



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	結核アレルギーに対する抗アレルギー剤の作用に関する研究：特に副腎corticoidの作用機序について： I. BCG免疫家兎に対する作用
Author(s)	橋本, 徹二; HASHIMOTO, Tetsuji
Description	
Citation	結核の研究, 9, 69-75
Issue Date	1958-10
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26659
Type	departmental bulletin paper
File Information	9_P69-75.pdf



結核アレルギーに対する抗アレルギー剤の 作用に関する研究

——特に副腎 corticoid の作用機序について——

I. BCG 免疫家兎に対する作用*

橋本徹二

(北海道大学結核研究所病理部 指導 森川和雄助教授)

(昭和33年7月31日受付)

近年結核症と内分泌機能との関係が注目せられ、或いは結核症のホルモン療法として、或いは結核患者の内分泌機能検査と種々な研究が始められている。結核症の化学療法は次々に新しい薬剤の発見と共に新しい方向へと向けられてはいるが、薬剤療法の理想には未だ遠い感が深い。そこで薬剤の抗菌作用をより強く發揮させる為に、ホルモン殊に副腎皮質ホルモン併用療法が考えだされたわけであるが、その効果については未だ最終的決定を見るに至つてはいない。従来結核症に副腎皮質ホルモン、殊に glucocorticoid は禁忌とされ、病像を悪化させるとの報告が多く見られる。それにも拘わらず化学薬剤との併用療法が良い効果を生むと述べる報告も少なくない。つまり本ホルモンの抗炎症作用に、菌に対する薬剤の作用の強化を期待したわけである。此の様な報告は英、仏の実験者のものに見られるが、米国に於ては未だに本ホルモンの効果に対して懐疑的であり、American Trudeau Society, Committee on Therapy の 1952 年のステートメント¹⁾を見ても cortisone は infection に対する炎症反応を減退させ、従つて広範な撒布巣を作らせる。又結節の被包が薄く、その中の菌量が多い傾向があると云つており、1957 年の発表²⁾でも、併用療法の効果は未だ確認出来ないと記載されている。このように同じような実験条件で互に異つた成績が出される事の原因としては、何と云つても cortisone の抗アレルギー作用機序に関する不分明が第一に考えらるべきであろう。又、英の報告で、本ホルモンの効果を期待出来る結核性疾患としては、結核性髄膜炎、肋膜炎、粟粒結核、結節性紅斑、新しい滲出性病巣³⁻⁵⁾と、何れも今日典型的な

結核アレルギー性疾患である点を考えて見ると、cortisone の抗アレルギー作用機序を究明する事は、今日何をおいてもやらねばならぬ重要な事項であると思われる。

著者は 1956 年、抗アレルギー剤と結核症なる題名で第 I 報として先づ Ipsilon (ϵ -amino copronic acid 第 1 製薬)を取上げ、その成績を他と共同発表し⁶⁾、1958 年次いで第 II 報として強力ネオミノファーゲン C をとり、成績は森川と共同発表⁷⁾しているが、今回は之に続くいわば第 III 報として、前述の corticoid 製剤をとりあげ、前 2 報の成績と比較検討しつつ、表題の抗アレルギー剤の作用機序全般に関する総括的報告を行いたいと思うのである。

それで先づ BCG 接種に対する本薬剤の研究をする為に、接種 1 週間前より 30 日間 cortisone 製剤を連日注射し、ツベルクリン反応の出現、沈降性抗体の出現、血清蛋白の量的変動に対する影響を serial に検した次第である。

実験材料及び方法

使用動物：白色健康家兎 20 羽 (雑系) を使用した。

使用薬剤：Predonine (Predonisolone acetate 水性懸濁注射液—塩野義製薬) を用い、0.9% 食塩水で 25 倍に稀釈したものを各 1 ml 宛 (Predonine 1 mg 含有) 実験終了迄連日臀部皮下に注射し続けた。

BCG 接種：Predonine (以下 P と省略) 注射開始 1 週間目に、当研究所保存 BCG 株 10 mg (湿量) を右脚皮下 5 ケ所、又は耳静脈内に注射した。

