原 著

血友病患者の免疫異常に対する免疫機能賦活剤
Lentinus edodes 高分子多糖体の効果に関する研究

合 地 研 吾*

Effects of polysaccharide immunopotentiator derived from
Lentinus edodes on immunological abnormalities
in hemophiliacs

Kengo GOHCHI*

Key words: hemophilia, immunodeficiency, neutrophil
chemiluminescence, lentinan, immuno-
potentiator

Seropositivity for human immunodeficiency virus (HIV), distribution of T lymphocyte subsets, and phagocytic capacity of neutrophils were examined in 41 patients with hemophilia. Twenty-four of them (59%) were revealed to be HIV seropositive. Although the CD4 lymphocyte counts as well as CD4/CD8 lymphocyte ratio were generally reduced, the ratio in HIV seropositive patients (mean 0.48) was significantly lower than that in HIV seronegative patients (mean 0.89). The neutrophil phagocytic function, as measured by luminol-dependent chemiluminescence, was also suppressed in most patients with substantially greater suppression in the seropositive group.

Five patients were treated with lentinan, a polysaccharide immunopotentiator derived from *Lentinus edodes*, over 12 months. As the result, increase in CD4 lymphocyte counts and CD4/CD8 lymphocyte ratio was observed in two, and enhancement of phagocytic function of neutrophils was noticed in all 5 cases. It was suggested that the long-term treatment with lentinan was worthy of trying for the purpose of correcting the immunological abnormalities in hemophiliacs and consequently it might prevent HIV-infected individuals from progression to full blown AIDS.

* 帝京大学医学部第一内科〔〒173 東京都板橋区加賀 2-11-1〕, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

緒 言

血友病患者は、AIDS (acquired immunodeficiency syndrome, 後天性免疫不全症候群) の病原ウイルスである HIV (human immunodeficiency virus) で汚染された抗血友病製剤が感染経路となったため、AIDS の high risk group として取り扱われてきた。AIDS における日和見感染は、HIV によって惹起される免疫系破綻が基底をなすものであるが、血友病患者では、HIV 感染が無くても免疫機能の異常ないし低下が認められることが少なくない¹⁻⁴⁾。したがって、血友病患者では、HIV 感染とは離れて日和見感染が起こり得る可能性があり、その対策として免疫能是正を図ることが肝要であると考えられる。

今回、われわれの教室で診療している血友病患者について免疫能低下の状態を検索し、さらに一部の患者に対してそれを是正すべく、椎茸 (*Letinus edodes*) より抽出された多糖体で免疫亢進作用が認められている、レンチナン (Lentinan[®], 味の素)⁵⁾ を試用して免疫系への効果を検討した。その成績を報告するとともに、本剤投与の感染症対策としての意義を考察したい。

I. 対象と方法

1. 対 象

免疫に関する検査の対象となった血友病患者は41名(血友病A 32名, 血友病B 9名, 年齢13~61才)で、そのうち HIV 抗体陽性者4名と陰性者1名に、レンチナン治療の主旨を説明し承諾を得て、その投与を行った。

2. 方 法

1) 免疫学的測定

(1) 血清 HIV 抗体の検査

3種の HIV 抗体 ELISA キット、即ち Abbott HTLV-III EIA (Abbott 社, USA), Well cozyme anti HTLV-III (Wellcome 社, USA), Dupont HTLV-III ELISA (Dupont社, USA) を用いて ELISA (enzyme-linked immunosorbent analysis) を行い、いずれか1つでも陽性を示した検体は、Tall 1 細胞を用いた間接蛍光抗

体法⁶⁾または Western Blot Test Kit (Dupont 社, USA) を用いた Western blot 法により確認した。Western blot 法においては、HIV 蛋白 p 24, p 32 と p 160 か gp 41 の3バンドが検出された場合陽性と判定した⁷⁾。

(2) T リンパ球 subset

CD 3, CD 4, CD 8 各種モノクローナル抗体 (Ortho 社, USA) を用い、flow cytometry によりTリンパ球を分類計測した。HLA-DR モノクローナル抗体 (B.D. 社, USA) 併用の二重染色による CD 4+HLA-DR⁺, CD 8+HLA-DR⁺ リンパ球の計測も行った。

