恙虫病の免疫に関する研究(Ⅰ)

抗生物質で早期に解熱させ了った接種恙虫
病後の免疫に就いて*

中 村 清**

KIYOSHI NAKAMURA: STUDY ON THE IMMUNITY AGAINST
TSUTSUGAMUSHI DISEASE [Ⅰ]

〔受稿 4月11日 1956〕

緒 言

恙虫病の免疫に関しては、従来多くの研究が行われて来た。殊にその免疫予防法としては実に多くの試みがなされて来たが、大別すると生病毒を以ての予防接種¹⁾、ワクチンによるもの、及び最近の抗生物質投与による chemoprophylaxis²⁾⁻⁷⁾等を挙げる事が出来る。

私は此の問題に就いて実験を続けて居るがその一部として既に第1報⁸⁾に於いて人体に於ける病毒の侵入量と発病との関係、発病時の血中病毒量、及びそれらと免疫生成との関係等に就いて報告した。

本病の発病の程度と免疫生成の程度との関係に就いては、既に川村等⁹⁾¹⁰⁾により定型的な発病を経過した後には10年余にわたり強固な免疫が持続することが実証されたが、一方、最近その著効性を以て広く治療に用いられている抗生物質により発病早期に解熱させられた場合の免疫生成の程度及びその持続等に就いては何等確実な知見が得られて居ない。

Smadel 等¹¹⁾は、抗生物質治療を受けた恢復後の患者に再接種攻撃を行い、同一株のものでは1~2ヵ月後も再感染に対し強固な抵抗を示したことを報告しているが、その後の免疫持続に就いては観察して居ない。

亦、Ley 等¹²⁾は人間に chemoprophylaxis により発病を来すことなく免疫を与えることが出来、それは1ヵ月後の生病毒攻撃に耐えたと報告しているが、免疫の持続に就いては触れていない。

他方、緒方(規)¹³⁾は、抗生物質投与により治癒した自然感染患者が1年後、自然再感染した例を1例挙げ、

早期治癒によつては充分な免疫が出来ないと述べて居る。

私は、之等の問題の解明に就いて実験を續けて来たが、今回は発病直後に抗生物質療法を開始して解熱させ了った接種恙虫病患者の治癒後2ヵ年を経たものが、種々の量の再接種攻撃に対し、完全な免疫抵抗を示す事を知り得た。以下之に就いて述べる。

実 験 材 料

実験材料はすべて第1報⁸⁾記載のものと全く同様であるが、重要な事であるから敢えて再度詳述する。

1. 病毒：澎湖島株恙虫病々毒を使用した。之は昭和10年川村等¹⁴⁾に依り澎湖島の恙虫病患者より分離され、爾後、新潟医大病理学教室を経て北里研究所病理部で継代保存して居たが、終戦時の混乱に依り断絶して仕舞つたのを、偶々その前に本病毒接種に依る熱療法を受けた進行麻痺患者の腋窩リンパ節より北里研究所の福住等が recover し、その後我々の研究室に於いて昭和22年以降主としてマウス継代に依り保存されて居るものである。

2. 接種材料：上記病毒の一定量を腹腔内に接種され、定型的に発症し極期に在るマウス3匹よりその肝を集め、之を乳鉢内で硝子細粉と共に磨碎し、磷酸緩衝食塩水10倍稀釈脱脂乳液 (Penicillin G 500u/ml, Streptomycin 1,000μg/ml 加)で重量10%乳剤とし、2,000 r. p. m. 10分間遠沈し、その上清を10⁻¹稀釈液とし、倍数稀釈の出発材料とした。稀釈にはすべて前記の脱脂乳液を用いた。

3. 被接種者：進行麻痺、脳梅毒、脊髓癆等の神経

* 本論文の要旨は昭和31年4月6日第29回日本細菌学会総会(熊本)に於いて口演報告された。

**精神医学研究所(指導 林博 部長)

梅毒及び先天梅毒, 更に「ワ」氏反応陰性化の極めて困難な梅毒患者に実際に前記病毒を以ての熱療法を実施し, 之に附随して諸検査を実施した。今回の実験に於ける解熱2年後の再接種被検者は, 既に2年前, 第1報⁹⁾所報の如く接種恙虫病を経過した者である。

