感作人O型血球によるリウマチ様関節炎の血球凝集反応 (第2報)

東京大学医学附属病院分院内科 (主任 坂本秀夫教授)

小 俣 泰 男

HEMAGGLUTINATION OF SENSITIZED HUMAN O ERYTHROCYTES BY SERA OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (SECOND REPORT)

BY

Yasuo Omata

Department of Internal Medicine, Branch Hospital, University of Tokyo.

(Prof. Hideo Sakamoto)

The author demonstrated in the previous report that the sera of patients with rheumatoid arthritis are able to agglutinate in high titers the human O erythrocytes sensitized by a non-agglutinating amount of rabbit anti-human O cell serum. This modified Waaler-Rose test was used in the present study and following results were obtained.

1. The sensitized human O cell agglutination reaction was significantly potentiated when patients sera were diluted in 5% sheep or guinea pig serum rather than in saline solution. When 5% horse, dog and human sera were used as diluents, the sensitized O cell agglutination titers were either somewhat increased or unchanged, whereas the agglutination was significantly inhibited when patients sera were diluted in rabbit serum.

2. Increase in titer more than fourfold was observed in 71% of 28 sera of patients with rheumatoid arthritis when diluted in sheep serum and in 75% of the same cases when diluted in guinea pig serum. On the other hand, the same increase in titer was observed in 12% of 42 sera of patients other than rheumatoid arthritis when diluted in sheep serum and in 14% when diluted in guinea pig serum.

3. The solutions of Cohn Fraction II+III (globulin) of sheep and guinea pig serum potentiated the sensitized human O cell agglutination reaction when sera of patients with rheumatoid arthritis were diluted in these solutions.

4. When solutions of various concentrations of human serum Cohn F.V, F.II, F.III and F.II+III were used as diluents, the sensitized human O cell agglutination titer increased in F.V solutions (especially in relatively low concentrations), and decreased in F.II, F.III and F.II+III solutions.

1. 緒 言

リウマチ様関節炎患者血清による感作血球凝集反応 (Waller-Rose 反応) は、本反応がリウマチ様関節炎と相当高度の比較的特異性を有することが臨床的検討により広く知られると共に、一方本反応の血清反応としての性格を明らかにしようとする研究が行われて来た。本反応の関与する血球凝集反応系の検討⁵⁾⁷⁾¹⁴⁾、血清蛋白分割¹⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁷⁾¹⁹⁾や補体成分⁸⁾¹⁸⁾¹⁹⁾との関係、吸収試験の検討⁴⁾⁵⁾¹⁸⁾或は古典的な連鎖菌凝集反応との関連性³⁾¹⁵⁾¹⁸⁾等の報告が見られるが、現在まで本反応の本質に関しては不明の点が多い。

著者²⁰⁾はさきに初めて人O型血球を対応兎抗血清で感作して本反応を行い、その臨床成績を報告したが今回はこの感作人O型血球凝集反応を用いて、患者血清を正常人及び動物血清その蛋白分割溶液等で稀釈した場合の凝集価を通常の生理的食塩水中稀釈の場合と比較し、その凝集価への影響を観察した。これらは主に Heller 等⁹⁾が羊血清稀釈により本反応の凝集価が特異的に増強すると報じた成績に鑑み、種々の血清蛋白溶液中に於ける本反応の態度を著者の方法を以て検討したものである。

2. 実験材料と実験方法

実験に用いたリウマチ様関節炎患者血清は東大附属病院分院内科の外来及び入院患者、並びに東大整形外科外来患者、合計30名より採血したものである。またリウマチ以外の各種疾患患者血清は大部分東大分院内科の入院患者より採血した。

感作人O型血球凝集反応の方法は、稀釈食塩水としてpH 7.5の緩衝液加生理的食塩水を用いた以外既に報告にした方法従った。即ち5倍からはじまる患者血清の倍数稀釈列 (各管0.25cc) の各管に、感作人O型血球 (抗人O型血球兎血清の $\frac{1}{4}$ 最小凝集量で感作したO型血球) の0.5%浮遊液0.1cc宛を加え、37°Cのフラン器内に30分保ち、其後室温に一夜置き、翌朝、凹面鏡を使用して凝集を判定した。

