● 原 著

単球, 血管内皮細胞の活性化とネオプテリン

第1報 健常小児と炎症性疾患における血清ネオプテリンの測定と意義

関 孝***・城 宏輔***・久保 政勝*

*Jpn. J. Clin. Immun., 14 (6) : 593~602, 1991.***Serum neopterin level in normal controls
and children with inflammatory diseases**

Takashi Seki***, Kosuke Joh*** and Masakatsu Kubo*

Department of Pediatrics, Jikei University School of Medicine**Division of Infectious Diseases, Immunology and Allergy, Saitama
Children's Medical Center***【Summary】**

Neopterin has been recently known as one of the new makers for activated cell-mediated immunity. We studied serum neopterin levels in 114 controls and 83 patients in childhood. Neopterin levels of serum were measured with radioimmunoassay. The group under one year age showed significantly higher serum neopterin levels than the group from the elder. Significantly higher serum neopterin levels were detected in sera of patients with acute bacterial infection, acute viral infection, subacute necrotizing lymphadenitis and active SLE. Particularly in subacute necrotizing lymphadenitis cases and SLE cases, neopterin represented a sensitive marker for the active stage. It seemed that measurement of serum neopterin levels are useful as indicators of these disease states.

Key words : neopterin,
SLE,
subacute necrotizing
lymphadenitis

【概 要】

ネオプテリンは *in vitro* において単球/マクロファージおよび血管内皮細胞が interferon- γ (IFN- γ) で刺激されたときに分泌される低分子物質であり, 単球系細胞の活性化の指標として知られている。われわれは血清ネ

*東京慈恵会医科大学小児科

**埼玉県立小児医療センター感染免疫アレルギー科 (1991・7・23 受付)

オプテリンを測定することにより、小児期の各炎症性疾患における単球の活性化を評価することをこの実験の目的とした。血清ネオプテリンは radioimmunoassay により測定した。健常小児では1歳以下のグループで1歳以上の各年齢別のグループに比べ有意に血清ネオプテリンが上昇した。急性細菌性疾患、ウイルス性疾患、SLE、亜急性壊死性リンパ節炎などの疾患では、コントロールに比べ有意に血清ネオプテリンの上昇がみられた。亜急性壊死性リンパ節炎および CNS ループスで血清ネオプテリン値は赤沈値や CRP よりもよく疾患活動性と平行しており、血管炎ならびに単球系細胞の活性の指標となると考えられた。

I. 緒 言

ネオプテリン, D-erythro-Neopterin はピラジノーピラジミン複合体で, guanosine triphosphate (GTP) から産生される低分子物質である¹⁾。この物質の前駆体は D-7, 8, dihydroneopterin triphosphate で, 単球は他の細胞と異なり, dihydroneopterin triphosphate converting enzyme をもたないため, L-5, 6, 7, 8, tetrahydropbiopterin へ誘導されず, ネオプテリンを産生するといわれている²⁾。また interferon- γ (IFN- γ) で活性化された単球は, ネオプテリンの産生量が増加するといわれている³⁾。そのため, T細胞が活性化し, IFN- γ の産生が活発になるような状態では, 血清および尿中へのネオプテリン分泌が亢進し, 活性化T細胞および単球の活性化の指標になると考えられている⁴⁾。

In vivo において, 臓器移植の拒絶反応時⁵⁻⁸⁾, EB, サイトメガロ, 単純ヘルペス等のウイルス感染時⁹⁻¹²⁾, live vaccine (麻疹) の接種時⁹⁾, 敗血症¹³⁾, 川崎病¹⁴⁾, 自己免疫疾患¹⁵⁾, 悪性疾患^{16,17)}および AIDS¹⁸⁻²⁰⁾などで血清および尿中でネオプテリンが上昇すると報告されている。

これらの報告の多くは HPLC 法によりネオプテリンが測定されている。われわれは必要検体量が少量で, より簡便な方法である RIA 法により小児における各年齢別の血清ネオプテリン値の正常値と各炎症性疾患における血清ネオプテリン値を検討した。さらに血清ネオプテリン値と CRP, 赤沈値などとの相関, 臨床経過との関連など血清ネオプテリン値の臨床的意義について検討した。

II. 対象および方法

対象は, 健常小児については, 0歳から15歳まで72名で, 0~1歳22名, 1~5歳19名, 6~10歳18名, 11~15歳13名で, さらに16~20歳11名, 21歳以上31名の健常成人についても検討した。

