



全身性エリテマトーデス—症状・診断・治療—

松本弘俊[†] 牛窪真理* 遠藤隆太* 秋谷久美子* 佐藤友隆* 大島久二*

IRYO Vol. 65 No. 7 (402-409) 2011

キーワード：全身性エリテマトーデス，膠原病，自己抗体，ステロイド

要旨

全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus : SLE) は、自己抗体や免疫複合体により臓器、組織、細胞が障害され、寛解と増悪を繰り返し、慢性の臨床経過をたどる全身性自己免疫疾患であり、膠原病の1疾患である。重篤な臓器障害としては、腎障害、中枢神経障害があるが、その他多彩な臓器障害を呈する。ステロイドが治療の主体であるが、免疫抑制薬等も用いられ予後は改善してきている。

はじめに

全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus : SLE) は、自己抗体や免疫複合体により臓器、組織、細胞が障害され、寛解と増悪を繰り返し、慢性の臨床経過をたどる全身性自己免疫疾患である^{1)~3)}。好発年齢は20-40歳代、男女比は1 : 9と圧倒的に女性に多い。有病率は人口10万あたり6.6-8.5人といわれている⁴⁾。人種差に関しては、欧米系の白人に比べ有色人種に多く発症する傾向にある。日本における地域差はない。本稿ではSLEの症状・診断・治療について概説する。

病因・病態

病態の中心は、自己に対する免疫寛容が破綻し、自己抗原に対して免疫応答を生じることである。自己寛容の破綻の原因として、アポトーシスの異常により過剰に自己抗原が供給されることが考えられる。そして自己抗体が直接細胞に結合して免疫複合体を形成し、組織に沈着することにより炎症が惹起され、腎臓などのさまざまな臓器に不可逆的な組織損傷を引き起こす。SLEの発症に関しては、遺伝的要因と環境的要因が関与すると考えられている⁴⁾。遺伝的素因については、家族集積性の報告が多数あり、SLE患者の一卵性双生児での一致率は14-57%と二卵性双生児と比較し有意に高く、またSLEの家族内発症率は5-12%といわれている。SLE発症が妊娠可能な年齢に多くみられること、出産後の増悪、閉経後のエストロゲン内服が発症率を上げるという事実は、SLEと性ホルモンとの関連の根拠となっている。一方、環境因子としては、紫外線、感染症、喫煙などが指摘されている。とくに紫外線は、SLE発症ならびに増悪因子として有名であり、機序として皮膚細胞のアポトーシスを促進させ、DNAや細胞内蛋白を修飾することによって自己抗原の供給を高めることが考えられる。

国立病院機構東京医療センター 膠原病内科 (現所属：東邦大学医療センター大橋病院) *膠原病リウマチ科 **同皮膚科 †医師

別刷請求先：松本弘俊 国立病院機構東京医療センター 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
(平成23年8月29日受付，平成23年10月14日受理)

Systemic Lupus Erythematosus : Symptom, Diagnosis, Treatment

Hirotooshi Matsumoto, Mari Ushikubo, Ryuta Endo, Kumiko Akiya, Hisaji Oshima, NHO Tokyo Medical Center, Department of Connective Tissue Diseases (Toho University Medical Center, Ohashi Hospital), *Department of Rheumatology and Connective Tissue Diseases and **Department of Dermatology

Key Words: systemic lupus erythematosus, collagen disease, auto-antibody, corticosteroids



図1 蝶形紅斑



図2 手指紅斑

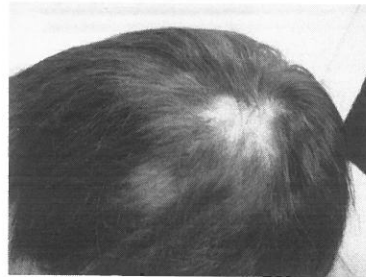


図3 脱毛 (頭部)

臨床所見

SLEは慢性炎症性疾患であり、軽症では発熱、関節炎、皮疹を認め、重症では腎症、精神神経障害 (Neuropsychiatric SLE: NPSLE)、肺胞出血などの全身臓器が障害される。臨床症状は軽症から重症のものまで多種多様であり、急性発症後に自然寛解したり、増悪と寛解を繰り返すものまでその臨床経過も一様ではない。

