□ 症 例 報 告

消化管組織に immune deposits を認めた

抗核抗体陽性の蛋白漏出性胃腸症の 1 例

高橋 裕樹・森田 俊樹・塚田 彰子・鈴木 朝子
林 敏昭・池田 典康・遠藤 圭介・杉山 敏郎
日野田 裕治・今井 浩三・谷 内 昭・佐藤 昌明*

Jpn. J. Clin. Immun., 17 (3) : 205~212, 1994.

A case of protein-losing gastroenteropathy with antinuclear antibody in association with immune deposits in gastrointestinal tissue

Hiroki Takahashi, Toshiki Morita, Shouko Tsukada, Asako Suzuki,
Toshiaki Hayashi, Noriyasu Ikeda, Keisuke Endo, Toshiro Sugiyama,
Yuji Hinoda, Kohzoh Imai, Akira Yachi, Satoh Masaaki*

Department of Internal Medicine (Section I), School of Medicine, Sapporo Medical University

**Division of Pathology, Sapporo Medical University Hospital*

【Summary】

We report a case of protein-losing gastroenteropathy in association with immune deposits. A 27-year-old woman noticed edema of the face and both extremities since February 1992. Laboratory studies revealed severe hypoalbuminemia, positive antinuclear antibody, and low complement levels. She was admitted to our hospital in April 1992 for further examination. Renal and liver function tests were normal and urinary protein was negative. A diagnosis of protein-losing gastroenteropathy was made by increased α_1 -antitrypsin clearance and ^{99m}Tc -labeled human serum albumin scintigram showing abnormal radioactivity in gastrointestinal tract. Subjective symptoms suggesting collagen diseases were not complained except for mild oral thirsty. Although endoscopic intestinal biopsies revealed non-specific inflammation with a small number of mononuclear cell infiltration, immunofluorescent studies demonstrated deposits of IgG, IgM, and C3. Administration of prednisolone improved hypoproteinemia and low complement level. These findings suggest that autoimmune mechanism may cause protein-losing gastroenteropathy.

Key words : protein-losing gastroenteropathy,
systemic lupus erythematosus,
immune deposit,
antinuclear antibody,
 α_1 -antitrypsin clearance

【概 要】

われわれは、消化管組織に免疫複合体の沈着を認めた蛋白漏出性胃腸症の1例を経験した。症例は27歳、女性で1992年2月から顔・四肢のむくみ感を自覚。血液検査上、著明な低アルブミン血症および抗核抗体陽性、低補体血症を認め精査目的に同年4月当科入院。肝腎機能正常、尿蛋白陰性であったが、 α_1 アンチトリプシン試験陽性および ^{99m}Tc 標識アルブミンによる腹部シンチグラフィにより消化管への蛋白漏出が確認され、蛋白漏出性胃腸症と診断した。軽度の口渇感以外、膠原病を疑わせる自覚症状はみられず、また消化管生検組織でも軽度の細胞浸潤などの非特異的炎症像のみであったが、蛍光抗体法にてIgG・IgM・C3の沈着が認められた。またプレドニゾン投与により低蛋白血症・低補体血症の改善がみられたことから、蛋白漏出の原因として自己免疫学的な機序の関与が示唆された。

I. 緒 言

蛋白漏出性胃腸症（以下PLGE）は、血漿蛋白、特にアルブミンが胃腸管壁をへて胃腸管腔へ異常漏出することによって惹起される低蛋白血症を主徴とする症候群である。今回われわれは、抗核抗体陽性や低補体血症などの全身性エリテマトーデス（以下SLE）を示唆する免疫学的異常を呈し、消化管にimmune depositsの沈着を証明しえたPLGEの1例を経験した。膠原病に合併したPLGEについての文献的な考察を加えてここに報告する。

II. 症 例

患 者：27歳、女性、事務員。

主 訴：顔面・四肢の浮腫。

既往歴：26歳時 薬剤（抗生剤）性肝機能障害。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1991年6月、肝機能の検索を希望し当科外来を受診。初診時、肝機能所見は正常であったが、抗核抗体陽性、低補体血症を指摘され、膠原病を疑われた。特に自覚症状がないことから当科外来にて経過観察されていたところ、1992年2月下旬より顔面の浮腫を自覚、徐々に増悪をみたが、この間、特に尿量の低下や排便異常はみられなかった。同年4月、当科外来受診時、自覚的にむくみ感はやや消腿傾向にあったが、血液検査にて総蛋白（以下TP）5.8 g/dl、アルブミン（以下Alb）2.1 g/dlと低蛋白・低アルブミ

