

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

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	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	北里大学医学部・膠原病感染内科学	診療准教授
研究分担者	松下 雅和	順天堂大学・膠原病リウマチ科	助教
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	川口 鎮司	東京女子医科大学・膠原病リウマチ痛風センター	臨床教授
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
共同研究者	豊島 泰子	四日市看護医療大学・看護学部	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 (Mixed Connective Tissue Disease, 以下 MCTD と略す) 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。生活習慣では 1 日 30 分以上の歩行は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎のいずれの発症リスクを上昇させたが、スポーツ (週 3-4 回以上) は有意な関係を示さなかった。食生活ではコーヒー (1 日 2-3 杯以上)、西洋式の食事様式 (パン食を週 4-6 回以上、かつ、コーヒーを 1 日 2-3 杯以上または紅茶を 1 日 2-3 杯以上) は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎のいずれの発症リスクを上昇させ、そのオッズ比は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎のいずれにおいてもコーヒーのオッズ比よりも大きなオッズ比を示し、食生活の欧米化が MCTD 発症のリスクである可能性が示唆された。既往歴では手術が MCTD と SLE の発症リスクを上昇させたが、強皮症や多発性筋炎・皮膚筋炎の発症リスクとは意味のある関係を示すことはできなかった。手術に伴う感染やストレスが MCTD 発症のリスクである可能性が示唆された。今回の検討では有病例が含まれており、今後、新規発症例を中心とした研究を行う必要がある。

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<sup>1)</sup> 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・皮膚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<sup>2, 3, 4)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup> 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・皮膚筋炎、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・皮膚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<sup>2, 3, 4)</sup>。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<sup>2, 3)</sup>。

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<sup>5, 6)</sup>はあるが、結合組織病には SLE や強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎、関節リウマチ、overlap 症候群などほかの膠原病・リウマ

性疾患が含まれており<sup>7)</sup>、MCTD 単独の発症リスクについてはよく解っていない。藤井<sup>3)</sup>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。厚生労働省の MCTD 診断基準 (表 1)<sup>4)</sup> 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<sup>8)</sup>。

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。

MCTD 単独の発症リスクをみた研究ではないが、Henekens ら<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>の meta-analysis はその関係を否定している。

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を世界に先駆けて行ない MCTD と SLE の発症のリスクを比較した<sup>9, 10)</sup>。難病の疫学班で行った症例対照研究<sup>9)</sup>では膠原病の既往は MCTD、SLE 両方の発症のリスク、1日30分以上の歩行は MCTD 発症のリスク、喫煙は SLE 発症のリスクであった。一方、MCTD 臨床班で引きついで行った症例対照研究では喫煙は MCTD と SLE の両方の発症のリスク要因である可能性が示唆され、食事の欧米化 (パン食の頻度が高いことと緑茶の摂取頻度が低いこと) が MCTD 発症のリスクである可能性が示唆された<sup>10)</sup>。

今回、我々は、前回の研究<sup>9, 10)</sup>をさらに発展させ、SLE の症例対照研究に追加して、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎の症例対照研究を MCTD の症例対照研究と同時に、MCTD の発症要因を明らかにし、その予防に役立てることをすることを目的に症例対照研究を行った。

## B. 研究方法

MCTD 臨床班の班員の施設を中心に MCTD 患 28 名 (男性 2 名、女性 26 名、平均年齢 33.3 歳、範囲 14-69 歳)、SLE 患者 57 名 (男性 3 名、女性 54 名、平均年齢 30.9 歳、範囲 15-62 歳)、強皮症患者 42 名 (男性 4 名、女性 38 名、平均 44.2 歳、範囲 13-71 歳)、多発性筋炎・皮膚筋炎患者 37 名 (男性 6 名、女性 31 名、平均 43.1 歳、範囲 14-70 歳) を症例とし、健康人 144 名 (男性 36 名、女性 108 名、平均年齢 23.8 歳、範囲 18-64 歳) を対照に用いた症例対照研究を行った。発症の関連要因は自記式のアンケート用紙で調査した。

統計解析には SAS を使用し、生活習慣、食習慣、既往歴に関しては性と年齢を補正したオッズ比と 95%

信頼区間を、生殖歴に関しては解析対象を女性に限定し、年齢を補正したオッズ比と 95% 信頼区間、年齢と婚姻状況を補正したオッズ比と 95% 信頼区間を求めた。危険率 5% 未満を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

対象者への依頼は口頭で行い、無記名の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した。本研究は聖マリア学院大学および各参加施設の倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

表 2-5 に解析結果を示す。

生活習慣では 1 日 30 分以上の歩行は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれの発症リスクを上昇させたが、スポーツ (週 3-4 回以上) は有意な関係を示さなかった。

食生活ではコーヒー (1 日 2-3 杯以上)、西洋式の食事様式 (パン食を週 4-6 回以上、かつ、コーヒーを 1 日 2-3 杯以上または紅茶を 1 日 2-3 杯以上) は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎のいずれの発症リスクを上昇させ、そのオッズ比は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれにおいてもコーヒーのオッズ比よりも大きなオッズ比を示した。パン食 (1 日 1 回以上) は SLE 発症のリスクを上昇させ、強皮症のリスクを上昇させる傾向を示した。

既往歴では手術が MCTD と SLE の発症リスクを上昇させたが、強皮症や多発性筋炎・皮膚筋炎の発症リスクとは意味のある関係を示すことはできなかった。アレルギーの既往は MCTD 発症リスクを低下させる傾向を示したが、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎においてはそのような関係は認められなかった。

がん、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病などの生活習慣病は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれの発症リスクとも意味のある関係を認めなかった。

生殖歴においては、未婚 (結婚経験がないこと) は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれの発症リスクを低下させた。出産 (2 人以上) と流産は SLE、強皮症の発症リスクを上昇させたが、MCTD、多発性筋炎・皮膚筋炎においてはそのような関係は認められなかった。経口避妊薬や初潮年齢は MCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれの発症リスクとも意味のある関係を認めなかった。