①全身症状：多くの患者で活動期には発熱や全身倦怠感を認める。発熱は微熱から弛張熱までさまざまである。時に40℃を超えることもあり、疾患活動性や感染症との鑑別が問題になる。リンパ節腫脹も時に認め、疾患活動期に増悪することが多い。

②関節症状：関節炎は初発症状として認めることが多い。多発性のことが多く、軟部組織の腫脹と圧痛を特徴とし、好発部位として手指関節、手関節、膝関節に認める。関節変形を生じるのは約10%程度と比較的少ないが、時に非破壊性の関節変形をきたすことがあり、Jaccoud型関節炎と呼ばれている。

③皮膚粘膜症状：日光過敏症はよく認められ、これにより皮疹が増悪し、疾患活動性が上がることがある。典型的な皮疹としては蝶形紅斑(図1)がある。これは鼻唇溝をさけて鼻梁を跨ぎ、両側頬部に広がる顔面の紅斑である。狼(ラテン語でループス)に噛まれた痕に似ていると思われ、「狼瘡」(ろうそう)という病名が以前使用されていた所以でもある。一般的にSLEで最もよくみられる皮疹は紅色丘疹や鱗屑をともなう暗赤色の紅斑である。紅斑は、露光部に多く出現し、顔面以外に、手指(図2)、手掌、

耳介、前胸部に好発する。他の皮膚症状としては脱毛(図3)、網状皮斑などがある。手指に認める皮疹の中で末梢循環障害を反映した爪周囲紅斑(図4)、手掌の紅斑(図5)もあり、時に梗塞(図6)や壊死をきたす。また、顔面、軀幹には、境界明瞭で落屑や毛孔開大をともなう、類円形の紅色局面が単発ないし多発する円板状皮疹(図7)が出現することがある。口腔内潰瘍は、硬口蓋などに浅い潰瘍を形成し、鼻腔内の粘膜に潰瘍を形成することもある。

④腎症状：約半数に腎病変がみられ、主症状となることも多い。腎病変が進行すると浮腫や高血圧などの症状がみられるが、初期には無症状のことが多い。

⑤神経・精神症状：NPSLEと呼ばれる病態には中枢神経障害と末梢神経障害がある。精神神経症状がSLEの初発症状として認められることもある。一般的に認める症状として、中枢神経(Central nervous system: CNS)ループスの症状である意識障害、痙攣、脳梗塞、頭痛、髄膜炎、脊髄炎などがある。鑑別診断として感染症、薬剤による副作用(とくにステロイド)がある。SLEによるものと診断された場合、CNSループスなのか、または梗塞性障害(抗リン脂質抗体症候群の合併)なのか判別しなければならない。痙攣はさまざまな型がみられ、抗痙攣薬と免疫抑制剤の併用が必要となることが多い。SLEの精神神経障害の診断には、脳脊髄液検査が



図4 爪周囲紅斑



図5 手掌の紅潮

有用であり，細胞数増加，蛋白上昇，IL-6の上昇を認める。

⑥肺症状：肺病変としては胸膜炎がよくみられ，胸水を伴うことが多い。胸痛が主症状となることもある。その他の肺病変として，間質性肺炎，肺胞出血，肺高血圧などがある。肺高血圧，肺胞出血をきたした場合は予後は不良である。

⑦心症状：心病変としては心膜炎がみられ，胸痛が主症状となる。心嚢液の貯留もみられ，時に心タンポナーデに進展することもある。また心筋炎や弁膜の疣贅などを特徴とする Libman-Sacks 心内膜炎がみられることもある。

⑧血液症状：血液異常としては，貧血が最も多い。慢性炎症にともなう貧血が多いが，自己免疫性溶血性貧血も少なくない。白血球減少症もよく認め，リンパ球減少をとともなう。また血小板減少もよくみられ，進行した場合には出血傾向がみられる。

