D-Penicillamine 治療中に多発性筋炎を起こした 進行性全身性硬化症 (PSS) の 1 例

三 木 知 博・山 内 康 平・勝 部 知 子
小 林 祥 泰・坂 根 剛
恒 松 徳五郎・長 岡 三 郎*

Jpn. J. Clin. Immun., 8 (6) : 374~381, 1985.

A case of D-Penicillamine induced polymyositis

Tomohiro Miki, Yasutaka Yamauchi, Tomoko Katsube,
Shotai Kobayashi, Tsuyoshi Sakane,
Tokugoro Tsunematsu and Saburo Nagaoka*

*The Third Division of Internal Medicine, * Department of Laboratory Medicine,
Shimane Medical University, Izumo, 693, Japan*

[Summary]

A case of D-Penicillamine induced polymyositis in progressive systemic sclerosis.

Nowadays D-Penicillamine (D-PC) is widely used for treatment of rheumatoid arthritis. It is also employed to treat patients with progressive systemic sclerosis (PSS) from viewpoints of favorable pharmacological effects on such as inhibition of collagen synthesis and modulation of deranged immune functions.

Although various side-effects have been reported up-to-date, much attention has not paid on occurrence of polymyositis in D-PC treatment.

We experienced a case of PSS who had manifested a typical polymyositis during D-PC treatment and had recovered completely from it on discontinuance of the drug.

A 51-year-old woman was admitted to another hospital because of Raynaud's phenomenon and sclerodactylia. She was treated with glucocorticoids for several months. With a slight improvement of the symptoms she discharged from it and stayed at home. She, thereafter, became gradually aggravated and started to complain of severe dyspnea. She was admitted to our University Hospital. As chest X-ray showed a marked pulmonary fibrosis, D-PC was given in a dose of 100 mg daily for 4 weeks and then in a dose of 200 mg daily. During the treatment, she complained of myalgia and muscle weakness accompanied with elevated values of serum creatinine phosphokinase (CPK) and aldolase (ALD). Electromyogram and muscle biopsy showed findings compatible with polymyositis. One month after discontinuation of D-PC, physical and laboratory abnormalities of polymyositis were completely

normalized.

We concluded that polymyositis seen in this patient could have been induced with D-PC, apart from a notion that D-PC had manifested latent polymyositis included in a morbid spectrum of PSS.

Key words: D-Penicillamine,
Progressive systemic sclerosis (PSS),
Polymyositis (PM)

【概 要】

D-Penicillamine (D-PC) は、進行性全身性硬化症 (PSS) に対してその有効性が議論されている。われわれも、肺線維症を伴う PSS 症例において、副腎皮質ステロイド薬で治療していたが、肺線維化が進行増悪したため D-PC を併用した。肺線維化の進行を抑制しえたが、投与1ヵ月半後に近位筋の脱力があらわれ、血清 CPK などの筋原性酵素が著明に上昇し、筋電図および筋生検で多発性筋炎に合致する所見を得た。D-PC の投与中止で多発性筋炎の症候は完全に改善した。D-PC の副作用は従来より種々報告されているが、本例のような D-PC で多発性筋炎を起こした症例は、世界でも 20 数例を数えるにすぎない。さらに本例のごとく少量 (200 mg/日) で著明な筋炎症状を示した例はまれである。ここで遭遇した経験は、少量でしかも比較的短期間の投与で、かかる重篤な副作用が起こりうることを明らかにした。

I. 緒 言

D-Penicillamine (以下 D-PC と略す) は、そのキレート作用とともにリウマトイド因子活性を低下させたり、免疫反応系に調節的に作用することから、慢性関節リウマチ (以下 RA と略す) 患者によく使用されてきた。一方、D-PC の線維化抑制効果を利用して、進行性全身性硬化症 (progressive systemic sclerosis; 以下 PSS と略す) 患者に投与し、よい治療成績が報告されている。今回われわれは、肺線維化の著明な PSS 患者に D-PC を投与したところ、全身の脱力症状、筋力低下が出現し、血清筋原性酵素の上昇、筋電図および筋生検所見にて多発性筋炎 (以下 PM と略す) を示した1例を経験した。さらに、この症例は D-PC の中止により、上記の諸症状および検査所見が改善し、D-PC が多発性筋炎を誘発したことが強く示唆された。その詳細な経過を報告するとともに、今までに発表された文献症例と対比して若干の考察を加えた。

