

癩菌 및 其他 9種의 Mycobacteria 細胞壁抗原에 對한 癩患者의 皮內反應 比較研究

A Comparative Study on the Dermal Reactions in Leprosy Patients to the Cell Wall Antigens of *Mycobacterium* *leprae* and other 9 Species of Mycobacteria

서울大學校 醫科大學 皮膚科學教室, 微生物學教室* 및 韓國癩病研究院**

愼鏞雨·李增燫·李惟信·張友鉉*·金道一**

緒 論

레프로민反應은 癩菌浮遊液의 皮內注射에 의하여 表現되는 癩患者의 宿主反應이며 結核樣型 癩患者에서는 陽性反應을 보이고 癩腫型 癩患者에서는 陰性反應을 보이기 때문에 癩患者의 型分類 및 豫後의 推定에 있어서 레프로민檢査의 重要性은 매우 큰 것이다(Cochrane 및 Davey, 1964; Skinsness, 1973; Dharmendra, 1977; Rea, 1977).

1919년 Mitsuda가 癩腫의 浮遊液을 癩患者의 皮內에 注射하여 數週後에 생긴 晚期反應을 보고하고, 1940년 Fernandez가 레프로민 注射後 48時間에 나타나는 早期反應을 보고한 以來(Skinsness, 1977), 晚期 Mitsuda 및 早期 Fernandez反應의 意義(Dharmendra 및 Chatterjee, 1956; Shepard 및 Seitz, 1967; Guinto, 1968; Waters, 1973)와 抗原性(Dharmendra, 1941; Taylor 등, 1960; Abe, 1963; Abe, 1970; Kirchheimer, 1975; Kirchheimer, 1976)에 關한 많은 研究가 보고 되었다.

1941년 Dharmendra는 早期 Fernandez反應과 晚期 Mitsuda反應은 蛋白抗原에 依한 本質的으로 같은 反應으로서 癩菌이 人體內에서 서서히 破壞되면서 流出되는 蛋白抗原때문에 晚期 Mitsuda反應이 생긴다고 하였으나, 1963년 Abe는 超音波로 破壞시켜 皮內注射한 癩菌浮遊液도 晚期 Mitsuda反應을 일으킴을 보고하여 上記 Dharmendra의 主張을 否定한 바있다. 또한 여러사람들이 림프球(Paradisi等, 1969; Antia 및 Khanolkar, 1974) 또는 transfer factor(Bullock等, 1972; Silva等, 1973; Hastings, 1977; Han等, 1980)로서 早期 Fernandez反應은 受動移讓될 수 있었지만 晚期 Mitsuda反應은 受動移讓될 수 없다고 보고하여 早期 Fernandez

反應과 晚期 Mitsuda反應의 本態가 서로 差를 밝힌 바 있었으며, 1941년 Dharmendra 以後 Taylor等(1960), Abe(1970), Abe等(1972) 및 Kirchheimer等(1975, 1976)은 癩腫 또는 癩菌에서 蛋白抗原을 分離하여 早期 Fernandez反應을 일으킬 수 있었으나 病型分類 및 豫後推定에 있어서 早期 Fernandez反應보다 더 重要하다고 認定되고 있는 晚期 Mitsuda反應(Dharmendra 및 Chatterjee, 1956; Guinto, 1968; Webb等, 1979)은 蛋白抗原만으로는 일으킬 수 없고 癩腫 또는 癩菌浮遊液을 皮內注射하여야만 일으킬 수 있다고 보고하였다.

1980년 李 및 愼은 癩菌細胞를 破碎한 뒤, 破碎된 癩菌浮遊液, 細胞壁 및 細胞質을 抗原으로 癩腫型 癩患者 및 結核樣型 癩患者에게 皮內注射한 후 破碎되지 않은 癩菌浮遊液에 對한 皮內反應과 比較한 結果, 癩腫型 癩患者에서는 細胞質 및 細胞壁에 對한 早期 Fernandez 및 晚期 Mitsuda反應이 모두 陰性이었으며, 結核樣型 癩患者의 경우 細胞質抗原은 早期 Fernandez反應을 일으킬 수 있었지만 晚期 Mitsuda反應을 일으킬 수 없었던 반면에 細胞壁抗原은 早期 Fernandez 및 晚期 Mitsuda反應을 모두 일으킬 수 있었으므로, 레프로민 反應에 있어서 癩菌細胞壁抗原의 重要性을 提示한 바 있었다(李 및 愼, 1980).

本研究은 癩菌의 細胞壁抗原에 對한 皮內反應에 있어서 結核樣型 癩患者에서는 陽性이고 癩腫型 癩患者에서는 陰性인 現象이 癩菌의 細胞壁抗原에 特異인 지, 아니면 癩腫型 癩患者는 癩菌의 細胞壁抗原뿐만 아니라 다른 여러 mycobacteria들의 細胞壁抗原 모두에 對하여 陰性을 보이는가를 調査하고, 또한 細胞壁抗原에 대한 皮內反應에 있어서 癩菌과 가까운 抗原성을 갖는 mycobacteria를 알아보기 위하여 施行되었다.

材料 및 方法

1. 實驗對象 : 서울大學校病院 皮膚科, 韓國癩病研究院 및 國立癩病院에서 治療받고 있는 癩患者 가운데, dapsone(diaminodiphenyl sulphone), rifampicin 및 clofazimine以外에 다른 藥劑를 使用하고 있지 않는 癩患者 124名(結核樣型 47名 및 癩腫型 77名)을 對象으로 하였다.

2. 實驗菌種 : 癩患者의 癩腫에서 分離한 癩菌 및 韓國結核研究院에서 分讓받은 *Mycobacterium kansasii*, *M. vaccae*, *M. scrofulaceum*, *M. tuberculosis*, *M. marinum*, *M. phlei*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *Bacillus Calmette Guérin(B.C.G.)*等 모두 10種의 mycobacteria를 使用하였다.