ン血症が認められ、精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長167 cm、体重59 kg、顔面は軽度浮腫状であり、特にpreorbitalに強い。紅斑・皮疹・口腔内潰瘍を認めず、肝脾腫大・腹水もなし。両下肢に軽度の圧痕を残す浮腫あり。神経学的異常を認めず。

入院時検査成績（表1）：TP 4.3 g/dl、Alb 1.3 g/dlと著明に低下、総コレステロールは338 mg/dlと上昇し、ネフローゼパターンであるが検尿上、尿蛋白は陰性、尿沈渣も正常であった。肝機能・腎機能ともに異常なく、便潜血反応も陰性。免疫学的検査では、抗核抗体陽性（speckled型）、血清補体値は、CH 50・C3・C4いずれも低下、免疫複合体は上昇。抗ss-DNA抗体、抗SS-A抗体、RAがそれぞれ陽性。

入院後経過：患者の経口摂取量に特に問題なく、また尿蛋白陰性、肝腎機能にも異常がみられないことから、低蛋白血症の原因として消化管からの漏出を疑い、検索を行った。

^{99m}Tc 標識ヒト血清アルブミン（HSAと略す）による腹部シンチグラフィを施行した。図1に示すとおり、HSA投与後、4時間の時点で回盲部が描出、24時間後には大腸が明瞭にイメージングされており、蛋白の腸管内漏出が証明された。また、 α_1 -アンチトリプシン（以下 α_1 -AT）クリアランスも70.1 ml/dayと著明に上昇しており（正常値13 ml/day以下）、 α_1 -AT試験からも蛋白の腸管内漏出が確認された。

表 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Blood Chemistry	
RBC	335×10 ⁴ /mm ³	T-Bil	0.3 mg/dl
Hb	10.3 g/dl	TTT	1.4 U
Ht	30.6%	ZTT	4.3 U
Plt	29.9×10 ⁴ /mm ³	GOT	9 IU/l
WBC	6,400/mm ³	GPT	8 IU/l
Seg	47%	LDH	197 IU/l
Lym	42%	ALP	63 IU/l
Mono	8%	γ-GTP	22 IU/l
Eos	3%	Ch-E	446 IU/l
Urinalysis		BUN	5 mg/dl
sugar	(-)	Cr	0.7 mg/dl
protein	(-)	Na	142 mEq/l
sediment		K	3.7 mEq/l
RBC	0-1	Cl	108 mEq/l
WBC	5-6	T-chol	338 mg/dl
cast	(-)	Immunological test	
Stool occult blood	(-)	IgG	1,157 mg/dl
Serological test		IgA	158 mg/dl
CRP	(-)	IgM	310 mg/dl
RF	48 IU/ml	C 3	30 mg/dl
ANF	2+ ; speckl type	C 4	<10 mg/dl
ThyrogI. Ab	(-)	CH 50	13.5 U/ml
Microsome Ab	(-)	IC(a-C 3 d Ab.)	17.0 μg/ml
ESR	1 hr 39 mm/2 hr 72 mm	a-DNA	11 IU/ml
Electrophoresis		a-ss DNA IgG	>100 U/ml
TP	4.3 g/dl	a-ds DNA IgG	2 U/ml
Alb.	1.3 g/dl	a-Sm	(-)
α ₁ -Gl.	4.0%	a-RNP	(-)
α ₂ -Gl.	28.3%	a-SS-A	64×
β-Gl.	8.3%	a-SS-B	(-)
γ-Gl.	21.0%	a-CL IgG	0.7
		lupus anticoagulant	3.71

