日腎会誌 2006；**48**(4)：345-353.

原　著

高齢発症ループス腎炎の臨床学的検討

岩津好隆*　本間寿美子　簑田清次**　浅野　泰*
草野英二

Clinical characteristics of patients with elder-onset lupus nephritis

Yoshitaka IWAZU*, Sumiko HONMA, Seiji MINOTA**,
Yasushi ASANO*, and Eiji KUSANO

*Division of Nephrology, **Division of Rheumatology and Clinical Immunology,
Department of Medicine, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

要　旨

高齢発症全身性エリテマトーデスに関する報告は多くなされているが，高齢発症ループス腎炎に関する報告はほとんどなされていない。今回われわれは，高齢発症ループス腎炎患者(高齢発症群)の臨床的特徴や予後について明らかにするために，若年発症ループス腎炎患者(若年発症群)と比較・検討した。自治医科大学腎臓内科にて診断し得たループス腎炎患者37例を対象とし，その37例の臨床検査所見を比較・検討した。高齢発症群ではループス腎炎のWHOの形態学的分類II型が多く，若年発症群ではV型が多かった。ネフローゼ症候群，腎不全，IV型の占める割合は高齢発症群と若年発症群では差がなく，免疫療法の使用にも差を認めなかった。ステロイドパルス療法やアフェレーシス療法またはそれらを組み合わせ強力に免疫抑制療法を施行した群においては，高齢発症群では若年発症群と比較し死亡率が高かった。一般的に，高齢発症全身性エリテマトーデスでは重症度は低く，年齢とともに重症度は低下するが，本研究の結果からは，高齢発症ループス腎炎はループス腎炎のなかで必ずしも予後が良好とは限らず，また，強力な免疫抑制療法は死亡率を高める可能性があることが示唆された。

There have been numerous studies on elder-onset systemic lupus erythematosus, but few on elder-onset lupus nephritis. Many studies have shown that the severity of systemic lupus erythematosus declines with the advance of age. We retrospectively studied the clinical characteristics and prognosis of a Japanese lupus nephritis population to review the behavior of 12 elder-onset patients whose onset of disease, defined as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus, occurred after the age of 50 years. Data on the clinical features and laboratory findings of 37 patients with lupus nephritis were collected. Elder-onset patients tended to have a decreased incidence of class V histology and an increased incidence of class II histology compared with younger-onset patients. The incidences of nephrotic syndrome, renal failure and class IV histology as well as the requirements of immunosuppressive therapies were similar in the two groups. In the intensive therapy(IV methylprednisolone, plasmapheresis and their combination)group, elder-onset patients had a higher mortality rate. In this study, elder-onset lupus nephritis patients did not belong to a benign subgroup of the lupus nephritis population, and it was found that intensive therapy of elder-onset patients potentially increased the risk of death.

Jpn J Nephrol 2006；48：345-353.

Key words：elder-onset, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, renal manifestations, clinical analysis

* 自治医科大学腎臓内科，** 同 アレルギーリウマチ科

(平成18年1月6日受理)

はじめに

全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus（SLE）は典型的には 15 歳から 40 歳の妊娠可能な女性に好発するため，性ホルモンの病因への関与が考慮され，閉経期の 50 歳前後が高齢発症 SLE の基準年齢とされている。そのため高齢発症 SLE の基準年齢は 50 歳[1~17]，55 歳[18]，60 歳[19,20] と様々であるが，50 歳以上を高齢発症とした報告が多い。高齢発症 SLE は SLE の 10％程度を占めるとされ[1,15,21]，本邦では 45 歳以上を高齢発症とした報告[22] を含めると 3.7～8.1％[1,4,22] である。急速に高齢化社会を迎えつつある現在，高齢発症の SLE の報告が増加しているが，一般診療においてもこれらの症例に遭遇する機会が増加することが予想される。高齢発症 SLE に関しては多くの報告がなされているが[1~22,25]，高齢発症のループス腎炎についてはあまり検討されていない[4,10,14]。したがって今回われわれは，高齢発症ループス腎炎の臨床的特徴や予後について明らかにするために，若年発症例と比較検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1985 年 9 月から 2004 年 9 月までの期間で，自治医科大学腎臓内科にて診断し得たループス腎炎 37 例を対象とした。SLE の診断はアメリカリウマチ協会の診断基準[23] に基づいて行い，年齢により 2 群に分け，50 歳以上で発症したループス腎炎の症例を高齢発症ループス腎炎（以下，高齢発症群），50 歳未満を若年発症ループス腎炎（以下，若年発症群）と定義した。

