

# 全身性エリテマトーデスにおける帯状疱疹の臨床的研究

石 井 俊 徳

## Clinical Study on Herpes Zoster in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Toshinori Ishii

**Abstract** To confirm a susceptibility to infectious disease in systemic lupus erythematosus (SLE), I investigated the disease rate of herpes zoster (HZ), dosage of glucocorticoids and the number of CD4<sup>+</sup> peripheral blood lymphocytes in 25 patients with SLE. The disease rate of HZ before onset of SLE was 1.36 episodes per 1,000 person-years, which was similar to one in healthy persons reported by other researchers. But episodes of HZ occurred about 24 times in SLE of non-therapy stage and 47 times in SLE of glucocorticoid therapy stage as many as ones before onset of SLE. In addition it was observed about glucocorticoid therapy that more glucocorticoids were administered, more episodes of HZ occurred in SLE. The number of CD4<sup>+</sup> lymphocytes decreased by 51% in SLE patients without HZ and by 75% in SLE patients with HZ in comparison to one in healthy persons. The critical number of CD4<sup>+</sup> lymphocytes on onset of HZ was estimated at about 500 cells per microliter by the above data. These results may be useful for clinical practice of SLE as they concretely represent in number the degree of cellular immunity dysfunction, the frequency of HZ complication and the critical point of cellular immunity dysfunction causing onset of HZ.

**Key Words** : Herpes Zoster, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Glucocorticoid, Cellular Immunity

### I. はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) は、過剰の免疫グロブリンと自己抗体産生を特徴とする、自己免疫疾患の中の代表的疾患である。SLE では B 細胞機能は亢進しているが、遅延型過敏症、マイトジェン刺激非特異的増殖反応、抗原特異的増殖反応、非特異的抑制反応等の T 細胞機能は低下しており<sup>1)</sup>、免疫不全状態にあるので種々の感染症に罹患し易いと考えられる。感染防御因子は、抗体を中心に補体や好中球も関与する体液性免疫と、細胞障害性 T 細胞やリンホカインにより活性化されたマクロファージにより構成される細胞性免疫に大別されるが、病原微生物の種類、感染の時期、感染の部位などによって働く感染防御因子の種類や比重は異なることが知られている<sup>2)</sup>。細胞性免疫が重要な防御因子である感染症としては、結核を代表とする細胞内寄生性細菌感染、真

菌感染、ウイルス感染がある。そこで SLE で実際にこのような感染症が合併し易いのかどうかを調べる目的で、臨床的に診断が容易なウイルス感染症である帯状疱疹 (HZ) を取り上げ、SLE における併発頻度や治療、細胞性免疫能との関係について検討した。

### II. 対象および方法

#### 1. 対象

対象としては、熊本大学医学部付属病院第二内科あるいは NTT 西日本九州病院内科を受診し治療歴のある SLE 患者のうち次にあげる選出基準で25例を選出した。選出基準 1) HZ 併発 SLE では症状、治療歴が少なくとも発症時より HZ 併発時まで明らかである症例、選出基準 2) HZ 非併発 SLE では発症時より少なくとも5年以上症状、治療歴が明らかである症例。25例のうち女性が22例で男性は3例、発症時平均年齢は30.0±12.1才 (Mean±SD) であった。SLE の診断は、ARA の

改訂分類基準<sup>3)</sup> (1982) に基づいて行った。診断を ARA の SLE 分類予備基準<sup>4)</sup> (1971) で行っていた症例は、あらためて改訂分類基準で診断し直したが、診断に変更はなかった。平均観察期間は  $15.3 \pm 5.8$  年であった。リンパ球サブセット測定の場合、健常人 17 例 (男性 3 例, 女性 14 例, 年齢  $31.7 \pm 18.4$ ) を対照とした。

