

原 著

BCG 生菌, cyclophosphamide, 放射線照射の細網内皮系
および免疫反応に及ぼす影響(その2)

原 田 進

九州大学医学部付属胸部疾患研究施設

受付 昭和 52 年 4 月 18 日

THE EFFECTS OF BCG, CYCLOPHOSPHAMIDE AND X-RADIATION ON
RETICULOENDOTHELIAL SYSTEM AND IMMUNE RESPONSIVENESS
IN MICE (PART 2)

Susumu HARADA*

(Received for publication April 18, 1977)

The effects of cyclophosphamide (CY) on reticuloendothelial system (RES) and immune responsiveness were studied in mice.

1) Single injection of sublethal dose of CY reduced the number of peritoneal cells, but the activity as measured by increased rates of carbon clearance and peritoneal macrophage spreading sustained almost normal immediately after CY injection. Thereafter the activity of RES increased slowly and reached its maximum about 10 days later.

2) CY-pretreatment increased delayed type hypersensitivity (DTH) and decreased the number of plaque forming cells (PFC) to sheep red blood cells immunized 3 days after injection of CY, while thereafter it was found that DTH decreased and the production of PFC increased and reached to a peak about 10 days later.

3) CY-pretreatment reduced a resistance against pseudomonas infection 3 days after injection, while the increased resistance was found thereafter and reached to a peak about 10 days later.

緒 言

前報¹⁾で、BCG 生菌、放射線照射の細網内皮系(以下 RES と略) および免疫反応に及ぼす影響を報告した。本稿は、制癌剤の1つである cyclophosphamide (以下 CY と略) の RES および免疫反応に及ぼす影響を検討した。

材料と方法

動物：九大純系動物飼育施設より供与された、生後 8～12週齢の CF₁ および C₃H/He 成熟雌マウスを使用し

た。

緑膿菌：前回報告と同様に、NC 5 株を使用し、静注感染実験を行なった。

cyclophosphamide：塩野義製薬製の Endoxan を生理食塩水に溶解し、CF₁ 200 mg/kg, C₃H/He 150 mg/kg～250 mg/kg を腹腔内に投与した。

腹腔マクロファージの spreading：前回報告¹⁾と同様に行なった。

カーボン・クリアランス：前回報告¹⁾と同様に行なった。

免疫反応の測定：前回報告¹⁾と同様に行なった。

* From the Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University 3-1-1, Maidashi, Higashiku, Fukuoka 812 Japan.

表1 cyclophosphamide (CY) 200 mg/kg の腹腔細胞数および活性化マクロファージ数に対する影響

CY 投与後の時間 (日)	腹腔細胞数 ×10 ⁶ /マウス	活性化マクロファージ	
		%	細胞数 ×10 ⁴ /マウス
3	2.85±0.93 <i>p</i> <0.001	2.85±1.40	8.27±6.05
6	2.88±0.49 <i>p</i> <0.001	5.18±2.83 <i>p</i> <0.001	14.10±6.43
10	2.81±0.70 <i>p</i> <0.001	12.12±5.37 <i>p</i> <0.001	35.68±20.61 <i>p</i> <0.01
13	4.13±0.47 <i>p</i> <0.001	15.26±3.67 <i>p</i> <0.001	62.21±14.44 <i>p</i> <0.001
17	4.58±0.87 <i>p</i> <0.001	2.64±1.59	13.17±10.05
対 照 群	7.60±0.79	1.50±0.68	12.09±5.48

細胞数は各群5匹の平均値±標準偏差を示す。
t-test は対照群との間に行なつた。

表2 cyclophosphamide (CY) 200 mg/kg 投与による肝臓、脾臓の経時的重量変化およびカーボン・クリアランスに対する影響

CY 投与後の時間 (日)	臓器重量 (g)		カーボン・クリアランス K/Kc
	肝 臓	脾 臓	
3	1.31±0.18	0.05±0.01*	0.73±0.12
6	1.15±0.07	0.06±0.01*	0.93±0.24
10	1.46±0.21	0.21±0.07*	1.62±0.22
13	1.38±0.08	0.18±0.04*	1.78±0.92
17	1.29±0.08	0.11±0.02	1.02±0.44
対 照 群	1.28±0.04	0.10±0.02	

