

総説

外来診療における膠原病へのアプローチ

室 慶 直*

はじめに

膠原病は皮膚、関節、血管、および内臓諸臓器を病変の主体とする全身性自己免疫疾患の代表的疾患である。その病象は同じ病名の症例間でも非常に多彩であり、それがまた膠原病患者の診断、治療を難解にする要因となっている。しかし、おおまかな特徴として膠原病は、1) 全身性炎症性疾患ゆえの不明熱や疲労感を主症状としたり、2) 多臓器障害性ゆえの各特異臓器症状が現われたり、3) 血清学的には自己抗体、特に抗核抗体が陽性となる疾患群であるといえる(表1)。言い替えば上記のような現症を有する患者さんを診察した場合、一度は膠原病を疑わなければいけないということになる。本稿では、教科書的にあまり記載がされていないが、

実地診療において是非知っておいたほうが良いと思われることを中心に解説したい。

1. エリテマトーデス (LE)

LEは膠原病の中でも実に多種多様な症状が認められる疾患であるが、教科書的には表2のような病型分類がなされている¹⁾。皮膚限局型、全身型、その中間型、そして特殊型からなる分類であるが、これらは、形態学的立場、臓器特異的立場からの観点が入り交じった分類で必ずしも全てのLE症例がこれらに分類できるとは限らない。LEとは皮膚のLE (cutaneous LE) と腎や中枢神経症状といった重篤な症状を有するSLE (systemic LE) をその両端においた連続性の疾患群と考えた方が捉えやすい。アメリカリウマチ協会 (ARA) のSLE基準²⁾を満たすか否かが問題ではないのである。そもそも、その基準は“classification criteria”であり、“diagnostic criteria”とは表現されていない。本来、それは疫学調査

表1 膠原病の特徴

- 1) 全身性炎症性疾患である—不明熱・疲労感・体重減少 など
- 2) 多臓器障害性疾患である—特異臓器症状
 - ・皮膚 (レイノー現象、紅斑、浮腫、皮膚硬化、リペドー、潰瘍、石灰化、日光過敏…)
 - ・関節 (関節痛、関節炎、びらん、骨吸収…)
 - ・腎病変 (蛋白尿、円柱尿、ネフローゼ、RPGN…)
 - ・心肺病変 (呼吸困難、X線異常、胸心膜炎、伝導障害…)
 - ・精神神経 (痙攣、精神異常、末梢神経炎…)
 - ・消化器症状・乾燥症状・反復性流産・癌の合併 など
- 3) 自己抗体、特に抗核抗体が陽性となる疾患である

表2 従来のエリテマトーデスの分類

1. 慢性円板状型 Chronic discoid lupus erythematosus (DLE)
 - a) 局在型 localized form
 - b) 播種状型 widespread (generalized) form
2. 亜急性皮膚型 subacute cutaneous form
3. 急性全身型 Systemic lupus erythematosus (SLE)
4. 特殊型
 - a) 深在型 LE profundus (LE panniculitis)
 - b) 凍瘡型 chilblain lupus
 - c) 肥厚型 hypertrophic form
 - d) 新生児エリテマトーデス neonatal LE

*名古屋大学医学部皮膚科

表3 蝶形紅斑を来す疾患

- ・全身性エリテマトーデス
- ・皮膚筋炎
- ・シェーグレン症候群
- ・日光皮膚炎
- ・接触皮膚炎
- ・アトピー性皮膚炎
- ・脂漏性皮膚炎
- ・酒皸、酒皸様皮膚炎、酒皸性瘡瘻
- ・伝染性紅斑
- ・色素性乾皮症 など