## 2. 治療

SLE の治療は原則として副腎皮質ステロイドホルモン (GC) の経口投与を行った。GC の投与量は臓器障害などから判断した重症度、合併症及び体表面積を参考にして決め、 $10 \sim 60 \text{ mg/日}$  を投与した。GC の種類はプレドニソロンを基本とし、副作用や治療効果などを考慮し一部の症例ではメチルプレドニソロンやベータメサゾンを投与した。投与量はその抗炎症作用の強さをもとにプレドニソロンに換算して表した。パルス療法はメチルプレドニソロン  $1,000 \text{ mg}$  を電解質輸液  $500 \text{ ml}$  に溶解し、3 時間かけ点滴静注した。3 日連続投与を 1 クールとし、通常 1 週間隔で 3 クール行った。一部の症例では、動悸、倦怠感、情緒不安定などの副作用によりメチルプレドニソロン半量のミニパルスを行った。免疫抑制剤は原則としてアザチオプリオンを  $50 \sim 100 \text{ mg/日}$  投与した。ネフローゼ症候群をおこした症例のうち 2 例にミゾリビン  $25 \sim 100 \text{ mg/日}$  を投与し、そのうち 1 例ではサイクロホスファミド  $200 \text{ mg}$  の静注も行った。全観察期間を通してパルス療法を行ったのは 9 例 (37.5%), 免疫抑制剤は 14 例 (58.3%) であった。

## 3. リンパ球サブセットの測定

リンパ球サブセットの測定はフローサイトメトリ (FCM, Cytoron: Ortho 社) を用いた蛍光抗体法で行った。検体としてはヘパリン加静脈血を用いた。静脈血  $100 \mu\text{l}$  と至適量のモノクローナル抗体を  $4^\circ\text{C}$  30 分反応させ、lysing reagent を  $2 \text{ ml}$  加え溶血させた後、PBS で 2 回洗浄し、PBS  $1 \text{ ml}$  に再浮遊し、FCM に検体を吸引させた。FCM のサイトグラム画面上でリンパ球に gating をかけて選択し、蛍光陽性領域のリンパ球の割合を、陽性率として測定した。抗体としては、T 細

胞のサブセットを識別する抗原である CD 4 と CD 8 及び CD 8 陽性 T 細胞のサブセットである細胞障害性 T 細胞 (CTL) を識別する抗原である S6F1<sup>5)</sup> に対するモノクローナル抗体を用いた。CD 4 あるいは CD 8 の測定の場合、FITC 標識抗体を用いた。CD 8 のサブセットである  $\text{CD}8^+ \text{S6F1}^+$  リンパ球測定の場合は、fluorescence isothiocyanate (FITC) 標識抗 CD 8 抗体と phycoerythrin (PE) 標識抗 S6F1 抗体の組み合わせによる two color 染色を行った。結果は白血球数、リンパ球比率、陽性率を掛けて  $\mu\text{l}$  当たりの数で表した。

## 4. 統計処理

臓器障害、治療と HZ 併発との関連については、 $\chi^2$  検定を行った。二群の有意差の検定には Student's t-test を用いた。

# III. 結 果

## 1. SLE における HZ 併発頻度、部位、時期

SLE 25 例のうち 16 例 (64.0%, 女性 14 例, 男性 2 例) が HZ に罹患していた。このうち SLE 発症前が 1 例 (女性), SLE 発症後であるが GC 治療前が 1 例 (女性) で、残り 14 例 (56.0%) が GC 治療開始後 1.5 ヶ月から 13 年の間の罹患であった。したがって SLE 患者 24 例の HZ 併発率は 62.5% で、延べ観察期間 388.4 年中に 24 回の HZ 発症があったので併発頻度は  $6.18/100 \text{ patient-years}$  となった。このうち未治療期間延べ 30.3 年中の発症は 1 回で併発頻度は  $3.30/100 \text{ patient-years}$ , 治療期間延べ 358.1 年中 23 回の発症で併発頻度  $6.42/100 \text{ patient-years}$  であった。また SLE 発症前の延べ 734.8 年間では HZ 発症は 1 回であったので、罹患頻度は  $1.36/1,000 \text{ person-years}$  となった。

