

全身性エリテマトーデスにおける ADCC (K) 細胞機能に関する研究

木佐森 茂樹

Jpn. J. Clin. Immun., 10(3) : 293~300, 1987.

Killer cell function of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in systemic lupus erythematosus

Shigeki Kisamori

Third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine.

[Summary]

Peripheral blood lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus were compared with those of normal donors for their ability to perform antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). ADCC activity was significantly decreased ($p < 0.001$) in active SLE. Correlations appear to exist between either disease activity, CH_{50} or lymphocyte counts, and ADCC activity. There was no apparent relationship between ADCC activity and the level of corticosteroid administered. Also, no significant correlation was demonstrated between ADCC activity and the levels of circulating immune complex (CIC).

Sera from patients with SLE inhibited ADCC activity of the normal lymphocytes. A close relationship was observed between the inhibitory effect of SLE sera on the ADCC of the normal lymphocytes and CIC levels. Sera containing CIC inhibited ADCC of the autologous lymphocytes from the patients. No correlation was observed between ADCC activity and the serum-mediated inhibition of ADCC of normal lymphocytes. These results suggest that the decreased ADCC activity in SLE patients is partly due to the killer cell dysfunction as well as to the suppressive effect of CIC on the ADCC.

Key words : systemic lupus erythematosus,
antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,
circulating immune complex,
plasma exchange,
killer cell

【概 要】

全身性エリテマトーデス (SLE) における抗体依存性細胞性細胞障害 (ADCC) 活性の異常の有無および疾患活動性、治療との関係につき検索し、SLE における ADCC 活性の臨床的意義につき検討した。

SLE 患者リンパ球の ADCC 活性は疾患活動期に異常低値を示した。ADCC 活性と流血中免疫複合体 (CIC) の値との間には一定の関係を認めなかった。SLE 患者血清は正常人リンパ球の ADCC 活性を抑制し、患者血清による ADCC の抑制の程度と CIC 値との間に有意の相関 ($p < 0.001$) が認められた。また、SLE 患者血清は、すでに低下している SLE 自己リンパ球の ADCC 活性をさらに有意 ($p < 0.05$) に低下させた。

以上のことより、SLE 患者の ADCC 活性は、疾患活動性と密接に関係しており、ADCC 活性の減弱は、Killer 細胞自体の異常に加え、CIC のごとき血清内因子により *in vivo* ではさらに減弱しているものと考えられた。

I. はじめに

膠原病の代表的疾患である全身性エリテマトーデス

(SLE) は、診断法および治療法の進歩により、生命予後は改善しコントロール可能な疾患になりつつある。しかし、腎疾患をはじめ易感染性など生命予後を決定する

表 1 clinical data of systemic lupus erythematosus patient studied

Case	Sex/Age	Disease duration (years)	Therapy	Prednisolone total dose (mg)	Butterfly rash	Arthritis	CNS	Renal involvement	Disease* activity
1	F/32	0.2	no therapy	0	+	+	-	-	A
2	F/40	2	no therapy	0	-	+	-	-	I
3	F/54	3.5	no therapy	0	+	-	-	-	I
4	F/34	4.2	no therapy	0	+	+	-	-	A
5	F/29	0.2	no therapy	0	+	-	-	-	I
6	F/21	2.3	no therapy	0	+	+	-	-	A
7	F/34	2.5	no therapy	0	+	+	-	-	A
8	F/38	3	no therapy	0	-	-	-	-	I
9	F/26	2	no therapy	0	+	+	-	+	A
10	F/23	2.5	no therapy	0	+	+	-	-	A
11	F/34	2	P: 5 mg/day	1,300	-	-	-	-	I
12	F/45	6	P: 5 mg/day	5,200	-	-	-	+	I
13	F/31	0.9	P: 30 mg/day	1,800	-	+	-	+	A
14	F/36	4	P: 30 mg/day	5,400	+	+	-	+	A
15	F/26	4.6	P: 10 mg/day	6,150	+	+	-	-	A
16	F/35	10	P: 10 mg/day	8,500	-	-	-	-	I
17	F/38	6	P: 5 mg/day	12,000	-	-	-	-	I
18	F/15	0.1	P: 30 mg/day	600	+	+	-	-	A
19	F/31	13	P: 10 mg/day+PE	10,200	-	-	-	-	I
20	F/33	3	P: 10 mg/day+PE	4,285	+	+	-	+	A
21	F/48	9	P: 60 mg/day+PE	13,555	+	+	-	-	A
22	F/34	16	P: 15 mg/day+PE	62,000	+	-	-	-	I
23	F/38	0.5	P: 80 mg/day+PE	4,600	+	+	-	-	A
24	F/25	8	P: 15 mg/day+PE	4,740	-	+	+	-	I
25	F/20	0.2	P: 30 mg/day+PE	3,500	+	-	+	-	I
26	F/34	0.8	P: 5 mg/day+PE	7,200	-	+	-	+	A
57	F/46	4	P: 10 mg/day+PE	3,300	-	-	-	-	I

