原 著

血友病患者における HIV 関連マーカーと免疫異常

香川 和彦 赤尾 昌文 小池 克昌
羽田 雅夫 池松正次郎 藤巻 道男

東京医科大学臨床病理学教室

(昭和63年 8 月 4 日受付)

HIV MARKERS AND IMMUNE ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA

Kazuhiko Kagawa, Masafumi Akao, Katsumasa Koike, Masao Hada,
Shojiro Ikematsu and Michio Fujimaki

Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical College

Etiological and immunological evaluations of 101 hemophiliacs treated with coagulation factor concentrates were performed. All samples were assayed for HIV antigen (Ag) with two different enzyme immunoassays (ABBOTT/VIRONOSTIKA), confirmed for antibody (Ab) to HIV with two different methods (ABBOTT ENVACOR/BIO-RAD westernblot). Results of serum HIV related markers assayed by these methods classify the patients into three groups: Of 101 patients, 37 in group A (Ab negative), 53 in group B (Ab positive but Ag negative), 11 in group C (Ab and Ag positive).

OKT4 (helper/suppressor inducer) cells and OKT4/OKT8 (suppressor/cytotoxic) ratios in group C ($323 \pm 164/\mu\text{l}$ and 0.48 ± 0.23) were significantly lower than in group B ($569 \pm 278/\mu\text{l}$ and 0.63 ± 0.34) and A ($737 \pm 367/\mu\text{l}$ and 1.11 ± 0.63).

Among immunoglobulins quantified, serum levels of IgG and A were elevated in group C ($2364 \pm 750 \text{ mg/dl}$ and $341 \pm 220 \text{ mg/dl}$ and $257 \pm 148 \text{ mg/dl}$). Particularly, the inverse correlation between OKT4 cells and IgA levels was shown in HIV seropositive patients. The coefficient of correlation in group C ($r = -0.341$) was stronger than that in group B ($r = -0.105$). On the other hand, no relationship was found between IgM levels and seropositivity.

Elevated serum β_2 -microglobulin levels were significantly correlated with reduced OKT4 cells in seropositive patients, especially in group C ($r = -0.513$).

Our data suggest that assays of serum IgA, β_2 -microglobulin and HIV antigen are useful predictors for the condition and prognosis of HIV infection, furthermore the evaluation of therapy.

はじめに

後天性免疫不全症候群 Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) の原因ウイルスとされている Human Immunodeficiency Virus (HIV) は^{1)~4)}, CD 4 抗原陽性リンパ球 (以下 T4) に感染しこれを破壊する結果^{5)~10)}, 細胞性免疫の低下を招くことが主たる病態として知られている¹¹⁾. のみならず体液性免疫の異常もきたし^{12)~15)}, 様々な免疫応答の低下を呈する複雑な病態と考えられ¹⁶⁾¹⁷⁾, これらの免疫学的パラメーターは病勢の進行と共に変化をきたすことが推察

される. 一方, HIV を分離同定することは容易ではなく, HIV 感染の証明として現時点では血中の HIV 抗原および抗体の測定が行なわれ, これら HIV 関連マーカーも病勢により推移することが報告されている^{18)~21)}. HIV 感染症の診断あるいは病勢把握のためには, 臨床所見はもちろんのこと, ウイルス学的, 免疫学的データが重要であるが, この両者の関係は更に究明される必要があろう.

今回我々は, 濃縮血液製剤の輸注経験がある血友病患者を対象に, ウイルス学的, 免疫学的アブ

ローチにより HIV 感染症の病勢把握への応用を試み、若干の知見を得たので報告する。

方法および試料

1. HIV 関連マーカーの測定

ウイルス学的アプローチとして HIV 抗原(Ag)および抗体(Ab)を測定キットを用いて測定した。

抗原測定には系の異なる 2 種の EIA キット (ABBOTT HTLV III ANTIGEN EIA, ダイナボット以下 ABBOTT EIA および VIRONOSTIKA HIV, オルガノンテクニカ以下 VIRONOSTIKA EIA) を原法に準じ使用し、2 方法の少なくともいずれか一方が陽性を示した場合を HIV 抗原陽性とした。