⑨消化器症状：消化器病変としては，腸炎の他に血管炎や自己免疫性腹膜炎などがみられる。症状としては，悪心・嘔吐や下痢，腹痛などがみられる。血管炎から穿孔に至り，生命の危機に陥る場合もあるため注意が必要である。

⑩眼症状：SLE では網膜血管炎や視神経炎のために視力障害を生じ，数日から数週で失明に至ることがあり注意が必要である。またシェーグレン症候群の合併による乾燥症状や非特異的結膜炎もよくみられる。

臨床検査

①尿：アメリカリウマチ学会の分類基準（表1）⁵⁾に

より診断された症例において下記の所見が認められた場合，ループス腎炎の存在が示唆される。

(i)尿蛋白：定性で3+以上，または定量検査で0.5g/日以上

(ii)顕微鏡的血尿

(iii)尿沈渣：赤血球円柱，顆粒円柱，脂肪円柱

とくに蛋白尿と血尿の両方を認め，多彩な円柱が認められる場合は活動性の糸球体病変（ループス腎炎）が存在する可能性が高い。腎病変が疑われる症例では腎生検による病理的腎病変の病型分類が診断と予後評価に有効である（表2）⁶⁾。ループス腎炎の病理所見による病型診断には微小変化から，活動性が高く予後が不良なIV型等があり，治療法選択の一助となっている（図8）。その他治療開始前に評価しておく項目として尿蛋白定量（1日量），クレアチニンクリアランス，尿細管障害のマーカー（ $\beta 2$ ミクログロブリン，N-アセチル-B-グルコサミニダーゼなど）がある。

②血液像：末梢血の異常を評価する目的で行う。末梢血に異常をきたす他疾患を除外したうえで評価する必要がある。自己免疫的機序により出現する末梢血異常として白血球（リンパ球減少），赤血球（慢性炎症にともなう消耗性貧血，自己免疫性溶血性貧血，血球貧食症候群，血栓性微小血管障害），血小板（自己免疫性血小板減少）がある。

③骨髓穿刺・生検：末梢血に異常が認められる場合，造血組織を評価することにより血球減少の原因が末梢か骨髓にあるのかを鑑別することができる。また血球貧食症候群では，治療効果判定に用いることもある。

④凝固系：凝固異常については，抗リン脂質抗体症



図6 手指の紅斑と爪床の梗塞



図7 ディスコイド疹 (背部)

表1 SLE の分類基準 (アメリカリウマチ学会1997年改訂) (文献5より改変)

1) 頬部紅斑	
2) ディスコイド疹	ABC
3) 光線過敏症	
4) 口腔潰瘍	
5) 非びらん性関節炎	
6) 漿膜炎	
胸膜炎または、心膜炎	
7) 腎障害	
0.5g/日以上	
または+++以上の持続性蛋白尿	
または細胞性円柱	
8) 神経障害	
痙攣	
または精神障害	
9) 血液異常	
溶血性貧血	
または白血球減少症 (<4000/ μ l)	
またはリンパ球減少症 (<1500/ μ l)	
または血小板減少症 (<100000/ μ l)	
10) 免疫異常	
抗二本鎖DNA抗体陽性	
または抗Sm抗体陽性	
または抗リン脂質抗体陽性 (IgGまたはIgM抗カルジオリピン抗体の異常値, ループス抗凝固因子陽性, 梅毒血清反応偽陽性のいずれか)	
11) 抗核抗体陽性	
以上4項目を経過中に認めればSLEと診断する.	

