Heavy-Chain (Fc fragment) 病の1症例

—— 本邦第1例目の症例について ——

岡山大学医学部第一内科教室

辻 孝夫, 太田 康幸, 小林 敏成, 檀上 博, 岡 莞爾
水野 保夫, 佐藤 公身, 井沢 徹一, 三亀 宏, 小坂 淳夫

三豊総合病院内科

今井 正信, 宮本千鶴子, 広畑 衛

HEAVY-CHAIN (FC FRAGMENT) DISEASE —REPORT OF THE FIRST CASE IN JAPAN—

Takao TSUJI, Yasuyuki OHTA, Toshinari KOBAYASHI, Hiroshi DANJO,
Kanya OKA, Yasuo MIZUNO, Masami SATO, Tetsuichi IZAWA,
Hiroshi MIKI and Kiyowo KOSAKA

The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Okayama, Japan
(Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

Masanobu IMAI, Chizuko MIYAMOTO and Mamoru HIROHATA
Internal Medicine, Mitoyo General Hospital, Kagawa, Japan

概要 近年、免疫化学の著しい発達にともなつて抗体を含めた免疫グロブリンの基本構造や subclass が明らかになりつつある。このような過程で1964年に Franklin, Osserman, 高月らによつて報告された γG の Fc fragment に似た M-component を mono-clonal にみとめる heavy-chain 病は、別の B J 型骨髄腫とともに蛋白合成解明の研究資料として、また種々の免疫学的活性部分が γG では Fc fragment にあること、さらにはこの疾患の臨床像および病理組織像が多彩であり、病因論的にも感染から腫瘍にいたる途上の疾患であるだろう等ときわめて興味をもたれながら、まれな疾患と考えられていた。現在、すでに著者らの報告した本邦第1例目の症例と時を同じくして、第7例目、第8例目が追加され合計9例の症例がある。今回は、この先きに報告した症例(37才、女性、農業)をさらに詳細に、その臨床所見および免疫化学所見の面から報告し、第9例目の症例として記載した。なおこの第9例目の症例は現在生存している。

緒 言

1964年Franklinとその共同研究者¹⁾ および Osserman, 高月²⁾によつて、 γG をpapainで処理した場合に生じるFc fragmentに似たM-componentが尿中および血清中に異常に増加した最初の5例の悪性リンパ腫を報告し、これを他の悪性リ
〔昭和43年10月26日 第23回中国四国地方会推薦〕

ンパ腫と区別して、“heavy-chain病”という一つの新しい症候群としてまとめた(図1)。

その後、このFc fragmentにはcarbohydrateの存在や、Gm因子の存在、皮膚感作性、primary immune response の役割などがあることが証明され、この疾患は免疫グロブリンの構造、蛋白生成機序というような免疫学の基本問題解明の糸口

図1. 免疫グロブリンγGの構造

になるとされ、その存在が期待されながら、現在までにわれわれの症例³⁾を含めて9例^{1)~6)}しか認められていないきわめてまれな疾患と考えられている。

われわれの症例は本邦第1例目のheavy-chain病として報告したが、本報告では前回の報告を補足してその臨床像の詳細と現在までに検討できている免疫学的所見を加え、本症例の診断根拠とその意義を明らかにしたい。

症 例

横○ハ○子、37才、農業

既往歴： 31才の時、肺結核と気管支喘息、33才の時に十二指腸潰瘍、34才の時、胆のう炎、急性虫垂炎になったことがあった。なおツ反応は不詳、結婚は33才、性病なく、月経は整、妊娠および流産はなかった。

家族歴： 実父は脳出血死、実母健康、兄、姉、本人および妹2名の5人兄妹で、本人以外は健康である。

現病歴： 昭和38年夏に突然意識混濁をともなつた高熱、呼吸困難があり、胸部X線により肺結核と診断され、1年間三豊総合病院内科へ入院し、streptomycin(SM), PAS, INHの治療をうけた。その後、42年10月中ごろより、1カ月に1回位、原因不明の高熱がでることがあった。

昭和43年2月ころより上腹痛、悪心、やせがあり、健胃薬などの投与をうけていたが同年3月20日午前2時、突然に嘔吐、右下肋部痛がおこり、のちに39.7°Cの発熱、呼吸困難が現われ、同じ三豊総合病院に肋膜炎および胃潰瘍穿孔の疑いとして入院した。

a) 左胃リンパ節の組織像 (H.E. 染色, ×100)

b) 胸骨骨髓像 (May-Giemsa 染色, ×1500)

