

ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療

1. はじめに

SLE や血管炎などの膠原病ではしばしば大量のステロイド剤を長期間にわたり使用し、骨粗鬆症や骨折を誘発し患者さんのQOLを著しく障害するため、骨粗鬆症を早期発見早期治療し、骨折を予防することが重要である。米国リウマチ学会は2001年「ステロイド誘発性骨粗鬆症の予防と治療のための指針 (ACR2001GL)」改訂し、プレドニゾン (PSL) 5mg/日を3ヵ月以上使用する治療計画を開始するときには、CaやビタミンDとともにビスホスホネートを使用することを推奨している¹⁾。

そこで厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究 (主任研究者: 橋本博史)」ではステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会を組織し、まずSLEや血管炎など大量のステロイド剤を長期間にわたって使用した膠原病患者についてアンケート調査を行い、どの程度の骨粗鬆症や骨折を引き起こすかを明らかにし、骨折の閾値を求めた。次に、ステロイド剤大量使用による骨粗鬆症や骨折に対するビスホスホネートの予防効果を、無作為割り付け比較対照試験 (RCT) で明らかにしつつある。これらの結果に基づきステロイド性骨粗鬆症や骨折の予防を目的として、「副腎皮質ステロイド大量使用女性患者の骨折予防と治療に関する提言 2004」を作成した。

2. ガイドライン作成の目的と方針

現在まで欧米において、ステロイド剤は少量 (PSLで5mg/日) であっても、長期に使用した患者においては、骨粗鬆症を来し骨折のリスクが高くなることが報告され、その予防と治療のためのガイドラインが提示されている。我が国でも、2004年日本骨代謝学会がステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン案 (2004年度版) を示している²⁾。

しかしながらSLEなどの膠原病は比較的若い女性に多く、大量のステロイド剤を長期にわたって使用する点や脊椎圧迫骨折を多発する点など、関節リウマチ (RA) とは異なった側面を有する。このようなことから、ステロイド剤大量使用者においては独自の骨粗鬆症や骨折予防のガイドラインの必要性を考え、まずRAを除くステロイド剤長期大量使用患者についてアンケート調査を行った (横断研究)。次にステロイド剤大量使用患者の骨粗鬆症の予防に対するビタミンD3とビスホスホネートの無作為比較試験 (RCT) を施行した。さらにこれらの患者を対照とした経年的研究 (縦断研究) を行ってきた。

3. ステロイド剤長期大量使用者の骨粗鬆症の現状についてのアンケート調査（横断研究）

過去5年以内にPSL換算で0.5mg/Kg/日以上を1カ月以上にわたり使用した膠原病患者（RAを除く）に対して、アンケート調査を行った。調査項目として、年齢、性別、身長、体重、原疾患病名、骨密度（腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位1/3）、ステロイド治療歴、骨粗鬆症治療歴、骨折歴、胸椎腰椎圧迫骨折の有無、大腿骨頭壊死の有無とともに、合併症（糖尿病、高脂血症、高血圧症）の有無も加えた。調査は研究班の構成員の施設である、北海道大学、埼玉医科大学総合医療センター、慶応義塾大学、東京医科歯科大学、東京女子医科大学、都立駒込病院、順天堂大学、東京電力病院、帝京大学、北里大学、神戸大学、岡山大学、産業医科大学に依頼した。215例（女性185例、男性30例）の症例が集計され、疾患はSLEが96例と多く、筋炎28例、シェーグレン症候群20例、MCTD15例、血管炎13例などが多かった。対照としてステロイド剤非投与症例22例も調査した。

このうちデータに不備が無く、ステロイド剤を大量投与した女性患者162例を対象として腰椎（L2-4）の骨密度を解析したところ、図1左に示すように腰椎骨密度は年齢と有意の負の相関を示した（ $p < 0.001$ ）。脊椎圧迫骨折を有する患者は各年齢に分布していたが、年齢に比し骨密度低値例が多いように見えた。骨密度を圧迫骨折の有無により分けて検討したところ、骨折あり群36症例の平均骨密度（L2-4）は $0.781\text{mg}/\text{cm}^2$ 、圧迫骨折なし群126症例の平均骨密度 $0.871\text{mg}/\text{cm}^2$ に比べ、有意に低下していた（ $p = 0.004$ ）。閉経後患者の骨折例のほとんどは骨密度が低値であったが、おどろくべきことに閉経前の患者では骨折者16例中7例は骨密度が正常（Tスコアが -1 SD以上）に保たれていた（図1右）³⁾。

4. 経年的調査（縦断調査）

初回アンケート調査例のうち41例が、平均26.6ヶ月の期間において骨密度を再検査された。41例のうち5例において新たな骨折を生じた。この5例の初回測定時の骨密度平均は $0.743\text{g}/\text{cm}^2$ とこの期間内に新たな骨折を起こさなかった35例の初回骨密度平均 $0.835\text{g}/\text{cm}^2$ に比し、有意に低かった（ $p = 0.02$ ）。新たな骨折を予防するためには骨密度を保つことの重要性が示唆されたが、この新たな骨折を起こした5例中3例はビスホスホネート服用中であった。

