● 原 著

膠原病患者における抗リン脂質抗体の検討

菊池 正俊

Jpn. J. Clin. Immun., 15 (1) : 29～37, 1992.

Antiphospholipid antibodies in patients with collagen diseases

Masatoshi Kikuchi

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine

【Summary】

Antiphospholipid antibodies, antibodies to cardiolipin (CL) and to phosphatidyl serine (PS), were measured in the sera of 197 patients with various collagen diseases, including 108 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 29 patients with mixed connective tissue disease (MCTD), 39 patients with rheumatoid arthritis, 13 patients with Sjögren's syndrome and 8 patients with scleroderma. IgG anti-CL antibodies were found in 68 (63%) of SLE, 18 (62.1%) of MCTD, 13 (33.3%) of rheumatoid arthritis, 9 (69.2%) of Sjögren's syndrome, and 2 (25%) of scleroderma. IgG anti-PS antibodies were also found in 39 (36.1%), 15 (51.7%), 10 (25.6%), 9 (69.2%), and 1 (12.5%), respectively.

In patients with SLE both antibodies were significantly related to thrombocytopenia, CNS lupus and spontaneous abortion. In patiens with MCTD there was a significant association between antiphospholipid antibodies and pulmonary hypertension. In patients with rheumatoid arthritis anti-CL antibody was significantly associated with positive antinuclear antibody, positive anti-SSA antibody and sicca symptom.

Key words : antiphospholipid antibodies,
antiphosphatidyl serine antibody,
collagen disease,
spontaneous abortion,
pulmonary hypertension

【概 要】

膠原病患者における抗リン脂質抗体の出現頻度ならびにその臨床的意義について検討するため，膠原病患者197例（SLE 108例，RA 39例，MCTD 29例，SjS 13例，PSS 8例）を対象として，ELISAで抗cardiolipin

新潟大学第2内科（1991・10・1 受付）

抗体ならびに抗 phosphatidyl serine 抗体を測定した．抗リン脂質抗体は，SLE だけでなく，膠原病全体に広く認められた．各疾患について抗リン脂質抗体と臨床像との関連をみると，SLE では血小板減少，BFP，CNS ループス，自然流産と関連がみられ，MCTD では，肺高血圧症合併例に同抗体の陽性率が高かった．RA では，抗核抗体陽性例，乾燥症状合併例に抗 cardiolipin 抗体陽性者が多く認められた．SjS および PSS では，抗リン脂質抗体と臨床所見との関連はみられなかった．抗リン脂質抗体は，SLE や MCTD では，特徴的な症状との関連が認められたが，他の膠原病では，そのような関連はみられなかった．抗リン脂質抗体の臨床的意義を確立するためには，対象疾患や交叉反応性を含めた今後の検討が必要であると考えられた．

I. はじめに

近年，全身性エリテマトーデス（SLE）において，抗 cardiolipin（CL）抗体をはじめとする抗リン脂質抗体の臨床的有用性が注目されてきている[1~5]．著者らも，抗リン脂質抗体が流死産，CNS ループス，血栓症などと関連があることを報告[6,7]してきたが，最近では，他の膠原病でも同抗体が検出され[8~10]，必ずしも SLE の特定の臨床像とのみ関連しないことが明らかとなった．また，抗リン脂質抗体症候群という臨床概念も提唱され[11~13]，その臨床的意義について，あらためて問題となっている．そこで，著者は，SLE だけでなく，他の膠原病患者についても，抗リン脂質抗体を測定し，その臨床的意義について検討した．

II. 対象および方法

対象は，新潟大学医学部付属病院第 2 内科ならびに新潟県立瀬波病院において治療中の膠原病患者 197 例で，その内訳は，SLE 108 例，混合性結合組織病（MCTD）29 例，慢性関節リウマチ（RA）39 例，シェーグレン症候群（SjS）13 例，進行性全身性硬化症（PSS）8 例である．SLE は，アメリカリウマチ協会（ARA）の 1982 年分類基準[14] 4 項目以上を満足した症例，MCTD は，厚生省の診断の手引き[15]を満足した症例，RA は，ARA の 1987 年分類基準[16]で 4 項目以上を満足した症例とした．また，SjS および PSS は，それぞれ厚生省の診断基準[17,18]を満足した症例とした．測定に用いた血清は，−20°C 以下で保存した血清のうち，保存期間が 2 年以内のものを使用した．また，SLE，MCTD，SjS の各例は，副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）使用前の血清あるいは再燃時の血清を用いた．なお，対照として，正常人 30 例についても同様の測定を行った．

