

ていた。また、経過中総コレステロール値が 280mg/dl を超えた群が 220mg/dl 未満の群より有意に骨折率が高かった。これらの成果を学術誌に発表し (Kumagai et al. J Rheumatol. 2005;32:863-9)、<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>として: 1. YAM80%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 > -1SD) 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、との診療ガイドラインを上梓した。

また、同班研究では、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 とビスフォスフォネート (bis) の無作為前向き比較試験を並行して行い中間結果を得ているが、それによると D3 投与群では 12 ヶ月の時点では骨密度が -1.4% であったのに対して bis+D3 群では 1.5% 増加していた。しかし、データ数が少ないため有意差が出ず、骨折率にも有意差がなかった。この前向き比較研究は、本研究班に継続されたため、12 ヶ月後の最終集計を行った。

中大量のステロイド治療を受ける膠原病患者への bis の骨折予防効果については、未だ世界でも明確なエビデンスが出されていない状況である。以上のことを踏まえて、今回新たに骨折率・腰椎骨密度をプライマリーエンドポイントとして、中大量のステロイド治療を受ける膠原病患者を対象に bis の効果を見極める前向きコホート研究を計画した。また、高脂血症などの併存する因子の骨折への影響についても解析することにした。

## B. 研究方法

1. 前向き無作為比較試験の最終集計 対象は、参加 9 施設にて膠原病およびその類縁疾患 (RA および MRA を除く) でのステロイド初回治療例とし、ステロイド投与開始 1 カ月以内に試験を開始する。プレドニソロン換算で 0.5mg/kg/日以上を 1 カ月間以上使用し、その後も 5mg/日以上を 6 カ月以上使用する患者を生年月日の末尾で割り付けた (奇数日はビスホスホネート+ビタミン D、偶数日はビタミン D の単独投与)。今回、経過観察 1 年までの集

計を行った。

2. 前向きコホート研究 対象は、参加 10 施設にて新規に副腎皮質ホルモン (プレドニソロン換算 0.4mg/kg x4 週間以上) で治療を開始する SLE、PM/DM、MCTD、各種血管炎 (悪性関節リウマチを含む) 患者の全例を対象とする (目標症例数 200 例)。除外基準として胸椎・腰椎圧迫骨折の既往のある患者・透析導入患者を含まない。「エンドポイント」は胸椎・腰椎圧迫骨折の有無、腰椎骨密度である。登録期間は平成 17 年 10 月 1 日より 1 年間で、観察期間は登録より 1 年間以上 (圧迫骨折を発症しても、1 年間はフォローする)。bis の投与基準は、本研究は前向き割り付け研究ではないので、個々の患者に各施設・各主治医の判断で bis を投与する。骨折予防の投与法は、ステロイド治療開始直後から D3 単独か D3+bis 併用のいずれかを投与。ただし、bis を使用する際には、リセドロネートかアレンドロネートを選択する。胸椎・腰椎圧迫骨折出現時には、二次予防として D3 単独群は bis 投与を考慮 (投与しなくても可) する。検査項目は、胸椎・腰椎単純 X 線撮影、腰椎・大腿骨頸部骨密度、採血検査 (CBC、一般生化学、血清脂質分画、HbA1c、血清 BAP、血清 NTX など)。なおデータは中央管理とし、本研究の大きな特色として専用ソフトを開発しており、医師主導型の研究で問題となる症例データの管理を円滑に行えるように配慮している。

(倫理面への配慮)

無作為前向き多施設比較試験については、参加各施設にて倫理委員会の承認を得たあと、患者からのインフォームドコンセントを取得して施行された。

今回の前向きコホート多施設研究は、保険診療の範囲内の薬剤・検査を、無作為化せずに主治医の判断で行うため倫理的な問題は少ないが、参加施設で必要な場合には倫理委員会の承認をいただいている。

## C. 研究結果

1. 前向き無作為比較試験の最終結果 エントリー症例

数:91例(Bis+D3群 43例、D3群 48例)について12ヶ月目までの集計を行った。評価可能症例数はビスホスホネート群17例(骨折1例)、対照群20例(骨折2例)であった。症例数に関しては中間解析の時点より増加したが、対照群のほうがT-score、BMDともに低いものの標準偏差が大きく有意差は得られなかった。

2. 実施中の前向きコホート多施設研究から期待される結果は、ステロイド大量使用者において、①骨折の頻度、②骨折閾値の調査、特に閉経前後で異なるか、③骨折のリスクファクターとして、ステロイド量やパルス療法、高脂血症や糖尿、肥満ややせ、閉経の有無などが関与するか、④骨折の予知としての、骨代謝マーカーの有用性、⑤ステロイド大量治療時にも、bisは圧迫骨折の合併を予防できるか、を明らかにすることである。

#### D. 考察

1. 今回の前向き無作為割り付け試験では、種々の問題点が指摘された。登録方法:各施設ごとの登録であったため、データ回収までのデータ管理がなく、何名がeligibleでどのような理由で登録できなかったかが不明であった。誕生日割付:無作為性の保障がない—医師が恣意的に実薬群に割付可能となり施設間バイアスの可能性あり。追跡期間とサンプルサイズ:短期間かつN数が小さいため、新規の骨折発生は全体で3例と統計的検討が不能であった。追跡率:main outcomeのBMDに関して、追跡率が6ヶ月で47例(51%)、12ヶ月で53例(57.5%)と低かった。欠損値:欠損値や不正確な記入が多かった。以上の結果を踏まえて、①測定時期に関する基準を緩和、無作為化をやめ、これまでの症例も観察人数に含めた前向きコホート研究とする。②データ管理に関しては中央管理を行う。③各患者測定の時、取り忘れ項目を通知してLFU(lost to follow up)を減少させ、欠損値を最小化する。④データ測定項目を簡略化することが必要と考えられた。今回の前向きコホート研究は以上の認識のもとに計画された。

#### 2. 前向きコホート研究

ステロイド治療患者では、骨密度が骨折の予後因子と

ならない可能性も示唆されている。特に中大量のステロイド治療においては、bisの予防効果について結論が出ていない。前向きコホート研究では膠原病治療の中核である中大量のステロイド治療の骨折へのリスクをbis投与により予防・軽減できるかどうかを長期観察により明らかにし、また骨折へのリスクファクターを明らかにすることにより、新しい骨折予防へのエビデンスを創出し、なおいっそう病態・治療内容に即したガイドラインの作成に結びつけたいと考えている。