や患者スクリーニングを目的として作られたものであり、各項目の比重は同じであり、各検査の方法が統一されていなかったり、除外項目が欠如していたり等、数多くの問題点を含んでいる。当然、早期診断には役立つないのである。しかし、LEという疾患を把握するうえで、各項目についての理解は非常に重要であり、それぞれについてARAは注釈をつけているのでそこに注目していただきたい。たとえば蝶形紅斑はSLEの診断において非常に優れた診断項目であるが、それはその他の疾患における蝶形紅斑と鑑別したうえでのことである(表3)。臨床像の詳細は成書に譲るが、確定診断には皮膚生検が有力で、アトピー性皮膚炎などの湿疹変化とは明らかに異なる病理像である。なお、ARA基準項目に低補体血症は入っていないが、大変参考になる所見で、肝障害や蕁麻疹様紅斑が否定されるときはSLEの可能性は高くなる。

治療については副腎皮質ステロイドが主薬になるのだが、その副作用について常に留意することは今さら言うまでもない。ステロイドの出現の恩恵として“長生き”するようになったことに起因する事象(例えば動脈硬化等の心血管系への副作用)に、より一層の注意が必要である。各病態に対して、どの程度のステロイドを使用するかは、厚生省研究班による指針³⁾が参考になる。ステロイドでなければ安全との考え方から非ステロイド系消炎剤なら、というむきがあるかもしれない。しかし、これも乱用を慎むべきで腎障害、薬剤アレルギーの可能性、たとえ坐薬にしても消化性潰

表4 シェーグレン症候群の腺外症状

1. 発熱
2. 疲労感
3. 関節痛
4. リンパ腺腫大
5. 皮膚症状；環状紅斑、顔面虫刺様紅斑、紫斑、レイノー、…
6. 間質性肺炎、肺線維症
7. 萎縮性胃炎、低(無)胃酸
8. 膀胱炎
9. 間質性腎炎、尿細管アシドーシス
10. 中枢神経症状、末梢神経障害、三叉神経痛、無菌性髄膜炎
11. 貧血、白血球減少
12. ミオパチー
13. 他の膠原病の合併
14. 臓器特異的自己免疫疾患の合併；橋本病、PBC、ITP、…
15. M蛋白血症、リンパ増殖性疾患の合併
16. 感染症の合併；口内カンジダ症、帯状疱疹、…
17. 薬剤アレルギー

瘍のリスク等、決して使いやすい薬とは言えないのである。薬理的にも、血行動態に対してむしろ抑制的に働く薬剤を膠原病の治療に安易に使用することは慎まねばなるまい。最後に皮膚のLEでもステロイド内服の絶対適応となる病態として、特に顔面の深在性LEがあることを付記しておく(拙著⁴⁾を参照して頂きたい)。

2. シェーグレン症候群 (Sjs)

いわゆる“乾燥症候群”であり、眼や口腔内の乾燥感を主徴とする疾患であるが、その感じ方には個人差がある。単刀直入に『眼は乾きますか？口は乾きますか？』と尋ねても、よほどの自覚が無いとYes.の返事は返ってこない。問診の際、『あられやクッキーを食べるときにお茶等が無いと食べられませんか？』といった尋ね方をするのも工夫のうちである。また、唾液分泌減少に起因する“う歯”の増加も見逃せない。厚生省の診断基準は古く、自覚症状の有無、各検査法の感度、自己免疫現象の有無等からの観点から問題があり、研究会改訂診断基準案⁵⁾を参考にされるとよい。その中でも小唾液腺生検の意義は大きく、口

表5 強皮症の2型分類

	diffuse cutaneous SSc	imited cutaneous SSc
1. 皮膚硬化の範囲	肘より近位に及ぶ	肘より遠位にとどまる
2. 皮膚硬化の進行	急速	緩徐
3. レイノー症状	皮膚硬化が先行することあり	皮膚硬化より長期先行
4. 関節拘縮	あり	なし
5. 石灰沈着	まれ	しばしば
6. 内臓症状	肺線維症、まれに強皮症腎	まれに肺高血圧
7. 抗核抗体	抗Scl-70抗体	抗セントロメア抗体

(Medsggerの分類、LeRoyの分類を参考に著者作成)

