼科 教授
研究協力者 小川葉子 慶應義塾大学医学部眼科 特任准教授

研究要旨

シェーグレン症候群の厚生労働省診断基準、アメリカ、ヨーロッパ基準、SICCA 案について慶応病院眼科、内科、歯科航空外科に通院中の症例 66 例を各科の data を総合して retrospective に検討し、新しい国際統一診断基準を作成するための基盤となる data を収集し解析した。シェーグレン症候群涙腺組織を用いて（本学倫理委員会承認済み）、本疾患の病態を加齢性変化の視点から解析した。臨床例 data 解析の結果とそれぞれの診断基準による比較検討について SS 拡大分科会および厚生省班会議総会で報告した。

A. 研究目的

シェーグレン症候群 (SS) の診断基準として、日本厚生省改訂診断基準 (1999 年) と、アメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準 (2002 年)、シェーグレン症候群国際登録ネットワーク (SICCA) の国際診断基準案 (2009 年) を SS 患者の診断について比較検討する。

B. 研究方法

2011 年 6 月より 10 月までに慶應義塾大学医学部眼科ドライアイ外来を受診した症例で SS および SS 疑いと主治医が判断したドライアイ症例 66 例を対象とした。眼科的には自覚症状の問診、シルマーテスト、涙液層破壊時間を含む涙液動態検査、ローズベンガル、フルオレセインを用いた角結膜染色検査により眼表面所見を検討した。抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体を含む内科的検査、涙腺生検、口唇唾液線生検、耳下腺造影、唾液線シンチグラムによる歯科口腔外科の診療結果を併せ検討した。

(倫理面への配慮)

涙腺生検検体における研究については、慶應義塾大学医学部 倫理委員会 課題名 「ドライアイにおける涙腺、角結膜、血液および涙液の病態解析」により承認を得ている。

C. 研究結果

- 1) 平均年齢は、 59.6 ± 13.3 歳で、性別は男性 0 例、女性 66 例であった。シェーグレン症候群の診断に必要な検査項目の実施率は、口唇唾液腺生検 37%、耳下腺造影 4%、ガムテスト 63%、唾液腺シンチ 46%、シルマーテスト 81%、ローズベンガル角結膜染色 63%、自己抗体検査 (SS-A 91%、SS-B 86%、ANA 72%、RF75%) であった。
- 2) 3 つの基準のうち、厚生省基準のみ SS 診断基準を満たしたのは 5 例、アメリカ・ヨーロッパ診断基準のみを満たしたのは 0 例、SICCA 診断基準のみを満たしたのは 1 例、厚生省+アメリカ・ヨーロッパ基準両方を満たしたのは 5 例、厚生省+SICCA 基準両方を満たしたのは 8 例、アメリカ・ヨーロッパ+SICCA 基準両方を満たした例は 0 例、3 つの診断基準すべてを満たし診断できた症例は 39 例 (56.6%) であった。
- 3) 仮に厚生省の基準を標準としたときの、SICCA 診断基準の感度は 82%、特異度は 90%、アメリカ・ヨーロッパ基準の感度は 75%、特異度は 100% であった。

D. 考察

3つの診断基準を検討すると、各々利点と問題点があると考えられた。ヨーロッパ・アメリカ診断基準では診断のために広範囲な検査で調べる必要があった。SICCA および日本の改訂診断基準はヨーロッパ・アメリカ診断基準より少ない検査で診断可能であった。

厚生省診断基準のみからSSと診断可能であった症例は5症例あり、その内訳は涙腺生検所見と眼科所見で診断した症例、唾液腺機能低下と抗SSA抗体陽性で診断した症例、ガムテストと眼科所見で診断した症例であった。これらはSICCAおよびアメリカ、ヨーロッパ診断基準では診断しえない症例であった。

仮に日本の診断基準を標準にした時、SICCA診断基準はヨーロッパ・アメリカ診断基準に比べて感度が高かった。一方、仮に日本の診断基準を標準にした時、ヨーロッパ・アメリカ診断基準はSICCAよりも特異度が高かった。

抗ANA抗体陽性かつリウマチ因子陽性でドライアイでない角結膜上皮炎のためにSICCAの基準をみえず症例が存在した。

また母集団を変えての検討も必要と考えられた。さらに年齢別にSSドライアイ診断との関連性の解析をシェーグレン症候群涙腺生検検体組織と加齢性変化の比較検討を進めている。

E. 結論

厚生省基準によるSS診断例にSICCA基準、アメリカ・ヨーロッパ基準では診断できない症例が存在した。今後の検討課題としては症例数を増やすことと、non SSとSSの境界例についての検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y, Mori T, Okamoto S, Tsubota K: Comparison of stem cell sources in the severity of dry eye after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, *Br J Ophthalmol* 2012, 96:34-37
2. Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, Yaguchi S, Dogru M, Tsubota K: Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host

disease using in vivo laser confocal microscopy, *Mol Vis* 2011, 17:2533-2543

3. Yoshimoto K, Tanaka M, Kojima M, Setoyama Y, Kameda H, Suzuki K, Tsuzaka K, Ogawa Y, Tsubota K, Abe T, Takeuchi T: Regulatory mechanisms for the production of BAFF and IL-6 are impaired in monocytes of patients of primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Res Ther* 2011, 13:R170
4. Kamoi M, Ogawa Y, Uchino M, Tatematsu Y, Mori T, Okamoto S, Tsubota K: Donor-recipient gender difference affects severity of dry eye after hematopoietic stem cell transplantation, *Eye (Lond)* 2011, 25:860-865
5. Higuchi A, Kawakita T, Tsubota K: IL-6 induction in desiccated corneal epithelium in vitro and in vivo, *Mol Vis* 2011, 17:2400-2406
6. Kawakita T, Higa K, Shimmura S, Tomita M, Tsubota K, Shimazaki J: Fate of corneal epithelial cells separated from limbus in vivo, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011, 52:8132-8137
7. Kawashima M, Kawakita T, Maida Y, Kamoi M, Ogawa Y, Shimmura S, Masutomi K, Tsubota K: Comparison of telomere length and association with progenitor cell markers in lacrimal gland between Sjogren syndrome and non-Sjogren syndrome dry eye patients, *Mol Vis* 2011, 17:1397-1404.

