

原 著

Rifampicin (RFP) の免疫抑制作用について

長 井 苑 子

京都府立医科大学学生

泉 孝 英

京都大学結核胸部疾患研究所内科第2

受付 昭和49年8月26日

IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECTS OF RIFAMPICIN (RFP)

Sonoko NAGAI* and Takateru IZUMI

(Received for publication August 26, 1974)

Rifampicin (RFP) is one of the active antibiotics for the treatment of pulmonary tuberculosis, and at the same time, very interesting agent for biochemical research including RNA synthesis, immunosuppressive effect, antitumor effect and anti-allergic effect, and etc.

Although some data show that RFP has immunosuppressive effect on humoral and cellular immune reactions in vivo and in vitro, the mechanism of this action of RFP, especially problems about target cell of RFP, has remained obscure.

It is most important to study whether the immunosuppressive effect of RFP is advantageous or not in the treatment of patients and how therapeutic doses of RFP effect on immunological status in patients.

From the above stand points, tuberculin hypersensitivity, lymphocyte counts, T lymphocyte counts and serum γ -globulin were examined on 20 patients treated with therapeutic dose of RFP and the results were compared with the controls treated with other antituberculous drugs.

The results show that: (1) Significant decrease of tuberculin hypersensitivity and T lymphocyte counts were observed at 2 and 4 weeks after administration of RFP in the most of cases but this decrease was recovered after 8 weeks. (2) Lymphocyte counts and serum γ -globulin were not affected.

From the above results, it is suggested that T-lymphocyte may be one of the target cell of RFP but the interference of RFP on immunological status of patients was transient and reversible.

1. はじめに

抗結核剤は、慢性疾患を対象とする薬剤である以上、長期間の投与を行うことが前提となる。したがって副作用の面に関しても、長期間投与という条件から常に検討

が加えられねばならない薬剤である。

RFPはDubos液体培地では0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という、INHに次ぎSM以上の抗結核菌作用を有し、他剤との交叉耐性もない優れた抗結核剤¹⁾として広く用いられつつあるが、最近に至つて、発熱、血小板減少症など、アレルギー

* From the Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

Table 1. Immunosuppressive Effects of Rifampicin and Rifampicin Derivatives

Reference (No.)	Animals or cell lines	Dose or concentration	Results
Subak-Sharpe et al. ⁴⁴⁾ 1969	BHK-21C-13	RFP 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ \uparrow	Cell toxicity (+)
Paunescu, E. ⁴⁵⁾ 1970	Rabbit, Guinea pig	RFP 20~40 mg/kg/day	Antibody synthesis of BSA immunized animals } in vitro \downarrow Delayed hypersensitivity of BSA immunized animals } in vivo \downarrow
Nilson, B. S. ²⁷⁾ 1971	Human lymphocyte	RFP 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ \uparrow	PHA- or PPD-induced transformation of lymphocytes \downarrow
Marija, M. ⁴⁵⁾ 1971	Human	RFP 900mg/day \times 3 days	Allergic symptom (High temperature, thrombosis etc.) \downarrow
Dajani et al. ⁴⁶⁾ 1972	Human lymphocyte	RFP { 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	PHA-induced transformation (in vitro) \downarrow PHA-induced transformation (in vitro) \uparrow
Grassi, G. et al. ²³⁾ 1972	Human lymphocyte	RFP 25~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$	PHA-induced transformation (in vitro) \downarrow
Smith, R. G. et al. ²⁶⁾ 1972	Guinea pig, Rat	RFP 10~50 mg/kg/day	Tuberculin reaction (+FCA) \downarrow
Heller, et al. ⁴⁷⁾ 1972	Human lymphocyte	RFP 25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	PHA-induced transformation (in vitro) -
Serrrou, B. et al. ²⁶⁾ 1972	Rabbit	RFP 20 mg/kg/day	PHA-induced transformation (in vitro) \downarrow
Pogo, B. ³⁹⁾ 1972	Human lymphocyte	RFP 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	PHA-induced transformation (in vitro) \downarrow PHA-induced transformation \downarrow Staphylococcal filtrate-induced transformation (in vitro) \downarrow Specific (SRBC, BSA, BG-G) transformation (in vitro) \downarrow
Saito, K. et al. ³⁸⁾ 1972	Mice	RFP 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	Skin allograft survival time \uparrow
Graber, C. D. et al. ⁴⁴⁾ 1973	Human	RFP 600 mg/day	PHA-induced transformation (in vitro) \downarrow RNA synthesis \downarrow Protein synthesis - DNA-dep-RNA polymerase activity \downarrow
Floersheim, G. L. et al. ²³⁾ 1973	Mice, Guinea pigs	RFP 30~100 mg/kg/day	Immunogenic RNA synthesis \downarrow Antibody response to KHL-haemocyanin \downarrow Secondary response to salmonella typhi vaccine \downarrow \sim \pm
Rook, G. A. W. et al. ²¹⁾ 1973	Mice	RFP 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ \uparrow 40 mg/kg/day	Skin allograft survival time \uparrow Delayed type reaction after BCG immunization \downarrow PHA-induced transformation (in vitro) - Leucocyte migration in the presence of antigen (in vitro) \downarrow Contact sensitivity to picryl chloride \downarrow