(3) 好中球機能検査

好中球機能検査として、オプソニン化 zymozan または phorbol myristate acetate (PMA, Sigma 社) によって励起される好中球のルミノール依存性化学発光 (chemiluminescence; CL)⁸⁾⁹⁾ を測定した。好中球は被験者より採取したヘパリン加血から Mono-poly resolving medium[®] (Flow Laboratories, USA) を用いて分離し、Hanks 液浮遊液 ($2 \times 10^6/\text{ml}$, 好中球 96%以上, 96%以上 viable) とし、オプソニン化 zymozan は zymozan (Sigma 社, USA) を AB 型正常血清で 37° 30分処理して調製し PBS に浮遊させた (50 mg/ml)。CL 測定は、好中球浮遊液 500 ml に 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ルミノール液 (ルミノールを DMSO に溶解後 Hanks 液で 100 倍に希釈) 50 μl , 次いでオプソニン化 zymozan または 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ PMA 液 (PMA をエタノールに溶解し Hanks 液で 100 倍に希釈) を 50 μl 加えて発生する CL を Chemiluminescence reader 102 (BLR-102, ALOKA 社) で一定時間計測した。被検検体計測値を正常人好中球の平均計測値で除した値を CL 値とした。この測定系における好中球 CL 値の正常範囲は以下の方法により計算した。午前11時に採血した 16~38 才の正常男性 128 名のオプソニン化 zymozan 刺激による計測値の平均値 $\pm$ 標準偏差は 15878 ± 2858 , 21~38 才の正常男性 62 名の PMA 刺激による計測値は 18962 ± 3026 であった。その各々の平均値を分母とし標準偏差を加減した値を分子として求めた比率は 0.8~1.2 となりこれを正常範囲とした。また検体の CL 測定時

Table 1 Prevalence of positivity of anti-HIV-antibody in hemophiliacs

	n	ANTI-HIV-ANTIBODY	
		POSITIVE	NEGATIVE
HEMOPHILIA A	32	16 (50%)	16 (50%)
HEMOPHILIA B	9	8 (89%)	1 (11%)
TOTAL	41	24 (59%)	17 (41%)

正常人の血液を同時に採血して好中球 CL を求め、この値は常に上記正常範囲内にあることを確かめた。

2) 好中球 CL に対する レンチナンの *in vitro* の影響についての検討

好中球浮遊液 400 μ l に終濃度 0.02~20 mg/ml になるようにレンチナン溶液を加えて、37° で孵置した後、上記のように CL を測定した。この場合、レンチナン無添加の好中球 CL 計測値を対照としそれに対する比を求めた。

3) レンチナン投与

血友病患者へのレンチナン投与は、同剤 10 mg を生理食塩水 20 ml に溶解し、3~5 分をかけて静注した。初めの 6 カ月は週 1 回、次の 4 カ月は 2 週に 1 回、続く 4 カ月は月 1 回の投与を行い、以後投与を中止した。投与開始後適時、白血球数、T リンパ球 subset、好中球 CL を検査して効果を検討した。

II. 結 果

1. 血友病患者の免疫状態

1) HIV 抗体陽性率

対象となった 41 名の血友病患者のなかで、HIV 抗体陽性は 24 名 (59%)、血友病 A では 32 名中 16 名 (50%)、血友病 B では 9 名中 8 名 (89%) であった。(表 1)

2) T リンパ球 subset

リンパ球数は、HIV 抗体陽性群では平均 1223 / μ l、陰性群では 1863 / μ l であった。CD4⁺リンパ球数 (helper/inducer T cell, 正常値 800~1420 / μ l) は HIV 抗体陽性群では平均 433 / μ l、陰性群では 713 / μ l でいずれも正常値より減少していたが、陽性群では陰性群に比し有意差をもって少なかった ($p < 0.02$, t 検定)。陽性群の中に 200 / μ l 以下に著減した例が 4 名おり、

Fig. 1 CD4⁺-, CD8⁺-lymphocyte count and CD4/CD8 ratio in hemophiliacs in whom chemiluminescence intensity of PMN were studied.

