向精神薬服用患者の抗核抗体について

橋 本 博 史・赤 沢 滋*・津 田 裕 士
高 崎 芳 成・松 本 孝 夫・奈 須 一
藤 巻 教 子・鈴木 三佐子・塩 川 優 一
Paul I. Terasaki**, Yuichi Iwaki**

Antinuclear Antibodies in Psychiatric Patients treated with Psychotropic Drugs

Hiroshi Hashimoto, Shigeru Akazawa*, Hiroshi Tsuda,
Yoshinari Takasaki, Takao Matsumoto, Hajime Nasu,
Noriko Fujimaki, Misako Suzuki, Yuichi Shiokawa,
Paul I. Terasaki** and Yuichi Iwaki

*Juntendo University, School of Medicine, Department of Internal Medicine,
Division of Rheumatology, * Psychology, ** UCLA, Surgery.*

[Summary]

Antinuclear antibodies in sera obtained from 183 psychiatric patients treated with psychotropic drugs were studied.

Antinuclear antibodies (ANA) were detected by the indirect immunofluorescent method using rat liver cells as substrate. Farr assay was employed to determine the binding capacity for DNA. The immunoglobulin classes and complement fixing ability (CF) of anti-dsDNA were detected by the indirect immunofluorescent method and the complement fixation method, respectively, using *Crithidia luciliae* kinetoplasts as the substrate. Anti-ENA was detected by the hemagglutination test (PHA) and double immunodiffusion. Anti-histone was detected by the histone reconstitution of the immunofluorescent test. HLA typing for antigens of the A, B and C was performed by the standard lymphocyte microcytotoxicity test provided by the Terasaki laboratory. Typing for HLA-DR was performed on B lymphocytes isolated on nylon wool column. As controls, 75 normal Japanese individuals were tissue typed with the same antisera.

ANA was detected in 37 patients (20.2%). Total doses of carbamazepine in the patients with ANA were significantly larger than in those without ANA. The patients with ANA had photosensitivity and oral ulceration significantly more than those without ANA. The patients

with ANA had a tendency to have an association with HLA-DRw8.

Anti-DNA antibodies by Farr assay were detected in 25 patients, but titer of anti-DNA was low. Anti-dsDNA by Crithidia immunofluorescent technique was detected in two patients. However, CF of anti-dsDNA was not detected in any patients. Anti-ENA by PHA technique was detected in 21 patients. The patients with anti-ENA had arthralgia and hypergammaglobulinemia significantly more than those without anti-ENA. Anti-histone antibodies were detected in three patients, who were treated with chlorpromazine.

Key words : antinuclear antibodies,
psychiatric patients,
psychotropic drugs,
SLE,
HLA

【概 要】

向精神薬を服用している183例の精神病患者の血清を用いて、各種抗核抗体を検索し投与薬剤、薬剤投与量、SLE様症状との関係について検討した。また、抗核抗体陽性を認めた症例については、HLA抗原の検索を行い、正常人との比較検討を行った。その結果、蛍光抗体法による抗核抗体は37例に陽性を認め、これらはcarbamazepineの投与量が有意に多く、日光過敏症と口腔内潰瘍を認める症例も多かった。また、HLA-DRw8を有する症例も多い傾向にあった。Farr assayによるDNA抗体は25例に認められたが、いずれも抗体価は低値であった。

Crithidiaによる蛍光抗体法では、2例にdsDNA抗体を認めたが補体結合性は認められなかった。PHA法によるENA抗体は21例に認め、関節痛と高 γ -gl.血症を有する症例が多かった。抗ヒストン抗体は3例に陽性を認め、いずれの症例もchlorpromazine服用患者であった。

I. 緒 言

ある種の向精神薬、抗痙攣剤は薬剤誘発ループスをきたすことが知られている。とくに、頻度の高い薬剤はhydantoin, trimethadione, ethosuximideである¹⁾。他方、chlorpromazineによる明らかな薬剤誘発ループスの報告は比較的少ないが²⁻⁴⁾、抗核抗体の出現率は60%以上ともされている⁵⁾。

一方、薬剤誘発ループスは、投与薬剤中止によりループス様症状の改善がみられることが特徴とされ、この点、全身性エリテマトーデス(SLE)とは大きく異なる。両疾患が病因論的に同一のものであるか否かは議論の多いところであるが、抗核抗体の出現をみる点において共通性が認められている。