2. 学会発表

1. Ogawa Y, Shimmura S, Morikawa S, Mabuchi Y, Yaguchi T, Inaba T, Kawakami Y, Okano H, Matsuzaki Y, Tsubota K: A Significant Role of Mesenchymal Stem Cells in Immune Processes and Pathogenic Fibrosis In Ocular Chronic Graft Versus Host Disease. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/4
2. Higa K, Kato N, Yoshida S, Ogawa Y, Shimazaki J, Tsubota K, Shimmura S: Aquaporin 1 Positive Mesenchymal Cell Imply Existence Of Cornea Limbal Niche Cells. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/4
3. Yaguchi S, Ogawa Y, Shimmura S, Tsubota K.

Lacrimal Gland Inflammation And Fibrosis In Murine Model Of Ocular Graft Versus Host Disease. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/3

4. Inaba T, Hisatsune C, Kawakita T, Sasaki Y, Ogawa Y, Mikoshiba K, Tsubota K. Role Of Muscarinic Acetylcholine Receptors and Ca²⁺ Signaling in Tear Secretion. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/3

5. Uchino Y, Kawakita T, Miyazawa M, Ishii T, Onouchi H, Yasuda K, Ogawa Y, Shimmura S, Ishii N, Tsubota K. Role Of Intracellular Oxidative Stress In The Mechanism Of The Dry Eye Disease. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/3

6. Tatematsu Y, Ogawa Y, Shinmura S, Dogru M, Nagai T, Yaguchi S, Yamazaki K, Kameyama K, Kawakami Y, Tsubota K. Mucosal Microvilli In Dry Eye Patients With Chronic Graft-versus-host Disease. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/3

7. Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Ban Y, Yaguchi S, Inagaki E, Tsubota K. Ocular chronic graft-versus-host disease. 1st Ocular cGVHD International Consensus Meeting. KEIO Global Clinical Research Program. Florida, USA. 2011/10/20. 1st Ocular cGVHD International Consensus Meeting. KEIO Global Clinical Research Program, Florida, USA. 2011/10/20

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

シェーグレン症候群の診断基準の検証

研究分担者 坪井洋人 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 講師
研究協力者 梅原久範、川上純、一瀬邦弘、佐野統、坪田一男、小川葉子、高村悦子、
斉藤一郎、井上裕子、中村誠司、森山雅文、竹内勤、田中良哉、平田信太郎、
三森経世、住田孝之

研究要旨

日本人シェーグレン症候群（SS）患者の診断に関して、厚生省改訂診断基準（1999年）、アメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準（2002年）、SICCA基準（2011年）の検証を目的とした。本研究班拡大SS分科会の参加10施設（金沢医大、長崎大、兵庫医大、慶応大、東京女子医大、鶴見大、九州大、産業医大、京都大、筑波大）に通院中のSS患者およびSS疑いの患者のうち、厚生省改訂診断基準に挙げられた4項目（1. 生検病理組織検査、2. 口腔検査、3. 眼科検査、4. 血清検査（抗SS-A抗体、抗SS-B抗体））をすべて実施した症例517例を対象とした。各施設での臨床診断、前述の各診断基準の満足度に関して、調査票を用いて後ろ向きに検討した。対象者の年齢は58.2±15.4歳、男性31例、女性485例、不明1例であった。各施設での臨床診断は、一次性SS308例、二次性SS182例、SS疑い27例であった。各施設での臨床診断がSSであり、かつ3つの診断基準のうち、少なくとも一つの基準を満たす症例をSS確定例とした。臨床診断がSSであっても、一つも基準を満たさない症例および臨床診断がSS疑いの症例を合わせて非SS例とした。SS確定例は435例（一次性SS270例、二次性SS165例）、非SS例は82例であった。SS確定例435例と非SS例82例の診断に関する厚生省基準の感度は86.2%、特異度は91.5%、アメリカ・ヨーロッパ基準の感度は85.7%、特異度は95.1%、SICCA基準の感度は85.3%、特異度は96.3%であった。3つの診断基準のうち、感度は厚生省基準が最も優れており、特異度はSICCA基準が最も優れていた。

A. 研究目的

シェーグレン症候群（SS）の診断基準として、国内では、厚生省改訂診断基準（1999年）とアメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準（2002年）が汎用されてきた。一つの疾患に対して、複数の診断基準が用いられていたため、診断や治療反応性、予後等に関して、統一された見解が得られにくい状況であった。国際統一基準の策定を進めていた Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) から新しい基準が提唱されたが、日本人SS患者の診断に関する検証はいまだ不十分である。本研究では、日本人SS患者の診断に関して、厚生省改訂診断基準（1999年）、アメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準（2002年）、SICCA基準（2011年）の検証を目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

本研究班拡大SS分科会の参加10施設（金沢医大、長崎大、兵庫医大、慶応大、東京女子医大、鶴見大、九州大、産業医大、京都大、筑波大）に通院中のSS患者およびSS疑いの患者のうち、厚生省改訂診断基準に挙げられた4項目（1. 生検病理組織検査、2. 口腔検査、3. 眼科検査、4. 血清検査（抗SS-A抗体、抗SS-B抗体））をすべて実施した症例517例を対象とした。

2. 方法

各施設での臨床診断、前述の各診断基準の満足度に関して、調査票を用いて後ろ向きに検討した。

C. 研究結果

1. 対象患者の背景

年齢は 58.2±15.4 歳、男性 31 例、女性 485 例、不明 1 例であった。各施設での臨床診断は、一次性 SS308 例、二次性 SS182 例、SS 疑い 27 例であった。