3. 癩菌細胞抗原製造 : 서울大學校病院 皮膚科, 韓國癩病研究院 및 國立癩病院에서 수집한 癩腫 21個(約 16gm)를 皮下脂肪을 除去한 후, 121°C에서 15분간 濕熱加壓滅菌한 뒤(Shepard等 1978), 組織磨碎器(Tissue grinder, Pyrex®)로 갈아서 浮遊液을 만들고 0.5% trypsin용액으로 37°C에서 2時間 處理하여 500xg에서 20分間 遠沈分離한 上層液을 다시 3,500xg에서 30分間 遠沈分離하여 癩菌을 收集하였다. 沈渣를 Ziehl-Neelsen抗酸染色하여 人體組織의 可視的 汚染이 없음을 確認하였다. 이 癩菌浮遊液을 제 8차 國際癩學會(Rio de Janeiro, 1963)에서 決定된 標準濃度인 ml當 癩菌數가 160×10⁶되게 調整한 뒤(Abe, 1961; Hanks等, 1970), French Pressure Cell Press®(American Instrument Co.)로 18,000lbs/inch²에서 5회 반복 破碎하였으며(Castelnuovo等, 1969; Hofstad, 1977), Ziehl-Neelsen抗酸染色結果 99%以上的 癩菌이 破碎되어 抗酸染色性을 消失하였음을 確認하였다. 破碎된 癩菌浮遊液을 10,000xg에서 60分間 遠沈分離하여 沈澱된 細胞壁을 3回 증류수로 세척한 뒤, 冷凍乾燥하여, 乾燥重量을 測定한 結果, 約 160×10⁶個의 癩菌細胞壁 무게는 78.42μg으로 推定되었다. 冷凍乾燥된 癩菌細胞壁을 0.02M phosphate buffered saline (PBS) pH7.4용액에 ml당 78.42μg되게 다시 풀어서 癩菌細胞壁抗原으로 하였다.

4. 癩菌外 9種의 mycobacteria細胞壁抗原製造 : Lowenstein-Jensen배지에 *M. fortuitum*, *M. phlei* 및 *M. smegmatis*는 37°C에서 3日間, *M. vaccae*는 37°C에서 6日間, *M. kansasii* 및 *M. scrofulaceum*은 37°C에서 8日間, *M. marinum*은 31°C에서 9日間, 그리고 *M. tuberculosis* 및 *B.C.G.*는 37°C에서 16日間 배양한 후

(Edwin 1974, Barksdale 1977), 菌體를 採取, 濕熱加壓滅菌하여 0.02M PBS pH7.4용액에 풀어 浮遊液을 만들고 均質化시킨 후 癩菌에서와 같은 方法으로 破碎, 洗滌 및 冷凍乾燥한 후 0.02M PBS pH7.4용액에 癩菌에서와 같이 78.42μg/ml의 濃度로 풀어서 抗原으로 使用하였다.

5. 皮內反應檢査 : 上記 方法으로 製造한 10種의 mycobacteria細胞壁抗原을 左前腕 및 右前腕에 各各 5種씩을 3cm의 간격으로 0.1ml씩 皮內注射하였다. 皮內注射한 후, 72時間에 判讀하여 硬結部分의 直徑이 5mm以上을 早期 Fernandez反應 陽性으로 하였으며, 다시 28日후에 判讀, 硬結部分의 直徑이 3mm以上 또는 瘻양이 생긴 것을 晚期 Mitsuda反應 陽性으로 하였다(Jopling, 1971; Bryceson 및 Phaltzgraft, 1979).

6. 統計方法 : 聯關性 및 一致率調査는 各各 χ^2 檢査 및 Kappa檢査에 의거하였으며, 敏感度 및 特異性調査는 百分率로 比較하였다.

實驗 成績

1. 結核樣型 및 癩腫型 癩患者의 早期 Fernandez反應 比較

Table 1에서와 같이 癩菌 및 9種의 mycobacteria細胞壁抗原에 對한 早期 Fernandez反應의 陽性率은 癩腫型 癩患者들이 結核樣型 癩患者들보다 모두 낮았다. 癩腫型 癩患者의 경우 癩菌以外的 다른 9種의 mycobacteria細胞壁抗原에는 多樣한 程度의 陽性反應을 보일 수 있었으나 癩菌의 細胞壁抗原에는 거의 陽性反應

Table 1. Positive early(Fernandez) reactions to cell wall antigens of mycobacteria in 124 leprosy patients

	Tuberculoid type (%)	Lepromatous type (%)
<i>M. leprae</i>	43/47 (91.5)	1/77 (1.3)
<i>M. kansasii</i>	40/47 (85.1)	18/77 (23.4)
<i>M. scrofulaceum</i>	42/47 (89.4)	52/77 (67.5)
<i>M. vaccae</i>	46/47 (97.9)	59/77 (76.6)
<i>M. tuberculosis</i>	45/47 (95.7)	70/77 (90.9)
<i>M. marinum</i>	39/47 (83.0)	45/77 (58.4)
<i>M. phlei</i>	45/47 (95.7)	49/77 (63.6)
<i>M. fortuitum</i>	47/47 (100)	63/77 (81.8)
<i>M. smegmatis</i>	42/47 (89.4)	40/77 (51.9)
B.C.G.	42/47 (89.4)	61/77 (79.2)

을 보이지 않았다.

2. 結核樣型 및 癩腫型 癩患者의 晚期 Mitsuda 反應 比較

癩腫型 癩患者들은 癩菌 및 9種의 mycobacteria細胞壁抗原에 對한 晚期 Mitsuda反應에 있어서, 早期 Fernandez反應에서와 같이, 모두 結核樣型 癩患者들보다 낮은 陽性率을 보였다. 특히 癩腫型 癩患者들은 77名 모두가 癩菌의 細胞壁抗原에 對하여 反應을 하지 못하는 特異性을 보였다(Table 2).

3. 癩患者에 있어서 癩菌 및 다른 9種의 mycobacteria에 對한 早期 Fernandez反應의 相互 關性, 一致率, 敏感度 및 特異性

124名의 癩患者에서 10種의 mycobacteria細胞壁抗原에 對한 早期 Fernandez反應을 χ^2 檢査로서 關聯性을 調査한 結果, Table 3에서 볼 수 있는 바와 같이 10種의 mycobacteria서로간의 關聯性은 매우 높았으며, 특히 이미 關聯性이 높은 것으로 알려진 *B.C.G*와 *M. tuberculosis*는 본 실험에서도 역시 높은 關聯性을 보였다.

