
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. 顔面紅班
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. 手指に局限化した皮膚硬化
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3. 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4. 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5. 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)	対照 (n=182)	年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)	p-値
		人数(%)	人数(%)		
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6. 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)	対照(n=182)	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
	人数(%)	人数(%)			
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)	対照(n=182)	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
	人数(%)	人数(%)			
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

*:p<0.05

表7. 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
生活習慣				
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
食習慣				
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)	6(21.4)	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
既往歴				
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
生殖歴(女性のみ)				
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8. 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
生活習慣				
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
食習慣				
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
既往歴				
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
生殖歴(女性のみ)				
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<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9. 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
生活習慣				
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
食習慣				
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
既往歴				
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
生殖歴(女性のみ)				
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10. 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	筋炎(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
生活習慣				
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
食習慣				
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
既往歴				
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
生殖歴(女性のみ)				
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（難治性疾患等克服研究事業）

平成 23 年～平成 25 年度分担研究総合報告書

結合組織病性肺動脈性肺高血圧症の臨床像と肺静脈閉塞に関する研究

研究分担者 中西宣文 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門肺循環科 特任部長
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 specific therapy に対して抵抗性を示す症例群が存在する可能性、一般的に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、後ろ向きに検討した。対象は過去 15 年間に国立循環器病研究センターに入院した CTD-PAH 患者 64 人 (SLE: 39%, MCTD: 29%, SSc: 20%, Sjogren: 3%, Others: 9%) において臨床所見、心臓カテーテル検査による血行動態、PAH specific therapy への反応、予後、死亡群の特徴、剖検例での病理所見 (静脈閉塞所見を中心) を再検討した。発症様式は 55/64 症例が膠原病を先行し肺高血圧を発症し、9/64 症例 (14%) においては肺高血圧症先行して膠原病を発症していた。死亡例は 16 名で、全体での 5 年生存率は 67%、PAH specific therapy を行っている群では 71% であった。SSc 群 (n=13) と比較して Non-SSc 群 (n=47) は予後が悪かった ($p < 0.05$)。SSc 群と Non-SSc 群は治療開始前の心臓カテーテル検査にて血行動態に有意差は認めなかったが、SSc 群では有意に DLco の低下を認めた。PAH specific therapy の反応の心臓カテーテルによる血行動態評価では平均肺動脈圧、心係数、肺血管抵抗共に非死亡群と比較して死亡群では有意に改善率が悪かった。剖検を行なった 10 名の CTD-PAH 患者中 7 名 (SLE 1 名、SSc 1 名、SSc +MCTD 1 名、MCTD 1 名、シェーグレン症候群 2 名、RA 1 名) を検討し、病理所見上 6/7 症例 (86%) において静脈閉塞所見を認めた。今後さらに予後不良群の検討及び病理所見の詳しい検討が必要である。

A. 研究目的

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) は特発性肺動脈性肺高血圧症と比較し予後が悪いことが知られている。しかし、CTD-PAH における肺内血管病変の特徴やそれに伴う肺高血圧発症のメカニズムにおいては不明な点が多い。CTD-PAH 例において、肺動脈性肺高血圧特異的治療に対して抵抗性を示

す症例が存在し、CT 上小葉間隔壁肥厚や運動時の著明な低酸素などの肺静脈閉塞様病態の存在を疑う症例が存在する。肺静脈閉塞症は比較的稀であるが肺静脈の血管閉塞により肺高血圧症を呈し、治療に抵抗性で予後が不良な疾患である。CTD-PAH では血管炎が病態として関与しており、肺動脈のみならず肺静脈での炎症を引き起こし、肺静脈閉塞様病態を

併発している可能性がある。今回我々は、CTD-PAH において一部の患者では肺静脈閉塞が関与していると仮定し、これを検討するために研究を行った。

B. 研究方法

当院における過去 15 年間(1996 - 2011 年)に膠原病性肺動脈性肺高血圧症と診断された患者 64 名に関して臨床所見、心臓カテーテル検査による血行動態、PAH specific therapy への反応、予後、死亡の有無とその特徴、剖検例での病理所見(静脈閉塞所見を中心に)を後ろ向きに検討した。

