□ 症 例 報 告

HLA-B 27 陽性の Seronegative
spondyloarthropathy の父子例藤 波 睦 代・佐 藤 和 人・作 山 理 子
小 林 茂 人*・柏 崎 禎 夫*Jpn. J. Clin. Immun., 15 (4) : 405~413, 1992.*

Familial cases of ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome

Mutsuyo Fujinami, Kazuto Sato, Riko Sakuyama,
Shigeto Kobayashi* and Sadao Kashiwazaki*The Institute of Rheumatology, Tokyo women's Medical College***Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine*

【Summary】

Familial cases of HLA-B 27 associated spondyloarthropathy were reported.

A 54-year-old male visited our hospital with the symptoms of ankle and wrist joints pain. He had been suffering from lumbago for 34 years, and uveitis for 7 years. The titer of antibody for *Chlamydia trachomatis* was slightly elevated. The X-ray examination revealed the bilateral sacroiliitis, squaring of the lumbar spine, syndesmophyte formation of the spine and enthesopathy. He was diagnosed as having ankylosing spondylitis (AS).

The son of this patient, 25-year-old male, was consulted to our hospital with the complaints of knee joint pain and lumbago. He had been suffering from non-gonococcal urethritis for three months before the onset of the articular symptoms. Laboratory findings revealed the elevation of ESR and CRP, and negative rheumatoid factor. Unilateral sacro-iliitis was found on X-ray film. He was diagnosed as having Reiter's syndrome.

Both cases were HLA-B 27 positive. This is the first report on the familial cases of AS and Reiter's syndrome in Japan.

Key words : Reiter's syndrome,
ankylosing spondylitis,
Seronegative spondyloarthropathy,
Chlamydia trachomatis,
HLA-B 27

【概 要】

父親が強直性脊椎炎 (AS)、次男が Reiter 症候群である HLA-B 27 陽性 Seronegative spondyloarthropathy の親子例を経験した。

症例 1 は 54 歳男性。アキレス腱付着部痛を主訴として来院。クラミジア総抗体価 8 倍。X-P 上両側仙腸関節の硬化像、腰椎の squaring、胸椎の著明な syndesmophyte を認め、アキレス腱付着部位に enthesopathy を認めた。再発性のぶどう膜炎を併発し、以上より AS と診断した。症例 2 は 25 歳男性、症例 1 の次男。尿道炎後に増悪した腰痛及び膝関節痛にて来院。クラミジア総抗体価 64 倍、X-P 上右仙腸関節炎を認め、Reiter 症候群と診断した。

HLA-B 27 陽性 Seronegative spondyloarthropathy の症例は本邦においても稀ならずみられるが、家族発症例の報告は少なく現在までに 8 組があるのみである。AS と Reiter 症候群の組合せは今までにない。これらの疾患の発症機序に B 27 と微生物感染の関与が推測されているが、家族発症例を検討することは、B 27 以外の遺伝因子や環境因子などの関与を検討するうえで重要と考えられる。

I. はじめに

Seronegative spondyloarthropathy は、HLA-B 27 との強い相関が認められる疾患群である。とくに強直性脊椎炎 (以下 AS) 患者では 95% 以上、Reiter 症候群患者では 63~76% が B 27 陽性といわれている¹⁾。反対に、B 27 陽性者の 20% が AS や仙腸関節炎を罹患するといわれている¹⁾。しかし、本邦では HLA-B 27 陽性者の人口に占める割合が 1% 以下と欧米の 8~14% に比して少ないためか²⁾、Reiter 症候群は、現在まで 100 例前後しか本邦では報告されていない³⁾。今回、父親が強直性脊椎炎 (AS)、次男が Reiter 症候群と診断され、双方とも HLA-B 27 陽性の父子例を経験したので若干の考案を加えて報告する。

II. 症 例

症例 1 : 54 歳、男、会社員 (症例 2 の父)。

主 訴 : アキレス腱付着部痛、左手関節痛、腰痛。

既往歴 : 30 歳~40 歳頃、非淋菌性尿道炎に数回罹患。

家族歴 : 長男 (29 歳)、腰痛症 (詳細不明)。次男、症例 2 として後述。

現病歴 : 20 歳の頃から腰痛が出現。1984 年 47 歳時

ぶどう膜炎が発症し、その後再発を繰り返した。1986 年 4 月本学眼科にて非肉芽腫性の前部ぶどう膜炎と診断され、6 ヶ月間治療を受けた。1988 年 5 月 13 日、両側アキレス腱付着部の疼痛、腫脹が出現し、その 2 日後から左手関節の疼痛、腫脹が加わった。同年 7 月症状が軽快しないため当科に受診した。