癩菌에 對하여 높은 關聯性을 보인 *M. kansasii*, *M. vaccae*, *M. marinum*, *M. phlei*, *M. fortuitum* 및 *M.*

Table 2. Positive late(Mitsuda) reaction to cell wall antigens of mycobacteria in 124 leprosy patients

	Tuberculoid type (%)	Lepromatous type (%)
<i>M. leprae</i>	46/47 (97.9)	0/77 (—)
<i>M. kansasii</i>	22/47 (46.8)	19/77 (24.7)
<i>M. scrofulaceum</i>	44/47 (93.6)	63/77 (81.8)
<i>M. vaccae</i>	45/47 (95.7)	64/77 (83.1)
<i>M. tuberculosis</i>	46/47 (97.9)	69/77 (89.6)
<i>M. marinum</i>	32/47 (68.1)	37/77 (48.1)
<i>M. phlei</i>	37/47 (78.7)	45/77 (58.4)
<i>M. fortuitum</i>	45/47 (95.7)	59/77 (76.6)
<i>M. smegmatis</i>	33/47 (70.2)	44/77 (57.1)
B.C.G.	40/47 (85.1)	59/77 (76.6)

Table 4. Cross reactivity of *M. leprae* with other 9 species of mycobacteria in early (Fernandez) reaction of 124 leprosy patients

	<i>M. leprae</i>		Assosiation χ^2	Agreement k_z	Sensitivity (%)	Specificity (%)	
	+	-					
	(44)	(80)					
<i>M. kansasii</i>	+ (58) - (66)	38 6	20 60	40.50***	0.572 6.552***	38/44 (86.4)	60/80 (75.5)
<i>M. scrofulaceum</i>	+ (94) - (30)	39 5	55 25	3.73(ns)	—	—	—
<i>M. vaccae</i>	+ (105) - (19)	43 1	62 18	7.46**	0.153 3.100***	43/44 (97.7)	18/30 (22.5)
<i>M. tuberculosis</i>	+ (115) - (9)	43 1	72 8	3.27(ns)	—	—	—
<i>M. marinum</i>	+ (84) - (40)	37 7	47 33	7.22**	0.212 2.920**	37/44 (84.1)	33/80 (22.5)
<i>M. phlei</i>	+ (94) - (30)	43 1	51 29	16.06***	0.271 4.234***	43/44 (97.7)	29/80 (36.3)
<i>M. fortuitum</i>	+ (110) - (14)	44 0	66 14	7.02**	0.131 2.921**	44/44 (100)	14/80 (17.5)
<i>M. smegmatis</i>	+ (82) - (42)	41 3	41 39	20.45***	0.351 4.724***	41/44 (93.2)	39/80 (48.8)
B.C.G.	+ (103) - (21)	40 4	63 14	2.1(ns)	—	—	—

$z = \frac{k}{\sqrt{\text{var}(k)}}$, (***) : $p < 0.005$, (**) : $p < 0.01$, (ns) : not significant

Table 3. Association in early reactions of 124 leprosy patients to cell wall antigens of mycobacteria

	<i>M. leprae</i>	<i>M. kansas</i>	<i>M. scrofu</i>	<i>M. vaccae</i>	<i>M. tuberc</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. phlei</i>	<i>M. fortui</i>	<i>M. smegma</i>
	(+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	(+) (-)
<i>M. kansasii</i>	44 80	58 66	94 30	105 19	115 9	84 40	94 30	110 14	82 42
	(+) 58	38 20							
	(-) 66	6 60							
	χ^2	40.50****							
<i>M. scrofulaceum</i>	(+) 94	39 55	54 40						
	(-) 30	5 25	4 26						
	χ^2	3.37	12.86****						
<i>M. vaccae</i>	(+) 105	43 62	54 51	83 22					
	(-) 19	1 18	4 15	11 8					
	χ^2	7.46***	3.96*	4.20*					
<i>M. tuberculosis</i>	(+) 115	43 72	56 59	88 27	103 12				
	(-) 9	1 8	2 7	6 3	2 7				
	χ^2	3.27	1.40	0.52	24.11****				
<i>M. marinum</i>	(+) 84	37 47	49 35	72 12	78 6	81 3			
	(-) 40	7 33	9 31	22 18	27 13	34 6			
	χ^2	7.22***	12.57****	12.31****	11.54****	3.69			
<i>M. phlei</i>	(+) 94	43 51	57 37	81 13	86 8	91 3	71 23		
	(-) 30	1 29	1 29	13 17	19 11	24 6	13 17		
	χ^2	16.06****	27.73****	20.47***	5.52**	7.21***	9.37****		
<i>M. fortuitum</i>	(+) 110	44 66	57 53	87 23	103 7	108 2	82 28	88 22	
	(-) 14	0 14	4 13	7 7	2 12	7 7	2 12	6 8	
	χ^2	7.02***	8.24****	4.25*	54.30****	35.97****	17.98****	10.90****	
<i>M. smegmatis</i>	(+) 82	41 41	51 31	70 12	74 8	79 3	66 16	74 8	79 3
	(-) 42	3 39	7 35	14 18	31 11	36 6	18 24	20 22	39 11
	χ^2	20.45****	21.33****	10.57****	4.58*	3.21	16.31****	25.23****	11.92****
B.C.G.	(+) 103	40 63	49 54	81 22	95 8	102 1	75 28	81 22	99 4
	(-) 21	4 17	9 12	13 8	10 11	13 8	9 12	13 8	11 10
	χ^2	2.18	1.28	1.61	23.43****	30.41****	5.86**	1.83	22.09****

$\chi^2_{0.05}(1)=3.84$ (*); $p<0.05$, $\chi^2_{0.05}(1)=5.02$ (**); $p<0.025$, $\chi^2_{0.05}(1)=6.63$ (***) ; $p<0.01$ and $\chi^2_{0.005}(1)=7.88$ (****); $p<0.005$

Table 5. Association in late reactions of 124 leprosy patients to cell wall antigens of mycobacteria

