

綜 説

小児の反復化膿性感染

小 宮 山 淳

信州大学医学部小児科学教室

Recurrent Pyogenic Infections in Childhood

Atsushi KOMIYAMA

Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

Key words: recurrent infections, neutropenia, neutrophil dysfunction, immunodeficiency

反復感染, 好中球減少症, 好中球機能不全症, 免疫不全症

はじめに

日常診療において, 感染症を反復する小児に遭遇することはまれでない。とくに化膿性感染症を反復し, それが遷延, 重症化する小児では治療が困難であり, また難治性中耳炎による難聴や表在性化膿症治癒後の瘢痕形成など種々の障害を残すことも多く, その取り扱いには慎重でなければならない。

反復感染の原因には, 解剖生理学的因子, 栄養障害などいくつかあるが, 最近はとくに免疫系を含む感染防御機構の異常が注目されてきている。

感染防御機構のなかで, 好中球はリンパ球, 単球・マクロファージとともに重要な働きをしている。好中球機能は遊走(走化), 貪食, 殺菌に大別され, これらの機能不全はその量的減少とともに, 化膿菌に対する易感染性や感染の遷延, 重症化を惹起する。

近年, 先天性(体質性)および後天性に好中球機能の異常がみられる疾患が次々に見出され, 好中球機能不全症として整理されつつある¹⁾⁻⁵⁾(表1)。筆者らの成績によれば(図1), 反復感染のために受診した小児では, 好中球の異常が約20%に認められ, リンパ球の欠陥による免疫不全症より多いようである。そこで本稿では, 小児において反復性の化膿性感染の主因ともいえる先天性(体質性)好中球機能不全症を中心に, 最近の知見を紹介しながら概説したい。

表1 好中球機能異常を示す疾患¹⁾

I) 先天性

- 1) 先天性好中球減少症
- 2) 先天性好中球遊走不全
 - a) 細胞性遊走不全
 - i) Lazy-leukocyte syndrome
 - ii) Isolated defect of cellular chemotaxis
 - iii) 好中球の形態異常を伴うもの
 - iv) 液性あるいは細胞性免疫不全を伴うもの
 - b) 遊走因子の生成障害または機能不全
 - c) 遊走阻止因子の増加
- 3) 先天性好中球貪食不全症
 - a) Impotent neutrophil syndrome
 - b) 家族性 tuftsin 欠乏症
- 4) 先天性好中球殺菌消化不全症
 - a) 慢性肉芽腫症
 - b) Myeloperoxidase 欠乏症
 - c) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) 欠乏症
 - d) Pyruvate kinase 欠乏症
 - e) Chediak-Higashi 症候群
 - f) 好中球二次顆粒形成の先天異常
 - g) その他

II) 後天性または一過性

- 1) 新生児における好中球機能異常
- 2) 白血病における好中球機能異常
- 3) その他

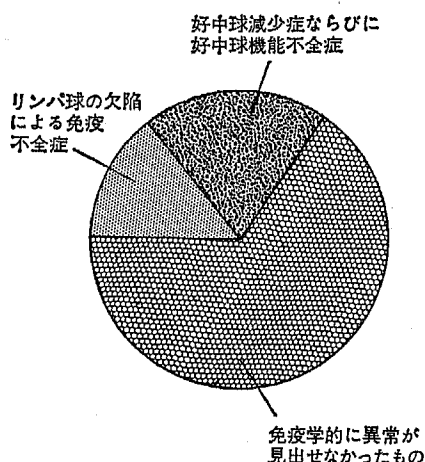


図1 当教室における反復感染のために受診した小児124名の免疫学的診断

I 好中球機能不全症

A 臨床症状

呼吸器感染がほとんどすべての症例で認められる。軽症の遊走不全では主として上気道感染がみられ、重症の遊走不全や殺菌不全では下気道感染が合併し⁵⁾、肺炎、肺化膿症、膿胸が起こることが多い(図2)。

中耳炎、副鼻腔炎も高頻度に認められる。中耳炎が反復し、それが難治性のため難聴を合併することもある。

皮膚化膿症、蜂窩織炎を反復するため、皮膚には瘢痕が見出されることが多い。とくに高 IgE 血症を伴う走化不全症ではアトピーまたはアトピー類似の皮膚炎が特徴的である(図3)。