罹患部位は全て限局型で、顔 2 例, 軀幹 8 例, 上肢 4 例, 下肢 1 例, 顔+上肢 1 例で、左側が 10 例, 右側が 6 例であった。ヘルペス後神経痛を生じた症例はなかった。HZ 併発時の SLE の活動性は未治療の 1 例を除き他はすべて非活動状態であり、HZ による SLE の悪化はみられなかった。

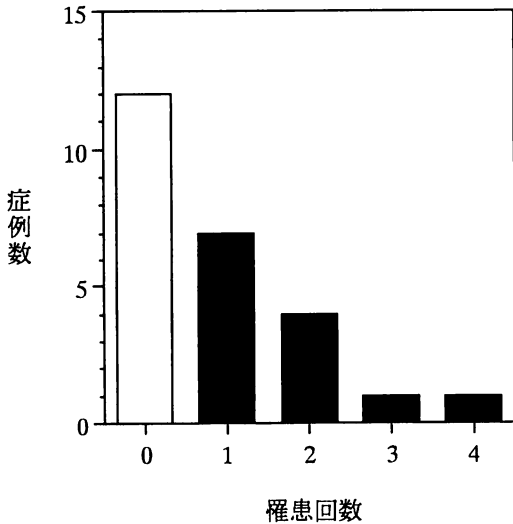


図1 SLEにおけるHZ併発回数

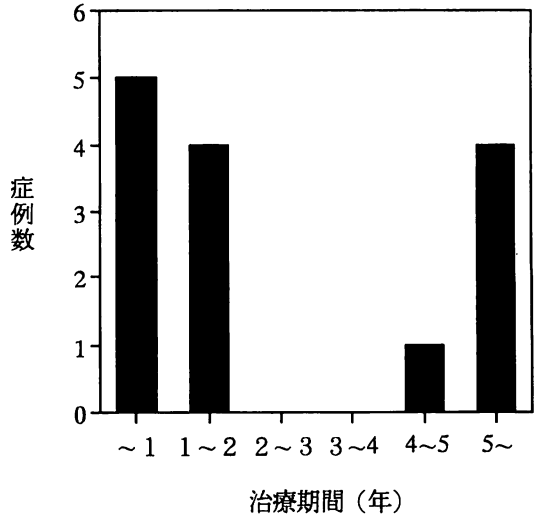


図2 HZ初回発症とSLEの治療期間との関係

## 2. HZの再発頻度 (図1)

HZ併発SLE 16例のうち6例 (37.5%) に再発がみられた。このうち2回罹患が4例で、3回と4回がそれぞれ1例であった。再発例の9回のエピソードのうち6エピソードが初回と同じ部位で、3エピソードが異なる部位であった。また部位の異なる3エピソードすべてが左右も異なっていた。

## 3. 臓器障害とHZ

SLEの臓器障害とHZ発症との関連を、SLE発症前にHZに罹患した1例を除く24例について調べてみた。中枢神経障害のあるSLE 4例中3例 (75%)、非障害SLE 20例中12例 (60%) がHZに罹患し、両群間に有意差はみられなかった。腎障害では12例中9例 (75%) に対し非障害者12例中6例 (50%)、皮膚障害 (紅斑) では、13例中9例 (69%) に対し11例中6例 (55%)、造血器障害 (リンパ球減少) では17例中12例 (71%) に対し7例中3例 (43%) といずれも  $\chi^2$  検定で有意差はみられなかった。しかしいずれの場合も、障害のある群の方がHZ併発率が高かった。

## 4. GC治療とHZ

SLE治療後にHZに罹患した14例についてHZ併発とGC治療期間との関係を見ると (図2)、治療開始後2年以内の発症グループ (早発G、治療開始時年齢  $27.0 \pm 9.8$ ) 9例と4年以後の発