	<i>M. leprae</i>	<i>M. kansas</i>	<i>M. scrofu</i>	<i>M. vaccae</i>	<i>M. tuberc</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. phlei</i>	<i>M. fortui</i>	<i>M. smegma</i>
<i>M. kanassii</i>	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*	(+) 41 (-) 83 χ^2 4.37*
<i>M. scrofulaceum</i>	(+) 107 (-) 17 χ^2 2.30	(+) 64 (-) 14 χ^2 0.38	(+) 64 (-) 14 χ^2 0.38	(+) 64 (-) 14 χ^2 0.38	(+) 64 (-) 14 χ^2 0.38	(+) 64 (-) 14 χ^2 0.38	(+) 64 (-) 14 χ^2 0.38	(+) 64 (-) 14 χ^2 0.38	(+) 64 (-) 14 χ^2 0.38
<i>M. vaccae</i>	(+) 109 (-) 15 χ^2 3.05	(+) 38 (-) 13 χ^2 0.73	(+) 38 (-) 13 χ^2 0.73	(+) 38 (-) 13 χ^2 0.73	(+) 38 (-) 13 χ^2 0.73	(+) 38 (-) 13 χ^2 0.73	(+) 38 (-) 13 χ^2 0.73	(+) 38 (-) 13 χ^2 0.73	(+) 38 (-) 13 χ^2 0.73
<i>M. tuberculosis</i>	(+) 112 (-) 12 χ^2 3.44	(+) 36 (-) 11 χ^2 0.12	(+) 36 (-) 11 χ^2 0.12	(+) 36 (-) 11 χ^2 0.12	(+) 36 (-) 11 χ^2 0.12	(+) 36 (-) 11 χ^2 0.12	(+) 36 (-) 11 χ^2 0.12	(+) 36 (-) 11 χ^2 0.12	(+) 36 (-) 11 χ^2 0.12
<i>M. marinum</i>	(+) 69 (-) 55 χ^2 3.36	(+) 38 (-) 40 χ^2 11.14***	(+) 38 (-) 40 χ^2 11.14***	(+) 38 (-) 40 χ^2 11.14***	(+) 38 (-) 40 χ^2 11.14***	(+) 38 (-) 40 χ^2 11.14***	(+) 38 (-) 40 χ^2 11.14***	(+) 38 (-) 40 χ^2 11.14***	(+) 38 (-) 40 χ^2 11.14***
<i>M. phlei</i>	(+) 82 (-) 42 χ^2 5.70**	(+) 25 (-) 16 χ^2 0.42	(+) 25 (-) 16 χ^2 0.42	(+) 25 (-) 16 χ^2 0.42	(+) 25 (-) 16 χ^2 0.42	(+) 25 (-) 16 χ^2 0.42	(+) 25 (-) 16 χ^2 0.42	(+) 25 (-) 16 χ^2 0.42	(+) 25 (-) 16 χ^2 0.42
<i>M. fortuitum</i>	(+) 104 (-) 20 χ^2 6.18**	(+) 38 (-) 18 χ^2 2.61	(+) 38 (-) 18 χ^2 2.61	(+) 38 (-) 18 χ^2 2.61	(+) 38 (-) 18 χ^2 2.61	(+) 38 (-) 18 χ^2 2.61	(+) 38 (-) 18 χ^2 2.61	(+) 38 (-) 18 χ^2 2.61	(+) 38 (-) 18 χ^2 2.61
<i>M. smegmatis</i>	(+) 77 (-) 47 χ^2 2.27	(+) 44 (-) 34 χ^2 2.52	(+) 44 (-) 34 χ^2 2.52	(+) 44 (-) 34 χ^2 2.52	(+) 44 (-) 34 χ^2 2.52	(+) 44 (-) 34 χ^2 2.52	(+) 44 (-) 34 χ^2 2.52	(+) 44 (-) 34 χ^2 2.52	(+) 44 (-) 34 χ^2 2.52
B.C.G.	(+) 99 (-) 25 χ^2 0.68	(+) 60 (-) 18 χ^2 0.71	(+) 60 (-) 18 χ^2 0.71	(+) 60 (-) 18 χ^2 0.71	(+) 60 (-) 18 χ^2 0.71	(+) 60 (-) 18 χ^2 0.71	(+) 60 (-) 18 χ^2 0.71	(+) 60 (-) 18 χ^2 0.71	(+) 60 (-) 18 χ^2 0.71

$\chi^2_{0.05}(1) = 3.84$ (*); $p < 0.05$, $\chi^2_{0.05}(17) = 5.02$ (**); $p < 0.025$, $\chi^2_{0.05}(1) = 7.88$ (***) ; $p < 0.01$ and $\chi^2_{0.005}(1) = 7.88$ (****); $p < 0.005$

Table 6. Cross reactivity of *M. leprae* with other 9 species of Mycobacteria in late (Mitsuda) reactions of 124 leprosy patients

		M. leprae		Association χ^2	Agreement $\frac{k}{z}$	Sensitivity (%)	Specificity (%)
		+	-				
		(46)	(78)				
<i>M. kansasii</i>	+ (41) - (83)	21 25	20 58	4.37*	0.204 2.277*	21/46 (45.7)	58/78 (74.4)
<i>M. scrofulaceum</i>	+ (107) - (17)	43 3	64 14	2.30(ns)	—	—	—
<i>M. vaccae</i>	+ (109) - (15)	44 2	65 13	3.05(ns)	—	—	—
<i>M. tuberculosis</i>	+ (112) - (12)	45 1	67 11	3.44(ns)	—	—	—
<i>M. marinum</i>	+ (69) - (55)	31 15	38 40	3.36(ns)	—	—	—
<i>M. phlei</i>	+ (82) - (42)	37 9	45 33	5.70*	0.139 2.316*	37/46 (80.4)	33/78 (42.3)
<i>M. fortuitum</i>	+ (104) - (20)	44 2	60 18	6.18*	0.150 2.770**	44/46 (95.7)	18/78 (23.1)
<i>M. smegmatis</i>	+ (77) - (47)	33 13	44 34	2.27	—	—	—
B.C.G.	+ (99) - (25)	39 7	60 18	0.68(ns)	—	—	—

$$z = \frac{k}{\sqrt{\text{var}(k)}}, \quad (**): p < 0.01, \quad (*): p < 0.05, \quad (\text{ns}): \text{not significant}$$

*M. smegmatis*에 대하여 kappa 檢査로서 一致率을 調査한 結果, 모두 높은 一致率을 보였다. 이 mycobacteria들은 癩菌에 對한 聯關性에 있어서 敏感度가 全般的으로 높았으나 特異性은 낮았으며 *M. kansasii*만이 비교적 높은 特異性을 보였다(Table 4).