写真1

入院後対症療法の効なく、ショック状態になったので、翌21日にacute abdomenとして試験開腹した。試験開腹の所見として、肝左葉は萎縮、右葉は大骨盤腔まで達する腫大があり、脾臓も10横指径に腫大し、胃周辺に5コの胡桃大のやわらかいリンパ節がみられ、そのリンパ節の組織診断は一見lymphadenitis simplexの疑いであつた(写真1のa)。

この結果、気管支肺炎、心外膜炎およびうつ血肝として、対症療法をうけた。4月1日から1カ月間の検査成績は、赤血球数 254×10^4 、血色素43.7%、白血球数 2,400、血液像で比較的リンパ球増多症があつた。総血清蛋白量は 8.0 g/dl 、 γ -globulinは61.7% (この中にM-componentを含む)、A/G比は0.29であつた。治療にかかわらず、眩暈、心悸亢進、微熱が続くので、診断確定のため

め、岡山大学医学部第一内科に昭和43年7月5日に転院してきた。

現症： 体格普通，栄養普通，骨格普通，体重53.7kg，顔貌やや苦悶状，皮膚湿潤，やや蒼白色，手掌紅斑（+），脈拍82/分，緊張度良好，遅速普通，脈管性質は正常，血圧115～78mmHg，呼吸整，24/分，胸腹式型，瞳孔の大きさ，対光反応おそび左右比較ともに異常なし，眼球異常なし，眼瞼結膜貧血性，眼球結膜黄疸色なし，口唇チアノーゼなし，舌に薄い白色舌苔あり，口腔粘膜，咽頭，および扁桃で異常なし，頸部リンパ節は豌豆大まで2～3コ，圧痛なく，甲状腺およびウィルヒョー氏腺は異常なし，胸郭変形なし，肺肝境界第6肋骨，心臓で心拍動は左第5肋間部，拡がりは正常，心界は右で胸骨右縁，左で乳線上，心音は心尖部で軽度収縮期雑音，亢進および分裂なし，肺臓は打診で異常なきも，聴診上は全肺野に笛声，哮軋音および小水泡性ラ音を多数に聴く，腹部臓器： 外観正中線上および回盲部の術後切開傷痕のみで異常なく，肝臓は右乳線上肋骨下縁から下へ6cm腫大，硬度軟で，脾臓は左肋骨下縁から1.5cmに触知され，その他の腎臓および腹部腫瘤は触知されず，上肢に手指振顫なく，爪変化としてややチアノーゼ様，下肢の腱反射やや低下，病的反射はなし，浮腫は認めなかつた。

入院時検査成績： 肺活量2,850ml，赤血球数 270×10^4 ，血色素（Sahli法）45%，白血球数2,300，その百分率は多核白血球9%，桿核白血球0%，好酸球2%，好塩球0%，単球4%，形質細胞0%，異型リンパ球5%を含むリンパ球85%，網状赤血球数1.5%，栓球数 12×10^4 ，凝固時間8分30秒（Lee-White），出血時間開始3分30秒，プロトロンビン値68%，赤血球沈降速度19mm/1時間，47mm/2時間。

尿の所見： 黄褐色，やや混濁，アルカリ性，蛋白量は24時間500mg，Bence-Jones蛋白は数回の検査にかかわらず陰性，他の尿検査は正常。

胸骨骨髓像： 写真1のbのごとく，定型的骨髓細胞を含んだ形質細胞系細胞の著明な増加を36.4

%にみとめた。

血清総蛋白量は8.6g/dlで，濾紙電気泳動法では，albumin 33.0， α_1 -globulin 4.5， α_2 -globulin 6.0， β -globulin 3.5， γ -globulin 7.0%で，別に β と γ との間，すなわちfast- γ としてM-componentが46.0%にみられた。

空腹時血糖値は119mg/dl，残余窒素23mg/dl，血中尿酸6.58mg/dl，尿中尿酸145.5mg/dl，血清コレステロール98mg/dl，血清電解質はすべて正常で，無機燐4.64mg/dl，congo red指数は68.0であつた。

またPSPは15分値25.9%，120分値80.8%であつた。

肝機能検査： 総ビリルビン1.18mg/dl，直接ビリルビン0.49mg/dl，チモール混濁反応1Mu，塩化コバルトR₈，セファリン・コレステロール反応（-），亜鉛混濁反応2Ku，アルカリ性フォスファターゼ2.0Bu。