表には示していないが、出産や流産は婚姻状況と関係があると考えられるため、年齢と婚姻状況を補正した出産 (2 人以上) と流産の SLE と強皮症の発症リスクを求めた。出産 (2 人以上)、流産のいずれも統計学的に有意なリスクの上昇を示すことはできなかった。SLE (2 人以上出産: OR=0.45, 95%CI: 0.07-2.93、流産: OR=0.73, 95%CI: 0.73-8.04)、強皮症 (2 人以上出産: OR=1.12, 95%CI: 0.15-8.10、流産: OR=3.18, 95%CI: 0.33-30.85)。

## D. 考察

膠原病では一人の患者で二つ以上の疾患に特徴的な臨床症状が同時に重複して出現することがある。特に、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎はお互いに合併しやすく、これらの疾患の診断基準を同時にあるいは経時的に重複する症例もあり、overlap症候群と呼ばれる<sup>11)</sup>。MCTD患者を長期にフォローするとSLEや多発性筋炎・皮膚筋炎の症状は改善し、強皮症様症状のみが残ることから、MCTDを強皮症の一病型とし、MCTDを強皮症に至る一時期の病態と考え、未分化結合組織病の名称を使用すべきであるという意見も海外の一部にはある<sup>11)</sup>。しかし、強皮症と異なり病初期より最終観察時に至るまで手と手指の腫脹が高頻度に認められるなど特徴があり、肺高血圧の合併率が他の膠原病よりも高い<sup>11)</sup>。このため、近年では海外でもMCTDは独立した疾患概念であると考えられるようになってきている。

わが国では厚生労働省の診断基準(表1)<sup>4)</sup>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・皮膚筋炎)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、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎などの他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<sup>3)</sup>、本研究では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MCTD症例に限定して研究を行った。

今回の研究では生活習慣では歩行がMCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれの発症リスクも上昇させたが、スポーツは有意な関係を示さなかった。この結果は難病の疫学班で行った症例対照研究の結果と一致している<sup>9)</sup>。SLEにおいては紫外線暴露が危険因子とされており<sup>12)</sup>、歩行の際の日光などの屋外での環境要因の暴露などがその一因と考えられる。今後、スポーツについても、屋外と屋内と分けて質問するなど更なる検討が必要と考えられた。

前回のMCTD臨床班の研究<sup>10)</sup>では日本茶がMCTDは発症の予防因子、パン食が危険因子である可能性が示唆され、欧米化した食生活がMCTDは発症に関係している可能性が示されたが、今回の調査でもコーヒー、西洋式の食事様式はMCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれの発症リスクを上昇させ、そのオッズ比はMCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれにおいてもコーヒーのオッズ比よりも大きなオッズ比を示した。

米国ではアジア系アメリカ人の強皮症の罹患率は白人よりも高いにも関わらず、わが国の強皮症患者の罹患率は欧米より低く<sup>12)</sup>、環境要因(食生活を含ま

る活習慣の欧米化)がその発症に関係していると考えられるので、MCTD発症の危険因子の解明、予防法の確立のためには今後更なる研究が必要である。

難病の疫学班で行った症例対照研究<sup>9)</sup>では喫煙はSLE発症のリスク因子であるのに対し、MCTD発症の有意なリスク因子ではなかった。一方、前回MCTD臨床班で行った症例対照研究<sup>10)</sup>では喫煙はMCTD、SLEのいずれにおいても有意なリスクの上昇を示した。今回の研究ではMCTD、SLEのいずれにおいても有意なリスクを示すことができなかった。対象者数が少ないこと、対照が異なること、10年以上経過した症例が含まれるなどが選択バイアスや情報バイアスの存在がその一因と考えられる。今後、症例数を増やし、発症から10年以内や5年以内の症例に限定するなど情報の制度を高める必要がある。

既往歴では手術がMCTDとSLEの発症リスクを上昇させた。ストレスや感染はSLEの発症リスクを上昇させる事が知れており<sup>12)</sup>、MCTDにおいても同様の機序においてリスクの上昇が認められたと考えられた。

生殖歴に関しては、以前の二つの研究<sup>9, 10)</sup>では検討していなかった項目である。今回、未婚(結婚経験がないこと)がMCTD、SLE、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎のいずれの発症リスクを低下させ、出産(2人以上)と流産はSLE、強皮症の発症リスクを上昇させたが、MCTD、多発性筋炎・皮膚筋炎においてはそのような関係は認められなかった。しかし、出産と流産は婚姻状態と関係が深い多面、婚姻状態で追加の補正を行ったところ、出産、流産のいずれも意味のある関係を示さなかった。生殖歴についても症例を増やし、発症から10年以内や5年以内の症例に限定した解析を行う必要があると考えられた。

## E. 結論

前回のMCTD臨床班の研究<sup>10)</sup>では欧米化した食生活がMCTD発症に関係している可能性が示されたが、異なる症例と対照を使った今回の症例対照研究においても食生活の欧米化がMCTD発症に関係している可能性が示唆された。

行った難病の疫学班で以前行ったMCTD症例対照研究<sup>9)</sup>では歩行(1日30分以上)はMCTD発症のリスクを上昇させるが、運動はリスクとは関係ないという結果が得られ、日光暴露がMCTD発症と関係しているのではないかと考えられたが、今回の研究でも同様の結果が得られ、二つの研究結果から日光暴露がMCTD発症に関係しているという可能性が強く考えられた。

既往歴では手術がMCTD発症と関係している可能性が示唆された。既往歴ではSLEにおいても手術は発症リスクを上昇させており、ストレスや感染が発症リスクを上昇させたと考えられた。

生殖歴では未婚がリスクを低下させ、2人以上の出

産や流産がリスクを上昇させたが、婚姻状態を補正すると出産や流産は有意なリスク要因とはならなかった。

今後、症例を増やし、発症 10 年以内、5 年以内の症例のみを用いた症例対照研究を行い、バイアスの影響を除いた状態でリスク要因の検討を行う必要があると考えられた。

