全身性強皮症の腎障害の重症度分類と診療ガイドライン

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　**浅野善英**　東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
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学分野 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分子病態学 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
協力者　**佐藤伸一**　東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者　**高木香恵**　東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師
協力者　**栃本明子**　東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教
協力者　**樋口智昭**　東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床修練生
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

研究要旨

全身性強皮症の 3-10%には、進行する腎障害を合併すると米国では報告されている。本邦では、5%以下の症例に合併し、極めて稀な合併症と考えられている。しかしながら、腎障害が合併すれば、腎不全に進行することが多く、生命予後に関わる合併症である。治療薬としては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が推奨されており、発症早期からの投与が必要である。早期診断および治療に関するガイドラインを作成した。

A．研究目的

全身性強皮症の腎障害は、糸球体領域の異常は無く、細小動脈の内腔の狭窄が生じ、血管内皮障害と高レニン血症を呈し、高血圧症を伴う。この全身性強皮症に特徴的な腎障害を強皮症腎(scleroderma renal crisis, SRC)と呼ぶ[1, 2]。1980 年代に、高レニン血症を呈することから、ACEI が治療に用いられるようになり、有用性が示された[3]。糸球体濾過量(GFR)が低下する前に、ACEI を投与できれば、腎不全と透析を回避することができる。しかし、診断が遅れて ACEI での治療開始が遅くなれば、腎予後にかかわってくる。そこで、早期診断および治療のための診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

昨年度の診断および治療のガイドラインとして、必要な clinical question (CQ)を作成した。CQ に必要な文献を網羅的に検索し、文

献の題名および要約にて 1 次スクリーニングを行った。その後、それらすべての文献を読み、文献のエビデンスレベルを選定した。

(倫理面への配慮)

患者の臨床データは用いないため、倫理面への配慮は特になし。

C．研究結果

1. CQ (clinical question)の再検討

昨年度に作成した CQ を再度検討した。その結果、下記の 10 の CQ が採用となった。

CQ 1: SSc の腎障害は、強皮症腎クリーゼ(SRC)以外の病態も存在するか？

CQ 2: 正常血圧性 SRC は、どのように診断するか？

CQ 3: SRC を予測する因子あるいは臨床症状は何か？

CQ 4: SRC における重症度や予後を決定する因子は何か？

CQ 5: SRC の治療にはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は有用か？

CQ 6: SRC の治療にはアンジオテンシン受容体拮抗薬は第一選択薬として有用か？

CQ 7: ACEi に治療抵抗性の SRC に有用な治療薬は何か？

CQ 8: SRC の予防に ACE 阻害薬は有用か？

CQ 9: SRC における血液透析は有用か？

CQ 10: SRC の腎移植療法は有用か？

これらの CQ に対してのシステマティックレビューを行い診療ガイドラインを作成した。

2. 診療ガイドライン

CQ 1: SSc の腎障害は、強皮症腎クリーゼ(SRC)以外の病態も存在するか？

推奨文 SSc の腎障害は、強皮症腎クリーゼ以外に存在し、薬剤性腎障害、抗好中球細胞質抗体を伴う糸球体腎炎との鑑別をすることを推奨する。

推奨度 1C

解説

SSc の腎障害は、最も重要であり生命予後に関わる病態として強皮症腎クリーゼがある。その頻度は、欧米では、SSc 患者の 10-19%と報告されていた[1, 2]。近年、国際的に SRC 調査が行われ、びまん皮膚硬化型では 4.2%、限局皮膚硬化型では 1.1%との頻度と報告された[3]。以前の北米からの頻度とは大きく異なり、かなり希少な合併症と考える。日本では、以前より、頻度は 5%以下と考えられていた[4]。SRC とは異なり、半月体形成性糸球体腎炎を合併することが稀にある。日本からは、1990 年代に、高血圧症を伴わず、抗ミエロペルオキシダーゼ-好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性の腎障害が SSc に合併すると報告された[5-7]。SSc に ANCA 関連血管炎が合併したと考えられる。SSc に ANCA が合併する頻度は、7-13%との報告があるが、ANCA 関連血管炎を併発することは極めてまれである[5, 8, 9]。

薬剤性腎障害の原因となる治療薬は、D-ペニシラミンであった[10, 11]。1990 年代までは、SSc の線維化病変に対して広く使用されていたが、その有用性が大規模臨床試験で疑問視されてから使用頻度は減少している。免疫抑制療法として用いられるカルシニューリン阻