CNS=central nervous system involvement, P=prednisolone, PE=plasma exchange

* Disease activity, A=active, I=inactive

合併症の対策は、尚本症の治療に重要な問題である。近年、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞の排除機構に抗体依存性細胞障害 (antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC) が関与するとされ、生体の重要な防御機構の一つとして注目されている¹⁻³⁾。

そこで、SLE における ADCC 活性の異常の有無および疾患活動性、治療との関係につき検索し SLE における ADCC 活性の臨床的意義について検討した。

II. 対象および方法

1. 対象

対象は表 1 に示した浜松医大病院外来および入院中の ARA 1982 年 SLE 分類改定基準⁴⁾を 4 項目以上満足する SLE で、未治療例 10 例、治療例 17 例、うち副腎皮質ステロイド剤単独投与による治療例 8 例、ステロイド治療、血漿交換療法 (plasma exchange: PE) 併用例 9 例の計 27 例 (全例女性, 年齢 15~54 歳, 平均年齢 33.4 歳) および健康人 20 例 (全例女性, 年齢 21~54 歳, 平均年齢 34.3 歳), 計 47 例を対象とした。

2. ADCC 活性の測定

ADCC 活性は、Feldmann らの方法⁵⁾に準じて行った。即ち、ヘパリン加末梢血に 5% シリカ懸濁液 (KAC-2, 日本抗体研究所) を加え 1 時間、37°C でインキュベートし Ficoll-Paque 比重遠心法で分離して得たマクロファージ除去リンパ球分画を効果細胞とし、標的細胞は新鮮ニワトリ赤血球を用い、その 1×10^7 個の細胞に $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ (0.1 mCi/0.1 ml) を加え、37°C、5% CO_2 条件下で 1 時間標識し、10% fetal calf serum (FCS, Gibco) 添加 RPMI 1640 培養液で 3 回洗浄し使用した。標的細胞を 1×10^6 /well ずつ丸底マイクロプレート (Nanclon) に分注し、56°C、30 分間、熱非働化したウサギ抗ニワトリ赤血球抗血清を最終抗価希釈濃度 10^{-3} となるように加え、さらに、効果細胞を Effector: Target 比が 10:1 となるように 1×10^6 /well ずつ分注し、全量 200 μl とし、37°C、5% CO_2 の条件下で 4 時間培養した。培養後丸底マイクロプレートを 2,000 rpm、5 分間遠心分離し、その上清 100 μl を採取し、その放射能活性を測定し、以下の式により、% cytotoxicity を求めた。

$$\% \text{ cytotoxicity} =$$

$$\frac{\text{experimental release} - \text{spontaneous release}}{\text{maximum release} - \text{spontaneous release}}$$

最大遊離は、標的細胞に、蒸留水 200 μl を加え、凍結融解を 3 回くり返したものをを用いた自然遊離は、標的細胞に効果細胞を加えたもので計測し、本法での自然遊離