診断した時点での SLE の腎外症状，Sjögren 症候群の合併の有無，ネフローゼ症候群や高血圧の有無に加え，次の検査所見を比較・検討した。検査所見として，血算，尿沈渣，1 日尿蛋白排泄量，血清クレアチニン（Cr），クレアチニンクリアランス（Ccr），抗 ds-DNA 抗体，C3，C4，補体価（CH50）を取り上げた。ヘモグロビン＜10 g/d*l*，Ccr＜80 m*l*/m²/min，男性では Cr＞1.02 mg/d*l*，女性では Cr＞0.9 mg/d*l* を異常とし，C3 は 86 mg/d*l* 以下，C4 は 17 mg/d*l* 以下を異常とした。抗 ds-DNA 抗体は 7.4 IU/m*l* 以上を陽性とした。

ループス腎炎の臨床診断には活動性尿所見（＞10 赤血球/毎視野，細胞性円柱）や蛋白尿（0.5 g/日以上）の存在，または Cr 値の異常を必要とした。腎生検は適時施行したが，Cr 値の異常や血液透析導入後などのため施行できなかった症例が 9 例（高齢発症群 3 例，若年発症群 6 例）存在した。組織分類は，光顕所見を WHO のループス腎炎の形態学的分類（1995 年）[24] に従って行った。

また，高齢発症群と若年発症群の 2 群間で病理所見，治療や予後についても比較・検討した。ループス腎炎の予後または生命予後についての検討に際しては，透析療法が必要となった末期腎不全例，死亡例に分け，高齢発症群と若年発症群の間でそれぞれについて比較•検討した。ただし，腎予後の比較で若年発症群において透析療法導入後に SLE と診断された 3 例は除外した。さらに通常のステロイド療法以外に，経口または静注の免疫抑制剤を使用した群，ステロイドパルス療法（i. v. methylprednisolone：メチルプレドニゾロン 500～1,000 mg/日×3 日間点滴静注）を施行した群，アフェレーシス療法を施行した群，さらにステロイドパルス療法に加えアフェレーシス療法を施行またはアフェレーシス療法およびエンドキサンパルス療法（i. v. cyclophosphamide：シクロフォスファミド 200～1,000 mg/回，月に 1 回，計 1～3 回点滴静注）を施行した群（以下，Combination 群）について，高齢発症群と若年発症群間で腎予後や生命予後について比較・検討した。

統計処理にはコンピュータ統計ソフトウエア“StatView”を用いた。各群の比較は χ^2 検定を用いて行い，症例数が少ないため Fisher 直接検定法を使用した。生存分析は Kaplan-Meier 法にて解析し，log-rank test にて有意差を検定した。危険率 0.05 以下（$p<0.05$）を有意とした。

結　果

1．性　別（Table 1）

高齢発症群（平均年齢 63.2±8.5 歳）の男女比は 1：2 であり，若年発症群（平均年齢 34.9±9.8 歳）の 1：2.1 と有意差は認めなかった。

2．臨床所見（Table 1）

腎症状に関しては，高齢発症群ではネフローゼ症候群を呈した症例は 12 例中 8 例（66.7％），一方，若年発症群では 25 例中 17 例（68％）で両群間には有意差はなかった。腎不全は高齢発症群では 12 例中 9 例（75％），若年発症群では 25 例中 14 例（56％）であり，有意差は認めなかった。

腎外症状に関しては高齢発症群において関節炎の合併（$p=0.084$）や抗 Sm 抗体陽性例（$p=0.074$）が少ない傾向にあり，逆に Sjögren 症候群の合併は多い傾向が認められた（$p=0.091$）が，統計学的には有意ではなかった。その他の