II. 症 例

患 者: T.S, 女性, 51 歳, 寮母

主 訴: Raynaud 現象, 乾性咳嗽および呼吸困難

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 膠原病, アレルギー性疾患および呼吸器疾患

患者なし

現病歴: 昭和 55 年 7 月頃より持続性の乾性咳嗽が出現した。同年 9 月頃より、水仕事のあとに Raynaud 現象が出現、同時に両手指の硬化に気づいた。同年 12 月末、顔面浮腫が現れ持続した。

昭和 56 年 1 月、某病院にて入院精査の結果、膠原病が疑われ、副腎皮質ステロイド薬 (以下プレドニソロンと略す) 30 mg/日の投与を受けた。一時顔面浮腫は軽快したが、同年 6 月乾性咳嗽の増悪をきたしたため再入院した。プレドニソロン 45 mg/日に増量し症状は改善した。以後、ステロイドを漸減したうえで、同年 9 月退院した。以後は通院治療で、プレドニソロン 15 mg/日の投与を受けていた。主治医の経過報告では、入院中は胸部 X 線写真に異常は認められなかったが、同年末より、両上肢の皮膚硬化と Raynaud 現象とが増悪した。また、両下肺野に Velcro ラ音が聴取されるようになり、胸部 X 線写真にて両下肺野にびまん性の網状陰影および心拡大を認めるに至った。しかし、発症時からこのときまで、嚥下困難等の消化器症状はとくに認めていない。

昭和 58 年になり、胸やけが出現。とくに仰臥位で増悪し、嘔気と嘔吐などの消化器症状が出現した。また、乾性咳嗽は増悪、労作時呼吸困難も生じてきたため、当科に紹介され、昭和 58 年 9 月入院した。

入院時現症: 身長 149 cm, 体重 46 kg. 脈 84/分, 整。

表 1 入院時検査成績 (1)

末梢血液	WBC	10,900/cmm	肝細胞系	Total Protein	6.2g/dl
	band	0%		Albumin	3.2g/dl
	seg	59		GOT	40IU/l
	lym	19		GPT	47IU/l
	mono	15		LDH	718IU/l
凝固系	eosin	6	胆管系	ChE	1,090IU/l
	baso	0		T-Bil	0.8mg/dl
	RBC	417万/cmm		ALP	28IU/l
	Hb	10.8g/dl		LAP	51IU/l
	Ht	34.1%		γ -GTP	13IU/l
糞便	Plt	38.5万/cmm	生化学検査	Triglyceride	201mg/dl
	PT	11.1(対照11.2)秒		T-Chol	206mg/dl
	APTT	24.5(" 34.0)秒		F-Chol	55mg/dl
	Ca再加凝固時間	101秒		Ester ratio	73%
	Fibrinogen	250mg/dl		NEFA	0.26mEq/l
尿	潜血	(-)	腎	Phospholipid	220mg/dl
	Protein	(-)		HDL-Chol	43mg/dl
	Sugar	(-)		BUN	16mg/dl
	Urobilinogen	(±)		Creatinine	0.8mg/dl
	RBC	8/HPF		Uric acid	3.4mg/dl
血清蛋白分画	WBC	1/HPF	電解質	Na	142mEq/l
	Cast	(-)		K	47mEq/l
	Total Protein	6.2g/dl		Cl	106mEq/l
	A/G	1.1		Ca	8.6mg/dl
	Albumin	54.0%		P	2.7mg/dl
免疫グロブリン	α_1 -Globulin	4.3%	その他	FBS	102mg/dl
	α_2 -G1	13.8%		Fe	25 μ g/dl
	β -G1	12.0%		TIBC	331 μ g/dl
	γ -G1	15.6%		AT III	40mg/dl
	IgG	1,268mg/dl		α_1 -Antitrypsin	195mg/dl
	IgA	197mg/dl		haptoglobin	147mg/dl
	IgM	166mg/dl		α_2 -macroglobulin	284mg/dl
	IgE	218IU/ml		Transferrin	289mg/dl
				α_1 -acid glycoprotein	120mg/dl

