

ンを、MCTD で筋症状を有する症例に限定した場合と、PM/DM のそれとを比較した(図 2)。PM/DM では、抗 Jo-1 抗体を始めとした他の抗体の出現も認められる一方、筋症状を伴う MCTD では 1 例で抗 Jo-1 抗体が認められるのみで、他の抗 ARS 抗体は検出されなかった。

表 3 は抗 ARS 抗体の有無で、各臨床所見の出現頻度に違いがあるかを検討したものである。抗 ARS 抗体が陽性である症例では陰性である症例と較べて、間質性肺炎、関節炎、白血球減少が有意差を持って多く出現した。

図 3 は、間質性肺炎の有無で抗 ARS 抗体の出現頻度をみたもので、間質性肺炎が存在する場合に有意に抗 ARS 抗体の陽性率が高かった。同様の検定を肺高血圧症でも行ったが、有意差は認められなかった。

D. 考察

これまでの報告によれば PM/DM における抗 ARS 抗体の陽性率は、もっとも高い抗 Jo-1 抗体で 18-20%、抗 PL7 抗体では 3-5%、抗 PL12 抗体で 3%、抗 EJ 抗体で 2-6%、抗 OJ 抗体は 2%程度とされている²⁾。これら報告と比較して、当院での PM/DM 62 症例での抗 ARS 抗体陽性率は、個々の抗体に関しては抗 Jo-1 抗体が 12.9%とやや低く、抗 PL7 抗体が 11.3%と高値であった。症例の選択過程におけるバイアスや検査感度・特異度などの要因も考慮する必要があるが、全体の抗 ARS 抗体の出現傾向としては既存の報告と大きくは異ならないものとする。自己抗体を測定する場合には、体内と同じ native な構造を有する蛋白を抗原として用いるほうが、理論的に感度・特異度が高くなることが予想される。しかし、従来の抗 ARS 抗体検出に用いられる RNA 免疫沈降法は、蛋白の抽出が困難かつ、その反応時間が長時間に渡るため、多数の検体をスクリーニング的に測定するには不適である。本研究で用いられたキットは、迅速かつ簡便で一度に多数の検体と抗体を測定できることが長点である。しかし、利用している蛋白がリコンビナントであるため前述のように理論的には感度・特異度が劣る可能性も否定できない。本キットによって得られた陽性検体を対象に RNA 免疫沈降法による再検を行うことによって特異度の上昇が期待できる。

MCTD における抗 ARS 抗体全体の陽性率は 8.5%で、これは PM/DM の 29%と比較して 1/3 程度ではあるが、抗 ARS 抗体が筋炎特異自己抗体であるという従来の概念とは相反する結果であった。しかし、抗 EJ 抗体や抗 OJ 抗体が筋炎発症の機序に関与しているという報告もある一方⁴⁾、筋炎所見を認めない間質性肺炎例でも抗 ARS 抗体が検出されるという報告もあり⁵⁾、近年は間質性肺炎、多発関節炎、レイノー症状、発熱、機械工の手などと関連する抗 ARS 症候群(anti-synthetase syndrome)とよばれる一病型であるとの概念が提唱されている。本研究における検討でも抗 ARS 抗体陽性

MCTD 症例は、筋症状とは関連性が示唆されず、間質性肺炎、関節炎、白血球とは有意な相関を認めた。抗 ARS 抗体陽性 MCTD が、抗 ARS 症候群に含まれるべきなのかは、今後の検討を待つ必要がある。

海外では MCTD の概念を独立した疾患概念であることを疑問視する意見や、強皮症の亜系や分類不能型結合組織病として捉える見方もあるが、近年 HLA の分析や、肺高血圧症を高率に合併するなどの臨床像から、その独自性が再認識されつつある。また、本研究で筋症状を有する MCTD と PM/DM の間では、抗 ARS 抗体が陽性となる様相が異なることを鑑みると両者の免疫学的機序が異なることが推察されるが、そのことを立証するためにはさらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

E. 結論

MCTD における抗 ARS 抗体の陽性率は 8.5%で PM/DM の約 1/3 であった。筋症状との関連性はみられず、間質性肺炎、関節炎、白血球減少とは有意な相関を認め、これら臨床所見のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきことなし

図1 EUROIMMUNE社の筋炎関連自己抗体検査キット「Myositis Profile 3 EUROLINE」

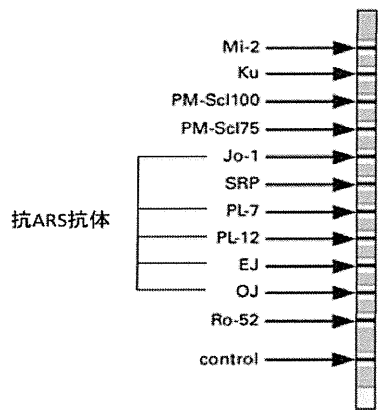


図2 PM/DMと筋症状を有するMCTDでの抗ARS抗体出現数の比較

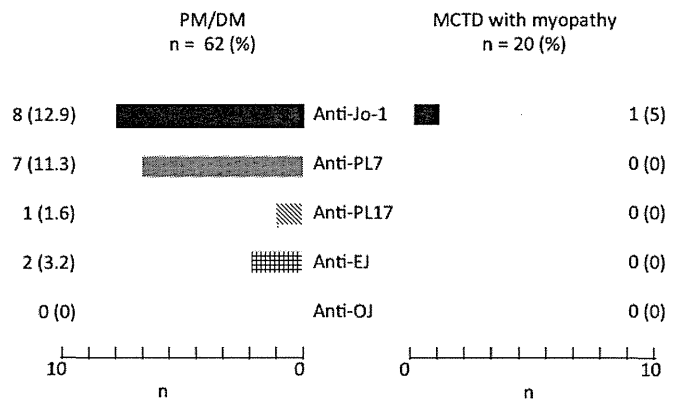


表1 MCTDとPM/DMにおける抗ARS抗体の陽性率

	MCTD n = 82 (%)	PM/DM n = 62 (%)
抗ARS抗体	7 (8.5)	18 (29)
抗Jo-1抗体	1 (1.2)	8 (12.9)
抗PL7抗体	4 (4.8)	7 (11.3)
抗PL12抗体	1 (1.2)	1 (1.6)
抗EJ抗体	1 (1.2)	2 (3.2)
抗OJ抗体	0 (0)	0 (0)

表2 各抗ARS抗体とMCTDの混合所見との関係

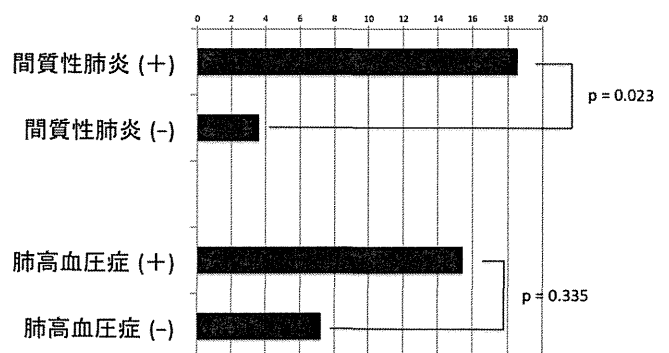
	症例数	混合所見		
		SLE様所見	強皮症様所見	筋炎様所見
抗Jo-1	1	1	1	1
抗PL7	4	4	3	0
抗PL12	1	1	1	0
抗EJ	1	1	1	0
抗OJ	0	0	0	0
計	7	7	6	1

表3 抗ARS抗体と臨床所見の関係

	抗ARS抗体		P値
	陽性	陰性	
全MCTD, n=82 (%)	7 (8.5)	75 (91.5)	
間質性肺炎	5 (6)	20 (24.4)	0.01*
関節炎	5 (6)	24 (29.2)	0.03*
リンパ節腫脹	2 (2.4)	8 (9.8)	0.17
頬部紅斑	2 (2.4)	13 (15.8)	0.46
漿膜炎	1 (1.2)	7 (8.5)	0.67
白血球減少	5 (6)	24 (29.2)	0.04*
血小板減少	1 (1.2)	8 (9.8)	0.77
腎症	0 (0)	17 (21)	0.16
筋症状	1 (1.2)	16 (19.5)	0.94
ゴットロン兆候	0 (0)	1 (1.2)	0.76
肺高血圧症	2 (2.4)	11 (13.4)	0.34