実験方法

2年前に, 澎湖島株病毒接種に依り発病し, 一般症状及び rickettsiemia 証明等に依り本病を確認され, 抗生物質 (Chloromycetin 6. 25~6. 50g, Terramycin 3. 5~10. 0g, Leucomycin 6. 75g) 投与に依り発病早期に解熱したつた被検者10名に, マウス腹腔内接種 titration により力価既知の同一株病毒の 10^{-1} ~ 10^{-4} を0.1 ml 前腕屈側中央部皮内に攻撃再接種した。この際同時に同接種材料を, 既に定型的発病を経過し強固な免疫を有する耐過者及び恙虫病の経験の無い者に全く同様に接種し, 前者を免疫対照, 後者を非免疫対照として夫々の発病の有無を観察した。

病毒接種後の観察期間を一応3週間(発病した場合は解熱後更に3週間)とし, その間は毎日4~8回(発熱期間中は8回)の腋窩検温を行つて発熱の有無, 程度等を追求した。又, 接種後種々の時期に採血し, 之をマウス腹腔内に接種し, 3代迄累代して rickettsiemia の有無を検し, 更に接種前及び観察期間経過後の血清を同時に Weil-Felix 試験に供し, その OXK, OX19 血清凝集価上昇の有無を検した。その他の臨床症状としては, 接種局処の特異的皮膚反応, リンパ節

肝, 脾等の腫脹, 圧痛, 発疹の出現等を追求した。3週間の観察期間後も被検者の状態には常に注意を怠らなかつたが, 此の観察期間経過後に発病を来す事は絶対に無かつた。

実験結果

結果は第1表及び第1~4図に示す通りである。先に第1報⁹⁾に報告した如く, 人間に対する本病毒の MID_{50} (0.1ml 皮内) は, マウス LD_{50} (0.3ml 腹腔内) に一致する事が確かめられて居る。又, Ley 等¹⁰⁾も別途に Gilliam, Karp, CP-14 株等に就き同様の結果を報告して居る。即, 私は病毒の力価をマウス LD_{50} で測定したが以下之を人間に対する MID_{50} として表現する。

表に見る如く被検者 No. 1, 2, 3, 7 は夫々 $10^{3.5}$, $10^{3.5}$, $10^{3.5}$, $10^{2.9} \times MID_{50}$ の病毒の0.1ml皮内接種に依り攻撃された。即, 比較的少量の病毒再接種を受けた。此の場合, 表及び図に見る如く同じ接種を受けた非免疫対照の患者は全員定型的発病を来したが, 被検者全員及び免疫対照の患者は全員全く反応を示さず, 発熱は勿論その他の一切の臨床症状の発呈なく, rickettsiemia も全く証明されなかつた。即, 確かな発病量の病毒の攻撃に対し完全な抵抗を示した。No. 4, 5, 6, 8, 9, 10の被検者は夫々 $10^{5.5}$, $10^{5.5}$, $10^{5.9}$, $10^{6.7}$, $10^{6.7}$, $10^{6.7} \times MID_{50}$ の病毒で同様に攻撃された。即, 極めて大量の病毒の再接種を受けた。此の場合も非免疫対照は勿論定型的に発病を来したが, 之等の被検者及び免疫対照は前記の場合と全く同様に何等の変化も示さなかつ