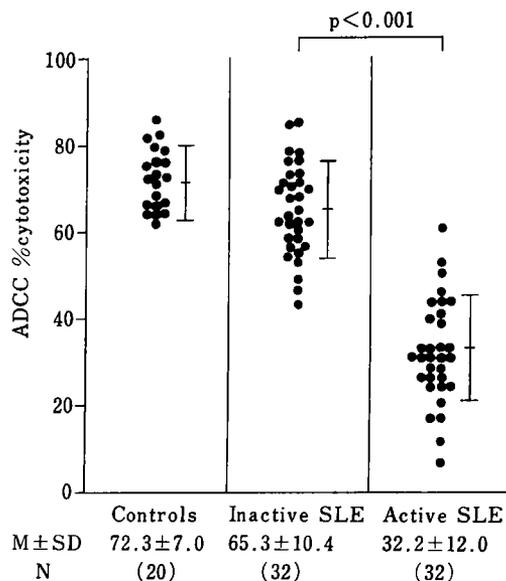


図 1 ADCC activity in systemic lupus erythematosus studied on active and inactive phase

は、5% 以下であった。また、本法で用いたリンパ球分画の Viability は 95% 以上で単球混合率は 3% 以下である。実験は triplicate で行った。

3. 患者血清の ADCC 活性への影響

前記 ADCC 活性測定系に 56°C で 30 分間、熱非働化した血清を 5×10^{-1} 濃度に添加し、次式により % inhibition を求めた。

$$\% \text{ Inhibition} =$$

$$100 - \left[\frac{\% \text{ cytotoxicity with test sera}}{\% \text{ cytotoxicity without sera}} \right] \times 100$$

4. 流液中免疫複合体 (CIC) の測定

1) Polyethyleneglycol (PEG) 沈降法 (PEG 法)

安倍法⁶⁾に準じて行った。即ち、患者血清 100 μl に、8% PEG 100 μl を添加し、混和後 4°C、60 分間、遠心分離し、沈渣を 4% PEG 2 ml に溶解し、さらに、4°C、1,500×G で 60 分間の遠心分離を行った。沈渣を 0.15 M NaCl 添加 0.01 M 磷酸緩衝液 (PBS) pH 7.42 ml に溶解し、280 nm の吸光度を測定した。

2) Clq 結合法 (Clq 法)

米増の方法⁷⁾により Clq を精製し、精製 Clq をクロラミン T 法にて ^{125}I (RCC アマシャム) で標識し、セファデックス G-25 にて分画精製した。Clq 法は Zubler