AIDSを発症した1例では50 / μ l、ARCの2例では36 / μ l、98 / μ lであった。CD8⁺リンパ球数 (suppressor/cytotoxic T cell, 正常値 445~900 / μ l) は HIV 抗体陽性群では平均 894 / μ l、陰性群では 1086 / μ l で両群間に有意差は認められなかった。AIDS 1例では226 / μ l、ARC 2例では419 / μ l、473 / μ l とむしろ減少し、CD8⁺リンパ球数も HIV 感染後病態の進行によって減少する傾向がみられた。活性化Tリンパ球の表面 marker HLA-DR を検索した結果では、両群ともに CD8⁺HLA-DR⁺ リンパ球が増加し HIV抗体陽性群 (22 名) では平均 215 / μ l、陰

性群 (14名) では平均 $142/\mu\text{l}$ であり, ことに HIV 抗体陽性群でそれが著しかった。

CD4/CD8 比 (正常値 $1.1 \sim 1.9$) は, HIV 抗体陽性群では平均 0.48, 陰性群では 0.89 でいずれも低下しており, 両群間に有意差が認められた ($p < 0.02$). (図 1)

以上の傾向は血友病 A, 血友病 B と同様であった。

3) 血友病患者の好中球機能

オプソニン化 zymosan 刺激による好中球 CL 値は, HIV 抗体陽性群 (22名) では 0.68 ± 0.31 , 陰性群 (17名) では 0.74 ± 0.23 と両群ともに正常群に比し有意に低下していたが両者間では有意差は無かった. AIDS 1 例では 0.15, ARC 5 例では, 0.17, 0.40, 0.49, 0.70, 0.84 と著明に低下する例が目立った. PMA 刺激による好中球 CL 値は, HIV 抗体陽性群 (15名) では 0.74 ± 0.31 , 陰性群 (13 名) では 0.96 ± 0.24 で陽性群により低下の傾向がみられた ($p < 0.10$). (図 2)

この好中球 CL 値と CD4⁺ リンパ球数, CD8⁺ リンパ球数, ないし CD4/CD8 比との間には HIV 抗体の有無にかかわらず, また AIDS, ARC においても有意な相関はみられなかった。

2. 好中球 CL に対するレンチナンの *in vitro* の効果

Fig. 3 Influence of various concentrations of Lentinan *in vitro* on luminol dependent chemiluminescence of PMN induced by opsonized zymosan.

Fig. 2 Chemiluminescence intensity of PMN in hemophiliacs induced by opsonized zymosan and phorbol myristate acetate (PMA).

血友病患者から分離した好中球浮遊液にレンチナンを $0.2 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の濃度に添加し, 37° で 2 時間まで孵置してオプソニン化 zymo-

Fig. 4 Influence of Lentinan injection (10 mg) on total WBC, neutrophil and lymphocyte counts in hemophiliacs.

zan 刺激による CL を測定したところ、図 3 に示すように、変化はみられなかった。

3. 血友病患者におけるレンチナン投与の免疫効果

1) 単回投与

健康成人および成人血友病患者にレンチナン 10 mg を静注した後の白血球数の変動は、図 4 にみられるように、健康成人では、投与後数時間にわたって好中球およびリンパ球の増加が起こった。血友病患者では、リンパ球の増加はより著明で長時間にわたったが、好中球は投与数時間後から減少し、それは 96 時間後に回復した。CD4/CD8 比の変動はいずれにもみられなかった。

オプソニン化 zymosan 刺激による好中球 CL

は、図 5 に示すように健康成人では、レンチナン投与後数時間にわたって徐々に増強し、24 時間後も高く、48 時間後に旧に復した。血友病患者では、投与後急速かつ著明な増強がみられたが、4 時間後には投与前値に戻り、24、48 時間後には若干上昇がみられたが有意の差はなかった。

2) 3 回投与

白血球数および好中球 CL が著減している血友病患者 1 例に、第 1, 3, 6 日にレンチナン 10 mg を投与した結果は、図 6 に示すように、投与毎に好中球数リンパ球数ともに増加がみられた。ただし CD4/CD8 比には変動が無かった。オプソニン化 zymosan 刺激による好中球 CL については、投与毎の増強が観察されるととも

Fig. 5 Influence of Lentinan injection (10 mg) on luminol dependent chemiluminescence of PMN from hemophiliacs induced by opsonized zymosan.