細菌培養検査： 動脈血培養陰性，喀痰培養でNeisseria catarrhalis，Streptococcus viridans陽性，結核菌陰性。

臨床免疫検査： 血液型O型，Rh陽性，Wasserman反応陰性，血清補体価（Mayer氏50%溶血法）CH₅₀37（正常），Coombs試験直接および間接法ともに陰性，ASLO価陰性（測定不能），CRP陰性，Widal反応陰性，Weil-Felix反応陰性，RAテスト（Hyland社RA test kit）陰性，TAテスト（Hyland社TA test kit）陰性であつた，Paul-Bunnell反応陰性（測定不能），抗核抗体（ANF）陰性，AICF（auto-immune-complement fixation factor）陰性であつた，ツ反応陰性，DN CB（dinitrochlorobenzene）皮膚試験陰性，血清免疫グロブリン定量（Hyland社immuno-plate法）IgG，IgA，IgMはそれぞれ270mg，39mg，76mg/dl。

全身の骨のX線検査に異常なく，胸部X線検査では右肺尖部に結核性と思われる線維像と，右下葉に気管支肺炎によると思われる線維像がみられた，他のX線検査はすべて正常であつた，¹⁹⁸Auによる肝シンチグラムと腹腔鏡による肝検査により，左葉が萎縮し，右葉肥大の奇型と考えられ

た。婦人科領域の疾患はなかつたが、眼科受診で atrophica nervi optici simplex, hypermetropia, trachoma cicatricum, nubecula corneaeを指摘された。

特殊免疫検査

I. 実験方法

免疫電気泳動法： Wieme氏法の変法でspecial noble agar(Difco社)をveronal buffer (pH 8.6, $\mu = 0.025$) に 1.5%に溶解して行なつた。抗血清はHyland社のgoat anti-human γ G (Lot.8201 D 001 B 1, 8201 E 002 A 1, G P 5-66), γ A

(Lot. 8212 E 001 A 1), γ M (Lot. 8211 D 006 A 1), β_1 C₁A-globulin (Lot. SP 6-63), γ GK(BJ) (Lot. S-255 C 1, S-255 D 1), γ GL(BJ) (Lot. GP 12-65)とhorse anti-human γ GK(BJ) (Lot. 8455 D 001 A 1), γ GL(BJ) (Lot.8456 D 001 A 1) と阪大微研のhorse anti-human whole serum (Lot. 6)を用いた。anti-Fab fragment, anti-Fc fragmentは京都大学第一内科講座の高月清博士から非常な御厚意でいただいた。別にM-component 確定のために, gamma-globulin Cohn F- II (N.B. 社Lot. 7286) をPorterの方法⁷⁾でpapain digestを

a) 寒天免疫電気泳動所見. b) Gammaglobulin Cohn F- II (N.B. 社) のpapain-digest 資料と患者血清の寒天免疫電気泳動による比較. c) 寒天電気泳動所見 (M-componentは三つのzoneにみえる). d) 超遠沈分析所見 (患者血清の51,200 rpm)

写真 2

行なつて用いた。さらに、寒天電気泳動を行ないM-componentを調べた。

蛍光抗体法： rabbit anti-goat γ -globulin conjugateの作製として、ヤギ血清から硫酸アンモニウム $1/2$ 飽和1回、 $1/3$ 飽和2回で、euglobulinをとり、0.005M phosphate buffer saline(pH 7.2)で透析後、蛋白量20mg/ml, 1 mlとcomplete Freund adjuvant 1 mlをwater in oilの状態にして、健常白色雄雑系ウサギの足蹠の皮下8カ所に週1回ずつ、合計4回感作し、最終感作後4週目にベナ(田辺)15mgを筋注射し、10分後booster注射を行ない3日目に全採血を行なつて、抗ヤギ γ -globulin血清を分離した。形のごとく、fluorescein isothiocyanateをconjugateし、0.005M phosphate buffer saline (pH 7.2)を用い、Sephadex G-25 (Serva社)column chromatography, DEAE(0.84mEq/g, Serva社) column chromatographyでF/P比 1.5 ~ 2.0になるもので、抗体価80倍のものを調製し、使用にさいしてヒト肝アセトン粉末で吸収した。そして胸骨骨髓、腸骨骨髓塗布標本、肝組織クリオスタット4 μ 切片および末梢血塗布標本について、前記のHyland社の各抗血清から、ウサギ肝アセトン粉末で自然抗体を吸収後、間接法で染色し、特異性を調べた。なお観察はNikon蛍光顕微鏡を用いた。