頸部、腋窩、そけい部の化膿性リンパ節炎は慢性肉芽腫症など殺菌不全で多く、しばしばそれが自壊し瘻孔を形成する(図4)。

難治性下痢、反復性口内炎もよくみられるものである。

易感染性のほかに Chediak-東症候群では皮膚、毛髪、網膜、虹彩の部分的白子症⁶⁾、Job 症候群では赤毛、頭蓋骨癒合などが認められ⁷⁾、診断上有用である。

B 診断

臨床的に好中球の異常が疑われた場合には、まず白血球数とその分画から各白血球の絶対数を算出する。繰り返し測定して好中球数が常に $1,500/\text{mm}^3$ 以下であれば好中球減少症であり、さらにその症型診断がなされなければならない。好中球減少症では、しばしば

単球、好酸球増多を伴っている。

好中球数が正常ないし増加しており、持続的に高 γ -グロブリン血症、高 IgE 血症がみられる際には好中球機能検査が必要となる。

遊走能を検索する方法として、*in vivo* と *in vitro* 検査法が工夫されている。*In vivo* の検査には Re-buck の skin window 法があり、*in vitro* ではフィルターを境とした二室間の遊走をみる Boyden 法と、アガロース板の小孔から周辺への遊走をみる agarose plate 法がある。

食食能の検査には細菌、ラテックス粒子、墨汁などがよく用いられる。

殺菌能は、一定数の好中球と細菌を混和培養し、残存生菌数を測定して評価する。殺菌に関連した酸素代謝機能のスクリーニングには NBT (nitroblue tetrazolium) 還元試験が用いられている。

C 主な疾患

1 先天性好中球減少症 congenital neutropenia

1956年 Kostmann⁸⁾ が著しい好中球減少を示す9家系を報告し、小児遺伝性無顆粒球症 infantile genetic agranulocytosis と命名して以来、これと同様あるいは類似の症例が種々の病名で報告されている。一方、血液学の進歩に伴い好中球減少症が多角的に検討され、先天性好中球減少症としてとらえられていたものが、病態の異なるいくつかの疾患より成ることが明らかとなった⁹⁾¹⁰⁾。したがって本症を小児遺伝性無顆粒球症 (Kostmann 型) と同義に用いるものもあるが、多くは広義に用い、それをいくつかの病型に分類しているのが現状である。

臨床注目されている病型としては、古くから小児遺伝性無顆粒球症 (Kostmann 型)、家族性良性好中球減少症 familial benign neutropenia, Shwachman 症候群、周期性好中球減少症 cyclic neutropenia、慢性良性好中球減少症 chronic benign neutropenia、慢性低形成性好中球減少症 chronic hypoplastic neutropenia などがあり、比較的新しいものでは myelokathexis、なまけもの白血球症候群 lazy-leukocyte syndrome などがあげられる。最近 Parmley ら¹¹⁾ は先天性好中球減少症のなかで好中球系細胞の電顕像や造血幹細胞培養所見に特徴のあるものを見出し、それを congenital dysgranulopoietic neutropenia として報告している。