腔外科でなくとも、皮膚科でトレパンという器具で比較的簡単に行える。

Sjsの腺外症状は実に多彩であり(表4)、たとえば皮膚科的にはSjsによる“環状紅斑”は有名であり、乾燥症状以外の症状からSjsが疑われ診断されることも決して稀なことではない。これらまで理解したうえで、初めてSjsという疾患を把握できたといえよう(こうしてみると内科的疾患は各領域にまたがり、かなり網羅される)。膠原病の中でも特に薬剤アレルギーの頻度が高い疾患なので安易な薬剤投与は慎まなければならない。

3. 皮膚筋炎/多発性筋炎 (DM/PM)

DM/PMは皮膚と筋肉を病変の主座とする膠原病である。近年、ほとんど筋症状が存在しないDM、いわゆるamyopathic DMが予後の悪い急速進行性の間質性肺炎との関連で特に話題になっている。これは皮膚症状の見当たらないPMに対して対極に位置する病態とも捉えることができる。以前よりCPKの上昇が非常に高度な症例や、逆に極めて軽微な症例がDMでは予後が悪いと言われていた。どの程度まで筋症状の検査をして“amyopathic”とするかについては検討の余地があり、血液検査ではCPK以外にアルドラーゼ、ミオグロビンの値も参考になる。DMの皮疹はヘリオトロープ疹やゴットロン徴候以外にも非常に多彩で、手指関節掌側にできる逆ゴットロン、前胸部の紅斑(V-neck sign)、脂肪織炎、石灰沈着、難治性

皮膚潰瘍(肺症状との関連の報告あり)、爪囲炎、水疱、脱毛、痒みをともなう不整形紅斑等様々である。DM/PMにおける二大難治病態は間質性肺炎と、もう一つが悪性腫瘍の合併である。DMの方がPMに比べ合併率は高いといわれているが、成人のDM例、特に高齢者の症例や、紅斑が難治性であったり、“毒々しい”紅斑(皮膚科では‘malignant erythema’という言葉もある)の場合は特に積極的に悪性腫瘍の検索をする必要がある。

4. 強皮症 (SSc)

以前はPSS (progressive systemic sclerosis) と略したが、最近では病勢が必ずしも進行性ではないということから、SSc (Systemic Scleroderma) と略すようになった。病型分類としては、かつてBarnett分類がよく用いられたが、最近ではLeRoy & Medsggerの2型分類(diffuse cutaneous型とlimited cutaneous型)が広く使用されている(表5)。その理由としてこの分類が、症状、予後、抗核抗体の特徴とよく相関し、他の細分類よりも実用性に優れているからといえよう。アメリカリウマチ協会の診断基準⁶⁾は、ある程度病気が進行して完成された強皮症を対象としており、早期診断には役立たない。ではSScを疑ったとき(たとえばレイノー症状を有する等)、診察上のひとつのポイントとして爪の周りの変化を注意深く診ることである。特に爪上皮出血点の有無や爪上皮の延長の観察は全身性强皮症の早期診断上有用であ



図1 強皮症患者の爪上皮出血点と爪上皮延長

る(図1)(DMでもみられることがあるが)。なお、SScの臨床像を呈するヒトアジュバント病(美容外科手術において使用されたパラフィンやシリコンによって惹起された膠原病様の病態)や有機溶媒暴露により誘発されるSScや強皮症様症候群があるので、問診時にそれらのことにも留意する。SScに特異的な抗核抗体には表5の抗Scl-70抗体と抗セントロメア抗体が有名であるが、抗核小体抗体(抗核抗体のnucleolar pattern)も比較的SScに特徴的な抗体である(詳しくは成書⁷⁾に譲る)。抗セントロメア抗体の疾患特異性には留意すべき点があり、原発性のSjsやSLEにも検出されることがある。またレイノー病の人にも検出されることがあるが、それらの中には長期の経過観察によってSScへの移行が確認される例もある。主な臓器病変に対する検査計画としては、心肺、腎臓に関するものは必須で、胸部X-p(4方向が望ましい)、心電図、血圧測定、検尿、呼吸機能検査、できれば肺CT(早期病変の発見にはX-pに比べずっと感度がよい)などの検査を行うとよい。一般血液検査では原発性胆汁性肝硬変(合併するSScは殆どがlimited type)や筋炎の合併の有無にも注意し、抗リン脂質抗体を含めた血液凝固関連についてもチェックしておきたい。強皮症腎の存在が疑われるときはレニンの測定や、最近では好中球細胞質抗体のMPO-ANCAが陽性になる血圧