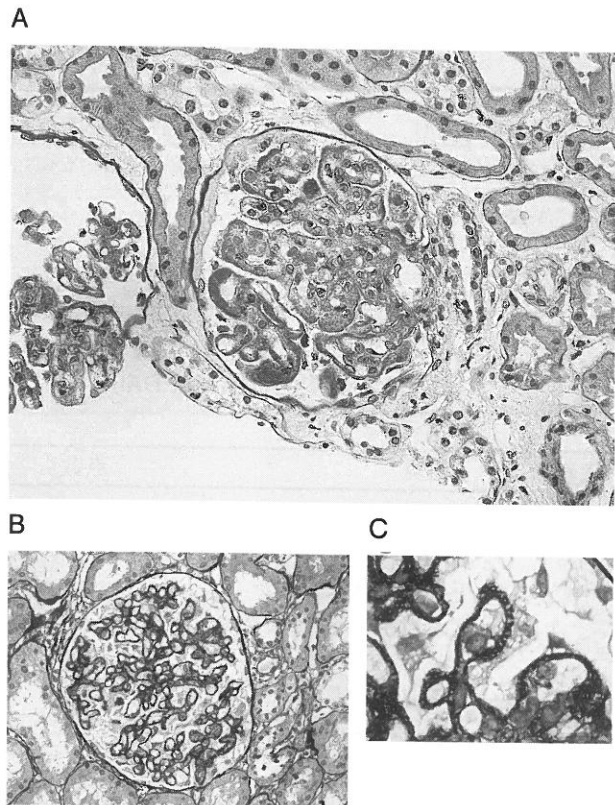


図8 ループス腎炎の病理像 (A; HE染色; IV型, B; PAS染色; V型 C; Bの拡大)

候群をとくに考える必要がある。一次検査としてAPTTの延長有無を評価し、APTTの延長が認められる症例に対しては、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントの測定を行う。

⑤生化学検査

- 炎症反応：SLEの活動性によりCRPが亢進することはまれであり、むしろCRPが感染症との鑑別に有用である。しかし臓器障害として漿膜炎や血管炎を有する場合には、CRPが上昇する場合があるため注意を要する。
- 免疫グロブリン：全例でポリクローナルなB細胞活性化を反映する高 γ グロブリン血症が認められる。

表2 ループス腎炎 (LN) の分類 (文献6より改変)

分類		臨床的特徴
I型	微小メサンギウムLN	
II型	メサンギウム増殖性LN	一般に進行しない
III型	巣状LN	腎不全になりにくい
III(A)型	巣状LN: 活動性	
III(A/C)型	巣状および硬化性LN: 活動性および慢性	
III(C)型	巣状硬化性LN: 慢性非活動性	
IV型	びまん性LN	治療抵抗性で腎不全になりやすい
IV-S(A)型	びまん性分節性増殖性LN: 活動性	
IV-G(A)型	びまん性全説性増殖性LN: 活動性	
IV-S(A/C)型	びまん性分節性増殖性および硬化性LN: 活動性および慢性	
IV-G(A/C)型	びまん性全説性増殖性および硬化性LN: 活動性および慢性	
IV-S(C)型	びまん性分節性硬化性LN: 慢性非活動性	
IV-G(C)型	びまん性全説性硬化性LN: 慢性非活動性	
V型	膜性LN	ネフローゼ症候群になりやすい
VI型	進行した硬化性LN (90%以上の糸球体が硬化)	

表3 SLE 疾患活動性指標 (SLEDAI) (文献11より改変)

臓器	所見	点数
中枢神経系	痙攣発作	8
	精神症状	8
	器質性脳症候群	8
	視力障害(眼底異常所見)	8
	ループス頭痛	8
	脳血管障害(新たな出現)	8
血管炎	潰瘍, 壊死等	8
筋関節炎	多発性関節炎	4
	筋炎	4
腎	尿円柱	4
	血尿	4
	蛋白尿	4
	膿尿	4
皮膚	新たな皮疹	4
	脱毛	4
	粘膜潰瘍	4
漿膜炎	胸膜炎	2
	心膜炎	2
検査値異常	低補体血症	2
	抗DNA抗体高値	2
	血小板減少	1
	白血球減少	1
全身症状	発熱(38℃以上, 感染症以外)	