初診時現症 : 身長 167 cm、体重 71 kg。胸・腹部及び皮膚粘膜に異常を認めず。握力は正常。両側アキレス腱付着部の腫脹と圧痛、左手関節の腫脹と圧痛を認めた。仙骨部に自発痛があり Newton test 陽性。

検査所見 (表 1) : 血沈が 38 mm/hr と亢進。血清 IgA、補体の高値も認めた。HLA-B 27 陽性、抗クラミジア抗体価 8 倍陽性であった。X線所見では、両側仙腸関節に硬化像と一部の癒合を認め、New York 基準の grade 3 に相当した (図 1 A)。脊椎では胸椎全体 (特に下部胸椎) と上部腰椎に syndesmophyte の癒合による架橋が顕著であった (図 2)。腰椎の squaring も認められた。さらに腸骨周囲及び左右のアキレス腱付着部に enthesopathy もみられた。

経 過 (図 3) : 既往歴、症状からは Reiter 症候群も疑いうるが、尿道炎の既往より 10 年以上も前から腰痛があったこと、胸郭の拡張制限があること、仙腸関節炎が対称性で両側 grade 3 であることから、New York 基準に照らして definite AS と診断した。

表 1 症例 1

Laboratory data			〈Serological tests〉		
〈CBC〉			CRP	0.5	mg/dl
RBC	4.61×10^6	/ μ l	RA	—	
Hb	14.9	g/dl	RAHA	<40	
Ht	45.9	%	IgG	1,622	mg/dl
Plt	23.5×10^4	/ μ l	IgM	96	mg/dl
WBC	$6,600 \times 10^3$	/ μ l	IgA	405	mg/dl
St	9.0	%	ANA	<20×	
Seg	48.0	%	CH 50	42.5	U/ml
Ly	39.0	%	C ₃	131	mg/dl
Mo	3.0	%	C ₄	45	mg/dl
Eo	0.0	%	STS VDRL	—	
Ba	1.0	%	TPHA	—	
〈Chemistries〉			ASO	80	U
T.P.	7.5	g/dl	〈ESR〉		
Alb	4.0	g/dl		38	mm/hr
A/G	1.1	%	〈Others〉		
alb	60.8	%	HLA A-2 B-16 CW-7, DR-4		
α_1 -G	2.6	%	A-10 B-38		
α_2 -G	8.1	%	A-26 B-27		
β -G	10.7	%	Chlamydia trachomatis Ab	8×	
γ -G	17.8	%	ATLA	—	
T-Bil	0.4	mg/dl	HTLV-III	—	
GOT	17	mU/ml	〈Urinalysis〉		
GPT	11	mU/ml	Protein	—	
AIP	281	mU/ml	Sugar	—	
LDH	258	U	Bilirubin	—	
γ -GTP	31	mU/ml	Urobilinogen	+-	
BUN	16	mg/dl	Occult blood	—	
Cr	0.9	mg/dl			
Ca	9.1	mg/dl			
P	2.8	mg/dl			
CK	92	mU/ml			
UA	6.0	mg/dl			

再発性のぶどう膜炎がみられたこと、脊椎病変が広汎、高度である点も AS に合致した。

acemetacin 90 mg/日に salazosulfapyridine 1,000 mg/日を加えたところ、アキレス腱付着部や手関節の腫脹、疼痛は約 8 ヶ月の間に次第に軽快した。腰痛は持続している。1991 年 5 月では、指一床間隔 0 cm、後頭一壁間隔 0 cm、胸囲拡張 1.0 cm、Schober test 12.4 cm、側屈伸度左 2.5 cm、右 2.4 cm であり、胸郭と脊椎の運動制限がみられ、ぶどう膜炎も依然として再発を繰り返している。

