

## Ⅱ．総括研究報告

## 自己免疫疾患に関する調査研究

研究代表者 渥美達也  
北海道大学病院長

### 研究要旨

本研究では、主要な全身性自己免疫疾患である、原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS) (疾患番号 48)、全身性エリテマトーデス(SLE) (同 49)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM) (同 50)、混合性結合組織病(MCTD) (同 52)、シェーグレン症候群(SS) (同 53)、成人スチル病(ASD) (同 54)、若年性特発性関節炎(JIA) (同 107) の 7 疾病に関し、1) 診断基準や重症度分類の検証と改訂、国際分類基準の検証、及び関連学会承認獲得、2) 診療ガイドライン(GL)の策定と改訂、関連学会承認獲得、3) 臨床個人調査票の解析や検証を通じた指定難病データベース構築への協力、4) 早期診断や診療施設紹介のための自己免疫疾患難病診療ネットワークの構築、5) 難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの確立、6) レジストリを活用した AMED 実用化研究事業との連携、7) 血管炎班との共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成、等を小児・成人一体的に行うことを目的とした。

初年度の令和5年度は、難病プラットフォームのレジストリ登録を推進するための方策の検討、難病プラットフォームと連携したゲノム研究体制の構築、医療講演会の開催、診断基準、重症度分類の改訂・検証、診療 GL の改訂・検証、を最重要課題として臨んだ。具体的には、PAPS/SLE、MCTD、SS 研究では、これまでに公表した GL を検証し、その改訂や検査法進歩と国際分類基準に照らした診断基準の改訂、重症度分類の妥当性検証を小児例も合わせて行った。さらに、難病プラットフォームによる患者レジストリを有効的に利活用し、適切な疾患情報を患者に提供すると共に、派生する治療薬開発の萌芽に関してチームを組んで実用化研究事業への申請を行う準備を進めた。また令和4年度に行った医療講演会の事後アンケートを参考に、患者に適切な情報を供与するための医療講演会を実施した。各分科会の成果等については、別紙報告書をご覧いただきたい。

### A.研究目的

主要な全身性自己免疫疾患である原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS) (疾患番号 48)、全身性エリテマトーデス(SLE) (同 49)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM) (同 50)、混合性結合組織病(MCTD)

(同 52)、シェーグレン症候群(SS) (同 53)、成人スチル病(ASD) (同 54)、若年性特発性関節炎(JIA) (同 107) の 7 疾病に関し、1) 診断基準や重症度分類の検証と改訂、国際分類基準の検証、及び関連学会承認獲得、2) 診療ガイドライン(GL)の策定と改訂、関連学会承認獲得、3) 臨床個人調査票の解析や検証を通じた指定難病データベース構築への協力、4) 早期診断や診療施設紹介のための自己免疫疾患難病診療ネットワークの構築、5) 難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの確立、

6) レジストリを活用した AMED 実用化研究事業との連携、7) 血管炎班との共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成、等を小児・成人一体的に行うことを目的とした。

### B.研究方法

多臓器病変を伴う全身性自己免疫疾患を小児・成人まで一体的に政策研究するため、膠原病内科、小児科、腎臓内科、神経内科、皮膚科、眼科、口腔外科における専門家が参画し全日本の研究組織を形成した。本研究班で担当する指定難病 7 疾患を、PAPS/SLE、PM/DM、MCTD、SS、ASD/JIA の 5 分科会に分け、それぞれ渥美、藤本、田中、川上、森が分科会長を務めた。研究代表者の渥美は「分科会長会議」を適宜主催し、各分科会活動を調和させつつ統括して進捗を把握した。各分科会分担者は、所属分科会での研究を行う他、他分科会長の要請に応じて所属外の分科会でも研究に参画し、縦断/横断自在な研究体制を担保した。また各分科会から 2-4 名を選抜し、難病プラットフォーム活用戦略チームを構成し、難病プラットフォームへの登録疾患ベ

ースを利用して実用化研究の推進を図り、将来的に蓄積したデータを活かすことで診療体制の整備に結び付けることとした。

(倫理面への配慮)

1)「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、研究代表者および分担研究者の施設での倫理審査の承認後、診療録の後方視学的解析および患者あるいは保護者の同意済の保存血清を使用する。各施設で貼付するポスターに記載する等して倫理的配慮を行っていく。

2)個人情報の保護に関する法律(平成15年5月法律第57号)第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理した。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

## C.研究結果

・関連学会との連携体制の構築及び関連学会から承認された診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成や改訂

診断基準、重症度分類の作成や改訂

PAPS(1)は国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある。SLE(1)ではEULAR/ACR2019の分類基準を用いた国内診断基準の改訂作業を終え、リウマチ学会、小児リウマチ学会、皮膚科学会の承認を得た。PM/DM(2)では学会承認を得た診断基準の改定案を提出した。MCTD(3)では、本分科会で策定した「混合性結合組織病

(MCTD)改定診断基準2019」を論文化し、Modern Rheumatologyに2021年1月号(31巻29-33頁)に掲載され、厚生労働省診断基準として最終版を確定し、臨床調査個人票にも反映した修正案を提出した。診断基準改訂に伴い、重症度分類の用語を整備して、厚生労働省重症度分類として最終版を確定し、臨床調査個人票にも反映した修正案を提出した。今後難病プラットフォームを用いた長期的なデータベースで検証する。SS(4)はACR/EULARの一次性SS分類基準(2016)と厚労省改定診断基準(1999)との整合性を中心に検討し、その中で、唾液腺画像検査と眼科検査の内容精査を実施し、それを踏まえて、新たな基準を策定する骨子を決定した。また難病プラットフォームレジストリや研究班員の cohorts でそれを評価することを計画している。ASD(5)は16歳以上で発症した「成人発症スチル病」と「JIA(5)の成人移行例」が混在しているため、成人スチル病を成人発症スチル病と変更することを議論し、指定難病検討委員会に審議を依頼した。JIA(5)の重症度分類の項目内で、国際的な評価方法に準じて「活動性関節炎」の定義を変更するように臨床調査個人票の改訂を申請した。本邦のJIA/ASD重症度分類や、JIA/ASDに合併するマクロファージ活性化症候群の国際的な診

断と重症度評価を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価し、今後の改訂を検討する。また、今後、(1)～(4)の疾患においても、本邦の重症度分類や国際的な重症度評価方法を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価していく。

診療ガイドラインの作成や改訂

PAPS(1)は診療の手引きを作成し、各学会の承認を受け令和3年3月に治療の手引きを出版・公表した。APS 合併妊娠の診療ガイドラインワーキンググループを発足し、診療ガイドライン作成班とシステマティックレビュー(SR)班のメンバーを選定しクリニカルクエストを作成し、SRを開始した。SLE(1)についてはGRADE法に準拠して行ったガイドラインが令和元年10月に発行された。

SLEガイドラインに対する評価をGoogle formsを用いて日本リウマチ学会リウマチ専門医から回答を収集し、比較的高い浸透度、同意度が得られた。いただいた要望などを参考にガイドライン改訂委員会を設立し、CQの決定ならびにSRを開始した。

PM/DM(2)は、CQを作成し、それに対する推奨文・推奨度・解説を作成した。治療に関するCQでエビデンスの比較的高いものについてはシステマティックレビュー(SR)を行い、推奨文・推奨度の決定は修正デルファイ法に基づいて行い、推奨の強さ・合意度を示した。今後学会承認を得てPMDM診療ガイドライン(2023年版)として刊行予定である(資料1)。MCTD(3)は、GRADE法に準拠して

「混合性結合組織病(MCTD)診療ガイドライン2021」を策定した。日本リウマチ学会などの承認を得て、令和3年4月に、南山堂から発刊した。Mindsガイドラインライブラリに「選定」され、令和4年4月に公表された(資料2)。SS(4)は、診療ガイドライン2017年版の検証・改訂にむけた議論を行い、EULARが発表した治療に関するリコメンデーション(Ann Rheum Dis 2020; 79: 3-18.)も考慮、2017年度版に対するMindsフィードバックのコメントを参考に、2017年版と同一の38のCQに対してSRを行った。日本シェーグレン白書2020の内容を中心に患者・市民の価値観や意向を反映させるための取り組みを実施し、SRによる推奨文、解説文とは別に、その内容を示すことになった。推奨の強さの決定(投票)まで進捗している。JIA(5)は決定したCQに対するシステマティックレビュー(SR)を開始した。ASD(5)は2017年に成人スチル病の診療ガイドライン作成後の改訂版として、新たに開発された新規治療薬についてCQを追加し、SRを行い、推奨度を決定し推奨文を作成した。令和4年12月に上梓した。

・国内外の診断・治療方法の開発状況及び国内の治療成績の改善状況の把握

全国規模の疫学調査による患者実態把握

本研究班の対象となる指定難病7疾患(1.

PAPS/SLE、2.PM/DM、3.MCTD、4.SS、5.ASD/JIA)を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、難病プラットフォームを使用し臨床情報データを電子的に収集可能となるようなシステムの構築を行い、令和3年3月から新規発症患者の登録が開始され、登録患者数は7疾患の合計が

PAPS/SLE(1)78名、PM/DM(2)83名、MCTD(3)34名、SS(4)37名、JIA/ASD(5)27名まで増加した(資料3)。今回のレジストリでは疾患にフォーカスした評価と、疾患横断的な臓器障害の評価として間質性肺疾患、腎病変、肺高血圧、マクロファージ活性化症候群の評価が可能である。今後、新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価が可能となり、重症度評価、患者の後遺症、QOL、生命予後も明らかとなる。MCTD(3)は疫学的調査が国際的にも不十分であり、病態の変化

(MCTDの約20%は別の疾患の診断が既についている)を検討することで新たなエビデンス構築が期待される。今後、SLE(1)、PM/DM(2)などの他疾患との比較により、疫学的調査、診断基準の検証、自己抗体、地域別、高齢者などの臨床情報に基づくサブ解析と病態・臨床への意義付けを検討していく。難病プラットフォームのレジストリ以外に、SLE(1)では日本リウマチ学会と共同で現在進行中のコホート研究と連携している。APS(1)についても疾患レジストリを開始し、令和6年3月時点で287例超の登録があり、今後の患者登録促進を進めていく。SS(4)では成人科と小児科合同で若年発症SSを対象としたレジストリ(PRICURE SOALA)を作成しており、その情報が難病プラットフォームにも連動することを計画し進捗中である。また、MCTD(3)において重症度の中等症以上を見分ける客観的指標としての抗SMN抗体の開発が進捗している(資料4)。

#### ・関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発

令和5年度は9月1日から本研究班の対象となる指定難病7疾患(1.PAPS/SLE、2.PM/DM、3.MCTD、4.SS、5.ASD/JIA)と全身性強皮症を対象に、患者向け市民公開の医療講演会を行った(資料5)。WEB講演会はオンデマンドで発信され、登録者数1828名、視聴回数1790回であった。その際、事前に講演内容の希望を募り講演に活かし、講演会終了後には今後の講演会の在り方を検討するため事後アンケートを行い、次年度以降の患者講演会に役立てることとした。また、研究班のホームページを更新し、患者に向けた情報発信をより良く行えるようにした。

#### ・AMED 研究を含めた関連研究との連携・取りまとめ

本研究班の対象となる指定難病7疾患(1.PAPS/SLE、2.PM/DM、3.MCTD、4.SS、5.ASD/JIA)を対象に、難病プラットフォームを使

用したレジストリを令和3年2月から開始した。現在登録患者の治療開始前後の血清についてバイオバンクをつくり管理しているが、本レジストリ登録患者を用いたゲノム研究を開始するための研究計画書を作成し、承認された。今後は、疾患活動性や治療反応性予測に有用なバイオマーカーの開発、派生する治療薬開発の萌芽に関してチームを組んでAMED実用化研究事業への申請を行う。

#### ・小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築

PM/DM(2)では小児慢性疾患特定疾病の認定に用いられている小児用の診断基準との統一を行い、移行期医療において齟齬が生じないように昨年度診断基準の改定案を作成し、学会承認を得て、厚生労働省に提出中である。PM/DM(2)、MCTD(3)、SS(4)、ASD/JIA(5)では本研究班で今年度開始した難病プラットフォームを使用したレジストリで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにしていく。SS(4)では若年発症SSを対象としたレジストリ(PRICURE SOALA)も活用する。

#### ・患者の療養生活環境整備やQOL向上に資する成果

本研究班の対象となる指定難病7疾患

(1.PAPS/SLE、2.PM/DM、3.MCTD、4.SS、5.ASD/JIA)を対象に、難病プラットフォームを使用したレジストリを令和3年2月から開始し、後遺症、介護状況、QOL、生命予後が明らかとなる。

#### ・良質かつ適切な医療の確保を目指す診療提供体制の構築

都道府県の難病センターと移行期支援施設を対象にアンケート調査を行い、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の移行期診療の全国実態を把握することができた。連携拠点病院にリウマチ膠原病に関する診療科がない場合の問題点を把握し、難病診療体制構築の改善を目指している。

#### ・指定難病患者データベース等の各種データベース構築への協力

各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。PAPS/SLE、PM/DM、MCTD、SS、JIA/ASD(1,2,3,4,5)改訂案を厚生労働省難病対策課に提出した。引き続き各疾患とも協力体制を継続する。

今後は、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、および、難病プラットフォームのデータに基づき、適宜必要時に臨床個人調査票の改定を行う。

## D.考察

該当7疾患に関し、上記の目的の項で示した7項目の吟味・実現を目指して研究し、良好な成果が得られた。特に、これまで研究班全体の優先検討事項

と考えていた、難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの確立については、開始後登録症例が約1年間で100症例に達し、今後の疫学研究・AMED研究と連携した病態研究・新薬研究に資する情報・資料を提供できる枠組みが徐々に構築できつつあると考えている。加えて、4) 早期診断や診療施設紹介のための自己免疫疾患難病および移行期診療ネットワークの構築を目指して、都道府県難病拠点へのアンケート調査結果を行って実態を把握することが出来た。公開講座の開催については、全身性強皮症研究班と合同で、患者向け医療講演会を実施することができ、患者・家族の方々から好評を博した。事後アンケートを実施し、患者のアンメットニーズに応えた医療講演会を令和6年以降も継続して行っていくこととした。また、3) 臨床個人調査票の解析や検証による指定難病データベースの再構築は、難病対策課内の整備を待つて早期に行いたいと考えている。

該当なし

## E. 結論

多臓器病変を伴う全身性自己免疫疾患のような complex diseases には、小児・成人まで一体的に研究を推進するため、膠原病内科、小児科、腎臓内科、神経内科、皮膚科、眼科、口腔外科など多岐にわたる専門家が参画し全日本の研究組織を形成することが重要と考えられ、その体制で研究を行うことが得策である。初年度であった令和5年度の本研究班の研究内容は、患者のための政策研究に繋がる貴重な成果が得られと考えている。来年度からは更なる実用的な成果を導出するよう努めていく。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表 参照

### 2. 学会発表

研究成果の刊行に関する一覧表 参照

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし。

### 3. その他

# 多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン（2023 年版）

## 編集

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

自己免疫疾患に関する調査研究班

多発性筋炎・皮膚筋炎分科会

## 執筆者一覧

### 診療ガイドライン作成委員会

#### ●委員長（五十音順）

藤本 学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室  
森 雅亮 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座

#### ○2015年版ガイドライン委員長（五十音順，2015年版ガイドライン作成当時）

上阪 等 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学  
住田 孝之 筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー

#### ●委員（五十音順）

秋岡 親司 京都府立医科大学小児科学教室  
植田 郁子 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室  
梅澤 夏佳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野  
太田 晶子 埼玉医科大学医学部社会医学  
沖山 奈緒子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学  
川口 鎮司 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野  
神田 隆 山口大学 医学部神経・筋難病治療学講座  
岸 崇之 東京女子医科大学小児科，茨城県小児地域医療学寄附研究部門  
木村 直樹 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座  
幸原 伸夫 神戸市立医療センター脳神経内科  
五野 貴久 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科分野  
小林 一郎 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室  
小林 法元 信州大学小児科  
佐藤 亮太 山口大学医学部附属病院脳神経内科  
神人 正寿 和歌山県立医科大学医学部皮膚科  
杉江 和馬 奈良県立医科大学脳神経内科  
富満 弘之 JA とりで総合医療センター神経内科  
笹井（中嶋）蘭 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学  
室 慶直 名古屋大学医学部附属病院皮膚科  
桃原 真理子 名古屋大学医学部附属病院皮膚科  
保田 晋助 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野  
山口 由衣 横浜市立大学大学院医学系研究科環境免疫病態皮膚科学

#### ○2020年暫定版ガイドライン委員（五十音順，2020年暫定版作成当時）

逸見 祥司 川崎医科大学脳神経内科  
植木 将弘 室蘭日鋼記念病院小児科  
大内 一孝 綾部市立病院小児科  
川澄 日出長 東京都立大塚病院リウマチ膠原病科  
清水 潤 東京工科大学医療保健学部理学療法学

砂田 芳秀          川崎医科大学脳神経内科  
本田 真也          山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座

●協力者（五十音順）

前川 亜耶          大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室  
山下 雄太          名古屋大学医学部附属病院皮膚科

○2020年暫定版ガイドライン協力者（五十音順，2020年暫定版作成当時）

池田 高治          東北医科薬科大学皮膚科  
神谷 麻理          東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科  
佐々木広和          東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科



# 第1章 作成組織

診療ガイドライン 作成主体		学会・研究会名		厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班 多発性筋炎・皮膚筋炎分科会		
		関連学会名		日本リウマチ学会		
				日本神経学会		
				日本皮膚科学会		
				日本小児リウマチ学会		
診療ガイドライン 統括委員会		代表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班上の役割
		○	森 雅亮	東京医科歯科大学／小児科	日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会	研究代表者
			藤本 学	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究分担者
			住田 孝之	筑波大学／膠原病リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			上阪 等	千葉西総合病院／膠原病リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者
診療ガイドライン 作成事務局		代表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班上の役割
			植田 郁子	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
			吉永 美緒	大阪大学／皮膚科	秘書	事務局
診療ガイドライン 作成委員会	診療ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班上の役割
		○	藤本 学	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究分担者
			太田 晶子	埼玉医科大学／社会医学	日本公衆衛生学会	研究分担者
			川口 鎮司	東京女子医科大学／膠原病リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			神田 隆	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究分担者
			五野 貴久	日本医科大学／アレルギー膠原病内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			小林 一郎	北海道大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究分担者
			神人 正寿	和歌山県立医科大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究分担者
			笹井（中嶋）蘭	京都大学／免疫・膠原病内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			室 慶直	名古屋大学／皮膚科	日本皮膚科学会	研究分担者
			保田 晋助	東京医科歯科大学／膠原病・リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			秋岡 親司	京都府立医科大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者

			植田 郁子	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
			梅澤 夏佳	東京医科歯科大学／膠原病・リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究協力者
			沖山 奈緒子	東京医科歯科大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
			岸 崇之	東京女子医科大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
			木村 直樹	東京医科歯科大学／膠原病・リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究協力者
			幸原 伸夫	神戸市立医療センター／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			小林 法元	信州大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
			佐藤 亮太	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			清水 潤	東京工科大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			杉江 和馬	奈良県立医科大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			富満 弘之	JA とりで総合医療センター／神経内科	日本神経学会	研究協力者
			山口 由衣	横浜市立大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
	システムティックレビューチーム		秋岡 親司	京都府立医科大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
			逸見 祥司	川崎医科大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			植木 将弘	室蘭日鋼記念病院／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
			大内 一孝	綾部市立病院／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
			沖山 奈緒子	東京医科歯科大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
			川口 鎮司	東京女子医科大学／膠原病リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			川澄 日出長	東京都立大塚病院／リウマチ膠原病内科	日本リウマチ学会	研究協力者
			神田 隆	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究分担者
			木村 直樹	東京医科歯科大学／膠原病・リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究協力者
			小林 一郎	北海道大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究分担者
			砂田 芳秀	川崎医科大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			神人 正寿	和歌山県立医科大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究分担者
			富満 弘之	JA とりで総合医療センター／神経内科	日本神経学会	研究分担者
			笹井（中嶋）	京都大学／免疫・膠原病内科	日本リウマチ学会	研究分担者

			蘭			
			本田 真也	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			前川 亜耶	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会	研究協力者
			桃原 真理子	名古屋大学／皮膚科	日本皮膚科学会	研究協力者

## 第2章 スコープ

### (1) 診断基準

#### ●小児・成人統一診断基準

PM/DM は、指定難病制度のみならず、小児慢性特定疾病制度でも古くから助成対象になっていた。後者における診断基準として、以前は暫定的に成人の旧基準を用いていたが、2014 年の児童福祉法改正に伴い、成人の旧基準をベースに、若年例の診療の実態にあわせ無筋症性皮膚筋炎（amyopathic dermatomyositis：ADM）が診断できるようにしつつ、現場で多用されている MRI や特異自己抗体を含むようになり、成人とは別の改訂がなされた。

しかし、小児慢性特定疾病制度は 18 歳まで申請・20 歳まで更新が可能だが、その後、成人の指定難病制度のほうに申請先が移行するため、両者の基準に相違があると小児慢性特定疾病制度では認定されたにもかかわらず指定難病制度では認定されない事態が生じるおそれがあり、2019 年に小児・成人統一基準が作成された。

その後追加して、ADM の診断に関し、2019 年の統一基準では、皮膚症状がみられる例のうち、皮膚病理学的所見が合致する例は ADM として DM に含むとされていたが、診療ガイドライン 2020 年暫定版では、皮膚症状がみられる例のうち、皮膚病理学的所見が合致するか、もしくは診断基準項目に含まれている筋炎特異的自己抗体陽性例は ADM として DM に含む、と改められた。

#### 〈診断基準〉

#### 1. 診断基準項目

##### (1) 皮膚症状

- (a) ヘリオトロープ疹：両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
- (b) ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹
- (c) ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

##### (2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

##### (3) 筋肉の自発痛又は把握痛

##### (4) 血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇

##### (5) 筋炎を示す筋電図変化<sup>\*1</sup>

##### (6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

##### (7) 全身性炎症所見（発熱，CRP 上昇，又は赤沈亢進）

##### (8) 筋炎特異的自己抗体陽性<sup>\*2</sup>

##### (9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性および細胞浸潤

#### 2. 診断のカテゴリー

皮膚筋炎：18 歳以上で発症したもので、(1) の皮膚症状の (a) ～ (c) の 1 項目以上を満たし、かつ経過中に (2) ～ (9) の項目中 4 項目以上を満たすもの。18 歳未満で発症したもので、(1) の皮膚症状の (a) ～ (c) の 1 項目以上と (2) を満たし、かつ経過中に (4)，(5)，(8)，(9) の項目中 2 項目以上を満たすものを若年性皮膚筋炎とする。

なお、上記の項目数を満たさないが、(1) の皮膚症状の (a) ～ (c) の 1 項目以上を満たすもののなかで、皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するか<sup>\*3</sup> (8) を満たすものは無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

## Q1 PM/DMはどのように分類されるか？

### 推奨

PM, DM, ADM, 免疫介在性壊死性ミオパチー, 抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群に細分類することを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.6]

### 解説

PM/DMは, BohanとPeterによって提唱された基準<sup>1)</sup>(表1-1)に基づいて診断されてきた。この基準は単純明快である一方で, CQ14で解説する封入体筋炎や一部の筋ジストロフィーを鑑別できないという問題があった。2017年に策定された国際分類基準<sup>2)</sup>によって, 炎症性筋疾患はPM, DM, 無筋症性皮膚筋炎(amyopathic dermatomyositis: ADM), 封入体筋炎, 若年性皮膚筋炎(juvenile dermatomyositis: JDM, JDM以外の若年性筋炎の6つに分類され, 封入体筋炎がPM/DMから明確に区別された(p.12 図1参照)。国際分類基準が策定されている間に, 炎症性筋疾患のなかで病態が異なる一群として免疫介在性壊死性ミオパチーや抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群が同定された。したがって, 現在の国際分類基準によるPM/DMは, PM, DM, ADM, 免疫介在性壊死性ミオパチー, 抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群を含んだ概念である。今後, 免疫介在性壊死性ミオパチーや抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群はPM/DMから区別されていく可能性が高い。

PM/DMは小児慢性特定疾病制度と指定難病制度による助成対象疾患であり, 2019年に小児・成人の統一診断基準が作成された(第2章(1)診断基準参照)。現時点では, 本基準を満たす免疫介在性壊死性ミオパチーや抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群はPM/DMに含めてよいことになっている。

表1-1 BohanとPeterの診断基準

- |   |
|---|
| 1) 四肢近位筋, 頸部屈筋の対称性筋力低下  |
| 2) 筋原性酵素の上昇   |
| 3) 定型的筋電図所見   |
| ①polyphasic, short, small motor unit potentials                         |
| ②fibrillation, positive sharp waves, increased insertional irritability |
| ③bizarre high-frequency repetitive discharge                            |
| 4) 定型的筋病理組織所見(筋線維の変性, 壊死, 貧食像, 萎縮, 再生, 炎症性細胞浸潤)                         |
| 5) 定型的皮膚症状  |
| [判定]  |
| ・確実例: 4項目該当[DMは5)を含む]   |
| ・疑い例: 3項目[DMは5)を含む]   |
| ・可能性のある例: 2項目[DMは5)を含む]   |

[Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407 より一部改変]

### 文献

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407.

# 資料2 MCTD診療ガイドライン

## Clinical Question (CQ) 一覧

### 第1章 混合性結合組織病 (MCTD) の診断・評価

#### CQ1 混合性結合組織病に特徴的な臨床症候、共通する症候は何か？

- ① 混合性結合組織病 (MCTD) の診断においては、MCTD に共通する症候である「レイノー現象」[「指ないし手背の腫脹」の有無を評価することを強く推奨する (エビデンスレベル D)].

推奨度 A 同意度 5.0

- ② MCTD の診断においては、MCTD に特徴的な臓器障害である「肺動脈性肺高血圧症 (PAH)」[「無菌性髄膜炎」, 「三叉神経障害」の有無を評価することを強く推奨する (エビデンスレベル D)].

推奨度 A 同意度 4.9

宮川一平, 中野和久

#### CQ2 混合性結合組織病患者の有病率、発症率、性差、好発年齢、遺伝性、妊孕性、および、生命予後に影響する因子は何か？

- ① 混合性結合組織病 (MCTD) 合併妊娠は早産、低出生体重児などの胎児合併症のリスクとなりうるが、肺高血圧症などの重症な臓器障害を伴わない場合は許容することを弱く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 B 同意度 4.4

- ② MCTD 患者の生命予後に影響する因子として肺高血圧症と重症間質性肺疾患の評価を行うことを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 5.0

井上嘉乃, 中野和久

#### CQ3 混合性結合組織病の診断および評価に有用な臨床検査、生理機能検査、画像検査は何か？

- ① 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における臨床検査では抗 UI-RNP 抗体の測定を強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 5.0

- ② 他疾患の疾患特異的抗体が陽性の場合は慎重に診断することを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 5.0

- ③ MCTD 患者における生理機能/画像検査では診断基準項目に含まれた検査とともに心臓超音波 (心エコー) 検査、肺機能検査、胸部 CT 検査、右心カテテル検査を行うことを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 4.9

小倉剛久, 亀田秀人

#### CQ4 混合性結合組織病の重症度をどのように評価するか？

- 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における重症度の評価として、現行の重症度分類を使用することを弱く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 B 同意度 4.7

土田優美, 藤尾志志

### 第2章 混合性結合組織病 (MCTD) の臨床所見と治療

#### CQ5 混合性結合組織病における肺高血圧症に対してどのように治療を行うか？

- ① 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対して、選択的肺血管拡張薬を投与することを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 4.6

- ② MCTD 患者における PAH に対して、治療経験豊富な施設で免疫抑制療法を実施することを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 4.3

白井悠一郎, 桑名正隆

#### CQ6 混合性結合組織病の無菌性髄膜炎において、どのように治療を行うか？

- ① 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における無菌性髄膜炎に対して、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の投与を行わないことを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 D 同意度 4.9

- ② MCTD 患者における無菌性髄膜炎に対して、グルココルチコイド (GC) を使用することを弱く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 B 同意度 4.8

- ③ MCTD 患者において、神経精神ループス様のびまん性中枢神経症状の合併を認めた場合には免疫抑制薬の使用を弱く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 B 同意度 4.6

松宮 遼, 藤井隆夫



**CQ7 混合性結合組織病の三叉神経障害において、どのように治療を行うか？**

- ① 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における三叉神経障害に対してグルココルチコイド (GC) の使用を行わないことを弱く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 C 同意度 4.2**
- ② MCTD 患者における三叉神経障害に対して、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬を投与することを弱く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 B 同意度 4.8**
- 松宮 遼、藤井隆夫

**CQ8 混合性結合組織病における全身性エリテマトーデス様所見の特徴、頻度、治療法は？**

- 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における全身性エリテマトーデス (SLE) 様所見に対して、SLE の各病態に準じた治療を行うことを強く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 B 同意度 4.7**
- 小台剛久、亀田秀人

**CQ9 混合性結合組織病における全身性強皮症様所見の特徴、頻度、治療法は？**

- 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における全身性強皮症 (SSc) 様所見に対して、SSc の各病態に準じた治療を行うことを弱く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 B 同意度 4.4**
- 佐藤真穂子、室 豊直

**CQ10 混合性結合組織病における多発性筋炎/皮膚筋炎様所見の特徴、頻度、治療法は？**

- 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 様所見に対して、PM/DM の各病態に準じた治療を行うことを弱く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 B 同意度 4.7**
- 田淵裕也、大村浩一郎

**CQ11 小児の混合性結合組織病の特徴は何か？**

- 小児の混合性結合組織病 (MCTD) は、初発時に混合所見は乏しいことが多く、病期によって症状が徐々に加わってくるため、診断においては成人と異なった判断をすることを強く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 A 同意度 4.2**
- 桐野秀彦、伊藤保彦

**CQ12 高齢者の混合性結合組織病の特徴は何か？**

- 高齢者の混合性結合組織病 (MCTD) は頻度が少なくその特徴は明らかでないが、高齢者の特徴に留意した診断と治療を弱く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 B 同意度 4.6**
- 平野大介、深谷修作

**CQ13 混合性結合組織病患者における悪性腫瘍、心血管イベント、脳血管イベント、骨粗鬆症、代謝性疾患の併発率は？**

- 混合性結合組織病 (MCTD) 患者は橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患の併発に注意して、甲状腺機能検査を行うことを弱く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 B 同意度 4.6**
- 戸原こみ、安岡秀明

**CQ14 混合性結合組織病患者の QOL、QOL に影響する因子、日常生活指導は？**

- 混合性結合組織病 (MCTD) 患者では患者報告アウトカム (PRO) による QOL 評価を弱く推奨する (エビデンスレベル D)。 **推奨度 B 同意度 4.8**
- 田淵裕也、大村浩一郎

# 自己免疫疾患

ニュースレター

研究代表者 渥美 達也  
発行責任者 森 雅亮

Vol. 3

2023年11月号



## 症例登録についてのお願い

日頃より、自己免疫疾患・難病プラットフォームの運営にご協力いただきまして誠にありがとうございます。10月に実施しておりました検体回収は無事終了することができました。ご協力いただきましてありがとうございました。

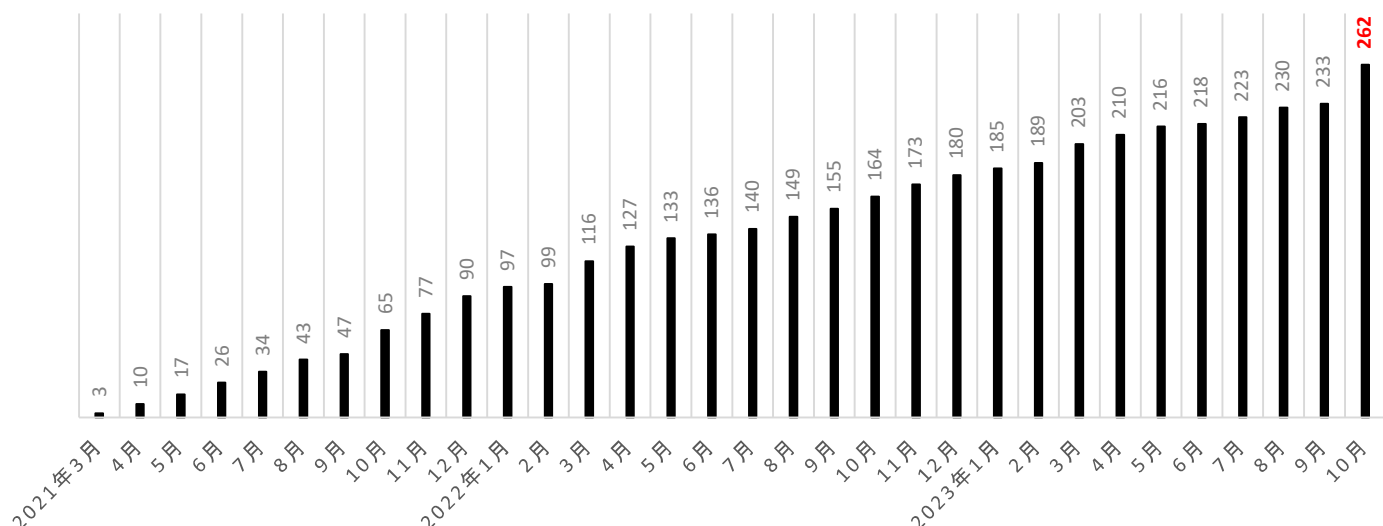
また、症例登録例数は11月10日現在で**262例**となりました。お力添えいただき感謝申し上げます。引き続き、**分科会の垣根を越えてどの疾患も登録できます**ので、ご協力をお願い申し上げます。

本研究は継続的なデータの収集が重要となります。年次調査が未実施の症例があるようですので、**1年目調査、2年目調査、3年目調査**についても、調査の実施とEDCの入力を何卒よろしくお願い申し上げます。

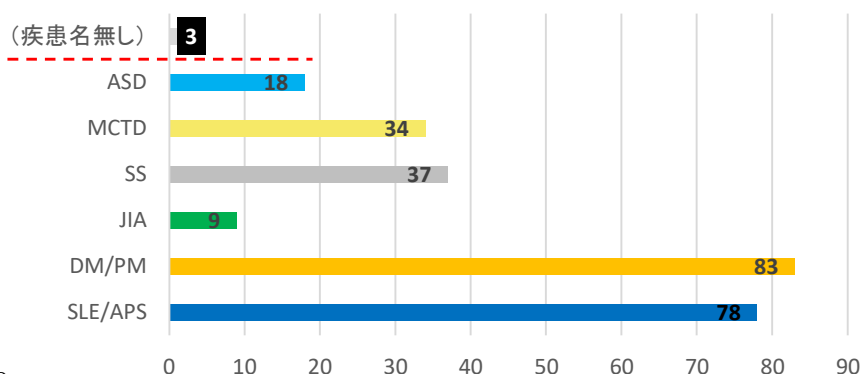


## レジストリ全体の症例登録数 11月10日現在

レジストリ登録例数



疾患別登録例数



2023年11月10日時点：**262例**

2024/3末：目標**300例超**

**年次調査が未登録**の症例がございます。  
調査実施後は、**EDCへの登録**をお願いいたします。

また集計に用いますので「**難病疾患名**」「**調査実施日**」は、忘れず入力ください。





## Clinical science

# Anti-survival motor neuron complex antibodies as a novel biomarker for pulmonary arterial hypertension and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease

Yasuyuki Todoroki<sup>1,2</sup>, Minoru Satoh<sup>3,4</sup>, Satoshi Kubo <sup>1,2</sup>, Shunpei Kosaka <sup>5</sup>,  
Shunsuke Fukuyo<sup>6</sup>, Keisuke Nakatsuka<sup>7</sup>, Kazuyoshi Saito<sup>8</sup>, Shin Tanaka<sup>3</sup>, Shingo Nakayamada<sup>1</sup>,  
Yoshiya Tanaka <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan

<sup>2</sup>Department of Molecular Targeted Therapies, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan

<sup>3</sup>Department of Human, Information and Life Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan

<sup>4</sup>Department of Medicine, Kitakyushu Yahata-Higashi Hospital, Kitakyushu, Japan

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Kitakyushu General Hospital, Kitakyushu, Japan

<sup>6</sup>Department of Rheumatology, Wakamatsu Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

<sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Fukuoka Yutaka Central Hospital, Fukuoka, Japan

<sup>8</sup>Department of Internal Medicine, Tobata General Hospital, Kitakyushu, Japan

\*Correspondence to: Yoshiya Tanaka, First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, 1-1 Iseigaoka, Yahata-nishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka 807-8555, Japan, E-mail: tanaka@med.uoeh-u.ac.jp

## Abstract

**Objective:** The presence of anti-U1 RNP antibodies (Abs) is critical for diagnosing MCTD. The aim of this study is to evaluate the clinical relevance of anti-survival motor neuron (SMN) complex Abs, which often coexist with anti-U1 RNP Abs.

**Methods:** A total of 158 newly diagnosed consecutive cases of SLE, SSc or MCTD with anti-U1 RNP Abs were enrolled in this multicentre observational study between April 2014 and August 2022. Serum anti-SMN complex Abs were screened by immunoprecipitation of <sup>35</sup>S-methionine-labelled cell extracts, and associations between anti-SMN complex Abs positivity and clinical characteristics were analysed.

**Results:** Anti-SMN complex Abs were detected in 36% of MCTD patients, which was significantly higher than that in SLE (8%) or SSc (12%). Among MCTD patients classified based on the combination of the clinical features of SLE, SSc and idiopathic inflammatory myopathies, anti-SMN complex Abs showed the highest prevalence in a subset with clinical features of all three components. Anti-SMN complex Abs-positive MCTD had a higher prevalence of pulmonary arterial hypertension (PAH) and interstitial lung disease (ILD), which are related to poor prognosis, than negative patients. Moreover, all three cases of death within 1 year of the treatment were positive for anti-SMN complex Abs.

**Conclusions:** Anti-SMN complex Abs is the first biomarker of a typical subset of MCTD which bears organ damages such as PAH and ILD.

**Keywords:** mixed connective tissue disease, autoantibodies, SMN complex, pulmonary arterial hypertension

### Rheumatology key messages

- Anti-SMN complex Abs were detected in 36% of MCTD patients, which was higher than SLE and SSc who are positive for anti-U1 RNP Abs.
- Anti-SMN complex Abs were associated with typical MCTD that had clinical features of all three components of SLE, SSc and IIM.
- Anti-SMN complex Abs-positive MCTD patients had higher prevalence of PAH and ILD.

## Introduction

In autoimmune diseases, detection of characteristic autoantibodies is clinically useful for diagnosis, prediction of organ involvement and prognosis, and identifying a subset of patients with unique clinical features. Furthermore, the identification of specific autoantibodies has the potential to contribute to the field of

precision medicine, which aims to stratify patients based on specific characteristics or biomarkers in order to optimize treatment outcomes [1].

MCTD is an autoimmune disease characterized by overlapping clinical features of SLE, SSc and idiopathic inflammatory

myopathies (IIM) [2–4]. MCTD can be complicated by systemic organ involvement, notably, pulmonary arterial hypertension (PAH) and interstitial lung disease (ILD), which can affect morbidity and mortality [5–9].

Positive anti-U1 RNP antibodies (Abs) is considered the mandatory immunological manifestation in the classification/diagnostic criteria of MCTD and essential for the diagnosis of MCTD [10–12]. However, anti-U1 RNP Abs are also observed in other diseases, such as SLE and SSc; thus, their specificity and positive predictive value for MCTD diagnosis are not high [10]. Positive anti-U1 RNP Abs is associated with PAH and ILD in SLE and other rheumatic diseases [13], however it cannot serve as a useful marker to predict complications in MCTD because all MCTD patients are positive. Early identification of patients with a poor prognosis would be beneficial, however currently, there is no available biomarker to predict the presence of PAH or ILD and an unfavourable outcome in MCTD.

Previous studies have reported the detection of anti-survival of motor neuron (SMN) complex Abs in several patients with IIM/SSc overlap syndrome [14, 15]. A case report also documented the coexistence of IIM with anti-SMN complex Abs and anti-U1 RNP Abs [16]. Moreover, in our preliminary study [17], it was found that around 25% of the cases positive for anti-U1 RNP Abs also tested positive for anti-SMN complex Abs. These findings suggested the potential of anti-SMN complex Abs as a new marker in patients with MCTD. If anti-SMN complex Abs serve as beneficial indicators for organ manifestation and prognosis prediction, they will aid in comprehending the aetiology of MCTD.

Here, a comprehensive screening of autoantibodies was performed by immunoprecipitation of sera from patients with autoimmune diseases. This study evaluated the clinical significance of anti-SMN complex Abs in 158 consecutively hospitalized patients who were positive for anti-U1 RNP Abs, encompassing those diagnosed with MCTD and those with SLE or SSc who were not diagnosed with MCTD.

## Patients and methods

### Patients

This multicentre (University of Occupational and Environmental Health, Japan, Wakamatsu Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu General Hospital, Fukuoka Yutaka Central Hospital, and Tobata General Hospital) observational study included 158 newly diagnosed and previously untreated consecutive cases with anti-U1 RNP Abs who consented to participate in the study between April 2014 and August 2022. MCTD patients were diagnosed based on the diagnostic criteria for MCTD 2004 issued by the Japan research committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) for systemic autoimmune diseases (the Kasukawa criteria) (Supplementary Table S1, available at *Rheumatology* online) between April 2014 and December 2019, and based on the revised diagnostic criteria for MCTD 2019 issued by the Japan research committee of MHLW in Japan (hereafter, 2019 diagnostic criteria for MCTD) [18] for January 2020 onwards. All patients ( $n = 67$ ) with MCTD in the present study fulfilled the 2019 diagnostic criteria for MCTD, in which both sensitivity (90.6%) and specificity (98.4%) were higher than those of other previously published diagnostic criteria [18]. This study also included the following anti-U1 RNP Abs-positive

controls who were diagnosed during the same period: 74 patients with SLE who fulfilled the 2012 SLICC classification criteria [19] and 17 patients with SSc who fulfilled the ACR/EULAR 2013 classification criteria [20]. Patients who were diagnosed as overlap syndrome by having two or three of SLE, SSc and IIM were excluded.

This study was approved by the ethics review board of the University of Occupational and Environmental Health (UMIN ID 000014293) based on a study on rheumatic CTD with the objectives of performing quantitative evaluation using nailfold videocapillaroscopy (NVC), cell surface antigens, autoantibodies and skin biopsy, and elucidating the pathology (SCORPION study). A signed informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki and its subsequent modifications.

### Clinical evaluation

In this study, disease duration was defined as time from the first manifestation related to MCTD other than RP. The clinical and laboratory parameters selected for evaluation were mainly those included in the 2019 diagnostic criteria for MCTD [18]. The occurrence of RP was listed as a common manifestation. PAH and aseptic meningitis were included as characteristic organ involvement. With regard to overlapping manifestations, SLE-like manifestations included polyarthritides, lymphadenopathy, facial erythema, pericarditis or pleuritis, cytopenia (leukocytes  $\leq 4000/\mu\text{L}$  or thrombocytes  $\leq 1.0 \times 10^5/\mu\text{L}$ ). SSc-like manifestations included skin thickening (sclerodactyly and high modified Rodnan skin score  $> 4$  points) and interstitial lung disease (ILD). High-resolution CT was used for assessment of ILD in all patients; ILD was diagnosed based on the presence of interstitial opacities on high-resolution CT images. IIM-like manifestations included muscle weakness (Manual Muscle Testing  $\leq 4$  out of 5), high serum levels of creatine kinase ( $> 248$  U/l) and myogenic abnormalities on the electromyogram. The other parameters included fever ( $\geq 37.5^\circ\text{C}$ ), dyspnoea, nephritis, high levels of CRP ( $> 0.3$  mg/dl), elevated ESR ( $> 15$  mm/h) and hypergammaglobulinemia (IgG  $> 1700$  mg/dl), and hypocomplementemia (CH50  $< 30$  U/ml). The NVC scleroderma patterns were defined based on the 'Fast Track algorithm' and the standardized description of capillaroscopic characteristics, proposed by the EULAR study group on microcirculation in rheumatic diseases [21–23]. According to the proposals of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension and 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [24, 25], PAH was diagnosed based on the mean pulmonary artery pressure of  $> 20$  mmHg, pulmonary capillary wedge pressure of  $\leq 15$  mmHg and pulmonary vascular resistance  $> 2$  wood units, as measured by right heart catheterization. Antibodies to Ro52/TRIM21 (tripartite motif-containing 21) were tested by ELISA, as previously described [26], while the measurement of other autoantibodies was performed at the hospital laboratory.

### Detection of anti-SMN complex antibodies

Autoantibodies in sera were also screened by immunoprecipitation using  $^{35}\text{S}$ -methionine/cysteine-labelled K562 cell extracts [27]. Samples were analysed on 13% and 8% acrylamide gels to fractionate components of snRNPs and SMN complex [28, 29] and other proteins. Specificity of the autoantibodies was determined using previously described reference sera. The presence of Abs to SMN complex was defined by

the presence of SMN and Gemin 3 and 4 proteins as previously described [28]. Gemin 5 was also detected by some, but not all, sera that immunoprecipitated SMN, Gemin 3 and Gemin 4. Thus, Gemin 5 was not included to define the presence of anti-SMN complex Abs.

**Supplementary Fig. S1** (available at *Rheumatology* online) shows the representative immunoprecipitation using sera from nine patients with MCTD. From the left, the immunoprecipitation patterns of anti-SMN mouse mAbs and human serum with monospecific anti-SMN complex Abs. Lanes 1–9 are sera from patients with MCTD and normal human serum. All sera from patients with MCTD showed strong immunoprecipitation of all components of U1 RNP, from U1-70k to G proteins. In addition, sera in Lanes 1–6 demonstrated strong immunoprecipitation of components of the SMN complex, SMN, Gemin 3 and 4, and were considered positive for anti-SMN complex Abs; further, in some cases Gemin 5 also was immunoprecipitated. In contrast, sera in Lanes 7–9 showed immunoprecipitation of U1 RNP, but not the SMN complex.

### Clinical outcome

Clinical outcome for 60 patients with MCTD were analysed after 1 year of the intervention, excluding patients who were not followed-up for 1 year or were transferred to other hospitals ( $n=7$ ). The cause of death was determined by reviewing the medical records.

### Statistical analysis

Data are expressed as median (interquartile range) or number (%). Differences among groups were compared using Mann-Whitney U test,  $t$ -test, Fisher's exact test. Univariate analysis and logistic regression analysis were used to identify independent factors associated with PAH and ILD. For survival analysis (clinical outcome),  $P$ -values were determined using a Log-rank test. All reported  $P$ -values are two-sided and are not adjusted for multiple testing. The level of significance was set at  $P < 0.05$ . All analyses were conducted using JMP version 11.0 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Basic clinical characteristics

In total, 67 patients with MCTD, 74 patients with anti-U1 RNP Abs-positive SLE and 17 patients with anti-U1 RNP Abs-positive SSc participated in this study (**Supplementary Table S2**, available at *Rheumatology* online). All patients in this study were newly diagnosed cases and had not received treatment with glucocorticoid (GC) or immunosuppressants. The mean age of the patients with MCTD was 49.6 years and most of them were women (91%). The median duration of disease was 0.7 years. All patients had RP; 24% of the patients had PAH, 49% had cytopenia, 61% had ILD and 13% had muscle weakness. When the disease types were classified based on the combination of manifestations, the SLE-like + SSc-like type was the most common (64%), followed by the SLE-like + SSc-like + IIM-like type (25%).

Compared with patients with SLE, patients with MCTD were more likely to have RP and less likely to have facial erythema, cytopenia, nephritis and hypocomplementemia. Compared with patients with SSc, patients with MCTD were

more likely to have fever or hypergammaglobulinemia, with no difference in the prevalence of RP.

### Prevalence of anti-SMN complex antibodies in MCTD

The prevalence of anti-SMN complex Abs in patients with MCTD was 36% (24/67 patients; **Fig. 1A** and **Supplementary Table S3**, available at *Rheumatology* online). This was significantly higher than those in patients with SLE (8%, 6/74) and SSc (12%, 2/17;  $P < 0.001$  and  $P = 0.078$ , respectively). The prevalences of other autoantibodies were as follows: anti-U1 RNP Abs were detected in all patients with MCTD and high levels ( $\geq 550$  U/ml) were recorded in 88% of MCTD patients, which is significantly higher than those in SLE and SSc patients (43% and 41%, respectively,  $P < 0.001$ ). SLE-specific autoantibodies, anti-Sm Abs (MCTD: 19%, SLE: 61%) and anti-ds DNA Abs (MCTD: 2%, SLE: 57%), were more prevalent in patients with SLE, and SSc-specific autoantibodies, anti-centromere Abs (MCTD: 6%, SSc: 24%) and anti-Scl-70 Abs (MCTD: 0%, SSc: 12%), were more prevalent in patients with SSc. When encountering patients positive for anti-Sm Abs, caution should be exercised in making a diagnosis of MCTD. In this study, among the MCTD cases ( $n=13$ ) positive for anti-Sm Abs, more than half had antibodies levels below 25 U/ml, with a median (interquartile range) of 22.7 (13.1–64.0). In contrast, more than half of the lupus patients ( $n=45$ ) had anti-Sm antibodies levels exceeding 120 U/ml.

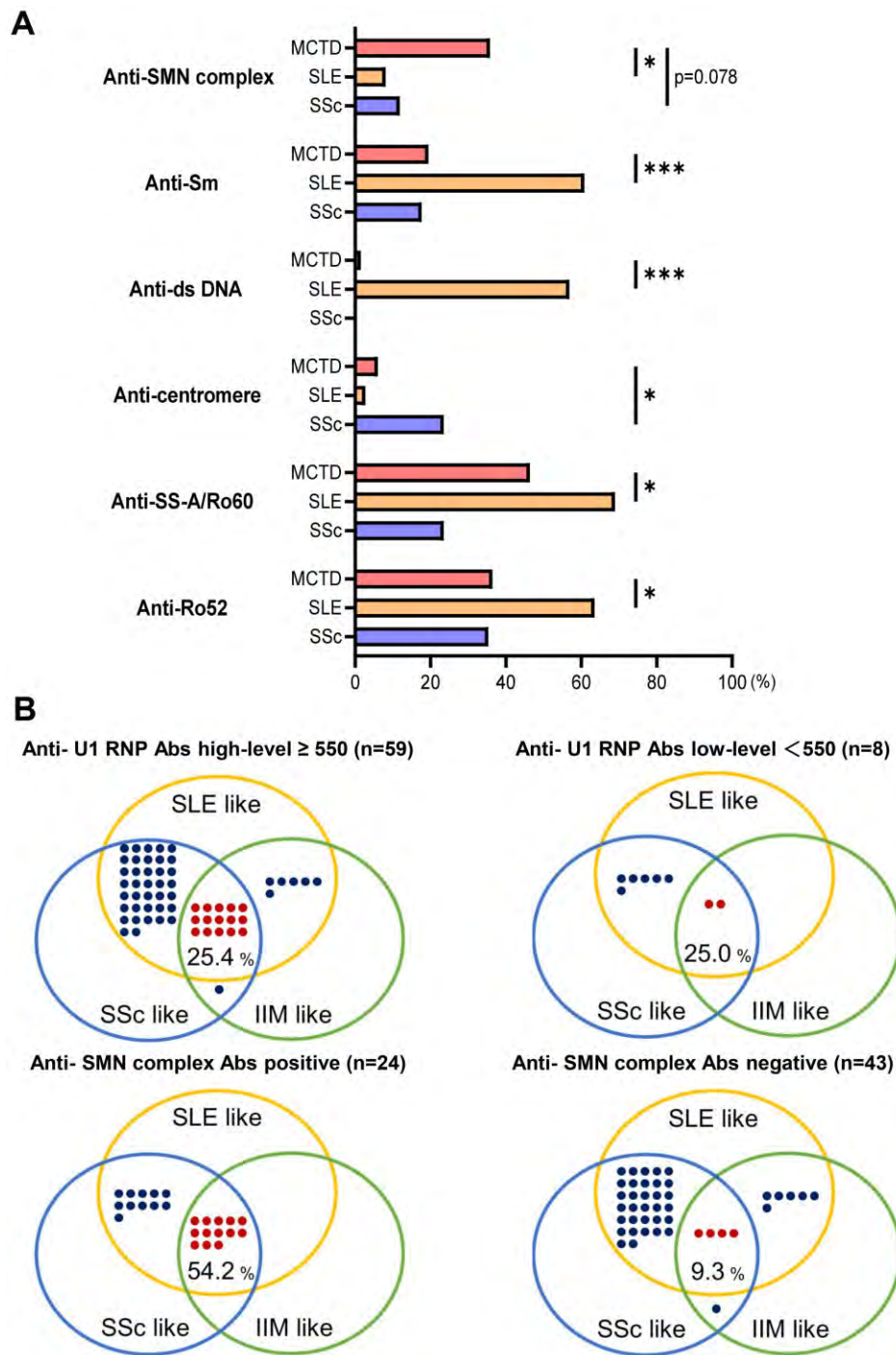
Furthermore, when disease types were classified based on the combination of overlapping manifestations, more than half (54%) of the anti-SMN complex Abs-positive patients had clinical features of all three components of SLE-, SSc- and IIM-like. Conversely, the proportion of patients exhibiting all three components was low among those without anti-SMN complex Abs (9%). In contrast, the proportion of patients with all three components was not correlated with the titre of anti-U1 RNP Abs (**Fig. 1B**).

### Association between anti-SMN complex antibodies and clinical/laboratory findings in patients with MCTD

The clinical significance of anti-SMN complex Abs was then examined. The clinical characteristics of anti-SMN Abs-positive ( $n=23$ ) and -negative ( $n=44$ ) patients are summarized in **Fig. 2** and **Supplementary Table S2**, available at *Rheumatology* online. Anti-SMN complex Abs-positive patients were characterized by a higher prevalence of PAH (57% vs 7%,  $P < 0.001$ , odds ratio 17.8), scleroderma pattern in nailfold videocapillaroscopy (71% vs 26%,  $P < 0.001$ , odds ratio 7.3) and ILD (87% vs 46%,  $P = 0.001$ , odds ratio 8.0). Patients positive for anti-SMN complex Abs had a higher prevalence of either PAH or ILD (96%, 23/24) compared with patients with high levels of anti-U1 RNP Abs positive (61%, 36/59) (**Fig. 3**).

To identify independent factors associated with PAH and ILD, we conducted univariate and multivariate analyses using various laboratory parameters such as CRP, ESR, IgG, CH50, anti-U1 RNP Abs (high level positive), anti-Sm Abs, anti-SS-A Abs, anti-SS-B Abs, anti-Ro52 Abs and anti-SMN complex Abs. In the univariate analysis, we found significant associations between PAH and the presence of anti-SS-A Abs ( $P < 0.001$ ), anti-SS-B Abs ( $P = 0.002$ ) and anti-SMN complex Abs ( $P < 0.001$ ). Logistic regression analysis further confirmed that anti-SMN





**Figure 1.** Prevalence of anti-SMN complex Abs in each disease and overlapping manifestations in MCTD patients with anti-SMN complex Abs. **(A)** The prevalence of anti-SMN complex Abs, anti-Sm Abs, anti-ds DNA Abs, anti-centromere Abs, anti-Ro60 Abs and anti-Ro52 Abs in patients with MCTD, SLE and SSc is shown. **(B)** The relationship between anti-SMN complex Abs and the overlapping manifestations is depicted in the Venn diagram. *P*-values are for MCTD vs SLE and SSc, as determined by Fisher's exact test. \**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01 and \*\*\**P* < 0.001. SMN: survival of motor neuron; Abs: antibodies; IIM: idiopathic inflammatory myopathies

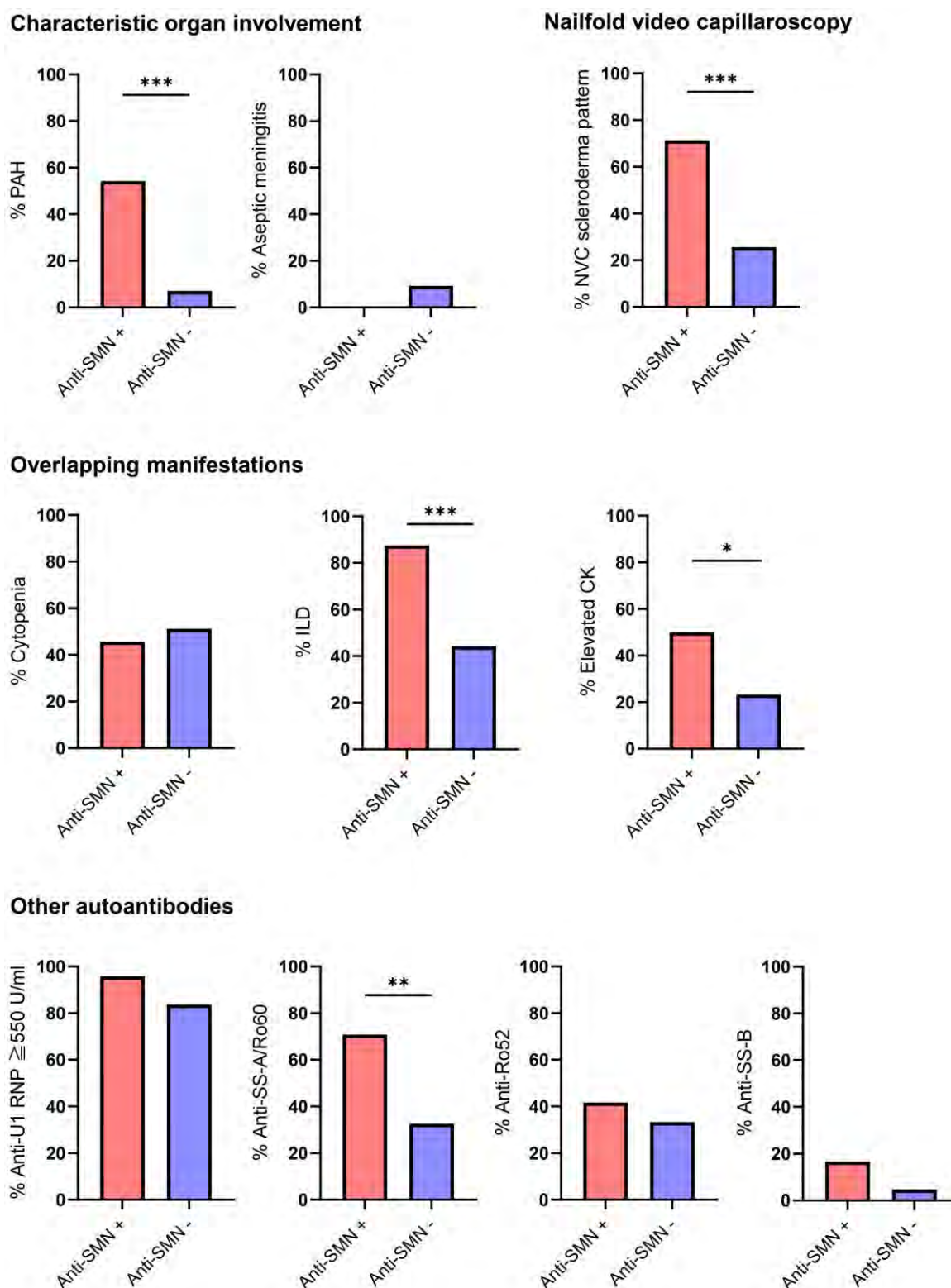
complex Abs exhibited the strongest independent association with PAH (*P* = 0.005). Regarding ILD, univariate analysis revealed significant differences in elevated ESR (*P* = 0.043) and positivity of anti-SMN complex Abs (*P* < 0.001). Subsequent multivariate analysis identified anti-SMN complex Abs positivity as the most relevant factor for ILD (*P* = 0.004).

With regard to the relationship with other autoantibodies, anti-SMN complex Abs-positive patients showed a significantly

higher prevalence of anti-SS-A/Ro60 Abs (70% *vs* 36%, *P* = 0.01).

#### Clinical outcome in patients with MCTD with anti-SMN complex antibodies

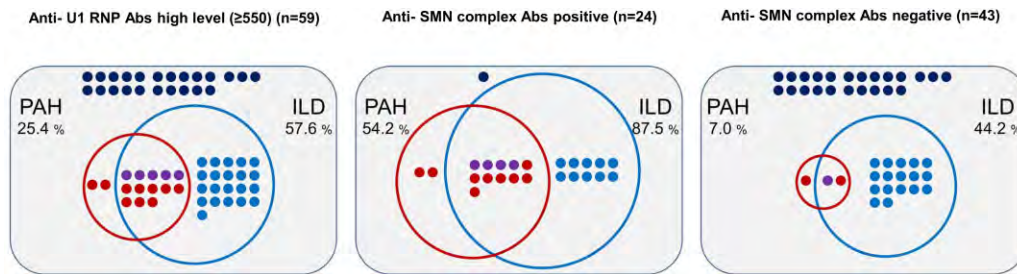
Finally, the clinical outcome of MCTD patients (*n* = 60) who were followed for at least 1 year by August 2022 was



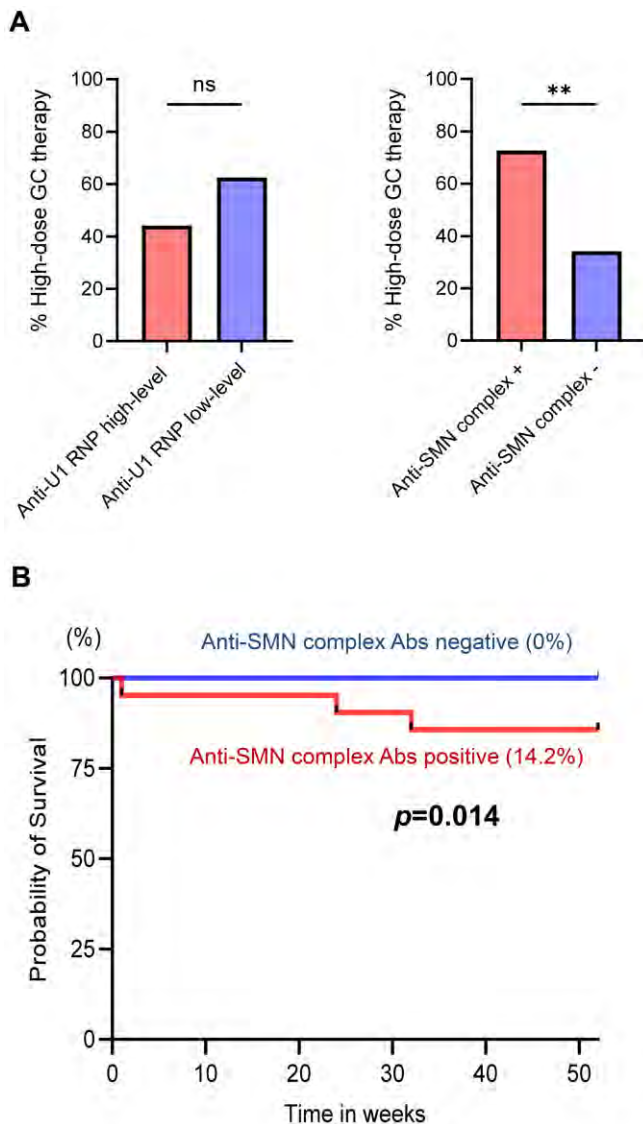
**Figure 2.** Anti-SMN complex Abs (anti-SMN) and clinical/laboratory findings in patients with MCTD. *P*-values were determined using Fisher's exact test, *t*-test or Mann-Whitney test. Values highlighted in bold indicate statistical significance ( $P < 0.05$ ). SMN: survival of motor neuron; Abs: antibodies; TR-PG: tricuspid regurgitation pressure gradient; CK: creatine kinase

compared according to anti-SMN complex Abs status (Fig. 4). In terms of initial treatment, the percentage of patients receiving high-dose GC therapy in anti-SMN complex Abs-positive patients was higher than that in negative

patients (73% vs 34%,  $P = 0.007$ ; Fig. 4A). Regarding the probability of survival, all anti-SMN complex Abs-negative patients were alive, whereas three anti-SMN complex Abs-positive patients died, resulting in a lower survival rate among



**Figure 3.** Relationship between anti-SMN complex Abs and PAH/ILD in patients with MCTD. Red dots represent cases that meet the criteria for PAH, while violet dots indicate cases of 'PH associated with ILD', which includes cases with a pulmonary function test showing %FVC <70%. SMN: survival motor neuron; Abs: antibodies; PAH: pulmonary arterial hypertension; ILD: Interstitial lung disease; FVC: forced vital capacity



**Figure 4.** Comparison of initial treatment and survival probability in MCTD patients with and without anti-SMN complex antibodies. **(A)** The comparison of the percentage of patients receiving high-dose GC therapy as initial treatment is shown for both anti-U1 RNP Abs high-level and low-level patients, as well as for anti-SMN complex Abs-positive and -negative patients. **(B)** Kaplan–Meier analysis reveals differences in survival probabilities between MCTD patients with and without anti-SMN complex Abs. *P*-values were determined using a Log-rank test. SMN: survival of motor neuron; Abs: antibodies; GC: glucocorticoid

anti-SMN complex Abs-positive patients (86% *vs* 100%,  $P=0.014$ , Fig. 4B). The cause of death was exacerbation of PAH or heart failure in two patients and severe infection associated with immunosuppressive therapy in one patient.

## Discussion

Anti-U1 RNP Abs positivity is essential for the diagnosis of MCTD, however its presence does not necessarily indicate organ involvement in the disease. In the present study, we performed comprehensive analysis of autoantibodies in sera from patients with newly diagnosed MCTD. Our results revealed the three major clinical significances of anti-SMN complex Abs in patients with MCTD as follows.

First, the prevalence of anti-SMN complex Abs in patients with MCTD was higher than that in anti-U1 RNP Abs-positive patients with SLE or SSc. The presence of anti-SMN complex Abs in patients with anti-U1 RNP Abs might be a helpful marker to diagnose MCTD.

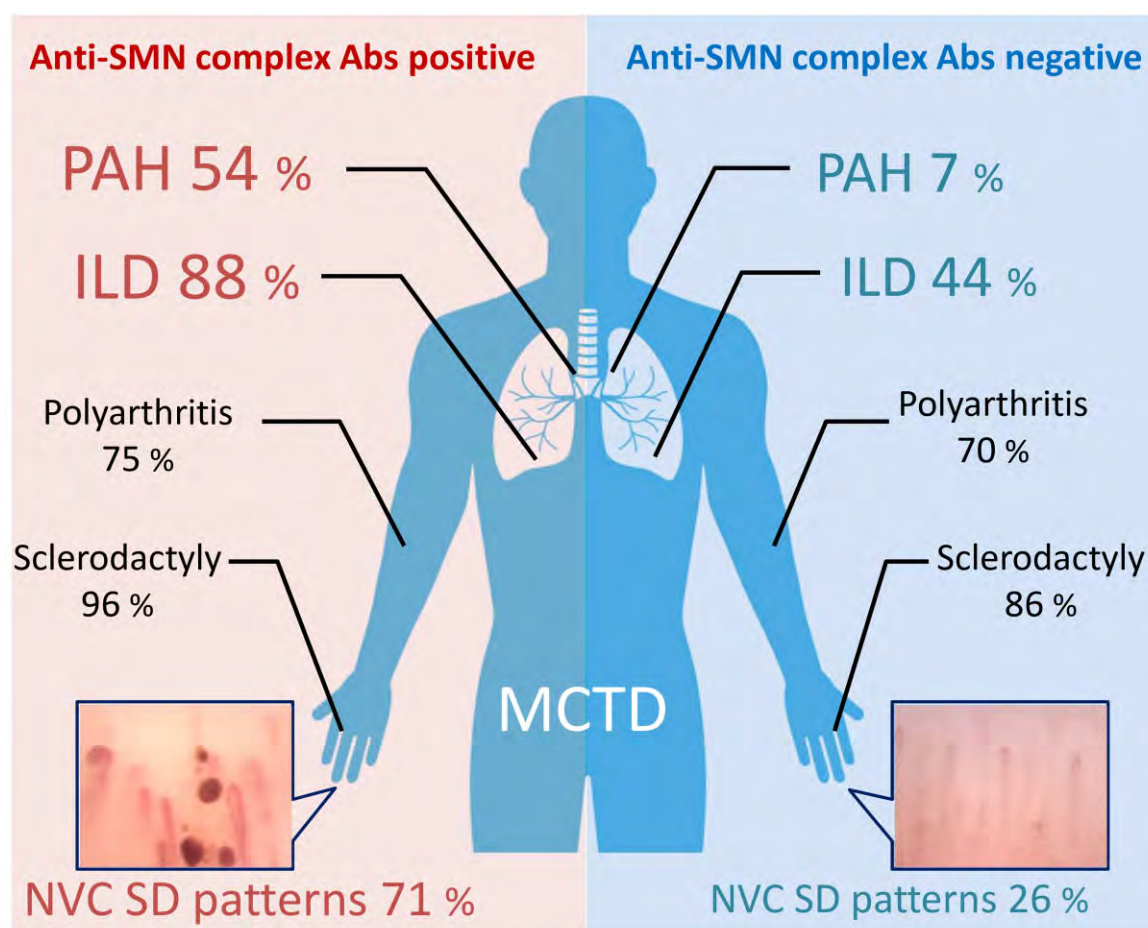
Second, anti-SMN complex Abs-positive MCTD patients had a higher prevalence of a subset with clinical features of all three diseases (SLE, SSc and IIMs) which we named 'typical' MCTD.

Finally, anti-SMN complex Abs-positive MCTD patients had higher prevalences of PAH and ILD and had poorer prognosis than anti-SMN complex Abs-negative patients. This study suggests that the presence of anti-SMN complex Abs might be a novel biomarker for severe PAH and ILD in MCTD. These findings are summarized in the graphical abstract, which represents MCTD cases with positive anti-SMN complex Abs (Fig. 5).

Previous data on autoantibodies other than anti-U1 RNP Abs in MCTD are limited. In the Norwegian nationwide cohort, anti-Ro52 Abs were associated with ILD activity in patients with MCTD [9, 30]. In the present study, comprehensive analysis using immunoprecipitation and ELISA demonstrated that anti-SMN complex Abs positivity was more important in the MCTD disease entity than the presence of high levels of anti-U1 RNP Abs or anti-Ro52 Abs.

The ANA pattern can be helpful in clinical practice for identifying the presence of specific antibodies. Immunofluorescence staining pattern of anti-SMN complex antibodies is Cajal body staining (AC-7, few nuclear dots) [14]. However, identifying Cajal body staining in the presence of strong coarse speckled pattern by anti-U1 RNP Abs will be very difficult. The establishment of a simpler ELISA-based quantification method is





**Figure 5.** The graphical abstract of this study. SMN: survival motor neuron; Abs: antibodies; PAH: pulmonary arterial hypertension; ILD: Interstitial lung disease; NVC: nailfold video capillaroscopy; SD: scleroderma

anticipated to facilitate the detection and quantification of anti-SMN complex Abs.

Our study has several limitations. In eukaryotic cells, the SMN complex plays a key role in the assembly of snRNPs (U1 RNP, Sm) [14, 31]. However, the biologic significance of the SMN complex (SMN + Gemin 2–7) in the pathogenesis of MCTD remains unknown. Next, anti-SMN complex Abs can only be identified by immunoprecipitation, hence it was unfeasible to measure the titre of anti-SMN complex Abs. Finally, anti-SMN complex Abs could highlight a group of special clinical interest but further investigations are needed to prove clinical significance considering therapeutic choices and outcomes.

Despite these limitations, this is the first report to examine the clinical significance of anti-SMN complex Abs in patients with MCTD. The present study suggests that anti-SMN complex Abs may be a novel biomarker to diagnose ‘typical’ MCTD which bears organ damages such as PAH and ILD, which are related to poor prognosis. In addition, detection of anti-SMN complex Abs might be helpful in disease subgrouping and precision medicine in patient with MCTD.

## Supplementary material

Supplementary material is available at *Rheumatology* online.

## Data availability

The data underlying this article cannot be shared publicly due to the privacy of individuals that participated in the study. The data will be shared on reasonable request to the corresponding author.

## Funding

This work was supported in part by the University of Occupational and Environmental Health, Japan, through a UOEH Grant for Advanced Research and by a Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research #15K08790.

**Disclosure statement:** S.Kubo has received consulting fees, speaking fees and/or honoraria from Eli Lilly, Bristol-Myers and GlaxoSmithKline, and has received research grants from Daiichi-Sankyo, Abbvie, Boehringer Ingelheim and Astellas. S.N. has received consulting fees, speaking fees and/or honoraria from Bristol-Myers, Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi, Astellas, Asahi-kasei and Boehringer Ingelheim, and has received research grants from Mitsubishi-Tanabe and Novartis. Y.Tanaka has received speaking fees and/or honoraria from Eli Lilly, AstraZeneca, Abbvie, Gilead, Chugai, Behringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Eisai, Taisho, Bristol-Myers,

Pfizer and Taiho, and received research grants from Mitsubishi-Tanabe, Eisai, Chugai and Taisho.

## Acknowledgements

The authors thank all medical staff at all participating medical facilities for providing the data. We thank Ms Tomoko Hasegawa for the excellent technical assistance in autoantibody analysis.

All authors were involved in the drafting and critical revision of the manuscript. All authors approved the final version to be published. Y.Todoroki and M.S. had full access to all of the data in the study. Study conception and design: Y.Todoroki, M.S., S.Kubo, Y.Tanaka. Acquisition of data: Y.Todoroki, M.S., S.Kosaka, S.T. Analysis and interpretation of data: Y.Todoroki, M.S., S.Kubo, S.Kosaka, S.F., K.N., K.S., S.T., S.N., Y.Tanaka.

## References

- Lin CMA, Coles FAH, Isaacs JD. Precision medicine: the precision gap in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:725–33.
- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972;52:148–59.
- Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. *Intern Med* 1999;38:386–93.
- Chaigne B, Scire CA, Talarico R *et al.* Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2018;4:e000783.
- Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg O *et al.* Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1208–13.
- Burdett MA, Hoffman RW, Deutscher SL *et al.* Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999;42:899–909.
- Gunnarsson R, Aalokken TM, Molberg O *et al.* Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1966–72.
- Narula N, Narula T, Mira-Avendano I, Wang B, Abril A. Interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease: pilot study on predictors of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:648–51.
- Reiseter S, Gunnarsson R, Mogens Aalokken T *et al.* Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:255–62.
- Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int* 2018;38:1169–78.
- Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. J Rheumatol* 1996;23:2055–62.
- Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D *et al.* “To be or not to be,” ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:589–98.
- Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM *et al.* Characteristics and survival of anti-U1 RNP antibody-positive patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:484–93.
- Satoh M, Chan JY, Ross SJ *et al.* Autoantibodies to survival of motor neuron complex in patients with polymyositis: immunoprecipitation of D, E, F, and G proteins without other components of small nuclear ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum* 2011;63:1972–8.
- Landon-Cardinal O, Baril-Dionne A, Hoa S *et al.* Recognising the spectrum of scleromyositis: HEP-2 ANA patterns allow identification of a novel clinical subset with anti-SMN autoantibodies. *RMD Open* 2020;6:e001357.
- Amlani A, Hazlewood GS, Hamilton L, Satoh M, Fritzler MJ. Autoantibodies to the survival of motor neuron complex in a patient with necrotizing autoimmune myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:199–200.
- Satoh M, Chan J, Ceribelli A, Chan E. Autoantibodies to Survival of Motor Neuron (SMN) complex. In: Shoenfeld Y, Meroni P, Gershwin M, eds. *Autoantibodies*, 3rd edn. Amsterdam: Elsevier, 2014: 139–44.
- Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T *et al.* 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol* 2021;31:29–33.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747–55.
- Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F *et al.*; EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the Scleroderma Clinical Trials Consortium Group on Capillaroscopy. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud’s phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020;19:102458.
- Cutolo M, Smith V. Detection of microvascular changes in systemic sclerosis and other rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:665–77.
- Todoroki Y, Kubo S, Nakano K *et al.* Nailfold microvascular abnormalities are associated with a higher prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with MCTD. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4875–84.
- Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:e1802148.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM *et al.*; The ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023;61:2200879.
- Tahara M, Sakamoto N, Satoh M *et al.* Clinical characteristics of idiopathic interstitial pneumonias with anti-Ro52/tripartite motif-containing 21 antibodies. *Sci Rep* 2022;12:11122.
- Yamasaki Y, Narain S, Yoshida H *et al.* Autoantibodies to RNA helicase A: a new serologic marker of early lupus. *Arthritis Rheum* 2007;56:596–604.
- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155–65.
- Satoh M, Fritzler MJ, Chan EKL. Antihistone and antisplinesome antibodies. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon JP, Koike T, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. San Diego, CA: Academic Press, 2011: 275–92.
- Gunnarsson R, El-Hage F, Aalokken TM *et al.*; Norwegian MCTD Study Group. Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:103–8.
- Satoh M, Ceribelli A, Chan EK. Common pathways of autoimmune inflammatory myopathies and genetic neuromuscular disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:16–25.



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

自己免疫疾患に関する調査研究班

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・疾患レジストリに関する研究班  
合同開催

## 医療講演会実施報告

日時： 2023 年 9 月 1 日（金）～

場所： Web 開催 オンデマンド配信（事前登録制、参加費無料）

登録受付： 2022 年 6 月 30 日（金）～9 月 30 日（土）

登録者は下記の講演の全てを自由に視聴可能とした。

### (1) 全身性エリテマトーデス Systemic Lupus Erythematosus /抗リン脂質抗体症候群 Antiphospholipid syndrome

座長 渥美 達也 先生 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科

講演 1) 全身性エリテマトーデス～新しい治療目標・新薬の登場～

演者： 花岡 洋成 先生 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科

講演 2) 抗リン脂質抗体症候群 診断・治療・最近の話題

演者： 藤枝 雄一郎 先生 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科

### (2) 多発性筋炎・皮膚筋炎 PolyMyositis・DermatoMyositis

ご挨拶 藤本 学 先生 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室

講演 1) 筋炎の自己抗体

演者： 笹井 蘭 先生 京都大学大学院医学研究科内科学講座（臨床免疫学）

講演 2) 筋炎の新しい治療

演者： 保田 晋助 先生 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野

講演 3) 筋炎のリハビリテーション

演者： 冨満 弘之 先生 JA とりで総合医療センター神経内科

### (3) 混合性結合組織病 Mixed Connective Tissue Disease

講演 1) 混合性結合組織病（MCTD）

演者： 田中 良哉 先生 産業医科大学医学部第 1 内科学講座

講演 2) 混合性結合組織病の治療・管理

演者： 亀田 秀人 先生 東邦大学医学部 内科学講座 膠原病学分野

講演 3) 混合性結合組織病 ～各病態に対する治療～

演者： 桑名 正隆 先生 日本医科大学付属病院 リウマチ・膠原病内科

#### (4) シェーグレン症候群 Sjögren Syndrome

講演1) 病気の成り立ちと診断 –シェーグレン症候群–

演者：中村 英樹 先生 日本大学医学部内科系 血液膠原病内科学分野

講演2) シェーグレン症候群の疾患活動性の評価

演者：西山 進 先生 倉敷成人病センター・リウマチ膠原病センター

講演3) 口腔乾燥の対処法 ～知って欲しいシェーグレン症候群の口腔症状～

演者：森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座  
顎顔面腫瘍制御学分野

講演4) 眼乾燥への対処

演者：篠崎 和美 先生 東京女子医科大学医学部 眼科学

講演5) 腺外・全身症状と対処について（妊娠含む）

演者：東 直人 先生 兵庫医科大学 糖尿病内分泌・免疫内科

講演6) シェーグレン症候群「新たな治療法の展望」

演者：坪井 洋人 先生 筑波大学医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学

講演7) 小児期シェーグレン症候群患者の移行期医療

演者：冨板 美奈子 先生 千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科

#### (5) 若年性特発性関節炎/成人発症スチル病 Juvenile Idiopathic Arthritis / Adult Onset Still's Disease

(若年性特発性関節炎)

講演1) 若年性特発性関節炎

演者：岡本 奈美 先生 労働者健康安全機構大阪労災病院 小児科

(成人発症スチル病)

講演・総合討論

座長：三村 俊英 先生 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科

講演1) 病態と症状

演者：川畑 仁人 先生 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

講演2) 診断と鑑別

演者：多田 芳史 先生 佐賀大学医学部 膠原病・リウマチ内科

講演3) 合併症

演者：舟久保 ゆう 先生 埼玉医科大学医学部 リウマチ膠原病科

講演4) 治療と副作用

演者：金子 祐子 先生 慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科

講演5) ガイドラインと修正点

演者：近藤 裕也 先生 筑波大学医学医療系 膠原病・リウマチ・アレルギー内科学

講演6) 日常生活の注意点

演者：松井 利浩 先生 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科

第2部：ディスカッション

司会：三村 俊英 先生 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科

ディスカッサント：森 雅亮 先生、清水 正樹 先生、水田 麻雄 先生、岡本 奈美 先生、  
川畑 仁人 先生、金子 祐子 先生

#### (8) 全身性強皮症 Systemic Sclerosis

ご挨拶 浅野 善英 先生 東北大学大皮膚科

講演1) 全身性強皮症の皮膚病変(皮膚硬化と皮膚潰瘍)

演者：松下 貴史 先生 金沢大学 皮膚科

講演2) 全身性強皮症の間質性肺疾患

演者：嶋 良仁 先生 大阪大学免疫内科

講演3) 全身性強皮症の心病変と肺高血圧症

演者：波多野 将 先生 東京大学循環器内科

講演4) 小児全身性強皮症と移行医療について

演者：宮前 多佳子 先生 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風セクター

登録者数：2022 年：1795 (+886) ⇒2023 年：1828 名 (+33)

総視聴回数：2022 年：2544 (+32) ⇒2023 年：1790 回 (-123)

内訳：

SLE 2022 年：364(-43)⇒2023 年：336 回(-28)

PM/DM 2022 年：384(+50)⇒2023 年：358 回(-26)

MCTD 2022 年：153(-84)⇒2023 年：142 回(-13)

SS 2022 年：283(-44)⇒2023 年：265 回(-18)

JIA/AOSD 2022 年：276(+112)⇒2023 年：256 回(-20)

SSc 2022 年：451(+96)⇒2023 年：433 回(-18)

(数は重複を含む、括弧内は前年との比較)

謝辞：本講演会の企画・監修・実施にあたり、株式会社コンベンション・リンケージ 小松愛久母様に多大なご助力をいただきました。御礼申し上げます。