* 本論文要旨は第 47 回日本病理学会総会 (1958 年) において発表した。

以後 10 日目毎に次の様な検査を行った。

体重測定：

ツベルクリン反応：40 倍稀釈旧ツベルクリン（以下「ツ」と省略）0.2 ml を皮内に注射し，24 時間後に判定した。

沈降反応：心採血で得た血液から血清を分離し，結核菌体（H37Rv）加熱水抽出抗原を用い，重層法によって血清の陽性反応最大稀釈倍数で現わした。

血清蛋白分層量の測定：前報⁷⁾に述べた如く，血清を濾紙電気泳動法により泳動し，直接法で測定し，えた蛋白量曲線から面積法で各分層の百分率を算定し，総蛋白量に乗じて求めた各分層の単位体積血清中の絶対量を算出し，実験前値と比較した。

実験及び成績

第 1 実験

10 羽の兎を 2 群に分け，半数には前述の如く P 注射を開始し（P 群），7 日目他の半数の対照群と共に BCG を皮内に接種した。

「ツ」反応の経過，即ちツベルクリンに対する皮膚感受性の推移を見ると，第 1 表の様に対照群は何れも BCG

接種 10 日後には陽転しており，20 日目には更に感受性をまし 30 日迄保持する強陽性の反応が見られたが，P 群では 10 日目でも疑陽性又は陰性のものも多く，20 日目以降陰転するものも見られ，又反応そのものも遙かに対照群に比べ弱い。之は著明な差である。

第 1 表 第 1 実験ツベルクリン反応の推移 (mm)

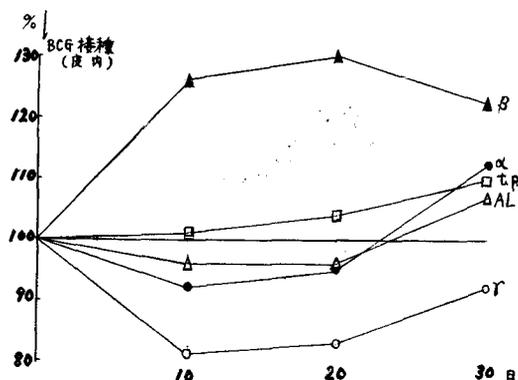
日		10	20	30
No.				
プレドニン群	160	5×5	(-)	(-)
	161	11×8	5×5	3×4
	163	5×5	(-)	(±)
	164	5×5	15×13	8×7
	165	(-)	3×3	(-)
対照群	166	18×15	25×30	20×25
	167	16×15	20×20	20×20
	168	10×12	18×22	20×20
	169	10×12	20×20	18×21
	170	13×12	20×25	20×20