今回、向精神薬服用患者血清中の各種抗核抗体を検索し、それらの出現と投与薬剤、ループス様症状の有無、さらにはHLAとの関連性について検討し、SLEとの異同を考察したので報告する。

II. 方 法

1. 症 例

183例の向精神薬を服用している精神病患者を検討の対象とした。その疾患、年齢、性、主たる治療薬剤を表1に示す。

2. 抗核抗体の検索

抗核抗体(ANA)はラット肝細胞を基質とする蛍光抗体法により検索し、その染色像と抗体価を観察した。DNA抗体は、¹²⁵I 標識 DNA を抗原とするFarr assayにより検索した。ds-DNA抗体とその免疫グロブリンクラスおよび補体結合性は、Crithidia luciliaeのkinetoplastを基質とする蛍光抗体間接法(CL-IF)と補体結合法により検索した⁶⁾。Extractable nuclear antigen(ENA)抗体は、PHA法と二重免疫拡散法により検索した⁷⁾。ヒストン抗体は、reconstitution法による蛍光抗体法で検索した⁸⁾。その方法を図1に示す。

表 1 Clinical analysis of the patients treated with psychotropic drugs

total patients	183
male	88
female	95
age	19~79yrs. (mean 41.6yrs.)
diseases	
schizophrenia	139
epilepsy	12
mental retardation	7
alcoholism	6
depression	5
neurosis	5
others	12
list of psychotropic Drugs used	
diphenylhydantoin	14
chlorpromazine	66
haloperidol	91
levomepromazine	89
carbamazepine	13

図 1 Method

3. HLA の検索

HLA-A, B, C 抗原の検索は, Terasaki らの micro-lymphocytotoxicity により, HLA-DR 抗原については, nylon wool column 法により B リンパ球を分離し同様の方法で行った。これらの HLA 検索は, 正常人 75 例についても施行し, 対照とした。表 2 に検索しえた HLA 抗原を示した。

表 2 HLA-A, B, C and DR antigens typed

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR
A1	B7	CW1	DR1
A2	B12	CW2	DR2
A3	B13	CW3	DR3
A9	B15	CW4	DR4
A10	BW16	CW6	DR5
A11	BW22	CW7	DRW6
AW19	B27		DR7
AW23(9)	BW35		DRW8
AW24(9)	B37		DRW9
A26(10)	BW38(W16)		
A28	BW39(W16)		
A29	B40		
AW30	BW44(12)		
AW31	BW46		
AW33	BW48		
AW34	BW51(5)		
	BW52(5)		
	BW54(W22)		
	BW55(W22)		
	BW56(W22)		
	BW57(17)		
	BW58(17)		
	BW60(40)		
	BW61(40)		
	BW62(15)		
	BW63(15)		
14 antigens	21 antigens	6 antigens	9 antigens

4. 有意差検定

χ^2 検定, T 検定を用いた。

III. 結 果

1. 各種抗核抗体の陽性率

蛍光抗体法による抗核抗体は 37 例 (20.2%) に陽性をみ, Farr assay による DNA 抗体は 25 例 (13.7%) に陽性をみた。CL-IF 法による ds-DNA 抗体は 2 例 (1.1%) に陽性を認め, 1 例に IgA, M を他の 1 例に IgG, A, M を認めたが, 補体結合性は認められなかった。Farr assay による DNA 抗体陽性例の抗体価は 15.2~23.2 といずれも低値であった。

PHA 法による ENA 抗体は 21 例 (11.5%) に陽性を認めたが, 二重免疫拡散法では, 1 例にのみ抗 nRNP, 抗 Sm, 抗 SS-A, 抗 SS-B, 抗 PCNA 以外の未確認の沈降線を認めた。ヒストン抗体は 3 例 (1.6%) に陽性を認めた。

表 3 Staining patterns and titers of ANA in 37 patients treated with psychotropic drugs

titers patterns	×5	×10	×20	×40	×80	×160	×320	×640	×1,280	×2,560	total
peripheral											0
homogenous				4	3		4	1		1	13 7.1%
speckled	4	3	2	7	2						19 10.1%
nucleolar	1		1	3							5 2.7%

表 4 Titers of anti-ENA in 21 patients treated with psychotropic drugs

titers	×80	×160	×320	×640	×1,280	×2,560	×4,000	total
anti-ENA	8	3	3	4		2	1	21 11.4%
RNase resistant ENA antibodies	5	4	3	3		2	1	18 9.8%

表 5 HLA-A and staining patterns of ANF induced by drugs

HLA-A	patterns homogenous n=10	speckled n=6	nucleolar n=2	controls n=75
A-2	5	5*	2	30
11	0	1	0	12
W24	4	3	1	42
26	1	1	0	17
W31	5*	2	0	14

* $p < 0.05$, corrected P value : N.S.