先天性好中球減少症では乳児期から化膿性感染症を反復し、それが遷延、重症化することが多い。

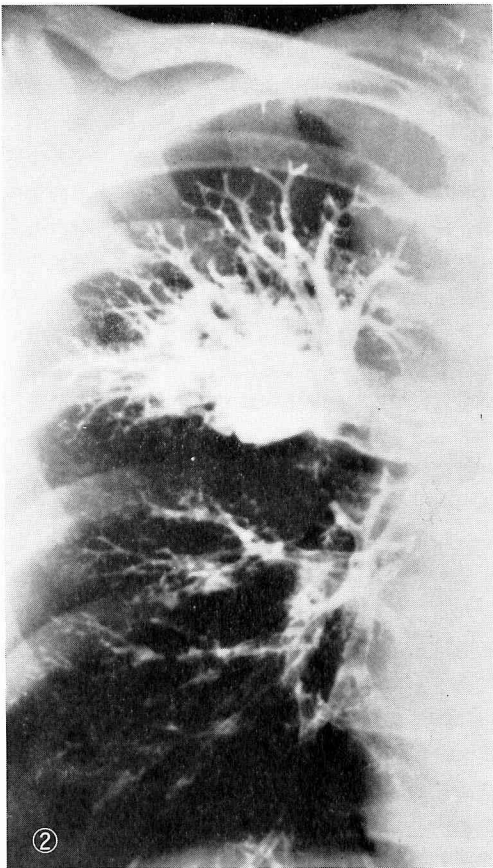


図2 高 IgE 血症を伴う好中球走化不全症の女児にみられた肺膿瘍の気管支造影像



図3 高 IgE 血症を伴う好中球走化不全症の男児にみられたアトピー様皮膚炎。手背にはいくつかの瘢痕が認められる。

図4 慢性肉芽腫症の男児にみられた右顎下部の化膿性リンパ節炎。リンパ節炎は膿瘍を形成し、皮膚に自壊している。

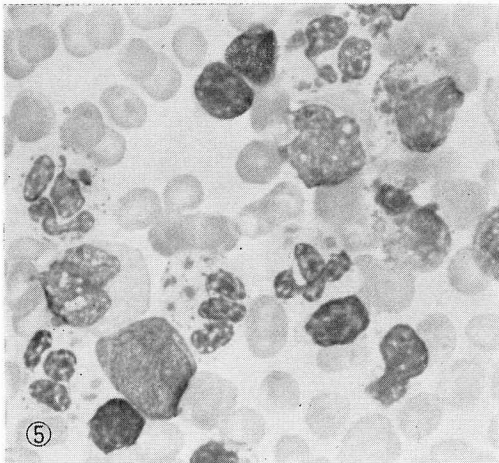


図5 Chediak-東症候群の骨髓像(メイ・ギムザ染色)。好中球と幼若好酸球に巨大顆粒が認められる。

小児遺伝性無顆粒球症(Kostmann型)では、好中球減少が著しく検査に十分な細胞が得られないために、好中球の機能については不明であった。最近、諸沢¹²⁾は Boyden 法を改良して本症の好中球遊走能を検討し、それが障害されていることを見出している。

なまけもの白血球症候群は、好中球遊走不全症の代表的疾患の一つであり、好中球は著減し、random mobility と走化性 chemotaxis がともに低下している。本症候群は単一の疾患ではないようであり¹³⁾、今後の検討が待たれている。

先天性好中球減少症の治療はまだ一定したものはないが、最近リチウムの好中球増多作用が注目され、本症でその治療効果が検討されつつある¹⁴⁾¹⁵⁾。炭酸リチウムには単球などのコロニー刺激因子(CSA)産生を促進する作用¹⁶⁾、顆粒球系幹細胞(CFU-C)数を増加させる効果¹⁷⁾などがみられ、実際一部の先天性好中球減少症ではその治療効果が認められている¹⁴⁾¹⁵⁾。本剤には著明な副作用はないようであり¹⁵⁾、今後その治療効果が期待される。反復する感染症の予防に sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP) 合剤投与が効果をあげている¹⁸⁾。

2 高 IgE 血症を伴う走化不全症

Hyper-IgE syndrome と呼ばれ、原因については不明な点が多い。

臨床的にはブドウ球菌を主とした化膿菌による反復感染、アトピーまたはアトピー類似の慢性皮膚炎、高 IgE 血症、好中球走化能低下、Tリンパ球機能異

常が特徴とされている¹⁹⁾²⁰⁾。これに赤毛、頭蓋骨癒合などを合併したものが Job 症候群と呼ばれている⁷⁾。好中球機能異常は、走化能だけでなく、貪食能や殺菌能が低下していることもある。

アレルギー疾患では IgE が高値であっても好中球走化能は正常であり、本症候群におけるこれら両者の関連が注目される。Schopfer ら²¹⁾は本症候群の IgE 中には黄色ブドウ球菌に対する抗体が含まれているが、高 IgE 血症のある他の疾患ではそのような抗体がないこと、好中球走化能の低下は一定でなく、経過中正常化することもあることを見出した。したがって彼らは本症候群では黄色ブドウ球菌に対する免疫が低下しており、その結果高 IgE 血症が起こるだろうとし、好中球走化能の低下は二次的なものと説明している。また IgE サプレッサー T 細胞機能低下→高 IgE 血症→IgE 関与ヒスタミン放出→細胞内サイクリック AMP (cAMP) 増加→好中球走化能低下で説明されることもある²²⁾²³⁾。