抗リン脂質抗体のうち，抗 CL 抗体および抗 phosphatidyl serine（PS）抗体を，酵素抗体法（ELISA）で測定した．すなわち，抗原であるリン脂質（いずれも Sigma 社）を ethanol solution または ethanol suspension として 50 $\mu g/ml$ の濃度に調製し，microtiter plate（Nunc 社）の各 well に 50 μl ずつ加え，乾燥させた．phosphate buffer saline（PBS）で洗浄後，10% fetal calf serum 加 PBS（PBS/FCS，pH 7.4）を 100 μl ずつ加え，室温にて 2 時間反応させた．PBS で 3 回洗浄後，40 倍希釈血清 50 μl を加え，4°C で 1 時間反応させた．ついで，PBS で 3 回洗浄後，horse radish peroxidase 標識ヤギ抗ヒト免疫グロブリン（Cappel 社）2,000 倍希釈液を 50 μl ずつ加え，4°C で 1 時間反応させた．さらに，3 回洗浄後，o-phenylenediamine solution 60 μl を加え，4°C で 15 分間反応させ，6 N H_2SO_4 100 μl を加え反応を止めた．最後に，ELISA READER（SLT-LAB INSTRUMENTS, Austria）を用いて 492 nm における吸光度を測定した．なお，抗体価は，両抗体とも高力価を示した患者 K.T. の血清を標準陽性血清として，unit で表わした．本抗体の検討に際しては，常に正常上限値の設定が問題となるが，今回は，St. Thomas 病院 Rayne Institute より供与された抗 CL 抗体陽性血清の unit で換算し，抗 CL 抗体および抗 PS 抗体ともに，IgG 型は 15 unit 以上を，IgM 型は 6 unit 以上を陽性とした[19,20]．

有意差検定には，χ^2 検定，Fisher の直接確率，Wilcoxon の順位和検定を用いた．

III. 結　果

1. 膠原病全体における抗リン脂質抗体

1) 抗体価の比較

各疾患における IgG 型抗 CL 抗体価は，SLE で 34.3±84.4 unit，MCTD で 29.6±32.0 unit，RA で 23.7±61.0 unit，SjS で 25.9±20.0 unit，PSS で 9.5±7.0 unit，正常人で 8.7±4.6 unit であった（図 1）．SLE と MCTD では，100 unit 以上の高値例が認められたが，SjS と RA では，主に 20〜50 unit までの上昇例であり，PSS では，抗体価はいずれも低

