



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	結核免疫動物臓器内に含まれるツベルクリン中和物質について
Author(s)	石山, 司浪; ISHIYAMA, Shirō
Description	
Citation	結核の研究, 9, 53-58
Issue Date	1958-10
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26657">https://hdl.handle.net/2115/26657</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	9_P53-58.pdf



# 結核免疫動物臓器内に含まれるツベルクリン 中和物質について

石山 司 浪

(北海道大学結核研究所細菌部 主任 大原 達教授)

(昭和33年7月31日受付)

ツベルクリン反応（以下ツ反応と略記）の出現を中和乃至阻止する物質について以前から色々報告はあるが、かかる物質の存在はいまだ異議なく認められているとは云い難い。従来報告された実験成績には方法上の疑義があつたり、追試において同じ成績が再現出来なかつたりした為であるが、この種の研究のうち最近ポーランドの Czeżowski ら<sup>1)</sup>によつてなされた報告は我々の興味を惹くものであつた。彼らは BCG 接種によつてツ反応を強陽性にした 16 頭の子豚から脾及び肝の extract を作り、その稀釈液にツベルクリンを加えて 44 頭の結核子豚に接種し、皮膚反応の現われ方を調べた。その結果 donor として用いられた子豚の臓器中にはツベルクリン・アレルギーを賦与する物質のほかに、明らかにツ反応を中和する物質の存在することが認められた。彼らの実験においてツ反応の完全な阻止は liver extract の場合約 50%, spleen extract の場合約 37% に見られている。Czeżowski らの見解によればこの中和物質はツベルクリンに対する抗体と考えるべき性質のものであるが、ツベルクリンに対して沈降反応は現わさないと云う。この物質は 60°C で 5 分加熱することによりツ反応を中和する activity を減弱するが、この特性は完全には無くならなかつた。彼らはかかる阻止抗体の意義を可なり重視し、この物質の消長を調べる事により結核に対する抵抗の mechanism を推察し得るのではなからうかとさ述べている。

この研究は原著がポーランド語で書かれているため詳細を知り得ないが、著者は彼らの報告に多大の興味を覚え、ツベルクリン中に含まれる active principle が結核死菌免疫動物の臓器 extract によつて吸収され得るか否かを調べ、同時にかかる操作を加えたツベルクリンの抗原価が無処置対照ツベルクリンの抗原価に比し低下するか否かを補体結合反応によつて測定して見た。以下得たる成績について報告したいと思う。

## 実験材料及び実験方法

(i) 動物の群別： 体重 450~600 g の健康海猿 34 頭を 2 群に分ち、第 1 群 20 頭は臓器抽出液を調製する為に用い、第 2 群 14 頭は皮膚反応を検査するために用いた。

(ii) 動物の免疫： 第 1 群は対照の為の 6 頭を除き残りの 14 頭、第 2 群はその全部を人型菌仲野株の加熱死菌によつて免疫した。菌液はすべて per cc 10 mg の割に paraffin oil に懸濁したものを 0.5 cc 宛数日の間隔で 4 回皮下に接種した。

(iii) 臓器抽出液によるツベルクリンの吸収： 第 1 群中、死菌免疫を受けた上記 14 頭は最終免疫より 2~3 週間後、ツ反応陽性なことを確かめた後屠殺、肺、肝、脾の 3 臓器を摘出し、乳鉢内でよく磨砕しつつ 10 倍量の食塩水をもつて抽出液を作り、2 本の試験管に分注した後一方の試験管には同量の 50 倍稀釈旧ツベルクリン、他方には 400 倍稀釈旧ツベルクリンを同じく同量加えて暫く室温に放置する。約 12 時間後（その間時々振盪して十分ツベルクリンの有効因子を吸収せしめる）10000 廻転 30 分遠沈して沈渣を除き、更に上清を 56°C 30 分間加熱して非働性にする。非働化の目的はこの上清が補体結合反応の抗原としても用いられるためであるが、臓器抽出液は何か不明の毒性を示すことがあるから、皮膚反応実施の際にも非働化したものを用いた方がよい。尚非働化する事によつて雲絮状の物質を生ずるのでこれを除くため 3000 廻転 15 分間遠心し、得たる上清を皮膚反応及び補体結合反応の抗原として用いた。以上の吸収操作によつてはじめてのツベルクリンは 2 倍に稀釈される訳であるから、実験に用いた吸収ツベルクリンの実際の濃度はそれぞれ 100 倍及び 800 倍稀釈である。上記吸収ツベルクリンの対照としては、第 1 群のうち死菌免疫を行わなかつた 6 頭の正常海猿から得た臓器をも

