# 原 著

# 肺結核患者における T, B cell subpopulation

# 志 摩 清·岳 中 耐 夫·安 藤 正 幸 徳 臣 晴比古

熊本大学医学部第1内科

受付 昭和51年6月3日

# STUDIES ON T, B CELL SUBPOPULATION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Kiyoshi SHIMA\*, Shinobu TAKENAKA, Masayuki ANDO and Haruhiko TOKUOMI

(Received for publication June 3, 1976)

Proportions and absolute numbers of T and B lymphocytes enumerated by spontaneous rosettening with sheep erythrocytes and the presence of surface immunoglobulin and complement receptors were determined among 63 patients with pulmonary tuberculosis. The results were as follows:

- 1. Both proportions and absolute numbers of T lymphocyte showed a decrease in the cases with C, B and F types of GAKKEN classification but that of B lymphocytes showed a increase in the cases with C and D types and a same levels in the cases with B and F types compared with control subjects except F type in which it showed a decrease.
- 2. Both proportions and absolute numbers of T and B lymphocytes showed a decrease in the cases with cavities compared without cavities.
- 3. Proportions of T lymphocytes showed a same levels in the cases in which tubercle bacilli were detected as compared to the cases without those.
- 4. Both proportions and absolute numbers of T, B lymphocytes shows a marked decrease in the cases with so-called "Schub".
- 5. Proportions and absolute numbers of both T and B lymphocytes showed a marked decrease in the cases with the negative record in tuberculin reaction as compared to the positive record.

## I. 緒 言

Burnet<sup>1)</sup> が提唱した "Immunological surveillance system" は結核感染に対する生体の防御機構においてもまた重要な役割を果たしていることは論を待たない。かかる監視機構の中心的役割をなすのがT細胞であるとされており、実験結核症における結核病巣の形成はT細胞とマクロファージの相互作用によることは想像に難くない。20~40

いわゆる感染症において、これに立ち向かう生体側の因子は単一ではない。しかしながら主たるものは Greaves5 も述べている T, B 細胞とマクロファージおよび多核球であろう。したがつてわれわれは感染した生体側の反応を知るには、これらすべての機能を観察すべきと考え検討を行なつている。今回は人の肺結核症における T, B 細胞の動態について検討を行なつたので報告する。

<sup>\*</sup> From the 1st Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Medical School, Kumamoto-shi, 860 Japan.

# Ⅱ. 方 法

1. 対象は当内科に入院した肺結核患者 63 例で男性 35 名,女性 28 名で年齢は 18 歳より 79 歳,平均 41.2歳である。病型では学研分類 B型28,C型13,D型4,E型2,F型15,Tの1 例であり,NTA 分類では Min. 28例,M.A. 15 例,F.A. 20 例となつている。排菌ではあり 19 例,なし30 例,空洞についてはあり 29 例,なし34 例の内訳となつている (表 1)。

なお Rifampicin 使用開始 3 ヵ月以内の症例は除外した。

#### 2. T,B cell subpopulation の測定

リンパ球の分離法: コンレイ400-フィコール法にて行なつた。すなわち50単位へパリン加静脈血 10 ml を肘静脈より採血し,コンレイ400フィコール溶液 3 ml を入れた試験管に静かに重層する。室温にて1,500回転30分間遠心し,リンパ球の液層を採取し,pH7.2,0.1 Mの燐酸緩衝液にて3回洗浄し使用した。リンパ球のトリパンブルー染色法による viability は99%以上であった。

B cell 測定法: pH7.2,  $0.1\,\mathrm{M}$  の燐酸緩衝液  $1.0\,\mathrm{m}l$  に  $5\times10^6\,\mathrm{m}l$  のリンパ球を浮遊させたものと補体結合ヒツジ赤血球 (EAC) と等量試験管内に混合し、時折振盪しつつ 37℃ 1時間培養する。ついで室温に1時間静置後軽く再浮遊させ、1滴を血球計算盤にとり顕微鏡

表1 症 例 構 成

1.	肺結核患者 63 例	
----	------------	--

性別: 男 35 名, 女 28 名

年齢: 18~79歳, 平均年齢 41.2歳

	[]41]	, 10	i Jax,	1 7-7-1-1	即 41. 乙 败	
2.	学研	分類	A型		0 例	
			$\mathbf{B}$		28	
			С		13	
			$\cdot$ <b>D</b>		4	
			E		2	
			F		15	
			(T)		1	
	NTA	分類	Min.		28例	
			M.A.		15	
			F.A.		20	
3.	排菌	あり	19例,	なし	30例	
4.	空 洞	あり	29例,	なし	34例	

