全身性エリテマトーデスにおける 免疫抑制薬の有効性に関する検討

佐藤 健比呂・小澤 哲夫・菊池 正俊
長尾 政之助・中野 正明・霜 鳥 孝*・荒川 正昭

Jpn. J. Clin. Immun., 12(3): 320~327, 1989.

A study of the efficacy of immunosuppressants on clinical course of systemic lupus erythematosus

Takehiro Sato, Tetsuo Ozawa, Masatoshi Kikuchi,
Masanosuke Nagao, Masaaki Nakano, Takashi Shimotori* and Masaaki Arakawa

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine

* *Department of Medicine, Niigata Rinko Sogo Hospital*

【Summary】

We attempted to evaluate the effect of immunosuppressants on the clinical course of systemic lupus erythematosus (SLE). The subject was 100 patients (10 males and 90 females), who could be followed up from the start of corticosteroid treatment and for more than 6 months after the start of the maintenance therapy (prednisolone 15 mg/day). They were divided into two groups: the one treated with corticosteroid alone (group S) and the other treated with corticosteroid and immunosuppressants for more than 12 weeks (group I).

Although the relapse and mortality rate were not significantly different between two groups in both initial and relapse treatment, the period from the start of maintenance therapy to the relapse was longer in group I than in group S in relapse treatment.

Occurrence of severe infection and malignancy was not significantly different between two groups. In 19 patients studied by serial renal biopsies, immunosuppressive treatment could not improve the histological changes and urine protein excretions.

In conclusion, immunosuppressants seems to be significantly effective on the course.

Key words : SLE,
immunosuppressants,
prognosis,
infection

【概 要】

全身性エリテマトーデス (SLE) における免疫抑制薬の有効性を明らかにするため、自験 SLE のうち初回治療から追跡できた 100 例を対象として、副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド) 単独群と免疫抑制薬併用群に分けて、その臨床経過を検討した。初回、再発治療とも、死亡、再発と免疫抑制薬併用の有無とは関連しなかった。しかし、再発治療を重症例で検討すると、次回再発までの期間が免疫抑制薬併用群で長かった。また、重篤な感染症の合併は、ステロイド単独群と免疫抑制薬併用群で差はなかった。なお、経時的腎生検の結果からは免疫抑制薬の有効性は証明できなかった。免疫抑制薬併用による死亡や再発の阻止効果は明らかではなかった。しかし、免疫抑制薬は重大な副作用も少なく、再発例では寛解期間を延長するため、頻回に再発する SLE には使用すべきであると考えられた。

I. 緒 言

近年、全身性エリテマトーデス (以下 SLE) の予後は著しく改善されてきている。その理由として、副腎皮質ステロイド薬 (以下ステロイド) が治療に導入され、急性炎症の鎮静が可能になったことが考えられる。しかし、ステロイドで急性炎症は鎮静されたものの、長期間寛解状態を維持することが困難な例が存在することも事実である。

このような例に対して、古くから、いわゆる免疫抑制薬が使用されている。しかし、SLE の治療における免疫抑制薬の意義については、いまだに一定の見解がない現状である。今回私たちは、SLE の予後に及ぼす免疫抑制薬の意義を解明するため、自験例を retrospective に検討して、若干の知見を得たので報告する。

II. 対象と方法

1. 対 象

初回治療から追跡でき、昭和 61 年 12 月の時点で予後の明らかな SLE 100 例を対象とした。その内訳は女性 90 例、男性 10 例で、発症時の平均年齢は 28 歳 (12~79 歳)、平均罹病期間は 118 ヶ月 (9~347 ヶ月) であった。対象は、全例が ARA の SLE 分類基準¹⁾ を 4 項目以上満たしていた。

2. 方 法

1) 初回治療と再発治療

対象の、ステロイドによる最初の治療を初回治療とし、経過中に再発してステロイドを増量した後の治療を再発治療とした。なお、数回再発した例に関しては、おのおのを 1 回の再発治療として検討した。