抗体測定には EIA と western blot の 2 種の確認キット (ABBOTT ENVACOR HTLV III EIA, ダイナボット以下 ENVACOR および BIO-RAD IMMUNOBLOT ASSAY, パイオラッド以下 WB) を原法に準じ使用した。ENVACOR では ENV 抗体または CORE 抗体の少なくともいずれか一方が、WB では p24 抗体または gp 41 抗体の少なくともいずれか一方が陽性の場合、それぞれの測定法による HIV 抗体陽性とした。

2. 免疫学的パラメーターの測定

免疫学的パラメーターとして末梢血の白血球数、血小板数、リンパ球数およびリンパ球サブセット (OK シリーズモノクローナル抗体によるフ

ローサイトメトリー), 免疫グロブリン(免疫比濁法), β_2 -ミクログロブリン (RIA 2 抗体法, 以下 β_2 -M), 免疫抑制酸性蛋白 (免疫比濁法, 以下 IAP), 免疫複合体 (C1q EIA サンドイッチ法, 以下 IC), 血清補体価 (CH50 法, 以下 CH50) を測定した。

3. 試料

1986 年 9 月以降にランダムに採血された血友病患者検体 101 例で、HIV 関連マーカーと免疫学的パラメーターは同一検体で測定した。

4. 統計処理

有意差検定には t-検定を用い、相関については最小二乗法および Spearman の方法で行なった。

結 果

1. HIV 関連マーカーの測定結果 (Table 1)

HIV 抗体陽性は 101 例中 64 例 (63.5%) で、ENVACOR および WB での結果は一致した。HIV 抗原陽性は抗体陽性 64 例中 11 例 (17.2%) で、うち ABBOTT EIA では 8 例、VIRONOSTIKA

Table 1 HIV-Ag and HIV-Ab

		HIV-Ab		TOTAL
		(+)	(-)	
HIV-Ag	(+)	11	0	11
	(-)	53	37	90
TOTAL		64	37	101

Table 2A HIV markers and cell counts in peripheral blood

Group	HIV markers	Number of cases	WBC (μ l)	LYM-N (μ l)	T4-N (μ l)	T4/T8	Ia1-N (μ l)	PLT ($\times 10^4/\mu$ l)
A	Ab(-)	37	5581 $\pm$ 2024	2339 $\pm$ 1189	737 $\pm$ 367	1.11 $\pm$ 0.63	420 $\pm$ 258	22.9 $\pm$ 5.6
B	Ab(+)Ag(-)	53	5021 $\pm$ 1674	2201 $\pm$ 1180	569 $\pm$ 278	0.63 $\pm$ 0.34	580 $\pm$ 352	20.5 $\pm$ 6.9
C	Ab(+)Ag(+)	11	4964 $\pm$ 1278	1769 $\pm$ 710	323 $\pm$ 164	0.48 $\pm$ 0.23	671 $\pm$ 344	17.7 $\pm$ 7.6

mean $\pm$ S.D.

Table 2B HIV markers and immunological data

Group	HIV markers	Number of cases	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IAP (μ g/ml)	β 2-M (μ g/ml)
A	Ab(-)	37	1751 $\pm$ 478	205 $\pm$ 103	202 $\pm$ 74	341 $\pm$ 131	1.9 $\pm$ 0.5
B	Ab(+)Ag(-)	53	2190 $\pm$ 612	252 $\pm$ 85	257 $\pm$ 148	310 $\pm$ 112	2.2 $\pm$ 0.6
C	Ab(+)Ag(+)	11	2364 $\pm$ 750	236 $\pm$ 100	341 $\pm$ 220	365 $\pm$ 141	2.8 $\pm$ 1.1

mean $\pm$ S.D.