稀釈に用いた動物血清は空腹時採血、血清を分

離し56°C, 30' で非動化した後、等量の人O型血球沈渣を加え時々振りながら室温に2時間置き、人血球に対する自然凝集素を吸収した後遠心沈澱した上清を用いた。(なお一部は室温吸収後更に5°Cに2時間置き、低温吸収を行なった。)

其後緩衝液加生理的食塩水を以て所要の濃度に稀釈した。

人血清 Albumin 及び γ -Globulin は市販の製品を用いたが、これ等は Cohn の Ethanol 分割法で製造された Fraction V 及び Fraction II である。人血清 Globulin 及び β -Globulin は健康人血清を Cohn の第6及び第9法で分割作製し、各 Fraction II + III 及び Fraction III を用いた。また羊及びモルモット血清分割は Cohn の第6法で Fraction V 及び Fraction II + III を作製した。

各分割の電気泳動法による性状は次の如くである。

電気泳動値 (%)

	Albu- min	α - Glob.	β - Glob.	γ - Glob.
人 F II	0	0	3	97
人 F III	5	5	85	5
人 F II + III	2	3	14	81
人 F V	98	2	0	0
羊 F II + III	8	6	12	74
羊 F V	86	7		7
モルモット F II + III	4	7	17	71
モルモット F V	81	8		11

(pH 8.0イオン強度 0.144磷酸緩衝液使用)

これ等の血清蛋白粉末を緩衝液加生理的食塩水に溶解して所要濃度の溶液を作製したが、羊及びモルモット血清の Fraction II + III (Globulin) については2%溶液とした後等量の人O型血球沈渣を加えて、全血清の場合と同様の吸収操作を行なった後稀釈液として使用した。

3. 実験成績

先ず羊 (4例)、馬 (2例)、犬 (2例)、兎 (2例)、モルモット (7例)、人 (A B型及びO型各2例) の各血清の5%溶液 (一部2%溶液) を稀釈

表1. 動物及び人血清稀釈による感作血球凝集価の検討

稀 釈 に 用 い た 血 清				血清稀釈による感作人O型血球凝集価		
	人O型血 球凝集価	感作人O型 血球凝集価	稀 釈 度	リウマチ様 関節炎(No. 17)	リウマチ様 関節炎(No. 19)	健 康 人
食 塩 水				224	112	0
羊 1	0	0	5 %	3584	1792	0
2	0	14	5 %	1792	1792	0
3	0	7	5 %	3584	1792	0
4	0	7	5 %	1792	896	0
馬 1	0	7	5 %	224	112	0
2	0	28	2 %	224	224	0
犬 1	0	0	5 %	448	112	0
2	0	28	2 %	448	112	0
兎 1	0	7	5 %	28	0	0
2	0	0	5 %	14	0	0
モルモット 1	0	14	5 %	7168	1792	0
2	0	7	5 %	7168	896	0
3	0	7	5 %	3584	448	7
4	0	14	5 %	3584	1792	0
5	0	28	2 %	1792	896	0
6	0	7	5 %	3584	1792	7
7 (pool)	0	0	5 %	1792	896	0
人 1 (A B)	0	7	5 %	448	224	0
2 (A B)	0	0	5 %	224	112	0
3 (O)	0	7	5 %	896	448	0
4 (O)	0	0	5 %	448	224	0

液とした場合の感作人O型血球凝集価を、リウマチ様関節炎患者血清2例（いずれも食塩水中本反応陽性を示すもの）と健康人血清1例について、食塩水稀釈による凝集価と比較した（表1）。その結果患者血清では羊及びモルモット血清稀釈によりすべてに著明な凝集価の増強がみられた。また人血清稀釈では軽度に増強する傾向があり、馬及び犬血清稀釈では不変の場合と若干増強する場合があるが、兎血清稀釈では凝集の著明な抑制がみられた。

