

【教育寄稿】



喫煙：関節リウマチの確実なリスクファクター

後藤 眞¹⁾

【要 旨】

背景：関節リウマチ (rheumatoid arthritis:RA) は、原因不明の代表的な慢性炎症性疾患であり、発症・進展にはHLAなどの疾患感受性遺伝子に加え、免疫系と交絡する複数の環境因子が関与している。なかでも欧米での膨大な疫学研究と分子生物学をはじめとする基礎研究により、環境リスクファクターとして、喫煙の重要性があぶり出されてきた。しかし、我が国の専門家の間では、RA発症のリスクファクターとしてのタバコの認知度は高くなく、患者への指導はほとんどなされていない。日本の専門家への注意喚起を含めて、レビューしたい。

方法：PubMedならびに欧米の主要リウマチ関連雑誌の論文を参考にした。残念ながら、我が国での研究は、少ない。

結果：喫煙は、疾患感受性遺伝子を介する免疫異常を基礎とする慢性炎症によって、RAを発症、進展させる。しかし、RAの病態、予後に影響を与えない、という報告もある。

結語：喫煙は、RA発症を促進し、病態を修飾する可能性が高い。

キーワード：加齢、関節リウマチ、喫煙、虚血再還流傷害、自己抗体

1. 緒 言

非常に多くの疾患、特に、心・肺疾患、癌へ及ぼす喫煙の害については、昔から人口に膾炙されているはずだが、いまだ喫煙人口の減少は僅かである。最近では、喫煙と糖尿病、骨粗鬆症、歯周病、白内障、不妊などとも関連性が指摘されている。世界の代表的な内科教科書であるハリソン内科学第18版(日本語版第4版)では、リウマチ性疾患の代表である「関節リウマチ(RA)の発症リスクとして、最もはっきりしている環境因子は、喫煙である」⁽¹⁾とまで明記されている。ここまで明記されているにもかかわらず、RAに関する多くの治療ガイドライン、分類基準などを毎年のように発表しているリウマチ分野の学会で世界最高とされているアメリカ・リウマチ学会(ACR)でさえ、未だタバコの関与については、公式な見解を発表していない。ヨーロッパ・リウマチ学会

(EULAR)も日本リウマチ学会も、未だ喫煙に関して、何ら提言もなければ、学会発表もシンポジウムもほとんど見られない。しかし、ハリソン内科学といえども、4年前の第17版(日本語版第3版)では、「喫煙が、RAの疾患マーカーであるRF、抗CCP抗体の産生と関係する。また、RF陽性者、抗CCP抗体陽性者は、RAに罹患する頻度が高い」という程度の記載しかされていない⁽²⁾。4年の間に、なにか決定的な研究報告でもあったのだろうか？ハリソン内科学第15～18版(日本語版第1～4版)のRAの項の翻訳をすべて担当した筆者は、記載内容の大幅な変化に強い興味をもって背景を調べてみた。

本誌は、禁煙にご興味のある非常に多様な分野の医療関係者の横断的な学会の会報誌だと伺っている。はじめにRAを専門としていない方向けに、RAの概要を簡単にまとめ、イメージを掴んでいただくことから始めたい。つ