4. 癩患者에 있어서 癩菌 및 다른 9種의 mycobacteria에 對한 晩期 Mitsuda反應의 相互聯關性, 一致率, 敏感度 및 特異性.

124名의 癩患者에서 10種의 mycobacteria細胞壁抗原에 對한 晩期 Mitsuda反應의 相互聯關性을 χ^2 檢査로 調査한 結果 Table 5에서 볼 수 있는 바와 같이 早期 Fernandez反應의 경우보다 聯關性이 비교적 낮았다.

癩菌과 聯關性이 높은 mycobacteria들은 *M. kansasii*, *M. phlei* 및 *M. fortuitum*으로서 이들은 χ^2 檢査 結果 一致率이 모두 높았으며, 癩菌과의 聯關性에 있어서 敏感度가 가장 높았던 것은 *M. fortuitum*이었으며 特異性이 가장 높았던 것은 *M. kansasii*이었다(Table 6).

考 按

Dharmendra 및 Chatterjee(1956)와 Guinto(1968)는 레프로닌檢査의 晩期 Mitsuda反應이 癩病의 豫後 推定에 있어서 重要하다고 보고하였으며, Hastings(1977)는 transfer factor로서 癩類型 癩患者에게 早期 Fernandez反應은 受動移讓되지만 晩期 Mitsuda反應은 受動移讓이 안되며 臨床經過도 好轉되지 않음을 보고하였는데, 이것은 晩期 Mitsuda反應이 癩病의 豫後와 並行함을 나타내는 것으로 해석된다. 또한 Webb等(1979)은 癩菌에 對한 抵抗力을 檢査하는 가장 좋은 抗原은 皮內注射後 2~4週에 肉芽組織反應 즉 晩期 Mitsuda反應을 일으킬 수 있는 抗原이라고 하였으며, 이는 李 및 愼(1980)의 보고에 의하면 早期 Fernandez反應뿐만이 아니라 晩期 Mitsuda反應을 일으킬 수 있는 細胞壁抗原인 것이다. 癩病以外的 다른 mycobacteria 感染에서도 細胞壁成分의 重要性을 證明한 보고들이 있는데, 예를 들면 Ribl等(1968)은 *M. tuberculosis*에 양상청색 蛋白質抗

原인 투베르쿨린으로 免疫시킨 생쥐에서는 *M. tuberculosis*에 대한 防禦的인 免疫이 생기지 않으나 *M. tuberculosis*나 B.C.G.의 細胞壁으로 免疫한 경우에는 防禦的인 免疫이 생기는 것을 보고하였고, Maeda(1977)는 實驗動物의 肺에 實驗的으로 空洞을 만들 때 *M. tuberculosis*의 투베르쿨린같은 抗原만으로는 안되고 脂質이 必要함을 발표하였는데, 이는 肺結核의 病因에 있어서 脂質을 많이 함유하고 있는 細胞壁成分이 重要な 역할을 하는 것을 나타낸다고 생각된다. 또한 Brown等(1969)과 Draper 및 Rees(1970, 1973)는 생쥐의 纖維芽細胞內에서 자라고 있는 *M. lepraemurium*이 電子透明帶(electron translucent zone)로 둘러싸여 있는 것을 발견하고, 이 電子透明帶는 *M. lepraemurium* 細胞壁의 mycolic acid層으로서 *M. lepraemurium*을 宿主細胞인 생쥐 纖維芽細胞의 lysosome의 作用으로부터 보호하고 있을지도 모른다고 보고하였다. 따라서 癩病의 경우에서도 癩菌細胞壁抗原은 癩病의 病因에서 重要な 役割을 하는 것으로 推測된다.

본 實驗에서 10種의 mycobacteria細胞壁抗原에 對한 癩腫型癩患者의 早期 Fernandez反應 및 晚期 Mitsuda反應 陽性率은 모두 結核樣型 癩患者에서 보다 낮았으며, 이 結果는 多樣한 抗原에 對한 皮內反應 陽性率(Waldorf等, 1966; Guinto, 1968; Bullock, 1968; Mirvang等, 1973) 및 Dinitrochlorobenzene에 對한 感作能力(Bullock, 1978)이 癩腫型 癩患者에서 結核樣型 癩患者에 比하여 低下되었다는 보고들과 類似하였다.

특히 癩菌에 對하여 抵抗力이 있다고 알려진 結核樣型 癩患者는 癩菌 및 9種의 mycobacteria細胞壁抗原에 對하여 陽性反應을 보일 수 있었던 반면에, 癩菌에 對하여 抵抗力이 없는 것으로 알려진 癩腫型 癩患者는 癩菌이 아닌 다른 9種의 mycobacteria細胞壁抗原에는 陽性反應을 보일 수 있었으나 癩菌의 細胞壁抗原에는 特異的으로 陽性反應을 보이지 않았는데, 이것은 癩菌에 對한 抵抗力과 關聯이 있는 特異抗原은 癩菌의 細胞壁에 있음을 나타낸다고 해석된다.

Mycobacteria는 多樣한 化學造成을 가진 수많은 抗原들의 集合體라고 볼 수 있으며, 이들 抗原중 일부는 特定한 種에 特異하지만 대부분의 抗原들은 다른 mycobacteria와 交叉反應성을 갖고 있는 것으로 알려져 있다(Seibert, 1949; Barksdale 및 Kim, 1977; Daniel 및 Janicki 1978). Edwards 및 Palmer(1958)와 Edwards 및 Edwards(1960)는 여러 mycobacteria에서 製造한 蛋白抗原이 正常人에서 서로 交叉反應을 보이는 것을 보고하였으며 Birnbaum 및 Affronti(1968), Azuma等(1970) 및 Misaki等(1974)은 여러 mycobacteria에서

分離한 多糖體抗原들도 서로 交叉反應을 보임을 보고하였다. 따라서 交叉反應을 일으킬 수 있는 불필요한 細胞質抗原을 포함하고 있는 從來의 癩菌浮遊液 레프 로민抗原 대신에, 結核樣型 癩患者에서는 陽性反應을 보이나 癩腫型 癩患者에서는 特異的으로 陽性反應을 일으키지 못하는 癩菌細胞壁抗原을 사용하므로서 레프로 민檢査 偽陽性的 可能性을 減少시킬 수 있을 것으로 생각된다.