に、高い状態が維持されることがみられた。

3) 長期投与

成人血友病患者 5 名にレンチナン 10 mg の週 1 回投与を反復した結果、4 カ月後には、2 例に CD4⁺ リンパ球数の増加と CD4/CD8 比の上昇が認められた。CD8⁺ リンパ球数には有意な変化は無かった。この CD4/CD8 比の改善は、10 カ月後月 1 回投与に変えても維持され、1 例では 16 カ月で投与中止後 3 カ月においても保たれていた。(図 7)

好中球数は、5 例中 1 例に 6 カ月後増加が認められたのみであったが、オプソニン化 zymosan 刺激による好中球 CL は 6 カ月後全例で増強していた。この好中球 CL 増強はその後 2 週に 1 回の投与に切替えた後でも維持され、さらに 2 例では、投与中止後 3 カ月でも正常域にあった。(図 8)

4) レンチナンが有効であった ARC 症例

症例 1 は、37 才血友病 A 患者で、全身倦怠感と原因不明の微熱が続いていた。レンチナン 10 mg の投与を始めたところ、投与直後の好中球

Fig. 6 Influence of Lentinan injection (3 different occasions with certain intervals) on white blood cell count and luminol dependent chemiluminescence intensity of PMN from hemophilia A induced by opsonized zymosan.

増加 (前 2660/ μ l, 4 時間後 5100/ μ l) およびオプソニン化 zymosan 刺激による好中球 CL 増強 (前 0.6, 4 時間後 1.3) が著明に認められ、週 1 回 6 カ月の投与により、好中球 CL の投与前値も終始 1.5 前後を示すようになり、月 1 回の投与、さらに投与を中止した後も好中球 CL は正常域を保持していた。CD4⁺ リンパ球数および CD4/CD8 比は投与開始前 298/ μ l, 0.3 であったのが、6 週後それぞれ 800/ μ l, 1.1 に増加し、月 1 回投与となり投与中止した後もそれらは 600~800/ μ l および 0.8~1.0 を維持した。全身倦怠感、微熱、盗汗が続くようになった血友

症例 2 は 48 才、頸部リンパ節腫脹があり、全身倦怠感、微熱、盗汗が続くようになった血友

Fig. 7 Influence of repeated Lentinan injection on CD 4/CD 8 ratio, CD 4+ & CD 8+ lymphocyte count in hemophiliacs.

pt. 1~pt. 4,

anti-HIV-antibody : positive

pt. 5, anti-HIV-antibody : negative

病B患者で、白血球数 $1600/\mu l$ 、好中球数 $415/\mu l$ 、好中球 CL 値 0.45、リンパ球数 $1170/\mu l$ 、 $CD4^+$ リンパ球数 $217/\mu l$ 、 $CD4/CD8$ 比 0.6 であった。レンチナン投与開始後、好中球数は徐々に増加して15ヵ月後には $1140/\mu l$ となり、オプソニン化 zymosan 刺激による好中球 CL 値も上昇し隔週投与に移った後も 0.8 以上に維持されたが、月 1 回投与となってからは、0.8 以下に低下した。 $CD4^+$ リンパ球数は若干増加したが、 $CD4/CD8$ 比は変らなかった。リンパ節腫脹は投与 4 週後より縮小し、他の症状にも明らかな改善がみられた。(図 9)

III. 考 察

1981 年米国で最初に AIDS が報告されて以来¹⁰⁾¹¹⁾ その患者数は世界的に急増し、WHO の

Fig. 8 Influence of repeated Lentinan injection on luminol dependent chemiluminescence intensity of PMN induced by opsonized zymosan and neutrophil count in hemophiliacs.

pt. 1~pt. 4, anti-HIV-antibody : positive

pt. 5, anti-HIV-antibody : negative

報告によると、1987 年 7 月現在 55000 人に及び、なお増加の一途をたどっている。我が国においては、1985 年 3 月われわれによって初めて血友病 B の AIDS 症例が報告され¹²⁾、以後徐々に増加して 1987 年 7 月迄に AIDS と認定された患者数は 43 名で、うち 26 名が血友病である。血友病の AIDS 患者は欧米では 1% を占めるに過ぎないのに較べて、わが国では半数以上となっていることが目立つ。無症状の HIV 抗体陽性者数も risk group のなかで血友病患者に特異的に多く、これ迄の諸家の報告に基いて推定すると、我が国において HIV 抗体陽性の血友病患者は 1500 人を超えるものと思われる。

また、血友病患者では、HIV 感染の有無にかかわらず免疫能の低下が認められることが多く^{1)~4)}、本論文でもそれを示した。その要因と

Fig. 9 Clinical and immunological changes in 2 cases treated with Lentinan.