沈降反応による血清抗体価は P 群の方が若干低値を示し，抗体出現の時期も少し遅れる傾向を示した。

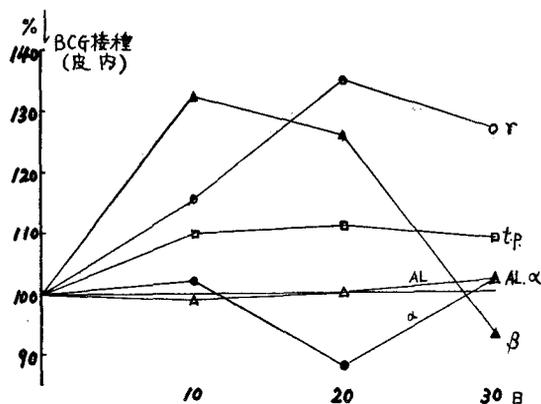
第 2 表 第 1 実験血清蛋白分層量

		Predonine 群					対 照 群				
		161	163	164	165	平均	166	168	169	170	平均
前	T.P.	7.0	7.5	6.0	6.6	6.77	7.0	7.2	6.7	7.0	6.98
	Al.	3.42	3.82	3.82	3.62	3.35	3.99	3.25	3.17	3.34	3.44
	α	0.76	0.45	0.63	0.54	0.60	0.83	0.63	0.38	0.74	0.65
	β	1.24	0.94	1.03	0.81	1.21	1.07	0.95	0.95	0.86	0.96
	γ	1.59	2.59	1.52	1.86	1.89	1.11	2.36	2.20	2.06	1.93
10 日	T.P.	7.0	7.4	6.8	6.0	6.80	6.8	7.8	7.8	8.2	7.65
	Al.	3.32	3.20	2.96	3.31	3.20	3.22	3.51	3.39	3.55	3.42
	α	0.56	0.68	0.52	0.43	0.55	0.83	0.30	0.68	0.83	0.66
	β	1.60	1.46	2.08	0.98	1.53	1.33	1.32	1.16	1.30	1.28
	γ	1.53	2.06	1.24	1.28	1.53	1.42	2.67	2.57	2.43	2.27
20 日	T.P.	6.5	7.5	7.0	7.2	7.05	7.5	7.6	7.8	8.0	7.73
	Al.	2.98	2.94	3.33	3.82	3.27	3.43	3.42	3.39	3.46	3.43
	α	0.27	0.98	0.35	0.69	0.57	0.91	0.30	0.68	0.80	0.57
	β	1.50	1.48	1.92	1.43	1.58	1.15	1.28	1.15	1.26	1.21
	γ	1.75	2.10	1.40	1.26	1.65	2.02	2.60	2.56	3.26	2.61
30 日	T.P.	7.7	7.3	7.2	7.4	7.4	7.0	7.6	7.8	8.0	7.60
	Al.	3.63	3.33	3.41	3.89	3.57	3.10	3.57	3.56	3.77	3.50
	α	0.81	0.58	0.70	0.57	0.67	0.68	0.62	0.60	0.72	0.66
	β	1.49	1.42	1.38	1.57	1.47	0.92	0.81	0.93	0.91	0.89
	γ	1.77	1.97	1.75	1.37	1.73	1.90	2.61	2.60	2.71	2.46

血清蛋白量については、第2表に両群4例宛の実測値を示した。先ず総蛋白量では両群の平均値について見ると、P群に於て免疫後の増量が抑制せられている事に気付く。尚総蛋白量及各分層の実測値を夫々実験前値に比較し、前値100に対する各々の数値をプロットしたものが第1, 2図である。この図で気付く事は、第1に γ -globulin量に於ける変異であつて、対照群では100から118, 135, 127と増量するに反し、P群では100から81, 83, 92と著明な減量を示すことが注目される。BCG接種で増量する等の γ -globulinの増量が著



第1図 血清蛋白分層量の変動平均 (Predonine 群)



第2図 血清蛋白分層量の変動平均 (対照群)

明に抑制せられたと見るべきであろう。次に α -globulinの後期の増量がP群では明らかになつてゐる。

之に反し albumin量は対照群より増加がおきえられ、むしろ減量の傾向をなしている。 β -globulinはP群が30日迄高値を保持し続けている。尚体重については、対照群では実験期間中殆んど変動ないが、P群の方は実験後期にやや減少を示している。

第2実験

今度はBCGを静脈内接種にかえて、他は第1実験と全く同じ方法で行つて見た。

「ツ」反応の経過は第3表に示した。傾向は第1実験と殆んど同様である。只この場合対照群の陽転時期が若干遅れ、全例陽転するのは20日迄であつて、又反応そのものも弱い。P群は疑陽性が弱陽性の程度であつて、遂に陽転しない例迄認められた。

第3表 「ツ」反応及び抗体価に及ぼす Predonine の作用 (BCG 静脈内接種)

No.	10 日		20 日		30 日	
	ツ反	抗体価	ツ反	抗体価	ツ反	抗体価
ブレド	—	—	5×6	—	7×8	4
ニン	—	—	4×6	1	4×6	4
群	3×3	2	—	4	—	8
177	—	1	10×10	2	6×8	4
対	—	—	10×12	2	12×13	4
照	—	—	8×10	2	10×12	4
群	20×20	2	17×20	4	18×20	16
181	5×5	2	17×18	4	15×16	8

ツ反：発赤の縦横径 (mm), 40倍 OT, 0.1 ml.