つて全く同様に処置したツベルクリンを用いた。

(iv) ツ反応実施法：上記の如き操作によつてツベルクリンの active principle が吸収され得るか否か、換言すれば免疫動物の臓器中にはツ反応中和物質が含まれているか否かを検するため、予め結核死菌で免疫した第2群14頭の高猿に上述の吸収ツベルクリンを接種し、これによつて現われる皮膚反応が対照ツベルクリン（正常臓器で吸収したツベルクリン）による皮膚反応より弱化するか否かを観察した。この際、精度の高い成績を得るためと動物数を節約するために、ツ反応検査はすべてラテン方格法の配列に従い、肺、肝、脾による吸収ツベルクリンの中適宜の2つとこれに対する対照2つとを撰んで4×4方陣を作り、それぞれ0.1cc宛皮内に接種した。尚ツ反応検査には、前記2種の吸収ツベルクリン中100倍稀釈のもののみを用いた。

(v) 補体結合反応：免疫臓器及び正常臓器抽出液をもつて吸収した100倍及び800倍稀釈ツベルクリンを抗原とし、既知結核血清について補体結合反応を行った。反応術式はStein & Ngu<sup>2)</sup>、大原・池端<sup>3)</sup>及び池端<sup>4)</sup>らの行つた方法に従い、50%溶血単位法によつて抗原価を測定した。即ち被検吸収ツベルクリンを倍数稀釈

し、既知の結核家兎血清（補体結合反応320倍陽性）に対し陽性成績を示す最高稀釈を求め、対照ツベルクリンによる成績と比較した。

## 実験成績

### 1. 臓器抽出液処理ツベルクリンによるツ反応

免疫臓器及び正常臓器抽出液をもつて前項の如く吸収操作を施したツベルクリンによる皮膚反応の成績を纏めて見ると第1表の如くなる。表において動物番号No. 1bの皮膚反応はこれに対応するNo. 1aの高猿臓器で吸収したツベルクリンをもつて調べられたもので、以下すべてこれに準ずる。対照としてはどの動物を対応せしめてもよい訳であるから、第1群6頭の正常高猿に適宜に14頭の免疫動物に組み合わせ（即ち1頭の正常高猿が2~3頭の免疫高猿に対する対照として用いられた場合もある）、これら6頭による対照ツベルクリンを2種宛加えて4×4方陣を作つた。第1表における発赤の大きさはこれらツベルクリンによるそれぞれの平均値をmmで表わしたもので、例えばNo. 1bの高猿について見ると、 $\bar{x}_A$ 即ち免疫肺（高猿No. 1aから得たもの）をもつて吸収したツベルクリンによる4カ所の平均発赤

第1表 臓器抽出液処理ツベルクリンによる反応成績

動物番号	発赤の平均値				分散比			備考			
	$\bar{x}_A$	$\bar{x}_B$	$\bar{x}_C$	$\bar{x}_D$	列間	行間	処理間	A	B	C	D
1b	13.0	10.75	13.9	12.17	0.22	0.45	1.2	i lg	i lv	c lg	c lv
2b	9.62	5.13	7.5	12.12	3.49	0.82	5.17	i lg	i lv	i sp	c lg
3b	5.88	5.5	13.5	7.5	2.7	0.79	8.19	i lg	i lv	c lg	c lv
4b	8.63	6.38	12.25	10.75	1.44	0.60	29.43	i lg	i lv	c lg	c lv
5b	8.0	9.0	11.0	9.13	1.83	0.34	56.39	i lg	i lv	c lg	c lv
6b	8.25	5.38	13.63	12.13	2.72	0.17	98.28	i lg	i lv	c lg	c lv
7b	8.63	6.0	13.75	12.25	1.31	1.90	100.47	i lg	i lv	c lg	c lv
8b	9.0	7.38	19.13	17.13	0.88	3.15	228.30	i lg	i lv	c lg	c lv
9b	9.37	7.50	15.25	13.0	0.38	3.36	56.51	i lg	i lv	c lg	c lv
10b	9.25	7.13	13.25	11.75	0.94	1.82	52.33	i lg	i lv	c lg	c lv
11b	7.63	7.38	14.25	12.25	0.08	0.84	93.58	i lg	i sp	c lg	c sp
12b	8.38	6.75	14.0	11.75	0.80	1.21	68.0	i lg	i lv	c lg	c lv
13b	4.38	4.63	7.5	10.5	0.55	0.65	1.05	i lg	i lv	i sp	c sp
14b	7.6	7.9	11.0	10.7	0.34	1.19	0.39	i lg	i lv	c lg	c lv

備考 i=immune, c=control, lg=lung, lv=liver, sp=spleen.