症例 2：25 歳，男性，学生。（症例 1 の次男）

主 訴：腰痛，膝関節痛。

既往歴：21 歳，副睾丸炎。

現病歴：1988 年，22 歳頃から運動時の腰痛が出現。1990 年 5 月，非淋菌性尿道炎に罹患し，1 ヶ月間治療。同年夏より膝関節痛，微熱（37°C）が出現し，diclofenac sodium を内服していたが，次第に腰痛背部痛も加わってきた。症状が増悪したため 10 月に当院に来院した。

初診時現症：身長 174 cm，体重 70 kg。胸・腹部及び皮膚，粘膜に異常を認めない。腰背部に圧痛。四肢関節に発赤，腫脹，圧痛を認めない。握力，正常。指一床間隔 30 cm。Newton test 陽性。神経学的所見に

異常はない。結膜炎の所見を認めない。

検査所見 (表 2) : 血沈 51 mm/hr, CRP 5.2 mg/dl と高値。ポリクローナルな免疫グロブリンの増加

図 1 骨盤X線像

- A) 症例 1 仙腸関節炎、骨硬化像と一部の癒合を認める。
B) 症例 2 右仙腸関節炎、骨硬化像と erosive change を認める。

による高ガンマグロブリン血症を認めた。HLA は B 27陽性、抗クラミジア抗体価は 64 倍陽性。骨盤の X線写真 (図 1 B) では、右仙腸関節に硬化像と erosive change を認め、右仙腸関節炎の存在を認めた。左仙腸関節、脊椎及び他の末梢関節には X線上著変は認められなかった。

経過 (図 4) : クラミジア抗体価高値の非淋菌性尿道炎から、クラミジア感染による尿道炎と考えた。その既往後の 1 ヶ月以上続く膝関節痛、X線上右仙腸関節炎、HLA-B 27 陽性及びリウマトイド因子陰性より Reiter 症候群と診断した。indomethacin 50 mg/日及び salazosulfapyridine 1,000 mg/日を投与し、外来で経過観察したところ、約 3 ヶ月後に膝関節痛、腰痛、微熱、血沈の改善を認めた。しかし、その後肝障害が出現したため、上記薬剤を休薬したところ腰痛の再発がみられた。1991 年 5 月の脊椎可動性検査では指一床間隔 0 cm, 後頭一壁間隔 0 cm, 胸囲拡張 9.5 cm, Schober test 14 cm, 側屈伸度左 3.8 cm, 右 4.7 cm と指一床間隔に改善を認めた。同時期にクラミジア抗体価を再検したところ正常範囲に低下していた。

III. 考 案

Seronegative spondyloarthropathy は、1976 年 Wright and Moll⁴⁾ により提唱された包括的な疾患概念であり、AS, Reiter 症候群、乾癬性関節炎、Behçet 病、慢性炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、Crohn 病、Whipple 病) 等の関節疾患が含まれる。これらに共通してみられる病像として、仙腸関節炎と脊椎

図 2 症例 1 胸椎の syndesmophyte

図 3 症例 1 臨床経過

図 4 症例 2 臨床経過

炎, enthesitis, 皮膚粘膜症状並びにリウマトイド因子陰性があげられる。いずれも HLA-B 27 との密接な関連が指摘されている¹⁾。また, AS, Reiter 症候群においてはそれぞれ *Klebsiella pneumoniae*^{5,6)}, *Chlamydia trachomatis*^{7,8)} 及び *Yersinia enterocolitica*^{6,9)} 等の感染症が, HLA-B 27 に加えて発症に関与する要因として推察されている。

今回報告した AS 及び Reiter 症候群の親子例の病像を表 3 に比較検討してみた。両例とも HLA-B 27 陽性であり, 20 歳頃より腰痛が出現している。親子

ともに非淋菌性尿道炎の既往があり, 抗クラミジア抗体が陽性である。父親にはぶどう膜炎を認めるが, 次男には明らかな眼病変の現症並びに既往は認められていない。仙腸関節炎は両例に認めるが, 父親は両側性で高度であり, 次男は片側性で軽度である。脊椎病変, enthesopathy は父親例にのみ認める。今回父親を AS, 次男を Reiter 症候群と診断したが, 両症例の共通点も多く, 父親例も尿道炎の既往, 抗クラミジア抗体陽性である点から, Reiter 症候群も完全には否定できない。また, 次男例も今後 5~10 年以上を経

