進行性全身性硬化症の姉と CREST 症候群の妹の 強皮症 2 姉妹例

大 浪 更 三・菊 田 豊・西間木 友 衛*・粕 川 禮 司*

Jpn. J. Clin. Immun., 14 (4) : 439~446, 1991.

Two sisters of progressive systemic sclerosis and CREST syndrome

Kozo Onami, Yutaka Kikuta, Tomoe Nishimaki* and Reiji Kasukawa*

Internal Medicine, Katta Municipal Hospital

**Department of Internal Medicine II, Fukushima Medical College*

【Summary】

A familial occurrence of progressive systemic sclerosis (PSS) in an elder sister and CREST syndrome in a younger sister was reported. The elder sister noted Raynaud's phenomenon at 53-year-old. When she was referred to Katta Municipal Hospital in January 1983 at 61-year-old, she had Raynaud's phenomenon, proximal scleroderma, digital pitting scar, systemic hyperpigmentation and paralytic ileus. She had anti-nuclear antibody and anti-Scl 70 antibody. She was diagnosed as PSS and treated initially with prednisolone at 40 mg/day and later along with D-penicillamine at 100 mg/day. The younger sister noted Raynaud's phenomenon at 30-year-old in 1954. On admission to our Hospital in September 1990, she was noticed to have Raynaud's phenomenon, sausage-like swelling of fingers and positive anti-centromere antibody along with anti-mitochondrial antibody. She was diagnosed as CREST syndrome based on her additional symptoms of calcinosis, esophageal dysmotility and telangiectasia.

Eighteen cases of familial occurrence of PSS have been reported in the international literature in the world and 2 familial cases in Japan. In this report, two sisters, one PSS and another CREST syndrome were presented. Their HLA haplotype were A 24(9), Bw 52(5), DR 2/Bw 54(w 22), DR 4 in PSS and A 24(9), Bw 52(5), DR 2/A 31(w 19), B 51(5), DRw 8 in CREST syndrome.

Key words : familial PSS,
CREST syndrome,
anti-Scl 70 antibody,
anti-centromere antibody,
anti-mitochondrial antibody,
HLA haplotype

【概 要】

進行性全身性硬化症 (PSS) の姉と、CREST 症候群の妹の強皮症同一家系内発症の一家系を経験したので報告する。

姉は 68 歳で昭和 50 年来レイノー現象を認めた。昭和 58 年から嚥下障害があり、昭和 59 年よりイレウスにて入・退院を繰り返した。平成 2 年 6 月に抗 Scl 70 抗体陽性が認められ、手指、前腕および顔面の皮膚硬化、指先の潰瘍瘢痕、開口障害、胸部 X 線像で肺線維症が認められ PSS と診断された。イレウス症状を繰り返したが、プロスタグランジン $F_2\alpha$ の投与にて改善した。PSS と肺線維症に対してプレドニゾンと D-ペニシラミンが使われ、経過観察中である。

妹は 66 歳で昭和 29 年来レイノー現象を認めた。朝のこわばりと手指関節痛もあった。昭和 49 年ころから手指の腫脹を認め、平成 2 年 9 月レイノー現象を主訴に当科を受診した。抗セントロメア抗体と抗ミトコンドリア抗体が陽性で、手指の浮腫と皮膚硬化、指先の潰瘍瘢痕、手掌部と口唇の毛細血管拡張、指関節と左胫骨皮下の石灰沈着、食道下部蠕動低下の所見から CREST 症候群と診断された。

この姉妹における HLA haplotype は PSS の姉に A 24(9), Bw 52(5), DR 2/Bw 54(w 22), DR 4 が、CREST 症候群の妹に A 24(9), Bw 52(5), DR 2/A 31(w 19), B 51(5), DRw 8 がみられた。

