インフルエンザワクチンの免疫効果に関する研究

第1報 ワクチン抗原の免疫力価と被接種集団の 抗体産生との関係

Evaluation of Influenza Virus Vaccine

I. The Interrelation of Antigenic Potencies of Influenza Virus Vaccine to Antibody Response in Human Beings Received the Vaccine

札幌医科大学衛生学教室 (主任 金光正次教授)

平 保

Tamotsu Taira

Department of Hygiene, Sapporo Medical College (Director: Prof. M. Kanamitsu)

緒 言

インフルエンザワクチン (以下ワクチンと略記) の接種による血清抗体の産生については最近においても多数の研究^{1)~9)} があり, 一般にワクチンの力価が高いほどこれに対する抗体の産生も良好なことが認められている。しかし教室の藤谷¹⁰⁾ はワクチンを人体に集団的に接種した際には抗体の集団的上昇度を表わす指標の種類により, その価とワクチンの力価の強さとは必ずしも比例しないことを指摘し, その理由を考察するとともに, 抗体の集団的上昇度を判定する新たな指標を提案した。しかし彼の報告では使用したワクチンの抗原力価は, 我国で定められた製造基準から推定するに止まり, 実際の力価測定を行っていない。従つてこの問題はこの点において未だ検討すべき余地が残されている。よつて私は野外交種実験により, ワクチン力価とこれによる抗体の集団的上昇との関係を定量的に観察し, 藤谷の指摘した点を検討しようと試みた。

実験方法

1. 対象集団

研究の対象として選んだ集団は, 札幌市幌南小学校男女生徒 (3, 4, 5, 年) 約90名, 同市中央電報局男子職員 (20~35才) 及び同市交通局男子職員 (20~50才) 各々約60名である。

2. 使用ワクチン, 接種量及び接種方法

千葉県血清研究所製 Lot. No. 10及び武田薬品工業製

Lot. No. 7 のワクチンを使用した。これはともに PR 8, FM I, 及び Lee ウイルス 抗原を含む 3 種混合ワクチンである。

本実験では千葉血清研究所製ワクチンを幌南小学校生徒の集団には 0.5cc 上膊皮下に, 中央電報局職員には同じワクチンを 0.1cc 上膊皮内にそれぞれ 1 回接種した。また交通局職員には武田薬品製ワクチンを 1 回 1.0cc 上膊皮下に接種した。

3. 抗体測定法

小學校生徒集団に対してはワクチン接種の直前と14日及び45日後, その他の集団に対しては接種直前と14日後に採血し, 分離した血清を56°C, 30分加熱非働化した後ワクチンに含まれている各抗原ウイルス即ちPR 8, FM I, 及び Lee 株に対する抗体を血球凝集抑制 (HI) 反応によつて測定した。抗原は各ウイルスの感染孵化鶏卵の漿尿液を用い, 各血清の2倍階段稀釈列0.25ccに3単位の上記抗原0.25ccを加え, これに1%のニワトリ赤血球浮遊液を駒込ビベットで2滴混じ, 室温に1時間放置した後の管底の血球凝集像によつて判定した。抗体価は福見, 山本等の方法に従い抗原の終末稀釈1単位において血球凝集を抑制する血清の最大稀釈倍数の対数で表わした。

4. ワクチンの力価測定法

使用したワクチンの各ウイルス抗原の力価はマウスにおけるHI抗体及び中和抗体の産生状況によつて測定した。即ち各ワクチンの原液を体重10~20gのマウス15匹の腹腔内に0.5ccずつ接種し, 14日後に採血分離した血

清をプールして56°C, 30分加熱非働化した後, H I 抗体は前記の方法に従って測定し, 抗体価は3単位のウイルス抗原使用における血球凝集を抑制する血清の最大稀釈倍数で現わした。

また中和抗体の測定は藤谷⁷⁾の方法に従いRoller tube による組織培養法を用いて行った。即ち孵化15日卵の漿尿膜の1片(1.5~2.0 cm²)をFulon 氏液(pH 7.2) 1.0ccに浮遊したものを培地とし, 抗体測定は4倍階段に稀釈した血清とウイルス液を混合して, 37°Cに30分放置した後, その0.2 ccを上記の培地に加えた。これを37°Cで48時間廻転培養(1時間25回転)してから組織片を除いた培養液に1%ニワトリ血球浮遊液を駒込ピペットで2滴混和し, 室温に2時間放置した後に管底の血球凝集像によって判定した。培地は各血清稀釈列に対して5本用い, これと同時に使用したウイルスの感染価を同様の方法で測定した。