* χ^2 検定, P値<0.05で有意差ありとした。

図3 間質性肺炎・肺高血圧症の有無でみた抗ARS抗体陽性率の比較



-
- ¹ Targoff IN : Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 28:850-890, 2002
- ² 平形道人 : 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体は筋炎に関係しているか —抗ARS抗体の臨床的・病因的意義について—. *分子リウマチ治療* 3;1, 2010
- ³ Nishikai M et al : Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 23 : 881-888, 1980
- ⁴ Targoff IN. Autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetase for isoleucine and glycine : Two additional synthetases are antigenic in myositis. *J Immunol* 1990 ; 144 : 1737-43
- ⁵ Friedman AW et al : Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetase in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996 ; 26 : 459-67

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

混合性結合組織病の予防に関する研究

研究協力者	鷺尾 昌一	聖マリア学院大学・看護学部（教授）
研究分担者	深谷 修作	藤田保健衛生大学・リウマチ感染症内科（准教授）
研究分担者	川口 鎮司	東京女子医科大学・リウマチ膠原病内科（准教授）
研究分担者	川畑 仁人	東京大学・アレルギーリウマチ科（特任講師）
研究分担者	桑名 正隆	慶応義塾大学・リウマチ内科（准教授）
研究分担者	田中 住明	北里大学・膠原病リウマチ感染症内科（講師）
研究分担者	藤井 隆夫	京都大学・リウマチ性疾患制御学（准教授）
研究分担者	松下 雅和	順天堂大学・膠原病リウマチ科（助教）
共同研究者	豊島 泰子	四日市看護医療大学・看護学部（准教授）
共同研究者	森 満	札幌医科大学・公衆衛生学（教授）
共同研究者	廣田 良夫	大阪市立大学・公衆衛生学（教授）
研究代表者	吉田 俊治	藤田保健衛生大学・リウマチ感染症内科（教授）

研究要旨

MCTDは原因不明の自己免疫疾患で、レイノー現象と抗U1RNP抗体陽性を特徴とするが、抗U1RNP抗体陽性はMCTDだけではなく、SLEや強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節リウマチなどほかの膠原病・リウマチ性疾患にも認められ、これらの症状や検査所見はMCTDに特異的なものではない。海外では結合組織病(Connective Tissue Disease)発症のリスクを検討した研究はあるが、MCTD単独の発症リスクについてはよく解っていない。海外とは対照的に、わが国では抗U1RNP抗体陽性というだけで安易にMCTDの診断がなされている場合もある。MCTDの発症リスクを検討するための症例対照研究は診断基準をはっきりと定め、共通の疾患単位を症例として症例対照研究を行う必要があり、リウマチ専門医と疫学者が共同で、症例対照研究を行い、MCTDの発症リスクを解明することはMCTDを予防するために大変意義深いことである。先の研究ではMCTDとSLEの発症リスクの比較を行ない、パン食(オッズ比3.47、95%信頼区間1.36-8.87)はMCTDのリスク、歩行(オッズ比2.74、95%信頼区間1.23-6.10)と膠原病の既往歴(オッズ比4.45、95%信頼区間1.04-19.16)はSLE発症のリスクであった。今回、さらに、SLEに加え、強皮症、多発性筋炎の発症リスクと比較検討を行なうことで、MCTD発症のリスク因子を明らかにし、その発症予防に役立つことができると期待できる。

A.研究目的

混合性結合組織病(Mixed Connective Tissue Disease, 以下MCTDと略す)は1972年にSharpら¹⁾によって提唱された疾患で、全身性エリテマトーデス(Systemic Lupus Erythematosus, 以下SLEと略す)、強皮症、多発性筋炎にみられる症状が混在し、血清学的に抗U1RNP抗体陽性を特徴とする。

MCTDは原因不明の自己免疫疾患で、1982年に厚生省の特定疾患に指定されている^{2、3、4)}。男女比は1:13~16で女性に多く、好発年齢は30~40歳代である²⁾。MCTDに認められる特徴的な症状と検査所見としてはレイノー現象と抗U1RNP抗体陽性である²⁾が、抗U1RNP抗体陽性はMCTDだけではなく、SLEや強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節リウマチなどほかの膠原病・リウマチ性疾患にも認められるほか、抗U1RNP抗体陰性であってもSLEや強皮症、多発性筋

炎の混合所見を認めることがあり、これらの症状や検査所見はMCTDに特異的なものではない^{2、3、4)}。このため、海外にはMCTDという疾患概念を否定する医師もいる^{2、3)}。

海外では結合組織病(Connective Tissue Disease)発症のリスクを検討した研究^{5、6)}はあるが、結合組織病にはSLEや強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節リウマチ、overlap症候群などほかの膠原病・リウマチ性疾患が含まれており⁷⁾、MCTD単独の発症リスクについてはよく解っていない。藤井³⁾は海外とは対照的に、わが国では抗U1RNP抗体陽性というだけで安易にMCTDの診断がなされているようであると述べている。4)は治療および予後に差がないという理由で、ある一つの膠原病の診断基準を満足する症例や複数の膠原病の診断基準を重複して満たす症例が含まれている⁸⁾。

このため、MCTDの発症リスクを検討するための症

例対照研究では除外基準を含めた診断基準をはっきりと定め、共通の疾患単位を症例として症例対照研究を行う必要があり、リウマチの専門医と疫学者が共同で、症例対照研究を行い、MCTDの発症リスクを解明することはMCTDを予防するために大変意義深いことである。

我々はすでに女性患者を症例、非膠原病患者を対照とした症例対照研究行ないMCTDとSLEの発症のリスクを比較した⁹⁾。年齢補正の発症リスクはMCTDでは喫煙(オッズ比2.20、95%信頼区間1.08-4.48)、パン食(オッズ比1.93、95%信頼区間1.00-3.72)(表1)が、SLEでは喫煙(オッズ比2.13、95%信頼区間1.08-4.19)、飲酒(オッズ比2.03、95%信頼区間1.02-4.02)、歩行(オッズ比2.15、95%信頼区間1.09-4.24)(表2)、膠原病の既往歴(オッズ比4.77、95%信頼区間1.23-18.60)(表4)であった。表6に示すように、年齢に加え、喫煙、飲酒で補正しても、パン食(オッズ比3.47、95%信頼区間1.36-8.87)はMCTDのリスク、歩行(オッズ比2.74、95%信頼区間1.23-6.10)と膠原病の既往歴(オッズ比4.45、95%信頼区間1.04-19.16)はSLE発症のリスクであった。パン食がMCTDのリスクであることは西洋風の食生活を表していると考えられる。また、歩行がSLEのリスクであることは、日光暴露の機会が多いことを支援していると考えられた。

今回はSLEに追加して、強皮症、多発性筋炎の症例対照研究を同時に行なうことで、MCTDで関連が見られないが他の膠原病で関連が見られる項目も検討することで、MCTDの発症要因を明らかにすることができると考えられ、複数の疾患の症例対照研究を計画した。

B.研究方法

MCTD臨床班の班員の施設を中心にMCTD患者、SLE患者、強皮症患者、多発性筋炎患者を症例とし、非膠原病患者、一般対照を用いた症例対照研究を行い、MCTD発症のリスクと他の膠原病発症のリスクを比較する。発症の関連要因は自記式のアンケート用紙で調査する。自記式の調査票による調査とし、月経関連の項目、生活習慣、食生活、既往歴、家族歴のほか、身長、体重についても情報の提供を依頼する。調査項目は①性、年齢、身長、体重、②月経関連の項目(初潮の時期、妊娠回数、出産回数、ピルの使用など)、③生活習慣(飲酒、喫煙、運動、睡眠時間、睡眠の規則正しさ、ストレスなど)、④食生活(野菜、肉類、魚、豆類、ご飯、パンなど)、⑤既往歴(手術歴、輸血歴などを含む)、⑥家族歴(両親、きょうだいの膠原病などの既往歴)等である。

(倫理面への配慮)

