

ことから、典型例で見当をつけたうえで、将来的には母集団を大きくする必要があると考えている。本研究の成果は、骨粗鬆症発症予測とともに個々の患者に応じた効果的な治療や予防法の確立に結びつくものと確信している。

E. 結論

ステロイド長期投与中患者についてDXAによる骨塩定量を行ったところ、骨粗鬆症の度合いにはかなりの個人差がみられた。骨塩量低下群と正常群について、IL-6, TGF β , COL1A1遺伝子について多型性を検策した。IL-6とCOL1A1遺伝子では欧米で報告されている部位では日本人の変異の頻度は低かったが、TGF β 遺伝子は両群間で差を認める可能性があった。今後検策する遺伝子の種類を増やし、対象者の数も増やして見当する必要がある。

引用論文：

1) American Collage of Rheumatolgy Ad Hoc Comitte on glucocorticoid-induced

osteoporosis : Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. 2001 update. Arthritis Rheum 44 : 1496~1503, 2001.

2) 中村知子ほか：ステロイド骨粗鬆症における腰椎骨密度の維持・増加にはエチドロネート400mg投与が有用である。リウマチ42 : 666~675, 2002

3) Ralston, SH : Genetic control of susceptibility to osteoporosis. J Clin Endocr Metab, 87 : 2460~2466, 2002.

F. 研究発表

1. 論文発表

・中村知子ほか：ステロイド骨粗鬆症における腰椎骨密度の維持・増加にはエチドロネート400mg投与が有用である。リウマチ42 : 666~675, 2002

2. 学会発表

・中村知子ほか：ステロイド骨粗鬆症に対するエチドロネートの有用性、第45回日本リウマチ学会、2001年

13. 膠原病におけるステロイド誘発性骨粗鬆症に対する エチドロネート間歇療法の検討

分担研究者 諏訪 昭 (慶應義塾大学医学部 内科 助手)

研究要旨

【目的】本研究は、膠原病におけるステロイド誘発性骨粗鬆症に対するエチドロネート間歇療法の有効性を無作為前向き調査で検討することを目的とした。
【方法】プレドニゾロン7.5mg/日以上を最低90日間投与された膠原病患者102例を無作為に2群に層別化し、一方にエチドロネート200mg 2週間 12週毎、アルファカルシドール 0.75 μ g連日(エチドロネート群 [E群] 51例)、もう一方にアルファカルシドール 0.75 μ g連日(コントロール群 [C群] 51例)を投与し、24, 48週後の腰椎骨密度の変化をDEXA法(Norland XR-36)で比較検討した。さらに、新規脊椎骨折の発生の有無を胸腰椎X線写真で48週後に比較検討した。
【結果】解析対象症例は、各群40例だった。基礎疾患、投与前の年齢、骨密度等背景因子で両群間に差を認めなかった。E群では、24, 48週後の骨密度平均変化率が投与前と比較してそれぞれ2.9% ($P<0.001$), 4.6% ($P<0.001$)上昇した。C群でも、2.0% ($P<0.001$), 1.7% ($P<0.01$)上昇したが、2群間の比較では、48週でE群の変化率の有意な増加を認めた($P<0.05$)。投与前骨密度で層別化すると、骨粗鬆症例で骨密度の改善がより高度であった(E群 8.7%, C群 2.7%, $P<0.01$)。48週の時点で、E群では、新規の骨折は認めなかったが、C群では閉経後の女性2例で認められた。【考察】今回の検討では、エチドロネート間歇療法での骨密度の有意な増加および48週後での新規骨折予防効果が認められ、膠原病患者のステロイド誘発性骨粗鬆症に対するエチドロネート間歇療法の有効性が示唆された。

A. 研究目的

副腎皮質ステロイド剤は、膠原病治療の上で重要な役割を果たしているが、長期使用による骨粗鬆症が問題となる。米国リウマチ学会では、膠原病患者における骨折予防の観点から骨粗鬆症のみならず、骨量減少症に分類される症例に対しても積極的な治療を推奨している。特に高齢者では、いったん骨折を生じると歩行不能や寝たきり状態となる危険性があり、さらなる骨粗鬆

症の進行や患者の生活の質(QOL)の低下をもたらす。そこで、骨吸収を抑制または骨形成を促進することで、骨代謝回転過程の負のバランスを補正し、骨密度を維持する目的で種々の薬剤がこれまで使用されている。それらは、カルシウム製剤、活性型ビタミンD製剤、カルシトニン、ビタミンK製剤、女性ホルモン製剤などであるが、これまでの報告で骨密度増加や骨折予防および副作用という観点で十分に満足できる結果

は得られていない。そこで、本研究は骨折予防の観点から、ステロイド投与中の膠原病患者を対象として、ビスフォスフォネート製剤のエチドロネートの間歇療法の有効性を1年間の無作為前向き調査で検討することを目的とした。

B. 研究方法

I. 対象

プレドニゾロン(以下PSL)7.5mg以上を最低90日間投与された膠原病患者102例を対象とした。

II. 方法

対象を、無作為にE群(エチドロネート投与群)とC群(コントロール群)に分けた。E群は、エチドロネート200mgを2週間服用後、10週間休薬の間歇投与とし、基礎治療としてアルファカルシドール 0.75 μ gおよび乳酸カルシウム3gの連日服用とした。C群は、基礎治療のみとした。

評価は、DEXA法による腰椎の骨密度の変化率、骨代謝マーカーである血中骨型アルカリフォスファターゼ(以下骨Alp)、尿中デオキシピリジノリン(以下Dpd)の推移、

表1 解析例の患者背景

解析例の背景	E群 (n=40)	C群 (n=40)	群間検定
性別 男性	4 (10%)	5 (13%)	N.S.
女性 閉経前	24 (60%)	21 (53%)	N.S.
閉経後	12 (30%)	14 (35%)	N.S.
平均年齢(歳) 男性	49 \pm 23	45 \pm 17	N.S.
女性	42 \pm 13	44 \pm 12	N.S.
PSL総投与量 (mg)	2,241 \pm 855	1,725 \pm 655	N.S.
腰椎骨密度 (g/cm ²)			
男性	0.92 \pm 0.22	0.85 \pm 0.14	N.S.
女性閉経前	0.88 \pm 0.19	0.90 \pm 0.14	N.S.
閉経後	0.77 \pm 0.12	0.75 \pm 0.15	N.S.
脊椎圧迫骨折例(開始前)	5 (13%)	4 (10%)	N.S.