害薬は腎障害を呈することがあり注意が必要である[12]。

一方、SRC は、急性あるいは亜急性に腎機能障害が進行し、血漿中レニン活性が上昇し高血圧症を合併する。病理学的に免疫複合体の沈着や好中球浸潤に伴う血管炎の所見は認めず、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖を伴う細小動脈の内膜の肥厚が認められる病態とする[13]。SRC は、突然に出現した高血圧症と急速あるいは亜急性に進行する腎障害を特徴とする。臨床症状としては、易疲労感、高血圧症に伴う頭痛、悪心、視力障害などがみられる。血液検査所見では、血清クレアチニンおよびシスタチンの上昇、貧血、血漿レニン活性上昇、尿所見では、蛋白尿や血尿が認められる。進行すれば、高血圧、腎不全に伴う心拡大、心嚢液貯留、高血圧症網膜症がみとめられる[1, 14]。

CQ 2:　正常血圧性 SRC は、どのように診断するか？

推奨文　SRC の 11%以下には、高血圧症を伴わない病態が存在する。血漿レニン活性高値などの所見を参考にして診断することを推奨する。

推奨度　1C

解説

正常血圧 SRC の存在は、SRC で血漿レニン活性が高値でありアンジオテンシン変換酵素阻害薬が有効であることがわかる以前から知られていた[1, 15]。SRC と診断した症例の 11%以下[15]に見られるこの病態においては、血漿レニン活性が上昇している症例と正常範囲内の症例がある。つまり、血漿レニン活性が正常であり、血圧が正常である腎障害においても、他の疾患や薬剤性腎障害を除外すれば正常血圧 SRC と診断する。この場合には、可能であれば腎生検を行い、病理学的な検索を行うことが推奨される。病態は不明であるが、60%程度の症例で、血栓性微小血管障害を合併している[15, 16]。腎機能の予後を検討した研究では、正常血圧 SRC は、高血圧を伴う SRC より予後が悪いことが報告された[17]。

CQ 3:　SRC を予測する因子あるいは臨床症状は何か？

推奨文　SRC の発症を予測する危険因子として、発症４年以内のびまん皮膚硬化型、急速に皮膚硬化が進行、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性、新規の貧血、新規の心嚢液貯留、うっ血性心不全、高用量副腎皮質ステロイド使用を考慮することを推奨する。

推奨度　抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性：1A、発症４年以内のびまん皮膚硬化型・急速に皮膚硬化が進行・新規の貧血・新規の心嚢液貯留・うっ血性心不全・高用量副腎皮質ステロイド使用：1C

解説

SRC の発症予測因子や臨床症状に関しては、ピッツバーグ大学の臨床データを用いて詳細に検討された[1]。その結果、推奨文での項目が SSc において、SRC 発症を予測する因子である。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性で急速に皮膚硬化が進行するびまん皮膚硬化型の症例では、高用量の副腎皮質ステロイド使用が SRC 発症の誘因となる。このことは、多く

の臨床研究により再現されている[15,17,18]。副腎皮質ステロイドは、プレドニゾロン換算で15mg/日以上の使用を６ヶ月以上続ける場合に高用量使用歴と考える。一方、危険因子であるびまん皮膚硬化型の SSc であっても抗Scl70 抗体陽性では、SRC の発症はすくない[1]。しかし、頻度は不明であるが抗 Scl70 抗体陽性症例でも SRC 併発はありうる。

基礎研究において、欧米で 1519 人の SSc のコホート研究で 90 人の SRC 症例が抽出され、比較検討にて、HLA DRB1*0407，DRB1*1304 の遺伝子が SRC 発症と関連があることがわかっている[19]。日本人での研究で、血清可溶性 CD147 高値が SRC の発症に関連していたことが報告された[20]。

抗 RNA ポリメラーゼ抗体は、人種や国によって SSc に発現する頻度は大きく異なる(0-41%)[21]。日本人での抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の出現頻度は、6-10.7%と報告されている[22,23]。近年、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の ELISA 法が開発され、その ELISA index が 157 より高値を示す SSc において高頻度に SRC を発症することが報告された。

CQ 4:　SRC における重症度や予後を決定する因子は何か？

推奨文　SRC の重症度は、治療開始時の血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量(eGFR)にて評価することを推奨する。重症度分類には、血清シスタチン値から換算した糸球体濾過量をもちいる。

推奨度　1C

解説

診断時の腎機能により治療反応性が異なる。今までの報告では、血清クレアチニンが 3.0 mg/dl を超えていない、心不全徴候がない、治療開始後３日以内に正常血圧にもどす、という項目を満たした症例では、予後が良い[24,25]。血清クレアチニン値、心不全徴候、血圧の正常化にかかる時間は、腎機能の予後にかかわる。

重症度分類としては、糸球体濾過量（eGFR，mL/分/1.73 ㎡）*をもちいた。

1. Normal　９０以上
2. Mild　６０から８９
3. Moderate　４５から５９
4. Severe　３０から４４
5. Very severe ２９以下または血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

CQ 5:　SRC の治療にはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は有用か？

推奨文　アンジオテンシン変換酵素阻害薬は SRC 治療に有効であり、第一選択薬として推奨する。

推奨度　1C

解説

SRC と診断した場合は、すみやかにアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi)での治療を開始する[24,26,27]。カプトプリルを少量より開始し、２４時間で収縮期血圧を 20 ㎜Hg、拡張期血圧は 10 ㎜Hg ずつ低下させる。３日以

内には、収縮期血圧を 140 ㎜Hg 以下にするように慎重にコントロールする。エナラプリルも同様に有効である[28]。

CQ 6:　SRC の治療にはアンジオテンシン受容体拮抗薬は第一選択薬として有用か？

推奨文　アンジオテンシン受容体拮抗薬は、SRC の第一選択薬としては使用しないことを提案する。

推奨度　2C

解説

アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は、ACEi 同様にアンジオテンシン II の作用を抑制することにより高血圧症の治療薬として汎用されている。しかしながら、SRC の高血圧および腎症の治療には効果が不十分である[1, 29]。ACEi のみでは、血圧の正常化に不十分であれば、ACEi に ARB を併用することは有効であると報告されている[1]。

併用により、副作用として、高カリウム血症、血管浮腫、腎障害などが出現する可能性があり、注意が必要である。

CQ 7:　ACEi に治療抵抗性の SRC に有用な治療薬は何か？

推奨文　ACEi にて治療を行っても、正常の血圧を維持できない場合には、カルシウム拮抗薬の併用を選択薬のひとつとして提案する。

推奨度　2D

解説

レニンーアンジオテンシン系の阻害薬（ACEi、アンジオテンシン受容体阻害薬）を用いて治療を行っても、血圧を正常域に維持できない場合には、他の降圧薬を併用する必要がある。その第１選択薬は、カルシウム拮抗薬である[1]。βブロッカーや利尿剤は、有効性の報告はない。

一方、エンドセリン受容体拮抗薬と直接レニン阻害薬に関しては、症例報告において、有効性の報告がある[30]。

ACEi を最大量用いて、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン受容体阻害薬を併用しても降圧が得られない時には、αブロッカーを用いることもある[31]。

CQ 8:　SRC の予防に ACE 阻害薬は有用か？

推奨文　SRC の予防効果の報告はなく、SRC 予防のために投薬しないことを推奨する。

推奨度　1B

解説

早期の SSc に ACEi を少量服用させ、SRC の発症の予防効果を見た研究が、QUINS trial であったが、予防効果はみられなかった[32]。また、多施設、２重盲検法での検討においても少量での ACEi の SRC 予防効果は認められなかった[33]。近年、少量の ACEi を SRC 発症前から内服していた SSc では、SRC 発症後の生命予後が有意に悪いことが示された[34]。

CQ ９:　SRC における血液透析は有用か？

推奨文　SRC は、急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があるため、血液透析での治療を推奨する。

推奨度　1C

解説

短期間にて腎機能が悪化する症例があり、ACEi での治療が確立した現在でも、30-60%の症例にて血液透析の導入にいたっている[1, 17, 35]。これらの頻度の研究は、ACEi が治療薬として用いられるようになった 2000 年代の研究である。そのうち、血液透析を一過性で離脱できたのは、導入された患者の 20-50%であった。血液透析を導入された患者の半数以上は永続的な透析を必要としたことになる。血液透析導入後も ACEi の治療は低血圧症が生じない限り継続する。この場合、AN69 膜での透析は、ACEi 併用によりアナフィラキシー様症状を呈することが報告されているため、併用禁忌とされている。ACEi の継続使用が可能な透析膜の種類を検討する必要がある。