第1表 抗生物質を以て早期に解熱させ了つた接種恙虫病2年後の再接種攻撃成績

被 検 者				第 1 回 接 種					第 2 回 接 種 (攻 撃)							
番 号	氏 名	性	年 令	接 種 年月日	接 種 病 毒 量			発 病		接 種 年月日	接 種 病 毒 量			発 病	対照 非疫 対照	発病 免疫 対照
					稀 釈	力価 MID ₅₀	接 種 量 *	有熱最 期日 (日)	高体温 (℃)		稀 釈	力価 MI D ₅₀	接 種 量 *			
1	Ch. T.	♂	40	28. 3. 18.	-6	>7.3	10 ^{>1.3} × MID ₅₀	3	39.7	30. 5. 21.	-4	-7.5	10 ^{3.5} × MID ₅₀	-	+	-
2	H. K.	♂	56	28. 4. 1.	-6	- 6.6	10 ^{0.6} × //	2	39.3	30. 5. 21.	-4	-7.5	10 ^{3.5} × //	-	+	-
3	O. T.	♀	37	28. 4. 15.	-6	- 7.3	10 ^{1.3} × //	3	39.1	30. 5. 21.	-4	-7.5	10 ^{3.5} × //	-	+	-
4	K. S.	♂	53	28. 8. 12.	-4	- 5.4	10 ^{1.4} × //	2(1)	38.6	30. 9. 28.	-1	-6.5	10 ^{5.5} × //	-	+	-
5	K. H.	♂	49	28. 8. 26.	-5	- 5.8	10 ^{0.8} × //	1(2)	38.5	30. 9. 28.	-1	-6.5	10 ^{5.5} × //	-	+	-
6	K. S.	♀	53	28. 10. 14.	-5	- 5.8	10 ^{0.3} × //	2	38.1	30. 10. 28.	-1	-6.9	10 ^{5.9} × //	-	+	-
7	I. K.	♂	46	28. 10. 28.	-5	- 7.0	10 ^{2.0} × //	3	39.4	30. 10. 28.	-4	-6.9	10 ^{2.9} × //	-	+	-
8	K. F.	♂	41	29. 2. 22.	-5	>8.3	10 ^{>8.3} × //	3	39.6	31. 2. 9.	-1	-7.7	10 ^{6.7} × //	-	+	-
9	R. T.	♂	38	29. 2. 22.	-5	>8.3	10 ^{>8.3} × //	3	39.1	31. 2. 9.	-1	-7.7	10 ^{6.7} × //	-	+	-
10	M. O.	♀	41	29. 2. 22.	-5	>8.3	10 ^{>8.3} × //	2	39.7	31. 2. 9.	-1	-7.7	10 ^{6.7} × //	-	+	-

* 0.1ml 皮内接種

§ 括弧内は再発期間

第1回

No. 1

Ch. T.
♂ 40才

No. 2

H. K.
♂ 56才

No. 3

O. T.
♀ 37才

非免疫対照

T. K.
♀ 55才

免疫対照

S. K.
♀ 41才

第1回接種

R: RICKETTSIEMIA (9)
G: CHLOROMYCETIN
T: TERRAMYCIN

第2回接種

第2回

No. 4

K. S.
♂ 53才

No. 5

K. H.
♂ 49才

非免疫対照

T. T.
♂ 40才

免疫対照

S. I.
♂ 38才

第1回接種

第2回接種

第3回

No. 6

K.S.
♀ 53才

No. 7

I.K.
♂ 46才

非免疫対照

K.E.
♂ 24才

免疫対照

K.T.
♀ 39才

第1回接種

第2回接種

第4回

No. 8

K.F.
♂ 41才

No. 9

R.T.
♂ 38才

No. 10

M.O.
♀ 41才

非免疫対照

Y.O.
♂ 52才

免疫対照

A.T.
♀ 38才

第1回接種

第2回接種

体温 °C
接種後

体温 °C
接種後

た。即、此の場合も大量の病毒再接種に対して完全な抵抗を示した。

第1表及び第1~4図に見られる通り、既往発病時の発熱の程度、持続及び再燃の再無等と攻撃再接種に対する抵抗の強さとの間には全く相関性が見られず、病毒が人体内で増殖してひとたび発病の閾値に到達すれば、それだけで極めて強く且つ長く持続する免疫が生成されることが解つた。