血清中和抗体価はReed and Muench の方法を用い, 100TCID₅₀ のウイルスに対する50%中和の血清稀釈倍数の対数で表わした。

5. 抗体上昇度の判定方法

抗体の集団的上昇度を判定するに当つては次の4種の指標を用いた。

i) 抗体上昇率。ワクチン接種後のH I 価が接種前の価に比べて, 4倍以上上昇したものの全数に対する割合。

ii) 平均上昇倍数。各個体のH I 価の上昇倍数の幾何平均。

iii) ワクチン接種前後における平均抗体価。

vi) 集団免疫指数(X)。藤谷⁷⁾の方法に従い各抗原ウイルスに対するH I 抗体価の集団変動に適合する回帰式を最小自乗法によって計算し直線回帰の仮説が5%の危険率で棄却されない場合は, 回帰直線が基準線と交わる点を求め, これに対応する横座標上の価をXとした。

成 績

I. 使用ワクチンの各ウイルス抗原の力価

この実験に使用したワクチンに含まれるPR 8, FM 1, 及びLee 抗原の力価をマウスを用いて検定した成績は第1表に示すごとくである。即ち千葉血清研究所及び武田薬工製ワクチンともに, PR 8 抗体とFM 1 抗体の産生は著明であるが, Lee 抗体の産生はこれに比べてかなり劣っている。この傾向は中和抗体とH I 抗体の区別なく認められ, 両種抗体の高さの間には平行的な関係がある。現行のワクチン製造基準によれば, 本ワクチ

ンはPR 8 抗原 450 CCA, FM 1 及び Lee 抗原はともに 300 CCA 単位を含むと規定されている。従つてPR 8 抗体の上昇が最も高いのは当然であるが, FM 1 抗体と Lee 抗体の上昇の間にこのような著しい差異の現われたことは理解しがたい。この理由としてはワクチン製造に用いた Lee 株ウイルスの抗原性が低下していたこと, 本抗原の実際の含有量が少なかったこと, 及び Lee 抗体の上昇がFM 1 抗体の上昇に比べて遅延したことなどが考えられるが, いずれも確証はない。以上の成績によれば千葉, 武田製のワクチンは Lee 抗原を除く各抗原の力価の点ではあまり著しい差がないものと認められる。

第1表 マウスによるワクチンの力価検定成績

ワクチン	抗 原		PR 8 450 ccA	FM 1 300 ccA	Lee 300 ccA
	抗 体				
千葉血清製	中 和 抗 体	・・・	1000	25	
	H I 抗 体	1024	1024	64	
武田薬品製	中 和 抗 体	・・・	800	50	
	H I 抗 体	1024	512	256	

II. ワクチンを人体に集団的に接種した際の抗体上昇状況

a) ワクチン0.5 ccを皮下に接種した場合

小学校生徒の集団に千葉血清研究所製ワクチンを0.5 cc皮下に1回接種し, 14日後, 及び45日後におけるH I 抗体の集団的上昇度を前述の各指標によつて表わすと第2表のごとくである。まず14日後の成績をみると抗体上昇率ではPR 8 抗体89.8%で最も高く, ついで Lee 抗体がやや低いが, FM 1 抗原の力価はPR 8 抗原と等しいに拘らず, これに対する抗体上昇率は著しく低い。これとおおよそ同じ関係が抗原の上昇倍数においてもみられるが, 接種後の平均抗体価は反対にFM 1 抗体が最も高い。次にワクチン接種前の抗体の高さと上昇度との関係を見ると, PR 8 抗体と Lee 抗体はほとんど等しく, またその上昇倍数は力価の高いRR 8 抗原に対する抗体の方が明らかに優れているが, 抗体上昇率では両者の間にそれほど著しい差はみられない。これに対して接種前の価が最も高いFM 1 抗体は, 抗原力価がPR 8 抗原に匹敵するに拘らず, その上昇率, 上昇倍数ともに他抗体より著しく低い。しかし接種後の平均抗体価は, 接種前最も高かつたFM 1 抗体が最高の値を示している。従つてこれらの指標の示す抗体上昇度とワクチン抗原の力価

