A 群レンサ球菌製剤 OK-432を投与した尿路性器悪性腫瘍症例に おける ASP (Antigroup-A Streptococcal C Polysaccharide antibody) の変動と心及び腎への影響

岩手医科大学医学部泌尿器科学講座 (主任: 大堀 勉教授)

丹治 進 小池 博之 熊谷 幸三
藤岡 知昭 久保 隆 大堀 勉

岩手県立中央病院泌尿器科 (科長: 吉田郁彦)

吉 田 郁 彦

CHANGES IN ASP (ANTIGROUP-A STREPTOCOCCAL C POLYSACCHARIDE ANTIBODY) AND CARDIAC AND RENAL EFFECTS IN CASES OF UROGENITAL CANCERS DURING OK-432 IMMUNOTHERAPY, STREPTOCOCCUS PREPARATION

Susumu Tanji, Hiroyuki Koike, Kozo Kumagai, Tomoaki Fujioka,
Takashi Kubo and Tsutomu Ohhori

Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University
(Director: Prof. T. Ohhori)

Ikuhiko Yoshida

Department of Urology, Iwate Prefectural Central Hospital
(Chief: Dr.I. Yoshida)

Antigenic relationship between streptococcus preparation, OK-432 and many kinds of tumor in both animals and humans had been studied and it was suggested in our previous papers that the common antigen would be the group A specific C-polysaccharide (Rhamnose-N-acetyl glucosamine polysaccharide) and that it could induce the tumor specific immune response involving ADCC. On the other hand, the detection of antibody to the group A specific C-polysaccharide (ASP) is regarded important in screening rheumatic heart disease and glomerulonephritis.

In this paper, the changes of ASP titer were investigated as well as clinical futures in 29 cases of urogenital cancer patients during OK-432 immunotherapy. Additionally, histological evaluation of the heart and kidney was performed in 4 autopsy cases who had received OK-432 immuno-treatment over 4 weeks. The results obtained are as follows:

1) Serum ASP values were increased significantly ($p < 0.01$) by the administration of OK-432, but the maximum titers were not so remarkable (256-fold increased).

2) In those cases that showed elevated serum ASP values, no evidence of rheumatic heart disease and glomerulonephritis was found by clinical and histological examinations.

3) Therefore, cardiac and renal damage was suggested to be unlikely in spite of slightly increased serum ASP values during OK-432 immunotherapy.

要旨: 著者らは, これまで A 群レンサ球菌製剤 OK-432と各種実験腫瘍及びヒト尿路性器悪性腫瘍との間に抗原交差反応性が存在することに注目し, その抗原性により誘導される腫瘍免疫効果について研究を進めている。さらにその抗原は A 群レンサ球菌特異 C 多糖体 (Rhamnose-N-acetyl glucosamine C polysaccharide) であると推察している。一方, この特異 C 多糖体の抗体である ASP (antigroup-A streptococcal C polysaccharide antibody) の検索はリウマチ性心疾患および急性糸球体腎炎の診断, 治療上重要である。

今回、OK-432を投与した尿路性器悪性腫瘍29症例において血清 ASP 値の変動と、臨床検査成績および剖検により得た切片の組織学的検査より心および腎に与える影響を検索し以下の結果を得た。

1. 血清 ASP 値はOK-432の投与により有意の上昇を示したが、最高値は256倍と著明な高値ではなかった。
2. 血清 ASP 値の上昇を示した例において、臨床像および剖検より得た切片の組織像にリウマチ性心疾患および急性糸球体腎炎を示唆する所見は得られなかった。
3. 以上より、OK-432の投与により ASP は有意な上昇を認めるものの心および腎に悪影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

緒 言

著者ら¹⁾²⁾は、これまで A 群レンサ球菌製剤 OK-432 と各種実験腫瘍及びヒト尿路性器悪性腫瘍との間に抗原交差反応性が存在することに注目し、その抗原性により誘導される腫瘍免疫効果について研究を進めている。即ち酵素抗体法 (peroxidase-antiperoxidase method: PAP 法) を用い OK-432 と各種実験腫瘍およびヒト尿路性器悪性腫瘍との間に抗原交差反応性が存在することを示し、A 群レンサ球菌特異 C 多糖体 (Rhamnose-N-acetyl glucosamine C polysaccharide) をその抗原の候補にあげている。さらに、この共通抗原性と A 群レンサ球菌特異 C 多糖体抗体 (anti group-A streptococcal C polysaccharide antibody: ASP) および抗体依存性細胞媒介細胞障害 (antibody dependent cellular mediated cytotoxicity: ADCC) による特異的腫瘍免疫効果の可能性を示唆している。