2. SS の確定診断

各施設での臨床診断が SS であり、かつ 3 つの診断基準のうち、少なくとも一つの基準を満たす症例を SS 確定例とした。臨床診断が SS であっても、一つも基準を満たさない症例および臨床診断が SS 疑いの症例を合わせて非 SS 例とした。SS 確定例は 435 例（一次性 SS270 例、二次性 SS165 例）、非 SS 例は 82 例であった。

3. 診断に必要な検査項目の実施率

517 例における実施率（実施症例数）は、口唇唾液腺生検 99.4%（514 例）、涙腺生検 1.0%（5 例）、シルマー試験 92.6%（479 例）、ローズベンガル染色 37.5%（194 例）、リサミングリーン染色 19.3%（100 例）、蛍光色素染色 51.3%（265 例）、無刺激唾液分泌量 68.3%（353 例）、ガムテスト 87.2%（451 例）、サクソソテスト 36.6%（189 例）、耳下腺造影 28.4%（147 例）、唾液腺シンチグラフィ 15.7%（81 例）、抗 SS-A 抗体 100.0%（517 例）、抗 SS-B 抗体 96.3%（498 例）、抗核抗体（ANA）92.6%（479 例）、リウマトイド因子（RF）86.3%（446 例）であった（図 1）。

4. SS 確定例と非 SS 例の診断に関する各診断基準の感度・特異度

SS 確定例 435 例と非 SS 例 82 例の診断に関する厚生省基準の感度は 86.2%、特異度は 91.5%、アメリカ・ヨーロッパ基準の感度は 85.7%、特異度は 95.1%、SICCA 基準の感度は 85.3%、特異度は 96.3% であった（表 1）。

D. 考察

3 つの診断基準に含まれる項目を比較すると、乾燥自覚症状はアメリカ・ヨーロッパ基準のみに含まれており、自己抗体検査のうち ANA と RF は SICCA 基準にのみ含まれている。一方で、口腔検査（唾液腺シンチグラフィ、耳下腺造影、唾液分泌量）は SICCA 基準には一切含まれていない（表 2）。

3 つの診断基準を比較すると、感度に関しては、厚生省基準が最も優れていた（表 1）。SS 確定例 435 例について、3 つの診断基準の満足度を比較すると、3 つの診断基準すべてを満たした症例は 305 例（70.1%）であった。アメリカ・ヨーロッパ基準のみを満たした症例は 41 例（9.4%）存在したが、一

方で、アメリカ・ヨーロッパ基準のみを満たさなかった症例も 47 例（10.8%）存在した。また SICCA 基準のみを満たさなかった症例も 17 例（3.9%）存在した（表 3）。

アメリカ・ヨーロッパ基準のみを満たした症例 41 例に関して、各項目の陽性率を解析すると、眼染色検査陰性例、自己抗体陰性例が多数含まれていた（図 2）。

アメリカ・ヨーロッパ基準のみを満たさなかった症例 47 例では、乾燥自覚症状のない症例が約 50%を占めていた（図 3）。SICCA 基準のみを満たさなかった症例 17 例では、眼科所見陰性例、自己抗体陰性例が多数含まれていた（図 4）。以上の結果から、アメリカ・ヨーロッパ基準では、眼染色検査陰性例や自己抗体陰性例は診断されやすいが、乾燥自覚症状のない無症候性 SS は診断されにくい可能性が示された。また、SICCA 基準では、眼科所見陰性例や自己抗体陰性例は診断されにくい可能性が示された。

特異度に関しては、3 つの基準ともに 90%以上と高い特異度であったが、SICCA 基準が最も優れていた（表 1）。

E. 結論

厚生省改訂診断基準、アメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準、SICCA 基準を、日本人 SS 患者の診断に関して検証した。日本人 SS 患者の診断に関して、3 つの診断基準のうち、感度は厚生省基準が最も優れており、特異度は SICCA 基準が最も優れていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

坪井洋人、萩原晋也、松本功、住田孝之：シェーグレン症候群の診断基準の検証 第 20 回日本シェーグレン症候群学会（金沢） 9 月 9 日、2011

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 SSの確定診断に対する感度・特異度
3つの診断基準の比較

	全症例 517例 (SS確定例435例、非SS例82例)	
	感度(%)	特異度(%)
厚生省基準	86.2	91.5
アメリカ・ヨーロッパ基準	85.7	95.1
SICCA基準	85.3	96.3

表2 3つの診断基準に含まれる項目の比較

	乾燥 自覚症状	眼検査		口唇唾液腺 生検	口腔検査			自己抗体				
		シルマー	染色検査		唾液腺シンチ	耳下腺造影	唾液分泌量	SS-A	SS-B	ANA	RF	
厚生省基準	×	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×
アメリカ・ヨーロッパ基準	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×
SICCA基準	×	×	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○

表3 SS確定例435例の各診断基準満足度

厚生省基準	アメリカ・ヨーロッパ基準	SICCA基準	症例数
○			6
	○		41
		○	9
○	○		17
○		○	47
	○	○	10
○	○	○	305
375	373	371	
	合計		435