臓器重量は各群5匹の平均値±標準偏差を示す。

$K/Kc = \frac{\text{clearance index (K) of experimental group (5 mice)}}{\text{clearance index (Kc) of contemporaneous control group (5 mice)}}$ を示す。

* *t*-test により対照群と *p*<0.001 の有意差を示す。

細胞移入実験：瀉血後，donor マウスの脾臓，胸腺，膝窩リンパ節を摘出し，Hanks 液中で細切後，ステンレスメッシュを通過して，単離細胞浮遊液を得た。これら各臓器の細胞，および腹腔細胞を Hanks 液にて3回洗浄後，血球計算盤にて数を算定し，目的数に調整して0.1 ml を recipient マウスに静注移入した。これらの細胞は，trypan blue test により良好な viability を示した。

有意差の検定：各実験によつて得られた差の検定は，Student の *t*-test により行なつた。

実験結果

1. cyclophosphamide (CY) の RES および免疫反応に及ぼす影響

a) 腹腔マクロファージの spreading

C₃H/He 10~12週齢の成熟雌マウスに，CY 200mg/kg を腹腔内注射し，CY 投与後，経時的に腹腔細胞数および活性化細胞数を測定した。対照群は CY 未処置マウ

表3 cyclophosphamide 200 mg/kg の SRBC 足蹠感作による遅延型反応(足蹠反応)への影響

CY 投与と SRBC 感作との間隔 (日)	足 蹠 反 応 (×0.1 mm)
3	5.28±1.19
6	6.04±1.05 <i>p</i> <0.05
10	3.50±0.08
13	1.80±1.80
対 照 群	3.24±1.97

足蹠反応は各群5匹の平均値±標準偏差を示す。
t-test は対照群との間に行なつた。

ス15匹である。その結果，表1に示すごとく腹腔細胞数は，投与3日後より10日後まで対照群の約36%と減少していたが13日後より漸増し，17日後において対照群の約60%まで回復した。一方，活性化細胞数は6日後で対照群を越え，10日後，13日後ではおのおの対照群の約3倍，5倍とピークを示した。しかし17日後は急激に減少し，対照群と同数を示した。

b) カーボン・クリアランスへの影響

次にCF₁ 10~12週齢の成熟雌マウスに、CY 200mg/kgを腹腔内注射し、経時的に肝臓、脾臓の重量変化、およびカーボン・クリアランスを検討した。その結果、表2に示すごとく肝臓の重量はほとんど変化しなかったが、脾臓重量は3日後、6日後、対照群の約1/2と減少し、10日後、13日後では約2倍に増加し、17日後に対照群と同じ重量に戻った。カーボン・クリアランス比 (K/Kc) では、3日後0.73と減少したが、以後漸増し、13日後1.7倍のピークとなる軽度の亢進を示した。しかし17日後には減少し、再び対照群と同じ値に戻り、腹腔細胞活性化と全く同じ経過をとった。

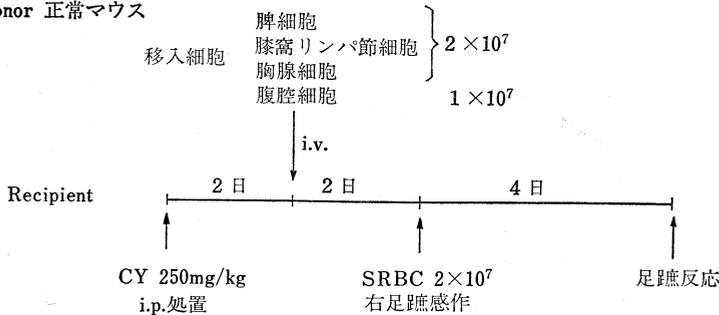
2. 免疫反応に対する影響

a) C₃H/He 10~12週齢の雌マウスにCY 200 mg/kgを腹腔内注射し、その後、表3に示すごとく、各時期にヒツジ赤血球 (以下 SRBC と略) 10⁷ を右足蹠に感作し、4日後、足蹠反応 (以下 FPT と略) を観察した。