次にX線造影および内視鏡検査にて消化管の検索を行った。肉眼的な異常所見は認められなかったが、空腸の生検組織では間質やや浮腫状であり粘膜下固有層に軽度の細胞浸潤、毛細血管の拡張がみられた(図2)。また、図3に十二指腸粘膜の蛍光抗体法による染色を示すが、間質の毛細血管と思われる部位に線状にIgM・C3の沈着が認められた。胃前庭部、空腸および回腸末端部にも同様のパターンでIgG・IgM・C3の沈着がみられ、ほぼ消化管組織全般にimmune depositsが確認された。十二指腸生検組織の電顕像(呈示せず)では沈着物は認められなかった。

自覚的に軽度の口渇感を認めたためシェーグレン症候群を疑ったが、ガム試験陰性、唾液腺管造影・小唾

液腺生検ともに典型的な異常を認めず、シェーグレン症候群の存在は否定的であった。一方、本症例は抗核抗体陽性・低補体血症などの免疫学的異常所見を伴い、また消化管組織に免疫複合体の沈着を証明しえた。そこで、PLGEの発症にこれらの異常が強く関与していると考え、6月2日からプレドニゾロン30mgの経口投与を開始した。図4に示すように、投与開始1ヵ月後にはTP 5.4 g/dl、Alb 2.4 g/dlと血清蛋白の改善がみられ、α₁-ATクリアランスも14.3 ml/dayと回復した。また発症当初、著明に低下していた血清補体値も徐々に上昇を示した。その後、プレドニゾロンを減量するとともにミゾリピンを併用し経過を観察しているが、1993年8月現在、TP 5.9 g/dl、Alb 3.3

図 1 ^{99m}Tc 標識ヒトアルブミンによる腹部シンチグラフィ

^{99m}Tc 標識ヒトアルブミン投与後、10分(左上)、2時間(右上)、4時間(左下)、24時間(右下)のイメージを示す。4時間後に回盲部、24時間後に大腸全体が明瞭に描出され蛋白の腸管内漏出が確認された。

図 2 小腸の生検組織像 (Hematoxylin-Eosin 染色)

粘膜下の間質は軽度浮腫状であり、毛細血管の拡張、炎症細胞浸潤が散見される。(40×)

図 3 十二指腸生検組織の蛍光抗体法による染色像

粘膜下の毛細血管壁と思われる部位に一致して、線状に IgM・C3 の沈着が認められる。(右 C3, 左 IgM)。

図4 臨床経過

g/dl を維持している。

III. 考 察

PLGE の原因疾患は大きく3つに分けられており¹⁾, 1) 腸リンパ管拡張症に代表される腸のリンパ管の器質的・機能的な異常を伴う疾患群, 2) 胃腸管粘膜の潰瘍形成を伴う疾患群, 3) 蛋白漏出の機序が不明な疾患群があげられ, ここに SLE などの膠原病が含まれる。しかしながら SLE の臨床症状として PLGE の出現はまれであり, 膠原病, 特に SLE ないしは SLE 類似の病態に合併した PLGE の報告例は, 文献検索上わずか 31 例にすぎない (表 2)²⁻²⁸⁾。

興味深いのは発症様式であり, PLGE 出現時にすでに膠原病の診断がなされていたか, あるいは自覚症状が出現していたケースは, 報告例の約半分にすぎない。PLGE が初発症状のひとつであったケースが 12 例も報告されている。临床上, Wood ら¹⁰⁾も指摘しているように, 自己免疫疾患が PLGE の形をとって発症してくる症例があることに注意を払う必要があると考えられる。本症例の場合, 低補体血症や免疫複合体の増加, 抗 ssDNA 抗体・抗 SS-A 抗体陽性などの検査成績から SLE の存在が疑われたが, アメリカリウ

マチ協会の SLE 診断基準に当てはめると抗核抗体陽性の 1 項目にすぎない。文献上も, 同様に検査成績は SLE を示唆するものの, 自・他覚症状を欠く症例も 3 例報告されている^{20,21,25)}。検査成績では, ほぼ全例において抗核抗体陽性および低補体血症がみられ, 免疫複合体の関与が示唆されるところである。