Table 1. Clinical characteristics in 37 patients with lupus nephritis

	Elder group(n=12)		Younger group(n=25)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Sex						
Male	4	33	8	32	0.01	NS
Female	8	67	17	68		
Age, years						
＜65	6	50	—	—	—	
≧65	6	50	—	—	—	
Extrarenal manifestations						
Arthritis/arthralgia	2	17	12	48	3.4	NS
Fever	9	75	13	52	1.8	NS
Hematological disorders	9	75	22	88	1.0	NS
Malar rash	2	17	6	24	0.3	NS
Cutaneous	1	8	5	20	0.8	NS
Photosensitivity	2	17	8	32	1.0	NS
Neurological disorders	0	0	2	8	1.0	NS
Serotitis	8	67	13	52	0.7	NS
Oral ulcerations	0	0	3	12	1.6	NS
Sjögren syndrome	3	25	1	4	3.7	NS
Alveolar hemorrhage	2	17	1	4	1.7	NS
Laboratory data						
ANA positivity	11	92	25	100	2.1	NS
Anti-ds-DNA positivity	9	75	17	81	0.2	NS
Anti-Sm positivity	0	0	*6	26	3.8	NS
Low C 3	10	83	23	92	0.6	NS
Low C 4	8	67	16	64	0.03	NS
Low CH 50	7	58	16	64	0.1	NS
Renal manifestations						
Hematuria	8	67	21	84	0.3	NS
Proteinuria	12	100	25	100	—	NS
Nephrotic syndrome	8	67	17	68	—	NS
Renal failure	9	75	14	56	1.2	NS
Hypertension	9	75	15	60	0.8	NS

*：n=23

Table 2. Initial symptom at onset

	Elder group (n=12)	Younger group (n=25)
Edema	7	15
Chance proteinuria	2	3
Fever	2	3
Arthralgia	1	3
Eruption	1	4
Chance leukopenia	0	1

Table 3. LN class(WHO 1995 classification)

WHO classes	Elder group(n=9)		Younger group(n=19)		χ^2	p
	n	%	n	%		
I	0	0	1	5	0.5	NS
II	3	33	0	0	7.1	0.03
III	0	0	2	11	1.0	NS
IV	5	56	5	26	2.3	NS
V	1	11	11	58	5.5	0.04

腎外所見および腎症状も両群間に有意差は認めなかった。

3．初発症状(Table 2)

両群において浮腫や蛋白尿などの腎症状が多く，合わせてそれぞれ75％，72％を占めたが両群間では有意差を認めなかった。

4．組織学的検討(Table 3)

高齢発症群では若年発症群と比較しII型が多く(p＜0.05)，若年発症群では高齢発症群と比較しV型が多かった(p＜0.05)。IV型に関しては両群間で有意差を認めなかった。

5．治　療(Table 4)

両群において治療内容に有意差を認めなかった。ステロイド治療は全例で行い，エンドキサンパルス療法を行った症例は全例ステロイドパルス療法およびアフェレーシス療法も併用した。

6．予　後(Table 5, Fig. 1, 2)

平均観察期間は生命予後については高齢発症群で41.0±44.1カ月，若年発症群で66.0±55.6カ月であり，腎予後については高齢発症群で30.7±43.8カ月，若年発症群で61.2±53.7カ月であった。死亡例が高齢発症群で3例(25％)，若年発症群で2例(8％)であり，末期腎不全が高齢発症群で6例(50％)，若年発症群で6例(24％)であった。統計学的には高齢発症群で末期腎不全例が有意に多かった(p＜0.05)が，死亡例については両群で有意差を認めなかった(Fig. 1)。ステロイドパルス療法を施行した群(高齢発症群で6例，若年発症群で16例)，アフェレーシス療法を施行した群(高齢発症群で5例，若年発症群で11例)とCombination群(高齢発症群で4例，若年発症群で11例)での死亡例は，それぞれ高齢発症群で3例(50％)，3例(60％)と3例(75％)，若年発症群で1例(6％)，1例(9％)と1例(9％)，末期腎不全例はそれぞれ高齢発症群で4

Table 4. Cumulative immunosuppression usage in 37 patients with lupus nephritis

	Elder group (n=12)		Younger group (n=25)		p
	n	%	n	%	
Low to medium-dose steroids	4	33	3	12	NS
High-dose steroids	8	67	22	88	NS
IV methylprednisolon	6	50	16	64	NS
Immunosuppressive agents	3	25	12	48	NS
IV cyclophosphamide	1	8	3	12	NS
Cyclophosphamide	1	8	0	0	NS
Cyclosporin A	0	0	3	12	NS
Azathioprine	0	0	2	8	NS
Mizoribine	1	8	4	16	NS
Plasmapheresis	5	42	11	44	NS
Combination	4	33	11	44	NS

Low to medium-dose steroids：＜40 mg prednisolone in initial dose
High-dose steroids：≧40 mg prednisolone in initial dose
Combination：IV methylprednisolone plus plasmapheresis or
IV methylprednisolone plus plasmapheresis plus IV cyclophosphamide

Table 5. Treatment modalities according to the WHO classes and final clinical status