表 2 症例 2

Laboratory data							
<CBC>				<Serological tests>			
RBC	4.85×10 ⁶	/μl		CRP	5.2	mg/dl	
Hb	13.4	g/dl		RA	—		
Ht	42.9	%		RAHA	<40		
Plt	35.7×10 ⁴	/μl		IgG	2,111	mg/dl	
WBC	8,700×10 ³	/μl		IgM	412	mg/dl	
St	1.0	%		IgA	166	mg/dl	
Seg	65.0	%		ANA	<20×		
Ly	25.0	%		CH 50	44.6	U/ml	
Mo	7.0	%		C ₃	156	mg/dl	
Eo	2.0	%		C ₄	52	mg/dl	
Ba	0.0	%		STS VDRL	—		
<Chemistries>				TPHA	—		
T.P.	9.2	g/dl		ASO	160	U	
Alb	4.7	g/dl		<ESR>			
A/G	1.0				51	mm/hr	
alb	56.0	%		<Others>			
α ₁ -G	2.7	%		HLA A-2 BW-22 CW-1 DR-4			
α ₂ -G	9.9	%		A-9 BW-54			
β-G	11.3	%		A-24 B-27			
γ-G	20.1	%		Chlamydia trachomatis Ab	64×		
T-Bil	0.5	mg/dl		ATLA	—		
GOT	16	mU/ml		HTLV-III	—		
GPT	15	mU/ml		<Urinalysis>			
AIP	310	mU/ml		Protein	—		
LDH	296	U		Sugar	—		
γ-GTP	28	mU/ml		Bilirubin	—		
BUN	17	mg/dl		Urobilinogen	+-		
Cr	1.0	mg/dl		Occult blood	—		
Ca	10.7	mg/dl					
P	3.4	mg/dl					
CK	74	mU/ml					
UA	6.8	mg/dl					

て脊椎病変が進展し¹⁰⁾, AS 類似の病像を呈する可能性もあり, 経過を慎重にする必要があると考えられた。両症例について salazosulfapyridine が有効であったが, AS あるいは Reiter 症候群において同薬剤の効果についてはまだ一般化しておらず, 治療法については今後の検討が必要である。

表 4 に本邦での HLA-B 27 が確認された Seronegative spondyloarthritis の家族症例を示す¹¹⁻¹⁹⁾。検索し得た範囲内では, 自験例を含めて 8 組が報告されている。AS と AS の組合せが多く, 今回のように Reiter 症候群と AS の組合せは, 外国ではみられる

ものの²⁰⁾, 本邦では初めての報告例と思われる。

Seronegative spondyloarthritis のうち AS と Reiter 症候群の発症機序については HLA-B 27 と微生物感染の関連を追求する研究が進んでおり, いくつかの仮説が提案されている²¹⁾。そのうちの 1 つは, *Klebsiella pneumoniae* の菌体成分と B 27 が同じ連続 6 アミノ酸配列を持つことが証明され, これが共通抗原となるという molecular mimicry hypothesis である²²⁾。この他にも HLA-B 27 に対するモノクローナル抗体が, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Shigella* と交差反応を示したという報告もある⁶⁾。一方, 関節外臓器

表 3 2 症例の臨床症状, 検査所見の比較

		症例 1	症例 2
年齢, 性		54 M	25 M
主訴		アキレス腱付着部痛, 手関節, 腰痛	腰痛, 膝関節痛
眼	結膜炎	—	?
	ブドウ膜炎	+	—
皮膚, 粘膜	皮疹	—	—
	口内炎	—	?
	連環状龟头炎	—	—
尿路系	非淋菌性尿道炎	+	+
X線所見	仙腸関節炎	+	+
	胸腰椎変化	+	—
	enthesopathy	+	—
	ESR (mm/hr)	37.5	51.8
検査	CRP (mg/dl)	0.5	5.2
	RA	—	—
	STS	—	—
	ANA	—	—
	クラミジア抗体価	8	64
	HLA B-27	+	+
	SASP 有効性	+	+
治療			

表 4 HLA-B 27 陽性 Seronegative spondyloarthropathy の家族発症例 (本邦における報告)