血圧 150/90. 栄養中等度. 顔面浮腫なし. 前腕部から手指に至るまでの著明な皮膚硬化 (acroscclerosis) が認められ, 手指には, Raynaud 現象および虫くい状瘢痕があり, 爪に軽度の変形が認められた. 前額部にも皮膚硬化があり口唇は薄く, 軽度の開口障害, 口周囲の放射状のしわおよび舌小帯の短縮があった. 嚥下困難はなかった. 結膜に軽度貧血を認めたが, 球結膜の黄染はない. 呼吸数は 36 回/分で浅い呼吸, 呼吸音荒く横隔膜移動不良. 声音振とうは右側にてやや低下しており, 両側下肺野に Velcro ラ音が聴取された. 心では, 肺動脈弁第 II

音の亢進と分裂を認めるが, 心雑音は聴取しない. 腹部では, 腸雑音正常. 肝を右鎖骨中線上に季肋下 2 横指触知するが圧痛はない. 脾, 腎, 触知せず. 神経学的には, 脳神経, 筋力, 反射, 感覚等いずれも異常を認めなかった.

入院時検査成績: 表 1, 2 に示すように, 白血球数増加と軽度貧血とが認められた. 凝固系は正常. 尿所見に異常はなかった. 肝機能検査では, 総蛋白, アルブミンの軽度低下, GOT, GPT の軽度上昇を認めた. さらに LDH の著増を認めたが, アイソザイムで肺に由来することが

表 2 入院時検査成績

補 体 系	CH50	39.2U/ml	皮 膚 組 織	Lupus band test
	C3	68mg/dl		IgG, A, M, C1q, C3, Fibrinogen, IgE, all negative
	C4	38mg/dl		Skin biopsy dermal fibrosis
自 己 抗 体	RA Test	(-)	心 肺 機 能	Chest X-P
	Coombs Test	(-)		rt. diaphragm : elevated
	Microsome Test	(-)		lung field : fibrotic change
	Thyroid Test	(-)		CTR 61%
	ANF	(-)		ECG
	抗DNA抗体	15U/ml		2 枝ブロック
	LE cell	(-)		呼吸機能検査
	LE Test	(-)		%VC 50%
	抗ENA抗体			1 秒率 85%
	RNase感受性	40 ↓		%DLco 33%
	抵抗性	40 ↓		動脈血ガス
	抗RNP抗体	(-)		pH 7.47 PO ₂ 64mmHg
消 化 器	抗Sm抗体	(-)		BE 2 PCO ₂ 32mmHg
	抗ミトコンドリア抗体	(-)		
消 化 器	Upper GI series			
	esophageal herniation			

同定された。血清 CPK は正常上限。血清鉄は 25 $\mu\text{g/dl}$ と減少。その他の血清生化学検査はすべて正常であった。免疫グロブリン、補体系いずれも正常。自己抗体では、ラット肝細胞 (MBL より購入) を核材とする抗核抗体、および抗 DNA 抗体をはじめとしてすべて陰性。Lupus band test, LE 細胞もともに陰性であった。胸部 X 線写真では両下肺野の線維化と心拡大 (CTR 61%) を認めた。心電図では右脚と左脚前枝の 2 枝ブロックがある。呼吸機能検査では拘束性換気障害を認めた。動脈血ガス分析では PO₂ が 64 mmHg と低下していた。上部消化管 X 線造影にて食道ヘルニアが認められた。前腕伸側部の生検皮膚組織は、表皮と平行するコラーゲン線維束の増生があり、一部にコラーゲン隔膜が皮下脂肪組織にむかって増生している所見がえられた。

入院後経過：皮膚硬化, Raynaud 現象, 呼吸困難などの臨床症状, 皮膚組織所見, 胸部 X 線写真および呼吸機能検査等の成績から PSS と診断した。プレドニソロン 15 mg/日を投与して経過を観察した。昭和 58 年 10 月中旬より, Velcro ラ音が増強し, 胸部 X 線写真で間質性肺炎の進行が認められ, 動脈血ガス分析は, PO₂ 61 mmHg, PCO₂ 40 mmHg であった。プレドニソロン 30 mg/日に増量するとともに, 線維化抑制効果を期待して D-PC 100 mg/日を併用した。その結果上記諸症状および胸部 X 線写真で進行増悪は認められず, 動脈血ガス分析でも PO₂ 72 mmHg, PCO₂ 37 mmHg になり, D-PC による副