2) 症状の重症度

原病に基づくと考えられる初発ならびに再発症状を、諸家の重症度分類^{2,3)}を参考にして分類した。すなわち、

症状をスコアⅢ {重症: ネフローゼ症候群, 腎不全, 中枢神経系ループス, 出血症状を伴う血小板減少 ($5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下), 急性間質性肺炎, 肺高血圧症, 溶血性貧血, 心タンポナーデ}, スコアⅡ {中等症: 蛋白尿 (0.5 g/日 以上), 漿膜炎, 中等度血小板減少 ($10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下) 抗二重鎖 DNA 抗体高値, 低補体血症}, スコアⅠ {軽症: 発熱 (37.5°C 以上), 白血球・リンパ球減少, 関節症状, 皮膚症状, 口腔内潰瘍, レイノー現象} の 3 段階に分類し、最大スコアを重症度指数とした。また、FANA 陽性以外に上記症状を認めない場合はスコア 0 とした。なお、対象とした症状は、すべてスコアⅠ・Ⅱ・Ⅲに分類可能であった。

3) 使用ステロイド量

Prednisolone (以下 PSL) に換算し、初回ならびに再発治療開始時の 1 日量別に、スコア 3 (大量: PSL 60 mg/日 以上使用群), スコア 2 (中等量: PSL 40 mg/日 以上, 60 mg/日 未満使用群), スコア 1 (少量: PSL 40 mg/日 未満使用群) の 3 群に分類した。

死亡例の一部を除いて、全例 PSL 15 mg/日 になった時点で重症度指数がⅠスコア以上低下しないスコア 0 となったため、PSL 15 mg/日 以下をステロイド維持量とした。なお、便宜上、ステロイドを開始しないしは再発して増量した時点から維持量に達した時点までを治療期間とし、維持量に達した時点から次回再発のステロイド増量前までを寛解期間と定めた。

4) 免疫抑制薬

初回治療と再発治療に分けて、それぞれの治療においてステロイド単独で治療した例を S 単独群とし、ステロイドをあるていど減量した後、免疫抑制薬を併用した例を I 併用群とした。併用した免疫抑制薬は、cyclophosphamide (以下 CY) と azathioprine (以下 AZ) で、最低 12 週間使用されていた。なお、初発、再発治療とも、重症度指数が高く大量ステロイドを使用した群 (スコアⅢ・3) の再発例に関して、寛解期間の長さを S 単独群

と I 併用群で比較検討した。

5) 感 染 症

経過中にみられた細菌・真菌感染症およびかぜ症候群以外のウイルス感染症を対象とし、治療との関連を検討した。なお、感染症がみられた際には、全例、免疫抑制薬は中止されていた。

6) 腎組織の経時的変化

治療期間と寛解期間の両時点で、経時的に腎生検を行った 19 例の、尿蛋白と腎組織の変化を、S 単独群と I 併用群で比較検討した。

7) 有意差検定

χ^2 検定, Fisher の直接確率, Wilcoxon の順位和検定を用いた。

III. 結 果

全経過を通じてステロイド単独で治療した例が 63 例 (女性 56 例, 男性 7 例), いずれかの時期に免疫抑制薬

を併用した例が 37 例 (女性 34 例, 男性 3 例) であった。

1. 初回治療の検討

初回治療では、81 例が S 単独群、19 例が I 併用群であった。I 併用群では CY 使用 12 例, AZ 使用 2 例, CY・AZ 併用 5 例で、免疫抑制薬の平均使用期間は 36 週 (12~172 週), 平均使用量は CY 57 mg/日 (37.5~75 mg/日), AZ 57 mg/日 (50~100 mg/日), 併用開始の平均 PSL 量は 34 mg/日 (7.5~80 mg/日) であった。

1) 重症度指数と治療内容 (表 1)