一方健康人血清ではモルモット血清稀釈の場合1:7の軽度の凝集をみたもののあつた以外は凝集をみなかった。

また同時に稀釈に用いた血清自体の食塩水中感作血球凝集価を同一方法で測定した（表1左側）。その結果動物血清では1:7乃至1:28の軽度の

凝集を示す場合が多く、健康人血清に較べて若干高値を示す傾向がある。この際対照として行なつた無感作O型血球に対してはすべて凝集を認めなかった。

次にリウマチ様関節炎血清28例について5%羊及びモルモット血清稀釈法を食塩水稀釈法と同時に行い、凝集価の増強を検討した（表2）。その結果同一患者血清については羊及びモルモット血清稀釈による凝集価増強の程度は一致する場合が多く、また凝集価増強の著明なものは食塩水中凝集価の高いものに多い傾向がみられるが、一方食塩水中凝集価が低値でも動物血清稀釈により8倍、16倍の著明な増強のみられる場合もある（症例4, 5, 12, 15, 21）。またリウマチ以外の各種疾患血清42例で羊及びモルモット血清稀釈法を食塩水稀釈法と共に行い、凝集価の増強をリウマチ様

表2. 羊及びモルモット血清稀釈による凝集価の増加 (リウマチ様関節炎28例)

稀釈液 症例	凝 集 価			凝集価の増強化	
	食塩水	5%羊血清	5%モルモット血清	5%羊血清	5%モルモット血清
1	14	56	56	4	4
2	56	448	448	8	8
3	448	14336	14336	32	32
4	14	112	112	8	8
5	14	112	112	8	8
6	112	448	896	4	8
7	56	112	112	2	2
8	0	0	0	0	0
9	56	448	224	8	4
10	28	56	56	2	2
11	224	14336	14336	64	64
12	14	112	112	8	8
13	56	224	224	4	4
14	28	56	56	2	2
15	14	224	224	16	16
16	7	14	28	2	4
17	224	3584	3584	16	16
18	7	14	14	2	2
19	112	1792	1792	16	16
20	112	224	224	2	2
21	0	28	28	8	8
22	224	3584	1792	16	8
23	112	448	448	4	4
24	7	14	14	2	2
25	224	3584	3584	16	16
26	224	3584	7168	16	32
27	56	224	896	4	16
28	224	3584	1792	16	8

関節炎の場合と比較すると (表3), 凝集価の増強比4以上のものはリウマチ様関節炎28例中, 羊血清稀釈で20例 (71%), モルモット血清稀釈で21例

(75%) であるが, 他の諸種疾患血清42例では, 羊血清稀釈で5例 (12%), モルモット血清稀釈で6例 (15%) であつた。

羊及びモルモット血清の濃度と凝集価との関係を症例28について検討したものは表4の様に, 濃度の低下と共に凝集価の増強は小さくなり, 0.5%溶液では食塩水中凝集価と等しくなつた。他の2症例についての同様の検討でもほぼ同じ結果を得た。

また兎血清稀釈による本反応の抑制を検討するため兎血清の20%, 10%, 5%, 2.5%, 1.25%の各濃度の稀釈液を以て症例17について検討したところ, 凝集は各濃度で完全に抑制された。

次に羊及びモルモット血清の各蛋白分割F V及びF II + IIIの溶液を稀釈液として症例23, 28, 29の3例について凝集価を検討した (表5)。その結果F II + IIIでは0.5%, 0.25%, 0.1%の各濃度で凝集増強がみられたが, F Vでは凝集の増強が殆どなく, 比較的高濃度 (2%) では反対に2例において凝集の抑制がみられた。

人血清蛋白分割の溶液を稀釈液とした場合:

先ずF V (Albumin) の4%から0.25%の間の5段階の濃度の溶液を用いて, リウマチ様関節炎血清8例についてその影響を観察した (表6)。その結果4%溶液では5例に凝集価の低下がみられたが, 2%から1%と濃度が低下すると凝集増強の傾向が著明となり, 0.5%溶液では全例に4乃至8倍の凝集増強がみられた。

次にF II (γ-Globulin) の2%から0.1%の間の5段階の濃度の溶液を用い, 9例の患者血清について検討した (表7)。その結果は凝集価不変の1例 (症例6) を除き, 他の8例では多少とも凝集価

表3. 羊及びモルモット血清稀釈による凝集価の増強比の分布 (リウマチ様関節炎28例, リウマチ以外の各種疾患42例)

	稀釈血清	増強比							
		0	2	4	8	16	32	64	計
リウマチ様 関 節 炎	5%羊血清	1	7	5	6	7	1	1	28
	5%モルモット血清	1	6	5	8	5	2	1	28
リウマチ以外 の各種疾患	5%羊血清	29	8	4	1	0	0	0	42
	5%モルモット血清	28	8	5	1	0	0	0	42