さて自己免疫疾患に合併する胃腸管からの蛋白漏出の原因について Edmunds ら¹⁴⁾は, その機序として 1) 腸リンパ管の異常, 2) 消化管組織の血管炎, 3) 免疫複合体・補体の活性化による毛細血管の透過性亢進の 3 つをあげている。腸のリンパ管異常については, 病理組織所見では, 異常所見がみられないか, あるいは非特異的な炎症像のみであるものがほとんどであり, しばしば観察される軽度のリンパ管拡張は間質液の増加に伴う 2 次的なものと考えられる。SLE の病態を考慮した場合, 消化管壁の血管炎が蛋白漏出の機序として示唆されるが, 血管炎が確認された症例はわずかに 1 例である⁷⁾。その症例では全層性に切除された小腸壁の粘膜下深層に血管炎の存在が見出されている。通常の内視鏡的生検では証明できない可能性もあり, われわれの症例においても現時点では血管炎の関与を否定できないものと思われる。

表 2 SLE などの自己免疫疾患に合併した蛋白漏出性胃腸症の報告例

報告者	年齢・性	診断	PLGE の発症時期 ^{#1} (他の症状との比較)	消化管生検所見		治療
				光頭	蛍光抗体/電頭	
1. Pachas et al. ²⁾	59/女	SLE	ほぼ同時	異常なし	-/-	PSL 有効
2. 上田 操ら ³⁾	50/女	SLE	PLGE 後発	異常なし	-/-	PSL 有効
3. Trentham et al. ⁴⁾	23/女	SLE	PLGE 後発	-	-/-	PSL 有効
4. Tsukahara et al. ⁵⁾	12/男	SLE	PLGE にて初発	-	-/-	PSL 有効 再発
5. Pereira et al. ⁶⁾	29/女	SLE	PLGE にて初発	中等度リ管拡張 細胞浸潤	-/-	MCT 食無効 PSL 有効
6. Weiser et al. ⁷⁾	22/女	SLE	PLGE 後発	血管炎	G・C 3/ 沈着なし	PSL 有効
7. Chase et al. ⁸⁾	12/女	SLE	PLGE にて初発	高度リ管拡張	-/-	PSL 無効
8. Takagi et al. ⁹⁾	29/女	SLE	PLGE 後発	中等度細胞浸潤	-/-	PSL 有効
9. Wood et al. ¹⁰⁾	29/女	ANF	PLGE 後断	浮腫	-/-	PSL 有効
10. Casteneda et al. ¹¹⁾	21/女	ANF	PLGE にて初発	浮腫 細胞浸潤	異常なし/ 沈着なし	PSL 有効
11. Monballyu et al. ¹²⁾	33/女	SLE	PLGE 後発	軽度リ管拡張	異常なし/-	PSL 有効 再発
12. Heck et al. ¹³⁾	22/女	PRCA	ほぼ同時	軽度細胞浸潤	-/-	PSL 有効
13. Edmunds et al. ¹⁴⁾	35/女	SLE	PLGE 後発	浮腫 軽度リ管拡張	-/-	PSL 有効
14. Edmunds et al.	30/女	ANF	PLGE にて初発	異常なし	-/-	PSL 有効 再発
15. 山辺英彰ら ¹⁵⁾	21/女	SLE	PLGE 後発	-	-/-	PSL 有効
16. 杉山隆夫ら ¹⁶⁾	47/女	SjS	PLGE 後発	浮腫 細胞浸潤 リ管拡張	C 3・Fbg/-	PSL 有効
17. Terren ¹⁷⁾	37/女	MCTD	PLGE 後発	異常なし	-/-	PSL 有効
18. Tilburg et al. ¹⁸⁾	53/男	PSS	PLGE 後発	著明なり管拡張	-/-	MCT 食有効
19. Benner et al. ¹⁹⁾	22/女	SLE	PLGE にて初発	異常なし	-/-	PSL 有効 再発
20. Itoi et al. ²⁰⁾	30/男	ANF	PLGE のみ	軽度細胞浸潤 毛細管拡張	G・M・C 3/ deposit(+)	PSL 抵抗性 CTX 有効
21. Takeda et al. ²¹⁾	21/女	ANF	PLGE のみ	異常なし	-/-	PSL 有効
22. Kobayashi et al. ²²⁾	35/女	SLE	PLGE 後発	細胞浸潤 手細管拡張	-/-	PSL 有効
23. Edworthy et al. ²³⁾	16/女	SLE	PLGE にて初発	高度リ管拡張	-/-	MCT 食有効 再発
24. Perednia et al. ²⁴⁾	24/女	SLE	PLGE 後発	浮腫 リ管拡張	-/-	PSL 有効
25. 池松 渉ら ²⁵⁾	44/女	ANF	PLGE のみ	浮腫	-/-	PSL 有効
26. Tsutsumi et al. ²⁶⁾	30/女	SLE	ほぼ同時	浮腫 細胞浸潤 軽度リ管拡張	-/-	PSL 有効
27. Tsutsumi et al.	26/女	MCTD	ほぼ同時	浮腫 軽度リ管拡張	-/-	PSL 有効
28. Tsutsumi et al.	16/女	SLE SjS	PLGE 後発	浮腫 軽度細胞浸潤	C 3/-	PSL 有効
29. Kashiara et al. ²⁷⁾	52/女	SLE	PLGE 後発	浮腫 リ管拡張	-/-	PSL 有効
30. Furuya et al. ²⁸⁾	59/女	MCTD	ほぼ同時	-	-/-	MPSL 抵抗性 CTX 有効
31. 本症例	27/女	ANF	PLGE のみ	浮腫 細胞浸潤 毛細管拡張	G・M・C 3/ 異常なし	PSL 有効