図1 診断に必要な検査項目の実施率

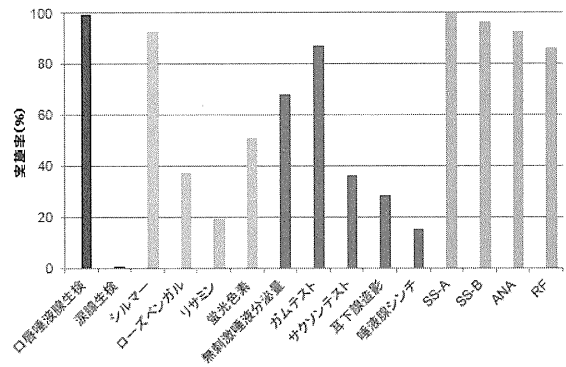


図2 アメリカ・ヨーロッパ基準のみを満たした
SS確定例41例の特徴

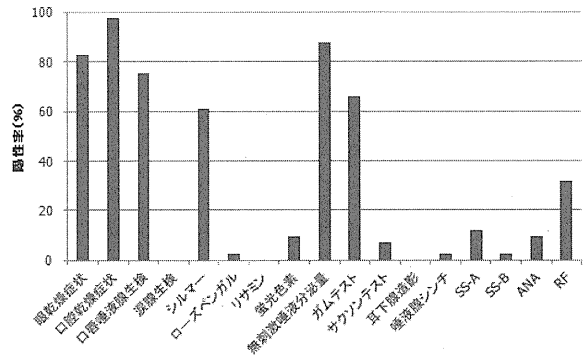


図3 アメリカ・ヨーロッパ基準のみを満たさなかった
SS確定例47例の特徴

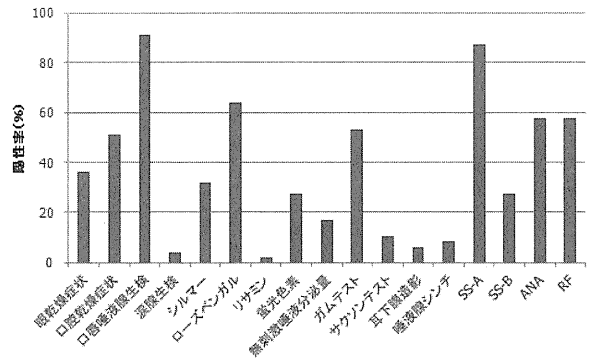
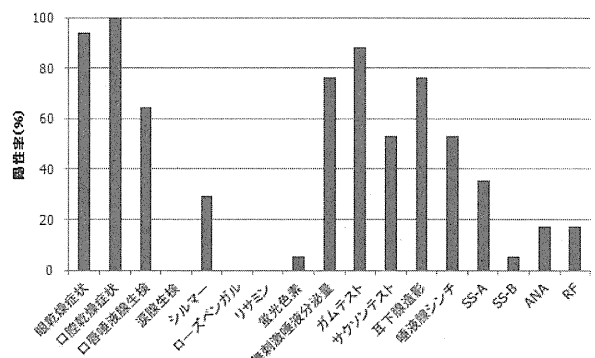