合計3点以上で軽度ないし中等度の活動性有り, 合計12点以上で高度の疾患活動性有り

- c. 補体: 低補体血症は分類基準にはないが, 疾患活動性を評価するのに有用な検査項目である. その背景にはIII型アレルギーの機序が関与し, 免疫複合体形成と沈着が補体活性化を介して組織傷害を引き起こす. その結果, 血中免疫複合体は高値となり, 消費された補体は低値となる.
- ⑥自己抗体: 自己抗体を評価することは, 診断において重要である. 診断には, 検出感度や疾患特異性の高い自己抗体の測定が有用である. 疾患活動性を反映する自己抗体は, 治療の有効性を判断するうえで参考となる.
- a. 抗核抗体: ほぼすべての患者において抗核抗体 (Anti-nuclear antibody: ANA) は陽性となる. 他の自己免疫疾患に比べ, SLEではANAの陽性率がとくに高い.
- b. 抗dsDNA抗体: 感度・特異度ともに優れているため診断的意義を有し, とくに腎炎の活動性を反映する. しかし中枢神経症状の活動性とは関連しない.
- c. 抗Sm抗体: SLE全体での陽性率は約20%と高くないが, 特異性は90%以上と高く, 診断的意義が大きい. 通常疾患活動性との関連はなく, 臓器障害が寛解に至った症例においても持続して陽性を呈することがある.
- d. 抗RNP抗体: SLEの診断に関しては補助的意義に過ぎず, さまざまな自己免疫疾患で陽性となるが, とくに混合性結合組織病 (Mixed

表4 抗リン脂質抗体症候群の診断基準 (文献12より改変)

臨床基準
1. 血栓症 画像診断またはドップラー検査または組織学的に確認されたもの
2. 妊娠合併症 a. 妊娠10週以降の他に原因のない正常形態胎児の死亡、または b. 重症子癇症、子癇または胎盤機能不全による妊娠34週以前の形態学的異常のない胎児の1回以上の早産、または c. 妊娠10週以前の3回以上続けての他に原因のない流産
検査基準
1. 標準化されたELISA法によるβ2-GPI依存性抗カルジオリピン抗体の測定法において、中力価以上のIgGまたはIgMクラスの抗カルジオリピン抗体が、6週以上離れた機会に2回以上検出される。
2. International Society on Thrombosis and Hemostasisのガイドラインに沿った測定法で、ループスアンチコアグラントが6週以上離れた機会に2回以上検出される。 a. リン脂質依存性凝固反応の延長が認められる b. 正常乏血血小板血漿との混合試験で延長した凝固時間が補正されない c. 過剰のリン脂質の添加により凝固時間が補正または短縮される

臨床基準の1項目以上が存在し、かつ検査項目のうち1項目以上が存在するとき抗リン脂質抗体症候群と判断する。

除外項目は設けない。

connective tissue disease : MCTD) の診断に有用である。SLE の症候としては、レイノー症状、肺高血圧症との関連性がある。

- e. 抗SS-A抗体、抗SS-B抗体：SLEに関する診断的意義はないが、抗SS-A抗体は光線過敏症、亜急性性皮膚ループス、間質性肺障害、房室ブロックに代表される新生児ループスなどとの関連性が報告されている。
- f. 抗リン脂質抗体：抗リン脂質抗体とは、リン脂質またはリン脂質結合蛋白に対する自己抗体の総称である。SLEを疑う症例において、これらの抗体が陽性となった場合は動静脈血栓症の有無を確認し、抗リン脂質抗体症候群の合併についても精査する必要がある。

診断

現在、SLEの診断に広く用いられるのは、アメリカリウマチ学会のSLE分類基準(1997年一部改訂)である(表1)⁵⁾。病型を分類する目的で作成された基準ではあるが、その感度は95%以上、特異度は85%以上と診断基準としては有用である⁷⁾。各症候は必ずしも同時期に出現しない。これまでに出現

した症状を詳細に評価する必要がある。問診の精度が問われる。また初診時に分類基準を満たす項目が4項目に満たない患者においても、約5-68%が後の時間経過を経てSLEに進展する報告もある⁸⁾。診断において臓器障害の活動性や重症度を評価することは、治療効果の判定に重要である。