との間には、明確な関係を見出すことができない。

次に各抗体の集団的上昇傾向に適合する回帰式を求めると、PR 8 抗体ではワクチン接種前の抗体価の分布範囲が著しく狭いために回帰式を計算することは不可能であるが、FM 1 抗体及び Lee 抗体の集団的変動はともに直線回帰の傾向を示し、各直線が横軸と 45° をなす基準線と交わる点に対応する横軸上の値 X (集団免疫指数) を求めると、表のごとく FM 1 抗体では 4.3、Lee 抗体では 3.7 となり前者の値が明らかに高く、両者の関係は前項のマウスによって測定した各ワクチン抗原の力価の高さとよく平行している。従つて抗体上昇率、平均上昇倍数、接種後の平均抗体価が使用したワクチン抗原の力価と合致しないのは、ワクチン接種前の各抗原ウイルスに対する既有抗体の分布の差異によるものと考えられる。次に、ワクチン接種より 45 日後の成績をみると、FM 1 及び Lee 抗体の集団変動は同様に直線回帰の傾向を示すのみならず、それぞれの判定指標の示す各抗体の上昇度の順位も、上述の 14 日後の成績と全く等しい。しかし 14 日後に比べて 45 日後の抗体価はいずれも明らかに低下しており、特に FM 1 抗体の上昇率は僅かに 3.4 % に過ぎず、さらに平均抗体価においては完全にワクチン接種前の値に復帰している。抗体の低下は X 値においても同様であるが、表のごとくなお FM 1 抗体では 3.6、Lee 抗体では 3.3 を示し、かなり高い値を維持している。即ち前述の指標によれば、ワクチン接種より 45 日を経過すれば FM 1 抗体はほとんど接種前の値に低下すると判定されるが、X 値を指標とすればワクチンの本抗体の上昇に及ぼした効果が、なお相当の高さで存続していると判定される。抗体上昇度の判定指標による成績の解釈の差異は、この点においても明らかである。

第 2 表 ワクチン 0.5 cc 皮下接種による抗体変動

ワクチン接種後日数	14 日後			45 日後		
	PR 8	FM 1	Lee	PR 8	FM 1	Lee
ワクチン抗原	PR 8	FM 1	Lee	PR 8	FM 1	Lee
抗原力価 (HI)	1024	1024	64	1024	1024	64
接種人員	49	77	52	49	89	52
抗体上昇倍数 (4 倍以上) %	89.8	14.3	84.6	67.9	6.3	46.5
平均上昇倍数 (幾何平均)	11.5	1.8	6.9	7.5	1.2	4.3
平均抗体価 (log)	1.8	3.6	1.9	1.8	3.4	1.9
接種前	1.8	3.6	1.9	1.8	3.4	1.9
接種後	2.9	3.8	2.8	2.7	3.4	2.5
回帰係数	0.06	0.20	0.52	0.07	0.70	0.53
集団免疫指数 (X)	4.3	3.7	3.6	3.6	3.3	3.3

平均抗体価はウイルス抗原 1 単位使用における被検血清の抑制指数 (福見, 山本法) にて表わす

b) ワクチン 0.1 cc を皮内に接種した場合

成人の集団に前項の実験に用いたと同じワクチンを 0.1 cc 皮内に接種し、各抗体の産生を前述と同じ方法で比較すると第 3 表のごとくである。即ち本ワクチンを 0.5 cc 皮下接種した場合に比べて各抗体の上昇度は明らかに低いが、抗体上昇率、平均上昇倍数を指標とした上昇度の順位は前項の成績と全く同様に PR 8 抗体が最高で、以下 Lee、FM 1 抗体の順に減弱している。しかし接種後の平均抗体価は前項の成績と異なり、PR 8 抗体が最も高い。次に抗体価の集団的変動をみると、この集団は成人であるためにワクチン接種前において既にほとんどが PR 8 株ウイルスに対する抗体を保有しており、またその分布範囲も広いために、本抗体においてもその集団的上昇傾向を観察することができた。その成績は表にみるように各抗体ともに直線回帰的に上昇し、それに基づいて求めた PR 8 と FM 1 抗体の X 値はほとんど等しいが、Lee 抗体の値はこれに比べて、明らかに低く各抗原の力価の高さとよく平行している。即ちこの成績は X 値が抗体上昇度を判定する極めて適切な指標であることを証明している。