表4. 羊及びモルモット血清の濃度の凝集価への影響の検討 (リウマチ様関節炎症例 No. 28)

凝集価		1:7	1:14	1:28	1:56	1:112	1:224	1:448	1:896	1:1792	1:3584	1:7168	対照
稀釈液	食塩水	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-
	5 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	2 %	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-
	1 %	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	0.5 %	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-
羊血清	5 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	2 %	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	1 %	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	0.5 %	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-
モルモット血清	5 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	2 %	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	1 %	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	0.5 %	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-

表5. 羊及びモルモット血清のF V (Albumin) 溶液及びF II+III (Globulin) 溶液を稀釈液とした時の凝集価 (リウマチ様関節炎 3例)

症例No.	稀釈液	食塩水	羊 F V			羊 F II+III			モルモット F V			モルモット F II+III		
			2 %	0.5 %	0.1 %	0.5 %	0.25 %	0.1 %	2 %	0.5 %	0.1 %	0.5 %	0.25 %	0.1 %
23	112		28	56	112	896	448	448	56	112	224	448	448	224
28	224		224	224	224	3584	3584	1792	224	224	224	1792	1792	896
29	112		28	112	112	896	896	448	28	56	112	448	448	224

表6. 人血清 F V (Albumin) 溶液稀釈による凝集価 (リウマチ様関節炎 8例)

症例No.	稀釈液	食塩水	人 血 清 F V				
			4 %	2 %	1 %	0.5 %	0.25 %
3		448	56	1792	3584	3584	3584
6		112	224	448	896	448	448
11		224	14	224	896	1792	448
17		112	224	896	896	448	448
22		224	28	224	224	896	896
23		112	56	224	448	448	224
29		224	56	224	448	896	224
30		56	112	224	224	224	112

表7. 人血清 F II (γ-Globulin) 溶液稀釈による凝集価 (リウマチ様関節炎 9例)

症例No.	稀釈液	食塩水	人 血 清 F II				
			2 %	1 %	0.5 %	0.25 %	0.1 %
3		448	112	56	56	56	56
6		112	112	112	112	112	112
9		56	28	28	28	28	28
11		224	56	28	7	14	112
17		224	56	56	28	28	28
20		112	112	112	56	56	56
23		112	14	28	28	28	56
25		224	112	28	28	28	56
30		224	112	112	112	112	112

表 8. 人血清 F III (β -Globulin) 溶液稀釈による凝集価 (リウマチ様関節炎 4 例)

症例No.	稀釈液 食塩水	人 血 清 F III				
		2 %	1 %	0.5%	0.25%	0.1%
3	448	28	28	56	112	112
6	112	112	112	112	112	112
11	224	28	28	56	112	112
17	112	14	14	28	56	112

表 9. 人血清 F II + III (Globulin) 溶液稀釈による凝集価 (リウマチ様関節炎 3 例)

症例No.	稀釈液 食塩水	人血清 F II + III				
		2 %	1 %	0.5%	0.25%	0.1%
17	224	28	28	28	56	56
23	224	28	56	112	112	112
29	224	112	56	112	112	112

の低下がみられた。殊に症例 3, 11, 17, 25 の 4 例では著明な抑制がみられ、これ等の症例では抑制は 0.25 乃至 0.5% の比較的低濃度で著明であった。

F III (β -Globulin) について F II の場合と同じ濃度の溶液について検討した 4 例では (表 8), F II 溶液中で凝集価の不変であった症例 6 は F III 溶液中でも不変であったが、他の 3 例ではいずれも凝集価の低下がみられた。この場合は抑制は比較的高濃度 (1 乃至 2%) で著明な傾向がみられた。

F II + III (Globulin) 溶液による稀釈を行なった 3 例においても凝集価の低下がみられ、この場合も抑制は濃度の高い方で強い傾向がみられる (表 9)。

4. 考 案

Heller 等⁹⁾ は感作羊血球凝集反応を 5% 羊血清を稀釈液として行い、リウマチ様関節炎患者血清の 85% に食塩水稀釈の場合に較べ、4 倍以上の凝集価の上昇をみ、一方リウマチ以外の患者血清では羊血清稀釈により凝集の増強するものは極めて少ない成績 (4 倍以上増強のもの 1.6%) を得た。かかる成績から Heller 等は本反応の羊血清稀釈はリウマチ様関節炎血清に特異な反応の増強