上昇を伴わない強皮症腎も注目されているのでANCAの測定も時に有用であろう。以上、予後、臓器病変を考える上で重要な検査所見について、ステップをおって、病態、臨床症状との関連性を考えながら検討していくことが重要である。治療で気を付けなくてはならないことは、SScも自己免疫疾患のひとつと考えられているものの、ステロイド剤は第一選択薬にはならないということである。ステロイドが皮膚や肺の線維化を抑制する確証は得られておらず、その使用は一部の対象に限られる。すなわち、浮腫性硬化が主体のごく早期例や、数カ月単位で急速に皮膚硬化が進行する例、持続的に高度な炎症所見を伴う例といった具合である。やはり、SScの治療基本戦略はプロスタグランジン製剤の使用や抗血小板療法等の“血行動態の改善”である。また日常生活上の注意は細かい指導が必要で、たとえば防寒対策にしても『スーパーで冷凍食品をとるときは手袋をしてください』とか、ちょっとした傷が難治性皮膚潰瘍の原因になりうるので皮膚の保護につとめてもらい、‘うおのめ’や‘たこ’の処置は医師が行う等である。禁煙は当然のことであり、消化管の運動障害を伴う場合は食事の内容やとり方(胃酸分泌を刺激するものを避ける、就寝前3~4時間は絶食等)にも配慮する必要があり、また便秘もよくない。肺病変が存在する場合、激しい労作は禁止し、寒冷時にはマスクを着用させる。

5. 混合性結合組織病(MCTD)

MCTDの定義についてはいまだ議論の余地があり、その独立性に異論を唱える学者も存在するが、後述する臨床的特徴より、独立して考える意義はあると思われる。基本的に抗U1-RNP抗体が陽性で、SLE、DM/PM、SSc(診断基準には無いが時に慢性関節リウマチ)の症状、検査所見が混在する疾患と捕えられるが、本症の予後を最も左右する内臓病変が肺高血圧症であることが特徴的である。心ドップラーエコーによってスクリーニング可能なので、MCTD患者さんが、たとえ上気道症状を訴えずとも何かしら調子の悪い時は、一度



図2 下腿のリベド

はこれを調べておくとよい。診断については、抗RNP抗体陽性でレイノー現象や軽度の手指の腫脹のみでMCTDとしてしまうのは危険であり、overdiagnosisによるovertreatmentは慎まねばならない。わが国の診断基準を満たす症例で、血清学的に他の膠原病に特異的な抗核抗体が併存する場合でも（たとえば抗Sm抗体併存例）、それはMCTDとして除外しないという国際的な趨勢である。ただし、混合所見を構成する各疾患に特徴的な臨床所見（たとえば高度の腎障害、中枢神経障害や近位部皮膚硬化）が認められる場合は、治療や予後の観点から、SLE, SScないしoverlap症候群と診断、治療するのが実際的である。

6. 網状皮斑 (livedo) と膠原病

網状皮斑 (livedo) (図2) は皮膚の末梢循環障害のひとつで、血管の機能的変化によるものから各種基礎疾患を伴う器質的変化によるものがある。基礎疾患としては循環器疾患、中枢神経疾患、感染症、異蛋白血症、悪性腫瘍等、様々であるがその中でも膠原病は代表的である。SLE症例で、