各疾患別の分類では, ウイルス感染症としたもの

は, ムンプス髄膜炎 (n=3), 水痘 (n=3), 麻疹 (n=1), 単純ヘルペスウイルス感染症 (n=3), EBウイルス感染症 (n=3), B型肝炎 (n=1), A型肝炎 (n=3) である。全例, ウイルス分離あるいは有意な血清抗体価の上昇により診断した。細菌感染症としては化膿性髄膜炎9名 (Streptococcus agalactiae n=3, Streptococcus viridans n=1, Listeria monocytogenes n=2, Haemophilus influenzae n=2, Corynebacterium spp. n=1) と敗血症1名 (Neisseria meningitidis n=1) を対象とした。マイコプラズマ感染症は9名で, マイコプラズマ肺炎にて当科に入院し, 有意の血清抗体価の上昇を認めたものである。亜急性壊死性リンパ節炎は7名で, 臨床症状, 白血球数減少, 血小板数減少, 赤沈値の亢進, 特徴的な免疫学的異常, リンパ節生検所見等から診断した。SLEは11名で, 1982年のアメリカリウマチ協会の診断基準を満たすものとした。SLEの active stage とは, 臨床症状として, 発熱, 痙攣, 意識障害, 持続する関節痛, 急性腹症などの症状, 検査所見では抗 dsDNA 抗体の高値, 低補体血症などを認めたときとした。inactive stage とは, active stage 以外のものとした。JRAは計19名で, 診断は厚生省 JRA 研究班で検討された診断のてびきに従った。JRAの active stage とは, 関節痛の持続, 関節炎の所見, 赤沈値の高値, CRPの強陽性などの所見が認められたものとした。inactive stage とは active stage 以外のものとした。

ネオプテリンの測定は, 抗ネオプテリン抗体を使用した radioimmunoassay (RIA) 法によった¹⁷⁾ (ヘキスト社)。すなわちサンプルに ¹²⁵I でラベルしたネオプテリンを入れ, さらに sheep anti-neopterin antiserum, donkey anti-sheep IgG antiserum を加え (二抗体法), 室温1時間 incubate した。その後, polyethylene glycol solution を加え, 2,000×g で10分間遠心し, 沈査の radioimmunoactivity を測定した。

なお統計学的処理は, すべて student 両側 t 検定を使用した。

III. 結 果

1. 年齢別血清ネオプテリンの正常値 (図1)

小児期を0~1歳未満, 1~5歳, 6~10歳, 11~20歳, 20歳以上の各年齢における血清ネオプテリンの正常値を検討した。

0~1歳未満のグループは 2.19 ± 0.96 ng/mlで, 1~5歳, 6~10歳, 11~15歳, 16~20歳, 21歳以上のグループの 1.69 ± 0.62 ng/ml, 1.05 ± 0.29 ng/ml, 1.12 ± 0.37 ng/ml, 1.41 ± 0.52 ng/ml, 1.24 ± 0.34 ng/mlと比べ, 有意に血清ネオプテリンが上昇

していた (0~1歳と1~5歳のグループでは $p < 0.05$, それ以外は $p < 0.01$)。

2. 小児期における各炎症性疾患の血清ネオプテリン (図2)

正常値は, 15歳以下の健常者の $\text{mean} \pm 2\text{SD}$ (1.55 ± 1.35 ng/ml) を正常値として求めた。麻疹, 水痘, ムンプス髄膜炎, EBウイルスなどを含めたウイルス性の疾患では急性期 (入院時) において 6.04 ± 4.16 ng/mlで正常値と比べ, 有意に高い傾向を認めた ($p < 0.01$)。化膿性髄膜炎, 敗血症などの

図1 Serum neopterin levels in normal controls

図2 Serum neopterin levels in pediatric inflammatory diseases

図 3-a Serum neopterin levels in patients with bacterial infection, as compared with CRP

図 3-b Serum neopterin levels in patients with viral infection, as compared with CRP

重症細菌性感染症の急性期（入院時）では 5.04 ± 2.50 ng/ml で正常値に比べ、有意に高い傾向を認めた ($p < 0.01$)。亜急性壊死性リンパ節炎では、 6.93 ± 2.18 ng/ml で正常値より有意に高値を示した ($p < 0.01$)。SLE では血清ネオプテリン値は、 7.40 ± 7.15 ng/ml で高値を示した。JRA では全身型、多関節型、少関節型とも病型で変化はなく、正常値と比べ差が認められなかった。