一方、この A 群レンサ球菌の細胞壁を構成する特異 C 多糖体は、心内膜、特に弁膜のグリコプロテインと共通抗原性を有すること³⁾、またレンサ球菌感染後の急性糸球体腎炎においてその抗体価が高値を示すこと⁴⁾ が知られており、この多糖体の抗体である ASP (anti group-A streptococcal C polysaccharide antibody) の検索は A 群レンサ球菌感染の直接の証明となり、またリウマチ性心疾患および急性糸球体腎炎の診断、治療上重要であるされている^{5)~11)}。

今回、OK-432による免疫療法を施行した症例において血中 ASP 値の変動と、それに伴う心および腎の悪影響の有無を検討したので若干の文献的考察を加え報告する。

対象および方法

対象症例は岩手医科大学泌尿器科において OK-432 による免疫療法を受けた腎癌13例、膀胱癌14例および前立腺癌 2 例の尿路性器悪性腫瘍患者29例である (Table 1)。尚、感染症を除いた良性疾患(前立腺肥大症および尿路結石症)患者12例および健康人11名の血

Table 1 尿路性器悪性腫瘍症例

性 別	腎 癌	膀胱癌	前立腺癌	計
男 性	8*	10	2	20
女 性	5	4	—	9
計	13	14	2	29 (例)

* 剖検 3 例を含む

年齢分布 (歳)

男男性	49~72	48~78	60~72	48~78
女 性	45~63	50~80	—	45~80
	45~72	48~80	60~72	45~80

Table 2 対 照

性 別	健 康 人	前立腺肥大症	尿路結石症	計
男 性	3	5	4	12
女 性	8	—	3	11
計	11	5	7	23 (例)

年齢分布 (歳)

男 性	47~57	63~78	44~66	44~78
女 性	31~52	—	36~61	31~61
	31~57	63~78	36~66	31~78

清検体を ASP 値の対照として用いた (Table 2)。

免疫療法は、対象29例に A 群レンサ球菌 (Streptococcus pyogenes) Su 株の菌体製剤である OK-432 (商品名; ピンバニール®, 中外製薬) を週 3 回、皮内注射により行った。この投与前および投与開始 4 週後 (OK-432 計 19.5KE) においてこの29例の全身状態を観察するとともに、受身赤血球凝集反応法 (ASP キット HJ, ヘキスト) を用い血清 ASP 値を測定した。また29例中22例で、同時に Su-PS (Su-polysaccharide: 24時間後判定) および PPD 皮内テスト、血液生化学、ASO (Ranz & Randall 法) を含む血清学、赤沈、尿一般、心電図および胸部 X 線撮影の各検査を行った (Fig. 1)。さらにその後 OK-432 による免疫療法を継続中に癌死した 3 例において剖検を得、心および腎の組織学

Fig. 1 OK-432免疫療法および各検査スケジュール

Fig. 2 尿路性器悪性腫瘍症例（OK-432治療前）の血清 ASP 値

的検索を行った。

結 果

1. 尿路性器悪性腫瘍群(OK-432投与前)と対照群の血清 ASP 値

尿路性器悪性腫瘍症例における血清 ASP 値は 13.9 ± 14.7 倍, また対照群は 5.8 ± 6.9 倍と両者に有意差を認めなかった (Fig. 2)。

2. OK-432投与による血清 ASP 値の変動

OK-432投与前および4週後の血清 ASP 値は 13.9 ± 14.7 倍および 51.8 ± 64.2 倍であり, その投与により ASP 値の有意 ($p < 0.01$) の上昇を認めた。29例中著明な上昇すなわち2管以上の上昇をみたのは15例で全体の51.7%であった。

血清 ASP 値は, 通常64倍以上を異常値とされている⁴⁾。本症例で, OK-432投与4週後にASP値が上昇しかつ64倍以上を示したのは29例中9例 (31.0%) であるが, その中で2管以上の上昇を示したのは8例 (27.6%) であった (Fig. 3)。