第 3 表 ワクチン 0.1 cc 皮内接種による抗体変動

ワクチン接種後日数	14 日後		
	PR 8	FM 1	Lee
ワクチン抗原	PR 8	FM 1	Lee
抗原力価 (HI)	1024	1024	64
接種人員	62	63	49
抗体上昇率 (4 倍以上) %	61.3	9.5	40.8
平均上昇倍数 (幾何平均)	4.7	1.4	2.6
平均抗体価 (log)	2.7	3.0	2.6
接種前	2.7	3.0	2.6
接種後	3.4	3.1	3.0
回帰係数	0.36	0.77	0.52
集団免疫指数 (X)	3.8	3.7	3.4

c) ワクチン 1.0 cc を皮下に接種した場合

第 4 表は成人の集団に武田薬工製ワクチンを 1.0 cc 皮下に接種した際の、14 日後における FM 1 及び Lee 抗体の上昇度を比較したものである。既に第 1 表に示したように、本ワクチン中の Lee 抗原の力価は、前項までの実験に使用したワクチンに比べてやや高い。表に見るようにこの実験においても接種前の水準の高い FM 1 抗体の方が、上昇率、上昇倍数ともに Lee 抗体より低いが、前項までの実験成績に比べて両者の値が著しく接近している。これは接種量を増したために既有的値の高い FM 1 抗体においても上昇が著しいためである。しかし

第4表 ワクチン1.0 cc 皮下接種による抗体変動

ワクチン接種後日数	14 日 後	
ワ ク チ ン 抗 原	FM 1	Lee
抗 原 力 価 (HI)	512	256
接 種 人 員	37	51
抗体上昇率(4倍以上) %	51.3	56.9
平均上昇倍数(幾何平均)	3.3	4.1
平均抗体価 (log)	接種 前	2.6
	接種 後	3.2
回 帰 係 数	0.48	0.35
集 団 免 疫 指 数 (X)	4.2	3.6

X値を指標にすれば、力価の高いFM1抗原に対する抗体の方が明らかに高く、ワクチンの接種量を増してもこの指標の特性は失われない。

III. ワクチンの接種量が抗体の集団的上昇傾向に及ぼす影響

上述の成績からFM1抗体について、ワクチンの接種量の差異が本抗体の集団的上昇傾向にどのように影響するかを示したものが第1図及び第5表である。図において抗体価の集団の変動に当はめた回帰直線の位置とその傾斜をみると、1.0cc及び0.5ccを接種後14日目の平均抗体価はそれぞれ3.7及び3.8でほとんど等しい。またその際、回帰直線が基準線と交はる点即ちX値も4.2及び4.3でほとんど等しいが、その回帰係数は0.48と0.62で、傾斜は1.0ccを接種した時の方が緩やかである。このことはワクチンによつて上昇を誘発される既存抗体の高さの上限値は、この程度の接種量の差ではほとんど変わらないが、既有的FM1抗体の低いものでは、接種量が多いほど抗体の上昇も著しいことを示している。これに対

して接種量を0.1ccに減じた場合の14日後の平均抗体価は3.1で前群に比べて明らかに低く、またX値も3.7に低下するとともに回帰係数は0.77に増大し、直線の傾斜が著しく急峻になっている。即ちかかる微量のワクチンでは抗体の上昇は甚だ微弱で、特に接種前既に本抗体が高い者に対しては抗原刺激の効果はほとんどないと解される。Lee抗体において観察した成績もおよそこれと等しいが、FM1抗体の場合に比べてワクチンの接種量の差による抗体の変動傾向の変化はあまり著明でない。

第5表 ワクチン接種量とFM1抗体の集団的上昇傾向との関係(14日後)

ワクチン接種量	接種方法	接種人員	回帰係数	集団免疫指数(X)	14日後の平均抗体価
1.0 cc	皮下	37	0.48	4.2	3.7
0.5 cc	皮下	77	0.62	4.3	3.8
0.1 cc	皮内	63	0.77	3.7	3.1

考 按

最近のインフルエンザワクチンの研究は、抗原とするウイルス株の選択、免疫力価の高いワクチンの製造方法とともに、生体に対する感染防禦の效果に注がれている^{24)~29)}。そのうちワクチンの力価の高さは現行基準によればこれを接種したマウスにおける中和抗体の産生度から定められるものであるが、近年はこれとともに直接人体に対する野外接種実験による研究が広く行われている。しかし人体は実験動物と異なり通常各型のイ、ウィルスに対する抗体を保有しており、この既有抗体の高さがワクチンによる抗体の上昇態度に著しく影響することが知られている。従つて人体接種の際の抗体上昇状況によつてワクチンの力価を判定する場合には、接種前にお