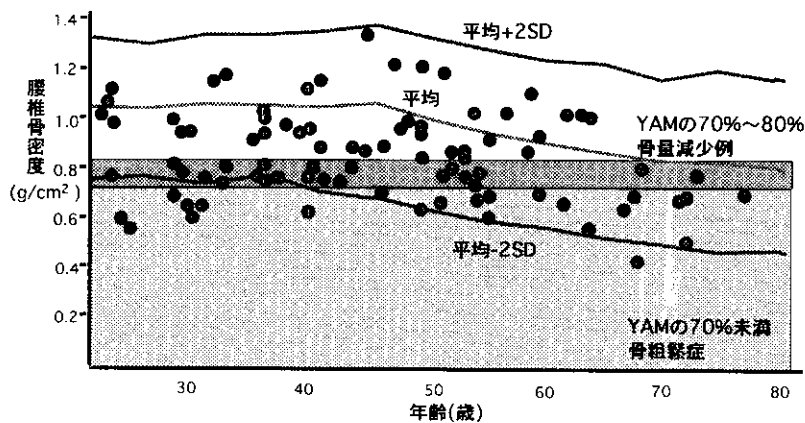


図1 投与前骨密度の年齢別分布(女性例)

女性の投与前の骨密度を健常者の年齢別骨密度平均値と比較した。88例中71例(81%)が健常人の平均値以下であり、23例(26%)が骨粗鬆症であった。

新規脊椎骨折の発生率を比較検討した。骨折および骨粗鬆症の診断は、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版)に準じた。統計学的解析では、対応のあるt検定、Studentのt検定で行った。(倫理面への配慮)

本研究開始時に、書面によるインフォームドコンセントを取得し、同意を得たうえでおこなった。万一、同意をしない場合でもそれによって不利益は受けないこと、同意をした場合でも、随時これを撤回でき、不利益を受けることはないこととし、また、提供者のプライバシーは完全に守られ、研究結果を公表する場合でも氏名などの秘密は保持することとした。

C. 研究結果

(i) 解析対象

試験開始後、E群、C群ともに11例が途中で脱落し、解析対象症例は、各々40例だった。副作用は、E群の2例で認め、それぞれ頭痛・顔面紅潮だった。解析例の患者背景では、性別・閉経の有無・平均年齢・PSL総投与量・腰椎骨密度など両群間に差は認めなかった(表1)。

(ii) 投与前骨密度の検討

女性の投与前の骨密度を健常者の年齢別

骨密度平均値と比較した。88例中71例(81%)が健常人の平均値以下であり、22例(25%)が骨量減少例、23例(26%)が骨粗鬆症であり、ステロイド投与による骨密度低下が確認された(図1)。

(iii) 腰椎骨密度の推移

全症例の骨密度の平均変化率の推移を検討した(図2)。全症例では、E群・C群ともに投与前と比較して骨密度の増加を認めたが、48週ではE群の変化率がC群よりも有意に高値だった。また、E群では経過とともに変化率は増加していた。男女・閉経前後での層別解析では、閉経後女性での変化率が最大だった(図3)。骨密度で層別化し

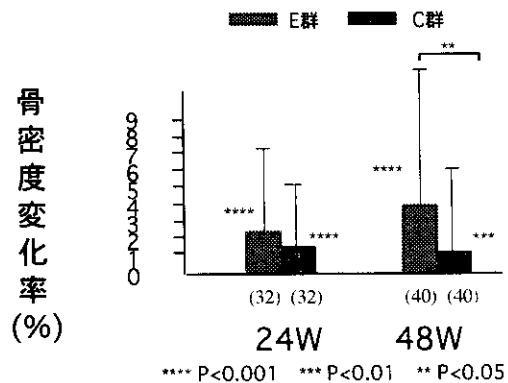


図2 骨密度変化率の推移 (全症例)

全症例の骨密度の平均変化率の推移を検討した。全症例では、48週のE群の変化率がC群よりも有意に高値だった。

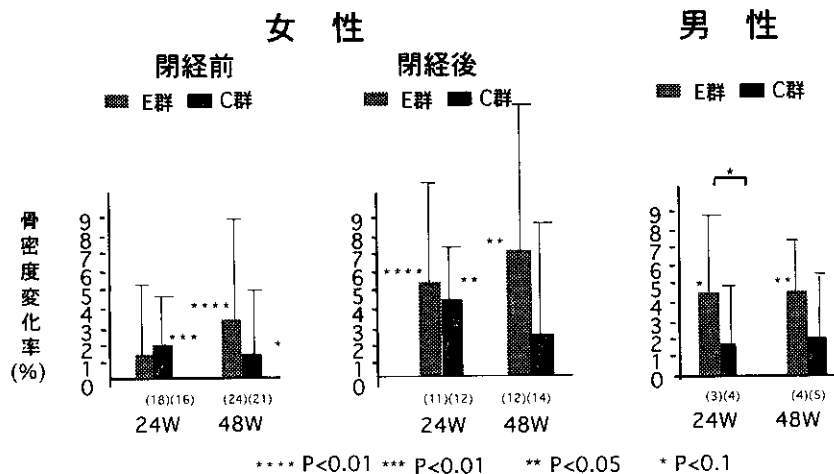


図3 男女・閉経前後別骨密度変化率の推移

男女・閉経前後での層別化した場合、閉経後女性での変化率が最大だった。

た場合、E群では、48週のすべての群で投与前と比較して骨密度の有意な増加を認め、特に骨粗鬆症例では最大の増加率を示した。骨粗鬆症例および骨粗鬆症+骨量減少例では48週でE群の骨密度増加率がC群よりも有意に高値だった(図4)。

最も大きな骨密度増加率を示した女性骨粗鬆症例の腰椎骨密度の推移を検討した(図5)。E群では、10例中9例(90%)で骨密度の増加を認めた。一方、C群では増加率は軽度であり、8例中3例(38%)で骨密度の減少を認めた。

(iv) 骨代謝マーカーの推移

骨代謝マーカーを調べた。E群では、骨Alp、Dpdともに改善を認めたが、C群ではDpdの有意な改善は認めなかった(図6)。

(v) 新規骨折の有無の検討

48週の時点で、新規脊椎骨折を検討した(表2)。E群では、新規の骨折は認めなかったが、C群では閉経後の女性2例で認めた。新規骨折を認めた2症例とも、48週後骨密度は軽度低下し、脊椎X線検査上、症例1は胸椎6・8番、症例2は胸椎12番に骨折を認めた。

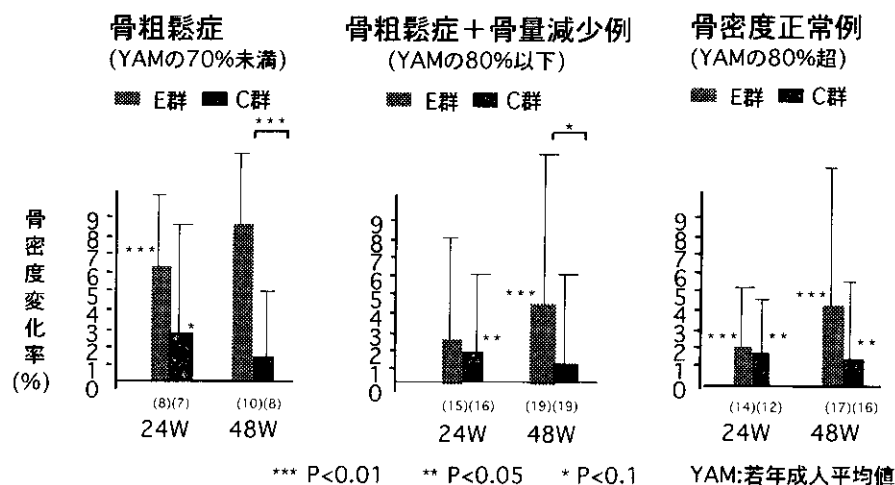


図4 骨密度別の骨密度変化率の推移 (女性)