下で観察し、T cell と同様 4 コ以上のヒツジ赤血球が付着しているものを B cell (EAC-ロゼット形成細胞) とし、T cell の場合と同様比率で表した(実数は No. of WBC×% of Lymphocyte of peripheral blood×% of T or B cells で算出した)。

## Ⅲ. 成 績

#### 1. 病型との関係

表 2に示すごとく、学研分類においては T 細胞のバーセントで対照  $61.3\pm2.3\%$  に比し、 B型は  $50.4\pm2.5\%$  と明らかに低値を示していた (p<0.01)。 F型、 C型はそれぞれ  $53.5\pm6.0$ , $56.8\pm2.9\%$  と低下の傾向を示し、D型では  $64.0\pm6.9\%$  と高値の傾向を示した。実数では B, C, F型 (p<0.05) とも 1,000 台の数を示し対照の 1,300に比し低く,D型では $1,515\pm556$  と高値の傾向を示した。 B細胞については D型は  $30.5\pm4.0\%$ で対照  $22.6\pm3.5\%$  より明らかに高い傾向を示し(p<0.05), C, B, F型はそれぞれ  $28.3\pm2.1$ ,  $22.1\pm1.7$ ,  $21.3\pm2.1\%$  を示した。 実数では F型 が  $375\pm78$  と低く, B, C, D

表 2 病型との関係(T, B cell subpop.)

病	型	THI	例 数	T	cell	В	cell
기/d 空		DI XX	%	実 数	%	実 数	
	В	28	$50.4 \pm 2.5$	$1,035 \pm 135$	22.1±1.7	496 ± 58	
学 研	C	3	$56.8 \pm 2.9$	$1,058 \pm 126$	$28.3 \pm 2.1$	$527 \pm 66$	
分 類	D	4	$64.0 \pm 6.9$	$1,515 \pm 556$	$30.5 \pm 4.0$	$636 \pm 108$	
	F	15	$53.5 \pm 6.0$	1,071 ± 88	$21.3 \pm 2.1$	$375 \pm 78$	
NTA	Min.	28	51.6±2.0	$1,041 \pm 127$	25.5±1.8	508± 50	
分類	M.A.	15	$56.1 \pm 1.9$	$1,197 \pm 157$	$23.3 \pm 1.8$	515± 58	
	F.A.	20	$52.3 \pm 3.0$	$949\pm164$	$22.1 \pm 2.1$	$386 \pm 68$	
対	照	15	61.3±2.3	1,300 ± 49	22.6±3.5	483± 75	

型の順で対照 483 ± 75 より高い傾向を示した。

NTA 分類でのT細胞をパーセントでみると3型いずれも対照より低値を示し(F型p<0.05),Min. 51.6±2.0,M.A. 51.6±2.0,F.A. 52.3±3.0%であつた。実数では F.A. が949±164 と明らかに対照より少ない値を示し(p<0.05)Min.,M.A. はそれぞれ 1,041±127,1,197±157と対照より低値の傾向を示した。B細胞ではパーセントにおいて Min. 25.5±1.8%と多く,M.A.,F.A. はそれぞれ 23.3±1.8,22.1±2.1%であり,実数では F.A. は 386±68 と低い傾向を示し,Min.,M.A. はそれぞれ 508±50,515±58 であつた。

#### 2. 排菌の有無との関係

排菌あり19例となし30例について比較した結果を表3に示す。 T細胞についてみると排菌ありの例で50.9 $\pm 3.2\%$ , 実数826 $\pm 104$ で排菌なしの例52.3 $\pm 2.4\%$ , 実数1,182 $\pm 110$ より少ない傾向が認められた。 B細胞においても排菌なしの例は26.2 $\pm 1.7\%$ , 実数550 $\pm 41$ であり,排菌ありの例20.8 $\pm 1.8\%$ , 実数369 $\pm 45$ に比し多い傾向を示した。