본 研究에서 10種의 mycobacteria細胞壁抗原은 癩患者의 早期 Fernandez 및 晚期 Mitsuda反應에 있어서 서로 높은 關聯성을 보여주고 있으며, 특히 서로 共通된 抗原을 갖고 있는 것으로 알려진 *M. tuberculosis*와 B.C.G.(Daniel 및 Janicki, 1978)는 細胞壁抗原에 對한 癩患者의 皮內反應에서도 서로 높은 關聯성을 보였다.

그러나 *M. tuberculosis*나 B.C.G.의 細胞壁抗原은 모두 癩菌의 細胞壁抗原과 關聯성을 보이지 않았으므로, 따라서 癩病이 만연하고 있는 地域의 未感兒에게 B.C.G. 接種을 하여 癩病의 有病率을 낮추기 보려는 Stanford(1971)의 試圖는 큰 成果를 기대하기 힘들 것으로 생각되며, 오히려 癩菌과 關聯성이 높은 *M. Kansasii*등으로 豫防接種을 試圖함이 妥當하리라고 생각된다.

Kato(1977)는 數次 癩腫에서 癩菌을 培養하고자 하였으나 계속 *M. scrofulaceum*이 分離培養되었음을 보고하고, 癩菌은 人體外形態와 人體內 形態가 各各 다를지 모르며 癩菌의 人體外 形態는 아마도 *M. scrofulaceum*일지도 모른다고 主張하였으나, 본 연구의 結果 癩菌과 *M. scrofulaceum*의 細胞壁抗原에 對한 癩患者의 皮內反應은 서로 關聯성이 매우 낮았다. 그러나 Segal 및 Bloch(1956, 1957), Segal(1965)과 Segal 및 Miller(1965)는 *M. tuberculosis*의 경우에도 生體內에서 生長한 菌과 生體外에서 生長한 菌은 서로 生化學的, 病因的 및 免疫學的 性狀의 差異가 있음을 보고한 바 있으므로, 본 實驗의 結果만으로는 Kato의 主張을 완전히 否定할 수 없을 것이다.

細胞壁抗原에 對한 癩患者의 早期 Fernandez 및 晚期 Mitsuda反應에 있어서 癩菌과 높은 關聯성을 보인 *M. kansasii*, *M. vaccae*, *M. marinum*, *M. phlei*, *M. fortuitum* 및 *M. smegmatis*등은 癩菌以外에 다른 mycobacteria와도 높은 關聯성을 갖고있는 것으로 나타났으며, 따라서 이 mycobacteria들의 細胞壁에는 다른 mycobacteria들과 共通된 抗原들을 비교적 많이 갖고 있는 것으로 생각된다. 또한 Table 3 및 Table 5에서 볼 수 있는 바와같이 細胞壁의 抗原성에 있어서 mycobacteria 相互間的 關聯성은 早期 Fernandez反應에서

—ABSTRACT—

A Comparative Study on the Dermal Reactions in Leprosy Patients to the Cell Wall Antigens of *Mycobacterium Leprae* and other 9 Species of *Mycobacteria*

**Yong Woo Cinn*, Jeung Hoon Lee*,
Yoo Shin Lee*, Woo Hyun Chang**
and Do Il Kim*****

Departments of Dermatology and Microbiology**,
College of Medicine, Seoul National University,
and Korean Leprosy Institute***, Korea*

晩期 Mitsuda反應에 比하여 全般的으로 높았다. 특히 癩菌과 P值 0.05以下の 聯關性을 보인 mycobacteria가 早期 Fernandez反應에서는 7種이었으나 晩期 Mitsuda反應에서는 3種에 不過하였는데, 이것은 晩期 Mitsuda反應을 일으키는 細胞壁抗原은 早期 Fernandez反應을 일으키는 細胞壁抗原에 比하여 mycobacteria 서로간에 共通된 部分이 적은 것을 나타낸다고 생각된다.

일반적으로 mycobacteria細胞壁의 基本構造는 가장 外側에 mycolic acid로 된 lipid層이 있고, 中間에 arabinogalactan polymer로 된 多糖體層이 있으며, 가장 內側은 peptidoglycan層으로 되어 있다(Barksdale 및 Kim, 1977). 癩菌의 細胞壁을 여러가지 物理的 또는 化學的 方法으로 細分하여 皮內反應檢査를 反復함으로 써, 結核樣型 癩患者에서는 晩期 Mitsuda 反應을 일으킬 수 있으나 癩腫型 癩患者에서는 反應性的 特異的 缺乏을 보이는 抗原構造를 밝히는 것은 癩病의 病因을 究明하는데 있어 중요한 轉機가 될 것이다.

總 括

癩菌細胞壁抗原의 癩病型別에 對한 特異性을 調査하고, 細胞壁抗原에 對한 癩患者의 皮內反應에 있어서 癩菌과 가장 近接한 抗原性을 보이는 mycobacteria를 찾아보기 위하여, *M. kansasii*, *M. vaccae*, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *Bacillus Calmette Guérin* (B.C.G.), *M. tuberculosis*, *M. marinum*, *M. phlei* 및 癩腫에서 分離한 癩菌등 10種의 mycobacteria를 破碎하여 細胞壁抗原을 製造한 뒤, 124名의 癩患者(結核樣型 47名 및 癩腫型 77名)에게 皮內反應檢査를 實施하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 癩腫型 癩患者는 早期 Fernandez 및 晩期 Mitsuda反應에 있어서 癩菌의 細胞壁抗原에 對하여만 特異的으로 陰性反應을 보였다.

2. 癩腫型 癩患者는 結核樣型 癩患者에 比하여 10種의 mycobacteria 細胞壁抗原에 對한 早期 Fernandez 및 晩期 Mitsuda反應의 陽性率이 모두 低下되어 있었다.