#### E. 結論

骨折率をプライマリーエンドポイントとして、中大量のステロイド治療を受ける膠原病患者を対象にbisの効果を見極める前向きコホート研究を計画しエントリー中である。データ管理を中央管理とし、専用ソフトを使用する事により、質の良いデータを得る工夫を注意深く設定した。bis投与により予防・軽減できるかどうか、また骨折へのリスクファクターを明らかにすることを目標としている。

#### F. 健康危険情報

該当無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

熊谷俊一, 河野誠司, 橋本博史 大量ステロイド使用膠原病患者における骨粗鬆症と骨折 厚生労働省研究班での調査研究 Osteoporosis Japan 2005;13:306-310

西村邦宏, 小柴賢洋, 熊谷俊一 【膠原病リウマチ診療の新展開】診断 膠原病診断とEBM 日本内科学会雑誌 2005;94:2038-2044

熊谷俊一, 河野誠司, 小柴賢洋 【一線診療のための臨床検査】 総論臨床編 膠原病の検査 SLE(全身性エリテマトーデス) 検査と技術 2005;33:1091-1096.

小柴賢洋, 中町祐司, 熊谷俊一 関節リウマチ(RA)におけるアデノシンデアミンナーゼ過剰発現とその病的意義 臨床病理 2005;53:741-748

- Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiyama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 2005, 32(5):863-9.
- Kobayashi M, Kawano S, Hatachi S, Kurimoto C, Okazaki T, Iwai Y, Honjo T, Tanaka Y, Minato N, Komori T, Maeda S, Kumagai S. Enhanced expression of programmed death-1 (PD-1)/PD-L1 in salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2005; 32(11):2156-63.
- Imanishi T, Morinobu A, Hayashi N, Kanagawa S, Koshihara M, Kondo S, Kumagai S. A novel polymorphism of the SSA1 gene is associated with anti-SS-A/Ro52 autoantibody in Japanese patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005, 23(4):521-4.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, Sasaki T, Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, Kumagai S, Kodama F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood.* 2005, 106(8):2627-32.
- Sugimoto T, Saigo K, Shin T, Kaneda Y, Manabe N, Narita H, Wakuya J, Imoto S, Murayama T, Matsumoto M, Fujimura Y, Nishimura R, Koizumi T, Kumagai S. Von Willebrand factor-cleaving protease activity remains at the intermediate level in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2005; 113(3):198-203.
- Hashimoto M, Saigo K, Jyokei Y, Kishimoto M, Takenokuchi M, Araki N, Imoto S, Taniguchi K, Kumagai S. Albumin attenuates neutrophil activation induced by stimulators including antibodies against neutrophil-specific antigens. *Transfus Apher Sci.* 2005; 33(3):289-98.
- Saigo K, Okumachi Y, Kondo S, Chinzei T, Okamura A, Takenokuchi M, Kawano S, Kumagai S. Rituximab combined with a small dose of melphalan for a refractory follicular lymphoma patient. *Leuk Lymphoma* 2006;47: 353-6.
- Zenibayashi M, Saigo K, Chayahara N, Sakamoto Y, Inujima K, Imamura Y, Takada M, Kawano S, Tatsumi E, Kumagai S. Gamma/delta T-cell receptor type granular lymphocyte proliferative disorder associated with rheumatoid arthritis. 2005;33: 583-9.
- H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
1. 特許取得  
該当無し。
  2. 実用新案登録  
該当無し。
  3. その他  
無し。

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に関する研究 (7年間長期投与による検討)

分担研究者 平井道人 (慶應義塾大学医学部 内科 講師)

**研究要旨** 【目的】本研究は、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及び安全性につき、以前に実施した3年間の無作為前向き試験の参加症例を追跡調査し、7年間(336週)の長期投与で検討することを目的とした。【方法】プレドニゾン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 $\mu$ 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 $\mu$ g連日(コントロール群 [C群] 51例)を投与し、336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336週後に比較検討した。【結果】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。全症例の検討で、E群は、投与前と比較して、336週で有意な骨密度変化率の増加を認めた( $P=0.004$ )。C群でも、336週で上昇したが、有意差は認めなかった。また、2群間の比較では、E群はC群と比較して、変化率の有意な増加を認めた(5.7% vs 1.7%,  $P=0.03$ )。骨密度で層別化された場合には、E群の骨粗鬆症+骨減少例群では、投与前と比較しても( $P=0.0004$ )、C群と比較しても有意に変化率は高値だった(7.5% vs 2.3%,  $P=0.003$ )。336週の時点で、E群の新規の骨折は、閉経前、閉経後女性のおおの1例認めたが、C群では、男性1例、閉経前女性1例および閉経後女性4例の計6例で認め、2例は複数骨折をおこしていた。C群の6例中4例で、経過中にビスホスホネート製剤が開始された。副作用は、E群で頭痛および顔面紅潮を各1例に認めたが、消化器症状およびそれによる投与中止は認めなかった。

【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336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7年間長期投与の有効性及び安全性が示唆された。

### 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。欧米では、骨折予防の観点から、ステロイド開始当初からビスホスホネート製剤をはじめとする積極的な治療がおこなわれている。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。ビスホスホネート製剤は、す

で多くの大規模プロスペクティブスタディで、ステロイド誘発性骨粗鬆症例に対する骨折の治療および予防に対する有効性が証明されている。我々は、以前、ステロイド投与中の膠原病患者を対象として、第1世代のビスホスホネート製剤であるエチドロネート間歇療法の有効性を検討するため、3年間の無作為前向き試験を実施し、その有効性を報告した。今回、それらの症例を追跡調査して7年間(336週)長期投与での有効性及び安全性を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(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