骨密度で層別化した場合、骨粗鬆症例および骨粗鬆症+骨量減少例では48週でE群の骨密度増加率がC群よりも有意に高値だった。

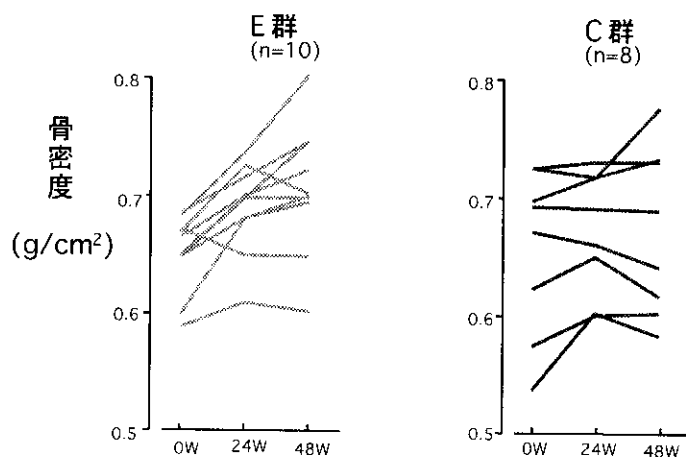


図5 女性・骨粗鬆症例の腰椎骨密度の推移

最も大きな骨密度増加率を示した女性骨粗鬆症例の腰椎骨密度の推移を検討した。E群では、10例中9例(90%)で骨密度の増加を認めた。

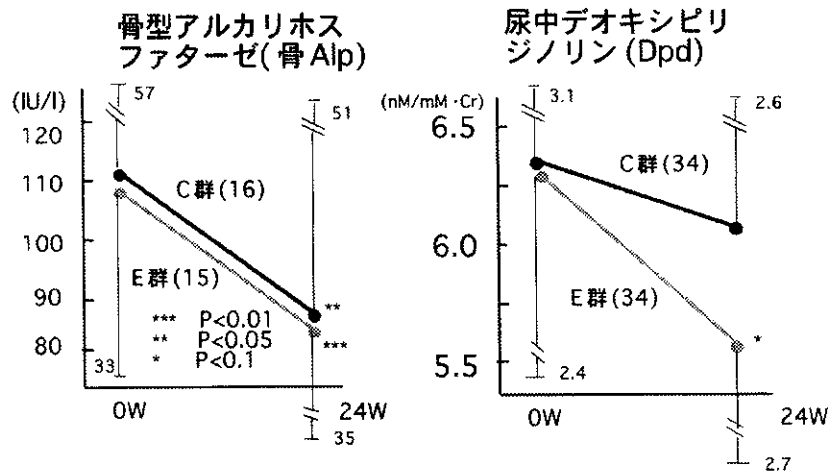


図6 骨代謝マーカーの推移

骨代謝マーカーの推移を検討した。E群では、骨Alp、Dpdともに改善を認めたが、C群ではDpdの有意な改善は認めなかった。

表2 新規脊椎骨折の発生

	E群 (n=25)	C群 (n=27)
男性	0/ 3	0/ 5
女性		
閉経前	0/15	0/14
閉経後	0/ 7	2/ 8
合計脊椎骨折数	0	3

D. 考察

副腎皮質ステロイド剤は、長期使用による種々の副作用がしばしば問題となり、そのひとつに、ステロイド誘発性骨粗鬆症がある。本研究において、ビスフォスフォネート製剤であるエチドロネートの間歇療法がステロイド誘発性骨粗鬆症に対して骨量増加のみならず、骨折予防においても有効であることを明らかにした。

骨折および骨粗鬆症の診断は、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版)を用いたが、この分類では、WHOの骨粗鬆症の診断基準であるYAMの2.5S.D.と合致すること、この基準を用いた場合の原発性骨粗鬆症患者数は50歳以上の全女性の約24%と常識的な範囲となる点で妥当性がある。今回エントリーした88例の女性の投与前骨密度を健常者の年齢別骨

密度平均値と比較したところ、81%が平均値以下であり、ステロイド投与による骨密度減少が確認された。特に、40歳以下の若年者においても骨粗鬆症と診断されたものが6症例あり、このような症例では、将来的に圧迫骨折の危険性が著しく高まることが予想され、早急に対策を講ずる必要がある。

エチドロネートは、その破骨細胞に作用して骨吸収を抑制する作用を利用してこれまでパジェット病や悪性腫瘍に伴う骨吸収抑制・高カルシウム血症に対して用いられてきた。それと同様に骨吸収促進し、骨密度を維持する目的で骨粗鬆症に対しても臨床試験が行われている。エチドロネートの連続投与では、骨量減少抑制は認められるが、明らかな骨量増加は認められず、現在では間歇投与が最も有効と考えられている。そのため、今回の検討では、エチドロネートは200mg/日2週間投与後10週間休薬とする方法で行った。また、対照群としてカルシウム製剤および活性型ビタミンD製剤であるアルファカルシドールの0.75 μ g/日を服用した群を用いた。対照としてプラセボは倫理上の観点から使用せず、これまで骨粗鬆症に対してその有効性が認められ

ているビタミンD製剤を使用した。用量に関しては、これまでの報告で0.75-1.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ での有効性が認められているため14)、それと同等の用量を設定した。

48週後の骨密度変化率の推移は、全症例でE群C群ともにそれぞれ投与前と比較して増加を認めたが、48週では、E群の変化率がC群より有意に高値であった。これまでの報告では、活性型ビタミンD投与群では骨密度は不変あるいは減少とする報告が多い。今回の検討では、投与前と比較して有意に上昇しており特徴的であったが、今後も症例の蓄積とより長期的な観察による十分な検討が必要と考えられた。

層別解析では、閉経後女性、骨粗鬆症例の群で骨密度の増加が最大であった。これらの群では、骨代謝回転は負のバランスで骨吸収が著しいと考えられ、このような状態に対してエチドロネートの骨吸収抑制作用が骨代謝回転を正常化し、骨密度の増加をもたらすと考えられた。さらに、実際に各症例の骨密度の推移を女性骨粗鬆症例について検討したところ、E群では、ほぼ全例でその増加を確認できた。

骨代謝マーカーとして、今回は骨生成マーカーの骨Alp、骨吸収マーカーの尿中Dpdを測定して、その推移を検討した。E群では、骨Alp、尿中Dpdともに有意な低下を認め、これまでのビスフォスフォネート製剤での報告と同様に骨代謝回転が抑制されていることが示されたが、C群では尿中Dpdの有意な低下は認めなかった。

これまでに、エチドロネートの副作用として消化器症状が報告されているが、今回の検討では、E群の2例で、頭痛および顔面紅潮が出現し投与を中止した以外に消化器症状の副作用は認めなかった。消化器症状の出現は、用量依存性であるとの報告もあり、今回の投与量である200mg/日ではその出現頻度は低いものと考えられた。

骨粗鬆症に対する効果をみる上で一番重

要なのは骨折の予防であるが、今回は胸・腰椎の圧迫骨折の有無で比較を行った。一年間の追跡調査ではE群で新規骨折は認めなかったが、C群の閉経後女性2例で新規骨折を認めた。この2症例は、投与前よりすでに骨密度の低下が認められており、各々骨粗鬆症と骨減少症であった。48週後の評価においても骨密度は減少しており、骨密度の減少と骨折との間に何らかの相関がある可能性が示唆された。アルファカルシドール1 $\mu\text{g}/\text{日}$ 投与で骨折予防に有効であったとする報告例もあり、C群もプラセボと比較すれば有効であった可能性があるが、今回の検討でエチドロネートは活性型ビタミンD製剤を上回る骨折予防に対する有効性が示されたといえる。今後は、エチドロネート200mgと400mgでの用量による骨折予防に対する有効性の比較も必要と考えられた。