## 3. 空洞の有無との関係

空洞あり29例と空洞なし34例について比較したのが

表 4 である。空洞ありの症例ではT細胞  $51.7\pm2.5\%$ , 実数  $965\pm139$  と空洞なしの症例の  $54.1\pm1.9\%$ ,実数  $1,112\pm107$  に比し少ない傾向にあり,B細胞でも同様, 空洞ありの例では  $21.7\pm1.5\%$ ,実数  $454\pm57.5$  と, 空洞なしの例  $25.9\pm1.6\%$ ,実数  $499\pm48.7$  より少ない 傾向を認めた。

#### 4. シューブを起こした症例の検討

シューブを招来した4症例とも病型はF型で年齢も45歳から57歳の間である(表 5)。リンパ球の絶対数は、症例1の474を除き、比較的正常に保たれている。T細胞は症例2の55%を除き他は減少しており、その実数においても同様減少を示し、症例1では正常の約1/6までの減少が認められた。B細胞でも症例2を除きすべてパーセント、実数とも減少が認められた。

# 5. ツベルクリン反応との関係

T, B細胞とツベルクリン反応との関係を表7に示し、その症例構成を表6に示す。T細胞のパーセントでは、ツ反応 -, + との間にさしたる差は認めないが、実数において明らかにツ反応陰性例で減少が認められた(p <0.01)。ツ反応 + を示す症例では対照と比較して、パーセントでは差は認めないが、実数では多い傾向を示し

		20 01 11 -	- 24				·
排菌	T cell		B cell				
	1711 300	%	実	数	%	実	数
(+)	19	$50.9 \pm 3.2$	826	$\pm 104$	$20.8 \pm 1.8$	369	$\pm 45$
(-)	30	$52.3 \pm 2.4$	1, 182	$\pm 110$	$26.2 \pm 1.7$	550	$\pm 41$
対 照	15	$61.3 \pm 2.3$	1,300	± 49	$22.6 \pm 3.5$	483	$\pm 75$

表 3 排 菌 と の 関 係 (T, B cell subpop.)

表 4 空洞の有無との関係 (T, B cell subpop.)

空洞	Tol #hr	Т	ell	В	cell
	例 数	%	実 数	%	実数
(+)	29	51.7±2.5	$965 \pm 139$	21.7±1.5	$454 \pm 57.5$
(-)	34	54.1±1.9	$1,112 \pm 107$	25.9±1.6	$499 \pm 48.7$
対 照	15	$61.3 \pm 2.3$	$1,300 \pm 49$	$22.6 \pm 3.5$	483 ± 7.5

表 5 シューブを起こした 4 症例の T, B cell subpop.

症 例	年 齢・性	学研分類	リンパ球数	T cell	B cell
1	57 🕏	F	474	48% (228)	15% (71)
2	55 ♂	F	1,668	55% (917)	25% (417)
3	55 우	F	2,120	38% (805)	11% (283)
4	45 우	F	1,617	31% (501)	7% (113)
対 照	28.9		$2,137\pm218$	$ \begin{array}{c} 61.3 \pm 2.3 \\ (1,310 \pm 49) \end{array} $	$\begin{array}{c} 22.6 \pm 3.5 \\ (483 \pm 75) \end{array}$

<sup>( )</sup> 実数を示す。

ッ反応		学	研 分	類		NI	TA 分	類	計
	В	С	D	Е	F	Min.	M.A.	F.A.	āT
	2				2	1	1	2	4
+	15	6	3		9	16	6	11	33
#	1	1	1		3	3	2	3	9

表 6 ツベルクリン反応と T,B cell subpop. の症例構成

表 7 ツベルクリン反応と T,B cell subpop.

ッ反応	例 数	T	cell	В	cell
	121] 数	%	実 数	%	実 数
_	4	51.3±6.3	228± 88	16.5±1.8	71±66
+	33	$52.8 \pm 1.7$	$1,113 \pm 85$	$21.6 \pm 1.7$	$480 \pm 41$
++	8	$61.6 \pm 4.0$	$1,612 \pm 282$	$26.4 \pm 2.3$	$652 \pm 86$
対 照	16	$61.3 \pm 2.3$	$1,300 \pm 49$	$22.6 \pm 3.5$	$483 \pm 75$

た。B細胞ではパーセントにおいて、ツ反応陰性を示す例は減少の傾向を示し、実数でも明らかに減少が認められた (p<0.01)。 T細胞と同様ツ反応 + 陽性よりも + 陽性の方がパーセント、実数とも多い傾向が認められた。