抗体価：血清稀釈倍数, 菌体加熱水抽出抗原, 重層法

血清抗体価を見ると第3表に見る如く、対照群より試験管1本程度の低値を示している。「ツ」反応程の差ではないが一応P群の抗体価の低値を認めてもよいのではないかと思われる。

血清蛋白量を見ると、各実測値の表は省略し、各分層の実験前値に対する百分率変動図のみを第3, 4図に示した。之らの図で注目されるのは、前実験同様、 γ -globulin量の態度であつて、P群のそれは、著しく低値保持を示している。又 α -globulinも対照群よりは明らかな増量傾向を示している。その他の分層では余り著明な差は認められない。

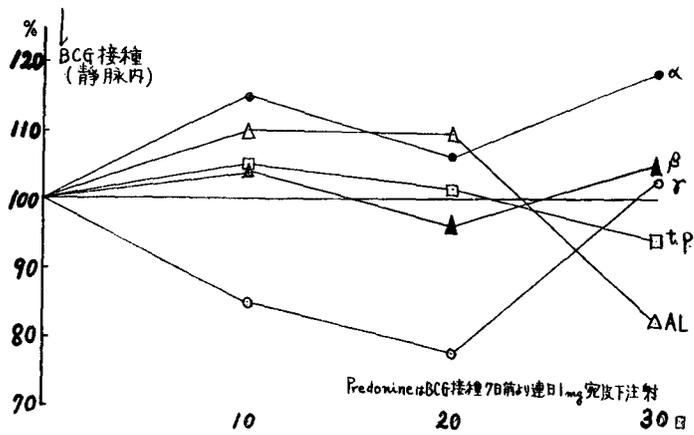
尚体重ではP群が実験後期に軽度の減少を示した。

第3実験

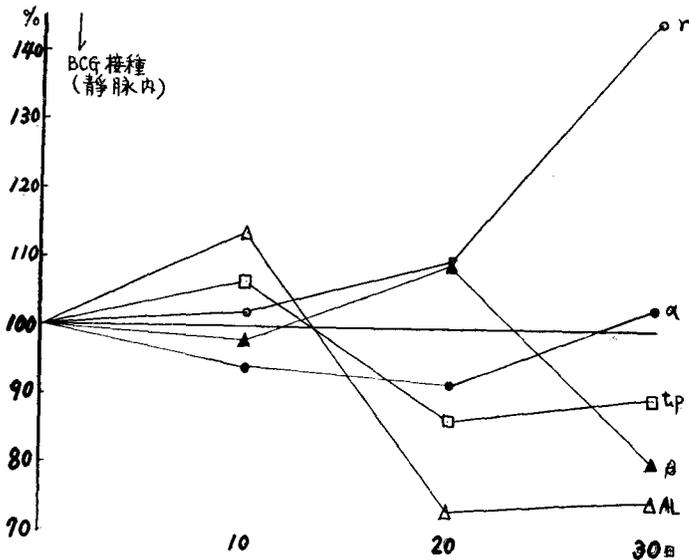
「ツ」反応に及ぼすPの局所作用を調べる為に次の様な方法で実施した。

方法：BCG 10 mg 接種後4週間の家兎の背部を互に直交する等間隔の直線で区切られる16ヶ所の方格の中央に次の様な4種類の液を0.2 ml ずつ注射した。

1. 旧「ツ」の0.9%食塩水40倍稀釈液
2. 0.9%食塩水で25倍に稀釈したP液 (連日注射に用いた濃度)で40倍に稀釈した旧「ツ」液 (0.2 ml)



第3図 血清蛋白分屑量の変動平均 (その3) (Predonine注射群)



第4図 血清蛋白分屑量の変動平均 (その4) (対照群)

中 P 0.2 mg 含有)。

3. 0.9% 食塩水で 25 倍に希釈した P 液 (0.2ml 中 P 0.2 mg 含有)。

4. 0.9% 食塩水。

尚注射液の配置はラテン方格法に準じ、第4表の如く行い、24 時間後判定した。

成績：第5表に No. 154, 156 の成績を記した。即ち食塩水及び P の単独注射場所では反応は殆んど現われず、旧「ツ」及び P 液希釈「ツ」では陽性反応が見られたが、反応の強さ、面積共に旧「ツ」単独の方が確かに P 液希釈「ツ」によるものより強く、後者の反応は一般に発赤硬結の程度は低く、且発赤の境界が不鮮明であつた。

第4表 第3実験第5表の注射液配置表

1 旧 ツ	3 P	4 食塩水	2 旧ツ+P
4 食塩水	1 旧 ツ	2 旧ツ+P	3 P
3 P	2 旧ツ+P	1 旧 ツ	4 食塩水
2 旧ツ+P	4 食塩水	3 P	1 旧 ツ