I. はじめに

同一家系内での強皮症発症の報告はきわめてまれ¹⁾であり、Orabona ら²⁾の報告以来、20 家系^{2~10)}を数えるにすぎない。

強皮症¹¹⁾には抗 Scl 70 抗体^{12,13)}、抗セントロメア抗体^{14~17)}、抗核小体抗体^{18,19)}などの自己抗体が認められ、その臨床的意義が検討されている。一方、自己免疫疾患の発症に、遺伝的要因が考えられている。強皮症にもヒト主要組織適合抗原 (HLA) との関連を示唆する報告^{20,21)}がある。

今回、筆者らは姉が進行性全身性強皮症 (以下 PSS) で肺線維症があり抗 Scl 70 抗体陽性が認められ、妹が CREST 症候群で抗セントロメア抗体と抗ミトコンドリア抗体陽性が認められた 1 家系を経験したので、強皮症の家系内発症という観点から文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

1. 症例 1 : S.S., 68 歳, 農家主婦, 長女

主 訴 : レイノー現象。

現病歴 : 昭和 50 年ころから手指のレイノー現象を認めたが放置した。その後レイノー現象の増強と手指の腫脹を認めた。昭和 57 年から左膝関節痛があり、昭和 58 年には嚥下障害と手関節痛が出現した。昭和 59 年 1 月に手指および前腕 1/3 部の皮膚硬化、指先の潰瘍瘢痕、開口障害、顔面の皮膚硬化、胸部 X 線像にて肺線維症が認められ PSS と診断。その後、下痢、悪心、嘔吐、腹部膨満などのイレウス症状を繰り返すため計 3 回入院加療を受けている。

既往歴 : 特記すべきことなし。

家族歴 : 図 1 に本症例の家系図を示す。父、母は 4 等親のいとこ同士の血縁結婚、父 77 歳時悪性黒色腫にて死亡、母 66 歳時腎不全 (多発性嚢胞腎) にて死亡。同胞では長男、末妹が聾啞。症例 1 の長男が心停止の突然死。症例 2 の次女にレイノー現象がある。

身体的所見 : 身長 147cm, 体重 50kg, 体温 36.1°C, 脈拍 72/分整, 血圧 106/60 mmHg, 眼瞼結膜貧血・黄疸なし, 口腔内乾燥感あり。顔面に軽度の皮膚硬化があり、開口障害と舌小帯の短縮がある。甲状腺腫なく、表在リンパ節触知せず。胸部に velcro ラ音が聴取され、腹部は軽度膨満。肝脾触知せず、左側腹部か

ら背部に帯状疱疹後の色素沈着がある。両手の皮膚光沢と屈曲拘縮を伴う強指症があり、両第Ⅴ指の屈曲変形、指先の潰瘍瘢痕、右第Ⅱ指末節部の短縮をみとめ(図2)、両前腕に皮膚硬化がある。下腿浮腫なし、関節痛なし。神経学的異常所見なし。

検査所見：表1に示すごとく赤沈値軽度亢進、CRP陰性。末梢血と尿検査に異常なし。血清総蛋白量の低下と γ -G1の増加、IgGとIgAの増加がみられた。RA test陽性、抗核抗体は1,280倍陽性でhomogeneous pattern。抗Scl-70抗体は32倍陽性。LE test、抗DNA抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体、マイクロゾームテスト、サイロイドテストはすべて陰性。血清補体価は正常値で免疫複合体は検出されな

った。ツベルクリン皮膚反応は陽性。PHA 幼若化反応は正常。リンパ球亜分画で OKT 4/8 比が 1.05 と低値。HLA haplotype は A 24(9), Bw 52(5), DR 2/Bw 54(w 22), DR 4 であった。胸部 X 線像上右横隔膜の挙上があり、下肺野に強い網状影と両中下肺野に線維化陰影がみられ肺線維症と診断された。呼吸機能検査では肺活量 1,660 ml (予測値の 75.1%), 1 秒量 1,370 ml (86.2%) と低下。心胸比 53%, 心電図異常なし。消化管バリウム検査で食道下部の拡張と小腸および大腸の蠕動運動低下がみられた。両手関節 X 線所見では、両第 V 指の屈曲変形、右第 II 指末節部の拘縮と短縮を認めた。指背部の皮膚生検で真皮にびまん性の膠原線維の増生がみられた (図