第1図 ワクチン接種量の変化によるFM1抗体の集団変動(接種後14日)

ける集団の抗体保有状況に対する考慮とともに、抗体の上昇度をどのような基準で判定するかが重要な問題となるが、従来の報告にはこの点に対する考慮が甚だ少ないようである。私は本報において、ワクチン抗原に対する抗体を既に保有している集団にそのワクチンを接種した際、抗原刺激によつて上昇をうながされる既有抗体の理論的上限値を指標として、ワクチンの免疫力価と抗体の集団的上昇との関係を観察した。その結果上述の成績に示したごとく、**X**値はワクチン接種前における集団の既有抗体の高さに影響されることなく、その抗原力価とよく平行することを認めた。これは従来抗体の上昇度を判定する際用いられていた抗体上昇率、平均上昇倍数、ワクチン接種後の平均抗体価等とは質的に異なる新しい判定指標である。

しかしこの方法を適用する際には若干の条件がある。即ち上述の**X**値の性状から明らかなように、この方法が適用されるには抗体の集団変動の傾向が直線的な場合に限定されている。既に金光等²²⁾²³⁾が指摘したように、ワクチン接種前の既有抗体が低い値から著しく高い値にわたつて分布している集団では、ワクチンにより低い抗体は上昇するのに対して、高い抗体は変動しがたいために、その集団の変動傾向は基準線に漸近する曲線で表わされることになるので理論上**X**値は求められない。**Hirst**等¹¹⁾の成績はその1例と考えられる。また集団の既有抗体が著しく狭い値の領域に分布している場合では、抗体の変動傾向に当てはめた回帰直線の信頼性が問題になり、従つてこれから求めた**X**値にも誤差が大きくなる。このように**X**値による抗体上昇度の判定には種々の制約があるが、なお他の方法に比べて著しい特徴を含んでいる。

即ちこの方法によれば**X**値とともに、抗体の集団的変動傾向を表わす回帰直線の傾斜が、抗体上昇の性状の指標となる事である。この指標の応用価値は本報のワクチンの接種量と抗体上昇との関係を比較した成績において最も効果的に示された。**Weller**等¹⁸⁾、**Bruyn**¹⁹⁾等、**甲野**等²⁰⁾は、皮内接種法を用いれば、皮下接種に使用したワクチン量より格段に少ない量でも、これに匹敵する抗体の上昇を示すと述べているが、**Appleby**等¹⁷⁾、**福見**等⁹⁾は、1.0 ccの皮下接種に比べて0.1 ccの皮内接種による抗体上昇に明らかに微弱であると報じている。また**McLean**等²⁰⁾は同じ接種法を用いた場合では、ワクチンの量を10倍に増してもそれによつて到達した抗体の高さの増加は、接種量の2乗根あるいは3乗根に比例するにすぎないといっている。以上のごとくこの問題につ

いての諸家の見解は必ずしも一致しないが、これはワクチンを接種する前の既有抗体の高さとともに、抗体上昇度を判定する指標が異なることに起因するものと考えられる。

私は本報で**FM 1**抗体について観察した成績によれば、ワクチンの量を1.0 ccから0.5 ccに減じても、それによつて到達した平均抗体価の間にはほとんど差異を認めない。またその際の**X**値にもほとんど差異がなく、これはそれぞれの接種量によつて上昇を誘起された既有の**FM 1**抗体の上限値には変化がないことを意味している。

しかしこれを抗体の集団変動の傾斜によつて比較すると、接種量を減ずるに従つてその傾斜が急峻となり、これはワクチン抗原に対する既有抗体の低い者ほど、接種量の低下の抗体上昇に及ぼす影響が強いことを示している。さらに0.1 ccの皮内接種ではその傾斜がさらに急峻になるとともに、**X**値も著しく低下し、免疫効果の低いことを示している。