^{#1}: PLGE とその他の臨床症状の発現時期を比較した。なお、確定診断がついていない症例のうち、Case-9 は関節炎・脱毛・レイノー現象、Case-10 と Case-14 では脱毛が、臨床症状として報告されており、これらと PLGE の発現時期を比較した。

ANF: 抗核抗体陽性や低補体血症などの自己免疫疾患を示唆する臨床検査成績を示すが、SLE などの診断基準を満たさない症例。

ANF: antinuclear factor, PRCA: pure red cell aplasia, RA: rheumatoid arthritis, SjS: Sjögren's syndrome, MCTD: mixed connective tissue disease, PSS: progressive systemic sclerosis, リ管: リンパ管, Fbg: fibrinogen, G: IgG, M: IgM, PSL: prednisolone, MCT: medium-chain triglyceride, CTX: cyclophosphamide, MPML: methylprednisolone

PLGEの消化管組織の毛細血管の透過性亢進に関して、組織における immune deposits の沈着を蛍光抗体法・電顕により検索した症例は、これまでにわずか5例しか報告されていない。蛍光抗体法により検索された5例中3例において消化管粘膜下の間質に免疫グロブリンや補体の沈着が報告されている。本症例においても、粘膜固有層の毛細血管壁に IgG・IgM・C3 の沈着が証明されており、自己免疫的な抗原抗体反応による免疫複合体の沈着が引き金となり、補体系の活性化やサイトカインの産生などにより毛細血管の透過性亢進が生じ、過剰な蛋白の漏出をきたした可能性が考えられよう。ただし、本症例では、発症の少なくとも7カ月前からすでに血清補体価は低下していたことが判明している。この事実は PLGE としての病態が非常にゆっくりと形成されるか、あるいは何らかの増悪因子が影響していることをうかがわせ興味深いものと思われた。

原因となる抗原抗体系として抗 RNP 抗体¹⁴⁾や抗十二指腸粘膜抗体の関与があげられているが、PLGE 発症の病因としての意義は不明である。SLE では免

疫複合体による組織障害として腎障害がしばしば観察されるが、PLGE を呈した症例では腎障害の合併がほとんど認められず、また腎生検が施行された症例においても、軽度の増殖性変化程度のことが多い。SLE などの自己免疫疾患では、消化管組織と腎糸球体では異なった自己抗体を介して組織障害が惹起される可能性が示唆され、今後 PLGE の原因の解明が待たれるところである。

治療成績は一般に良好で、30例中、約7割はステロイドによく反応しているが、再発例が4例、無効例も3例報告されている。本症例もプレドニゾロンの減量に伴い一過性の TP・Alb の低下がみられており、今後の嚴重な経過観察が必要であろう。

IV. おわりに

消化管に免疫複合体の沈着を認め、その基礎疾患として SLE の存在を考えさせた PLGE の1例を報告した。なお、本論文の要旨は第184回日本内科学会北海道地方会にて当科 森田俊樹が報告した。