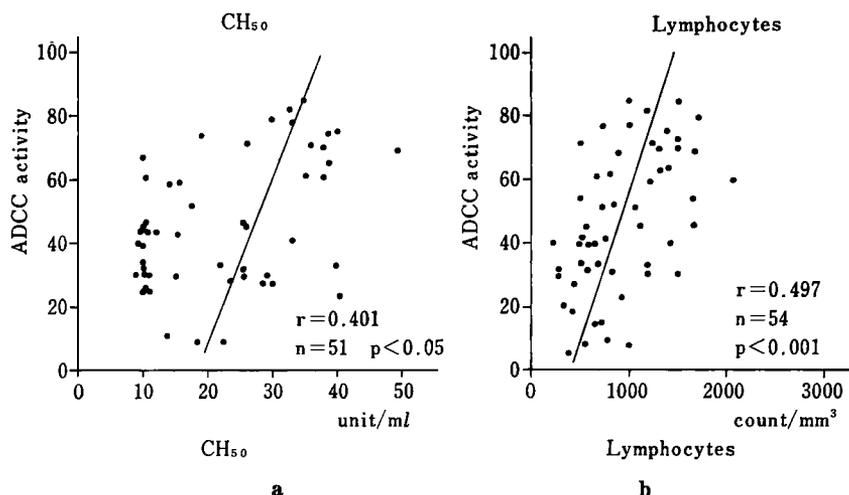


図 2 Correlation between ADCC activity and CH₅₀ and lymphocytes

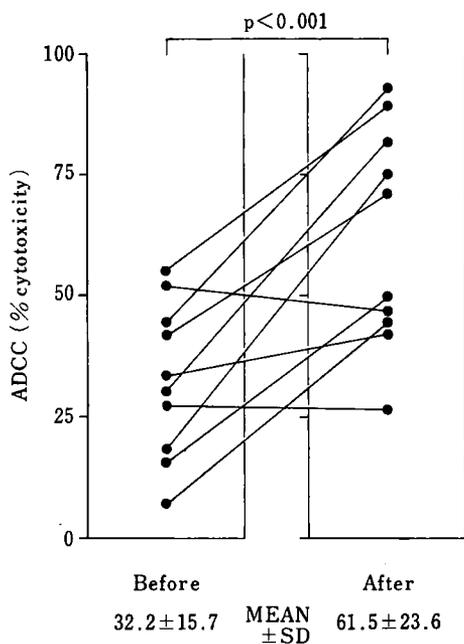


図 3 ADCC activity before and after plasma exchanges

らの方法⁸⁾に準じて行った。即ち、56°C で30分間、インキュベートして非働化した患者血清 50 μ l に、0.2 M エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 100 μ l を加えて混和し、30分間、インキュベートした。つぎに、4°C で約 10,000 cpm の ¹²⁵I-Clq 50 μ l および 3% PEG 1 ml を加え混和し、4°C で6分間、静置した。次いで、4°C, 1,500×G, 20分間、遠心分離し沈渣の放射能 (A) を計測した。別に、非働化正常ヒト血清 50 μ l に ¹²⁵I-Clq

100 μ l および 15% トリクロロ酢酸 (TCA) 1 ml を加え、同様の操作を行い、得られた沈渣の放射能 (Tc) を計測し、各検体の A/Tc×100 より結合能を算出した。

6. 血漿交換療法

血漿交換療法は、既報のごとく⁹⁾、IBM 2997 cell separator を用い、血漿を等量のアルブミン-ラクテック混合液にて置換した。1日1回あたり 1.8 l の血漿量を交換し、3日間連続して行い、1クールとした。

III. 結 果

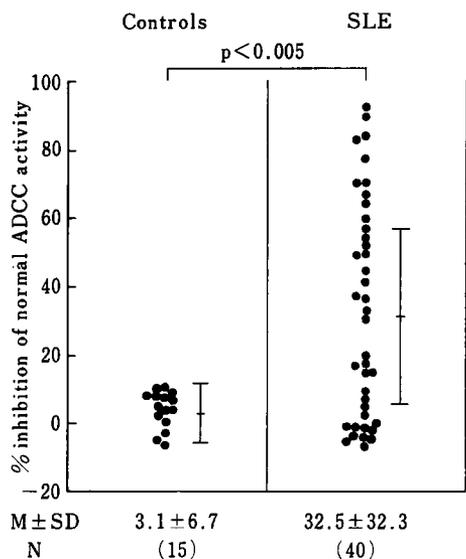
1. ADCC 活性

健常人 20 例の平均 \pm SD は、72.3 \pm 7.0% で平均 \pm 2 SD より正常範囲は、58.3~86.3% であった。27 例の SLE では未治療 SLE 10 例で 42.0 \pm 18.8%、治療経過中の SLE 17 例より得た 70 検体で 44.8 \pm 22.8% と治療の有無に関係なく、いずれも、健常人に比し有意 ($p < 0.001$) に低値であった。しかし、未治療例の 4 検体、治療例の 23 検体が正常値を示した。

2. ADCC 活性と SLE 活動性との関係

未治療および治療経過中の SLE 患者 27 例で活動性を判定し得た 64 検体について ADCC 活性と SLE 活動性との関係を検討した。血清サンプル採取時の SLE の疾患活動性は厚生省自己免疫疾患調査研究班 SLE 疾患活動性判定基準¹⁰⁾にて判定した。図 1 に示したごとく、非活動期の 32 検体では、65.3 \pm 10.4% に健常人と同様の値で、計 25 検体は正常範囲の値で、活動期にある 32 検体では、32.2 \pm 12.0% と非活動期に比し有意 ($p <$