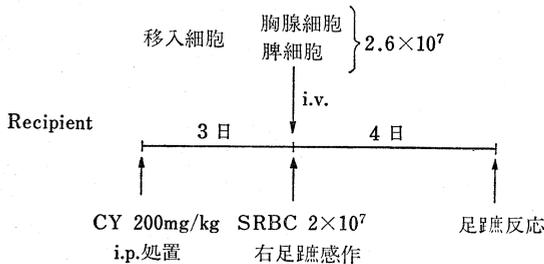
対照群は CY 未処置マウス15匹である。その結果、CY 投与後3~6日に感作したとき、最も強い遅延型反応 (以下 DTH と略) が誘起されたが以後漸減し、13日後には対照群と比べ、かえって減弱を示した。

b) CF₁ 雌マウスに抗原投与前に、前処置として表4に示すごとく、抗原感作との間隔を変えて、CY 200 mg/kg を腹腔内に注射し、SRBC 1×10⁷ を経静脈感作して、その4日後 SRBC に対する DTH、および脾細胞数、脾臓の抗 SRBC プラーク形成細胞 (以下 PFC と略)、血中抗 SRBC 抗体価を測定した。その結果、抗体産生は CY 投与の3日後に最も低下したが、6日以後脾細胞数の増加とともに増強し、10日後にピークとなり、以後漸減する傾向がみられた。一方、DTHは3日後抗体産生の低下したときに最も増強し、抗体産生が高まるにつれて減弱する傾向がみられた。これらの結果より、CY 投与3日後 SRBC 感作を行なった場合、DTHが増強された理由は、従来報告^{2)~4)} されている抗体およ

i) Donor 正常マウス



ii) Donor 正常マウス



iii)

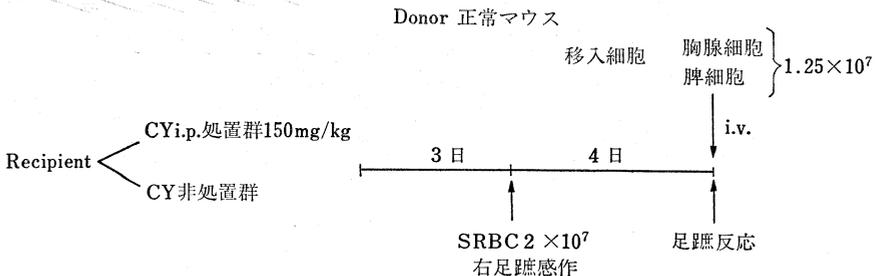


図1 cyclophosphamide (CY) による suppressor T cell の抑制を検討した実験

表4 cyclophosphamide (CY) 200 mg/kg 腹腔内投与の SRBC 静注感作による抗体産生および遅延型反応(足蹠反応)に及ぼす影響

CY 投与と SRBC 感作との間隔 (日)	臓 器		足 蹠 反 応 (×0.1 mm)	血 清 抗 体 価 (log ₂)
	脾 細 胞 数 ×10 ⁸	PFC 数		
3	1.63±0.63	310±280 <i>p</i> <0.02	10.80±1.39 <i>p</i> <0.02	0
6	2.71±0.91	10,510±8,664	6.72±2.79	4
10	3.90±1.69 <i>p</i> <0.05	23,500±16,012	6.10±2.79	6
13	1.99±0.91	15,800±7,242 <i>p</i> <0.05	5.99±1.11	4
16	1.70±0.47	13,000±7,377	6.62±1.43	4
対 照 群	1.90±0.41	5,195±3,172	7.45±1.39	4

脾細胞数, PFC数, 足蹠反応は各群5匹のマウスの平均値±標準偏差を示す。
t-test による有意差の検定は各群と対照群との間で行なつた。

表5 cyclophosphamide (CY) 処置マウス (Recipient) に正常マウス (Donor) の胸腺, 脾臓, 膝窩リンパ節, 腹腔細胞を移入することによる遅延型反応への影響

i)