を来たし、従つてリウマチ血清にみられる Waaler-Rose 反応の陽性出現と、他の疾患血清に時にみられる、いわゆる false positive と云われる本反応の出現とは、これに關与する血清中因子の単なる量的の差ではなく、両者の間に質的な相違の存在を考えている。

著者が感作人 O 型血球を以て行なつた成績ではリウマチ様関節炎患者血清は、羊血清稀釈及びモルモット血清稀釈の両者により、ほぼ一致した凝集の増強の認められる場合が約 70% においてみられた。かかる動物血清稀釈による本反応の増強は動物血清自体の軽度に有する感作血球凝集作用とは関連性が考えにくい点、また著者の検討で動物血清の F II + III (Globulin) に増強作用の認められた点から、Albumin の呈する膠質保護作用等によるものでもなく、従つてかかる動物血清の本反応に及ぼす増強作用には何らかの別個の機序の存在が考えられる。しかし一方リウマチ以外の諸種疾患血清についても 10% 以上に軽度ながら凝集増強がみられ、殊に 1 例の肝硬変症患者血清で食塩水中凝集価 1:112 を示したものである。羊及びモルモット血清稀釈により 8 倍の凝集価の上昇がみられた。Waaler-Rose 反応に關する従来多くの報告はいずれも本反応がリウマチ様関節炎において

明らかに高度の陽性率を示すことを認める一方、他の諸種疾患血清についても多くの場合凝集価は低い、陽性出現のあることを報じており、従つてこれら両者の間には本反応に關与する血清中因子の量的な差が先ず考えられて来た。動物血清稀釈による反応増強についても著者の成績では、これがリウマチ患者血清中の本反応因子に著明に影響すると共に、他の各種疾患血清中にも往々若干存在すると思われる類似因子に対しても或程度影響を及ぼす可能性を示している。

次に兎血清稀釈による凝集価の低下はWinblad⁷⁾が $1/2$ から $1/8$ 稀釈兎血清について認めているが、著者の検討では兎血清の広範囲の濃度で著明な抑制がみられた。Winbladは羊血球を兎抗血清で感作する前或は後に正常兎血清で洗つても、食塩水稀釈法では凝集の抑制のみられないことを観察して、兎血清稀釈による抑制は兎血清が患者血清に直接作用する結果と考えている。

人血清蛋白溶液の本反応に及ぼす影響のうちF V (Albumin)について、著者は比較的低濃度(0.5%前後)において反応の増強の相当著明にみられることを見出した。かかる増強作用はAlbumin溶液の反応環境としての、非特異的影響が考えられるがAlbumin稀釈は方法として簡単のため、実用的方法として利用しうる可能性があるものと思われる。

本反応とGlobulin分劃との關係は本反応の本質に關連する問題として種々の検討が行われている。Waalder¹⁾が硫酸分劃法を用いリウマチ様関節炎血清のGlobulin分層に感作血球凝集反応をみたのをはじめ、Rose等²⁾は電気泳動法で分離した β - γ -fractionに、またSchmid¹⁷⁾は γ -Glob.に感作血球凝集作用を認めている。更にSvartz and Schlossmann¹³⁾は患者血清のCold precipitable prateinを用いて本反応を行い、高率に陽性例を得たと報じ、またLamont-Havers¹⁵⁾は患者血清のWaterprecipitable proteinに感作血球凝集因子を認めているが、これらの蛋白は電気泳動的に主として γ -Glob.の性状を有していた。

Heller等¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾は人血清のCohn Fraction IIに本反応の抑制作用のあること、及びタンニン酸処置羊血球に人F IIを吸着させると、このタンニン酸処置F II感作血球はリウマチ様関節炎患者血清で凝集を起すことを見出し、またこれらの感作血球に反応する因子をF IIIに認めている。Ziff¹⁶⁾は患者血清のEuglobulin分劃を用いて本反応を行い、全血清を用いた時より高い陽性率と低いfalse-positive例を得たが、またリウマチ以外の血清のEuglobulinには本反応を抑制する作用の存在することを見出し、本反応には凝集因子と抑制因子の両者が關連していると考えている。