超遠沈分析法：これは患者血清および血清の硫酸アンモニウム $1/2$ 飽和塩析後の資料、患者濃縮尿および血清そのままについて、日立HUI-A型で、51,200rpmおよび60,000rpm (20°C, pH 8.6 veronal buffer, 蛋白濃度 1.5%)で行なつた。

II. 成績

免疫電気泳動の所見は写真2のaに示した。この患者の血清は抗 γ G(γ -chain)血清と特異的に反応する2本のlineが認められ、抗体溝に近い幅の広い半月状のlineがM-componentとしてみられた。そしてこのM-componentは他の抗 γ A, γ M, L-chain(K), L-chain(L)およびFab fragmentとの間に沈降線を作らず、抗Fc fragmentと特異的に反応していることがわかる。またpapain digestによる所見でも同様にM-componentはFc fragment

蛍光抗体法の所見。a) 胸骨骨髓標本の γ chain染色($\times 400$)。b) 同じくL-chain (K+L) 染色($\times 400$)。c) 末梢血中の異型リンパ球の γ -chain 染色($\times 400$)

写真3

のlineにつらなりFab fragmentと交叉していることがわかる(写真2のb)。寒天電気泳動ではfast- γ 位に幅がせまくmono-clonalのパターンで、よく観察するとわれわれの所見では、さらに三つのzoneにみえる(写真2のc)。

表1. Heavy-chain (Fc fragment) 病の臨床所見

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Our case	Case 8
Sex and age (yr.)...	Male, 43	Male, 69	Male, 71	Male, 49	Male, 66	Female, 60	Male, 76	Female, 37	Male, 51
Race.....	Negro	White	White	Negro	White	White	?	Yellow	Negro
Mode of onset.....	Rapid	Rapid	Insidious	Rapid	Insidious	Rapid	Insidious	Rapid	Rapid
Apparent duration...	>1 yr.	5 mo.	3 yr.	4 mo.	>3 yr.	5 mo.	1 yr.	>1 yr.	1 yr.
Cause of death.....	Living	Pneumonia	Pneumonia	Sepsis	Living	Anemia	Pneumonia	Living	Sepsis
Initial symptom.....	Lymphadenopathy	Lymphadenopathy	Skin nodule: lymphadenopathy	Lymphadenopathy	Weakness, splenomegaly, lymphadenopathy	Anemia, splenomegaly	Lymphadenopathy	Pyrexia	Diarrhea, pain, lymphadenopathy
Additional symptoms and signs									
Splenomegaly.....	15 cm.	8 cm.	12 cm.	4 cm. (at autopsy)	15 cm.	+	Moderately	1.5 cm.	-
Hepatomegaly.....	-	6 cm.	+	-	4 cm.	17 cm.	Moderately	6 cm. (abnor.)	-
Pyrexia.....	+	+	+	+	+	-	-	+	-
Palatal edema and erythema.....	+	+	-	-	+	-	+	-	+
Recurrent bacterial infections.....	+	+	+	+	Not to present	Pleuritis	Pneumonia	Phthisis, pneumonia, cholecystitis	(Rheumatoid arthritis) Nephritis
Hematologic findings									
Anemia.....	0 → ++	0 → +++	+ → +++	++	++ → +++	R. 2200000	Ht. 34%	R. 2700000, Ht. 45%	Ht. 13%
Leukopenia.....	0 → +++	0 → ++	+++	0	++ → +++	Moderately	- (22000)	+++ (2300)	++ (3100)
Thrombopenia.....	+	-	-	+	++ → +++	-	± (187000)	± (124000)	± (300000)
Bone-marrow: plasma cell.....	2 %	25-35 %	10-15 %	15 %	Norm.	Norm.	Myeloid hyperplasia (10%)	Immature-mature plasma cell (36.4%)	4-10 %