対象者への依頼は口頭で行い、無記名自記式調査票への記入後の提出を持って同意が得られたとする。本

研究は聖マリア学院大学(承認済み)および藤田保健衛生大学(申請中)ほか、各参加施設の倫理委員会の承認を得て行う。

C.研究結果

過去にMCTD単独の発症リスクをみた研究ではないが、Hennekensら⁵⁾は乳房のインプラントが結合組織病の発症のリスクを高めると報告したが、Janowskyら⁶⁾のmeta-analysisはその関係を否定している。今回、我々が計画している調査ではMCTDと他の膠原病(SLE、強皮症、多発性筋炎)のそれぞれの発症要因の比較を行うことで、MCTDの発症のリスクがさらに明確になると考えられる。

D.考察

わが国では厚生労働省の診断基準⁴⁾がMCTDの診断に用いられているが、他の膠原病(SLE、強皮症、多発性筋炎)の診断基準を完全に満足しても除外するようにはなっていないので、MCTDの診断を満たしていてもほかの膠原病の診断基準も満足する場合はoverlap症候群と考えるほうが良い場合もあり³⁾、症例対照研究の症例選定に際しての診断基準(除外基準を含む)ならびに質問項目の詳細についてはMCTD臨床班内で会議をもうけ、他の膠原病の診断基準を満たしていない症例に限定して研究を行なう予定である。

先の研究⁹⁾ではMCTDとSLEの発症リスクの比較を行なったが、さらに、強皮症、多発性筋炎の発症リスクと比較検討を行なうことで、MCTD発症のリスク因子を明らかにし、その発症予防に役立つことができると期待できる。

E.結論

MCTDの発症要因解明のためにはoverlap症候群の混入を防ぐことが重要あり、MCTD臨床班の施設に限定した調査を先行させる必要がある。先の研究⁹⁾ではMCTDとSLEの発症リスクの比較を行なったが、さらに、強皮症、多発性筋炎の発症リスクと比較検討を行なうことで、MCTD発症のリスク因子を明らかにし、その発症予防に役立つことができると期待できる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Tada Y, Takahashi H; Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Cigarette smoking, alcohol

consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1363-70.

2. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y; Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand J Rheumatol.* 2012; 41(2):103-9.
3. Washio M, Nakano T, Kawaguchi Y, Takagi K, Kiyohara C, Tsukamoto H, Tokunaga S, Horiuchi T. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in Japan: a review of the literature. *Mod Rheumatol* (in press).
4. 近江雅代、鷺尾昌一、堀内孝彦、塚本浩、多田芳史、澤部琢哉、佐々木敏、岡由紀子、城田知子、森満、永井正規. 全身性エリテマトーデス発症に関連する食事因子—栄養素等摂取状況および食品群別摂取量について—. *日本病態栄養学会誌* (印刷中).

2. 学会発表

1. 鷺尾昌一、藤井隆夫、桑名正隆、川口鎮司、見森明夫、堀内孝彦、多田芳史、三森経世、混合性結合組織病研究グループ. 混合性結合組織病の発症要因解明のための症例対照研究. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012年4月26日-28日、東京.
2. 堀内孝彦、上田尚靖、石ヶ坪良明、井田弘明、楠原浩一、高橋裕樹、武井修治、田平知子、藤井隆夫、蓑田清次、宮原寿明、鷺尾昌一、井上靖、有信洋二郎、新納宏昭、塚本浩、赤司浩一. TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) 疑い患者の遺伝子解析. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012年4月26日-28日、東京.
3. 鷺尾昌一、清原千香子、小橋元、井手三郎、岡本和士、横山徹爾、佐々木敏、阪元尚正、三宅吉博、森満、廣田良夫、永井正規、稲葉裕、KYSS (Kyushu Sapporo SLE) study group. 全身性エリテマトーデスの発症要因の解明—生活

習慣とストレスを中心に—. 第71回日本公衆衛生学会総会、山口、2012年10月24日-26日.

4. 井手三郎、鷺尾昌一、清原千香子、小橋元、岡本和士、横山徹爾、佐々木敏、阪元尚正、三宅吉博、森満、廣田良夫、永井正規、稲葉裕、KYSS (Kyushu Sapporo SLE) study group. 全身性エリテマトーデスの発症要因の解明—既往歴、家族歴を中心に—. 第71回日本公衆衛生学会総会、山口、2012年10月24日-26日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

I. 参考文献

- 1) Sharp GC, Irvine WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52: 148-159, 1972.
- 2) 藤井隆夫、三森経世. 混合性結合組織病. *からだの科学* 256: 79-84, 2008.
- 3) 藤井隆夫. 混合性結合組織病. *総合臨床* 56(3): 518-523, 2007.
- 4) 東條毅. 混合性結合組織病. 大野良之、田中平三、中谷比呂樹、他編、難病の最新情報、疫学から臨床・ケアまで. 南山堂、東京、p 354-357, 2000.
- 5) Hennekens CH, Lee IM, Cook NR, et al. Self-reported breast-implants and connective-tissue diseases in females health professionals, a prospective cohort study. *JAMA* 275: 616-621, 1996.
- 6) Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 342: 781-790, 2000.
- 7) Gaubitz M. Epidemiology of connective disorders. *Rheumatology* 45: iii3-iii4, 2006.
- 8) 高橋芳成. 膠原病の診断基準をどう使うか、有用性と適応上の問題点. *Medical Practice* 20: 550-557, 2003.
- 9) 鷺尾昌一、藤井隆夫、桑名正隆、川口鎮司、見森明夫、堀内孝彦、多田芳史、三森経世、混合性結合組織病研究グループ. 混合性結合組織病の発症要因解明のための症例対照研究. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、抄録集. p433, 2012.

- 10) 鷺尾昌一、廣田良夫、永井正規、他. 混合性結合組織病の症例対照研究. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、特定疾患の疫学に関する研究、平成22年度総括・分担研究報告書(研究代表者永井正規)、p272-277, 2011.

表1. 生活習慣、食習慣と混合性結合組織病発症のリスク

生活習慣と食習慣	MCTD(n=48) 人数(%)	対照(n=182) 人数(%)	年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	p-値
生活習慣				
喫煙(現喫煙・禁煙)	16(33.3)	35(19.2)	2.20(1.08-4.48)	0.03
飲酒(週1-3回以上)	9(18.8)	39(21.4)	0.80(0.35-1.80)	0.59
歩行(1日30分以上)	34(70.8)	104(57.1)	1.83(0.92-3.65)	0.09
スポーツ(週3-4回以上)	12(25.0)	37(20.3)	1.28(0.60-2.71)	0.52
睡眠(1日7-8時間以上)	41(85.4)	157(86.3)	0.91(0.37-2.27)	0.84
食習慣				
日本茶(1日7-9杯以上)	2(4.2)	24(13.2)	0.26(0.06-1.15)	0.08
紅茶(1日4-6杯以上)	1(2.1)	2(1.0)	2.13(0.19-24.45)	0.55
コーヒー(1日4-6杯以上)	4(8.3)	15(8.2)	1.00(0.31-3.16)	1.00
ご飯(1日2-3回以上)	19(39.6)	92(50.6)	0.60(0.31-1.16)	0.13
パン(1日1回以上)	21(43.8)	53(29.1)	1.93(1.00-3.72)	0.049

表2. 生活習慣、食習慣と全身性エリテマトーデス発症のリスク

生活習慣と食習慣	SLE(n=54) 人数(%)	対照(n=182) 人数(%)	年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	p-値
生活習慣				
喫煙(現喫煙・禁煙)	18(33.3)	35(19.2)	2.13(1.08-4.19)	0.03
飲酒(週1-3回以上)	18(33.3)	39(21.4)	2.03(1.02-4.02)	0.04
歩行(1日30分以上)	40(74.1)	104(57.1)	2.15(1.09-4.24)	0.03
スポーツ(週3-4回以上)	16(29.6)	37(20.3)	1.68(0.84-3.35)	0.14
睡眠(1日7-8時間以上)	51(94.4)	157(86.3)	2.83(0.82-9.83)	0.10
食習慣				
日本茶(1日7-9杯以上)	4(7.4)	24(13.2)	0.57(0.19-1.75)	0.30
紅茶(1日4-6杯以上)	1(1.9)	2(1.0)	1.76(0.15-20.07)	0.65
コーヒー(1日4-6杯以上)	8(14.8)	15(8.2)	2.12(0.84-5.38)	0.11
ご飯(1日2-3回以上)	27(50.0)	92(50.6)	1.01(0.55-1.89)	0.98
パン(1日1回以上)	17(31.5)	53(29.1)	1.10(0.57-2.13)	0.78