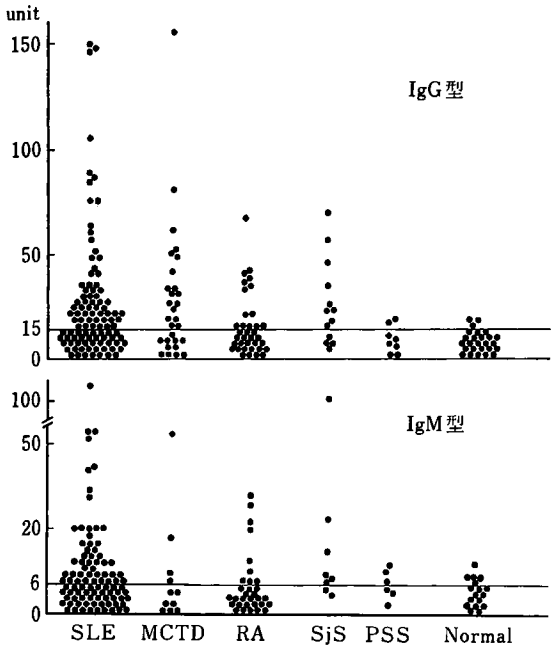


図 1　各疾患における抗 cardiolipin 抗体価

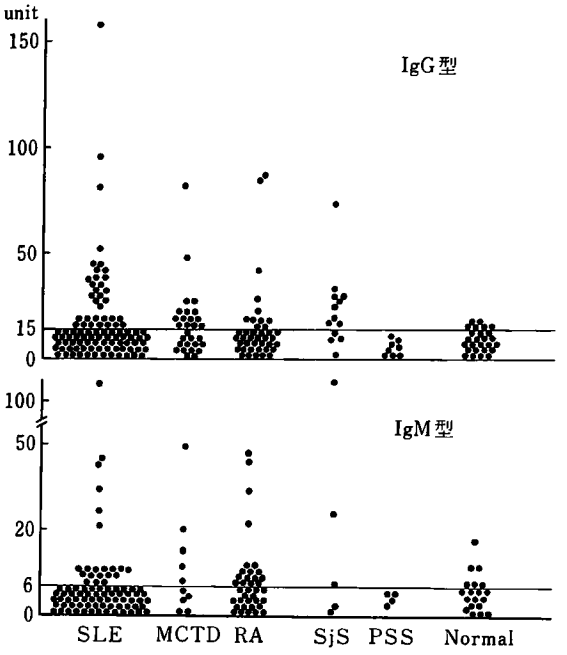


図 2　各疾患における抗 phosphatidyl serine 抗体価

表 1　各疾患における抗リン脂質抗体の出現頻度（%）

	IgG aCL	IgM aCL	IgG aPS	IgM aPS
SLE (108)	63.0	32.1	36.1	31.0
MCTD (29)	62.1	36.4	51.7	50.0
RA (39)	33.3	23.1	25.6	43.6
SjS (13)	69.2	69.2	69.2	69.2
PSS (8)	25.0	12.5	12.5	0
Total	57.5	32.4	39.4	37.2

IgG aCL ：IgG 型抗 cardiolipin 抗体
IgM aCL ：IgM 型抗 cardiolipin 抗体
IgG aPS ：IgG 型抗 phosphatidyl serine 抗体
IgM aPS ：IgM 型抗 phosphatidyl serine 抗体

表 2　抗リン脂質抗体と各種血清パラメータ

	IgG aCL	IgM aCL	IgG aPS	IgM aPS
ANA	NS	NS	NS	$r=0.2171^{c}$
aDNA	NS	$r=0.1941^{d}$	NS	NS
IgG	NS	NS	$r=0.1836^{d}$	$r=0.2681^{b}$
IgA	NS	NS	NS	NS
IgM	NS	$r=0.3335^{a}$	$r=0.2781^{a}$	$r=0.3981^{a}$
C3	NS	NS	NS	NS
C4	NS	$r=-0.186^{d}$	NS	NS
RA test	NS	$r=0.2078^{c}$	$r=0.1867^{d}$	$r=0.2792^{b}$

a：$p<0.001$, b：$p<0.005$, c：$p<0.02$, d：$p<0.05$

値であった．IgM 型抗 CL 抗体価は，SLE で 11.0±17.6 unit，MCTD で 10.3±18.1 unit，RA で 9.6±5.9 unit，SjS で 22.5±36.4 unit，PSS で 7.5±4.4 unit，正常人で 5.6±4.5 unit であり，抗体価が IgG 型よりやや低かった．抗 PS 抗体価も，抗 CL 抗体価とほぼ同様な結果であった（図 2）．

2)　陽性率の比較（表 1）

各疾患における抗リン脂質抗体の出現頻度をみると，IgG 型抗 CL 抗体は，SLE で 63%，MCTD で 62.1%，SjS で 69.2% と高率に認められたが，RA では 33.3% に，PSS では 25% に認められた．IgM 型 CL 抗体は，SjS で 69.2% と高率に認められた．IgG 型抗 PS 抗体は，MCTD と SjS で，それぞれ 51.7%，69.2% と高率に，また，IgM 型抗 PS 抗体は，SjS で 69.2% と高率に認められた．

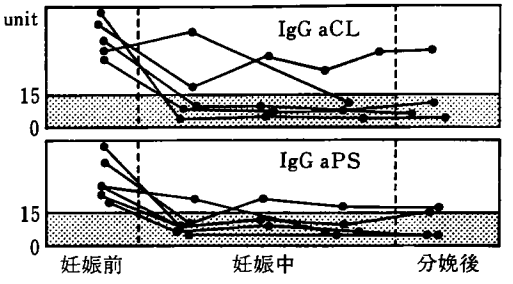
3)　検査所見との相関（表 2）

膠原病患者全体について，抗リン脂質抗体と各種血清パラメータとの相関をみた結果，IgM は，IgM 型抗 CL 抗体（$r=0.3335$, $p<0.001$），IgG 型抗 PS 抗体（$r=0.2781$, $p<0.001$），IgM 型抗 PS 抗体（$r=0.3981$, $p<0.001$）との間に，比較的強い相関が認められた．RA テストも，IgM 型抗 CL 抗体（$r=0.2078$, $p<0.02$），IgG 型抗 PS 抗体（$r=0.1867$, $p<0.05$），IgM 型抗 PS 抗体（$r=0.2792$, $p<$