3. 細菌感染症、ウイルス疾患における血清ネオプテリンと他の炎症反応との比較 (図 3-a, b)

細菌感染症における急性期の血清ネオプテリンと血清 CRP の相関を求めると、相関係数 $r=0.71$ ($n=9$) と有意の相関を示した ($p < 0.05$) (図 3-a)。ウイルス感染症急性期においては細菌感染症とは異なり、血清 CRP と血清ネオプテリンとはまったく相関が認められなかった (図 3-b)。また、細菌感染症およびウイルス感染症における赤沈値と血清ネオプテリンも CRP と同様に相関は認めなかった。

4. SLE の病期における血清ネオプテリン値の変化 (図 4)

SLE を active stage, inactive stage に分け、血清ネオプテリン値を検討した。active stage では、 10.85 ± 6.89 ng/ml で有意に血清ネオプテリン値は正常値に比べ上昇していた ($p < 0.01$)。inactive stage

図 4 Serum neopterin levels in patients with SLE

では 1.38 ± 0.59 ng/ml と正常値と比べ有意差がなかった。また JRA においては active stage, inactive stage とそれぞれ 2.40 ± 1.42 ng/ml, 1.93 ± 1.19 ng/ml で有意差は認めなかった。

5. SLE における血清ネオプテリンと他の疾患活動性の指標との比較 (図 5)

以下の SLE の症例に関しては active stage の SLE に限り検討した。血清 CRP と血清ネオプテリンとの相関について検討したところ、両者には相関関係は認

図 5 Serum neopterin levels in patients with active stage of SLE, as compared with C3

めなかった。また赤沈値と血清ネオプテリンとの間にも相関は認めなかった。次に SLE の疾患活動性と関係があるといわれている補体と血清ネオプテリンとの関係につき検討した。C3 と血清ネオプテリンは有意な負の相関関係がみられた (図 5) が, C4, CH 50 とはそれぞれ低値であった症例は血清ネオプテリンが上昇しているという傾向は認めたが, 有意な相関は得られなかった。

6. 臨床経過と血清ネオプテリンの関係 (図 6)

Case 1 (図 6-a) は, SLE の 13 歳の症例である。回盲部血栓性静脈炎で発症, 1 年後発熱とともに四肢の知覚異常と低下, 四肢の弛緩性麻痺, DIC, 全身浮腫, 精神不穏状態などのさまざまな臨床症状を呈し, 他覚的にも左視床梗塞, 左側頭葉出血を頭部 CT 所見で認め, CNS ループスおよび多発神経炎と診断した。急性期に血清ネオプテリンは 25.3 ng/ml と上昇しており, 回復期には 5.3 ng/ml と低下し, 血清ネオプテリンの変動は病勢と一致して変動した。

Case 2 (図 6-b) は, JRA に合併した SLE の 12 歳の女児である。発熱, 全身性間代性痙攣, 意識障害

図 6-a Clinical course and serum neopterin levels in case 1 13 years old (CNS lupus)

図 6-b Clinical course and serum neopterin levels in case 2
12 years old (CNS lupus)

図 6-c Clinical course and serum neopterin levels in case 3
13 years old (Subacute necrotizing lymphadenitis)

がみられ、髄液中の蛋白、ガンマグロブリン値は増加を示し、回復期に一致して低下した。

Case 3 (図 6-c) は、亜急性壊死性リンパ節炎の 13 歳の症例である。診断は頸部リンパ節生検により行なった。ガンマグロブリン製剤により検査所見ならびに臨床症状の改善がみられた。この症例でも臨床症状にまったく一致して血清ネオプテリンが変動した。

IV. 考 察

ネオプテリンは GTP から産生される分子量 253 の低分子物質である。その代謝産物である L-5, 6, 7, 8 tetrahydrobiopterin (BH 4) は神経伝達物質であるカテコラミンやセロトニンあるいはチロシン合成の補酵素となる。リンパ球、肝細胞などの細胞では、D-7, 8, -dihydroneopterin triphosphate (NH 2 P 3) から酵素反応 (dihydroneopterin - triphosphate converting enzyme) により BH 4 へ合成されていく。ところが単球は dihydroneopterin-triphosphate converting enzyme をもたないため、NH 2 P 3 からネオプテリンを産生するのに対し、単球以外の細胞 (リンパ球など) では NH 2 P 3 はすべて BH 4 となり、ネオプテリンを産生しない。そのためネオプテリンを産生するのは単球のみであるといわれている²¹⁾。

