

**厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業) 総括研究報告書**

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成

研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究協力者	妻井直樹	金沢大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授

A. 研究目的

2004年に厚生労働省強皮症調査研究班により「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」が作成され、2007年に改訂された。2010年にはEBMに基づいた「全身性強皮症診療ガイドライン」が公表された。欧米の全身性強皮症の診断基準の改定および治療の変化に対応するため、今回新たに全身性強皮症のみならず限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成することとなった。

B. 研究方法

各疾患、各臓器毎に分担研究者・研究協力者の中からエキスパートを選出し、担当を決定した。班会議、メール会議を頻回に行い、各疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成・改訂を進めた。

C. 研究結果

全身性強皮症診断基準に関しては2013年ACR/EULARから発表された分類基準を参考にしつつ、本邦の従来の診断基準に改訂を加えることとした。全身性強皮症の重症度分類に関しては過去の重症度分類を参考と

しつつ ACR/EULAR での議論をふまえ、肺病変など一部変更した。全身性強皮症の診療ガイドラインに関しては、過去に作成したものを参考にしつつ、最近数年での治療の変遷を鑑みて CQ (クリニカル クエスチョン) を変更。追加した。限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮苔癬に関しては従来診断基準がないため、班会議、メール会議にて疾患概念を議論し、新たに診断基準を作成した。限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮苔癬の重症度分類に関しても現存のものがないため、班会議、メール会議にて重症例について議論し、新たに重症度分類を作成した。各疾患の診療ガイドラインも現在まで存在しないため新たに重要な CQ を挙げ、班会議、メール会議にて議論して絞り込んだ。

D. 考案

班会議、メール会議を頻回に行い、全身性強皮症および各皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類が完成し、各疾患の診療ガイドラインの CQ を決定することが出来た。これは当初想定したより早く達成されたものである。

E. 結論

本年度各疾患の診療ガイドラインの CQ を決定することが出来たため、次年度は Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに従い、EBM に基づいて各 CQ に対する推奨度、推奨文、解説等の作成を進める予定である。

F. 文献

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病態解明と根治的治療法の開発」『強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版』、2007 年。
2. 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会「全身性強皮症診療ガイドライン」、2010 年。
3. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」Ver. 1.1、2014 年。

G. 研究発表

1. Fukushima S, Morita E, Tanioka M, Miyachi Y, Murakami Y, Matsunaka H, Ihn H. Clinical evaluation of moisturizers with physiological analysis of stratum corneum TARC and TSLP. *J Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 4, 37-43, 2014
2. Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, Iwatsuki K Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol*, 41,50-56, 2014.
3. Inoue Y, Menzies SW, Fukushima S, Nishi-Kogushi H, Miyashita A, Masuguchi S, Muchemwa F, Kageshita T, Ihn H. Dots /globules on dermoscopy in nail-apparatus

- melanoma. *Int J Dermatol*, 53, 88-92, 2014.
4. 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 multicenter, prospective, observational study, *PLoS One*, 9, e88150, 2014.
 5. Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, Ichihara A, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. *Mod Rheumatol*, 24, 374-376, 2014.
 6. Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Ogata A, Horiguchi H, Odagiri H, Matsuda T, Fukushima S, Jinnin M, Hirakawa S, Sawa T, Akaike T, Ihn H, Oike Y Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. *Mol Cancer Res*, 12, 239-249, 2014.
 7. Kanemaru H, Jinnin M, Asao A, Ichihara A, Makino K, Kajihara I, Fujisawa A, Fukushima S, Ihn H. A case of psoriasis accompanied by arthritis after delivery. *BioScience Trends*, 8, 64-67, 2014.
 8. Okada Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. MIRSNP rs2910164 of miR-146a is associated with the muscle involvement in polymyositis/dermatomyositis. *Int J Dermatol*, 53, 300-304, 2014.
 9. Ikeda I, Ohno T, Ohno H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Makino T, Ihn H. Case of Fusarium paronychia successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream. *J Dermatol*, 41, 340-342, 2014.
 10. Ichihara A, Wang Z, Jinnin M, Izono Y, Shimozone N, Yamane K, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Up-regulation of miR-18a contributes to the epidermal necrolysis in severe drug eruptions. *J Allergy Clin Immunol*, 133, 1065-1074, 2014.
 11. Koga Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Analysis of expression pattern of serum microRNA levels in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 74, 170-71, 2014.
 12. Kajihara I, Jinnin M, Harada M, Makino K, Honda N, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. miR-205, down-regulation promotes proliferation of dermatofibrosarcoma protuberans tumor cells by regulating LRP-1 and ERK phosphorylation. *Arch Dermatol Res*, 306, 367-374, 2014.
 13. Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada

- Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human $\alpha 2(I)$ collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 74, 251-259, 2014.
14. Tsuru Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. miR-424 levels in hair shaft are increased in psoriasis patients. *J Dermatol*, 41, 382-385, 2014.
 15. Ichihara A, Jinnin M, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Case of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection mimicking cutaneous vasculitis. *J Dermatol*, 41, 414-417, 2014.
 16. Makino K, Jinnin M, Aoi J, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Nakayama K, Emoto N, Yanagisawa M, Ihn H. Knockout of endothelial cell-derived endothelin-1 attenuates skin fibrosis but accelerate cutaneous wound healing. *PLoS One*, 9, e97972, 2014.
 17. Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H. Decreased IL-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis. *Arthritis Rheumatol*, 65, 1636-1647, 2014.
 18. Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, Nakahara S, Inoue Y, Jinnin M, Shiraishi S, Yamashita Y, Ishihara T, Ihn H. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol*, 41, 539-541, 2014.
 19. Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Fukushima S, Jinnin M, Hirooka S, Kojima K, Kouroggi H, Ihn H. Immunoglobulin G4-related disease in a psoriasis vulgaris patient treated with ustekinumab. *J Dermatol*, 41, 670-671, 2014.
 20. Makino K, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of soluble carbonic anhydrase IX are decreased in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis compared to those with limited cutaneous systemic sclerosis. *Biosci Trends*, 8, 144-148, 2014.
 21. Kuriyama H, Jinnin M, Kanemaru H, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Ihn H. Clinical significance of serum vascular endothelial-cadherin levels in inflammatory skin diseases. *Ann Dermatol*, 26, 536-538, 2014.
 22. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S. Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis. *J Dermatol*, 41, 746-748, 2014.
 23. Miyashita A, Fukushima S, Makino T, Yoshino Y, Yamashita J, Honda N, Aoi

- J, Ichihara A, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H. The proportion of lymphocytic inflammation with CD123-positive cells in lupus erythematosus profundus predict a clinical response to treatment. *Acta Derm Venereol*, 94, 563-567, 2014.
24. Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N. Transcriptionally controlled tumor protein is a novel biologic target for neurofibromatosis type I (NF-1)-associated tumors. *J Biol Chem*, 289, 26314-26326, 2014.
25. Makino T, Jinnin M, Etoh M, Yamane K, Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Igata T, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. Down-regulation of microRNA-196a in the sera and involved skin of localized scleroderma patients. *Eur J Dermatol*, 24, 470-476, 2014.
26. Ohyoshi Y, Makino T, Jinnin M, Nakayama W, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of leptin receptor in patients with systemic sclerosis. *Intractable Rare Dis Res*, 2, 55-58, 2014.
27. Aoi J, Nagatomo E, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. A simple and effective reconstructive technique for repairing defects of the upper lip using a hatchet flap. *J Dermatol*, 41, 1025-1026, 2014.
28. Kubo Y, Jono T, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin, Inoue Y, Ihn H. A case of anaplastic large cell lymphoma of skeletal muscle. *J Dermatol*, 41, 999-1002, 2014.
29. Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Aesthetic reconstruction of defects in the lateral side wall of the nose using a local V-Y flap. *J Dermatol*, 41, 1026-1028, 2014.
30. Sakoguchi A, Nakayama W, Jinnin M, Wang Z, Yamane K, Aoi J, Makino K, Kajihara I, Ichihara A, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Inoue Y, Ihn H. The expression profile of the toll-like receptor family in scleroderma dermal fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*, 86, 4-9, 2014.
31. Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, 1-2, 2014.
32. Asano Y, Sato S, New criteria for SSc improve the recognition of early disease. *Nat Rev Rheumatol*, *in press*
33. Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujii K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, Sato S. Simultaneous downregulation of KLF5