方法: 対象をインフォームドコンセントのもとに無作為に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  $\mu$ g 連日(エチドロネート群 [E群] 51例)、もう一方に基礎治療としてアルファカルシドール 0.75  $\mu$ g 連日(コントロール群 [C群] 51例)を投与した。評価方法は、336週にDEXA法による腰椎の骨密度の変化率および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、2000年の日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準に準じた。投与前との比較は、対応のあるt検定、群間の比較は、Studentのt検定を用い、intent-to-treat解析をおこなった。

#### (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

E群、C群それぞれ51例エントリーした。7年後の時点で、E群では、未受診2例、転院が9例、副作用で中止が2例、死亡4例、他のビスホスホネート製剤への変更が1例、C群では、同じく転院が6例、妊娠で中止が1例、死亡1例、他のビスホスホネート製剤追加が9例認め、継続症例は、各々33例、34例であった。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。

### II. 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1)。全症例では、E群で、投与前と比較して336週において有意な骨密度変化率の増加を認めた。さらに、E群の変化率がC群よりも有意に高値だった。

男女・閉経前後での層別解析では、E群の閉経前女性で、骨密度で層別化した場合では、E群の骨粗鬆症+骨減少例群で、投与前と比較しても、C群と比較しても有意に変化率は高値だった。

次に、女性骨粗鬆症および骨減少症例の腰椎骨密度の推移を検討した。E群では、13例全例(100%)で骨密度の増加を認めた。一方、C群では、10例中3例(30%)で骨密度の減少を認めた。

### III. 腰椎骨密度変化率の推移

腰椎骨密度変化率の経時的推移を検討したところ、D群では、ほぼ全経過を通じて3-5%の変化率の増加が維持されていた。一方、C群では、骨密度の減少は認めず、その維持効果が示唆された。

### IV. 新規骨折の有無の検討

336週の時点で、新規脊椎骨折を検討した(表1)。E群の新規骨折は、閉経前、閉経後の女性のおおの1例の2例だったが、C群では、男性1例、閉経前女性1例および閉経後女性4例の計6例で認め、2例は複数骨折をおこしていた。C群の6例中4例で、経過中にビスホスホネート製剤が開始されていた。

### V. 安全性

副作用は、E群で頭痛および顔面紅潮を各1例に認めた。継続投与は可能と考えられたが、安全のため中止した。今回の200mg間歇投与では、両群ともに、消化器症状の出現およびそれによる投与中止は認めなかった。

## 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。本研究では、ビスホスホネート製剤であるエチドロネート間歇療法が7年間にわたる長期投与においても、ステロイド誘発性骨粗鬆症に対して骨密度増加のみならず、骨折予防にも有効であることを明らかにした。

全症例の336週後での骨密度変化率は、E群では投与前と比較して有意に増加し、さらにC群との間で有意差を認めた。活性型ビタミンD投与群では、骨密度の軽度の増加こととなり、活性型ビタミンD投与のみでは、骨密度増加作用は不十分であることが示唆された。これまでの報告でも、活性型ビタミンD投与のみでは、骨密度は不変あるいは減少とする報告が多いが、今後もさらなる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、E群の骨粗鬆症+骨減少群で336週後の骨密度変化率が投与前およびC群と比較しても有意に高値であった。この群では、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および骨減少症例について検討したところ、E群では、全例でその増加を確認できた。

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。本研究では、胸腰椎の圧迫骨折の有無で比較を行ったが、7年間の追跡調査でも、E群ではC群と比較して新規骨折発生率の減少を認め、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。

これまで、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした、7年間のエチドロネート間歇療法の有効性および安全性を検討した報告はあるが、ステロイド誘発性骨粗鬆症患者に対するそのような長期投与を検討した報告はなく、

今後は、さらなる長期投与における有効性と骨壊死や骨折形成不全の危険を含めた安全性の確認が必要と考えられた。

以上、今回の検討では、336週後骨密度の有意な増加および新規骨折予防を認め、7年間の長期投与においても、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および安全性が示された。

## E. 結論

1. 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3年間の無作為前向き試験の7年後の追跡調査をおこなった。
2. E群は、投与前およびC群と比較して、336週後でも有意な骨密度の増加を認めた。
3. E群では、全経過を通して骨密度平均変化率が3-5%であった。一方、C群では骨密度維持効果が示唆された。
4. C群では、新規骨折を6例で認めたが、E群は2例のみであった。
5. 副作用は、E群の2例で出現したが、重篤なものは認めなかった。
6. 第一世代ビスホスホネート製剤であるエチドロネート間歇療法は、7年間の長期投与においても、ステロイド誘発性骨粗鬆症の治療に対して有効かつ安全性の高い薬剤であることが示された。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic

dermatomyositis. Arthritis Rheum 2005;52(5):1571-6.

2) Okada T, Noji S, Goto Y, Iwata T, Fujita T, Okada T, Matsuzaki Y, Kuwana M, Hirakata M, Horii A, Matsuno S, Sunamura M, Kawakami Y.

Immune responses to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis. Int J Cancer. 2005; 116:925-33.

3) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Clinical Characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-Threonyl-tRNA Synthetase) autoantibodies. Clin Exp Rheumatol 2005 ;23(5):609-15.

4) Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M.

Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. Rheumatology 2006; 45(2):150-6.

5) Hirakata M. Anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies. Internal Medicine 2005; 44(6): 527-528.

6) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎. 生涯教育シリーズ 67 「日本医師会雑誌」 特別号「わかりやすい免疫疾患」2005; 134 特別号(1):183-187

7) 香月有美子, 平形道人. 抗Jo-1 抗体(ヒスチジル tRNA 合成酵素抗体). 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3) 日本臨床 2005; 増刊号 505-507

8) 平形道人. 抗PL-7 抗体, 抗PL-12 抗体およびその他の抗アミノシルtRNA 合成酵素抗体抗体. 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3) 日本臨床 2005; 増刊号 508-511

9) 平形道人. 診療の秘訣-多発性筋炎・皮膚筋炎の診療に際して. Modern Physician 2005; 25(11): 1444-1445

10) 平形道人. 私の処方-多発性筋炎・皮膚筋炎. Modern Physician 2005;25(12):1595

11) 平形道人. 皮膚筋炎にみられる特徴的皮疹/ヘリオトロープ疹・ゴットロン徴候. 成人病と生活習慣病 (印刷中)

## 2. 学会発表

1) Hirakata M, A. Suwa, S. Sato, T. Takada, Y. Katsuki, N. Kimura, H. Oka, Y. Kaneko, T. Nojima, JA Hardin.