1) 練馬光が丘病院リウマチ内科、東京女子医大東医療センター整形外科・リウマチ科

責任者連絡先：後藤 眞
東京都練馬区光が丘2-11-1 (〒179-0072)
E-mail:werner.goto@gmail.com

いで、これまでRAと喫煙に関係した論文のレビューを行う構成としたい。

2. リウマチとは？

「リウマチ」と聞けば、痩せこけて、手足が変形した老婆を思い出す方がいるかもしれない。これは、「変形性関節症」や、俗に「神経痛」と称される加齢をはじめとする関節痛、筋肉痛、腱鞘炎など、分類不能なゴミため疾患、病態を、昔から「リウマチ、神経痛」と総称した名残である。そもそも、「リウマ」とは、古代ギリシャ語で、痛みが「流れる」という意味である。痛みが、からだのあちこちに流れる病態を、すべて「リウマチ」と称したわけで、昔からの俗称は、あながち間違ってもいないのかもしれない。厚労省の調査でも、最も患者数が多い疾患群であるにもかかわらず、生命予後に明確な影響がなさそうに見えるため（実際は、有意に生命予後が短縮）、昔から軽視される一方、容易に治癒せず、診療を最も忌避された疾患群である。非常に多くの未分類の疾患が含まれており、リウマチ熱、痛風、変形性関節症、全身性エリテマトーデスというような、いまでは全く異なる病因病態で、治療法も全く異なることが明確となっている疾患でさえ、つい数十年前までは、RAとして分類治療されていたのである。おそらく遠くない将来には、数種類の独立した疾患として分類される可能

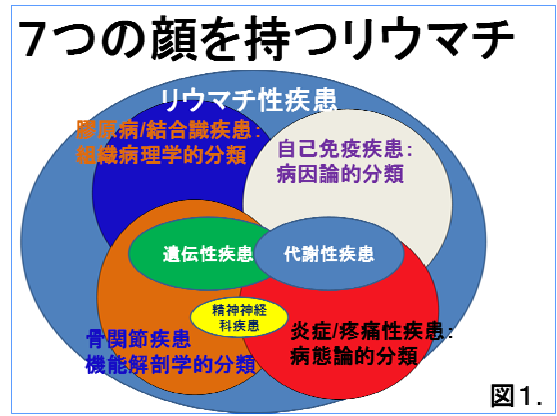


図1.

性が高いと予想されている。事実、RF陽性のRAとRF陰性のRAは、独立した別の疾患と考える専門家が増えてきた。

分類をすると、このリウマチ・神経痛と呼ばれた慢性痛を主体とする疾患群は、現在、「リウマチ性疾患」と、総称される。病因は様々であっても、病理組織学的には骨・軟骨・筋肉・腱、皮下組織などのコラーゲンをはじめとする結合組織を主戦場とした疾患であるため、「結合織疾患」と呼ばれる。昔の「膠原（コラーゲン）病」である。また、代表的な「膠原病」の原因が、免疫異常であるため、「自己免疫疾患」とも呼ばれている。いずれも疾患群の大まかな理解としては、図1に示すように、正しいのだが、リウマチ性疾患の中には、Hunter-

腫脹または圧痛のある関節数(診察)		小関節 MCP,PIP,1stIP,2-5MTP,手首 中、大関節 肩、肘、膝、股、足首 OAとの鑑別のためDIP,1stCMC,1stMTPは除外
中、大関節の1カ所	0	
中、大関節の2-10カ所	1	
小関節の1-3カ所	2	
小関節の2-10カ所	3	
最低1つの小関節を含む11カ所以上	5	
血清反応		6点以上で関節リウマチ診断確定
リウマトイド因子、抗CCP抗体の両方が陰性	0	
リウマトイド因子、抗CCP抗体のいずれかが低値陽性	2	
リウマトイド因子、抗CCP抗体のいずれかが高値陽性	3	
罹患期間		陽性基準は施設ごとの正常値を越える場合 低値陽性は正常上限から正常上限の3倍まで 高値陽性は正常上限の3倍を越える場合 国際基準ユニットができれば変更予定
6週未満	0	
6週以上	1	
炎症反応		評価時に腫脹または圧痛関節のうちで、 患者が申告する罹患期間
CRP、ESRの両方が正常	0	
CRPもしくはESRのいずれかが異常高値	1	

表1.