	Prednisolone				Immunosuppressive agents				IV methylprednisolone				Apheresis				Combination			
	Elder (n=12)		Younger (n=25)		Elder (n=3)		Younger (n=12)		Elder (n=6)		Younger (n=16)		Elder (n=5)		Younger (n=11)		Elder (n=4)		Younger (n=11)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
WHO classes																				
Class I	0	0	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Class II	3	25	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	2	40	0	0	1	25	0	0
Class III	0	0	2	8	0	0	0	0	0	0	2	13	0	0	2	18	0	0	2	18
Class IV	5	42	5	20	1	33	4	33	3	50	4	25	1	20	2	18	1	25	2	18
Class V	1	8	10	40	1	33	6	50	0	0	7	44	0	0	4	36	0	0	4	36
unknown	3	25	6	24	1	33	2	17	2	33	3	19	2	40	3	27	2	50	3	27
Final clinical status																				
Renal remission	3	25	14	56	1	33	5	42	1	17	10	63	0	0	8	73	0	0	8	73
Clinically active renal disease	2	17	5	20	0	0	5	42	1	17	3	19	0	0	1	9	0	0	1	9
Adverse outcome																				
ESRD	6	50	6	24	1	33	2	17	4	67	3	19	4	80	2	18	3	75	2	18
Death	3	25	2	8	1	33	1	8	3	50	1	6	3	60	1	9	3	75	1	9

* ESRD：end-stage renal disease

例(67％)，4例(80％)と3例(75％)，若年発症群で3例(19％)，2例(18％)と2例(18％)であり，3群とも高齢発症群で有意に死亡例および末期腎不全例が多かった(p＜0.05，Fig. 2)。免疫抑制剤を使用した群(高齢発症群で3例，若年発症群で12例)では生命予後，腎予後ともに両群で有意差を認めなかった。

死亡例は両群とも全例，感染症によるものだった。

考　察

高齢発症SLEでは初発時に腎症状を認める割合は0～22％[5,7~9,15,16]とばらついているが，大部分の報告は5％以下[7~19,15]であり，平均すると5.1％[5,7~9,15,16]である。一方，若年発症SLEでは14％[5,7~9,16]と多い。さらに観察期間を含めると高齢発症SLEで腎症状出現の割合は4～61％，平均27.1％[3~19,25]であるが，若年発症SLEでは

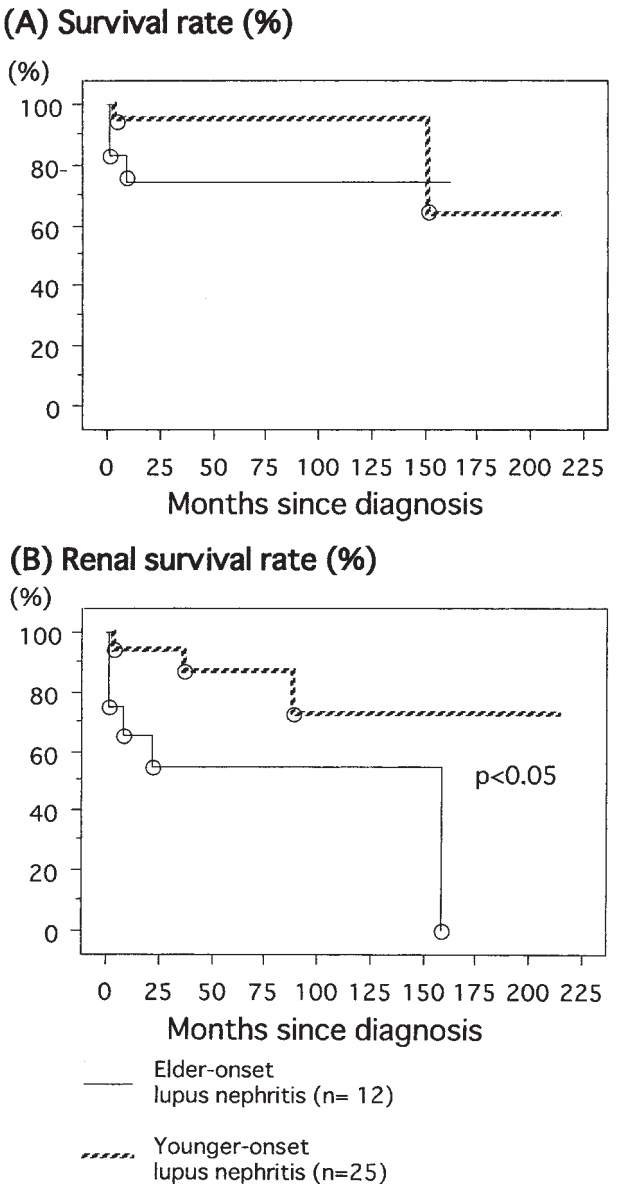

Fig. 1.　Estimated survival (A) and renal survival rates (B) of patients with elder-onset lupus nephritis and younger-onset lupus nephritis