以上、今回の検討では、骨密度の有意な増加および48週後での新規骨折予防を認め、膠原病患者のステロイド誘発性骨粗鬆症に対するエチドロネート間歇療法の有効性が示された。特に、ステロイド投与中の閉経後女性・骨粗鬆症例では、積極的にエチドロネートによる治療を行うべきであると考えられた。

E. 結論

1. ステロイド投与膠原病患者のエチドロネート間歇療法の有効性を無作為前向き試験で検討した。
2. E群、C群ともに、投与前と比較して投与後の骨密度は有意に増加した。E群では、48週目で24週目よりも骨密度は増加し、48週でC群との間に有意差を認めた。
3. 閉経後女性および骨粗鬆症で骨密度の増加が著明であり、骨粗鬆症および骨粗鬆症+骨量減少例ではE群の骨密度はC群よりも有意に増加していた。
4. 骨Alp、Dpdとも、E群で投与後に改善

を認めた。

5. 新規脊椎骨折はC群で2例発生したが、E群では認めなかった。

6. 膠原病患者のステロイド誘発性骨粗鬆症に対するエチドロネート間歇療法の有効性が示された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, Suwa A, Hirakata M, Mimori T. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult still's disease-Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 40 (12):1398-1404, 2001.

2) Yuasa S, Suwa A, Hirakata M, Hibi H, Iwao Y, Koizumi K, Mimori T, Ikeda Y. A case of systemic lupus erythematosus presenting with rectal ulcers as the initial clinical manifestations of the disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 20 (3):407-410, 2002.

3) 諏訪 昭, シェーグレン症候群の新しい話題, 腺外症状, 運動器(筋, 骨格). *Progress in Medicine* 22(1):28-30, 2002.

4) 諏訪 昭, 誌上討論: 右肺野多発異常陰影を呈した慢性関節リウマチ例. *内科専門医会誌* 14(1):77, 2002.

5) 古屋善章, 鈴木美佐子, 阿部浩子, 金子祐子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人, 池田康夫. 肥厚性硬膜炎を合併したWegener肉芽腫症の一例. *日本内科学会雑誌* 91(12):3510-3512, 2002.

6) 諏訪 昭, 造血幹細胞移植療法による関節リウマチの治療. *診断と治療*(印刷中)

7) 諏訪 昭, 金子祐子, 野島崇樹. リウ

マチ性疾患に伴う血液異常. *medicina*(印刷中)

8) 諏訪 昭, ステロイド薬, 高木 誠, 箕輪良行, 生坂政臣編集「痛み治療マニュアル 第2版」. 箕輪書店(印刷中)

2. 学会発表

1) Suwa A, Hirakata M, Suzuki M, Kaneko Y, Abe H, Nojima T, Sato S, Nakajima T, Tsuneyo M. Analysis of autoimmune response against RNA helicase A-RNA polymerase II transcriptional complex. *EULAR 2002-Annual European Congress on Rheumatology*, June, 2002.

2) Okubo A, Nishikai M, Suwa A, Yamauchi, Suzuki M, Kaneko Y, Abe H, Nojima T, Sato S, Akiya K, Hirakata M. Clinical and immunological analysis of anti-Mi-2 autoantibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *EULAR 2002-Annual European Congress on Rheumatology*, June, 2002.

3) Hirakata M, Suwa A, Okubo A, Yamauchi Y, Suzuki M, Kaneko Y, Abe H, Nojima T, Sato S, Ishihara D. Clinical and immunological characteristics of anti-SRP autoantibodies in Japanese patients. *EULAR 2002-Annual European Congress on Rheumatology*, June, 2002.

4) Yamauchi Y, Nojima T, Shiarai Y, Abe H, Suwa A, Miyachi K, Mimori T, Hirakata M. Molecular cloning of the Wa autoantigen and clinical features of anti-Wa autoantibodies. *American College of Rheumatology 66th Annual Meeting*, October, 2002.

5) Suwa A, Hirakata M, Kaneko Y, Nojima T, Sato S, Nakajima T, Mimori T. Autoantibodies to RNA helicase A-transcriptional complex and their autoantigenic epitope reactivity. *American College of Rheumatology 66th Annual Meeting*,

October, 2002.

6) Sato S, Suwa A, Nojima T Suzuki M, Kaneko Y, Kuwana M, Inada S, Akizuki M, Nishikawa T, Hirakata M. Clinical and immunological features of autoantibodies to the 140 kDa polypeptide in patients with amyopathic dermatomyositis. American College of Rheumatology 66th Annual Meeting, October, 2002.

7) Hirakata M, Suwa A, Sato S, Nojima T, Kaneko Y, Akizuki M, Mimori T, Hardin JA. Clinical features of Japanese patients with anti-SRP autoantibodies : The immunological backgrounds. American College of Rheumatology 66th Annual Meeting, October, 2002.

8) 諏訪 昭, 平形道人, 鈴木美佐子, 金子祐子, 中島利博, 三森経世. RNA helicase A-RNAポリメラーゼII転写複合体に対する自己抗体の解析. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

9) 平形道人, 諏訪 昭, 佐藤 実, 秋月正史, 三森経世, 西海正彦. 多発性筋炎・皮膚筋炎と自己抗体—その対応抗原と関連病態—. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

10) 野島崇樹, 鈴木美佐子, 阿部浩子, 金子祐子, 安岡秀剛, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 簗島伸生, 清水信義, 平形道人, 池田康夫, 三森経世. 慢性関節リウマチ(RA)における抗ヒトDNA helicase V(c-myc FUSE結合蛋白)に対する自己抗体の検索. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

11) 平形道人, 諏訪 昭, 佐藤慎二, 鈴木美佐子, 金子祐子, 安岡秀剛, 阿部浩子, 野島崇樹, 三森経世. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体の臨床免疫学的意義に関する研究. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

12) 佐藤慎二, 諏訪 昭, 鈴木美佐子, 金子祐子, 野島崇樹, 西川武二, 稲田進一,

秋月正史, 三森経世, 平形道人. Amyopathic dermatomyositis患者血清中の140kDa蛋白を認識する自己抗体に関する研究. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

13) 山内良兼, 野島崇樹, 白井悠一郎, 大久保彩子, 鈴木美佐子, 安岡秀剛, 金子祐子, 阿部浩子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪 昭, 平形道人, 宮地清光, 三森経世. 抗Wa抗体の臨床免疫学的特徴に関する研究. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

14) 宮地清光, Hanins W. Raleigh, 平形道人, 諏訪 昭, 浅田洸一. 高度な脳萎縮をきたしcytoplasmic vesicular stainingをしめす抗細胞質抗体陽性のシェーグレン症候群疑いの1女性例. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

15) 鈴木美佐子, 平形道人, 石田睦子, 金子祐子, 阿部浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 三森経世, 池田康夫. 高分子量核酸成分を免疫沈降する自己抗体の対応抗原の分析とその臨床免疫学的意義の解析. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

16) 金子祐子, 諏訪 昭, 鈴木美佐子, 阿部浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 宮地清光, 平形道人. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した抗Ku抗体陽性全身性エリテマトーデスの一例. 第46回日本リウマチ学会総会, 平成14年4月.