治療はヒスタミンおよび細胞内 cAMP の増加が病因であるとの仮説から、抗ヒスタミン剤やサイクリック GMP (cGMP) を増加される薬剤の治療効果が検討されている²⁴⁾²⁶⁾。抗ヒスタミン剤のなかで H₂ レセプター拮抗剤であるグリマミドが有効との報告がみられる²⁴⁾。また cGMP 増加作用のあるレバミゾールの治療効果が注目され²⁶⁾、現在筆者らも検討中である。

3 慢性肉芽腫症 chronic granulomatous disease (CGD)

好中球機能不全症の代表的疾患であり、貪食された細菌の細胞内殺菌過程が障害されているため、重症の感染症を反復する。本症は伴性劣性遺伝とされていたが、現在はそれと常染色体性劣性遺伝の2型が確認されている。

一般に症状は1才以下で現れる。生後数カ月以内に出現する湿疹様皮膚炎が初発症状のことが多く、それは耳、鼻、口、肛門周囲に好発する。肺炎はほとんど全例で認められ、しばしば肺膿瘍、膿胸を合併する。肺炎は抗生物質に抵抗性で、胸部X線上の異常陰影がめまぐるしく移動する傾向がある。中耳炎、化膿性リンパ節炎、肛門周囲膿瘍、骨髓炎などの頻度も高い。肝、脾膿瘍の合併がみられることも多い。

本症の好中球では、貪食した細菌の殺菌過程に必要な過酸化水素(H₂O₂)が産生されない。したがって、細菌自体が過酸化水素を産生し、カタラーゼ活性を欠

くもの(連鎖球菌)は正常に殺菌できるが、過酸化水素を産生せず、カタラーゼ活性を持つ細菌群(黄色ブドウ球菌、大腸菌など)は殺菌できないのが特徴とされる。

根本的な治療法はない。近年 SMX-TMP 合剤の臨床効果が注目されている¹⁸⁾²⁷⁾²⁸⁾。本剤は好中球の殺菌能を改善するという報告²⁷⁾と殺菌能や NBT 還元能の改善はみられないとする報告²⁸⁾があるが、本剤を予防的あるいは治療的に投与することにより感染症のコントロールはきわめて容易となった。

4 Chediak-東症候群 Chediak-Higashi syndrome

皮膚、毛髪、眼底の部分的白子症、易感染性があり、好中球や好酸球に巨大な顆粒(図5)が認められる疾患である。常染色体性劣性遺伝を示す。

乳児期から化膿性感染症を反復し、肝脾腫、リンパ節腫、貧血、神経系の異常なども認められる。

好中球の遊走能、殺菌能は低下しているが、食食能、NBT 還元能、過酸化水素産生能などは正常とされている。殺菌能の低下は、ライソゾームである巨大顆粒と食食液胞との融合障害によるものと考えられている¹⁾²⁹⁾。

巨大顆粒の起源については、自己食食 autophagy によるとするもの³⁰⁾、一次顆粒(アズール顆粒)に由来するとするもの³¹⁾があった。Rausch ら³²⁾は、巨大顆粒には一次顆粒のマーカーであるミエロペルオキシダーゼなどの酵素と二次顆粒(特殊顆粒)のマーカーであるラクトフェリンの両者が存在することを見出し、本顆粒はこれら二種類の顆粒が融合して形成されるものであろうとしている。

本症の根治療法はまだ知られていない。最近 Boxer ら³³⁾はビタミンCが *in vitro* のみならず *in vivo* においても本症好中球の殺菌能を改善することを報告し、注目された。彼らの症例では、好中球の cGMP は正常値を示したが cAMP が著しい高値を示しており、ビタミンC投与によりそれが改善されている。その後いくつかの施設で、細胞内 cGMP を増加させるビタミンC、カルバミルコリン、ベタネコリンなどが試みられているが、その効果は確実ではないようである。筆者らの症例³⁴⁾では、ビタミンC投与により好中球機能はわずかに改善されたが、6ヵ月後に増悪期(リンパ腫様病変)にはいり、最終的には救命しえなかった。