Algeorge, G. et al. ³⁴⁾	1973	Guinea pig	50 mg/kg/day	Antibody response to pneumococcal polysaccharide - Antibody response to SRBC ↑
Bassi, V. et al. ³⁹⁾	1973	Rabbit	RFP 40 mg/kg × 30 days RFP 40 mg/kg/day	Tuberculin reaction ↓ { Antibody response in BSA-immunized rabbit - Antibody response in salmonella typhi immunized rabbit - Antibody response in SRBC immunized mice { 7S-γ-globulin ↓ ↓ (PFC) ↓ ↓ Phagocytic activity of peritoneal exudate macrophage ↓ RNA synthesis ↓
Tsai, M. et al. ³⁷⁾	1973	Human leukaemic lymphocyte	RFP 100~150mg/kg/day RFP 100 mg/kg ↑ (i. p.) RFP-der. 100, 200 μg/ml	Antibody response to SRBC (primary, secondary) { RFP ↓ (RFP-der. ↓ ↓ Cytotoxicity to unimmunized spleen cell { RFP ↓ (RFP-der. ↓ ↓ Blocking of T and B cell (PFC) + Erythropoiesis (Fe ⁵⁹ -uptake) ↓ DNA synthesis in cultured cell { non-transformed cell ↓ (virus-transformed cell ↓ ↓
Doria, G. et al. ⁴¹⁾	1973	Mice	RFP, RFP-der. 12 μg/ml	Antibody response to T2-phage ↑ (IgG synthesis ↑) Antibody response to φX 174 ↑ (IgG synthesis ↓) Skin test with DNCB -
Medoff, G. et al. ⁴⁰⁾	1974	Mice (BALB/3T3-cell)	RFP, RFP-der. 5~25 μg/ml	Haemagglutination titre ↓ Plaque forming cell (PFC)/spleen ↓ Cytotoxicity ↓
Litwin, A. et al. ²⁰⁾	1974	Human	RFP 600 mg/day × 2 wks	Number of lymphocytes and γ-globulin ↓ Tuberculin reactivity to guinea pigs immunized with BCG ↓ β-galactosidase activity of peritoneal exudate macrophage ↓ Rosette formation of T-lymphocytes ↓ Rosette formation of B-lymphocytes -
Nerai, et al. ⁴⁸⁾	1974	Mice	RFP 25 mg/kg ↑	
Sima, K. et al. ²⁶⁾	1974	Tuberculosis patients Guinea pig	RFP therapeutic dose RFP (i. m.) 7 days	
Gupta, S. et al. ²⁸⁾	1974	Human	RFP 600 mg/day	