Genotypic Features of Japanese Patients with Myositis-Specific Autoantibodies. 69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005

2) Sato, S., Y. Kaneko, K. Asano, N. Hasegawa, A. Suwa, S. Inada, M. Hirakata. Clinical and Immunological

Characteristics in Japanese patients with Idiopathic Interstitial Pneumonitis.of Patients with Anti-PL-7 (Threonyl tRNA Synthetase) Autoantibodies. 69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005

3) Yasuoka, H., H. Ihn, M. Hirakata, T. Nishikawa, Y. Ikeda, Y. Kawakami, M. Kuwana. Analysis of in vivo Expression of a Splice Variant of JNK-Interacting Protein 4 (JIP4) in Dermal Fibroblasts of Systemic Sclerosis (SSc) Patients.

69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005

4) 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 金子祐子, 岡浩子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪昭, 石原傳幸, 平形道人: 抗SRP 抗体陽性筋炎の臨床・組織学的特徴に関する研究. 第102回日本内科学会総会 2005年3月

5) 高田哲也, 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 金子祐子, 岡浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪昭, 石原傳幸, 平形道人: 筋炎特異自己抗体の筋組織学的特徴に関する研究. 第49回日本リウマチ学会総会 2005年4月

6) 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 高田哲也, 金子祐子, 岡浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪昭, 平形道人: 抗Signal Recognition Particle(SRP)抗体陽性/関節リウマチ(RA)の臨床特徴に関する研究. 第49回日本リウマチ学会総会 2005年4月

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

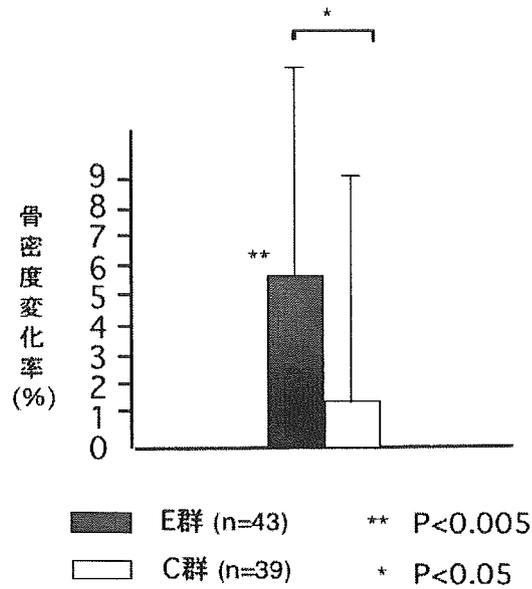


図1. 骨密度平均変化率の推移（全症例）

E群では、投与前と比較して336週で有意な骨密度変化率の増加を認めた。さらに、E群の変化率はC群よりも有意に高値だった。

		E群	C群
男性		0/ 3	1/ 6
女性	閉経前	1/22	1/20
	閉経後	1/14	4/16
合計		2/39	6/42
合計脊椎骨折数		3	11

表1. 新規脊椎骨折の発生

E群の新規の骨折は、閉経前、閉経後の女性のおおの1例の2例のみであったが、C群では、男性1例、閉経前女性1例および閉経後女性4例の計6例で認め、2例は複数骨折であった。

## 膠原病患者に合併した脊椎圧迫骨折に関する研究

分担研究者 金井 美紀(順天堂大学医学部膠原病内科 講師)

### 研究要旨

膠原病に合併し脊椎圧迫骨折を認めた97例に対し実態調査を行った。初回の脊椎圧迫骨折時の年齢は平均60.4歳で、高齢者が多かったが、若年者にもみられた。ステロイド剤はほぼ全例に使用され、パルス療法を含めた中等量ー大量投与がなされていた。脊椎圧迫骨折の発生以前に骨粗鬆症に対する治療を行っていなかった症例は33例で、ビスホスホネート製剤の使用は10例のみであった。23例で脊椎圧迫骨折の再発を認めた。また、骨折の危険因子と考えられている高脂血症の合併は43例であった。ステロイド大量投与を行う患者の骨粗鬆症に対する治療と骨折の予防を考慮する必要があると考えられた。

### A.研究目的

膠原病患者において脊椎圧迫骨折は日常生活労作が極めて制限される重要な合併症である。「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン(2004年度版)」が出され注目されている。また2005年3月に厚生労働科学研究事業「免疫疾患とその治療法に関する研究班」で「ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療」の診療ガイドラインが作成され、ステロイド大量使用患者の骨折予防と治療に関し、今後検証していくことになる。今回は膠原病患者に合併した脊椎圧迫骨折の実態調査を行った。

### B.研究方法

対象は2000年10月より2005年9月までに当科に入院した膠原病患者で、脊椎圧迫骨折の既往あるいは新たに発生した97例(男性13例、女性84例)に対し、ステロイド剤の投与状況、骨粗鬆症に対する治療について調査した。なお、今回の調査で、骨折前の骨密度測定がほとんどなされておらず、解析できなかった。

(倫理面への配慮)

すべて後ろ向き研究であり、個々に特定できないようにしている。

### C.研究結果

初回の脊椎圧迫骨折時の年齢は平均60.4±16歳(14-91歳)で、60歳代が28例(28.9%)、70歳代が21例(21.6%)、80歳以上が9例(9.3%)であり、半数以上が高齢者であった(図1)。また、初回の脊椎圧迫骨折時の年齢が、骨密度において若年成人とされる20-44歳に該当する患者は16例(16.5%)に認められた。

膠原病発症より初回の脊椎圧迫骨折の発生までの期間は平均10.7年であった。

ステロイド剤使用は96例で、初期投与量(6例不明、パルス療法施行患者10例)はプレドニゾン換算で平均24.3(2.5-80)mg/日、最大投与量(1例不明、パルス療法施行患者23例)は平均38.2(2.5-180)mg/日、骨折発生直前の投与量(2例不明、パルス療法施行患者なし)は平均17.0(0-75)mg/日であった。