3. 血清 ASP 値と Su-PS および PPD 皮内テスト

Fig. 3 OK-432治療前および治療4週後の血清 ASP 値

Su-PS および PPD 皮内テストを施行した22例において、OK-432投与により血清 ASP 値は有意 ($p < 0.01$) の上昇を示したが、Su-PS および PPD 皮内テストは有意の変動を示さず、血清 ASP 値と皮内テストとの間に相関を認めなかった (Fig. 4)。

4. OK-432の心および腎に与える影響 (特に血清 ASP 値の上昇した例において)

1) 身体所見

OK-432投与29例の臨床像として、自覚的にはその投与初期に38℃程度の発熱を殆どの例で認めたが、一過性のもので弛張熱を呈した例はなかった。OK-432を皮内注射した皮膚部位には一時的に軽度の発赤を認めたものの腫脹、硬結を呈した例はなく、また経過中に全身の発疹、浮腫、関節炎、扁桃腺炎、動悸および胸腹部痛等を認めた例もなかった。他覚的には脈拍、血圧に有意の変動はなく、胸腹部理学所見上心雑音、圧痛

Fig. 4 OK-432治療前および治療4週後の血清 ASP 値および皮内テスト

Fig. 5 ASP 上昇群における各検査結果 (1)

等を認めた例はなかった。

2) 臨床検査所見

各検査を行った22例の中で、OK-432投与により血清ASP値が有意の上昇すなわち2管以上の上昇を呈した12例(Fig. 5)において、各検査成績より心におけるリウマチ性心疾患および腎における急性糸球体腎炎様変化の有無について検討した。

この12例のOK-432投与前および4週後における血清ASO値はいずれも正常範囲(成人; 166Todd以下)

内であり、また有意の変動を認めなかった(Fig. 5)。

12例の中でOK-432投与によりRAが新たに陽転化した例はなかった(Fig. 5)。

CRPおよび赤沈は、原疾患が悪性腫瘍であることからOK-432投与前より異常値を呈した例がほとんどであったが、それらの変動に傾向はなくASPとの相関性は認められなかった(Fig. 6)。

γ -グロブリン、IgG、IgAおよびIgAの免疫グロブリンも有意の変動を示さなかった(Fig. 6 and 7)。

Fig. 6 ASP上昇群における各検査結果(2)

Fig. 7 ASP上昇群における各検査結果(3)

Fig. 8 ASP 上昇群における各検査結果 (4)

また、これら12例の心電図検査所見上、OK-432投与により刺激生成異常、P-R時間の延長を始めとする刺激伝導異常、心筋障害および心房・心室の負荷を示唆する変化を認めなかった。なおOK-432治療前より第1度房室ブロックを呈した例(1例)でもOK-432治療後に心電図上変化を認めなかった。

胸部X線写真上、OK-432投与後に心胸比の増大、心陰影の変化を呈した例はなかった。

さらにOK-432投与により腎機能低下を示した例はなく、尿蛋白の陽性化傾向は認められなかった (Fig. 8)。

3) 組織学的所見

腎癌例から得た剖検3例は、いずれもOK-432投与4週後に血清ASP値の有意の上昇を呈した例であった(投与前および4週後のASP値: 2および64倍, 4および32倍, 8および256倍)。心組織では、3例ともその心内膜にリンパ球の集積等の炎症および疣贅性増殖像を有さず、心筋のびまん性間質炎、フィブリノイド変性および浸出性外膜炎像を認めなかった。腎は、3例とも非担癌側腎実質組織をHE染色、光顕にて検索したが、いずれの切片にも糸球体内の強い細胞浸潤、内皮細胞増生等のいわゆる管内性糸球体腎炎および広汎性びまん性メサンジウム増殖性糸球体腎炎像を有さなかった。

考 案

A群レンサ球菌製剤OK-432の抗腫瘍効果は、同剤

がインターフェロン、インターロイキン1および2といったメディエーターの産生を促し、これによりマクロファージ、ナチュラルキラーおよびキラーT細胞等のエフェクター細胞が活性化されることによるものと考えられている^{12)~14)}。また近年、OK-432が内因性TNFを誘導するということが注目されている^{15)~17)}。一方OK-432は、腫瘍との間の共通抗原性を介した特異的抗腫瘍効果をも有することが報告されており¹¹⁾¹⁸⁾、BCGやP. acnesにおいても腫瘍との間の抗原交差反応性が検討されている^{19)~21)}。