は 13 mm,  $\bar{x}_B$  即ち免疫肝 (同じく海猿 1a から得たもの) をもつて吸収したツベルクリンによる発赤平均は 10.75 mm であり, これに対して対照ツベルクリン即ち正常肺 ( $\bar{x}_C$ ) 及び正常肝 ( $\bar{x}_D$ ) 処理ツベルクリンによる発赤はそれぞれ 13.9 mm 及び 12.17 mm であつた。分散比を計算して見ると列間 0.22, 行間 0.45, 処理間 1.2 となり, 自由度  $n_1=5-1$ ,  $n_2=(4-1)(4-2)$  として  $F$  分布表を見ると,  $F=4.76$  ( $\alpha=0.05$  のとき) 又は  $F=9.78$  ( $\alpha=0.01$  のとき) であるから, 計算した分散比がこれ以上ないと有意な差とは認められない。従つて行間, 列間に差のないのは勿論であるが, 処理間にも差が見られないことになり, No. 1b の海猿における皮膚反応には, ツベルクリンによる差が認められない。同様にして海猿 No. 13b, No. 14b にも処理間の差は有意と認められなかつた。

これに反し, 他の 11 頭はすべてツベルクリン処理による差を認め得る成績が示された。しかもこれら 11 頭のうち No. 2b, No. 3b を除く 9 頭は危険率 0.01 において有意と判定し得るものである。第 2 表はこの様な

処理間の差がどこにあるかを検討したもので, 有意と認められる差を  $D$  とすれば,

$$\alpha=0.05 \text{ のとき } |D| \geq \sqrt{8\epsilon^2} \times 5.99$$

$$\alpha=0.01 \text{ のとき } |D| \geq \sqrt{8\epsilon^2} \times 13.74$$

であるから, この値を各動物ごとに計算して第 2 表に書き入れた。この表において No. 4b の海猿を例にとつて見ると, 処理和において 6.46 の差がある個所は危険率 0.05 で有意と判定し得るから, C~D 間を除いて他の処理間の差はすべて有意である。同様に危険率 0.01 で見れば差において 9.89 が必要であるから, A~C 間, B~C 間, B~D 間の差が有意であり, A~B 間, A~D 間, C~D 間の差は有意でない。表において有意の差が見られる個所には○印, 見られない個所には×印を附し, 点線より上が危険率 5% で判定した場合, 下が同じく 1% で判定した場合の成績である。即ちこの場合免疫動物の肺及び肝で吸収したツベルクリンは正常動物の肺及び肝で同様に処理したツベルクリンよりも弱い皮膚反応しか現わさない事が示された訳で, 従つて吸収に用いた免疫動物の肺及び肝中にはツ反応を中和乃至低

第 2 表 ツ反応成績における有意性の検討

動物 番号	誤差分散 ( $\epsilon^2$ )	有意なる差		ツベルクリン処理による差の有意性						備 考			
		$\alpha=0.05$	$\alpha=0.01$	$T_A \sim T_B$	$T_A \sim T_C$	$T_A \sim T_D$	$T_B \sim T_C$	$T_B \sim T_D$	$T_C \sim T_D$	A	B	C	D
1b	18.29	*	*	×	×	×	×	×	×	i lg	i lv	c lg	c lv
2b	6.89	18.17	*	×	×	×	×	○	○	i lg	i lv	i sp	c lg
3b	8.19	19.81	*	×	○	×	○	×	○	i lg	i lv	c lg	c lv
4b	0.89	6.46	9.89	×	○	×	○	○	×	i lg	i lv	c lg	c lv
5b	0.53	5.03	7.63	×	○	×	○	×	○	i lg	i lv	c lg	c lv
6b	0.57	5.22	7.91	○	○	○	○	○	○	i lg	i lv	c lg	c lv
7b	0.49	4.84	7.33	○	○	○	○	○	○	i lg	i lv	c lg	c lv
8b	0.59	5.31	8.05	×	○	○	○	○	○	i lg	i lv	c lg	c lv
9b	0.91	6.60	10.00	×	○	○	○	○	○	i lg	i lv	c lg	c lv
10b	0.56	5.18	7.84	○	○	○	○	○	○	i lg	i lv	c lg	c lv
11b	0.50	4.89	7.41	×	○	○	○	○	○	i lg	i sp	c lg	c sp
12b	0.62	5.45	8.25	×	○	○	○	○	○	i lg	i lv	c lg	c lv
13b	31.43	*	*	×	×	×	×	×	×	i lg	i lv	i sp	c sp
14b	29.74	*	*	×	×	×	×	×	×	i lg	i lv	c lg	c lv