0.001) に低値で正常範囲の値を示したものは 1 例であった。



%inhibition of normal ADCC activity was calculated with following formula:

$$\%inhibition = 100 - \left[\frac{\%cytotoxicity\ with\ test\ sera}{\%cytotoxicity\ without\ sera} \right] 100$$

図 4 Inhibition of ADCC activity of normal lymphocytes by sera from controls and patients with systemic lupus erythematosus

3. SLE の活動性に関する検査値と ADCC 活性との関係

図 2 a に示した CH₅₀, 図 2 b に示したリンパ球数との間に推計学的に有意の正の相関関係を認めた。しかし, ADCC 活性と血清中の C₃, C₄ 値, 抗 DNA 抗体価, 抗核抗体価, 白血球数あるいは, 免疫グロブリン値との間には有意な相関関係は認められなかった。

4. SLE の治療と ADCC 活性との関係

1) ADCC 活性に対するステロイド剤の影響

ADCC 活性とプレドニゾン投与量との関係を 52 例のプレドニゾン単独投与による治療例で検討した。ADCC 活性はプレドニゾン投与量の増加によって有意の変動を示さなかった。

2) ADCC 活性に対する PE の影響

9 例の SLE に行った 10 回の PE について, PE を 1 クール施行前後の ADCC 活性を測定し PE の ADCC 活性への影響を検討した。図 3 に示したごとく, 2 例を除き多数例で, PE 後 ADCC 活性は増加し, 平均値は, PE 前 32.2 ± 15.7% が, PE 後 61.5 ± 23.6% と有意 (p < 0.001) に上昇した。

5. ADCC 活性と CIC 値との関係

52 検体について, ADCC 活性と CIC 値を同時測定し, 検討したが ADCC 活性と CIC 値の間には有意な相関関係は認められなかった。

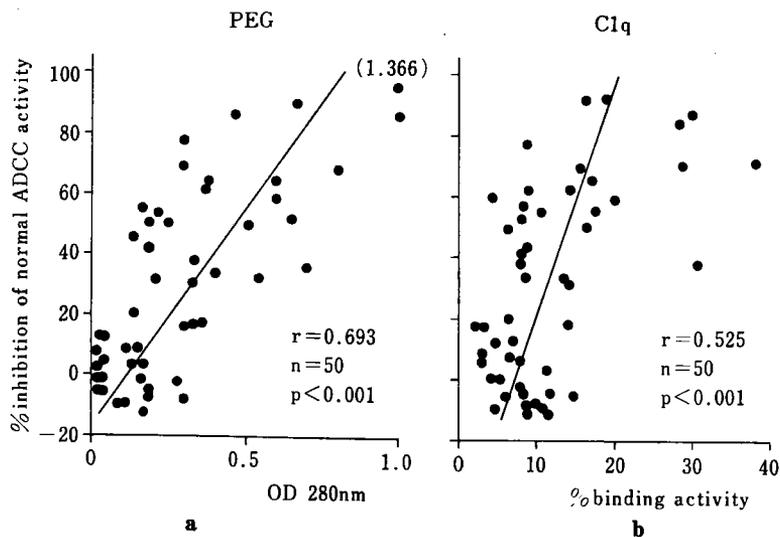


図 5 The relationship between inhibition of normal ADCC activity and circulating immune complex in systemic lupus erythematosus