#### Ⅳ. 考 案

T, B cell subpopulation の測定に際して種々の方法 があるが、臨床的に割合簡単に施行しうる方法は今回わ れわれが行なつたT細胞に関してはヒツジ赤血球に対す るリセプターの検出、B細胞に関しては EAC に対する リセプターの検出をもつてする T,B 細胞の測定方法で あろう。しかしながらここに 2,3 の問題がある。その 1つは測定上の問題であり、現在までの正常人を測定し た T, B 細胞の値をみると報告者によつて相当の開きが 認められる。故に測定に際しては常に同一人が当たり、 慎重に測定すべきであろうと思われる。第2はT細胞に も免疫グロブリンに対するリセプターが存在するとの報 告もあり、Chiao<sup>7</sup> はT細胞、B細胞いずれとも区別し 難いリンパ球の存在を明らかにしD細胞の存在を指摘し ている。第3にいわゆる null cell の問題9 がある。 T 細胞表面のリセプターが被覆されていることに原因を 求める人もあり、immature な T cell の場合 cialic acid を主とする 膜が T cell 表面を覆い receptor to SBRC が 覆われているためロゼット法では検出されな いといわれ、immature T cell の出現は急性炎症性疾 患, また胎児期等で見つかるらしい。 Bromelain 処置 するとある程度 receptor が検出され、この Bromelain 処置 T cell との差の一部 null cell がいかなる疾患, また時期で出現するか興味がもたれている。故にそれは それなりに測定に際して考慮すれば意義はあるが、一方 本疾患のごとき慢性炎症では自己抗体が検出された報告

もあり8, 当然リンパ球それ自体に対する抗体の存在が リンパ球のリセプターを被覆してしまうことの報告もあ る9。 これによる T, B 細胞測定値の変動もまた考慮に 入れるべき問題と思われる。根本的な問題の他に第4と して加齢による T,B cell subpopulation の変化がある。 Jouanen<sup>10)</sup> の報告によると幼児では T,B 細胞の絶対数 では正常成人より多いが、ヒツジ赤血球のロゼット法に よる T 細胞の比率は低下している。一方60歳以上の老 人では,リンパ球の絶対数では正常人 18 歳から 51 歳ま でに比し低下している。B細胞の比率は増加しており、 絶対数では相違はなく, T細胞はこれに反し絶対数にお いても減少を認めたと述べている。故にT細胞に関して は加齢という因子の介存が大きく、十分考慮すべきもの と考えている。第5として低栄養状態における免疫機能 の低下の報告11)~13)もあり,当然 T,B cell subpopulation にも影響があるものと考えられる。われわれの対象症例 では低栄養の状態を思わしめる症例はなく血清蛋白量, 血清アルブミン値も全例正常範囲内にあつた。

T, B細胞に関しては以上のごとき種々の問題を含み、得た成績の解釈はいたつて難しいといわればならない。今回はヒツジ赤血球を用いてロゼット形成をもつてT, B 細胞を測定した結果を報告した。今後は更に精度の高い方法の開発が望まれる。

結核に対する個体の抵抗性に関する研究は Lurie<sup>14</sup> により詳細になされ,近年 Mackaness<sup>31</sup> によつて結核を初め,リステリヤ,ブルセラ,サルモネラ等の細胞内寄生性の感染症における細胞性免疫の関与が明解に示された。われわれは結核病巣の形成過程はT細胞とマクロファージの相互作用によつて起こつているものと解釈しているが<sup>49</sup>,この際のT細胞の動態についても興味をもち,今回は人の肺結核症における末梢血中の T, B 細胞の動態について検索を試みた。

#### 表 8 T, B 細胞と病型との関係のまとめ

1) T細胞系

学 研 分 類: (%) D>cont>C>F>B

(実数) D>cont>F=C=B

NTA分類: (%) cont>M.A.>F.A.=Min.

(実数) cont>M.A.>Min.>F.A.

2) B細胞系

学 研 分 類: (%) <u>D</u>>C><u>cont</u>=B=F

(実数) D>C>cont=B>F

NTA分類: (%) Min.>M.A.>cont=F.A. (実数) M.A.=Min.>cont>F.A.