ANF : antinuclear factors

2. 抗核抗体染色像と抗体価

蛍光抗体間接法による抗核抗体 (ANA) の染色像と抗体価の関係についてみると、表3のごとく peripheral pattern は1例もなく、homogenous pattern は13例 (7.1%) にみられ、その抗体価は40倍より最高2,560倍まで認められた。Speckled pattern は19例 (10.1%) に陽性を認め、その抗体価は5倍から80倍までであった。Nucleolar pattern は5例 (2.7%) に陽性を認め、その抗体価は5倍から40倍までであった。

3. ENA 抗体の抗体価

PHA 法により21例に ENA 抗体を認めたが、二重免疫拡散法では、nRNP 抗体、Sm 抗体、SSA 抗体、SSB 抗体、PCNA 抗体以外の未確認の沈降線を1例に認めた。PHA 法による ENA 抗体価は、表4に示すごとくである。Total ENA 抗体の抗体価は80倍から4,000倍の幅でみられ、また、RNase resistant ENA 抗体は、18例 (9.8%) に陽性を認め、その抗体価は、80倍から4,000倍の幅で認められた。

4. 抗核抗体と HLA との関係

蛍光抗体間接法による ANA の陽性例と正常人について HLA-DR の出現率を比較すると表6のごとくで、ANA 陽性例は正常人に比べ HLA-DRw 8 が有意に多く認められた。しかし、corrected P を求めると有意差は認められなかった。ANA の染色像では、homogenous 型は Aw 31 と、speckled 型は A 2 と相関傾向がみられた (表5)。

また、PHA 法による ENA 抗体陽性例は、Bw 61 と相関性が認められた。

5. 各種抗核抗体と投与薬剤および投与量との関係

結果は表7に示した。

ヒストン抗体陽性例は、全例 chlorpromazine 投与例で、ヒストン抗体陰性例に比べ chlorpromazine 投与例が有意に多い ($p < 0.025$)。しかしながら、投与量との関係では有意差は認められなかった。蛍光抗体法による ANA の陽性例は、陰性例に比べ有意に carbamazepine の投与量が多い。それ以外の薬剤では、薬剤の種類、投与量と抗核抗体出現の間に有意の関係はみられなかつ

表 6 HLA-DR and drug induced ANF

	patients with ANF n=18	controls n=75	R.R.	P	Pc
HLA-DR 1	3 (16.7%)	7 (9.3%)	1.94	N.S.	N.S.
2	6 (33.3)	21 (28.0)	1.29	N.S.	N.S.
4	9 (50.0)	39 (52.0)	0.92	N.S.	N.S.
W8	7 (38.8)	11 (14.7)	3.70	p<0.025	N.S.

ANF: antinuclear factors

R.R.: relative risk

P: P value, Pc: corrected P value

表 7 Antinuclear antibodies and psychotropic drugs

Drugs	ANA		anti-DNA		anti-ENA		anti-Histone	
	+	-	+	-	+	-	+	-
	n=37	n=146	n=25	n=158	n=21	n=162	n=3	n=180
diphenylhydantoin	4 10.8%	10 6.8%	1 4.0%	13 8.2%	2 9.5%	12 7.4%	0 %	14 7.8%
chlorpromazine	16 43.2	50 34.2	6 24.0	60 38.0	10 47.6	56 34.6	3 100.0**	63 35.0
haloperidol	19 51.4	72 49.3	11 44.0	80 50.6	11 52.4	80 49.4	2 66.7	89 49.4
levomepromazine	17 45.9	72 49.3	10 40.0	79 50.0	10 47.6	79 48.8	2 66.7	87 48.3
carbamazepine	2 5.4	11 7.5	2 8.0	11 7.0	1 4.8	12 7.4	0	13 7.2

carbamazepine total dose:

** P<0.025

ANA positive 3,065,400±345,000mg } : P<0.05
ANA negative 234,207±436,473mg }

表 8 Antinuclear antibodies and lupus like manifestations in the patients treated with psychotropic drugs