両例の発赤径値について推計学的に検討して見ると、縦横の場所による影響を認めることが出来ず(危険

第5表 旧「ツ」に Predonine を混合した場合の「ツ」反応（ラテン方格—第4表参照）
 (BCG 免疫兔)

No. 156				発赤径 mm 発赤度 硬結度	No. 154			
15×16 ++ ++	-	-	11×12 ++ +		12×20 ++ +	-	-	13×13 ++ ++
2×2 - -	14×14 ++ -	6×8 + ±	-	-	16×16 ++ ++	13×12 + +	-	
3×2 - -	13×14 ++ ++	17×16 ++ ++	-	-	13×12 ++ +	20×21 ++ ++	-	
10×15 + ++	-	-	16×15 ++ ++	15×15 ++ ±	-	-	17×16 ++ ++	

率 1% 以下), 又 P 混合は「ツ」反応を減弱させる (同 5% 以下) ことがわかった。

総括及び考按

以上の実験成績を総括し之に若干の考按を加えて見よう。

先ず第 1, 2 実験から Predonine が「ツ」反応の出現を強く抑制する事実がわかった。此の原因を考える場合に 2 つの因子が考えられる。即ち第 1 は局所的な反応出現そのものを直接的に抑制するものなのであるかと云うことであり, 第 2 は間接的に「ツ」抗体の産生を抑制することによつて弱い反応しか起させないのかと云うことである。

第 1 の因子, 即ち反応局所に対する作用としては, 第 3 実験でえられた事実, 即ち「ツ」と P との混合注射が, 明らかに「ツ」反応の強さを抑制した成績から当然肯定しなければならない因子である。cortisone が組織透過性或いは毛細管透過性を著明に抑制する事実は多くの学者によつて認められている所であり, 問題はむしろその透過現象以前の phase にあるようである。つまり, cortisone の抗ヒスタミン作用が原因なのか⁸⁻¹⁰, 或いは抗ヒアルロニダーゼ作用¹¹⁻¹³, 或いは複雑な抗炎症作用—この中には Ungar¹⁴ らの線維素溶解酵素の不活性化¹⁵と云う現象も当然包含せられる—等の原因が考えられる。今日アレルギー—炎症反応の明確な原因発生が決定されていない以上, cortisone が之らの炎症経過のどの部分に作用して, 抗炎症作用を結果するのかは理解に困難な問題である。只線維素溶解現象の賦括, 或いは毛細管

透過性亢進を著明に抑制すると知られている強力なネオミノファーゲン C が今回の第 3 実験程著明ではなかつたがほぼ同様の成績をおさめた前報⁷の事実をあげておこう。

次に前記第 2 の因子, 即ち抗体産生の抑制と云う問題に入る。cortisone が抗体産生を抑制する事を有するか否かについては, 今日に於ても賛否両論が戦わされている所であるが, 抑制作用を認める実験者の共通の云い分は, 感作当初から cortisone 投与を行うことが必要で, 感作成立後の投与は効果がないと云う事である¹⁶。この事を考え, 著者は BCG 接種前 1 週間目から連続投与を始めたわけである。さて成績を見ると, 沈降価については対照群と比べそう著明な差異ではないが, 若干 P 群が低い抗体価で経過し, 又抗体発現の時期も少し遅れる傾向が見られる。之を見ると抗体産生が余り発明ではないが, 少しは抑制せられていると見るべきであろう。更に血清蛋白の成績を見ると γ -globulin 量に増加が認め難い事実が目される。結核感染が動物の γ -globulin 量を増加させる事実は当研究室の一連の実験成績にて認められているし¹⁷, 又結核患者の γ -globulin 量が増加していると云う報告は多数認められる。又この γ -globulin が旧「ツ」の静脈内大量注射, 或いは重感染によつて著明に減量するし, 又 *in vitro* でも生菌吸取によつて減少する事実も報告している¹⁸。著者も又抗アレルギー剤が血清に γ -globulin 量の増加を抑制する事実を認めている⁷。この様に考えると「ツ」抗体は血清 γ -globulin 分屑内に含まれると考えるべきであろう。ここで興味ある成績と思われるのは, 「ツ」反応の強さと, γ -

globulin 量との関係であつて、条例の γ -globulin 量の免疫後の推移を 2 表から拾つて百分率変動で現わして見ると第 6 表の如くなり、前記第 1 表の「ツ」反応の強さと照しあわせて見ると、集団としても、又個々の例についても非常に平行した増減を示すことが理解される。只 P 群に於ては「ツ」反応がごく弱いだけに明瞭な並行関