備考 \* 処理間に有意の差がないため計算せず, ○: 有意, ×: 有意ならず, i=immune, c=control, lg=lung, lv=liver, sp=spleen.

下せしめる物質が含まれていた事になる。尚第2表における T<sub>A</sub>, T<sub>B</sub>…なる記号はそれぞれ A, B, …なる処理を施したツベルクリン接種部位4カ所の発赤を合計したものである。又表における数値は、第1表記載の発赤の平均値を除き、他はすべて全体の成績から任意の数を

減じ、計算に便ならしめるようにして求めたものである事を附記しておく。

## 2. 臓器抽出液処理ツベルクリンによる補体結合反応

臓器抽出液によつて処理した 100 倍及び 800 倍稀

第3表 臓器抽出液処理ツベルクリンを抗原とする補体結合反応成績

動物番号	ツ反応	補体結合反応抗原価					
		100×Tuberculin			800×Tuberculin		
		lung	Spleen	liver	lung	Spleen	liver
1a	$\frac{+}{11 \times 11}$	*	*	*	36	43	38
2a	$\frac{卅}{15 \times 23}$	*	*	*	52	47	49
3a	$\frac{\pm}{12 \times 14}$	438	437	496	55	58	46
4a	$\frac{卅}{18 \times 20}$	512	476	528	63	70	68
5a	$\frac{+}{13 \times 14}$	284	357	374	29	43	33
16a	$\frac{卅}{14 \times 15}$	364	425	472	186**		204**
18a	$\frac{+}{12 \times 11}$	412	548	602	67	74	84
19a	$\frac{+}{13 \times 14}$	402	476	584	54	68	71
20a	$\frac{+}{10 \times 12}$	207	264	248	32	44	49
31a	$\frac{+}{15 \times 13}$	176	204	237	28	34	45
32a	$\frac{+}{15 \times 12}$	1032	1380	1200	61	84	82
33a	$\frac{+}{14 \times 14}$	2333	2417	1280	306	294	586
34a	$\frac{\pm}{13 \times 11}$	226	411	374	46	55	29
C1		554	640	586	73	82	88
C2		414	495	517	66	76	79
C3		552	640	684	87	84	68
C4		2070	1984	1740	367	396	401
C5		473	683	716	94	117	140
C6		594	742	873	74	82	103

\* 測定せず      \*\* 400 倍ツベルクリン使用

積ツベルクリンは、前者の一部をもつて前項の如く皮膚反応を検査したほか、前者の残部及び後者をもつて結核家兎血清に対する補体結合反応を行い、その抗原価を測定した。第3表はその結果を纏めたものである。表に掲げた数字はすべて50%溶血単位法によつて算出した値である。例えばNo. 3aの海猿について見ると、この動物の肺を以て処理された100倍ツベルクリンの抗原価は438、同じく800倍ツベルクリンの抗原価は55であつた。この数字は100倍及び800倍ツベルクリンを原液とした稀釈倍数であるから、この場合の肺抽出液処理ツベルクリンは $438 \times 100 = 43800$ 倍乃至 $55 \times 800 = 44000$ 倍稀釈まで陽性の補体結合反応を示した事になる。脾、肝抽出液によつて処理したツベルクリンについても同様に、100倍ツベルクリンでは抗原価それぞれ437、496、800倍では58及び46の値が得られた。これらの価の対照になるものは正常海猿臓器抽出液で処理されたツベルクリンによる抗原価であるが、表に記載したC<sub>i</sub>からC<sub>6</sub>までの値に較べNo. 1aからNo. 14aまでの免疫動物臓器はツベルクリンの抗原価において有意と思われる程の低下を生ぜしめていない。即ちこの実験において、補体結合反応に関与するツベルクリンの抗原因子は免疫動物の臓器によつて吸収されない事が分つた。尚第3表に掲げたツ反応成績は、免疫動物から臓器を摘出する前日に100倍稀釈旧ツベルクリンを皮内に接種して観察したものである。