して繰り返し論注される抗血友病製剤に含まれる同種抗体や、免疫抑制物質、例えば immunosuppressive acid protein, β_2 -microglobulin¹³⁾, 免疫複合体¹⁴⁾等、あるいは HIV 以外のウイルスによる影響¹⁵⁾が推定される。既にこのように免疫能の異常のある血友病患者に HIV が感染すると免疫能低下はさらに加速されと考えられる。

著者は、AIDS にみられる日和見感染に、T

リンパ系の異常とともに、感染防御に前衛的な役割をもつ好中球の機能低下も関与していると考え、好中球貪食殺菌能の一端を表わす CL を指標に血友病患者について検討した結果、大多数の患者で、しかも HIV 抗体陽性者のみならず陰性者のなかでも、それが低下していることを認めた。

好中球貪食殺菌作用は、病原微生物の好中球表面 C3b, Fc レセプターまたはその他の部位

へり付着に始まり、細胞内への取込み、phagosome の形成、活性酸素その他の殺菌物質産生による微生物の殺菌、消化といった複雑な一連の反応から成るものであるが、血友病患者で好中球貪食能が低下する機序として大体次のようなことが考えられる。即ち、(1)頻回に輸注される抗血友病製剤のある成分に対して免疫複合体が形成され¹⁴⁾、それが好中球表面の Fc レセプターをブロックする。(2)好中球の Ca^{2+} influx¹⁶⁾ の減少や、protein C kinase 活性¹⁶⁾ の低下により、活性酸素産生に関与するとされている NADPH oxidase 活性が発揮されない。(3) superoxide dismutase や catalase 等の酸素ラジカル- H_2O_2 scavenger 異常により好中球が障害されること等である。これ迄著者らが日本人の男性同性愛者59名の好中球 CL について調べたところでは、殆どの者が正常ないし高値を示し、ことに HIV 抗体陽性者では著しい亢進が認められて¹⁷⁾、血友病患者の場合に較べ極めて対照的であった。男性同性愛 AIDS 患者では、単球、マクロファージの貪食能は低下するが、好中球の貪食能は正常かむしろ亢進するという報告があり¹⁸⁾¹⁹⁾、今後、血友病患者にみられた好中球機能の低下の機序と AIDS 発症に及ぼす影響についての検討が求められる。

近年、加熱抗血友病製剤の登場により、血友病患者には抗血友病製剤による新たな HIV 感染はほぼ無くなったが、既に感染した HIV 抗体陽性者は今後 ARC あるいは AIDS に進行する危険に長年にわたってさらされることになる。また HIV 抗体陰性の血友病患者でも上述のように免疫能が低下していれば、当然種々の感染症を起す危険を看過しえず、これら患者に対する免疫能は正の対策も必要となる。

現在、AIDS の治療薬として抗ウイルス作用をもつ azidothymidine (AZT)²⁰⁾、dideoxycytidine (DDC)、suramine²¹⁾、HPA 23²²⁾、rivavirin²³⁾等が知られ試用されているが、いずれも HIV 根絶は果たしえず、しかも長期投与が必要で、骨髓抑制等重篤な副作用が現れるといった難点がある。かかる現状においては、次善の策として、免疫能の低下した無症状の HIV 抗体陽性者 (asymptomatic carrier : AC) や ARC

患者の免疫能の増強ないし低下阻止をはかることが重要となろう。免疫能の維持は、日和見感染の防止のみでなく、HIV 抑制にも働き ARC ないし AIDS 発症の防止をもたらすと考えられる。そのために、種々作用機序の異なる免疫増強剤から、有効でかつ長期連用しても副作用が少ないものを選択しなければならない。このような見地から、我々は血友病患者に対し、HIV 抗体の有無にかかわらず、biological response modifier (BRM) の一つであるレンチナンによる長期の治療を試み、その免疫能に及ぼす影響を観察した。レンチナンは1969年千原ら²⁴⁾によって椎茸の抽出物より見出された高分子多糖体で、マウスにおいて、*in vivo* の効果として、マクロファージの活性化、interleukin-1 の産生亢進、細胞障害性 T リンパ球の活性増強、T リンパ球の colony stimulating factor 産生増加等が認められている²⁴⁾²⁵⁾。