攻撃接種後に於ける rickettsiemia は前記の如く、発病を来した非免疫対照では勿論証明されたが、被検者及び免疫対照に於いては全然証明出来なかつた。即、第2表に示す通りである。又、此の表に見る如く、非免疫対照に於ける rickettsiemia は接種病毒量の小なる時は遅く、大なる時は早く出現する。蓋し、侵入病毒が体内で増殖して rickettsiemia を来す閾値に迄増殖するのが接種量大なる程早く、小なる程遅いのは当然であろう。

攻撃接種局処の皮膚反応としては非特異的発赤、即、

接種材料中に含まれる異種蛋白（マウス肝乳剤）による一過性発赤が全例に見られるが、之は数日にして消褪し、病毒に因る特異的の皮膚反応は非免疫対照には定型的に表われたが、被検者及び免疫対照には全く見られなかつた。

尚、既に第1報に於いてその一部の成績に就いては述べたのであるが、第1回病毒接種の場合、接種局処の皮膚反応の強さは略々接種病毒量に併行するようであつて、第3表に示す如く、病毒量の大きな時は毎常潰瘍形成を来すが小なる時は定型的発病を来した場合でも発赤と硬結、或は発赤のみに終る事が多く、殊に、全く局処の特異的皮膚反応を欠如して定型的発病を来す例もある事は既報³⁾した通りである。

その他の症状、即、発疹の出現、リンパ節、殊に接種局処の領域リンパ節、肝、脾等の腫脹、圧痛等は非免疫対照に於いては定型的に見られたが、被検者及び免疫対照に於いては全く見られなかつた。

第2表 攻撃接種後に於ける Rickettsiemia の有無

接種病毒量		被 接 種 者					Rickettsiemia の有無														
稀 釈	力 価 MID ₅₀	区 分	番号	氏 名	性	年 令	攻 撃 接 種 後 の 日 数														
							2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17
-4	-7.5	被 検 者	1	Ch.T.	♂	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	"	"	2	H.K.	♂	56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	"	"	3	O.T.	♀	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	"	非免疫対照		T.K.	♀	55	-	-	-	+	+					+		+	+	+	+
"	"	"		K.A.	♂	50	-	-	-	+	+					+		+	+	+	+
"	"	免疫対照		S.K.	♀	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	"	"		T.Y.	♀	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-4	-6.9	被 検 者	7	I.K.	♂	46					-						-				
-1	"	"	6	K.S.	♀	53					-						-				
-4	"	非免疫対照		K.E.	♂	24					-						+				
-1	"	免疫対照		K.T.	♀	39					-						-				
-1	-6.5	被 検 者	4	K.S.	♂	53					-	-	-	-			-				
"	"	"	5	K.H.	♂	49					-	-	-	-			-				
"	"	非免疫対照		T.T.	♂	40					-	+	+	+			+				
"	"	"		T.K.	♀	54					-	+	+	+			+				
"	"	免疫対照		S. I.	♂	38					-	-	-	-			-				
-1	-7.7	被 検 者	8	K.F.	♂	41	-	-			-	-	-	-							
"	"	"	9	R.T.	♂	38	-	-			-	-	-	-							
"	"	"	10	M.O.	♀	41	-	-			-	-	-	-							
"	"	非免疫対照		Y.O.	♂	52	-	+			+	+									
"	"	免疫対照		A.T.	♀	38	-	-			-	-	-	-							