5. 圧迫骨折に至る骨密度の閾値

ROC解析を行い、骨折あり群と骨折なし群に層別化できる骨密度の閾値を求めた。圧迫骨折に対する骨密度の閾値は、 $0.79\text{g}/\text{cm}^2$ と計算された（感度66.7%、特異度69.0%）。閉経後患者88例においては $0.79\text{g}/\text{cm}^2$ （感度80.8%、特異度52.1%）であったのに対し、閉経前患者99例では $0.84\text{g}/\text{cm}^2$ と高かったが、感度は56.2%と低く、これ以上の骨密度を有する患者においてもかなりの数の骨折者が存在することを示している。

6. 骨折のリスクファクター

1) ステロイド治療歴

ステロイド剤の使用期間、総使用量、あるいは最大投与量と骨折との関連は認められなかった。1日平均使用量は圧迫骨折群と骨折歴を有する群において、多い傾向を認めた ($p=0.10$ と $p=0.08$)。今回の調査では治療歴が長い患者も多く、使用量の把握が正確ではないと考えられる。閉経との関係では、閉経前患者 99 例中骨折は 16 例 (16.6%) であったのに対し、閉経後患者 88 例では骨折者が 26 例 (29.5%) と多く、閉経もやはりステロイド性骨粗鬆症による骨折のリスクファクターの一つと考えられるが、症例の選択が無作為ではないため相対危険度は出せない。

2) 合併症

糖尿病や高血圧の有無と骨密度や骨折との関係は認めなかったが、高脂血症ありの患者 95 例 (経過中の血清コレステロールの最高値: 平均 283.2 ± 54.8 mg/dl) の腰椎骨密度は 0.834 ± 0.163 g/cm² と経過中高脂血症を認めなかった患者 65 例 (血清コレステロールの最高値: 平均 207.8 ± 23.0 mg/dl) の骨密度 0.876 ± 0.173 g/cm² に比べて有意に低下していた。そこで経過中血清コレステロールの最高値が 280 mg/dl を超えた症例 44 例 (高脂血症群) と 220 mg/dl を超えなかった症例 (非高脂血症群) 46 例について、骨密度や骨折率を比較した。図 2 に示すように、高脂血症群では非高脂血症群に比べて骨密度が有意に低いのみならず、骨折率が有意に高かった (32% 対 13%; $p=0.032$)。両群におけるステロイド剤使用量や期間には有意差は無く、骨折の独立した危険因子として高脂血症が抽出された。

7. ステロイド剤大量使用患者の骨粗鬆症の予防に関するビタミンD3 とビスホスホネートの無作為比較試験 (RCT)

ビスホスホネート (Bis) の投与がステロイド性骨粗鬆症や圧迫骨折の発症を予防できるかを明らかにするために、アルファカルシドール (D3) 単独投与を対照とした無作為割り付け比較試験を実施した。

1) 対照

ステロイド剤を長期間大量 (PSL 換算で 0.5 mg/Kg/日以上を 1 カ月間以上使用し、その後も 5 mg/日以上を 6 カ月以上継続) に使用する治療法が計画される膠原病患者を対照とした。

2) 投与方法

生年月日の末尾で割り付け、ステロイド剤開始 1 ヶ月以内に D3 1μ g/日 (D3 群) か、D3 1μ g/日 + Bis (アレンドロネート 5 mg/日または、リセドロネート 2.5 mg/日) (Bis+D3 群) の使用を開始した。妊娠を希望する女性や 6 ヶ月以内に Bis を使用した患者などは対象から除外した。

3) 評価項目

腰椎 (L2-4) 骨密度 (DXA 法による)、骨折の有無 (全胸椎、全腰椎 2 方向 X 線)、大腿骨頭壊死の有無、BAP、BGP (オステオカルシン)、NTX、Dpd (デオキシピリジノリン) などの骨代謝マーカーを主要評価項目とした。観察期間は 1 年間とし、前および 6 ヶ月と 12 ヶ月目に骨密度を測定した。

4) 倫理委員会

この研究計画はそれぞれの施設の倫理委員会で審査を受け、承認が得られた 9 施設 (北海道大学、埼玉医科大学、順天堂大学、慶応義塾大学、東京女子医科大学、帝京大学、岡山大学、神戸大学、産業医科大学) で実施した。9 施設から 80 症例 (D3 群 38 例、Bis+D3 群 42 例) がエントリーされた。

両群間で、年齢、男女比、身長、体重、閉経率、骨塩量、T-スコア、血清カルシウム値などに有意差をみとめなかったことから、両群の割付に関しては無作為化されていると考えられた。本試験は2005年3月末で終了予定である。

5) 結果

現時点（2004年11月）は6ヶ月の観察期間到達症例数が62例、12ヶ月が21例であった。4例の脱落例があり、その理由は、副作用2例（Bis+D3群）、本人希望1例（Bis+D3群）、骨折1例（D3群）であった。

