

ツベルクリン脱感作の結核動物に対する影響

林 久 子

国立予防衛生研究所結核部一部長 柳 沢 謙

受付 昭和 31 年 4 月 13 日

緒 言

結核の免疫とアレルギーの関係については、古くから結核症の本態を究める問題として多くの研究者によつて各角度から探索され、Burnet¹⁾以後多くの業績^{1)~20)}, 25)~27), 31), 34)~42) に接している。Duprez²⁾はBCGの反覆注射で、モルモットが牛型菌に対して完全な免疫を持つようになったと報告し、Branch³⁾は加熱しないツベルクリン(以下「ツ」と略)の静脈内投与で結核モルモットを脱感作すると、これらの動物は対照に比較して結核病変が著しく少ないと述べている。また Derick⁴⁾ は結核モルモットを加熱死菌で脱感作し、対照群に比較して生存期間が顕著に延長したと報告している。わが国でも古くは貴島^{5)~9)}が結核における脱感作に関して詳細に実験し、旧「ツ」脱脂菌体等で結核モルモットを脱感作し、それら脱感作モルモットは解剖所見で淋巴腺および内臓に不感免疫のあることを証明し、また脱感作モルモットの血漿は結核菌の喰菌を促進する作用を有し、補体結合物質を多量に含有するので免疫学的には不利ではないと説き、またスライドセルカルチュアの成績から脱感作モルモットも菌の増殖阻止作用は存在すると述べている。磯¹⁰⁾は脱感作動物の血中抗体は逆に上昇すると言ひ、近くは安在¹¹⁾がBCG感染家兎をソートン加熱「ツ」で脱感作し、同様に血中抗体の増量するのを認め、さらに強力菌の再感染に際しては病変の進行程度が、特に肺では軽く、池の臓器でも病変が軽度であつて、脱感作群は優れた免疫効果を有すると報告した。森川¹²⁾はアドソルピンで吸着した加熱ソートン「ツ」、非加熱ソートン「ツ」、およびソートン「ツ」でそれぞれ感作した家兎をソートン「ツ」で脱感作して行くと、初期には血中抗体とアルツス現象が平行して増強し、一定期間後は、血中抗体価はほとんど同一の値を保つが、アルツス現象は次第に減弱する。そして脱感作注射を中止すると、一時アルツス現象は増強するが、やがて抗体価とともに減弱することを証明した。最近では大原^{13)~18)}が結核家兎を「ツ」または死菌で脱感作し、脱感作動物の血中抗体価は著明に上昇し、逆に「ツ」反応は抗体価が上昇すると減弱して遂には消失する。また抗体価の上昇は病変に対する抵抗の増進を示すことの証明から脱感作という現象を抗原の反覆接種による起感作の状態であると見てい

る。以上の諸報告における結核病変の軽重は、主として結節の大小、多寡によつて定めているが、結節の多寡大小は必ずしもその中の結核菌の多寡と平行するものではないので著者はモルモットを用いて実験的結核症の脱感作実験を行い結核病変への影響を生体内結核菌の消長を主として観察し、以下の成績をえた。

実験方法

10倍「ツ」に対して陰性のモルモット30匹を使用した。感染にはH₃₇Rvを使用し、右下腹部皮下に0.01mgを0.5ccの生理食塩水に浮遊させて接種した。感染後2週を経て動物「ツ」反応がすべて陽転した後、対照群12匹、脱感作群18匹に分け、脱感作群には連日「ツ」脱感作の注射を行つた。脱感作には旧「ツ」を用い、動物の腋窩皮下に、左右交互に注射した。最初は「ツ」の生理食塩水10倍稀釈液0.1ccを注射し、動物の状態を毎日観察して衰弱しない程度に同一量を3~10日間注射し、動物がその量の注射に馴れて、充分耐えられるならばさらに0.2~0.3ccと量を増し、0.5ccに達したらより高い濃度の「ツ」稀釈液(5倍、2倍)に移行して脱感作注射を進めて行つた。ただしこの間、10倍稀釈液で最初に「ツ」脱感作を開始した後6日までに動物が非常に衰弱したので、その後7日間注射を中止し、動物が回復するのを待つて再び脱感作を開始した。また最後の2倍稀釈液になつてからは、少しの「ツ」の量の差でも動物の体力が影響を受ける傾向が認められたので、0.05ccあて増量することにした。こうして脱感作注射の最後の「ツ」の量は2倍稀釈液0.25ccであつた。