蛍光抗体法による胸骨骨髓穿刺および末梢血塗布標本の所見は γ G(γ -chain)の場合のみ特異細胞は数が多く、その細胞は同時に行なわれた後染色May-Giemsa染色で、骨髓では形質細胞系であり、末梢血では形態的に異型リンパ球と考えられるもので、L-chain(KおよびL型)、 γ A、 γ Mは認めず、別に認められた少数の細胞は、この患者の場合に正常に存在するM-component以外の各種免疫グロブリン産生細胞と理解した(写真3)。また形質細胞の形態学的成熟状態とM-componentの染色所見の関係はNikon蛍光顕微鏡では明確に区別できなかった。

一方超遠沈分析では沈降係数は3.7Sであつた(写真2のd)。

考 案

Heavy-chain病は γ Gをpapainでdigestした場合のFc fragmentに類似した蛋白が血清および尿中にmono-clonalに増加するparaproteinemiaと

して、Franklinら⁴⁾によつて第1例目が報告された。同時に第2例目から第5例目までの4例が詳細に検討され、臨床的には多発性骨髓腫、慢性リンパ性白血病、リンパ肉腫などの他の悪性リンパ腫と異なつた別の一つの新しい症候群“heavy-chain病”として強調された²⁾。

最近第7例目がEllmanら⁵⁾によつて、第8例目がZawadzkiら⁶⁾によつてわれわれの先の論文⁸⁾と同時に報告され、本邦第2例目も東京大学医学部中尾内科の今村幸雄博士らによつて第31回日本血液学会総会(京都)に提出された。この中で第7例目は、特にリンパ組織の病理組織診断がHodgkin病をうかがわせるものとして興味もたれ、第8例目(Zawadzkiらの症例)は関節リウマチの最終点としてのheavy-chain病として注目された。現在までに世界に論文になつている症例は表1に示すとおりで、別にNeuら⁹⁾によつて報告されているnecrotizing nocardial pneumonitisの4例中、第1例目のFc fragment様蛋白は詳

細な検討がなされていないので、Ellmanら⁵⁾は heavy-chain 病の症例に入れていない。これまでの9例の heavy-chain 病を臨床的に総括してみると(表1), われわれの症例はフランスからの第6例目について女性であること, 人種が黄色人種第1例目であること, 初発症状として肝脾腫はあるが著明なリンパ節腫脹が認められないことが特徴であつた。また Osseman, 高月によつて強調²⁾されている末梢血中の好酸球増加は, 第5, 6, 7, 8例目について認められなかつた。胸骨骨髄像は第2例目の症例に似て, diffuse myelomatosis と診断されてよいような幼若形質細胞(定型的骨髄腫細胞を含む)から成熟形質細胞まで形質細胞系の著明な増加, すなわち36.4%に認める所見であつた。また年令もこれまでの9例の中で最も若い37才であつた。

さらに興味深いことは臨床免疫反応で, 正常 γ G, γ A, γ M の全体的な低下(特に γ G, γ A の著明な低下)のあること, 体液性免疫が低下していることとともに細胞性免疫としてのツ反応, DNCB 皮膚試験が陰性で, 定型的抗体欠乏症候群として理解された。

この疾患におけるグロブリン代謝にかんしては, Franklinらが第1例目の症例についても γ G グロブリン注射を行ない調べており, normal half lifeを示したという。このことは, この疾患の M-component すなわち Fc fragment 出現にあつて, intravascular degeneration (proteolysis) ではないことを証明している。われわれの研究では, 蛍光抗体法により骨髄の塗布標本で, 形質細胞系細胞に L-chain の K 型および L 型ともにみとめられず, γ G の γ -chain のみ証明されたことから, intracellular にも proteolysis の結果出現したのではなく, 最初から Fc fragment の形で生成されるのであろうということが推定された。

現在 γ G はその H-chain から4種の subclass があるとされており, 免疫電気泳動による易動度の相違からもその特徴が報告されている⁹⁾。

われわれの用いた gamma-globulin Cohn F-II

(N.B.社)は, その papain digest による免疫電気泳動の所見から Fc fragment の沈降線がみられ, γ G 1 型と考えられ, この患者の M-component も Fc fragment の沈降線に続く Fc fragment 様の沈降線がみられることから比較して, γ G 1 型であることが推定された。