6ヶ月の時点では、BMDはD3群では前値に比し減少したのに対しBis+D3群では増加していたが、BMDや骨折率において両群に有意差を認めなかった。D3群の骨密度は登録時 $0.977 \pm 0.160 \text{ g/cm}^2$ であったものが12ヶ月の時点では $0.911 \pm 0.140 \text{ g/cm}^2$ と-1.4%減少していたのに対して、Bis+D3群では登録時 $0.997 \pm 0.161 \text{ g/cm}^2$ が12ヶ月時には $1.011 \pm 0.173 \text{ g/cm}^2$ と1.5%増加していた。Bisの併用により骨密度が維持される可能性が示唆されたが、データ数がまだ少ないため両群の差は有意ではなかった（ $p=0.082$ ）。ステップワイズ法による多変量線形解析を行うと、開始時の尿中NTX、P、Ca、血清Crが高値、糖尿病とともに高脂血症が骨塩量減少のリスクとして有意であり、血中BAP、血清Ca高値は防御的であること示された。これらの因子を調節した場合にはBis服用群のほうがD3単独群に比べて、12ヶ月の骨密度が有意に高値であることがわかった（ $p<0.001$ ）。

しかしながら現時点ですでに、D3群で2例の骨折者に対してBis+D3群でも3例の骨折者が報告され、Bis+D3群3例の骨密度は各々 0.929 、 1.039 、 1.120 mg/cm^2 と正常であった。結論は最終結果をまたないと出せないが、ステロイド剤大量使用者の早期の骨折についてはビスホスホネート+活性型ビタミンD3によっても防止出来ない可能性がある。

以上の結果をふまえ、表のごとく“副腎皮質ステロイド大量使用女性患者の骨折予防と治療に関する提言2004”を作成した。今回の小委員会の調査研究で、大量のステロイド剤を長期間にわたって使用する患者に対する骨折予防のためには、原発性骨粗鬆症に比べてより厳格な管理が必要であることが示された。特に閉経前女性においては、骨密度が正常に保たれているにもかかわらず骨折をおこす症例が多数存在することが明らかとなった。ステロイド剤使用者では骨密度が骨折の予測因子とならない可能性も示唆されており⁴⁾、このような理由から骨折を引き起こす骨密度の閾値を設定することは困難であった。ROC解析により一応カットオフ値は 0.79 g/cm^2 と計算されたが、感度66.7%、特異度69.0%と低いものであった。

今回の提言を出すにあたって、日本骨代謝学会から提案されているステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン案（2004年度版）との整合性をもたすため、第1項にYAM 80%未満を治療予防の絶対適応とした。第2項にステロイド剤大量使用女性患者においては骨密度が正常でも骨折のリスクがあることを述べた。さらに脚注として、ビスホスホネートの予防投薬の必要性とともに、高脂血症が骨折のリスクとなる可能性を記した。また日本人を対照としたRCTでビスホスホネートの骨粗鬆症

予防効果は確認されているが⁵⁾、今回の調査から、ビスホスホネート使用によってもステロイド剤大量使用者の骨折（特に初期の）を防止できない可能性を付記した。

この勧告は限られたスケールと期間の中でまとめられたものであり、今後のデータの集積と検証が必要である。

<副腎皮質ステロイド大量使用女性患者の骨折予防と治療に関する提言 2004>

1. YAM 80%未満では骨折のリスクが高く、治療予防の絶対適応である。
2. 骨塩量が保たれている（Tスコア >-1 SD）にもかかわらず、骨折を起こす例が多くあり嚴重な管理を要する*。

(脚注)

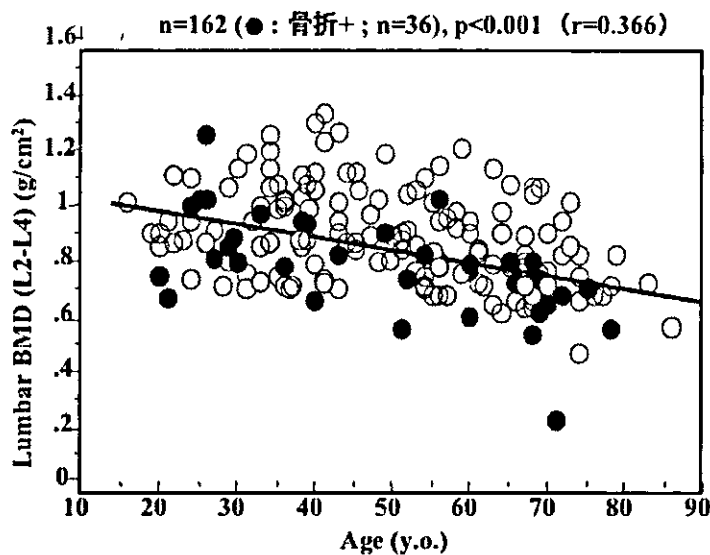
*ステロイド剤長期大量使用時は、Tスコアに関わらず活性型ビタミンD3 とビスホスホネートの併用を考慮する。

*高脂血症が骨折のリスクとなる可能性がある（RR=3.11）。

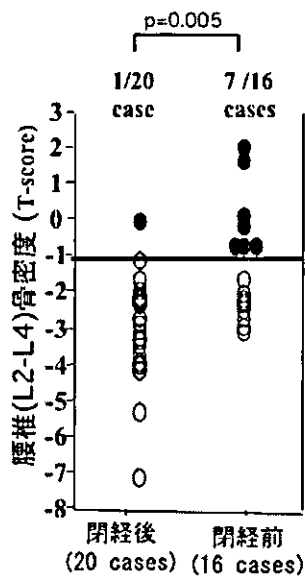
*骨粗鬆症には、ビスホスホネートの効果が期待されるが、治療初期の骨折に対する予防効果は不明である。