表 3 SLEにおける抗リン脂質抗体と臨床像との関連

	IgG aCL (−) n=40	IgG aCL (+) n=68	IgG aPS (−) n=69	IgG aPS (+) n=39
CNS lupus (n=13)	2	11*	1	12**
thrombocytopenia (n=24)	3	21**	4	20**
BFP (n=15)	2	13*	5	10*
thrombosis (n=2)	0	2	0	2
LAC (n=3)	0	3	0	3
abortion (n=40)	14	26*	14	26**

BFP : biological false positive, LAC : lupus anticoagulant
* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$



5例全例にステロイド治療を，2例に少量アスピリンを使用した．

図 3 抗リン脂質抗体陽性SLEの妊娠(抗体価の推移)

0.005）との間に相関が認められた．しかし，抗核抗体，他の免疫グロブリン，補体，CRPや赤沈と抗リン脂質抗体との間には，一部に弱い相関がみられたが，多くは相関が認められなかった．また，IgG型抗CL抗体は，いずれの検査所見とも相関しなかった．

2. 各疾患における抗リン脂質抗体

次に，各疾患別に抗リン脂質抗体と臨床像との関連を検討した．

1) SLE（表3）

SLEにおいて，抗リン脂質抗体の有無による各臨床像の出現頻度を比較した結果を表3に示した．その結果，IgG型抗CL抗体とIgG型抗PS抗体はそれぞれ，CNSループス（$p<0.05$, $p<0.01$），血小板減少（$p<0.01$, $p<0.01$），血清梅毒反応生物学的偽陽性（BFP）（$p<0.05$, $p<0.05$）や自然流産（$p<0.05$, $p<0.01$）において多く認められ，とくに抗PS抗体と強い関連がみられた．また，例数が少ないため有意差はなかったが，血栓症やlupus anticoagulant（LAC）陽性例は，いずれも抗リン脂質抗体陽性であった．さらに，抗DNA抗体と抗リン脂質抗体との間の相関を調べてみると，いずれの抗リン脂質抗体との間にも相関は認められなかった．

抗リン脂質抗体と自然流産との関連に注目し，自然流産の既往があるSLE 5例を対象に，治療後の妊娠中に抗リン脂質抗体を経時的に測定した（図3）．治療は，prednisolone 40 mg/日より開始し，4週ごとに5 mgずつ漸減し，15 mg/日を維持量とした．また，2例は，アスピリン少量（40〜80 mg/日）を併用し，2例は，妊娠途中から治療を開始した．その結果，全例抗体価は低下したが，IgG型抗CL抗体のみ高値を持続する例が1例みられた．抗PS抗体は，全例正常域まで低下し，5例とも生児を得た．図4に代表例（C.M., 34歳）の経過を示した．自然流産を4回繰り返し，その後，抗核抗体陽性，BFP，抗DNA抗体陽性，白血球減少，血小板減少などが加わり，SLEと診断された．prednisolone 40 mg/日による治療を開始した結果，APTTの延長は改善し，抗CL抗体価，抗PS抗体価はともに低下した．抗CL抗体は再上昇したが，抗PS抗体は正常域を保ち，5回目の妊娠では自然流産は起きなかった．

2) MCTD

MCTDでは，抗リン脂質抗体と血小板減少，BFP，血栓症，自然流産の有無との間に関連はなかったが，肺高血圧症との間に関連がみられた（$p<0.05$）（表4）．一方，抗体価を比較してみると，肺高血圧症合併例では，IgG型抗CL抗体価と抗PS抗体価の平均値は，それぞれ，54.1±53.1 unit，32.1±24.5 unitであり，非合併例の21.8±17.1 unit，12.2±7.2 unitよりも上昇していた（$p<0.05$）．

3) RA

RAでは，IgG型抗CL抗体と抗核抗体陽性（$p<0.01$），抗SS-A抗体陽性（$p<0.05$），乾燥症状（$p<0.05$）との間に関連がみられたが，IgM型抗CL抗体では，いずれとも関連は認められなかった（表4）．また，RAHAとIgM型抗CL抗体との間に相関（$r=0.3876$, $p<0.02$）がみられたが，他のRAの活動性や血小板数との間では相関は認められなかった．抗PS抗体についても，同様の傾向がみられた．なお，Felty症候群の1例は，両抗体とも高値を示した．