第 6 表 血清 γ -globulin 量の変動

(実験前絶対量を 100 として百分率で現わしたもの)

	No.	日			
		前	10日	20日	30日
P 群	161	100	96	110	111
	163	100	80	84	76
	164	100	82	92	115
	165	100	69	68	74
	平均	100	82	89	94
対照群	166	100	128	182	171
	168	100	113	110	111
	169	100	117	116	123
	170	100	118	157	126
	平均	100	119	141	133

係を認め難いが、前述の如く P 群の反応には局所的な滲出抑制作用が加わることが、対照群の様な並行関係を障碍しているようにも思われる。只奇異に思われる事は、この様に γ -globulin の増量抑制作用が明らかなのにも拘らず、抗体価における両群の差異が余り著明でないこと云う事実である。之には抗体価が非常に低い為に大きな差が現われないのか、沈降反応による抗体価そのものが抗体形成の程度を知る尺度としては不完全なのであるか、それとも抗原が適当でなかつたかの何れかであろう。Arthus 型アレルギーならいざ知らず「ツ」型アレルギーには血清中に遊離抗体が現われないと云う特徴が強調されている。しかし之は「ツ」型感動物の血清には「ツ」型アレルギーを被動的に感作し得る抗体が存在しないと云う意味に解釈すべきもので、「ツ」と反応する種々の抗体はたしかに存在するし、又この種の抗体殊に沈降性抗体が「ツ」皮膚反応と相関しているとの報告^{19,20}も見られるし、又免疫現象と相関しているとの報告²¹も出されている。この様に種々の抗体の中では沈降反応による抗体価が何と云つても代表的な尺度になることは疑いが無い。只問題は抗原の選択にある。従来著者の研究室では、旧「ツ」、菌体水抽出抗原を用いているが、最近旧「ツ」の三塩化醋酸沈降蛋白が比較的良好な成績をあげている。次報の実験からはこの「ツ」蛋白抗

原を用いて実施している。とにかく従来の方法による抗体価には、個体差が非常に関係していることが痛感せられており、まだ現在の実験段階では抗体形成制の有無を判断するのは少し早いようである。しかし P 群が低値を示す傾向は確かな事実である。従つて P 群の弱い「ツ」反応発現の原因を単に P の局所的作用のみに帰するのは妥当とは思われない。この間の問題を明確にする為には次の実験成績を期待しなければならない。

最後に α -globulin について若干考えて見たい。今回の成績では P 群の後期にこの蛋白分層が対照群より明らかに増量している。興味あることに、著者の前報⁷⁾の強力ネオミノファーゲン C の実験でも同様に α -globulin の増量が認められている。従来 α -globulin の役割或いは量的変動を追求した研究は余り多くは見られない。Seibert²²⁾ は「ツ」蛋白感作によつて、この分層が増量し、試験管内吸収で減少することから、この分層に抗蛋白抗体が含まれると述べている。著者の研究室に於ては、BCG 免疫動物に重感染或いは「ツ」大量注射の際 α -globulin も γ -globulin と同様に減少する。しかもこの減少の時期は γ -globulin より先行する事実を認めている¹⁷⁾。しかし、奥山、森川²³⁾の成績では α -globulin に沈降性抗体は含まれないようであり、又萩原²⁴⁾によれば更に皮膚感作抗体も存在していないようである。つまり α -globulin は直接抗体成分として、抗原抗体反応に加わるわけではなく、その反応に附随して使用せられる特殊な血清蛋白であるらしい。そこで血清補体と関係してゐるのではないかと云う想定が出て来る。蛋白再注射によるショック時に補体に急激な減少が来ることは古くから知られているが、Rice²⁵⁾ 及び Stavitsky²⁶⁾ らはこの際補体の第 2、第 4 成分が著しく減少する。尚之らの成分は α -globulin 分層に含まれるとは Pillemer らの報告²⁷⁾から知られており、このようなことから、今日の P 群の α -globulin の増量の事実、cortisone 系ホルモンによつて補体として減量の抑制によつて却つて増量した形をとつて現われたのではないかと推察せられる。この問題については、次報に於て再考する予定である。