In vitro においては単球のネオプテリン産生能は IFN- γ により増強され、その産生能は単球のスーパーオキシド産生能と相関するといわれている²²⁾。また、われわれは *in vitro* において血管内皮細胞も単球と同様に IFN- γ 刺激によりネオプテリンを産生することを報告した²³⁾。体液中のネオプテリンの増加は、種々の刺激に起因する単球の活性化によるといわれている²⁴⁾が、同時に血管内皮細胞の活性化も反映している可能性がある。血清でのネオプテリンの上昇している場合、IFN- γ の上昇による単球の活性化と IFN- γ 以外の単球活性化因子による単球の活性化によるものと思われる。

ネオプテリンを *in vivo* で測定した報告では、特に臓器移植時の拒絶反応の早期発見、AIDS の重症度などの判定に有用といわれ、その他の疾患にも臨床応用が期待されている。しかし、小児における年齢別の正常値がまだ報告されていない。そこでわれわれは小児における血清ネオプテリンの正常値について検討した。乳幼児期においては、それ以後の年齢の時期に比べ高値を示した。その理由は明らかでないが、乳幼児期においてはさまざまな感染に頻繁に暴露される機会

が多いため、単球がすでに activate されている状態にあるのではないかと考えられる。しかし、新生児期には IFN- γ の産生低下があるとの報告もあり²⁵⁾、この場合の血清ネオプテリン高値の原因は IFN- γ ではなく、別の機序による単球活性化機構によるものと考えられる。

小児期における各疾患では、細菌性疾患、ウイルス性疾患などの感染症ではともに高値がみられたが、疾患の重症度とは相関がみられなかった。しかし、SLE では active stage に高値をとり、inactive stage では正常値と差がみられなかったことより病期の判定に有用と思われた。SLE における中枢神経、末梢神経の合併症、急性腹症などの発症機序には血管炎の関与が考えられる。血管炎の発症機序に重要な役割を担うと考えられる血管内皮細胞、単球の活性化がこの疾患でのネオプテリン産生亢進の機序を説明できると思われる。一方、JRA においては全身型、多関節型、少関節型の各病型、病期いずれも健常群と差を認めなかった。また、SLE では active stage において血中 IFN- γ は高値を示し、RA では血中 IFN- γ は一定の傾向は認められなかったと報告されており²⁶⁾、SLE と JRA の血清ネオプテリン値の相違は、IFN- γ の上昇の程度によるものかもしれない。

亜急性壊死性リンパ節炎は、わが国に比較的多くみられる原因不明の疾患であるが、病理学的にはリンパ組織内のリンパ球はほとんど壊死に陥りマクロファージのみ残存しているという特徴がある。また、一部の亜急性壊死性リンパ節炎では骨髄で赤血球貪食を示したという報告がある²⁷⁾。亜急性壊死性リンパ節炎において血清ネオプテリンが他の感染症と比べ高値をとったが、この疾患がなんらかの原因で単球、マクロファージが活性化されている可能性が十分あり、そのため血清ネオプテリンが上昇したと考えられた。この疾患でどのような機序で単球が活性化されているのかを検討するのは発症機序解明の一助となることが期待される。

ネオプテリンは腎臓で排泄されるため、腎機能障害では血清ネオプテリンが上昇するが、今回検討に使用した症例は血清クレアチニン値はすべて正常であり、腎機能は正常であったと思われる症例を用いた。今後血清ネオプテリンを検討するのにあたり、腎機能を検討しておく必要がある。

血清ネオプテリンは炎症性疾患の急性期に上昇し、病勢を反映することから一つの急性期反応物質である

と考えられる。しかし、ネオプテリンは単球で産生されるのに対し、CRP など多くの急性期反応物質は肝細胞で産生される。また CRP および赤沈値は細菌感染症ではよく病勢を反映するがウイルス感染、膠原病、亜急性壊死性リンパ節炎などの疾患では病勢と一致しないことが多い。これに対し、血清ネオプテリンは、SLE、亜急性壊死性リンパ節炎で病勢と平行して上昇し、他の急性期反応物質では知ることのできない炎症を反映するなどの点でいままで知られている急性期反応物質とは異なる。このように血清ネオプテリンは CRP など従来より知られている急性期反応物質とは異質なマーカーと考えられ、今後の臨床応用が期待できると思われた。