(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

64 名の CTD-PAH 患者の内訳は SLE 25 人(39%)、MCTD 19 名(29%)、SSc 13 名(20%)、Sjogren 症候群 2 名(3%)、他 6 名(9%)であった。CTD-PAH の発症様式としては 64 症例中 55 症例(86%)が膠原病を先行して発症し、そのうちに肺高血圧を発症していたが、9 症例(14%)は肺高血圧を先行して発症した後で膠原病を発症していた。その 9 症例の内訳は SLE 3 例、SSc 2 例、MCTD 1 例、PM 1 例、RA 1 例、自己免疫性肝炎 1 例であった。

心臓カテーテル検査による血行動態評価としては平均肺動脈圧(mean pulmonary artery pressure: mPAP) 46.9 ± 12.5 mmHg, 心係数(Cardiac index: CI) 1.99 ± 0.7 L/min/m², 肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance: PVR) 1159 ± 663 dyn · s · cm⁻⁵であった。

予後であるが、当院での CTD-PAH 全体で 3

年生存率は 84%であった。この中で PAH specific therapy (PGI₂ 持続静脈注射、プロスタサイクリン内服、エンドセリンレセプター拮抗薬、PDE5 阻害剤これら単剤もしくは組み合わせによる治療)を施行していない群では 3 年以内にほとんどの患者が死亡しているのに対し、PAH specific therapy を施行した患者群では 3 年生存率 91%と高い生存率を示していた。

死亡例の検討を行ったところ、64 症例中 16 例(25%)が死亡しており、死亡原因としては 15 例が右心不全増悪による死亡であり、1 例が原因不明の突然死をおこしていた。16 例の死亡例中 5 例(31%)が PH を先に発症する PH 先行型 CTD-PAH であった。またこの PH 先行型 CTD-PAH のうち死亡率は 5/6 症例:56%と著明に高かった。16 例の死亡例のうち 10 例に剖検を行っていた。

次に SSc と Non-SSc において当院のデータにて予後及び心臓カテーテル検査により血行動態の評価を行った。欧米のデータにて SSc は予後が悪いとされるが、当院の調査においても同様の結果を認め、SSc 群は Non-SSc 群と比較し有意に低い生存率であった($p < 0.01$)。さらに Non-SSc 群より SLE 群と MCTD 群を抽出し、SSc 群と比較したが SLE 群と MCTD 群は有意さ差を認めなかったものの、SSc と比較し両者ともに生存率は良好であった($p < 0.01$)。心臓カテーテル検査にて Non-SSc と SSc において血行動態を比較したところ、平均肺動脈圧、心係数、肺血管抵抗いずれも統計学的な差は認めなかった。DLco は SSc は Non-SSc と比較して有意に低下していた($p < 0.01$)。

次に CTD-PAH における PAH specific therapy の効果を調べた。PAH specific therapy の使用により症例全体では肺動脈圧

は低下(平均 48.2 より 42.6mmHg に改善)し、心係数は上昇(1.98 より 2.39 L/min/m²)していた。しかし、死亡群と非死亡群を比較したところ非死亡群では PAH specific therapy を施行することで肺動脈圧は低下(-16.3%)、心係数は増加(43.9%)し、肺血管抵抗は低下(-25.3%)していたにもかかわらず、死亡群では改善方向には働かなかった(p<0.05)。剖検例 10 例のうち 7 例について肺病理組織を確認し、6 例において肺静脈閉塞所見を認めた(86%)。

D. 考察

CTD-PAH は IPAH と比較し予後が不良であることは報告されているもののその原因は不明である。海外のデータは症例の基礎疾患の分布が SSc 中心であり、今回の我々の症例のように SLE, MCTD, SSc とともに比較的均等に多いという症例分布とは異なり、海外のデータを参考にする場合は注意が必要である。症例の分布が異なり、また治療方針もやや異なる海外のデータは日本ではややあてはまらない場合も多く、日本でのデータの集積が望まれる。今回我々は日本の単施設における肺循環器科による 15 年間の CTD-PAH 患者を検討した。これは国内のデータであるという点と膠原病科ではなく、循環器のナショナルセンターでの治療成績であり血行動態の評価や PAH specific therapy を積極的に行っているという点、比較的重症肺高血圧症例が多いという点などに特徴があると考えられる。

CTD-PAH において SSc、DLco 低下症例等の予後が不良である事は欧米の過去のデータと比較しても同様の結果であるが、それだけではなく、CTD-PAH の死亡例において PAH specific therapy の反応が極めて悪い