移 入 細 胞	移入細胞数	足 蹠 反 応 (0.1 mm)
胸 腺 細 胞	2×10 ⁷	7.36±1.04 <i>p</i> <0.01
膝 窩 リ ン パ 節 細 胞	2×10 ⁷	4.25±0.90
脾 細 胞	2×10 ⁷	3.72±2.25
腹 腔 細 胞	1×10 ⁷	3.67±2.72
対 照 群 (細胞 ⊖)		2.90±2.27
正 常 マ ウ ス (CY ⊖, SRBC 感作のみ)		5.18±0.91

対照群は CY (250 mg/kg) のみを投与し, 細胞移入を行なわなかつた群である。
足蹠反応は各群5匹の平均値±標準偏差を示す。
t-test は対照群との間に行なつた。

ii)

移 入 細 胞	移入細胞数	足 蹠 反 応 (0.1 mm)
胸 腺 細 胞	2.6×10 ⁷	8.9±2.2 <i>p</i> <0.02
脾 細 胞	2.6×10 ⁷	8.8±2.1 <i>p</i> <0.02
対 照 群 (細胞 ⊖)		6.8±1.8
正 常 マ ウ ス (CY ⊖, SRBC 感作のみ)		5.9±0.5

対照群は CY (200 mg/kg) のみを投与し, 細胞移入を行なわなかつた群である。
t-test は正常マウスとの間に行なつた。

iii)

移 入 細 胞	移入細胞数	足 蹠 反 応 (0.1 mm)	
		CY 処 置 群	CY 非 処 置 群
胸 腺 細 胞	1.25×10 ⁷	6.0±2.0	6.8±1.7 <i>p</i> <0.05
脾 細 胞	1.25×10 ⁷	7.5±2.5	5.9±1.6
対 照 群 (細胞 ⊖)		5.0±1.7	4.1±1.9

CY 処置群は 150 mg/kg を腹腔内投与した。
対照群は細胞移入を行なわなかつた群である。
t-test は対照群との間に行なつた。

び抗体産生細胞による DTH への negative feed back がなくなつたためであり、その後 B cell の回復につれて DTH は低下すると思われた。

一方、光岡ら⁵⁾は CY によつて DTH に対する非特異的な suppressor T cell が抑制され、その結果 DTH が高められると報告している。そこで SRBC を抗原とする実験系で、CY によつて suppressor T cell が抑制されるか否かについて、次の図 1 に示す 3 つの実験を行なつた。すべての実験において C₃H/He 10~12 週齢の雌マウスを 1 群 5 匹使用した。

i) recipient マウスに CY 250 mg/kg のような大量を腹腔内投与し、2 日後正常マウス (donor) の脾臓、膝窩リンパ節、胸腺の細胞をそれぞれ 2×10^7 、および腹腔細胞 1×10^7 を静注移入した。細胞移入の 2 日後、SRBC 2×10^7 を足趾に感作し、感作 4 日後 FPT を行なつた。その結果、表 5 i) のごとく CY 投与のみ行なわれ、細胞移入を受けなかつた群は無処置群に比べ DTH は減弱した。そして正常マウスの胸腺、膝窩リンパ節、脾臓、腹腔の各細胞を移入することにより DTH は増強され、胸腺細胞を移入された群においては、正常マウスよりも更に強く DTH が誘起されることが観察された。

ii) recipient マウスに CY 200 mg/kg を腹腔内投与し、3 日後正常マウス (donor) の胸腺および脾臓の細胞をそれぞれ 2.6×10^7 静注移入し、同時に SRBC 2×10^7 を足趾に感作して、感作 4 日後 FPT を行なつた。その結果、表 5 ii) のごとく CY を投与し、細胞移入を受けなかつた対照群は、CY 未投与で、細胞移入を受けなかつた正常マウスに比べ、DTH の軽度の増強が認められた。また CY 投与群においては、正常マウスの胸腺および脾細胞を移入することにより、更に DTH は強く誘起された。上記 i), ii) の実験は、いずれも SRBC 感作の前に細胞を移入する実験であり、その結果より、この実験系では正常マウスにおける非特異的な suppressor cell の作用は認められないように思われた。そこで、次に抗原感作後、FPT の前に細胞を移入することにより、す