	ANA		anti-DNA		anti-ENA		anti-Histone	
	+	-	+	-	+	-	+	-
	n=37	n=146	n=25	n=158	n=21	n=162	n=3	n=180
arthralgia	2 %	3 %	2	3	2 9.5*	3 1.9	0	5
oral ulceration	4 10.8***	1 0.7	2	3	1	2	0	5
photosensitivity	2 5.4***	0 0	1	1	0	25	0	2
leukopenia	7	24	4	27	6	3	1	30
hyper γ-globulinemia	1	4	1	4	2 9.5*	1.9	0	5

* P<0.05, *** P<0.005

た。

6. 抗核抗体の出現とループス様症状

表 8 に示すごとく、蛍光抗体法による ANA の陽性例は、陰性例に比べ、口腔内潰瘍と日光過敏症が有意に多く、また、ENA 抗体の陽性例は陰性例に比べ、関節痛と高 γ-グロブリン血症が有意に多いことを認めた。DNA 抗体、ヒストン抗体の陽性例では、特徴ある臨床像は認められなかった。

7. 各種抗核抗体と精神病、年齢、性との関係

精神病の疾患により抗核抗体の陽性率に相違があるかどうかをみると(表 9)、とくに有意の相関は得られなかった。

また、各種抗核抗体の出現と患者の年齢、性について検討したが、いずれも有意の相関は得られなかった。

IV. 考 察

向精神薬を投与されている精神病患者の抗核抗体につ

表 9 Antinuclear antibodies and psychiatric diseases

	ANA		anti-DNA		anti-ENA		anti-Histone	
	+	-	+	-	+	-	+	-
	n=37	n=146	n=25	n=158	n=21	n=162	n=3	n=180
Age (mean)	41.5	41.7	42.9	41.4	45.6	41.3	34.7	41.7
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	24 64.9	71 48.6	9 36.0	86 54.4	12 57.1	83 51.3	3 100.0	92 51.1
schizophrenia	29 78.4	110 75.3	21 84.0	118 74.7	17 81.0	122 75.3	3 100.0	136 75.6
epilepsy	4 10.8	8 5.5	1 4.0	11 7.0	1 4.8	11 6.8	0	12 6.7
mental retardation	2 5.4	5 3.4	1 4.0	6 3.8	1 4.8	6 3.7	0	7 3.9
alcoholism	1 2.7	5 3.4	1 4.0	5 3.2	0	6 3.7	0	6 3.3
depression	0	5 3.4	1 4.0	4 2.5	0	5 3.1	0	5 2.8
neurosis	1 2.7	4 2.7	0	5 3.2	0	5 3.1	0	5 2.8

いての報告がこれまでいくつか報告されている⁹⁻¹³⁾。正常人に比べて精神病患者では、抗核抗体の出現率が高く17~28%の幅でみられ、それは精神病の疾患とは関係せず、chlorpromazine^{2,10,11)} ないしは lithium carbonate¹²⁾ の治療と関連することが報告されている。

著者らは、183例の各種精神病患者の各種抗核抗体について検討し、抗核抗体を20.2%に認めたが、明らかにSLE様症状を呈したものは、現在のところ1例も認めていない。投与薬剤および投与量と抗核抗体の出現との関係について検討すると、carbamazepine投与例では、抗核抗体陽性を示す症例は、陰性例に比べ有意に投与量が多く、carbamazepine投与量と抗核抗体の出現に関連性があることが示唆された。Carbamazepine投与による薬剤誘発ループスの報告はいまだないが、今後の経過が重要視される。Chlorpromazine投与例では、ヒストン抗体を3例に認め、陰性例に比べ有意に多いことを認めた。ヒストン抗体は、薬剤誘発ループスで高頻度に出現する可能性が示唆されており、とくにプロカインアミドで高い¹⁴⁾。Chlorpromazine投与とヒストン抗体との関係については、いまだ詳細な報告はないが、Fabiusら⁹⁾によりphenothiazine系による抗核抗体の出現で、LE因子が高頻度に証明されていることから、今後さらに追究されるべき課題と思われる。

SLEとは異なり薬剤誘発ループスでは、ds-DNA抗体の陽性率は低く、陽性を認めてもその抗体価は低い。このことが、ss-DNA抗体やヒストン抗体の非補体結合性の存在とともに、薬剤誘発ループスにおける非腎症に関連していると考えられる¹⁵⁾。