参考文献

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-503
2. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン案（2004年版）. 日本骨代謝学会ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会、2004年7月5日
3. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiyaama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H: Analysis of vertebral fractures and bone mineral density in patients receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol*, in press
4. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 38:3224-29
5. Nakayamada S, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Etidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2004; 31:163-6

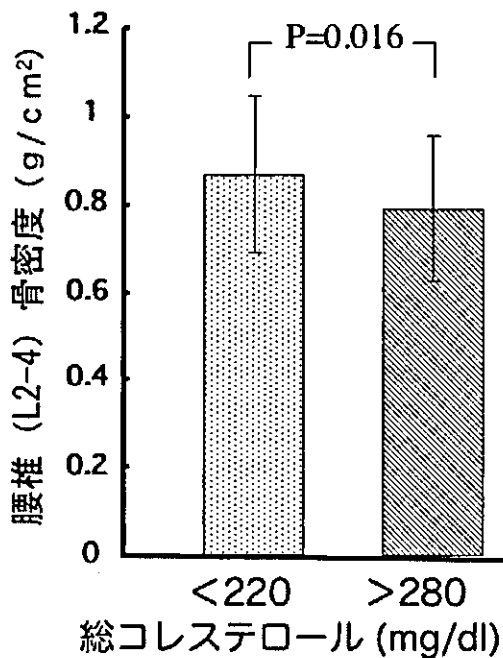


女性患者における腰椎骨密度と年齢や骨折との関係



骨折者の骨密度

図1. ステロイド大量長期服用者の骨密度と骨折 (横断的調査)



T-Chol. (mg/dl)	<220	>280
骨折 (+)	6 (13%)	14 (32%)
骨折 (-)	40	30

RR = 3.11 (1.10-8.78)
p=0.032

(J. Rheumatol, in press)

図2. 高脂質血症と骨塩量および骨折 (横断調査から)

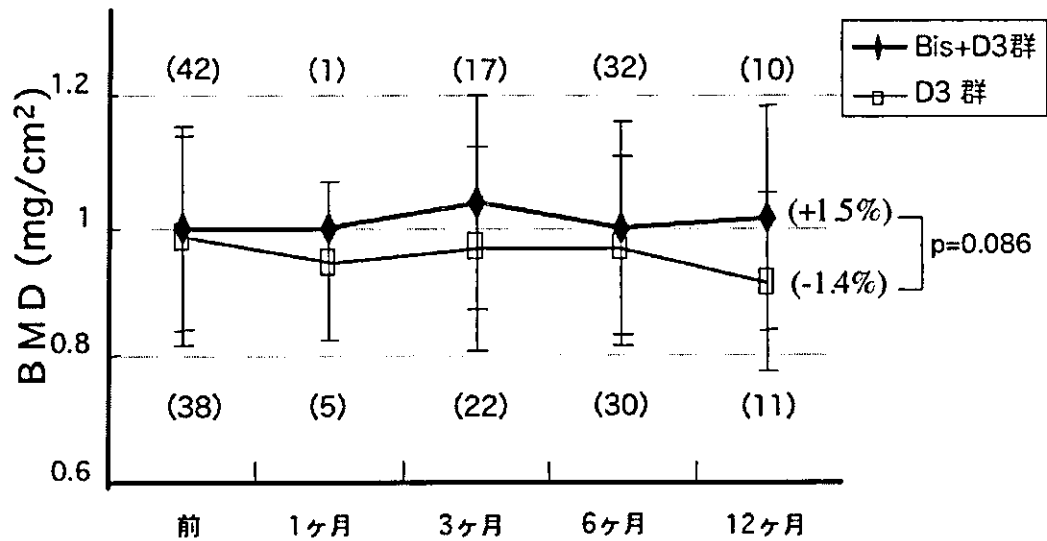


図3. ステロイド性骨粗鬆症に対するビスホスホネートの予防効果確認のための無作為割付比較試験 (RCT) の途中経過。生年月日末尾でD3群とBis+D3群に割り付けた。図中の () の数字はそれぞれの時点の解析症例数を示す。

厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究 平成14年度～16年度構成員

区 分	氏 名	所 属
主任研究者	橋本 博史	順天堂大学医学部膠原病内科
分担研究者	渥美 達也	北海道大学病院第二内科
	猪熊 茂子	都立駒込病院アレルギー膠原病科
	岡田 洋右	産業医科大学医学部第一内科学講座
	金井 美紀	順天堂大学医学部膠原病内科
	鏑木 淳一	東京電力病院内科
	亀田 秀人	埼玉医科大学総合医療センター第二内科
	窪田 哲朗	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科
	熊谷 俊一	神戸大学大学院医学系研究科 生態情報医学講座（臨床病態・免疫学分野）
	近藤 啓文	北里大学医学部内科学V
	諏訪 昭	慶應義塾大学医学部内科学教室
	戸叶 嘉明	順天堂大学医学部膠原病内科
	長坂 憲治	東京医科歯科大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科
	萩山 裕之	東京医科歯科大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科
	原 まさ子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
	針谷 正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 臨床管理センター
	広畑 俊成	帝京大学医学部内科
	槇野 博史	岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学（病態制御科学病態機構学）
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	
研究協力者	卜部 貴夫	順天堂大学医学部脳神経内科
	鎌江伊三夫	神戸大学大学院医学系研究科 社会情報医学講座応用統計医学
	高林克日己	千葉大学医学部附属病院企画情報部
	村田 満	慶應義塾大学医学部内科