本論文では、免疫能の低下した5例の血友病患者に本剤を長期反復投与して、2例に CD4^+ リンパ球数および $\text{CD4}/\text{CD8}$ 比の上昇があり、全例に CL を指標とした好中球機能の改善を認めたことを報告した。そのうち ARC の症例においては、リンパ節腫脹の縮小、全身倦怠感や微熱の消失軽減等臨床症状の改善がみられた。しかも長期連用によって、特別な副作用は現れず ARC または AC 患者の病像の変化は現時点ではみられなかった。レンチナンのこのような効果の機序は不明であるが著者は次の様に想定した。即ちレンチナン投与直後のリンパ球数、好中球数の増加は marginal pool からの血中への一時的な動員と考えられ、更に反復投与により骨髓への刺激が加わり持続的な数の増加が招来されると推測される。また好中球 CL に対して *in vitro* で増強効果がみられなかったことから、*in vivo* でのマクロファージや T リンパ球等を含めた免疫サーキットを介した間接的なものであると推定される。レンチナンは、血友病患者の免疫能は正、とくに好中球機能の回復に有用であると判定された。これは AIDS における日和見感染の防止に効果があると考えられ、この目的で試みられてよい治療法と思われた。

ま と め

1. わが教室で検討した血友病患者の HIV 抗体保有率は、41名中24名 (59%) で、血友病 A では32名中16名 (50%)、血友病 B では9名中8名 (89%) であった。

2. これらの患者の CD4⁺ リンパ球数と CD4/CD8 比は HIV 抗体の有無にかかわらず減少していたが、その減少程度は HIV 抗体陽性群で陰性群に比べより著明であった。CD8⁺ リンパ球数は両群間に差がなく、いずれも増加傾向にあった。

3. オプソニン化 zymozan 刺激による好中球 CL は HIV 抗体陽性群、陰性群ともに低下しており、その低下は陽性群で大きかったが有意差は認められなかった。

4. 免疫能の低下した血友病患者5例にレンチナンを長期投与して、2例に CD4⁺ リンパ球数と CD4/CD8 比が上昇し、全例に好中球 CL が増強するのを観察した。投与中副作用はみられず、本剤の長期投与は、血友病患者の低下した免疫能の是正、ことに好中球機能の回復に有効であった。

謝 辞

本研究を行うにあたり終始懇切な御指導と御鞭撻を頂き、本稿を御校閲下さった、帝京大学副学長安部英名誉教授に深謝し、また帝京大学医学部第一内科山中正己主任教授および直接御指導を賜りました松田重三助教授に心から感謝致します。更に本研究を遂行するに当り、終始暖かい御支援を頂いた第一内科血液免疫研究室の皆様にも感謝致します。

文 献

- 1) 安部 英, 風間睦美, 木下忠俊, 松田重三, 川杉和夫, 吉村祐一, 合地研吾, 柳 富子, 斎藤紀子: 血液濃縮剤治療中の血友病患者における細胞性免疫様能に関する検討. 血液と脈管, **14**; 290~295, 1983.
- 2) 松田重三: 血友病と免疫異常, 臨床血液, **26**; 1050~1058, 1983.
- 3) 池松正次郎: 血友病患者の免疫異常. 血液と脈管, **16**; 1~12, 1985.
- 4) deShazo, B.R., Daul, C.B., Andes, W.A.,

Bozelka B.E.: A longitudinal immunologic evaluation of hemophilic patients. Blood, **66**; 993~998, 1985.

- 5) Chihara, C., Hamuro, J., Maeda, Y.Y., Arai, Y., Fukuoka, F.: Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity especially, from *Lentinus edodes* (Berk.) sing. (an edible mushroom). Cancer Res., **30**; 2776~2781, 1970.
- 6) Tsuchie, H., Kurimura, T., Hinuma, T.: Survey of the prevalence of AIDS-associated virus (LAV) infection in Japan. J. Infect., **10**; 272~276, 1985.
- 7) Ulstrup, J.C., Skaug, K., Figenschau, K.J., Orstavik, I., Bruun, J.N., Petersen, G.: Sensitivity of Western blotting (compared with ELISA and immunofluorescence) during seroconversion after HTLV-III infection. Lancet, **i**; 1151~1152, 1986.
- 8) Easom, C.S.F., Cole, P.J., Williams, A.J.: The measurement of opsonic and phagocytic function by luminol dependent chemiluminescence. Immunology, **14**; 67~74, 1980.
- 9) Prendergast, E., Proctor, R.A.: Simple procedure for measuring neutrophil chemiluminescence. J. Clin. Microbiol., **13**; 390~392, 1981.
- 10) Centers for Disease Control: Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. MMWR, **30**; 250~252, 1981.
- 11) Centers for Disease Control: Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. MMWR, **35**; 17~21, 1986.
- 12) 安部 英: AIDS. 代謝, **22**; 254~256, 1985.
- 13) Lee, C.A., Kernoff, P.B.A., Karayiannis, P., Waters, J., Thomas, H.C.: Abnormal T lymphocyte subsets in hemophilia: Relation to HLA proteins in plasma products. N. Engl. J. Med., **310**; 1058, 1984.
- 14) Kimberly, R.P., Inman, R.D., Eussel, J.B., Polk, J.R., Hilgartner, L.W.: Modulation of mononuclear phagocyte system function and circulating immune complexes by lyophilized concentrates in patients with classic hemophilia. Clin. Immunol. Immunopathol., **31**; 321~339, 1984.