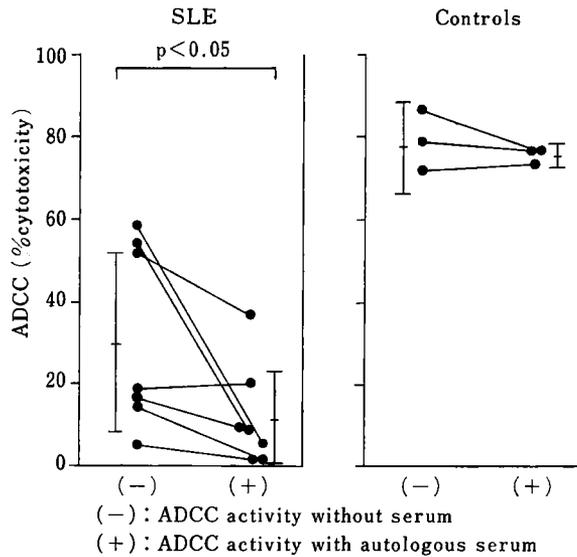


図6 Effect of autologous serum on ADCC activity by lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus

6. SLE 患者血清の健常人 ADCC 活性におよぼす影響

図4に示すごとく、15例の健常人の血清による健常人リンパ球のADCC活性の抑制率は $3.1 \pm 6.7\%$ (平均 \pm SD)と正常人血清により健常人リンパ球のADCC活性はほとんど抑制されないことを認めた。一方、40例のSLE患者血清による健常人リンパ球のADCC活性の抑制率は $32.5 \pm 32.3\%$ と正常人血清による抑制率に比し、有意($p < 0.005$)に高値であった。健常人の平均 ± 2 SDを正常範囲とすると、SLE 40例中24例(60%)で抑制率は異常高値を示した。

7. SLE 患者血清の健常人 ADCC 抑制率と疾患活動性との関係

27例の患者から得た40検体で、血清によるADCC抑制率を測定した各時点でのSLE疾患活動性を前述した判定基準によって判定し、活動期、非活動期の2群に分け、患者血清の健常人ADCC抑制率を比較検討した。活動期および非活動期の患者血清による健常人ADCC抑制率は、それぞれで $40.2 \pm 32.8\%$ 、 $35.9 \pm 30.5\%$ と両群間に有意差は認められなかった。

8. SLE 患者血清の健常人 ADCC 抑制率と CIC 値との関係

27例のSLEから得た50検体で、患者血清の健常人ADCC抑制率と患者血清中のCIC値との関係を検討し

た。図5a, bに示したごとく、SLEでは、健常人ADCC活性の抑制率とPEG法(図5a)およびClq法(図5b)により測定したCIC値との間に推計学的に有意($p < 0.001$)の正の相関関係を認めた。

9. 患者血清の自己リンパ球ADCC活性への影響

患者血清の健常人のADCC活性に対する影響を観察したと同様に、 5×10^{-1} 濃度の患者血清を、自己のADCC活性系に添加し、その影響を観察した。図6に示したごとく、SLE患者7例では、自己のADCC活性は、自己血清の添加により、有意($p < 0.05$)に低下した。一方健常人3例では、自己の血清によるADCC活性の抑制は認められなかった。

10. SLE における ADCC 活性と患者血清の健常人 ADCC 抑制率との関係

27例のSLEから得た50検体のADCC活性と健常人ADCC抑制率との関係を検討したが、相関係数は0.139と有意な関係は認めなかった。

IV. 考 察

SLE患者のADCC活性については、正常^{11,12)}とするものや低下^{5,13,14)}しているとするものなど、なお議論のあるところである。今回、発症後間もない、合併症の少ない未治療のSLEおよびステロイド、血漿交換による治療後のSLEを対象としてADCC活性を検討したが