(アイウエオ順)

免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究 「診療ガイドライン」

平成 17 年 3 月 発行

発行人 橋本博史

編集 厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班
〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1
順天堂大学医学部膠原病内科
電話：03-5802-1067
FAX：03-5800-4893

印刷 株式会社 キタ・メディア
〒113-0033 東京都文京区本郷 2-4-14
電話：03-3813-6301
FAX：03-3814-1448

免疫疾患に合併する血栓症などの 診療ガイドライン

1. はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE: systemic lupus erythematosus)、関節リウマチ (RA: rheumatoid arthritis) などの免疫疾患は、全身の炎症性疾患であり、多臓器障害を呈することがある。これらの中で、血液学的異常はほぼ全例にみられるが、特に血栓症は生活の質、予後に影響する因子として重要であると考えられる。近年、血栓症を臨床特徴とする免疫疾患として、抗リン脂質抗体症候群 (APS: antiphospholipid syndrome) という疾患概念も確立されてきた。本ガイドラインは、免疫疾患に合併する血栓症などを診療するために参考となる臨床所見を、アンケート調査成績により集計しまとめた。

2. 動脈血栓症を合併する免疫疾患

動脈血栓症を合併する免疫疾患として、SLE、APSが多く、その他RA、ベーチェット病、クリオグロブリン血症がみられた。SLEにおける動脈血栓症では、脳梗塞が75%と多く認められ、その他心筋梗塞、末梢動脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、腎動脈血栓症などがみられた。

動脈血栓症を合併したSLEで性・年齢を一致させ、動脈血栓症を合併していないSLEの臨床所見と比較検討した(表1)。動脈血栓症を合併したSLEの臨床的特徴として、既往における血栓症、既往における自然流産、IgG抗カルジオリピン抗体(aCL: anticardiolipin antibodies)陽性、IgG β_2 -GPI依存性抗カルジオリピン抗体(aCL)陽性、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)延長(40秒以上)、ループスアンチコアグラント(LA:lupus anticoagulants)陽性、高血圧症(収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上)、高コレステロール血症(血清総コレステロール220mg/dl以上)が見出された。特に、IgG β_2 -GPI依存性aCLとLAがともに陽性である症例は、動脈血栓症を呈したSLEの19%にみられた。これは、動脈血栓症を合併しないSLE(0%)に比べ、有意に高率であった($P<0.025$)。また、IgGホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体)の有用性が示唆された。

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP：thrombotic thrombocytopenic purpura）あるいは劇症型 APS では、VWF 分解酵素（VWF-CP、ADAMTS13）活性が低下している症例がみられた。

血栓症の二次予防として、抗血小板療法と抗凝固療法の併用で、最長 7 年 8 ヶ月間再発はみられなかった。しかし、治療方法について追跡研究により有用性を明らかにすることが、今後の検討課題として残された。

3. 静脈血栓症を合併する免疫疾患

静脈血栓症を合併する免疫疾患として、SLE、APS が多く、その他 RA、ベーチェット病などがみられた。SLE における静脈血栓症では、深部静脈血栓症が 61% と多く見出され、肺梗塞は 24% にみられた。

静脈血栓症を合併した SLE で性・年齢を一致させ、静脈血栓症を合併していない SLE の臨床所見と比較検討した（表 2）。静脈血栓症を合併した SLE の臨床的特徴として、IgG aCL 陽性、IgG β_2 -GPI 依存性 aCL 陽性、APTT 延長、LA 陽性が認められた。特に、IgG β_2 -GPI 依存性 aCL と LA がともに陽性である症例は、静脈血栓症を呈した SLE で 36% にみられた。これは、静脈血栓症を合併しない SLE（0%）に比べ、有意に多かった（ $P < 0.005$ ）。また、IgG ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体（抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体）の有用性が示唆された。

血栓症の二次予防として、抗血小板療法により最長 6 年 10 ヶ月間再発はみられなかった。しかし、治療方法について追跡研究により有用性を明らかにすることが、今後の検討課題として残された。

4. 免疫疾患に合併した血栓性血小板減少性紫斑病

TTP では、VWF 高分子重合体が形成されることにより、微小血管内での血小板血栓が生じる。このため、血小板数減少（ $75,000/\mu\text{l}$ 以下）、溶血性貧血、動揺する多彩な神経症状、発熱、腎機能障害などを呈する。

TTP を合併する免疫疾患の基礎疾患として、SLE が 55% と最も多く認められた。生存例と死亡例の臨床所見を比較検討すると、生存例では死亡例に比べ有意に若年であり、また血小板数減少の頻度が少なかった（表 3）。誘因として、感染症、薬剤、妊娠・妊娠中絶がみられたが、誘因不明の症例が多かった。