3. 細胞壁抗原에 對한 早期 Fernandez反應에 있어서 癩菌과 P值 0.05以下の 聯關性을 보인 菌種은 *M. kansasii*, *M. vaccae*, *M. phlei*, *M. fortuitum* 및 *M. smegmatis*이었고, 晩期 Mitsuda反應에 있어서 癩菌과 P值 0.05以下の 聯關性을 보인 菌種은 *M. fortuitum*, *M. phlei* 및 *M. kansasii*였으며, 이 菌들 가운데 가장 높은 敏感度를 보인 것은 *M. fortuitum*이었고, 가장 特異性이 높았던 것은 *M. kansasii*이었다.

The present study was carried out to investigate the specificity of cell wall antigen of *M. leprae* and to access the degree of association in the dermal reactions of leprosy patients to the cell wall antigens of 10 species of mycobacteria including *M. leprae*. The cell wall antigens were prepared from *M. leprae*, *M. kansasii*, *M. vaccae*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. phlei*, *M. smegmatis* and *Bacillus Calmette Guerin* by passing 5 times through a French Pressure Cell Press at 18,000 lbs/inch².

The mycobacterial cell wall antigens were injected intradermally on 124 leprosy patients(77 lepromatous and 47 tuberculoid) and the results of the early(Fernandez) and the late (Mitsuda) reactions were recorded 72 hours and 28 days later, respectively.

The results were summarized as follows;

1. The deficiency of the early(Fernandez) and the late (Mitsuda) reactivity in lepromatous type patients to mycobacterial cell wall antigens was species specific for *M. leprae*.
2. The reactivities of lepromatous type patients to cell wall antigens of 10 species of mycobacteria were generally lower than those of tuberculoid patients.
3. In the early(Fernandez) reaction of 124 leprosy patients to cell wall antigens, *M. leprae* showed

significant association ($p < 0.05$) with *M. kansasii*, *M. vaccae*, *M. smegmatis*, *M. phlei*, *M. marinum* and *M. fortuitum*. And in late (Mitsuda) reaction, *M. leprae* showed significant association ($p < 0.05$) with *M. phlei*, *M. fortuitum* and *M. kansasii*. Of the mycobacteria, which showed significant association in the early (Fernandez) and in the late (Mitsuda) reactions, *M. fortuitum* showed the highest sensitivity and *M. kansasii* the highest specificity.

REFERENCES

- Abe, M.: *Effects of sonic vibration on the property and potency of lepromin*. *La Lepro*, 32:137-140, 1963.
- Abe, M., Nakayama, T., Yanagisawa, K., et al.: *Studies on the standardization and preservation of lepromin*. 1) *Comparative experiments with lepromins made by Mitsuda-Hayashi original or the Wade's improved method and with a lepromin preserved by freezing-drying vacuo*. *La Lepro*, 30:163-168, 1961.
- Abe, M.: *Studies on the antigenic specificity of M. leprae*. I. *Demonstration of soluble antigen in leprosy nodules by immunodiffusion*. *Int. J. Lepr.*, 38:113-117, 1970.
- Abe, M., Minakawa, F., Yoshin, Y., et al.: *Studies on antigenic specificity of Mycobacterium leprae*. II. *Purification and immunological characterization of soluble antigen in leprosy nodules*. *Int. J. Lepr.*, 40:107-117, 1972.
- Antia, N.H. and Khanolkar, S.R.: *Transfer of cell mediated immunity in leprosy by transfer of lymph node cells*. *Int. J. Lepr.*, 42:28-32, 1974.
- Azuma, I., Ajisaka, M. and Yamamura, Y.: *Polysaccharide of Mycobacterium bovis ushi 10, Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium phlei and atypical Mycobacterium Pl.* *Infect. Immun.*, 2:347-349, 1970.
- Barksdale, L. and Kim, K.S.: *Mycobacterium*. *Bacteriol. Rev.*, 41:217-372, 1977.
- Birnbaum, S.E. and Affronti, L.F.: *Chemical and serological relationship between the heteropolysaccharides of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium kansasii*. *J. Bacteriol.*, 95:559-564, 1968.
- Brown, C.A., Draper, P. and Hart, P.D.: *Mycobacteria and lysosomes: a paradox*. *Nature (London)*, 221:658-660, 1969.
- Bryceson, A. and Phaltzgraff, R.E.: *Leprosy*. 2nd ed., *Edinburgh London and New York, Churchill Livingstone*, 1979.
- Bullock, W.E.: *Studies of immune mechanism in leprosy*. I. *Depression of delayed allergic response to skin test antigens*. *N. Engl. J. Med.*, 278:298-304, 1968.
- Bullock, W.E., Fields, J.P. and Brandries, M.W.: *Transfer factor as immunotherapy for lepromatous leprosy*. *N. Engl. J. Med.*, 287:1053-1059, 1972.
- Bullock, W.E.: *Leprosy: A model of immunological perturbation in chronic infection*. *J. Infect. Dis.*, 137:341-354, 1978.
- Bullock, W.E.: *Immunology and therapeutics of leprosy*. *Ann. Intern. Med.*, 91:482-484, 1979.
- Castelnuovo, G., Yamanaka, S., Zoppis, M. and Dottgi, E.: *The protein component of M. phlei: Fractionation procedure*. *Tubercle*, 50:194-202, 1969.
- Cochrane, R.G. and Davey, T.F.: *Leprosy in Theory and Practice*. 2nd ed., *Bristol, John Wright & Sons Ltd.*, 1964. p.183.
- Daniel, T.M. and Janicki, B.W.: *Mycobacterial antigen: A review of their isolation, chemistry and immunological properties*. *Microbiol. Rev.*, 42:85-113, 1978.
- Dharmendra and Chatterjee, K.R.: *Prognostic value of the lepromin test in contact of leprosy cases*. *Int. J. Lepr.*, 24:315-318, 1956.
- Dharmendra: *Recent advances in microbiology. Leprosy in India*, 49:10-28, 1977.
- Dharmendra: *Studies of the lepromin test(5): The active principle of lepromin is a protein antigen of the bacillus*. *Leprosy in India*, 13:89, 1941. Reprinted in *Leprosy in India*, 50:64-77, 1978.
- Draper, P. and Rees, R.J.W.: *Electron transparent zone of mycobacteria may be a defense mechanism*. *Nature (London)*, 228:860-861, 1970.
- Draper, P. and Rees, R.J.W.: *The nature of the electron transparent zone that surrounds Mycobacterium lepraemurium in-side host cells*. *J. Gen. Microbiol.*, 177:79-87, 1973.
- Edwards, L.B. and Palmer, C.E.: *Epidemiological*