でに成立した DTH に対する影響について検討した。

iii) recipient マウスを CY 150 mg/kg 投与群と未投与群に分け、CY 投与 3 日後 SRBC 2×10^7 を足趾に感作し、感作 4 日後に正常マウス (donor) の胸腺および脾細胞をそれぞれ 1.25×10^7 静注移入し、同時に FPT を行なつた。その結果、表 5 iii) のごとく CY 投与マウスは未投与マウスより DTH は増強し、また両群ともに細胞移入したとき、更に DTH は増強した。以上の結果より SRBC を抗原とする本実験系では、CY 処理により非特異的な suppressor cell が抑制され、そのために DTH が増強するようには思われなかつた。

3. 緑膿菌感染防御に対する cyclophosphamide の影響

CY 200 mg/kg を表 6 に示すごとく 1~16 日前に腹腔内投与し、NC5 株 4×10^6 を静注感染し、マウスの死亡率を観察した。その結果 CY 投与後、1 日後は死亡率が高かつたが、6 日後より抵抗性は増強し、13 日後には 10 匹中、わずか 1 匹の死亡率であつた。しかし 16 日後では対照群との間に死亡率の差は認められなかつた。

考 察

1. CY の RES に対する影響

CY 投与により腹腔細胞数は減少し、17 日後においても、なお回復しなかつた。しかし、最も細胞数の減少した 3 日後においても、活性化細胞数は対照群との間に差が認められなかつた。更に興味深いことは CY 投与後 10~13 日にピークを持つ活性化細胞数の増加であり、カーボン・クリアランスにおいても、肝臓、脾臓の重量増加と平行して、10~13 日に亢進が認められ、16 日後には対照群と同程度のレベルに戻つた。腹腔細胞数の減少にかかわらず、活性化細胞が維持されていることは、CY が細胞の分裂期に作用⁶⁾し、骨髄において、盛んに分裂増殖するマクロファージの前駆細胞である promonocyte は障害を受けるが、成熟したマクロファージは CY に対して抵抗性が強く、障害を受け難いためと思われる。ま

表 6 cyclophosphamide (CY) 200 mg/kg 投与後経時的に緑膿菌感染を行なつたときのマウスの死亡率

CY 投与後の時間 (日)	緑膿菌感染後の日数								
	3時間	24時間	30時間	2	3	4	5	6	7日
1	0/11*	4/11	8/11	9/11	11/11				
6	0/10	3/10	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10
10	0/10	1/10	1/10	1/10	1/10	2/10	2/10	2/10	2/10
13	0/10	0/10	1/10	1/10	1/10	1/10	1/10	1/10	1/10
16	0/10	3/10	5/10	6/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10
対 照 群	0/10	3/10	6/10	7/10	8/10	9/10	9/10	9/10	9/10

緑膿菌 NC5 株 4×10^6 を静注感染した。

* 11匹中のマウスの死亡匹数を示す。

た CY 投与の 10~13 日後に spread macrophage が増加する現象について考えると、Gadeberg ら⁷⁾はこの spread macrophage を CY により機能が減弱した細胞とみている。しかし、われわれはカーボン・クリアランスの亢進や緑膿菌感染に対する抵抗力の増強の時期と、spread macrophage の増加の時期が一致することから、CY により活性化マクロファージが実際に増加したものと考える。この CY による RES 機能の活性化の理由として、CY による直接的影響のためか、あるいは CY による細胞破壊物、または正常腸内細菌叢に由来する endotoxin 等の RES を活性化する物質の二次的な影響のためか、あるいは特に CY 投与の 3~6 日後に抗原を感作すると、それに対して DTH を増加させる事実から考えて、腸内細菌に対して、強い DTH が惹起された結果、RES の機能の亢進がみられるのではないか等が考えられる。