生存例では、死亡例に比べステロイドパルス療法ないしステロイド剤大量投与と血漿交換療法あるいは新鮮凍結血漿（FFP）輸注の併用療法が多く行われていることが示唆された。

IgG β_2 -GPI 依存性 aCL、LA といった抗リン脂質抗体陽性例がみられ、臨床的に劇症型 APS と類似の臨床所見を示し、かつ VWF 分解酵素活性が低下している症例がみられた。

5. 免疫疾患に合併した播種性血管内凝固症候群

播種性血管内凝固症候群 (DIC: disseminated intravascular coagulation) では、血小板活性化、血管内皮細胞障害、線溶系異常により、広汎に血管内の凝固能が亢進し、全身に微小血栓が形成される。この結果、多臓器障害、血栓形成による消費性凝固障害のため、出血傾向を生じる。

DIC を合併する免疫疾患の基礎疾患として、SLE が 42% と多く認められた。40~50 歳台と比較的若年にみられ。誘因として、感染症が多かった (表 4)。生存例と死亡例との間で、厚生労働省による DIC 診断基準点数に差はなく、また治療方法として、低分子ヘパリンと蛋白酵素阻害剤の併用療法が行われた。感染症など原疾患の治療が重要であった。

6. 免疫疾患に合併した血球貪食症候群

血球貪食症候群 (HPS: Haemophagocytic syndrome) では、IL-6、TNF- α 、INF- γ などのサイトカイン産生亢進、血球に対する自己抗体により、骨髄における組織球が活性化し、貪食能が亢進している。このため、汎血球減少、発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹などがみられる。

HPS を合併する免疫疾患の基礎疾患として、SLE が 68% と最も多く認められた。有意の差ではないが、生存例は死亡例に比べ若年であった (表 5)。誘因として感染症、薬剤がみられた。また、治療方法としてステロイドパルス療法と免疫抑制剤の併用療法、あるいはステロイドパルス療法が単独で行われていた。

平成 14 年度 研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）

（主任研究者）

刊行書籍	年	刊行書店	氏名
高安動脈炎（大動脈炎症候群），Selected articles, 445-453	2002	メディック・メディア	橋本 博史
慢性関節リウマチの鑑別診断と治療，Selected articles, 907-913	2002	メディック・メディア	橋本 博史

（分担研究者）

刊行書籍	年	刊行書店	氏名
混合性結合組織病とオーバーラップ症候群，内科学第 8 版，杉本 恒明他 編，1245-1248	2002	朝倉書店（東京）	近藤 啓文
混合性結合組織病，アレルギーリウマチ膠原病の最新医療，狩野 庄吾、中川 武正 編，309-313	2002	先端医療技術研究所（東京）	近藤 啓文、石川 章
全身性強皮症に伴う腎病変，別冊 医学のあゆみ 腎疾患-state of arts 2003-2005，浅野 泰、小山 哲夫 編，340-342	2002	医歯芽出版（東京）	近藤 啓文、遠藤 平仁
関節リウマチの診断活動性の評価と薬効判定 新しい診断と治療の ABC (8)，関節リウマチ，宮坂 信之 編，143-150	2002	最新医学社（大阪）	近藤 啓文、内山真主美
混合性結合組織病とはどんな膠原病か，膠原病・血管炎の腎障害 Up to Date，長澤 俊彦 他編，32-40	2002	東京医学書（東京）	近藤 啓文、濱名 俊也
膠原病・リウマチ第 3 版，ケース 10：咳と腹部症状を主訴に来院した 42 歳女性，橋本 博史 編，109-121	2002	日本医事新報社（東京）	近藤 啓文
強皮症；消化管病変の治療，新・膠原病”，竹原 和彦 他編，268-269	2002	診断と治療社（東京）	近藤 啓文
膠原病に伴う肺高血圧症，新・膠原病”，竹原 和彦 他編，212-213	2002	診断と治療社（東京）	近藤 啓文
強皮症と消化管病変，新・膠原病”，竹原 和彦 他編，172-173	2002	診断と治療社（東京）	近藤 啓文
全身性硬化症（強皮症），新臨床内科学 8 版，高久 史麿 他監修，1864-1868	2002	医学書院（東京）	近藤 啓文
膠原病総論；皮膚以外の臓器病変，最新皮膚科学大系 9 膠原病非感染性肉芽腫，玉置 邦彦ら編集，17-28	2002	中山書店（東京）	近藤 啓文
強皮症/全身性硬化症，Expert 膠原病・リウマチ，住田 孝之，272-282	2002	診断と治療社（東京）	近藤 啓文
食道疾患，膠原病と逆流性食道炎 図説消化器病シリーズ 5，本郷 道夫，237-241	2002	メジカルビュー社	片岡 夏也、柿田 章、近藤 啓文