表 1 検査所見

	S. S. (姉)	U. T. (妹)
ESR (mm/hr)	17	12
CRP (mg/dl)	(-)	(-)
●Urinalysis		
Glu. Prot. Urobili.	(-)	(-)
●Peripheral bloods		
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	418	406
Hb (g/dl)	12.2	11.7
Ht (%)	39.6	36.4
WBC ($/\text{mm}^3$)	5,200	5,500
Plat ($10^4/\text{mm}^3$)	18.9	20.5
●Blood chemistry		
ALP (K-AU)	76	52
GOT (IU/l)	36	23
GPT (IU/l)	22	10
LDH (IU/l)	370	297
CPK (IU/l)	48	56
BUN (mg/dl)	15.2	12.8
Cr (mg/dl)	1.0	1.1
U-A (mg/dl)	5.1	3.8
T-Bil (mg/dl)	0.6	0.9
●Serological test		
RA test	6.51	11.9
RAHA test	(-)	(-)
LE test	(-)	(-)
STS	(-)	(-)
ANA	homogeneous 1,280×	discrete speckled 320×
anti centromere	(-)	320×
anti-Scl 70	32×	(-)
anti mitochondria	(-)	160×
anti-M ₂ (U/ml)		306
anti-DNA (U/ml)	2.8	2.1
anti-SS-A	(-)	(-)
anti-SS-B	(-)	(-)
anti-RNP	(-)	(-)
anti-SM	(-)	(-)
microsome test	(-)	(-)
thyroid test	(-)	(-)
T-P (g/dl)	8.30	7.10
Alb (%)	57.0	61.7
Glob- α_1 (%)	2.2	2.2
α_2 (%)	7.5	6.9
β (%)	10.7	9.0
γ (%)	22.6	20.2
IgG (mg/dl)	2,088	1,342
IgA (mg/dl)	522	315
IgM (mg/dl)	136	282
●PPD (mm)	20×20	0×0
OKT-3 (%)	82.6	70.6
OKT-4 (%)	45.4	45.0
OKT-8 (%)	43.4	33.2
OKIAI (%)	17.2	17.7
OKT 4/8	1.05	1.36
PHA-BT (SI)	176	
CH50 (U/ml)	42	29
C3 (mg/dl)	83	60
C4 (mg/dl)	33.8	22.1
C1qIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	(-)	(-)
●HLA haplotype	A24(9), Bw52(5), DR2/Bw54(w22), DR4	A24(9), Bw52(5), DR2/A31(w19), B51(5), DRw8

3). 以上のように、皮膚硬化、指端潰瘍痕、レイノー現象、肺線維症、食道拡張、十二指腸拡張、小腸、大腸蠕動運動低下から PSS と診断した。

臨床経過：昭和 59 年からイレウス症状を繰り返し、プロスタグランディン F₂ α の投与により改善した。PSS と肺線維症の治療としてプレドニゾン 40 mg/日と D-ペニシラミン 200 mg/日を投与し漸減した。昭和 61 年からプレドニゾン 10 mg/日と D-PC 100 mg/日の併用維持療法を行い順調に経過している。

2. 症例 2：U.T., 主婦, 症例 1 の妹 (次女) 66 歳 主 訴：レイノー現象。

現病歴：昭和 29 年ころから手指のレイノー現象と手指関節痛が出現し近医で治療を受けた。その後レイノー現象が増強し、手指が腫脹したため、平成 2 年 9 月当科を受診した。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：症例 1 参照。