転倒が原因で圧迫骨折を起こした患者(2例不明)は15例

(15.8%) (のべ 16 回) であった。

また、23 例 (23.7%) で脊椎圧迫骨折の再発を認めた。脊椎圧迫骨折の発生以前に骨粗鬆症に対する治療を行っていた症例 (4 例不明) は 60 例で、うち活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤単独が 43 例、ビタミン K 製剤単独が 2 例、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤とビタミン K 製剤の併用は 3 例で、ビスホスホネート製剤の使用は 10 例のみであった (図 2)。一方、初回骨折後の治療 (1 例不明) は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤単独が 27 例と減少し、カルシトニンの使用は 27 例、ビスホスホネート製剤の使用は 45 例と増加した (図 3)。

骨折の危険因子と考えられている高脂血症の合併 (1 例不明) は 43 例 (44.8%) であった。また、糖尿病の合併 (1 例不明) は 32 例 (33.3%) で、両者の合併 (1 例不明) は 21 例 (21.9%) であった。

#### D. 考察

当科における膠原病に合併した脊椎圧迫骨折患者の実態調査より、高齢者だけではなく、若年成人にも 16% にみられた。またステロイド剤を投与されていた患者はほぼ全例で、骨折前に骨粗鬆症の治療をされていなかった患者は約 3 分の 1 であり、ビスホスホネート製剤の使用は 10 例のみであった。これより、「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」より骨密度測定を早期より行い、第一選択薬としてのビスホスホネート製剤の投与を十分考慮すべきであると考えられた。

また脊椎圧迫骨折の再発例が約 4 分の 1 に認められたことから、骨折後の骨粗鬆症の治療が十分でなかったと考えられた。今後、「診療ガイドライン」に従い、ステロイド長期大量投与を行う患者の骨粗鬆症に対する治療と骨折の予防を考慮する必要があると考えられた。

さらに、骨折の危険因子と考えられている高脂血症は半数近くにみられ、ステロイド剤投与にともない、高脂血症の治療も考慮する必要があると考えられた。

#### E. 結論

脊椎圧迫骨折患者の実態調査を行った。ステロイド剤の

長期大量投与を行う膠原病患者において、骨粗鬆症に対する治療と骨折の予防を遂行していく必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
投稿予定。