症例が存在していることが示された。これらの症例は死亡例であり、通常予後不良群と考えられ、PAH specific therapy への反応が悪いことは明らかに予後不良である徴候と考えられた。また今回のデータでは死亡群ではむしろ PAH specific therapy の使用が血行動態の悪化をまねく可能性も示唆している。同じような現象が起こる疾患としては、肺静脈閉塞症(Pulmonary veno-occlusive disease: PVOD)が挙げられる。これは独立した疾患として挙げられるが、肺高血圧を示し、肺血管拡張を作用に持つ PAH specific therapy を使用することで肺静脈からのうっ血状態を引き起こし、肺水腫を起こす場合や、血行動態が悪化する場合があることが知られている。PVOD が疑われる場合 PAH specific therapy の使用は注意する必要がある。また Dorfmueller らは CTD-PAH の剖検例において 75%に肺静脈のリモデリングを指摘している。今回の結果により CTD-PAH の一部で膠原病による肺静脈炎症が PVOD 様病態を併発しており、これが PAH specific therapy への抵抗性を示し、予後を悪化させているのではないかと考えられた。その中で今回の剖検例での検討において 6/7 症例(86%)において静脈閉塞所見を認めたことは興味深い。剖検例は予後不良群であり、静脈閉塞の病態が PAH specific therapy の効果を妨げている可能性があると考えられた。今後症例を増やし、肺静脈閉塞の程度や臨床所見、画像所見との関連を検討し、画像的診断や予後との関連を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

今回、国立循環器病研究センターにおける 15 年間の CTD-PAH 症例の臨床所見、治療への反

応性及び病理所見を検討した。当院での生存率の検討より CTD-PAH において近年の PAH specific therapy により予後は確実に改善傾向にあることが示された。しかし CTD-PAH 症例の中で予後が悪い症例群が存在しており、予後不良群を検討することで、その要因を明らかにすることとした。SSc は欧米のデータでも指摘されているように今回の研究でも Non-SSc 症例と比較して有意に予後が不良であった。また今回の研究にて新たに判明したこととして肺高血圧先行型 CTD-PAH 症例の予後が比較的悪い可能性が示唆された。また死亡群においては PAH specific therapy への反応性が極めて不良であることが示され、かつ、データ上血行動態を悪化させている可能性を示していた。剖検による病理所見上現時点で 86% の症例に程度の差はあるものの、肺静脈閉塞所見を認めていた。

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 第13回肺高血圧治療研究会

3. 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

4. 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（難治性疾患等克服研究事業）
平成 23 年～平成 25 年度分担研究総合報告書

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
研究協力者	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
研究協力者	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、早期例、軽症例では安静時に TRPG 上昇を認めない場合もあり、これら症例をいかにして発見するかが問題である。そこで、運動負荷心エコー検査で安静時には 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 で健康人、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た。また SSc と MCTD で Δ TRPG は類似性を認め、両疾患で肺血管床が徐々に減少している症例の存在が示唆された。また、安静時には TRPG 上昇を認めず Δ TRPG が 35mmHg 以上を示した 4 例で右心カテーテル検査を実施し、2 例で肺動脈性肺高血圧症（PAH）が確認された。これらの結果より、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が示唆された。

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、早期発見のために積極的な 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。偽陽性例の多くは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・治療の機会を失することになり、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、安静時の肺血流量では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、運動により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。また、左心障害が存する場合も、血流量が増加することにより左房圧が上昇しやすくなる。左房圧の上昇は二次的に肺動脈圧を上昇させる。したがって、肺動脈性肺高血圧症（PAH）であっても左心疾患に伴う PH であっても、運動負荷により肺動脈圧の上昇を増幅させ、PAH あるいは PH の早期発見につながる可能性がある。そこで、このような症例を発見すべく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 PAH 診断の手引き⁴⁾で、PAH 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。また、健康人 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に疾患別の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。

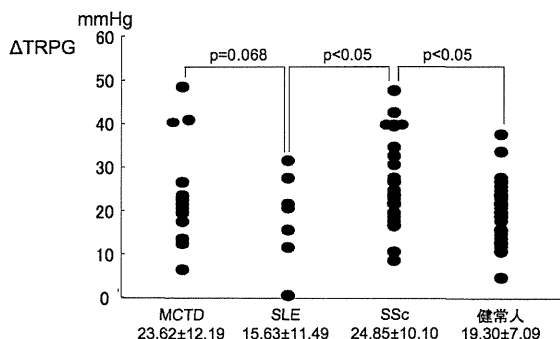


図1. 疾患毎のΔTRPG

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

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。MCTD3例中1例、SSc5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、肺動脈楔入圧の上昇を