著者が人血清のF II, F III, F II + IIIの溶液を稀釈液として感作人O型血球凝集反応への影響を検討した結果は、各分劃で多くの場合反応の抑制がみられた。これらの血清蛋白中F IIは電気泳動的に純度が高く、かつその抑制も往々低濃度で著明にみられる点など、抑制作用に關してF IIが重要な關連性を有するのではないと思われる。

また患者血清において感作血球凝集因子と本質的な關連性が考えられるF II, F IIIの部分に健康人血清では抑制作用のみみられることはZiff¹⁶⁾の述べているように、本反応に凝集因子と抑制因子が密接に關連して存在する可能性を考えさせると共に、またHeller等¹⁰⁾も述べたように本感作血球凝集反応に抗原抗体反応様の性格の濃厚なことも充分考慮されねばならぬと思われる。

5. 結 論

1. リウマチ様関節炎患者血清の感作人O型血球凝集反応を、羊、馬、犬、兎、モルモット、人血清の各5%液を稀釈液として検討し、羊及びモルモット血清稀釈で食塩水中稀釈に比し、著明な凝集の増強を、また兎血清稀釈で凝集の抑制を認めた。

2. 羊及びモルモット血清稀釈法を28例のリウマチ様関節炎血清について行い、凝集価の4倍以上上昇を認めたものは、羊血清稀釈で20例(71%)、モルモット血清稀釈で21例(75%)であつた。

リウマチ以外の諸種疾患血清42例では、羊血清稀釈で5例(12%)、モルモット血清稀釈で6例(14%)に4倍以上の凝集価の上昇があつた。

3. 羊及びモルモット血清について Cohn F II + III (Globulin) に凝集増強作用を認めた。

4. 人血清蛋白F V, F II, F III, F II + IIIの種々の濃度の溶液を稀釈液として、リウマチ様関節炎血清の感作人O型血球凝集反応への影響を検討し、F Vでは比較的低濃度で凝集の増強を見出し、F II, F III, F II + IIIは凝集に抑制的に作用することを認め、その意義について検討を加えた。

(本稿の要旨は第19回日本血液学会に於いて発表した)。

文 献

1) Waaler, E.: Acta. path. et microbiol. Scand., 17: 172, 1940. — 2) Rose, H.M., Ragan, C., Pearce, E. and Lipman, M.O.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 68: 1, 1948. — 3) Pike, R. M., Sulkin, S.E. and Coggeshall, H.C.: J. Immunol., 66: 107, 1950. — 4) Ball, J.: Lancet, 259: 520, 1950. — 5) Wager, O.: Ann. Med. Exper. et biol. Fenniae, 28: Suppl. 8, 1950. — 6) Wager, O.: Ann. Med. Exper. et biol. Fenniae, 33:

291, 1955. — 7) Winblad, S.: Acta Med. Scand., 142: 458, 1952. — 8) Hobson, D. and Gorril, R.H.: Lancet, 262: 389, 1952. — 9) Heller, G., Jacobson, A.S., Kolodny, M.H. and Schuman, R.L.: J. Immunol., 69: 27, 1952. — 10) Heller, G., Jacobson, A.S., Kalodny, M.H. and Kammerer, W.H.: J. Immunol., 72: 66, 1954. — 11) Heller, G., Kolodny, M.H., Lepow, I.H., Jacobson, A.S., Rivera, M.E. and Marks, G.H.: J. Immunol., 74: 340, 1955. — 12) Jacobson, A.S., Kammerer, W.H., Wolf, J., Epstein, W.V. and Heller, G.: Amer. J. Med., 20, 490, 1956. — 13) Svartz, N. and Schlossmann, K.: Acta. Med. Scand., 149: 83, 1954. — 14) Dickgiesser, F. und Harter, F.: Zeitschr. gesam. Exper. Med., 122: 221, 1953. — 15) Lamont-Havers, R.W.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 88: 35, 1955. — 16) Ziff, M., Brown, P., Lospalluto, J., Badin, J. and McEwen, C.: Amer. J. Med., 20: 500, 1956. — 17) Fellingner, K. und Schmid, J.: Klinik und Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus, Wilhelm maudrich, Wien, 1954. — 18) 七川欽次: 日整会誌, 28: 370, 昭29. 診療, 9: 826, 昭31. — 19) 横関嘉伸: 日整会誌, 30: 877, 昭32. — 20) 小俣泰男: 日本内科学会誌, 46: 161, 昭31.