文 献

- 1) Waldmann, G.B. : Protein - losing gastroenteropathies. Bockus Gastroenterology, Edited by Berk, J.E. et al., 4th Edit., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, pp. 1814~1837.
- 2) Pachas, W.N. et al. : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Am. J. Gastroenterol., 55 : 162~167, 1971.
- 3) 上田 操・他 : タンパク喪失性腸症を伴った SLE の1例. 内科, 36 : 333~336, 1975.
- 4) Trentham, D.E., Masi, A.T. : Systemic lupus erythematosus with a protein-losing enteropathy. JAMA, 236 : 287~288, 1976.
- 5) Tsukahara, M. et al. : Protein-losing enteropathy in a boy with systemic lupus erythematosus. J. Pediatr., 97 : 778~780, 1980.
- 6) Pereira, A.S. et al. : Intestinal lymphangiectasia in systemic lupus erythematosus. Arq. Gastroenterol., 17 : 210~212, 1980.
- 7) Weiser, M.M. et al. : Systemic lupus erythematosus and intestinal venulitis. Gastroenterology, 81 : 570~579, 1981.
- 8) Chase, G.J. et al. : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Hum. Pathol., 13 : 1053~1055, 1982.
- 9) Takagi, S. et al. : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Am. J. Gastroenterol., 78 : 152~154, 1983.
- 10) Wood, M.L. et al. : Protein-losing enteropathy due to systemic lupus erythematosus. Gut, 25 : 1013~1015, 1984.
- 11) Casteneda, S. et al. : Protein losing enteropathy as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 12 : 1210~1212, 1985.
- 12) Monballyu, J. et al. : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Digestion, 31 : 243~246, 1985.
- 13) Heck, L.W. et al. : Pure red cell aplasia and protein-losing enteropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 28 : 1059~1061, 1985.

- 14) Edmunds, S.E. et al. : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Aust. NZ. J. Med.*, 18 : 868~871, 1988.
 - 15) 山辺英彰・他 : タンパク漏出性腸症と橋本病を伴った SLE の 1 例. *内科*, 61 : 762~764, 1988.
 - 16) 杉山隆夫・他 : 蛋白漏出性腸症を伴ったシェーグレン症候群の 1 例. *日臨免誌*, 11 : 80~85, 1988.
 - 17) Terren, P. : Protein-losing enteropathy and mixed connective-tissue disease. *Med. J. Aust.*, 149 : 558~559, 1988.
 - 18) van Tilburg, A.J.P. et al. : Intestinal lymphangiectasia in systemic sclerosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 83 : 1418~1419, 1988.
 - 19) Benner, K.G., Montanaro, A. : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Dig. Dis. Sci.*, 34 : 132~135, 1989.
 - 20) Itoi, K. et al. : Protein-losing gastroenteropathy in association with immune deposits in gastrointestinal mucosal capillaries. *Am. J. Gastroenterol.*, 84 : 187~191, 1989.
 - 21) Takeda, H. et al. : Protein - losing gastroenteropathy with antinuclear antibody and thrombocytopenia. *Am. J. Gastroenterol.*, 84 : 1332~1333, 1989.
 - 22) Kobayashi, K. et al. : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Dig. Dis. Sci.*, 34 : 1924~1928, 1989.
 - 23) Edworthy, S.M. et al. : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus associated with intestinal lymphangiectasia. *Am. J. Gastroenterol.*, 85 : 1398~1402, 1990.
 - 24) Perednia, D.A., Curosh, N.A. : Lupus-associated protein-losing enteropathy. *Arch. Intern. Med.*, 150 : 1806~1810, 1990.
 - 25) 池松 渉・他 : 基礎疾患として SLE の存在が考えられたタンパク漏出性胃腸症の 1 例. *内科*, 67 : 988~991, 1991.
 - 26) Tsutsumi, A. et al. : Protein losing enteropathy associated with collagen diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 50 : 178~181, 1991.
 - 27) Kashiara, T. et al. : Protein-losing enteropathy and pancreatic involvement in a case of connective tissue disease. *Gastroenterol. Jpn.*, 27 : 246~251, 1992.
 - 28) Furuya, T. et al. : Mixed connective disease associated with protein losing enteropathy : Successful treatment with intravenous cyclophosphamide therapy. *Internal Med.*, 31 : 1359~1362, 1992.
-