4) SjS

SjSでは，比較的高率に抗リン脂質抗体を認めたが，血清IgMとIgM型抗CL抗体との間に相関

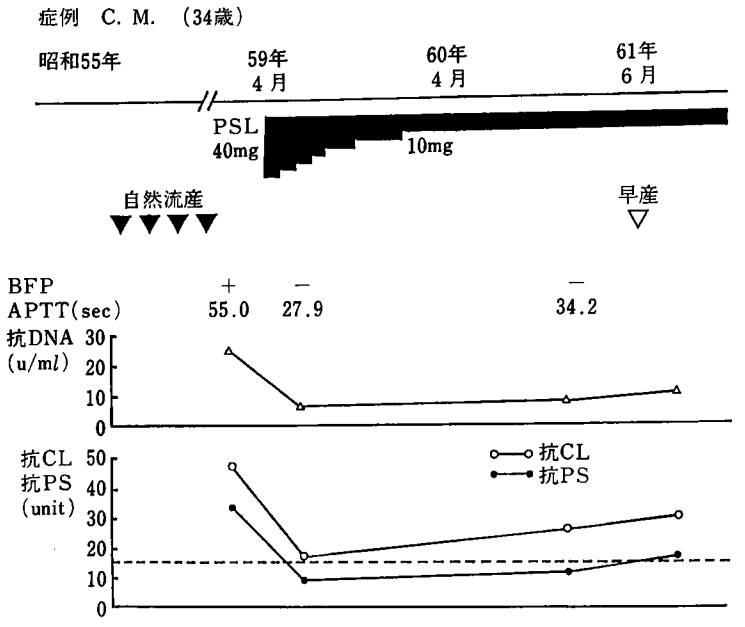


図 4　自然流産を繰り返した SLE の臨床経過

表 4　MCTD における抗リン脂質抗体と臨床像との関連

	IgG aCL (−) n=11	IgG aCL (+) n=18	IgG aPS (−) n=14	IgG aPS (+) n=15
thrombocytopenia	1	4	1	4
BFP	0	3	0	3
thrombosis	0	1	0	1
abortion	0	2	0	2
PH	0	7*	1	6*

BFP : biological false positive, LAC : lupus anticoagulant, PH : pulmonary hypertension
* : $p<0.05$

表 5　RA における抗リン脂質抗体と臨床像との関連

	IgG aCL (−) n=26	IgG aCL (+) n=13	IgM aCL (−) n=30	IgM aCL (+) n=9
ANA (+)	3	7**	6	4
anti-SSA (+)	0	2*	1	1
sicca symptom	1	4*	3	1
vasculitis	1	1	1	1
IP	2	2	3	1

IP : interstitial pneumonitis, * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$

($r=0.8434$, $p<0.02$) を認めたほかは，臨床像との関連は認められなかった．

5) PSS

PSS では，抗リン脂質抗体は全例とも低値であり，レイノー症状，皮膚潰瘍などの臨床像との関連は認められなかった．

IV. 考　察

抗リン脂質抗体，とくに抗 CL 抗体は SLE に高率に出現し，LAC，血栓症，血小板減少，自然流産，CNS ループスなどと関連があると報告され[1~7]，さらに最近では，抗リン脂質抗体症候群という病態概念も提唱され[11~13]，注目されている．しかし，抗リン脂質抗体は，他の膠原病でも出現し[8~10]，必ずしも SLE に特異的な抗体でなく，また，特徴的な症状を示さない症例もみられ，その臨床的意義があらためて問題となっている．

膠原病全体における抗リン脂質抗体の陽性率については，Manoussakis ら[8]は，SLE 20.9%，RA 7.7%，SjS 6.7%，PSS 5.0% と，Buchanan ら[10]は，それぞれ 30%，13%，25%，8.6% と報告し，また，Fort ら[9]は，SLE 38%，RA 33% と報告している．SLE に限れば，抗リン脂質抗体の陽性率は，20% から 80% と報告は一定していない．これは，測定法ならびに正常上限値が施設間でかなり違うためと考えられる．今回，著者らは，患者陽性血清を世界で広く使用されている抗 CL 抗体標準陽性血清で換算し，IgG