最後に, この疾患の病因は現在なお明らかでなく, 第1例目において Franklin が virus-like particles¹⁰⁾を報告しているが, 第8例目の Zawadzki らの電顕の研究では証明されておらず, 今後の問題点であろう。したがって現在の時点でのこの疾患の考え方としては, この疾患は全例骨破壊がみとめられず, 第7例目が病理組織学的に Hodgkin 病の形をとり, われわれの症例は体液性免疫も細胞性免疫もともに低下した diffuse myelomatosis の形をとっていること, また気管支喘息を合併していること, さらに最近新しく報告された γ A の heavy-chain (alpha-chain) 病の存在, 第8例目が関節リウマチ (RA 因子が非常に高倍率に出現した症例) の最終像としての heavy-chain (Fc fragment) 病であつたことなどから考えると, 1) 骨破壊をとまなうような明らかに悪性腫瘍と考えられる多発性骨髄腫の初期状態, 2) 最近, リンパ球の免疫からアプローチされているような感染症と腫瘍の中間に位置する Hodgkin 病, 3) 病理組織学的に多彩な所見を示し骨破壊を最後までとまなわない Waldenström 氏マクログロブリンemia, 4) 狭義の, いいかえると一般にみとめられている自己免疫性疾患のカテゴリーと種々の概念をつくることのできる。そして病理組織学的な多彩な所見とともに, Prahl ものべているように何故 Fd fragment と L-chain が蛋白合成の始まりで欠損し, 途中から作られて Fc fragment の形となるのか数々の疑問が問題として残る。

われわれは, この症例経験を機会に現在の悪性リンパ腫, malignant mono-clonal gammopathy, 自己免疫性疾患なども含めて, これら疾患の位置づけについて検討する必要があることを痛感する。

現在なお、われわれの症例は副腎皮質ホルモン投与により、生存し続け、この症例の臨床免疫反応の面からの経過観察途中であるが、次に現われる症例 およびこの症例のM-componentのpeptide mapが、より専門の領域で調べられることを期待したい。

結 語

本邦第1例目のheavy-chain病を報告した。症例は37才、女子、農業で、臨床所見および病理組織学的には骨破壊およびリンパ腫のみられないdiffuse myelomatosisの形をとつていた。

免疫学的には、定型的抗体欠乏症候群として理解され、この症例を含めて9例の症例について文献的に検討した。

免疫電気泳動法、寒天電気泳動法、超遠沈分析法および蛍光抗体法により、この症例のM-componentがFc fragmentであることを証明し、形質細胞内ですでにFc fragmentの形で存在することを強調した。

またこの症例経験を機会に、他の悪性リンパ腫、malignant mono-clonal gammopathy、自己免疫性疾患も含めて、これら疾患の位置づけを反省することを強調した。

文 献

- 1) Franklin, E.C., Lowenstein, J., Bigelow, B. and Meltzer, M.: Heavy chain disease. New disorder of serum γ -globulin. report of first case. *Amer. J. Med.* 37 : 332, 1964. —2) Osserman, E.F., and Takatsuki, K.: Clinical and immunochemical studies of four cases of heavy($H\gamma$ 2)chain disease. *Amer. J. Med.* 37 : 351, 1964. —3) 小坂淳夫, 太田康幸, 辻孝夫, 宮本千鶴子: Heavy-chain病の1症例, 臨床免疫 1 : 57, 1969. —4) Lebreton, J.-P., Rivat, C., Rivat, L., Guillemot, L. and Ropartz, C.: Une immunoglobulinopathie méconnue, la maladie des chaînes lourdes, *Presse méd.* 75 : 2251, 1967. —5) Ellman, L.L., and Block, K.J.: Heavy-chain disease. report of a seventh case. *New Eng. J. Med.* 278 : 1195, 1968. —6) Zawadzki, Z.A., Benedek, T.G., Ein, D. and Easton, J.M.: Rheumatoid arthritis terminating in heavy-chain disease. *Ann. Int. Med.* 70 : 335, 1969. —7) Porter, R.R.: The hydrolysis of rabbit γ -globulin and antibodies with crystalline papain. *Biochem. J.* 73 : 119, 1959. —8) Neu, H.C., Silva, M., Hazen, E. and Rosenheim, S.H.: Necrotizing nocardial pneumonitis. *Ann. Int. Med.* 66 : 274, 1967. —9) Fahey, J.L., Franklin, E.C., Kunkel, H.G., Osserman, E.F., and Terry, W.D.: Notation for human immunoglobulin subclasses. *J. Immunol.* 99 : 465, 1967. —10) Zucker-Franklin, D.: Multiple myeloma II. structural features of cells associated with paraproteinemias. *Seminars Hemat.* 1 : 165, 1964.