表3. 既往歴、家族歴と混合性結合組織病発症のリスク

既往歴と家族歴	MCTD(n=48) 人数(%)	対照(n=182) 人数(%)	年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	p-値
既往歴				
がん	0(0)	5(2.8)	ND	0.98
脳卒中	0(0)	2(1.1)	ND	0.99
心筋梗塞	0(0)	0(0)	ND	ND
糖尿病	1(2.1)	6(3.3)	0.51(0.06-4.52)	0.55
喘息	1(2.1)	16(8.8)	0.24(0.03-1.83)	0.17
アトピー性皮膚炎	2(4.2)	13(7.1)	0.56(0.13-2.77)	0.51
膠原病	4(8.3)	4(2.2)	3.75(0.89-15.80)	0.07
手術	16(33.3)	60(33.0)	0.90(0.44-1.84)	0.77
輸血を伴う手術	3(6.3)	10(5.5)	1.04(0.27-4.00)	0.95
家族歴				
がん	15(31.3)	50(27.5)	1.09(0.53-2.25)	0.82
脳卒中	3(6.3)	18(9.9)	0.55(0.15-1.97)	0.36
心筋梗塞	0(0)	12(6.6)	ND	0.97
糖尿病	6(12.5)	33(18.1)	0.61(0.24-1.55)	0.30
喘息	1(2.1)	16(8.8)	0.23(0.03-1.81)	0.16
アトピー性皮膚炎	1(2.1)	15(8.3)	0.25(0.03-1.94)	0.18
膠原病	6(12.5)	9(5.0)	2.78(0.93-8.25)	0.07

表4. 既往歴、家族歴と全身性エリテマトーデス発症のリスク

既往歴と家族歴	SLE(n=54) 人数(%)	対照(n=182) 人数(%)	年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	p-値
既往歴				
がん	3(5.6)	5(2.8)	2.63(0.58-11.84)	0.21
脳卒中	0(0)	2(1.1)	ND	0.99
心筋梗塞	0(0)	0(0)	ND	ND
糖尿病	0(0)	6(3.3)	ND	0.98
喘息	1(1.9)	16(8.8)	1.14(0.58-2.24)	0.70
アトピー性皮膚炎	1(1.9)	13(7.1)	0.27(0.04-2.12)	0.21
膠原病	5(9.3)	4(2.2)	4.77(1.23-18.60)	0.02
手術	23(42.6)	60(33.0)	1.87(0.95-3.66)	0.07
輸血を伴う手術	4(7.4)	10(5.5)	1.54(0.45-5.20)	0.48
家族歴				
がん	13(24.1)	50(27.5)	0.92(0.45-1.89)	0.81
脳卒中	4(7.4)	18(9.9)	0.80(0.25-2.49)	0.70
心筋梗塞	3(5.6)	12(6.6)	0.91(0.24-3.36)	0.88
糖尿病	9(16.7)	33(18.1)	0.96(0.42-2.18)	0.92
喘息	4(7.4)	16(8.8)	0.76(0.24-2.40)	0.64
アトピー性皮膚炎	1(1.8)	15(8.3)	0.20(0.03-1.54)	0.12
膠原病	4(7.4)	9(5.0)	1.49(0.44-5.06)	0.52

表5. 飲酒、喫煙、年齢補正後の混合性結合組織病発症のリスクと全身性エリテマトーデス発症のリスク

要因	MCTD(n=48) 人数(%)	対照(n=182) 人数(%)	年齢補正 オッズ比 (95%信頼区間)	喫煙・飲酒・年齢補正 オッズ比(95%信頼区間)	喫煙・飲酒・年齢補正 p-値
喫煙(現喫煙・禁煙)	16(33.3)	35(19.2)	2.20(1.08-4.48)*	1.90(0.67-5.44)	0.23
飲酒(週1-3回以上)	9(18.8)	39(21.4)	0.80(0.35-1.80)	0.68(0.21-2.22)	0.52
歩行(1日30分以上)	40(74.1)	104(57.1)	1.83(0.92-3.65)	1.95(0.71-5.30)	0.19
日本茶(1日7-9杯以上)	4(7.4)	24(13.2)	0.26(0.06-1.15)	0.25(0.03-2.05)	0.20
パン(1日1回以上)	21(43.8)	53(29.1)	1.93(1.00-3.72)*	3.47(1.36-8.87)*	<0.01
膠原病の既往歴	4(8.3)	4(2.2)	3.75(0.89-15.80)	3.30(0.52-20.79)	0.20
膠原病の家族歴	6(12.5)	9(5.0)	2.78(0.93-8.25)	3.06(0.74-12.68)	0.12
要因	SLE(n=54) 人数(%)	対照(n=182) 人数(%)	年齢補正 オッズ比 (95%信頼区間)	喫煙・飲酒・年齢補正 オッズ比(95%信頼区間)	喫煙・飲酒・年齢補正 p-値
喫煙(現喫煙・禁煙)	18(33.3)	35(19.2)	2.13(1.08-4.19)*	1.37(0.76-2.50)	0.29
飲酒(週1-3回以上)	18(33.3)	39(21.4)	2.03(1.02-4.02)*	1.16(0.89-1.52)	0.28
歩行(1日30分以上)	40(74.1)	104(57.1)	2.15(1.09-4.24)*	2.74(1.23-6.10)*	0.01
日本茶(1日7-9杯以上)	4(7.4)	24(13.2)	0.57(0.19-1.75)	0.82(0.26-2.58)	0.73
パン(1日1回以上)	17(31.5)	53(29.1)	1.10(0.57-2.13)	1.42(0.70-2.88)	0.33
膠原病の既往歴	5(9.3)	4(2.2)	4.77(1.23-18.60)*	4.45(1.04-19.16)*	0.04
膠原病の家族歴	4(7.4)	9(5.0)	1.49(0.44-5.06)	2.07(0.60-1.03)	0.25

結合組織病性肺動脈性肺高血圧症における肺静脈閉塞性病変の合併に関する研究

研究分担者: 中西宣文 国立循環器病研究センター 研究所肺高血圧先端医療学研究部 部長

研究協力者: 大郷 剛 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門肺循環科 医長

研究要旨

結合組織病性肺動脈性肺高血圧症(CTD-PH)は特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)と比較し予後不良であることが知られているが、その臨床像は不明な点が多い。近年の肺高血圧症に対する PAH specific therapy の進歩にもかかわらず予後が不良である原因の一つとして、CTD-PAH 症例において PAH 特異的治療に対して抵抗性を示す症例群が存在し、肺高血圧症において血管拡張薬抵抗性で知られる肺静脈閉塞様病態が存在すると仮定し、後ろ向きに剖検例を検討した。この研究はこれらの剖検例における特に肺静脈閉塞性病変(pulmonary occlusive venopathy: POV)の有無に注目し、定性・定量的評価を行う他、臨床パラメーターとの関連を検討し、静脈病変が臨床重症度に影響を与えているかを検討する。当院の剖検 2900 例中 CTD-PAH10 例(SSc:1, SSc+MCTD:1, MCTD:3, SLE:2, Sjögren:2, RA:1, 平均 48 才、全例女性、平均肺動脈圧 49mmHg)の剖検肺を用いて、肺動脈病変の評価と、合併する肺静脈病変の有無に関して病理組織学的検討を行った。POV 定性評価項目としては肺静脈内膜肥厚による狭窄及び閉塞のあるものを POV(+)とし、部位(preseptal/septal)、再疎通像、静脈炎の有無とした。POV 定量評価に関して画像をデジタル化し取り込み肺静脈病変の狭窄度を定量化し狭窄率をトレースした。POV 定量は狭窄率 $\geq 50\%$ の血管数/総カウント血管数とし POV%と定義した。さらに定量化した静脈病変と臨床パラメーターとの比較を行った。組織学的に叢状病変・拡張病変を有する高度の肺動脈病変を示したのは 10 例中 5 例で、残りは内膜・中膜肥厚による閉塞性病変であった。POV 定性評価では SLE の 1 例を除く全例(90%)に隔壁内静脈や小葉内細静脈の線維性内膜肥厚を主とする閉塞性病変を認め、そのうち 6 例に静脈炎と血栓の再疎通像がみられた。POV%は全体の平均で 74%であった。CTD-PAH の組織型は肺動脈病変、肺静脈病変により PVOD type, IPAH type, Mixed type に分類可能であった。POV%と臨床パラメーターとの相関関係では年齢、%DLCO, PaO₂, BNP, 及び血行動態(PVR, Cardiac index)との相関関係を認めた。CTD-PAH では自己免疫機序を背景として血管炎や内皮細胞障害・易血栓性を反映して肺静脈が侵されやすく、その静脈病変が肺高血圧重症度と関連することが示唆された。今後さらに詳しい検討が必要である。