即ちこの判定方法によれば、ワクチンの免疫力価、接種量、接種方法の差異による抗体の集団的上昇状況の微細な変化を、数量的に表わすことができる。またこの考え方によれば、集団の免疫を高めるためには高い**X**値を示すワクチンを用いるとともに、その際の抗体変動の傾斜がなるべく緩やかになるような接種方法を採用する必要がある。そのためには上述のごとくワクチンの接種量を増すことも有効であるが、最近清水²⁴⁾は腸チフスワクチンによる抗体の集団的変動を観察して、ワクチンの再接種が既有抗体の低い者の抗体上昇を著しく増強することを指摘しており、インフルエンザワクチンの場合にも同様の現象があるのではないかと考えられる。

なお本報において免疫マウスの**HI**抗体と中和抗体の上昇がよく平行することを認めたが、これは**Hirst**等¹⁰⁾¹¹⁾、**Henle**等¹²⁾、**山本**¹³⁾の成績と一致している。人体における両種抗体の集団的上昇態度の関係については次篇で報告する。

結 語

1) **PR 8**、**FM 1**、**Lee**、3種混合インフルエンザワクチンを人間の集団に接種し、各抗原ウイルスの免疫力価とこれに対する**HI**抗体の集団的上昇状況を各種の指標によつて比較した。

2) 従来用いられている抗体上昇率、平均上昇倍数、並びに接種前後の平均抗体価の変化による判定では、抗体上昇度とワクチン抗原の力価の高さとは必ずしも一致しない。

3) これに対して我々の提唱する集団免疫指数X値はワクチン抗原の力価とよく一致した。

4) 抗体の集団的変動に対する回帰直線の傾斜は、X値とともにワクチンの接種量及び接種方法が抗体産生に及ぼす効果を測る適切な指標であることを認めた。

この研究は文部省科学研究費の補助を受けた。

文 献

- 1) Francis, T. Jr. : Bull. W. H. O. 18 : 275, 1953.
- 2) Meiklejohn, G. et al. : Am. J. Hyg. 55 : 1, 1952.
- 3) Meiklejohn G. et al. : Ibid. 55 : 12, 1952.
- 4) Hennessy, A. V. et al. : Ibid. 58 : 165, 1953.
- 5) Meiklejohn, G. et al. : Ibid. 59 : 241, 1954.
- 6) Davenport, F. M. et. al. : Am. J. Publ. Health. 45 : 1138, 1955.
- 7) 藤谷: 札幌医学雑誌, 7 : 340, 1954.
- 8) Fukumi, M. et al. : Jap. J. Med. Sci. Biol. 7 : 345, 1954.
- 9) 福見他: 日本医事新報, 1671, 1956.
- 10) Hirst, G. K. et al. : J. Immunol. 45 : 285, 1942 a.
- 11) Hirst, G. K. et al. : J. Exp. Med. 75 : 49, 1942 b.
- 12) Henle, G. & Henle, W. : Ibid. 84 : 623, 639, 1946 b.
- 13) 山本: 日本医学, 4318, 1949.
- 14) Salk, J. E. et al. : Am. J. Hyg. 42 : 57, 1945.
- 15) Hirst, G. K. et al. : Ibid. 42 : 45, 1945.
- 16) Magil, T. P. et al. : Ibid. 42 : 94, 1945.
- 17) Appleby, J. C. et al. : Lancet 6670 : 1384, 1951.
- 18) Weller, T. H. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 67 : 96, 1948.
- 19) Bruyn, H. B. et al. : Am. J. Dis. Child. 77 : 149, 1949.
- 20) 甲野他: インフルエンザ委員会, イ. ワクチンの野外実験, 1953.
- 21) 操他: Ibid.
- 22) 金光: 公衆衛生, 20 : (3) 1, 1956.
- 23) 金光他: 医学と生物学. 29 : (5) 196, 1953.
- 24) Influenza. A Review of Current Research. WHO. Geneva, 1954. P. 125.
- 25) Davenport, F. M. et al. : Am. J. Hyg. 64 : 289, 1956.
- 26) Finland, M. et al. : Ibid. 64 : 289, 1956.
- 27) Philip, R. N. et al. : Am. J. Publ. Health 44 : 34, 1954.
- 28) Davenport, F. M. & Hennessy, A. V. : J. Exp. Med. 104 : 85, 1956.
- 29) Prezesmycki, Et al. : Ann. Inst. Pastur 91 (Suppl) : 9, 1956.
- 30) Mclean, I. W. et al. : J. Immunol. 56 : 109, 1947.
- 31) 清水: 日本衛生学雑誌, 11 : 110, 117, 1956.

(受付: 1957年9月16日)