重症度指数が高いほどステロイド使用量が多く、重症例に大量ステロイドが使用されていた。また、I 併用群は重症度指数の高い例と大量ステロイド使用例に多かった。すなわち、大量ステロイド治療を余儀なくされる重症例の経過中に免疫抑制薬が併用されていた。

2) 重症度指数・治療内容と予後 (表 2)

初回治療の結果、軽快が 41 例, 再発が 49 例, 死亡が

表 1 初回治療時の重症度指数と治療内容 (n=100)

		ステロイド			計
		1	2	3	
重症度指数	I	10	17	6	33
	II	8	11	13	32
	III	2	14	19	35
計		20	42	38	100

		S	I	計
		群	群	
重症度指数	I	30	3	33
	II	28	4	32
	III	23	12	35
計		81	19	100

		S	I	計
		群	群	
ステロイド	1	20	0	20
	2	38	4	42
	3	23	15	38
計		81	19	100

重症度指数が高いほど、大量ステロイドが使用されていた ($p<0.05$).

また、重症度指数が高いほど ($p<0.05$), 使用ステロイド量の多いほど ($p<0.01$), 免疫抑制薬が併用されていた。

表 2 初回治療時の重症度指数・治療内容と予後 (n=100)

	計	重症度指数			ステロイド			S	I
		I	II	III	1	2	3		
軽快	41	16	11	14	1	24	16	30	11
再発	49	17	20	12	18	13	18	42	7
死亡	10	0	1	9	1	5	4	9	1
計	100	33	32	35	20	42	38	81	19

死亡は重症度指数が高いほど多かった ($p<0.01$) が、使用ステロイド量とは関連しなかった。

再発は使用ステロイド量が少ないほど多かった ($p<0.01$) が、重症度指数とは関連しなかった。死亡、再発と免疫抑制薬併用の有無も関連がなかった。

10例であった。死亡は重症度指数が高いほど多かったが、使用ステロイド量とは関連しなかった。死亡例を除いた90例で検討した結果、再発は重症度指数と関連しなかったが、使用ステロイド量が少ないほど多かった。なお、死亡、再発とも免疫抑制薬併用の有無とは関連しなかった。

また、スコアⅢ・3の再発5例の平均寛解期間を検討した結果、S単独群（2例）33ヵ月、I併用群（3例）40ヵ月で、I併用群で長い傾向にあったが、有意差はなかった。なお、平均治療期間と平均寛解期間は関連しなかった。

2. 再発治療の検討

再発49例では、計107回の再発がみられ、再発例の平均再発回数は2.18回（1～8回）であった。なお、いずれの再発も免疫抑制薬併用期間中にはなかった。計107回の再発のうち、再発治療における寛解期間が、昭和61年12月の時点で、6ヵ月以上経過していた88回の再発治療について検討した。

再発治療のうち、67回がS単独で、21回がI併用で治療されていた。I併用群ではCY使用12回、AZ使用6回、CY・AZ併用3回で、免疫抑制薬の平均使用期間は39週（12～175週）、平均使用量はCY 51 mg/日（25～75 mg/日）、AZ 56 mg/日（50～75 mg/日）、併用開始時の平均PSL量は33 mg/日（10～60 mg/日）であった。

1) 重症度指数と治療内容（表3）

初回治療と同様に、重症度指数が高いほどステロイド使用量が多かった。また、I併用群はスコアIに比べて、Ⅲに多かったが、使用ステロイド量とは関連しなかった。

2) 重症度指数・治療内容と予後（表4）

再発治療の結果、軽快が23例、再発が58回、死亡が7例であった。死亡と重症度指数、使用ステロイド量とは関連せず、死亡例を除いた検討でも、再発は重症度指数、使用ステロイド量と関連しなかった。なお、免疫抑制薬併用の有無と死亡、再発にも関連はなかった。