- and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis, *Nat Commun*, *in press*
34. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Trojanowska M, Sato S. Fli1 haploinsufficiency induces fibrosis, vascular activation and immune abnormalities resembling systemic sclerosis in bleomycin-treated mice. *Arthritis Rheumatol*, *in press*
 35. Akamata K, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Saigusa R, Nakamura K, Noda S, Aozasa N, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Sumida H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Increased expression of chemerin in endothelial cells due to Fli1 deficiency may contribute to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, *in press*
 36. Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. *Exp Dermatol*, *in press*
 37. Takahashi T, Asano Y, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Noda S, Akamata K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. TLR4 knockout ameliorates tissue fibrosis in the murine models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, *in press*
 38. Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Yanaba K, Sato S. Histological features of localized scleroderma 'en coup de sabre': a study of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, *in press*
 39. Sumida H, Asano Y, Hatano M, Aozasa N, Toyama T, Akamata K, Miyazaki M, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Noda S, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S. Effect of ambrisentan on peripheral circulation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, *in press*
 40. Yanaba K, Asano Y, Akamata K, Noda S, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Sato S. Circulating galectin-1 concentrations in systemic sclerosis: potential contribution to digital vasculopathy. *Int J Rheum Dis*, *in press*
 41. Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Kagami S, Mitsui H, Sato S. Late-onset anaphylactic reactions following i.v. cyclophosphamide pulse in a patient with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *J Dermatol*, 41, 912-914, 2014.

42. Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H. Decreased interleukin-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis. *Arthritis Rheumatol*, 66, 1636-1647, 2014.
43. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S. Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis. *J Dermatol*, 41, 746-748, 2014.
44. Takahashi T, Asano Y, Sunaga R, Ichimura Y, Taniguchi T, Yamamoto M, Tamaki Z, Takekoshi T, Mitsui H, Sugaya M, Ohse T, Sato S. Successful use of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in a patient with systemic sclerosis on hemodialysis. *J Dermatol*, 41, 533-535, 2014.
45. Sumida H, Asano Y, Tamaki Z, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Noda S, Akamata K, Miyazaki M, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S. Successful experience of rituximab therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with concomitant systemic lupus erythematosus. *J Dermatol*, 41, 418-420, 2014.
46. Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sato S. Bosentan reverses the pro-fibrotic phenotype of systemic sclerosis dermal fibroblasts via increasing DNA binding ability of transcription factor Fli1. *Arthritis Res Ther*. 16, R86, 2014.
47. Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human $\alpha 2(I)$ collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 74, 251-259, 2014.
48. 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*, 9, e88150, 2014.
49. Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Takahashi T, Noda S, Taniguchi T, Toyama T, Aozasa N, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T. Fli1, deficiency contributes to the suppression of endothelial CXCL5 expression in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res*, 306, 331-338, 2014.
50. Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. The full title: Serum levels of

- mannose-binding lectin in systemic sclerosis: a possible contribution to the initiation of skin sclerosis in the diffuse cutaneous subtype. *Eur J Dermatol*, 24, 123-125, 2014.
51. Masui Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T. Serum resistin levels: a possible correlation with pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*, 34, 1165-1170, 2014.
 52. Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T. Serum Angiopoietin-like Protein 3 Levels: Possible Correlation with Progressive Skin Sclerosis, Digital Ulcers and Pulmonary Vascular Involvement in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol* 94, 157-162, 2014.
 53. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, 24, 106-111, 2014.
 54. Motegi S, Toki S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. Elevated plasma homocysteine level is possibly associated with skin sclerosis in a series of Japanese patients with systemic sclerosis, *Journal of Dermatology*, 41, 986-991, 2014.
 55. Motegi S, Okada E, Uchiyama A, Yamada K, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Monma F, Suzuki T, Ishikawa O. Role of endothelin-1/endothelin receptor signaling in fibrosis and calcification in nephrogenic systemic fibrosis, *Experimental Dermatology*, 23, 664-669, 2014.
 56. Motegi S, Toki S, Hattori T, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. No association of atherosclerosis with digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Evaluation of carotid intima-media thickness and plaque characteristics. *Journal of Dermatology*, 41, 604-8, 2014.
 57. Motegi S, Uchiyama A, Yamada K, Uehara A, Toki S, Ishikawa O. Skin sclerosis with elevation of serum IL-6 possibly associated with IgG4-related disease *Annals of Dermatology*, 26, 766-777, 2014.
 58. Motegi S, Ishikawa O. Methotrexate-induced accelerated nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis and scleroderma. *Acta Dermato-Venereologica*, 94, 357-8, 2014.
 59. Toki S, Motegi S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. Demographic and clinical