平均40％[3~14,16,18,19]である。高齢発症SLEでは若年発症SLEと比較すると腎症状を認める割合は少ないとする報告[7~9,12,14,16]や両群間で差がないとする報告[3,5,6,10,11,13,18,19]もあるが，近年これらを集計したBoddaertら[14]の報告では，高齢発症SLEでは若年発症SLEと比較し腎症状を認める割合は少ないと結論している。そのためか，腎症状について生検所見を含め詳細に検討した報告は少なく[8,10,14]，高齢発症ループス腎炎の臨床的特徴や予後について明らかにするため，自験例を用いて高齢発症ループス腎炎と若年発症ループス腎炎を比較・検討した。

高齢発症SLEは男性例の割合が増加しているとする報告[2~4,7~9,11,14,16]がほとんどであるが，一方で発症年齢と男女比との間には関連がないとする報告[17,19]もある。Boddaertら[14]のまとめでは，高齢発症SLEでは男女比が1：4.4なのに対し，若年発症SLEでは1：10.6であり，高齢発症SLEでは男性例の比率が高くなるとしている。これは女性ホルモン，ことにエストロゲンの影響が加齢とともにSLEの病態に影響が薄くなり，高齢者では女性の発症が少なくなるためと考えられている。エストロゲンには強い免疫調整作用があり[26]，ホルモン補充療法などでエストロゲンを投与するとSLEの発症率が増加すると報告されている[27]。しかし，われわれの検討では高齢発症群の男女比が1：2であり，若年発症群は1：2.1と差を認めなかった。ただ，1985年Yokohariら[28]により報告された日本人SLE患者285例の結果(男女比1：16)と比較すると明らかに男性例が多い。この理由としては，SLEを積極的に疑われない症例や非典型的なSLEの症例が当科に集積した可能性や，ループス腎炎では男性例が多い[29]ことなどが考えられる。

初発症状に関しては，過去の報告では若年発症SLE[5,6]では7.8％に腎症状に関連した症状を認めたのに対し，腎症状を初発症状とする高齢発症SLEは非常に稀であると考えられてきた[5,6,18,19]。しかし，本検討では75％に腎症状を初発症状として認めており，これまでの報告と著しく異なっているのが特徴である。

腎症状の割合はこれまで年齢とともに減少し重症度も低下するとされ[16]，ネフローゼ症候群や腎不全例などの重症の腎障害は少ないと考えられている[4,13,14,17,22]。しかしMakら[10]は，若年発症SLEと高齢発症SLEではネフローゼ症候群を認める頻度は変わらず，腎機能低下例は高齢発症SLEのほうが多いと報告している。われわれの検討でも，高齢発症群でネフローゼ症候群を8例(66.7％)，腎不全を9例(75％)に認めており，若年発症群と差がなく高頻度に重症の腎障害を認めた。これまでの報告をまとめると，ネフローゼ症候群は高齢発症SLE[4,10,14,17,25]が7.1％(126例中9例)と若年発症SLE[10,13,14]の22％(704例中157例)と比べると少なかったが，腎機能低下例を含む慢性腎不全例は高齢発症SLE[10,13,14,20]で17％(94例中16例)，若年発症SLE[10,13,14]で15％(316例中48例)と両群に差は認めなかった。さらに本検討のように腎症状を認める例のみにしぼると，ネフローゼ症候群は高齢発症SLE[10,14,17,25]で27％(51例中14例)，若年発症SLE[10,13,14]で45％(127例中57例)と両群の差が少なくなり，腎機能低下を含む慢性腎不