スコアリングには最低1つの血清反応と最低1つの炎症反応の測定が必要

Hurler症候群のような明確な遺伝性の酵素異常症や、解剖学的変化を伴わない精神疾患と見なされる線維筋痛症のような疾患までも含まれ、昔からの解明不明なものをまとめてしまうゴミ箱的領域も残されている。現実の診療においても、痛みを訴えるよくわからない病態を前にすると、非常に多くの臨床家は、リウマチ膠原病科にコンサルを依頼してくる^(3,4)。

3. 関節リウマチ(RA)とは？

RAは、ACRが、1958年に始めて提案した分類基準が、1987年に改訂され、さらには、2010年には、ACR/EULAR基準として簡便化され、世界的に用いられている⁽⁵⁾。分類基準を表1として掲示する。腫脹/圧痛関節数、血清反応(RF/抗CCP抗体)、罹病期間、炎症反応(CRP/血沈)で、点数化し、6点以上で、RAと診断する。

3-1. RAの臨床像

多発性(ほぼ)対称性の慢性関節炎(一応、6週間以上継続する関節滑膜炎の炎症)で、侵害されやすい関節はある程度わかっている。われわれの身体には、関節(この場合には、動かすことのできる可動性関節で、可動性関節には、必ず滑膜と軟骨がある)が、220あるとされているが、RAは、滑膜炎であるため、どの可動性関節でも侵される可能性がある。関節の模式図は図2に示すようで、関節内の滑膜と呼ばれる薄い結合組織の層に、炎症性リンパ球が遊走し、リンパ節様構造を作る。侵されやすい定番の関節として、図3に示すように、肘関節、手関節、手指関節、膝関節、足関節、足趾関節などがある。

RAは、「関節」リウマチと命名されるように、関節を主体とする疾患ではあるが、関節外症状と呼ばれる図4のような全身症状も伴う。特に、悪性関節リウマチと呼ばれる、全身の強い血管炎を起こすタイプは、生命予後が悪く国の難病に指定されている。

RAは、死なない病気だと考えられてきたが、疫学調査により、悪性関節リウマチを除外しても、一般と比べ、7~10年寿命が短縮していることが明らかになっている。死因として、感染症(特に、呼吸器系)、間質性肺炎、心筋梗塞などが挙げられる。近年の新しい治療法によって、症状のコントロールは改善されたが、寿命の延長は見られていない。

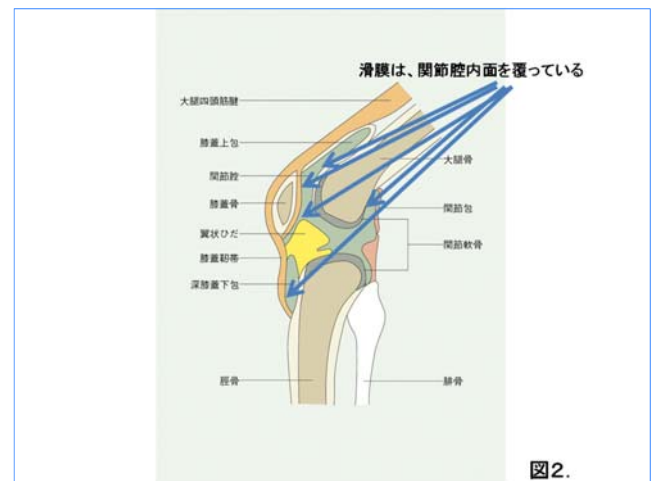


図2.

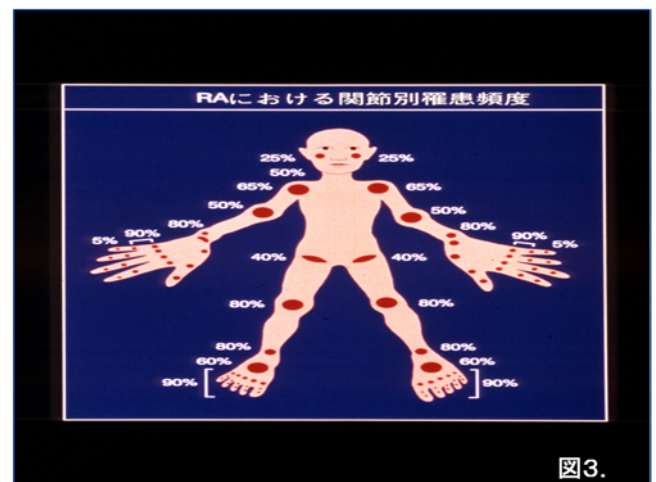


図3.