2. 学会発表

第 50 回日本リウマチ学会総会発表予定。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

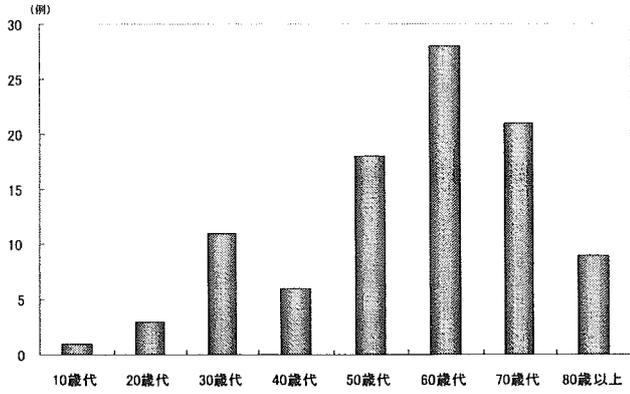


図1 初回脊椎圧迫骨折の年齢

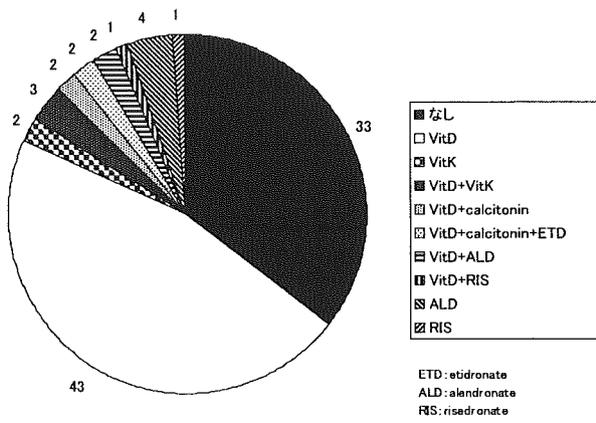


図2 骨折前治療

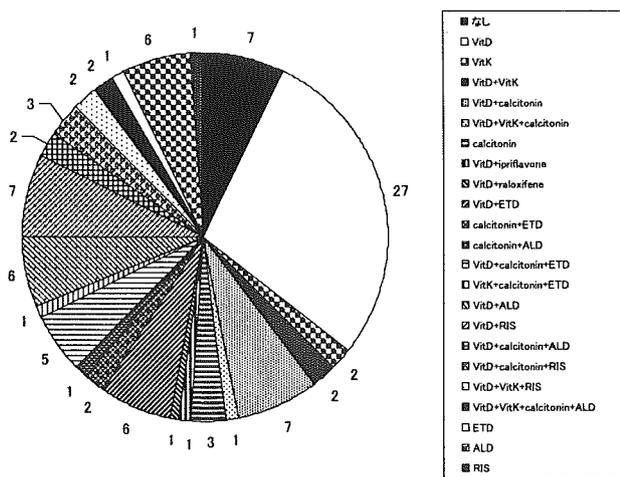


図3 骨折後治療

## 【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 \*\*\*

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
Atsumi T. Amengual O.	Genetics of antiphospholipid syndrome	Khamashta MA	Springer	in press
		Hughes Syndrome	London	
渥美達也、 小池隆夫	抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン-β2グリコプロテインI抗体、ループスアンチコアグラント）	古澤新平、金山正明、橋本博史	永井書店	2005
		臨床検査診断マニュアル改訂第2版	大阪	360-364
渥美達也	抗DNA抗体、抗リン脂質抗体	和田攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義	文光堂	2005
		臨床検査ガイド 2005-2006	東京	662-4
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群、強皮症	富野康日己	中外医学社	2005
		内科疾患診療マニュアル	東京	745-50
渥美達也	β2-グリコプロテインIの基礎と臨床	一瀬白帝	中外医学社	2005
		図説血栓・止血・血管学	東京	517-24
渥美達也	シェーグレン症候群、橋本病	川合眞一	日本医事新報社	2005
		慢性疾患薬物療法のツボ 関節リウマチ	東京	172-6
渥美達也、 小池隆夫	抗リン脂質抗体症候群	浅野茂隆、池田康夫、内山卓監	文光堂	2006
		三輪血液病学 第3版	東京	1772-6
渥美達也	ループスアンチコアグラントと抗カルジオリピン抗体	池田康夫	メディカルレビュー社	2006
		血栓症ナビゲーター	東京	104-5
猪熊茂子	全身の診かた（理学的所見のとり方）	財団法人日本リウマチ財団教育研修委員会編	日本リウマチ財団	2005
		リウマチ基本テキスト（第2版）	東京	150-159
猪熊茂子	ステロイド治療のコツと落とし穴 2. 適応症と使用法 駒込病院アレルギー膠原病プラトコール	水島 裕 編	中山書店	2006
		ステロイドの使い方（コツと落とし穴）	大阪	114
金井美紀	V. 膠原病の検査とその読み方、意味するところ、限界 6. 心電図・呼吸機能を含む生理学的検査.	橋本博史、飯田 昇監修 戸叶嘉明、阿部香織編集	新興医学出版社	2005
		膠原病診療のミニマムエッセンシャル	東京	84-88
金井美紀	I. 膠原病 3. 全身性硬化症.	橋本博史、飯田 昇監修 戸叶嘉明、阿部香織編集	新興医学出版社	2005
		膠原病診療のミニマムエッセンシャル	東京	141-146
金井美紀	III. 膠原病の合併症とその治療 4. 骨壊死、骨粗鬆症・圧迫骨折.	橋本博史、飯田 昇監修 戸叶嘉明、阿部香織編集	新興医学出版社	2005
		膠原病診療のミニマムエッセンシャル	東京	231-238
亀田秀人、 竹内勤	多発性筋炎／皮膚筋炎	小池隆夫、住田孝之 編	診断と治療社	2005
		GUIDELINE 膠原病・リウマチ	東京	50-57
亀田秀人、 竹内勤	治療.	能勢眞一、尾崎承一 編	文光堂	2005
		膠原病の病理診断マニュアル（病理と臨床臨時増刊号）	東京	48-52

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名		出版社名	出版年
		書籍名		出版地	ページ
亀田秀人	皮膚筋炎に伴う急性・亜急性間質性肺炎に対する免疫抑制療法	竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆 編		診断と治療社	2005
		リウマチ・膠原病 最新トピックス		東京	192-194
河野誠司、熊谷俊一	膠原病（リウマチを除く）におけるステロイド骨粗鬆症の現状と治療の実際	田中良哉 編		医薬ジャーナル社	2005
		ステロイド骨粗鬆症のマネジメント		東京	44-52
熊谷俊一	第1章 症候編 11. 関節痛	臨床検査のガイドライン 2005/2006		宇宙堂八木書店	2005
		日本臨床検査医学会包括医療検討委員会および厚生労働省		東京	63-69
熊谷俊一	第3章 検査編 検査データの読み方と考え方	臨床検査のガイドライン 2005/2006		宇宙堂八木書店	2005
		日本臨床検査医学会包括医療検討委員会および厚生労働省		東京	288-292
近藤啓文	肺高血圧症に対する新規治療薬	竹原和彦 他編		診断と治療社	2005
		リウマチ・膠原病最新トピックス 変わりゆく研究と治療		東京	189-191
近藤啓文	関節リウマチ（RA）に対するレフルノミド療法と間質性肺炎	竹原和彦 他編		診断と治療社	2005
		リウマチ・膠原病最新トピックス 変わりゆく研究と治療		東京	167-168
近藤啓文	強皮症患者が急に高血圧を呈した？	山本一彦編		永井書店	2005
		シュミレーション内科：リウマチ・アレルギー疾患を探る		大阪	130-142
原まさ子	T-614	宮坂信之		日本臨床	2005
		関節リウマチ		東京	503-507
原まさ子	多発性筋炎・皮膚筋炎	リウマチ財団教育研修委員会		日本リウマチ財団	2005
		リウマチ基本テキスト		東京	293-300
原まさ子	自己免疫疾患	小松龍史、近藤和雄他		東京同人	2005
		臨床栄養学各論		東京	170-174
原まさ子	免疫アレルギー系の疾患	香川靖雄、近藤和雄他		南江堂	2005
		人体の構造と機能		東京	163-175
原まさ子	膠原病に対する免疫グロブリン大量静注療法	竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆		診断と治療社	2005
		リウマチ膠原病最新トピックス		東京	144-148
原まさ子	肝障害あるも放置 最近階段昇降がづらくなった	山本一彦		永井書店	2005
		シュミレーション内科		大阪	117-121
原まさ子	多発性筋炎・皮膚筋炎	富野康日己		中外医学社	2005
		内科疾患診療マニュアル		東京	754-756
原まさ子	今後のDMARDs（イグラチモド）	川合真一、山本一彦、田中良哉		日本医学出版	2005
		抗リウマチ薬 Q&A		東京	61,96, 127-129
平形道人	SLE を経過観察していたら新たな症状が出現し、検査値が変動した -SLE の活動性評価とくに SLEDAI などについて-	山本一彦 編集		永井書店	2005
		シュミレーション内科：リウマチ・アレルギー疾患を探る		大阪	88-93

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
平形道人	多発性筋炎・皮膚筋炎	矢崎義雄, 乾 健一 編集主幹	文光堂	2005
		薬学部学生のための臨床医学テキスト	東京	287-290
平形道人	混合性結合組織病	矢崎義雄, 乾 健一 編集主幹	文光堂	2005
		薬学部学生のための臨床医学テキスト	東京	294-297
平形道人	線維筋痛症候群・慢性疲労症候群	山口 徹, 北原光夫 総編集	医学書院	2006
		今日の治療指針 (2006年版)	東京	615-616
広畑俊成	8. リウマチ・アレルギー性疾患 Behçet 病	矢崎義雄、菅野健太郎	Medical View 社	2005
		改訂第4版 疾患別最新処方	東京	524-525
広畑俊成	第3部生体防御および病態解析・治療の免疫機構 第3章自己免疫疾患 3.2病態・診断および治療 [1] 全身性エリテマトーデスの病態および診断 [2] 各種免疫抑制薬の作用機序 [3] 抗体療法を中心とした生物学的製薬.	免疫学ハンドブック編集委員会 (垣内史堂、編集委員長)	オーム社	394-398
		免疫学ハンドブック (Immunology handbook)	東京	2005