治療

SLEの治療目標は、寛解導入と再燃防止であり、第一選択薬は抗炎症・免疫抑制作用をもつ副腎皮質ステロイド剤である。第二選択薬として位置するのが免疫抑制薬であり、投与目的として難治性病態における寛解導入であり、ステロイド漸減時の寛解維持の補足的効果もある。またステロイド減量や副作用の制御が困難な例においても有用である。最近ではB細胞を標的とした抗CD20抗体(リツキシマブ)、抗CD22抗体(エプラツズマブ)など生物学的製剤による新たな治療戦略も検討されている。

①軽症例：ステロイド少量投与(プレドニゾロン換算で<0.125mg/kg/日、または<20mg/日)、非ステロイド性消炎鎮痛薬。

関節炎や皮疹などの軽症例に対しては少量のステ

ロイドを用いる。関節炎に対しては非ステロイド性消炎鎮痛薬、皮疹に対しては外用ステロイドによる治療も行う。

- ②中等症例：ステロイド中等量投与（プレドニゾン換算で0.125-0.5mg/kg/日，または30-40mg/日）。

胸膜炎，心膜炎，血小板減少症，比較的活動性の低いループス腎炎Ⅲ型，ループス腎炎Ⅴ型，溶血性貧血に対しては中等量ステロイドを投与する。

- ③重症例

- (i)ステロイド大量投与（プレドニゾン換算で0.6-1 mg/kg/日，または60-80mg/日）

ループス腎炎Ⅳ型，予後不良因子を有するループス腎炎Ⅲ型，溶血性貧血，肺高血圧症，肺胞出血に対して大量ステロイドにより初期治療を開始する。初期投与量は，通常4週間継続し，十分な治療効果を認めたら2-4週間ごとに5-10%の割合で漸減を行い，5-15mg/日を維持量とする。ステロイド減量中の再燃例に対しては，倍量のステロイド薬を投与するか，免疫抑制薬の投与を検討する。

- (ii)ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1 g/日の3日間連続投与）

急速進行性糸球体腎炎（主に活動性の高いループス腎炎Ⅳ型），NPSLE，血球貪食症候群，血栓性微小血管障害（Thrombotic microangiopathy：TMA），視神経炎，血管炎など，重篤な臓器障害が存在する場合にステロイドパルス療法を行う。強力な免疫抑制作用と抗炎症作用が得られる。

- (iii)シクロボスファミド大量間欠静注療法（エンドキサン®パルス療法：IVCY）

重症の活動性ループス腎炎（主にⅣ型），NPSLE，血管炎，難治性の血球貪食症候群（Hemophagocytic syndrome：HPS）やTMAなどに対して行う。ループス腎炎における予後不良因子（若年，男性，重症高血圧，抗リン脂質抗体症候群の合併，尿蛋白3 g/日以上，進行性腎機能障害）を有する活動性ループス腎炎においては，IVCYの導入を検討する。

- (iv)血漿交換療法

TMAの治療には血漿交換療法が最も有効である。その他，ステロイドパルス療法や免疫抑制薬による治療に抵抗性の病態に対しても血漿交換を行うことがあるが，その有効性は確立さ

れていない。SLEに続発するTMAの発生頻度は年間0.15%と低いが，生存率は76%と予後が悪い。TMAは，血栓性血小板減少性紫斑病（Thrombotic thrombocytopenic purpura：TTP）とほぼ同義語として使用されていたが，近年TTPとはVon Willebrand factor切断酵素であるADAMTS13活性の低下によって生じる病態であることが明らかとなった。TMAを発症していないSLE患者の13%でADAMTS13活性の低下が認められ⁹⁾，TMAを発症したSLE患者においてADAMTS13活性低下が認められない例があるなど，SLEにおけるTMAはADAMTS13の活性低下を介さない多彩な自己抗体の関与が示唆されている。

疾患活動性の評価

SLEは再燃と寛解を繰り返す疾患であることから，治療中は随時活動性の評価を行い，以後の治療を設定する。一般に検査所見では血清補体値（C3，CH50）の低下，抗DNA抗体の上昇が再燃時に認められる。SLEの疾患活動性をスコア化したものとしてSLEDAI（SLE disease activity index）¹⁰⁾（表3）やSLAM（systemic lupus activity measure），BILAG（British Isles lupus assessment group）¹¹⁾などがある。SLEDAIは，新規および再発症例の疾患活動性の指標として利用されてきたが，2000年の改訂（SLEDAI-2000）では死亡率予測に関する有用性が付加された。一方，BILAGは疾患活動性の評価のみならず，活動性に応じた必要治療強度が算出される点に特徴があるが，評価項目が複雑であるため実用性は低い。