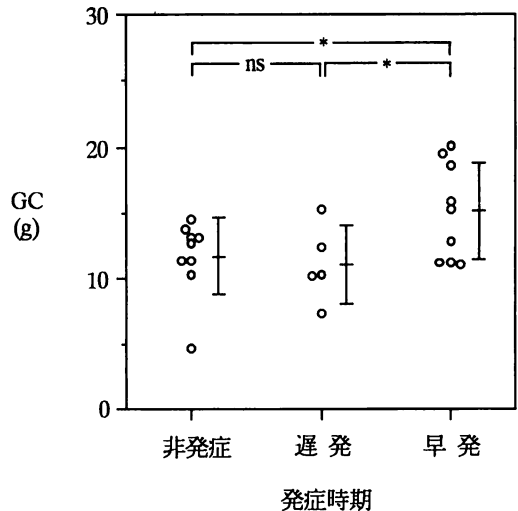


図3 HZの発症時期と治療初期2年間のGC総投与量  
Student t-test  $p < 0.05$ , ns: not significant

症グループ (遅発G、 $31.3 \pm 15.0$ ) 5例とに分かれた。そこで非発症グループ (非発G、 $30.0 \pm 9.3$ ) 9例を加え、3グループにおける治療初期2年間の治療内容を比較してみた。まずGCの最大投与量 (1日当たりプレドニソン換算値) をみると、早発G  $43.3 \pm 12.2$  mg、遅発G  $44.0 \pm 20.7$  mg、非発G  $38.9 \pm 13.6$  mgと発症グループが非発症グループより投与量がやや多いものの、有意差はみられなかった。次に2年間のGC投与総量を比較してみた (図3)。早発Gは他のグループに対し

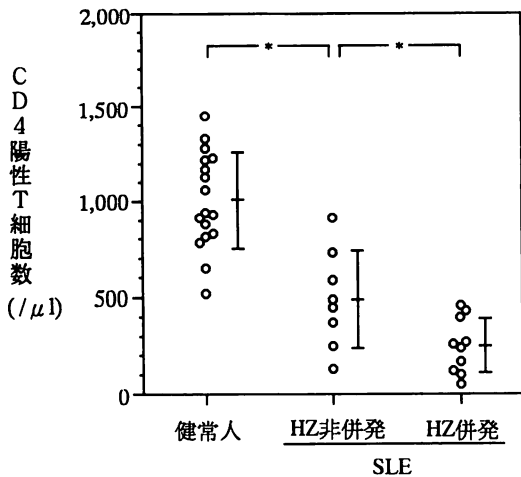


図4 SLEのHZ併発とCD4陽性T細胞数  
\*Student t-test  $p < 0.05$

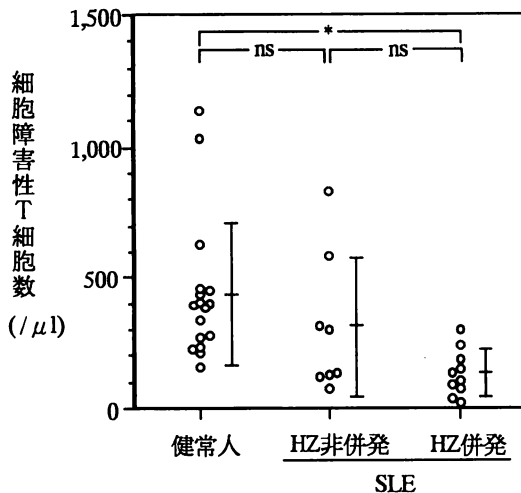


図5 SLEのHZ併発と細胞障害性T細胞数  
\*Student t-test  $p < 0.05$ , ns : not significant

有意にGC投与総量が多かったが、遅発Gと非発Gとの間には有意差はみられなかった。さらに治療初期2年間のパルス療法や免疫抑制剤の併用について調べてみると、パルス療法は非発Gの1例のみ施行されていた。免疫抑制剤は非発Gの5例に投与されていたのに対し、早発Gと遅発Gはそれぞれ1例であった。遅発G5例のうち3例はSLEの再燃によりパルス療法を受け、その後0.5年、0.7年、1.9年たってHZが発症していた。このうち1年未満に発症している2例は