図4 SICCA基準のみを満たさなかった
SS確定例17例の特徴



IV 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成23年度）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Meziani R, Yamada R, Takahashi M, Ohigashi K, Morinobu A, Terao C, Hiratani H, Ohmura K, Yamaguchi M, Nomura T, Vasilescu A, Kokubo M, Renault V, Hirose S, Ratanajaraya C, Heath S, Mimori T, Sakaguchi S, Lathrop M, Melchers I, Kumagai S, Matsuda F.	A trans-ethnic genetic study of rheumatoid arthritis identified FCGR2A as a candidate common risk factor in Japanese and European populations	Mod Rheumatol	22(1)	52-58	2012
Terao C, Yamada R, Ohmura K, Takahashi M, Kawaguchi T, Kochi Y; Human Disease Genomics Working Group; RA Clinical and Genetic Study Consortium, Okada Y, Nakamura Y, Yamamoto K, Melchers I, Lathrop M, Mimori T, Matsuda F.	The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population.	Hum Mol Genet.	20(13)	2680-2685	2011
Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N.	Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese	PLoS One.	6	e19108	2011
Sato-Hayashizaki A, Ohtsuji M, Lin Q, Hou R, Ohtsuji N, Nishikawa K, Tsurui H, Sudo K, Ono M, Izui S, Shirai T, Takai T, Nishimura H, Hirose S.	Presumptive role of 129 strain-derived <i>Slle16</i> locus for rheumatoid arthritis in a new mouse model with FcγRIIB-deficient C57BL/6 genetic background.	Arthritis Rheum.	63	2930-2938	2011
Fujii T, Hou R, Sato-Hayashizaki A, Obata M, Ohtsuji M, Ikeda K, Mitsui K, Koderia Y, Shirai T, Hirose S, Nishimura H.	Susceptibility loci for the defective foreign protein-induced tolerance in NZB mice: Implication of epistatic effects of <i>Fcgr2b</i> and <i>Slam</i> family genes.	Eur. J. Immunol.	41	2333-2340	2011
Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, Ritprajak P, Hashiguchi M, Hirose S, Azuma M.	B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin.	Cancer Res.	71	1235-1243	2011
Ikeda T, Toyama S, Ogasawara M, Amano H, Takasaki Y, Morita H, Ishizuka T.	Rheumatoid arthritis complicated with immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders during treatment with adalimumab.	Mod Rheumatol.			in press
Minowa K, Amano H, Nakano S, Ando S, Watanabe T, Nakiri Y, Amano E, Tokano Y, Morimoto S, Takasaki Y.	Elevated serum level of circulating syndecan-1 (CD138) in active systemic lupus erythematosus.	Autoimmunity.	44	57-62	2011
Ogasawara M, Tamura N, Kageyama M, Onuma S, Kusaoi M, Toyama S, Sekiya F, Matsudaira R, Nawata M, Tada K, Matsushita M, Kempe K, Amano H, Morimoto S, Yamaji K, Takasaki Y.	Single-center, retrospective analysis of efficacy and safety of tacrolimus as a second-line DMARD in combination therapy and the risk factors contributing to adverse events in 115 patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.	31	251-257	2012
天野浩文	SLEの病態と自然免疫-Toll-like receptorを中心に.	リウマチ科	46	117-22	2011
天野浩文	Fcγレセプターと全身性自己免疫疾患	日本臨床免疫学会会誌	34	1-7	2011
Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamoto R, Morooka M, Ito K, Kano T, Kaneko H, Takashima H, Mimori A.	Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis	Mod Rheumatol			in press
Yoshida Y, Takahashi Y, Minemura N, Ueda Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A.	Prognosis of pneumocystis pneumonia complicated in patients with rheumatoid arthritis (RA) and non-RA rheumatic diseases	Mod Rheumatol			in press
Matsuki Y, Yamashita H, Takahashi Y, Kano T, Shimizu A, Itoh K, Kaneko H, Mimori A.	Diffuse alveolar damage in patients with dermatomyositis: a six-case series	Mod Rheumatol	34	99-104	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, <u>Mimori A.</u>	Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome	Mod Rheumatol	21	92-96	2011
Kubota K, Ito K, Morooka M, Minamimoto R, Miyata Y, Yamashita H, Takahashi Y, <u>Mimori A.</u>	FDG PET for rheumatoid arthritis: basic considerations and whole-body PET/CT	Ann N Y Acad Sci	1228	29-38	2011
Chiba A, Mizuno M, Tomi C, Tajima R, Alloza I, di Penta A, Yamamura T, Koen Vandembroeck, <u>Miyake S</u>	A 4-trifluoromethyl analogue of celecoxib inhibits arthritis by suppressing innate immune cell activation.	Arthritis Res Ther	14	R9	2012
Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, <u>Miyake S</u> , Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T	Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica.	Proc Natl Acad Sci USA	108	3701-3706	2011
Miyazaki Y, <u>Miyake S</u> , Chiba A, Lantz O, Yamamura T	Mucosal-associated invariant T cells regulate Th1 response in multiple sclerosis.	Int Immunol	23	529-535	2011
Chiba A, Tajima R, Tomi C, Miyazaki Y, Yamamura T, <u>Miyake S</u>	Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and exacerbate disease in murine models of arthritis.	Arthritis Rheum	64	153-161	2011
Ichikawa D, Mizuno M, Yamamura T, <u>Miyake S</u>	Gene related to anergy in lymphocytes (GRAIL) regulates cytoskeletal reorganization thorough ubiquitination and degradation of Arp2/3-5 and coronin A.	J Biol Chem	286	43465-74	2011
Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed O W, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.	PLoS Genet.			in press
Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	70	515-5	2011
Yokota K, Miyazaki T, Hemmatzad H, Gay RE, Kolling C, Fearon U, Suzuki H, <u>Mimura T.</u> Gay S, Ospelt C.	The pattern-recognition receptor NOD1 promotes production of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.	Arthritis Rheum.			in press
Yoshida Y, Sakamoto M, Yokota K, Sato K, <u>Mimura T</u>	Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease.	Intern Med.	50(16)	1757-1760	2011
Sato K, Miyoshi F, Yokota K, Araki Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Yoh K, Takahashi S, Aburatani H, <u>Mimura T.</u>	Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development.	J Biol Chem.	286(17)	14963-14971	2011
Yokota K, Miyoshi F, Sato K, Asanuma Y, Akiyama Y, <u>Mimura T.</u>	Geranylgeranyl-pyrophosphate regulates secretion of pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 from rheumatoid fibroblast-like synoviocytes in distinct manners.	Clin Exp Rheumatol.	29(1)	43-49	2011
Yamamoto A, Sato K, Miyoshi F, Shindo Y, Yoshida Y, Yokota K, Nakajima K, Akiba H, Asanuma Y, Akiyama Y, <u>Mimura T.</u>	Analysis of cytokine production patterns of peripheral blood mononuclear cells from a rheumatoid arthritis patient successfully treated with rituximab.	Mod Rheumatol.	20(2)	183-187	2010
Yoshimoto K, Tanaka M, Kojima M, Setoyama Y, Kameda H, Suzuki K, Tsuzaka K, Ogawa Y, Tsubota K, Abe T, <u>Takeuchi T.</u>	Regulatory mechanisms for the production of BAFF and IL-6 are impaired in monocytes of patients of primary Sjögren's syndrome.	Arthritis Res Ther.	13	R170.	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, <u>Takeuchi T.</u>	Decreased mRNA expression of two FOXP3 isoforms in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.	Int J Immunopathol Pharmacol.	24(1)	7-14	2011
Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, <u>Takeuchi T.</u>	Fc γ receptor IIIb polymorphism and use of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	70(2)	299-304	2011
Suzuki K, Tamaru J, Okuyama A, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Nishi E, Yoshimoto K, Setoyama Y, Kaneko K, Osada H, Honda N, Sasaki Y, Itoyama S, Tsuzaka K, <u>Takeuchi T.</u>	IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryosialadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation.	Rheumatology (Oxford).	49(9)	1789-91	2011
Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takei H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, <u>Takeuchi T.</u>	Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int.	Rheumatol Int.	31(6)	757-63	2011
Otomo K, <u>Atsumi T.</u> , Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T.	The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events.	Arthritis Rheum			in press
Hirakawa E, Saito K, Hirata S, <u>Atsumi T.</u> , Koike T, Tanaka Y.	A case of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome complicated with systemic lupus erythematosus, double positive for anti-cardiolipin/ β (2) glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies.	Mod Rheumatol			in press