今回、著者らは、CL-IF法により2例にds-DNA抗体を認めたが、いずれも補体結合性抗体は認められなかった。薬剤誘発ループスにおける腎病変出現の低率は、ds-DNA抗体価の低値のみならず、その抗体を認めたと

しても補体結合性抗体が認められないことにも関連していると考えられる。

各種抗核抗体の出現がSLE様症状に結びつくかどうかは、重要な問題と思われる。今回の検討では、蛍光抗体法による抗核抗体と口腔内潰瘍および日光過敏症の出現が有意の相関を示し、また、ENA抗体と関節痛および高 γ -グロブリン血症が有意の相関を示した。しかしながら、個々の症例を検討すると明らかにSLEが発症した症例はない。日光過敏症は、chlorpromazine, thioridazineなどの薬剤によってもたらされることが知られており¹⁶⁾、投与薬剤の影響も考えられる。

向精神薬投与による抗核抗体の出現機序にはいくつかのことが考えられる。SLE発症の素因を有する症例では、これらの薬剤により容易にSLEが発症することが推測されるが、Alarcon-Segoviaらは、抗痙攣剤服用患者のDNA抗体、Sm抗体を高率に認め、痙攣発作がSLEによる可能性を示唆した¹⁷⁾。向精神薬投与による抗核抗体の出現がHLAと関連するかどうか興味深いのが、その報告は少ない。Batchelorら¹⁸⁾は、hydralazine誘発ループスとHLAとの関係を検討し、HLA-DR4との相関を認め、とくにDR4を有し、かつslow acetylatorの女性に高頻度に認め、真性SLEとは異なるentityであることを報告した。今回の検討では、明らかなSLEの発症は認めていないが、抗核抗体の陽性例は、HLA-DRw8と相関する傾向にあった。SLEではほぼ100%抗核抗体陽性であり、自験SLEにおけるHLAの検討では¹⁹⁾、HLA-DR2との相関性が認められている。この両者の相違をもってただちに結論するわけにはいかないが、向精神薬投与による抗核抗体の出現が、SLEにおける抗核抗体出現の免疫応答遺伝子と異なる可能性が考えられる。Procainamide, hydralazine, isoniazidでは、acetyltransferaseによる代謝活性の速度、核成分との結合によ

る抗原性獲得の可能性について検討されているが、向精神薬では未明である。また、山内ら²⁰⁾は、hydralazine-ヒト血清アルブミンをウサギに免疫し、hydralazine 抗体、DNA 抗体の産生を認め、薬剤と核成分との交叉抗原性のあることを示唆した。薬剤のアレルギー機序によって薬剤誘発ループスが発症することが知られているが、今回の向精神薬投与患者においては、多くは長期投与患者で、臨床的に薬剤アレルギーを示したものはなく、Alarcon-Segovia²¹⁾ の作用機序による分類では、むしろ特殊な薬理学的性質によると思われる。また、投与薬剤の免疫能へ及ぼす影響も示唆される。分裂病に用いられる薬剤は、プロラクチンの分泌を亢進させ、これは、プロスタグランディン、cAMP の増加をもたらし、免疫抑制性を有することが報告されている²³⁾。そのほか、加齢や性による影響も無視できないと思われるが、今回検討した結果からは、各種抗核抗体の出現と性、年齢との相関性は得られず、従来いわれている報告¹⁵⁾と一致する所見と考えられた。

V. 結 論

向精神薬服用患者血清中の各種抗核抗体を検討し、以

下の結論を得た。

1. 蛍光抗体法による抗核抗体は、37 例 (20.2%) に陽性を認め、陽性例は carbamazepine の総投与量が有意に多く、臨床的に口腔内潰瘍と日光過敏症を有意に多く認めた。