脱感作注射は感染後16週まで連日続けた。その間、対照群の動物は放置して脱感作群と比較観察した。実験中はすべての動物について体重、「ツ」反応、感染局所および所属淋巴腺の変化を毎週観察し、感染後16週で動物の大半を解剖したが脱感作群のうち5匹については脱感作注射を中止した後の「ツ」反応の変化を観察するために生存させ、感染後27週にこれらも解剖した。解剖に際しては各臓器の肉眼的観察と肺臓および脾臓10mg中における結核菌の定量培養を小川法に従つて行ひ、さらに組織学的検索を試みた。

実験成績

1) 体 重

図1に示すように、脱感作注射を開始した直後は脱感作動物の衰弱が著しく、体重が急に減少したが、脱感作注射を一時中止し、再び最少量から注意深く増量して脱

感作を行つた結果、動物が注射に馴れるに従つて徐々に対照群の体重に近付き、感染後12週では対照群と差を認めなくなった。

表 1 ツベルクリン反応の大きさ 横径・縦径の積

		2週	6	8	15	16	17	18	19	20	21	22	23	25	27
対 照 群	1	100	144	169	121	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	169	289	169	400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3	121	484	196	死亡	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4	144	289	169	400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	144	196	225	225	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	6	196	361	324	死亡	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	25	225	196	121	死亡	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	26	256	289	400	324	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	27	169	196	289	361	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	28	196	225	196	256	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29	256	196	144	324	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
30	256	225	324	256	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
脱 感 作 群	7	121	121	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	8	100	144	49	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	9	144	121	100	9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	100	121	25	36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	11	100	196	25	49	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12	100	144	49	16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	13	121	16	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	14	169	121	25	16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	15	169	256	49	49	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	16	256	81	9	25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	17	196	196	81	16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	18	100	121	81	64	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	20	324	64	16	25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24	144	64	81	16	0	0	死亡	—	—	—	—	—	—	—	
22	225	225	25	36	0	0	142	100	121	196	196	121	64	死亡	
19	289	64	0	0	0	25	25	25	49	49	100	121	144	169	
21	196	144	0	9	0	16	16	0	9	9	49	121	144	169	
23	196	169	0	0	0	0	0	49	81	121	169	196	169	169	

図 1 体重 (各週における平均体重)

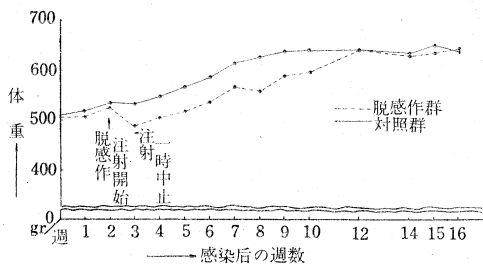
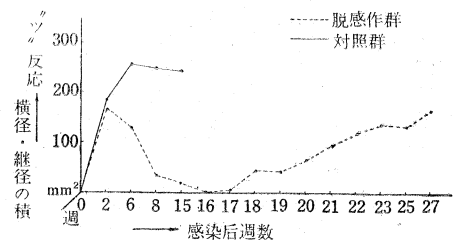


図 2 ツベルクリン反応の大きさ



2) 「ツ」反応

表1および図2に示すように、100倍稀釈旧「ツ」に對し、感染後6週において、対照群のすべてが陽性であ

るのに比較して脱感作群18匹のうち5匹 (No.13, 16, 20, 24, 19) が陰性であつた。感染後8週では対照群がすべて陽性であるのに対して脱感作群では No.9の1例