型は15 unit以上，IgM型は6 unit以上をcut-off値とした[19,20]．その結果，抗リン脂質抗体は，SLEをはじめとして，MCTDやSjSで50から70%台と高率に認められた．従来の報告と比較して陽性率が高いのは，対象がステロイド治療前か再燃時の症例であったことも一因として考えられた．また，SLEだけでなく，他の膠原病にも認められ，標識抗体としての疾患特異性は少ないと考えられた．しかし，出現率や抗体価を比較してみると，SLEとMCTDでは高率に認められ，しかも高値例が多く，反対に，RAでは陽性率はやや低く，抗体価も低い例が多いなど，疾患により違いが認められた．

各疾患において，抗リン脂質抗体と臨床像との関連をみると，SLEでは，血小板減少，BFP，CNSループスや自然流産との間に関連を認め，また，症例数が少なく有意差はなかったが，血栓症やLACを認めた例は，全例抗リン脂質抗体が陽性で，従来の報告と一致した成績が得られた．抗リン脂質抗体と血栓形成の機序に関しては従来，本抗体が血管内皮細胞に直接作用して，prostacyclinの産生を障害すると考えられてきたが，protein Cの活性抑制やplasminogen activator遊離抑制なども報告され，いまだ不明な点が多い[11~13]．また，血小板減少は，本抗体が血小板膜上のリン脂質と結合することにより，網内系での破壊が起こるためと考えられている[4,11]．

一方，自然流産との関連は，臨床的にも有用と考えられた．Lubbeら[21]は，自然流産を繰り返すLAC陽性患者6例に，ステロイドと少量アスピリンの併用療法を行い，5例に生児を得たことを報告し，この治療の有用性が注目された．また，Lockshin[22]らは，抗CL抗体価が胎児の予後の予知因子として重要であることを報告し，この治療とともに抗CL抗体を経時的に測定することが有用であると考えられた．しかし，Derksenら[23]は，抗CL抗体とLACの治療に対する反応の不一致性を指摘し，抗CL抗体の意義に疑問を投げかけている．今回の検討では，ステロイド治療を受けた対象の5例とも生児を得たが，1例は，抗CL抗体が治療に十分反応せず，むしろ，抗PS抗体が，全例治療により低下し，自然流産とも強い関連が認められた．PSは，CLと同じく陰性荷電のリン脂質で，凝固系にはCLよりも重要であるという報告もある[24]．抗リン脂質抗体，とくに抗PS抗体を経時的に測定することにより，自然流産の予測がある程度可能と考えられ，治療の指標としても有用と考えられた．

MCTDでは，抗リン脂質抗体の陽性率が半数以上と高く，さらに，肺高血圧症合併例に抗体価の上昇が認められた．肺高血圧症の原因はいまだ不明であるが，抗リン脂質抗体のほかにも，アンギオテンシンI変換酵素（ACE）活性やvon Willebrand因子抗原との関連を示した文献がある[27,28]．小澤ら[27]は，肺高血圧症合併MCTDでACE活性の上昇を認め，肺血管障害によりACEが血管内皮細胞から逸脱したためと推測している．同様に，von Willebrand因子抗原の上昇も血管内皮細胞の障害によると考えられている[28]．抗リン脂質抗体価の上昇も，血管内皮細胞障害により生じた結果とも考えられるが，LAC陽性で，肺血栓による肺高血圧症をきたした報告例もあり[29]，微小血栓を起こすことにより，肺高血圧症の発症，進展因子として何らかの役割を果たしている可能性も考えられた．肺高血圧症は，MCTDの予後を決める最も重要な合併症として注目されているが，抗リン脂質抗体価の上昇は，ACE活性やvon Willebrand因子抗原とともに，肺高血圧症の合併を示唆する所見と考えられた．

一方，RAでは，抗核抗体陽性例，抗SS-B抗体陽性例，乾燥症状合併例に抗リン脂質抗体陽性者が多く，また，フェルティ症候群では，同抗体が著しい高値を示した．Brum-Fernandesら[25]は，73例のRA患者の抗CL抗体を測定し，陽性者は12例（16.48%）で，著者らと同様に，抗核抗体陽性との関連を認めている．また，IgM型抗CL抗体とリウマトイド因子（RAHA）との間に弱い相関がみられたが，Agopianらの報告[26]のように，IgM型リウマトイド因子によるfalse positiveの可能性があり，注意する必要があると考えられた．RAにおいて，抗リン脂質抗体陽性は，抗核抗体陽性やSjSの合併を示唆する所見と考えられた．