第3表 接種局処皮膚反応

皮膚反應程度		接 種 病 毒 量			例 数	
		稀釈	MID ₅₀	接 種 量 *	小計	計
—	特異的皮膚反應全く欠如	— 5	— 7.4	10 ^{2.4} × MID ₅₀	1	2
		— 5	— >7.4	10 ^{>2.4} × //	1	
+	発赤のみ	— 5	— 5.8	10 ^{0.3} × MID ₅₀	3	6
		— 5	— 7.5	10 ^{2.5} × //	1	
		— 5	— >8.3	10 ^{>3.3} × //	1	
		— 4	— 6.9	10 ^{2.9} × //	1	
++	発赤硬結	— 7	— 7.0	1 × MID ₅₀	1	13
		— 6	— 66	10 ^{0.6} × //	1	
		— 6	— >7.3	10 ^{>1.3} × //	1	
		— 5	— 5.8	10 ^{0.3} × //	3	
		— 5	— 7.0	10 ^{2.0} × //	2	
		— 5	— 7.4	10 ^{2.4} × //	1	
		— 4	— 5.4	10 ^{1.4} × //	1	
		— 4	— 5.6	10 ^{1.6} × //	1	
		— 4	— 6.6	10 ^{2.6} × //	1	
		— 4	— 7.5	10 ^{3.5} × //	1	
+++	潰瘍形成	— 5	— 5.8	10 ^{0.3} × MID ₅₀	1	30
		— 5	— >8.3	10 ^{>3.3} × //	1	
		— 1	— 5.8	10 ^{4.8} × //	3	
		— 1	— 6.2	10 ^{5.2} × //	2	
		— 1	— 6.5	10 ^{5.5} × //	4	
		— 1	— 6.7	10 ^{5.7} × //	2	
		— 1	— 7.0	10 ^{6.0} × //	5	
		— 1	— 7.2	10 ^{6.2} × //	4	
		— 1	— 7.6	10 ^{6.6} × //	2	
		— 1	— 7.7	10 ^{6.7} × //	1	
		— 1	— 6.9	10 ^{5.9} × //	5§	

* 0.1ml 皮内接種 § 大関株 総計 51

第1回病毒接種に因り発病した際、発熱持続期間の長い場合にはその後の OXK 血清凝集価の上昇が著しく、短い場合には殆んど上昇が見られず、此の両者間に相関関係が見られる事を第1報に述べたが、第4表に示す如く、非免疫対照及び免疫対照の発病の際には発熱持続は充分に長いので OXK 血清凝集価は著しく上昇して居る。その反面、被検者に於いては第1回接種に因る発熱は直ちに解熱させられて居るので凝集価は殆んど上昇して居ない。又、2年後の攻撃接種の際にも上昇していない。而して此の凝集価上昇を来さなかつた被検者は第1表に示す如く攻撃接種に対して完

全な抵抗を示し発病を来さなかつた者である。即、必ずしも OXK 血清凝集価の上昇が見られなくとも強固な免疫は成立し得るのである。

考 察

私は、本実験の結果、発熱直後に抗生物質投与を開始して早期に解熱させ、不全に了せられた接種恙虫病患者にその解熱2ヵ年後に於いてもなお同一株病毒の攻撃接種に対する極めて強固な免疫が持続して居る事を知り得た。

既に10数年前に川村⁹⁾、西成田¹⁰⁾、上村¹⁷⁾等によつて本病毒接種例に於ける免疫持続に就いて報告されているが、其等の例はすべて定型的発病を経過したものであつて本実験の例とは全く異なる。亦、当時としては已むを得ない事ではあつたが、接種病毒材料に就いての厳密な定量的考慮が払われていない。

Smadel 等¹¹⁾は恢復後3年半を経た者が同一株の再接種に対し完全な抵抗を示した1例を報告して居るが、最初の発病の程度、持続等には触れていない。又、彼は異種株による再接種攻撃に対しては恢復後1~2年で既にその部分は抵抗性を失つて居り発病を来した事を報告し、異種株に対しては長く持続する強固な免疫を与えることが困難である事を示唆して居る。

次に、本実験に於ける被検者に攻撃接種後 rickettsiemia が全く見られなかつた事は Smadel 等¹¹⁾の報告と一致する。斯如、再接種に依る発病を来さない場合には、接種局処の皮膚反応も、rickettsiemia も見られない事から考えると、発病量の病毒が体内に侵入しても、充分な免疫がある場合には既に接種局処に於いて血清抗体に依り不活化されて仕舞うものと想像されるのであつて、恙虫病に於いても亦、当然の事ながら、接種病毒に対し不活化的に作用する血清抗体の直接作用、更に又、之と所謂 *prémunition* なる免疫の本態との関連性に就いて尚一段の解析がなさるべきであると考えらる。