このA群レンサ球菌特異C多糖体の抗体であるASPは、菌体外毒素に対する抗体であるASO、ASKおよびAHDや菌産生酵素に対する抗体であるADN-Bとは異なり、菌体成分そのものの抗体であることから、血清ASP値の測定はA群レンサ球菌感染の直接の証明として有用であり、A群レンサ球菌感染に免疫機転が加わることにより発症するとされるリウマチ熱や急性糸球体腎炎の病態解明の一要素とされている。Kaplan²²⁾²³⁾がヒトの心組織と反応する抗体の産生にあずかる抗原性物質がA群レンサ球菌の菌体成分の中に存在することを観察して以来、諸家によりヒト各臓器が菌体を構成する蛋白や糖質と共通抗原性を有することが報告されており^{24)~27)}、リウマチ熱等が自己免疫現象により発症すると考えられている。すなわちGoldsteinら³⁾はヒト心臓弁の糖蛋白とA群レンサ球菌の細胞壁の主体をなす多糖体との間に共通抗原が

あることを示し、さらに Dudding ら⁶⁾はリウマチ性心疾患患者においてこの多糖体に対する抗体が長期間血中にみられることから、リウマチ性心疾患の特に弁膜襲の際に ASP を介した自己免疫過程が重要な役割を演じているものと考察している。また、この多糖体と腎組織との間に共通抗原性が存在するかに関しては未だ明らかにはされていないが、腎糸球体基底膜の多糖体がその構成の上からこの多糖体にかなり近似していること^{28)~30)}、また A 群レンサ球菌感染後急性糸球体腎炎の急性期に血清 ASP 値が高値を示す例が多いこと⁴⁾から、ASP の測定は臨床上的意義のあるものとされている。よって以上の観点より、腫瘍と OK-432 との間に存在する共通抗原を介した抗腫瘍免疫効果を期待する立場において、OK-432 による免疫療法を施行した尿路性器悪性腫瘍症例における血清 ASP 値の変動と、心および腎に対する影響について検討することは臨床に重要な意義をもつものと考えらる。

著者らの研究結果は前述したように、OK-432 の投与により血清 ASP 値は有意の上昇傾向を示したが、最高値は 256 倍であり著明な高値を示さなかった。さらに血清 ASP 値が 2 管以上上昇した 12 例で臨床所見および剖検による組織所見を検討したが、全例に心炎および糸球体腎炎の発症を示唆する所見は得られなかった。

一方、リウマチ性疾患を抗原交差反応による自己免疫学的機序により惹起されるとする過程に疑問が starting している。すなわち Christensen ら³¹⁾はレンサ菌で免疫された動物の血清中には哺乳類組織に対する抗体ができなくとも、組織の Fc レセプターに結合した IgG または組織中の正常 IgG に抗グロブリン抗体を介して蛍光抗体が結合するとあたかも抗組織抗体があるように誤認され、逆に抗哺乳類組織抗血清中に抗レンサ球菌抗体がなくとも、レンサ球菌が IgG レセプターを介して同様に反応することより、レンサ球菌と哺乳類組織との間に共通抗原が存在することに対し疑問視する報告をしている。また、心弁膜などの病変部位に認められる結合免疫グロブリンがその病変部位に付着した A 群レンサ球菌の細胞壁に対する抗体ではないかとする報告³²⁾や、免疫学的機序とは別に A 群レンサ球菌の細胞壁が直接組織を障害する作用を有するとする報告³³⁾³⁴⁾もされている。今回検討した症例においては、OK-432 の投与により上昇した血清 ASP 値の上限は高々 256 倍であり、各種検査との総合判断よりこのレベルでは心および腎にはリウマチ性心疾患および急性糸

球体腎炎といった悪影響を与える可能性は少ないのではないかと推察した。

結 語

OK-432 を投与した尿路性器悪性腫瘍 29 症例において血清 ASP 値の変動と心および腎に与える影響を追究する目的で、臨床検査成績および剖検による組織学的検査より検討を行い以下の結果を得た。

1. 血清 ASP 値は OK-432 の投与により有意の上昇を示したが、最高値は 256 倍と著明な高値ではなかった。

2. 血清 ASP 値の上昇を示した例において、心および腎にリウマチ性心疾患および急性糸球体腎炎を示唆する所見は得られず、OK-432 の投与により ASP は軽微な上昇を認めるものの心および腎に悪影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