- features of autoimmune thyroid disorder in Japanese patients with systemic sclerosis. *Journal of Dermatology*, 41, 2014.
60. 茂木 精一郎、石川 治 皮膚科医からみた強皮症の皮膚病変の診療 - 特に digital ulcer に対する対策について - 月刊リウマチ科 52、290-298、2014。
61. 茂木 精一郎 全身性強皮症における皮膚潰瘍治療 医学のあゆみ 251、625-631、2014。
62. 川口鎮司 膠原病性肺高血圧症診療の最前線—早期診断と早期治療の重要性とデュアルエンドセリン拮抗薬の意義 *Ther Res*, 35、81-89、2014。
63. 川口鎮司 注目される間質性肺炎の依存症 肺高血圧症 日本医師会雑誌 143、970、2014。
64. 川口鎮司 膠原病に伴う神経障害 強皮症 日本臨床別冊 神経症候群 572-576、2014。
65. 川口鎮司 混合性結合組織病 日本内科学会雑誌 103、2501-2506、2014。
66. 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 adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. *PLoS One*. 9(2), e88150, 2014.
67. Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucas M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, and Kuwana M. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res*. 66(4), 575-584, 2014.
68. Saketkoo LA, OMERACT Connective Tissue Disease–Interstitial Lung Diseases Working Group, and Delphi Process Collaborators. Reconciling healthcare professional and patient perspectives in the development of disease activity and response criteria in connective tissue disease-related interstitial lung diseases. *J. Rheumatol*. 41(4), 792-798, 2014.
69. Saketkoo LA, Seibold JR and 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*. 69(5), 436-444, 2014.
70. Kuwana M, and Okazaki Y. Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 66(5), 1300-1305, 2014.
71. Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, and Kuwana M. IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on longterm epoprostenol treatment. *Eur. Respir. J*. 43(5), 1516-1519, 2014.

72. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, 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.* 24(5), 788-792, 2014.
73. Hatano M, Yamada H, Fukuda K, Yoshioka K, Funauchi M, Kuwana M, Sata M, Taniguchi M, Nakanishi N, Saito T, Saji T, and Sasayama S. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics and exercise capacity in Japanese patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels. in press*
74. Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, and Kuwana M. Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol. in press*
75. 桑名正隆 膠原病における免疫抑制薬の適応と使い方; シクロホスファミド リウマチ科 51(1), 1-8, 2014.
76. 桑名正隆 強皮症に伴う血管病変としての肺高血圧症 日本呼吸器学会誌 3(4), 498-504, 2014。
77. 桑名正隆 解説. 強皮症の新分類基準 リウマチ科 52(2), 218-255, 2014。
78. 桑名正隆 強皮症の病態と最新治療 (仮) medicina 印刷中
79. 桑名正隆 混合性結合組織病と肺高血圧症 呼吸器内科、26(4)、257-262、2014。
80. 桑名正隆 全身性硬化症; 高齢者のリウマチ・膠原病はこう診る 内科 印刷中
81. Kaji K, Fertig N, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucas 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 (Hoboken) Arthritis Care Res (Hoboken)*, 66, 575-584, 2014.
82. Hatta Y, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K. The clinical characteristics of juvenile-onset systemic sclerosis in Japanese patients. *Mod Rheumatol*, 24, 377-9, 2014.
83. Le Huu D, Kimura H, Date M, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Hau KT, Fujimoto M, Takehara K, Matsushita T. Blockade of Syk ameliorates the development of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *J Dermatol Sci*, 74, 214-21, 2014.
84. 濱口儒人, 竹原和彦 新しい検査法と診断法 膠原病の病型・予後判定に有用な新しい特異的自己抗体検査 臨床