伴わない肺動脈圧の上昇があり、PAHが確認された(表2)。

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、基礎疾患の膠原病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に合併したPAH(SLE-PAH)とMCTDに合併したPAH(MCTD-PAH)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に合併したPAH(SSc-PAH)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-PAHやMCTD-PAHとSSc-PAHを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在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、MCTDに合併したPHはSScに合併したPHと共通性を有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-PAHとSLE-PAHではあるが、異なった点も認める。MCTD-PAH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PAHは診断されている⁶⁾。田中はPAH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-PAHに対する免疫抑制療法の有効性は38%、MCTD-PAHでは38%、SSc-PAHでは0%と報告している⁷⁾。このようにMCTD-PAHはSLE-PAHに類似する場合とSSc-PAHに類似する場合の両者が存在する。したがって、MCTD-PAHの治療を考える場合、SLE-PAH、SSc-PAHのどちら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、運動負荷量により Δ TRPGが異なる可能性もあり、運動負荷量を一定にして検討する必要もある。また、対照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、対象が主に女性でもあり、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。 Δ TRPGが35mmHg以上の症例はMCTD 3例、SLE 0例、SSc 5例であった。 Δ TRPGが35mmHg以上を示した8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、安静時に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 Δ TRPG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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 深谷修作:【リウマチ性疾患における心血管障害】 膠原病性肺高血圧症のマネージメント. リウマチ科 46巻4号: 353-363、2011.
- 2) Ozaki S., Ando M., Kobayashi S., et al: Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). Japanese Circulation Society. Circ J. 75(2): 474-503, 2011.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Kuhara T., Watanabe D., Ishida N., et al. 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
- 6) Otake T., Ashihara M., Nishino J., et al. Stressors and rheumatoid arthritis: changes in stressors with advances in therapeutic agents. Rheumatol Int. 33(4): 887-891, 2013.
- 7) 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巻9号: 1198-1200, 2013.
- 8) 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巻6号: 691-698, 2013.

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. 2012.

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. 2012.

1) 深谷修作、田中住明、藤井隆夫、桑名正隆、松下雅和、川口鎮司、吉田俊治. 混合性結合組織病の肺動脈性肺高血圧症診断の改訂手引きの検証. 第 1 回日本肺高血圧学会. 2013.

2) 深谷修作、胡桃沢芽久美、高桑蓉子、伊藤義浩、加藤靖周、吉田俊治. 膠原病にともなう肺動脈性肺高血圧症の診断・病態. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013.

3) 胡桃沢芽久美、深谷修作、芦原このみ、吉田晃子、金森里美、水野正巳、平野大介、登坂信子、小野田覚、西野譲、加藤賢一、吉田俊治. 強皮症患者の PH 早期診断における運動負荷心エコー検査の有用性に関する検討. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013.