5 その他

好中球の食食能が障害されている疾患として imp-

otent neutrophil syndrome³⁵⁾、tuftsin 欠乏症³⁶⁾が報告されているが、詳細は不明である。

近年、好中球の電顕的観察により興味深い疾患が見出されてきている。Boxer ら³⁷⁾は、細菌感染を反復し、好中球の random mobility と走化能が低下した症例を報告し、電顕的に細胞の運動に必要な microfilament が減少していることから、収縮蛋白 actin の重合障害が病因であろうとした。Strauss ら³⁸⁾、筆者ら³⁹⁾が見出した疾患では、好中球には二次顆粒形成異常、核分葉異常、アルカリホスファターゼ欠損があり、遊走能と殺菌能が低下している。

また好中球とリンパ球の異常が合併している疾患は、前述の hyper-IgE syndrome をはじめとしていくつかあり⁴⁰⁾、今後整理されて行くものと思われる。

II リンパ球の欠陥による免疫不全症

主としてBリンパ球の機能不全によるものは、血清免疫グロブリンに異常がみられ、一般に IgG, IgA, IgM のすべてあるいは一部が著減している。Tリンパ球の異常は、リンパ球減少、遅延型皮膚反応の低下などから診断されるものが多いが、免疫グロブリンの低下をきたすものもみられる。B, Tリンパ球両者の機能異常によるものは複合免疫不全症とも呼ばれ、重症のことが多い。

化膿性感染症はいずれの疾患でも起こりやすいが、グラム陽性球菌およびインフルエンザ桿菌による感染症はとくにBリンパ球の異常がみられる際に多く、グラム陰性腸内細菌やカンジダ感染はTリンパ球の異常によることが多い。

γ-グロブリン投与、トランスファーファクター、酵素補充療法など治療効果が著しい。また最近では胎児胸腺、胎児肝、骨髓などの移植が試みられ、治療効果をあげている⁴¹⁾⁻⁴⁴⁾。

III 補体の異常

C1q, C3, C3b inactivator, C3ase, C5, C6, C8 欠乏症では化膿性感染症の反復がみられるが、これら疾患の頻度はきわめて低いようである。

おわりに

小児にみられる反復化膿性感染の原因のうち、免疫学的な感染防御機構の異常をとりあげ、好中球機能不全症を中心に、最近の知見を紹介しながら臨床像、病態、治療法などを述べた。