表6 抗核抗体陽性疾患

1. 全身性エリテマトーデス	95%以上
・薬剤誘発性LEは全例陽性	
・SCL, widespread DLEは50%以上	
2. 強皮症	90%
3. MCTD (混合性結合組織病)	100%
4. シェーグレン症候群	
・抗SS-A/Ro抗体を含めた陽性率	60~70%以上
5. 多発性筋炎/皮膚筋炎	50%程度
・抗細胞質抗体を含めるとさらに高率	
6. 慢性関節リウマチ (MRA, JRAを含む)	
7. 自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変	
8. 橋本病、重症筋無力症などの臓器特異的自己免疫疾患	
9. ウイルス性疾患 (風疹、麻疹、C型肝炎など)	
10. 悪性腫瘍	
11. アトピー性皮膚炎	
12. 慢性疲労症候群	
13. 健常人?	

網状皮斑を基盤として、潰瘍や白色の萎縮斑 (atrophy blanche) を伴う場合、CNSループスや腎障害との関係が深い。またSLE等の有無にかかわらず抗リン脂質抗体の存在の可能性を示唆する重要な皮膚症状である。抗リン脂質抗体の測定には、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、 β 2-グリコプロテインI依存性抗カルジオリピン抗体、血清梅毒反応偽陽性が現在のところ保険で認められる検査項目であり、それぞれの反応性は患者間において多様性があるので、ある検査法で陰性の結果でも、他法では陽性になることもしばしば経験する。

7. 抗核抗体陽性疾患

昨今の検査法の進歩が膠原病診療に大いに役立っていることも確かであり、そのひとつとして患者血清中の自己抗体 (抗核抗体) 検査がある。抗核抗体 (anti-nuclear antibody: ANA) は膠原病の診断に重要な検査であるばかりでなく、病型分類や治療効果の判定、予後の推定にも役立つものである。しかし、それはあくまで補助診断としてのレベルに過ぎないことも認識しておく必要がある。表6にANAが陽性となる疾患をまとめたが、膠原病以外に臓器特異性自己免疫疾患、ウイルス