V. 結 語

1) 抗ネオプテリン抗体を用いた RIA 法により正常小児ならびに各種炎症性疾患の血清ネオプテリンを測定した。

2) 年齢群別の正常値の比較では、乳児期および幼児期で学童期、青年期、成人期の各群に比し高値をとった。

3) 血清ネオプテリン値は細菌性疾患、ウイルス性

疾患では正常値より高値を示したが、疾患の重症度とは相関がみられなかった。JRA では各病型、病期とも正常値と差がみられなかった。それに対し、SLE、亜急性壊死性リンパ節炎では血清ネオプテリン値は高値を示した。

4) 血清ネオプテリン値は SLE の active stage では高値をとり、inactive stage では正常値と差がみられず、疾患活動性の判定に有用と思われた。亜急性壊死性リンパ節炎においても臨床症状と一致して変化を示し、これらの疾患活動性を評価するのにはよい指標であると思われた。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を頂いた東京慈恵会医科大学小児科学教室教授 前川喜平先生ならびに研究の御指導を頂いた埼玉県立小児医療センター感染免疫アレルギー科 大石 勉先生、研究の協力を頂いた同・放射線部 山本英明氏、坂本政文氏に深謝いたします。

本稿の要旨は第 18 回日本臨床免疫学会総会 (1990 年 6 月) にて報告した。

なお本研究の一部は、厚生省特定疾患免疫不全症候群調査研究班の研究費によって行われた。

文 献

- 1) Kaufmann, S.: The structure of phenylalanine hydroxylation cofactor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 50: 1085~1093, 1963.
- 2) Schoeden, G., Niederwieser, A., Troppmair, J., Huber, Ch.: Biochemical and clinical aspects of pteridines, Vol. 4, Edited by Wachter, H., Curtis, H-Ch., Pfeleiderer, W., Walter de Gruyter, Berlin, 1985, pp. 369~377.
- 3) Huber, Ch., Batchelor, J.R., Fuchs, D., Hausen, A., Lang, A., Niederwieser, D., Reibnegger, G., Swetly, P., Troppmair, J., Wachter, H.: Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J. Exp. Med.*, 160: 310~316, 1984.
- 4) Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Werner, E.R., Dierich, M.P., Wachter, H.: Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity. *Immunology Today*, 9: 150~155, 1988.
- 5) Margreiter, R., Fuchs, D., Hausen, A., Huber, C., Reibnegger, G., Spielberger, M., Wachter, H.: Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection. Experience based upon evaluation of 100 consecutive cases. *Transplantation*, 36: 650~653, 1983.
- 6) Schäfer, A.J., Daniel, V., Drekorn, K., Opelz, C.: Assessment of plasma neopterin in clinical kidney transplantation. *Transplantation*, 41: 454~459, 1986.
- 7) Niederwieser, D., Huber, C., Gratwohl, A., Bannert, P., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Speck, B., Wachter, H.: Neopterin as a new biochemical marker in the clinical monitoring of bone marrow transplant recipients. *Transplantation*, 38: 497~500, 1984.
- 8) Woloszczuk, W., Schwarz, M., Havel, M.,