3-2. RAの病因

RAの原因は、いまだ不明だが、遺伝因子(疾患感受性遺伝子)と環境因子(抗原、ストレス)の交絡による自己免疫反応の産物としての炎症性タンパク(サイトカインなど)による慢性炎症であると考えられ、炎症性タンパクを抑制する治療法が効果を発揮してきている。疾患感受性遺伝子としては、第六染色体のHLA DRB1遺伝子、DRβ鎖の第3可変領域のアミノ酸配列に、shared epitopeという共通の配列を示す凹み知られている。ここにはまり込む抗原によって、免疫反応が惹起される。その他の疾患感受性遺伝子として、挙げられているのが、炎症を惹起する機能のある、第1染色体PTPN22(protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22)遺伝子、第2染色体STAT4(signal transducer and activator of transcription protein 4)遺伝子などのシグナル伝達に参与する遺伝子、第1染色体PADI4(peptidyl arginine deiminase, type IV)遺伝子のように、抗原を修飾する酵素系、TNFなど炎症性サイトカイン関連遺伝子がある。複数の遺伝子群が関与していると考え

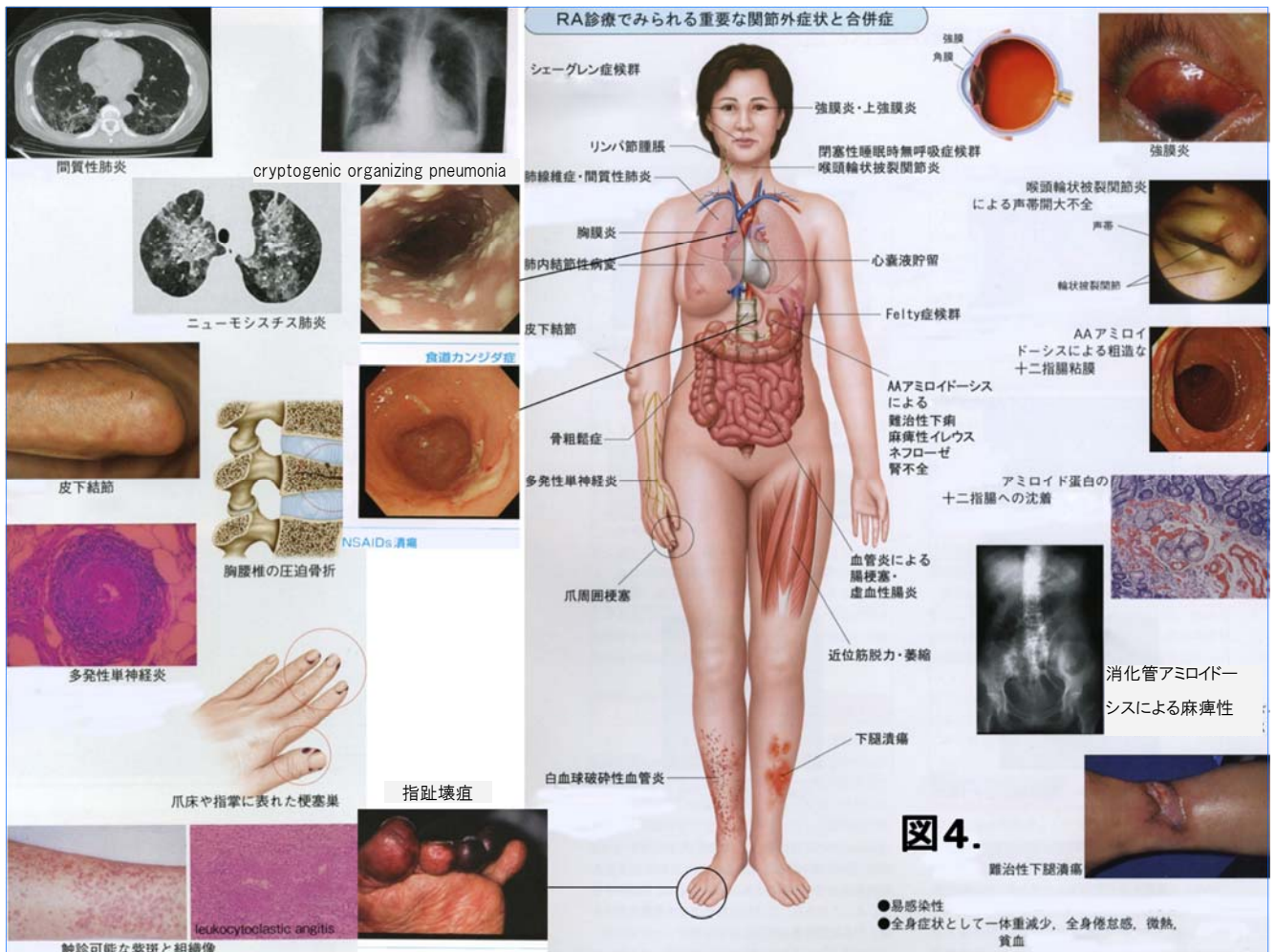


図4.

考えられている。

抗原としては、動物モデルでは、II型コラーゲンや細菌の細胞膜構造物、熱ショックタンパクなどが、同定されている。ヒトのRAにおける自己抗体としてのRFや抗CCP抗体の診断的価値は、充分認識されている。その抗原は、おそらく経気道、経口から入る外来性ウイルス、細菌、各種内因性・外因性抗原などが、虚血再灌流傷害、過酸化ストレス、炎症により変性し、変性IgG (RFの抗原) やシトルリン化タンパク (抗CCP抗体の抗原) などの自己抗原となって、自然免疫系、獲得免疫系を介する免疫反応により自己抗体を産生することも明らかにされてきた。しかし、そうした自己抗体の病因的な意義は、いまだ不明である。