\* \_\_\_\_印との間に有意差あり。

肺結核症における血液像の変化は当然のことながら軽症ではごくわずかな変動しか示さず、重症例で初めて目立つた変化が出現すると Cameron<sup>15)</sup> は述べている。ある症例では結核菌によつて免疫異常を惹起する可能性を示唆し、事実そのような症例を 2,3 あげている。実験動物において、結核菌が網内系組織において甚しく増殖を示すことの報告<sup>16)</sup>もあり、結核症においてはかなり免疫系にあずかる細胞の変動が推測される。

われわれの成績では表8に示したように、T細胞系においては活動性を有する病変を持つたC, B, F型の症例では、対照より T cell % の減少の傾向を示し、実数でもほぼ同様の傾向を示した。病巣の拡りを NTA 分類でみると、全型とも対照に比し減少し、実数では F. A. 型が著明な減少が認められている。一方B細胞系では対照に比しT細胞系のような著明な減少傾向はなく、病巣の拡りでも F. A. 型を除いてむしろ対照より増加の傾向が認められている。一般的にいつてT細胞系では減少し、B細胞系では減少の程度も軽く、むしろ増加している場合も認められると結論づけられよう。

一般に免疫不全,白血病,ウイルス性疾患,悪性腫瘍で,T,B細胞の減少を認めた報告は多いが,感染症に関する報告は少ない。感染症を細胞内増殖性と細胞外増殖性の2つに分けて考えると,前者には結核,ウイルス,サルモネラ,真菌などであり主として細胞免疫3<sup>3</sup>が大きく関与しているとされ,事実胸腺不全症,免疫抑制剤投与によりT細胞の減少が考えられるものでは,これらの菌に対する感染防御能の低下がある<sup>199</sup>。後者は一般に化膿菌と呼ばれる菌で,前者に比し急性の臨床経過をとり,主として液性免疫が関与しているとされ,抗体産生能の低下しているものではこれら菌に対する抵抗性の減弱化が報告されている<sup>200</sup>。

以上のごとく結核症においては、これに対する個体の 抵抗性の面から考えると、リンパ球ではT細胞が重要な 役割を果たしていることが推測される。結核菌以外のい くつかのグラム陽性あるいは陰性菌による細菌感染症に ついて、T細胞の動きをわれわれと同様のロゼット法で

測定し、T細胞に変動を認めなかつたとの報告がある が21)、これら感染症では抗体の果たす役割が大きいた め, B細胞に主として変動が生じているのかもしれない。 いずれにしても感染免疫において役割を果たすものは、 初めにも述べたごとく、T,B 細胞系、マクロファージ および多核球の食細胞系、ならびに免疫グロブリンおよ び血清成分であるが、これらが細胞内あるいは細胞外寄 生性の感染症においてどのように関与しているか個々の 詳細については未だ判然としていない。しかし、結核症 ではかなり詳細な所まで推測されている3340。すなわち個 体が結核菌に抵抗を示す因子はT細胞、マクロファージ が主体であり、B細胞系等は重要な役割は果たしていな い。われわれの成績によるとT細胞の動きの割にB細胞 の変動は対照に比して少ないのが特徴的である。Leprosy に関してMendes<sup>17)</sup> は lepromatous type では T, B 細胞 ともに減少していることを認めており、B細胞の減少は immune complex との結合が関与しているためであろう と推測している。一般に tuberculoid type では T, B 細 胞の変動は著明でないといわれている<sup>21)</sup>。一方 lepromatous type では遅延型アレルギーに対する反応の低下が あるが22)23)、液性免疫の反応は低下しておらず24)、かえ つて免疫グロブリンは上昇しているとされている<sup>25)</sup>。か かる leprosy の免疫状態をモデルにして考察すると、免 疫グロブリンとの関係におけるB細胞よりT細胞優位の 方が、個体にとつては結核症に対して好条件といえよ う。Helper T cell 系へと進む反応が active であるよう ないわゆる immune deviation<sup>27)</sup> または上記 lepromatous type を示す肺結核症が存在する可能性が考えられる。 今回われわれが対象とした症例は異常経過をとつた症例 は含んでいない。肺結核と血清 Ig 値との関係について 検討した結果28)、IgG および IgM が病期の活動性に伴 つて上昇した結果を得ており、これを今回の T, B 細胞 との関係で考察すると、B細胞はF型を除き正常と同じ か増加を示しており、大体において Ig 値と一致した成 績と考えられる。更に個々についての検討を加え、T細 胞の減少、B細胞の増加、血清 Ig 値の増加を認め臨床 経過が遷延する症例について検討を加えたいと考えてい る。 また一方、 DNCB 反応が陰性の症例は不変例が多 く ++, # 陽性と強い反応を示す症例には予後良好例と ともに悪化例も多いことに関してすでに発表し40, 結核 病巣で菌を最終的に殺菌する働きをもつマクロファージ (Mø) が多く集積することは個体にとつて有利である が、反面集積してきた Mø が多過ぎることすなわち hyperallergic となり、病巣の増大化更に壊死融解が起こ りかえつて個体にとつて不利な条件となることが推測さ れる。上記の immune deviation および hyperallergic reaction がある個体には生じている可能性が考えられ, これを解析することは, ひいては結核その他感染症治療