文 献

- 1) 小宮山淳, 赤羽太郎: 小児における好中球機能異常の臨床と電顕的観察. 臨床免疫, 10: 609-618, 1978
- 2) 小林 登: 免疫不全症候群の概念と分類. 小児内科, 10: 1053-1059, 1978
- 3) Paul G. Quie and Davis, A.T.: Disorders of the polymorphonuclear phagocytic system. In: Stiehm, E.R. and Fulginiti, V.A. (eds.), Immunologic Disorders in Infants and Children, pp.349-366, Saunders Co., Philadelphia, 1980
- 4) 臼井朋包: 好中球機能異常症. 小林 登, 多田啓也, 藪内百治 (編), 小児医学大系 19B-小児感染免疫学Ⅱ, pp.309-341, 1981
- 5) Beard, L.J., Maxwell, G.M. and Thong, A.H.: Immunocompetence of children with frequent respiratory infections. Arch Dis Child, 56: 101-105, 1981
- 6) 赤羽太郎, 斎藤寛治, 杉田憲一, 小宮山淳: 先天性好中球機能不全. 小診療, 41: 721-726, 1978
- 7) Davis, S.D., Schaller, J. and Wedgwood, R.J.: Job's syndrome. Recurrent "cold" staphylococcal abscesses. Lancet, 1: 1013-1017, 1966
- 8) Kostmann, R.: Infantile genetic agranulocytosis (agranulocytosis infantilis hereditaria); new recessive lethal disease in man. Acta Paediatr., 45 (Suppl. 105): 1-78, 1956
- 9) Falk, P.M., Rich, K., Feig, S., Stiehm, E.R., Golde, D.W. and Cline, M.J.: Evaluation of congenital neutropenic disorders by *in vitro* bone marrow culture. Pediatrics, 59: 739-748, 1977
- 10) Komiyama, A., Yamazaki, M., Yoda, S., Saitoh, H., Morosawa, H. and Akabane, T.: Morphologic and functional heterogeneity of chronic neutropenia of childhood with normal neutrophil colony formation *in vitro*. Am J Hematol, 11: 175-182, 1981
- 11) Parmley, R.T., Crist, W.M., Ragab, A.H., Boxer, L.A., Malluh, A., Lui, V.K. and Darby, C.P.: Congenital dysgranulopoietic neutropenia; clinical, serologic, ultrastructural, and *in vitro* proliferative characteristics. Blood, 56: 465-475, 1980
- 12) 諸沢博徳: 小児急性白血病ならびに先天性好中球遊走不全症における好中球走化性に関する研究. 日児誌, 85: 1204-1213, 1981
- 13) Yoda, S., Morosawa, H., Komiyama, A. and Akabane, T.: Transient 'lazy-leukocyte' syndrome during infancy. Am J Dis Child, 134: 467-469, 1980
- 14) Barrett, A.J., Criswell, C., Buriot, D. and Faille, A.: Lithium therapy in congenital neutropenia. Lancet, 2: 1357-1358, 1977
- 15) 倉辻忠俊, 清水俊一, 岩崎由紀夫, 小島 正: 先天性顆粒球減少症におけるリチウム療法. 臨床血液, 22: 317-324, 1981
- 16) Harker, W.G., Rothstein, G., Clarkson, D., Athens, J.W. and Macfarlane, J.L.: Enhancement of colony-stimulating activity production by lithium. Blood, 49: 263-267, 1977
- 17) Rossof, A.H. and Fehir, K.M.: Lithium carbonate increases marrow granulocyte-committed colony-forming units and peripheral blood granulocytes in a canine model. Exp Hematol, 7: 255-258, 1979
- 18) 小宮山淳, 山崎宗廣, 依田 哲, 斎藤寛治, 諸沢博徳, 宮川幸昭, 赤羽太郎: 先天性好中球減少症および好中球機能異常症の SMX-TMP 合剤による治療. 日臨免誌, 2: 87-90, 1979
- 19) Hanifin, J.M. and Rogge, J.L.: The character of staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol, 113: 1383-1386, 1977
- 20) Komiyama, A., Morosawa, H., Hanamura, K., Miyagawa, Y. and Akabane, T.: Defective neutrophil chemotaxis, hyperimmunoglobulinemia E, and impaired cellular immunity in a child with recurrent pyogenic infections and eczema. Acta Haematol Jpn, 40: 513-518, 1977
- 21) Schopfer, K., Baerlocher, K., Price, P., Krech, U., Quie, P.G. and Douglas, S.D.: Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulinemia E and *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med, 300: 835-838, 1979