を除く以外はすべてが陰性であつた。

脱感作を中止した後の5匹の脱感作群の動物については、中止後2週に到り、生きのこつた4匹の動物のうちNo.22の1例のみが陽性を示し、脱感作中止後5週ではNo.22と23、6週ではNo.22、19、23、さらに中止後6週では4匹ともに再び陽性を示した。それらの「ツ」反応は脱感作注射を開始した当時とほとんど同様であるが、やや薄い色調であつた。けれども感染後16週の屠殺直前に観察した対照群の「ツ」反応に比較すれば、反応の強さは相当に弱かつた。

3) 感染局所および所属淋巴结(膝窩腺の変化)

対照群に比較して脱感作群が一般に変化がやや軽度であつた。

4) 肉眼的剖検所見

表2に示すように、感染後16週の解剖所見では対照群がいずれも相当高度の病変を示したのに対し、脱感作群ではNo.12、18以外は変化が非常に軽度であつた。脱感作群の動物の多くに腋窩腺の腫脹を認めたのは、連日の脱感作注射の刺激によるものと考えられた。各臓器の重量を比較しても、脱感作群の脾臓および淋巴结の総計は対照群よりも著明に軽かつた。

16週までに死亡した4匹の動物(No.3, 5, 6, 25)は

表2 解剖所見 I

群別	動物番号	肉眼的所見										重量(g)					備考						
		感染局所	淋巴结						臓器			体重	淋巴结**	肺	肝	脾							
			膝窩	鼠蹊	腋窩	後腹膜	門脈	気管	後胸骨	肺	肝							脾					
対照群	1	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	2	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	3	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	感染後17週に死亡
	4	G 3x3	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	5	G 3x3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19.0
	6	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	25.5
	25	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	18.1
	26	A 2x2	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.4
	27	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	4.7
	28	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3.0
脱感作群	7	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	670
	8	A 2x2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	540
	9	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	500
	10	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	685
11	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	550
12	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	680
13	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	900
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	610
15	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	640
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	560
17	2x2	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	820
18	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	500
20	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	700

注 * 脱感作群の腋窩淋巴结肥大は「ツ」注射の刺激によるものと思われる。特異的な変化と区別して()内に示す。

※ 各所淋巴结の総計 脱感作群では上の理由により腋窩腺を除いた。

表3 解剖所見 II

動物番号	肉眼的所見										重量(g)				備考			
	感染局所	淋 巴 腺						臓 器			体 重	淋 巴 腺*	肺	肝		脾		
		膝 髌	鼠 蹊	腋 窩	後 腹 膜	門 脈	氣 管	後 胸 骨	肺	肝							脾	
左右	左右	左右	左右				左右											
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	560		6.4	28.5	1.7	感染後17週に死亡
22	-	-	+	+	-	+	+	+	+	⊕	⊕	+	350	2.4	7.5	26.0	1.5	感染後26週に死亡
19	⊕	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	820	1.7	5.5	29.5	1.3	
21	⊕	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	790	0.8	6.3	30.0	0.7	
23	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	580	1.0	5.4	24.2	1.0	

* 注 各所淋巴腺の總計

いずれも対照群で、剖検所見でも相当高度な結核性変化が認められ、結核病変の増悪のために死亡したと思われる。脱感作中止後の5匹の動物については(いずれも脱感作動物) No.24 は感染後17週、No.22が感染後25週で死亡した。生きのこつた3例は感染後27週で解剖した。その成績は表3に見られるように、感染後16週の剖検所見と同様に、非常に病変が軽度であつた。途中死亡した2匹の動物のうち No.24は結核性変化がほとんど認められなかつたが、No.22は相当高度の結核病変が認められ、これが死亡の原因になつたと考えられる。