性であることを推定させる副作用が報告されるようになってきた^{2)~10)}。

RFP のこの種の副作用に関して最も興味ある所見は、アレルギー性の副作用が連続投与症例では認められず、間欠投与の症例にのみ出現している事実である。間欠投与症例では、抗 RFP 抗体が出現するとの報告も行われている^{11)~13)}。

間欠投与時のみ抗 RFP 抗体が出現し、アレルギー性の副作用を呈することの説明としては、次の2つの可能性が考えられる⁴³⁾。

(1) 連続投与の場合、頻回に投与された抗原による脱感作が行われ、抗体が証明されないとの説明がある。しかし、この脱感作自体による抗原抗体複合物の形成による副作用の発現が予想され、無症状ということでは、説明しがたい。

(2) RFP に免疫抑制効果があり、連続投与の際は、このために抗 RFP 抗体が産生されないとする説明である。

後者の考え方を支持する事実として、*in vivo*あるいは *in vitro* での RFP の免疫抑制作用に関する多数の報告が行われており、また RFP 投与症例の尿中に、免疫グロブリンの L chain が検出されるという免疫機構の異常を示す報告も行われている¹⁴⁾。

RFP の免疫抑制作用は、前述のような副作用出現の抑制といった意味では、ヒトにとつて好ましい効果といえようが、一方、結核症の治癒機転に免疫反応が大きく関与していることを考えると、抗菌作用は発揮されても病理組織学的治癒が抑制される可能性は否定できない。更に免疫抑制剤には、宿主の免疫監視機構を抑制して、間接的には発癌を促進する可能性も含まれている¹⁵⁾。

本稿では RFP の免疫抑制作用に関する諸報告を概説するとともに、RFP 投与症例の免疫学的動態について若干の検討を加えた自験成績¹⁶⁾を併せて報告することとしたい。

2. RFP の免疫抑制作用に関する諸報告 (Table 1)

RFP の副作用としての免疫抑制効果を考えるとき、実験レベルで使用された投与量とヒト投与量との関連を常に意識して論ずる必要があると考えられる。

ヒトにおける通常投与量 (連続投与 450~600mg/day, 間欠投与 600~1,200 mg/day) において、血清中濃度は 1~10 $\mu\text{g/ml}$ となり、この数値は *in vitro* 実験において用いる RFP の濃度の基準とみなされよう。In vivo の動物実験における投与量は LD₅₀ を参考にすると、ヒトの治療量に相当するのは、およそ 20 mg/kg/day であると考えられる¹⁷⁾。

RFP の免疫抑制作用に関する諸報告の結果はさまざま、抑制効果に否定的な見解を示す報告もあるが、動

物の種差、使用抗原の種類に左右される点のあることが考慮される。さらに免疫抑制効果、特に *in vitro* における実験では、RFP の derivative (たとえば側鎖に、非極性基を導入した、N-demethyl RFP など) においては、RFP に比較すると、より著明な抑制効果を示すという所見が得られている²⁰⁾²⁷⁾³⁸⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾。

(1) 抗体産生に及ぼす影響

Paunescu の報告¹⁸⁾では、BSA (牛血清アルブミン) を FCA (Freund's Complete Adjuvant) に混じて、ウサギまたはモルモットの皮下あるいは皮内投与した感作実験において、RFP を 2 日前に 20~40mg/kg 経口投与しておく、RFP の投与量に比例して、抗体産生が抑制された。In vitro でも RFP の高濃度 (10~50 $\mu\text{g/ml}$) では、リンパ節細胞の抗体産生は著明に抑制され、1 $\mu\text{g/ml}$ の低濃度でも抗体産生の遅延が認められた。しかし Bassi¹⁹⁾らのウサギ、マウスを用いた実験では、RFP による抗 BSA 抗体産生抑制は、BSA 感作 3 日以内に、RFP が少なくとも 100 mg/kg の大量が腹腔内に投与されることが必要であつた。この所見は、同じ BSA 抗原を用いながら、Paunescu の報告とはかなり異なっている。