## 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 (Oxford)*, Suppl 3:iii3-4, 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、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.
- 10) Washio M, Fujii T, Kuwana M, et al. Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*, 2013 (in Press)
- 11) 三森経世. 混合性結合組織病/overlap症候群. 日本リウマチ学会生涯教育委員会、日本リウマチ財団教育研修委員会編、リウマチ病学テキスト、診断と治療社、東京、p235-239, 2010.
- 12) Steen VD. Epidemiology and classification of scleroderma. In: Hochberg MC. et al. eds. *Rheumatology*, 4<sup>th</sup> edn, Mosby Elsevier, Philadelphia, pp1361-1367, 2008.
- 13) 宮坂信之. 全身性エリテマトーデス-病態、臨床

所見、診断. 日本リウマチ学会生涯教育委員会、日本リウマチ財団教育研修委員会編、リウマチ病学テキスト、診断と治療社、東京、p108-188, 2010

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori M, and Japan MCTD study group. Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*, 2013 (in Press)
2. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T; the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study. *Mod Rheumatol*. 2013 Nov 5. [Epub ahead of print].
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*. 2013 Mar; 23(2):218.
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別摂取量について. *日本栄養病態学会誌* 2013, 16(1);99-106.

### 2. 学会発表

1. 上田尚靖、塚本 浩、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、藁田清次、宮原寿明、鷺尾昌一、田中 淳、綾野雅宏、赤司浩一、堀内孝彦. 本邦における TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の特徴. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2013. 4. 18-20.

## 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

---

表 1. 混合性結合組織病の診断基準 (厚生省 MCTD 調査研究班、1996 年改訂)

---

混合性結合組織病の概念：全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などに見られる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1RNP 抗体が見られる疾患である。

I. 共通所見

1. レイノー現象
2. 指ないし手背の腫脹

II. 免疫学的所見

抗 U1RNP 抗体陽性

III. 混合所見

A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発性関節炎
2. リンパ節主張
3. 顔面紅斑
4. 心膜炎または胸膜炎
5. 白血球減少 ( $4000/\mu\text{L}$  以下) または血小板減少 ( $100,000/\mu\text{L}$  以下)

B. 強皮症様所見

1. 手指に限局化した皮膚硬化
2. 肺線維症、拘束性換気障害 (%VC = 80%以下) または肺拡散能低下 (%DLco = 70%以下)
3. 食道蠕動低下または拡散

C. 多発性筋炎様所見

1. 筋力低下
  2. 筋原性酵素 (CK) 上昇
  3. 筋電図における筋原性異常所見
- 

診断：

1. I の 1 所見以上が陽性
  2. II の所見が陽性
  3. III の A, B, C 項のうち、2 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性
- 以上の 3 項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

付記：

1. 抗 U1RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法 (ELISA) のいずれでもよい。  
ただし、二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。
  2. 以下の疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。
    - 1) 抗 Sm 抗体
    - 2) 高力価の抗二本鎖 DNA 抗体
    - 3) 抗トポイソメラーゼ 1 抗体 (抗 Scl-70 抗体)
    - 4) 抗 Jo-1 抗体
  3. 肺高血圧症を伴う抗 U1RNP 抗体陽性例は、臨床所見が十分にそろわなくても、混合性結合組織病に分類される可能性が高い。
-

表2. 生活習慣、食習慣、既往歴、生殖歴と混合性結合組織病発症のリスク

生活習慣、食習慣、既往歴、生殖歴	MCTD(n=28) 人数(%)	対照(n=144) 人数(%)	性・年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	性・年齢補正 p-値
<b>生活習慣</b>				
喫煙(現喫煙・禁煙)	7(25.0)	26(18.1)	1.75(0.59-5.19)	0.32
飲酒(週1-3回以上)	4(14.3)	27(18.8)	0.99(0.30-3.25)	0.99
歩行(1日30分以上)	21(75.0)	67(46.5)	4.19(1.55-11.33) *	<0.01
スポーツ(週3-4回以上)	5(17.9)	23(16.0)	1.19(0.34-4.15)	0.79
睡眠(1日7-8時間以上)	25(89.3)	121(84.0)	1.38(0.37-5.14)	0.84
<b>食習慣</b>				
日本茶(1日4-6杯以上)	3(10.7)	31(21.5)	0.56(0.15-2.04)	0.38
紅茶(1日2-3杯以上)	3(10.7)	8(5.6)	3.01(0.70-13.01)	0.14
コーヒー(1日2-3杯以上)	13(46.4)	19(13.2)	7.85(2.71-22.74) *	<0.01
ご飯(1日2-3回以上)	11(39.3)	66(45.8)	0.86(0.36-2.08)	0.74
パン(1日1回以上)	9(32.1)	41(28.5)	0.79(0.30-2.06)	0.63
西洋式の食事様式#	14(50.0)	20(13.9)	8.39(2.98-23.59) *	<0.01
<b>既往歴</b>				
がん	0(0)	0(0)	ND	ND
脳卒中	0(0)	0(0)	ND	ND
心筋梗塞	0(0)	0(0)	ND	ND
糖尿病	0(0)	0(0)	ND	ND
喘息	0(0)	16(11.1)	999+(0.00-999+)	0.96
アレルギー	1(3.6)	19(13.2)	0.12(0.01-1.32)	0.08
アトピー性皮膚炎	2(7.1)	13(9.0)	0.87(0.18-4.25)	0.86
膠原病	1(3.6)	0(0)	999+(0.00-999+)	0.99
手術	10(35.7)	22(15.3)	3.80(1.25-11.54) *	0.02
輸血を伴う手術	3(10.7)	5(3.5)	1.57(0.28-8.34)	0.61
<b>生殖歴(女性のみ)</b>				
未婚	7(26.9)	102(94.4)	0.05(0.00-0.04) *	<0.01
出産2人以上	7(26.9)	4(3.7)	4.04(0.81-20.06)	0.09
流産	2(7.7)	1(0.9)	5.84(0.51-68.22)	0.16
経口避妊薬	2(7.7)	7(6.5)	1.10(0.20-5.99)	0.91
初潮11歳以前	3(11.5)	33(30.6)	0.41(0.11-1.49)	0.17
初潮16歳以降	1(3.9)	3(2.8)	0.61(0.03-12.01)	0.75