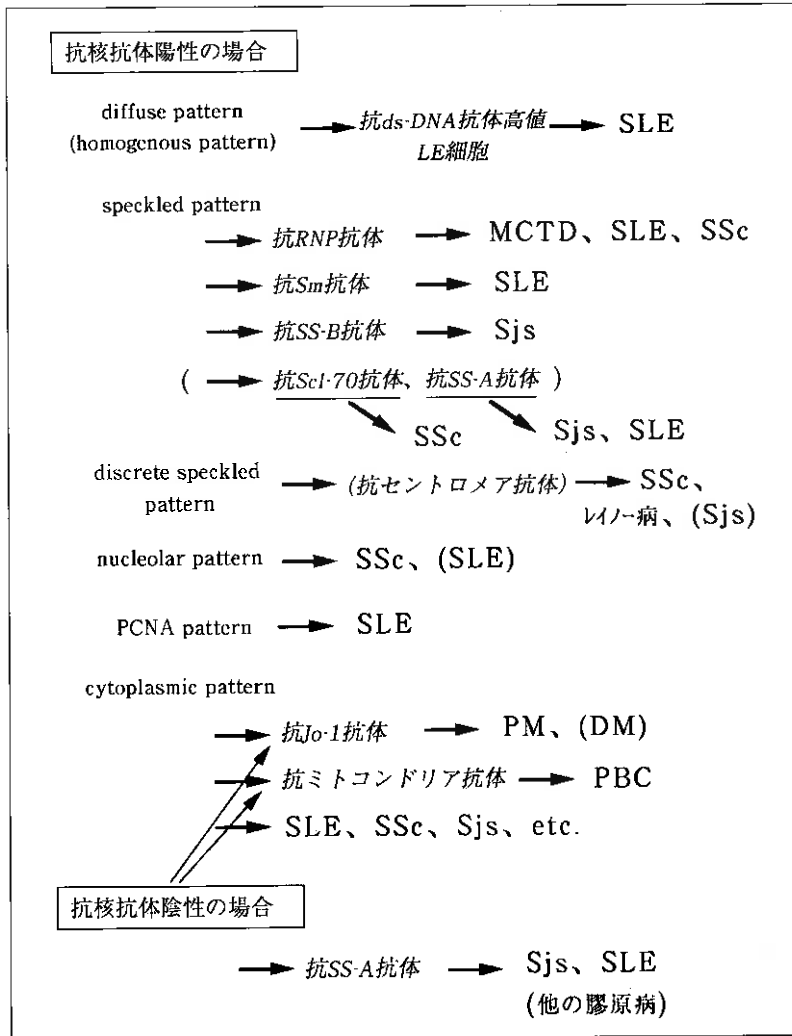


図3 日常診療における抗核抗体検査の進め方と解釈 (例)

性疾患や癌患者でも、さらには健常人でさえ陽性になることがある。また必ずしも膠原病以外の場合に出現するANAが抗体価が低く、膠原病ならば抗体価が高いといったこともなく話は単純でない。膠原病を専門とする某大学教授が160倍以上の場合を信頼できる陽性所見とする、と以前述べていたが、筆者の経験ではそれも必ずしも正しいとは言えず、80倍陽性セントロメアパターンでSScであった例や、SLEの未治療例でもANA40倍、80倍といった場合も経験している。膠原病を

疑ったときの自己抗体検査の進め方として保険上の制約や効率を考えたオーダーのチャートを一例として挙げておく(図3)。特に抗SS-A抗体単独陽性血清はANA陰性の場合も多く、またDM/PMの場合、ANA陰性の例が比較的多いので注意しなければならない。DM/PMに特異的といわれる抗Jo-1抗体の陽性率はせいぜいPMで3割程度、DMでは1割にも満たないくらいであることも注意されたい。各疾患特異マーカー抗体の感度と特異度に配慮しながら、やみくもに多項目検査をオーダ

一することは控えるべきである。

8. アトピー性皮膚炎とANA

アトピー性皮膚炎(AD)は皮膚科医にとってはcommon diseaseであるが、一部のAD患者ではANAが陽性になることは意外と知られていない。それはADの診断が皮膚科医にとってはその臨床像のみで比較的容易であり、また一般的にADが自己免疫という側面から語られることが少ないということに起因すると思われる。しかし、ADは蝶型紅斑をはじめ顔面に発疹をきたすことは多く、時に日光過敏を呈することもある。昨今では成人の難治性の顔面紅斑が増加している。また外用剤等による接触皮膚炎があたかも皮膚筋炎の際のヘリオトロープ紅斑のようにみえることもある。そのようなときにADとの併存も含め膠原病の存在を疑わなければならないこともある。AD患者に抗核抗体が陽性に出たからといって膠原病の併存はかなりまれであり、AD由来のANA(その機序は不明だが)と解釈してよい症例が圧倒的である。実例として純粋なADがANA陽性のため皮膚筋炎の合併があるとしてステロイド剤の内服を長期に渡って受けていた症例に遭遇したことがある。筆者の経験では(大学病院という性格上、症例に片寄りがあるかもしれないが)ADの約3~4割がANA陽性であり、過去の本邦からの報告にほぼ一致している。

9. 慢性疲労症候群

慢性疲労症候群(CFS)は慢性に経過する激しい疲労感、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹、筋肉痛、関節痛といった症状を呈し、膠原病との鑑別を要する疾患であるのでここで触れておきたい。CFSはまた精神症状(抑うつ気分、思考力低下、集中力低下、睡眠障害)をししばしば伴うことも特徴的とされるが、いずれにしても客観的異常所見に乏しく日常臨床で遭遇する機会の多い非特異的臨床症状が多い疾患といえる。そのため診断が困難で、様々な検査を施行されたうえに診断がつかず、結局は「訳のわからない膠原病だね」