A. 研究目的

結合組織病性肺動脈性肺高血圧症(CTD-PAH)は非常に予後不良であり、なかには PAH 特異的治療に抵抗性を示し、肺静脈閉塞性疾患(PVOD)様病態の合併を疑う症例が存在する。肺静脈閉塞症は特発性 PAH と比較して予後不良であることが知られている。CTD-PAH が予後不良である一つの要因として肺静脈病変の合併による PAH 特異的治療薬への抵抗性群が存在すると仮定した。この研究はこれらの剖検例における特に肺静脈閉塞性病変(pulmonary occlusive venopathy: POV)の有無に注目し、定性・定量的評価を行う他、臨床パラメーターとの関連を検討し、静脈病変が臨床重症度に影響を与えているかを検討する。

B. 研究方法

当院の剖検 2900 例中 CTD-PAH10 例(SSc:1, SSc + MCTD:1, MCTD:3, SLE:2, Sjögren:2, RA:1, 平均 48 才、全例女性、平均肺動脈圧 49mmHg)の剖検肺を用いて、肺動脈病変の評価と、合併する肺静脈病変の有無に関して病理組織学的検討を行った。POV 定性評価項目としては肺静脈内膜肥厚による狭窄及び閉塞のあるものを POV(+)とし、部位(preseptal/septal)、再疎通像、静脈炎の有無とした。POV 定量評価に関して画像をデジタル化し取り込み肺静脈病変の狭窄度を定量化し狭窄率をトレースした。POV 定量は狭窄率 $\geq 50\%$ の血管数/総カウント血管数とし POV%と定義した。さらに定量化した静脈病変と臨床パラメーターとの比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、国立循環器病研究センター倫理規定を遵守して行った。

C. 研究結果

学的に叢状病変・拡張病変を有する高度の肺動脈病変を示したのは 10 例中 5 例で、残りは内膜・中膜肥厚による閉塞性病変であった。POV 定性評価では SLE の 1 例を除く全例(90%)に隔壁内静脈や小葉内細静脈の線維性内膜肥厚を主とする閉塞性病変を認め、そのうち 6 例に静脈炎と血栓の再疎通像がみられた。POV%は全体の平均で 74%であった。CTD-PAH の組織型は肺動脈病変、肺静脈病変により PVOD type, IPAH type, Mixed type に分類可能であった。POV%と臨床パラメーターとの相関関係では年齢、%DLCO, PaO₂, BNP, 及び血行動態(PVR, Cardiac index)との相関関係を認めた。

D. 考察

今回我々の研究において CTD-PAH において SLE の一例を除いて POV を認めた(9/10 例: 90%)。これは 2007 年に Dorfmueller らが 6/8 例(75%)に POV を認めたと報告したデータに近いものであった。しかし患者背景として Dorfmueller らのデータは比較的 SSc 中心のデータであったが、我々はそれぞれの疾患がほぼ均一に検討していた。これは日本における CTD-PAH の基礎疾患が欧米と異なるためと考えられた。今回我々の研究にて定性評価に加えて POV の定量を行い血行動態を含む臨床パラメーターとの関連性を認めた。CTD-PAH は他の PAH と比較し予後が不良であり、この理

由として CTD-PAH において肺静脈等の血管病変の関与が肺高血圧症の病態に影響を与えることが我々の研究で示唆された。さらに今回の研究により肺血管病変から CTD-PAH は 3 つのタイプに分類され、今後症例数を増やし静脈病変と臨床経過、治療反応性との関連を検討する必要がある。

E. 結論

CTD-PAH では自己免疫機序を背景として血管炎や内皮細胞障害・易血栓性を反映して肺静脈が侵されやすく、その静脈病変が肺高血圧重症度と関連することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. BMPR-II deficiency elicits pro-proliferative and anti-apoptotic responses through the activation of TGF β -TAK1-MAPK pathways in PAH. Nasim MT, Ogo T, Chowdhury HM, Zhao L, Chen C, Rhodes C, Trembath RC. Human Molecular Genetics 2012 Jun 1;21(11):2548-58

2. 結合組織病性肺動脈性肺高血圧症の剖検例における病理組織学的検討 —特に肺静脈閉塞性病変合併の有無に関して— 大郷恵子、大郷剛、中西宣文ら Therapeutic research vol. 33 no. 10 2012

2. 学会発表

1. 結合組織病性肺動脈性肺高血圧症の剖検例における病理組織学的検討 —特に肺静脈閉塞性病変合併の有無に関して— 大郷恵子、大郷剛、中西宣文ら 第 13 回肺高血圧治療研究会

2. 遺伝子変異検査は特発性肺動脈性肺高血

圧症の治療に影響を与えるか? 大郷剛、中西宣文ら

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

膠原病患者における運動負荷心エコー検査に関する研究

研究分担者	深谷 修作	藤田保健衛生大学医学部リウマチ・感染症内科	臨床准教授
共同研究者	胡桃沢 芽久美	藤田保健衛生大学医学部リウマチ・感染症内科	助教
共同研究者	加藤 靖周	藤田保健衛生大学医学部循環器内科	講師
研究代表者	吉田 俊治	藤田保健衛生大学医学部リウマチ・感染症内科	教授

研究要旨

混合性結合組織病（MCTD）を始めとする膠原病では肺高血圧症（PH）を高率に合併しその予後を悪化させるため、早期発見、治療が求められる。また、病態により免疫抑制療法への反応性が異なり、その鑑別が重要である。PHの早期発見には積極的なPHのスクリーニングが重要であり、中でも心エコー検査による三尖弁圧較差（TRPG）の測定は不可欠である。しかし、早期、軽症例では安静時にTRPG上昇を認めない症例もあり、これら症例を見落とさないようにすることも必要である。そこで、運動負荷心エコー検査で安静時のTRPG上昇を認めない症例の中からPH症例を見出すよう試みた。安静時と運動負荷時のTRPGの差（ Δ TRPG）はSScで健常人、SLEに比し有意に高値で、MCTDではSLEに比し高値の傾向を認め、 Δ TRPGはSScとMCTDで類似性を認め、両疾患では肺血管床が徐々に減少してきている症例の存在が示唆された。また、 Δ TRPGが35mmHg以上で右心カテーテル検査を実施した4例中2例で肺動脈性肺高血圧症（PAH）が確認され、運動負荷心エコー検査は早期、軽症PH例のPHスクリーニング検査としての有用性も示唆された。

A.研究目的

混合性結合組織病（MCTD）を始めとする膠原病では肺高血圧症（PH）を高率に合併し、その予後に大きな影響をおよぼす²⁾。また、早期治療がその予後の改善に重要であり、早期発見の必要があり、積極的なPHのスクリーニングが求められている。一方、膠原病性PHの病因・病態は様々で、治療反応性も異なる³⁾。

膠原病性PHのスクリーニングに心エコー検査は不可欠な検査で、中でも三尖弁圧較差（TRPG）の測定は最も重要な評価項目である。しかし、TRPGをPH診断の指標とした場合には偽陽性、偽陰性例が存在する。偽陽性例はその多くが右心カテーテル検査で、最終的には否定されるが、偽陰性例は早期診断・治療の機会を失うことが危惧される。したがって、偽陰性例を減らす工夫が求められる。肺血管床は運動時に増加する血流にも対処できるよう多大に存在する。故に、安静時の肺動脈圧は肺血管床が2/3以上傷害されないと上昇しない。しかし、肺血流量が増せば肺血管床の傷害に応じて肺動脈圧が上昇する。そこで、安静時には肺動脈圧が上昇しにくい、軽度の肺血管床の傷害を有する症例を発見するために、運動負荷心エコー検査を実施した。