ADCC 活性は多数例で低値を示した。しかし、未治療、治療後の、いずれにおいても約半数例で ADCC 活性は、正常値を示した。さらに、SLE の活動性と ADCC 活性との関係を見ると非活動期では、多数例が ADCC 活性が正常値を示し、活動期では、異常低値を示すことを認めた。また、ADCC 活性と SLE の活動性を示す指標である CH_{50} あるいはリンパ球数との間に有意の相関関係を認めた。以上のことから、SLE の ADCC 活性は、その疾患活動性と密接に関係していることが明らかとなった。SLE の ADCC 活性に関するこれまでの報告では、本症の疾患活動性との関係について検討したものはほとんどなく、今回の検討よりはじめて明らかになった。これまでの報告では、SLE 全体としての ADCC 活性を観察していることが SLE の ADCC 活性について一致した見解が得られていない原因とも考えられる。SLE 患者における ADCC 活性の低下が SLE の病態の本質的なものか、二次的な変化か、あるいは、その両者かは興味あるところである。ADCC 活性低下は、Killer 細胞 (K 細胞) 自体の異常のほか K 細胞機能の抑制因子によるものとも考えられる。ADCC 活性の液性抑制因子として免疫複合体¹⁵⁾や抗リンパ球体¹⁶⁾などが知られている。今回、ADCC 活性と患者血中の CIC を PEG 法、Clq 法の 2 法を用いて測定し ADCC 活性との関係を検討したが ADCC 活性と CIC 値との間に有意な関係は認められなかった。しかし、一方、健常人あるいは SLE 患者の ADCC 活性測定系に、SLE 患者血清を添加すると、ADCC 活性は有意に抑制され、その抑制の程度は、患者血清中の CIC 値と正の相関関係を示すことを認めた。*in vitro* で認められた CIC の抑制効果が *in vivo* では認められなかったことは、ADCC の効果細胞であるリンパ球を分離する過程で頻回の洗浄を行うことによって、効果細胞の表面から CIC が除去されたためであると考えられる。Lang ら¹²⁾も少数例の検討で同様のことを認めている。いずれにせよ、SLE では、K 細胞自体の異常が認められ、さらに、血清中に存在する CIC などの ADCC 活性抑制因子によって SLE 患者の ADCC

活性は、*in vitro* で測定される以上に *in vivo* では抑制されているものと考えられる。

SLE における ADCC 活性に対するステロイドの効果については、Katz ら¹⁷⁾は、*in vivo* でステロイドの静脈内投与により ADCC 活性が有意に増加するとし、また、Capsoni ら¹⁸⁾は、*in vitro* でステロイドが ADCC 活性に抑制的に働くことを報告しているが、Kozlowski ら¹⁹⁾は ADCC 活性におけるステロイドの影響は否定的であるとしている。今回の検討では、Kozlowski らと同様の結果を得たが、SLE における ADCC 活性は疾患活動性と関係することからステロイドの投与量との間に一定の関係を示さなかったのも当然といえよう。

連続遠心分離法による血漿交換により、低下していた ADCC 活性が正常化することを認めたが、これは、前述のように、*in vivo* での CIC の ADCC 活性に対する影響は、今回用いた *in vitro* での ADCC 活性の測定系には影響しないと考えられることから CIC の減少によるものとは考え難い。Fukuma ら²⁰⁾は、リンパ球や単球の機能異常が血漿交換療法によって改善することを認めているが K 細胞自体の異常も血漿交換により改善されると推察される。また、この事実は、PE の SLE に対する治療法としての有用性を示すものと考えられる。

以上、ニワトリ赤血球の ^{51}Cr の放出を指標として測定した ADCC 活性は SLE においては低下しており、それは、効果細胞自体の異常と CIC をはじめとする血清中の抑制因子によるものと考えられ、生体内での ADCC 活性は、*in vitro* で測定した活性よりは、さらに低値であると考えられ、SLE の病勢の進展に密接に関連していることが示唆された。

稿を終えるにあたり、御校閲を戴いた山崎 昇教授に深謝致します。また、直接の御指導を戴いた仁瓶禮之助教授に感謝します。

なお、本論文の要旨は、第 13 回日本臨床免疫学会総会において発表した。

文 献

- 1) Macfarlan, R.I., Burns, W.H., White, O. : Two cytotoxic cells in peritoneal cavity of virus-infected mice: antibody dependent macrophages and non specific killer cells. J. Immunol., 119 : 1569~1574, 1977.
- 2) Hakala, T.R., Lange, P.H., Castro, A.E. et al. : Antibody induction of lymphocyte-mediated cytotoxicity against human transitional-cell carcinomas of the urinary tract. New Engl. J. Med., 291 : 637~647, 1974.
- 3) Shimizu, F., Satoh, J., Tada, M. et al. : Suppression of *in vitro* growth of virulent and