Graber らの報告¹⁴⁾では、RFP 600 mg 連続投与された結核患者の KHL-ヘモシアニンに対する抗体産生が著明に抑制されたが、Litwin²⁰⁾らの T2-phage, $\phi\text{X-174-phage}$ に対する抗体産生を検討した成績では、IgG 抗体産生のみが軽度に抑制されただけで、血清抗体価としては、有意の抑制効果を認めることはできなかつたと報告している。

一方、抗体産生抑制効果に否定的な報告として、Rook²¹⁾はマウスを用いた実験で、RFP の大量投与 (50 mg/day) にもかかわらず、肺炎双球菌多糖体に対する抗体産生は抑制されず、SRBC (羊赤血球) に対する抗体産生は、逆に亢進したことを報告している。

(2) 細胞性免疫反応に及ぼす影響

ツベルクリン反応および他の遅延型反応は RFP の投与量の多少に関係なく、実験動物では抑制されたという報告が多いが^{18)21)~25)}、ヒトの場合、Litwin²⁰⁾は PPD-S, Histoplasmin に対する遅延型反応の抑制は認められず、また DNCB 感作テストにおいても、抑制は認められなかつたと報告している。

皮膚移植片拒絶反応に関して、Serrou²⁶⁾らのウサギを用いた実験では、20 mg/kg の投与で拒絶反応の抑制を認めているが、マウスを用いた Floersheim²³⁾の実験では、LD₅₀ に近い量 (100 mg/kg) の RFP を投与した場合のみ抑制が認められたと記載している。

(3) RFP の target cell

Paunescu¹⁸⁾の報告で、RFP が T-dependent antigen (BSA) に対する抗体産生の初期段階を完全に抑制する

という事実は、RFPがT-cell機能を抑制している可能性を示唆している。ヒトリンパ球の培養実験において、Tリンパ球に特異的な反応であると考えられるPHA-transformationを、低濃度(1 μg/ml)のRFPが著明に抑制するという報告²⁷⁾もある。

In vitroでRFPはヒトのTリンパ球のRosette形成は抑制するが、Bリンパ球の場合には抑制効果は認められないとの報告²⁸⁾等も、RFPのtarget cellがT cellである見解を支持する所見であろう。

ただし上述の所見には否定的な報告もある。RFPによるPHA反応の抑制にしても、Grassiら²²⁾は抑制にはかなりの高濃度(200 μg/ml)を必要とすると述べており、Smith²⁹⁾、Rookら²¹⁾の実験では、100 μg/mlでは抑制されていない。

一方、Rookら²¹⁾はRFPのtarget cellに関する一連の実験を行い、macrophageがtarget cellであろうとの結論を得ている。Rookらは、マウスを用いて、(1)SRBC、肺炎双球菌多糖体に対する抗体産生、(2)リンパ球のPHA反応性、(3)Leucocyte migration test、(4)Picryl chloride塗布による接触性過敏症の惹起などに対するRFPの効果を検討し、RFPが抑制効果を示したのはLeucocyte migration testのみであった。そしてRFPがBSAに対する抗体産生は抑制するが、SRBCに対する抗体産生は、逆に刺激する事由は、macrophageによる抗原処理のレベルでの問題であると考えている。すなわちBSAはmacrophageに取り込まれると、その免疫原性は高まる³⁰⁾が、SRBCやKHL-へ