B.研究方法

1. 対象

当院通院中の膠原病患者で、厚生労働省 MCTD 調

査研究班で作成された MCTD の肺動脈性肺高血圧症（PAH）診断の手引き⁴⁾で、PAHの存在が否定的とされる安静時のTRPGが31mmHg以下の症例とした。また、健常人30例を対照とした。

2. 方法

運動負荷は仰臥位でエルゴメーター（アンギオエルゴメーター：ロード社、オランダ）を用い、エンドポイントは症例ごとの最大運動量とした。最大運動負荷終了直前に経胸壁的にTRPGを測定した。安静時と最大運動負荷時のTRPGの差（ Δ TRPG）が35mmHg以上の上昇を示し、同意の得られた症例において右心カテーテル検査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は通常の診療範囲内であり、心エコー検査に関しては口頭で、右心カテーテル検査に関しては書面にて同意を得ている。

C. 研究結果

2010年9月から2012年6月までに安静時のTRPGが31mmHg以下で運動負荷心エコー検査も実施された症例48例を解析した。その内訳は、MCTD13例、全身性エリテマトーデス（SLE）8例、全身性硬化症（SSc）27例であった（表1）。

表1. 対象

	人数(男/女)	年齢
混合性結合組織病 (MCTD)	13例(0/13)	54.3±11.5
全身性エリテマトーデス (SLE)	8例(1/7)	44.0±13.0
全身性硬化症 (SSc)	27例(5/22)	59.3±11.1
対照	30(30/0)	45.0±11.4

1. 疾患毎のΔTRPG

図1に疾患毎のΔTRPGを示す。MCTD 23.6±12.2mmHg、SLE 15.6±11.5mmHg、SSc 24.9±10.1mmHg、健常人 19.3±7.1mmHgで、SScはSLE、健常人に比し、有意に高値であった(いずれも p<0.05)。MCTDはSLEに比し、高値の傾向(p=0.068)を認めた。

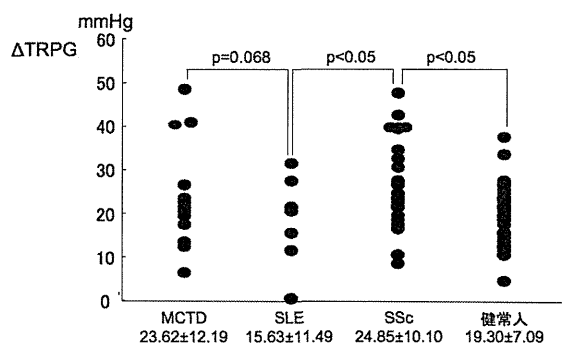


図1. 疾患毎のΔTRPG

2. 右心カテーテル検査

ΔTRPG≥35mmHg以上の症例はMCTDで3例、SScで5例であった。MCTD 3例中1例、SSc 5例中3例で同意が得られ、右心カテーテル検査を行った。MCTDの1例とSScの1例で肺動脈圧の上昇があり、PAHが確認された(表2)。

表2. 右心カテーテル検査結果

	安静時TRPG (mmHg)	ΔTRPG (mmHg)	肺動脈圧(mmHg) (収縮期/拡張期/平均)
MCTD	17	40	40/12/26
SSc 1	26	43	42/20/28
SSc 2	20	39	肺動脈圧上昇なし
SSc 3	29	39	肺動脈圧上昇なし

D. 考察

膠原病に合併するPHは膠原病性PHと一括されるが、基礎疾患により発症時期や治療反応性が異なり、その病因・病態は異なる可能性が高い。SLE、MCTDでは発症時あるいは活動期にPHが診断されることも多く、急激に肺血管床の傷害が進行する可能性が考えられる。一方、SScでは罹病期間の長い症例でPHと診断されることが多く、徐々に肺血管床の傷害が進行する可能性が考えられる。また、治療面においてもSLEとMCTDは共通して免疫抑制療法の有効性が指摘されているが、SScでの免疫抑制療法の有効性は否定的である。このようにSLEとMCTDに合併するPH対SScに合併するPHと比較するとその特徴が浮かび上がる。

運動負荷心エコー検査は徐々に肺血管床の傷害が進行するような場合、それを早期に検出するのに有用な検査と考えられる。今回の検討ではΔTRPGはSScで健常人やSLEに比し有意に高値であった。これはSScでは肺血管床の傷害が徐々に進行しており、運動負荷心エコー検査はそれを早期に検出した可能性がある。しかし、左心の拡張障害が存すると血流量の増加に伴い左房圧の上昇を来し、肺動脈圧が上昇する可能性もある。今回の結果は心エコー検査では明らかな左心の拡張障害を認めていないが、精査はされておらずその可能性は否定できない。また、MCTDでもΔTRPGはSLEに比し高値の傾向を認め、MCTDでのΔTRPGはSScとの類似性を認めた。SScやMCTDでのΔTRPGの上昇が肺血管床の減少に由来するものか、左心の拡張障害に由来するものか確定には至らないが、SScとMCTDに合併したPHに共通性も存在することを示唆する結果と考えられた。

発症様式・時期、治療反応性において共通性が指摘されているMCTDとSLEではあるが、異なった点も認める。MCTDでのPHの診断はその1/3以上がMCTDの発症時なされている。しかし、罹病期間の長いMCTD例においてもPHは診断されている⁹⁾。田中はPH発症までの平均罹病期間はSLEでは4.3年、MCTDでは10.5年、SScでは7.4年と報告している⁶⁾。また、治療面においてもSanchezらはSLEに伴うPAHに対する免疫抑制療法の有効性は38%、MCTDでは38%、CRESTでは0%と報告している⁷⁾。このようにMCTDに合併するPHはSLEに合併したPHと類似する場合とSScに合併したPHと類似する場合の両者が存在する。したがって、MCTDに合併したPHの治療を考えた場合、SLE、SScどちらに合併したPHと類似の病態かを判断することが重要であり、運動負荷心エコー検査のΔTRPGの推移はその判断に有用な情報となる可能性がある。

今回の検討では運動負荷の程度は症例毎の最大運動量であり、一定ではない。当然、運動量によりΔTRPG

は異なる可能性があり、運動負荷量を一定にして検討する必要もある。また、対象が全例男性であった点も問題である。心エコー検査という特性から、女性の対照を求める困難はあるが、対象が主に女性であり、改善の余地がある。

今回の検討は PH の早期発見が目的であり、平成 22 年度に改訂された厚労省 MCTD 調査研究班の MCTD の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き⁴⁾で、PAH の存在が否定的とされる安静時の TRPG が 31mmHg 以下の症例を対象とした。すなわち、安静時には検出できない肺血管床の傷害あるいは左心の拡張障害を有する症例を検出するよう試みた。ΔTRPG が 35mmHg 以上の症例は MCTD 2 例、SLE 0 例、SSc 3 例であった。ΔTRPG が 35mmHg 以上を示した 5 例のうち、同意の得られた 4 例 (MCTD 1 例、SSc 3 例) について右心カテーテル検査を行った。MCTD の 1 例、SSc 3 例のうち 1 例で PAH が確認された。運動負荷心エコー検査は安静時の TRPG 上昇を認めない症例の中から、PH を疑うべき症例をスクリーニングできる検査である可能性が示された。

E. 結論

MCTD も含めた膠原病患者で、安静時の TRPG 上昇を認めない症例に運動負荷心エコー検査を行った。

MCTD では SSc と同様に ΔTRPG 上昇を認める症例が存在した。MCTD に合併する PH は SLE との類似性が強調されているが、SLE との違いや SSc との共通性もあり、その病態の見極めが治療を考える上でも重要である。運動負荷心エコー検査はその鑑別に有用な可能性がある。

運動負荷心エコー検査は安静時には TRPG の上昇を来さない PH 症例のスクリーニング検査となる可能性が示された。

文献)

- 1) 吉田俊治、深谷修作. 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究 平成 15 年度 総括・分担研究報告書、40-43、2004.
- 2) 諏訪昭、野島崇樹、平形道人. 肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の臨床疫学的特徴. 厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 混合性結合組織病に関する研究—混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究— 平成 14 年度 総括・分担研究報告書、67-72、2003.
- 3) 吉田俊治、岡田純、近藤啓文、深谷修作. 膠原病 4 疾患における肺高血圧症の治療状況に関する全国疫学調査. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 混合性結合組織病に関する研究班—混合性結合組織病の病態、治療と抗 U1-RNP 抗体に関する研究— 平成 12 年度 研究報告書、28-31、2001.
- 4) 吉田俊治、深谷修作、京谷晋吾、桑名正隆、藤井隆

夫、三森経世. 混合性結合組織病 (MCTD) の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き改訂について. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究 平成 2 年度総括・分担研究報告書、7-13、2011.