- studies of tuberculin sensitivity. (I) Preliminary results with purified protein derivatives prepared from atypical acid-fast organisms. Amer. J. Hyg., 68:213-231, 1958.*
- Edwards, P.O. and Edwards, L.B.: *Story of tuberculin test from an epidemiologic view point. Amer. Rev. Resp. Dis., 81(suppl.):1-47, 1960.*
- Edwin, H.L.: *Manual of Clinical Microbiology, 2nd ed., American Society for Microbiology, 1974, p. 149.*
- Guinto, R.S.: *Skin test in leprosy. Ann. N.Y. Acad. Sci., 154:149-156, 1968.*
- Han S., Tsai L., Hu S. et al.: *Conversion of reactions to lepromin in patients with lepromatous leprosy by the transfer factor. Chinese J. Microbiol. Immunol., 13:1-7, 1980.*
- Hanks, J.H., Abe, M., Nakayama, T., et al.: *Studies towards the standardization of lepromin. Progress and prospects. Bull. WHO, 42:703-709, 1970.*
- Hastings, R.C.: *Transfer factor as a probe of the immune defect in lepromatous leprosy. Int. J. Lepr., 45:281-291, 1977.*
- Hofstad, T.: *Chemical composition, serological reactivity and endotoxicity of lipopolysaccharides extracted in different ways from Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus, and Bacteroides oralis, Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B, 85: 262-270, 1977.*
- Jopling, W.H.: *Handbook of Leprosy. London, Heinemann, 1971. p.35.*
- Kato, L.: *The janus-face of Mycobacterium leprae: Characteristics of in vitro grown M. leprae are not predictable. Int. J. Lepr., 5:175-185, 1977.*
- Kirchheimer, W.F.: *Preparation of protein from Mycobacterium leprae and skin test rest responses of vaccinated armadillos. Leprosy in India, 47:142-145, 1975.*
- Kirchheimer, W.F.: *Delayed hypersensitivity tests with Mycobacterium leprae protein in leprosy and non leprosy persons. Int. J. Lepr., 44:92, 1976.*
- 이유신, 신용우 : 레프로민 항원의 생화학적 특성에 관한 연구. 대한 피부과학회지, 18:201-206, 1980.
- Maeda, H.: *Mycobacterial antigens relating to experimental pulmonary cavity formation. Amer. Rev. Resp. Dis., 115:617-623, 1977.*
- Mirvang, B., Godal, T. and Ridley, D.S., et al.: *Immune responsiveness to Mycobacterium leprae and other mycobacterial antigens throughout the clinical and histopathological spectrum of leprosy. Clin. Exp. Immunol., 14:541-553, 1973.*
- Misaki, A., Sato, N. and Azuma, I.: *Structure and immunological properties of D-arabino-D-galactans isolated from mycobacterium species. J. Biochem., 76:15-27, 1974.*
- Paradisi, E.R., de Bonaparte, Y.P. and Morgenfeld, M.C.: *Response in two groups of anergic patients to the transfer of leukocytes from sensitive donors. N. Eng. J. Med., 280:859-861, 1969.*
- Rea, T.H.: *Current concepts in the immunology of leprosy. Arch. Dermatol., 113:345-352, 1977.*
- Ribi, E., Anackker, R.L., Barclary, W.R. et al.: *Structure and biological functions of mycobacteria. Ann. N.Y. Acad. Sci., 154:41-57, 1968.*
- Segal, W. and Bloch, H.: *Biochemical differentiation of Mycobacterium tuberculosis grown in vivo and in vitro. J. Bacteriol., 72:132-141, 1956.*
- Segal, W. and Bloch, H.: *Pathogenic and immunogenic differentiation of Mycobacterium tuberculosis grown in vivo and in vitro. Amer. Rev. Tuberc. Pul. Dis., 75:495-500, 1957.*
- Segal, W. and Miller, W.T.: *Comparative studies of in vivo and in vitro grown Mycobacterium tuberculosis. III. Lipid composition. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 118:613-616, 1965.*
- Segal, W.: *Comparative study of in vivo and in vitro grown Mycobacterium tuberculosis. IV. Immunogenic differentiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 118: 214-218, 1965.*
- Seibert, F.B.: *The isolation of three different protein and two polysaccharides from tuberculin by alcohol fractionation, their chemical and biological properties. Amer. Rev. Tuberc., 59:86-101, 1949.*
- Shepard, C.C., Walker, L.L. and Landingghan, R. V.: *Heat stability of M. leprae. Infect. Immun., 22:87-93, 1978.*
- Shepard, C.C. and Saitz: *Lepromin and tuberculin reactivity in adults not exposed to leprosy. J. Immunol., 99:837-842, 1967.*
- Silva, C., Lima, A.O., Andrade, L.M.C., et al.: *Attempt to convert lepromatous into tuberculoid type*

- leprosy with blood lymphocyte extracts from sensitized donors. Clin. Exp. Immunol.*, 15:87-92, 1973.
- Skinsness, O.K.: *Immunology of leprosy: The century in pathology, pathogenesis and development of classification. Int. J. Lepr.*, 41:329-360, 1973.
- Stanford, J.L.: *A vaccine for leprosy. Lepr. Rev.*, 47:87-91, 1971.
- Taylor, C.E., Hanks, J.H. and Kant, L.: *The effect of partial purification of lepromin on the Fernandez and Mitsuda-type responses in guinea pigs. Int. J. Lepr.*, 28:284-288, 1960.
- Turk, T.L.: *Leprosy as a model of subacute and chronic immunologic diseases. J. Invest. Dermatol.*, 67:457-463, 1976.
- Waldorf, D.S., Sheagren, J.N., Trautmen, J.R. et al.: *Impaired delayed hypersensitivity in patients with lepromatous leprosy. Lancet*, 2:773-776, 1966.
- Waters, M.F.R.: *Significance of the lepromin test in tuberculin negative volunteers permanently resident in a leprosy free area. Int. J. Lepr.*, 41:563, 1973.
- Webb, J.K.G., Mims, C.A. and Turk, J.I.: *Research in leprosy-A report of a committee set up by the medical research council to study future prospects. Clin. Exp. Immunol.*, 36:1-7, 1979.