本論文の要旨は第 51 回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。

稿を終るに当たり、心電図を始め各種検査所見に関して種々御助言下さった本学臨床検査学講座講師中居賢司博士に深謝致します。

(本研究の一部は昭和 60 年度圭陵会学術振興会研究助成 24 号の助成によった。付記して謝意を表する。)

文 献

- 1) 藤岡知昭：各種腫瘍とレンサ球菌製剤 (OK-432) との共通抗原性。日泌尿会誌，76，1784—1794，1985。
- 2) 藤岡知昭，丹治 進，小池博之，鈴木 薫，青木 光，萬谷嘉明，久保 隆，大堀 勉：尿路性器悪性腫瘍における免疫療法の研究。第二報。悪性腫瘍患者の末梢血 K-cell population の変動と OK-432 免疫療法における ADCC の意義。日泌尿会誌，78，29—38，1987。
- 3) Goldstein, I., Rebeyrotte, P., Parlebas, J. and Halpen, B.: Isolation from heart valves of glycopeptides which share immunological properties with streptococcus haemolyticus group-A polysaccharides. Nature, 219, 866—868, 1968。
- 4) 小川頼子，藤川 敏：A 群レンサ球菌多糖体に対する抗体 (ASP) の正常値と臨床的意義に関する研究。日本小児科学会雑誌，86，2204—2213，1982。
- 5) Goldstein, I. and Caruvano, R.: Determination of anti group A streptococcal polysaccharide antibodies in human sera by an hemagglutination technique. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 124, 1209—1212, 1967。
- 6) Dudding, B.A. and Ayoub, E.M.: Persistence of streptococcal group-A antibody in patients with rheumatic valvular disease. J. Exp. Med.,