17) 加藤雅志, 佐藤慎二, 鈴木美佐子, 阿部浩子, 金子祐子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 諏訪 昭, 平形道人. 血球貪食症候群に対してシクロホスファミド間歇静注療法が奏功した混合性結合組織病(MCTD)の1例. 第43回関東リウマチ研究会, 平成14年6月.

18) 加藤 淳, 野島崇樹, 高田哲也, 金子祐子, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人, 池田康夫. 腹腔内小動脈瘤破裂を合併したWegener肉芽腫症の1例. 第504回日本内科

学会関東地方会，平成14年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

14. 続発性骨粗鬆症の一次予防と治療に関する研究

分担研究者 岡田 洋右 (産業医科大学医学部 第一内科 講師)

研究要旨

続発性骨粗鬆症は、グルココルチコイド(GC)投与、原病による慢性炎症、腎機能障害などを原因として、膠原病疾患に頻発する合併症である。また、非可逆的合併症であるとされ、脆弱性骨折の危険率は著明に高い。本研究では、GC療法および原病による炎症に伴う続発性骨粗鬆症の病態解明、続発性骨粗鬆症の一次予防の探索的研究、ならびに、治療法の確立を目標として研究を行う。

A. 研究目的

近年、原発性骨粗鬆症の診断基準や治療が確立されつつあるが、続発性骨粗鬆症は、より重症な症例が多いにもかかわらず、未だ十分な治療指針が得られていない。

グルココルチコイド(GC)は、膠原病疾患の治療の中心に位置付けられるが、続発性骨粗鬆症の最大の原因でもある。大量のGCを用いた際には、続発性骨粗鬆症は必至であり、治療開始1年以内に椎体や大腿骨頸部を中心に最も急速な骨量減少を来す。さらに、骨密度の低下が軽度でも椎体骨折の危険率は、原発性骨粗鬆症に比し、格段に高い。

即ち、GC誘発性骨粗鬆症は、最も重症、かつ、急速進行性の骨粗鬆症であると理解されており、また、医原性骨粗鬆症とも考えられるにも拘らず、その一次予防治療に関する検討は既報がない。

我々は、以前よりGC投与患者では骨粗鬆症は必発と考え必ずビタミンDを併用していたが、GC誘発性骨粗鬆症を回避することは出来なかった。実際にGC治療を必要とする膠原病疾患患者は、閉経前の年代

(通常、骨量は正常)が多く将来的な予後も含めて考えれば、GC誘発性骨粗鬆症の予防は極めて重要な問題である。

そのような観点から我々は、GC治療前の骨量が正常な患者であっても、GC初回治療を行う閉経前の症例に絞ってビスホスフォネート(BPs)によるGC誘発性骨粗鬆症に対する一次予防効果を検討した。

B. 研究方法

膠原病疾患を初発し、パルス療法を含むGC大量療法(30-80 mg/日)を要する男性及び閉経前女性の20例を10例ずつ以下の2群に分けた。A群:アルファカルシドール(1 μ g/日)連日内服、B群:アルファカルシドール(1 μ g/日)連日内服とエチドロネート(200 mg/日)2週間連日投与、10週間休薬の反復併用投与。GC大量療法と同時に骨粗鬆症薬の併用を開始し、投与前、6ヶ月、12ヶ月後に骨折の有無、骨塩量、骨代謝マーカーにて評価した。

(倫理面への配慮)

被験者の自由な選択の保証。

被験者のプライバシー確保に関する対策。

被験者から採取した生体試料の取り扱い。

C. 研究結果

- (1) 症例背景では、年齢、GC一日投与量、腰椎および大腿骨頸部骨塩量、骨代謝マーカーに有意差なし。
- (2) 現在まで両群共に骨折例なし。
- (3) 腰椎骨塩量は、A群ではGC投与前と比し6ヵ月後には著明な低下を認め、12ヶ月後でも同様であった。一方B群では、この骨塩量の低下が6ヶ月、12ヶ月後ともに有意に抑制された($p < 0.001$)。さらに、大腿骨頸部骨塩量においては、A群では低下していたがB群では増加傾向を認めた。
- (4) A群で認められた骨型アルカリフォスファターゼの上昇はB群で抑止された。
- (5) A群で認めた尿中NTxの上昇がB群では抑制された。

D. 考察

現在までにGC誘発性骨粗鬆症に対するBPs治療は多く報告されているが、BPsによる一次予防の観点からの既報は無い。膠原病疾患患者にGC大量療法を行う際、GC療法の開始と同時にアルファカルシドールとビスホスフォネートの併用療法を開始することにより、高回転型の骨量減少を抑制することでGC誘発性骨粗鬆症を予防し、骨折の危険性を低下させうる可能性が示唆された。

E. 結論

本研究は、GC療法開始と同時にBPs療法を開始することにより高回転型の骨量減少を抑制し、GC誘発性骨粗鬆化と骨折危険性に対して有意な一次予防効果を有する事を明確にした。米国ACRでは、既にステロイド骨粗鬆症予防に対する治療勧告が発表されているが、本邦でも、我々の報告に基づいた多施設間での検討に規模を拡大し、ガイドラインを作成する事が急務であ

ると考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ M. Tomita, X. Li, Y. Okada, RN. Young,, FN. Woodiel, CC. Pilbeam, LG. Raisz : Effects of a selective EP4 antagonist on osteoclast formation and bone resorption in vitro. (2002) Bone 1 : 159~163
- ・ Y. Okada, I. Morimoto, K. Ura, K. Watanabe, S. Eto, M. Kumegawa, L. Raisz, C. Pilbeam, Y. Tanaka: Cell to cell adhesion through the ICAM-1/LFA-1 pathway is involved in $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH and IL-1 α -induced osteoclast differentiation and bone resorption. (2002) Endocrine J 49 : 483~495
- ・ J. Kamizono, Y. Okada, A. Shirahata, Y. Tanaka: Bisphosphonate induces remission of refractory osteolysis in Langerhans cell histiocytosis J Bone Miner Res (2002) 11 : 1926~1928
- ・ Y. Tanaka, S. Nakayamada, H. Fujimoto, Y. Okada, H. Uehara, T. Kataoka, Y. Minami : H-Ras/mitogen-activated protein kinase pathway inhibits integrin-mediated adhesion and induces apoptosis in osteoblasts. J Biol Chem (2002) 277 : 21446~21452
- ・ Y. Tanaka, Y. Okada, T. Nakamura: Inter- and intra-cellular signaling in secondary osteoporosis. J Bone Miner Metab (in press)
- ・ 田中良哉、岡田洋右、塚田順一 : ATLに伴う高カルシウム血症の発症機序と病態 CLINICAL CALCIUM (2002) 4 : 84~87
- 岡田洋右、田中良哉 : 抗炎症治療の滑膜病変に対する効果 腎と骨代謝 (2003) 16 : 51~57