## 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
Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, <u>Tanaka Y.</u>	Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab.	Rheumatology	44	176-182	2005
<u>Tanaka Y.</u> , Tokunaga M.	Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE.	Rheumatology	45	122-123	2006
Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u>	Clinical relevance of expression of P-glycoprotein on peripheral lymphocytes to steroid-resistance in systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum	52	1676-1683	2005
Saito K, Nawata M, Iwata S, Tokunaga M, <u>Tanaka Y.</u>	Extremely high titre of antihuman chimeric antibody following retreatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	44	1462-1464	2005
Nakayamada S, Kurose K, Saito K, Mogami A, <u>Tanaka Y.</u>	Small GTP-binding protein rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts.	Arthritis Res Ther	7	476-484	2005
Sobue T, Naganawa T, Xiao L, Okada Y, <u>Tanaka Y.</u> , Ito M, Okimoto N, Nakamura T, Coffin JD, Hurley MM.	Over-expression of fibroblast growth factor-2 causes defective bone mineralization and osteopenia in transgenic mice.	J Cell Biochem	95	83-94	2005
Sakuma-Zenke M, Sakai A, Nakayamada S, Kunugita N, Uchida S, Tanaka S, Mori T, <u>Tanaka Y.</u> , T Nakamura.	Reduced expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in bone marrow cells in mice after unloading.	J Bone Miner Res	20	1002-1010	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higashi T, Tsukada J, Yoshida Y, Mizobe T, Mouri F, Minami Y, Morimoto H, <u>Tanaka Y.</u>	Constitutive tyrosine and serine phosphorylation of STAT4 in T-cells transformed with HTLV-I.	Genes Cells	10	1153-1162	2005
Kishikawa H, Mine S, Kawahara C, Tabata T, Hirose a, Okada Y, <u>Tanaka Y.</u>	Glycated albumin and cross-linking of CD44 induce scavenger receptor 3 expression and uptake of oxidized LDL in human monocytes.	Biochem Biophys Res Commun	339	846-851	2006
<u>Tanaka Y.</u> , Nakayamada S, Okada Y.	Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation	Curr Drug Targets Inflamm Allergy	4	325-328	2005
Morimoto H, Tsukada J, Kominato Y, <u>Tanaka Y.</u>	Reduced expression of human mismatch repair genes in adult T-cell leukemia.	Am J Hematol	78	100-107	2005
Fujii Y, Fujii K, <u>Tanaka Y.</u>	Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients	Autoimmunity Rev	5	143-144	2006
Tsujimura S, Saito K, Tokunaga M, Nakatsuka K, Nakayamada S, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u>	Overcoming treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein overexpression on lymphocytes in refractory active systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	15	28-32	2005
Soen S, <u>Tanaka Y.</u>	Glucocorticoid-induced Osteoporosis - Skeletal Manifestation of Glucocorticoid and 2004 Japan Society for Bone and Mineral Research-Proposed Guideline for Its Management -	Mod Rheumatol	15	163-168	2005
Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y.</u>	Human urinary trypsin inhibitor bolus infusion improved severe interstitial pneumonia in mixed connective tissue disease	Mod Rheumatol	15	374-380	2005
<u>Tanaka Y.</u> , Okada Y.	Acro-osteolysis and symphalangism mutations.	J Bone Miner Res	20	160	2005
Yasuda S, <u>Atsumi T.</u> , Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T.	Significance of valine/leucine247 polymorphism of $\beta$ 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 $\beta$ 2-glycoprotein I variant.	Arthritis Rheum	52	212-8	2005
Bertolaccini ML, <u>Atsumi T.</u> , Koike T, Hughes GRV, Khamashta MA	Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems: prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus.	Thromb Haemost	93	289-97	2005
Kumagai S, Kawano S, <u>Atsumi T.</u> , Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiyaama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H.	Analysis of vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases.	J Rheumatol	32	863-9	2005
<u>Atsumi T.</u> , Furukawa S, Koike T	Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis.	Lupus	14	499-504	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Bohgaki T, Amasaki Y, Nishimura N, Bohgaki M, Yamashita Y, Nishio M, Sawada K, Jodo S, Atsumi T, Koike T.	Upregulated expression of tumour necrosis factor- $\alpha$ converting enzyme in peripheral monocytes in patients with early systemic sclerosis.	Ann Rheum Dis	64	1165-73	2005
Fukae J, Amasaki Y, Yamashita Y, Bohgaki T, Yasuda S, Jodo S, Atsumi T, Koike T.	Butyrate Suppresses Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) Production by Regulating Specific mRNA Degradation Mediated Through a cis-acting AU-rich Element.	Arthritis Rheum	52	2697-707	2005
Koike T, Atsumi T	Antiphospholipid Antibodies and Cell Activation -crucial role of p38 MAPK pathway-	Lupus	14	799-801	2005
Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Matsuura E, Koike T	Research around beta2-glycoprotein I: a major target for antiphospholipid antibodies.	Autoimmunity	38	377-81	2005
Kasahara H, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Kobayashi K, Inagaki J, Ichikawa K, Tsutsumi A, Yasuda S, Atsumi T, Yasuda T, Koike T.	Antigenic structures recognized by anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies.	Int Immunol	17	1533-42	2005