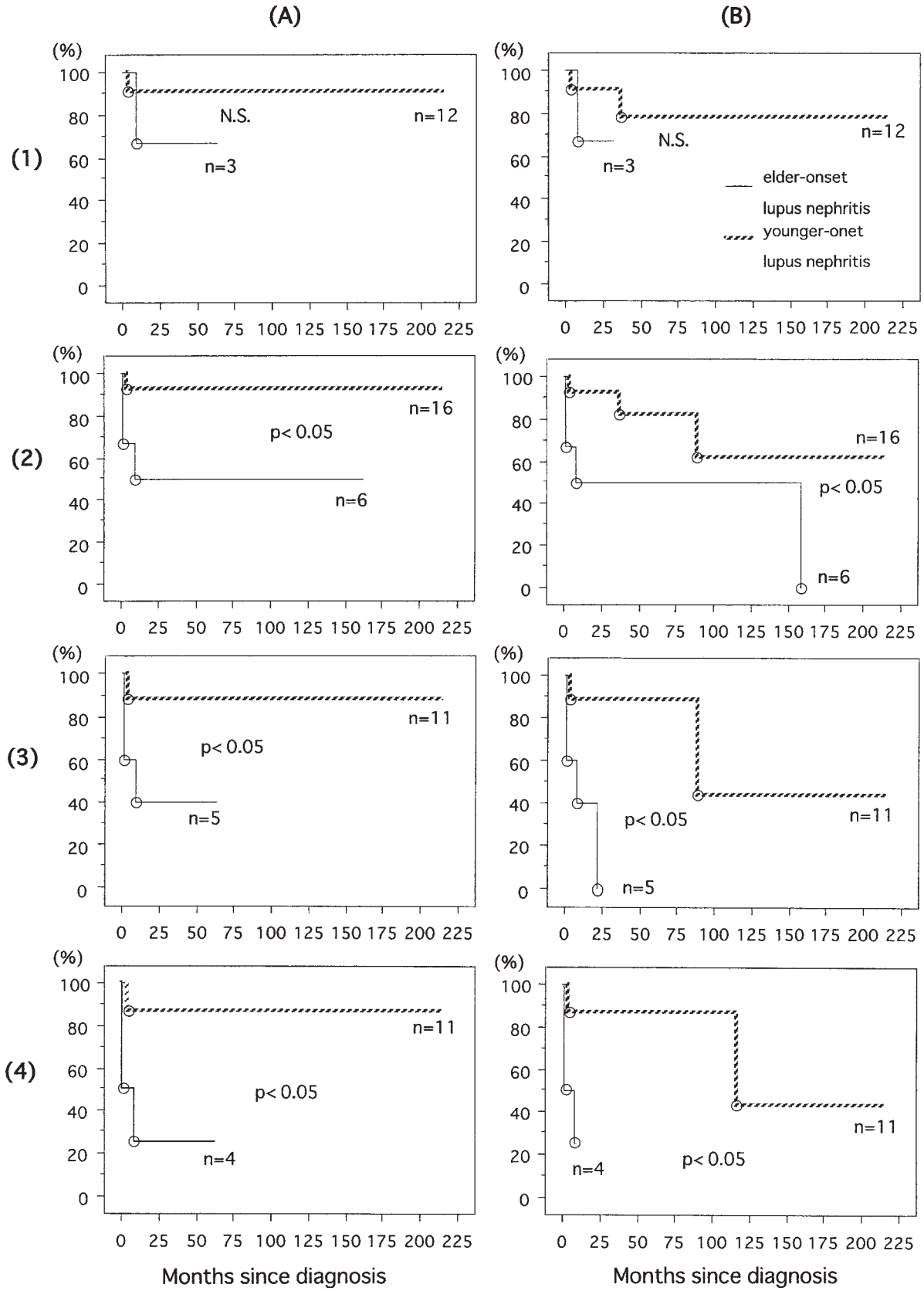

Fig. 2. Estimated survival(A) and renal survival rates(B) of patients with elder-onset lupus nephritis and younger-onset lupus nephritis treated with immunosuppressive agents(1), iv methylprednisolone(2), apheresis(3) and combination(4).

Combination : iv methylprednisolone plus plasmapheresis or iv methylprednisolone plus plasmapheresis plus iv cyclophosphamide

全例は高齢発症 SLE　56％(45 例中 25 例)，若年発症 SLE 33％(187 例中 62 例)と高齢発症 SLE のほうが多かった。つまり，高齢発症ループス腎炎は頻度に関しては若年発症ループス腎炎と比べると少ないが，重症例の割合は若年発症群とほぼ同様と考えられる。