Bertolaccini M, Amengual O, <u>Atsumi T.</u> , Binder W, Laat B, Forastiero R, Kutteh W, Lambert M, Matsubayashi H, Murthy V, Petri M, Rand J, Sanmarco M, Tebo A, Pierangeli S.	Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010.	Lupus	20	191-205	2011
Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi CJ, Yu DM, Lau H, Sturgess AD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Rahman A, Pericleous C, <u>Atsumi T.</u> , Koike T, Heritier S, Giannakopoulos B, Krilis SA.	Novel assays of thrombogenic pathogenicity for the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen beta2-glycoprotein I.	Arthritis Rheum	63	2774-82	2011
Amengual O, <u>Atsumi T.</u> , Koike T.	Pathophysiology of thrombosis and potential targeted therapies in antiphospholipid syndrome.	Current Vascular Pharmacology	9	606-18	2011
Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, <u>Tanaka Y.</u>	Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production.	Arthritis Rheum	63	1658-1667	2011
Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, <u>Tanaka Y.</u>	Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naive T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model.	J Immunol	186	3745-3752	2011
Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, <u>Tanaka Y.</u> , Yamanaka H, Takeuchi T.	Continuation of Methotrexate (MTX) Resulted in Better Clinical and Radiographic Outcomes than Its Discontinuation upon Commencing Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 52-Week Results from the JESMR Study.	J Rheumatol	38	1585-1592	2011
Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, <u>Tanaka Y.</u>	Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab.	J Rheumatol	38	633-641	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, <u>Tanaka Y</u> , Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group.	Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: a report from the registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety (REAL).	J Rheumatol	38	1258-1264	2011
太田晶子	多発性筋炎・皮膚筋炎の記述疫学	医学のあゆみ	239	9-14	2011
富満弘之	多発性筋炎と皮膚筋炎の診断基準とその問題点	医学のあゆみ	239	15-18	2011
Takagi K, <u>Kawaguchi Y</u> , Kawamoto M, Ota Y, Tochimoto A, Gono T, Katsumata Y, Takagi M, Hara M, Yamanaka H	Activation of the activin A-Alk-Smad pathway in systemic sclerosis	J Autoimmunity	36	181-188	2011
Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Kaneko H, Nishimura K, Hanaoka M, Kataoka S, Okamoto Y, Katsumata Y, Yamanaka H	Anti-NR2A antibody as a predictor for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus	Rheumatol	50	1578-1585	2011
Gono T, Takarada T, Fukumori R, <u>Kawaguchi Y</u> , Kaneko H, Hanaoka M, Katsumata Y, Yoneda Y, Yamanaka H	NR2-reactive antibody decreases cell viability through augmentation of Ca2+ influx in systemic lupus erythematosus	Arthritis Rheum	63	3952-3959	2011
Katsumata Y, Miyake K, <u>Kawaguchi Y</u> , Okamoto Y, Kawamoto M, Gono T, Baba S, Hara M, Yamanaka H	Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity, but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients	Arthritis Rheum	63	2436-2444	2011
Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Ozeki E, Ota Y, Satoh T, Kuwana M, Hara M, Yamanaka H	Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody-associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis	Mod Rheumatol	21	223-227	2011
Makino K, <u>Iinnin M</u> , Kajihara I, Honda N, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Circulating miR-142-3p levels in patients with systemic sclerosis.	Clin. Exp. Dermatol.	37	34-39	2012
Arakawa H, <u>Iinnin M</u> , Muchemwa FC, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Sakai K, Fukushima S, Ihn H.	Adiponectin expression is decreased in the involved skin and sera of diffuse cutaneous scleroderma patients.	Exp. Dermatol.	20	764-766	2011
Sugihara T, Okiyama N, Watanabe N, Miyasaka N and <u>Kohsaka H</u> .	IL-1 and TNF- α blockade for treatment of experimental polymyositis.	Arthritis Rheum			in press
杉原毅彦、上阪 等	多発性筋炎モデルの治療法開発における有用性	リウマチ科	45	158-163	2011
上阪 等	三科の診る多発性筋炎・皮膚筋炎	医学のあゆみ	239	1-5	2011
上阪 等	ここまでわかった自己免疫疾患 多発性筋炎/皮膚筋炎	臨床検査	55	1150-1155	2011
木村直樹、上阪 等	多発性筋炎モデル動物による病態解析	炎症と免疫	20	56-63	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Koderu M, Ishiguro N, Ueda-Hayakawa I, Asano Y, Ogawa F, Fujikawa K, Miyagi T, Mabuchi E, Hirose K, Akimoto N, Hatta N, Tsutsui K, Higashi A, Igarashi A, Seishima M, Hasegawa M, Takehara K.	Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcriptional intermediary factor family proteins.	Arthritis Rheum	64	513-522	2012
Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, Komura K, Nakamura M, Koderu M, Suga N, Higashi A, Ogusu K, Tsutsui K, Furusaki A, Tanabe H, Sasaoka S, Muro Y, Yoshikawa M, Ishiguro N, Ayano M, Muroi E, Fujikawa K, Umeda Y, Kawase M, Mabuchi E, Asano Y, Sodemoto K, Seishima M, Yamada H, Sato S, Takehara K, Fujimoto M.	Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis.	Arch Dermatol	147	391-398	2011
Mugui N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Horie S, Yahata T, Inoue K, Someya F, Fujimoto M, Takehara K.	Association between nailfold capillary findings and disease activity in dermatomyositis.	Rheumatology	50	1091-1098	2011
Noda S, Asano Y, Tamaki Z, Hirabayashi M, Yamamoto M, Takekoshi T, Hoashi T, Sugaya M, Morimoto R, Etoh T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Sato S.	Dermatomyositis with anti-OJ antibody.	Rheumatol Int	31	1673-1675	2011
Ohashi M, Shu E, Tokuzumi M, Ishizuka T, Hara A, Fujimoto M, Kaji K, Seishima M.	Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastases originating from an unknown site.	Acta Derm Venereol	91	84-85	2011
Mimori T, Nakashima R, Hosono Y	Interstitial lung disease in myositis: Clinical subsets, biomarkers and treatment.	Curr Rheumatol Rep			in press
Imura Y, Shirai Y, Nojima T, Nakashima R, Yamagata H, Miyachi K, Yoshifuji H, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Mimori T	NEFA/nucleobindin-2 is a target autoantigen of the anti-Wa antibody and is associated with transfer RNA.	Mod Rheumatol.			in press
Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, Aihara K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M	HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody.	Respir Med	105 (9)	1380-1387	2011
Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M	Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias.	Respir Med	105 (8)	1238-1247	2011
Ishikawa Y, Yukawa N, Kawabata D, Ohmura K, Fujii T, Usui T, Mimori T.	A case of anti-synthetase syndrome in a rheumatoid arthritis patient with anti-PL-12 antibody following treatment with etanercept.	Clin Rheumatol	30 (3)	429-432	2011
Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M, Takakoshi K.	Epidemiologic study of clinically amyopathic dermatomyositis and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies in central Japan.	Arthritis Res. Ther.	13	R214	2011
室慶直	抗Mi-2抗体と抗TIF1-γ抗体	医学のあゆみ	239	83-87	2011
室慶直	皮膚筋炎の病因と新しい治療 ～最近の進歩から	日皮会誌	121	3209-3211	2011
石川明香, 室慶直, 星野慶, 熊谷俊幸, 蒲池吉朗	小児皮膚筋炎の1歳男児例	臨床皮膚科	65	407-410	2011
Shimizu F, Sano Y, Takahashi T, Haruki H, Saito K, Koga M, Kanda T.	Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	83(3)	288-297	2012
Shimizu F, Sano Y, Saito K, Abe MA, Maeda T, Haruki H, Kanda T.	Pericyte-derived Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor Increase the Expression of Claudin-5 in the Blood-brain Barrier and the Blood-nerve Barrier.	Neurochem Res	37	401-409	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimizu F, Sano Y, Haruki H, <u>Kanda T.</u>	Advanced glycation end-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve barrier by stimulating the release of TGF- β and vascular endothelial growth factor (VEGF) by pericytes.	Diabetologia	54	1517-1526	2011
Shimizu F, Sano Y, Abe M, Maeda T, Ohtsuki S, Terasaki T, <u>Kanda T.</u>	Peripheral nerve pericytes modify the blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors.	J Cell Physiol	226	255-266	2011