4. RAへの喫煙の関与

4-1. RA発症リスク

RAと喫煙の関係は、25年以上前のイギリスにおける関節炎リスク因子の疫学調査の全く偶然の産物である

(6)。発表された雑誌が、避妊に関連する雑誌であることからわかるように、経口避妊薬が、RA発症を増加させるかどうかを調査する目的で行われた。だが、期待に反し、経口避妊薬は、RAの発症には関与しなかった(その後、経口避妊薬がRA発症を抑制するという報告も出ている)。たまたま喫煙の項目を挿入したことが幸いして、喫煙者は、RAの発症率が2倍以上で、過去の喫煙経験者も現時点での喫煙者ほどではないが、RAの発症率が高いことが報告された。この論文の20年以上前から始められ1989年まで行われた、フィンランドの社会保険庁による一般人5万人の追跡疫学調査で、喫煙とRAの関係が、はじめて明確にされた(7)。男性喫煙者では、RF陽性RAの発症が、3倍程度増加していた。しかし、女性喫煙者では明確ではなかった。さらに、RF陰性の関節炎では、喫煙との関係は無かったようで、RFの産生に喫煙が関係するのだろうと推測された。

その後、世界各地で非常に多くの疫学調査が行われたが、喫煙によるRA発症リスクは、1.5~8倍程度で、

おおむね2倍と考えられている^(8,9,10)。喫煙の本数が関与するという報告⁽¹¹⁾と、本数よりも、喫煙期間が長いほど、RAになるリスクが高く⁽¹²⁾、また、禁煙によって、発症リスクが低下することも報告されている⁽¹³⁾。一卵性双生児の研究から、RA発症に及ぼすリスクとしては、遺伝子の関与より、喫煙の方がより重要であろうとされている⁽¹⁴⁾。また、喫煙者では、RAの発症年齢が非喫煙者よりも若いことが指摘されている⁽¹⁵⁾。