\*: p<0.05, # 西洋式の食事様式: パン食を週に4-6回以上、かつ1日にコーヒー2-3杯または紅茶2-3杯以上

表3. 生活習慣、食習慣、既往歴、生殖歴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=57) 人数(%)	対照(n=144) 人数(%)	性・年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	性・年齢補正 p-値
<b>生活習慣</b>				
喫煙(現喫煙・禁煙)	15(26.3)	26(18.1)	1.80(0.80-4.07)	0.15
飲酒(週1-3回以上)	11(19.3)	27(18.8)	1.16(0.50-2.68)	0.73
歩行(1日30分以上)	36(63.2)	67(46.5)	2.24(1.15-4.37) *	0.02
スポーツ(週3-4回以上)	9(15.8)	23(16.0)	1.81(0.70-4.67)	0.22
睡眠(1日7-8時間以上)	48(84.2)	121(84.0)	1.08(0.45-2.60)	0.87
<b>食習慣</b>				
日本茶(1日4-6杯以上)	14(24.6)	31(21.5)	1.13(0.53-2.42)	0.75
紅茶(1日2-3杯以上)	7(12.3)	8(5.6)	2.31(0.75-7.16)	0.15
コーヒー(1日2-3杯以上)	18(31.6)	19(13.2)	3.69(1.53-8.91) *	<0.01
ご飯(1日2-3回以上)	24(42.1)	66(45.8)	0.86(0.45-1.66)	0.66
パン(1日1回以上)	27(47.4)	41(28.5)	2.10(1.08-4.08) *	0.03
西洋式の食事様式#	21(36.8)	20(13.9)	4.34(1.88-10.04) *	<0.01
<b>既往歴</b>				
がん	0(0)	0(0)	ND	ND
脳卒中	1(1.8)	0(0)	999+(0.00-999+)	0.99
心筋梗塞	0(0)	0(0)	ND	ND
糖尿病	0(0)	0(0)	ND	ND
喘息	3(5.3)	16(11.1)	0.48(0.13-1.79)	0.28
アレルギー	9(15.8)	19(13.2)	0.85(0.33-2.20)	0.73
アトピー性皮膚炎	3(3.5)	13(9.0)	0.35(0.07-1.65)	0.19
膠原病	2(3.5)	0(0)	999+(0.00-999+)	0.99
手術	21(36.8)	22(15.3)	3.75(1.62-8.67) *	<0.01
輸血を伴う手術	4(7.0)	5(3.5)	0.94(0.20-4.37)	0.93
<b>生殖歴(女性のみ)</b>				
未婚	14(25.9)	102(94.4)	0.01(0.00-0.04) *	<0.01
出産2人以上	19(35.2)	4(3.7)	10.11(3.09-33.09) *	<0.01
流産	7(13.0)	1(0.9)	14.58(1.65-128.92) *	0.02
経口避妊薬	4(7.4)	7(6.5)	0.91(0.24-3.51)	0.89
初潮11歳以前	11(20.4)	33(30.6)	0.72(0.32-1.62)	0.43
初潮16歳以降	4(7.4)	3(2.8)	2.30(0.46-11.40)	0.31

\*: p&lt;0.05, #西洋式の食事様式: パン食を週に4-6回以上、かつ1日にコーヒー2-3杯または紅茶2-3杯以上

表4. 生活習慣、食習慣、既往歴、生殖歴と強皮症発症のリスク

生活習慣と食習慣	強皮症(n=42) 人数(%)	対照(n=144) 人数(%)	性・年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	性・年齢補正 p-値
<b>生活習慣</b>				
喫煙(現喫煙・禁煙)	7(17.7)	26(18.1)	0.74(0.22-2.44)	0.62
飲酒(週1-3回以上)	6(14.3)	27(18.8)	1.27(0.41-3.94)	0.68
歩行(1日30分以上)	29(69.1)	67(46.5)	2.61(1.02-6.67)*	0.045
スポーツ(週3-4回以上)	7(16.7)	23(16.0)	2.61(0.75-9.12)	0.13
睡眠(1日7-8時間以上)	41(97.6)	121(84.0)	3.86(0.48-31.31)	0.21
<b>食習慣</b>				
日本茶(1日4-6杯以上)	11(26.2)	31(21.5)	0.98(0.34-2.81)	0.97
紅茶(1日2-3杯以上)	3(7.1)	8(5.6)	1.49(0.25-8.75)	0.66
コーヒー(1日2-3杯以上)	20(47.6)	19(13.2)	4.26(1.50-12.08)*	<0.01
ご飯(1日2-3回以上)	21(50.0)	66(45.8)	1.14(0.47-2.76)	0.78
パン(1日1回以上)	23(54.8)	41(28.5)	2.39(0.97-5.85)	0.06
西洋式の食事様式#	22(52.4)	20(13.9)	5.03(1.84-13.76)*	<0.01
<b>既往歴</b>				
がん	4(9.5)	0(0)	999+(0.00-999+)	0.99
脳卒中	0(0)	0(0)	ND	ND
心筋梗塞	1(2.4)	0(0)	999+(0.00-999+)	0.99
糖尿病	0(0)	0(0)	ND	ND
喘息	2(4.8)	16(11.1)	0.79(0.15-4.17)	0.78
アレルギー	4(9.5)	19(13.2)	0.29(0.05-1.77)	0.18
アトピー性皮膚炎	3(7.1)	13(9.0)	1.37(0.30-6.24)	0.68
膠原病	3(7.1)	0(0)	999+(0.00-999+)	0.99
手術	16(38.1)	22(15.3)	1.58(0.53-4.76)	0.41
輸血を伴う手術	7(16.7)	5(3.5)	1.07(0.19-6.24)	0.94
<b>生殖歴(女性のみ)</b>				
未婚	3(7.9)	102(94.4)	0.003(0.00-0.03)*	<0.01
出産2人以上	22(57.9)	4(3.7)	4.83(1.05-22.17)*	0.04
流産	13(34.2)	1(0.9)	15.25(1.54-151.61)*	0.02
経口避妊薬	8(21.1)	7(6.5)	1.68(0.40-7.04)	0.48
初潮11歳以前	7(18.4)	33(30.6)	1.37(0.44-4.26)	0.59
初潮16歳以降	4(10.5)	3(2.8)	3.40(0.37-31.13)	0.28