EIA では9例が陽性を示した。両方法共に陽性であったのは6例で、陽性一致率は54.5%であった。

2. 免疫学的パラメーターの測定結果 (Table 2A, 2B)

HIV 関連マーカーの結果別に3群に検体を分類し、同時に得た各種免疫学的パラメーターの結果を $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ で示す。A群は抗体陰性群(37例)、B群は抗体陽性・抗原陰性群(53例)、C群は抗体陽性・抗原陽性群(11例)である。

白血球数はA群の $5,581 \pm 2,024/\mu\text{l}$ に対しB群は $5,021 \pm 1,674/\mu\text{l}$ と低値をとるもののC群は $4,964 \pm 1,278/\mu\text{l}$ で、B、C群間に有意差はなかったが、リンパ球数はB群の $2,201 \pm 1,180/\mu\text{l}$ に対してC群は $1,769 \pm 710/\mu\text{l}$ と明らかな低値傾向を示した。特にT4実数およびT4/T8比はそれぞれA群の $737 \pm 367/\mu\text{l}$ および 1.11 ± 0.63 、B群の $569 \pm 278/\mu\text{l}$ および 0.63 ± 0.34 、C群の $323 \pm 164/\mu\text{l}$ および 0.48 ± 0.23 と順に低値をとり、各群間はいずれも有意差 ($p < 0.001$) を認めた。OKIa1リンパ球数はA、B、C群の順に高値をとる傾向を示し、C群はA群に比し有意に ($p < 0.05$) 高値をとった。血小板数は逆の傾向をとり、C群はA群に比し有意に ($p < 0.05$) 低値を示した。

免疫グロブリンについては、IgGおよびIgAがA、B、C群の順に高値をとる傾向を示し、IgGではA、C群間に、IgAでは各群間に有意差 ($p < 0.05$) を認めたが、IgMには差がなかった。 $\beta_2\text{-M}$ についてもA群の $1.9 \pm 0.5 \text{ mg/l}$ 、B群の $2.2 \pm 0.6 \text{ mg/l}$ 、C群の $2.8 \pm 1.1 \text{ mg/l}$ と順に高値をとる傾向を示し、各群間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。

IAP, CH50, ICについては差が認められなかった。

3. T4, T4/T8, IgA, $\beta_2\text{-M}$ の分布 (Fig. 1, 2, 3, 4)

それぞれの検査値の頻度を階級別に棒グラフで図示した。

T4はA群は全例 $200/\mu\text{l}$ 以上で幅広く分布するのに対し、B群は $400 \sim 600/\mu\text{l}$ を中心に分布し $200/\mu\text{l}$ 以下のものもみられた。C群では全例 $600/\mu\text{l}$ 以下を示した。T4/T8も同様の傾向を示し、B群は $0.4 \sim 0.6$ を peak に幅広く分布するが、C群

Fig. 1 T4 distribution

Fig. 2 T4/T8 distribution

Fig. 3 IgA distribution

Fig. 4 β_2 -microglobulin distribution

Fig. 5 Correlation between T4 cells and serum levels of IgA

では全例1.0以下で特に0.6以下に集中した。

IgA についてみると、A 群はほぼ基準値内であるのに対し、B 群では基準値を上回るものが多くみられ、C 群では更に900mg/dl という高値をとるものがあつた。 β_2 -M も同様に、A 群がほぼ基準値内に分布するのに対して B 群は高値に傾き、C 群は半数以上が基準値を越え、 $4.8\mu\text{g/ml}$ という高値をとるものがみられた。

4. T4とIgA および β_2 -M の相関関係 (Fig. 4, 5)

T4とIgA および β_2 -M の相関をA, B, C各群別に回帰直線、相関係数 r で求めた。T4とIgA については、A 群では回帰直線はほぼ水平で $r = -0.105$ と相関が全くみられないのに対して、B 群ではT4の減少に伴いIgAが高値をとる逆相関($r = -0.254$)をとり、C 群は回帰直線が上方にスライドしたパターンを示し、 $r = -0.341$ であった。