4-2. RA病態への喫煙の影響

喫煙者は、非喫煙者と比べると、RF陽性率が高く^(7,12,15)、抗体価も高い^(16,17)。同様に、抗CCP抗体の陽性率も高く、抗体価も高い^(18,19,20)。喫煙は、RF、抗CCP抗体を陽性化させ、RA発症を高めると考えられている^(16,17,18,19,20)。また、こうした高抗体価の患者は、同時に、関節破壊が高度に進行していたり、リウマチ結節や血管炎の合併頻度が高く、予後不良因子であることが報告されている^(7,16,17)。つまり、喫煙は、RAの発症を促進し、病態も修飾するらしいし、進展させると推測されている。しかし、長期間追跡調査は乏しく、長期のアウトカムでは、喫煙者は、腫脹関節数が少なく、骨破壊やQOLに関与しないという報告⁽²¹⁾や、喫煙は、RAの関節破壊を防止するという報告まで最近なされている⁽²²⁾。

4-3. RA発症の機序への喫煙の影響

RAの発症機序が、いまだ明確ではない現在では、喫煙とRAの研究は、RAの疾患マーカーであるRF、あるいは、抗CCP抗体産生機序との関連性の解析、ないしは、疾患感受性遺伝子に及ぼす喫煙の影響の解析が中心である。後者の疾患感受性遺伝子研究でわかってきたことは、HLA-DRB1を持つ喫煙者は、遺伝リスクを持たない非喫煙者と比べ、抗CCP抗体、RF陽性率が高く、RAの発症リスクが高いことが報告されている^(8,16,17)。しかし、喫煙が、RAに影響するとしても、必ずしもshared epitopeを介しているだけではないという報告もある^(18,19,23)。

喫煙の発癌への影響は、タバコに含まれる多数の発がん物質(変異原)によるとされている。RAの発症機序の研究は、免疫異常というドグマの上に構築されているが、これとても必ずしも確定的なものでもないことを念頭に置く必要がある。このような状況下で、疾患感受性遺伝子への影響以外の候補としては、RA(を含む自己免疫疾患)は圧倒的に女性に多く、また、妊娠中は、RAの病状が安定化することが知られているため、昔から性ホ

ルモン、特に女性ホルモンの免疫系への関与が検討されてきた。女性ホルモンの中で、エストロゲンは、ホルモンレベルによっては、細胞性免疫(TH1)を抑制する作用が知られているが、喫煙によりエストロゲンが抑制される。そのため、免疫系の昂進状態がおき、自己免疫反応が起きやすくなると提唱されている⁽²⁴⁾。男性ホルモンの中で、テストステロンは、細胞性免疫(TH1, TH2)を抑制するが、喫煙により、テストステロンの増加がおき、やはり、免疫系の昂進が起きやすくなると考えられている⁽²⁵⁾。しかし、ホルモン説は、ホルモンレベルによって、免疫系への影響が様々であるため、説得力の強い仮説ではないようだ。喫煙の免疫系への関与を伺わせる報告も多く、CD4の増加、CD8、NK、抗原提示細胞の数、並びに機能の減少^(17,26,27)などが、報告されている。