SjSでは，比較的高率に抗リン脂質抗体が認められたが，とくに臨床像との関連は見いだせなかった．Arroyoら[30]も，SjSの約1/3に抗CL抗体を検出したが，臨床所見との関連は認めていない．本抗体のSjSにおける臨床的意義を明らかにするためには，今後さらに検討する必要があると考えられた．

PSSは，皮膚硬化の他に，末梢の血流障害，静脈血栓，肺高血圧症などが認められ，抗リン脂質抗体の関与も疑われる．しかし，Seiboldら[31]は，PSSにおいて抗CL抗体を31%に認めたが，抗体価が非常に低く，病態への関与は少ないと報告している．今回の

検討でも，PSSにおける本抗体の陽性率，抗体価はともに低く，臨床所見との関連もみられなかった．

このように，抗リン脂質抗体と臨床像との関連は，各疾患で若干の違いを認めた．このことは，抗リン脂質抗体が決して単一の自己抗体ではなく，かなり広いheterogeneityを有することが推測される．鏑木ら[32]は，抗DNA抗体などとの交叉反応性を有する抗体と交叉反応性の乏しい抗体を認め，とくに後者が抗リン脂質抗体症候群の病態に関連すると報告している．また，Ichikawaら[33]は，抗CL抗体の交叉反応性を検討し，一本鎖DNA（ss-DNA）と二本鎖DNA（ds-DNA）の両方に反応するもの，ss-DNAにのみ反応するもの，DNAにまったく反応しないものの3種類が存在し，また，抗核抗体活性を有するものも認めたと報告している．今回の検討で，抗リン脂質抗体と抗DNA抗体との間で相関を認めなかったのは，このように，さまざまな態度の交叉反応性を有する抗体が混在していたためと考えられた．また，各疾患における臨床像との関連をみた結果，SLEやMCTDで認められた抗リン脂質抗体は，抗リン脂質抗体症候群の病態と関連する抗体が比較的多く，RAやSjSなどで認められた同抗体は，抗核抗体活性のみを有する抗体が多く含まれるものと推測された．

抗リン脂質抗体の臨床的意義を確立するためには，測定方法の標準化[34]とともに，対象疾患，交叉反応性を含めた今後の検討が必要であると考えられた．

V. 結　語

膠原病各疾患における抗リン脂質抗体の臨床的意義を検討した．本抗体は，膠原病全体に広く認められ，疾患特異性は少ないと考えられた．SLEでは，血小板減少症，CNSループス，自然流産と関連が認められた．また，MCTDでは，肺高血圧症と関連を認め，両疾患においては，本抗体と特異的臨床像との関連が示唆された．しかし，RAとSjSでは，本抗体と特異的臨床像との関連は明らかでなく，抗核抗体活性を反映しているものと考えられた．抗リン脂質抗体は，かなり広いheterogeneityを有すると推測され，今後，さらに検討する必要があると考えられた．

終わりに，御指導を賜りました新潟大学第2内科学教室 荒川正昭教授，ならびに御協力いただいた新潟県立瀬波病院リウマチセンターのスタッフの方々に深謝いたします．

なお，本稿の要旨は，第30回，32回，33回日本リウマチ学会総会で発表した．

文　献

1) Harris, E.N., Gharavi, A.E., Boey, M.L. et al.：Anticardiolipin antibodies：Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet, 2：1211～1214, 1983.
2) Colaco, C.B., Male, D.K.：Anti-phospholipid antibodies in syphilis and a thrombotic subset of SLE：distinct profiles of epitope specificity. Clin. Exp. Immunol., 59：449～456, 1985.
3) Harris, E.N., Gharavi, A.E., Hughes, G.R.V.：Anti-phospholipid antibodies. Clin. Rheum. Dis., 11：591～609, 1985.
4) Harris, E.N., Chan, J.K.H., Asherson, R.A. et al.：Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia：predictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch. Intern. Med., 146：2153～2156, 1986.
5) Weidmann, C.E., Wallace, D.J., Peter, J.B. et al.：Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 15：74～79, 1988.
6) 菊池正俊・小澤哲夫・佐藤健比呂・他3名：全身性エリテマトーデスにおける抗リン脂質抗体の臨床的意義．医学のあゆみ，142：117～118, 1987.
7) 菊池正俊・小澤哲夫・佐藤健比呂・他2名：自己免疫疾患1) 全身性エリテマトーデスにおける自己抗体の臨床的意義：とくに抗DNA抗体と抗リン脂質抗体について．新潟医学会雑誌，103：961～967, 1989.
8) Manoussakis, M.N., Gharavi, A.E., Drosos, A. A. et al.：Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. Clin. Immunol. Immunopathol., 44：

297～307, 1987.