2. 抗核抗体陽性例は、HLA-DRw 8 と相関する傾向がみられた。

3. Farr assay による DNA 抗体は 25 例 (13.7%) に認めたが、それらの抗体価は低い。CL-IF による検索では 2 例に陽性を認め、いずれも補体結合性抗体は認められなかった。

4. PHA 法による ENA 抗体は、21 例 (11.5%) に陽性を認めたが、二重免疫拡散法では、1 例に未確認の沈降線が得られた。ENA 抗体陽性例は、関節痛と高 γ -グロブリン血症を有意に多く認めた。

5. ヒストン抗体は 3 例 (1.6%) に陽性を認め、全例 chlorpromazine 服用患者であった。

本論文は、第 10, 11 回日本臨床免疫学会で発表した。本研究にあたり厚生省特定疾患自己免疫調査研究班の研究費を使用した。

文 献

- 1) Weinstein, A. : Drug-induced systemic lupus erythematosus. Progress in clinical Immunology. Edited by Schwartz, RS. Grune & Stratton, 1980, pp 10.
- 2) Berglund, S., Gottfries, C.G., Gottfries, I. et al. : Chlorpromazine-induced antinuclear factors. Acta Med. Scand., 187 : 67~74, 1970.
- 3) Dubois, E.L., Tallman, E. and Wonka, R.A. : Chlorpromazine-induced systemic lupus erythematosus. Case report and review of the literature. JAMA. 221 : 595~596, 1972.
- 4) Ananth, J.V. and Minn, K. : Chlorpromazine induced systemic lupus erythematosus. Can Med. Assoc. J., 106 : 680, 1973.
- 5) Zarrabi, M.H., Zucker, S., Miller, F., et al. : Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients. Ann. Intern. Med., 91 : 194~199, 1979.
- 6) 橋本博史・歌川祐二・山形寿太郎・他 : SLE における腎組織学的病変と血清中抗 native DNA 抗体の免疫グロブリンクラス、補体結合性ならびに免疫複合体の組成について。リウマチ, 21 : 366~374, 1981.
- 7) Nakamura, R.M., Greenwald, C.A., Peebles, C.M. and Tan, E.M. : Autoantibodies to nuclear antigens (ANA), American Society of Clinical Pathologists, USA, 1978, p. 82.
- 8) Tan, E.M., Robinson, J. and Robitaille, P. : Studies on antibodies to histones by immunofluorescence. Scand. J. Immunol., 5 : 811~818, 1976.
- 9) Fabius, A.J.M. and Ganlhofer, W.K. : Systemic lupus erythematosus induced by psychotropic drugs. Acta. Rheumatol. Scand., 17 : 137~147, 1971.
- 10) Quismorio, F.P., Bjarnason, D.F., Kiely, W.F., et al. : Antinuclear antibodies in chronic psychotic patients treated with chlorpromazine. Am J. Psychiatry, 132 : 1204~1206, 1975.
- 11) Gottfries, C.G. and Gottfries, I. : Antinuclear factors in relation to age, sex, mental disease, and treatment with phenothiazines. Acta. Psy-

- chiater., Scand., (suppl) 255 : 193~201, 1974.
- 12) Johnstone, E.C. and Whaley, K. : Antinuclear antibodies in psychiatric illness. : Their relationship to diagnosis and drug treatment. *Br. Med. J.*, 2 : 724~725, 1975.
- 13) 川田一也 : 全身性エリテマトーデスに関する研究 (Ⅱ) 精神病患者における抗核抗体とその臨床的検討. *臨床免疫*, 9 : 243~252, 1977.
- 14) Fritzler, M.J. and Tan, E.M. : Antibodies to histones in drug induced and idiopathic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 62 : 560, 1978.
- 15) 橋本博史 : SLE VS 薬剤誘発ループス. *メディチーナ*, 17 : 2026~2027, 1980.
- 16) Satanove, A. and McIntosh, J.S. : Phototoxic reactions induced by high doses of chlorpromazine and thioridazine. *JAMA.*, 200 : 209, 1967.
- 17) Alarcón-Segovia, D., Fishbein, E., Reyes, P. A., et al. Antinuclear antibodies in patients on anticonvulsant therapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 12 : 39~47, 1972.
- 18) Batchelor, J.R., Welsh, K.I., Tinoco, R.M., et al. : Hydralazine induced systemic lupus erythematosus : Influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet*, 1 : 1107~1109, 1980.
- 19) 橋本博史・津田裕士・松本孝夫・他 : SLE における HLA と臨床像, 免疫学的所見との関係について. *日内会誌*, 72 : 252, 1983.
- 20) 山内康平 : ヒドラジン誘発性ループス症候群の発生機序に関する研究. *リウマチ* 19 : 88~104, 1979.
- 21) Alarcón-Segovia, D. : Drug-induced lupus syndromes. *Mayo Clin Proc.*, 44 : 664, 1969.
- 22) Horrobin, D.E. : Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet*, 1 : 936~937, 1977.
- 23) Sorrell, T.C., et al. : Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *Lancet*, 1233, 1971.
-