刊行書籍	年	刊行書店	氏名
Pulmonary Involvement in Sjögren's Syndrome, Internal Medicine Vol. 41, 73-74	2002		<u>Shigeko Inokuma</u>
Incidence of peripheral blood eosinophilia and the threshold eosinophile count for indicating hypereosinophilia-associated diseases, Allergy Vol. 57, 950-956	2002		S. Kobayasi, <u>S. Inokuma</u> , K. setoguchi, H. Kono, K. Abe
全身のみかた (理学的所見のとりかた), リウマチ基本テキスト, 146-154	2002	日本リウマチ財団	<u>猪熊 茂子</u>
原因の明らかな慢性疾患 膠原病肺, 間質性肺炎—びまん性肺疾患, 219-224	2002	メジカルビュー社	佐藤 健夫、 <u>猪熊 茂子</u>
上下肢の浮腫および呼吸困難を主訴に入院した 56 歳主婦, 膠原病・リウマチ(第3版), 131-141	2002	日本医事新報社	<u>猪熊 茂子</u>
第 VI 章治療 up date 第 3 節全身性エリテマトーデスの活動性評価と治療, 新・膠原病, 竹原 和彦、桑名 正隆、宮地 良樹, 東京, 258-259	2002	診断と治療社	<u>広畑 俊成</u>
第 VI 章治療 up date 第 17 節妊娠出産時における膠原病の治療, 新・膠原病, 竹原 和彦、桑名 正隆、宮地 良樹, 東京, 302-303	2002	診断と治療社	<u>広畑 俊成</u>
Part B 診断基準と診断のポイント 32. Behcet 病, ESSENCE 膠原病・リウマチ, 住田 孝之, 東京, 90-91	2002	診断と治療社	<u>広畑 俊成</u>
Goodpasture 症候群と抗基底膜抗体病長澤俊彦, 膠原病・血管炎の腎臓障害 Up to Date, 二瓶 宏、湯村 和子, 東京, 203-210	2002	東京医学社	<u>吉田 雅治</u>
抗糸球体基底抗体腎炎の治療, 腎臓病-専門医に聞く最新の臨床, 御手洗 哲也、秋葉 隆, 東京, 76-77	2002	中外医学社	<u>吉田 雅治</u>
ANCA 関連腎症の治療法, 腎臓病-専門医に聞く最新の臨床, 御手洗 哲也、秋葉 隆, 東京, 74-75	2002	中外医学社	<u>吉田 雅治</u>
Wegener 肉芽腫症, 膠原病・血管炎の腎臓障害 Up to Date, 二瓶 宏、湯村 和子、長澤 俊彦, 東京, 194-202	2002	東京医学社	<u>吉田 雅治</u>
川崎病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、内科学書 改訂第 6 版, Wegener 肉芽腫症、過敏性血管炎, 島田 馨監修, 東京, 955-999	2002	中山書店	<u>吉田 雅治</u>
全身性エリテマトーデス, 今日の治療指針 2002, 多賀須 幸男、尾形 悦郎, 511-513	2002	医学書院 (東京)	<u>原 まさ子</u>
リウマチ性多発筋痛症, 内科学書, 島田 馨, 964-966	2002	中山書店 (東京)	<u>原 まさ子</u>
線維筋痛症, 内科学書, 島田 馨, 966-967	2002	中山書店 (東京)	<u>原 まさ子</u>

刊行書籍	年	刊行書店	氏名
進行性全身性硬化症, 今日の治療指針 2002, 多賀須幸男、尾形悦郎,	2002	医学書院 (東京)	原まさ子
非ステロイド性抗炎症薬の副作用と対策, 非ステロイド性抗炎症薬の選択と適正使用, 山本一彦, 47-50	2002	日本医学出版 (東京)	原まさ子
関節リウマチ, 臨床医のためのステロイド薬-効果的な選び方・使い方, 橋本博史, 45-50	2002	総合医学社 (東京)	原まさ子
薬物療法・選択基準, 関節リウマチ, 宮坂信之, 151-157	2002	最新医学社 (東京)	原まさ子
抗リン脂質抗体症候群, リウマチ基本テキスト, 日本リウマチ財団教育研修委員会, 東京, 329-36	2002	日本リウマチ財団	小池隆夫、渥美達也
膠原病領域, プロスタサイクリンの多様性と今後の展望, 森下竜一, 東京, 212-23	2002	メディカルレビュー社	渥美達也
全身性エリテマトーデス, 今日の診断指針・第5版, 亀山正邦、高久史麿, 東京, 1177-9	2002	医学書院	渥美達也
代謝拮抗薬(免疫抑制薬として)(イムラン、ブレディニン、メソトレキセート), 内科医が使う薬の副作用・相互作用, 「medicina」編集委員会, 東京, 304-306	2002	医学書院	亀田秀人、竹内勤

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 Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*, 2002; 29: 931-937
2. Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H. Anticardiolipin antibodies in patients with post-streptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*, 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 significance and reactivities in various immunoassays. *Mod Rheumatol*, 2002; 12: 50-55
4. Kyogoku C, Dijstelbloem H M, Tuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen M D, Hashimoto H, van de Winkle 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. Clq regulatory region polymorphism down-regulating murine Clq 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 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, TNFSF13B) 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 Shibatomi et al (letter). *Arthritis Rheum*, 2002; 45: 1410-1411
 14. Tokano Y, Ogasawara H, 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
 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-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. *日臨*, 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, 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)