5) 吉田俊治、深谷修作. 混合性結合組織病 (MCTD) に合併した肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究 平成 19 年度 総括・分担研究報告書、2008

6) 田中住明. 膠原病に伴う肺高血圧症の診断と治療 膠原病性肺高血圧症の診断について. Therapeutic Research 28 巻 10 号、2018-2020、2007.

7) Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M., Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. Chest 130, 182-189, 2006.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

深谷修作、西野謙、加藤賢一. 膠原病患者における感染症 サイトメガロウイルス感染症を中心に. 感染防止 22 巻 3 号、5-10、2012.

吉田俊治、深谷修作. 混合性結合組織病の診断と治療の進歩. 日本内科学会雑誌 101 巻 5 号、1413-1419、2012.

2. 学会発表

深谷修作. 膠原病性肺高血圧症の治療戦略. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 ランチョンセミナー、2012 年 4 月 28 日.

深谷修作. 膠原病性肺高血圧症の診断. 第 1 回日本肺循環学会学術集会 スポンサーシップシンポジウム、2012 年 9 月 22 日.

H. 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

Ⅲ. 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24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
Otake T, Ashihara M, Nishino J, Kato K, <u>Fukaya S, Yoshida S.</u>	Stressors and rheumatoid arthritis: changes in stressors with advances in therapeutic agents.	Rheumatol Int.	-	-	2012
<u>吉田俊治, 深谷修作</u>	混合性結合組織病の診断と治療の進歩	日本内科学会雑誌	-	1413-1419	2012
Imai K, Yamada K, Tamura M, Ochiai K, <u>Okamoto T.</u>	Reactivation of latent HIV-1 by a wide variety of butyric acid-producing bacteria.	Cell Mol Life Sci	-	2583-2592	2012
Gono T, Sato S, <u>Kawaguchi Y</u> , Kuwana M, Hanaoka M, Katsumata Y, Takagi K, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H	Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis	Rheumatology	51	1563-1570	2012
Sugiura T, <u>Kawaguchi Y</u> , Goto K, Hayashi Y, Tsuburaya R, Furuya T, Gono T, Nishino I, Yamanaka H	Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population	Ann Rheum Dis	71	1646-1650	2012
Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Kuwana M, Sugiura T, Furuya T, Takagi K, Ichida H, Katsumata Y, Hanaoka M, Ota Y, Yamanaka H	HLA-DRB1*0101/*0405 is associated with susceptibility to anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population	Arthritis Rheum	64	3736-3740	2012
Wakasugi D, Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, Hanaoka M, Yamanaka H	Frequency of ISN/RPS class III and IV nephritis in patients with SLE in the absence of proteinuria: analysis of predictive parameters	J Rheumatol	39	79-85	2012
Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Harigai M, Yamanaka H, Ishigooka J	Risperidone in the treatment of corticosteroid-induced mood disorders, manic/mixed episodes, in systemic lupus erythematosus: A case series	Psychosomatics	53	289-293	2012
Katsumata Y, Kawachi I, <u>Kawaguchi Y</u> , Gono T, Ichida H, Hara M, Yamanaka H	Semiquantitative measurement of aquaporin-4 antibodies as a possible surrogate marker of neuromyelitis optica spectrum disorders with systemic autoimmune diseases	Mod Rheumatol	22	676-684	2012
Odani T, Yasuda S, Ota Y, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, <u>Kawaguchi Y</u> , Atsumi T, Yamanaka H, Koike T	Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease	Rheumatology	51	1765-1774	2012
<u>Kuwana M</u> , and Okazaki Y	Quantification of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: a direct comparison of protocols	Ann. Rheum. Dis.	71(4)	617-620	2012
Nishimoto T, Satoh T, Takeuchi T, Ikeda Y, and <u>Kuwana M</u>	Critical role of CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cells in preventing murine autoantibody-mediated thrombocytopenia	Exp. Hematol.	40(4)	279-289	2012
Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, Inokoshi Y, Kawai K, Kanekura T, Habuchi M, Igarashi A, Sogame R, Hashimoto T, Koga T, Nishino A, Ishiguro N, Sugimoto N, Aoki R, Ando N, Abe T, Kanda T, <u>Kuwana M</u> , Takehara K, and Fujimoto M	Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy	Ann. Rheum. Dis.	71(5)	710-713	2012
Mitsunaga S, Suzuki Y, <u>Kuwana M</u> , Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Inoue T, Kulski JK, and Inoko H	Associations between six classical HLA loci and rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis	Tissue Antigens	80(1)	16-25	2012
Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, <u>Kuwana M</u> , Takeno M, and Ishigatsubo Y	Clinical characteristics of neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis	Mod. Rheumatol.	22(3)	405-413	2012
Suzuki S, Hayashi Y, <u>Kuwana M</u> , Tsuburaya R, Suzuki N, and Nishino I	Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome	Arch. Neurol.	69(6)	728-732	2012
Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y, <u>GB-0998 Study Group</u>	Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial	Mod. Rheumatol.	22(3)	382-393	2012

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, <u>Kuwana M</u> , Kohno S, Eguchi K, and Kawakami A	The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with dermatomyositis	Rheumatology	51(7)	1278-1284	2012
Nakajima A, Yoshino K, Soejima M, Kawaguchi Y, Satoh T, <u>Kuwana M</u> , and Yamanaka H.	High Frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis	Rheumatol. Int.	37(2)	2057-2061	2012
Sato S, <u>Kuwana M</u> , Fujita T, and Suzuki Y	Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies	Mod. Rheumatol.	22(4)	625-629	2012
Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, <u>Kuwana M</u> , Hanaoka M, Katsumata Y, Takagi K, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, and Yamanaka H	Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis	Rheumatology	51(9)	1563-1570	2012
Satoh T, Tanaka Y, Okazaki Y, Kaburaki J, Ikeda Y, and <u>Kuwana M</u>	Heparin-dependent and -independent anti-platelet factor 4 autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus	Rheumatology	51(9)	1721-1728	2012
Tamura Y, Ono T, <u>Kuwana M</u> , Inoue K, Takei M, Yamamoto T, Kawakami T, Fujita J, Kataoka M, Kimura K, Sano M, Daida H, Satoh T, and Fukuda K	Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension	PLoS One	7(9)	e45834	2012
Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, and <u>Kuwana M</u>	Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort	Rheumatology	51(10)	1846-1854	2012
Hanaoka H, Okazaki Y, Satoh T, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, and <u>Kuwana M</u>	Circulating anti-double-stranded DNA antibody-secreting cells in patients with systemic lupus erythematosus: a novel biomarker for disease activity	Lupus	21(12)	1284-1293	2012
Cao H, Xia Q, Kang Y, Zhao X, Shi R, Lou J, Zhou M, <u>Kuwana M</u> , Ding X, and Zheng J	Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-MDA5 antibody	Arthritis Care Res.	64(10)	1602-1610	2012
Seta N, Okazaki Y, Izumi K, Miyazaki H, Kato T, and <u>Kuwana M</u>	Fibronectin binding is required for human circulating monocytes to acquire the mesenchymal/endothelial differentiation potential	Clin. Dev. Immunol.	2012	820827	2012
Gono T, Kawaguchi Y, <u>Kuwana M</u> , Sugiura T, Furuya T, Takagi K, Ichida H, Katsumata Y, Hanaoka M, Ota Y, and Yamanaka H	Association of HLA-DRB1*0101/*0405 with susceptibility to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population	Arthritis Rheum.	64(11)	3736-3740	2012
<u>Yamaguchi Y</u> , and <u>Kuwana M</u>	Proangiogenic hematopoietic cells of monocytic origin: roles in vascular regeneration and pathogenic processes of systemic sclerosis	Histol. Histopathol.	28(2)	175-183	2013
Horai Y, Isomoto E, Koga T, Okada A, Kawashiri S, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, <u>Kuwana M</u> , and Kawakami A	Early diagnosis and treatment for remission of clinically amyopathic dermatomyositis complicated by rapid progress interstitial lung disease: a report of two cases	Mod. Rheumatol.	23(1)	190-194	2013
Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, <u>Kuwana M</u> , Tsuchiya N, Matsuda F, and Mimori T	PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population	Arthritis Rheum.	65(2)	472-480	2013
Nishimoto T, Satoh T, Simpson EK, Ni H, and <u>Kuwana M</u>	Predominant autoantibody response to GPIb/IX in a regulatory T-cell-deficient mouse model for immune thrombocytopenia	J. Thromb. Haemost.	11(2)	369-372	2013