5) 臓器の定量培養成績

表5に示すように、肉眼的所見、顕微鏡的所見と大体平行して脱感作群は対照群に比較して集落数が非常に少なかつた。特に肺臓においてはその傾向が著しく、脱感作群のNo.7, 12, 21, 22以外は集落発生を認めなかつた。感染後27週まで生存させた5匹の脱感作動物のうち No.22は多数の集落を肺臓にも脾臓にも認めたが、それ以外の動物では両臓器とも集落の発生を認めなかつた。対照群で集落発生を認めなかつたのはNo.29の脾臓だけであつた。

表4 病理組織学的所見

臓器	群別 モル No.	対 照 群										脱 感 作 群																			
		1	2	3	4	5	6	25	26	27	28	29	30	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
肝	結核結節	-	-	*	+	*	+	+	+	*	+	-	+	-	-	-	±	±	+	-	+	±	-	+	-	±	-	*	±	-	
	星細胞腫脹	-	±	±	±	+	±	-	+	±	±	±	-	+	±	+	-	±	-	±	+	±	+	+	±	±	+	+	+	+	
	濃染細胞	-	+	+	+	-	-	±	±	±	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	
	脂肪化	-	-	+	-	±	-	+	+	±	-	-	-	-	+	-	±	-	±	-	-	-	-	+	-	-	±	-	-	-	+
脾	肝線維化	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-	±	+	-	-	±	±	±	-	-	-	-	+	±	
	結核結節	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	±	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	
	髓質増生	±	-	**	-	**	**	**	+	±	+	+	**	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	±	+	-	-	±	+	
	髓質内滲出	-	+	**	+	**	**	**	+	+	+	±	-	**	±	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	+	-	-	+	+
	塩基性細胞	+	-	**	+	**	**	**	+	+	+	+	**	+	±	+	+	±	+	±	+	±	±	±	+	-	-	-	+	+	
肺	淋巴濾胞滲出	+	±	**	+	**	**	**	-	±	-	-	**	-	-	+	-	±	+	±	-	+	±	±	-	-	-	-	-	-	
	胚中心	-	-	**	-	**	**	**	-	-	+	+	**	-	+	-	-	+	-	+	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	
	濾胞周囲滲出	±	+	**	+	**	**	**	-	+	+	-	**	+	+	+	±	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	
結核結節	細胞増生	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	血管支周	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	±	+	-	+	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	+	-	-	-	
	気管様組織	±	-	-	+	-	-	-	-	+	+	±	-	±	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	

* 肝線維化高度で観察ができない, ** 結核性病変が臓器全部を占めるため、各項目にわたる所見がえられぬ

表5 臓器の定量培養成績

対 照 群			脱 感 作 群		
モル 番号	脾	肺	モル 番号	脾	肺
1	274~∞	108~∞	7	1	1
2	249~∞	C	8	4	0
4	∞	143~∞	9	59	0
5	157	∞	10	0.6	0
6	∞	222	11	2	0
25	150	284	12	252~∞	17
26	∞	195	13	22	0
27	∞	74	14	25	0
28	7	16	15	217	0
29	0	0.2	16		0
30	∞	242	17	49	0
			18	36	21
			20	5	0
			24	0	0
			22	195	262
			19	0	0
			21	0	0
			23	0	0

6) 病理組織学的所見

表4に示すように、脱感作群は対照群に比して結核結節の数が遙かに少なく、かつ大きさも小さかった。従つて病変の融合や乾酪化も少なかった。対照群の肝臓では結核病変によつて2次的に生じたと思われる肝腺維症のかなり高度のものが見られた。なおそのほか、脾臓における滲胞周囲の滲出像が強いことが注目された。組織学的に質的の差異は結核病変ならびに表に示した各項について両群の間に認められなかつた。切片内の結核菌は対照群の数例の脾臓に見られた融合した大きな結核病巣内に証明され、脱感作群では1例の強い滲出性変化を起していた肺臓内に認められただけであつた。