また、スコアⅢ・3の再発10回では、平均寛解期間はS単独群（7例）9ヵ月、I併用群（3例）32ヵ月で、

表3 再発治療時の重症度指数と治療内容（n=88）

		ステロイド			計
		1	2	3	
重症度指数	I	23	13	4	40
	II	5	9	1	15
	III	3	8	22	33
	計	31	30	27	88

		S	I	計
		群	群	
重症度指数	I	34	6	40
	II	12	3	15
	III	21	12	33
	計	67	21	88

		S	I	計
		群	群	
ステロイド	1	25	6	31
	2	25	5	30
	3	17	10	27
	計	67	21	88

重症度指数が高いほど、使用ステロイド量が多かった（ $p<0.01$ ）。

免疫抑制薬はスコアI群に比べて、Ⅲ群に多かった（ $p<0.05$ ）が、使用ステロイド量とは関連がなかった。

表4 再発治療時の重症度指数・治療内容と予後（n=88）

	計	重症度指数			ステロイド			S	I
		I	II	III	1	2	3		
軽快	23	9	7	7	8	7	8	15	8
再発	58	28	8	22	22	22	14	46	12
死亡	7	3	0	4	1	1	5	6	1
計	88	40	15	33	31	30	27	67	21

重症度指数・使用ステロイド量・免疫抑制薬併用の有無と死亡、再発に関連はなかった。

表 5 重症度指数・治療内容による感染症の頻度

1) 初回治療 (n=100)

感染症全体 (感染有り, n=27)

	重症度指数			ステロイド			S 群	I 群
	I	II	III	1	2	3		
有	5	9	13	1	10	16	19	8
無	28	23	22	19	32	22	62	11

細菌・真菌感染症 (感染有り, n=12)

	重症度指数			ステロイド			S 群	I 群
	I	II	III	1	2	3		
有	0	3	9	0	5	7	8	4
無	33	29	26	20	37	31	73	15

ウイルス感染症 (感染有り, n=15)

	重症度指数			ステロイド			S 群	I 群
	I	II	III	1	2	3		
有	5	6	4	1	5	9	11	4
無	28	26	31	19	37	29	70	15

初回治療では、感染症全体、細菌・真菌感染症の頻度は、スコア I 群に比べて III 群で多かった (それぞれ、 $p<0.05$, $p<0.01$)。また、使用ステロイド量が多いほど、感染症全体の頻度が高かった ($p<0.01$)。S 単独群と I 併用群で、感染症全体、細菌・真菌感染症、ウイルス感染症の頻度に差はなかった。

2) 再発治療 (n=88)

感染症全体 (感染有り, n=16)

	重症度指数			ステロイド			S 群	I 群
	I	II	III	1	2	3		
有	5	1	10	3	5	8	8	8
無	35	14	23	28	25	19	59	13

細菌・真菌感染症 (感染有り, n=6)

	重症度指数			ステロイド			S 群	I 群
	I	II	III	1	2	3		
有	3	0	3	1	2	3	6	0
無	37	15	30	30	28	24	61	21

ウイルス感染症 (感染有り, n=10)

	重症度指数			ステロイド			S 群	I 群
	I	II	III	1	2	3		
有	2	1	7	2	3	5	2	8
無	38	14	26	29	27	22	65	13

再発治療では、感染症全体、細菌・真菌感染症と重症度指数、使用ステロイド量、免疫抑制薬併用の有無とは関連がなかったが、ウイルス感染症は I 併用群に多かった ($p<0.01$)。

I 併用群で長かった ($p<0.01$)。なお、平均治療期間と平均寛解期間との間に関連はなかった。

3. 合併感染症 (表 5)

初回治療の期間中に、感染症は 27 例に認められた。細菌・真菌感染症は 12 例で、その内訳は、敗血症 3 例、細菌性および真菌性髄膜炎各 1 例、肺炎 2 例、腹膜炎 1 例、腎盂腎炎 3 例、多発性皮膚膿瘍 1 例であった。一方、ウイルス感染症は 15 例で、その内訳は帯状疱疹 12 例、単純ヘルペス 1 例、劇症肝炎 2 例であった。