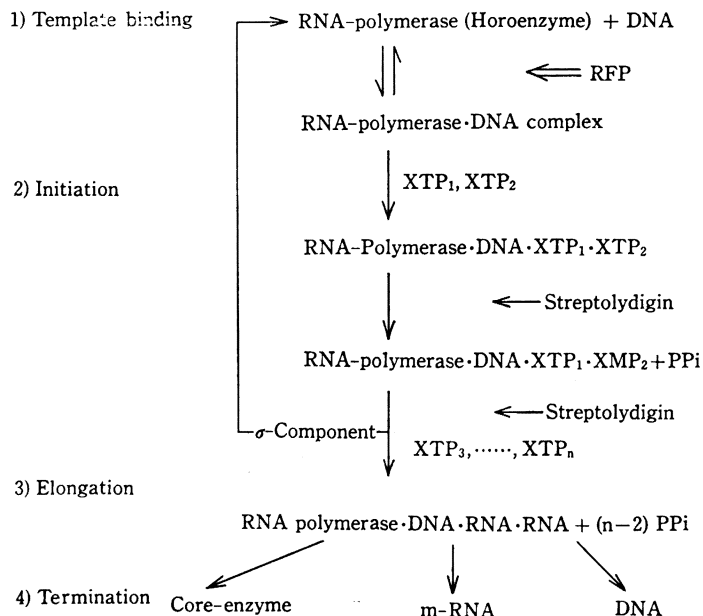
モシアニンは逆に低下する³¹⁾³²⁾。RFPはmacrophageに作用して、その機能を抑制する結果として、macrophageによるBSAの抗原性の亢進が低下するので、抗BSA抗体の産生は低下する。逆にSRBC、KHL-へモシアニンはmacrophageの機能がRFPによつて障害されているためmacrophageによる抗原性の低下の影響から免れ、むしろ抗体産生は高まるのではないかと説明している。Macrophageに関連して、Bassiらの報告¹⁹⁾では、SRBC感作3日以内にRFPを投与すると腹腔macrophageのphagocytic activityが抑制される、との所見が得られている。

(4) 蛋白合成系への作用機序 (Fig.1)

蛋白合成の1段階であるRNA合成反応は、1) 酵素と鋳型DNAとの結合、2) 開始反応(nucleotide 2コの結合、3) 伸長反応(RNAのnucleotide chainの伸長)、4) RNA-chain伸長の停止、の4つの素反応に分けられる。

RFPは低濃度で主として菌のDNA-dependent-RNA-polymerase酵素に作用し、これと結合することにより、この酵素とDNA鋳型とのcomplex形成を阻害することにより、RNA合成の開始反応を特異的に抑制することが、分子遺伝学的研究から明らかにされている^{33)~36)}。さらにRFPよりもin vitroで、より強い免疫抑制効果の認められるRFP-derivativeには、細菌類の他に組織培養細胞のDNA-polymeraseやvirusのreverse transcriptase(RNA-dependent-DNA-polymerase)に対する阻害作用のあること³⁶⁾、N-demethyl-RFPはヒ

Fig.1. Effect of RFP on RNA Synthesis⁴²⁾



ト白血球細胞の RNA-dependent-DNA-polymerase に対する阻害効果²⁹⁾のあること等が知られている。

さらにヒト白血球細胞の RNA-polymerase への RFP の作用を検討した Tsai ら³⁷⁾の報告では、DNA への酵素の結合を阻害する他に、RFP-derivative には RNA-chain の伸長を阻害して、結果的には、RNA 分子の大きさを減少させる作用のあることを記載している。Saito ら³⁸⁾は *Salmonella flagella* 感作マウスから調製した immunogenic RNA 合成が、RFP で抑制されることを報告している。

蛋白合成の第2段階である Translation (polysome 上で *m*-RNA から polypeptide の合成)において、Pogo³⁹⁾は PHA 処理ヒトリンパ球の ³H-Leucine の取り込みが、RFP (100 μg/ml) 3時間以上の処理で抑制されることから、RFP はこの段階にも抑制的に作用することを見出している。