- 15) Levy, J.A., Mitra, G., Mozen, M.M.: Recovery and inactivation of infectious retroviruses added to factor VIII concentrates. *Lancet*, **ii**; 722~723, 1984.
- 16) Pozzan, T., Lew, D.P., Wollheim, C.B., Tsien, R.Y.: Is cytosolic ionized calcium regulating neutrophil activation? *Science*, **221**; 1413~1415, 1983.
- 17) 松田重三, 合地研吾, 安部 英: 日本人男性同性愛者の免疫異常. 日本臨床免疫学会誌, **10**; 123~129, 1987.
- 18) Estevez, M.E., Pallart, I.J., Diez, R.A., Planes, N., Scaglione, C., Sen, L.: Early defect of phagocytic function in subjects at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Scand. J. Immunol.*, **25**; 215~221, 1986.
- 19) Nielsen, H., Kharrazmi, A., Faber, A.: Blood monocyte and neutrophil function in the acquired immune deficiency syndrome. *Scand. J. Immunol.*, **24**; 291~296, 1986.
- 20) Mitsuya, H., Weihold, K.J., Furman, P.A., St. Clair, M.H., Lehrman, S.N., Gallo, R.C., Bolognesi, D., Barry, D.W., Broder, S.: 3'-azido-3'-deoxy thymidine (BW A 509 U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **82**; 7096~7100, 1985.
- 21) Broder, S., Yarchoan, R., Collins, J.M., Lane, H.C., Markham, P.D., Klecker, R.W., Redfield, R.R., Mitsuya, H., Hoth, D.F., Gelmann, E., Groopman, J.E., Resnick, L., Gallo, R.C., Myers, C.E., Fauci, A.S.: Effect of suramin on HTLV-III/LAV infection presenting as Kaposi's sarcoma or AIDS-related complex: Clinical pharmacology and suppression of virus replication *in vivo*. *Lancet*, **ii**; 627~630, 1985.
- 22) Rosenbaum, W., Dormont, D., Spire, B., Vilmer, E., Gentilini, C., Montagnier, L., Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C.: Antimonotungstate (HPA 23) treatment of three patients with AIDS and one with prodrome. *Lancet*, **i**; 450~451, 1985.
- 23) McCormick, J.B., Getchell, J.P., Mitchell, S.W., Hicks, D.R.: Rivavirin suppresses replication of lymphadenopathy-associated virus in culture of human adult T lymphocytes. *Lancet*, **ii**; 1367~1369, 1984.
- 24) Hamuro, J., Tihara, G.: Lentinan, a T cell-oriented immunopotentiator: Its experimental and clinical application and possible mechanism of immune modulation. in *Immune Modulation Agents and their Mechanism* (ed. Fenchel, R.L., Chirigos, Mo.Ao.), Marcel Dekker Inc., New York, p.409~436, 1984.
- 25) Fruehanf, J.P., Bonnard, G.D., Herberman R.D.: The effect of lentinan on production of interleukin-1 by human monocytes. *Immunopharmacology*, **5**; 65~74, 1982.

●血小板研究のすべてを網羅して体系化!

血 小 板 — 基礎と臨床 —

編集 東京大学教授 山中 學 専門医44氏分担執筆

A 5 判 447頁 図159 表74 定価8,800円(〒300円)

〒101 東京都千代田区神田多町2-11

科学評論社

振替口座東京 7-102026
電話 03-252-7768