作用もまったく認めなかった。D-PC をさらに 200 mg/日に増量したところ, 3 週間後の 11 月末に左上肢の脱力を訴えた。この時点では筋原性酵素に変化を認めなかったため D-PC の投与を継続し経過を観察した。12 月 20 日頃より, 四肢近位筋, 頸部の脱力および筋力低下とともに, 血清 CPK 1,279 IU/l, Aldolase (以下 ALD と略す) 21.3 IU/l, LDH 655 IU/l, GOT 66 IU/l と著増, さらに脱力と筋力低下の増悪をみたため 12 月 23 日に D-PC を中止した。その後, 短期間に CPK, ALD はさらに上昇し, 12 月 27 日にはそれぞれ 3,440 IU/l, 65.8 IU/l にまで達した。しかし, 12 月 30 日頃より次第に諸症状の軽減および検査値の改善を認め, 昭和 59 年 2 月 1 日には, CPK, ALD もほぼ正常に復し (図 1), また動脈血ガス分析, 胸部 X 線写真においても D-PC 投与時に比べてほとんど変化がなく, 増悪傾向は認められなかった。症状のもっとも強かった昭和 58 年 12 月 26 日の筋電図では, 上肢近位筋で安静時に線維性攣縮と最大収縮での低電位干渉波を認めた。また一部に bizarre high-frequency discharge も認めた。下肢では前脛骨筋に低電位の所見が得られた (図 2-a)。同時期に行った筋生検では, 筋線維の変性と筋線維間および血管周囲に多数の単核細胞浸潤を認めた (図 3)。昭和 59 年 1 月 11 日の筋電図では, 上記異常所見は改善していた (図 2-b)。

以後, プレドニソロンを増量することではなく, CPK, ALD の正常化とともに筋脱力は改善した。PSS 症状の

図 1 臨床経過

増悪もなかったので昭和 59 年 2 月末日退院した。退院後現在 (昭和 60 年 8 月) に至るまで多発性筋炎の再発を思わせる所見はまったくなく、肺線維化の進行増悪も認めていない。本例では Malignancy Survey にて悪性腫瘍の合併は認められなかった。

III. 考 察

D-PC は重金属とのキレート形成能から Wilson 病の治療薬として用いられている。リウマチ因子解離作用と免疫細胞機能異常に対する調整作用もあるので、抗リウマチ剤として、RA に広く利用されている。一方、D-PC はコラーゲン分子内および分子間のアルデヒド基に可逆的に結合し、架橋形成を阻害して、コラーゲンの成熟を抑制するとされている。実際、ラットの胎児骨や皮膚組織のようにコラーゲン合成系がきわめて促進されている状態で使用すると合成抑制が明らかに認められると報告されている。また活動性 PSS の患者から分離した活発なコラーゲン合成を示す皮膚の組織培養系においても、D-PC がその合成を抑制することも知られている¹⁾。さらに、D-PC の PSS に対する臨床効果についても、D-PC 投与群では非投与群と比して、皮膚の硬化度

と病変範囲の改善がみられ、PSS による腎障害の発生率も有意に低いことが報告されている²⁾。本症例においては、著明な肺線維化が認められ、副腎皮質ステロイド薬の使用にもかかわらず、理学的ならびに放射線学的にも、その進行が認められたため、上述した薬理作用を期待して D-PC を投与した。D-PC 使用後は、呼吸器症状の進行・増悪は停止したと思われるので、かかる点からは本剤は有効であったと判定された。多発性筋炎 (以下 PM と略す) は、原発性の横紋筋の炎症性変化であり、筋肉を標的とする自己免疫疾患である。この疾患は他の全身性自己免疫病、たとえば、PSS、SLE、Sjögren 病などとはしばしば合併する。本症例においてあらわれた PM が、本来、潜在的に PSS に合併していたが、経過の推移でたまたま PM があらわれたのにすぎないのか、あるいは、D-PC によって誘発された PM かを鑑別しなくてはならない。本症例でみられた PM は D-PC 投与中止後すみやかに臨床症状、検査所見および筋電図所見が回復したことが特徴的であった。この経過から PSS に本来合併していた PM の悪化ではなく、D-PC により誘発された PM とするのが妥当と考えた。従来より、D-PC は比較的副作用の多い薬剤として知られており³⁾ その主