に際して有意義と考え、現在検討中である。

#### V. 結 語

当内科に入院した肺結核患者 63 例について T,B cell subpopulation を測定し、肺結核の病型、空洞および排菌の有無との関係、更にシューブを来した症例について検討を行なつた。その結果以下の成績を得た。

- 1. 学研分類上C,B,F型の症例でT細胞の比率,実数とも対照に比し減少を示したが,一方B細胞は,D,C型では増加,B,F型は対照と比率の点で同様数であり,実数でもF型の減少傾向を認めた他は比率と同じ傾向を示した。NTA分類上M.A.,F.A.,Min.の3型ともT細胞の比率,実数の減少を認めた。B細胞では比率および実数ともMin.,M.A.型は対照より増加し,F.A.型は対照と同程度であつた。
- 2. 有空洞例では非空洞例と比較して, T,B 細胞とも比率, 実数が減少傾向にあつた。
- 3. 排菌例では菌陰性例と比較して、T細胞の比率は同程度であるが、実数で減少の傾向を示し、B細胞は比率、実数とも減少の傾向を認めた。
- 4. シューブを来した 4 症例について検討したところ全例 T, B 細胞の比率,実数とも減少を示し,甚しい減少を認めた症例もあつた。
- 5. ツ反応陰性例では陽性例に比し、T,B 細胞とも 著明な減少を認めた。

(本研究は文部省科研費補助金によって行なわれた。)

#### 文 献

- Burnet, M.: Immunological Surveillance. Pergamon Press. p. 160, 1970.
- David, J. R.: Progress in Immunology, Edited by Amos, B., p. 399, Academic Press, New York, 1971.

- 3) Mackaness, G.B.: ibd, p.413, 1971.
- 4) 志摩清: 結核, 48:521, 1973.
- Greaves, M. E., et al.: T and B lymphocytes, p. 212, Excerpta Medica Amsterdam, American Elsevier Publishing Co., Inc., New York.
- 6) 矢田純一・橘武彦: 免疫実験様作法, 473, 1972.
- Chiao, J.W., et al.: Clin. Exp. Immunol., 18: 483, 1974.
- Burrell, R.B., et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 89: 697, 1964.
- 9) Winchester, R. J., et al.: J. Clin. Invest., 54: 1082, 1974.
- Jonanen, E. O., et al.: Am. J. Med., 58: 620, 1975.
- 11) Walker, A.M.: Cell. Immunol., 15:372, 1975.
- 12) Weinberg, E.D.: JAMA, 231: 39, 1975.
- 13) Chandra, R.K.: J. Pediat., 81:1194, 1972.
- 14) Lurie, M.B.: Am. J.Med., 9:591, 1950.
- 15) Cameron, S. J.: Tubercle, 55:55, 1974.
- 16) André, J., et al.: JAMA, 178: 1169, 1961.
- 17) Mendes, N.F., et al.: Clin. Exp. Immunol., 16: 23, 1974.
- 18) Strickland, R.G., et al.: Gastroenterology, 67: 569, 1974.
- Fulginiti, V. A.: Year Book Med., p. 245, Pulbl. Inc. Chicago, 1971.
- 20) Good, R. A., et al.: Prog. Allergy, 6: 187, 1962.
- 21) Bulloch, W. E.: New Engl. J. Med., 278: 298, 1968.
- 22) Bulloch, W.E.: Clin. Res., 16:328, 1968.
- 23) Waldorf, D.S., et al.: Lancet, ∏, 773, 1966.
- 24) Ptak, W., et al.: Clin. Exp. Immunol., 6:117, 1970.
- 25) Bulloch, W.E., et al.: J. Lab. Clin. Med., 75: 863, 1970.
- 26) Ree, R. J. W., et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 92: 139, 1965.
- 27) 武谷健二・野本亀久雄:蛋白質・核酸・酵素,119: 897,1974.
- 28) 志摩清·池田俊他: 結核投稿中.