感染症全体の頻度を重症度指数別にみると、スコア I に比べて III で高かった。また、細菌・真菌感染症の頻度もスコア I に比べて III で高かったが、ウイルス感染症の頻度に差はなかった。また、使用ステロイド量で感染症の頻度をみると、スコア I に比べて 3 で感染症全体の頻度が高かった。さらに、S 単独群と I 併用群で感染症全体、細菌・真菌感染症、ウイルス感染症の頻度に差を認

めず、スコア 3 (38 例) とスコア III (35 例) をそれぞれ検討しても、同様の結果であった。

免疫抑制薬の平均使用期間は、感染症合併群 24 週 (12~50 週)、非合併群 45 週 (12~172 週)、免疫抑制薬の 1 日平均使用量は、合併群で、CY 61 mg/日 (50~75 mg/日)、AZ 63 mg/日 (50~100 mg/日)、非合併群で、CY 54 mg/日 (37.5~75 mg/日)、AZ はすべて 50 mg/日で、免疫抑制薬併用開始時の平均 PSL 量は、合併群で 40 mg/日 (10~80 mg/日)、非合併群で 30 mg/日 (7.5~60 mg/日) と、いずれも両群で有意差はなかった。

一方、再発治療の期間中に、感染症は 16 回みられた。その内訳は、細菌・真菌感染症が 6 回で、敗血症 2 回、真菌性髄膜炎 1 回、肺炎 2 回、腎盂腎炎 1 回で、一方、ウイルス感染症は 10 回で、帯状疱疹 8 回、単純ヘルペス 1 回、肝炎 1 回であった。

感染症全体・細菌・真菌感染症の頻度と重症度指数、使用ステロイド量、免疫抑制薬併用の有無に関連はみられ

表 6 腎組織の経時的変化

	スコア	例	蛋白尿			増殖性変化			膜性変化			硬化性変化			間質性変化		
			改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化
S 群	3	5	3	1	1	2	2	1	0	2	3	0	4	1	1	2	2
	1	3	3	0	0	1	1	1	0	1	2	0	1	2	0	2	1
I 群	3	10	10	0	0	5	5	0	2	3	5	1	2	7	1	5	4
	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0

スコア 3 群15例における蛋白尿改善例は、S 単独群 5 例中 3 例であったのに対して、I 併用群では10例全例であったが、有意差はなかった。なお、免疫抑制薬の増殖性変化の改善効果ならびに膜性、硬化性、間質性変化の進行阻止効果は見られなかった。

なかったが、ウイルス感染症の頻度は、S 単独群に比べて I 併用群で高かった。なお、スコア 3 (27 例) とスコア III (33 例) をそれぞれ検討した結果、免疫抑制薬併用の有無で、感染症全体、細菌・真菌感染症、ウイルス感染症の頻度に差はなかった。

免疫抑制薬の平均使用期間は、感染症合併群 55 週 (12~140 週)、非合併群 30 週 (12~170 週) で、免疫抑制薬の 1 日平均使用量は、合併群が、CY 45 mg/日 (25~50 mg/日)、AZ 56 mg/日 (50~75 mg/日)、非合併群が、CY 55 mg/日 (25~75 mg/日)、AZ は 55 mg/日 (50~75 mg/日)、免疫抑制薬併用開始時の平均 PSL 量は、感染症合併群が 30 mg/日 (10~40 mg/日)、非合併群が 36 mg/日 (17.5~60 mg/日) と、いずれも両群で差はなかった。