9) Fort, J.G., Cowchock, F.S., Abruzzo, J.L. et al.: Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic disease. Arthritis Rheum., 30: 752～760, 1987.

10) Buchanan, R.R.C., Wardlaw, J.R., Riglar, A. G. et al.: Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: Their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. J. Rheumatol., 16: 757～761, 1989.

11) Hughes, G.R.V., Harris, E.N., Gharavi, A.E.: The anticardiolipin syndrome. J. Rheumatol., 13: 486～489, 1986.

12) Mackworth-Young, C.G., Loizou, S., Walport, M.J.: Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Ann. Rheum. Dis., 48: 362～367, 1989.

13) Asherson, R.A., Khamashta, M.A., Ordi-Ros, J. et al.: The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine, 68: 366～374, 1989.

14) Tan, E.N., Cohen, A.S., Fries, J.F. et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 25: 1271～1277, 1982.

15) 粕川禮司・東條 毅・宮脇昌二・他：混合性結合組織病診断の手引き. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和58年度研究報告書, pp. 79～82, 1984.

16) Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A. et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 31: 315～324, 1988.

17) シェーグレン病診断基準：厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班（班長大藤真）昭和52年度研究報告書. 6, 1977.

18) 石川英一：全身性硬化症の改訂診断基準. リウマチ, 24: 198～203, 1984.

19) Harris, E.N., Gharavi, A.E., Patel, S.P. et al.: Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held on 4 April 1986. Clin. Exp. Immunol., 68: 215～222, 1987.

20) Gharavi, A.E., Harris, E.N., Asherson, R.A. et al.: Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. Ann. Rheum. Dis., 46: 1～6, 1987.

21) Lubbe, W.F., Butler, W.S., Palmer, S.J. et al.: Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus-anticoagulant. Lancet, i: 1361～1363, 1983.

22) Lockshin, M.D., Druzin, M.L., Goei, S. et al.: Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med., 313: 152～156, 1985.

23) Derksen, R.H.W.M., Biesma, D., Bouma, B.N. et al.: Discordant effects of prednisolone on anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. (letter) Arthritis Rheum., 29: 1295～1296, 1986.

24) Kelsey, P.R., Stevenson, K.J., Poller, L.: The diagnosis of lupus anticoagulants by the activated partial thromboplastin time: the central role of phosphatidyl serine. Thromb. Haemostas., 52: 172～175, 1984.

25) De Brum-Fernandes, A.J., Cossermelli-Messina, W., Bueno, C. et al.: Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol., 8: 484～488, 1989.

26) Agopian, M.S., Boctor, F.N., Peter, J.B.: False-positive test result for IgM anticardiolipin antibody due to IgM rheumatoid factor. Arthritis Rheum., 31: 1212～1213, 1988 (letter).

27) 小澤哲夫・二宮 裕・荻原忠久・他6名：肺高血圧症を伴い，血清アンギオテンシンI変換酵素活性の上昇を認めた混合性結合組織病の1例. 日内会誌, 78: 696～697, 1989.

28) 木田さとみ：血管内皮細胞および膠原病患者におけるvon Willebrand因子抗原に関する研究, リウマチ, 30: 17～25, 1990.

29) Anderson, N.E., Ali, M.R.: The lupus anticoagulant, pulmonary thromboembolism and fatal pulmonary hypertension. Ann

Rheum. Dis., 43： 760～763, 1984.

30) Arroyo, R.A., Ridley, D.J., Brey, R.L. et al.： Anticardiolipin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum., 32(suppl.)：S73, 1989 (abstruct).

31) Seibold, J.R., Knight, P.J., Peter, J.B.： Anticardiolipin antibodies in systemic sclerosis. Arthritis Rheum., 29：1052～1053, 1986.

32) 鏑木淳一・小笠原孝・東條　毅・他：全身性エリテマトーデス（SLE）における抗リン脂質抗体に関する研究，リウマチ，28：573, 1988.

33) Ichikawa, K., Simada, K., Nawata, Y. et al.： Monoclonal hybridoma anti-cardiolipin antibodies from SLE mice. Clin. Exp. Immunol., 74：110～114, 1988.

34) Harris, E.N., Gharavi, A.E., Hughes, G.R.V. et al.： Anticardiolipin antibody testing：the need for standardization. Arthritis Rheum., 30：835, 1987 (letter).