高齢発症ループス腎炎の組織学的検討に関する報告は少なく[4,8,10,14,20,25]，以前われわれは，高齢発症群のループス腎炎の検討で，WHO 分類のなかでⅣ型が 5 例と最も多く，次いでⅡ型 3 例，Ⅴ型 1 例であったと報告した[30]。本検討では高齢発症群でⅡ型の頻度が高く，Ⅴ型の頻度が低いという結果だった(Table 3)。Ⅱ型が高齢発症群で多いことは高齢発症群では軽症例が多いという過去の報告と合致する[4,13,14,17,22]。Ⅳ型については高齢発症群では若年発症群と比較すると少ないと報告されている[8,14]が，われわれの検討では両群において差を認めず，高齢発症群においても活動性の高い重症ループス腎炎を認めた。Ⅳ型＋Ⅴ型では若年発症群と高齢発症群では差は認めなかったとの報告もある[10]が，腎臓内科という特殊な状況下での検討のため重症の腎障害を伴った例のみが集積した可能性は否定できない。Ⅴ型が高齢発症群において少ないことに関しては，高齢発症群と若年発症群で差はないとする報告[14]と合致しない。高齢発症群では本報告も含めいずれの報告も少数例での検討であり，腎組織型の比較については今後更なる検討が必要と考えられる。

高齢発症 SLE における腎外症状は，蝶形紅斑，日光過敏に加え脱毛，紫斑/皮膚血管炎，レイノー現象，精神神経症状，リンパ節腫脹が少なく，肺病変や漿膜炎が多いとされている[14]。また高齢発症 SLE の検査所見に関しては，抗 RNP 抗体陽性例，抗 Sm 抗体陽性例や CH50 低下例が少なく，リウマチ因子陽性例が多いと報告されている[14]。その他，Sjögren 症候群の合併が高齢発症 SLE に多いとの報告が多く[5,12,14,15,19,20]，近年，Sjögren 症候群を合併した SLE は非合併例と比べると高齢で，ループス腎炎の合併が少ないと報告されている[31]。われわれの検討ではいずれの所見も両群間に有意差を認めなかったが(Table 1)，過去の報告のように高齢発症 SLE において関節炎の合併，抗 Sm 抗体陽性例は少ない傾向にあり，Sjögren 症候群の合併が多い傾向を認めた。高齢発症ループス腎炎の症例のみを集めて臨床症状を若年発症ループス腎炎と比較した報告はないが，われわれの検討では高齢発症 SLE と同様な傾向を示した。

予後に関しては従来から感染死が多いとされており[4,9,17]，同様の結果が得られた。最近，ループス腎炎を含む腎疾患において，ステロイド治療中の感染症の発症予測に，年齢が 52.9 歳以上，免疫抑制剤の使用や治療開始前の Karnofsky's performance score 77.4 以下，および末梢血リンパ球数 1,250/μl 以下が役立つと報告された[32]。さらにステロイド治療中の SLE においては末梢血リンパ球数低下がカリニ肺炎の発症の危険因子であり[33]，ANCA 関連腎炎においてであるが，治療中の CD4 リンパ球の減少が死亡率と関連しており[34]，高齢発症ループス腎炎などのハイリスク群でも末梢血リンパ球のモニタリングが重要であると考えられる。われわれの検討では，免疫抑制剤の使用の有無では生命予後に影響は認められなかったが，ステロイド治療に加えて，ステロイドパルス療法やアフェレーシス療法またはそれらを組み合わせた治療を行うと，腎予後は改善せず生命予後も悪化させるため，これらの治療つまり積極的治療を併用する際には注意が必要である。エンドキサンパルス療法に関しては少数例であり単独では評価できなかったが，Combination 群では死亡の危険が高くその投与についても慎重を要する。高齢発症 SLE は緩徐に発症し比較的少量のステロイドでコントロール可能であると報告されてきたが[17]，本検討のように高齢発症群においても重症例(Combination 群)も存在し，またこのような重症例に対し積極的治療を行っても，若年発症群と比較すると有意に生存率は低く，腎予後も不良である。しかも，死亡例の 3 例中 2 例は 1 カ月以内に死亡しており(残り 1 例も 9 カ月後に死亡)，治療により予後を悪化させたと考えられる。したがって，これら重症の高齢発症ループス腎炎をいかに治療していくかは今後の課題と考えられる。

ま と め

高齢発症 SLE では腎症状を初発とする場合が多く，高齢者でもループス腎炎の可能性を鑑別診断に加える必要がある。

高齢発症ループス腎炎には若年発症同様に重症例が存在し，強力な免疫抑制療法が必要な場合が少なくない。予後に関しては，感染死のリスクが高く，免疫抑制療法に更なる検討が必要である。