## 考 察

以上の実験から、免疫動物の臓器中にはツベルクリンの皮膚反応惹起能力を抑える物質が含まれていることが明らかにされた。即ち免疫動物の臓器抽出液によつて処理されたツベルクリンは、正常臓器抽出液処理によるツベルクリンに較べ皮膚反応惹起能力がある程度弱い。このうち推計学的に反応の大きさに差があると認められたものは14例中11例であつた。Czeżowskiら<sup>1)</sup>は16頭の家兎臓器からかかる中和物質を証明するため、大量44の家兎に皮膚反応を行つているが、著者はラテン方格法を用いたので皮膚反応検査動物は臓器摘出動物と同数の14頭で十分であり、而も得られた成績は無計画に多数の動物を用いたツ反応より遙かに精度の高いものであると考える。この実験においては上記の如く14例中11例、即ち約80%の免疫動物にツベルクリン中和物質が証明されたことになるが、かかる物質の活性はさほど強いものではないようである。即ち免疫動物の臓器中には確かにツ反応の発現を抑える物質の存在を認め得るが、その作用はツベルクリンによる皮膚反応をある程度

弱体化せしめるだけで、完全にツ反応を消失せしめる程強力な作用はこの実験では認められなかつた。尚本論文に用いた「中和」なる表現は現象論的に用いたもので、本態論的に云えばツ反応抑制のmechanismが「中和」に基くものか、或いは他の機序に基くものか、この実験の段階からは分らない。又本物質のnatureに関しても同様に不明であるが、実験の性質から見て恐らく組織細胞に由来するものであろう事は想像に難くない。

この場合興味ある事は、上述のような成績が示された一方において、結核免疫動物の細胞にはツ反応賦与能力のある事が多くの学者によつて報告されている事である。即ち結核菌に感作された動物の細胞を被動性に与える事により正常動物にもツ反応を惹起せしめ得る事が近年Chase<sup>5)</sup>によつて発表されて以来、Cummins et al<sup>6)</sup>、Kirchheimer & Weiser<sup>7)~9)</sup>、Lawrence<sup>10)</sup>、Metaxas & Metaxas-Bühler<sup>11)12)</sup>その他<sup>13)~17)</sup>多数の学者によつて追試され、いずれもChaseの成績を確認している。教室においても荻田<sup>18)</sup>は、Chaseの方法によつて被動性に移入されたツ反応の現われ方を解析し、実験目的は異なるがこの研究の中で同じく免疫細胞がツ反応賦与能力を持つことを観察している。この様に、結核菌の感作を受けた細胞が一方においてツ反応を伝達する抗体を作ると共に、他方ツ反応の現われ方を抑制する抗体を作る事は甚だ興味深い。かかる反対の作用を持つ抗体が同時に同じ組織内に作られることは考え得られない事ではないが、これらの生物学的意義を考えて見ると複雑な問題が含まれているように思われる。両抗体が如何なる状態において組織内に存在し、如何なる時期に、如何なるmechanismによつてその作用を現わすかを追求することは、結核症の進展を知る上に重要な鍵になるかも知れない。同時に又、両抗体の相互関係を究明する事も結核アレルギーを論ずる上に無視出来ない問題であろう。ツ反応を惹起する抗体とツ反応を抑制する抗体とが生体内において互に拮抗的な影響を及ぼし合う可能性は十分に考えられるから、個体内においてツ反応の発現はツ反応阻止抗体乃至ツ反応中和物質の存在によつて抑えられ、逆に又ツ反応中和乃至阻止抗体の働きがツ反応惹起抗体の存在によつて抑えられると云う事も十分想像される。従つて個体におけるツベルクリン・アレルギーの発現が両抗体の量的関係又は時間的關係によつて左右されないと断言出来ない。かく考えればツベルクリン・アレルギーひいては結核アレルギーを論ずる上に、本報で観察したツ反応中和物質の存在は大きな問題を提起するものとなるのではなからうか？然し何れにせよ本実験は単に免疫臓器抽出液によつてツ反応の発現が減弱する事実を

観察し得たのみで、これらの問題に触れるには今後の実験に俟たなければならないと考える。尚本実験においてツ反応中和物質を証明し得なかつた動物についても (i) かかる物質が存在しなかつたのか (ii) 時期的に証明されなかつたのか、あるいは (iii) ツ反応惹起抗体の存在により活性が mask されてしまった為か、等色々検討の余地があると思われる。