Kashiwamura Y, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Haruki H, Maeda T, Kawai M, <u>Kanda T.</u>	Hydrocortisone enhances the function of the blood-nerve barrier through the up-regulation of claudin-5.	Neurochem Res	36	849-855	2011
Suga H, Asano Y, Tamaki Z, Yamamoto M, Sugaya M, <u>Shimizu J.</u> , Sato S	A case of systemic sclerosis with sarcoidosis	Acta Derm Venereol	91	718-20	2011
Matsukawa T, Wang X, Liu R, Wortham NC, Onuki Y, Kubota A, Hida A, Kowa H, Fukuda Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Aoki S, Takizawa S, <u>Shimizu J.</u> , Goto J, Proud CG, Tsuji S	Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5	Neurogenetics	12	259-61	2011
前田明子、 <u>清水 潤</u>	皮膚筋炎、多発性筋炎の筋病理所見	医学のあゆみ	239	41-46	2011
<u>清水 潤</u> 前田明子	抗SRP抗体陽性筋症	医学のあゆみ	239	107-112	2011
Tsuboi H, Nakamura Y, Iizuka M, Matsuo N, Matsumoto I, <u>Sumida T.</u>	Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor.	Mod. Rheumatol.			in press
Kondo Y, Matsumoto I, Iizuka M, Wakamatsu E, Zhaojin Y, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Goto D, Ito S, Takahashi S, <u>Sumida T.</u>	Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis.	Arthritis Rheum.	64	162-172	2012
Yoshiga Y, Goto D, Segawa S, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, Taniguchi M, <u>Sumida T.</u>	Activation of natural killer T cells by α -carba-GalCer (RCAI-56), a novel synthetic glycolipid ligand, suppresses murine collagen-induced arthritis.	Clin. Exp. Immunol.	164(2)	236-247	2011
Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Horikoshi M, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, Ito S, <u>Sumida T.</u>	Involvement of NK 1.1-positive γ δ T cells in interleukin-18 plus interleukin-2-induced interstitial lung disease.	Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.	45(3)	659-666	2011
Tsuboi H, Wakamatsu E, Iizuka M, Nakamura Y, Sugihara M, Suzuki T, Ogishima H, Hayashi T, Goto D, Ito S, Matsumoto I, <u>Sumida T.</u>	Importance of serine727 phosphorylated STAT1 in IFN γ -induced signaling and apoptosis of human salivary gland cells.	Int. J. Rheum. Dis.	14	86-91	2011
Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Ishimatsu Y, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Eguchi K, Aoyagi K, <u>Kawakami A.</u>	The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with dermatomyositis.	Rheumatology			in press
Iwamoto N, <u>Kawakami A.</u> , Tamai M, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Uetani M, Eguchi K.	Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints distinguishes secondary Sjogren's syndrome with rheumatoid arthritis from primary Sjogren's syndrome with articular manifestations.	Clin Exp Rheumatol	29 (6)	1062-1063	2011
Iwamoto N, <u>Kawakami A.</u> , Arima K, Tamai M, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K.	Contribution of an adenine to guanine single nucleotide polymorphism of the matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) -77 promoter region to the production of anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with HLA-DRB1*shared epitope-negative rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	21 (3)	240-243	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohyama K, Ueki Y, <u>Kawakami A</u> , Kishikawa N, Tamai M, Osaki M, Kamihira S, Nakashima K, Kuroda N.	Immune complexome analysis of serum and its application in screening for immune complex antigens in rheumatoid arthritis.	Clin Chem	57 (6)	905-909	2011
Kawashiri SY, <u>Kawakami A</u> , Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K.	CD4+CD25 (high)CD127 (low/-) Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis.	J Rheumatol	38 (12)	2517-2521	2011
Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida J, Maehara T, Shinozaki S, Kubo Y, <u>Nakamura S</u>	Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease.	Arthritis Rheum	64	254-263	2011
東直人, 片田圭幸, 北野幸恵, 西岡亜紀, 関口昌弘, 北野将康, 松井聖, <u>佐野統</u> .	シェーグレン症候群における口腔内病変と唾液中EGFの関係	アレルギー	60	1327	2011
Imai K, Inoue H, Tamura M, Cueno ME, Inoue H, Takeichi O, Kusama K, <u>Saito I</u> , Ochiai K.	The periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis induces the Epstein-Barr Virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification.	Biochimie.			in press
Okada N, Kawakita T, Mishima K, <u>Saito I</u> , Miyashita H, Yoshida S, Shimura S, Tsubota K.	Clusterin promotes corneal epithelial cell growth through upregulation of hepatocyte growth factor by mesenchymal cells in vitro.	Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.	52	2905-2910	2011
Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, <u>Umehara H</u> , Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich A, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Whitcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T, and Alliance FtSsICC.	New Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A data-driven expert-clinician consensus approach within the SICCA Cohort	Arthritis Rheum			in press
Malladi AS, Kenneth ES, Shiboski S, Shiboski C, Baer AN, Banushree R, Dong Y, Helin P, Kirkham BW, Li M-t, Sugai S, <u>Umehara H</u> , Frederick VB, Vollenweider CF, Zhang W, Zhao Y, Greenspan JS, Daniels TE, and Criswell LA.	Primary Sjögren's Syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's Syndrome registry.	Arthritis Care Res			in press
<u>Umehara H</u> , Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H, and All Japan IgG4 team.	Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011.	Mod Rheumatol	22	21-30	2012
<u>Umehara H</u> , Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D, and the Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health LaWMJGt.	A Novel Clinical Entity, IgG4-Related Disease (IgG4RD)- General Concept and Details-.	Mod Rheumatol.	22	1-14	2012
Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, <u>Umehara H</u> , Zhao Y, Challacombe S, Lam MY, De Souza Y, Schiødt J, Holm H, Bisio PA, Gandolfo MS, Sawaki T, Li M, Zhang W, Varghese-Jacob B, Ibsen P, Keszler A, Kurose N, Nojima T, Odell E, Criswell LA, Jordan R, and Greenspan JS.	Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjogren's syndrome among 1,726 registry participants.	Arthritis Rheum	63	2021-2030	2011
Kamoi M, Ogawa Y, Uchino M, Tatematsu Y, Mori T, Okamoto S, <u>Tsubota K</u> .	Donor-recipient gender difference affects severity of dry eye after hematopoietic stem cell transplantation.	Eye.	25	860-865	2011
Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim O, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, Yaguchi S, Dogru M, <u>Tsubota K</u>	Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy,	Mol. Vis.	17	2533-2543	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y, Mori T, Okamoto S, <u>Tsubota K</u> .	Comparison of stem cell sources in the severity of dry eye after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.	Br. J. Ophthalmol.	96	34-37	2011
Yoshimoto K, Tanaka M, Kojima M, Setoyama Y, Kameda H, Suzuki K, Tsuzaka K, Ogawa Y, <u>Tsubota K</u> , Abe T, Takeuchi T	Regulatory mechanisms for the production of BAFF and IL-6 are impaired in monocytes of patients of primary Sjogren's syndrome.	Arthritis. Res. Ther.	13	R170	2011
Kawashima M, Kawakita T, Maida Y, Kamoi M, Ogawa Y, Shimmura S, Masutomi K, <u>Tsubota K</u> .	Comparison of telomere length and association with progenitor cell markers in lacrimal gland between Sjogren syndrome and non-Sjogren syndrome dry eye patients	Mol. Vis.	17	1397-1404	2011
<u>Tsuboi H</u> , Nakamura Y, Iizuka M, Matsuo N, Matsumoto I, Sumida T	Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor	Mod. Rheumatol			in press
Kondo Y, Iizuka M, Wakamatsu E, Yao Z, Tahara M, <u>Tsuboi H</u> , Sugihara M, Hayashi T, Yoh K, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T	Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis	Arthritis Rheum	64(1)	162-172	2012
<u>Tsuboi H</u> , Wakamatsu E, Iizuka M, Nakamura Y, Sugihara M, Suzuki T, Ogishima H, Hayashi T, Goto D, Ito S, Matsumoto I, Sumida T	Importance of serine727 phosphorylated STAT1 in IFNgamma-induced signaling and apoptosis of human salivary gland cells	Int J Rheum Dis.	14	86-91	2011