文　献

1. 山村昌弘，槙野博史．高齢発症 SLE．医学のあゆみ 1999；191：1015-1018.
2. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Ras-

mussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Podenphant J, Halberg P. A multicenter study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestation and analyses of clinical subsets. Clin Rheumatol 1998；17：468-477.
3. Costallat LTL, Coimbra AMV. Systemic lupus erythematosus：clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. Clin Exp Rheumatol 1994；12：603-607.
4. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y, Matsumoto T, Hirose S. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. J Rheumatol 1987；14：497-501.
5. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. The effect of age on clinical and serological manifestations in unselected patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1987；17：505-509.
6. Domenech I, Aydintug O, Cervera R, et al. Systemic lupus erythematosus in 50 year olds. Postgrad Med J 68：440-444, 1992.
7. Font J, Pallares L, Cervera R, Khamashta M, Jedryka-Goral A, Vianna JL, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus in the elderly：clinical and immunological characteristics. Ann Rheum Dis 1998；50：437-440.
8. Ho CTK, Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. Ann Rheum Dis 1998；57：437-440.
9. Koh ET, Boey ML. Late onset lupus：clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. J Rheumatol 1994；21：1463-1467.
10. Mak SK, Lam EKM, Wong AKM. Clinical profile of patients with late-onset SLE：not a benign subgroup. Lupus 1998；7：23-28.
11. Pu SJ, Luo SF, Wu YJJ, Cheng HS, Ho HH. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. Lupus 2000；9：96-100.
12. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, Stevens MB. Systemic lupus erythematosus：A review of clinico-laboratory features and immunogenetic makers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. Medicine 1985；64：285-295.
13. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical feature of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982；25：55-60.
14. Baddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus：a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. Medicine 2004；83(6)：348-359.
15. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug O, Jrdryka-Góral A, Ramón E, Galeazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Houssiau F, Ingelmo M, Hughes GRV, the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus：clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Medicine 1993；72：113-124.
16. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, Brunner CM, O'Brien WM, Davis JS 4th, Winfield JB. Age influences the clinical and serological expression of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1981；24：1230-1235.
17. Baker SB, Rovira JR, Campion EW, Mills JA. Late onset systemic lupus erythematosus. Am J Med 1979；66：727-732.
18. Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly：clinical and serological characteristics. J Rheumatol 1984；11：175-181.
19. Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly. J Rheumatol 1987；14(Suppl 13)：182-187.
20. Foad BSI, Sheon RP, Kirsner AB, Ohio T. Systemic lupus erythematosus in the elderly. Arch Intern Med 1972；130：743-746.
21. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1989；32：1226-1232.
22. 柏崎禎夫，吉井昭夫，三ツ木紀人，岡田　純，飯国彌生．加齢と SLE の病像．臨床免疫 1983；15(3)：207-214.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982；25：1271-1277.
24. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Renal Disease：Classification and Atlas of Glomerular Diseases, 2 ed, New York, Tokyo：Igaku-Shoin, 1995.
25. Gossat DM, Walls RS. Systemic lupus erythematosus in later life. Med J Aust 1982；1：297-299.
26. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999；42：328-337.
27. Sanchez-Guerrero J, Liang HM, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1995；122：430-433.
28. Yokohari R, Tsunematsu T. Application, to Japanese patients, of the 1982 American Rheumatism Association revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1985；28：693-698.
29. Huong DLH, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Blétry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC. Renal involvement in systemic lupus erythematosus—A study of 180 patients from a single center—. Medicine 1999；78：148-166.
30. 岩津好隆，本間寿美子，海野鉄男，有阪真由美，簑田清次，浅野　泰，草野英二．自治医科大学腎臓内科における高齢発症ループス腎炎症例の検討．自治医科大学医学部紀

要 2003；26：1-8.
31. Manoussis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome associated with systemic lupus erythematosus. Clinical and laboratory profiles and compassion with primary Sjögren syndrome. Arthritis Rheum 2004；50：882-891.
32. Sakuma Y, Katoh T, Owada K, Suzuki H, Sakurai K, Eiro M, Asahi K, Watanabe T. Initial functional status predicts infections during steroid therapy for renal diseases. Clinical Nephrol 2005；63：68-73.
33. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, Kondo H. Risk factor for *Pneumocystic carinii* pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1996；23；1186-1188.
34. Furuta T, Hotta O, Horigome I, Chiba S, Noshiro H, Miyazaki M, Satoh M, Honda S, Taguma T. Decreased CD4 lymphocyte count as a marker predicting high mortality rate in managing ANCA related rapidly progressive glomerulonephritis. Nephron 2002；91：601-605.