2. CY の免疫能に及ぼす影響

200 mg/kg の CY を C₃H/He 雌マウスに投与し、その後、時間を変えて SRBC を足蹠感作した場合、CY 投与の 6 日後に感作したとき、DTH は最も増強し、13 日後には逆に対照群よりも低下がみられた。更に表 6 に示すごとく、CF₁ 雌マウスに CY 200 mg/kg を同様に処置し、SRBC 1×10⁷ を静注感作して、PFC と FPT との関係をみた実験では、CY 投与により 3 日後抗体産生が低下したとき、DTH は増強し、10~13 日後、逆に抗体産生が増強した時期に、DTH が抑制されるような傾向がみられた。CY の中等量が選択的に B cell を抑制するという報告⁸⁾⁹⁾や、SRBC を抗原として用いた実験系で、抗体、あるいは抗原抗体複合物が DTH を抑制するという Mackaness ら¹⁰⁾の報告より、CY による DTH 増強効果は抗体産生系の DTH に対する feed back の阻害の結果であろう¹¹⁾と説明されている。

近年、suppressor T cell による免疫反応の調節について、多くの報告¹²⁾¹³⁾がなされている。光岡ら⁵⁾は CY によつて非特異的な DTH に対する suppressor T cell が抑制され、そのために CY 前投与により、DTH の増強を起こすのであろうと報告している。そこで図 1 に示すごとく C₃H/He マウスを用い、CY 処置をした recipient マウスに、正常 donor マウスの胸腺、膝窩リンパ節、脾臓、腹腔の各細胞を移入し、SRBC に対する DTH を測定した。

表 5 の i) では、CY 250 mg/kg の投与量は過剰であり、B cell も T cell も障害されたためか、DTH は CY 処理によりかえつて減弱した。これはほとんど T cell である胸腺細胞および T cell を多く含む膝窩リンパ節細胞を移入することにより、DTH が増強、または正常に回復したことより明らかであった。図 1 の実験 ii)、および iii) は CY 処置により、いずれも無処置群

に比べ、DTH の増強効果が若干得られた場合である。非特異的な suppressor T cell が CY によつて障害を受けたのであれば、正常の胸腺、あるいは脾臓の細胞を SRBC 感作前 (induction 表 5 ii)) あるいは足蹠反応前 (expression 表 5 iii)) に移入することによつて、DTH が抑制されねばならないが、この実験系においてはむしろ増強され、非特異的な suppressor cell が CY によつて抑制されるようには思われなかつた。しかし donor マウスの系¹²⁾¹⁴⁾、年齢、抗原の違い等による影響も考えられ、また種々の実験条件により、suppressor T cell や suppressor B cell を導入した場合、これらの suppressor cell は CY に感受性が高いという報告¹⁵⁾¹⁶⁾も多く、更に検討を要すると考える。

3. 緑膿菌感染に及ぼす CY の影響

CY 投与直後は、防御能は減弱しているが、以後抵抗力はかえつて高まり、13 日後をピークとし、16 日後には再び正常群と同じレベルに至っている。この経過は RES の活性化をみた実験の経過と全く同じ傾向であった。この 10~13 日後に緑膿菌感染に対して、抵抗力が高まつた理由は、RES の機能亢進によるもの、あるいは表 6 に示すような抗体産生の増強によるもの等が考えられる。しかし、前報に示した BCG 接種、あるいは放射線照射により RES の機能が亢進した時期に、緑膿菌静注感染に対する抵抗力が低下したことも認めており、RES 機能亢進状態のとき、endotoxin に対する感受性が高まるとの報告¹⁷⁾もある。データを示していないが、われわれの緑膿菌静注感染実験において、その抵抗力には抗体が主要な役割を果たし、細胞性免疫の関与は少ないこと、および BCG 皮内接種 10 週後、RES 系機能亢進が低下し、抗体産生が増強する時期に緑膿菌感染に対する抵抗力が増強することも認めている。以上の結果から、CY 処置 10~13 日後における抵抗力の増強は、抗体産生系の増強によるもののように思われる。この点に関しては、更に検討が必要と思われる。

以上を総括すると、癌の内科的療法として使用される BCG や、あるいはこれと併用して行なわれる放射線療法や化学療法剤の 1 つである CY が、生体に与える影響、特に RES や免疫能に対する影響について、長期間観察すると、これらの機能は抑制される時期もあり、また亢進する時期もあつた。