CQ 10: SRC の腎移植療法は有用か？

推奨文 SRC による透析治療中の患者に対して、腎移植療法を選択肢のひとつとして提案する。

推奨度 2C

解説

腎移植は、SRC 症例において有用である[36]。SRC は、進行が急速であり、ACEi などでの血圧管理を行うが、腎不全に進行した症例では、血液透析を導入する。その後、血液透析が永続的となった症例に関しては、腎移植療法を考慮する。オートラリアでの末期腎不全患者での検討では[37]、約 40 年間の期間に組み込まれた患者(40,238 名)のうち、SSc は、127 名でわずか 0.3%であった。その 127 名で、腎移植が行われたのは、22 名であった。腎移植が行われなかった症例では、ACEi 治療が導入後でも５年生存率は 40%であった。一方、移植が行われた症例の５年後の移植腎の生着率は 53%であった。

移植腎における再発率は、20%程度みられるが、その腎障害が SRC であるのか、移植に起因する血管傷害なのかは不明である[38]。

D. 考　案

全身性強皮症に合併する腎障害は、急性あるいは亜急性に生じる悪性高血圧を伴う強皮症腎クライシスが知られている。頻度は、けっして高くはなく、各種の報告があるが、5%以下とする報告が妥当性があると考える。しかし、診断が遅れた場合には、治療に抵抗性となり、腎機能の回復が困難な場合がある。現在、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が使用されるが、透析に至る症例もある。早期に診断して、適切は治療を行うために、今回、腎病変に対する診療ガイドラインを作成した。

E. 結　論

全身性強皮症に合併する腎障害は、現在でも腎予後の悪い病態が存在する。早期の診断と適切な治療が必要である。

F. 文　献

1. Steen VD. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 2003;29:315-333 （レベル II）
2. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease. A retrospective

cohort study QJM 2010;103:109-115 （レベル IVa）

3. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis 2007;66:754-763 （レベル IVa）
4. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, et al. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol 2012;22:272-279 （レベル IVa）
5. Akimoto S, Ishikawa O, Tamura T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic sclerosis. Br J Dermatol 1996;134:407-410 （レベル V）
6. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. J Rheumatol 1994;21:864-870 （レベル V）
7. Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plamsapheresis. Intern Med 1997;36:508-513 （レベル V）
8. Locke IC, Worrall JG, Leaker B, et al. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. J Rheumatol 1997;24:86-89 （レベル IVb）
9. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al. Autoantibodies to protenase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. J Rheumatol 2002;29:918-923 （レベル IVb）
10. Steen VD, Medsger Jr TA, Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. Ann Intern Med 1982;97:652-659 （レベル IVa）
11. Derk C, Jimenez S. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. J Rheumatol 2003;30:1616-1620 （レベル V）
12. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporine A: a report of three cases. B J Rheumatol 1994;33:90-92 （レベル V）
13. Moore H, Sheehan H. The kidney of scleroderma. Lancet 1952;1:68-70 （レベル IVa）
14. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. Semin Arthritis Rheum 2015 E-pub （レベル II）
15. Helfrich D, Banner B, Steen V, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1989;32:1128-1134 （レベル IVa）
16. Manadan AM, Harris C, Block JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2005;34:683-688 （レベル V）

17. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. Ann Rheum Dis 2008;67:110-116 （**レベル** IVa）
18. Steen VD, Medsger Jr TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. Arthritis Rheum 1998;41:1613-1619 （**レベル** IVa）
19. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. Arthritis Rheum 2011;63:530-534 （**レベル** IVb）
20. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis : association with scleroderma renal crisis. Clin Rheumatol 2012;31:835-839 （**レベル** IVb）
21. Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2014;66:407-417 （**レベル** IVa）
22. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies. Arthritis Rheum 2015;67:1045-1052 （**レベル** IVa）
23. Satoh T, Ishikawa O Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked sorbent assay. Rheumatology 2009;48:1570-1574 （**レベル** IVb）
24. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med 1990;113:352-357 （**レベル** II）
25. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. Ann Intern Med 2000;133:600-603 （**レベル** IVa）
26. Zawada ET, Clements PJ, Furst DA, et al. Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril. Nephron 1981;27:74-78 （**レベル** IVb）
27. Walder K, Pope J. Expert Agreement on EULAR/EUSTAR recommendations for the management of systemic sclerosis. J Rheumatol 2011;38:1326-1328 （**レベル** I）
28. Smith CD, Smith RD, Korn JH. Hypertensive crisis in systemic sclerosis: treatment with the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 (Enalapril) in captopril-intolerant patients. Arthritis Rheum 1984;27:826-828 （**レベル** V）
29. Caskey Fj, Thacker EJ, Johnston PA, et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. Lancet 1997;349:620 （**レベル** III）
30. Dhaun N, Maclntyre IM, Bellamy CO, et al.