2. 学会発表

- ・成人T細胞白血病に於ける高カルシウム血症発症へのMIP-1 α の中心的役割. 岡田洋右、塚田順一、中野和久、田中良哉(第99回日本内科学会総会)
- ・骨芽細胞における β 1インテグリン刺激によるRANKLとICAM-1の発現誘導. 中山田真吾、齋藤和義、岡田洋右、中塚敬輔、中野和久、徳永美貴子、辻村静代、田中良哉(第46回日本リウマチ学会)
- ・RA滑膜細胞におけるFGF-2刺激によるICAM-1およびRANKLの発現誘導. 中野和久、齋藤和義、岡田洋右、中塚敬輔、中山田真吾、徳永美貴子、辻村静代、田中良哉(第46回日本リウマチ学会)
- ・骨芽細胞におけるFGF-2によるCOX-2転写調節はAP-1とCREを介する. 岡田洋右、齋藤和義、中野和久、中山田真吾、田中良哉(第46回日本リウマチ学会)
- ・Hypoxia-inducible factor(HIF)-1 α 誘発性血管内皮細胞アポトーシスにおけるステロイドの影響. 飯田武、齋藤和義、岡田洋右、中山田真吾、中野和久、田中良哉(第46回日本リウマチ学会)
- ・グルココルチコイド療法中の膠原病疾患患者における骨粗鬆症に対するスタチン系薬剤の有効性の検討. 中塚敬輔、岡田洋右、中野和久、中山田真吾、齋藤和義、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・PTHによるFGF-2依存性破骨細胞形成機構. 岡田洋右、沖本信和、田中伸哉、中村利孝、川口浩、祖父江尊範、MM. Hurley、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・特発性大腿骨頭壊死症とステロイド代謝の関連性・患者背景についての検討. 福島あゆみ、岡田洋右、齋藤和義、中野和久、中山田真吾、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・ランゲルハンス細胞組織球症由来末梢血単核球の破骨細胞形成機序およびビスホスフォネート治療の有用性についての検討. 神菌淳司、岡田洋右、中野和久、福島あゆみ、白幡 聡、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・ATL細胞の破骨前駆細胞に対する直接作用の検討. 谷川隆久、岡田洋右、中野和久、福島あゆみ、三澤晴雄、河野智恵、塚田順一、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・グルココルチコイド大量療法開始時からのエチドロネート投与は続発性骨粗鬆症に対して一次予防効果を有する. 中山田真吾、岡田洋右、中野和久、齋藤和義、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・骨芽細胞上の β ₁インテグリン刺激は高回転型の骨代謝を誘導する. 中山田真吾、岡田洋右、齋藤和義、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・ステロイドによるHIF-1誘導性血管内皮細胞アポトーシスの増強効果. 飯田 武、岡田洋右、福島あゆみ、南康博、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・FGF-2シグナルの関節リウマチ続発性骨粗鬆化に於ける関与. 中野和久、岡田洋右、福島あゆみ、中山田真吾、齋藤和義、田中良哉(第20回日本骨代謝学会)
- ・The anabolic effect of parathyroid hormone is impaired in bones of Fgf2 null mice. MM. Hurley, Y. Okada, T. Sobue, X. Zhang, L. Xiao, Y. Tanaka, M. Ito, N. Okimoto, T. Nakamura, J. Coffin, CJ. Rosen, T. Doetschman (24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research)
- ・Phenotypic characterization of bones of transgenic mice overexpressing fibroblast growth factor-2. T. Sobue, L. Xiao, Y. Okada, Y. Tanaka, M. Ito, N. Okimoto, T. Nakamura, JD. Coffin, MM. Hurley (24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research)
- ・難治性骨病変にビスホスフォネートが著効した小児ランゲルハンス細胞組織球症の

2例. 岡田洋右、神園淳司、白幡聡、田中良哉(第2回九州内分泌代謝フォーラム)
・COX-2による骨代謝調節機構. 岡田洋右、福島あゆみ、河野智恵、三澤晴雄、谷川隆久、田中良哉(第20回産業医科大学学会)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

〔Ⅳ〕

平成14年度業績目録

平成 14 年度 研究成果(原著、総説)

著者氏名・発表論文名・学会雑誌名・発表年・巻号。最初と最後のページ

(主任研究者)

1. Hirokawa K, Takasaki Y, Takeuchi K, Kaneda K, Ikeda K, Hashimoto H. Anti-TS1-RNA: Characterization of novel antibodies against sequence-specific RNA by random RNA selection in patients with Sjogren's syndrome. *J Rheum* 29, 2002; 29: 931-937.
2. Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H. Anticardiolipin antibodies in patients with post-streptococcal reactive arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002; 61: 374.
3. Yano T, Takasaki Y, Takeuchi K, Hirokawa K, Yamanaka K, Hashimoto H. Anti-Ki antibodies recognize an epitope homologous with SV40 nuclear localization signal: clinical. *Mod Rheumatol*, 2002; 12: 50-55.
4. Kyogoku C, Dijkstra H M, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen M D, Hashimoto H, van de Winkel J G J, Kallenberg C G M, Tokunaga K. Fc γ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* , 2002; 46: 1242-1254.
5. Miura-Shimura Y, Nakamura K, Ohtsuji M, Tomita K, Tomita H, Jiang Y, Abe M, Zhang D, Hamano Y, Tsuda H, Hashimoto H, Nishimura H, Taki S, Shirai T, Hirose S. C1q regulatory region polymorphism down-regulating murine C1q protein levels with linkage to lupus nephritis. *J Immunol* , 2002; 169: 1335-1339.
6. Koike M, Sekigawa I, Okada M, Matsumoto M, Iida N, Hashimoto H, Oshimi K. Relationship between CD4+/CD8+ T cell ratio and T cell activation in multiple myeloma: reference to IL-16. *Leukemia Research* , 2002; 26: 705-711.
7. Sugimoto K, Morimoto S, Kaneko H, Nozawa K, Tokano Y, Takasaki Y, Hashimoto H. Decreased IL-4 producing CD4+ T cells in patients with active systemic lupus erythematosus-relation to IL-12R expression. *Autoimmunity*, 2002; 35 (6): 381-387.
8. Takasaki Y, Ando S, Matsumoto K, Yamada H, Ikeda K, Masuyuki N, Matsushita M, Matsudaira R, Kaneda K, Takeuchi K, Tokano Y, Hashimoto H. Activated peripheral blood mononuclear cells detected in lupus patients using cDNA coding for proliferating cell nuclear antigen. *Mod Rheumatol*, 2002; 12: 239-245.
9. Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukuzawa T, Hagiwara K, Kano H, Takazoe M, Iwata T, Hashimoto H, Tokunaga K. Polymorphisms of human CD19 gene: possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes and Immunity*, 2002; 3: S21-S30.
10. Kobayashi S, Tamura N, Ichikawa G, Hashimoto H. Infection related arthritis induced by tonsillar chlamydia trachomatis and streptococcal infection. *Clin Exp Rheum* , 2002; 20: 732.
11. Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Yui R, Tamura N, Nagoka I, Hashimoto H. Lysenin, a sphingomyelin-binding protein: its role in the activation of platelets. *Biomedical Research* , 2002; 23 (3): 153-159.
12. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T , Hashimoto H , Tokunaga K. Analysis on the association of human BLYS (BAFF, TNFS13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immunity* , 2002; 3: 424-429.