- avirulent herpes simplex viruses by cell-mediated immune mechanisms, antibody, and interferon. *Infection and immunity*, 22 : 752~757, 1978.
- 4) Tan, E.M., 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.
 - 5) Feldmann, J.L., Becker, M.J., Moutsopoulos, H. et al. : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in selected autoimmune diseases. *J. Clin. Invest.*, 58 : 173~179, 1976.
 - 6) 安倍千之・塩川優一・山形寿太郎・他5名 : Polyethyreneglycol (PEG) および radical immunodiffusion (RID) による可溶性 immune complex の測定. 厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班 1976 年報告書, 146~150, 1977.
 - 7) 米増国雄 : Clq の精製法. 日本免疫学会編, 免疫実験操作法 B, 1376~1380, 1981.
 - 8) Zubler, R.H., Lange, G., Lanbert, P.H. et al. : Detection of immune complexes in unheated sera by ¹²⁵I-Clq and application of the test to SLE. *J. Immunol.*, 166 : 232~235, 1975.
 - 9) Fukuma, N., Funauchi, S., Kisamori, S. et al. : Treatment of systemic lupus erythematosus with plasma exchange. *Therapeutic plasma pheresis (II)*, Edited by Oda, T., F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart, Newyork, 1982, pp. 239~241.
 - 10) 木下牧子・青塚新一・横張竜一・他5名 : SLE 活動性判定基準設定の試み. 第29回リウマチ学会総会講演抄録集, 106, 1985.
 - 11) Diaz-Jouanen, E., Bankhurst, A.D., Williams, R.C. Jr. : Antibody-mediated lymphocytotoxicity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 19 : 131~141, 1976.
 - 12) Lang, I., Benczur, M., Varga, P. et al. : Antibody dependent and spontaneous mediated cytotoxicity in normal subjects, patients with SLE and malignancies. *Acta. Med. Aca. Sci. Hung.*, 34 : 123~127, 1977.
 - 13) Lang, I., Fekete, B., Palogzi, K. et al. : Antibody-dependent cellular cytotoxicity in systemic lupus erythematosus. *Acta. Med. Acad. Sci. Hung.*, 34 (4) : 259~265, 1977.
 - 14) Scheiberg, M.A., Cathcart, E.S. : Antibody dependent direct cytotoxicity of human lymphocyte. I, Studies on peripheral blood lymphocytes and sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.*, 24 : 317~322, 1976.
 - 15) Howat, J.M., Moore, M., Hilton, A.M. : Inhibition of antibody-dependent cellular cytotoxicity by artificial immune complex and pathological sera. *J. Immunol.*, 37 : 467~475, 1979.
 - 16) Jouanen, E.D., Bankhurst, A.D., Messner, R.P. et al. : Serum and synovial fluid inhibitors of antibody-mediated lymphocytotoxicity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 19 : 141~149, 1976.
 - 17) Kats, P., Zaytoun, A.M., Lee, J.H. Jr. : The effects of in vivo hydrocortisone on lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Arthritis Rheum.*, 27 : 72~78, 1984.
 - 18) Capsoni, F., Meroni, P.L., Zocchi, M.R. et al. : Effect of corticosteroids on neutrophil function : inhibition of antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC). *J. Immunopharmacology*, 5 (3) : 217~230, 1983.
 - 19) Kozlowski, S.H., Hirsens, D.J., Jacson, E.J. : Comparison of natural killing with antibody dependent cell mediated cytotoxicity in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 9 : 59~62, 1982.
 - 20) Fukuma, N., Funauchi, M., Kisamori, S. et al. : Effects of plasma exchange on humoral and cellular immunity in systemic lupus erythematosus. *Therapeutic plasma pheresis (IV)*, Edited by Oda, T., F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart, Newyork, 1985, pp. 231~241.