総括および考案

「ツ」陰性のモルモット30匹を使用し、対照群12匹、脱感作群18匹に分けて実験を行つた。感染2週後から脱感作を開始し、脱感作注射には旧「ツ」の生理食塩水稀釈液を用い、10倍液 0.1cc から2倍液 0.25cc に至るまで、濃度および量を増加しつつ感染後16週まで連日皮下注射を続けその間、対照群は放置して両群を比較観察した。脱感作動物は注射開始直後一時衰弱が著しかつたが注射に馴れるに従つて徐々に回復し、感染後12週では対照群と差異を認めなくなつた。皮膚における「ツ」反応は、感染後6週から対照群との間に差を生じ、15週で脱感作群は1例の陽性例も認めなくなつた。脱感作を中止して後の5匹の動物については、再び徐々に「ツ」反応が現われ、脱感作中止後6週で再びすべて陽性となつ

た。剖検所見では、肉眼的所見も組織学的所見も脱感作群の方が対照群よりも病変が軽度であることが認められ、同時に行つた結核菌の培養成績も同様の傾向が認められた。実験中に対照群では4匹、脱感作群では2匹の動物が死亡したが、対照群ではいずれも高度の病変が認められ、比較的早期(感染後14~16週)に死亡したのに対し、脱感作群の死亡動物は比較的遅く、(感染後17週および25週)しかも脱感作群の2例のうち1例にやや高度の病変を認めただけであつた。以上の実験から、結核動物を脱感作することによつて結核病変が軽快し、個体内の生菌数も減少することが証明された。多くの先人の業績もこの結果と同じ傾向を示したものが多く、Richは結核¹⁹⁾~²⁰⁾その他²¹⁾~²⁴⁾の脱感作実験において、アレルギーを失つた動物にも免疫が存在することからアレルギーと免疫とは全く別個のものであると二元説を強調した一方脱感作という現象の解釈については最近大原¹⁵⁾~¹⁶⁾は、前述の如くアレルギーを不完全な免疫の状態であるとし、ノルメルギーの状態からアレルギーの段階を経て免疫の状態に進むと論じ、結核動物を死菌および「ツ」で脱感作することにより血中抗体価は上昇して最高値を示し、皮膚反応は抗体価が比較的低い間はほぼ平行して強くなるが、抗体価が非常に高くなると再び減弱→消失し、また動物の病変は脱感作によつて軽減することから超感作の状態と解釈して二元説に抗している。その他Clawson²⁵⁾、磯¹⁰⁾、安在¹¹⁾、久保²⁵⁾、森川¹²⁾、志田²⁷⁾本多³²⁾、小野江³³⁾も脱感作動物に抗体価の上昇を認め、Boyden²⁸⁾はBCG感作モルモットに「ツ」を少量注射すると短時日に凝集抗体が血中に出現すると報じている。Clawson²⁹⁾は家兎において、感染防禦力と補体結合抗体価と平行すると言ひ、Baker³⁰⁾も同様に家兎の実験で結核に対する抵抗力と抗体価が平行すると述べている。これらからも脱感作することにより個体の免疫が高まることは一応考えられることであろうが、ときに脱感作が生体に不利に影響すると報告する者があり、久保²⁶⁾の実験中死菌または「ツ」の反覆注射で比較的大量を用いた場合かえつて病変を増悪させ動物を早期に死亡させた例が認められ、貴島¹⁵⁾、Willis³¹⁾の実験でも脱感作群に死亡例が多いと報じている。

著者の実験でも1~2例脱感作動物で病変の明らかに進展した例があり、動物の個体差以外に、脱感作を開始した直後は動物が非常に衰弱したのを認めたが、この際あまりに衰弱が激しいときは、個体の結核菌に対する抵抗がえられる前に大量の菌の増殖が起つて病変が増強されるものと思う。この不安定な時期を経過すれば動物は急激に免疫を獲得して病巣は治癒傾向を示すのではないであろうか。脱感作が何故に生体内結核菌の増殖に不利に作用するかの機序について今後研究したいと思つている。