この Translation における RFP の抑制効果は RFP 投与結核患者の早朝尿に、L-chain が検出されることから推定される¹⁴⁾。

この機序として、RFP は抗体蛋白合成系において、polysome 上で合成された H-chain と L-chain の結合を阻害するか、H-chain 合成に際して、H-chain の L-chain 結合部を modify するのではないかと、Graber ら¹⁴⁾は考察している。

このように、RFP および RFP-derivative の蛋白合成系への作用に関するいくつかの報告があるが、これらの分子レベルにおける知見が、in vivo の免疫抑制効果

と、いかに関連しているかについては、その詳細な検討は今後に残された課題であろう。

3. RFP 投与症例における免疫学的動態

RFP 投与臨床例における免疫抑制効果の有無を判定する目的で、RFP 投与症例および、対照として、他剤投与症例についての免疫学的動態の検索を行った。

(1) 検索方法

RFP 投与例と他剤投与例についてできる限り、性、年齢をマッチさせて検索対象症例を選定した。RFP 投与群 20 例 (RFP 単独 15; RFP+INH 5, 男 12, 女 8, 年齢 38 ± 12 歳), 他剤投与群 20 例 (SM+PAS+INH 7, KM+EB+Th 3, EB+INH 4, INH 単独 6, 男 14, 女 6, 年齢 33 ± 8 歳) の症例は、すべて結核菌塗抹あるいは培養陽性の結核患者であった。

(2) 検索項目

薬剤投与前、投与後 2, 4, 8, 12 週目に下記の項目について測定を行った。

- 1) ツベルクリン反応: PPD 0.01 μg (日本 BCG 製) による皮内反応を行った。
- 2) リンパ球数: 白血球数および白血球分画を算定し、リンパ球数を算定した。
- 3) Tリンパ球数: ヘパリン加末梢血より Ficoll-Conray を用いた比重遠沈法により、リンパ球を分離し、羊赤血球浮遊液と混和、incubate することなく直ちに 1,500 回転 10 分遠沈 4°C 30 分放置後、Rosette forming cell 数を算定する方法を用いた。

Table 2. Effect of Rifampicin on Immunological Status of Patients with Tuberculosis

Test	Group	Weeks after starting treatment				Total
		2	4	8	12	
Tuberculin hypersensitivity	RFP	11/20	9/20	4/20	3/20	14/20
	Control	1/20	3/20	2/20	3/20	6/20
	Statistical significance	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05	NS	NS	<i>p</i> <0.05
Lymphocyte counts	RFP	3/20	3/20	3/20	2/20	3/20
	Control	1/20	3/20	3/20	2/20	3/20
	Statistical significance	NS	NS	NS	NS	NS
T-lymphocyte counts	RFP	12/20	12/20	7/20	6/20	13/20
	Control	2/20	4/20	4/20	3/20	6/20
	Statistical significance	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05	NS	NS	<i>p</i> <0.05
Serum γ-globulin	RFP	0/20	4/20	2/20	2/20	4/20
	Control	0/20	2/20	0/20	0/20	2/20
	Statistical significance	NS	NS	NS	NS	NS

No. showed decrease/No. tested.
NS: Statistically not significant.

4) 血清 γ -グロブリン量: 血清総蛋白量は屈折計法により測定, γ -グロブリン量はセルロース・アセテート膜電気泳動法による分画法により算定した。

投与前に比較して, ツベルクリン反応の反応径, およびリンパ球数, Tリンパ球数, 血清 γ -グロブリン量のおおのの数値が投与後25%以上の減少を示した場合に, 有意な減少所見として処理した。

(3) 検討成績 (Table 2)

1) ツベルクリン反応

RFP 投与群では, 20例中14例において, 投与後いずれかの時期にツベルクリン反応の減弱が認められ, 他剤投与群の20例中6例に比較して明らかに有意の所見であった。