身体的所見：身長 154 cm, 体重 46 kg, 血圧 126/74 mmHg, 眼瞼結膜に貧血, 黄疸なし。口唇に毛細血管拡張あり。甲状腺腫なし。表在リンパ節触知せず。胸・腹部理学的所見に異常なし。下肢冷感とレイノー現象を認める。下腿の浮腫なし。両手指に光沢、手指に限局する皮膚硬化あり。左第 V 指の短縮あり。手掌部に散在性に毛細血管拡張あり (図 4)。神経学的異常所見なし。

検査所見：赤沈値正常。CRP 陰性。末梢血液検査異常なし。免疫生化学的検査では抗核抗体が陽性で discrete speckled 型。抗セントロメア抗体 320 倍陽性。抗ミトコンドリア抗体 160 倍陽性で M 2 抗体 306 U/ml (正常 20 以下) と高値, RA test 陽性。抗 DNA 抗体, 抗 Scl-70 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 Sm 抗体, マイクロゾームテスト, サイロイドテストはすべて陰性であった。ツベルクリン反応陰性。リンパ球亜分画と OKT 4/8 比は正常。HLA haplotype は A 24(9), Bw 52(5), DR 2/A 31(w 19), B 51(5), DRw 8 であった。胸部 X 線像に異常陰影なし。肺活量 2,250 ml (予測値の 96.6%), 1 秒量 1,720 ml (87.3%) と正常。心胸比 45%, 心電図異常なし。頭部 CT 検査異常なし。上部消化管バリウム検査で食道下部の軽度拡張と蠕動低下がみられた。関節 X 線像で右第 2 指関節皮下軟部組織に石灰化像がわずかにみられ (図 5), 左脛骨皮下軟部組織に石灰化陰影がみられた。手背部の皮膚生検所見では表皮直下の乳頭に線

図 3 症例 1 の皮膚生検所見を示す。
真皮にびまん性に膠原線維からなる線維化がみられる。

図 4 症例 2 の手掌部の毛細血管拡張所見

図 5 症例 2 の手指関節部の皮下軟部組織の石灰化所見

表 2 強皮症同一家系内発症例 (HLA の関連が認められた症例)

報告者	症例	性別	診断名	自己抗体	HLA haplotype
Sasaki ら	母	45(30)* F	PSS	ANA(-)	A9, Bw40/-
	娘	27(14) F	PSS	ANA(-)	A9, Bw40/A10, -
Mund ら	母	70(52) F	CREST, 肺線維症 甲状腺腫	ANA(S)	A11, Bw22/A1, Bw17
	娘	48(30) F	CREST	ANA(H)	A11, Bw22/Aw31, Bw35, Cw1, Cw4
Sheldon ら	兄	50(38) M	PSS	ANA(S)	A2, B21, DRw4/A2, B12, DRw4
	弟	47(33) M	PSS	ACA	A2, B21, DRw4/A2, B12, DRw4
Soppi ら	姉	51(31) F	PSS, 肺線維症	ANA(S)	A2, B8/A3, B14(15)
	弟	39(14) M	PSS, 肺線維症 心外膜炎, 腎炎	ANAN(S)	A2, B8/A3, B14(15)
Valenta ら	いとこ	57(?) F	PSS	ANA(S, N)	A1, B8/A2, B5
	いとこ	50(37) F	PSS, 心不全 甲状腺機能低下	ANA(N)	A1, B8/A3, B5
Molta ら	姉	68(61) F	PSS, 慢性甲状腺炎 心不全	ANA(FS)	A1, B8, DR3/A24, B35, Cw4, DRw6
	妹	68(60) F	PSS, 脳卒中	ANA(FS)	A1, B8, DR3/A26, Bw41, -
	弟	60(35) M	Sd, 膀胱癌	ANA(-)	A1, B8, DR3/A24, B35, Cw4, DRw6
筆者ら	姉	68(53) F	PSS, 肺線維症	Scl 70 ANA(H)	A24(9), Bw52(5), DR2 /Bw54(w22), DR4
	妹	66(30) F	CREST	ACA, AMA	A24(9), Bw52(5), DR2 /A31(w19), B51(5), DRw8