- 皮膚 68、58-61、2014。
85. 長谷川稔【最新関節リウマチ学 寛解・治癒を目指した研究と最新治療】全身性強皮症、日本臨床 72 増刊号 3、320-324、2014。
86. 長谷川稔 皮膚科医による膠原病診療—強皮症と皮膚筋炎について— 皮膚科の臨床 56(10)、1455-1463、2014。
87. 小村一浩, 佐久間純, 長谷川稔 レイノー現象、皮膚潰瘍、リウマチ科 51(5)、493-499、2014。
88. 長谷川稔 自己抗体と皮膚病変からみていく膠原病診 Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 8(4)、231-238、2014。
89. 波多野将 Sequential combination therapy を行うも救命できなかった lcSSc-PAH の 1 例 心臓 46 (6)、801-804、2014。
90. 波多野将 心筋炎後に PAH を発症し、後に弁膜症による PH の合併も認めた Overlap 症候群の 1 例 心臓 46 (8)、1163-1166、2014。
91. 中村祥子, 田辺真彦, 波多野将, 高橋俊二, 岩瀬拓士, 伊藤良則 乳癌骨転移治療中の低酸素血症で PTTM(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy)の診断に至った 1 例 乳癌の臨床 29(2)、185-190、2014。
92. 波多野将 海外主要文献紹介「肺動脈性肺高血圧症における新たなチャンネル異常」Cardio-Renal Diabetes 3 (1)、40-43、2014。
93. 波多野 将 「全身性強皮症における肺高血圧症の診断と治療の進歩」医学のあゆみ 251(8)、632-638、2014。
94. 百村伸一, 川口鎮司, 田村雄一, 波多野将肺高血圧症の最近の話題 - Report from PH Forum -Pharma Medica 32(7)、51-58、2014。
95. 波多野 将「肺高血圧症に期待される新しい治療法」新たな肺高血圧症治療薬としての riociguat 循環器専門医 22 (2)、177-182、2014。
96. 波多野 将, 藤山 直人, 中島 康夫, 早田 悟 「肺動脈性肺高血圧症治療における診療実態調」呼吸と循環 62(8)、805-813、2014。
97. Hatano M, Yamada H, Fukuda K, Yoshioka K, Funauchi M, Kuwana M, Sata M, Taniguchi M, Nakanishi N, Saito T, Saji T, Sasayama S. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics and exercise capacity in Japanese patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension, Heart Vessels *In Press* 2014
98. Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, Abe H, Ushiku T, Iwase T, Ito Y. Imatinib Alleviated Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy in a Patient With Metastatic Breast Cancer, Clin Breast Cancer *In Press* 2014
99. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita

- O, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M. Is the Internal Jugular Vein or Femoral Vein a Better Approach Site for Endomyocardial Biopsy in Heart Transplant Recipients? *Int Heart J, In Press* 2014
100. Fujino T, Kinugawa K, Hatano M, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Ono M, Komuro I. Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes. *Circ J* 78(12), 2282-2289, 2014.
101. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Aortic Insufficiency in Patients With Sustained Left Ventricular Systolic Dysfunction After Axial Flow Assist Device Implantation. *Circ J, In Press* 2014.
102. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Lower rotation speed stimulates sympathetic activation during continuous-flow left ventricular assist device treatment. *J Artif Organs, In Press* 2014.
103. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation. *Int Heart J* 55(5), 440-444, 2014.
104. Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Nishimura T, Hatano M, Imamura T, Endo M, Kagami Y, Kubo H, Kashiwa K, Kinugawa K, Kyo S, Komuro I, Ono M. Midterm outcome of implantable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation: Single-center experience in Japan. *J Cardiol In Press* 2014.
105. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M, Komuro I. Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure. *Circ J* 78(9), 2259-2267, 2014.
106. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Komuro I. Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure. *Circ J* 78(9), 2240-2249, 2014.
107. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Amiya E, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I. Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support. *Circ J* 78(6), 1396-1404, 2014.

108. Imamura T, Kinugawa K, Murasawa T, Kagami Y, Endo M, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Komuro I, Ono M. Cardiac allograft vasculopathy can be distinguished from donor-transmitted coronary atherosclerosis by optical coherence tomography imaging in a heart transplantation recipient: double layered intimal thickness. *Int Heart J* 55(2), 178-180, 2014.
109. Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Komuro I. Urine sodium excretion after tolvaptan administration is dependent upon baseline serum sodium levels: a possible explanation for the improvement of hyponatremia with scarce chance of hypernatremia by a vasopressin receptor antagonist. *Int Heart J* 55(2), 131-137, 2014.
110. 藤本学、浅野善英、石井貴之、小川文秀、川上民裕、小寺雅也、浅井 純、岩田洋平「膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍の治療アルゴリズム」*デルマ、印刷中*
111. Toshiyuki Yamamoto, Reactive oxygen species and scleroderma. *Systems biology of free radicals and anti-oxidants* (Springer), 3737-3752, 2014.
112. 井上なつみ、清水正樹、田崎優子、石川さやか、上野和之、横山忠史、谷内江昭宏、麦井直樹「若年性皮膚筋炎/全身性強皮症における Nailfold Video Capillaroscopy の臨床的有用性」*小児リウマチ* 5、21-25、2014。

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし。