

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

令和 5 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渥美 達也

令和 6 (2024) 年 3 月

目次

I.	構成員名簿	1
II.	総括研究報告	
	自己免疫疾患に関する調査研究	4
	研究代表者 渥美 達也 北海道大学病院	
III.	分担研究報告	
1.	全身性エリテマトーデス/原発性抗リン脂質抗体症候群の診療ガイドライン作成 に関する調査研究	8
	渥美 達也 北海道大学病院	
2.	多発性筋炎・皮膚筋炎に関する調査研究	13
	藤本 学 大阪大学 大学院医学系研究科 皮膚科学教室	
3.	混合性結合組織病（MCTD）に関する調査研究	16
	田中 良哉 産業医科大学 医学部第1内科学講座	
4.	シェーグレン症候群に関する調査研究	23
	川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻	
5.	若年性特発性関節炎/成人発症スチル病に関する研究	32
	三村 俊英 埼玉医科大学 医学部 リウマチ膠原病科 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	
6.	医療講演会実施告	47
	藤枝 雄一郎 北海道大学病院リウマチ・腎臓内科	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	53

I . 構成員名簿

自己免疫疾患に関する調査研究

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	渥美 達也	北海道大学病院	病 院 長
研 究 分 担 者	天野 浩文	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	先 任 准 教 授
	石井 智徳	東北大学病院臨床研究推進センター	特 任 教 授
	伊藤 保彦	日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学分野	教 授
	内野 裕一	慶應義塾大学医学部眼科学教室	専 任 講 師
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部社会医学	准 教 授
	岡本 奈美	大阪医科薬科大学医学部医学科	非 常 勤 講 師
	金子 祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科	教 授
	亀田 秀人	東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野	教 授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学	教 授
	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	臨 床 教 授
	川畑 仁人	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	主 任 教 授
	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
	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学分野	准 教 授
	河野 通仁	北海道大学病院リウマチ・腎臓内科	助 教
	小林 一郎	北海道大学大学院医学研究院小児科学教室	客 員 教 授
	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	助 教
	篠崎 和美	東京女子医科大学・東京女子医科大学八千代医療センター	准 教 授
	清水 正樹	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野	講 師
	神人 正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	教 授
	杉江 和馬	奈良県立医科大学脳神経内科	教 授
	杉原 毅彦	東邦大学医療センター 大森病院 リウマチ膠原病センター（膠原病科）	准 教 授
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学	教 授
	武井 修治	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学教室	客 員 研 究 員
	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座	教 授
	坪井 洋人	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 師
	富板 美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科	部 長
	中村 英樹	日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野	教 授
	西野 一三	国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部	部 長
	花岡 洋成	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科	専 任 講 師
	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学医学部リウマチ・膠原病科学講座	教 授
	藤尾 圭志	東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科	教 授
	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室	教 授
	正木 康史	金沢医科大学医学部血液免疫内科学	教 授
	三村 俊英	埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科	教 授
	村島 温子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター	主任副センター長
	室 慶直	名古屋大学医学部附属病院皮膚科	診 療 教 授
	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	寄 附 講 座 教 授
	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 口腔顎顔面外科学分野	教 授
	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	教 授
	山岡 邦宏	北里大学医学部リウマチ膠原病・感染内科学	教 授
	湯澤由紀夫	藤田医科大学医学部腎臓内科学	学 長

自己免疫疾患に関する調査研究

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究協力者	赤松このみ	藤田医科大学医学部リウマチ・膠原病内科	助 教
	秋岡 親司	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学	准 教 授
	秋月 修治	京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科	助 教
	東 直人	兵庫医科大学医学部糖尿病内分泌・免疫内科	准 教 授
	有沼 良幸	北里大学医学部リウマチ膠原病・感染内科学	講 師
	池内 秀和	群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学	助 教
	石丸 直澄	徳島大学大学院口腔分子病態学	教 授
	一瀬 邦弘	島根大学医学部膠原病内科	教 授
	岩田 恭宣	金沢大学付属病院感染制御部	特 任 教 授
	植木研次	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 腎臓研究室	臨 床 助 教
	植田 郁子	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室	特任講師（常勤）
	上野 匡庸	産業医科大学医学部第1内科学講座	助 教
	大久保 直紀	産業医科大学医学部第1内科学講座	非 常 勤 助 教
	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	助 教
	梅林 宏明	宮城県立こども病院総合診療科	部 長
	大村浩一郎	神戸市立医療センター中央市民病院膠原病・リウマチ内科	部 長
	小川 法良	浜松医科大学医学部附属病院免疫・リウマチ内科	病 院 准 教 授
	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	教 授
	奥 健志	北里大学医学部リウマチ膠原病・感染内科学	准 教 授
	小倉 剛久	東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野	講 師
	勝又 康弘	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	講 師
	要 伸也	杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
	金子 佳代子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 母性内科	診 療 部 長
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ膠原病内科	病 院 臨 床 教 授
	川上 貴久	杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科	講 師
	川人 豊	京都府立医科大学免疫内科学	病 院 教 授
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学	教授（特命）
	神田友梨恵	産業医科大学病院膠原病リウマチ内科	修 練 指 導 医
	菊池 潤	慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科	講 師
	岸 崇之	東京女子医科大学小児科	講 師
	木村 直樹	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科	講 師
	久保 智史	産業医科大学医学部 分子標的治療内科学講座	准 教 授
	幸原 伸夫	神戸市立医療センター脳神経内科	参 事
	古賀 智裕	長崎大学病院リウマチ・膠原病内科	講 師
	小杉 智規	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学	准 教 授
	小嶋 雅代	名古屋市立大学	特 任 教 授
	小林 法元	信州大学医学部小児医学教室	特 任 准 教 授
	駒形 嘉紀	杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
	近藤 裕也	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 師
	佐藤 伸一	東京大学医学部皮膚科学教室	教 授
	佐藤 慎二	東海大学医学部内科学系リウマチ内科学	教 授
	佐藤 亮太	山口大学医学部附属病院脳神経内科	助 教
	清水 俊匡	長崎大学病院臨床研究センター	助 教
	清水 真弓	九州大学病院口腔画像診断科	講 師
	白井悠一郎	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	講 師
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科	教 授
	杉田 侑子	大阪医科薬科大学医学部泌尿発達・生殖医学講座小児科学教室	助 教
	杉本 智裕	広島大学病院リウマチ・膠原病科	助 教
	高木 幸則	長崎大学歯学部歯学科口腔診断・情報科学	准 教 授
	多田 芳史	佐賀大学医学部膠原病・リウマチ内科	診 療 教 授

	田淵 裕也	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	医 員
	田村直人	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	教 授
	土田 優美	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科	助 教
	富満 弘之	JAとりで総合医療センター脳神経内科	院 長
	中川 詩織	金沢大学附属病院腎臓内科	医 師
	中山 健夫	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康管理学講座健康情報	教 授
	中山田 真吾	産業医科大学医学部第1内科学講座	准 教 授
	檜崎 秀彦	日本医科大学小児科学教室	准 教 授
	成戸 卓也	神奈川県立こども医療センター	主 任 研 究 員
	新納 宏昭	九州大学大学院医学研究院医学教育学講座	教 授
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター	主 任 部 長
	西脇 宏樹	昭和大学藤が丘病院内科系診療センター 内科	医 師
	長谷川 久紀	東京医科歯科大学 統合国際機構	講 師
	長谷川 稔	福井大学医学部皮膚科学	教 授
	長谷川 靖浩	北里大学医学部リウマチ膠原病・感染内科学	助 教
	馬場 俊明	国立国際医療研究センター国際医療協力局	医 師
	林 宏樹	藤田医科大学医学部腎臓内科学	准 教 授
	平田 信太郎	広島大学病院リウマチ・膠原病科	教 授
	平野 大介	藤田医科大学医学部リウマチ・膠原病内科	講 師
	平本 和音	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科	助 教
	廣村 桂樹	群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学	教 授
	深谷 修作	藤田医科大学医学部リウマチ・膠原病内科	准 教 授
	藤枝雄一郎	北海道大学病院リウマチ・腎臓内科	助 教
	舟久保ゆう	埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科	教 授
	細矢 匡	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 師
	升谷 耕介	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学	主 任 教 授
	松井 聖	兵庫医科大学医学部糖尿病内分泌・免疫内科	教 授
	松井 利浩	国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部	部 長
	松隈祐太	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 腎臓研究室	助 教
	松宮 遼	和歌山県立医科大学医学部リウマチ・膠原病科学講座	助 教
	丸山 彰一	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学	教 授
	水田 麻雄	兵庫県立こども病院リウマチ科	医 長
	箕輪 健太郎	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	准 教 授
	三森 経世	医療法人医仁会武田総合病院	院 長
	宮前多佳子	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター・小児リウマチ科	准 教 授
	森下 英理子	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻病態検査学講座	教 授
	矢嶋 宣幸	昭和大学医学部内科学講座リウマチ膠原病内科部門	教 授
	安岡 秀剛	藤田医科大学医学部リウマチ・膠原病内科	教 授
	八角 高裕	京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学	准 教 授
	山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学	教 授
	山崎 雄一	鹿児島大学病院小児科	講 師
	山下 雄太	名古屋大学医学部附属病院皮膚科	医 員
	横川 直人	東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科	部 長
	吉田 雄介	広島大学病院リウマチ・膠原病科	助 教
	和田 隆志	金沢大学	学 長

Ⅲ. 分担研究報告

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

分担研究報告書

全身性エリテマトーデス/原発性抗リン脂質抗体症候群の診療ガイドライン作成に関する研究

【研究分担者・SLE/PAPS 分科会長】

渥美 達也 北海道大学病院（病院長）

【研究分担者】

天野 浩文 順天堂大学医学部膠原病内科学講座（先任准教授）
石井 智徳 東北大学病院臨床研究推進センター（特任教授）
河野 通仁 北海道大学病院リウマチ・腎臓内科（助教）
武井 修治 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学教室（客員研究員）
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座（教授）
花岡 洋成 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科（専任講師）
村島 温子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター（主任副センター長）
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（寄附講座教授）
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（教授）
山岡 邦宏 北里大学医学部リウマチ膠原病・感染内科学（教授）
湯澤由紀夫 藤田医科大学医学部腎臓内科学（学長）

【研究協力者】

有沼 良幸 北里大学医学部膠原病・感染内科学（講師）
一瀬 邦弘 島根大学医学部膠原病内科（教授）
岩田 恭宣 金沢大学付属病院感染制御部（特任教授）
植木 研次 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 腎臓研究室（臨床助教）
上野 匡庸 産業医科大学医学部第1内科学講座（助教）
大久保直紀 産業医科大学医学部第1内科学講座（非常勤助教）
大村浩一郎 神戸市立医療センター中央市民病院膠原病・リウマチ内科（部長）
奥 健志 北里大学医学部リウマチ膠原病・感染内科学（准教授）
勝又 康弘 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（講師）
要 伸也 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科（教授）
金子佳代子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 母性内科（診療部長）
金子 祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科（教授）
川上 貴久 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科（講師）
川人 豊 京都府立医科大学免疫内科学（病院教授）
菊池 潤 義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科（講師）
久保 智史 産業医科大学医学部 分子標的治療内科学講座（准教授）
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）
小杉 智規 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学（准教授）
近藤 裕也 筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学（講師）
佐藤 伸一 東京大学医学部皮膚科学教室（教授）
杉浦 真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科（教授）
杉本 智裕 広島大学病院リウマチ・膠原病科（助教）
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科学講座（教授）
中川 詩織 金沢大学附属病院腎臓内科（医員）
新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院医学教育学講座（教授）
西脇 宏樹 昭和大学藤が丘病院内科系診療センター 内科（医師）
長谷川 稔 福井大学医学部皮膚科学（教授）
長谷川靖浩 北里大学医学部リウマチ膠原病・感染内科学（助教）
馬場 俊明 国立国際医療研究センター国際医療協力局（医師）
林 宏樹 藤田医科大学医学部腎臓内科学（准教授）
平田信太郎 広島大学病院リウマチ・膠原病科（教授）
平本 和音 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科（助教）
廣村 桂樹 群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学（教授）
藤枝雄一郎 北海道大学病院リウマチ・腎臓内科（助教）
細矢 匡 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（講師）
升谷 耕介 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学（主任教授）
松隈 祐太 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 腎臓研究室（助教）

丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学（教授）
 箕輪健太郎 順天堂大学医学部膠原病内科学講座（准教授）
 宮前多佳子 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター・小児リウマチ科（准教授）
 森下英理子 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻病態検査学講座（教授）
 矢嶋 宣幸 昭和大学医学部内科学講座リウマチ膠原病内科部門（教授）
 山崎 雄一 鹿児島大学病院小児科（講師）
 横川 直人 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科（部長）
 吉田 雄介 広島大学病院リウマチ・膠原病科（助教）
 和田 隆志 金沢大学（学長）

研究要旨

全身性エリテマトーデス(SLE)は代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様である。そのため疾患像の把握が難しく、また、専門家間でも治療方針の決定に難渋することが多い。本研究の目的はSLEの我が国における初めての診療ガイドラインを作成し診療の均てん化に寄与し、エビデンスの蓄積に伴い改訂していくことである。令和2年度から4年度までに2019年に発行されたSLE診療ガイドラインの評価と追補・改訂を開始した。また我が国のSLE患者の診療情報を集積し、将来の臨床・基礎研究に生かすことであり、難病プラットフォームを用いたレジストリを構築し運営を進めている。

抗リン脂質抗体症候群(APS)は血栓症と妊娠合併症を主病態とする希少性疾患でその半数はSLEに合併する。原発性APS(PAPS)はSLEが合併しないものをいう。令和2年度から4年度までに抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン改訂の準備を本研究班で行った。令和5年度からは、システマティックレビューを行い、ガイドライン推奨文の作成、パネル会議を経てガイドライン発刊を予定している。

A.研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)は代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様である。そのため疾患像の把握が難しく、専門家間でも治療方針の決定に難渋することも多い。本研究ではSLEの我が国における初めての診療ガイドラインの整備・改訂と我が国のSLE患者の臨床データの集積を行うことを目的とする。前者は診療ガイドラインの作成・評価・改訂作業を意味する。ループス腎炎(LN)はSLEの最重要臓器病変であり、ガイドライン発行後も新たな治療エビデンスが蓄積されている。また、我が国でリウマチ専門医と腎臓専門医が独立して診療しているケースがある。両者での診療の均てん化を進め疾患予後を改善するためにLNのガイドライン改訂版を作成する。さらに、医療経済解析も行う。SLE患者の臨床データの集積は疾患レジストリを作成・運営し、将来の臨床・基礎研究に生かすことを目的とする。

抗リン脂質抗体症候群(APS)は血栓症と妊娠合併症を主病態とする希少性疾患で、その半数はSLEに合併する。2015年に抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドラインが作成されたが、エビデンスの集積がされていること、新たな検査が保険収載されたことを鑑み、今回本研究班で改訂版を作成する。

B.研究方法

SLE

- ① ガイドライン追補作業：LNについて日本リウマチ学会・日本腎臓学会・日本産婦人科学会合同でガイドライン改訂委員会を編成し文献の集

積・レビューを行う。

- ② 個票改訂：2019年にヨーロッパリウマチ学会(EULAR)/アメリカリウマチ学会(ACR)による新SLE分類基準の我が国における検証作業の結果、従来の分類基準と同等以上の正診断率を確認した。このため、我が国におけるSLE診断にも利用できると判定し、SLEの特定疾患臨床調査個人票を改訂する。
- ③ 疾患レジストリ：厚生労働省難病研究班が日本医療研究開発機構と構築した難病プラットフォームを用いた疾患レジストリシステムを作成する。難病プラットフォームはEDC(electric data capture)を用いた情報統合基盤で、生体試料や臨床情報の二次利用・データシェアリングを通して難病研究を推進させる。
- ④ ループス腎炎治療におけるグルココルチコイド減量スピードによる腎予後の解析について、倫理委員会で承認を得てデータ収集を開始する。
- ⑤ 医療講演会を行い、患者会、学会などを通じた啓もう活動を行う。

PAPS

- ① ガイドラインの改訂作業：ガイドライン委員会を編成し、CQ(clinical question)の作成、システマティックレビューを行い、推奨文を作成する。
- ② 医療講演会を行い、患者会、学会などを通じた啓もう活動を行う。

C.研究結果

SLE

- ① ガイドライン作成委員会を立ち上げ、スコープ・Clinical Question を決定した。またループス腎炎、精神神経ループスについては文献検索が終了し、現在システマティックレビューを行っている。今後推奨文の作成へと進めていく。
- ② 診断基準等について個票の改訂を行った。
- ③ レジストリ項目の設定を行い、運用を開始している。
- ④ 倫理委員会の承認を得て、データ収集まで終了した。現在データ解析を進めている。
- ⑤ 令和5年9月1日から30日にかけてオンデマンドで医療講演会を行った。

PAPS

- ① ガイドライン作成委員会を立ち上げ、CQの作成、システマティックレビューまでが終了した。今後推奨文の作成へと進めていく。
- ② 令和5年9月1日から30日にかけてオンデマンドで医療講演会を行った。

D.考察

我々は2019年に我が国で最初のSLEの診療ガイドラインを作成したが、作成後の作業を継続的に行うことで診療の均てん化と我が国からのエビデンスの創出を行う。即ち、ガイドラインの評価やガイドライン作成時に判明したエビデンス不足領域での新たな臨床研究の設定、そしてそれらの結果も踏まえたガイドラインの改訂である。さらに、SLEのガイドライン改訂版の作成作業に入り、数年内の改訂版公表を行う。疾患レジストリは本班を中心に運営を行い、定期的なデータの解析および公表を行っていく。また、医療講演会を年1回行い、患者会、学会を通じた啓もう活動も進めていく。

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠のガイドラインの改訂作業を行なっている。希少疾患であることから、海外のエビデンスも参照することになるが、本邦のエキスパートの知見を組み合わせることで、本邦の実臨床に即した臨床ガイドラインを作成する。

E.結論

SLE、PAPSともに個票の修正を行った。SLEでは診療ガイドラインの改訂作業を進めている。

PAPSでは抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン改訂の準備も順調に進んでいる。

F.健康危険情報

特記事項無し

G.研究発表

1.論文発表

1. Aso K, Kono M, Abe N, Fujieda Y, Kato M, Atsumi T. Anti-ganglionic nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 3$ subunit antibody as a potential biomarker associated with lupus enteritis. *Mod Rheumatol*. 2023 Jan 3;33(1):154-159.
2. Tokushige N, Hayashi Y, Omura J, Jinnai T, Atsumi T. Patient characteristics, diagnostic testing, and initial treatment profiles of patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) using a Japanese claims database. *Mod Rheumatol*. in press.
3. Tanaka Y, Atsumi T, Okada M, Miyamura T, Ishii T, Nishiyama S, Matsumura R, Kawakami A, Hayashi N, Abreu G, Yavuz S, Lindholm C, Al-Mossawi H, Takeuchi T. The long-term safety and tolerability of anifrolumab for patients with systemic lupus erythematosus in Japan: TULIP-LTE subgroup analysis. *Mod Rheumatol*. Sep 14; road092.2023
4. Arinuma Y., Hasegawa Y., Tanaka T., Matsueda Y., Wada T., Oku K., Yamaoka K. Correlation between soluble TREM2 and anti-GluN2 antibody in lupus patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 62(4):e105-e106. 2023
5. Ichinose K, Sato S, Igawa T, Okamoto M, Takatani A, Endo Y, Tsuji S, Shimizu T, Sumiyoshi R, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Yajima N, Sada KE, Miyawaki Y, Yoshimi R, Shimojima Y, Ohno S, Kajiya H, Sato S, Fujiwara M, Kawakami A. Evaluating the safety profile of calcineurin inhibitors: cancer risk in patients with systemic lupus erythematosus from the LUNA registry-a historical cohort study. *Arthritis Res Ther*. Feb 12;26(1):48. 2024
6. Isojima S, Yajima N, Yanai R, Miura Y, Fukuma S, Kaneko K, Fujio K, Oku K,

- Matsushita M, Miyamae T, Wada T, Tanaka Y, Kaneko Y, Nakajima A, Murashima A. Physician approval for pregnancy in patients with SLE showing only serological activity: A vignette survey study. *Mod Rheumatol*. 27. 49. 2023 May
7. Kaneko S, Shimizu M, Miyaoka F, Shimbo A, Irabu H, Mizuta M, Nakagishi Y, Iwata N, Fujimura J, Mori M, Morio T. The dynamics of laboratory markers reflecting cytokine overproduction in macrophage activation syndrome complicated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 248. 109270. 2023
 8. Kikuchi J, Hanaoka H, Saito S, Oshige T, Hiramoto K, Takeuchi T, Kaneko Y. Deep remission within 12 months prevents renal flare and damage accrual in C12F12 lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. Jul;41(7): 1500-1506. 2023
 9. Kikuchi J, Kondo Y, Kojima S, Kasai S, Sakai Y, Takeshita M, Hiramoto K, Saito S, Fukui H, Hanaoka H, Suzuki K, Kaneko Y. Risk of disease flares after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2024 Jan 8. 2024
 10. Nakajima T, Doi H, Watanabe R, Murata K, Takase Y, Inaba R, Itaya T, Iwasaki T, Shirakashi M, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Onishi A, Yoshifuji H, Tanaka M, Ito H, Hashimoto M, Ohmura K, Morinobu A. Factors associated with osteoporosis and fractures in patients with systemic lupus erythematosus: Kyoto Lupus Cohort. *Mod Rheumatol*. 34(1). 113-121. 2023
 11. Naveen R, Nikiphorou E, Joshi M, Sen P, Lindblom J, Agarwal V, Lilleker JB, Tan AL, Salim B, Ziade N, Velikova T, Edgar Gracia-Ramos A, Kuwana M, Day J, Makol A, Distler O, Chinoy H, Trabocco LS, Kusumo Wibowo SA, Zamora Tehozol EA, Serrano JR, La Torre IG; COVAD Study Group, Aggarwal R, Gupta L, Agarwal V, and Parodis I. Safety and tolerance of vaccines against SARS-CoV-2 infection in systemic lupus erythematosus: results from the COVAD study. *Rheumatology (Oxford)*. 62(7) . 2453-2463. 2023
 12. Sayuri Yamashita, Yasuhiro Katsumata, Naoko Konda, Rangi Kandane-Rathnayake, Eric F Morand, Masayoshi Harigai. Comparisons between US norm-based two-component and Japanese norm-based three-component SF-36 summary scores in systemic lupus erythematosus patients. *Modern Rheumatology*. 33(3). 517-524. 2023
 13. Shimizu M, Nishimura K, Iwata N, Yasumi T, Umebayashi H, Nakagishi Y, Okura Y, Okamoto N, Kinjo N, Mizuta M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Kubota T, Mouri M, Kaneko U, Mori M. Treatment for macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Int J Rheum Dis*. 26(5). 938-945. 2023
 14. Tanaka Y, Atsumi T, Okada M, Miyamura T, Ishii T, Nishiyama S, Matsumura R, Hayashi N, Abreu G, Tummala R, Morand EF, Takeuchi T. The efficacy and safety of anifrolumab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: TULIP-2 subanalysis. *Mod Rheumatol*. 33(1). 134-144. 2023
 15. Tanaka Y, Nakayamada S, Yamaoka K, Ohmura K, Yasuda S. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: a retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 33. 145-153. 2023
 16. Yamada H, Haraguchi A, Tsuru T, Kondo M, Sagawa F, Niino H, Nakashima Y. Low avidity observed for anti-citrullinated peptide antibody is not a general phenomenon for autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 82(12). 1637-1638. 2023
 17. Yamato M, Shirai T, Ishii Y, Sato H, Ishii T, Fujii H. Impact of subcutaneous belimumab on disease activity, patient satisfaction, and metabolic profile in long-lasting systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 43(3). 1023-1035. 2024
 18. Yamazaki S, Izawa K, Matsushita M, Moriichi A, Kishida D, Yoshifuji H, Yamaji K, Nishikomori R, Mori M, Miyamae T.

Promoting awareness of terminology related to unmet medical needs in context of rheumatic diseases in Japan: a systematic review for evaluating unmet medical needs. Rheumatol Int. 43(11). 2021-2030. 2023

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

2. なし

3. 実用新案登録

なし

4. その他

なし

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

多発性筋炎・皮膚筋炎に関する研究

研究分担者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
	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 臨床教授
	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学分野 准教授
	小林 一郎	北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 客員教授
	神人 正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
	杉江 和馬	奈良県立医科大学脳神経内科 教授
	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 助教
	西野 一三	国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部 部長
	室 慶直	名古屋大学医学部附属病院皮膚科 診療教授
	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 教授
研究協力者	秋岡 親司	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 准教授
	植田 郁子	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 特任講師 (常勤)
	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 助教
	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 教授
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 教授 (特命)
	岸 崇之	東京女子医科大学小児科 講師
	木村 直樹	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 講師
	幸原 伸夫	神戸市立医療センター脳神経内科 参事
	小林 法元	信州大学医学部小児医学教室 特任准教授
	駒形 嘉紀	杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 教授
	佐藤 慎二	東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 教授
	佐藤 亮太	山口大学医学部附属病院脳神経内科 助教
	富満 弘之	JA とりで総合医療センター脳神経内科 院長
	山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授
	山下 雄太	名古屋大学医学部附属病院皮膚科 医員

研究要旨

厚生労働省本研究班において過去に作成した多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) の診断基準と治療ガイドラインについて、国内外の状況や最新の医学的知見を踏まえて改訂する。2020年に公開した小児と成人を統合した新しい診断基準と診療ガイドライン (暫定版) を基として、不十分であった診断領域についての内容をさらに充実させ、診断から治療までを包括的に含めた完全版のガイドラインを作成する。完全版のガイドラインはPM/DM診療ガイドライン2024年版 (予定) として刊行予定である。

またPM/DMは特発性炎症性筋疾患 (IIM) に含まれるが、近年の新たな研究結果により海外においてIIMの細分類が進んでいる。本邦においてPM/DMとして難病申請されている患者群は、実際には抗ARS抗体症候群 (抗合成酵素症候群)、免疫介在性壊死性ミオパチー (immune mediated necrotizing myopathy; IMNM) と診断される例も本診断基準を満たせば本疾患に含められ、いわば不均一な患者集団であることが推測される。そこで、PM/DMとして難病申請されている患者の実態を把握し、最近の海外の動向にあわせて本邦のPM/DM診断基準をどのように改善していくべきなのかを検討する。

A. 研究目的

多発性筋炎（polymyositis：PM）および皮膚筋炎（dermatomyositis：DM）は、皮膚および筋の炎症性変化を主徴とする自己免疫疾患で、指定難病の一つに含まれている。PM/DMは、希少疾患であるため、本症の診療に習熟していない医師も多いことに加えて、本症はheterogenousな疾患であり、多様な病像を呈し、多診療科にわたる横断的な診療が必要であること、さらには根治的療法がいまだ確立していないことから、その診断および治療にはしばしば困難をとまなうため、標準化された指針が必要である。本研究班において過去に治療ガイドラインを作成した。しかしながら、これらの領域にはめざましい進歩があり、疾患概念、診断、治療などに新しい知見が数多く報告されてきている。

PM/DMの診療の標準化、医療の質の向上、患者のQOLの改善を目指すために、治療ガイドラインの改訂を行い、2020年度に「暫定版」として完成し、本研究班のウェブサイト上に公開している。この「暫定版」では、治療に関する領域に比較して、主に診断に関する領域については総論においてカバーしてはいるものの、個別のクリニカルクエスション（CQ）が不足していた。そこで本症に対して診断から治療までCQを漏れなく扱う「完全版」のガイドライン作成し、公開を予定している。

またPM/DMは特発性炎症性筋疾患（IIM）に含まれるが、近年の新たな研究結果により海外においてIIMの細分類が進んでいる。本邦において2020年にPM/DM診断基準が改訂され、PM、DMおよびADM、JDM、若年性多発性筋炎（Juvenile PM; JPM）に関する診断項目が示されている。しかしながら、PM/DMの診断で難病申請される患者群の中には、抗ARS抗体症候群（抗合成酵素症候群）、免疫介在性壊死性ミオパチー（immune mediated necrotizing myopathy; IMNM）と診断される例も本診断基準を満たせば、本疾患に含まれており、PM/DMとして難病申請される。したがってPM/DMとして難病申請されている患者群は、いわば不均一な患者集団であると推測される。以前はこれらの患者は皮膚症状があればDM、皮膚症状がなければPMと診断していたが、最

近の研究により、PMと診断されていた患者の多くが抗合成酵素抗体症候群やIMNMであると考えられており、PMと診断される症例自体がかなり少なくなり、PMという疾患概念自体の見直しが必要であることが指摘されている。そこで本邦におけるPM/DMとして難病申請されている患者の実態を把握し、最近の海外の動向にあわせて本邦のPM/DM診断基準をどのように改善していくべきなのかを検討する必要がある。

B. 研究方法

PM/DM診療ガイドラインについては、前PM/DM分科会研究班において、暫定版に含まれるシステマティックレビューを行うCQはそのまま残しながら、新しいエビデンスを検索して、アップデートを行った。また診療に重要なCQに含められていなかった内容で、新たに作成すべきものを、脳神経内科、膠原病・リウマチ内科、小児科、皮膚科のそれぞれの領域で討議してあらかじめリストアップした上で、分科会全体で議論を行い、取捨選択を行った。これらに関して、日本医学図書館協会の協力を得て、PubMed、Cochrane Libraryをデータベースとした2020年暫定版以降の2018年～2021年3月の文献検索を行ったうえで、システマティックレビューを行い推奨文・解説文の改訂を行った。システマティックレビューを行ったCQおよび診療に重要なCQについて、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。診療ガイドラインの草案の作成は完了しており、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に依頼し、パブリックコメントを回収した。これらのコメントに対する対応を検討の上、今後学会承認を得てPM/DM診療ガイドライン（2024年版）として刊行予定である。

またPM/DMとして難病指定されている患者の実態調査については、「多施設共同研究によるPM/DMとして難病申請されている患者の実態把握」として倫理審査委員会に諮り承認を得る。承認が得られたのち、国内の多施設において、2021年1月1日～2023年12月31日にPM/DMとして新規に難病申請した患者を後ろ向きに、診断名、診断基準内の項目で満たしている項目、自己抗体などの臨床情報を収集し解析する。

(倫理面への配慮)
特記すべきことなし。

C. 研究結果

暫定版からある CQ は主に治療に関連しており、完全版では診断に関わる項目（検査・鑑別診断・症状、予後）を主に追加した。既存の回答文のクリティカルレビューによる改訂、および新規クリニカルクエスチョンに対する回答文の作成とそのクリティカルレビューを行い、草案が完成した。また適宜小児に関連する新たな知見を追加した。分科会内で合意度に対する投票を行った上で、班全体での議論を行い決定した。各学会での承認などの手続きを経て、2024 年版としての完成を目指している。

難病指定患者の実態調査をどのように行うかを、具体的な調査方法や調査内容について議論をすすめた。多施設共同研究としての研究計画書の作成を開始しており、今後大阪大学倫理審査委員会に諮り承認を得る予定である（資料 1）。

D. 考 察

2020年に改訂・公開したPM/DMの診療ガイドラインは「暫定版」ではあったが、今回の改訂は大幅にCQ数も増加し、診断から治療まで漏れなく扱うことによって、より充実した内容となるため、本症に関わる医療従事者にとって、より利便性の高いガイドラインとなることが期待できる。一方で、PM/DMという希少疾患においては質の高いエビデンスが決定的に不足していることは変わらず、今後本邦においては本研究班を中心に難病プラットフォームなども通じてエビデンスの創出に向けて努力していく必要があると考えられた。

PM/DM として難病指定されている患者の実態調査を行うことにより得られる結果は、海外の最近の動向にあわせて、今後本邦の PM/DM 診断基準をどのように改善していくべきなのかという方向性を検討するために重要な資料となりうることが期待される。

E. 結 論

PM/DM の「完全版」ガイドラインの原案が完成した。種々の手続きを経て、PMDM 診療ガイドライン（2024 年版）として刊行予定である。

多施設共同により PM/DM として難病指定されて

いる患者の実態調査を行い、海外の最近の動向にあわせて本邦の PM/DM 診断基準をどのように改善していくべきなのかという今後の方向性を検討する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto M. A combination of autoantibodies predicts the fate of cancer-associated dermatomyositis. Arthritis Rheumatol 2023.
2. Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S et al. Muscle pathology of antisynthetase syndrome according to antibody subtypes. Brain Pathol 2023:e13155.
3. Ueda-Hayakawa I, Tonomura K, Maekawa A, Kaneda E, Arase N, Fujimoto M. Age distribution and prevalence in different age groups of four myositis-specific autoantibodies, including anti-ARS, anti-MDA5, anti-Mi-2, and anti-TIF1γ antibodies. J Dermatol 2023.
4. Ueda-Hayakawa I, Maekawa A, Tonomura K, Kaneda E, Yamazaki Y, Arase N, Fujimoto M. Association between periungual changes and myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol 2024 in press
5. Connolly CM, Gupta L, Fujimoto M, Machado PM, Paik JJ. [Idiopathic inflammatory myopathies: current insights and future frontiers.](#) Lancet Rheumatol. 2024

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

5. 特許取得

特になし。

6. 実用新案登録

特になし。

7. その他

特になし。

課題名：多施設共同による多発性筋炎/皮膚筋炎として難病申請されている
患者の実態把握

研究実施計画書（案）

0 概要

項目	内容
目的	本邦における多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）として難病申請されている患者の実態を明らかにする。
対象	国内の PM/DM の診療拠点である多施設において、2021 年 1 月 1 日～2023 年 12 月 31 日に PM/DM として新規に難病申請した患者
予定参加者数	約 200 例
研究概要	国内の多施設において、該当患者を後ろ向きに、診断名、診断基準内の項目で満たしている項目、自己抗体などの臨床情報を収集する
実施予定期間	研究機関の長の許可日～ 2029 年 3 月 31 日

1 研究の実施体制

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室 藤本 学

研究分担者

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室 植田 郁子

解析責任者

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室 藤本 学

共同研究機関及び研究責任者

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 川口 鎮司

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 五野 貴久

北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 小林 一郎

和歌山県立医科大学医学部皮膚科 神人 正寿

奈良県立医科大学脳神経内科 杉江 和馬

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 笹井（中嶋）蘭

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部 西野 一三

名古屋大学医学部附属病院皮膚科 室 慶直

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 保田 晋助

京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 秋岡 親司

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 梅澤 夏佳

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学 沖山 奈緒子
山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 神田 隆
東京女子医科大学医学部小児科学 岸 崇之
東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 木村 直樹
神戸市立医療センター脳神経内科 幸原 伸夫
信州大学医学部小児医学教室 小林 法元
杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 駒形 嘉紀
東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 佐藤 慎二
山口大学医学部附属病院脳神経内科 佐藤 亮太
JA とりで総合医療センター神経内科 富満 弘之
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 山口 由衣
名古屋大学医学部附属病院皮膚科 山下 雄太

2 研究の目的及び意義

国内の PM/DM の診療拠点である多施設において、PM/DM として難病申請されている患者の実態を明らかにする。

3 背景(研究の科学的合理性の根拠)

筋炎は自己組織に対して過剰な免疫応答が生じる結果、筋肉、皮膚、関節、肺などに炎症を来す膠原病の一種である。

2017 年に EULAR/ACR の国際分類基準が報告され、特発性炎症性筋疾患 (Idiopathic inflammatory myopathy; IIM) は PM、皮膚筋炎 DM、無筋症性皮膚筋炎 (Amyopathic DM; ADM)、封入体筋炎 (Inclusion body myositis; IBM)、若年性皮膚筋炎 (Juvenile DM; JDM)、JDM 以外の若年性筋炎の 6 つに分類された。さらに IIM の中で免疫介在性壊死性ミオパチー (Immune mediated necrotizing myopathy; IMNM) や抗合成酵素抗体症候群 (Anti-synthetase syndrome; ASS) が病態の異なる一群として認識されている。

一方、本邦においては 2020 年に PM/DM 診断基準が改訂され、PM、DM および ADM、JDM、若年性多発性筋炎 (Juvenile PM; JPM) に関する診断項目が示されているが、抗 ARS 抗体症候群 (抗合成酵素症候群)、免疫介在性壊死性ミオパチーと診断される例も、本診断基準を満たせば本疾患に含められ、PM/DM として難病申請されている。したがって PM/DM として難病申請されている患者群は、PM/DM 以外に IIM に含まれるが、実際には PM/DM 以外の患者を含む、いわば不均一な患者集団である。また以前はこれらの患者は皮膚症状があれば DM、皮膚症状がなければ PM と診断していたが、最近の研究により、PM という疾患概念自体の見直しが必要であることが指摘されており、近年では PM と診断される症例自体がかなり少なくなっている。

本邦における PM/DM として難病申請されている患者の実態を把握することにより、海

外の最近の動向にあわせて、本邦の PM/DM 診断基準をどのように改善していくべきなのかという今後の方向性を検討する。

4 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

後ろ向き観察研究

国内の PM/DM の診療拠点である多施設において、2021 年 1 月 1 日～2023 年 12 月 31 日に PM/DM として新規に難病申請した患者を対象とする。

(2) 方法

本研究は厚生労働省の難治性疾患政策研究事業「自己免疫性疾患に関する研究」分科会である PMDM 班の分担研究として、研究分担者の所属施設で行う多施設共同研究である。

1. PM/DM として新規に難病申請した患者を対象とし、一次調査（患者数の把握、臨床診断名、筋炎関連自己抗体）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成される。

2. 観察・測定項目とその実施方法（スケジュールも含む）

①患者背景：診断時年齢、現在の年齢、性別

②診断

臨床診断名（DM、CADM、PM、ASyS、IMNM、IBM、オーバーラップ症候群、JDM、JPM、JDM または JPM 以外の筋炎、その他）

③臨床症状の有無（診断時もしくは最重症時）

全身炎症所見（発熱）

皮膚症状（ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、ゴットロン丘疹、掌の丘疹、メカニックスハンド、V徴候、ショール徴候、四肢伸側の紅斑、脱毛、多形皮膚萎縮、爪上皮出血点、爪囲紅斑、皮膚潰瘍、脂肪織炎、レイノー現象）

筋症状（上下肢筋力低下、嚥下障害、筋肉の自発痛、把握痛）

関節症状（関節炎又は関節痛）

間質性肺疾患（筋症状出現時期との比較、発症形式）

悪性腫瘍（悪性腫瘍の種類）

筋炎以外の膠原病の合併

④検査所見（診断時もしくは最重症時）

筋炎関連自己抗体（抗Jo-1抗体、抗ARS抗体、抗MDA5抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF1- γ 抗体、抗NXP-2抗体、抗SAE抗体、抗SRP抗体、抗HMGR抗体）および測定方法

血液検査（CRP、赤沈、CK、アルドラーゼ、ミオグロビン、AST、ALT、LDH、KL-6、SP-D、LDH）

皮膚生検（角質増加、表皮萎縮、基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、組織学的色素失調、血管周囲性の炎症細胞浸潤、真皮の浮腫、ムチン沈着、脂肪織炎あるいは脂

肪変性、石灰沈着)

筋生検で筋炎の病理所見の有無(筋内鞘(endomysium)における筋線維侵入を伴わない筋線維周囲の単核球浸潤、筋周鞘(perimysium)または血管周囲の単核球浸潤、筋束辺縁部萎縮、縁取り空胞、

MHC-I/MHC-II/p62/TDP43/MAC/MxA/MHCn/CD8/CD3/CD4/CD20/CD68の染色による評価結果、筋線維膜に補体沈着(MAC、C5b-9)の発現)

⑤画像所見(診断時もしくは最重症時)の有無

針筋電図で筋炎を示す変化の有無

MRIで筋炎の所見の有無

間質性肺炎の有無、およびその重症度、急速進行性/亜急性/慢性

悪性腫瘍の有無、癌腫

⑥既治療 ステロイド、ステロイド最大投与量、ステロイドパルス、免疫抑制剤およびその種類(IVCY、Tac、MMFなど) リツキシマブ、トシリズマブ、JAK阻害薬、HCQ、IVIG

⑦転帰 死亡/生存

これらの観察測定項目は、診療のために得られた既存情報であり、当該研究のためではない。

実施スケジュールとしては、まず一次調査において、患者数、臨床診断名、筋炎関連自己抗体(抗Jo-1抗体、抗ARS抗体、抗MDA5抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF1- γ 抗体、抗NXP-2抗体、抗SAE抗体、抗SRP抗体、抗HMGR抗体)とその測定方法について回収する。つづいて二次調査では個々の症例における臨床像の把握のため、臨床症状、各種検査所見、画像所見、既治療、転帰の情報を回収する。

(3) 情報の提供の有無

大阪大学皮膚科のデータ管理者は各共同研究施設より既存情報の提供を受ける。

4.1 研究デザイン

該当なし。

4.2 対象(研究対象者の選定方針)

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- ① 年齢：不問。
- ② 性別：不問。
- ③ 入院/外来：不問。

- ④ 国内のPM/DMの診療拠点である多施設において、2021年1月1日～2023年12月31日にPM/DMとして新規に難病申請した患者を対象とする。

【除外基準】

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- ① 研究責任者または研究分担者が研究対象者として不適当と判断した患者。
- ② 本研究への患者登録拒否を申し出た患者。
- ③ 既に他施設や他診療科で登録された患者

予定症例数及びその設定根拠

200例

各施設から5～10例程度の症例に関する情報の回収を予定している。

4.3 観察・調査項目

(1) 観察・測定項目とその実施方法（スケジュールも含む）

①患者背景：診断時年齢、現在の年齢、性別

②診断

臨床診断名（DM、CADM、PM、ASyS、IMNM、IBM、オーバーラップ症候群、JDM、JPM、JDMまたはJPM以外の筋炎、その他）

③臨床症状の有無（診断時もしくは最重症時）

全身炎症所見（発熱）

皮膚症状（ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、ゴットロン丘疹、掌の丘疹、メカニックハンド、V徴候、ショール徴候、四肢伸側の紅斑、脱毛、多形皮膚萎縮、爪上皮出血点、爪囲紅斑、皮膚潰瘍、脂肪織炎、レイノー現象）

筋症状（上下肢筋力低下、嚥下障害、筋肉の自発痛、把握痛）

関節症状（関節炎又は関節痛）

間質性肺疾患（筋症状出現時期との比較、発症形式）

悪性腫瘍（悪性腫瘍の種類）

筋炎以外の膠原病の合併

④検査所見（診断時もしくは最重症時）

筋炎関連自己抗体（抗Jo-1抗体、抗ARS抗体、抗MDA5抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF1- γ 抗体、抗NXP-2抗体、抗SAE抗体、抗SRP抗体、抗HMGR抗体）および測定方法

血液検査（CRP、赤沈、CK、アルドラーゼ、ミオグロビン、AST、ALT、LDH、KL-6、SP-D、LDH）

皮膚生検（角質増加、表皮萎縮、基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、組織学的色素失調、血管周囲性の炎症細胞浸潤、真皮の浮腫、ムチン沈着、脂肪織炎あるいは脂肪変性、石灰沈着）

筋生検で筋炎の病理所見の有無（筋内鞘（endomysium）における筋線維侵入を伴わな

い筋線維周囲の単核球浸潤、筋周鞘（perimysium）または血管周囲の単核球浸潤、筋束辺縁部萎縮、縁取り空胞、

MHC-I/MHC-II/p62/TDP43/MAC/MxA/MHCn/CD8/CD3/CD4/CD20/CD68の染色による評価結果、筋線維膜に補体沈着（MAC、C5b-9）の発現）

⑤画像所見（診断時もしくは最重症時）の有無

針筋電図で筋炎を示す変化の有無

MRIで筋炎の所見の有無

間質性肺炎の有無、およびその重症度、急速進行性/亜急性/慢性

悪性腫瘍の有無、癌腫

⑥既治療 ステロイド、ステロイド最大投与量、ステロイドパルス、免疫抑制剤およびその種類（IVCY、Tac、MMFなど）リツキシマブ、トシリズマブ、JAK阻害薬、HCQ、IVIg

⑦転帰 死亡/生存

これらの観察測定項目は、診療のために得られた既存情報であり、当該研究のためではない。

(2) 情報の提供の有無

大阪大学皮膚科のデータ管理者は各共同研究施設より既存情報の提供を受ける。

4.4 評価項目

主要評価項目 (Primary endpoint)

- ・ 本邦の診断基準項目における陽性頻度
- ・ 海外の分類基準項目における陽性頻度
- ・ 筋炎関連自己抗体の種類
- ・ 臨床診断

副次的評価項目 (Secondary endpoint)

- ・ 臨床的な合併症の頻度や重症度、種類、検査所見

安全性評価項目

本研究は既存の試料や情報を用いた研究のため該当せず

5 研究期間

研究機関の長の許可日 ～ 2029 年 3 月 31 日

6 インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は情報のみの提供を受けること、また個人を識別することができない状態で提供を受けるため、個別的なインフォームド・コンセントを省略する。

本研究は既存情報のみを用いた研究のため、研究の実施について、以下の情報を、研究対象者等に公開して、研究対象者等が参加することを拒否できるようにする。情報の公開は実施施設のホームページにて行う。

- ① 情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ② 利用し、又は提供する情報の項目
- ③ 利用又は提供を開始する予定日
- ④ 情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤ 提供する情報の取得の方法
- ⑥ 提供する情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦ 利用する者の範囲
- ⑧ 情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑨ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑩ ⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法

7 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

該当しないため記載省略

7.1 代諾者等の選定方針

該当しないため記載省略

8 インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当しないため記載省略

9 個人情報等の取扱い(加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)

研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて加工する。研究対象者とその符号（番号）を結びつける表を自機関で作成し、個人情報管理者は外部に漏れないように厳重に保管する。受渡しは、特定の個人を識別することができない状態で取り扱う。

安全管理措置

物理的安全管理（データ管理PCは研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）、技術的安全管理（データ管理PCへのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）、組織的安全管理（個人情報の取扱いの制限と権限を研究責任者と研究分担者に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）を行う。

10 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

予想される利益

本研究は既存の情報を用いた研究であり、研究対象者に経済上の利益はない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

予想される不利益及びそれらを最小化する対策

本研究で行われる検査などは全て日常診療の一環として行われるものである。本研究は既存の試料や情報を用いた研究であり、本研究の対象者となることによる負担やリスクは生じないと考えられる。

予測される副作用/合併症

本研究は既存の情報を用いた研究のため該当せず

11 情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

11.1 情報の保管及び廃棄の方法

研究責任者、研究分担者、データ管理者は、本研究の実施に係る記録（文書及び電子記録）を、本研究結果の最終の公表について報告された日から10年間、漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行い適切に保管する。

保存期間終了後の情報の破棄について紙媒体は細断し焼却する。

11.2 試料・情報の授受に関する記録の作成・保管

11.2.1 「試料・情報の提供に関する記録」を作成する方法

必要事項が記載された「研究計画書」を提供記録とする

11.2.2 「試料・情報の提供に関する記録」を保管する方法

提供元の機関においては、当該試料・情報の提供をした日から3年を経過した日まで

の期間、提供先の機関においては、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間保管する。

12 将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性

将来PM/DM臨床像を明らかにするため、本研究で得られた情報を二次利用する可能性がある。その場合は改めて倫理審査委員会で承認を受けた上で使用する。

13 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・ 本研究の進捗状況
- ・ 研究計画書からの逸脱
- ・ 研究計画書の変更
- ・ 研究終了の報告

14 研究の資金源等

本研究は既存の情報を用いた研究のため、特別な研究資金は発生しない。事務的作業などに費用が発生する場合は、厚生労働科研の研究費を利用して実施する。

15 研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究機関の研究責任者、研究者が本研究に関わる利益相反に関して申告が必要な場合、当該研究者が所属する各研究機関が設けた規程等に基づき、利益相反の管理を行う。

16 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する。公開データベースに登録しない。

17 研究により得られた結果等の取扱い

本人の希望に応じて、口頭、文書にて説明する。

18 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口(遺伝カウンセリングを含む。)

該当しないため記載省略

19 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

該当しないため記載省略

20 侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しないため記載省略

21 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当しないため記載省略

22 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

該当しないため記載省略

23 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

該当しないため記載省略

24 モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

モニタリング

該当しないため記載省略

監査

該当しないため記載省略

25 研究計画書の承認(多機関共同研究の場合)

大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で一括審査を行い、承認を得る。

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

混合性結合組織病（MCTD）に関する研究

○研究分担者

（分科会長）

研究分担者

研究協力者

田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
伊藤 保彦 日本医科大学付属病院 リウマチ膠原病内科 教授
亀田 秀人 東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 教授
桑名 正隆 日本医科大学付属病院 リウマチ膠原病内科 教授
藤井 隆夫 和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学講座 教授
藤尾 圭志 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 教授
室 慶直 古屋大学医学部皮膚科学 診療教授
赤松このみ 藤田医科大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 助教
大村浩一郎 神戸市立医療センター中央市民病院 膠原病・リウマチ内科 部長
小倉 剛久 東邦大学 医学部内科学講座 膠原病学分野 講師
神田友梨恵 産業医科大学病院 膠原病リウマチ内科 修練指導医
白井悠一郎 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 講師
田淵 裕也 京都大学 大学院医学研究科内科学講座 臨床免疫学 医員
土田 優美 大学 医学部 アレルギーリウマチ内科 助教
中山田真吾 産業医科大学 医学部 第1内科学講座 准教授
檜崎 秀彦 日本医科大学 小児科 准教授
長谷川久紀 東京医科歯科大学大学院膠原病リウマチ内科学分野 講師
平田信太郎 広島大学病院 リウマチ・膠原病科 教授
平野 大介 藤田医科大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 講師
深谷 修作 藤田医科大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 准教授
松宮 遼 和歌山県立医科大学 医学部 リウマチ・膠原病科学講座 助教
安岡 秀剛 藤田医科大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 教授
山下 雄太 名古屋大学医学部附属病院 皮膚科 医員

研究要旨

混合性結合組織病（MCTD；指定難病52）は、令和3年度には10009名が登録された代表的な全身性自己免疫疾患の一つである。本分科会では、「混合性結合組織病（MCTD）改定診断基準2019」を策定、Modern Rheumatology（31巻29-33頁，2021年）に公表した。それを基にして、「混合性結合組織病診療ガイドライン2021」を作成して発刊し、2022年4月からMindsガイドラインライブラリにて一般公開された。診断基準、重症度分類と共に、本ガイドラインに関してもさらなる検討の継続を要すると考えられ、難病プラットフォームを活用し、世界に比類を見ない重要な臨床情報の蓄積を目指し、診断基準、重症度分類の改定も含めた将来に向けた基盤づくりを着実に実施することが確認された。また、抗SMN抗体が客観的な重症度バイオマーカーとなるポテンシャルを有しており、多施設研究によって検証することの重要性が指摘された。

A. 研究目的

混合性結合組織病(MCTD; 指定難病 52)は、令和 3 年度には 10009 名が登録された代表的な全身性自己免疫疾患の一つである。本分科会では、「混合性結合組織病(MCTD)改定診断基準 2019」を策定、Modern Rheumatology(31 巻 29-33 頁, 2021 年)に公表した。典型的な MCTD 症例と境界領域症例の検討を基に本疾患の定義、診断基準を再考し、混合性結合組織病の概念、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器障害を冒頭に記載することにより、本疾患の全体像を捕らえやすくした。また、国際的に標準化された GRADE 法に準拠し、エビデンスに基づいた、「混合性結合組織病(MCTD)診療ガイドライン 2021」を発刊し、Minds から公表された。これらの成果をもとに、令和 5-7 年度は渥美達也班長からの指示に従い、1) 難病プラットフォームレジストリーの登録促進、2) 臨床個人調査票・難病プラットフォームレジストリーなどを活用した疫学評価、3) 診療ガイドライン・診断基準の改定、4) 社会啓発活動の推進を、3 カ年計画として進めていくことを主要な目的としている。

B. 研究方法

上記の令和 5-7 年度以降の活動目標を踏まえて、令和 5 年度の混合性結合組織病分科会では、1. 難病プラットフォームによるレジストリーの登録促進、2. 難病プラットフォームや臨床個人調査票を用いた疫学調査の提案、3. 1,2 に基づく重症度分類の改定、4. 1,2 に基づく診療ガイドラインの改定の如何について、5. 1,2 に基づく診断基準の検証について、6. 抗 SMN 抗体など重症度の客観的指標の検討について(多施設研究、AMED 研究)、7. 患者会、学会などを通じた啓発活動、8. その他(医療講演会の案内)を挙げて、活動方針とした。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約

を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行なった。患者の個人情報が所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にした。

C. 研究結果

1. 難病プラットフォームによるレジストリーの登録促進

患者登録をより一層促進し体系的な疫学的調査のデータベース構築を進めていく方針とし、全協力施設に対して新規症例だけでなく、既存診断症例についても登録を進めていくこととした。また、混合性結合組織病診断基準の検証については、難病プラットフォームプロジェクトに参加している他の自己免疫疾患分科会とも連携する必要があり、混合性結合組織病症例に限らず他疾患の症例登録についても推進していく必要性が強調された。

2. 難病プラットフォームや臨床個人調査票を用いた疫学調査の提案

難病プラットフォームを活用した今後の混合性結合組織病分科会活動計画として、難病プラットフォーム調査票で用いている本疾患特有収集項目を活用した疫学的調査、混合性結合組織病の診断基準のみを満たす症例での GWAS 解析、他の自己免疫疾患との比較とそれらを用いた診断基準の検証、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・臨床への意義付けなどに関する検証が挙げられた。一方、難病プラットフォームの症例数増加には時間を要するため、まず臨床個人調査票を利用して改定診断基準のバリデーション、治療内容の評価を進めることとした。また、疾患予後評価に対する疫学的調査が長期間更新されておらず、混合性結合組織病分科会施設での疾患予後調査を検討することとした。

3. 1,2 に基づく重症度分類の改定

4. 1,2 に基づく診療ガイドラインの改定

5. 1,2 に基づく診断基準の検証

新しい診断手引きが発行され 3 年経過するが、エビデンスレベルは低い現状であり改定の如何について検討を要する。しかし、依然エビデンスが少なく、重症度分類・診療ガイドラインいずれも変更点に欠けるため現時点での更新の必要性は低いという意見が多数であった。今後、分科会で予後調査を含めた現状評価を行なった上で改定を検討する方針となった。診断基準の検証については、臨床個人調査票を利用した疫学的評価を行う方針となった。また、現在使用されている臨床個人調査票が旧診断基準・旧重症度分類であり、厚生労働省に更新を依頼する方針となった。また、これらが更新されるまでは実態調査もできず、改訂作業に入る意義が制約されるとされた。

6. 抗 SMN 抗体など重症度の客観的指標の検討

混合性結合組織病の死因の約 60%を肺動脈性肺高血圧症、呼吸不全、心不全など心肺障害が占め、本疾患の重症度と予後を規定する病態である。産業医科大学第 1 内科講座では、抗 SMN complex 抗体が重症度の客観的指標となる可能性を示した。SMN (Survival of motor neuron) は脊髄性筋萎縮症の原因遺伝子で、抗 SMN 抗体は抗 U1RNP 抗体としばしば併存し、混合性結合組織病に特異性が高い。また、抗 SMN 抗体は肺高血圧症や間質性肺疾患などの臓器障害や死亡と有意な関連性が示された。以上より、抗 SMN 抗体は重症度の客観的指標としてのポテンシャルを有するが、検討症例数を増やして検証する必要がある。そこで、混合性結合組織病分科会において、試料提供については本症例のバイオレポジトリを有する施設より必要な手順を踏んだ上で、保管血清検体・臨床情報を提供し、多施設共同研究を進める方針となった。また現在免疫沈降法での測定を行なっているが、臨床への応用にあたり ELISA 測定方法の構築を検討しており、技術開発について企業と連携し検討を進める方針となった。

7. 患者会、学会などを通じた啓発活動

8. その他(医療講演会の案内)

令和 3-4 年には自己免疫疾患研究班全体で Web を

通じた市民公開の医療講演会を実施した。令和 5 年度も、混合性結合組織病分科会からは、田中良哉、亀田秀人、桑名正隆の 3 名が本疾患について講演を行った。一方、自己免疫研究班の HP の充実とともに、患者が最も見るとされる難病情報センターの HP の改定が急務である。

D. 考察

難病プラットフォーム登録患者の対象は新規混合性結合組織病診断例から開始するが、難病申請を取得していない軽症例も積極的に登録し、将来的に診断基準への反映も検討される旨が提案された。診断基準の検証については、本プロジェクトに参加している他の自己免疫疾患分科会とも連携する必要があるとあり、現段階では自己免疫班に参加していない強皮症分科会の参加も促す必要がある点が指摘された。一方、難病プラットフォームを活用した今後の研究計画については、第 1 に、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器所見、混合所見の発生率などの疫学的調査、本疾患診断基準のみを満たす症例での GWAS 解析、全身性エリテマトーデス/全身性強皮症/特発性炎症性筋疾患などの他疾患との比較とそれらを用いた診断基準の検証、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・臨床への意義付けが必要であるとした。第 2 に、着実に経過を追って記載することにより、各症例における病態の変化、小児期から成人期への移行期医療の検討が可能となり、有意義な研究につながることも確認された。第 3 に、分科会から登録を開始し、自己免疫班、さらに全国の機関施設へと広げていくことで、世界に比類を見ない臨床情報が蓄積するはずであり、将来に向けた基盤づくりを実施することが確認された。そのためにも、本分科会の難病プラットフォーム登録可能施設の増加、さらに他疾患との連携も広げていくことを検討した。

一方、混合性結合組織病の主死因は肺動脈性肺高血圧症、呼吸不全、心不全など心肺系の死因が全体の 60%を占め、本疾患の生命予後を規定するため積極的な治療介入を要する。これらを伴なえば、重症度が高くなく、予後が比較的良い症例も少なくない。本分科会

では、重症度分類を公表しているが、エビデンスに基づいた改訂を検討中である。混合性結合組織病の約40%に特徴的に検出される抗SMN抗体陽性者の約80%は、肺動脈性肺高血圧症や間質性肺疾患を併発する重症例に該当し、生命予後が悪いことを報告してきた。測定方法を確立し、本分科会に属する多施設、多数症例で検討することによって、客観的な重症度バイオマーカーとなるポテンシャルを有しており、精力的な研究が待たれる。

E. 結論

本分科会で策定した「混合性結合組織病2019改定診断基準」を基にして、「混合性結合組織病診療ガイドライン2021」を作成して発刊し、2022年4月からMindsガイドラインライブラリにて一般公開された。診断基準、重症度分類と共に、本ガイドラインに関してもさらなる検討の継続を要すると考えられ、難病プラットフォームを活用し、世界に比類を見ない重要な臨床情報の蓄積を目指し、将来に向けた基盤づくりを着実に実施することが確認された。また、抗SMN抗体が客観的な重症度バイオマーカーとなるポテンシャルを有しており、多施設研究によって検証することの重要性が指摘された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 田中良哉. 混合性結合組織病MCTD診療ガイドライン2021. 田中良哉編. 南山堂 東京. 2021. pp1-64
2. 室 慶直. 混合性結合組織病. 高橋健造、佐伯秀久編. 皮膚疾患最新の治療2021-2022. 南江堂 東京. 2021. 102-104
3. 田中良哉. 混合性結合組織病(MCTD)診療ガイドライン2021が完成. 薬局. 72: 3530-3536, 2021
4. 平田信太郎. 混合性結合組織病の分類基準と診

療ガイドライン. リウマチ科. 66: 223-228, 2021

5. 田中良哉. MCTDの疾患概念、疫学. リウマチ科 (2022) 67, 647-652
6. 田中良哉. MCTDの疾患概念. 日本臨床 (2023) 81, 330-333
7. 中山田真吾、田中良哉. MCTDの疫学、予後. 日本臨床 (2023) 81, 339-342
8. 宮川一平、田中良哉. MCTDの特徴的な臨床症候、共通する症候. 日本臨床 (2023) 81, 377-382
9. 久保智史、田中良哉. MCTDに有用な臨床検査、生理機能検査. 日本臨床 (2023) 81, 383-387
10. 亀田秀人. 膠原病の早期診断. 日本内科学会雑誌. 111(9), 1869-1873, 2022
11. 亀田秀人. 免疫・炎症疾患の分子標的薬の概要. 日本医師会雑誌. 151(8), 1398-1399, 2022
12. 亀田秀人, 小倉剛久. MCTDにおける全身性エリテマトーデス様所見の特徴と治療. 日本臨床. 81(3), 395-398, 2023
13. 藤井 隆夫. 混合性結合組織病. 日本医事新報. 5157, 46-47, 2023
14. 藤井 隆夫、松宮遼. MCTDに伴う無菌性髄膜炎と三叉神経障害の診断と治療. 日本臨床. 81(3), 416-421. 2023
15. 松宮 遼、藤井 隆夫. MCTDの三叉神経障害と無菌性髄膜炎. リウマチ科. 67(6), 679-685, 2022
16. 檜崎 秀彦、伊藤 保彦. 混合性結合組織病(MCTD)診療のupdate 小児のMCTD. リウマチ科 (0915-227X)67 巻6号 Page701-706(2022.06)
17. 檜崎 秀彦、伊藤 保彦. 特集:混合結合組織病(MCTD)-診断と治療の最近の考え方 IV.特論 小児のMCTDの特徴と治療. 日本臨床 第81巻3号 Page 429-435 (2023.03)
18. Kusaka K, Nakano K, Iwata S, Kubo S, Nishida T, Tanaka Y. Two patients with mixed connective tissue disease complicated by pulmonary arterial hypertension showing contrasting responses to pulmonary vasodilators. Mod Rheumatol Case Reports (2020) 4, 253-261
19. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, Kameda H, Muro Y,

- Fujio K, Itoh Y, Yasuoka H, Fukaya S, Ashihara K, Hirano D, Ohmura K, Tabuchi Y, Hasegawa H, Matsumiya R, Shirai Y, Ogura T, Tsuchida Y, Ogawa-Momohara M, Narazaki G, Inoue Y, Miyagawa I, Nakano K, Hirata S, Mori M. 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*. 31: 29–33, 2021
20. Ishikawa Y, Nakano K, Tokutsu K, Miyata H, Fujino Y, Matsuda S, Tanaka Y. Estimation of treatment and prognostic factors of pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases. *RMD Open*. 7: e001508, 2021
 21. Kuwana M, Gil-Vila A, and Selva-O'Callaghan A. Roles of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 13: 1759720X211032457, 2021
 22. Inoue Y, Suda T, Kitamura H, Okamoto M, Azuma A, Inase N, Kuwana M, Makino S, Nishioka Y, Ogura T, Takizawa A, Ugai H, Stowasser S, Schenkler-Herceg R, and Takeuchi T. Inoue Y, Suda T, Kitamura H, Okamoto M, Azuma A, Inase N, Kuwana M, Makino S, Nishioka Y, Ogura T, Takizawa A, Ugai H, Stowasser S, Schenkler-Herceg R, and Takeuchi T. Efficacy and safety of nintedanib in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 INBUILD trial *Respir. Med*. 187: 106574, 2021
 23. Ota M, Nagafuchi Y, Hatano H, Ishigaki K, Terao C, Takeshima Y, Yanaoka H, Kobayashi S, Okubo M, Shirai H, Sugimori Y, Maeda J, Nakano M, Yamada S, Yoshida R, Tsuchiya H, Tsuchida Y, Akizuki S, Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T, Yoshida K, Kurosaka D, Okada M, Setoguchi K, Kaneko H, Ban N, Yabuki N, Matsuki K, Mutoh H, Oyama S, Okazaki M, Tsunoda H, Iwasaki Y, Sumitomo S, Shoda H, Kochi Y, Okada Y, Yamamoto K, Okamura T, Fujio K. Dynamic landscape of immune cell-specific gene regulation in immune-mediated diseases. *Cell*. 184: 3006–3021, 2021
 24. Muro Y, Yamano Y, Yoshida K, Oto Y, Nakajima K, Mitsuma T, Kikuchi S, Matsumae A, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Kondoh Y, Katayama M, Todoroki Y, Tanaka Y, Satoh M, Akiyama M. Immune recognition of lysyl-tRNA synthetase and isoleucyl-tRNA synthetase by anti-OJ antibody-positive sera. *J Autoimmun*. 122: 102680, 2021
 25. Ogawa-Momohara M, Muro Y, Akiyama M. Overlap of systemic lupus erythematosus and myositis is rare in anti-Ku antibody-positive patients. *Ann Rheum Dis*. 80: e147, 2021
 26. Ogawa-Momohara M, Muro Y, Akiyama M. Response to: 'Anti-Ku antibodies: important points to consider' by Mahler et al. *Ann Rheum Dis*. 80: e183, 2021
 27. Saito S, Endo Y, Nishio M, Uchiyama A, Uehara A, Toki S, Yasuda M, Ishikawa O, Muro Y, Motegi SI. Anti-polymyositis/Scl antibody-positive overlap syndrome of diffuse cutaneous systemic sclerosis, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus, and antiphospholipid syndrome. *J Dermatol*. 49: 294–298, 2022
 28. Todoroki Y, Kubo S, Nakano K, Miyazaki Y, Ueno M, Satoh-Kanda Y, Kanda R, Miyagawa I, Hanami K, Nakatsuka K, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Nailfold microvascular abnormalities are associated with a higher prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with MCTD. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 61(12):4875–4884
 29. Kusaka K, Nakano K, Fukuyo S, Miyazaki Y, Matsunaga S, Tanaka Y. A case of mixed

connective tissue disease complicated by pulmonary hypertension and ascites after addition of pulmonary vasodilators.. *Mod Rheumatol Case Reports* (2022) 6, 203–208

30. Tabata K, Kaminaka C, Yasutake M, Matsumiya R, Inaba Y, Yamamoto Y, Jinnin M and Fujii T. Forearm porphyrin levels evaluated by digital imaging system are increased in patients with systemic sclerosis compared with patients in pre-clinical stage. *Intractable Rare Dis.Res.* 11, 1–6.2022
31. Inoue Y, Ogura T, Yamashita N, Takenaka S, Ito H, Hirata H, Katagiri T, Takakura Y, Imaizumi C, Mizushina K, Imamura M, Kujime R, Hayashi N, Kameda H. Performance of the revised classification criteria for systemic autoimmune rheumatic diseases and their overlap syndromes. *Intern Med* .61(13), 1947–1952. 2022
32. Yamashita Y, Muro Y, Koizumi H, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Akiyama M. Comment on: Disease evolution in a long-term follow-up of 104 undifferentiated connective tissue disease patients. *Clin Exp Rheumatol*, 41(1), 195–196, 2023
33. Narazaki H, Akioka S, Akutsu Y, Araki M, Fujieda M, Fukuhara D, Hara R, Hashimoto K, Hattori S, Hayashibe R, Imagawa T, Inoue Y, Ishida H, Ito S, Itoh Y, Kawabe T, Kitoh T, Kobayashi I, Matsubayashi T, Miyamae T, Mizuta M, Mori M, Murase A, Nakagishi Y, Nagatani K, Nakano N, Nishimura T, Nozawa T, Okamoto N, Okura Y, Sawada H, Sawanobori E, Sugita Y, Tanabe Y, Tomiita M, Yamaguchi KI, Yasuoka R, Yokoyama K. Epidemiology conduction of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan. *Mod Rheumatol* (in press)

2. 学会発表

1. 亀田秀人. 分子標的療法による免疫介在性炎症性疾患の最新マネジメン. 第 31 回日本医学会総会
2. Kameda H. Recent advances and challenges in the concept and management of overlap syndrome including MCTD. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
3. 亀田秀人. 膠原病におけるグルココルチコイドの副作用と適正使用. 第 38 回日本臨床リウマチ学会
4. Hiroaki Tanaka, Yukinori Okada, Shingo Nakayamada, Yusuke Miyazaki, Kyuto Sonehara, Shinichi Namba, Suguru Honda, Yuya Shirai, Kenichi Yamamoto, Katsunori Ikari, Masayoshi Harigai, KOSHIRO SONOMOTO and Yoshiya Tanaka. Cohort-wide Immuno-phenotype Deconvolute Immunological and Clinical Heterogeneity Across Autoimmune Rheumatic Diseases. 2023 American College of Rheumatology (ACR) Annual Convergence 第 89 回米国リウマチ学会総会. San Diego, USA. 令和 5 年 11 月 10–15 日
5. Shinji Izuka, Toshihiko Komai, Takahiro Itamiya, Mineto Ota, Saeko Yamada, Yasuo Nagafuchi, Hirofumi Shoda, Kosuke Matsuki, Kazuhiko Yamamoto, Tomohisa Okamura, Keishi Fujio. Machine Learning-Based Stratification of Mixed Connective Tissue Disease Using Immunophenotyping Data from Patients with Related Autoimmune Diseases. ACR Convergence 2023
6. Shinji Izuka, Toshihiko Komai, Takahiro Itamiya, Mineto Ota, Saeko Yamada, Yasuo Nagafuchi, Hirofumi Shoda, Kosuke Matsuki, Kazuhiko Yamamoto, Tomohisa Okamura, Keishi Fujio. Immunophenotyping-Based Stratification of Mixed Connective Tissue Disease: Advancing Understanding of Heterogeneity by machine learning models. The 2nd International Symposium of Clinical Immunology

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

8. 特許取得

1. 田中良哉、久保智史、佐藤実

出願番号 : 特願 2023-016268

期日 : 令和 5 年 2 月 6 日

弊所No. : KP0036JP

発明の名称 : 混合性結合組織病の重症度
又は予後を評価する方法

9. 実用新案登録

なし

10. その他

なし

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

シェーグレン症候群に関する研究

研究分担者（分科会長） 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 教授

研究分担者 内野 裕一 慶應義塾大学医学部眼科学教室 専任講師
太田 晶子 埼玉医科大学医学部社会医学 准教授
篠崎 和美 東京女子医科大学・東京女子医科大学八千代医療センター 准教授
高橋 裕樹 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学 教授
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
坪井 洋人 筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学 准教授
富板美奈子 千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 部長
中村 英樹 日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野 教授
花岡 洋成 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 専任講師
正木 康史 金沢医科大学医学部血液免疫内科学 教授
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口腔顎顔面外科学分野 教授

研究協力者 秋月 修治 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科 助教
東 直人 兵庫医科大学糖尿病内分泌・免疫内科 准教授
石丸 直澄 徳島大学大学院口腔分子病態学 教授
小川 法良 浜松医科大学医学部附属病院免疫・リウマチ内科 病院准教授
川野 充弘 金沢医科大学医学部血液免疫内科学 臨床教授
古賀 智裕 長崎大学病院リウマチ・膠原病内科 講師
清水 俊匡 長崎大学病院臨床研究センター 助教
清水 真弓 九州大学病院口腔画像診断科 講師
高木 幸則 長崎大学歯学部歯学科口腔診断・情報科学 准教授
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康管理学講座健康情報 教授
西山 進 倉敷成人病センター診療部リウマチ科 部長
松井 聖 兵庫医科大学糖尿病内分泌・免疫内科 教授
三森 経世 医療法人医仁会武田総合病院 院長

研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、指定難病の一つであるシェーグレン症候群(SS)に焦点を当て、疫学調査、予防因子・予後予測因子の解析、診断基準の検証・改訂、重症度分類の検証・改訂、診療ガイドライン2017年版の検証などを目的としている。本研究成果により、効率的で安全性の高いスタンダード医療が確立でき、普及することにより患者の予後、QOLの改善、医療費の節約化につながると期待される。

渥美班が掲げる7つの項目を念頭におき、SS分科会としての3年間の研究課題として具体的には以下の4項目を進める。それらは1)SS診療ガイドライン改訂、2)SS分類基準改訂、3)臨床調査個人票検討、4)難病プラットフォームによるレジストリ構築、である。今年度は、難病プラットフォームへの症例登録が進み、診療ガイドライン2017年版の改定作業においては推奨文の作成まで進んでいる。また、その過程で、従来の厚労省改定診断基準(1999年)と実地臨床や他の国際分類基準との乖離点もあり、SS分類基準の改定にも着手した。

A. 研究目的

渥美班が研究班全体として掲げる7つの項目、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を念頭におき、シェーグレン症候群(SS) 分科会の3年間の研究課題として具体的には以下の項目を進める。それらは、1. SS 診療ガイドライン改訂、2. SS 分類基準改定、3. 臨床調査個人票検討、4. 難病プラットフォームによるレジストリ構築、を設定している。今年度は、難病プラットフォームへの症例登録を進めると共に、診療ガイドライン 2017 年版の改定作業においては、ガイドライン最終版の承認までを目指している。

B. 研究方法

1. SS 診療ガイドライン改訂：

SS 診療ガイドライン 2017 版は世界初の SS 診療ガイドラインとして高く評価されている。その後、新たな知見が蓄積され、また、患者会が編纂した日本シェーグレン白書 2020 も公表された。これらを加味して、診療ガイドライン改訂を進める。

2. SS 分類基準改定：

本邦では指定難病にも用いられる厚労省改定診断基準(1999年)が普及しているが、その項目には実地臨床との乖離点や他の国際分類基準との乖離点もあり、SS 分類基準の改定(策定)にも着手する。

3. 臨床調査個人票検討：

1. と 2. と連動し、特に 2. と協働して進める。

4. 難病プラットフォームによるレジストリ構築：
難病プラットフォームへの登録を推奨し、レジストリの構築を進める。

(倫理面への配慮)

難病プラットフォームへの倫理申請は、研究代表者 渥美達也教授が「自己免疫疾患における患者レジストリを包含した難病プラットフォーム体制の構築と、それを利活用した長期にわたる全国規模の多施設共同研究」に包括されている。

C. 研究結果

1. SS 診療ガイドライン改訂：

改訂の方針は以下の通りである：

1. 2017 年版に準じ、38 個の CQ に対して、SR レポートの作成、承認を行い、推奨文の作成、推奨の強さの決定を行う。R5 年度末現在、推奨文作成がほぼ終了段階であり、改定に向けて、順調に進捗しているが、当初の計画よりは半年ほど遅延している。

2. 患者会が編纂した日本シェーグレン白書 2020 は詳細なリアルな情報であり、その精度は非常に高い。2017 年版における Minds フィードバックにおいて患者・市民の価値観や意向を反映させるための取り組みについて総評においてコメントされており、この点については日本シェーグレン白書 2020 の内容を、今回の改訂版には盛り込む。

ガイドラインは、臨床所見、検査所見、合併症、小児の SS、治療法、妊娠出産管理に分類され、それぞれの項目の CQ の前後に、BQ やコラムの形式で(おそらく CQ 後のコラムで)、患者白書の内容を盛り込む予定である。また、ガイドラインの最後に、患者白書の内容を活用して、“わが国における SS 診療の実際”(仮)の項を追加する計画である。

2. SS 分類基準改定

1. のガイドライン改定の議論、また、専門医からのコメントで、指定難病にも用いられる厚労省改定診断基準(1999年)項目と実地臨床との乖離点が指摘された(特に指摘されたのは、唾液腺造影：最近はほとんど実施されておらず、超音波検査が主流となりつつあるとローズベンガル試験：最近はほとんど実施されていないであった)。この点も考慮して、SS 分類基準の改定(策定)に着手した。本邦ではフルオレセイン試験が主体であり、まずは今までのデータで、ローズベンガル試験とフルオレセイン試験の精度比較を試みた。森班で集積されたデータ(N=21)における両検査法の一致におけるカッパ係数は 0.7 以上と良好で

あり、兵庫医科大学、筑波大学、長崎大学、九州大学、眼科チーム（篠崎先生に取りまとめを依頼）での集積で計画する。唾液腺超音波検査に関しては、1. SS 診療ガイドライン改訂における超音波検査と MRI 検査の SR を詳細に調査し、そのレビューで対応可能と判断した。それで対応可能であれば、実際の唾液腺造影との精度比較の再評価は不要と考えられる。

3. 臨床調査個人票検討：

1. と 2. と連動し、特に 2. と協働して進める。今年度は臨床調査個人票とは直接の関連はないが、指定難病の重症度基準の改定を提案した。その内容は；ESSDAI 5 点以上 and/or [ESSPRI 5 点以上 and 客観的評価]
シルマー5mm/5min 以下 and/or vBS3 点以上 and/or クソン 2g/2min 以下 1)Saxon テストで 2g/2min 以下、2)Schirmer 試験で 5mm/5min 以下、3)ローズベンガル試験、蛍光色素試験、あるいはリサミンググリーン試験で van Bijsterveld スコア (vBS) が 3 点以上、の 3 項目のうちいずれか 1 項目が陽性)である。
4. 難病プラットフォームによるレジストリ構築：事務局からの情報において、R3 年 5 月から SS 患者の登録が始まり、R5 年度は 38 名の登録であった。

D. 考察

1. SS 診療ガイドライン改訂は、R5 年度末現在、推奨文作成がほぼ終了段階であり、改定に向けて、順調に進捗しているが、当初の計画よりは半年ほど遅延している。その改定においては患者会が編纂した日本シェーグレン白書 2020 の内容を、CQ の前後に BQ やコラムの形式で、また、ガイドラインの最後に、患者白書の内容を活用して、“わが国における SS 診療の実際”（仮）の項を追加する計画である。2. SS 分類基準改定は、唾液腺造影とローズベンガル試験に関しては順調な進捗が考えられるが、それを含めての全体的な

考察を次年度に開始する。3. 臨床調査個人票検討は、1. と 2. と連動し、特に 2. と協働して進める。4. 難病プラットフォームによるレジストリ構築は、更なる登録を進める。

E. 結論

SS 診療ガイドラインの改訂により、効率的で安全性の高いスタンダードな SS 医療が普及し、それにより患者の予後、QOL の改善、医療費の節約化につながることを期待される。今回の診療ガイドラインの改定は、患者会が編纂した日本シェーグレン白書 2020 の内容を盛り込むが、患者のリアルで、かつ、精度が高い情報が入る世界初の SS 診療ガイドラインとなり、世界から高く評価されることが多いに期待出来る。現状の SS 診断基準[厚生省改訂診断基準（1999 年）]は精度が高いが、その項目には実地臨床との乖離点があること、また、2016 ACR/EULAR 分類基準との乖離点があることなど（SS の臨床治験の登録は 2016 ACR/EULAR 分類基準がほとんどである）があり、厚生省改訂診断基準（1999 年）の改定にも着手する。臨床調査個人票検討と難病プラットフォームによるレジストリ構築は、指定難病データベース構築に必須であり、こちらにも更なる進捗を計画する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakamoto M, Araki J, Moriyama M, Miyahara Y, Kawado T, Yano A, Koga R, Aoyagi R, Murakami Y, Kaneko N, Kawano S, Nakamura S. The utility of oral moisture measurement for the diagnosis of Sjögren's syndrome: Its potential application as a diagnostic criterion.

- 2024 in press.
- 2) Shimizu T, Nishihata S, Nakamura H, Takagi Y, Sumi M, Kawakami A. Anti-centromere antibody positivity is an independent variable associated with salivary gland ultrasonography score in Sjögren's syndrome. *Sci Rep*. 2024 Mar 4;14(1):5303.
 - 3) 清水俊匡, 川上 純. 他科はこう診る！耳鼻咽喉科・頭頸部外科の症候. ドライマウス・口腔内アフタ. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 2024年3月
 - 4) Nakamura H, Nagahata K, Amaike H, Kanda M, Takahashi H. Case report: Autoinflammatory manifestations in a patient with Sjögren's disease. 2024 Feb; 27(2): e15083.
 - 5) 清水俊匡, 川上 純. 第XI章 膠原病・類縁疾患 6) シェーグレン症候群. 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2024-2025. P691-695. 2024年2月
 - 6) 中山田真吾, 田中良哉. 膠原病治療における新規治療法の開発. 2024年2月; 288(5): 393-399.
 - 7) 田中良哉. 膠原病・リウマチ性疾患治療の実際と今後の展望. 2024年2月; 32(2): 138-143.
 - 8) Ogata K, Moriyama M, Kawado T, Yoshioka H, Yano A, Matsumura-Kawashima M, Nakamura S, Kawano S. Extracellular vesicles of iPS cells highly capable of producing HGF and TGF- β 1 can attenuate Sjögren's syndrome via innate immunity regulation. 2024 Jan; 113: 110980.
 - 9) Tanaka H, Okada Y, Nakayamada S, Miyazaki Y, Sonehara K, Namba S, Honda S, Shirai Y, Yamamoto K, Kubo S, Ikari K, Harigai M, Sonomoto K, Tanaka Y. Extracting immunological and clinical heterogeneity across autoimmune rheumatic diseases by cohort-wide immunophenotyping. 2024 Jan; 83(2): 242-252.
 - 10) Flores-Chávez A, Brito-Zerón P, Ng WF, Szántó A, Rasmussen A, Priori R, Baldini C, Armagan B, Özkiziltaş B, Praprotnik S, Suzuki Y, Quartuccio L, Hernández-Molina G, Inanc N, Bartoloni E, Rischmueller M, Reis-de Oliveira F, Fernandes Moça Trevisani V, Jurcut C, Nordmark G, Carubbi F, Hofauer B, Valim V, Pasoto SG, Retamozo S, Atzeni F, Fonseca-Aizpuru E, López-Dupla M, Giacomelli R, Nakamura H, Akasbi M, Thompson K, Fanny Horváth I, Farris AD, Simoncelli E, Bombardieri S, Kilic L, Tufan A, Perdan Pirkmajer K, Fujisawa Y, De Vita S, Abacar K, Ramos-Casals M; Sjögren Big Data Consortium. Influence of exposure to climate-related hazards in the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Dec;41(12):2437-2447.
 - 11) Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Ng WF, Fanny Horváth I, Rasmussen A, Priori R, Baldini C, Armagan B, Özkiziltaş B, Praprotnik S, Suzuki Y, Quartuccio L, Hernandez-Molina G, Abacar K, Bartoloni E, Rischmueller M, Reis-de Oliveira F, Fernandes Moça Trevisani V, Jurcut C, Fugmann C, Carubbi F, Hofauer B, Valim V, Pasoto SG, Retamozo S, Atzeni F, Fonseca-Aizpuru E, López-Dupla M, Giacomelli R, Nakamura H, Akasbi M, Thompson K, Szántó A, Farris AD, Villa M, Bombardieri S, Kilic L, Tufan A,

- Perdan Pirkmajer K, Fujisawa Y, de Vita S, Inanc N, Ramos-Casals M; Sjögren Big Data Consortium. Exposure to air pollution as an environmental determinant of how Sjögren's disease is expressed at diagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Dec;41(12):2448-2457.
- 12) 富板美奈子. 小児の自己免疫疾患 up-to-date. アレルギー. 2023 Nov: 72(9): 1113-1119.
- 13) Takagi Y, Katayama I, Eida S, Sasaki M, Shimizu T, Sato S, Hashimoto K, Mori H, Otsuru M, Umeda M, Kumai Y, Toya R, Kawakami A, Sumi M. Three signs to help detect Sjögren's syndrome: incidental findings on MRI and CT. *J Clin Med*. 2023 Oct; 12(20):6487.
- 14) Horai Y, Shimizu T, Umeda M, Nishihata SY, Nakamura H, Kawakami A. Current Views on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets in Sjögren's Syndrome: A Review from the Perspective of Viral Infections, Toll-like Receptors, and Long-Noncoding RNAs. *J Clin Med*. 2023 Sep 10;12(18):5873.
- 15) Nakamura H, Tanikawa Y, Nishihara M, Tsukamoto M, Nagasawa Y, Akiya K, Natori N, Kitamura N, Takayama T, Nakajima H. Aseptic meningitis followed by mononeuritis multiplex in a patient with primary Sjögren's syndrome. *J Int Med Res*. 2023 Aug;51(8):3000605231189121.
- 16) 内野裕一. ドライアイにおけるグライコカリックスの破綻について. *Glycoforum*. 26(3): A15. 2023 Aug
- 17) Narazaki H, Akioka S, Akutsu Y, Araki M, Fujieda M, Fukuhara D, Hara R, Hashimoto K, Hattori S, Hayashibe R, Imagawa T, Inoue Y, Ishida H, Ito S, Itoh Y, Kawabe T, Kitoh T, Kobayashi I, Matsubayashi T, Miyamae T, Mizuta M, Mori M, Murase A, Nakagishi Y, Nagatani K, Nakano N, Nishimura T, Nozawa T, Okamoto N, Okura Y, Sawada H, Sawanobori E, Sugita Y, Tanabe Y, Tomiita M, Yamaguchi KI, Yasuoka R, Yokoyama K. Epidemiology and conduction of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan. *Mod Rheumatol*. 2023 Aug;33(5):1021-1029.
- 18) Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Horváth IF, Rasmussen A, Li X, Olsson P, Vissink A, Priori R, Armagan B, Hernandez-Molina G, Praprotnik S, Quartuccio L, Inanc N, Özkızıltaş B, Bartoloni E, Sebastian A, Romão VC, Solans R, Pasoto SG, Rischmueller M, Galisteo C, Suzuki Y, Trevisani VFM, Fugmann C, González-García A, Carubbi F, Jurcut C, Shimizu T, Retamozo S, Atzeni F, Hofauer B, Melchor-Díaz S, Gheita T, López-Dupla M, Fonseca-Aizpuru E, Giacomelli R, Vázquez M, Consani S, Akasbi M, Nakamura H, Szántó A, Farris AD, Wang L, Mandl T, Gattamelata A, Kilic L, Pirkmajer KP, Abacar K, Tufan A, de Vita S, Bootsma H, Ramos-Casals M; Sjögren Big Data Consortium. Mortality risk factors in primary Sjögren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023 Jul 4:61:102062.
- 19) Allard-Chamard H, Kaneko N, Bertocchi

- A, Sun N, Boucau J, Kuo HH, Farmer JR, Perugino C, Mahajan VS, Murphy SJH, Premo K, Diefenbach T, Ghebremichael M, Yuen G, Kotta A, Akman Z, Lichterfeld M, Walker BD, Yu XG, Moriyama M, Maehara T, Nakamura S, Stone JH, Padera RF, Pillai S. Extrafollicular IgD-CD27-CXCR5-CD11c- DN3 B cells infiltrate inflamed tissues in autoimmune fibrosis and in severe COVID-19. *Cell Rep*. 2023 Jun; 46(6): 112630.
- 20) Nishihata SY, Shimizu T, Umeda M, Furukawa K, Ohyama K, Kawakami A, Nakamura H. The Toll-like Receptor 7-Mediated Ro52 Antigen-Presenting Pathway in the Salivary Gland Epithelial Cells of Sjögren's Syndrome. *J Clin Med*. 2023 Jun 30;12(13):4423.
- 21) Uchino Y, Uchino M, Mizuno M, Shigeno Y, Furihata K, Shimazaki J. Morphological alterations in corneal nerves of patients with dry eye and associated biomarkers. *Exp Eye Res*. 2023 May; 230:109438.
- 22) Masaki Y, Ueda Y, Yanagisawa H, Sakai T, Yamada K. Castleman disease, TAFRO syndrome and related disorders. *J Health Commun*. 2023 Apr; 8(2).
- 23) 清水俊匡, 川上 純. 特集/シェーグレン症候群の最新の病態理解と治療 1. シェーグレン症候群の診療ガイドライン. *リウマチ科*. 69(4): 369-376. 2023 年 4 月
- 24) 内野裕一, 難波 広幸, 福岡 詩麻, 三間 由美子. ジクアス LX 点眼液 3%登場によりドライアイ治療はどう変わるか? *Frontiers in Dry Eye: 涙液から見たオキュラーサーフェス*. 18(1): 8-14. 2023 Apr
- ## 2. 学会発表
- 1) 加藤大吾, 井上祐三朗, 佐藤義剛, 光永可奈子, 富板美奈子. 自己炎症性乳児期発症腸炎 (AIFEC) で発症したマクロファージ活性化症候群 (MAS) 関連バリエーションをもつ NLRC4 異常症の一例. 第 7 回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会. 2024/3/22~3/24. 東京都.
- 2) 高橋知子, 望月孝史, 渡邊直人, 山田和徳, 正木康史. IgG4 関連疾患における FDG PET/CT 所見の検討. 日本核医学会第 97 回中部地方会. 2024/2/17~2/18. 名古屋市.
- 3) Toko H, Tsuboi H, Takahashi H, Honda F, Abe S, Ohyama A, Kitada A, Miki H, Asashima H, Kondo Y, Takayuki Sumida T, Matsumoto I. Altered number of CD8 positive regulatory T cells (CD8+Treg) in peripheral blood and therapeutic potential of the induction of CD8+Treg differentiation by CDK8/19 inhibitor in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). 第 52 回日本免疫学会学術集会. 2024/1/17~1/19. 千葉県.
- 4) Inoue Y, Tomiita M, Sato Y, Kato D, Mitsunaga K, Ogata H. A case of mepolizumab-resistant Kimura's disease responding to dupilumab. *World Allergy Congress 2023*. 2023/12/1~12/3. Thailand.
- 5) Takahashi H. IgG4-related disease. Past, Present, and Future. Taiwan College of Rheumatology annual meeting 2023 Plenary section. 2023/11/25~11/26. Taiwan.
- 6) 佐藤義剛, 緒方仁志, 加藤大吾, 光永可奈子, 井上祐三朗, 富板美奈子. デュピルマブが奏功した木村氏病の小児例. 第 60 回日本小児アレルギー学会学術集会.

- 2023/11/18～11/19. 京都府.
- 7) Tanaka H, Okada Y, Nakayamada S, Miyazaki Y, Sonehara K, Namba S, Honda S, Shirai Y, Yamamoto K, Ikari K, Harigai M, Sonomoto K, Tanaka Y. Cohort-wide Immuno-phenotype Deconvolute Immunological and Clinical Heterogeneity Across Autoimmune Rheumatic Diseases. 2023 American College of Rheumatology (ACR) Annual Convergence. 2023/11/10～11/15.
 - 8) 三島啓太、柳澤浩人、山之内弥矢、上田祐輔、山野高弘、坂井知之、山田和徳、水田秀一、福島俊洋、正木康史. 抗ミトコンドリア抗体陽性の肝障害を基盤に発生した肝原発辺縁帯由来B細胞リンパ腫症例. 第85回日本血液学会学術集会. 2023/10/13～10/15. 東京都.
 - 9) 上田祐輔、正木康史、山之内弥矢、柳澤浩人、山野高弘、坂井知之、山田和徳、福島俊洋、水田秀一、黒瀬望. IgG4-RD, MCD, AITL などと鑑別が問題となったALPIBP症例. 第85回日本血液学会学術集会. 2023/10/13～10/15. 東京都.
 - 10) 佐藤 義剛、加藤 大吾、光永 可奈子、井上祐三朗、冨板 美奈子. 関節型若年性特発性関節炎 121 例に対する生物学的製剤の使用状況と予後の解析. 第32回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2023/10/13～10/15. さいたま市.
 - 11) 佐藤 裕範、伊藤 ありさ、早田 衣里、山本健、中野 泰至、山出 史也、井上 祐三朗、冨板美奈子、川島 祐介、小原 収、濱田 洋通. 統合プロテオミクスを用いた小児期シェーグレン症候群の疾患モニタリングとバイオマーカー探索. 第32回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2023/10/13～10/15. さいたま市.
 - 12) 高橋裕樹. IgG4 関連疾患の臨床と線維化病態. 第51回日本臨床免疫学会総会. 2023/10/5～10/7. 東京都.
 - 13) 高木幸則、片山郁夫、柴田 智、佐々木美穂、清水俊匡、川上 純、角 美佐. シェーグレン症候群の早期診断のためのMRIおよびCTの新たな徴候. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 14) 安部沙織、坪井洋人、東光裕史、本田文香、大山綾子、北田彩子、三木春香、浅島弘光、近藤裕也、松本功. 一次性シェーグレン症候群 (pSS) の唾液腺、末梢血間のCD4+T細胞サブセットのクローナリティーと分化誘導機構の解析. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 15) 東光裕史、坪井洋人、高橋広行、本田文香、安部沙織、大山綾子、北田彩子、三木春香、浅島弘光、近藤裕也、住田孝之、松本功. 一次性シェーグレン症候群におけるCD8陽性制御性T細胞と臨床像との関連解析、およびその分化誘導による病態制御. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 16) 坪井洋人、東光裕史、安部沙織、本田文香、北田彩子、浅島弘光、大山綾子、三木春香、近藤裕也、松本功. 獲得免疫異常を標的としたシェーグレン症候群の新規治療. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 17) 山野高弘、山田和徳、山之内弥矢、上田祐輔、柳澤浩人、岩男悠、坂井知之、河南崇典、妹尾貴紀、長澤達也、川崎康弘、水田秀一、福島俊洋、正木康史. 中枢神経ループスとの鑑別に苦慮した躁症状を伴う原発性シェーグレン症候群の一例. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会.

- 2023/9/22～9/23. 浜松市.
- 18) 山之内弥矢, 上田祐輔, 山野高弘, 柳澤浩人, 岩男悠, 坂井知之, 河南崇典, 山田和徳, 水田秀一, 福島俊洋, **正木康史**. IgA- κ 型M蛋白血症を合併したシェーグレン症候群の一例. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 19) 高野慧一郎, 高橋守, 永山大貴, 北村智香子, 練合一平, 竹中遙, 小玉賢太郎, 宮島さつき, **高橋裕樹**, 千葉弘文. 経気管支冷凍生検でIgG4陽性細胞浸潤を認めた剥離性間質性肺炎の一例. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 20) 亀倉隆太, 山本圭佑, 神田真聡, 山本元久, **高橋裕樹**, 高野賢一. デュピリマブ投与によるIgG4関連疾患の臨床的有用性と免疫学的変化の検証. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 21) **冨板美奈子**. 生涯を見据えたシェーグレン症候群の診療～小児期のシェーグレン症候群. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 22) **中村英樹**, 長澤洋介, 北村 登, 塚本昌子, 永田欽也. HTLV-1によるシェーグレン症候群患者抗Ro60/SS-A抗体の抑制. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 23) 秋谷久美子, 西原正浩, 長澤洋介, 猪股弘武, 北村 登, **中村英樹**. 唾液分泌量正常シェーグレン症候群における診断精度を考慮したSS診断基準における唾液腺シンチ所見. 第31回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2023/9/22～9/23. 浜松市.
 - 24) 佐藤義剛, 加藤大吾, 光永可奈子, 井上祐三朗, **冨板美奈子**. アダリムマブの関与が疑われるIgA血管炎を合併した若年性特発性関節炎の1例. 第226回日本小児科学会千葉地方会. 2023/9/10. 千葉市.
 - 25) **内野裕一**. 水濡れ性を意識したドライアイにおける点眼治療. Dry eye Seminar In 多摩. 2023/9/6. 東京都.
 - 26) **内野裕一**. 患者満足度を向上させるドライアイ診療. フォーサム2023大阪. 2023/7/7～7/9. 大阪府.
 - 27) Abe S, **Tsuboi H**, Honda F, Toko H, Kitada A, Miki H, Asashima H, Kondo Y, Matsumoto I. T follicular helper cells in blood mirror salivary gland-infiltrating T cells in primary Sjögren's syndrome (pSS). 第2回国際臨床免疫シンポジウム. 2023/5/19～5/20. 鎌倉市.
 - 28) Abe S, **Tsuboi H**, Toko H, Honda F, Kitatada A, Miki H, Asashima H, Kondo Y, Matsumoto I. T follicular helper cells in blood mirror salivary gland-infiltrating T cells in primary Sjögren's syndrome. European Congress of Rheumatology (EULAR) 2023. 2023/5/31～6/3. Italy.
 - 29) **坪井洋人**, 安部沙織, 東光裕史, 本田文香, 北田彩子, 浅島弘充, 三木春香, 近藤裕也, 松本功. 獲得免疫異常の観点からみたシェーグレン症候群の病態と治療～自己抗体と抗原特異的T細胞の病態形成における役割と治療標的の可能性～. 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2023/4/24～4/26. 福岡市.
 - 30) Abe S, **Tsuboi H**, Honda F, Toko H, Kitada A, Miki H, Asashima H, Kondo Y, Matsumoto I. T follicular helper cells in blood mirror salivary gland-infiltrating T cells in primary

Sjögren's syndrome (pSS). 第 67 回日本
リウマチ学会総会・学術集会. 2023/4/24～
4/26. 福岡市.

- 31) 東光裕史, 坪井洋人, 高橋広行, 本田文香,
安部沙織, 大山綾子, 北田彩子, 三木春香,
浅島弘充, 近藤裕也, 住田孝之, 松本功.
一次性シェーグレン症候群 (pSS) における
CD8 陽性制御性 T 細胞 (CD8+Treg) の変化と
その分化誘導による病態制御. 第 67 回日本
リウマチ学会総会・学術集会. 2023/4/24～
4/26. 福岡市.
- 32) 柳澤浩人, 山田和徳, 上田祐輔, 岩男悠,
坂井知之, 河南崇典, 高橋知子, 望月孝史,
水田秀一, 正木康史. PET/CT が診断に有用
であった側頭動脈炎所見を有さない高齢発
症大型血管炎の 3 例. 第 67 回日本リウマチ
学会総会・学術集会. 2023/4/24～4/26. 福

岡市.

- 33) 上田祐輔, 正木康史, 柳澤浩人, 岩男悠,
河南崇典, 坂井知之, 山田和徳, 水田秀一,
川端 浩, 本田奈々瀬. 後方視的に登録され
た TAFERO 症候群 131 症例における自己抗体
陽性群と陰性群との比較. 第 67 回日本リウ
マチ学会総会・学術集会. 2023/4/24～
4/26. 福岡市.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

11. 特許取得

なし

12. 実用新案登録

なし

13. その他

特記事項なし

令和5年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

若年性特発性関節炎/成人発症スチル病に関する調査研究

分科会長 兼 若年性特発性関節炎分担班長：

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 教授

成人発症スチル病分担班長：

三村 俊英 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授

研究分担者：

岡本 奈美 大阪医科薬科大学医学部医学科 非常勤講師

金子 祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 教授

川畑 仁人 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 主任教授

清水 正樹 東京医科歯科大学病院小児科 講師

杉原 毅彦 東邦大学医療センター大森病院 リウマチ膠原病センター（膠原病科） 准教授

研究協力者：

梅林 宏明 宮城県立こども病院総合診療科 部長

小嶋 雅代 名古屋市立大学 特任教授

近藤 裕也 筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学 講師

杉田 侑子 大阪医科薬科大学医学部泌尿発達・生殖医学講座小児科学教室 助教

多田 芳史 佐賀大学医学部膠原病・リウマチ内科 診療教授

舟久保 ゆう 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授

松井 利浩 国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部 部長

水田 麻雄 兵庫県立こども病院リウマチ科 医長

八角 高裕 京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学 准教授

成戸 卓也 神奈川県立こども医療センター 主任研究員

研究要旨

本研究では、平成5～7年度の最終目標として、1) 成人スチル病(ASD)に対する診断基準・重症度分類を含む診療GLの検証、2) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際分類のASDにおける評価、3) ASD/AOSD(成人発症スチル病)/sJIA(全身型若年性特発性関節炎)の概念および用語の整理、4) 関節炎型JIAの診断基準・重症度分類の検証、5) 臨床個人調査票による疫学調査、6) GRADE法によるJIA診療GLの作成および公表、の6項目の実現を目指す。

具体的な活動内容として、(1)難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築と病態研究、(2)「ASD診療ガイドライン2017年度版」の補遺版の見直し、(3)GRADE法による「JIA診療ガイドライン」の作成、(4)マクロファージ活性化症候群の診断基準の策定、(5)ASDから成人発症スチル病(AOSD)への呼称変更(令和6年4月に公開予定)、(6)JIA/AOSD合同のWEB医療講演会の実施、を3年間で計画している。

令和5年度は、(1)～(6)のすべての課題について、研究活動を行い、順調な進捗をみた。

A. 研究目的

本研究では、平成 5～7 年度の最終目標

- 1) 成人スチル病(ASD)に対する診断基準・重症度分類を含む診療 GL の検証、
- 2) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際分類の ASD における評価、
- 3) ASD/AOSD (成人発症スチル病) /sJIA (全身型若年性特発性関節炎) の概念および用語の整理、
- 4) 関節炎型 JIA の診断基準・重症度分類の検証、
- 5) 臨床個人調査票による疫学調査、
- 6) GRADE 法による JIA 診療 GL の作成および公表、の 6 項目の実現を目指す。

その実現に向けて、3 年間で以下の 6 つの具体的な活動を着実に実行し遂行する。

- (1) 難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築と病態研究、
- (2) 「ASD 診療ガイドライン 2017 年度版」の補遺版の見直し、
- (3) GRADE 法による「JIA 診療ガイドライン」の作成、
- (4) マクロファージ活性化症候群の診断基準の策定、
- (5) ASD から成人発症スチル病(AOSD)への呼称変更、
- (6) JIA/AOSD 合同の WEB 医療講演会の実施

B. 研究方法

本研究では、平成 5～7 年度の最終目標として、そのために、令和 5 年度は、3 年間の活動内容として掲げた(1)～(6)すべてに着手した(「A. 研究目的」参照)。

(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. 結果

本年度に掲げていた活動により、下記の成果を

得た。

- (1) 難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築と病態研究

・レジストリに登録したデータを駆使し、以下のような計画を立案した。

＜JIA/AOSD の治療戦略の策定＞

- ① JIA/AOSD の寛解基準と治療目標の策定
- ② JIA/AOSD の病型に応じた治療目標の策定
- ③ 目標達成に向けた治療戦略の策定

＜難病プラットフォームを用いた JIA/AOSD レジストリー研究＞

- ① JIA/AOSD の最適な寛解導入療法の検討
- ② JIA/AOSD の臨床情報および血清検体の管理体制の整備
- ③ AOSD に合併したマクロファージ活性化症候群の診断基準の策定
- ④ JIA/AOSD に合併したマクロファージ活性化症候群の診断基準の策定

＜JIA/AOSD における診断、合併症予測、活動性評価に有用なバイオマーカーの同定＞

- ① JIA/AOSD の診断における補助診断指標としての血清 IL-18 値の有用性の検討
 - ② IL-18 の新規キットの開発
 - ③ その他の血清サイトカイン、パイロトーシス関連、インフラマソーム関連分子の有用性の検討
- ・今後の方向性として、分担班内で共有できたので、AMED 研究で進めていく。新規で令和 6 年度から 3 年間で AMED 研究「全身型若年性特発性関節炎に対する診断率向上および治療効果、予後予測指標の確立を目指したエビデンス創出研究」(研究開発代表者: 清水正樹先生)が採択された。

- (2) 「ASD 診療ガイドライン 2017 年度版」改訂版の見直し

・令和 5 年度に、成人スチル病診療ガイドライン「2023 年 Update」版が刊行されたので、これから見直し作業を進めていく。

- (3) GRADE 法による「JIA 診療ガイドライン」の作成
- ・全身型/少関節炎型/多関節炎型 JIA の全年齢を対象にして、ガイドライン作成指導者の指示を仰ぎ、小児リウマチ医、内科リウマチ医、眼科医、患者/家族が協力してガイドラインを作成中であり、令和 6 年度内に完成・発刊を目指している。

・JIA 初期診療の手引き 2017 の改訂も兼ねての作業を行っている。

- (4) マクロファージ活性化症候群(MAS)の診断基準の策定

・全身型 JIA に合併する MAS に対する Ravelli らの分類基準が、①生物学的療法使用下 (Shimizu M

et al. *Pediatr Rheum* 2020;18:2)

あるいは②ASD (Tada Y et al. *Rheumatol Int* 2019;39:97-104) で適用されるかを検証した。

・その後の課題解決に向けた研究計画を立案中である。

(5) ASD から成人発症スチル病 (AOSD) への呼称変更

・令和 6 年 4 月に改訂され、公開予定。

(6) JIA/AOSD 合同の WEB 医療講演会の実施

・例年通り、JIA 分担任と AOSD 分担任で座談会 (ディスカッション) を開催し、公表を博した。

・事後アンケートの内容から、患者および家族の高い満足度を推し量ることができた。

D. 考察

本年度は、当分科会が現在 3 年間のミッションとして掲げている 6 項目すべてに着手し、研究内容の進展がみられた。初年度として、順調な進捗を示しており、残りの 2 年間での成果が期待される。

E. 結論

今年度の成果を基盤に、平成 5~7 年度の最終目標である、

1) 成人スチル病 (ASD) に対する診断基準・重症度分類を含む診療 GL の検証、

2) マクロファージ活性化症候群 (MAS) 国際分類の ASD における評価、

3) ASD/AOSD (成人発症スチル病) /sJIA (全身型若年性特発性関節炎) の概念および用語の整理、

4) 関節炎型 JIA の診断基準・重症度分類の検証、

5) 臨床個人調査票による疫学調査、

6) GRADE 法による JIA 診療 GL の作成および公表、の 6 項目の実現を目指していく。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Omata Y, Tachibana H, Aizaki Y, Mimura T, Sato K. Essentiality of Nfatc1 short isoform in osteoclast differentiation and its self-regulation. *Sci Rep*.13(1) 18797.2023.

・Nakajima S, Tsuchiya H, Ota M, Ogawa M, Yamada S, Yoshida R, Maeda J, Shirai H, Kasai T, Hirose J, Ninagawa K, Fujieda Y, Iwasaki T, Aizaki Y,

Kajiyama H, Matsushita M, Kawakami E, Tamura N, Mimura T, Ohmura K, Morinobu A, Atsumi T, Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, Okamura T, Fujio K. Synovial Tissue Heterogeneity in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Elucidated Using a Cell-Type Deconvolution Approach. *Arthritis Rheumatol*.75(12) 2130-2136. 2023

・Araki Y, Mimura T. Epigenetic Dysregulation in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci* 25(2)1019. 2024.

・Akiyama M, Alshehri W, Yoshimoto K, Kaneko Y. T follicular helper cells and T peripheral helper cells in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 82(11)1371-1381. 2023.

・Hanaoka H, Kikuchi J, Hiramoto K, Akiyama M, Saito S, Kondo Y, Kaneko Y. Sarcopenia in patients with rheumatic musculoskeletal diseases. *Int J Rheum Dis*. 26(10)2007-2013. 2023.

・Kaneko Y, Saito S, Kojima M, Oshige T, Ota Y, Nishina N, Kikuchi J, Hanaoka H, Tsutomu T. Comparison between the BioPlex 2200 ANA Screen™ and a conventional method with respect to the detection of autoantibodies. *Mod Rheumatol*.31 road075. 2023.

・Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, Yamashita K, Ozaki R, Tanaka Y. Treatment pattern and changes in oral glucocorticoid dose after tocilizumab treatment in patients with adult Still's disease: An analysis of a Japanese claims database. *Int J Rheum Dis*. 26(10)1967-1978. 2023.

・Matsuda M, Asanuma YF, Yokota K, Sakai S, Yazawa H, Maruyama T, Tsuzuki Wada T, Araki Y, Mimura T. New-onset Adult-onset Still's Disease Following COVID-19 Vaccination: Three Case Reports and a Literature Review. *Intern Med*.62. 299-305. 2023.

- Matsuda M, Yokota K, Ichimura T, Sakai S, Maruyama T, Tsuzuki Wada T, Araki Y, Asanuma YF, Akiyama Y, Sasaki A, Mimura T. Encapsulating Peritoneal Sclerosis in Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Systemic Sclerosis. Intern Med. 62. 1683–9. 2023
- Wada TT, Yokota K, Inayoshi F, Sakai S, Okumura N, Matsuda M, Osawa I, Araki Y, Asanuma YF, Akiyama Y, Mimura T. A Case of New-onset Immune-mediated Necrotizing Myopathy and Trigeminal Neuropathy after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome. Intern Med. 62. 3699–3706. 2023.
- Matsui T, Yoshida T, Nishino T, Yoshizawa S, Sawada T, Tohma S. Trends in Treatment for Patients with Late-onset Rheumatoid Arthritis in Japan: Data from the NinJa Study. Mod Rheumatol. 22(1) roae006 2024.
- Nogi S, Oka S, Higuchi T, Furukawa H, Shimada K, Azuma T, Sugiyama T, Hirano F, Okamoto A, FujiMori M, Horai Y, Ihata A, Hashimoto A, Komiya A, Matsui T, Fukui N, Katayama M, Migita K, Tohma S. Human leucocyte antigens and Japanese patients with polymyalgia rheumatica: the protective effect of DRB1*09:01.RMD Open. 10(1) e003897. 2024.
- Komiya Y, Sugihara T, Hirano F, Matsumoto T, Kamiya M, Sasaki H, Hosoya T, Kimura N, Ishizaki T, Mori M, Tohma S, Yasuda S, Matsui T. Factors associated with impaired physical function in elderly rheumatoid arthritis patients who had achieved low disease activity. Mod Rheumatol. 34(1) 60–67. 2023.
- Mizushima M, Sugihara T, Matsui T, Urata Y, Tohma S, Kawahata K. Comparison between rheumatoid arthritis with malignant lymphoma and other malignancies: Analysis of a National Database of Rheumatic Disease in Japan. Semin Arthritis Rheum. 63. 1967–1978 2023.
- Fusama M, Nakahara H, Gregg M, Kuroe Y, Urata Y, Kawahata K, Kawahito Y, Kojima M, Sugihara T, Hashimoto M, Miyamae T, Murashima A, Mori M, Yajima N, Matsui T. Challenges faced by nurses engaged in rheumatology care in Japan. Mod Rheumatol. 34. road079. 2023.
- Goto M, Takahashi H, Yoshida R, Itamiya T, Nakano M, Nagafuchi Y, Harada H, Shimizu T, Maeda M, Kubota A, Toda T, Hatano H, Sugimori Y, Kawahata K, Yamamoto K, Shoda H, Ishigaki K, Ota M, Okamura T, Fujio K. Age-associated CD4+ T cells with B cell-promoting function regulated by ZEB2 in autoimmune diseases. Sci Immunol. 82(11) : eadk1643. 2024.
- Miyamoto T, Izawa K, Masui S, Yamazaki A, Yamasaki Y, Matsubayashi T, Shiraki M, Ohnishi H, Yasumura J, Tomohiro K, Miyamae T, Matsubara T, Arakawa N, Ishige T, Takizawa T, Shimbo A, Shimizu M, Kimura N, Maeda Y, Maruyama Y, Shigemura T, Furuta J, Sato S, Tanaka H, Izumikawa M, Yamamura M, Hasegawa T, Kaneko H, Nakagishi Y, Nakano N, Iida Y, Nakamura T, Wakiguchi H, Hoshina T, Kawai T, Murakami K, Akizuki S, Morinobu A, Ohmura K, Eguchi K, Sonoda M, Ishimura M, Furuno K, Kashiwado M, Mori M, Kawahata K, Hayama K, Shimoyama K, Sasaki N, Ito T, Umebayashi H, Omori T, Nakamichi S, Dohmoto T, Hasegawa Y, Kawashima H, Watanabe S, Taguchi Y, Nakaseko H, Iwata N, Kohno H, Ando T, Ito Y, Kataoka Y, Saeki T, Kaneko U, Murase A, Hattori S, Nozawa T, Nishimura K, Nakano R, Watanabe M, Yashiro M, Nakamura T, Komai T, Kato K, Honda Y, Hiejima E, Yonezawa A, Bessho K, Okada S, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R Clinical characteristics of cryopyrin-associated periodic

syndrome and long-term real-world efficacy and tolerability of canakinumab in Japan: results of a nationwide survey. Arthritis

Rheumatol. 2024

- Kawahata K, Ishii T, Gono T, Tsuchiya Y, Ohashi H, Yoshizawa K, Zheng R, Ayabe M, Nishikawa K. Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of ustekinumab in Japanese patients with active polymyositis and dermatomyositis who have not adequately responded to one or more standard-of-care treatments. RMD Open 9.e003268. 2023.

- Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, Yang WH, Stroes ESG, Ohsawa I, Tachdjian R, Manning ME, Lumry WR, Sagner IM, Aygören-Pürsün E, Ritchie B, Sussman GL, Anderson J, Kawahata K, Suzuki Y, Staubach P, Treudler R, Feuersenger H, Glassman F, Jacobs I, Magerl M. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 401.1079–1090. 2023.

- Yuri Shirahama, Ayako Kokuzawa, Yusuke Yamauchi, Yohei Kirino, Hideto Nagai, Yasushi Inoue, Toshiyuki Ota, Yutaka Chifu, Hiroki Mitoma, Mitsuteru Akahoshi, Mariko Sakai, Akihito Maruyama, Akihide Ohta, Masahiro Iwamoto, Yoshifumi Tada. Cluster analysis defines four groups of Japanese patients with adult-onset Still's disease. accepted for publication. DOI: 10.1093/mr/ Mod Rheumatol (accepted) 32.roae023 2024.

- Iwata N, Nishimura K, Hara R, Imagawa T, Shimizu M, Tomiita M, Umebayashi H, Takei S, Seko N, Wakabayashi R, Yokota S. Long-term efficacy and safety of canakinumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic

arthritis in Japanese patients: Results from an open-label Phase III study. Mod Rheumatol. 33.1162–1170. 2023

- Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, Antón J, Wang Z, Meszaros G, Araújo J, Liao R, Keller S, Brunner HI, Ruperto N, ; JUVE-BASIS investigators; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.

Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. Lancet. 402(10401).555–570. 2023.

- Yamazaki S, Izawa K, Matsushita M, Moriichi A, Kishida D, Yoshifuji H, Yamaji K, Nishikomori R, Mori M, Miyamae T.

Promoting awareness of terminology related to unmet medical needs in context of rheumatic diseases in Japan: a systematic review for evaluating unmet medical needs.

Rheumatol Int. 43(11)2021–2030. 2023

- Shimizu M, Nishimura K, Iwata N, Yasumi T, Umebayashi H, Nakagishi Y, Okura Y, Okamoto N, Kinjo N, Mizuta M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Kubota T, Mouri M, Kaneko U, Mori M.

Treatment for macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. Int J Rheum Dis. 26(5)938–945. 2023.

- Kaneko S, Shimizu M, Miyaoka F, Shimbo A, Irabu H, Mizuta M, Nakagishi Y, Iwata N, Fujimura J, Mori M, Morio T. The dynamics of laboratory markers reflecting cytokine overproduction in macrophage activation syndrome complicated with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 248 109270. 2023.

- Narazaki H, Akioka S, Akutsu Y, Araki M, Fujieda M, Fukuhara D, Hara R, Hashimoto K, Hattori S, Hayashibe R, Imagawa T, Inoue Y,

Ishida H, Ito S, Itoh Y, Kawabe T, Kitoh T, Kobayashi I, Matsubayashi T, Miyamae T, Mizuta M, Mori M, Murase A, Nakagishi Y, Nagatani K, Nakano N, Nishimura T, Nozawa T, Okamoto N, Okura Y, Sawada H, Sawanobori E, Sugita Y, Tanabe Y, Tomiita M, Yamaguchi KI, Yasuoka R, Yokoyama K. Epidemiology and conduct of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan

Mod Rheum. 33. 1021-1029. 2023.

• Takagi M, Atsumi T, Matsuno H, Tamura N, Fujii T, Okamoto N, Takahashi N, Nakajima A, Nakajima A, Tsujimoto N, Nishikawa A, Ishii T, Takeuchi T, Kuwana M Safety and effectiveness of baricitinib for rheumatoid arthritis in Japanese clinical practice: 24-week results of all-case post-marketing surveillance. Mod Rheum. 33

647-656 2023.

• Mizuta M, Inoue N, Shimizu M, Sakumura N, Yokoyama T, Kuroda R, Ikawa Y, Sugimoto N, Harada K, Yachie A, Wada T. Distinct roles of IL-18 and IL-1 β in murine model of macrophage activation syndrome. J Allergy Clin Immunol. 152. 940-948. 2023

• 清水正樹. 若年性特発性関節炎. 小児科診療 86. 284-289. 2023.

2. 学会発表

<海外>

• Yokota K, Aizaki Y, Kajiya H, Araki Y, Yazawa H, Akiyama Y, Mimura T. Janus Kinase Inhibitor Suppresses the Differentiation and Function of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6-Induced Osteoclasts in Peripheral Blood Monocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis EULAR 2023.

• Yokota K, Aizaki Y, Wada TT, Kajiya H, Araki Y, Yazawa H, Akiyama Y, Mimura T. Effects of Janus Kinase Inhibitor on TNF- α and IL-6-Induced Osteoclasts and RANKL-Induced Osteoclasts in Peripheral Blood Monocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR Convergence 2023.

• Yoshida T, Tsuno H, Tohma S, and Matsui T. The efficacy of b/tsDMARDs in rheumatoid arthritis patients not taking methotrexate; a study in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa). APLAR Congress 2023. 2023 Dec, Chiang Mai, Thailand. (Poster)

• Sawada T, Nishiyama S, Igari S, Matsui T and Tohma S. Lesser Impact of Lower-Small Joint Involvement on Pain Than Upper-Small Joint in Rheumatoid Arthritis: Analysis Based on a Large Rheumatoid Arthritis Database in Japan. ACR Convergence 2023. Nov 14, 2023. San Diego, USA. (Poster Session C: ABSTRACT NUMBER: 2099)

• Tokunaga K, Nishino T, Oshikawa H, Matsui T and Tohma S. Relationship Between Quality of Life and the Region of the Affected Joints in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study. ACR Convergence 2023. Nov 13, 2023. San Diego, USA. (Poster Session B: ABSTRACT NUMBER: 1277)

• Sawada T, Nishiyama S, Yamashita S, Matsui T and Tohma S. Clinical Characteristics of Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) Who Rate Their Global Assessment of Disease Activity Substantially Lower Than Their Physicians (Negative Discordance) Based on a Large RA Database in Japan: A Rare but Important Subgroup. ACR Convergence 2023. Nov 13, 2023. San Diego, USA. (Poster Session B: ABSTRACT NUMBER: 1268).

• Inoue R, Isojima S, Matsui T, Tohma S and Yajima N. The Number of Rheumatoid Arthritis Patients Who Give up Pregnancy Due to the Disease Is Decreasing. ACR Convergence 2023. Nov 12, 2023. San Diego, USA. (Poster Session A: ABSTRACT NUMBER: 0473)

• Brunner HI, Viola D O, Dimelow R, Calvo Penadés I, Wilkinson C, Rodriguez JCR, Alina Boteanu L, Kamphuis S, Minden K, Horneff G, Anton J, Mori M, Yamasaki Y, Olaiz J M, Marino R, van Maurikl A, Okily M, Yanni E, Wilde P. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Profile of Subcutaneous Belimumab in Pediatric Patients With SLE: Analysis of Data From a Multicenter, Open-Label Trial. ACR Convergence 2023

<国内>

• 荒木靖人, 岡元啓太, 相崎良美, 横田和浩, 梶山浩, 舟久保ゆう, 秋山雄次, 門野夕峰, 三

村俊英 関節リウマチ滑膜線維芽細胞における転写因子 SOX11 によるサイトカインとケモカイン遺伝子発現の制御異常.

第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・松田真弓, 舟久保ゆう, 江本恭平, 酒井左近, 岡元啓太, 矢澤宏晃, 和田琢, 横田和浩, 梶山浩, 荒木靖人, 秋山雄次, 三村 俊英 COVID-19 ワクチン接種後にリウマチ性疾患を新規発症した 9 例. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・岡元啓太, 秋山雄次, 江本恭平, 酒井左近, 松田真弓, 矢澤宏晃, 和田琢, 梶山浩, 横田和浩, 荒木靖人, 舟久保ゆう, 三村俊英 当科における ANCA 関連血管炎の寛解導入時の治療法と転帰 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・松田真弓, 舟久保ゆう, 江本恭平, 酒井左近, 岡元啓太, 矢澤宏晃, 和田琢, 横田和浩, 梶山浩, 荒木靖人, 秋山雄次, 三村俊英. COVID-19 ワクチン接種後にリウマチ性疾患を新規発症した 9 例. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 福岡国際会議場 2023 年 4 月 26 日

・川畑仁人. 呼吸器疾患合併関節リウマチのマネジメント. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023. 4. 24-26 福岡

・白濱裕梨, 丸山暁人, 石澤彩子, 桐野洋平, 山内雄介, 永井秀人, 井上 靖, 大田俊行, 千布裕, 竹山悠希子, 赤星光輝, 堺真梨子, 三苦弘喜, 大田明英, 岩本雅弘, 多田芳史 成人発症スチル病の臨床タイプ分類と予後. 第 67 回日本リウマチ学会

2023. 4. 24-26

・森 雅亮. 本邦で若年性特発性関節炎に使用できる合成抗リウマチ薬と生物学的製剤 成人との違いは? 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・森 雅亮. ライフステージに合わせたシームレスなリウマチ性疾患患者の管理～小児期・AYA 世代から挙児可能年齢まで～ 小児期～AYA 世代の管理オーバービュー. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・川畑仁人. リウマチ・膠原病診療における移行期医療の実践. 第 32 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 2023. 8. 26 奈良

・川畑仁人. 関節リウマチの病態と JAK 阻害薬の果たす役割. 第 51 回日本関節病学会 2023. 7. 22 東京

・川畑仁人. 関節リウマチの関節破壊メカニズムにおける JAK の役割とジセラカ錠の臨床的意義. 第 8 回日本骨免疫学会 2023. 6. 26 石垣

・川畑仁人. シンプルな関節リウマチ治療を目指して～ウパダシチニブの可能性～

第 33 回日本リウマチ学会関東支部学術集会 2023. 12. 16 横浜

・清水正樹. 若年性特発性関節炎の病態からみた治療戦略 TNF α の役割とアダリムマブ治療の実際. 第 32 回日本小児リウマチ学会学術集会

・清水正樹. 「スティル病の病態連続性と移行医療」小児科からみた全身型若年性特発性関節炎/成人発症スティル病の病態と移行医療. 第 32 回日本小児リウマチ学会学術集会

・梅林宏明. 若年性特発性関節炎治療におけるトシリズマブの使い方 “第 32 回日本小児リウマチ学会学術集会. BIO 臨床セミナー3”

・水田麻雄. カナキヌマブ投与中の全身型若年性特発性関節炎におけるマクロファージ活性化症候群の病態解析 第 32 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会

・森 雅亮. 小児の炎症性筋疾患. 第 65 回日本小児神経学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

14. 特許取得

該当なし。

15. 実用新案登録

該当なし。

16. その他

該当なし。

令和5年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

若年性特発性関節炎/成人発症スチル病に関する調査研究

分科会長 兼 若年性特発性関節炎分担班長：

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 教授

成人発症スチル病分担班長：

三村 俊英 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授

研究分担者：

岡本 奈美 大阪医科薬科大学医学部医学科 非常勤講師

金子 祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 教授

川畑 仁人 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 主任教授

清水 正樹 東京医科歯科大学病院小児科 講師

杉原 毅彦 東邦大学医療センター大森病院 リウマチ膠原病センター（膠原病科） 准教授

研究協力者：

梅林 宏明 宮城県立こども病院総合診療科 部長

小嶋 雅代 名古屋市立大学 特任教授

近藤 裕也 筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学 講師

杉田 侑子 大阪医科薬科大学医学部泌尿発達・生殖医学講座小児科学教室 助教

多田 芳史 佐賀大学医学部膠原病・リウマチ内科 診療教授

舟久保 ゆう 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授

松井 利浩 国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部 部長

水田 麻雄 兵庫県立こども病院リウマチ科 医長

八角 高裕 京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学 准教授

成戸 卓也 神奈川県立こども医療センター 主任研究員

研究要旨

本研究では、平成5～7年度の最終目標として、1) 成人スチル病(ASD)に対する診断基準・重症度分類を含む診療 GL の検証、2) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際分類の ASD における評価、3) ASD/AOSD（成人発症スチル病）/sJIA（全身型若年性特発性関節炎）の概念および用語の整理、4) 関節炎型 JIA の診断基準・重症度分類の検証、5) 臨床個人調査票による疫学調査、6) GRADE 法による JIA 診療 GL の作成および公表、の6項目の実現を目指す。

具体的な活動内容として、(1)難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築と病態研究、(2)「ASD 診療ガイドライン 2017 年度版」の補遺版の見直し、(3)GRADE 法による「JIA 診療ガイドライン」の作成、(4)マクロファージ活性化症候群の診断基準の策定、(5)ASD から成人発症スチル病（AOSD）への呼称変更（令和6年4月に公開予定）、(6)JIA/AOSD 合同の WEB 医療講演会の実施、を3年間で計画している。

令和5年度は、(1)～(6)のすべての課題について、研究活動を行い、順調な進捗をみた。

A

・ 研究目的

本研究では、平成 5～7 年度の最終目標

- 1) 成人スチル病(ASD)に対する診断基準・重症度分類を含む診療 GL の検証、
- 2) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際分類の ASD における評価、
- 3) ASD/AOSD (成人発症スチル病) /sJIA (全身型若年性特発性関節炎) の概念および用語の整理、
- 4) 関節炎型 JIA の診断基準・重症度分類の検証、
- 5) 臨床個人調査票による疫学調査、
- 6) GRADE 法による JIA 診療 GL の作成および公表、の 6 項目の実現を目指す。

その実現に向けて、3 年間で以下の 6 つの具体的な活動を着実に実行し遂行する。

- (1) 難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築と病態研究、
- (2) 「ASD 診療ガイドライン 2017 年度版」の補遺版の見直し、
- (3) GRADE 法による「JIA 診療ガイドライン」の作成、
- (4) マクロファージ活性化症候群の診断基準の策定、
- (5) ASD から成人発症スチル病 (AOSD) への呼称変更、
- (6) JIA/AOSD 合同の WEB 医療講演会の実施

B. 研究方法

本研究では、平成 5～7 年度の最終目標として、そのために、令和 5 年度は、3 年間の活動内容として掲げた(1)～(6)すべてに着手した(「A.研究目的」参照)。

(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. 結果

本年度に掲げていた活動により、下記の成果を得た。

- (2) 難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築と病態研究

・レジストリに登録したデータを駆使し、以下のような計画を立案した。

<JIA/AOSD の治療戦略の策定>

- ① JIA/AOSD の寛解基準と治療目標の策定
- ② JIA/AOSD の病型に応じた治療目標の策定
- ③ 目標達成に向けた治療戦略の策定

<難病プラットフォームを用いた JIA/AOSD レジストリー研究>

- ① JIA/AOSD の最適な寛解導入療法の検討
- ② JIA/AOSD の臨床情報および血清検体の管理体制の整備
- ③ AOSD に合併したマクロファージ活性化症候群の診断基準の策定
- ④ JIA/AOSD に合併したマクロファージ活性化症候群の診断基準の策定

<JIA/AOSD における診断、合併症予測、活動性評価に有用なバイオマーカーの同定>

- ① JIA/AOSD の診断における補助診断指標としての血清 IL-18 値の有用性の検討
- ② IL-18 の新規キットの開発
- ③ その他の血清サイトカイン、パイロトーシス関連、インフラマソーム関連分子の有用性の検討
・今後の方向性として、分担班内で共有できたので、AMED 研究で進めていく。新規で令和 6 年度から 3 年間で AMED 研究「全身型若年性特発

性関節炎に対する診断率向上および治療効果、予後予測指標の確立を目指したエビデンス創出研究」(研究開発代表者:清水正樹先生)が採択された。

(2)「ASD 診療ガイドライン 2017 年度版」改訂版の見直し

- ・令和 5 年度に、成人スチル病診療ガイドライン「2023 年 Update」版が刊行されたので、これから見直し作業を進めていく。

(3)GRADE 法による「JIA 診療ガイドライン」の作成

- ・全身型/少関節炎型/多関節炎型 JIA の全年齢を対象にして、ガイドライン作成指導者の指示を仰ぎ、小児リウマチ医、内科リウマチ医、眼科医、患者/家族が協力してガイドラインを作成中であり、令和 6 年度内に完成・発刊を目指している。
- ・JIA 初期診療の手引き 2017 の改訂も兼ねての作業を行っている。

(4)マクロファージ活性化症候群(MAS)の診断基準の策定

- ・全身型 JIA に合併する MAS に対する Ravelli らの分類基準が、①生物学的療法使用下 (Shimizu M et al. *Pediatr Rheum* 2020;18:2)

あるいは②ASD (Tada Y et al. *Rheumatol Int* 2019;39:97-104) で適用されるかを検証した。

- ・その後の課題解決に向けた研究計画を立案中である。

(5)ASD から成人発症スチル病 (AOSD) への呼称変更

- ・令和 6 年 4 月に改訂され、公開予定。

(6)JIA/AOSD 合同の WEB 医療講演会の実施

- ・例年通り、JIA 分担任と AOSD 分担任で座談会(ディスカッション)を開催し、公表を博した。
- ・事後アンケートの内容から、患者および家族の高い満足度を推し量ることができた。

D. 考察

本年度は、当分科会が現在 3 年間のミッション

として掲げている 6 項目すべてに着手し、研究内容の進展がみられた。初年度として、順調な進捗を示しており、残りの 2 年間での成果が期待される。

E. 結論

今年度の成果を基盤に、平成 5~7 年度の最終目標である、

- 1) 成人スチル病(ASD)に対する診断基準・重症度分類を含む診療 GL の検証、
- 2) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際分類の ASD における評価、
- 3) ASD/AOSD (成人発症スチル病) /sJIA (全身型若年性特発性関節炎) の概念および用語の整理、
- 4) 関節炎型 JIA の診断基準・重症度分類の検証、
- 5) 臨床個人調査票による疫学調査、
- 6) GRADE 法による JIA 診療 GL の作成および公表、の 6 項目の実現を目指していく。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Omata Y, Tachibana H, Aizaki Y, Mimura T, Sato K. Essentiality of Nfatc1 short isoform in osteoclast differentiation and its self-regulation. *Sci Rep*.13(1) 18797.2023.

- ・ Nakajima S, Tsuchiya H, Ota M, Ogawa M, Yamada S, Yoshida R, Maeda J, Shirai H, Kasai T, Hirose J, Ninagawa K, Fujieda Y, Iwasaki T, Aizaki Y, Kajiya H, Matsushita M, Kawakami E, Tamura N, Mimura T, Ohmura K, Morinobu A, Atsumi T, Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, Okamura T, Fujio K. Synovial Tissue Heterogeneity in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Elucidated Using a Cell-Type Deconvolution Approach. *Arthritis Rheumatol*.75(12) 2130-2136.2023

- ・ Araki Y, Mimura T. Epigenetic Dysregulation in the Pathogenesis of Systemic Lupus

Erythematosis. *Int J Mol Sci*

25(2)1019.2024.

• Akiyama M, Alshehri W, Yoshimoto K, Kaneko Y. T follicular helper cells and T peripheral helper cells in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 82(11)1371-1381.2023.

• Hanaoka H, Kikuchi J, Hiramoto K, Akiyama M, Saito S, Kondo Y, Kaneko Y. Sarcopenia in patients with rheumatic musculoskeletal diseases. *Int J Rheum Dis*. 26(10)2007-2013.2023.

• Kaneko Y, Saito S, Kojima M, Oshige T, Ota Y, Nishina N, Kikuchi J, Hanaoka H, Tsutomu T. Comparison between the BioPlex 2200 ANA Screen™ and a conventional method with respect to the detection of autoantibodies. *Mod Rheumatol*.31 road075. 2023.

• Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, Yamashita K, Ozaki R, Tanaka Y. Treatment pattern and changes in oral glucocorticoid dose after tocilizumab treatment in patients with adult Still's disease: An analysis of a Japanese claims database. *Int J Rheum Dis*. 26(10) 1967-1978.2023.

• Matsuda M, Asanuma YF, Yokota K, Sakai S, Yazawa H, Maruyama T, Tsuzuki Wada T, Araki Y, Mimura T. New-onset Adult-onset Still's Disease Following COVID-19 Vaccination: Three Case Reports and a Literature Review. *Intern Med*.62.299-305.2023.

• Matsuda M, Yokota K, Ichimura T, Sakai S, Maruyama T, Tsuzuki Wada T, Araki Y, Asanuma YF, Akiyama Y, Sasaki A, Mimura T. Encapsulating Peritoneal Sclerosis in Systemic Lupus Erythematosis, Rheumatoid Arthritis, and Systemic Sclerosis. *Intern Med*.62.1683-9.2023

• Wada TT, Yokota K, Inayoshi F, Sakai S, Okumura N, Matsuda M, Osawa I, Araki Y, Asanuma YF, Akiyama Y, Mimura T. A Case of New-onset Immune-mediated Necrotizing

Myopathy and Trigeminal Neuropathy after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Sjögren's

Syndrome. *Intern Med*.62.3699-3706.2023.

• Matsui T, Yoshida T, Nishino T, Yoshizawa S, Sawada T, Tohma S. Trends in Treatment for Patients with Late-onset Rheumatoid Arthritis in Japan: Data from the NinJa Study. *Mod Rheumatol*.22(1) roae006 2024.

• Nogi S, Oka S, Higuchi T, Furukawa H, Shimada K, Azuma T, Sugiyama T, Hirano F, Okamoto A, FujiMori M, Horai Y, Ihata A, Hashimoto A, Komiya A, Matsui T, Fukui N, Katayama M, Migita K, Tohma S. Human leucocyte antigens and Japanese patients with polymyalgia rheumatica: the protective effect of DRB1*09:01. *RMD Open*.10(1) e003897. 2024.

• Komiya Y, Sugihara T, Hirano F, Matsumoto T, Kamiya M, Sasaki H, Hosoya T, Kimura N, Ishizaki T, Mori M, Tohma S, Yasuda S, Matsui T. Factors associated with impaired physical function in elderly rheumatoid arthritis patients who had achieved low disease activity. *Mod Rheumatol*.34(1) 60-67.2023.

• Mizushima M, Sugihara T, Matsui T, Urata Y, Tohma S, Kawahata K. Comparison between rheumatoid arthritis with malignant lymphoma and other malignancies: Analysis of a National Database of Rheumatic Disease in Japan. *Semin Arthritis Rheum*.63.1967-1978 2023.

• Fusama M, Nakahara H, Gregg M, Kuroe Y, Urata Y, Kawahata K, Kawahito Y, Kojima M, Sugihara T, Hashimoto M, Miyamae T, Murashima A, Mori M, Yajima N, Matsui T. Challenges faced by nurses engaged in rheumatology care in Japan. *Mod Rheumatol*. 34.road079.2023.

• Goto M, Takahashi H, Yoshida R, Itamiya T, Nakano M, Nagafuchi Y, Harada H, Shimizu T, Maeda M, Kubota A, Toda T, Hatano H, Sugimori Y, Kawahata K, Yamamoto K, Shoda H, Ishigaki K,

Ota M, Okamura T, Fujio K.
Age-associated CD4+ T cells with B cell-promoting function regulated by ZEB2 in autoimmune diseases. *Sci Immunol.* 82(11)
: eadk1643.2024.

• Miyamoto T, Izawa K, Masui S, Yamazaki A, Yamasaki Y, Matsubayashi T, Shiraki M, Ohnishi H, Yasumura J, Tomohiro K, Miyamae T, Matsubara T, Arakawa N, Ishige T, Takizawa T, Shimbo A, Shimizu M, Kimura N, Maeda Y, Maruyama Y, Shigemura T, Furuta J, Sato S, Tanaka H, Izumikawa M, Yamamura M, Hasegawa T, Kaneko H, Nakagishi Y, Nakano N, Iida Y, Nakamura T, Wakiguchi H, Hoshina T, Kawai T, Murakami K, Akizuki S, Morinobu A, Ohmura K, Eguchi K, Sonoda M, Ishimura M, Furuno K, Kashiwado M, Mori M, Kawahata K, Hayama K, Shimoyama K, Sasaki N, Ito T, Umebayashi H, Omori T, Nakamichi S, Dohmoto T, Hasegawa Y, Kawashima H, Watanabe S, Taguchi Y, Nakaseko H, Iwata N, Kohno H, Ando T, Ito Y, Kataoka Y, Saeki T, Kaneko U, Murase A, Hattori S, Nozawa T, Nishimura K, Nakano R, Watanabe M, Yashiro M, Nakamura T, Komai T, Kato K, Honda Y, Hiejima E, Yonezawa A, Bessho K, Okada S, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R

Clinical characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome and long-term real-world efficacy and tolerability of canakinumab in Japan: results of a nationwide survey. *Arthritis Rheumatol.*2024

• Kawahata K, Ishii T, Gono T, Tsuchiya Y, Ohashi H, Yoshizawa K, Zheng R, Ayabe M, Nishikawa K. Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of ustekinumab in Japanese patients with active polymyositis and dermatomyositis who have not adequately responded to one or more standard-of-care treatments. *RMD Open* 9.e003268.2023.

• Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, Yang WH, Stroes ESG, Ohsawa I, Tachdjian R, Manning ME, Lumry WR, Saguier IM,

Aygören-Pürsün E, Ritchie B, Sussman GL, Anderson J, Kawahata K, Suzuki Y, Staubach P, Treudler R, Feuersenger H, Glassman F, Jacobs I, Magerl M. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*401.1079-1090.2023.

• Yuri Shirahama, Ayako Kokuzawa, Yusuke Yamauchi, Yohei Kirino, Hideto Nagai, Yasushi Inoue, Toshiyuki Ota, Yutaka Chifu, Hiroki Mitoma, Mitsuteru Akahoshi, Mariko Sakai, Akihito Maruyama, Akihito Ohta, Masahiro Iwamoto, Yoshifumi Tada. Cluster analysis defines four groups of Japanese patients with adult-onset Still's disease. accepted for publication. DOI: 10.1093/mr/Mod Rheumatol (accepted) 32.roae023 2024.

• Iwata N, Nishimura K, Hara R, Imagawa T, Shimizu M, Tomiita M, Umebayashi H, Takei S, Seko N, Wakabayashi R, Yokota S. Long-term efficacy and safety of canakinumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in Japanese patients: Results from an open-label Phase III study. *Mod Rheumatol.* 33.1162-1170.2023

• Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, Antón J, Wang Z, Meszaros G, Araújo J, Liao R, Keller S, Brunner HI, Ruperto N, ; JUVE-BASIS investigators; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet.* 402(10401).555-570.2023.

• Yamazaki S, Izawa K, Matsushita M, Moriichi A, Kishida D, Yoshifuji H, Yamaji K, Nishikomori R, Mori M, Miyamae T.

Promoting awareness of terminology related to unmet medical needs in context of rheumatic diseases in Japan: a systematic review for evaluating unmet medical needs.

Rheumatol Int. 43(11)2021-2030.2023

• Shimizu M, Nishimura K, Iwata N, Yasumi T, Umebayashi H, Nakagishi Y, Okura Y, Okamoto N, Kinjo N, Mizuta M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Kubota T, Mouri M, Kaneko U, Mori M. Treatment for macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. Int J Rheum Dis.26(5)938-945.2023.

• Kaneko S, Shimizu M, Miyaoka F, Shimbo A, Irabu H, Mizuta M, Nakagishi Y, Iwata N, Fujimura J, Mori M, Morio T. The dynamics of laboratory markers reflecting cytokine overproduction in macrophage activation syndrome complicated with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 248 109270.2023.

• Narazaki H, Akioka S, Akutsu Y, Araki M, Fujieda M, Fukuhara D, Hara R, Hashimoto K, Hattori S, Hayashibe R, Imagawa T, Inoue Y, Ishida H, Ito S, Itoh Y, Kawabe T, Kitoh T, Kobayashi I, Matsubayashi T, Miyamae T, Mizuta M, Mori M, Murase A, Nakagishi Y, Nagatani K, Nakano N, Nishimura T, Nozawa T, Okamoto N, Okura Y, Sawada H, Sawanobori E, Sugita Y, Tanabe Y, Tomiita M, Yamaguchi KI, Yasuoka R, Yokoyama K. Epidemiology and management of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan Mod Rheum.33.1021-1029.2023.

• Takagi M, Atsumi T, Matsuno H, Tamura N, Fujii T, Okamoto N, Takahashi N, Nakajima A, Nakajima A, Tsujimoto N, Nishikawa A, Ishii T, Takeuchi T, Kuwana M. Safety and effectiveness of baricitinib for rheumatoid arthritis in Japanese clinical practice: 24-week results of all-case post-marketing surveillance. Mod Rheum.33 647-656 2023.

• Mizuta M, Inoue N, Shimizu M, Sakumura N, Yokoyama T, Kuroda R, Ikawa Y, Sugimoto N, Harada K, Yachie A, Wada T. Distinct roles of IL-18 and IL-1 β in murine model of macrophage activation syndrome. J Allergy Clin

Immunol.152.940-948.2023

• 清水正樹.若年性特発性関節炎.小児科診療 86.284-289.2023.

2.学会発表

<海外>

• Yokota K, Aizaki Y, Kajiyama H, Araki Y, Yazawa H, Akiyama Y, Mimura T. Janus Kinase Inhibitor Suppresses the Differentiation and Function of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6-Induced Osteoclasts in Peripheral Blood Monocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis EULAR 2023.

• Yokota K, Aizaki Y, Wada TT, Kajiyama H, Araki Y, Yazawa H, Akiyama Y, Mimura T. Effects of Janus Kinase Inhibitor on TNF- α and IL-6-Induced Osteoclasts and RANKL-Induced Osteoclasts in Peripheral Blood Monocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR Convergence 2023.

• Yoshida T, Tsuno H, Tohma S, and Matsui T. The efficacy of b/tsDMARDs in rheumatoid arthritis patients not taking methotrexate; a study in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa). APLAR Congress 2023. 2023 Dec, Chiang Mai, Thailand. (Poster)

• Sawada T, Nishiyama S, Igari S, Matsui T and Tohma S. Lesser Impact of Lower-Small Joint Involvement on Pain Than Upper-Small Joint in Rheumatoid Arthritis: Analysis Based on a Large Rheumatoid Arthritis Database in Japan. ACR Convergence 2023. Nov 14, 2023. San Diego, USA. (Poster Session C: ABSTRACT NUMBER: 2099)

• Tokunaga K, Nishino T, Oshikawa H, Matsui T and Tohma S. Relationship Between Quality of Life and the Region of the Affected Joints in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study. ACR Convergence 2023. Nov 13, 2023. San Diego, USA. (Poster Session B:

ABSTRACT NUMBER: 1277)

・ Sawada T, Nishiyama S, Yamashita S, Matsui T and Tohma S. Clinical Characteristics of Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) Who Rate Their Global Assessment of Disease Activity Substantially Lower Than Their Physicians (Negative Discordance) Based on a Large RA Database in Japan: A Rare but Important Subgroup. ACR Convergence 2023. Nov 13, 2023. San Diego, USA. (Poster Session B: ABSTRACT NUMBER: 1268).

・ Inoue R, Isojima S, Matsui T, Tohma S and Yajima N. The Number of Rheumatoid Arthritis Patients Who Give up Pregnancy Due to the Disease Is Decreasing. ACR Convergence 2023. Nov 12, 2023. San Diego, USA. (Poster Session A: ABSTRACT NUMBER: 0473)

・ Brunner HI, Viola D O, Dimelow R, Calvo Penadés I, Wilkinson C, Rodriguez JCR, Alina Boteanu L, Kamphuis S, Minden K, Horneff G, Anton J, Mori M, Yamasaki Y, Olaiz J M, Marino R, van Maurik A, Okily M, Yanni E, Wilde P. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Profile of Subcutaneous Belimumab in Pediatric Patients With SLE: Analysis of Data From a Multicenter, Open-Label Trial. ACR Convergence 2023

<国内>

・ 荒木靖人, 岡元啓太, 相崎良美, 横田和浩, 梶山浩, 舟久保ゆう, 秋山雄次, 門野夕峰, 三村俊英 関節リウマチ滑膜線維芽細胞における転写因子 SOX11 によるサイトカインとケモカイン遺伝子発現の制御異常. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・ 松田真弓, 舟久保ゆう, 江本恭平, 酒井左近, 岡元啓太, 矢澤宏晃, 和田琢, 横田和浩, 梶山浩, 荒木靖人, 秋山雄次, 三村 俊英 COVID-19 ワクチン接種後にリウマ

チ性疾患を新規発症した 9 例. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・ 岡元啓太, 秋山雄次, 江本恭平, 酒井左近, 松田真弓, 矢澤宏晃, 和田琢, 梶山浩, 横田和浩, 荒木靖人, 舟久保ゆう, 三村俊英

当科における ANCA 関連血管炎の寛解導入時の治療法と転帰 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・ 松田真弓, 舟久保ゆう, 江本恭平, 酒井左近, 岡元啓太, 矢澤宏晃, 和田琢, 横田和浩, 梶山浩, 荒木靖人, 秋山雄次, 三村俊英.

COVID-19 ワクチン接種後にリウマチ性疾患を新規発症した 9 例. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 福岡国際会議場 2023 年 4 月 26 日

・ 川畑仁人. 呼吸器疾患合併関節リウマチのマネジメント. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023.4.24-26 福岡

・ 白濱裕梨, 丸山暁人, 石澤彩子, 桐野洋平, 山内雄介, 永井秀人, 井上 靖, 大田俊行, 千布 裕, 竹山悠希子, 赤星光輝, 堺真梨子, 三苦弘喜, 大田明英, 岩本雅弘, 多田芳史

成人発症スチル病の臨床タイプ分類と予後. 第 67 回日本リウマチ学会 2023.4.24-26

・ 森 雅亮. 本邦で若年性特発性関節炎に使用できる合成抗リウマチ薬と生物学的製剤 成人との違いは? 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・ 森 雅亮. ライフステージに合わせたシームレスなリウマチ性疾患患者の管理～小児期・AYA 世代から挙児可能年齢まで～ 小児期～AYA 世代の管理オーバービュー. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会

・ 川畑仁人. リウマチ・膠原病診療における移行期医療の実践. 第 32 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 2023.8.26 奈良

・ 川畑仁人. 関節リウマチの病態と JAK 阻害薬の果たす役割. 第 51 回日本関節病学会 2023.7.22 東京

・ 川畑仁人. 関節リウマチの関節破壊メカニズムにおける JAK の役割とジセラカ錠の臨床的

意義. 第 8 回日本骨免疫学会 2023.6.26 石垣

・川畑仁人. シンプルな関節リウマチ治療を目指して～ウバダシチニブの可能性～

第 33 回日本リウマチ学会関東支部学術集会

2023.12.16 横浜

・清水正樹. 若年性特発性関節炎の病態からみた治療戦略 TNF α の役割とアダリムマブ治療の実際. 第 32 回日本小児リウマチ学会学術集会

・清水正樹. 「スティル病の病態連続性と移行医療」小児科からみた全身型若年性特発性関節炎/成人発症スティル病の病態と移行医療. 第 32 回日本小児リウマチ学会学術集会

・梅林宏明. 若年性特発性関節炎治療におけるトシリズマブの使い方 "第 32 回日本小児リウマチ学会学術集会. BIO 臨床セミナー3"

・水田麻雄. カナキヌマブ投与中の全身型若年性特発性関節炎におけるマクロファージ活性化症候群の病態解析 第 32 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会

・森 雅亮. 小児の炎症性筋疾患. 第 65 回日本小児神経学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

17. 特許取得

該当なし。

18. 実用新案登録

該当なし。

19. その他

該当なし。

医療講演会実施報告

北海道大学病院リウマチ・腎臓内科 診療講師 藤枝 雄一郎

研究要旨

研究要旨

全自己免疫疾患患者を対象とする医療講演会を、強皮症研究班と合同で、Web 講演会の形で実施した。事前登録制、参加費無料のオンデマンド配信方式として 2023 年 9 月 1 日（金）からの 1 ヶ月間配信し、その後 YouTube で閲覧可能とした (https://www.youtube.com/@_sx811)。事前アンケート調査を行った上で、分科会毎に講演プログラムを構成し、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎/皮膚筋炎、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、若年性特発性関節炎/成人発症スチル病、全身性強皮症の 6 つのパートを用意した。登録者数は延 1828 名で総視聴回数は 1790 回、幅広い年代の、またほぼ全都道府県におよぶ視聴者に講演を届けることができた。事後アンケートの回答率は 20%弱で、概ね高い評価が得られた。一方で、講演会の周知や視聴者からの質問受付などに課題が残った。今後とも改良を加えながら講演会の開催を継続していくことが重要と考えられた。

A.研究目的

難治性疾患政策研究事業において患者への啓蒙活動は重要な課題であり、2019 年に本事業における初めての試みとして患者向け医療講演会を実施した。参加者の満足度は高く、遠方からの参加者もあり、難病患者に対する専門的で包括的な情報提供の場を、本事業において継続的に設けることの重要性を認識した。また患者の要望に即した内容とするために事前アンケートを実施し、その結果を踏まえて講演内容を整備した。また、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と合同開催の形をとり、全身性強皮症も講演対象疾患に含めた。視聴後のアンケート調査も実施した。

2. 開催概要

日時：2023 年 9 月 1 日～

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：2023 年 6 月 30 日（金）～9 月 30 日（土）YouTube

(https://www.youtube.com/@_sx811)

6 つのテーマを設け、登録者は講演の全てを自由に視聴可能とした。

※医療講演会プログラムは、別添のとおり。

3. 結果 登録者数：1828 名（一部重複あり） 総視聴回数：1790 回 テーマ毎内訳：全身性エリテマトーデス 336 回、多発性筋炎/皮膚筋炎 358 回、混合性結合組織病 142 回、シェーグレン症候群 265 回、若年性特発性関節炎/成人発症スチル病 256 回、全身性強皮症 433 回 年齢、性別、都道府県別視聴回数を下記グラフと表に示す。6 つのテーマ毎の事後アンケートの回答率は 15-20% 程度で、「知りたい情報が得られたか」という質問に対し、3 分の 2 程度の方が「期待以上に得られ

た」または「期待通り得られた」と回答した。また、「この講演会を他の患者さんに勧めたいか」という質問に対し、8-9割の方が「強く勧めたい」または「勧めたい」と回答した。自由記載欄でも開催に感謝や高評価のコメントを多く頂いた。

4. 今後の展望

Web講演会の形式を取ることで日本全国の難病患者が視聴することが可能となり、事後アンケートからも改めて本講演会の開催意義が大きいことが確認された。また前回の事後アンケートで視聴期間延長の要望があったことからYouTubeを用いた配信を行った。今後も改良を重ねながら継続的に講演会を実施することで、本研究事業がより患者に寄り添ったものとなることが期待される。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いた。

プログラム

(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：富満 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：富板 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

(6) 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ンター

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、別紙報告書をご覧ください。

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^{*1}

(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^{*2}

(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^{*3} (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。

cq1 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¹⁾(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²⁾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

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">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<ol style="list-style-type: none">①polyphasic, short, small motor unit potentials②fibrillation, positive sharp waves, increased insertional irritability③bizarre high-frequency repetitive discharge4) 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 <p>〔判定〕</p> <ul style="list-style-type: none">・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。

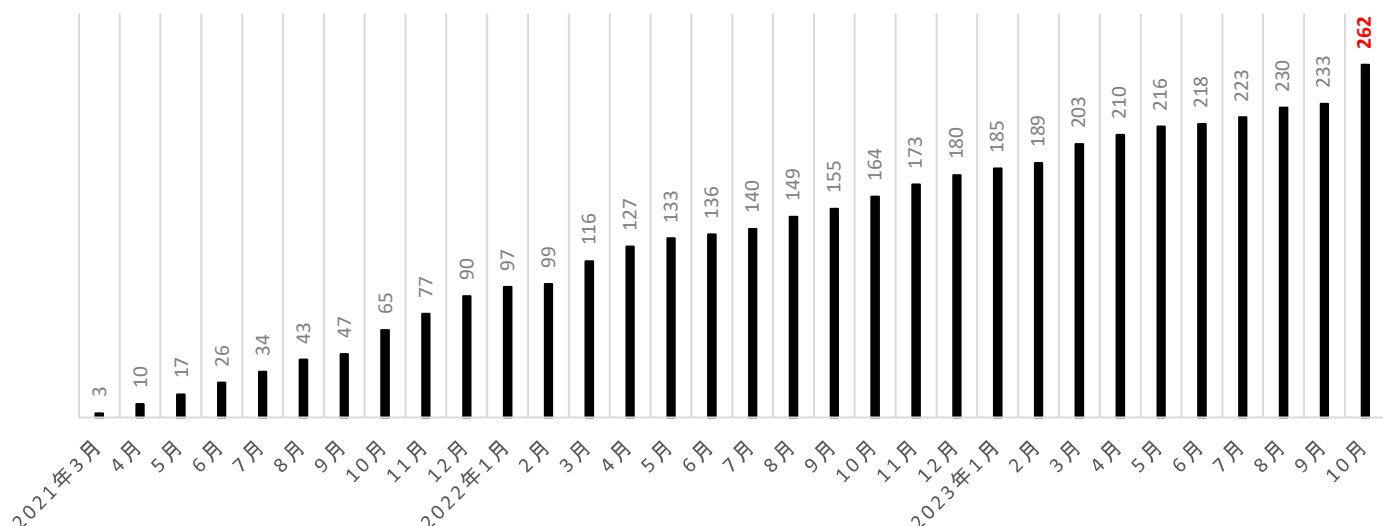
また、症例登録例数は11月10日現在で**262例**となりました。お力添えいただき感謝申し上げます。引き続き、**分科会の垣根を越えてどの疾患も登録できます**ので、ご協力をお願い申し上げます。

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。

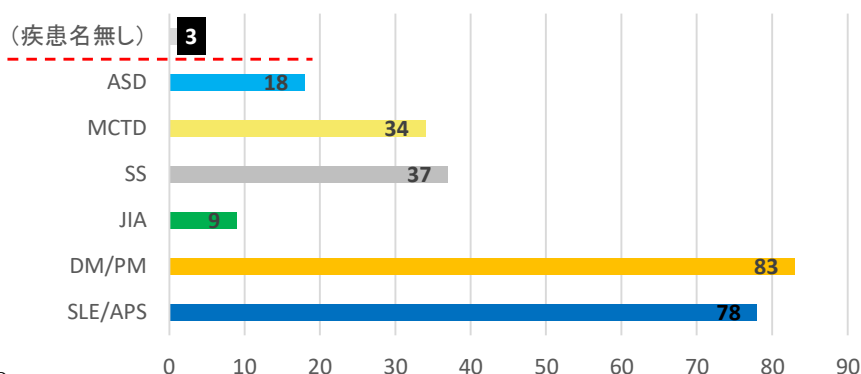


レジストリ全体の症例登録数 11月10日現在

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^{1,2}, Minoru Satoh^{3,4}, Satoshi Kubo ^{1,2}, Shunpei Kosaka ⁵,
Shunsuke Fukuyo⁶, Keisuke Nakatsuka⁷, Kazuyoshi Saito⁸, Shin Tanaka³, Shingo Nakayamada¹,
Yoshiya Tanaka ^{1,*}

¹First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan

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

³Department of Human, Information and Life Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan

⁴Department of Medicine, Kitakyushu Yahata-Higashi Hospital, Kitakyushu, Japan

⁵Department of Internal Medicine, Kitakyushu General Hospital, Kitakyushu, Japan

⁶Department of Rheumatology, Wakamatsu Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

⁷Department of Internal Medicine, Fukuoka Yutaka Central Hospital, Fukuoka, Japan

⁸Department 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 ³⁵S-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 ≤ 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 ≤ 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}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 (≥ 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

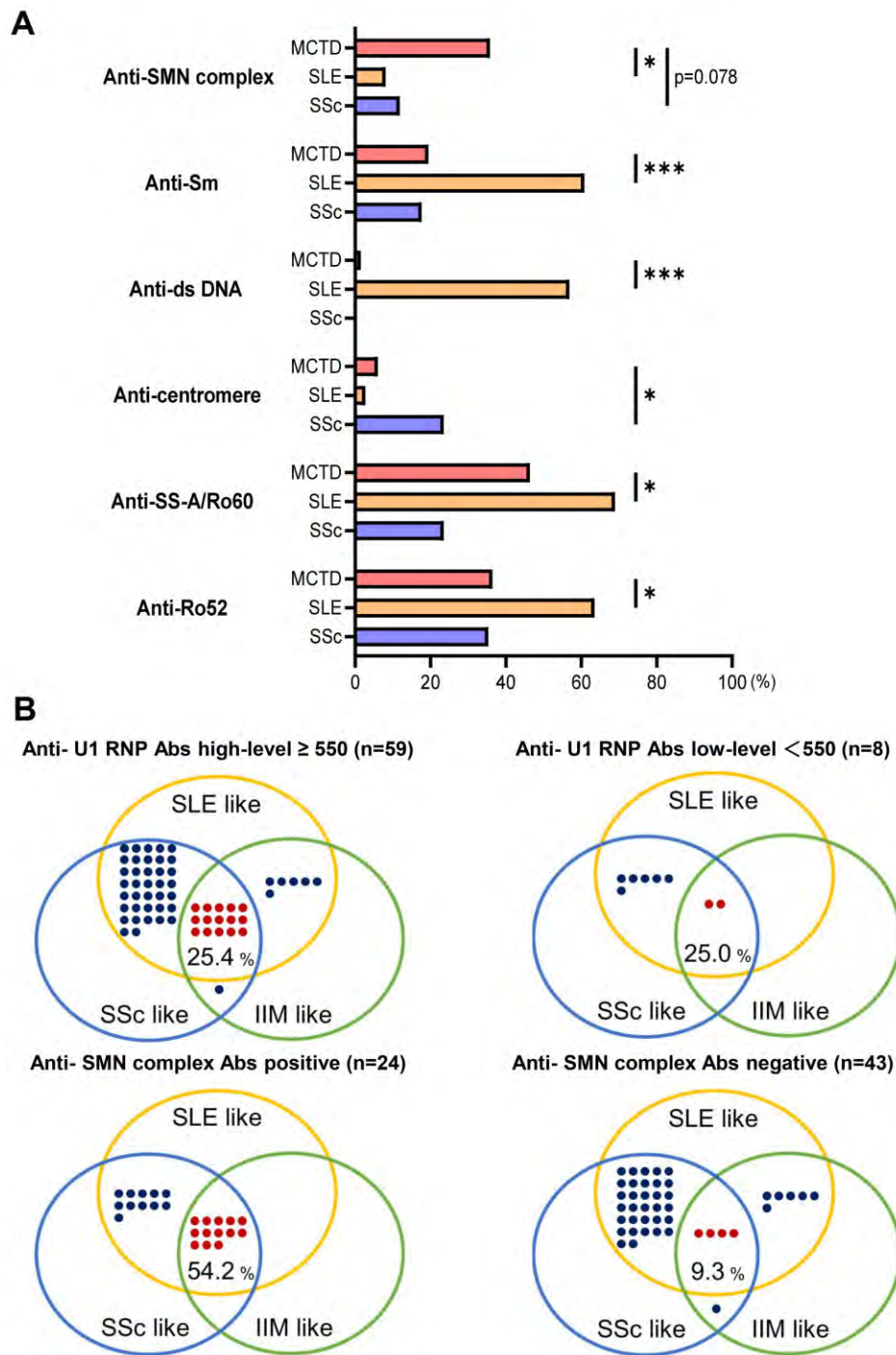


Figure 1. Prevalence of anti-SMN complex Abs in each disease and overlapping manifestations in MCTD patients with anti-SMN complex Abs. **(A)** The prevalence of anti-SMN complex Abs, anti-Sm Abs, anti-ds DNA Abs, anti-centromere Abs, anti-Ro60 Abs and anti-Ro52 Abs in patients with MCTD, SLE and SSc 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

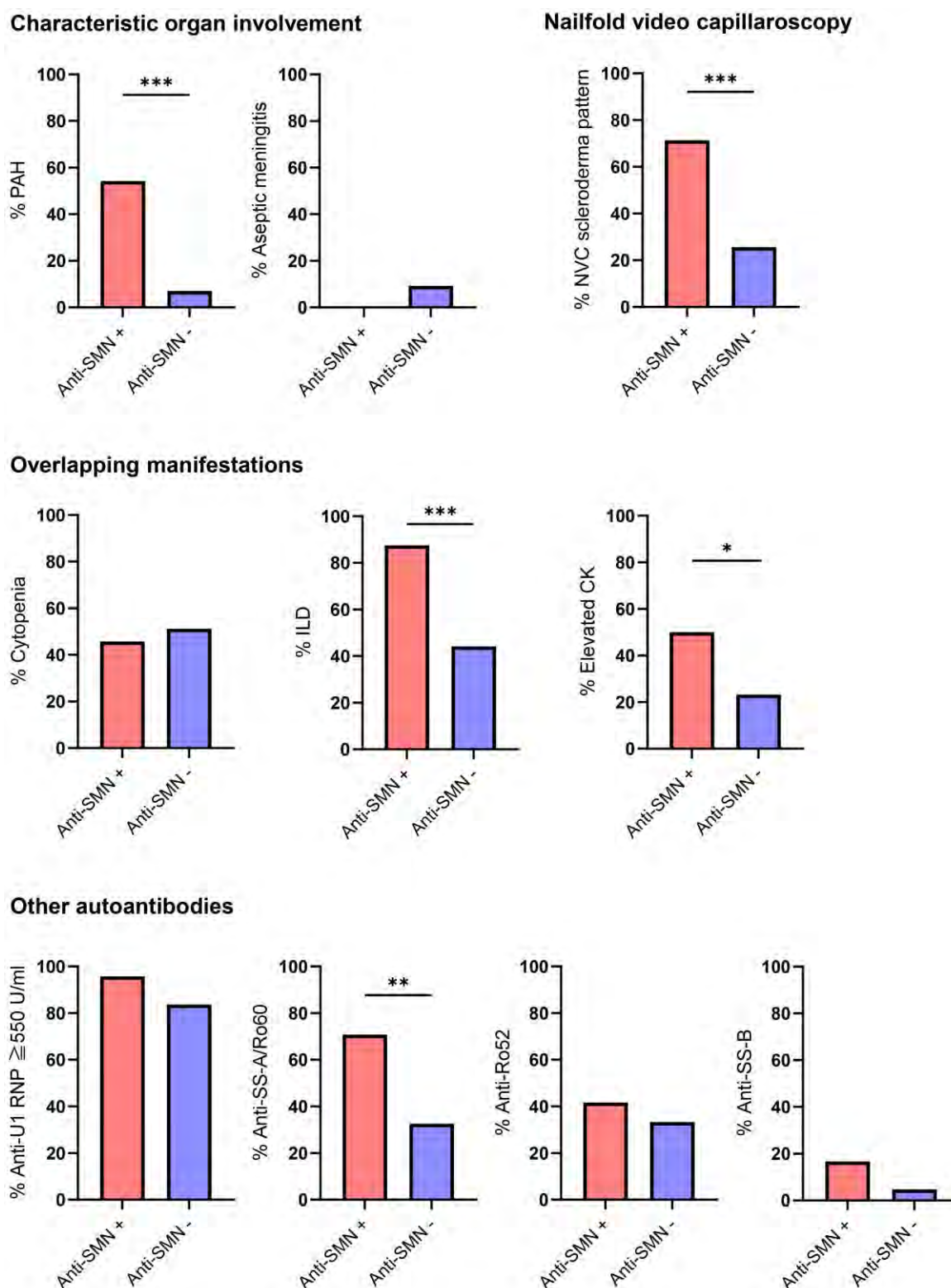


Figure 2. Anti-SMN complex Abs (anti-SMN) and clinical/laboratory findings in patients with MCTD. *P*-values were determined using Fisher's exact test, *t*-test or Mann-Whitney test. Values highlighted in bold indicate statistical significance ($P < 0.05$). SMN: survival of motor neuron; Abs: antibodies;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

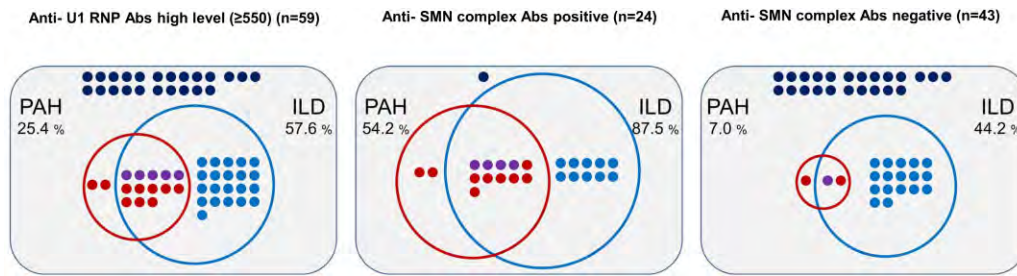


Figure 3. Relationship between anti-SMN complex Abs and PAH/ILD in patients with MCTD. Red dots represent cases that meet the criteria for PAH, while violet dots indicate cases of 'PH associated with ILD', which includes cases with a pulmonary function test showing %FVC <70%. SMN: survival motor neuron;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

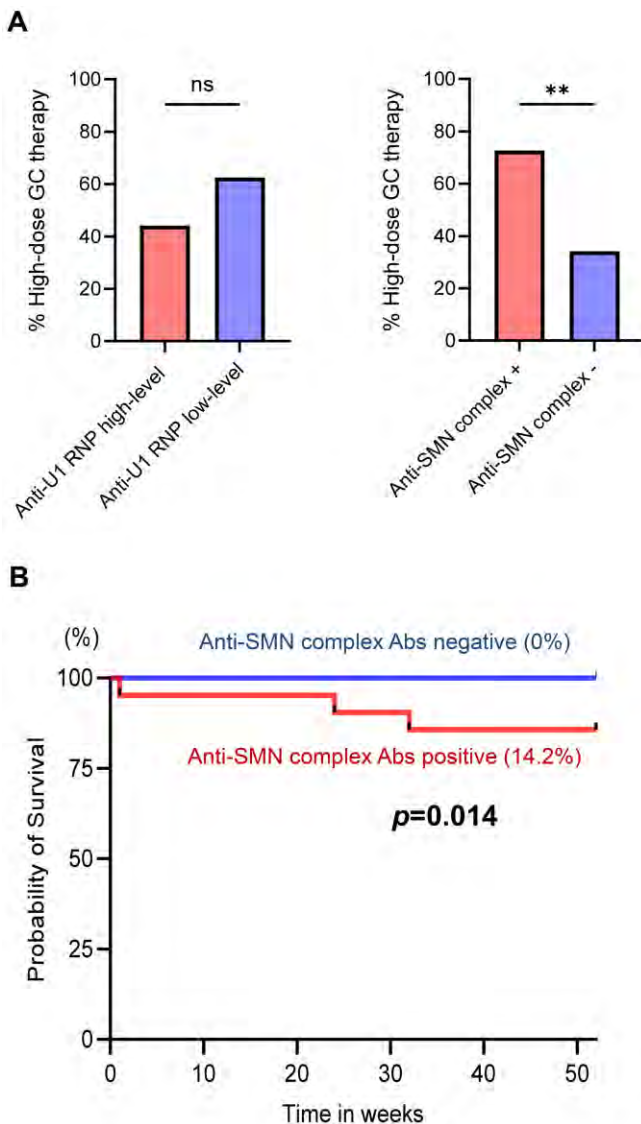


Figure 4. Comparison of initial treatment and survival probability in MCTD patients with and without anti-SMN complex antibodies. **(A)** The comparison of the percentage of patients receiving high-dose GC therapy as initial treatment is shown for both anti-U1 RNP Abs high-level and low-level patients, 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

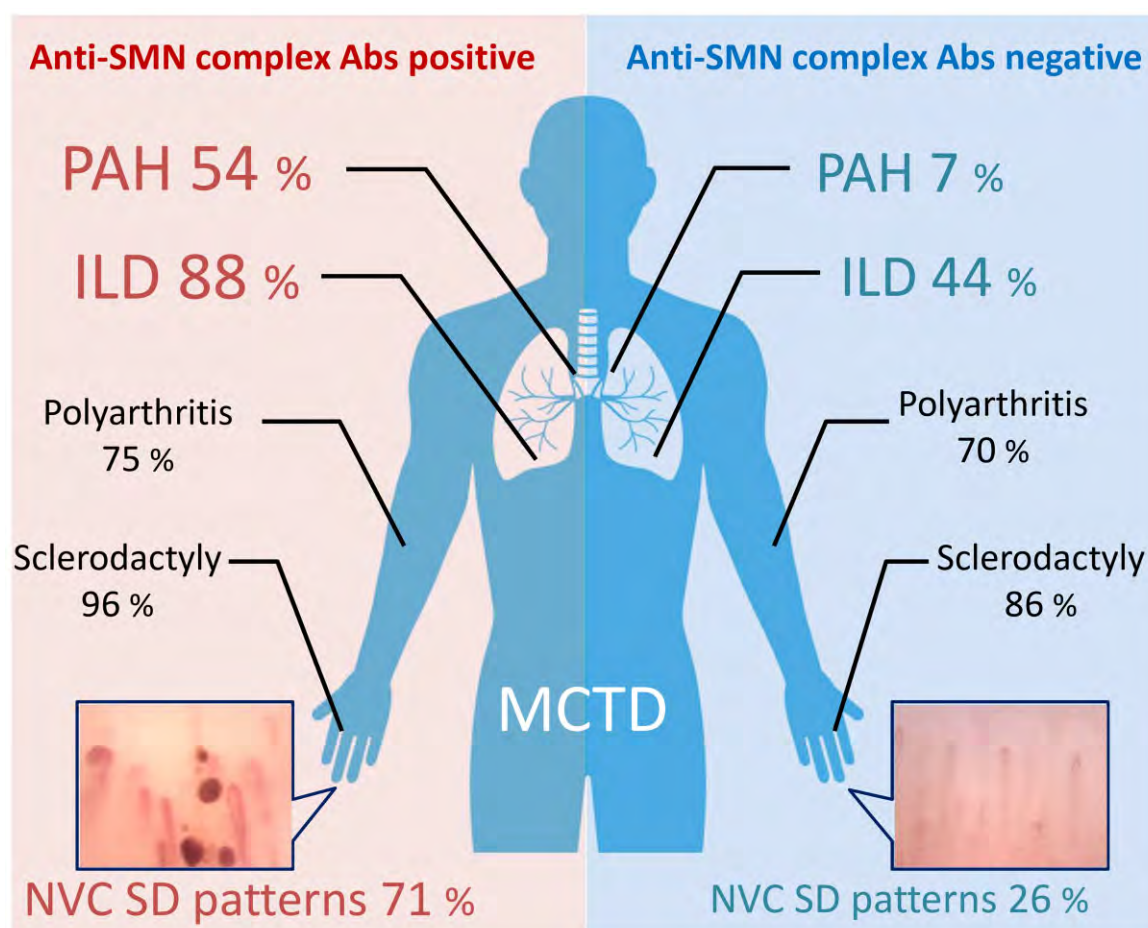


Figure 5. The graphical abstract of this study. SMN: survival motor neuron; Abs: antibodies; PAH: pulmonary arterial hypertension; ILD: Interstitial lung disease; NVC: nailfold video capillaroscopy; SD: scleroderma

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。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表(令和5年度)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aso K, Kono M, Abe N, Fujieda Y, Kato M, Atsumi T.	Anti-ganglionic nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 3$ subunit antibody as a potential biomarker associated with lupus enteritis.	<i>Mod Rheumatol.</i>	3;33 (1)	154-159.	2023
Tokushige N, Hayashi Y, Omura J, Jinnai T, Atsumi T.	Patient characteristics, diagnostic testing, and initial treatment profiles of patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) using a Japanese claims database	<i>Mod Rheumatol.</i>	6:roae 033		Online ahead of print
Komiya Y, Sugihara T, Hirano F, Matsumoto T, Kamiya M, Sasaki H, Hosoya T, Kimura N, Ishizaki T, Mori M, Tohma S, Yasuda S, Matsui T.	Factors associated with impaired physical function in elderly rheumatoid arthritis patients who had achieved low disease activity.	<i>Mod Rheumatol.</i>	34(1)	60-67	2023
Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, Antón J, Wang Z, Meszaros G, Araújo J, Liao R, Keller S, Brunner HI, Ruperto N, ; JUVE-BASIS investigators; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.	Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial.	<i>Lancet.</i>	402(10 401)	555-570	2023
Yamazaki S, Izawa K, Matsushita M, Moriichi A, Kishida D, Yoshifuji H, Yamaji K, Nishikomori R, Mori M, Miyamae T.	Promoting awareness of terminology related to unmet medical needs in context of rheumatic diseases in Japan: a systematic review for evaluating unmet medical needs.	<i>Rheumatol Int.</i>	43(11)	2021-2030	2023
Shimizu M, Nishimura K, Iwata N, Yasumi T, Umebayashi H, Nakagishi Y, Okura Y, Okamoto N, Kinjo N, Mizuta M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Kubota T, Mouri M, Kaneko U, Mori M.	Treatment for macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan.	<i>Int J Rheum Dis.</i>	26(5)	938-945	2023

Kaneko S, Shimizu M, Miyaoka F, Shimbo A, Irabu H, Mizuta M, Nakagishi Y, Iwata N, Fujimura J, <u>Mori M</u> , Morio T.	The dynamics of laboratory markers reflecting cytokine overproduction in macrophage activation syndrome complicated with systemic juvenile idiopathic arthritis.	<i>Clin Immunol.</i>	248	109270	2023
Yasaka K, Yamazaki T, Sato H, Shirai T, Cho M, Ishida K, Ito K, Tanaka T, Ogasawara K, Harigae H, Ishii T, Fujii H.	Phospholipase D4 as a signature of toll-like receptor 7 or 9 signaling is expressed on blastic T-bet + B cells in systemic lupus erythematosus.	<i>Arthritis Res Ther</i>	25 (1)	200-	2023
Yamato M, Shirai T, Ishii Y, Sato H, Ishii T, Fujii H.	Impact of subcutaneous belimumab on disease activity, patient satisfaction, and metabolic profile in long-lasting systemic lupus erythematosus.	<i>Clin Rheumatol.</i>	43(3)	1023-1035	2024
anaka Y, Atsumi T, Okada M, Miyamura T, Ishii T, Nishiyama S, Matsumura R, Kawakami A, Hayashi N, Abreu G, Yavuz S, Lindholm C, Al-Mossawi H, Takeuchi T.	The long-term safety and tolerability of anifrolumab for patients with systemic lupus erythematosus in Japan: TULIP-LTE subgroup analysis	<i>Mod Rheumatol</i>	Sep 14:road092		2023
Tanaka Y, Atsumi T, Okada M, Miyamura T, Ishii T, Nishiyama S, Matsumura R, Hayashi N, Abreu G, Tummala R, Morand EF, Takeuchi T.	The efficacy and safety of anifrolumab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: TULIP-2 subanalysis.	<i>Mod Rheumatol.</i>	33(1)	134-144	2023
Tanaka Y, Kusuda M, Yamaguchi Y.	Interferons and systemic lupus erythematosus: Pathogenesis, clinical features and treatments in interferon-driven disease.	<i>Mod Rheumatol</i>	33(5)	857-867	2023
Tanaka Y.	Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice.	<i>RMD Open.</i>	9(3)	e003270.	2023

Fujita Y, Iwata S, Hidese S, Ishiwata S, Ide S, Tanaka H, Sonomoto K, Miyazaki Y, Nakayamada S, Ikenouchi A, Hattori K, Kunugi H, Yoshimura R, Tanaka Y.	Reduced homovanillic acid, SDF-1 α , and SCGF- β levels in cerebrospinal fluid are related to depressive states in systemic lupus erythematosus.	<i>Rheumatology</i>	62	3490-3500	2023
Shan Y, Nakayamada S, Nawata A, Yamagata K, Sonomoto K, Tanaka H, Satoh-Kanda Y, Nguyen M-P, Todoroki Y, Nagayasu A, Ueno M, Janda R, Fujita Y, Zhang T, Hao H, Zhou J, Ma X, Ana J, Nguyen AP, Tanaka Y.	TGF- β 3 in differentiation and function of Tph-like cells and its relevance to disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.	<i>Rheumatology</i>	62	2464-2474	2023
Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD, Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC, Morand EF, Moroni G, Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT.	EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update.	<i>Ann Rheum Dis</i>	83	15-29	2024
Hironari Hanaoka	Sarcopenia in patients with rheumatic musculoskeletal diseases	<i>Int J Rheum Dis</i>	26	2007-2013	2023
Oba S, Hosoya T, Kaneshige R, Kawata D, Yamaguchi T, Mitsumura T, Shimada S, Shibata S, Tateishi T, Koike R, Tohda S, Hirakawa A, Yoko N, Otomo Y, Nojima J, Miyazaki Y, Yasuda S	Thrombosis and antiphospholipid antibodies in Japanese COVID-19: based on propensity score matching	<i>Front Immunol</i>	14	1227547	2023
Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, Navarra S, Atsumi T, Yasuda S, Chavez-Perez NN, Arriens C, Parikh SV, Caster DJ, Birardi V, Randhawa S, Lisk L, Huizinga RB, Teng YKO	Safety and efficacy of long-term voclosporin treatment for lupus nephritis in the phase 3 AURORA 2 clinical trial	<i>Arthritis Rheumatol</i>			2023

Tanaka Y, Nakayamada S, Yamaoka K, Ohmura K, Yasuda S	Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: a retrospective cohort study in Japan	<i>Mod Rheumatol</i>	33	145-153	2023
Yamaoka K. , Oku K. .	JAK inhibitors in rheumatology.	<i>Immunological Medicine</i>	46(3):	143-152	2023
Hasegawa Y., Arinuma Y., Muramatsu T., Kondo J., Matsueda Y., Kanayama Y., Ino K., Tanaka T., Wada T., Oku K., Yamaoka K.	The Pathogenic Role of Lupus-Specific Autoantibodies and Interleukin-6 on Demyelination of the Brainstem and Spinal Cord in Systemic Lupus Erythematosus.	<i>Lupus</i>	32(3):	401-410	2023
Arinuma Y., Hasegawa Y., Tanaka T., Matsueda Y., Wada T., Oku K., Yamaoka K.	Correlation between soluble TREM2 and anti-GluN2 antibody in lupus patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes.	<i>Rheumatology(Oxford).</i>	62(4):	e105-e106	2023
Shindo R., Abe R., Oku K., Tanaka T., Matsueda., Wada T., Arinuma Y., Tanaka S., Ikenoue T., Miyakawa Y., Yamaoka K.	Involvement of the complement system in immune thrombocytopenia: review of the literature.	<i>Immunol Med.</i>	46(4)	182-190	2023
Hasegawa Y., Arinuma Y., Asakura H., Shindo R., Ino K., Kanayama Y., Tanaka T., Matsueda Y., Wada T., Oku K., Yamaoka K.	Real-world efficacy of belimumab in achieving remission or low-disease activity in systemic lupus erythematosus: A retrospective study.	<i>Mod Rheumatol. (in press)</i>			2023
<u>Ichinose K</u> , Sato S, Igawa T, Okamoto M, Takatani A, Endo Y, Tsuji S, Shimizu T, Sumiyoshi R, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Yajima N, Sada KE, Miyawaki Y, Yoshimi R, Shimojima Y, Ohno S, Kajiyama H, Sato S, Fujiwara M, Kawakami A.	Evaluating the safety profile of calcineurin inhibitors: cancer risk in patients with systemic lupus erythematosus from the LUNA registry-a historical cohort study	<i>Arthritis Res Ther</i>	Feb 12;26(1)	48	2024
<u>Ichinose K.</u>	The Role of Podocytes in Lupus Nephritis: Insights and Implications	<i>Clin Immunol</i>	Mar 9;262	110180	2024

森山繭子, <u>一瀬邦弘</u>	SLE に対する obinutuzumab の有効性	リウマチ科	第 69 巻第 5 号	590-594	2023
高谷亜由子, <u>一瀬邦弘</u> , 川上純	レジストリ, コホートをを用いた疫学的研究 LUNA レジストリにおける SLE 患者の QOL と診療満足度	リウマチ科	第 69 巻第 6 号	660-665	2023
一瀬邦弘	SLE における免疫異常と腎障害.	腎と透析	2023 年 6 月号	911-917	2023
Naito R, Ohmura K , Higuchi S, Nakai W, Kohyama M, Mimori T, Morinobu A, Arase H.	Positive and negative regulation of the Fc γ receptor-stimulating activity of RNA-containing immune complexes by RNase	<i>JCI Insight</i>	8 (16)	e167799	2023
Fuseya Y, Kadoba K, Liu X, Suetsugu H, Iwasaki T, Ohmura K , Sumida T, Kochi Y, Morinobu A, Terao C, Iwai K.	Attenuation of HOIL-1L ligase activity promotes systemic autoimmune disorders by augmenting linear ubiquitin signaling.	<i>JCI Insight</i>	9 (3)	e171108	2024
Kitagori K, Oku T, Wakabayashi M, Nakajima T, Nakashima R, Murakami K, Hirayama Y, Ishihama Y, Ohmura K , Morinobu A, Mimori T, Yoshifuji H.	Expression of S100A8 protein on B cells is associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.	<i>Arthritis Res Ther.</i>	25 (1)	76	2023
Nakajima T, Doi H, Watanabe R, Murata K, Takase Y, Inaba R, Itaya T, Iwasaki T, Shirakashi M, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Onishi A, Yoshifuji H, Tanaka M, Ito H, Hashimoto M, Ohmura K , Morinobu A	Factors associated with osteoporosis and fractures in patients with systemic lupus erythematosus: Kyoto Lupus Cohort	<i>Mod Rheumatol</i>	34(1)	113-121	2023
Sayuri Yamashita, Yasuhiro Katsumata, Naoko Konda, Rangi Kandane-Rathnayake, Eric F Morand, Masayoshi Harigai	Comparisons between US norm-based two-component and Japanese norm-based three-component SF-36 summary scores in systemic lupus erythematosus patients	<i>Modern Rheumatology</i>	33(3)	517-524	2023

Kojima M, Suzuki K, Takeshita M, Ohyagi M, Iizuka M, Yamane H, Koga K, Kouro T, Kassai Y, Yoshihara T, Adachi R, Hashikami K, Ota Y, Yoshimoto K, Kaneko Y, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T.	Anti-human-TIGIT agonistic antibody ameliorates autoimmune diseases by inhibiting Tfh and Tph cells and enhancing Treg cells.	<i>Commun Biol.</i>	9;6(1):	500	2023 May
Tezuka T, Shibata M, Hanaoka H, Izawa Y, Kikuchi T, Akino K, Ozawa Y, Saito M, Kaneko Y, Nakahara J, Takizawa T.	Systemic lupus erythematosus mimicking retinal migraine: a case report.	<i>Cephalalgia</i>	Dec;43 (12)	##### ###	2023
Kikuchi J, Hanaoka H, Saito S, Oshige T, Hiramoto K, Takeuchi T, Kaneko Y.	Deep remission within 12 months prevents renal flare and damage accrual in C12:F12 lupus nephritis.	<i>Clin Exp Rheumatol.</i>	Jul;41(7):	1500-1506.	2023
Isojima S, Yajima N, Yanai R, Miura Y, Fukuma S, Kaneko K, Fujio K, Oku K, Matsushita M, Miyamae T, Wada T, Tanaka Y, Kaneko Y, Nakajima A, Murashima A.	Physician approval for pregnancy in patients with SLE showing only serological activity: A vignette survey study.	<i>Mod Rheumatol.</i>	27	road049.	2023 May
Toxic epidermal necrosis-like acute cutaneous lupus erythematosus.	Suzuki K, Saito S, Akiyama M, Kondo Y, Kikuchi J, Hanaoka H, Kaneko Y.	<i>Lancet Rheumatol.</i>	;6(4)	e252	2024 Apr
Kikuchi J, Kondo Y, Kojima S, Kasai S, Sakai Y, Takeshita M, Hiramoto K, Saito S, Fukui H, Hanaoka H, Suzuki K, Kaneko Y.	Risk of disease flares after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with systemic lupus erythematosus	<i>Immunol Med</i>	2024 Jan 8	1 月 9 日	2024
Kikuchi J, Hanaoka H, Saito S, Oshige T, Hiramoto K, Takeuchi T, Kaneko Y.	Deep remission within 12 months prevents renal flare and damage accrual in lupus nephritis	<i>Clin Exp Rheumatol</i>	41	1500-1506	2023
菊池潤	ループス腎炎における寛解深達度と予後	リウマチ科	71	87-92	2024
Andreoli L, Lini D, Schreiber K, Parodis I, Sen P, Naveen R, Day J, Joshi M, Jagtap K, Nune A, Nikiphorou E, Agarwal V, Saha S, Tan AL, Shinjo SK, Ziade N, Velikova T, Milchert M, Edgar Gracia-Ramos A, Cavagna	COVID-19 vaccine safety during pregnancy and breastfeeding in women with autoimmune diseases: results from the COVAD study	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	Online ahead of prin		

L, Kuwana M, Knitza J, Makol A, Patel A, Pauling JD, Wincup C, Barman B, Zamora Tehozol EA, Serrano JR, García-De La Torre I, Colunga-Pedraza IJ, Merayo-Chalico J, Chibuzo OC, Katchamart W, Akarawatcharangura Goo P, Shumnalieva R, Chen YM, Hoff LS, El Kibbi L, Halabi H, Vaidya B, Sazliyana Shaharir S, Hasan ATMT, Dey D, Gutiérrez CET, Caballero-Urbe CV, Lilleker JB, Salim B, Gheita T, Chatterjee T, Saavedra MA, Distler O; COVAD study group; Chinoy GAH, Agarwal V, Aggarwal R, Gupta L					
Naveen R, Nikiphorou E, Joshi M, Sen P, Lindblom J, Agarwal V, Lilleker JB, Tan AL, Salim B, Ziade N, Velikova T, Edgar Gracia-Ramos A, Kuwana M, Day J, Makol A, Distler O, Chinoy H, Traboco LS, Kusumo Wibowo SA, Zamora Tehozol EA, Serrano JR, La Torre IG; COVAD Study Group, Aggarwal R, Gupta L, Agarwal V, and Parodis I	Safety and tolerance of vaccines against SARS-CoV-2 infection in systemic lupus erythematosus: results from the COVAD study	Rheumatology (Oxford).	62(7)	2453-2463	2023
Kawasaki A, Kusumawati PA, Kawamura Y, Kondo Y, Kusaoi M, Amano H, Kusanagi Y, Itoh K, Fujimoto T, Tamura N, Hashimoto H, Matsumoto I, Sumida T, Tsuchiya N.	Genetic dissection of HLA-DRB1*15:01 and XL9 region variants in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: primary role for HLA-DRB1*15:01	RMD open	9(2)	e003214	2023
Asanuma Y, Nozawa K, Matsushita M, Kusaoi M, Abe Y, Yamaji K, Tamura N.	Autoantibodies in lupus nephritis useful in distinguishing proliferative nephritis from membranous nephritis.	Mod Rheumatol	33 (6)	1110-1116	2023
Asanuma Y, Nozawa K, Matsushita M, Kusaoi M, Abe Y, Yamaji K, Tamura N.	Critical role of lectin pathway mediated by MBL-associated serine proteases in complement activation for the pathogenesis in systemic lupus erythematosus.	Heliyon	9(8)	e19072	2023

Abe Y, Kawamata N, Makiyama A, Ashizawa T, Hayashi T, Tamura N.	In lupus cystitis, is the urinary tract dilated or obstructed?	Immun Inflamm Dis	11(2)	e777	2023
Kawasaki A, Kusumawati PA, Kawamura Y, Kondo Y, Kusaoi M, Amano H, Kusanagi Y, Itoh K, Fujimoto T, Tamura N, Hashimoto H, Matsumoto I, Sumida T, Tsuchiya N.	Genetic dissection of HLA-DRB1*15:01 and XL9 region variants in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: primary role for HLA-DRB1*15:01.	RMD Open	9(2)	e003214	2023
Sakuma S, Abe Y, Takeuchi M, Makiyama A, Tamura N.	18F-FDG PET/CT Reveals Localized Inflammation in Lupus Enteritis.	Clin Nucl Med	48(10)	890-893	2023
Fujimoto S, Arinobu Y, Miyawaki K, Ayano M, Mitoma H, Kimoto Y, Ono N, Akashi K, Horiuchi T, Nihiro H	Anti-dsDNA IgE induces IL-4 production from basophils, potentially involved in B-cell differentiation in systemic lupus erythematosus	Rheumatology (Oxford)	62(10)	3480-3489	2023
Yamada H, Haraguchi A, Tsuru T, Kondo M, Sagawa F, Nihiro H, Nakashima Y	Low avidity observed for anti-citrullinated peptide antibody is not a general phenomenon for autoantibodies	Ann Rheum Dis	82(12)	1637-1638	2023
Shirahama Y, Hashimoto A, Ono N, Takeyama Y, Maruyama A, Inoue T, Tada Y, Nihiro H	Relationships between Type 1 interferon signatures and clinical features of the new-onset lupus patients in Japan	Mod Rheumatol	34(2)	346-351	2024
Kashiwado Y, Kimoto Y, Ohshima S, Sawabe T, Irino K, Nakano S, Hiura J, Yonekawa A, Wang Q, Doi G, Ayano M, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Nihiro H, Hotta T, Kang D, Shimono N, Akashi K, Takeuchi T, Horiuchi T	Immunosuppressive therapy and humoral response to third mRNA COVID-19 vaccination with a six-month interval in rheumatic disease patients	Rheumatology (Oxford)	63 (3)	725-733	2024
Yoshida Y, Oka N, Yorishima A, Masuda S, Ishitoku M, Araki K, Kohno H, Watanabe H, Sugimoto T, Mokuda S, Hirata S	Safe Introduction of Hydroxychloroquine Focusing on Early Intolerance Due to Adverse Drug Reactions in Patients with Systemic Lupus Erythematosus	Intern Med	62(14)	2051-2057	2023
廣村桂樹	SLE の疫学	腎と透析	94	898-902	2023

池内秀和、廣村桂樹	ループス腎炎	臨床免疫・アレルギー科	79	382-387	2023
池内秀和、廣村桂樹	全身性疾患に伴う腎障害 ループス腎炎	腎と透析	95 (増刊)	254-258	2023
Kadota H, Gono T, Kunugi S, Ota Y, Takeno M, Seike M, Shimizu A, Kuwana M.	Tertiary lymphoid structures in the primary tumor site of patients with cancer-associated myositis: A case-control study.	Front Med (Lausanne)	9	1066858	2023
Gono T, Kuwana M.	New paradigm in the treatment of myositis-associated interstitial lung disease.	Expert Rev Respir Med	17(5)	397-411	2023
Yamamoto S, Yoshida A, Gono T, Kuwana M.	The Role of Environmental Factors in the Development of Idiopathic Inflammatory Myopathies: a Narrative Review.	Curr Rheumatol Rep	25(12)	264-275	2023
Yoshida A, Nagata S, Okazaki Y, Hanaoka H, Gono T, Kuwana M.	Dissociating Autoantibody Responses against Ro52 Antigen in Patients with Anti-Synthetase or Anti-MDA5 Antibodies.	Diagnostics (Basel)	13(24)	3621	2023
Tanaka M, Inaba Y, Yariyama A, Nakatani Y, Kunimoto K, Kaminaka C, Yamamoto Y, Makino K, Fukushima S, Jinnin M.	Expression of collagen-related piRNA is dysregulated in cultured dermal fibroblasts derived from patients with scleroderma.	Intractable Rare Dis Res	12(4)	241-245	2023
Iwai M, Nakaoji K, Hamada K, Inaba Y, Muraoka K, Tohsuji E, Jinnin M.	Correlations Between Serum Cytokine Levels and the Use of a Moisturizer in Elderly Women in Accordance with the Improvement of Objective and Subjective Skin Condition.	Clin Cosmet Investig Dermatol	17	237-246	2024
Hirose H, Higuchi T, Takagi K, Tochimoto A, Ichimura Y, Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y	Association of elevated serum carbohydrate antigen 19-9 levels with extensive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: A cross-sectional study.	Int J Rheum Dis	27	e14978	2024

Higuchi T, Takagi K, Tochimoto A, Ichimura Y, Hirose H, Sawada T, Shibata N, Harigai M, Kawaguchi Y	Antifibrotic effect of apremilast in systemic sclerosis dermal fibroblasts and bleomycin-induced mouse model.	Sci Rep	13	19378	2023
Ishikawa Y, Tanaka N, Asano Y, Koder M, Shirai Y, Akahoshi M, Hasegawa M, Matsushita T, Saito K, Motegi S, Yoshifuji H, Yoshizaki A, Komoto T, Takagi K, Oka A, Kanda M, Tanaka Y, Ito Y, Nakano K, Kasamatsu H, Utsunomiya A, Sekiguchi A, Niro H, Jinnin M, Makino K, Makino T, Ihn H, Yamamoto M, Suzuki C, Takahashi H, Nishida E, Morita A, Yamamoto T, Fujimoto M, Kondo Y, Goto D, Sumida T, Ayuzawa N, Yanagida H, Horita T, Atsumi T, Endo H, Shima Y, Kumanogoh A, Hirata J, Otomo N, Suetsugu H, Koike K, Tomizuka K, Yoshino S, Liu X, Ito S, Hikino K, Suzuki A, Momozawa Y, Ikegawa S, Tanaka Y, Ishikawa O, Takehara K, Torii T, Sato S, Okada Y, Mimori T, Matsuda F, Matsuda K, Amariuta T, Imoto I, Matsuo K, Kuwana M, Kawaguchi Y, Ohmura K, Terao C	GWAS for systemic sclerosis identifies six novel susceptibility loci including one in the Fc γ receptor region.	Nat Commun	15	319	2024
Kamiya Mari, Kimura Naoki, Umezawa Natsuka, Hasegawa Hisanori, Yasuda Shinsuke	Muscle fiber necroptosis in pathophysiology of idiopathic inflammatory myopathies and its potential as target of novel treatment strategy.	FRONTIERS IN IMMUNOLOG Y	14	1191815	2023
Narazaki H, Akioka S, Akutsu Y, Araki M, Fujieda M, Fukuhara D, Hara R, Hashimoto K, Hattori S, Hayashibe R, Imagawa T, Inoue Y, Ishida H, Ito S, Itoh Y, Kawabe T, Kitoh T, Kobayashi I, Matsubayashi T, Miyamae T, Mizuta M, Mori M, Murase A, Nakagishi Y, Nagatani K, Nakano N, Nishimura T,	Epidemiology conduction of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan.	Mod Rheumatol.	33(5)	1021-1029.	2023

Nozawa T, Okamoto N, Okura Y, Sawada H, Sawanobori E, Sugita Y, Tanabe Y, Tomiita M, Yamaguchi KI, Yasuoka R, Yokoyama K.					
Yamano Y, <u>Muro Y</u> , Takei R, Kataoka K, <u>Kimura T</u> , Fukuoka J, Akiyama M, Kondoh Y.	Autoantibodies against tyrosyl-tRNA synthetase (anti-Ha antibodies).	Autoimmun Rev.	22(9)	103403	2023
Koizumi H, <u>Muro Y</u> , Kamiya S, <u>Akashi N</u> , Imai S, Yamashita Y, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Akiyama M.	Comment on: Successful treatment of rapid progressive interstitial lung disease in a case of anti-Zo antibody positive anti-synthetase syndrome.	Int J Rheum Dis.	26(9)	1872-1873	2023
Sasai T, <u>Nakashima R</u> , Tsuji H, <u>Nakajima T</u> , Imura Y, Yoshida Y, Hirata S, Shirakashi M, Hiwa R, Kitagori K, Akizuki S, Yoshifuji H, Mimori T, Morinobu A.	Long-Term Prognosis of Antimelanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis With Interstitial Lung Disease.	J Rheumatol.	50(11)	1454-1461.	2023
Nishimura N, Niwamoto T, Arai Y, Nakashima R, Terada K, Yoshizawa A, Sakamoto R, Tanizawa K, Handa T, Morinobu A, Hirai T.	Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders in a patient with anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis: A case report and systematic literature review.	Int J Rheum Dis.	26(6)	1172-1177	2023

Dey M, R N, Nikiphorou E, Sen P, Saha S, Lilleker JB, Agarwal V, Kardes S, Day J, Milchert M, Joshi M, Gheita T, Salim B, Velikova T, Gracia-Ramos AE, Parodis I, Selva O'Callaghan A, Kim M, Chatterjee T, Tan AL, Makol A, Nune A, Cavagna L, Saavedra MA, Shinjo SK, Ziade N, Knitza J, Kuwana M, Distler O, Barman B, Singh YP, Ranjan R, Jain A, Pandya SC, Piloni RK, Sharma A, Manoj MM, Gupta V, Kavadiachanda CG, Patro PS, Ajmani S, Phatak S, Goswami RP, Chowdhury AC, Mathew AJ, Shenoy P, Asranna A, Bommakanti KT, Shukla A, Pande AR, Chandwar K, Pauling JD, Wincup C, Üsküdar Cansu D, Zamora Tehozol EA, Rojas Serrano J, García-De La Torre I, Del Papa N, Sambataro G, Fabiola A, Govoni M, Parisi S, Bartoloni Bocci E, Sebastiani GD, Fusaro E, Sebastiani M, Quartuccio L, Franceschini F, Sainaghi PP, Orsolini G, De Angelis R, Danielli MG, Venerito V, Traboco LS, Hoff LS, Kusumo Wibowo SA, Tomaras S, Langguth D, Limaye V, Needham M, Srivastav N, Yoshida A, Nakashima R, Sato S, Kimura N, Kaneko Y, Loarce-Martos J, Prieto-González S, Gil-Vila A, Gonzalez RA, Chinoy H, Agarwal V, Aggarwal R, Gupta L	COVAD Study Group. Higher risk of short term COVID-19 vaccine adverse events in myositis patients with autoimmune comorbidities: results from the COVAD study.	Rheumatology (Oxford)	62(5)	e147-e152	2023
Sasai T, Nakashima R, Shirakashi M, Hiwa R, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Yoshifuji H, Mimori T, Morinobu A.	A new autoantibody to valyl transfer RNA synthetase associated with anti-synthetase syndrome.	Rheumatology (Oxford)	62(5)	e155-e157	2023
Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S, Okiyama N, Fujimoto M, Suzuki S, Nishino I	Muscle pathology of antisynthetase syndrome according to antibody subtypes.	Brain Pathol	33(4)	e13155	2023

Tanboon J, Needham M, Mozaffar T, Stenzel W, Nishino I.	Editorial: Inflammatory muscle diseases: an update.	Front Neurol	14	1259275	2023
Okiyama N, Konishi R, Ichimura Y.	Murine models of idiopathic inflammatory myopathies.	J Dermatol.	Online		2024
Konishi R, Ichimura Y, Tanaka R, Miyahara H, Okune M, Miyamoto M, Hara M, Iwabuchi A, Takada H, Nakagishi Y, Mizuta M, Kaneko S, Shimizu M, Morio T, Nishino I, Nomura T, Okiyama N.	Possible correlation between serum interleukin-8 levels and the activity of myositis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis.	Immunol Med.	Online		2024
Fukushima K, Yoshida T, Yamazaki H, Takamatsu N, Nagai T, Osaki Y, Harada M, Nishino I, Okiyama N, Sugie K, Izumi Y.	A Case of Anti-NXP2 Antibody-positive Juvenile Dermatomyositis with Characteristic Fascial Thickening on Muscle Ultrasound and Improvement with Immunotherapy.	Intern Med.	Online		2023
Fujisaki M, Kasamatsu H, Nishimura K, Yoshida Y, Muneishi Y, Yamaguchi T, Nishino I, Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N, Oyama N, Hasegawa M.	A case of anti-SAE1/2 antibody-positive dermatomyositis with extensive panniculitis: A possible cutaneous manifestation of treatment resistance.	J Dermatol.	51	301-306	2024
Oyama M, Ohnuki Y, Uruha A, Saito Y, Nishimori Y, Suzuki S, Inoue M, Tanboon J, Okiyama N, Shiina T, Nishino I, Suzuki S.	Association Between HLA Alleles and Autoantibodies in Dermatomyositis Defined by Sarcoplasmic Expression of Myxovirus Resistance Protein A.	J Rheumatol.	50	1159-1164	2023
Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S, Okiyama N, Fujimoto M, Suzuki S, Nishino I.	Muscle pathology of antisynthetase syndrome according to antibody subtypes.	Brain Pathol.	33	e13155	2023
Mouri M, Kanamori T, Tanaka E, Hiratoko K, Okubo M, Inoue M, Morio T, Shimizu M, Nishino I, Okiyama N, Mori M.	Hepatic veno-occlusive disease accompanied by thrombotic microangiopathy developed during treatment of juvenile dermatomyositis and macrophage activation syndrome: A case report.	Mod Rheumatol Case Rep.	7	404-409	2023

Ichimura Y, Ikei H, Konishi R, Zeniya M, Okai T, Nomura T, Negishi K, Okiyama N.	Relevance of leukaemia inhibitory factor to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive interstitial lung disease.	Rheumatology (Oxford).	62	2267-2271	2023
Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N.	Murine models of idiopathic inflammatory myopathy.	Immunol Med.	46	9-14	2023
Mano T, Iguchi N, Eura N, Iwasa N, Yamada N, Horikawa H, Sugie K.	Electromyography varies by stage in inclusion body myositis.	Front Neurol	14	1295396	2024
Fukushima K, Yoshida T, Yamazaki H, Takamatsu N, Nagai T, Osaki Y, Harada M, Nishino I, Okiyama N, Sugie K, Izumi Y.	A Case of Anti-NXP2 Antibody-positive Juvenile Dermatomyositis with Characteristic Fascial Thickening on Muscle Ultrasound and Improvement with Immunotherapy.	Intern Med.		Online ahead of print.	2023
Mano T, Iguchi N, Iwasa N, Fujimura S, Takatani T, Sugie K.	Challenges in evaluating forearm muscle activity based on the compound muscle action potential of the flexors of the whole forearm.	Clin Neurophysiol Pract	8	132-136	2023
Yamashita S, Tawara N, Zhang Z, Nakane S, Sugie K, Suzuki N, Nishino I, Aoki M.	Pathogenic role of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	94	1018-1024	2023
Ozaki M, Mano T, Iwasa N, Yamamoto Y, Takatani T, Kido A, Sugie K.	Presymptomatic myositis in patients with antisynthetase syndrome associated with interstitial lung disease: A prospective small case series clinical study.	Int J Rheum Dis	26	2100-2103	2023
Sasaki H, Umezawa N, Itakura T, Iwai H, Yasuda S	athogenicity of functionally activated PD-1+CD8+ cells and counterattacks by muscular PD-L1 through IFN γ in myositis.	Journal of Autoimmunity	142	103131	2023

Kamiya M, Kimura N, Umezawa N, Hasegawa H, Yasuda S	Muscle fiber necroptosis in pathophysiology of idiopathic inflammatory myositis and its potential as target of novel treatment strategy.	Frontiers in Immunology	14	1191815	2023
高橋義秋、高宮資宜、市村裕輝、沖山奈緒子、西野一三、森本展年	著明なびまん性皮下浮腫と嚥下障害を呈した抗 nuclear matrix protein 2 抗体陽性皮膚炎欠如型皮膚筋炎の 2 例	臨床神経学	63	737-742	2023
川口鎮司	膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症	Pulmonary Hypertension Update	9	19-24	2023
辻 英輝、中嶋 蘭	2017 年 EULAR/ACR 成人/若年性特発性炎症性筋疾患分類基準に関する検証	リウマチ科	70(3)	322-329	2023
明石憲佳、 <u>室 慶直</u>	指定難病最前線 (Volume 142) 皮膚筋炎/多発性筋炎	新薬と臨床	72(8)	680-684	2023
Tanaka H, Okada Y, Nakayamada S, Miyazaki Y, Sonehara K, Namba S, Honda S, Shirai Y, Yamamoto K, Kubo S, Ikari K, Harigai M, Sonomoto K, Tanaka Y.	Extracting immunological and clinical heterogeneity across autoimmune rheumatic diseases by cohort-wide immunophenotyping.	Ann Rheum Dis	11;83(2)	242-252	2024
Todoroki Y, Satoh M, Kubo S, Kosaka S, Fukuyo S, Nakatsuka K, Saito K, Tanaka S, Nakayamada S, Tanaka Y.	Anti-survival motor neuron complex antibodies as a novel biomarker for pulmonary arterial hypertension and interstitial lung disease in Mixed connective tissue disease.	Rheumatology			(in press)
田中良哉	MCTD の疾患概念	日本臨床	81	330-333	2023
中山田真吾、田中良哉	MCTD の疫学、予後	日本臨床	81	339-342	2023
佐藤実、田中晋、長谷川智子、田中良哉	MCTD における抗 U1-RNP 抗体の臨床的意義	日本臨床	81	364-369	2023
Kameda H	JAK inhibitors ~Overview~	Immunol Med	46(3)	108-111	2023

Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, Yamashita K, Ozaki R, Tanaka Y	Treatment pattern and changes in oral glucocorticoid dose after tocilizumab treatment in patients with adult Still's disease: An analysis of a Japanese claims database	Int J Rheum Dis	26(10)	1967-1978	2023
Kihara H, Uchi T, Konno S, Takenaka S, Kameda H	Comprehensive management of Takayasu arteritis using immunologic and antithrombotic interventions with cerebral circulation support: A case report	Cureus	15(9)	e45137	2023
Hatano M, Yajima N, Yanai R, Ishii S, Tsujimoto Y, Azuma T, Atsumi T, Kaneko Y, Kameda Y, Kuwana M, Tanaka Y, Nakagawa S, Nakajima A, Hiramatsu Y, Fujita D, Miyamae T, Murashima A	Development of quality indicators for pregnancy and childbirth in patients with systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol		in press	2024
亀田秀人, 小倉剛久	MCTD における全身性エリテマトーデス様所見の特徴と治療	日本臨床	81(3)	395-398	2023
今泉ちひろ, 亀田秀人	全身性エリテマトーデスの治療	皮膚科	3(4)	450-454	2023
亀田秀人	グルココルチコイド投与量と感染症合併率の関係	レシビプラス	22(3)	55-56	2023
亀田秀人	膠原病・全身性リウマチ性疾患におけるグルココルチコイドの使い方と注意点	Medical Practice	41(2)	254-258	2024
Boletto G, Reiser S, Hoffman-Vold AM, Cacoub P, Mirouse A, Matucci-Cerinic M, Antonio M, Fonseca JE, Riccieri V, Lescoat A, Le Tallec E, Barranco IC, Tandaipan JL, Airo P, Kuwana M, Kavosi H, Avouac J, and Allanore Y	The phenotype of mixed connective tissue disease patients having associated interstitial lung disease.	Semin. Arthritis Rheum	63(12)	52258	2023

Panchawagh S, Bohdana D, Kuwana M, Yoshida A, Yomono K, Pauling JD, Makol A, Kadam E, Day J, Chatterjee T, Katchamart W, Goo PA, Nikiphorou E, Sen P, Dey D, Cavagna L, Gutiérrez CET, Agarwal V, Milchert M, Ziade N, Distler O, Group CS, Chinoy H, Aggarwal R, Gupta L, Agarwal V	Delayed adverse events following COVID-19 vaccination in patients with systemic sclerosis and other autoimmune diseases: A substudy of the COVAD-2 cohort	Rheumatol. Int.	43(12)	2211-2220	2023
Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, and Kondoh Y	Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements	Expert Rev. Respir. Med	17(1)	71-80	2023
Kuwana M, Abe K, Kinoshita K, Matsubara H, Minatsuki S, Murohara T, Sakao S, Shirai Y, Tahara N, Tsujino I, Takahashi K, Kanda S, and Ogo T	Efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled treprostinil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension	Pulm. Circ	13	e12198	2023
Yaku A, Ishikawa Y, Iwasaki T, Hiwa R, Matsuo K, Saji H, Yurugi K, Miura Y, Furu M, Ito H, Fujii T, Maekawa T, Hashimoto M, Ohmura K, Mimori T, and Terao C	Genetic architecture underlying IgG-RF production is distinct from that of IgM-RF	Rheumatology (Oxford)	62	2015–2020	2023
藤井隆夫, 松宮遼	MCTD に伴う無菌性髄膜炎と三叉神経障害の診断と治療	日本臨牀	81 (3)	416-421	2023
Shinji Izuka, Toshihiko Komai, Takahiro Itamiya, Mineto Ota, Yasuo Nagafuchi, Hirofumi Shoda, Kosuke Matsuki, Kazuhiko Yamamoto, Tomohisa Okamura, Keishi Fujio	Machine learning-driven immunophenotypic stratification of mixed connective tissue disease corroborating the clinical heterogeneity	Rheumatology (Oxford)	2024 Mar 13:kea e158.	Epub ahead of print.	2024

Goto M, Takahashi H, Yoshida R, Itamiya T, Nakano M, Nagafuchi Y, Harada H, Shimizu T, Maeda M, Kubota A, Toda T, Hatano H, Sugimori Y, Kawahata K, Yamamoto K, Shoda H, Ishigaki K, Ota M, Okamura T, Fujio K.	Age-associated CD4+ T cells with B cell-promoting functions are regulated by ZEB2 in autoimmunity.	Science Immunology	2024 Feb 8;eadk1643	Epub ahead of print.	2024
Nielsen W, Strand V, Simon LS, Parodis I, Kim AHJ, Desai M, Enman Y, Wallace D, Chaichian Y, Navarra S, Aranow C, MacKay M, Trotter K, Tayer-Shifman OE, Duarte-Garcia A, Shan Tam L, Ugarte-Gil MF, PonsEstel GJ, Reynolds JA, Nikpour M, Hoi A, Romero-Diaz J, Papachristos D, Aggarwal A, Mok CC, Fujio K, Ramsey-Goldman R, Howe A, Kia BN, Bonilla D, Thumboo J, Mosca M, Aringer M, Johnson SR, Drucker AM, Morand E, Bruce I, Touma Z; OMERACT SLE Working Group.	OMERACT 2023 Systemic Lupus Erythematosus Special Interest Group: Winnowing and Binning Preliminary Candidate Domains for the Core Outcome Set.	Semin Arthritis Rheum	2024 Apr;65:152380.	Epub ahead of print.	2024
Ota M, Nakano M, Nagafuchi Y, Kobayashi S, Hatano H, Yoshida R, Akutsu Y, Itamiya T, Ban N, Tsuchida Y, Shoda H, Yamamoto K, Ishigaki K, Okamura T, Fujio K.	Multimodal repertoire analysis unveils B cell biology in immune-mediated diseases.	Ann Rheum Dis.	2023 Nov;82(11)	1455-1463	2023
Natsumoto B, Shoda H, Nagafuchi Y, Ota M, Okumura T, Horie Y, Okamura T, Yamamoto K, Tsuji M, Otsu M, Taniguchi H, Fujio K.	Functional evaluation of rare OASL variants by analysis of SLE patient-derived iPSCs.	J Autoimmun.	2023 Sep;139:103085.	Epub ahead of print.	2023

Tanaka H, Okada Y, Nakayamada S, Miyazaki Y, Sonehara K, Namba S, Honda S, Shirai Y, Yamamoto K, Kubo S, Ikari K, Harigai M, Sonomoto K, Tanaka Y.	Extracting immunological and clinical heterogeneity across autoimmune rheumatic diseases by cohort-wide immunophenotyping	Ann Rheum Dis	83(2)	242-252	2024
odoroki Y, Satoh M, Kubo S, Kosaka S, Fukuyo S, Nakatsuka K, Saito K, Tanaka S, Nakayamada S, Tanaka Y.	Anti-survival motor neuron complex antibodies as a novel biomarker for pulmonary arterial hypertension and interstitial lung disease in Mixed connective tissue disease	Rheumatology (Oxford)	63(4)	1068-1075	2024
Nakayamada S, Tanaka Y.	Novel JAK inhibitors under investigation for systemic lupus erythematosus: - where are we now?	Expert Opin Investig Drugs	32(10)	901-908	2023
Nakayamada S, Tanaka Y.	Immune Phenotype as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus.	Biomolecules	13(6)	960	2023
中山田真吾, 田中良哉.	混合性結合組織病 (MCTD) —診断と治療の最新の考え方— I. 総論. 1. MCTD の疫学、予後	日本臨床	81(3)	339-342	2023
長谷川 久紀	特集 混合性結合組織病(MCTD) -診断と治療の最新の考え方- 混合性結合組織病における感染症～注意点など～	日本臨床	81 巻 3 号	448～452	2023 年
平田信太郎	:MCTD の診断基準	日本臨床	81(3)	343-347	2023
Naito R, Ohmura K, Higuchi S, Nakai W, Kohyama M, Mimori T, Morinobu A, Arase H.	Positive and negative regulation of the Fc γ receptor-stimulating activity of RNA-containing immune complexes by RNase	JCI Insight	8 (16)	e167799	2023
大村浩一郎	MCTD における皮膚筋炎/多発性筋炎所見の特徴と治療	日本臨床	81 巻 (3)	405-408	2023
安岡 秀剛	膠原病にみられる末梢循環障害と肺高血圧症—全身性硬化症を中心に—	炎症と免疫	31(4)	330-333	2023

安岡 秀剛	線維化および免疫異常からみた全身性強皮症の病態	リウマチ科	69(5)	503-508	2023
長縄 達明、安岡 秀剛	全身性強皮症の評価指標	リウマチ科	70(2)	160-167	2023
赤松 このみ、安岡 秀剛	【混合性結合組織病(MCTD)-診断と治療の最近の考え方-】 MCTDにおける悪性腫瘍,心,脳血管障害,骨粗鬆症,代謝性疾患の併発とその管理	日本臨床	81(3)	443-447	2023
田村雄一、伊波 巧、小垣滋豊、重田 文子、安岡 秀剛	【肺動脈性肺高血圧症の新しい治療アルゴリズム】肺動脈性肺高血圧症の新しい治療アルゴリズム(座談会)	Pulmonary Hypertension Update	9(2)	80-87	2023
安岡 秀剛	膠原病各疾患の診断と治療の進歩 全身性強皮症	医学のあゆみ	288(5)	412-416	2024.02
安岡 秀剛	最新の膠原病の診断と治療 全身性強皮症の診断と治療	Medical Practice	41(2)	216-219	2024.02
Yamano Y, Muro Y, Takei R, Kataoka K, Kimura T, Fukuoka J, Akiyama M, Kondoh Y.	Autoantibodies against tyrosyl-tRNA synthetase (anti-Ha antibodies).	Autoimmun Rev.	22 (9)	103403	2023
Koizumi H, Muro Y, Kamiya S, Akashi N, Imai S, Yamashita Y, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Akiyama M.	Comment on: Successful treatment of rapid progressive interstitial lung disease in a case of anti-Zo antibody positive anti-synthetase syndrome.	Int J Rheum Dis.	26 (9)	1872-1873	2023
明石 憲佳, 室 慶直	指定難病最前線 (Volume 142) 皮膚筋炎/多発性筋炎	新薬と臨牀	72 巻 8 号	680-684	
Shimizu T, Nishihata S, Nakamura H, Takagi Y, SumiM, Kawakami A.	Anti-centromere antibody positivity is an independent variable associated with salivary gland ultrasonography score in Sjögren's syndrome.	Sci Rep	14(1)	5303	2024

Takagi Y, Katayama I, Eida S, Sasaki M, Shimizu T, Sato S, Hashimoto K, Mori H, Otsuru M, Umeda M, Kumai Y, Toya R, Kawakami A, Sumi M.	Three signs to help detect Sjögren's syndrome: incidental findings on MRI and CT.	J Clin Med	12(20)	6487	2023
Horai Y, Shimizu T, Umeda M, Nishihata SY, Nakamura H, Kawakami A.	Current Views on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets in Sjögren's Syndrome: A Review from the Perspective of Viral Infections, Toll-like Receptors, and Long-Noncoding RNAs.	J Clin Med	12(18)	5873	2023
Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Horváth IF, Rasmussen A, Li X, Olsson P, Vissink A, Priori R, Armagan B, Hernandez-Molina G, Praprotnik S, Quartuccio L, Inanç N, Özkızıltaş B, Bartoloni E, Sebastian A, RomãoVC, Solans R, Pasoto SG, Rischmueller M, Galisteo C, Suzuki Y, Trevisani VFM, Fugmann C, González-García A, Carubbi F, Jurcut C, Shimizu T, Retamozo S, Atzeni F, Hofauer B, Melchor-Díaz S, Gheita T, López-Dupla M, Fonseca-Aizpuru E, Giacomelli R, Vázquez M, Consani S, Akasbi M, Nakamura H, Szántó A, Farris AD, Wang L, Mandl T, Gattamelata A, Kilic L, Pirkmajer KP, Abacar K, Tufan A, de Vita S, Hendrika Bootsma H, Ramos-Casals M, on behalf of the Sjögren Big Data Consortium.	Mortality risk factors in primary Sjögren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study.	EClinical Medicine	61	102062	2023
Nishihata S, Shimizu T, Umeda M, Furukawa K, Ohyama K, Kawakami A, Nakamura H.	The Toll-like receptor7-mediated Ro52 antigen-presenting pathway in the salivary gland epithelial cells of Sjögren's syndrome.	J Clin Med	12(13)	4423	2023
清水俊匡, 川上 純.	他科はこう診る！耳鼻咽喉科・頭頸部外科の症候。ドライマウス・口腔内アフタ。	耳鼻咽喉科・頭頸部外科			2024

清水俊匡, 川上 純.	第 XI 章 膠原病・類縁疾患 6) シェーグレン症候群.	日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2024-2025		691-695	2024
清水俊匡, 川上 純.	特集/シェーグレン症候群の最新の病態理解と治療 1. シェーグレン症候群の診療ガイドライン.	リウマチ科	69(4)	369-376	2023
Nishihata SY, Shimizu T, Umeda M, Furukawa K, Ohyama K, Kawakami A, Nakamura H.	The Toll-like Receptor 7-Mediated Ro52 Antigen-Presenting Pathway in the Salivary Gland Epithelial Cells of Sjögren's Syndrome.	J Clin Med.	12	4423	2023
Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Horváth IF, Rasmussen A, Li X, Olsson P, Vissink A, Priori R, Armagan B, Hernandez-Molina G, Praprotnik S, Quartuccio L, Inanç N, Özkızıltaş B, Bartoloni E, Sebastian A, Romão VC, Solans R, Pasoto SG, Rischmueller M, Galisteo C, Suzuki Y, Trevisani VFM, Fugmann C, González-García A, Carubbi F, Jurcut C, Shimizu T, Retamozo S, Atzeni F, Hofauer B, Melchor-Díaz S, Gheita T, López-Dupla M, Fonseca-Aizpuru E, Giacomelli R, Vázquez M, Consani S, Akasbi M, Nakamura H, Szántó A, Farris AD, Wang L, Mandl T, Gattamelata A, Kilic L, Pirkmajer KP, Abacar K, Tufan A, de Vita S, Bootsma H, Ramos-Casals M; Sjögren Big Data Consortium.	Mortality risk factors in primary Sjögren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study.	EClinicalMedicine.	61	102062	2023
Horai Y, Shimizu T, Umeda M, Nishihata SY, Nakamura H, Kawakami A.	Current Views on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets in Sjögren's Syndrome: A Review from the Perspective of Viral Infections, Toll-like Receptors, and Long-Noncoding RNAs.	J Clin Med.	12	5873	2023

Nakamura H, Tanikawa Y, Nishihara M, Tsukamoto M, Nagasawa Y, Akiya K, Natori N, Kitamura N, Takayama T, Nakajima	Aseptic meningitis followed by mononeuritis multiplex in a patient with primary Sjögren's syndrome.	J Int Med Res.	51(8)	1–8	2023
Flores-Chávez A, Brito-Zerón P, Ng WF, Szántó A, Rasmussen A, Priori R, Baldini C, Armagan B, Özkiziltaş B, Praprotnik S, Suzuki Y, Quartuccio L, Hernández-Molina G, Inanc N, Bartoloni E, Rischmueller M, Reis-de Oliveira F, Fernandes Moça Trevisani V, Jurcut C, Nordmark G, Carubbi F, Hofauer B, Valim V, Pasoto SG, Retamozo S, Atzeni F, Fonseca-Aizpuru E, López-Dupla M, Giacomelli R, Nakamura H, Akasbi M, Thompson K, Fanny Horváth I, Farris AD, Simoncelli E, Bombardieri S, Kilic L, Tufan A, Perdan Pirkmajer K, Fujisawa Y, De Vita S, Abacar K, Ramos-Casals M; Sjögren Big Data Consortium.	Influence of exposure to climate-related hazards in the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome.	Clin Exp Rheumatol.	41	2437-2447	2023
Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Ng WF, Fanny Horváth I, Rasmussen A, Priori R, Baldini C, Armagan B, Özkiziltaş B, Praprotnik S, Suzuki Y, Quartuccio L, Hernandez-Molina G, Abacar K, Bartoloni E, Rischmueller M, Reis-de Oliveira F, Fernandes Moça Trevisani V, Jurcut C, Fugmann C, Carubbi F, Hofauer B, Valim V, Pasoto SG, Retamozo S, Atzeni F, Fonseca-Aizpuru E, López-Dupla M, Giacomelli R, Nakamura H, Akasbi M, Thompson K, Szántó A, Farris AD, Villa M, Bombardieri S, Kilic L, Tufan A, Perdan Pirkmajer K, Fujisawa Y, de Vita S, Inanc N, Ramos-Casals M; Sjögren Big Data Consortium.	Exposure to air pollution as an environmental determinant of how Sjögren's disease is expressed at diagnosis.	Clin Exp Rheumatol.	41	2448-2457	2023

Narazaki H, Akioka S, Akutsu Y, Araki M, Fujieda M, Fukuhara D, Hara R, Hashimoto K, Hattori S, Hayashibe R, Imagawa T, Inoue Y, Ishida H, Ito S, Itoh Y, Kawabe T, Kitoh T, Kobayashi I, Matsubayashi T, Miyamae T, Mizuta M, Mori M, Murase A, Nakagishi Y, Nagatani K, Nakano N, Nishimura T, Nozawa T, Okamoto N, Okura Y, Sawada H, Sawanobori E, Sugita Y, Tanabe Y, Tomiita M, Yamaguchi KI, Yasuoka R, Yokoyama K	Epidemiology conduction of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan.	Modern Rheumatology	33	1021-1029	2023
富板美奈子	小児の自己免疫疾患 up-to-date	アレルギー	72	1113-1119	2023
Tsuboi H, Toko H, Honda F, Abe S, Takahashi H, Yagishita M, Hagiwara S, Ohyama A, Kondo Y, Nakano K, Tanaka Y, Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A, Fujieda Y, Atsumi T, Suzuki Y, Kawano M, Nishina N, Kaneko Y, Takeuchi T, Kobayashi H, Takei M, Ogasawara M, Tamura N, Takasaki Y, Yokota K, Akiyama Y, Mimura T, Murakami K, Mimori T, Ohshima S, Azuma N, Sano H, Nishiyama S, Matsumoto I, Sumida T.	Abatacept ameliorates both glandular and extraglandular involvements in patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: Findings from an open-label, multicenter, 1-Year, prospective study: the ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial Toward Sjögren's Syndrome Endocrinopathy) and ROSE II trials.	Mod Rheumatol	33(1)	160-168	2023 Jan
Tanaka H, Okada Y, Nakayamada S, Miyazaki Y, Sonehara K, Namba S, Honda S, Shirai Y, Yamamoto K, Kubo S, Ikari K, Harigai M, Sonomoto K, Tanaka Y.	Extracting immunological and clinical heterogeneity across autoimmune rheumatic diseases by cohort-wide immunophenotyping.	Ann Rheum Dis	83(2)	242-252	2024 Jan
中山田真吾、田中良哉	膠原病治療における新 規治療法の開発	医学のあゆみ	288(5)	393-399	2024 Feb
田中良哉	膠原病・リウマチ性疾 患治療の実際と今後の 展望	炎症と免疫	32(2)	138-143	2024 Feb
Nakamura H, Nagahata K, Amaike H, Kanda M, <u>Takahashi H.</u>	Case report: Autoinflammatory manifestations in a patient with Sjögren's disease.	Int J Rheum Dis	27 (2)	e15083	2024 Feb

Kanda M, Kamekura R, Sugawara M, Nagahata K, Suzuki C, Takano K, <u>Takahashi H.</u>	IgG4-related disease administered dupilumab: case series and review of the literature.	RMD open	Mar 9 (1)	e003026	2023 Mar
Uchino Y, Uchino M, Mizuno M, Shigeno Y, Furihata K, Shimazaki J..	Morphological alterations in corneal nerves of patients with dry eye and associated biomarkers.	Exp Eye Res.	230	109438	2023
内野裕一, 難波 広幸, 福岡詩麻, 三間 由美子.	ジクアス LX 点眼液 3%登場によりドライアイ治療はどう変わるか?	Frontiers in Dry Eye: 涙液から見たオキュラーサーフェス	18 巻 1 号	P8-14.	2023
内野裕一	ドライアイにおけるグライコカリックスの破綻について.	Glycoforum	Vol.26 (3)	A15	2023
Akiyama M, Yoshimoto K, Kaneko Y.	Significant association of CX3CR1+CD8 T cells with aging and distinct clinical features in Sjögren's syndrome and IgG4-related disease.	Clin Exp Rheumatol	41	2409-2417	2023 Dec
Allard-Chamard H, Kaneko N, Bertocchi A, Sun N, Boucau J, Kuo HH, Farmer JR, Perugino C, Mahajan VS, Murphy SJH, Premo K, Diefenbach T, Ghebremichael M, Yuen G, Kotta A, Akman Z, Lichterfeld M, Walker BD, Yu XG, Moriyama M , Maehara T, Nakamura S, Stone JH, Padera RF, Pillai S.	Extrafollicular IgD-CD27-CXCR5-CD11c-DN3 B cells infiltrate inflamed tissues in autoimmune fibrosis and in severe COVID-19	Cell Rep	46(6)	112630	2023 Jun
Hayashi Y, Kimura S, Yano E, Yoshimoto S, Saeki A, Yasukochi A, Hatakeyama Y, Moriyama M , Nakamura S, Jimi E, Kawakubo-Yasukochi T.	Id4 modulates salivary gland homeostasis and its expression is downregulated in IgG4-related disease via miR-486-5p.	Biochim Biophys Acta Mol Cell Res	1870(2)	119404	2023 Feb
Sakamoto M, Araki J, Moriyama M , Miyahara Y, Kawado T, Yano A, Koga R, Aoyagi R, Murakami Y, Kaneko N, Kawano S, Nakamura S.	The utility of oral moisture measurement for the diagnosis of Sjögren's syndrome: Its potential application as a diagnostic criterion.	J Oral Maxillofac Surg Med Pathol		in press	2024

Ogata K, Moriyama M , Kawado T, Yoshioka H, Yano A, Matsumura-Kawashima M, Nakamura S, Kawano S.	Extracellular vesicles of iPS cells highly capable of producing HGF and TGF- β 1 can attenuate Sjögren's syndrome via innate immunity regulation.	Cell Signal	113	110980	2024 Jan
Masaki Y, Ueda Y, Yanagisawa H, Arita K, Sakai T, Yamada K, Mizuta S, Fukushima T, Takai K, Aoki S, Kawabata H.	TAFRO Syndrome: A Disease Requiring Immediate Medical Attention.	Intern Med.	62(1)	27-32.	2023 Jan
Kakiuchi S, Akiyama H, Harima I, Takagi I, Rikitake J, Kozuki Y, Inaba M, Fujiwara H, Kurose N, Yamada S, Masaki Y.	Epstein–Barr Virus-Positive Cutaneous and Systemic Plasmacytosis with TAFRO Syndrome-Like Symptoms Successfully Treated with Rituximab.	Medicina	59(2)	216	2023 Jan
Masaki Y, Ueda Y, Yanagisawa H, Sakai T, Yamada K.	Castleman disease, TAFRO syndrome and related disorders.	J Healthc Commun	8(2)		2023 Apr

書籍

発表氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川畑 仁人・森 雅亮・山崎和子	AYA 世代のリウマチ診療ー臨床と実践のためにー	Janet E. McDonagh・Rachel S. Tattersall(著)／川畑仁人・森雅亮・山崎和子(監訳)	AYA 世代のリウマチ診療ー臨床と実践のためにー	朝倉書店	東京	2023	272
森 雅亮	膠原病・リウマチ性疾患	編集「小児科臨床」編集委員会	小児科専門医受験のための最速トレーニング 144 問.	総合医学社	東京	2023	105-118
三村 俊英, 森 雅亮, 他 自己免疫疾患に関する調査研究班 成人スチル病分科会	成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版 [2023 年 Update]	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班編集.	成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版 [2023 年 Update]	診断と治療社	東京	2023	108
森 雅亮	若年性特発性関節炎	編集:加藤元博	小児科診療ガイドラインー最新の診療指針ー〈第 5 版〉	総合医学社	東京	2023	644-650.
森 雅亮	Part 15: 小児期のリウマチ性疾患 (結合組織病, 膠原病) 第 178 リウマチ性疾患/179 章リウマチ性疾患の治療	総監訳:五十嵐 隆	『ネルソン小児科学原著第 21 版』	エルゼビア・ジャパン株式会社	東京	2023	Online Part 15 第 178-179
武井 修治	生物学的製剤と小児リウマチ性疾患	伊藤秀一、森雅亮	小児リウマチ性疾患	メディカルレビュー	東京	2023	14-20
保田晋助	膠原病治療における分子標的薬の進歩	藤尾圭志	週間医学のあゆみ	医学のあゆみ社	東京都	2024	387-392

亀田 秀人、小池竜司、多田昌弘、中島亜矢子、房間 美恵、藤井 隆夫、山岡邦宏、山西裕司.	関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) 使用と診療の手引き.	日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン小委員会	関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) 使用と診療の手引き.	羊土社	東京	2023	
山岡 邦宏	今日の治療指 2024 -私はこう治療している	伊豆津宏二, 今井靖, 桑名正隆, 寺田智祐	ベーチェット病	医学書院	東京	2024	900-902
山岡 邦宏	特集 最新医療に向け新薬の標的を知る. JAK1 を知る	渡辺守、猿田雅之、瀬裕志、松理一、溝口充志	消化器病学サイエンス.	先端医学社	東京	2023	15-19
山岡 邦宏	多発性筋炎、皮膚筋炎、膠原病及び類縁疾患	伊豆津宏二, 今井靖, 桑名正隆, 寺田智祐	今日の治療指針 2023 年版-私はこう治療している	医学書院	東京	2023	854-857
一瀬邦弘	IV. 疾患別の最新診療指針-A-1 全身性エリテマトーデス (SLE) -h. 消化管病変	監修 竹内勤 編集 金子祐子、齋藤俊太郎	膠原病診療実践バイブル	南江堂	東京	2024	45-46
新納 宏昭	適応免疫応答研究の最前線	藤尾 圭志	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2024	346-352
廣村桂樹	ループス腎炎	柏原直樹、金子一成、南学正臣、柳田素子	専門医のための腎臓病学 第3版	医学書院	東京都	2023 年	398-407
川口鎮司	多発性筋炎・皮膚筋炎	門脇 孝、小室一成、宮地良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE 2024-2025	メデイカルレビュー社	東京	2024	678-684

五野貴久	自己免疫疾患 関連 PF-ILD (progressive fibrosing interstitial lung disease) INBUILD 試 験のサブ解析	リウマチ科 編集委員会	リウマチ科	科学評論 社	東京	2023	694- 701
亀田秀人	膠原病および 類縁疾患 最 近の動向	福井次矢、 高木誠、小 室一成	今日の治療 指針 2024	医学書院	東京	2024	862- 863
亀田秀人	解熱・鎮痛 薬、抗炎症薬	堀正二, 菅 野健太郎, 門脇孝, 乾 賢一, 林昌 洋	治療薬ハン ドブック 2024	じほう	東京	2024	1192- 1218
檜崎秀彦	混合性結合組 織病	加藤元博	小児科診 断・治療指 針 改訂第 3 版	中山書店	東京	2023	22-23
安岡 秀剛	皮膚硬化・手 指腫脹、検査 異常 (RF 陽 性, ANA 陽 性)	竹内 勤	リウマチ・ 膠原病診療 ゴールドデ ンハンドブ ック改訂第 2 版	(株)南江 堂	東京	2023	33-38
中村 英 樹、塚本 昌子、秋谷 久美子、三 浦 勝浩	特集 シェー グレン症候群 の最新の病態 理解と治療 シェーグレン 症候群とリン パ増殖性疾患	科学評論社	リウマチ科	科学評論 社	日本	2023	423- 30
中村 英樹	学術 シェー グレン症候群 の診断と検査	江東微研	江東微研ジ ャーナル友 Vol46	江東微研	日本	2023	11-20
内野裕一	涙点プラグ挿 入後.	後藤 浩	知っておき たい眼科処 置・手術の 合併症対策 と予防.	金原出版	東京	2023	940- 941

学会発表

発表者氏名	演題名	学会名
Brunner HI, Viola D O, Dimelow R, Calvo Penadés I, Wilkinson C, Rodriguez JCR, AlinaBoteanu L, Kamphuis S, Minden K, Horneff G, Anton J, Mori M, Yamasaki Y, Olajz J M, Marino R, van Maurik A, Okily M, Yanni E, Wilde P.	Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Profile of Subcutaneous Belimumab in Pediatric Patients With SLE: Analysis of Data From a Multicenter, Open-Label Trial.	ACR 2023.
森 雅亮	本邦で若年性特発性関節炎に使用できる合成抗リウマチ薬と生物学的製剤 成人との違いは？	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
森 雅亮	ライフステージに合わせたシームレスなリウマチ性疾患患者の管理～小児期・AYA 世代から挙児可能年齢まで～ 小児期～AYA 世代の管理オーバービュー	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
森 雅亮	小児の炎症性筋疾患.	第 65 回日本小児神経学 会学術集会
中村陽、光延拓朗、久保田知洋、山崎雄一、武井修治	HCQ と MMF の登場前後における当科での小児 SLE 治療の変化	第 32 回日本小児リウマチ 学会
Tanaka Y, Merrill J, D'Cruz D, Vila-Rivera K, Siri D, Zeng X, D'Silva K, Cheng L, Sornasse T, Doan T, Kruzikas D, Friedman A.	Efficacy and safety of ABBV-599 high dose and upadacitinib monotherapy for systemic lupus erythematosus: A phase 2 trial.	26th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) 第 26 回アジ アパシフィックリウマチ 学会総会
J. T. Merrill ¹ , Y. Tanaka, D. D'cruz, K. Vila, D. Siri, X. Zeng, K. D'silva, L. Cheng, T. Sornasse, T. Doan, D. Kruzikas, A. Friedman ^F	FICACY AND SAFETY OF ABBV-599 HIGH DOSE (ELSUBRUTINIB 60 MG AND UPADACITINIB 30 MG) AND UPADACITINIB MONOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A PHASE 2, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL	The Annual European Congress of Rheumatology 2023 (欧 州リウマチ学会年次学術 集会)
Yoshiya Tanaka	Immune phenotype and its therapeutic application in SLE	The 15th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus

Y. Tanaka.	Clinical features and treatments in interferon-driven APS-SLE	26th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) 第26回アジアパシフィックリウマチ学会総会（シンポジウム）
Y. Tanaka.	Insight biologic therapy in SLE	26th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) 第26回アジアパシフィックリウマチ学会総会（シンポジウム）
花岡洋成	III/IV型ループス腎炎再燃における早期再寛解導入療法の重要性	第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
花岡洋成	入院しステロイド療法を行なったリウマチ膠原病患者のサルコペニアの進行と関連する因子の探索	第51回日本臨床免疫学会総会・学術集会
Hironari Hanaoka	One-month hospitalization with high-dose glucocorticoid therapy is associated with sarcopenia progression in patients with rheumatic musculoskeletal diseases	75th Annual European Congress of Rheumatology
保田晋助	リウマチ膠原病診療の進歩	アニュアルコースレクチャー，日本リウマチ学会学術集会: 2023.4.22.福岡市
山岡 邦宏.	分子標的治療薬を用いた D2TRA 治療	第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 シンポジウム 11
山岡 邦宏.	MTX 皮下注射製剤を含めた MTX の用法・用量	第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 シンポジウム 11
山岡 邦宏.	分子の基礎的解析から治療薬へ、そしてその先へ	日本臨床免疫学会・第4回免疫疾患横断セミナー
山岡 邦宏.	関節リウマチに対する分子標的治療の安全性と課題.	第31回日本医学会総会学術集会
山岡 邦宏	関節リウマチ治療における tsDMARDs の課題に向けた取り組み	第38回日本臨床リウマチ学会
一瀬邦弘	ループス腎炎の病態形成における I 型 IFN/自然免疫異常の意義	第67回日本腎臓学会学術集会
一瀬邦弘	全身性エリテマトーデスの診断・治療に関する最近の話題	日本内科学会第69回中国支部生涯教育講演会

一瀬邦弘	SLE の長期病態マネージメントにおける HCQ の役割～リスクとベネフィットを考慮した治療の最適化を考える～	第 38 回日本臨床リウマチ学会
一瀬邦弘	BAFF 制御から考えるベンリスタという選択～グローバル動向から読み解くループス腎炎治療の潮流～	第 34 回日本リウマチ学会 中国・四国支部学術集会
鈴木知子, 森山繭子, 高野育子, 宮島伸枝, 吉岡勇樹, 本田 学, 近藤正宏, 村川洋子, 一瀬邦弘	全身性エリテマトーデス (SLE) の経過中に急激なリンパ節腫脹を呈した 2 例	第 34 回日本リウマチ学会 中国・四国支部学術集会
Koichiro Ohmura, Takeshi Iwasaki, Hideki Oka, Hayato Shimizu, Maki Kanamori, Hiroaki Nishioka, Shuji Sumitomo	Different type I interferon stimulated gene signatures respond differently to the glucocorticoid treatment	25th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (Chaing Mai, Thailand 7- 11 December 2023)
岡 秀樹, 住友 秀次, 志水 隼人, 金森 真紀, 西岡 弘晶, 大村 浩一 郎	全身性エリテマトーデスの持続する DORIS 寛解, LLDAS の達成・非達成因子の検討	第 67 回 日本リウマチ学 会総会・学術集会 (福岡 2023 年 4 月 24 日 (月) ～26 日)
大村 浩一郎	SLE の治療戦略 ～グルココルチコイド早期減量の視点から～	第 32 回日本リウマチ学会 近畿支部学術集会 (奈良 2023 年 8 月 26 日)
住友 秀次, 岡 秀樹, 志水 隼人, 岩崎 毅, 金森 真紀, 西岡 弘晶, 大村 浩一郎	各種 I 型 IFN 刺激遺伝子シグネチャーと SLE 臨床経過の関連解析	第 10 回 JCR ベーシック リサーチカンファレンス 2023
Kikuchi J, Kondo Y, Kojima S, Kasai S, Sakai Y, Takeshita M, Hiramoto K, Saito S, Fukui H, Suzuki K, Kaneko Y.	Disease flares after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease activity before vaccination.	EULAR 2023
菊池潤、近藤泰、小島 修一郎、葛西志保、堺 優真、竹下勝、平本和 音、齋藤俊太郎、福井 裕之、花岡洋成、鈴木 勝也、金子祐子	全身性エリテマトーデス患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチン投与後の再燃は投与前の疾患活動性と関連する	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
近藤 裕也, 谷村 玲央 菜, 佐藤 亮太, 浅島 充弘, 三木 春香, 坪井 洋人, 住田 孝之, 松本 功	TLR アゴニスト誘導 SLE モデルマウスにおける PD-1 による B 細胞制御機構の解析	第 51 回日本臨床免疫学会 総会
近藤 裕也, 谷村 玲央 菜, 佐藤 亮太, 浅島 弘充, 三木 春香, 坪井 洋人, 住田 孝之, 松本 功	PD-1 による TLR アゴニスト誘導 SLE モデルマウスの病態抑制機序の解析	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会

Reona Tanimura, Yuya Kondo, Ryota Sato, Hiromitsu Asashima, Haruka Miki, Hiroto Tsuboi, Takayuki Sumida, and Isao Matsumoto	Pathogenetic role of IFN γ producing CD4+T cells in lupus model mice induced by TLR7 agonist imiquimod	第 52 回日本免疫学会学術集会
谷村 玲央菜、近藤 裕也、佐藤 亮太、浅島 弘光、坪井 洋人、住田 孝之、松本 功	IMQ 誘導 SLE モデルマウスにおける IFN γ 産生 CD4+T 細胞の役割	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
新納 宏昭	SLE の病態メカニズムを紐解く～ I 型 IFN の役割を含めて～	第 58 回日本臨床分子医学会学術集会
西田 知也、綾野 雅宏、土井 吾郎、木本 泰孝、三苫 弘喜、小野 伸之、有信 洋二郎、堀内 孝彦、新納 宏昭	免疫抑制療法を併用した難治性抗リン脂質抗体症候群の 1 例	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
新納 宏昭	SLE 治療における 1 型 IFN 制御の意義	第 66 回九州リウマチ学会
新納 宏昭	自己免疫疾患における B 細胞異常と治療戦略	第 51 回日本臨床免疫学会総会
綾野 雅宏、上田 尚靖、三嶋 耕司、大田 俊一郎、久志本 和郎、田中 淳、都留 智巳、洲崎 みどり、前川 真貴子、木本 泰孝、小野 伸之、有信 洋二郎、新納 宏昭	全身性エリテマトーデスに対するアニフロルマブ有用性：バイオナインーブ症例とスイッチ症例の比較検討	第 67 回九州リウマチ学会
Yusuke Yoshida, Naoki Nakamoto, Naoya Oka, Genki Kidoguchi, Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Shintaro Hirata	The association of fecal calprotectin levels and clinical characteristics in patients with connective tissue diseases with gastrointestinal symptoms: A retrospective cohort study.	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
大可直哉, 吉田雄介, 中本尚希, 木戸口元氣, 杉本智裕, 茂久田翔, 平田信太郎	全身性エリテマトーデスと関節リウマチ患者におけるビタミン D 欠乏症の関連因子	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
吉田雄介, 細川洋平, 茂久田翔, 渡辺裕文, 杉本智裕, 平田信太郎	マクロファージ活性化症候群合併全身性エリテマトーデスにおける血清カルプロテクチンの臨床的意義の検討	第 34 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会
廣村桂樹	全身性エリテマトーデスにおける腎代替療法の現状と導入後の留意点	2023 年日本透析医学会総会

今井 陽一, 池内 秀和, 木下 雅人, 諏訪 絢也, 大石 裕子, 渡辺 光治, 中里見 征央, 浜谷 博子, 坂入 徹, 金子 和光, 茂木 精一郎, 廣村 桂樹	当科における全身性エリテマトーデスに対するベリムマブ治療の有効性と安全性	2023 年日本リウマチ学会
Imai Y, Ikeuchi H, Suwa J, Oishi Y, Watanabe M, Nakasatomi M, Hamatani H, Sakairi T, Kaneko Y, Hiromura K	Long-Term Efficacy and Relapse in Lupus Nephritis Treated with Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus Combination Therapy.	2023 年米国腎臓学会
吉村大・藤枝雄一郎・多田麻里亜・阿部靖矢・加藤将・奥健志・金子佳代子・金子裕子・田中良哉・藤尾圭志・松下雅和・宮前多佳子・矢嶋宣幸・和田隆志・村島温子・中島亜矢子・渥美達也	若年全身性エリテマトーデス患者における睡眠健康状態と精神神経症状との関連性：PRESURE-J コホートをを用いた検討	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
野澤智・宮前多佳子・金子佳代子・磯島咲子・岩井秀之・岩田恭宜・宇都宮雅子・落合萌子・島田裕美・白井剛志・多田麻里亜・土田優美・中山田真吾・花岡洋成・三浦瑤子・森山繭子・渡邊あかね・奥健志・金子裕子・田中良哉・藤尾圭志・松下雅和・矢嶋宣幸・和田隆志・村島温子・中島亜矢子	我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する前向きコホート研究【日本リウマチ学会ワーキンググループ】：小児期発症患者の発症年齢における臨床的特徴の検討	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
南部文香・宮川太郎・堀越慶輔・湯浅貴博・小倉央行・大島恵・中川詩織・北島信治・遠山直志・原章規・岩田恭宜・坂井宣彦・清水美保・和田隆志	心筋炎による重症心不全に対して集学的治療で救命しえた全身性エリテマトーデスの一例	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
沖山奈緒子	自己免疫疾患とアレルギー 自己免疫性疾患の皮膚病変から自己免疫性皮膚疾患までのトピックス	第 72 回日本アレルギー学会学術大会
沖山奈緒子	シンポジウム 15 日常診療における全身性強皮症・皮膚筋炎のマネジメントのコツ 「皮膚科医による皮膚筋炎のマネジメントー皮膚症状を中心にー」	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会

市村裕輝、小西里沙、 沖山奈緒子	抗 nuclear matrix protein 2 (NXP2)抗体陽性 皮膚筋炎における抗体価の変化と治療反応 性の関連	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
小西里沙、市村裕輝、 沖山奈緒子	皮膚筋炎において血清 IL-8 値は筋炎の病勢 に相関する	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
沖山奈緒子	教育講演 18 膠原病とその類縁疾患・アッ プデート「皮膚筋炎の自己抗体によるサブグ ループ分類」	第 122 回日本皮膚科学会 総会
小西里沙、市村裕輝、 田中亮多、奥根真理、 岩淵 敦、清水正樹、 西野一三、乃村俊史、 沖山奈緒子	皮膚筋炎において血清 IL-8 値は筋炎の病勢 に相関する	第 122 回日本皮膚科学会 総会
小西里沙、市村裕輝、 田中亮多、久保田典 子、乃村俊史、沖山奈 緒子	悪性腫瘍合併皮膚筋炎のモデルマウス確立 と新規治療標的探索	第 51 回日本臨床免疫学会 総会
沖山奈緒子	自己免疫性筋炎-どこまで分かったのか？ 皮 膚筋炎の病態は自己抗体ごとに異なるのか？	第 64 回日本神経学会学術 大会
小西里沙、市村裕輝、 乃村俊史、沖山奈緒子	抗 NXP2 抗体陽性皮膚筋炎/多発性筋炎では 治療反応性に抗 NXP2 抗体価が低下する	第 87 回日本皮膚科学会東 京支部学術大会
廣瀬 光、川口鎮司 他	間質性肺疾患合併全身性強皮症患者におけ る血清 KL-6 濃度の季節変動に関する検討	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
五野貴久	筋炎関連間質性肺疾患の最新知見	第 43 回日本サルコイドー シス/肉芽腫性疾患学会
五野貴久、桑名正隆	リウマチ膠原病における分子標的治療の現 在と未来 多発性筋炎/皮膚筋炎	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
中嶋 蘭	膠原病内科医による皮膚筋炎のマネジメン トー間質性肺疾患を中心にー	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
納田安啓、谷口雅司、 中嶋 蘭、笹井恒雄、 白柏魅怜、日和良介、 辻 英輝、北郡宏次、 秋月修治、吉藤 元、 三森経世、森信暁雄	多発性筋炎・皮膚筋炎 3:抗 ARS 抗体陽性症 例の臨床 抗 ARS 抗体症候群患者における 長期生命予後因子と再燃因子についての検 討	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
竹内 遼、中嶋 蘭、笹 井恒雄、谷澤公伸、白 柏魅怜、辻 英輝、北 郡宏次、日和良介、秋 月修治、吉藤 元、三 森経世、森信暁雄	多発性筋炎・皮膚筋炎 4:抗 MDA5 抗体/抗 ARS 抗体陰性の多発性筋炎/皮膚筋炎 抗 Ku 抗体陽性患者の臨床的特徴と予後に関す る後方視的検討	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会

笹井恒雄、中嶋 蘭、辻 英輝、中島俊樹、井村嘉孝、吉田雄介、平田信太郎、三森経世、森信暁雄	抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎合併間質性肺炎における長期予後と寛解維持期の治療継続に関する検討 多施設共同臨床試験の長期 follow-up と単施設後向き研究との包括的検討	第 120 回日本内科学会
吉田 健、伊藤晴康、野田健太郎、松下嵩之、大藤洋介、浮地太郎、室 慶直、黒坂大太郎	皮膚筋炎における筋膜組織の遺伝子発現解析と in situ hybridization による CXCL10 産生細胞の同定	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
下山宜之、吉田 健、伊藤晴康、浮地太郎、野田健太郎、室 慶直、黒坂大太郎	骨格筋 MRI による特発性炎症性筋疾患での筋病理学的所見の予測	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
室 慶直	達人に聞く！膠原病の実臨床のコツ（上級編） 皮膚筋炎治療の難題についてすこし語り合しましょう	第 75 回日本皮膚科学会西部支部学術大会
保田晋助	リウマチ膠原病診療の進歩	アニュアルコースレクチャー、日本リウマチ学会学術集会
Naoko Okiyama	Dermatomyositis and rational diagnostics	25th World Congress of Dermatology
Yuki Ichimura, Risa Konishi, Naoko Okiyama	Titer of anti-nuclear matrix protein 2 antibody may reflect the disease activity of dermatomyositis/ polymyositis	The 2nd International Symposium of Clinical Immunology
Risa Konishi, Yuki Ichimura, Ryota Tanaka, Noriko Kubota, Toshifumi Nomura2, Naoko Okiyama	Appropriate therapeutic target of cancer-associated dermatomyositis with anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody	International Societies for Investigative Dermatology 2023
Yuki Ichimura, Risa Konishi, Manabu Fujimoto, Toshifumi Nomura, and Naoko Okiyama	Interstitial lung disease based on autoimmunity against melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)	International Societies for Investigative Dermatology 2023
Yuki Ichimura, Risa Konishi, Toshifumi Nomura, Naoko Okiyama	Leukemia inhibitory factor (LIF) is a potential marker for anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody- positive dermatomyositis with interstitial lung disease	5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus 2023
Risa Konishi, Ryota Tanaka, Sae Inoue, Yuki Ichimura, Toshifumi Nomura, Naoko Okiyama	Evaluation of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, for refractory cutaneous dermatomyositis: A Phase 1b clinical trial	5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus 2023
Naoko Okiyama	Murine Models of idiopathic inflammatory myopathies including dermatomyositis	5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus

		2023
Naoko Okiyama	The murine Model for anti-TIF1 γ antibody-associated dermatomyositis	Grobal Conference of myositis 2024
Yamanaka A, Eura N, Shiota T, Yamaoka M, Nishimori Y, Iguchi N, Ozaki M, Nanaura H, Iwasa N, Kiriyama T, Izumi T, Kataoka H, Sugie K.	Clinicopathological features and outcomes of 105 patients with idiopathic inflammatory myopathy	第 64 回日本神経学会学術大会
Yasuda S	Pathogenic role of necriptosisi in myositis	12th HUHRD International Symposium
Hiroaki Tanaka, Yukinori Okada, Shingo Nakayamada, Yusuke Miyazaki, Kyuto Sonehara, Shinichi Namba, Suguru Honda, Yuya Shirai, Kenichi Yamamoto Katsunori Ikari, Masayoshi Harigai, KOSHIRO SONOMOTO and Yoshiya Tanaka.	Cohort-wide Immuno-phenotype Deconvolute Immunological and Clinical Heterogeneity Across Autoimmune Rheumatic Diseases.	2023 American College of Rheumatology (ACR) Annual Convergence 第 89 回米国リウマチ学会総会
亀田秀人	分子標的療法による免疫介在性炎症性疾患の最新マネジメント	第 31 回日本医学会総会
Kameda H	Recent advances and challenges in the concept and management of overlap syndrome including MCTD	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
Imaizumi C, Ogura T, Takakura Y, Katagiri T, Ito H, Takenaka S, Hirata A, Kameda H	Trade-off between the use of glucocorticoids and immunosuppressants: Reduced rate of disease flares in Japanese patients with systemic lupus erythematosus	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
羽多野美香, 矢嶋宣幸, 柳井亮, 石井翔, 東光久, 渥美達也, 金子祐子, 亀田秀人, 桑名正隆, 田中良哉, 中川詩織, 中島亜矢子, 平松ゆり, 宮前多佳子, 村島温子	妊娠出産に関する全身性エリテマトーデス患者の診療の質指標の開発	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
亀田秀人	関節炎に伴う骨びらんと修復・骨棘形成	第 44 回日本炎症・再生医学会

今泉ちひろ, 峰岸靖人, 高倉悠人, 片桐翔治, 小倉剛久, 亀田秀人	間質性肺疾患合併関節リウマチに対し複数の IL-6 受容体阻害薬と JAK 阻害薬を試みた一例	第 51 回日本臨床免疫学会総会
亀田秀人	膠原病におけるグルココルチコイドの副作用と適正使用	第 38 回日本臨床リウマチ学会
前澤怜奈, 今泉ちひろ, 峰岸靖人, 高倉悠人, 片桐翔治, 小倉剛久, 高橋啓, 亀田秀人	進行性乳癌を合併した SLE 患者の治療強化直後に片側性胸水が出現した 1 例	第 38 回日本臨床リウマチ学会
松宮遼, 岩田慈, 藏本伸生, 田中克典, 田端佳世子, 藤井隆夫	全身性エリテマトーデスにおける抗 SS-A 抗体、リウマトイド因子の臨床的意義について	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
田端佳世子, 神人正寿, 安武美紗生, 松宮遼, 田中克典, 藤井隆夫	デジタルイメージングシステムによって測定された全身性強皮症患者における前腕のポルフィリンレベルの増加	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
松宮遼, 岩田慈, 田中克典, 田端佳世子, 藤井隆夫	抗 SS-A 抗体陽性全身性エリテマトーデス患者ではシェーグレン症候群を高率に合併する	第 32 回 日本リウマチ学会近畿支部学術集会
田端佳世子, 稲葉豊, 原知之, 国本佳代, 山本有紀, 松宮遼, 神人正寿, 藤井隆夫	皮膚筋炎患者における末梢血好酸球数と皮膚掻痒症との関連	第 32 回 日本リウマチ学会近畿支部学術集会
Shinji Izuka, Toshihiko Komai, Takahiro Itamiya, Mineto Ota, Saeko Yamada, Yasuo Nagafuchi, Hirofumi Shoda, Kosuke Matsuki, Kazuhiko Yamamoto, Tomohisa Okamura, Keishi Fujio	Machine Learning-Based Stratification of Mixed Connective Tissue Disease Using Immunophenotyping Data from Patients with Related Autoimmune Diseases.	ACR Convergence 2023
Shinji Izuka, Toshihiko Komai, Takahiro Itamiya, Mineto Ota, Saeko Yamada, Yasuo Nagafuchi, Hirofumi Shoda, Kosuke Matsuki, Kazuhiko Yamamoto, Tomohisa Okamura, Keishi Fujio	Immunophenotyping-Based Stratification of Mixed Connective Tissue Disease: Advancing Understanding of Heterogeneity by machine learning models	The 2nd International Symposium of Clinical Immunology
檜崎秀彦	ライフステージに合わせたシームレスなリウマチ性疾患患者の管理～小児期・AYA 世代から挙児可能年齢まで～ 小児リウマチ性疾患の疾患登録制度 (PRICUREv2) とデータ解析	第 67 回日本リウマチ学会学術集会

Yusuke Yoshida, Naoki Nakamoto, Naoya Oka, Genki Kidoguchi, Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Shintaro Hirata	The association of fecal calprotectin levels and clinical characteristics in patients with connective tissue diseases with gastrointestinal symptoms: A retrospective cohort study	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
Tatsuaki Naganawa, Hidekata Yasuoka	Characteristics of patients with systemic sclerosis (SSc) with dysphagia	"8th Systemic Sclerosis World Congress"
長縄 達明、安岡 秀剛	全身性硬化症(SSc)患者における嚥下障害および誤嚥・喉頭侵入の特徴	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
長縄 達明、安岡 秀剛	全身性硬化症患者における嚥下障害および誤嚥・喉頭侵入の特徴-単施設での検討	第 120 回日本内科学会総 会・講演会
安岡 秀剛	膠原病性 PAH の病態解明から治療法開発へ 膠原病性 PAH の病態と治療(基礎研究の視点から)	日本肺高血圧・肺循環学 会学術集会
Hidekata Yasuoka	CTD associated PAH update	
吉田 健, 伊藤 晴康, 野田 健太郎, 松下 嵩之, 大藤 洋介, 浮地 太郎, 室 慶直, 黒坂 大太郎	皮膚筋炎における筋膜組織の遺伝子発現解析と in situ hybridization による CXCL10 産生細胞の同定	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
下山 宜之, 吉田 健, 伊藤 晴康, 浮地 太郎, 野田 健太郎, 室 慶直, 黒坂 大太郎	骨格筋 MRI による特発性炎症性筋疾患での筋病理学的所見の予測	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
室 慶直	達人に聞く！膠原病の実臨床のコツ（上級編） 皮膚筋炎治療の難題についてすこし語り合しましょう	第 75 回日本皮膚科学会西 部支部学術大会
高木幸則, 片山郁夫, 柴田 智, 佐々木美穂, 清水俊匡, 川上 純, 角 美佐	シェーグレン症候群の早期診断のための MRI および CT の新たな徴候.	第 31 回日本シェーグレン 症候群学会学術集会
中村 英樹、長澤 洋介、北村 登、塚本 昌子、永田 欽也	HTLV-1 によるシェーグレン症候群患者抗 Ro60/SS-A 抗体の抑制	第 31 回日本シェーグレン 症候群学会学術集会
秋谷 久美子、西原 正浩、長澤 洋介、猪股 弘武、北村 登、中村 英樹	唾液分泌量正常シェーグレン症候群における診断精度を考慮した SS 診断基準における唾液腺シンチ所見	第 31 回日本シェーグレン 症候群学会学術集会
佐藤義剛, 加藤大吾, 光永可奈子, 井上祐三朗, 富板美奈子	アダリムマブの関与が疑われる IgA 血管炎を合併した若年性特発性関節炎の 1 例	第 226 回日本小児科学会 千葉地方会
佐藤 義剛, 加藤 大吾, 光永 可奈子, 井上 祐三朗, 富板 美奈子	関節型若年性特発性関節炎 121 例に対する生物学的製剤の使用状況と予後の解析	第 32 回日本小児リウマチ 学会総会・学術集会

佐藤 裕範, 伊藤 ありさ, 早田 衣里, 山本 健, 中野 泰至, 山出 史也, 井上 祐三朗, 富板 美奈子, 川島 祐介, 小原 収, 濱田 洋通	統合プロテオミクスを用いた小児期シェーグレン症候群の疾患モニタリングとバイオマーカー探索	第 32 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会
佐藤義剛, 緒方仁志, 加藤大吾, 光永可奈子, 井上祐三朗, 富板美奈子	デュピルマブが奏功した木村氏病の小児例	第 60 回日本小児アレルギー学会学術集会
Inoue Y, Tomiita M, Sato Y, Kato D, Mitsunaga K, Ogata H	A case of mepolizumab-resistant Kimura's disease responding to dupilumab.	World Allergy Congress 2023
加藤 大吾, 井上 祐三朗, 佐藤 義剛, 光永可奈子, 富板 美奈子	自己炎症性乳児期発症腸炎 (AIFEC) で発症したマクロファージ活性化症候群 (MAS) 関連バリエーションをもつ NLRC4 異常症の一例	第 7 回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会
富板美奈子	シンポジウム 生涯を見据えたシェーグレン症候群の診療～小児期のシェーグレン症候群	第 31 回日本シェーグレン症候群学会
Hiroaki Tanaka, Yukinori Okada, Shingo Nakayamada, Yusuke Miyazaki, Kyuto Sonehara, Shinichi Namba, Suguru Honda, Yuya Shirai, Kenichi Yamamoto Katsunori Ikari, Masayoshi Harigai, KOSHIRO SONOMOTO and Yoshiya Tanaka.	Cohort-wide Immuno-phenotype Deconvolute Immunological and Clinical Heterogeneity Across Autoimmune Rheumatic Diseases.	2023 American College of Rheumatology (ACR) Annual Convergence 第 89 回米国リウマチ学会総会
<u>Takahashi H</u>	IgG4-related disease. Past, Present, and Future.	Taiwan College of Rheumatology annual meeting 2023 Plenary section (Nov 25-26, 2023, Tainan)
<u>高橋裕樹</u>	IgG4 関連疾患の臨床と線維化病態	第 51 回日本臨床免疫学会総会 (2023 年 10 月 5-7, 東京)
高野慧一郎, 高橋守, 永山大貴, 北村智香子, 練合一平, 竹中遙, 小玉賢太郎, 宮島さつき, <u>高橋裕樹</u> , 千葉弘文	経気管支冷凍生検で IgG4 陽性細胞浸潤を認めた剥離性間質性肺炎の一例	第 31 回日本シェーグレン症候群学会 (2023 年 9 月, 浜松)

亀倉隆太, 山本圭佑, 神田真聡, 山本元久, 高橋裕樹, 高野賢一	デュピリマブ投与による IgG4 関連疾患の臨床的有用性と免疫学的変化の検証	第 31 回日本シェーグレン症候群学会 (2023 年 9 月, 浜松)
内野裕一	ドライアイにおける水濡れ性を意識した点眼治療	眼科新薬臨床から学ぶ会
内野裕一	ドライアイ	眼科臨床実践講座 2023
内野裕一	患者満足度を向上させるドライアイ診療	フォーサム 2023 大阪
内野裕一	水濡れ性を意識したドライアイにおける点眼治療	Dry eye Seminar In 多摩
柳澤浩人, 上田祐輔, 岩男 悠, 坂井知之, 河南崇典, 山田和徳, 福島俊洋, 水田秀一, 正木康史	同時期に IgG4 関連疾患とびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発症した症例	第 14 回日本 IgG 4 関連疾患学会学術集会
柳澤浩人, 山田和徳, 上田祐輔, 岩男 悠, 坂井知之, 河南崇典, 高橋知子, 望月孝史, 水田秀一, 正木康史	PET/CT が診断に有用であった側頭動脈炎所見を有さない高齢発症大型血管炎の 3 例	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
上田祐輔, 正木康史, 柳澤浩人, 岩男 悠, 河南崇典, 坂井知之, 山田和徳, 水田秀一, 川端 浩, 本田奈々瀬	後方視的に登録された TAFERO 症候群 131 症例における自己抗体陽性群と陰性群との比較	第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会
山野高弘, 山田和徳, 山之内弥矢, 上田祐輔, 柳澤浩人, 岩男 悠, 坂井知之, 河南崇典, 妹尾貴紀, 長澤達也, 川崎康弘, 水田秀一, 福島俊洋, 正木康史	中枢神経ループスとの鑑別に苦慮した躁症状を伴う原発性シェーグレン症候群の一例	第 31 回日本シェーグレン症候群学会学術集会
山之内弥矢, 上田祐輔, 山野高弘, 柳澤浩人, 岩男 悠, 坂井知之, 河南崇典, 山田和徳, 水田秀一, 福島俊洋, 正木康史	IgA- κ 型 M 蛋白血症を合併したシェーグレン症候群の一例	第 31 回日本シェーグレン症候群学会学術集会
三島啓太, 柳澤浩人, 山之内弥矢, 上田祐輔, 山野高弘, 坂井知之, 山田和徳, 水田秀一, 福島俊洋, 正木康史	抗ミトコンドリア抗体陽性の肝障害を基盤に発生した肝原発辺縁帯由来 B 細胞リンパ腫症例	第 85 回日本血液学会学術集会
上田祐輔, 正木康史, 山之内弥矢, 柳澤浩人, 山野高弘, 坂井知之, 山田和徳, 福島俊洋, 水田秀一, 黒瀬望	IgG4-RD, MCD, AITL などと鑑別が問題となった ALPIBP 症例	第 85 回日本血液学会学術集会

高橋知子, 望月孝史, 渡邊直人, 山田和徳, 正木康史	IgG4 関連疾患における FDG PET/CT 所見 の検討	日本核医学会第 97 回中部 地方会
坪井洋人、安部沙織、 東光裕史、本田文香、 北田彩子、浅島弘充、 三木春香、近藤裕也、 松本功	獲得免疫異常の観点からみたシェーグレン 症候群の病態と治療 ～自己抗体と抗原特異的 T 細胞の病態形成 における役割と治療標的の可能性～	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
Saori Abe, Hiroto Tsuboi, Fumika Honda, Hirofumi Toko, Ayako Kitada, Haruka Miki, Hiromitsu Asashima, Yuya Kondo, Isao Matsumoto	T follicular helper cells in blood mirror salivary gland-infiltrating T cells in primary Sjögren's syndrome (pSS)	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
東光裕史、坪井洋人、 高橋広行、本田文香、 安部沙織、大山綾子、 北田彩子、三木春香、 浅島弘充、近藤裕也、 住田孝之、松本功	一次性シェーグレン症候群 (pSS) における CD8 陽性制御性 T 細胞 (CD8+Treg) の変 化とその分化誘導による病態制御	第 67 回日本リウマチ学会 総会・学術集会
Saori Abe, Hiroto Tsuboi, Hirofumi Toko, Fumika Honda, Ayako Kitada, Haruka Miki, Hiromitsu Asashima, Yuya Kondo, Isao Matsumoto	T follicular helper cells in blood mirror salivary gland-infiltrating T cells in primary Sjögren's syndrome	European Congress of Rheumatology (EULAR) 2023
安部沙織、坪井洋人、 東光裕史、本田文香、 大山綾子、北田彩子、 三木春香、浅島弘光、 近藤裕也、松本功	一次性シェーグレン症候群 (pSS) の唾液 腺、末梢血間の CD4+T 細胞サブセットの クローナリティーと分化誘導機構の解析	第 31 回日本シェーグレン 症候群学会学術集会
東光 裕史、坪井 洋 人、高橋 広行、本田 文香、安部 沙織、大 山 綾子、北田 彩 子、三木 春香、浅島 弘充、近藤 裕也、住 田 孝之、松本 功	一次性シェーグレン症候群における CD8 陽 性制御性 T 細胞と臨床像との関連解析、お よびその分化誘導による病態制御	第 31 回日本シェーグレン 症候群学会学術集会
坪井 洋人、東光 裕 史、安部 沙織、本田 文香、北田 彩子、浅 島 弘充、大山 綾 子、三木 春香、近藤 裕也、松本 功	獲得免疫異常を標的としたシェーグレン症 候群の新規治療	第 31 回日本シェーグレン 症候群学会学術集会
Saori Abe, Hiroto Tsuboi, Fumika Honda, Hirofumi Toko, Ayako Kitada, Haruka Miki, Hiromitsu Asashima, Yuya Kondo, Isao Matsumoto	T follicular helper cells in blood mirror salivary gland-infiltrating T cells in primary Sjögren's syndrome (pSS)	第 2 回国際臨床免疫シン ポジウム

Hirofumi Toko, Hiroto Tsuboi, Hiroyuki Takahashi, Fumika Honda, Saori Abe, Ayako Ohyama, Ayako Kitada, Haruka Miki, Hiromitsu Asashima, Yuya Kondo, Takayuki Sumida and Isao Matsumoto	Altered number of CD8 positive regulatory T cells (CD8+Treg) in peripheral blood and therapeutic potential of the induction of CD8+Treg differentiation by CDK8/19 inhibitor in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS)	第 52 回日本免疫学会学術 集会
---	---	----------------------