Yasuda S, Bohgaki M, Atsumi T, Koike T.	Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway.	Immunobiology	210	775-80	2005
Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA.	International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome.	J Thromb Haemost		in press	
古木名和枝、猪熊茂子	リスクマネージメントー肺障害	リウマチクリニック	2	8-9	2005
田中良明、猪熊茂子、瀬戸京吾、矢嶋宣幸	Ⅲ. 合併症 2. 間質性肺炎 (薬剤性を含む)	日本内科学会雑誌	94	2112-2118	2005
坪井洋人、猪熊茂子	薬剤性肺炎	アレルギー科	20	491-496	2005
Shoda H, Inokuma S, Yajima Y, Tanaka Y, Setoguchi K	Cutaneous vasculitis developed in a patient with breast cancer undergoing aromatase inhibitor treatment	Ann Rheum Dis	64	651-652	2005
Sato T, Inokuma S, Maezawa R, Nakayama H, Hamasaki K, Miwa Y, Okazaki Y, Yamashita M, Tanaka Y, Kono H	Clinical characteristics of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases	Modern Rheumatology	15	191-197	2005
渡辺 仁、金井美紀、津田裕士、橋本博史	関節リウマチ患者における長期血漿交換療法の QOL への影響.	日アフェレシス会誌	24	75-83	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kumagai S, Kawana S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburagi J, Kameda H, Suwa A, Hagiyaama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H	Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune disease.	J Rheumatol	32	863-869	2005
Kimura K, Tsuda H, Yang k, Tamura N, Kanai Y, Kobayashi S	Study of plasma levels of soluble CD40 ligand systemic lupus erythematosus patients who have undergone plasmapheresis.	Ther Apher Dial	9	64-68	2005
金井美紀	免疫抑制剤の使い方の実際 .	日内会誌	94	65-70	2005
Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, Amano K, Takeuchi T	Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis.	J Rheumatol	32	1719-1726	2005
Takeuchi T, Tsuzaka K, Kameda H, Amano K.	Therapeutic targets of misguided T cells in systemic lupus erythematosus.	Curr Drug Targets Inflamm Allergy	4	295-298	2005
Takeuchi T, Tsuzaka K, Abe T, Yoshimoto K, Shiraishi K, Kameda H, Amano K.	T cell abnormalities in systemic lupus erythematosus.	Autoimmunity	38	339-346	2005
亀田秀人	ビスフォスフォネート製剤によるステロイド骨粗鬆症患者の骨折予防効果 .	リウマチ科	34(1)	83-88	2005
熊谷俊一、河野誠司、橋本博史	大量ステロイド使用膠原病患者における骨粗鬆症と骨折 厚生労働省研究班での調査研究	Osteoporosis Japan	13	306-310	2005
西村邦宏、小柴賢洋、熊谷俊一	【膠原病リウマチ診療の新展開】 診断 膠原病診断と EBM	日本内科学会雑誌	94	2038-2044	2005
熊谷俊一、河野誠司、小柴賢洋	【一線診療のための臨床検査】 総論臨床編 膠原病の検査 SLE(全身性エリテマトーデス)	検査と技術	33	1091-1096	2005
小柴賢洋、中町祐司、熊谷俊一	関節リウマチ (RA) におけるアデノシンデアミンナーゼ過剰発現とその病的意義	臨床病理	53	741-748	2005
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	Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases.	J Rheumatol	32	863-9	2005
Kobayashi M, Kawano S, Hatachi S, Kurimoto C, Okazaki T, Iwai Y, Honjo T, Tanaka Y, Minato N, Komori T, Maeda S, Kumagai S.	Enhanced expression of programmed death-1 (PD-1)/PD-L1 in salivary glands of patients with Sjogren' s syndrome.	J Rheumatol	33	2156-63	2005
Imanishi T, Morinobu A, Hayashi N, Kanagawa S, Koshiha M, Kondo S, Kumagai S.	A novel polymorphism of the SSA1 gene is associated with anti-SS-A/Ro52 autoantibody in Japanese patients with primary Sjogren' s syndrome.	Clin Exp Rheumatol	23	521-524	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, Sasaki T, Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, <u>Kumagai S</u> , Kodama F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T.	Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease.	Blood	106	2627-32	2005
Hashimoto M, Saigo K, Jyokei Y, Kishimoto M, Takenokuchi M, Araki N, Imoto S, Taniguchi K, <u>Kumagai S</u> .	Albumin attenuates neutrophil activation induced by stimulators including antibodies against neutrophil-specific antigens.	Transfus Apher Sci	33	289-98	2005
Sugimoto T, Saigo K, Shin T, Kaneda Y, Manabe N, Narita H, Wakuya J, Imoto S, Murayama T, Matsumoto M, Fujimura Y, Nishimura R, Koizumi T, <u>Kumagai S</u> .	Von Willebrand factor-cleaving protease activity remains at the intermediate level in thrombotic thrombocytopenic purpura.	Acta Haematol.	113	198-203	2005
Zenibayashi M, Saigo K, Chayahara N, Sakamoto Y, Inujima K, Imamura Y, Takada M, Kawano S, Tatsumi E, <u>Kumagai S</u> .	Gamma/delta T-cell receptor type granular lymphocyte proliferative disorder associated with rheumatoid arthritis.	J Int Med Res	33	583-9	2005
Saigo K, Okumachi Y, Kondo S, Chinzei T, Okamura A, Takenokuchi M, Kawano S, <u>Kumagai S</u> .	Rituximab combined with a small dose of melphalan for a refractory follicular lymphoma patient.	Leukemia and Lymphoma	47	353-6	2006
遠藤平仁、吉田 秀、 <u>近藤啓文</u> 、久米 光、野村友清	両側の肺空洞病変にアスペルギルス感染を合併し、抗真菌薬、ミカファンギンとイトラコナゾールの併用療法が有効であった Wegener 肉芽腫症の一例	日本医真菌学会雑誌	47	25-29	2006
Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, <u>Kondo H</u> , Ichikawa Y, Nagaya I	A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis	J.Rheumatol	33	37-44	2006
Kohno S, Endo H, Hashimoto A, Hayashi I, Murakami Y, Kitasato H, Kojima F, Kawai S, <u>Kondo H</u>	Inhibition of skin sclerosis by 15deoxy $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin $J^2$ and retrovirally transfected prostaglandin D synthase in a mouse model of bleomycin-induced scleroderma.	Biomed Pharmacotherapy	60	18-25	2005
<u>近藤啓文</u> 、和田達彦	抗リウマチ薬と肺傷害	M S D (メディカル・サイエンス・ダイジェスト)	31	546-547	2005
<u>近藤啓文</u> 、坂井美保	レフルノミド肺障害の予防、治療効果	呼吸器科	8	411-416	2005