4. 腎組織の経時的変化

経時的腎生検を行った 19 例の腎組織変化を表 6 に示した。I 併用群 11 例のうち、10 例がスコア 3 であったため、同群のみを検討対象とした。蛋白尿の改善例は、S 単独群で 5 例中 3 例であったのに比べて、I 併用群では 10 例全例であったが有意差はなかった。また、増殖性変化の改善した例も S 単独群 2 例、I 併用群 5 例で両群に差はなかった。なお、膜性変化、硬化性変化、間質性変化が進行した例も、S 単独群でそれぞれ 3, 1, 2 例、I 併用群で 5, 7, 4 例で、いずれも両群で差を認めなかった。

IV. 考 察

現在、SLE の治療において免疫抑制薬が単独で 사용되는ことは少ない。Fries ら⁴⁾は、CY 平均 125 mg/日を単独で用いたが、その効果は明らかにステロイドに劣ったと報告している。したがって、現在までのところ、

免疫抑制薬は重症度の高い難治例や、ステロイドの減量・離脱を必要とする例などに、ステロイドとともに使用されるのが一般的であり、今回の初回治療の検討でも、大量のステロイド使用を余儀なくされた重症例に併用されていた。しかし、再発治療では、初回治療ほど免疫抑制薬の併用と重症度指数、ステロイド量は関連しなかった。この理由として、重症度に関係なく、再発することが難治であると考えられたこと、長期ステロイド使用による副作用のためステロイドの減量を余儀なくされた例があったことなどが考えられた。

ところで、SLE における免疫抑制薬の有効性に関しては、これまで主にループス腎炎で検討されている。免疫抑制薬の効果に疑問をもつ報告⁵⁻⁷⁾も少なくないが、その優位性を示す報告⁸⁻¹⁵⁾が多い。1984 年に、Felson ら¹⁵⁾は、これまでに報告された CY, AZ 併用群とステロイド単独群の治療成績を、計 250 例について分析した結果、免疫抑制薬併用群はステロイド単独群に比べて、ループス腎炎の予後の良いことを示している。

今回私たちは、ループス腎炎に限らずに、他の症候も含めて、SLE の予後に及ぼす免疫抑制薬の意義を検討したが、死亡・再発阻止という面から、免疫抑制薬併用の有効性は証明できなかった。しかし、再発治療の検討では重症度指数の高いステロイド大量使用例の寛解期間が、S 単独群に比べて I 併用群で長かった。このことは、寛解期間が治療期間と関連しなかったことから、おそらく両群のステロイド減量方法による差ではなく、免疫抑制薬それ自体による効果と考えられた。したがって、再発を繰り返す例では、免疫抑制薬を併用することにより、次の再発までの期間を延長できる可能性が考えられた。なお、死亡に関しては SLE の重症度が、再発に関しては不十分なステロイド量が関与していると考えられた。

一方、免疫抑制薬の重篤な副作用として、感染症と悪

性腫瘍が指摘されているが、初回治療の検討では、免疫抑制薬併用の有無と感染症発症に関連はなかった。また、再発治療の検討では、ウイルス感染症の頻度がI併用群で多かったが、重篤な細菌・真菌感染症については、両群で差がみられなかった。むしろ、重症度の高い例と大量ステロイド使用例に感染症の頻度が高く、免疫抑制薬以外の因子が重篤な感染症の発症に関与している可能性が考えられた。なお、悪性腫瘍については、S単独群に1例(頭蓋内原発悪性リンパ腫¹⁶⁾)みられただけで、今回100例を9~347ヵ月、平均118ヵ月観察したかぎり、免疫抑制薬の悪性腫瘍惹起性は認められなかった。

最後に、ループス腎炎に対する免疫抑制薬の効果について、Balowら¹⁷⁾は、大量ステロイド使用群では腎病変の chronicity index が経過とともに急速に増加したのに対し、免疫抑制薬併用群では明らかでなかったと報告し、Austinら¹⁸⁾も、CY点滴静注療法を少量のステロイドに併用したところ、腎不全に陥る例がステロイド単独群に比べて少なかったことを示している。私たちも、経時的に腎生検を行った例の腎組織について、S単独群とI併用群で比較検討したが、症例数も少なく、また糸球体病変も多彩であったためか、免疫抑制薬の増殖性変