喫煙中の生体をサーモグラフィで観察すると、喫煙者の皮膚温が、末梢から躯幹に向かって、急速に低下する。タバコの成分による血管収縮作用による、血流低下のために、皮膚温が低下している。すでにRAの病因の項で述べたように、RA発症の原因として、微小環境(この場合は、滑膜)における虚血再灌流傷害によって引き起こされる炎症の重要性が、多くの研究者から提案されている^(28,29,30,31)。古くから喫煙は、言うまでもなく、血管収縮による可逆的な虚血状態を起こす作用を持っていることが知られている⁽³²⁾。喫煙の少なくとも、RAの発症に対する関与は、理論的にも納得できる。残るは、喫煙によって起こされる虚血・低酸素環境下での、滑膜、免疫系の解析だと思われる^(27,33)。

5. 結 語

喫煙は自己抗体産生機序に関与し、RA発症の大きな環境リスク因子だと思われる。発症後の病状の進展、予後への影響は、まだ、明確な結論を出すに足る研究が乏しい。

【引用文献】

- 1) 後藤眞、赤星透 関節リウマチ ハリソン内科学 第4版 福井次矢、黒川清 監修 MEDSi(東京) 2367-2378, 2013
- 2) 後藤眞、赤星透 関節リウマチ ハリソン内科学 第3版 福井次矢、黒川清 監修 MEDSi(東京) 2152-2162, 2009

- 3) 後藤眞編 リウマチ・膠原病診療実践マニュアル 第2版 文光堂(東京) 2004.
- 4) 後藤眞 新しいリウマチ治療 ブルーバックス 講談社(東京) 2004.
- 5) T. Neogi, D. Aletaha, AJ. Silman, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. Phase 2 Methodological Report. *Arthritis Rheum.* 62:2582-2591, 2010
- 6) MP. Vessey, L. Villsrd-Mackintosh, D. Yeates. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 35:457-64, 1987.
- 7) M. Heliovaara, K. Aho, A. Aromaa, et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 20:1830-5, 1993.
- 8) DL. Matthey, PT. Dawes, S. Clarke, et al. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 47:403-407, 2002.
- 9) LA. Criswell, LA. Linda, JR. Cerhan, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: Results from the Iowa women's health study. *Am J Med* 112:465-471, 2002.
- 10) P. Stolt, C. Bengtsson, B. Nordmark, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 62:835-841, 2003.
- 11) D. Hutchinson, L. Shepstone, R. Moots, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis(RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 60:223-227, 2001.
- 12) EW. Karlson, IM. Lee, NR. Cook, ET AL. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 42:910-927, 1999.
- 13) DD. Giuseppe, N. Orsini, L. Alfredsson, et al. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther* 15:R56, 2013.
- 14) AJ. Silman, J. Newman, AJ. MacGregor. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 39:732-735, 1996.
- 15) D/ Hutchinson, MP. Lynch, RJ. Moots, et al. The influence of current cigarette smoking on the age of onset of rheumatoid arthritis(RA) in individuals with sporadic and familial RA. *Rhumatol.* 40:1068-1069, 2001.
- 16) F. Wolfe. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 27:630-637, 2000.
- 17) B. Masdottir, T. Jonsson, V. Manfreosdottir, et al. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 39:1202-1205, 2000.
- 18) L. Klareskog, L. Padyukov, J. Ronnelid, et al. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 18:650-655, 2006.
- 19) S P. Linn-Rasker, A H M. van der Helm-van Mil, F A. van Gaalen, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 65:366-371, 2006.
- 20) FA. van Gaalen, SP. Linn-Rasker, WJ. van Venrooij, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 50:709-715, 2004.
- 21) BJ. Harrison. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 14:93-97, 2002.
- 22) V. Vesperini, C. Lukas, B. Fautrel, et al. Tobacco exposure reduces radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Care Res DOI* 10.1002/acr.22057.
- 23) SY. Bang, HS. Lee, KW. Lee, et al. Interaction of HLA-DRB1 *09:01 and *04:05 with smoking suggests distinctive mechanisms of rheumatoid arthritis susceptibility beyond the shared epitope. *J Rheumatol* 2013 May 1. [Epub ahead of print]
- 24) KT. Khaw, S. Tazuke, E. Barrett-Connor. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Eng J Med* 318:1705-1709, 1988.