* レイノー発症年齢

Sd : sclerodactyly

ANA, staining pattern S : Speckled, H : Homogenous, N : Nucleolar, FS : fine speckled

ACA : anticentromere antibody, AMA : antimitochondrial antibody

維化があり、血管周囲の浮腫と膠原線維の増生がみられ PSS と診断された。口、眼乾燥感があり、シャーマーテスト右 0 mm, 左 2 mm と陽性であったが、乾燥性角膜炎はなく、ローズベンガルテストは陰性で、唾液腺分泌機能低下がみられないことからシェーグレン症候群は否定された。

以上のように、本例は calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, telangiectasia の所見と抗セントロメア抗体陽性から、CREST 症候群と診断された。抗ミトコンドリア抗体の共存から無症候性原発性胆汁性肝硬変症の合併が強く疑われたが、胆道系酵素の上昇や IgM の上昇はみられず、肝生検も行われていない。

今までに報告された強皮症の同一家族内発症例について、HLA が検査された 6 家系と自験例を表 2 に示した。

III. 考 察

同一家系内での PSS の発症はきわめて少なく、Tuffaneli ら (1961)¹⁾ による 727 例の PSS の検討では 1 例もなかったと報告されている。PSS の報告例について、詳細な臨床像が報告された例は筆者らの検討で 1958 年の Orabona らによる姉妹の報告²⁾以来、欧米 18 家系^{2,3,5-7,9,10)}と本邦 2 家系^{4,8)}にすぎない。

欧米の報告例に本邦例を加えて、これまでの PSS 同一家系内発症例の特徴を検討した。親子発症は母-娘 3 家系³⁻⁵⁾、母-息子 1 家系、父-息子 1 家系であり、兄弟、姉妹間の発症をみると、姉-妹 7 家系^{2,6,10)}、兄弟 5 家系⁹⁾、兄弟-姉妹 3 家系^{6,7,10)}である。他に、従兄弟-従姉妹 2 家系^{8,9)}、5 等親 1 家系がある。血縁関係では姉妹、兄弟および母娘間の発症が多い。第 1 発症者のレイノー現象平均発症年齢は 34.9 歳 (6~61 歳)、続発者の平均発症年齢は 29.7 歳 (6~64 歳) と続発者でのレイノー現象の若年発症の傾向がみられ

た。

家系内発症 PSS での抗核抗体陽性率は、12 家系中 10 家系で第 1 発症者と続発者ともに陽性で 83% の陽性率であった。今回報告した 2 症例に認められるように、第 1 発症者と続発者では異なった染色パターン^{5-7,9)}を示すものが多くみられた。第 1 発症者陰性家系では、続発者も同様に陰性⁴⁾を示した。抗核抗体陽性の家系検索では血縁者にも抗核抗体の陽性率が高く、染色パターンは種々であった。また、抗ミトコンドリア抗体と抗平滑筋抗体がともに陽性で CRST 症候群、シェーグレン症候群と原発性胆汁性肝硬変症の合併の母-娘例などの自己免疫疾患合併例³⁾も報告されている。