T4と β_2 -M についてはA 群で $r = 0.040$ と相関がみられないのに対して、B 群は $r = -0.445$ と明らかに逆相関を呈し、更にC 群は $r = -0.513$ と逆相関は強くなり、 β_2 -M 値もより高値を示した。

考 察

HIV 抗原、抗体の測定結果により検体を3群に大別し、各群間に免疫学的パラメーターの有意差があるかを調べ、HIV 感染症の病勢把握、予後判定に有用なパラメーターがあるかを検討するた

Fig. 6 Correlation between T4 cells and serum levels of β_2 -microglobulin

め、ウイルス学および免疫学のアプローチを試みた。

HIV 抗原測定キットとして開発された AB-BOTT 社 EIA の有用性については報告があり^{18)~21)}、我々も、ABBOTT 社とは異なる系の VIRONOSTIKA 社 EIA を含め、抗原および抗体を同一検体で測定することにより、特に抗原の測定が病勢把握に有用であるという結果を得ている²²⁾。すなわち、HIV 抗体価の減少に伴い抗原検出率が高くなるということであり、これは HIV 感染症が進行していることを意味し、ウイルス自体を分離することが容易ではない現在、これら HIV 関連マーカーの測定はウイルス学のアプローチのひとつとして、比較的簡便で有用な方法と考えられる。A, B, C の3群をそれぞれ、濃縮血液製剤の輸注経験はあるが HIV 感染の証明がされない A 群、感染の証拠として抗体は陽性だが抗原が検出されない B 群、更に病勢が進行して抗体価が減少し、これに伴い抗原が検出された C 群と解釈できるので、単なる感染の有無だけによる分類にとどまらず、抗原を測定することにより感染後の動態をより詳細に、病期 stage 分類とも言える設定が可能である。

なお、A, B, C 各群の製剤年間使用量に有意差はみられず、B 群には ARC が1例、C 群には AIDS 2例、ARC 1例が含まれ、残る症例はすべて asymptomatic carrier (AC) であった。

ウイルスがT4リンパ球に感染し、これを破壊することは既に証明されており^{5)~10)}, A, B, C群の順にT4実数およびT4/T8比が有意に低値を示すことは^{23)~31)}予測される結果である。すなわち, helper/suppressor inducer T cellの絶対的減少, suppressor/cytotoxic T cellの相対的增加であり, Ia1リンパ球の増加はactivated suppressor/cytotoxic T cellの増加を示すものと考えられる。HIV freeの血液製剤投与例でもT4実数およびT4/T8比の減少が知られているが^{32)~34)}, 今回は健康人対照との比較は行なわなかった。これらのリンパ球サブセットの結果は, HIV関連マーカーによる3群の分類および解釈が適当であることを示唆する。

血小板の減少については, 免疫応答異常による抗自己血小板抗体産生のため免疫複合体を形成するという考え方がなされているが³⁵⁾, 我々は血中免疫複合体については, 異常高値を呈する症例は各群に存在し, 統計学的には各群に有意差なしという結果を得た。

HIV感染により免疫グロブリンがpolyclonalに増加することが指摘されている^{36)~40)}。一方, 抗原刺激に対する抗体産生の反応性低下が知られている¹³⁾¹⁶⁾⁴¹⁾⁴²⁾。これは免疫能低下に伴う様々な抗原がB細胞を刺激, 活性化し⁴⁾⁵⁾, spontaneous proliferationの結果¹²⁾, 免疫グロブリンが増加するためと考えられている。我々もB型肝炎ウイルス抗体価とIgG値の関係から, 増加したIgGはdummy proteinであるという結果を得ている⁴³⁾。また血友病患者の場合, 輸注製剤量と免疫グロブリン量との関係が問題となるが, 両者に相関がないことを確認し⁴³⁾, 同様の報告があるが³⁹⁾, HIV free製剤の輸注例でも免疫異常を呈することから, ウイルスのみならず, 異種蛋白が免疫系を修飾することは間違いないのであろう。