- 22) Hill, H.R. and Quie, P.G. : Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet*, 1 : 183-187, 1974
- 23) Hill, H.R., Estensen, R.D., Quie, P.G., Hogan, N.A. and Goldberg, N.D. : Modulation of human neutrophil chemotactic responses by cyclic 3', 5'-guanosine monophosphate and cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate. *Metabolism*, 24 : 447-456, 1975
- 24) Hill, H.R., Estensen, R.D., Hogan, N.A. and Quie, P.G. : Severe staphylococcal disease associated with allergic manifestations, hyperimmunoglobulinemia E, and defective neutrophil chemotaxis. *J Lab Clin Med*, 88 : 796-806, 1976
- 25) Howard, T.H., Winkelstein, J.A., Tsan, M-F. and Zinkham, W.H. : Observations on the motile behavior of individual neutrophils from a patient with recurrent bacterial infections. *Blood*, 52 : 1211-1218, 1978
- 26) De Cree, J., Emmery, L., Timmermans, J., Eeckels, R., De Cock, W. and Verhaegen, H. : Defective neutrophil chemotaxis and raised serum IgE levels in a child with recurrent bacterial infections and eczema. Influence of levamisole. *Arch Dis Child*, 53 : 144-149, 1978
- 27) Johnston, R. B., Jr., Wilfert, C.M., Buckley, R.H., Webb, L.S., De Chatelet, L.R. and McCall, C.E. : Enhanced bactericidal activity of phagocytes from patients with chronic granulomatous disease in the presence of sulphisoxazole. *Lancet*, 1 : 824-827, 1975
- 28) Kobayashi, Y., Amano, D., Ueda, K., Kagasaki, Y. and Usui, T. : Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP). *Eur J Pediatr*, 127 : 247-254, 1978
- 29) Stossel, T.P., Root, P.K. and Vaughan, M. : Phagocytosis in chronic granulomatous disease and Chediak-Higashi syndrome. *N Engl J Med*, 286 : 120-123, 1972
- 30) White, J.G. : The Chediak-Higashi syndrome ; cytoplasmic sequestration in circulating leukocytes. *Blood*, 29 : 435-451, 1967
- 31) Davis, W.C. and Douglas, S.D. : Defective granule formation and function in the Chediak-Higashi syndrome in man and animals. *Semin Hematol*, 9 : 431-450, 1972
- 32) Rausch, P.G., Pryzwansky, K.B. and Spitznagel, J.K. : Immunocytochemical identification of azurophilic and specific granule markers in the giant granules of Chediak-Higashi neutrophils. *N Engl J Med*, 298 : 693-698, 1978
- 33) Boxer, L.A., Watanabe, A.M., Rister, M., Besch, H.R., Jr., Allen, J. and Baehner, R. L. : Correction of leukocyte function in Chediak-Higashi syndrome by ascorbate. *N Engl J Med*, 295 : 1041-1045, 1976
- 34) Saitoh, H., Komiyama, A., Norose, N., Morosawa, H. and Akabane, T. : Development of the accelerated phase during ascorbic acid therapy in Chediak-Higashi syndrome and efficacy of colchicine on its management. *Br J Haematol*, 48 : 79-84, 1981
- 35) Lonsdale, D.L., Deodhar, S.D. and Mercer, R.D. : Familial granulocytopenia and associated immunoglobulin abnormality. Report of three cases in young brothers. *J Pediatr*, 71 : 790-801, 1967
- 36) Constantopoulos, A., Najjar, V.A. and Smith, J.W. : Tuftsin deficiency ; a new syndrome with defective phagocytosis. *J Pediatr*, 80 : 564-572, 1972
- 37) Boxer, L.A., Hedley-Whyte, E and Stossel, T.P. : Neutrophil actin dysfunction and abnormal neutrophil behavior. *N Engl J Med*, 291 : 1093-1099, 1974
- 38) Strauss, R.G., Bove, K.E., Jones, J.F., Mauer, A.M. and Fulginiti, V.A. : An anomaly of neutrophil morphology with impaired function. *N Engl J Med*, 290 : 478-484, 1974
- 39) Komiyama, A., Morosawa, H., Nakahata, T., Miyagawa, Y. and Akabane, T. : Abnormal neutrophil maturation in a neutrophil defect with morphologic abnormality and impaired function. *J Pediatr*, 94 : 19-25, 1979
- 40) Morosawa, H., Yamazaki, M., Sugita, K., Saitoh, H., Komiyama, A. and Akabane, T. :

- Intrinsic neutrophil defects in a child with impaired neutrophil chemotaxis and immunodeficiency. *Am J Hematol*, 8 : 403-409, 1980
- 41) Buckley, R.H., Whisnant, J.K., Schiff, R.I., Gilbertsen, R.B., Huang, A.T. and Platt, M.S. : Correction of severe combined immunodeficiency by fetal liver cells. *N Engl J Med*, 294 : 1076-1081, 1976
- 42) Bortin, M.M. and Rimm, A.A. : Severe combined immunodeficiency disease. Characterization of the disease and results of transplantation. *JAMA*, 238 : 591-600, 1977
- 43) Hong, R., Schulte-Wissermann, H.S., Horowitz, S., Borzy, M. and Finlay, J. : Cultured thymic epithelium (CTE) in severe combined immunodeficiency. *Transplant Proc*, 10 : 201-202, 1978
- 44) Shearer, W.T., Wedner, J., Strominger, D.B., Kissane, J. and Hong, R. : Successful transplantation of the thymus in Nezelof's syndrome. *Pediatrics*, 61 : 619-624, 1978
-

(56.12.23 受稿)