最初の病毒接種に因る OXK 血清凝集価の上昇度と攻撃接種に対する抵抗の強さとの間に相関的關係は見られない。即、第1報に述べた如く、発熱後直ちに抗生物質投与を開始して早期に解熱させ了つた例では OXK 凝集価の上昇が殆んど見られないが、而も斯る例に於いても再接種攻撃に対する強固な免疫が持続して居る事実よりすると、強固な免疫の獲得には、OXK 血清凝集価の顕著な上昇は必ずしも不可欠のものでは

第4表 Weil-Felix 反応試験成績（血清 OXK 凝集価に対する2年後の攻撃再接種の影響）

被 接 種 者			O X K				O X 19			
区 分	番 号	氏 名	第 1 回 接 種		第 2 回 接 種		第 1 回 接 種		第 2 回 接 種	
			接種前	解 熱 3 週後	接種前	接 種* 3 週後	接種前	解 熱 3 週後	接種前	接 種* 3 週後
被 検 者	1	Ch. T.	<20	40	40	<40	40	40	40	<40
"	2	H. K.	<20	40	40	40	<20	20	<40	<40
"	3	O. T.	<40	40	40	40	40	40	<40	40
非免疫対照		T. K.	—	—	40	320	—	—	40	40
"		K. A.	—	—	<40	160	—	—	<40	40
免疫対照		S. K.	40	320	80	80	<20	<20	<40	<40
"		T. Y.	40	160	160	160	80	160	80	<40
被 検 者	4	K. S.	<20	40	40	40	20	40	40	40
"	5	K. H.	40	80	80	80	<20	<20	80	80
非免疫対照		T. T.	—	—	80	320	—	—	40	80
"		T. K.	—	—	40	320	—	—	40	80
免疫対照		S. I.	20	160	160	160	40	40	80	80
被 検 者	6	K. S.	40	80	80	80	<20	<20	80	80
"	7	I. K.	40	40	80	80	20	40	80	<40
非免疫対照		K. E.	—	—	<40	160	—	—	<40	40
免疫対照		K. T.	20	320	160	80	20	20	80	80
被 検 者	8	K. F.	<40	40	40	40	<40	<40	80	80
"	9	R. T.	80	80	40	40	<40	<40	<40	<40
"	10	M. O.	<40	40	40	40	<40	<40	<40	<40
非免疫対照		Y. O.	—	—	<40	80	—	—	<40	<40
免疫対照		A. T.	20	>640	80	80	<20	<20	<40	<40

* 非免疫対照は解熱3週後

ないと考えられる。

総 括

人体に澎湖島株恙虫病々毒を接種して発病させ、発熱するや直ちに抗生物質投与を開始して速かに解熱させ全く不全型に丁らせた場合でも強固な免疫が生成され、2年経過後も、同一株の大量再接種に対して完全に耐える強固な免疫が持続して居る。又、Weil-Felix 反応、OXK 血清凝集価の上昇度とその後生成される免疫の強さとの間には相関の関係は存在しない。又、病毒接種局処の皮膚反応の強さは略々接種病毒量に併行するが、時に全く之を欠如して発病を来す事もある。

御指導と御校閲を賜った研究部長、林博博士に深く感謝致します。

尚、精神医学研究所々長、莊寛博士、副所長、上田

守長博士の御鞭撻と、同附属病院副院長、末弘乾博士、医長、橋村秋雄博士及び医員各位の御支援とに感謝致します。

文 献

1) 川村麟也、伊藤辰治、中村隆治、上村忠雄、佐藤猪久彦：恙虫病の予防に就いて(第1報)：日本医事新報、754号、697~700、1937。 2) Smadel, J. E., Ley, H. L., Jr., Diercks, F. H., Traub, R., Tipton, V. T. & Frick, L. P.: Immunization against scrub typhus. I. Combined living vaccine and chemoprophylaxis in volunteers.: Amer. Jour. Hyg., 53, 317-325, 1951. 3) Philip. C. B., Traub, R. & Smadel, J. E.: Chloramphenicol (Chloromycetin) in the chemoprophylaxis of scrub typhus (Tsutsugamushi disease). I. Epidemiological observations on hyperendemic areas of scrub typhus in Malaya.: Amer. Jour. Hyg., 50, 63-74, 1949. 4) Smadel, J. E.,