強皮症の病型では全身広範性の皮膚硬化をきたし、しばしば急速に進行する内臓障害を伴う病型から手指や顔面に限局した皮膚硬化があり、長期間を要して内臓疾患が完成する病型まで種々である²⁻¹¹⁾。強皮症には抗 Scl-70 抗体^{12,13)}、抗セントロメア抗体¹⁴⁻¹⁷⁾、抗核小体抗体^{18,19)}などの自己抗体が検出される。自験例では姉に抗 Scl-70 抗体と妹に抗セントロメア抗体がみられた。抗 Scl-70 抗体の対応抗原は 70 kDa 蛋白の DNA topoisomerase 1¹²⁾と同定され、近位部皮膚硬化の型に多いといわれている¹³⁾。一方、抗セントロメア抗体^{14,16)}は染色体上のセントロメアに特異的に結合する自己抗体で、限局した皮膚硬化で比較的良好な経過の PSS に出現するとされている。抗 Scl-70 と抗セントロメア抗体の共存^{13,14,16)}はきわめてまれであり、両抗体が 2 つの強皮症の病態に関連することが推察されている。自験例において、抗 Scl-70 抗体陽性の姉では皮膚硬化が広範囲であり、肺線維症や消化管病変など内臓罹患がみられた。一方、抗セントロメア抗体陽性の妹では皮膚病変は手指に限局し、内臓病変が少なく、関節痛がみられた。

家系内発症強皮症における HLA の検討では、HLA の関連が調べられた症例は自験例を含め 7 家系^{4-7,9,10)}であり、そのうち DR 抗原は 3 家系^{6,10)}で検

索されている。同一 haplotype で PSS の姉-弟と健康者の妹が報告⁷⁾されている。同一 haplotype で PSS の兄-弟、そして同一家系内で異なった haplotype をもつ強皮症の妹などの報告⁶⁾がある。欧米の家系内発症例では A 1, B 8 の haplotype が 2 例にみられた。A 1, B 8 は白人に多く、日本人には少ない型である。わが国での家系内発症強皮症では 2 家系に A 9, Bw 40 の haplotype が報告されている。この自験例では同様に A 24(9)が認められている。A 9 は日本人に多い型である。DR 抗原と強皮症については、DRw 8²¹⁾あるいは DR 4^{10,15)}との相関が報告されている。本例の姉には DR 4 が、妹には DRw 8 が認められた。

本家系では父母がいとこ同志の血縁結婚であり、家系内にもともに常染色体性優性遺伝と考えられている悪性黒色腫 (1 p 36) と多発性嚢胞腎 (16 p 13) が発症し、同胞 2 名が聾啞で若年で死亡など背景に遺伝的異常が認められた。

同一家系内の強皮症発症例では、血縁者にはレイノ一現象^{6,7,9)}や慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患¹⁰⁾がみられる。強皮症と全身性エリテマトーデスが同一家系内に発症した例²²⁾での特徴は、親子発症の頻度が高く、発端者に強皮症が多いことである。これらの点から強皮症の発症にはなんらかの遺伝的要因の関与が考えられる。

しかし、強皮症の家系内発症は少なく、共通した HLA の haplotype がないこと、また、強皮症症例と同様の免疫異常や同一の haplotype が家系内の健康者にもみられること^{5,7-10)}、同一 haplotype の強皮症の家系にも異なった haplotype⁶⁾の強皮症がみられること、さらに、SLE にみられるような双生児での発症報告例がないことなどから、強皮症では HLA などの遺伝因子が強皮症の発症にただちにつながるとは考えられなく、免疫異常、多因子遺伝子や環境因子などの相互作用が強皮症の発症に関係するものと考えられる。

文 献

- 1) Tuffanelli, D.L., Winkelmann, R.S.: Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. Arch. Dermatol., (Chicago) 84: 358~371, 1961.
- 2) Orabona, M.L., Albano, O.: Progressive systemic sclerosis (or visceral scleroderma): review of literature and report of cases. Acta. Med. Scand., 160: 1~70, 1958.
- 3) Frayha, R.A., Tabbara, K.F., Geha, R.S.: Familial CRST syndrome with sicca com-