\*: p<0.05, # 西洋式の食事様式: パン食を週に4-6回以上、かつ1日にコーヒー2-3杯または紅茶2-3杯以上



表5. 生活習慣、食習慣、既往歴、生殖歴と多発性筋炎・皮膚筋炎発症のリスク

生活習慣と食習慣	PM/DM(n=37) 人数(%)	対照(n=144) 人数(%)	性・年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	性・年齢補正 p-値
<b>生活習慣</b>				
喫煙(現喫煙・禁煙)	14(37.8)	26(18.1)	1.46(0.51-4.18)	0.48
飲酒(週1-3回以上)	10(27.0)	27(18.8)	1.75(0.64-4.73)	0.27
歩行(1日30分以上)	29(78.4)	67(46.5)	4.63(1.62-13.21)*	0.04
スポーツ(週3-4回以上)	6(16.2)	23(16.0)	1.32(0.36-4.87)	0.68
睡眠(1日7-8時間以上)	28(75.7)	121(84.0)	0.66(0.23-1.88)	0.43
<b>食習慣</b>				
日本茶(1日4-6杯以上)	3(8.1)	31(21.5)	0.39(0.09-1.70)	0.21
紅茶(1日2-3杯以上)	2(5.4)	8(5.6)	2.32(0.42-12.76)	0.33
コーヒー(1日2-3杯以上)	20(54.1)	19(13.2)	6.78(2.41-19.08)*	<0.01
ご飯(1日2-3回以上)	17(46.0)	66(45.8)	1.28(0.53-3.12)	0.58
パン(1日1回以上)	19(51.4)	41(28.5)	1.50(0.60-3.73)	0.38
西洋式の食事様式*	21(56.8)	20(13.9)	7.68(2.77-21.30)*	<0.01
<b>既往歴</b>				
がん	1(2.7)	0(0)	999+(0.00-999+)	0.99
脳卒中	0(0)	0(0)	ND	ND
心筋梗塞	0(0)	0(0)	ND	ND
糖尿病	0(0)	0(0)	ND	ND
喘息	1(2.7)	16(11.1)	0.52(0.06-4.28)	0.54
アレルギー	5(13.5)	19(13.2)	0.76(0.20-2.81)	0.68
アトピー性皮膚炎	3(8.1)	13(9.0)	1.64(0.38-7.07)	0.50
膠原病	0(0)	0(0)	ND	ND
手術	10(27.0)	22(15.3)	0.53(0.14-2.03)	0.35
輸血を伴う手術	2(5.4)	5(3.5)	0.14(0.01-1.40)	0.09
<b>生殖歴(女性のみ)</b>				
未婚	7(22.6)	102(94.4)	0.03(0.01-0.16)*	<0.01
出産2人以上	11(35.5)	4(3.7)	4.42(0.99-19.71)	0.05
流産	5(16.1)	1(0.9)	3.89(0.35-43.35)	0.27
経口避妊薬	5(16.1)	7(6.5)	1.29(0.25-6.62)	0.76
初潮11歳以前	6(19.4)	33(30.6)	1.40(0.45-4.34)	0.56
初潮16歳以降	2(6.5)	3(2.8)	0.51(0.01-20.30)	0.72

\*: p<0.05, #西洋式の食事様式:パン食を週に4-6回以上、かつ1日にコーヒー2-3杯または紅茶2-3杯以上

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

肺高血圧先行型膠原病の臨床的検討に関する研究

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

背景：特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) と診断された症例において、経過観察中に膠原病の症状が出現し膠原病と診断される症例が存在するが、肺高血圧先行型 CTD という独立した概念としては考えられていない。肺高血圧症先行型膠原病という新しい概念として検討することで将来的な膠原病の発症、他臓器障害へのアプローチ、超早期からの免疫抑制の介入など今までと異なる診断、治療方針となり得るため、IPAH, CTD とは異なった概念として提唱する。

方法：国立循環器病研究センターに 2000 年～2011 年まで入院した特発性/遺伝性肺動脈性高血圧症 103 名の初診時膠原病の合併は除外され IPAH と診断された患者において経過観察中に膠原病と診断された患者を診療記録より抽出し臨床的特徴、膠原病の顕在化を予測する因子、予後を検討した。

結果：103 人中 6 人 (5.8%、全員女性) が IPAH と診断され、その後膠原病が顕在化していた。その 6 人は Sjogren syndrome 2 人、CREST syndrome 1 人、関節リウマチ 2 人、SLE 1 人であった。肺高血圧症の診断から膠原病と診断されるまでの期間は平均 54 か月であった。抗体検査では 6 人中 5 人が肺高血圧症による初回入院時、抗核抗体が陽性 (40 倍以上) であった。6 人の血行動態上は平均肺動脈圧 57mmHg、心係数 1.9 L/min/m<sup>2</sup> と重症肺高血圧症であった。

膠原病の顕在化をエンドポイントとして行った単変量解析にて年齢、BNP、DLCO、炎症反応 (ESR、CRP)、リウマチ因子、心嚢液貯留では有意差はなく、Total pulmonary resistance と ANA 陽性 (40 倍以上) が有意差を認めた。多変量解析では有意な因子は認めなかった。

結論：特発性肺動脈性肺高血圧症と診断された約 6% の患者において遠隔期に膠原病を発症する症例を認めた。将来の膠原病顕在化の予測因子、予後に関してさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) と診断された症例において、経過観察中に膠原病の症状が出現し膠原病と診断される症例が存在するが、肺高血圧先行型 CTD という独立した概念としては考えられていない。肺高血圧症先行型膠原病という新しい概念として検討するこ