Endothelin receptor antagonist and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. Am J Kidney Dis 2009;54:726-731 （レベル V）

31. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails - a consensus of systemic sclerosis experts. Semin Arthritis Rheum 2012;42:42-55 （レベル V）
32. Maddison P. Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. Rheumatology 2002;41:965-971 （レベル III）
33. Giddon AE, Dore CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. Arthritis Rheum 2007;56:3837-3846 （レベル II）
34. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis: Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. Semin Arthritis Rheum 2014;43:666-672 （レベル IVa）
35. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. QJM 2007;100:485-494 （レベル IVa）
36. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. Am J Transplant 2005;5:2565-2569 （レベル V）
37. Siva B, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney disease due to scleroderma – outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3165-3171 （レベル IVa）
38. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. Am J Transplant 2004;4:2027-2031 （レベル IVa）

G．研究発表

1． 論文発表

1.Higuchi T, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Ota Y, Katsumata Y, Ichida H, Hanaoka M, Kawasumi H, Tochihara M, Yamanaka H. Sildenafil attenuates the fibrotic phenotype of skin fibroblasts in patients with systemic sclerosis. **Clin Immunol** 161:333-338, 2015

2.Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis – high concurrence ratio and genetic

overlap. **Arthritis Rheumatol** 67:2226-2232, 2015

3.Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. **Mod Rheumatol** 25:609-614, 2015

4.Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiyama H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; for the PREVENT Study Group. Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases: a large-scale prospective cohort study. **J Rheumatol** 42:614-622, 2015

5.Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi Y, Tamura N, Takasaki Y. Surveillance for the use of mycophenolate mofetil fir adult patients with lupus nephritis in Japan. **Mod Rheumatol** 25:854-857, 2015

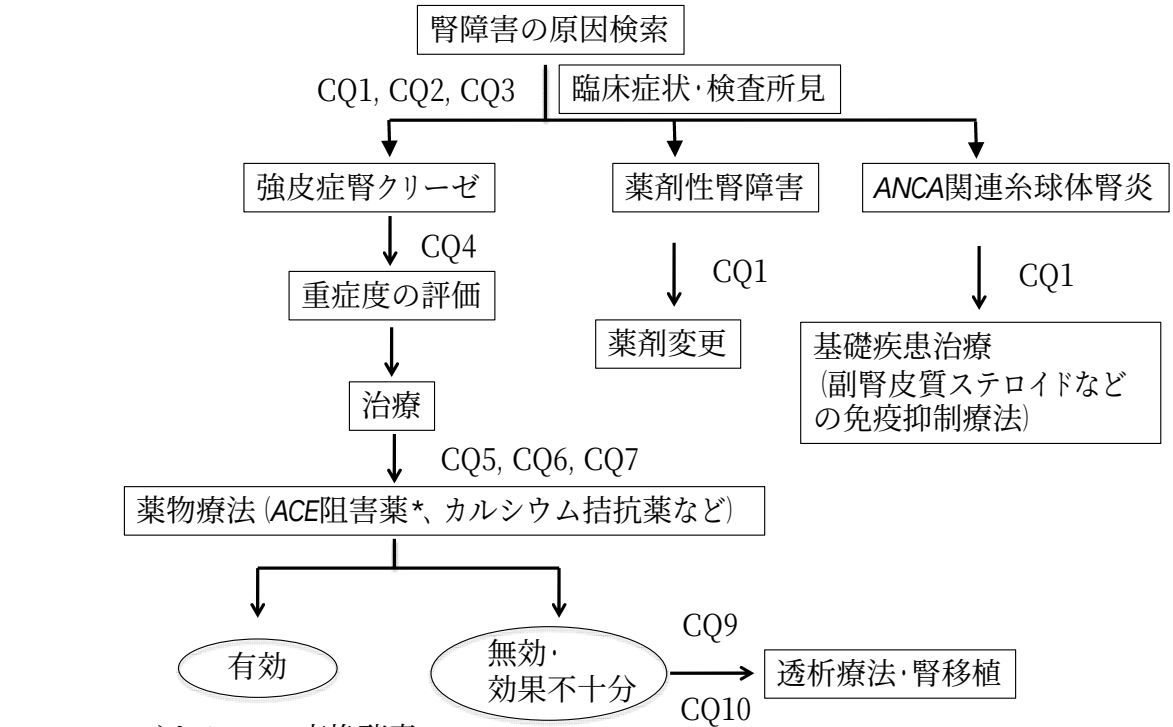
２． 学会発表

該当なし

Ｈ．知的財産権の出願･登録状況

該当なし

診療アルゴリズム（腎病変）



*ACE: アンジオテンシン変換酵素