結 論

- 1) 結核モルモットを旧「ツ」で脱感作し、皮膚における「ツ」反応は減弱または消失するのを認めた。
- 2) 脱感作注射を中止すると再び「ツ」反応は増強した。
- 3) 「ツ」脱感作は結核動物の病変を軽快させ、動物体内の生菌数を減少させた。

稿を閉じるにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った柳沢部長および病理組織の検索に御援助、御指導を賜った江頭病理部長に対し、心からの感謝を捧げます。

なお本論文の要旨は第3回日本アレルギー学会において発表した。

文 献

- 1) E. Burnet : Compt. rend. Soc. Biol., 65, 307, 1908.
- 2) C. Duprez : *ibid.* 117, 834, 1934.
- 3) A. Branch et al. : Am. Rev. Tuberc., 35, 247, 1937.
- 4) C.L. Derick et al. : *ibid.*, 32, 218, 1935.
- 5) 貴島定和 : 結核, 8, 932, 昭5.
- 6) 貴島定和 : 結核, 8, 1399, 昭5.
- 7) 貴島定和 : 結核, 8, 1411, 昭5.
- 8) 貴島定和 : 結核, 8, 1450, 昭5.
- 9) 貴島定和 : 結核, 8, 1459, 昭5.
- 10) 磯俊六 : 東京医学会雑誌, 55, 10, 1941.
- 11) 安在真吉 : 札幌医学雑誌, 3, 41, 昭27.
- 12) 森川和雄 : 札幌医科大学紀要, 2, 227, 昭27.
- 13) 大原達 他 : 細菌学雑誌, 6, 176, 1951.
- 14) 大原達 他 : 東京医事新誌, 68, 5, 1951.
- 15) 大原達 他 : 結核, 26, 502, 1951.
- 16) 大原達 他 : アレルギー, 1, 29, 1952.
- 17) 大原達 : Jap. J. of Tuberc., 2, 116, 1954.
- 18) 大原達 : アレルギー, 4, 1, 1955.
- 19) A.R. Rich : Arch. Intern. Med., 43, 691, 1929.
- 20) A.R. Rich : Bull. Johns Hopk. Hosp., 44, 274, 1929.
- 21) A.R. Rich et al. : *ibid.*, 53, 172, 1933.
- 22) A.R. Rich et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 27, 695, 1930.
- 23) A.R. Rich : Bull. Johns Hopk. Hosp., 52, 203, 1933.
- 24) A.R. Rich : *ibid.*, 53, 172, 1933.
- 25) B.J. Clawson et al. : J. Inf. Dis., 56, 297, 1935.
- 26) 久保久俊 : 結核の新しい展開, 昭23.
- 27) 志田律三 : 北海道医学雑誌, 24, 1, 1949.
- 28) S.V. Boyden et al. : J. Immunol., 65, 577, 1952.
- 29) B.J. Clawson : J. Bact., 29, 32, 1935.
- 30) A.B. Baker : Am. Rev. Tuberc., 31, 54, 1935.
- 31) H.S. Willis et al. : *ibid.*, 38, 10, 1938.
- 32) 本多敬 他 : 日本病理学会誌, 38, 223, 1949.
- 33) 小野江為則 他 : 日本病理学会誌, 37, 107, 1948.
- 34) A. Manaud : Compt. rend. Soc. Biol., 66, 502, 1909.
- 35) J. Weinzil et al. : Am. Rev. Tuberc., 23, 393, 1931.
- 36) A. Boquet : Dr. Soc. Biol., 112, 1168, 1933.
- 37) H. Rothschild et al. : Bull. Johns Hopk. Hosp., 54, 232, 1934.
- 38) J. Siegl : Beitr. Klin. Tuberk., 84, 311, 1934.
- 39) M.W. Higginbotham : Am. J. Hyg., 26, 197, 1937.
- 40) 新保幸太郎 : 結核, 22, 28, 昭22.
- 41) 新保幸太郎 : 結核, 22, 13, 昭22.
- 42) 藤本初徳 : 日本医学及健康保健, 3353, 1723, 昭18.