とで将来的な膠原病の発症、他臓器障害へのアプローチ、超早期からの免疫抑制の介入など今までと異なる診断、治療方針となり得るため、IPAH, CTD とは異なった概念として提唱する必要がある。今まで肺高血圧先行型膠原病に関する検討は無く、独立した概念として考えられていないため、IPAH として経過観

察中に膠原病と診断された患者を抽出し、臨床像及び予測因子、予後等を検討し、独立した疾患概念として提唱することを目標とする。

#### B. 研究方法

国立循環器病研究センターに 2000 年～2011 年まで入院した特発性/遺伝性肺動脈性高血圧症 103 名の初診時膠原病の合併は除外され IPAH と診断された患者において経過観察中に膠原病と診断された患者を診療記録より抽出し臨床的特徴、膠原病の顕在化を予測する因子、予後を検討する。

(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

103 人中 6 人 (5.8%、全員女性) が IPAH と診断され、その後膠原病が顕在化していた。その 6 人は Sjogren syndrome 2 人、CREST syndrome 1 人、関節リウマチ 2 人、SLE 1 人であった。肺高血圧症の診断から膠原病と診断されるまでの期間は平均 5.4 か月であった。抗体検査では 6 人中 5 人が肺高血圧症による初回入院時、抗核抗体が陽性 (40 倍以上) であった。6 人の血行動態上は平均肺動脈圧 57mmHg、心係数 1.9 L/min/m<sup>2</sup> と重症肺高血圧症であった。膠原病の顕在化をエンドポイントとして行った単変量解析にて年齢、BNP、DLCO、炎症反応 (ESR、CRP)、リウマチ因子、心嚢液貯留では有意差はなく、Total pulmonary resistance と ANA 陽性 (40 倍以上) が有意差を認めた。多変量解析では有意な因子は認めなかった。

#### D. 考察

今回の検討で特発性肺動脈性肺高血圧症と当初診断され、その後膠原病が顕在化してくる症例を約 6% に認めた。近年、間質性肺炎等の肺実質病変を先行する膠原病に関して肺病変先行型膠原病肺という新しい概念が提唱されてきており、UCTD (Unclassified CTD), LD-CTD (Lung dominant CTD), AIF-ILD (autoimmune featured -interstitial lung disease) 等と呼ばれているが今まで肺高血圧症を先行した膠原病の報告は無い。これは肺高血圧発症より膠原病発症まで約 5.4 か月であり、以前では膠原病が顕在化する前に亡くなる症例が多かった可能性がある。近年肺動脈性肺高血圧症治療薬により肺高血圧症の予後は飛躍的に伸びており、今後肺高血圧症先行型 CTD と診断される症例が増加する可能性がある。またこの 6 名は抗核抗体の陽性率が高く、単変量解析でも将来の膠原病の顕在化を予測し得る可能性がある。以前の報告では特発性肺動脈性肺高血圧症患者では 30-40% の抗核抗体陽性率があるとされていたが、その臨床意義は不明であるとされており、抗核抗体との関連のさらなる研究が必要である。今まで特発性と診断されてきた患者において病態は均一ではなく、heterogenous であり、将来の膠原病発症が予測できれば治療への展開の可能性もあると考えられた。

#### E. 結論

特発性肺動脈性肺高血圧症と診断された約 6% の患者において遠隔期に膠原病を発症する症例を認めた。将来の膠原病顕在化の予測因子、予後に関してさらなる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1. Antinuclear Antibody is Associated with the Future Connective Tissue Disease Development and Poor Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

Hiroko Yotsukura, Takeshi Ogo, Norifumi Nakanishi et al. American Thoracic Society annual meeting 2013

2. Antinuclear Antibody is Associated with the Future Connective Tissue Disease Development and Poor Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

Hiroko Yotsukura, Takeshi Ogo, Norifumi Nakanishi et al. 日本心臓病学会 2013

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 (難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

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-PAH 10 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。POV% と臨床パラメーターとの相関関係では年齢、%DLCO, PaO<sub>2</sub>, BNP, 及び血行動態 (PVR, Cardiac index) との相関関係を認めた。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 に分類可能であり、それぞれ POV% は  $75.3 \pm 15\%$ ,  $66.3 \pm 13\%$ ,  $-6\%$  であった。予後に関しては PVOD pattern は極めて予後不良であった。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。

#### 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-PAH 10 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。POV% と臨床パラメーターとの相関関係では年齢、%DLCO, PaO<sub>2</sub>, BNP, 及び血行動態 (PVR, Cardiac index) との相関関係を認めた。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 に分類可能であり、それぞれ POV% は  $75.3 \pm 15$  (%),  $66.3 \pm 13$  (%),  $-6\%$  であった。予後に関しては PVOD pattern は極めて予後不良であった。

#### 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、PVOD type は極めて予後不良であり、肺静脈病変を疑われる症例に対しては注意をすべきと考えられる。

#### 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. 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表  
(平成 25 年度)