報告者(報告年)	年齢・性別	病 名	関係
杉山ら(1981) ^{11,12)}	31 M	AS	兄弟
	27 M	AS	
	61 M	AS	
一戸ら(1983) ¹³⁾	50 F	AS	母子
	32 M	AS	
長野ら(1984) ^{14,15)}	32 M	AS	兄弟
	35 M	AS	
大坪ら(1986) ¹⁶⁾	78 M	Psoriatic arthritis	父子
	36 M	Reiter's syndrome	
村田ら(1988) ¹⁷⁾	16 M	AS	兄弟
	23 M	AS	
明橋ら(1988) ¹⁸⁾	23 M	Reiter's syndrome	父子
	48 M	Reiter's syndrome	
河野ら(1991) ¹⁹⁾	28 F	AS	姉弟
	19 M	AS	
藤波ら(1992)	54 M	AS	父子
	25 M	Reiter's syndrome	

の感染をきっかけにおこる関節炎に対して, host の特定細菌に対する処理能力の異常に主眼をおく考え方もある。すなわち, Reiter 症候群の滑膜 macrophage 内に chlamydia を電子顕微鏡並びにモノクロ-

ナル抗体で証明できたという報告²³⁾や反応性関節炎患者の滑液中に Yersinia の菌体抗原を証明したという報告もある²⁴⁾。さらに, B 27 transgenic mice に Yersinia enterocolitica を静注したところ, 脊椎とその

近傍に abscess が生じたという発症部位との関連を示唆する研究もすすめられている²⁵⁾。

しかし、日常臨床では先行感染が不明であることが多く、また B 27 陰性でも発症する症例もあり、病因と発症のメカニズムについて統一した結論はまだない。

AS や Reiter 症候群は、それぞれ独立した疾患概念として考えられているが、臨床的には両者に共通する所見も多く、診断を確定するのに困難な症例もしばしばみられることが知られている。互いに類似した臨床像を呈する 2 症例が父子に発症した場合、遺伝的な制約を受ける疾患ではなおさら、2 症例とも同一の疾患と考えようとするのが基本であり、各々が典型的な病像を示していない場合、単に Seronegative spondyloarthropathy とのみ呼んだ方がよいのかもしれない。AS の症例が感染を契機として Reiter 症候群を合併することも考えられる。実際に米国の Navajo Indian では AS と Reiter 症候群 (RS) が合併した症例が、“RS-AS variant”として報告されている²⁾。

この点に関して Kuberski²⁶⁾ は 2 つの疾患の典型例がある一方で双方の要素を合わせ持つ例があるということは、overlap したものなのか、あるいは同一疾患の spectrum であるのか、という疑問点を指摘している。現時点では本症例を、AS と Reiter 症候群とあえて診断したが、今回報告した親子例も HLA-B 27 という基盤により発症し、いくつかの共通の所見がみられ、AS、Reiter 症候群という現時点での臨床所見の違いは何によって規定されているのか、今後の病像の解析とともに検討課題として残る。一卵性双生児においても AS 並びに Reiter 症候群の発症率の不一致が指摘されており²⁷⁾、家族内発症した症例を集積することは、Seronegative spondyloarthropathy の発症に、HLA-B 27 に加えて、B 27 以外の遺伝因子、あるいは環境因子の関与を検討するうえでも重要と考えられる。