29. Akahosi 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, 2002; 48: 231-239
30. Liu J, He T, He Y, Zhang Z, Akahosi T, Kondo H, Zhong S. Prolongation of functional life-span of neutrophils by recombinant verotoxin 2. Chin Med J, 2002; 115: 900-903
31. 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 pathogens. Infect Immunol, 2002; 71: 524-526
32. 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. リウマチ, 2002; 42: 654-665
33. 岡田 純、近藤啓文. LE 細胞現象. 臨床医, 2002; 28: 1145-1146
34. 近藤啓文、濱名 俊也. 全身性強皮症. 内科, 2002; 89: 1369-1372
35. 猪熊茂子. リウマチ性疾患の部分症としての肺障害. Rheumatology, 2002; 14-17
36. 花岡亮輔、猪熊茂子. シェーグレン症候群の呼吸器病変. PM (Progress in Medicine), 2002; 22: 22-27
37. 薫 康夫、猪熊茂子. 膠原病の間質性肺病変とその対策. 総合臨, 2002; 51: 2161-2165
38. 上田美穂、猪熊茂子. α 1-アンチトリプシン. 臨床医 検査値から読む病態と診断計画 2002; 28: 954-957

39. 前澤玲華、猪熊茂子. 膠原病の肺障害. 臨床医 検査値から読む病態と診断計画, 2002; 28: 1483-1486
40. 猪熊茂子. 膠原病におけるロイシンアミノペプチダーゼ測定の意義-免疫学的変動の指標としての血清ロイシンアミノペプチダーゼ値-. 平成14年度 臨床研究報告書, 2002; 129-130
41. Saegusa J, Kawano S, Koshiba M, Hayashi N, Kosaka H, Funasaka Y, Kumagai S. Oxidative stress mediates cell surface expression of SS-A/Ro antigen on keratinocytes. Free Rad Biol Med, 2002; 32(10): 1006-1016
42. 中村知子、前川宗一郎、森信早穂子、森信曉雄、小柴賢洋、山内美香、杉本利嗣、熊谷俊一. 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投与が有効である. リウマチ, 2002; 42: 666-675
43. 熊谷俊一、中村知子. 全身性エリテマトーデスの薬物治療. 日臨免誌, 2002; 25(1): 14-20
44. 熊谷俊一、中村知子、小柴賢洋. リウマチの治療と患者指導. 日本醫事新報, 2002; 3997: 1-7
45. Hirohata S, Ohshima N, et al. Regulation of human B cell function by sulfasalazine and its metabolites. Int Immunopharm, 2002; 2: 631-640
46. 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
47. 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
48. 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, 2002; 51: 2155-2160
49. 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
50. 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
51. 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. 日臨, 2002; 60: 2357-2363
52. Yoshida M. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis from molecular analysis to bedside. Inter Med, 2002; 41: 47-49
53. Kobayashi S, Yano T, Ebisuka T, Yoshida M. Recent clinico-epidemiological manifestation of primary vasculitides. Inter Med, 2002; 41: 49-51
54. 吉田雅治. 顕微鏡的多発血管炎. 専門医がすすめる最新処方 今月の治療, 2002; 9 (増刊): 279-281

55. 吉田雅治. アレルギー性肉芽腫性血管炎. 血管炎症候群の診療 リウマチ科, 2002; 27 (増刊) : 741-745
56. 吉田雅治. ウェゲナー肉芽腫症. 血管炎症候群の診療 リウマチ科, 2002; 27 (増刊) : 746-751
57. 堺 秀人、黒川 清、小山哲夫、吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療方針. 日腎会誌, 2002; 44: 55-82
58. 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(8): 917-924
59. Kawaguchi Y, Harigai M, Hara M, Fukasawa C, Takagi K, Tanaka M, Tanaka E, 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: 1877-1883
60. Nanke Y, Kotake S, Nakanishi Y, Hara M, Kamatani N. Budd-Chiari syndrome associated with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20: 433
61. 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 and Immunology*, 2002; 3: 394-399
62. 原まさ子. 免疫抑制薬の使い方. リウマチ科, 2002; 27: 477-486
63. 原まさ子. 慢性関節リウマチ. *Progress in Medicine*, 2002; 22(8): 77-80
64. 原まさ子. 自己免疫疾患. *最新医学*, 2002; 57 (11) : 65-71
65. 原まさ子、川口鎮司. 混合性結合組織病に併発する肺高血圧症発症機序の検討-血管作動性因子発現の解析 混合性結合組織病の病態、治療と抗U1RNP抗体に関する研究. 平成13年度研究報告書, 2002; 56-59
66. 原まさ子. 膠原病におけるエンドキサンパルス療法の効用. *日臨免誌*, 2002; 25 (1) : 115-120
67. 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. *日内会誌*, 2002; 91(12): 3510-3512
68. Nanki T, Imai T, Nagasaka K, Urasaki Y, Nonomura Y, Taniguchi K, Hayashida K, Hasegawa J, Yoshie O, Miyasaka N. Migration of CX3CR1-positive T cells producing type 1 cytokines and cytotoxic molecules into the synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 2878-2883
69. Atsumi T, Koike T. Clinical relevance of antiprothrombin antibodies.