- 128, 1081—1098, 1968.
- 7) Ayoub, E.M. and Dudding, B.A.: Streptococcal group-A carbohydrate antibody in rheumatic and nonrheumatic bacterial endocarditis. *J. Lab. Clin. Med.*, 76, 322—332, 1970.
- 8) 藤川 敏, 大国真彦: Polysaccharide, リウマチ, 11, 26—28, 1971.
- 9) 大国真彦: リウマチ熱と心炎における免疫. *医学のあゆみ*, 90, 599—603, 1974.
- 10) Shulman, S.T., Ayoub, E.M., Victorica, B.E., Gessner, I.H., Tamer, D.F. and Hernandez, F.A.: Differences in antibody response to streptococcal antigens in children with rheumatic and nonrheumatic mitral valve disease. *Circulation*, 50, 1244—1251, 1974.
- 11) 立沢 幸: 感作ラテックス凝集法を用いたA群溶連菌多糖体抗体測定に関する研究, 第2編. 小児期諸種疾患のASP-L価について. *日児誌*, 81, 813—820, 1977.
- 12) 斎藤元男, 青沼悦子, 野田哲生, 中館一郎, 南條正季, 海老名卓三郎, 石田名香雄: OK-432の抗腫瘍効果 (2) OK-432誘導活性化Mφの抗腫瘍性. *癌と化学療法*, 10, 1363—1371, 1983.
- 13) 市村 修, 鈴木清吉, 斎藤元男, 佐藤統夫, 菅原豊, 石田名香雄: OK-432によるマウスinterleukin 1およびinterleukin 2の産生増生作用. *医学のあゆみ*, 127, 296—298, 1983.
- 14) Wakasugi, H., Kasahara, T., Minato, N., Hamuro, J., Miyata, T. and Morioka, Y.: In vitro potentiation of human natural killer activity by a streptococcal preparation, OK-432: Interferon and interleukin-2 participation in the stimulation with OK-432. *J. Natl. Cancer Inst.*, 69, 807—812, 1982.
- 15) 山本章博, 永牟田雅弘, 宇佐美博子, 菅原 豊, 渡辺直樹, 新津洋司郎, 漆崎一郎: OK-432によるマウス腹水中へのCytotoxic Factorの誘導 (第一報). *癌と化学療法*, 13, 1905—1910, 1986.
- 16) 永牟田雅弘, 山本章博, 宇佐美博子, 菅原 豊, 西井易穂, 渡辺直樹, 新津洋司郎, 漆崎一郎: OK-432によるマウス腹水中へのCytotoxic Factorの誘導. 第二報. リンホトキシンおよびTNFとの異同について. *癌と化学療法*, 13, 2358—2362, 1986.
- 17) 山本章博, 永牟田雅弘, 宇佐美博子, 菅原 豊, 西井易穂, 鈴木繁生, 渡辺直樹, 新津洋司郎, 漆崎一郎: OK-432によるマウス腹水中へのCytotoxic Factorの誘導. 第三報. 二次刺激剤としてのLPSとOK-432の比較. *癌と化学療法*, 13, 2419—2424, 1986.
- 18) Sasaki, M. and Kunimatsu, M.: Immunological evidence of a surface common to streptococcus pyogenes preparation, OK-432 and mouse ascites tumor cells. *Microbiol. Immunol.*, 24, 259—264, 1980.
- 19) Wile, A.G., Sparks, F.C. and Morton, D.L.: Monitoring immunotherapy with *Bacillus Calmette-Guerin* by antibody titer. *Cancer Research*, 37, 2251—2256, 1977.
- 20) James, K., Willmott, N., Milne, I. and McBride, W.H.: Antitumor antibodies and immunoglobulin class and subclass levels in *Corynebacterium parvum* treated mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 56, 1035—1040, 1976.
- 21) 藤岡知昭: 薬剤誘発マウスにおける膀胱癌と *Corynebacterium parvum* との間における抗原性の検討. *日泌尿会誌*, 74, 560—565, 1982.
- 22) Kaplan, M.H. and Meyeserian, M.: An immunological cross-reaction between group-A streptococcal cells and human heart tissue. *Lancet*, 1, 706—710, 1962.
- 23) Kaplan, M.H.: Immunological relationship of group-A streptococcal strains and human heart tissue. Possible significance for the pathogenesis of rheumatic fever. *Amer. Heart J.*, 65, 426—427, 1963.
- 24) Lyampert, I.M., Vvedenskaya, O.I. and Danilova, T.A.: Study on streptococcus group-A antigens common with heart tissue elements. *Immunology*, 11, 313—320, 1966.
- 25) Nakhla, L.S. and Glynn, L.E.: Studies on the antigen in β -haemolytic streptococci that cross-reacts with an antigen in human myocardium. *Immunology*, 13, 209—218, 1967.
- 26) Zabriskie, J.B. and Freimer, E.H.: An immunological relationship between the group-A streptococcus and mammalian muscle. *J. Exp. Med.*, 124, 661—678, 1967.
- 27) Markowitz, A.S. and Lange, C.F. Jr.: Streptococcal related glomerulonephritis. I. Isolation, immunochemistry and comparative chemistry of soluble fractions from type 12 nephritogenic streptococci and human glomeruli. *J. Immunol.*, 92, 565—575, 1964.
- 28) Krause, R.M. and McCarty, M.: Studies on the chemical structure of the streptococcal cell wall. I. The identification of a mucopeptide in the cell wall of group-A and A-variant streptococci. *J. Exp. Med.*, 114, 127—140, 1961.
- 29) Krause, R.M. and McCarty, M.: Studies on the chemical structure of the streptococcal cell wall. II. The composition of group-C cell wall and chemical basis for serologic specificity of the carbohydrate moiety. *J. Exp. Med.*, 115, 49—62, 1962.

- 30) 柴田整一, 栗栖明也: 新しい手つづきによる実験的糸球体腎炎. IX. 日新医学, 49, 665—673, 1962.
- 31) Christensen, P., Schalen, C. and Holm, S.E.: Reevaluation of experiments intended to demonstrate immunological cross-reactions between mammalian tissues streptococci. Prog. Allergy, 26, 1—41, 1979.
- 32) Ohanian, S.H., Schwab, J.H. and Cromartie, W. J.: Rheumatic-like cardiac lesions in mice., J. Exp. Med., 129, 37—49, 1969.
- 33) Abdulla, E.M. and Schwab, J.H.: Biological properties of streptococcal cell-wall particles. III. Dermonecrotic reaction to cell-wall mucopeptides. J. Bacteriol., 91, 374—383, 1966.
- 34) Schwab, J.H. and Ohanian, S.H.: Degradation of streptococcal cell wall antigens in vivo. J. Bacteriol., 94, 1346—1352, 1967.

(1987年7月30日受理)