- 25) AT. Masi, JC. Aldag, RT. Chatterton. Sex hormones and risks of rheumatoid arthritis and developmental or environmental influences. *Ann NY Acad Sci* 1069:223-235, 2006.
- 26) DA. Hughes, PL. Haslam, PJ. Townsend, et al. Numerical and functional alterations in circulatory lymphocytes in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 61:459-466, 1985.
- 27) M. Kazantseva, J. Highton, LK. Stanp, et al. Dendritic cells provide a potential link between smoking and inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 14:R208, 2012.
- 28) B. Muz, MN. Khan, S. Kiriakids, et al. The role of hypoxia and HIF-dependent signaling events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 11:201, 2009.
- 29) CT. Ng, M. Biniacka, A. Kennedy, et al. Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo. *Ann Rheum Dis* 69:1389-1395, 2010.
- 30) M. Biniacka, E. Fox, W. Gao, et al. Hypoxia induces mitochondrial mutagenesis and dysfunction in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 63:2172-2182, 2011.
- 31) S. Konishi, S. Kiriakids, EM. Paleolog. Hypoxia—a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 8:153-162, 2012.
- 32) JA. Wagner, AM. Horvath, GM. Andrew, et al. Hypoxia, smoking history, and exercise. *Aviat Space Environ Med* 49:785-791, 1978.
- 33) F. Amersi, SK. Nelson, XD. Shen, et al. Bucillamine, a thiol antioxidant, prevents transplantation-associated reperfusion injury. *Proc Nat Acad Sci USA* 99:8915-8920, 2002.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease, primarily affecting multiple joints of unidentified pathophysiology. Cigarette smoking promotes the onset of many diseases including cancer, diabetes, lung diseases, cataract, and cardio-vascular diseases. Recent epidemiological studies have suggested the significant linkage of the onset of RA and cigarette smoking through immunological imbalance. Cigarette smoking is the major environmental risk factor for RA.

【著者略歴】

後藤 眞 昭和 22年名古屋生
 昭和48年 9月 東京大学医学部医学科卒業
 昭和51年 1月 東京大学医学部内科・物理療法学科医員
 昭和56年 2月 カリフォルニア大学サンジエゴ校リウマチ科研究員
 昭和62年 9月 都立大塚病院リウマチ膠原病科医長
 平成15年 4月 リウマチ座談ニュース編集長
 平成16年 1月 桐蔭横浜大学医用工学部臨床工学科教授
 平成24年 4月 東京女子医大東医療センター整形外科・リウマチ科客員教授
 平成25年 4月 練馬光が丘病院リウマチ内科顧問

資 格

昭和48年11月 医師免許
 昭和55年 3月 東京大学医学博士(内科学)
 昭和63年10月 日本内科学会認定医
 平成 8年 3月 リウマチ学会専門医・指導医・評議員
 平成10年 4月 老年病学会専門医・指導医・評議員
 平成20年 4月 抗加齢学会評議員

受賞歴

昭和56年 1月 日本リウマチ学会フェロシップ賞受賞
 昭和58年 2月 アメリカリウマチ学会研究員賞受賞
 平成 1年 3月 関節疾患基礎研究賞受賞
 平成 1年 5月 日本リウマチ学会賞受賞
 平成13年 5月 ノバルチス・リウマチ賞受賞

著 書

免疫学の挑戦 HB J出版、東京、1985 ボディ・ディフェンス 東京図書、東京、1988
 偏頭痛百科 晶文社、東京、1990 リウマチ膠原病診療実践マニュアル 文光堂、東京、1995、2004
 ステップアップリウマチ膠原病診療 文光堂、東京、2000 痛快!不老学 集英社、東京、2000
 120歳まで生きられる(韓国語) 東方出版、ソウル、2002 新しいリウマチ治療 講談社ブルーバックス 2004
 老化は治せる 集英社新書、2013