Traub, R., Ley, H. L., Jr., Philip, C. B., Woodward, T. E. & Lewthwaite, R.: Chloramphenicol (Chloromycetin) in the chemoprophylaxis of scrub typhus (Tsutsugamushi disease). II. Results with volunteers exposed in hyperendemic areas of scrub typhus.: *Amer. Jour. Hyg.*, **50**, 75-91, 1949. 5) Smadel, J. E., Traub, R., Frick, L. P., Diercks, F. H. & Bailey, C. A.: Chloramphenicol (Chloromycetin) in the chemoprophylaxis of scrub typhus (Tsutsugamushi disease). III. Suppression of overt disease by prophylactic regimens of four-week duration.: *Amer. Jour. Hyg.*, **51**, 216-228, 1950. 6) Smadel, J. E., Bailey, C. A. & Diercks, F. H.: Chloramphenicol (Chloromycetin) in the chemoprophylaxis of scrub typhus (Tsutsugamushi disease). IV. Relapses of scrub typhus in treated volunteers and their prevention.: *Amer. Jour. Hyg.*, **51**, 229-241, 1950. 7) Traub, R. & Frick, L. P.: Chloramphenicol (Chloromycetin) in the chemoprophylaxis of scrub typhus (Tsutsugamushi disease). V. Relation of number of vector mites in hyperendemic areas to infection rates in exposed volunteers.: *Amer. Jour. Hyg.*, **51**, 242-247, 1950. 8) 中村清: 恙虫病の免疫に関する研究 (I) 病毒量と発病, 更に免疫との関係に就いて: *VIRUS*, **4**, 198-203, 1954. 9) 川村麟也, 笠原四郎, 外山富雄, 西成田富智男, 椿精一: 恙虫病の予防に就いて (第2報)

有毒地住民に実施せる予防接種成績に就いて: 東京医事新誌, 3115号, 3323-3336, 1938. 10) 川村麟也: 恙虫病の予防に就いて, 附. 本年度実施せる秋田県下予防接種成績: 臨床医学, 28年, 1196-1205, 1940. 11) Smadel, J. E., Ley, H. L., Jr., Diercks, F. H. & Traub, R.: Immunity in scrub typhus.: Resistance to induced reinfection.: *Arch. Path.*, **50**, 847-861, 1950. 12) Ley, H. L., Jr., Diercks, F. H., Paterson, P. Y., Smadel, J. E., Wissemann, C. L., Jr. & Traub, R.: Immunization against scrub typhus. VI. Living Karp vaccine and chemoprophylaxis in volunteers.: *Amer. Jour. Hyg.*, **56**, 303-312, 1952. 13) 緒方規雄, 寺呂政徳: 恙虫病の抗生物質療法と免疫との関係に就いて: 第7回日本細菌学会関東支部総会に於ける口演, 昭和27年11月14日, 1952. 14) Kawamura, R. & Yamamiya, Ch.: On the Tsutsugamushi disease in the Pescadores.: *Kitasato Arch. Exp. Med.* **16**, 1, 79-91, 1939. 15) Ley, H. L., Jr., Smadel, J. E., Diercks, F. H. & Paterson, P. Y.: Immunization against scrub typhus. V. The infective dose of *Rickettsia tsutsugamushi* for men and mice.: *Amer. Jour. Hyg.*, **56**, 313-319, 1952. 16) 西成田富智男: 弱毒 (澎湖島系) 恙虫病毒微量人体接種による免疫の獲得: 日本医学, 3382号, 12-15, 1944. 17) 上村忠雄: 恙虫病の免疫持続期間に関する実験的研究: 北越医学会雑誌, **59**, 1269-1271, 1944.