研究成果の刊行に関する一覧表（平成25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
吉田俊治	我が国の膠原病性肺高血圧症	CARDIAC PRACTICE	24	65-68	2013
Otake T, Ashihara M, Nishino J, Kato K, Fukaya S, Yoshida S.	Stressors and rheumatoid arthritis: changes in stressors with advances in the therapeutic agents.	Rheumatol Int.	33 (4)	887-891	2013
日本学術会議基礎医学委員会病原体研究に関するデュアルユース問題分科会	提言 病原体研究に関するデュアルユース問題	日本学術会議	in press	in press	2014
Ito M, Hamano T, Komatsu T, Asamitsu K, Yamakawa T, Okamoto T.	A novel IKK $\alpha$ inhibitor, noraristeromycin, blocks the chronic inflammation associated with collagen-induced arthritis in mice.	Mod Rheumatol	in press	in press	2014
Cueno ME, Imai K, Okamoto T, Ochiai K.	Overlapping glycosylation sequon influences the glycosylation pattern of a chimeric protein expressed in tomato leaf and callus.	J Biotechnol.	164	9-12	2013
Okamoto T.	Dual Use in Pathogen Research.	JDR	8	714-716	2013
Victoriano AF, Imai K, Okamoto T.	Interaction between endogenous bacterial flora and latent HIV infection.	Clin Vaccine Immunol.	20	773-779	2013
Suzuki T, Kasuya Y, Itoh Y, Ota Y, Zhan P, Asamitsu K, Nakagawa H, Okamoto T, Miyata N.	Identification of highly selective and potent histone deacetylase 3 inhibitors using click chemistry-based combinatorial fragment assembly.	PLoS One	8	e68669	2013
岡本 尚	病原体研究のデュアルユース (dual use) 問題について	ウイルス	63 (1)	89-92	2013
Ota Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Ichida H, Gono T, Hanaoka M, Higuchi T, Yamanaka H	Ghrelin attenuates collagen production in lesional fibroblasts from patients with systemic sclerosis.	Clin Immunol	147	71-78	2013
Katsumata Y, Kawaguchi Y, Baba S, Hattori S, Tahara K, Ito K, Iwasaki T, Yamaguchi N, Hattori H, Nagata K, Okamoto Y, Yamanaka H, Hara M	Serum antibodies against the 70k polypeptides of the U1 ribonucleoprotein complex are associated with psychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a retrospective study.	Mod Rheumatol	23	71-80	2013
Hanaoka M, Gono T, Kawaguchi Y, Uchida K, Koseki Y, Katsumata Y, Kaneko H, Takagi K, Ichida H, Nitta K, Yamanaka H	Urinary free light chain is a potential biomarker for ISN/RPS class III/IV lupus nephritis.	Rheumatology	52	2149-2157	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, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T	PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.	Arthritis Rheum	65	472-480	2013
Suzuki T, Ikari K, Kawaguchi Y, Yano K, Iwamoto T, Kawamoto M, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S	Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients.	Mod Rheumatol	23	200-202	2013
Masuda A, Yasuoka H, Satoh T, Okazaki Y, Yamaguchi Y, Kuwana M	Versican is upregulated in circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and amplifies a CCL2-mediated pathogenic loop.	Arthritis Res Ther	15 (4)	R74	2013
Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N	Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials.	BMJ Open	3	e003113	2013
Seta N, Okazaki Y, Miyazaki H, Kato T, Kuwana M	Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 is required for the transformation of circulating monocytes into multipotential cells.	PLoS One	8 (9)	e74246	2013
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, Takehara K	Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study.	Mod Rheumatol	23 (6)	1076-1084	2013
Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M	Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center.	Mod Rheumatol	23 (6)	1211-1220	2013
Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucus M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M	Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement.	Arthritis Care Res	In press	In press	In press
Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, Japan MCTD study group	Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	In press	In press	In press
Kuwana M, Okazaki Y	Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis.	Arthritis Rheum	In press	In press	In press
Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, Kuwana M	IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on longterm epoprostenol treatment (letter).	Eur Respir J	In press	In press	In press

Saketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, Khanna D, Dellariya PF, Distler O, Flaherty KR, Frankel S, Oddis CV, Denton CP, Fischer A, Kowal-Bielecka OM, Lesage D, Merkel PA, Phillips K, Pittrow D, Swigris J, Antoniou K, Baughman RP, Castellino FV, Christmann RB, Christopher-Stine L, Collard HR, Cottin V, Danoff S, Highland KB, Hummers L, Shah AA, Kim DS, Lynch DA, Miller FW, Proudman SM, Richeldi L, Ryu JH, Sandorfi N, Sarver C, Wells AU, Strand V, Matteson EL, Brown KK, Seibold JR, Dephi co-authors	Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials.	Thorax	In press	In press	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, Takehara K	Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study.	PLoS One	In press	In press	In press
白井悠一郎, 桑名正隆	肺高血圧症抑制のための完全ガイド; 膠原病性肺高血圧症の治療も進歩し整理されてきました.	Heart View	17 (7)	770-775	2013
桑名正隆	多方面からの肺高血圧症へのアプローチ; 膠原病に伴う肺高血圧症.	呼吸と循環	61 (12)	1117-1122	2013
桑名正隆	肺高血圧症—内科的治療の展開—; 膠原病性肺動脈性肺高血圧症.	循環器内科	74 (6)	563-569	2013
Yamaguchi Y, and Kuwana M	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, Kuwana M, 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, Kuwana M, 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 Kuwana M	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
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, Tanaka S, Takehara K, Sato S.	Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study.	Mod Rheumatol.	23 (6)	1076-84	2013
田中住明	我が国における肺高血圧症の最新治療の現状 膠原病性肺高血圧症の標準的治療の現状	Therapeutic Research	34 (9)	1213-15	2013
田中住明, 荏 信博.	【肺高血圧症の最新治療戦略】 膠原病に伴う肺高血圧症 治療の開始時期とゴール.	Circulation	3 (10)	44-52	2013
田中住明	【リウマチ・膠原病における重要臓器障害と難治性病態-病態と治療の進歩】 トピックス 難治性の病態 肺高血圧症."	日本内科学会雑誌	102 (8)	2613-20	2013
中西宣文	肺循環関連疾患の診断・治療の変遷、	今日の循環器疾患治療指針		815-817	2013
中西宣文	肺動脈性肺高血圧症	別冊医学のあゆみ		319-321	2013
中西宣文	循環器薬の使い方	肺高血圧症の最新治療	30	1397-1399	2013
中西宣文	サルコイドーシスと肺高血圧症	呼吸器内科	24	292-296	2013
中西宣文	肺高血圧症へのアプローチ ニース分類を踏まえて	呼吸と循環	61	1091-96	2013
Mizuno A, Niwa K, Matsuo K, Kawada M, Miyazaki A, Mori Y, Nakanishi N, Ohuchi H, Watanabe M, Yao A, Inai K.	Survey of Reoperation Indications in Tetralogy of Fallot in Japan.	Circ J	76	2249	2013
Ogo T. et al.	Inhibition of overactive transforming growth factor-β signaling by prostacyclin analogs in pulmonary arterial hypertension.	Am J Respir Cell Mol Biol	48	733-41	2013
Kuhara T., Watanabe D., Ishida N., Tamada Y., Matsumoto Y., Ihira M., Fukaya S., Yoshida S., Yoshikawa T., Asano Y.	Quantitative analysis of shedding of Epstein-Barr virus in saliva from patients with connective tissue diseases: a pilot study.	Int J Dermatol.	50 (7)	887-890	2013
Otake T., Ashihara M., Nishino J., Kato K., Fukaya S., Yoshida S.	Stressors and rheumatoid arthritis: changes in stressors with advances in therapeutic agents.	Rheumatol Int.	33 (4)	887-891	2013
深谷修作, 芦原このみ, 胡桃沢芽久美	PGI2経口薬をベースとした併用療法 軽症肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者におけるPGI2経口薬の長期使用経験 (第2報) 混合性結合組織病の2例	Therapeutic Research	34 (9)	1198-1200	2013
胡桃沢芽久美, 深谷修作	混合性結合組織病の予後	リウマチ科	49 (6)	691-698	2013
Otake T, Ashihara M, Nishino J, Kato K, Fukaya S, Yoshida S.	Stressors and rheumatoid arthritis: changes in stressors with advances in therapeutic agents.	Rheumatol Int.	33 (4)	887-891	2013