化の改善効果、膜性変化、硬化性変化および間質性変化の進行阻止効果は認められなかった。しかし、有意差はなかったがI併用群全例で蛋白尿の改善がみられており、今後症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

V. 結 語

SLE 100例について全経過を初回治療と再発治療に分け、免疫抑制薬の治療効果や副作用などについて、retrospectiveに検討した。免疫抑制薬併用による死亡や再発の阻止効果は明らかでなかったが、再発治療では、寛解期間の延長効果が認められた。また、重篤な感染症や悪性腫瘍の発生も多くなり、免疫抑制薬はSLE、とくに頻回再発例には、積極的に使用すべきであると思われる。SLE治療における免疫抑制薬の有効性を確立するためには、経時的腎生検による腎組織変化の検討も含めて、prospective controlled studyが必要であると考えられた。

なお、本論文の要旨は、第84回日本内科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J. et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25: 1271~1277, 1982.
- 2) Dubois, E.L., Wallace, D.J.: Dubois' lupus erythematosus. Edited by Wallace, D.J., Dubois, E.L., Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, pp. 501~564.
- 3) Schur, P.H., Sandson, J.: Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 278: 533~538, 1968.
- 4) Fries, J.F., Sharp, G.C., McDevitt, H.O. et al.: Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Arthritis Rheum.*, 16: 154~162, 1973.
- 5) Donadio, J.V., Holley, K.E., Wagoner, R.D. et al.: Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Ann. Int. Med.*, 77: 829~835, 1972.
- 6) Hahn, B.H., Kantor, O.S., Osterland, C.K.: Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.*, 83: 597~605, 1975.
- 7) Steinberg, A.D., Kaltreider, H.B., Staples, P.J. et al.: Cyclophosphamide in lupus nephritis. a controlled trial. *Ann. Int. Med.*, 75: 165~171, 1971.
- 8) Donadio, J.V., Holley, K.E., Ferguson, R.H. et al.: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.*, 23: 1151~1155, 1978.
- 9) Szejnbok, M., Stewart, A., Diamond, H. et al.: Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 14: 639~645, 1969.
- 10) Cade, R., Spooner, G., Schlein, E. et al.: Comparison of azathioprine, prednisone, and heparin alone or combined in treating lupus nephritis. *Nephron*, 10: 37~56, 1973.

- 11) Steinberg, A.D., Decker, J.L. : A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.*, 17 : 623~637, 1974.
 - 12) Dinant, H.J., Decker, J.L., Klippel, J.H. et al. : Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann. Int. Med.*, 96 : 728~736, 1982.
 - 13) 本間光夫・恒松徳五郎・水島 裕・他 : SLEにおける免疫抑制剤の対照研究. 厚生省特定疾患膠原病治療調査研究班 (班長 本間光夫), 昭和 56 年度研究業績, 1977, pp. 284~291.
 - 14) 橋本博史・津田裕士・高崎芳成・他 : ネフローゼ症候群を伴う systemic lupus erythematosus の臨床像と長期予後に及ぼす免疫抑制剤の効果について. *日内会誌*, 73 : 18~25, 1984.
 - 15) Felson, D.T., Anderson, J. : Evidence for superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.*, 311 : 1528~1533, 1984.
 - 16) 中野正明・佐藤健比呂・霜鳥 孝・他 : リステリア症, 頭蓋内原発悪性リンパ腫を合併し, 著しい精神症状を呈した全身性エリテマトーデスの 1 例. *日臨免誌*, 8 : 54~62, 1985.
 - 17) Balow, J.E., Austin, H.A.III, Muenz, L.R. et al. : Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities. *N. Engl. J. Med.*, 311 : 491~495, 1984.
 - 18) Austin, H.A.III, Klippel, J.H., Balow, J.E. et al. : Therapy of Lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.*, 314 : 614~619, 1986.
-