- Laczkovics, A., Muller, M.M. : Neopterin and interferon gamma serum levels in patients with heart and kidney transplants. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 24 : 729~734, 1986.
- 9) Reibnegger, G., Fuchs, D., Grubauer, G., Hausen, A., Wachter, H. : Biochemical and clinical aspects of pteridines. Edited by Pfeleiderer, W., Wachter, H., Crutius, H.C., Walter de Gruyter, Berlin, 1984, pp. 443~447.
 - 10) Bäckman, L., Ringden, O., Bjärkhem, I. : Monitoring of serum neopterin levels in renal transplant recipients. Increased values during impaired renal function and CMV infection. *Nephron.*, 46 : 319~322, 1987.
 - 11) Sunder-Plaßmann, G., Stockenhuber, F., Balcke, P. : Serum IL-2 activity in kidney graft recipients. *Kidney Int.*, 33 : 453, 1988.
 - 12) Smillie, A.E., Rigby, R.J., Petrie, J.J.B. : Monitoring the response to anti-rejection therapy with serum neopterin. *Transplant. Proc.*, 21 : 1869~1870, 1989.
 - 13) Strohmaier, W., Redel, H., Schlag, G., Inthorn, D. : D-erythro-neopterin plasma levels in intensive care patients with and without septic complications. *Critical. Care. Medicine*, 15 : 757~760, 1987.
 - 14) 飯塚忠史・出沢 亨・篠原邦一・上村 茂・小池通夫 : 川崎病における冠動脈障害と尿中ネオプテリン. *日児誌*, 91 : 705~709, 1987.
 - 15) Alzer, G.M., Diemer, O., Strumper, R., Rohe, M. : Neopterin production in inflamed knee joints. : high levels in synovial fluids. *Rheumatol. Int.*, 6 : 151~154, 1986.
 - 16) Wachter, H., Huase, A., Grassmayr, K. : Erhöhte Ausscheidung von Neopterin im Harn von Patienten mit malignen Tumoren und mit Viruserkrankungen. *Hoppe - Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 360 : 1957~1960, 1979.
 - 17) Reibnegger, G.J., Bichler, A.H., Dapunt, O., Fuchs, D., Fuith, L.C., Hausen, A., Hetzel, H. M., Lutz, H., Werner, E.R., Wachter, H. : Neopterin as a prognostic indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res.*, 46 : 950~955, 1986.
 - 18) Lefrere, J.J., Courouce, A.M., Lambin, P., Fine, J.M., Doinel, C., Salmon, C. : Clinical and biological features in the 12 month preceding onset of AIDS in HIV-infected subjects. *J. AIDS*, 2 : 100~101, 1989.
 - 19) Goebel, F.D., Erfle, V., Piechowiak, H., Hien, P., Scholz, H., Helmann, R. : The relations of HTLV-III antibodies to neopterin and β_2 microglobulin in the serum of patients with AIDS or persons at risk. Edited by Wachter, H., Crutis, H.C., Pfeleiderer, W., Walter de Gruyter, Berlin, 1985, pp. 319.
 - 20) Melmed, R.N., Taylor, J.M.G., Detels, R., Bozorgmehri, M., Fahey, J.L. : Serum neopterin changes in HIV-infected subjects. Indicator of significant pathology, CD4 T-cell changes and the development of AIDS. *J. AIDS*, 2 : 70~76, 1989.
 - 21) Zeigler, I. : Accumulation and release of pteridines during stimulation of human peripheral blood mononuclear cells. Participation in the control of antigen induced T-cell expansion. Edited by Wachter, H., Crutius, H. Ch., Pfeleiderer, W., Walter de Gruyter, 1985, pp. 347~361.
 - 22) Nathan, C.F. : Peroxide and pteridine. A hypothesis on the regulation of macrophage anti-microbial activity by interferon-gamma. *Interferon*, 7 : 123~143, 1986.
 - 23) 関 孝・大石 勉・久保政勝・坂本政文・黒川晴幸・新井 孝・山本英明・城 宏輔・森 彪 : ヒト血管内皮細胞からのネオプテリン分泌. *医学のあゆみ*, 152 : 251~252, 1990.
 - 24) Huber, C., Fuchs, D., Hausen, A., Margreiter, R., Reibnegger, G., Spielberger, M., Wachter, H. : Pteridines as a new marker to detect human T-cell activated by allogenic or modified self major histocompatibility complex (MHC) determinants. *J. Immunol.*, 130 : 1047~1050, 1983.
 - 25) Wakasugi, N., Virelizer, J., Arenzana-Seisdedos, F., Rothhut, B., Huerta, J.M., Russo-Marie, F., Fiers, W. : Defective IFN- γ pro-

- duction in the human neonate. J. Immunol., 134 : 712~716, 1985.
- 26) 船内正憲・山添 康・東谷澄彦・東川光弘・千田史郎・養田正豪・堀内 篤：膠原病における血中インターロイキン 4 と γ -インターフェロンの検討. アレルギー, 39 : 1320, 1990.
- 27) 稲葉俊哉・柳沼章弘・花田良二・林 泰秀・山本圭子：骨髄に histiocyte の増殖を認め、汎血球減少を伴った亜急性壊死性リンパ節炎の 1 例. 臨血, 29 : 1120~1124, 1988.
-