以上 3 つの実験成績について現在の実験段階に於ける考按を加えて見た。文中のべた如く、今回の実験は次報に記載する予定の結核アレルギー性病変に対する P の修飾作用を見る基礎実験であるので、結論的な考按はひかえて、事実の理解だけに止めておきたい。尚、著者の成績は飽迄も「ツ」型アレルギー反応に対する P の作用なのであつて、之とは形を異にする Arthus 型アレルギーについての諸報告を参考にしつつ考按を加えてきた。それは「ツ」反応そのものの組織発生については、なん

ら Arthus 現象と異つていないと云う根拠に立っているからである。どちらも抗原と抗体との結合を基としたアレルギー反応であり、抗アレルギー剤の作用機序も両型に共通に或部分に働いて差支えないと考えているからである。

結 論

結核アレルギーに及ぼす corticoid の作用を知るために次のような実験を行い、次のような成績をえた。

1. BCG 接種家兎に接種前 1 週間から接種後 30 日迄連日 Predonin 1 mg 宛注射し続けると、皮膚における「ツ」感受性の発現が遅れ、又反応そのものも著しく弱く現われる。遂に陽転しないで経過した家兎も見られた。血中抗体価は幾分低値を示し、抗体の出現も若干遅延する傾向が見られた。血清蛋白では γ -globulin の増量が著しく抑制せられ、又 α -globulin が実験後期に特に増量した。

2. Predonin を「ツ」と混じて「ツ」感受性家兎皮内に注射すると「ツ」反応の強さを明らかに抑制した。

3. 以上の成績について若干の考按を加え、「ツ」反応抑制の原因は、局所的な滲出抑制のみならず、或る程度抗体形成の抑制にもよるのではないかと考えた。

文 献

- 1) Amer. Trudeau Society: Amer. Rev. Tuberc., **66**, 254, 257 (1952).
- 2) Amer. Trudeau Society: Amer. Rev. Tuberc., **76**, 708 (1957).
- 3) Even, R. et al.: Rev. de la Tuberc., **19**, 1249 (1955).
- 4) Hardy, J.: Amer. Rev. Tuberc., **74**, Suppl. 280 (1956).
- 5) Cocchi, C.: Ibid., 209 (1956).
- 6) 橋本徹二他: 結核の研究, **5**, 59 (1956).
- 7) 橋本徹二他: 呼吸器診療, **13**, 707 (1958).
- 8) Goth, A. & Robert, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **78**, 848 (1951).
- 9) Halpern, B. N. et al.: Ibid, **79**, 37 (1952).
- 10) Grobe, D. et al.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **90**, 301 (1952).
- 11) Ducommun, P. et al: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **76**, 559 (1951).
- 12) Schuman, F.: Ibid., **73**, 248 (1950).
- 13) Winter, C. A. & Flataker, K.: Ibid., **79**, 312 (1952).
- 14) Ungar, G.: Int. Arch. Allergy, **4**, 258 (1953).
- 15) 栗栖 明他: 最新医学, **9**, (9), 1(1954).
- 16) Raffle, S.: Immunity, P. 229, Appleton-Cent.-Crofts, Inc., N. Y., (1953).
- 17) 森川和雄: 結核の研究, **3**, 1 (1956).
- 18) Meguro, H. & Morikawa, K.: Jap. J. Tbc., **2**, 229 (1954).
- 19) Onoe, T.: Acta Path. Jap. **5**, 333 (1955).
- 20) 大原 達他: 結核の研究, **1**, 39 (1953).
- 21) Seibert, F. B. & Seibert, M. V.: J. Infect. Dis., **101**, 109 (1957).
- 22) Seibert, F. B. & Nelson, J. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **49**, 77 (1942).
- 23) 奥山春枝, 森川和雄: 結核の研究, **3**, 105 (1955).
- 24) 萩原昭男: 結核の研究, **9**, 76 (1958).
- 25) Rice, C. E.: J. Immunol., **75**, 85 (1955).
- 26) Stavitsky, A. B. et al.: Ibid., **63**, 389 (1949).
- 27) Pillemer, L. et al.: J. Exp. Med., **74**, 297 (1941).