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
三村俊英	基礎からわかる免疫学	三村俊英	ナツメ社	2011
		基礎からわかる免疫学	東京	1-224
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群に関する最近の話題	高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二	中外医学社	2011
		Annual Review 血液2011	東京	196-203
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群	齋藤英彦	医薬ジャーナル社	2011
		抗血栓薬の最前線	大阪	298-308
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群の診断	日本血栓止血学会	南江堂	2011
		血栓と止血の臨床	東京	180-183
上阪 等	多発性筋炎・皮膚筋炎	泉 孝英	日経メディカル開発	2011
		ガイドライン外来診療2011	東京	466-467
平田真哉、上阪 等	実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) と Cタンパク誘導性筋炎 (CIM)	岩倉洋一郎	エル・アイ・シー	2011
		series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用 免疫疾患	東京	92-97
室 慶直	皮膚筋炎の概念・疫学・病因・診断基準	総編集 古江増隆、専門編集 佐藤伸一	中山書店	2011
		皮膚科臨床アセット7 皮膚科膠原病診療のすべて	東京	214-217
室 慶直	皮膚筋炎の皮膚症状、皮膚病理組織所見	総編集 古江増隆、専門編集 佐藤伸一	中山書店	2011
		皮膚科臨床アセット7 皮膚科膠原病診療のすべて	東京	218-222