今回測定したIgAについては各群間に有意差があり, その分布も特徴的で, T4実数とIgA量とはHIV感染群であるB, C群で逆相関を示した。T4実数の漸減すなわちHIV感染症の進行と共にIgAが増加することを意味し, しかも抗原陽性のC群では抗原陰性のB群より強い逆相関で, IgA

はより高値をとった。Kaposi肉腫やPneumocystis carinii肺炎を伴う症例ではIgGと共にIgAが有意に高値をとり³⁶⁾³⁷⁾, また高IgA血症を呈していたasymptomatic carrier 2例が共にfull-blown AIDSに移行したというretrospective studyもあり³⁸⁾, IgAは病勢と共に推移する有用なパラメーターと考えられる。今回IgAが900 mg/dlを示した症例は, T4=103/ μ l, T4/T8=0.27, β_2 -M=3.2 μ g/ml, HIV-Ag(+), HIV-AbはWBにてp24(+/-)のARC患者であった。これに対してIgMは明らかな高値をとらず, IgGやAとの間に解離がみられた。IgAの増加がIgGと同様にdummy proteinなのか, あるいは何か機能を有するのか, またIgMとIgG, Aとの解離の機序などについては更に検討されなければならない。

β_2 -MについてもIgA同様にT4実数との逆相関を呈する結果となり, 病勢進行と共に血中 β_2 -Mが上昇することを意味する。 β_2 -Mはほとんどの有核細胞表面に存在するpolypeptideであり⁴⁴⁾⁴⁵⁾, 様々な疾患, 病勢で血中濃度が上昇するとされている^{46)~48)}。HIV感染症においては, T4実数やT4/T8比との関係^{38)49)~51)}, HIV抗体価との関係⁵²⁾をみたものがあり, AIDS, ARC患者で上昇し有用なパラメーターであるという報告がある^{38)53)~56)}。HIV感染症での血中 β_2 -Mの上昇は, 感染破壊されたT4リンパ球表面からの放出が主因と考えられる。よって病勢が著明に進行したterminal stageで, T4リンパ球が壊滅的に打撃を受けた場合は, 血中 β_2 -Mは逆に減少してくることも理論的には考えることである。今回 β_2 -Mが4.8 μ g/mlという高値をとった症例は, T4=111/ μ l, T4/T8=0.18, HIV-Ag(+), HIV-AbはWBでp24(+/-)のAIDS症例であった。

結 語

IgAや β_2 -Mの上昇はHIV感染症に特異的な所見ではないが, 病勢と共に推移することから, 有用なパラメーターのひとつとなりうることを示唆された。IgA, β_2 -Mの定量は現在広く普及している検査であり, 比較的簡便なキットを用いたHIV関連マーカーの測定と共に, 経時的な観察に