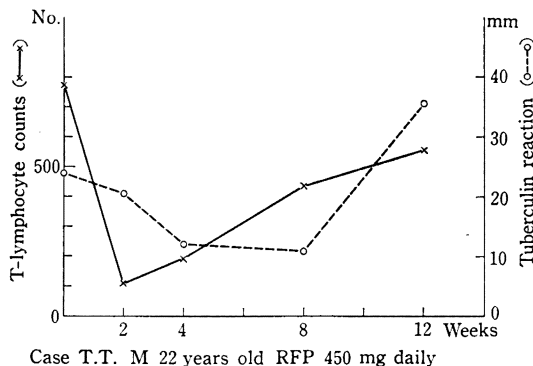
RFP によるツベルクリン反応の抑制は, 投与2, 4週目に最も著明であり, 後には抑制効果は失われるという結果が得られた。

2) リンパ球数, Tリンパ球数

リンパ球数に関しては, 減少所見は得られなかったが, Tリンパ球数に関しては, ツベルクリン反応における場合と同様, 投与開始後2, 4週目には著明な減少を示し, 8, 12週目には回復する傾向が認められた。

ツベルクリン反応の減弱とTリンパ球数の減少は, 多くの減少例において相関関係が示された。Fig. 2はツベルクリン反応の変動に一致してTリンパ球数の変動が認められた1例である。

Fig. 2. Effect of RFP on T-lymphocyte Count and Tuberculin Reaction



3) 血清 γ -グロブリン量

若干の症例において, 血清 γ -グロブリン量の減少が認められたが, 他剤投与群との間に有意の所見は得られなかった。

4) 考案

自験症例における検索成績では, RFP がヒトのTリンパ球系細胞に作用することは, まず明らかである。

Rosette forming cell の減少の機序としては, T-cell

自体の減少, T-cell の羊赤血球に対する Receptor 部位の RFP による masking の可能性が考えられる。

この RFP による T-cell 抑制は一時的なものであり, 12週目にはほとんど認められないように回復したが, この時期は薬剤による結核病巣の変化が, 間接的に患者の免疫学的動態に影響することも関係してくると考えられ, この問題は今後の検討課題である。

4. まとめ

RFP の副作用の1つとしての免疫抑制作用に関して, ヒトあるいは実験動物について in vivo, in vitro の成績が報告されているが, 免疫抑制効果を発現する RFP の投与量, あるいは濃度に関して, また RFP の target cell が T-cell であるか, macrophage であるかについて, 一定の見解を得るには至っていない。

自験 RFP 投与20例について, 他剤投与症例と比較して, ツベルクリン反応および非特異的免疫動態であるリンパ球数, Tリンパ球数, 血清 γ -グロブリンについて検討した成績では, Tリンパ球数の抑制効果のあることが示された。しかし, このTリンパ球抑制作用は, RFP 投与後1カ月くらいにおいてのみ観察され, 2, 3カ月目には認められなかった。したがって現在の段階では, RFP の使用を懸念すべきような副作用とは考え難いと思われる。しかしながら RFP に免疫抑制効果の認められることはほぼ明らかであり, 長期間にわたって投与される薬剤である以上, 発癌などの関連性を含めて, RFP の免疫抑制効果に関しては, 更に広範に検討されるべきであると考えられる。