13. Tokano Y, Suzuki J, Amano H, Nozawa K, Morimoto S, Hashimoto H. Increased levels of interleukin-18 in patients with systemic lupus erythematosus: comment on the article by Shibatomii et al (letter). *Arthritis Rheum*, 2002; 45: 1410-1411.
14. Tokano Y, hitoshi O, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Yano T, Hirokawa K, Fukazawa T, Murashima A, Kobayashi S, Sekigawa I, Taksaki Y, Iida N, Hashimoto H. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*, 2002; 12: 305-310.
15. 橋本博史. 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. *Jpn J Clin Immun*, 2002; 25: 40-45.
16. 竹内 勤, 鰐田武志, 西本憲弘, 広瀬幸子, 松下 祥, 宮坂信之, 石津明洋, 江口勝美, 加藤智啓, 佐々木毅, 篠原隆司, 菅井 進, 田中良哉, 徳永勝士, 西村孝司, 橋本博史, 原まさ子, 平形道人, 松浦栄次, 簗田清次, 三村俊英. 自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する研究. *日臨免会誌*, 2002; 24: 347-354.
17. 橋本博史, 吉木 敬, 鈴木和男, 徳永勝士, 有村義宏, 吉田雅治, 沼野藤夫, 安田慶秀, 中林公正, 小林茂人, 居石克夫, 津坂憲政, 中島伸之, 重松 宏, 小林 靖, 由谷親夫, 能瀬真人, 尾崎承一, 金井芳之, 濱野慶朋, 鈴木 登, 松岡康夫, 吉田俊治, 川崎富夫, 森下竜一, 東みゆき, 西村泰治, 稲葉 裕, 福原俊一. 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. *日臨免会誌*, 2002; 24: 336-346.
18. 高崎芳成, 池田圭吾, 縄田益之, 松下雅和, 山田浩史, 松平 蘭, 官川 薫, 金田和彦, 竹内 健, 山中健次郎, 戸叶嘉明, 橋本博史. 中枢神経(CNS)ループスと抗リボソーム P 抗体 μ Ribosomal P ELISA kit (MBL 社) の有用性の検討. *医学と薬学*, 2002; 48(1): 121-127.
19. 橋本博史. 結節性多発動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎. *日本臨床*, 2002; 60: 346-352.
20. 橋本博史. 高安動脈炎の診断と鑑別診断の進め方. *Heart View*, 2002; 6: 404-410.
21. 橋本博史. Churg-Strauss 症候群. *呼吸*, 2002; 21: 546-552.
22. 橋本博史. 全身性エリテマトーデス(SLE). *治療*, 2002; 84: 52-57.
23. 橋本博史. リウマチ性疾患の概念と分類. *リウマチ科*, 2002; 27: 1-6.
24. 橋本博史. 血管炎症候群-ANCA 関連血管炎を中心に. *内科*, 2002; 89: 1378-1383.
25. 橋本博史. 全身性エリテマトーデスとその類縁疾患. *総合臨牀*, 2002; 51: 1782-1786.
26. 橋本博史. 全身性エリテマトーデスの疾患感受性遺伝子はいつ同定できるか. *リウマチ*, 2002; 42(3): 555-559.
27. 橋本博史. 膠原病と微小循環障害. *現代医療*, 2002; 34(7): 42-46.
28. 戸叶嘉明, 橋本博史. 自己免疫疾患の生命予後と機能予後. *炎症と免疫*, 2002; 10: 127-134.

(分担研究者)

1. Akahoshi T, Namai R, Murakami Y, Watanabe M, Matsui T, Nishimura A, Kitasato H, Kameya T, Kondo H. Rapid induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human monocytes by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthrihi Rheum*. 2003; 48: 231-239.
2. Akahoshi T, Sasahara T, Namai R, Matsui T, Watabe H, Kitasato H, Inoue M, Kondo H. Production of macrophage inflammatory protein-3 alpha(MIP-3alpha)(CCCL20)and MIP-3beta(CCCL19)by human peripheral blood neutrophils in response to microbial pathogenens. *Infect Immunol* . 2003; 71:

524-526.

3. Liu J, He T, He Y, zhng Z, Akahoshi T, Kondo H, Zhong S. Prolongativn of functional life-span of neutoophils by recobinant verotoxin 2. Chin Med J. 2002; 115: 900-903.
4. 近藤啓文, 石川 章. 可溶性 TNF α レセプター
関節リウマチにおける有用性と問題点. 治療学. 2002; 36: 1249-1252.
5. 桑名正隆, 佐藤伸一, 近藤啓文, 竹原和彦. 全身性強皮症患者の評価法. 日本リウマチ学会誌.
2002; 42: 654-665.
6. 近藤啓文. 診療ガイドラインレビュー
関節リウマチ(ACR コアセット). 日内会誌. 2002; 91: 2728-2737.
7. 近藤啓文, 濱名 俊也. 関節リウマチへのアプローチ
予後改善に結びつく最新の薬物療法の実際. Medical Practice. 2002; 19: 1086-1093.
8. 原まさ子, 菅原幸子, 廣瀬俊一, 内田詔爾, 入交昭一郎, 近藤啓文, 柏崎禎夫. 慢性関節リウマチに
対する FK506 の臨床的検討. 炎症・再生. 2002; 22: 213-226.
9. 近藤啓文, 濱名 俊也. 全身性強皮症. 内科. 2002; 89: 1369-1372.
10. 近藤啓文, 岡田 純. 厚生科学研究費 特定疾患対策研究事業研究報告. 混合性結合組織病. 日
臨免誌. 2002; 25: 215-226.
11. 川合眞一, 越智隆弘, 近藤啓文, 西岡久寿樹, 宮坂信之, 吉野禎一. 日本リウマチ財団委員会報告.
メトレキサートおよびサラソ・スルファピリジンの慢性関節リウマチ患者における臨床用量調査. リウ
マチ. 2002; 42: 76-79.
12. 鍋木 淳一, ほか. 膠原病における血栓症. 臨床血液, 2002; 43: 454-458.
13. 鍋木 淳一, ほか. 抗リン脂質抗体症候群の診断における抗 PS・PT 抗体の臨床的意義. 臨床血液,
2003; 44: 28-30.
14. Atsumi T, Koike T. Clinical relevance of antiprothrombin antibodies. Autoimmunity Reviews, 20021:
49-53.
15. Ieko M, Nakabayashi T, Takeda M, Naitoh S, Atsumi T, Koike T. The inhibition of protein C
anticoagulant activity by anti-b2-glycoprotein I antibodies isolated from patients with
antiphospholipid syndrome by chromatography methods. Mod Rheumatol, 200212: 44-9.
16. Horita T, Tsutsumi A, Takeda T, Yasuda S, Takeuchi R, Amasaki Y, Ichikawa K, Atsumi T, Koike T.
Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia of the
liver complicated with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature.
Lupus, 200211: 193-6.
17. Yasuda S, Tsutsumi A, Atsumi T, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Khamashta MA, Hughes GRV, Koike T.
Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients
with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol, 200229: 1192-7.
18. Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, Kveder T, Matsuura E, Hojnik M, Atsumi T, Rozman B, Koike T.
Anti-b2-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. Int Immunol, 200214: 823-30.
19. Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Suppressed intrinsic fibrinolytic activity
by monoclonal anti-beta2 glycoprotein I autoantibodies: possible mechanism for thrombosis in
patients with antiphospholipid syndrome. Brt J Haematol, 2002119: 781-8.

20. Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Amengual O, Koike T. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology*, in press.
21. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Specificities, properties and clinical significance of antiprothrombin antibodies. *Arthritis Rheum*, in press.
22. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA. Tissue factor in antiphospholipid syndrome: Shifting the focus from coagulation to endothelium. *Rheumatology*, in press.
23. Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini M, Makino H, Sakairi N, Yamamoto I, Yasuda T, Khamashta MA, Hughes GR, Koike T, Voelker DR, Matsuura E. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta 2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res*, in press.
24. Sakai Y, Atsumi T, Itoh T, Koike T. Uveitis, pancarditis, haemophagocytosis, and abdominal masses. *Lancet*, in press.
25. 針谷正祥. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎とその対策. *内科*, 2002; 89(2): 221-225.
26. 針谷正祥. 難治性筋炎に対するガンマグロブリン大量静注療法(多発性筋炎/皮膚筋炎の臨床—最近の進歩). *リウマチ科*, 2002; 26(5): 454-460.
27. 針谷正祥. TNFレセプターの多様性とシグナル伝達機構. *治療学*, 2002; 36(12): 1243-1247.
28. 針谷正祥. 免疫グロブリン薬(膠原病治療薬とその話題). *日本病院薬剤師会雑誌*, 2003; 39(2): 167-170.
29. Kawaguchi Y, Harigai M, Hara M, Fukasawa C, Takagi K, Tanaka M, Nishimagi E, Kamatani N. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor (c-met) in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2002; 29: 1877-83.
30. Sugiura T, Harigai M, Kawaguchi Y, Takagi K, Fukasawa C, Ohsako-Higami S, Ohta S, Tanaka M, Hara M, Kamatani N. Increased IL-15 production of muscle cells in polymyositis and dermatomyositis. *Int Immunol*, 2002; 14: 917-924.
31. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Terajima-Ichida H, Kitamura Y, Furuya T, Ichikawa N, Kotake S, Tanaka M, Hara M, Kamatani N. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immun*, 2002; 3: 394-399.
32. 原まさ子, 立石睦と人, 針谷正祥, 田中栄一, 川口鎮司, 鎌谷直之. 膠原病におけるエンドキサンパルス療法の効用. *日本臨床免疫学会誌*, 2002; 25(1): 115-120.
33. 勝又康弘, 岡本 完, 針谷正祥, 梶山 浩, 太田修二, 上里雅史, 栃本明子, 川口鎮司, 寺井千尋, 原まさ子, 鎌谷直之. 全身性強皮症を基礎疾患とした血球貪食症候群(HPS)にEtoposideが著効した1症例. *リウマチ*, 2002; 42(5): 820-826.
34. Hirohata S, Ohshima N, et al. Regulation of human B cell function by sulfasalazine and its metabolites. *Int Immunopharm*, 2002; 2: 631-640.
35. Hirohata S, Yanagida T, et al. Bone marrow CD34+ progenitor cells stimulated with stem cell factor and GM-CSF have the capacity to activate IgD- B cells through direct cellular interaction. *J Leukoc Biol*, 2002; 71: 987-995.
36. 広畑俊成. リウマチ科診療マニュアル A.総論-III. リウマチ性疾患の臓器病変の把握と考え方 リウマチ性疾患の精神・神経病変. *リウマチ科*, 2002; 27: 227-235.

37. 広畑俊成. 特集 膠原病と合併症 CNS ループスおよび神経病変. 総合臨床, 2002; 51: 2155-2160.
38. 広畑俊成. シンポジウム III-3 神経免疫性疾患をめぐって 神経ベーチェット病の病態. 臨床神経学, 2002; 41: 1147-1149.
39. 広畑俊成. 全身病としての膠原病 鑑別診断と治療の要点 神経・精神症状の特徴. モダンフィジシャン, 2002; 22: 1373-1380.
40. 広畑俊成. 特集 関節リウマチ治療の進歩—最新の基礎・臨床研究— 薬物療法に関する最近の進歩 Leflunomide の有用性. 日本臨床, 2002; 60: 2357-2363.
41. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, et al. Efficacy of Rebamipide as Adjunctive Therapy in the Treatment of Recurrent Oral Aphthous Ulcers in Patients with Behcet's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Drugs R D*, 2003; 4: 19-28.
42. Sugimoto K, Morimoto S, Kameko H, Nozawa K, Tokano Y, Hashimoto H. Decreased IL-4 producing CD4+ T cell in patients with active systemic lupus erythematosus—relation to IL-12R expression. *Autoimmunity*, 2002; 35: 381-387.
43. Takasaki Y, Ando S, Matsumoto K, Yamada H, Ikeda K, Nawata M, Matsudaira R, Kameda K, Takeuchi K, Tokano Y, Hashimoto H. Activated peripheral blood mononuclear cell detected in lupus patients using cDNA coding for proliferating cell nuclear antigen. *Mod Rheumatol*, 2002; 12: 239-245.
44. Tokano Y, Suzuki J, Amano H, Nozawa K, Morimoto S, Hashimoto H. Increased levels of interleukin-18 in patients with systemic lupus erythematosus: comment on the article by Shibatomi et al (letter). *Arthritis Rheum*, 2002; 45: 1410-1411.
45. Tokano Y, hitoshi O, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Yano T, Hirokawa K, Fukazawa T, Murashima A, Kobayashi S, Sekigawa I, Takasaki Y, Iida N, Hashimoto H. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*, 2002; 12: 305-310.
46. Morimoto S, Tokano Y, Kaneko H, Nozawa K, Amano H, Hashimoto H. The increased interleukin—patients with systemic lupus erythematosus: relations to other Th1-Th2-related cytokines and clinical findings. *Autoimmunity*, 2001; 34: 19-25.
47. Suzuki J, Morimoto S, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y, Hashimoto H. Serum levels of Interleukin 15 in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 2001; 28 (11): 2839-2391.
48. 高崎芳成, 池田圭吾, 縄田益之, 松下雅和, 山田浩史, 松平 蘭, 官川 薫, 金田和彦, 竹内 健, 山中健次郎, 戸叶嘉明, 橋本博史. 中枢神経(CNS)ループスと抗リポゾーム P 抗体-Ribosomal P ELISA kit(MBL 社)の有用性の検討. *医学と薬学*, 2002; 48(1): 121-127.
49. 前澤玲華, 猪熊茂子. 膠原病の肺障害. *臨床医 増刊号 検査値から読む病態と診断計画*, 2002; 28: 1483-1486.
50. 河野肇, 猪熊茂子. 膠原病の間質性肺病変とその対策. *総合臨床*, 2002; 51: 2161-2165.
51. 猪熊茂子. リウマチ性疾患の部分症としての肺障害. *Rheumatology*, 2002; 7: 14-17.
52. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Sakaki N, Inokuma S, Kamata N. Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies. *AJS(The American Journal of Gastroenterology)*, 2003; 98: 323-326.
53. Yoshida M. Antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) associated vasculitis from molecular analysis to bedside. *Inter. Med*, 2002; 41: 47-49.
54. S. Kobayashi, T. Yano, T. Ebisuka, Yoshida M. Recent clinico-epidemiological manifestation of primary