例えば CY 投与後、早い時期に抗原感作が行なわれると、DTH の増強が少し遅い時期に抗原感作が行なわれると、抗体産生の著しい増強がみられる。BCG 投与や X 線照射についても、投与後の時間経過により、免疫反応性の大きな変化がある。一般に癌特異抗原に対する細胞性免疫は癌発育の抑制を、抗体産生はむしろ癌発育の促進をもたらすことと考え合わせると、これら治療法の選択、投与方法、投与時期の決定、その後の経過について

慎重な考慮を必要とすると考ええる。

更に RES の亢進は、感染に対する抵抗増強をもたらすと一般的に考えられているが、緑膿菌のような endotoxin 産生菌感染については、一概にそうとは言い切れず、致死感染に対する生体の防御は、免疫反応系すべての包括的な働きの結果と考えられる。更に種々の検討が必要であろう。

結 論

CY をマウスに投与し、RES の機能、免疫反応、緑膿菌感染に対する抵抗力に与える影響を検討し、以下の結果が得られた。

- 1) RES の機能は、CY 投与直後低下するが、6日以後より亢進を示し、13日後にピークに達し16日後正常に復した。
- 2) SRBC を抗原として、免疫反応に対する影響をみた場合、抗体産生細胞は CY 投与3日後に SRBC を感作したとき最も減少したが、以後 CY 投与と抗原感作の間隔が長くなるにつれて、かえって増加の傾向を示し、10日後にピークを示した。他方、遅延型反応は抗体産生が最も低下した3日後に増強し、抗体産生が高くなるにつれて低下する傾向がみられた。
- 3) 緑膿菌静注感染に対する CY 投与の影響は、CY 投与直後、死亡率が増加したが、10~13日後にはかえって抵抗力の増強が認められた。

(稿を終るにあたり、ご指導とご校閲を賜った恩師、杉山浩太郎教授、石橋凡雄講師、高本正祇講師に衷心より感謝の意を表します。なお本研究の要旨は、第50回日本感染症学会総会、第51回、第52回日本結核病学会総会

において発表しました。)

文 献

- 1) 原田進：結核，53：1，1978.
- 2) Crowle, A. J. and Hu, C. C.: J. Allergy, 43：209, 1969.
- 3) Yonemasu, K. and Crowle, A. J.: Immunology, 25：541, 1973.
- 4) Mackaness, G. B., Lagrange, P. H., Miller, J. E. and Ishibashi, T.: J. Exp. Med., 139：543, 1974.
- 5) Mitsuoka, A., Baba, M. and Morikawa, S.: Nature, 262：77, 1976.
- 6) Van Putten, L. M. and Lelieveld, P.: Europ. J. Cancer, 6：313, 1970.
- 7) Gadeberg, O. V., Rhodes, J. M. and Larsen, S. O.: Immunology, 28：59, 1975.
- 8) Stockman, G. D., Heim, L. R., South, M. A. and Trentin, J. J.: J. Immunol., 110：277, 1973.
- 9) Turk, J. L., Parker, D. and Poulter, L. W.: Immunology, 23：493, 1972.
- 10) Mackaness, G. B., Lagrange, P. H. and Ishibashi, T.: J. Exp. Med., 139：1540, 1974.
- 11) 原田泰子：結核，52：515, 1977.
- 12) Eardley, D. D. and Gershon, R. K.: J. Immunol., 117：313, 1976.
- 13) 馬場満男・森川茂・原田孝之・光岡明夫：臨床免疫，8：571, 1976.
- 14) Segre, D. and Segre, M.: J. Immunol., 116：735, 1976.
- 15) Katz, S. I., Parker, D., Sommer, G. and Turk, J. L.: Nature, 248：612, 1974.
- 16) Sy, M. S., Miller, S. D. and Claman, H. N.: J. Immunol., 119：240, 1977.
- 17) 本間遜・森原和之・渡辺素子・佐々木美枝子・河原条勝己：緑膿菌とその感染症，p. 168, 文光堂，1975.