- plex. *J. Rheumatol.*, 4 : 53~58, 1977.
- 4) Sasaki, S., Yoshino, H. : Systemic scleroderma in mother and daughter. *Arch. Dermatol.*, 113 : 378~379, 1977.
 - 5) Mund, D.J., Greenwald, R.A. : The CREST syndrome variant of scleroderma in a mother-daughter pair. *J. Rheumatol.*, 5 : 307~310, 1978.
 - 6) Sheldon, W.B., Lurie, D.P., Marick, H.R. et al. : Three siblings with scleroderma (systemic sclerosis) and two with Raynaud's phenomenon from a single kindred. *Arthritis Rheum.*, 24 : 668~676, 1981.
 - 7) Soppi, E., Lehtonen, A., Toivanen, A. : Familial progressive systemic sclerosis (scleroderma) : Immunological analysis of two patients and six siblings from a single kindred. *Clin. Exp. Immunol.*, 50 : 275~282, 1982.
 - 8) 笠原 尚・泰 正・田中隆司・他5名 : 配偶者間に発症した PSS. *総合臨床*, 32 : 2801~2803, 1983.
 - 9) Valenta, L.J., Elias, A.N. : Familial scleroderma in a kindred with high incidence of autoimmune disease : Correlation with HLA-A1/B8 haplotype. *Arch. Dermatol.*, 123 : 1438~1440, 1987.
 - 10) Molta, C.T., Khan, M.A., Aponte, T.L. et al. : Familial occurrence of systemic sclerosis, rheumatoid arthritis and immunological disorders : Report of two kindreds with study of HLA antigens and review of the literature. *Clin. Exp. Rheum.*, 7 : 229~236, 1989.
 - 11) 竹原和彦 : 全身性強皮症の病型分類. *皮膚臨床*, 30 : 1499~1505, 1988.
 - 12) Maul, G.G., French, B.T., Venrooij, W.J. et al. : Topoisomerase 1 identified by scleroderma 70 antisera : Enrichment of topoisomerase 1 at the centromere in mouse mitotic cells before anaphase. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., Cell Biology*, 83 : 5145~5149, 1986.
 - 13) Jarzabek-Chorzelska, M., Blaszczyk, M., Jablonska, S. et al. : Clinical and laboratory investigations : Scl 70 antibody—a specific marker of systemic sclerosis. *Brit. J. Dermatol.*, 115 : 393~401, 1986.
 - 14) Moroi, Y., Peedles, C., Frizler, M.J. et al. : Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 77 : 1627~1631, 1980.
 - 15) 大浪更三・菊田 豊・粕川禮司・他6名 : 原発性胆汁性肝硬変症, シェーグレン症候群, CRST 症候群が合併し, 胃癌切除が行われた1例. *日臨免誌*, 13 : 391~400, 1990.
 - 16) 茂木積雄・吉田 浩・西間木友衛・他2名 : 原発性胆汁性肝硬変症における抗セントロメア抗体の IgG サブクラス. *日臨免誌*, 14 : 94~97, 1991.
 - 17) 佐藤由起夫・森藤隆夫・粕川禮司・他4名 : 呼吸障害により可逆的な換気障害を呈した CREST 症候群の1例. *リウマチ*, 27 : 195~202, 1987.
 - 18) Reimer, M., Steen, V.D., Penning, C.A. et al. : Correlatives between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.*, 31 : 525~532, 1988.
 - 19) 大浪更三・吉田 浩・粕川禮司・他5名 : 抗核小体抗体陽性の CREST 症候群とシェーグレン症候群の1例. *リウマチ科掲載予定*.
 - 20) Black, C.M., Welsh, K.I., Maddison, P.J. et al. : HLA antigen, autoantibodies and clinical subsets. *Brit. J. Rheumatol.*, 23 : 267~271, 1984.
 - 21) 諸井泰興・竹内明輝・荻原忠夫・他4名 : 強皮症の抗核抗体ならびに HLA に関する検討. *リウマチ*, 22 : 516~517, 1982.
 - 22) 菅原正弘・窪川良広・松本孝夫・他4名 : SLE と PSS を発症した1家系 : 血縁者の HLA CH 50 値, 自己抗体の検討. *日臨免誌*, 12 : 192~201, 1989.
-