Hara S, Henmi T, Kawakami A, Fujikawa K, Mukae H, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Kakugawa T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Tsukada T, Satoh K, Motomura M, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Hayashi T, Origuchi T, Eguchi K, and Kohno S	Clinical, serologic and magnetic resonance imaging of 3 cases of inflammatory myopathy with abundant macrophages in the Japanese population	Rheumatol. Int			In press	
Sato S, Kuwana M, Fujita T, and Suzuki Y	Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease	Mod. Rheumatol.			In press	
Azuma N, Nishioka A, Kuwana M, and Sano H	Relapsing polychondritis coexisting with immune thrombocytopenic purpura: an unusual association (letter)	Rheumatology			In press	
Yasuoka H, and Kuwana M	Combined interstitial lung disease and pulmonary hypertension in systemic sclerosis: pathophysiology and management	CML-Pulmonary Hypertension			In press	
Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, and Takehara K	Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study	Mod. Rheumatol.			In press	
Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Kunii N, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Kashiwase K, Kulski JK, Inoue T, and Inoko H	Exome-sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the BTNL2	J. Hum. Genet.			In press	
Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, and Kuwana M	Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center	Mod. Rheumatol.			In press	
Chen Z, Cao M, Nieves Plana M, Liang J, Cai H, Kuwana M, and Sun L	Utility of anti-MDA5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and meta-analysis	Arthritis Care Res.			In press	
桑名正隆	関節リウマチの薬物療法; 治療効果と副作用のモニタリング	からだの科学	273	79-83	2012	
桑名正隆	知っておきたい内科症候群; クレスト症候群	内科	109(6)	1460-1462	2012	
桑名正隆	リウマチ性疾患における自己抗体に関する新たな知見; 筋炎特異自己抗体測定の意味	リウマチ科	47(6)	605-612	2012	
桑名正隆	自己抗体研究の新たな展開; 全身性強皮症: 抗RNAポリメラーゼIII抗体測定	分子リウマチ治療	5(3)	153-156	2012	
桑名正隆	膠原病 最近の動向(Update 2012): 日常診療に役立つ膠原病診療; 強皮症(全身性硬化症:SSc)	成人病と生活習慣病	42(8)	958-961	2012	
桑名正隆	肺動脈性肺高血圧症診療の診療の新展開; 膠原病性肺動脈性肺高血圧症診療の新展開ー早期介入・免疫抑制療法ー	炎症と免疫	20(5)	504-507	2012	
桑名正隆	自己免疫疾患ー自己抗体の認識抗原と病因的意義; 抗トロンボエチン受容体抗体と無巨核球性血小板減少症	医学のあゆみ	242(8)	584-588	2012	
桑名正隆	結合組織病に伴う肺高血圧症	別冊・医学のあゆみ 肺高血圧症診療の進歩		77-82	2012	
桑名正隆	間質性肺炎と臨床検査; 生物学的製剤による間質性肺炎	臨床検査	56(9)	1001-1006	2012	
桑名正隆	炎症性筋疾患研究の最近の進歩; 筋炎関連自己抗体	神経内科	77(4)	382-389	2012	

桑名正隆	強皮症一病態・診断・治療の進歩一; 強皮症の皮膚硬化に対する治療一現状と将来展望一	リウマチ科	48(4)	385-393	2012
桑名正隆	膠原病と血液異常; 膠原病に伴う免疫性血小板減少症	血液フロンティア	22(11)	1643-1650	2012
桑名正隆	肺高血圧診療の最前線; 膠原病疾患に伴う肺高血圧: 強皮症に合併する肺高血圧を中心に	Pharma Medica	30(11)	23-27	2012
桑名正隆	話題; 炎症性筋症における抗MJ抗体と悪性腫瘍	リウマチ科	48(5)	574-580	2012
花岡洋成、桑名正隆	全身性エリテマトーデス	今日の治療と看護		印刷中	
桑名正隆	肺高血圧症の診断Pitfall	シリーズ: 肺高血圧症の診断Pitfall		印刷中	
桑名正隆	血小板減少症と自己抗体	北海道小児リウマチ性疾患研究会25周年記念誌		印刷中	
桑名正隆	強皮症における血管内皮前駆細胞異常	日本臨床免疫学会誌		印刷中	
Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, <u>Tanaka S</u> , Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S.	Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis.	Intern Med.	51(13)	1638-8	2012
Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, <u>Tanaka S</u> , Takehara K, Sato S.	Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicentre prospective observational study.	Rheumatology	51(1)	129-33	2012
田中住明	強皮症腎の診断と治療の進歩: 強皮症腎クリーゼ.	リウマチ科	48(4)	417-21	2012
Otake T, Ashihara M, Nishino J, Kato K, <u>Fukaya S</u> , Yoshida S.	Stressors and rheumatoid arthritis: changes in stressors with advances in therapeutic agents.	Rheumatol Int.	-	-	2012
Nakano M, <u>Fujii T</u> , Hashimoto M, Yukawa N, Yoshifuji H, <u>Ohmura K</u> , Nakaizumi A, and Mimori T.	Type 1 interferon induces CX3CL1 (fractalkine) and CCL5 (RANTES) production in human pulmonary endothelial cells.	Clin Exp Immunol	170	94-100	2012
Nakano M, <u>Fujii T</u> , et al	Type 1 interferon induces CX3CL1 (fractalkine) and CCL5 (RANTES) production in human pulmonary endothelial cells.	Clin Exp Immunol	170	94-100	2012
Murakami K, <u>Fujii T</u> , et al	Follistatin-related protein/follistatin-like 1 evokes an innate immune response via CD14 and toll-like receptor 4.	FEBS letter	586	319-324	2012
Kiyama K, <u>Fujii T</u> , et al	Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance.	Arthritis Res Ther	14	R86	2012
Imura Y, <u>Fujii T</u> , et al.	NEFA/nucleobindin-2 is a target autoantigen of anti-Wa antibody and is associated with transfer RNA.	Mod Rheumatol	22	685-694	2012
Terao C, <u>Fujii T</u> , et al.	Serum igG levels demonstrate seasonal change in connective tissue diseases: a large scale, 4-year analysis in Japanese.	Mod Rheumatol	22	426-430	2012

Kiyohara C, <u>Washio M</u> , Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Tada Y, Takahashi H; Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group.	Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population.	J Rheumatol.	39(7):	1363-70.	2012
Kiyohara C, <u>Washio M</u> , Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y; Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group.	Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population	Scand J Rheumatol.	41(2):	103-9.	2012
<u>Washio M</u> , Nakano T, <u>Kawaguchi Y</u> , Takagi K, Kiyohara C, Tsukamoto H, Tokunaga S, Horiuchi T.	Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in Japan: a review of the literature.	Mod Rheumatol		(in press)	2012
近江雅代、 <u>鷺尾昌一</u> 、堀内孝彦、塚本浩、多田芳史、澤部塚哉、佐々木敏、岡由紀子、城田知子、森 満、永井正規.	全身性エリテマトーデス発症に関連する食事因子—栄養素等摂取状況および食品群別摂取量について—.	日本病態栄養学会誌		(印刷中)	
<u>Miura K</u> , Aoun K, <u>Yoshida S</u> , Kurosawa Y.	Autoantibodies directed against labile epitopes on cell surface proteins in autoimmune disease patients: proposal of a novel ELISA for the detection of anti-endothelial cell antibodies.	J. Immunol. Methods	382	32-39	2012
吉田俊治、深谷修作	混合性結合組織病の診断と治療の進歩	日本内科学会雑誌		1413-1419	2012
吉田俊治、深谷修作、加藤賢一	膠原病患者における感染症 サイトメガロウイルス感	感染防止			2012
<u>大村浩一郎</u>	抗CCP抗体とHLA-DRB1 allele	リウマチ科		581-586	2012
<u>大村浩一郎</u>	関節リウマチ	BIO Clinica		45-49	2012