図 3 筋組織

血管周囲ならびに筋肉線維間に多数の単核細胞浸潤を認める。
他の部分には筋融解 myolysis, 筋食食現象 myophagocytosis
も認められる

表 3 D-Penicillamine 誘発多発性筋炎, 皮膚筋炎症例

診 断	報 告 者	年 齢/性	D-PC 投与量 (mg/日)	期間(月)	症 状
Wilson 病	Schraeder ら	23/女	500~1,000	30	嚥下困難, 体重減少, 近位筋脱力
RA	Cucher & Goldman	58/女	750	1	嚥下困難, 動悸, 近位筋脱力
	Fernandes ら	54/女	600	19	筋痛, 脱力
	Petersen ら	60/女	450	18	嚥下困難, 近位筋脱力
		58/女	600	5	皮膚筋炎, 近位筋脱力
	Simpson & Golding	50/女	250	19	皮膚筋炎, 手の圧痛腫脹
	Ostensen ら	36/女	750	12	嚥下困難, 頸部痛
	Wojnarowska	59/女	250	5	皮膚筋炎, 脱力
	Schlumpf ら	48/女	450	20	筋痛, 脱力
	Bettendorf & Neuhouse	68/女	600	0.1	心筋炎を伴う急性多発筋炎
	Morgan ら	50/男	500	1.5	嚥下困難, 近位筋脱力
	Marry-Double ら	47/女	900	4	急性近位筋脱力, 上肢顔面浮腫
	Debrah ら	59/女	250	1	脱力, 不整脈, うっ血性心不全
	神納ら*	65/女	100~ 300	8	筋力低下
		54/女	200	6	全身倦怠感
PSS	Nishikai ら	66/男	400~1,200	2.5	体重減少, 発疹, 発熱, 脱力
	三友ら*	70/女	?	11	(-)
		50/女	?	30	(-)
	松村ら*	68/女	200	1	発熱, 頸筋力低下
	本症例	51/女	100~ 200	1.5	近位筋脱力, 筋力低下

(*: 学会発表であり, 他にも数例認めたが詳細不明のため省略した。)

(文献14)に本邦例を加えた。)

なものとして, 発疹, 痒痒感などの皮膚症状, 胃腸障害, 食欲不振などの消化器症状, 蛋白尿, 浮腫などの腎障害, 特有な味覚障害, 白血球減少, 血小板減少などの血液障害がある。このうち腎障害や血液障害は, 投与量の増加に伴い発現頻度が高まる傾向がみられるという。厚生省の副作用情報でも D-PC による効果が得られた後は, 少量 (200 mg/日以下) で維持することが望ましいと指導している。しかし, 今回のわれわれの症例は, 200 mg/日という比較的少量の D-PC で, しかも副作用の頻度としては少ない典型的な多発性筋炎を起こしており, まれな症例と考えられる。

D-PC により多発性筋炎を起こした例は, 1972 年に Schraeder が報告⁴⁾して以来, 世界では 20 余例の報告がある⁵⁻¹⁸⁾。そのほとんどは RA を基礎疾患としており, PSS を基礎疾患とする報告は, D-PC による PSS 治療が最近行われたばかりであることを反映してまだ 5 例に満たない¹⁶⁻¹⁸⁾。その投与量は, ほとんどの例が 250 mg/日以上で, 本例のような少量で起こした例はまれである (表 3)。

三友らによると¹⁷⁾, D-PC 誘発性 PM では, 筋痛, 筋

力低下, 筋萎縮など臨床症候に乏しく, 組織学的にも軽微な変化にとどまると述べられている。しかし, 本例では一過性であるが典型的と思われる PM の症候が発現した点は三友らの見解と異なる点である。PSS は全身性自己免疫病の中では比較的免疫学的異常の把握し難い疾患といわれているが, その病像形成のベースには当然, さまざまな免疫異常と¹⁹⁻²³⁾, 自己免疫病をひき起こしやすい体質素因があり, D-PC 等の薬剤の使用には十分な注意が必要であることをあらためて啓蒙された次第である。D-PC がいかなる機序で PM を誘発したかは, 臨床免疫学的にきわめて重要かつ興味深い点である。本症例は軽快通院中であるので今後詳細な免疫学的検討を加える予定である。

IV. 結 語

PSS 患者に治療薬として使用した D-PC により誘発された多発性筋炎を報告した。D-PC には種々の副作用が報告されているが, 本症例のごときまれな副作用が惹起されることを文献報告をも参考として述べた。