文 献

- 1) Wehrli, W. et al.: Bacter. Rev., 35 : 290, 1971.
- 2) Poole, G. et al.: Brit. Med. J., 7 : 343, 1971.
- 3) Rewman, et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 103 : 461, 1971.
- 4) Aquinas, M.: Brit. Med. J., 1 : 765, 1972.
- 5) Girling, et al.: Brit. Med. J., 4 : 231, 1972.
- 6) Zierski, M.: Brit. Med. J., 1 : 183, 1972.
- 7) Riska, N.: Scand. J. Resp. Dis., 53 : 87, 1972.
- 8) Radner, D.B.: Chest, 64 : 213, 1973.
- 9) Mattson, K.: Scand. J. Resp. Dis., (Suppl. 82) : 1, 1973.
- 10) Stradling, P.: Scand. J. Resp. Dis., (Suppl. 84) : 129, 1973.
- 11) Worlledge, S.: Scand. J. Resp. Dis., (Suppl. 84) : 60, 1973.
- 12) Virgillo, R.: Scand. J. Resp. Dis., (Suppl. 84) : 83, 1973.
- 13) Algeorge, G.: Scand. J. Resp. Dis., (Suppl. 84) : 98, 1973.
- 14) Graber, C.D. et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 107 : 713, 1973.
- 15) 泉孝英: 京大胸部研紀要, 7 : 58, 1973.

- 16) 泉孝英: 第49回日本結核病学会総会 (東京), 1974.
- 17) 第一製薬: リファジン—基礎, 1, 1971.
- 18) Paunescu, E.: *Nature*, 228 : 1188, 1970.
- 19) Bassi, V. et al.: *Scand. J. Resp. Dis.*, (Suppl. 84) : 20, 1973.
- 20) Litwin, A. et al.: *Chest*, 65 : 548, 1974.
- 21) Rook, G. A. W.: *Tubercle*, 54 : 291, 1973.
- 22) Grassi, G. et al.: *J. Infec. Dis.*, 126 : 542, 1972.
- 23) Fløersheim, G. L.: *Experientia*, 29 : 1545, 1973.
- 24) Algeorge, G. et al.: *Z. Immunforsch. exp. Ther.*, 144 : 459, 1973.
- 25) 志摩清他: *結核*, 49 : 44, 1974.
- 26) Serrou, B. et al.: *Transplantation*, 14 : 654, 1972.
- 27) Nilson, B. S.: *Lancet*, ii : 374, 1971.
- 28) Gupta, S. et al.: *J. All. Clin. Immunol.*, 53 : 77, 1974.
- 29) Smith, R. G. et al.: *Nature (New Biology)*, 236 : 166, 1972.
- 30) Mitchison, N. A.: *Immunol.*, 16 : 1, 1969.
- 31) Unanue, E. R.: *J. Immunol.*, 102 : 893, 1967.
- 32) Perkins, E. H. et al.: *J. Immunol.*, 94 : 765, 1965.
- 33) Hinkle, D. C. et al.: *J. Mol. Biol.*, 70 : 209, 1970.
- 34) Iwakura, Y. et al.: *Molec. gen. Genet.*, 121 : 181, 1973.
- 35) Umezawa, H. et al.: *J. Antibiotics*, 21 : 234, 1968.
- 36) Gurgo, C. et al.: *Nature*, 229 : 111, 1971.
- 37) Tsai, M. et al.: *Pro. Nat. Acad. Sci.*, 70 : 2072, 1973.
- 38) Saito, K. et al.: *J. Antibiotics*, 25 : 477, 1972.
- 39) Pogo, B.: *J. Cell. Biol.*, 55 : 515, 1972.
- 40) Medoff, G. et al.: *Can. Res.*, 34 : 823, 1974.
- 41) Doria, G. et al.: *Scand. J. Resp. Dis.*, (Suppl. 84) : 23, 1973.
- 42) 岩倉洋一郎: *蛋白・核酸・酵素*, 19 : 481, 1974.
- 43) 泉孝英: *医学のあゆみ*, 79 : 526, 1971.
- 44) Subak-Sharpe, et al.: *Nature*, 222 : 341, 1969.
- 45) Marija, M.: *Lancet*, Oc. 23, 930, 1971.
- 46) Dajani, et al.: *Lancet*, Nov. 18, 1094, 1972.
- 47) Heller, et al.: *Israel. J. Med. Sci.*, 8 : 987, 1972.
- 48) 根来茂他: 第49回日本結核病学会総会 (東京), 1974.