Katayama M, Fujii T, et al	Neutrophil are essential as a source of IL-17 in the effector phase of arthritis.	PLoS One	8	e62231	2013
Terao C, Fujii T, et al	Three groups in the 28 joints for rheumatoid arthritis synovitis-Analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMA database-.	PLoS One	8	e59341	2013
松下雅和, 高崎芳成	SLEでみられる自己抗体とその意義	リウマチ科	(50)5	543-550	2013
高崎 芳成, 野澤 和久, 土江 健太郎, 蛭間 香織, 松下 雅和	Premune抗dsDNA-NcX抗体ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 「コスミック」の臨床的有用性の検討	医学と薬学	(70)2	415-420	2013
松下 雅和, 蛭間 香織, 土江 健太郎, 野澤 和久, 宮脇 治男, 掛川 真弓, 新井 次郎, 高崎 芳成	化学発光酵素免疫測定法試薬「ステイシアMEBLuxテストシリーズ (抗U1RNP抗体、抗Sm抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗Sc1-70抗体、抗Jo-1抗体、抗CENP-B抗体)」の臨床的有用性の検討	医学と薬学	(70)1	109-117	2013
立川 奈央, 松下 雅和, 仲野 総一郎, 山路 健, 田村 直人, 高崎 芳成	レイノー現象の機序・診断・治療	リウマチ科	(49)5	622-629	2013
松下 雅和, 田村 直人	早期診断と治療 混合性結合組織病	内科	(112)1	39-44	2013
Murayama G, Ogasawara M, Nemoto T, Yamada Y, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y.	Clinical miscount of involved joints denotes the need for ultrasound complementation in usual practice for patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol.	(31)4	506-14	2013
Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T	Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis: an observational study.	PLoS One	9	e85376	2014
Tsuji H, Yoshifuji H, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Miyagawa-Hayashino A, Kabashima K, Mimori T	Sweet's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A case report and review of the literature.	J Dermatol.	40	641-8	2013
Terao C, Yoshifuji H, Ohmura K, Murakami K, Kawabata D, Yurugi K, Tazaki J, Kinoshita H, Kimura A, Akizuki M, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Mimori T, Matsuda F	Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein.	Rheumatology (Oxford)	52	1769-74	2013
Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F	Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population.	Am J Hum Genet.	93	289-97	2013
Kitai Y, Murakami K, Yoshifuji H, Yukawa N, Kawabata D, Ohmura K, Fujii T, Mimori T	A case of Behçet's disease developing after poststreptococcal acute glomerulonephritis.	Mod Rheumatol.	23	1221-25	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, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T	PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.	Arthritis Rheum.	65	472-80	2013
Terao C, Hashimoto M, Yamamoto K, Murakami K, Ohmura K, Nakashima R, Yamakawa N, Yoshifuji H, Yukawa N, Kawabata D, Usui T, Yoshitomi H, Furu M, Yamada R, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T	Three Groups in the 28 Joints for Rheumatoid Arthritis Synovitis - Analysis Using More than 17,000 Assessments in the KURAMA Database.	PLoS One	8	e59341	2013
Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, Raj T, Mirkov MU, Canhao H, Ikari K, Terao C, Okada Y, Wedrén S, Askling J, Yamanaka H, Momohara S, Taniguchi A, Ohmura K, Matsuda F, Mimori T, Gupta N, Kuchroo M, Morgan AW, Isaacs JD, Wilson AG, Hyrich KL, Herenius M, Doorenspleet ME, Tak PP, Crusius JB, van der Horst-Bruinsma IE, Wolbink GJ, van Riel PL, van de Laar M, Guchelaar HJ, Shadick NA, Allaart CF, Huizinga TW, Toes RE, Kimberly RP, Bridges SL Jr, Criswell LA, Moreland LW, Fonseca JE, de Vries N, Stranger BE, De Jager PL, Raychaudhuri S, Weinblatt ME, Gregersen PK, Mariette X, Barton A, Padyukov L, Coenen MJ, Karlson EW, Plenge RM	Genome-Wide Association Study and Gene Expression Analysis Identifies CD84 as a Predictor of Response to Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis.	PLoS Genet.	9	e1003394	2013
Katayama M, Ohmura K, Yukawa N, Terao C, Hashimoto M, Yoshifuji H, Kawabata D, Fujii T, Iwakura Y, Mimori T	Neutrophils are essential as a source of IL-17 in the effector phase of arthritis.	PLoS One.	8	e62231	2013

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.	23(2)	210-217	2013
近江 雅代, 鷺尾 昌二, 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別摂取量について.	日本栄養病態学会誌	16(1)	99-106	2013
Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T; the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group.	Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study.	Mod Rheumatol	Nov 5. [Epub ahead of print].	in press	2013
Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori M, and Japan MCTD study group.	Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	in press	in press	2013
Miura K, Aoun K, Yoshida S, 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(1-2)	32-39	2012