より HIV 感染症の病態, 予後の推定, 更には治療効果の判定などに有用な情報を提供すると考えられる。

文 献

- 1) Barré-Sinoussi, F., et al.: Isolation of a T-lymphotropic retroviruses from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220: 868—871, 1983.
- 2) Popovic, M., et al.: Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, 224: 497—500, 1984.
- 3) Levy, J.A., et al.: Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*, 225: 840—842, 1984.
- 4) World Health Organization: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Human immunodeficiency virus. Wkly Epidem. Rec.*, 61: 229, 1986.
- 5) Dalgleish, A.G., et al.: The CD4 (T₄) antigen in an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 312: 763—766, 1984.
- 6) Klatzmann, D., et al.: T-lymphocyte T₄ molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*, 312: 767—768, 1984.
- 7) Sattentau, Q.J., et al.: Epitopes of the CD4 antigen and HIV infection. *Science*, 234: 1120—1123, 1986.
- 8) Sodroski, J., et al.: Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity. *Nature*, 322: 470—474, 1986.
- 9) Lifson, J.D., et al.: Induction of CD4 dependent cell fusion by the HTLV-III/LAV envelope glycoprotein. *Nature*, 323: 725—728, 1986.
- 10) Hattori, T., et al.: HTLV-III infection and epitope recognition by OKT4 monoclonal antibody. *N. Engl. J. Med.*, 313: 1543—1544, 1985.
- 11) Gottlieb, M.S., et al.: The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 99: 208—220, 1983.
- 12) Lane, H.C., et al.: Abnormalities of B cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 309: 453—458, 1983.
- 13) Amman, A.J., et al.: B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. *J.A.M.A.*, 251: 1447—1449, 1984.
- 14) Pahwa, S., et al.: Influence of the human T-lymphotropic virus/lymphadenopathy associated virus on functions of human lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 83: 8192—8202, 1985.
- 15) Schnittman, S.M., et al.: Direct polyclonal activation of human B lymphocytes by acquired immune deficiency syndrome virus. *Science*, 233: 1084—1086, 1986.
- 16) Lane, H.C. and Fauci, A.S.: Immunologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Rev. Immunol.*, 3: 477—500, 1985.
- 17) Seligmann, M., et al.: AIDS—an immunologic reevaluation. *N. Engl. J. Med.*, 311: 1286—1292, 1984.
- 18) Goudsmit, J., et al.: Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet*, ii: 177—180, 1986.
- 19) Allain, J.P., et al.: Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in hemophiliacs. *Lancet*, ii: 1233—1236, 1986.
- 20) Lange, J.M.A., et al.: Persistent HIV antigenaemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS. *Br. Med. J.*, 293: 1459—1462, 1986.
- 21) Goudsmit, J., et al.: Antigenemia and antibody titers to core and envelope antigens in AIDS, AIDS-related complex and subclinical human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.*, 155: 558—560, 1987.
- 22) 香川和彦, 他: Human immunodeficiency virus (HIV)抗原の測定とその評価. *臨床病理*, 36: 1431—1435, 1988.
- 23) Gottlieb, M.S., et al.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence for a new acquired cellular immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.*, 305: 1425—1431, 1981.
- 24) Fauci, A.S.: The syndrome of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections: An epidemiologically restricted disorder of immunoregulation. *Ann. Intern. Med.*, 96: 777—779, 1982.
- 25) Kornfeld, H., et al.: Characterization of immunologic function of T-lymphocyte subpopulations in homosexual men. *N. Engl. J. Med.*, 307: 729—731, 1982.
- 26) Janda, W.M.: The acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Microbiol. Newsl.*, 24: 169—172, 1982.
- 27) Schroff, R.W., et al.: Immunological studies