免疫抑制剤も併用投与されていた。残り2例のうち1例は2年間のGC投与総量が7.3gと少なくパルス療法も受けていなかったが、HZ併発時年齢が63才と高く、他の1例は治療開始後2年以降にミゾリビンの投与を受けていた。

HZ再発6例9エピソードの場合、2例2エピソードではパルス療法後の発症、3例3エピソードではGCの増量と免疫抑制剤併用後の発症であった。また1例3エピソードではGCの増量もパルスも免疫抑制剤も関係なかったが、55才から61才にかけての発症であった。もう1例1エピソードは発症の引き金と考えられる要因はなかった。

#### 5. リンパ球サブセットとGC

ウイルス感染に対する免疫は、主として抗原刺激を受けたTh1細胞により活性化されたマクロファージやCTLが担当しているといわれている<sup>2)</sup>。そこで、18例のSLE患者(HZ併発10例、非併発8例)についてT細胞サブセットのリンパ球数を調べてみた。Th1細胞を識別する表面マーカーは確立していないので、CD4<sup>+</sup>リンパ球全体とCTLといわれているCD8<sup>+</sup>S6F1<sup>+</sup>リンパ球の $\mu$ l当たりの数を測定して、健常人17例と比較してみた。その結果CD4<sup>+</sup>リンパ球は(図4)HZ併発群 $251 \pm 145$ 、HZ非併発群 $491 \pm 254$ 、健常人群 $1,007 \pm 254$ と各群間で有意差がみられ、HZ併発群と健常人群は500を境に完全に二分されていた。CTL数は(図5)HZ併発群 $135 \pm 88$ と、健常人群の $438 \pm 271$ と比較して有意に減少していたが、HZ非併発群は $313 \pm 268$ と両群の中間的な値を示し、両群と有意差はみられなかった。CD4/CD8比はHZ併発群 $1.05 \pm 0.60$ 、HZ非併発群 $1.05 \pm 0.45$ 、健常人群 $1.54 \pm 0.50$ となり、SLEと健常人では有意差がみられたが、HZ併発の有無による差はみられなかった。

#### 6. 水痘带状疱疹ウイルス(VZV)抗体

HZの診断は比較的容易であり、VZV抗体測定の必要がなかったため、わずか4例の再発時の抗体測定しかしていないが、いずれも抗VZV IgG抗体高値で、抗VZV IgM抗体は低値か陰性であった。

## IV. 考 察

SLE における HZ の併発頻度は、24例中15例62.5%、6.18/100 patient-years という結果になり、山内らの報告<sup>6)</sup>の5.45/100 patient-years とよく一致している。健康人の HZ 罹患頻度は Hope-Simpson の報告<sup>7)</sup>によると加齢により高くなるが、20~40歳台で2.29~2.92/1,000 person-years となり、また Ragozzino らの報告<sup>8)</sup>でも1.31/1,000 person-years とされており、SLE が圧倒的に高いことがわかる。しかし本研究で SLE 発症前の HZ の罹患頻度を計算してみると1.36/1,000 person-years となった。本研究の SLE 発症時の平均年齢は29.4歳だったので、Hope-Simpson のデータから0~29歳間の併発頻度を計算してみると1.57/1,000 person-years となり、本研究の結果と非常に近い数字となっている。このことは SLE でも発症前は細胞性免疫は正常か、少なくとも感染症を防御しうる細胞性免疫能を有していることを示している。次に治療時と未治療時の HZ 併発頻度を比較してみると、6.42/100 person-years 対3.30/100 person-years と治療時は倍の頻度となり、SLE 本来の細胞性免疫能の異常により HZ 併発頻度は非常に高くなるが、治療によりさらに併発の危険度は高まることがわかる。