合併症

- ①抗リン脂質抗体症候群（Anti-phospholipid syndrome：APS）

APSは，原発性と自己免疫性疾患に合併する続発性がある。とくに続発性APSでは，原疾患としてSLEに合併することが圧倒的に多い。また劇症型APS（Catastrophic APS）は原発性や続発性にかかわらず急速な経過で多発性に臓器梗塞を生じるきわめて予後不良な病態である。抗リン脂質抗体には，抗カルジオリピン抗体，抗β₂グリコプロテイン1抗体，ループスアンチコアグラントなどがある。

APSでは静脈系血栓症（血栓性静脈炎，網状皮斑，下腿潰瘍，網膜静脈血栓症，肺塞栓など），動脈系血栓症（皮膚潰瘍，四肢壊疽，脳梗塞，心筋梗塞，腎梗塞など），習慣性流産，血小板減少症などの各種臓器における血栓症にともなった症状を認める。抗リン脂質抗体が陽性であり，かつ血栓症または妊娠ともなう所見（習慣性流産など）を認める場合にAPSと分類することができる。表4にAPSの分類基準の詳細を示す¹²⁾。治療は，原発性APSの場合は抗凝固療法，続発性APSの場合には原疾患の治療を行うとともに抗凝固療法を行うことが主体となる。

②血栓性微小血管障害（TMA）

TMAは，ループス腎炎を有する若年者に多く，溶血，血小板減少，腎臓や脳の微小血管の血栓症を主徴とし，死亡率が高い。血清LDHの著明な増加がみられ，末梢血塗抹標本において破碎赤血球の存在が特徴的である。診断後は速やかに血漿交換療法を行う。

予後

最近の報告によると生存率は，5年で95%，10年で90%，15年で78%である¹³⁾。全患者の約25%が寛解に至る。予後不良因子として，診断時の血清クレアチニンの高値，高血圧，抗リン脂質抗体陽性，男性などが挙げられている。発症から10年間の主な死因は，腎不全と感染症であるが，それ以降は血栓塞栓性病変が死因となることが多い。

終わりに

SLEの病態・診断・治療について概説した。SLEの治療はステロイドにより劇的に改善し，免疫抑制剤の登場によりさらに改善している。しかしいまだに難治性の病態を呈する症例も存在する。今後は，生物学的製剤などが臨床応用されることにより，さらなる治療成績が向上することが期待される。

[文献]

- 1) Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In : Fauci AS et al eds, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, Columbus : McGraw-Hill ; 2008 : p2075-83.
- 2) Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *Brit Med J* 2007 ; 335 : 933-6.
- 3) Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 929-9.
- 4) 宮坂信之. 全身性エリテマトーデス. In : 日本リウマチ学会生涯教育委員会, 日本リウマチ財団教育研修委員会編. *リウマチ病学テキスト*, 東京, 診断と治療社 ; 2010 : p180-8.
- 5) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1725.
- 6) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 241-50.
- 7) 橋本陶子, 小池隆夫. 全身性エリテマトーデスの診断・治療指針・*Med Pract* 2008 ; 25 : 1308-18.
- 8) Lom-Orta, H. Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus. Differences between patients who do, and who do not, fulfill classification criteria at the time of diagnosis. *J Rheumatol* 1980 ; 7 : 831-7.
- 9) Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005 ; 106 : 1262-7.
- 10) Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Urowitz ; Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 ; *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 288-91.
- 11) Isenberg DA, Rahman A, Allen E et al. BILAG 2004 : development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005 ; 44 : 902-6.
- 12) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 295-306.
- 13) 澤部琢哉, 塚本 浩, 堀内孝彦. 膠原病診療の実際 全身性エリテマトーデス. *臨と研* 2009 ; 87 : 1202-8.