- of homosexual men with immune deficiency and Kaposi's sarcoma. *Clin. Immunol. Immunopath.*, 27: 300—314, 1983.
- 28) Hersh, E.M., et al.: Acquired immunodeficiency syndrome: A new clinical entity. *Clin. Immunol. Newsl.*, 4: 39—43, 1983.
 - 29) Fahey, J.L., et al.: Quantitative changes in T helper or T suppressor/cytotoxic lymphocyte subsets that distinguish acquired immunodeficiency syndrome from other immune subset disorders. *Am. J. Med.*, 76: 95—100, 1984.
 - 30) Goldsmith, J.C., et al.: T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia. *Ann. Intern. Med.*, 98: 294—296, 1983.
 - 31) Menitove, J.E., et al.: T-lymphocyte subpopulations in patients with classic hemophilia treated with cryoprecipitate and lyophilized concentrates. *N. Engl. J. Med.*, 308: 83—86, 1983.
 - 32) Ludlam, C.A., et al.: Human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III) infection in seronegative haemophiliacs after transfusion of factor VIII. *Lancet*, ii: 233—236, 1985.
 - 33) Brieva, J.A., et al.: Abnormal B cell function in haemophiliacs and their relationship with factor concentrate administration. *Clin. Exp. Immunol.*, 59: 491—498, 1985.
 - 34) Ogata, K., et al.: Acquired immune deficiency syndrome in hemophiliac subjects. *Jpn. J. Clin. Pathol.*, 35: 141—146, 1987.
 - 35) Auch, D., et al.: FcR-mediated clearance in thrombopenic and non-thrombopenic patients with hemophilia A and possible relation of thrombopenia to HIV seropositivity. *Eur. J. Haematol.*, 39: 440—446, 1987.
 - 36) Kalish, S.B., et al.: The spectrum of immunologic abnormalities and clinical findings in homosexually active men. *J. Infect. Dis.*, 149: 148—156, 1984.
 - 37) Nicholas, M.P., et al.: Oligoclonal immunoglobulins in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 35: 43—46, 1985.
 - 38) Zolla-Pazner, S., et al.: Quantitation of β 2-microglobulin and other immune characteristics in a prospective study of men and at risk for acquired immune deficiency syndrome. *J.A.M.A.*, 251: 2951—2955, 1984.
 - 39) Blombäck, M., et al.: Immunoglobulin levels in haemophiliacs at HIV seroconversion and during follow up. *Infection*, 15: 248—252, 1987.
 - 40) Schulman, S., et al.: HIV infection in a defined population of Swedish haemophiliacs. *Scand. J. Infect. Dis.*, 19: 159—166, 1987.
 - 41) Burkes, R.L., et al.: Characterization of immunologic function in homosexual men with persistent, generalized lymphadenopathy and acquired immune deficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 309: 453—458, 1983.
 - 42) Torssander, J., et al.: Persistent generalized lymphadenopathy: Immunological and mycological investigations. *Acta. Derm. Venerol. (Stockh)*, 65: 515—520, 1985.
 - 43) 鈴木正義, 他: 熱処理製剤の血友病 A 患者免疫能へ及ぼす影響について. *日臨血会誌*, 27: 451(抄), 1986.
 - 44) Bernier, G.M.: β 2-microglobulin: Structure, function and significance. *Vox Sang.*, 38: 323—327, 1980.
 - 45) Bach, M.L., et al.: β 2-microglobulin association with lymphocyte receptors. *Science*, 182: 1350—1352, 1973.
 - 46) Ervin, P.E., et al.: Serum β 2-microglobulin in various disorders. *Clin. Chem. Acta.*, 43: 183—187, 1973.
 - 47) Hagberg, H., et al.: Serum β 2-microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer*, 51: 2220—2225, 1983.
 - 48) Forman, D.T.: Beta-2-microglobulin: An immunogenetic marker of inflammatory and malignant origin. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 12: 447—452, 1982.
 - 49) Patrini, B. et al.: Beta-2-microglobulin concentrations correlate with helper T cell counts in blood of homosexual men. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 15: 55—56, 1984.
 - 50) Grieco, M.H., et al.: Elevated beta 2-microglobulin and lysozyme levels in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 32: 174—184, 1984.
 - 51) Gupta, S.: Monoclonal antibody-defined β 2-microglobulin-positive mononuclear cell in acquired immune deficiency syndrome. *Scand. J. Immunol.*, 22: 357—361, 1985.
 - 52) Calabrese, L.H., et al.: Serum β 2-microglobulin and interferon in homosexual males: Relationship to clinical findings and serologic status to the human T lymphotropic virus (HTLV-III). *AIDS Res.*, 1: 423—438, 1984.
 - 53) Francioli, P., et al.: Beta-2 microglobulin and immunodeficiency in a homosexual man. *N.*

Engl. J. Med., 307 : 1402—1403, 1982.

- 54) Zolla-Pazner, S., et al.: The use of beta-2 microglobulin in the diagnosis of AIDS, suspected AIDS, and preclinical AIDS. Ann. N. Y. Acad. Sci., 437 : 526—529, 1984.
- 55) Francioli, P., et al.: β 2-microglobulin : A sen-

sitive non-specific marker of AIDS. Eur. J. Clin. Microbiol., 3 : 68—69, 1984.

- 56) Bhalla, R.B. et al.: β 2-microglobulin as a prognostic marker for development for AIDS. Clin. Chem., 31 : 1411—1412, 1985.
-