SLE の HZ 併発率の高いことは多くの文献で指摘されているが(表1)、3.3%から52.6%と報告によってかなりの差がみられる。しかしこの報告を日本と外国(主にアメリカ)に分けてみると、日本が19.0~52.6%であるのに対し、外国では3.3~21.7%となり、日本の HZ 併発率が非常に高いことがわかる。さらに外国では1960年代後半から、また日本では1970年代後半から HZ 併発率が高くなった傾向が読み取れる。石ヶ坪ら<sup>15)</sup>は HZ 併発率の低い報告は病歴の問診の不備ではないかとしているが、日本とアメリカにおける VZV 感染率や SLE の治療内容の相違が影響していないか考えてみる必要がある。しかし日本<sup>21)</sup>もアメリカ<sup>22)</sup>も大体20歳までに大部分の人が感染して

報告者	年	国	症例	HZ	発症率
Vachtenheim, J. <sup>9)</sup>	1963	ドイツ	30	2	6.7 %
Dubois, E.L. <sup>10)</sup>	1964	米国	520	17	3.3
鷲尾 勝 <sup>11)</sup>	1968	日本	27	6	22.2
本間 光夫 <sup>12)</sup>	1975	日本	63	12	19.0
Moutsopoulos, H.M. <sup>13)</sup>	1978	米国	83	18	21.7
安江 隆 <sup>14)</sup>	1979	日本	51	25	49.0
石ヶ坪 良明 <sup>15)</sup>	1982	日本	53	21	39.6
Feldman, D. <sup>16)</sup>	1989	米国	166	35	21.1
Nagasawa, K. <sup>17)</sup>	1990	日本	92	45	48.9
山内 保生 <sup>6)</sup>	1991	日本	119	56	47.1
Kahl, L.E. <sup>18)</sup>	1994	米国	348	47	13.5
Strom, B.L. <sup>19)</sup>	1994	米国	195	18	9.2
Manzi, S. <sup>20)</sup>	1995	米国	321	48	15.0

表1 SLE における HZ 併発頻度

いるといわれており、VZV 感染率の違いによるとは考えられない。SLE に GC が使用され始めたのは1950年代であるが、当時は使用頻度は低く使用量も少なかった。Dubois の報告は1950年から1960年代始めにかけての症例であり、HZ 併発率が低いのは GC 使用量が少なかったことに起因するものと推測される。パルス療法が SLE に使用された第一報<sup>23)</sup>は1976年なので、日本で1970年代後半から HZ 併発率が高くなった一因はパルス療法の導入による可能性がある。日本とアメリカとの間にパルス療法の頻度や GC 経口投与量に差があるのか否かは不明であるが、あるとすればこれが HZ 併発率の違いの大きな要因であると思われる。また治療法に差がないとすれば、日本人はアメリカ人より HZ に罹患し易い<sup>17)</sup>としか言いようがないが、細胞性免疫を担う T 細胞の薬剤感受性の相違等が推測される。そのほか免疫抑制剤の種類も日本ではアザチオプリン、次いでシクロホスファミドの使用が多いのに対し、アメリカではシクロホスファミド使用の方が多く、免疫抑制剤の違いも関係しているのかもしれない。

HZ は、小児期に VZV 感染し水痘に罹患後、VZV は脊髄後根神経節に潜伏感染し、老齢化とともに免疫能が低下して発症するのが一般的な経過である。VZV に対する生体の防御因子は、