G. 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表
(平成 23 年度～平成 25 年度)

研究成果の刊行に関する一覧表（平成23-25年度）

雑誌

発作者氏名	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
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 (5)	1413-1419	2012
片山雅夫、吉田俊治	膠原病と類縁疾患 混合性結合組織病	臨床検査	55 (11)	1172-1178	2011
西野謙、吉田俊治	RAを正しく評価し、合併症を早く見いだす 関節炎の鑑別 RA以外の関節炎	Bone Joint Nerve	1 (1)	33-41	2011
Yoshida S.	Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases	Allergol Int	60 (4)	405-409	2011
Yoshida S, Shirato K, Shimamura R, Nakahara N, Iwase T, Nakajima H	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of ambrisentan in Japanese adults with pulmonary arterial hypertension.	Curr Med Res Opin	27 (9)	1827-1834	2011
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 α 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
Imai K, Yamada K, Tamura M, Ochiai K, Okamoto T.	Reactivation of latent HIV-1 by a wide variety of butyric acid-producing bacteria.	Cell Mol Life Sci	69 (15)	2583-2592	2012
Mami Cueno, Kenichi Imai, Kuniyasu Ochiai and Takashi Okamoto	Cytokinin dehydrogenase differentially regulates cytokinin and indirectly affects hydrogen peroxide accumulation in tomato leaf	Journal of Plant Physiology	169 (8)	834-838	2012
Asamitsu K, Hibi Y, Imai K, Victoriano AF, Kurimoto E, Kato K, Okamoto T.	Functional characterization of human cyclin T1 N-terminal region for human immunodeficiency virus-1 Tat transcriptional activation.	J Mol Biol.	410 (5)	887-95	2011
Victoriano AF, Imai K, Togami H, Ueno T, Asamitsu K, Suzuki T, Miyata N, Ochiai K, Okamoto T.	Novel histone deacetylase inhibitor NCH-51 activates latent HIV-1 gene expression	FEBS Lett.	585 (7)	1103-11.	2011
Victoriano AF, Okamoto T.	Transcriptional control of HIV replication by multiple modulators and their implication for a novel anti-viral therapy.	AIDS Res Hum Retrovir.	28 (2)	125-38	2011
Tan Gana HN, Victoriano AF, Okamoto T	Evaluation of Online miRNA Resources for Biomedical Applications.	Gene to Cell	17 (1)	11-25	2012
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
Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, 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, Kawaguchi Y, 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, Kawaguchi Y, 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, Kawaguchi Y, 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, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka H, Ishigoaka 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, Kawaguchi Y, 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, Kawaguchi Y, 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
Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, Takagi K, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H	Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjogren's syndrome	Clin Rheumatol	30	485-490	2011
Takagi K, Kawaguchi Y, 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
Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, Tateishi M, Fukasawa C, Takagi K, Nishimagi E, Ota Y, Katsumata Y, Gono T, Tanaka E, Yamanaka H	Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: four-year follow-up	Mod Rheumatol	21	296-301	2011
Sugiura T, Kawaguchi Y, Ikari K, Ichida H, Kawamoto M, Momohara S, Hara M, Yamanaka H	Interleukin-18 promoter polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis: protective effect of the T allele and T/T genotype at rs360722	Mod Rheumatol	21	359-364	2011
Gono T, Kawaguchi Y, 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, Kawaguchi Y, Kaneko H, Hanaoka M, Katsumata Y, Yoneda Y, Yamanaka H	NR2A-reactive antibody decreases cell viability through augmentation of Ca2+ influx in systemic lupus erythematosus	Arthritis Rheum	63	3952-3959	2011
Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, 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
Baba S, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Gono T, Sugiura T, Kanno T, Hara M, Yamanaka H	Association between low-dose pulsed intravenous cyclophosphamide therapy and amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study	BMC Womens Health	11	28	2011
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, Schunre 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, Kuwana M, Okazaki Y	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, Dellaripa 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
Kuwana M, 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 Kuwana M	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, Kuwana M, 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, Kuwana M, 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, Kuwana M, 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, Kuwana M, 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, GB-0998 Study Group	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, Kuwana M, Kohno S, Eguchi K,	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, Kuwana M, 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, Kuwana M, 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, Kuwana M, 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 Kuwana M	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, Kuwana M, 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 Kuwana M	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 Kuwana M	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, Kuwana M, 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 Kuwana M	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, Kuwana M, 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
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
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	33 (4)	1059-64	2013
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.	23 (3)	496-502	2013
Azuma N, Nishioka A, Kuwana M, and Sano H	Relapsing polyarthralgia coexisting with immune thrombocytopenic purpura: an unusual association (letter)	Rheumatology	52 (4)	757-759	2013
Yasuoka H, and Kuwana M	Combined interstitial lung disease and pulmonary hypertension in systemic sclerosis: pathophysiology and management	CML-Pulmonary Hypertension			
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.	23 (6)	1076-1084	2013
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.	58 (4)	210-215	2013
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.	23 (6)	1211-1220	2013
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.	65 (8)	1316-24	2013
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臨床的意義	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 (6)	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-早期介入・免疫抑制療法-	炎症と免疫	20 (5)	504-507	2012
桑名正隆	自己免疫疾患-自己抗体の認識抗原と病因的意義; 抗トロンボポ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-病態・診断・治療の進歩-; 強皮症の皮膚硬化に対する治療-現状と将来展望-	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			
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			
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			
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	36 (1)	303	2013