本論文の要旨は第 19 回日本臨床免疫学会総会において発表した。

文 献

- 1) 橋本博史：リウマチ性疾患の発症要因：遺伝的背景。臨床免疫，21(Suppl. 14)：10～19，1989。
- 2) 小林茂人・広瀬俊一：Reiter (ライター) 症候群。臨床免疫，17：255～266，1985。
- 3) 井上和彦・御巫清允：シンポジウム：Seronegative spondyloarthritis の基礎と臨床。講演記録集。井上和彦編集，診療新社，東京，1987，pp. 55～63。
- 4) Wright, V., Moll, J.M.H.：Seronegative polyarthritis. Amsterdam, Elsevier North Holland Biomedical Press, 1976, pp. 271～328。
- 5) Ebringer, R.W., Cadwell, D.R., Cowling, P., Ebringer, A.：Sequential studies in ankylosing spondylitis. Association of Klebsiella pneumoniae with active disease. Ann. Rheum. Dis., 37：146～151，1978。
- 6) Van Bohemen, C.H.G., Grumet, F.C., Zanen, H.C.：Identification of HLA-B27 M1 and -M2 cross-reactive antigens in Klebsiella, Shigella and Yersinia. Immunology, 52：607～610，1984。
- 7) Martin, D.H., Pollock, S., Kuo, C-C, Wang, S-P, Brunham, R.C., Holmes, K.K.：Chlamydia trachomatis infections in men with Reiter's syndrome. Ann. Intern. Med., 100：207～213，1984。
- 8) Keat, A., Thomas, B.J., Taylor-Robinson, D.：Chlamydial infection in the aetiology of arthritis. Br. Med. Bull., 39：168～174，1983。
- 9) Keat, A.：Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. New Engl. J. Med., 309：1606～1615，1983。
- 10) Good, A.E.：Reiter's disease and ankylosing spondylitis. Acta Rheum. Scand., 11：305～317，1965。
- 11) 杉山 尚・三友紀男：HLA-B27 陽性強直性脊椎炎の 1 家系 (抄)。日内会誌，71：112，1981。
- 12) 三友紀男・杉山 尚：HLA-B27 陽性強直性脊椎炎の 1 家系—3 世代にわたる検索 (抄)。リウマチ，23：570，1983。
- 13) 一戸貞文・阿部正隆：強直性脊椎炎の母子例。関節の外科，10：149～154，1983。
- 14) 長野洋司・田窪伸夫・石井清隆・大和田威・喜多岡健二・角 典洋・白岡 格・野島元雄：強

- 直性脊椎炎の兄弟例. 中部整災誌, 27: 1910~1912, 1984.
- 15) 長野洋司・田窪伸夫・石井清隆・大和田威・喜多岡健二・角典洋・白岡格・野島元雄: 強直性脊椎炎の兄弟例. 松山赤十字医誌, 9: 53~59, 1984.
- 16) 大坪俊夫・植本幸孝・阿部庸次郎・下村周子・手塚博・松永真由美・倉田明彦・石川直文・福田孝昭・江口勝美・長瀧重信: HLA-B27を呈した Seronegative spondyloarthritis の親子例 (抄). リウマチ, 20: 485, 1986.
- 17) 村田英之・宮本繁仁・井上哲郎・小林剛・杉山栄治: 強直性脊椎炎の兄弟発生病例. 中部整災誌, 31: 479~481, 1988.
- 18) 明橋大二・小出操子・岡田弘・石田勝正・遠藤顕子・萩野篤彦: Reiter 症候群の父子例 (抄). 日内会誌, 77: 911, 1988.
- 19) 河野通律・松岡康夫・入交昭一郎: サラゾスルファピリジンが著効を示した強直性脊椎炎の姉弟例 (抄). 第35回日本リウマチ学会総会抄録集, 1991, pp. 247.
- 20) Rate, R.G., Morse, H.G., Bonnell, M.D., Kuberski, T.T.: "Navajo arthritis" reconsidered. Relationship to HLA-B27. Arthritis Rheum., 23: 1299~1302, 1980.
- 21) 小林茂人: Yersinia 感染と反応性関節炎. 臨床免疫, 22: 92~99, 1990.
- 22) Schwimmbeck, P.L., Yu, D.T.Y., Oldstone, M. B.A.: Autoantibodies to HLA-B27 in the sera of HLA-B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. J. Exp. Med., 166: 173~181, 1987.
- 23) Ishikawa, H., Ohno, O., Yamasaki, K., Ikuta, S., Hirotaka, K.: Arthritis presumably caused by chlamydia in Reiter syndrome. J. Bone Joint Surg., 68-A: 777~779, 1986.
- 24) Granfors, K., Jalkanen, S., von Essen, R., Lahesmaa-Rantala, R., Isomaki, O., Pekkola-Heino, K., Merilahti-Palo, R., Saario, R., Isomaki, H., Toivanen, A.: Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. New Engl. J. Med., 320: 216~221, 1989.
- 25) Nickerson, C.L., Luthra, H.S., David, C.S.: Role of enterobacteria and HLA-B27 in spondyloarthropathies: Studies with transgenic mice. Ann. Rheum. Dis., 49: 426~433, 1990.
- 26) Kuberski, T.: Observations on Studying the Epidemiology of Ankylosing Spondylitis. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Edited by Lawrence, R.C. and Shulman, L.E., Gower Medical Publishing Limited, New York, 1984, pp. 60~67.
- 27) Oldstone, M.B.A.: Molecular mimicry and autoimmune disease. Cell, 50: 819~820, 1987.