Th1 の分泌する interferon (IFN) - $\gamma$  や tumor necrosis factor (TNF) - $\beta$  により活性化されたマクロファージや、IL-2により活性化された細胞障害性 T 細胞である。SLE におけるこれらの細胞性免疫能の異常については、VZV に対する遅延型過敏症皮膚反応 (DTH) や in vitro リンパ球増殖反応、T 細胞サブセットの測定などによる評価が行われている。その結果 SLE の VZV に対する DTH は低下しており<sup>6), 17), 24)</sup>、DTH と CD4/CD8 比との間には相関がある<sup>6), 17)</sup>こと、in vitro におけるリンパ球の VZV に対する増殖反応も悪い<sup>25)</sup>と報告されている。また HZ 併発 SLE の場合も非併発 SLE と同様に DTH は低下しているという報告<sup>6), 17)</sup>がある一方、DTH は良好で特異的細胞性免疫を獲得できるという報告<sup>24)</sup>もある。SLE の末梢血リンパ球について Bakke ら<sup>26)</sup>は、CD4<sup>+</sup>リンパ球数は健常人の 54% と著しく低下しているが、CD8<sup>+</sup>リンパ球数は 77% と CD4<sup>+</sup>リンパ球ほどの低下ではないため、CD4/CD8 比は低下すると報告している。さらに彼らは GC 投与により CD4<sup>+</sup>リンパ球数は著減し、CD8<sup>+</sup>リンパ球数は不変または微減のため CD4/CD8 比はさらに低下するとしている。本研究で CD4<sup>+</sup>リンパ球が SLE で著減していること、HZ 併発 SLE では非併発 SLE よりもさらに CD4<sup>+</sup>リンパ球が減少していることが明らかになったが、この結果は SLE および HZ 併発 SLE における VZV に対する DTH 低下の報告とよく一致しており、CD4<sup>+</sup>リンパ球の減少が HZ 発症と密接に関係し、VZV 感染抵抗の主役が Th1-マクロファージ系であることを強く示唆している。

CTL については HZ 併発 SLE で有意に減少していたが、非併発 SLE では減少は軽度であるので、CTL 数の減少は SLE の免疫異常によるよりも GC の影響が大きいと考えられる。また HZ 発症への関与も CD4<sup>+</sup>リンパ球ほど大きくはないものと思われる。

SLE の VZV 感染に対する液性免疫については、高い抗体価が観察される<sup>6), 17)</sup>ことから抗体産生に障害はないが、HZ の発症や再発には役立って

いないと考えられている。しかしリンパ増殖性疾患でしばしば観察されるような播種性 HZ の発症を、SLE では VZV 抗体が阻止している可能性<sup>27)</sup>は否定できない。

SLE では重要臓器障害特に腎炎で HZ 併発率が高い<sup>15), 18), 20)</sup>といわれているが、これは重症 SLE ほど GC 投与量や免疫抑制剤の併用が多いことが主因と考えられる。本研究でも腎障害をもつ SLE で HZ の併発率は高く、GC の投与量は多い傾向がみられている。

HZ の発症が VZV に対する免疫を担っている Th1 細胞や CTL の減少、特に Th1 細胞の減少の程度と密接に関係していることは明らかである。Th1 細胞や CTL の減少は、SLE 本来の免疫異常に加えて GC や免疫抑制剤の投与によりさらに進行し、ある一線を越えて低下するとついに HZ を発症するものと考えられる。したがって HZ 等細胞性免疫の関与する感染症の危険を予知するには、CD4<sup>+</sup>リンパ球数の測定が現実的で最も有用であると考えられる。HIV 感染においては CD4<sup>+</sup>リンパ球が 400~500/ $\mu$ l 未満に減少すると治療や感染症対策を開始する<sup>28)</sup>が、本研究の結果からすると SLE における感染症の critical point も 500/ $\mu$ l 位にあると考えられる。

## V. おわりに

VZV 感染後は終世免疫を獲得するといわれているが、これは節後神経節に潜在する VZV の不顕性再感染の繰り返しによる免疫の維持によると考えられる。つまり宿主の細胞性免疫能は絶えず VZV によってチェックされており、HZ の発症は細胞性免疫能低下の重大な警告と考えることができる。したがって HZ 発症を機に、SLE の治療内容を再検討する必要がある。また CD4<sup>+</sup>リンパ球数を 500/ $\mu$ l 以上に維持するように治療の強さを調整出来れば、感染症の回避も可能と考えられる。

## VI. 要 旨

全身性エリテマトーデス (SLE) の細胞性免疫能異常による易感染性を確認するために、帯状疱疹 (HZ) の罹患頻度、副腎皮質ステロイド (GC) 投与量を調査し、リンパ球サブセットの測定を行った。