本症例の要旨の一部は、第12回臨床免疫学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Otsuka, K., Murota, S., Mori, Y. : Inhibitory effect of D-Penicillamine on the fibrosis caused by bleomycin treatment in rat carrageenin granuloma. *Chem. Pharm. Bull.*, 25 (6) : 1220, 1977.
- 2) Steen, V.D., Medsger, T.A., Rodnan, G.P. : D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann. Intern. Med.*, 97 : 652~659, 1982.
- 3) 森重登志雄・藤森十郎・亀山 三 郎・他 3 名 : D-ペニシラミンの副作用. *臨床整形外科*, 15 (2) : 169, 1980.
- 4) Schraeder, P.L., Peters, H.A., Dahl, D.S. : Polymyositis and penicillamine. *Arch. Neurol.*, 27 : 456~457, 1972.
- 5) Cucher, B.G., Goldman, A.L. : D-penicillamine-induced polymyositis in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 85 : 615~616, 1976.
- 6) Fernandes, L., Swinson, D.R., Hamilton, E.B. D. : Dermatomyositis complicating penicillamine treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 36 : 94~95, 1977.
- 7) Petersen, J., Halberg, P., Hojgaard, K., et al. : Penicillamine-induced polymyositis-dermatomyositis. *Scand. J. Rheumatol.*, 7 : 113~117, 1978.
- 8) Simpson, N.B., Golding, J.R. : Dermatomyositis induced by penicillamine. *Acta. Dermatol. Venerol.*, 59 : 543~544, 1979.
- 9) Ostensen, M., Husby, G., Aarli, J. : Polymyositis with acute myolysis in a patient with rheumatoid arthritis treated with penicillamine and ampicillin [Letter]. *Arthritis. Rhenm.*, 23 : 375~377, 1980.
- 10) Wojnarowska, F. : Dermatomyositis induced by penicillamine. *J. Soc. Med.*, 73 : 884~886, 1980.
- 11) Schlumpf, U., Bussmann, H.U., Jerusalem, F. : Myositis bei chronischer polyarthriti unter D-Penicillamin, medikamentös induziert? *Schweiz Med. Wochenschr.*, 111 : 29~35, 1981.
- 12) Morgan, J.G., McGuire, J.L., Ochoa, J. : Penicillamine-induced myositis in rheumatoid arthritis. *Muscle. Nerve.*, 4 : 137~140, 1981.
- 13) Marty-Double, C.H., Pages, M., Pages, A.M., et al. : Étude ultrastructurale d'une polymyosite indvite par la D-pénicillamine. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.* 28 : 325~328, 1980.
- 14) Deborah, R., Doyle, M.D., Thomas, L., et al. : Fatal polymyositis in D-Penicillamine-treated rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 98 : 327~330, 1983.
- 15) 神納英治・有本 進・打村昌一・他 1 名 : D-ペニシラミン治療中に多発性筋炎を併発した慢性関節リウマチの 2 例. *リウマチ*, 23 : 541, 1983.
- 16) Nishikai, M., Funatsu, Y., Homma, M. : Monoclonal gammopathy penicillamine-induced polymyositis and systemic sclerosis. *Arch Dermatol.*, 110 : 253~255, 1974.
- 17) 三友紀男・粟野隆行・平上博資・他 3 名 : PSS 患者に発症した D-ペニシラミン誘起性多発性筋炎. *リウマチ*, 23 : 541, 1983.
- 18) 松村高幸・桃島悌蔵・河野 一 郎・他 4 名 : D-ペニシラミン投与後汎血球減少, 筋炎, 完全房室ブロックなど多彩な症状を呈した強皮症の 1 例. *日内会誌*, 73 : 1548, 1984.
- 19) 恒松徳五郎 : 強皮症. *Minophagen Medical Review*, 19 : 276~324, 1974.
- 20) 坂根 剛 : 汎発性強皮症の細胞性免疫. *臨床免疫*, 8 : 965~970, 1976.
- 21) 堀 嘉明・中川秀巳・古江増隆 : 汎発性強皮症と免疫調節. *臨床医*, 8 : 2476~2478, 1982.
- 22) 諸井泰興 : 汎発性強皮症と抗核抗体. *臨床医*, 8 : 2470~2473, 1982.
- 23) Krakauer, R.S., Sundeen, J., Sauder, D.N., et al. : Abnormalities of immunoregulation in progressive systemic sclerosis. *Arch. Dermatol.*, 117 : 80~82, 1981.