「何ともない」「仮病だ」「精神科へ行きなさい」などと医師にいわれ、患者はますます疲労感と精神的苦痛に悩まされるはめになってしまうことも多い。CFSは、1980年代の初めに、米国で疲労感、微熱、リンパ節腫大などの伝染性単核球症様の症状が遷延化する症例群が数施設から報告されたのが始まりであり、1988年に米国防疫センターが、CFSという病名のもとにその診断基準を定め提唱した疾患である。しかし歴史的には17世紀中頃に現在のCFSにぴたりあてはまる病態の報告が既に存在している。オーストラリア、英国、日本と続けてその疾患概念が受け入れられ診断基準が作成された。厚生省の診断基準⁹⁾によれば、その診断は通常の診察や検査では明らかな原因の見出せない著しい疲労感が6カ月以上持続することが必須の条件になっており、疲労の程度についても段階を定義している。除外すべき診断が非常に多いことが日常臨床上しばしば問題となるが、NIHが診断基準の明確化勧告案というものを発表しており、その中で鑑別診断に有用な行うべき検査項目を挙げている。CFSの異常検査所見に関しては、一般検査では異常はほとんど見つからないものの、一部のCFS患者ではANAが陽性になることが知られており、それがますますCFSと膠原病の鑑別を難しいものにしていく。しかし一般的にCFSでは膠原病の疾患特異マーカー抗体(抗Sm抗体、抗Scl-70抗体など)は陰性であり、また米国からの報告⁹⁾によるとCFS患者のANAは核膜パターンが最多で膠原病とは異なると言われている(本邦ではspeckled patternの報告が多いのでそれによる鑑別は難しい)。CFSと膠原病の鑑別については、西海らのCFSとSLEについて検討した成績¹⁰⁾があるのでそれを引用したい。彼等はCFS118例におけるSLE分類基準項目の陽性頻度を機械的に調べ(たとえばうつ状態もSLEの精神症状としてカウント)、4項目以上を満たしたものは12症例であった。それら12症例中の陽性項目は関節炎、リンパ球減少、口腔潰瘍、日光過敏症などのSLEに比較的特異性の低い項目の組み合わせよりなり、CFS118例において円板状紅斑、心膜・胸膜炎、