SLE 発症前の HZ 罹患頻度は、1年間千人当たり 1.36 人と一般人における報告とほぼ同じであったが、未治療 SLE では発症前の約 24 倍、治療期 SLE では約 47 倍と著しく増加していた。また GC 投与量が多いほど発症し易い傾向がみられた。CD4<sup>+</sup>リンパ球数は健常人と比較して HZ 非発症 SLE は約 51%、HZ 発症 SLE は約 75% 減少し、500/ $\mu$ l が HZ 発症の critical point であった。

以上の結果は、SLE 患者における細胞性免疫能の低下の程度、HZ 合併の危険度および VZV 感染を回避するための必要な細胞性免疫能の程度を具体的数値で示しており、臨床的に非常に有用と思われる。

## 文 献

1. Lahita, R. G. : Systemic lupus erythematosus, 21-31, Churchill Livingstone, New York, 1992.
2. 中島泉他: シンプル免疫学, p127. 南江堂, 東京, 1997.
3. Tan, E. M., et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 25:1271-1277, 1982.
4. Cohen, A. S. et al. : Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* 21:643-648, 1971.
5. Morimoto, C., et al. : A novel epitope of the LFA-1 antigen which can distinguish killer effector and suppressor cells in human CD8 cells. *Nature* 330:479-482, 1987.
6. 山内保生他: 膠原病における帯状疱疹: I. 全身性エリテマトーデスおよびその免疫異常と帯状疱疹. *感染症学雑誌* 65:851-856, 1991.
7. Hope-Simpson, R. E. : The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. *Proc. R. Soc. Med.* 58:9-20, 1965.
8. Ragozzino, M. W. et al. : Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 61:310-316, 1982.
9. Vachtenheim, J. : Herpes simplex und systematischer Lupus erythematosus. *Hautarzt*, 14:511, 1963.
10. Dubois, E. L., et al. : Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *J. A. M. A.*, 190:104-111, 1964.
11. 鷺尾勝他: 全身性エリテマトーデスと帯状疱疹. *臨床皮膚科* 22:1069-1076, 1968.
12. 本間光夫: SLE と随伴感染症. *日本臨床*, 33:662-668, 1975.
13. Moutsopoulos, H. M., et al. : Herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 21:798-802, 1978.
14. 安江隆他: SLE と帯状疱疹. *皮膚科診療*, 1:27-30, 1979.
15. 石ヶ坪良明他: SLE と帯状疱疹. *感染症学雑誌*, 56:272-277, 1982.
16. Feldman, D., et al. : Rheumatoid factor in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 16:618-622, 1989.
17. Nagasawa, K., et al. : High Incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: an immunological analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 49:630-633, 1990.
18. Kahl, L. E. : Herpes zoster infection in systemic lupus erythematosus: Risk factor and outcome. *J. Rheumatol.* 21:84-86, 1994.
19. Strom, B. L., et al. : Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives, and other potential risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am. J. Epidemiol.* 140:632-642, 1994.
20. Manzi, S., et al. : Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 22:1254-1258, 1995.
21. 吉野亀三郎: ヘルペス, 14-15, 講談社, 東京, 1977.
22. Weller, T. H. : Varicella and herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 309:1362-1368, 1983.
23. Cathcart, E. S., et al. : Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1:163-166, 1976.
24. Nagafuchi, S., et al. : Delayed type hypersensitivity (DTH) skin reaction to varicella-zoster virus antigen in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Fukuoka Acta Med.* 79:311-313, 1988.
25. Wolf, R. E. et al. : Lymphocyte response to Virus antigens in systemic lupus erythematosus.

- tosus. Arthritis Rheum. 19:1271-1277, 1976.
26. Bakke, A. C., et al.:T lymphocyte subsets in systemic lupus erythematosus. Correlations with corticosteroid therapy and disease activity. Arthritis Rheum. 26:745-750, 1983.
27. Mazur, M. H. et al.:Serum antibody levels as risk factors in the dissemination of herpes zoster. Arch. Intern. Med. 139:1341-1345, 1979.
28. Carpenter, C. C. et al.:Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. J. A. M. A. 276:146-154, 1996.