一方補体結合反応によつてはツ反応中和物質の存在を肯定するような成績は示されなかつた。即ち免疫動物の臓器によつて吸収したツベルクリンも正常動物の臓器によつて処理したツベルクリンも、第3表に見る如く抗原価において殆んど差が認められていない。然しながらこの事は直ちにツ反応中和物質の存在が補体結合反応によつて否定されたことにはならないと考える。何となればツ反応に関与するツベルクリンの部分と補体結合反応に関与するツベルクリンの部分とが同一であると言う保証はないからである。換言すればツベルクリンの active principle が臓器抽出液によつて吸収されたとしても、吸収された部分が補体結合反応には関係のない因子だと仮定すれば、抗原価に変化が起らなくても不思議はない。既に教室の今井<sup>19)</sup>が発表している様に補体結合反応に関与するツベルクリンの部分は2つある。これと皮膚に発赤を生ぜしめるツベルクリン部分との関係については未だ明らかにされていないが、本実験の成績から見ると両者は互に関係がない様に思われる。最終的な結論は両者を別々に取り出してから下すべきだと主張する学者もあるが、現象論的な観察によつてもある程度の推察は可能だとわれわれは考えている。

尚第3表において臓器抽出液が補体結合反応に関与するツベルクリン因子に影響を与えないものならば、すべての抗原価は大體一定したものであるべきであるが、事実はこれと相違して若干の変動が見られている。即ち陽性を示すツベルクリン濃度の限界は大體4万倍稀釈前後であつたが、中に2~3例 order が1つ高いものも見られた。この点の説明には多少困難を感じるが、表に掲げた補体結合反応は3回に分けて行われたものなので、恐らく実験条件が全く同一ではなかつた事によるものではないかと考える。

## 結 論

本論文はツ反応中和物質の存在について研究したもので、結核免疫動物臓器によつてツベルクリンを処理

し、皮膚アレルギーに関与する active principle がかかる操作により吸収されるか否かを調べた。即ち免疫臓器によつて吸収したツベルクリンを正常臓器処理ツベルクリンと共にラテン方格法により既知のツ反応陽性海冥に接種し、反応の現われ方を比較した。その結果によれば免疫臓器処理ツベルクリンによる発赤の大きさは多くの場合対照ツベルクリンによる発赤よりも明らかに小さかつた。換言すれば免疫動物の臓器中にはツ反応を中和乃至抑制する物質が存在する。然しこの物質は補体結合反応に関与するツベルクリン因子に対しては何の影響も与えなかつた。

## 引 用 文 献

- 1) Czeżowski, Z. & Garbiński, T.: *Gruzlica*, 23, 141, 1955.
- 2) Stein, G. J. & Ngu, D. V.: *J. immunol.*, 60, 327, 1949.
- 3) 大原 遼・池端 隆・萩田友雄・谷野政次: *日本細菌学雑誌* 10 (1), 41, 1955.
- 4) 池端隆: *結核の研究*, 第4集, 7, 1955.
- 5) Chase, M.W.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 59, 134, 1945.
- 6) Cummings, M.M., Hoyt, M. & Gottshall, R. Y.: *Publ. Health. Rep.*, 62, 994, 1947.
- 7) Kirchheimer, W.F. & Weiser, R.S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 66, 166, 1947.
- 8) Kirchheimer, W.F. & Weiser, R.S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68, 407, 1948.
- 9) Kirchheimer, W.F. & Weiser, R. S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 70, 99, 1949.
- 10) Lawrence, H. S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 71, 516, 1949.
- 11) Metaxas, M. N. & Metaxas-Buehler, M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 69, 163, 1948.
- 12) Metaxas, M. N. & Metaxas-Buehler, M.: *J. immunol.*, 75, 333, 1955.
- 13) Schmid, F.: *Beitr. Klin. Tuberk.*, 105, 397, 1951.
- 14) Stavitsky, A. B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 67, 225, 1948.
- 15) Walzer, M. & Glazer, I.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74, 772, 1950.
- 16) Kourilsky, R., Decroix, G. & Ganter, P.: *Rev. immunol.*, 16, 333, 1952.
- 17) Wesslen, T.: *Acta. tuberc. Scandinav.*, 26, 38, 1952.
- 18) 萩田友雄: *アレルギー*, 5 (1), 30, 1956.
- 19) 今井 忠: *日本細菌学雑誌*, 13 (5), 377, 1958.