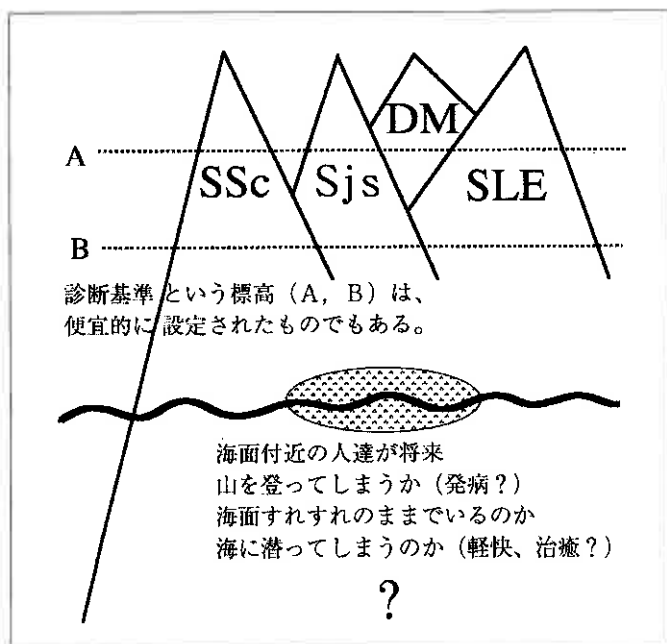


図4 膠原病を氷山に例えると

異常尿所見、けいれん、溶血性貧血、血小板減少、LE細胞、抗DNA抗体、抗Sm抗体、梅毒反応偽陽性といった比較的特異性の高い項目の陽性率は0%であった。参考にSLE分類基準項目の4項目のみ陽性でSLEと診断された11症例については、疾患特異自己抗体陽性、漿膜炎、腎症、活動性滑膜炎を伴う関節炎のいずれかを伴うものが殆どであった。これら上記の事は、慎重な診断過程に基づけばCFSとSLEの鑑別は容易であることを表わしており、また膠原病の診断基準(分類基準)を適用する際には各項目の特異性ということに充分留意されるべきことも物語っている。

CFSの治療法としては確立されたものはないが、特記すべきこととして、CFSに副腎皮質ステロイドは一般に無効である。アトピー性皮膚炎やCFSと膠原病ではその治療方針、生命予後等に大きな差異があり診察に当たる医師はそれらを慎重に鑑別する必要がある^{11,12)}。

10. 膠原病のとらえかた

“膠原病 (collagen disease)” という言葉は日

本でのみ生き残っている用語で、疾患の性質を正確には表わしていない。そもそも“膠原病”という診断名はありえないわけで、実際の臨床の場で“膠原病”という病名のもとにむやみにステロイドを投与するなどという愚かなことがあってはいけないのであるが、膠原病の中のいずれの疾患に属するかを明確にすることが難しい症例があることも事実である。しばしば膠原病は氷山にたとえて説明されるが(図4)、それぞれの疾患の診断の基準はあくまでも専門家がるところに設定したもので、ここからが病気で、ここまでは病気ではないと明確に境界を設定できるものではない。特に海面すれすれのところにいる人たちが、時間の経過とともに山を登っていくのか、そのままか、海にもぐっていつてしまうのか(もちろんそれが望ましいのであるが)について予知することは不可能といってもよい。それだけに、医師の注意深い観察が必要とされる。膠原病は“「その人」病”といってもよく、もし膠原病の中のいずれかと診断を下したら、個々のケースにおける疾患活動性とは何か、それを最も反映している症状、検査所

見は何かをいちはやくとらえることが患者さんをフォローしていく上でのコツとなろう。

〔文 献〕

- 1) 植木宏明：皮膚科Mook7. エリテマトーデスの臨床 1-11, 金原出版, 東京, 1986.
- 2) Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J.G., Talal N., Winchester R.J. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25 : 1271-1277, 1982.
- 3) 広瀬俊一, 狩野庄吾：全身性エリテマトーデス (SLE) の病態別治療指針. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班, 1991.
- 4) 室 慶直：円板状エリテマトーデス, 今日の治療指針 2000年版, 627-628医学書院, 東京, 2000.
- 5) 吉田俊治：シェーグレン症候群. *日本臨床* 57 : 360-363, 1999.
- 6) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 23 : 581-590, 1980.
- 7) 岡野 裕：抗核小体抗体. KEY WORD 2000-2001膠原病, 54-55, 先端医学社, 東京, 1999.
- 8) 松本美富士：慢性疲労症候群の病因. 病態と免疫異常 *日臨免誌* 22 : 111-122, 1999.
- 9) Konstantinov, K., von Mikecz, A., Buchwald, D., Jones, J., Gerace, L., Tan E.M. : Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Invest.* 98 : 1888-1896, 1996.
- 10) 西海正彦, 橋本尚明, 秋谷久美子, 東条 毅：全身性エリテマトーデスと鑑別が難しいCFS症例について. 厚生省特別研究事業—慢性疲労症候群の治療に関する研究—平成8年度研究業績報告書 41-44, 1997.
- 11) 室 慶直：皮膚科で慢性疲労症候群?, *臨床皮膚科* 53 : 49, 1999.
- 12) 室 慶直：膠原病と鑑別すべき二つの病態—皮膚科医にとってcommonな疾患とそうでない疾患—. *日臨皮誌* 62 : 205-210, 1999.