

# Inosiplex가 나종형 나환자의 세포성 면역반응에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 미생물학교실\* · 전북 이리 성모의원\*\*

이헌구\* · 임선영\* · 박영민\* · 정귀환\*\* · 하대유\*

=Abstract=

## Effect of Inosiplex on the Cell-mediated Immune Response of Patients with Lepromatous Leprosy

Hern-Ku Lee\*, Suhn-Young Im\*, Young-Min Park\*, Kyi-Whan Chung\*\* and Tai-You Ha\*

Department of Microbiology and Immunology, Chonbuk National University Medical School\*,  
Chonju, Korea and St. Mary's Clinic\*\*, Iri, Korea

This study was attempted to investigate the effect of inosiplex on the cell-mediated immunity in the patients with lepromatous leprosy. Fourteen patients received inosiplex (6 gm/day) for 1 month. About 20% of the patients (3 of 14) showed conversion of the lepromin reaction and bacteriological index was significantly decreased in 3 of 7 patients. However, inosiplex administration had no effect on the lymphocyte blastogenesis to *M. leprae*. The clinical evolution showed a favorable activity of the drug on cutaneous lesions in some patients. The tolerance of the drug was excellent. No side effects were observed. These results suggest that inosiplex may have a moderate immunopotential value in lepromatous leprosy.

**Key Words:** Inosiplex, cell-mediated immunity, Lepromatous leprosy.

### 서 론

나병은 면역학적 및 임상적인 측면에서 結節型 癩와 癩種型 癩의 두 종류로 대별된다. 결절형 癩는 나균에 대한 세포성 면역반응이 정상에 가깝기 때문에 체내에 나균이 거의 존재하지 않는 반면 나종형 나는 나균에 대해서만 특이적으로 세포성 면역반응의 결핍현상(면역학적 무반응)이 초래되어 체내에 많은 나균이 존재한다<sup>1)</sup>.

나종형 나환자에 있어서 나균에 대한 세포성 면역반응이 저하되는 원인에 대해서는 확실히 알려져 있지 않으나 helper T 세포의 저하<sup>18, 22)</sup>, Suppressor T 세포<sup>22, 23)</sup> 및 대식세포의 출현<sup>10, 22)</sup>, T 세포로부터 interleukin-2의 분비 및 IL-2에 대한 수용체 결핍<sup>16)</sup> 및 T 세포로부터 유리되어 대식세포를 활성화시켜 세균에 대한 식균작용을 정상적으로 발휘시키는 interferon- $\gamma$  등의 결핍<sup>12)</sup> 등에 의한다는 여러 학설이 보고되었다.

본 논문의 일부는 문교부 학술연구조성비에 의해 이루어졌음.

나종형 나환자에 있어서 결핍된 세포성 면역반응을 회복시키기 위하여 나균<sup>13)</sup> 및 BCG 접종<sup>15)</sup>, levamisole<sup>24)</sup> 및 interferon- $\gamma$ <sup>19)</sup>의 투여 등 여러방법이 시도되었다.

Inosiplex는 inosine 제재로서 조적배양<sup>6)</sup>, 동물<sup>17)</sup> 및 사람<sup>8)</sup>에서 항바이러스효과가 있음이 증명되었으며, 최근 Hadden 등<sup>9)</sup>은 inosiplex가 바이러스를 직접 사멸시키는 작용은 없으나 숙주의 방어에 주역을 담당하고 있는 면역반응을 증가시킨다는 보고를 비롯하여 inosiplex가 면역반응을 항진시킨다는 보고<sup>2, 3)</sup>들이 축적되고 있다.

저자들은 동물을 대상으로 실시한 실험에서 다량의 BCG에 의해 세포성 면역반응이 저하된 마우스에 inosiplex를 투여하면 저하되었던 세포성 면역반응이 정상적으로 회복됨을 보고하여<sup>2, 3)</sup> inosiplex를 항산성세균에 의한 감염증, 특히 나종형 나환자에서 같이 세포성 면역반응이 저하된 경우에 면역항진제로써 사용할 수 있는 가능성을 시사한 바 있다.

따라서 본 연구에서는 이러한 가능성을 알아보기 위하여 나종형 나환자에 inosiplex를 투여하여 inosiplex가 이들 환자들에 있어서 세포성 면역반응을

어떻게 조절하는지를 실험하였다.

### 재료 및 방법

**환자** : 전라북도 이리시에 있는 성모의원에 입원한 나종형 나환자를 대상으로 하였으며 환자는 Ridley 및 Jopling<sup>24</sup>의 분류법에 따라 임상적인 견지에서 분류하였다. 본 실험기간 동안 대상이 되었던 총 환자수는 47명이었으나 마지막 실험 결과까지 얻을 수 있었던 환자는 14명이었으므로 이들 환자에 대한 성적만 제시하였다.

**Inosiplex 투여** : 1일 3gm의 inosiplex(500mg / tablet, 푸리노신® 종근당제약)을 1일 3회에 걸쳐 1개월동안 경구투여하였다. 전 환자는 푸리노신 투여에 관계없이 항나균제는 통상적으로 복용하였다.

**임파구 분리** : 환자의 말초혈액임파구의 분리는 Boyum<sup>25</sup>이 기술한 방법에 준하여 실시하였다. 헤파린을 가한 주사기로 채혈한 후 Ficoll-Hypaque (Pharmacia, Uppsada) 3ml 상에 penicillin 100U/ml streptomycin 100µg/ml, 2mM L-glutamine 그리고 15mM의 HEPES를 가한 RPMI 1640배지(Grand Island Biological company, Grand Island, NY.)로 2배 희석한 혈액 6ml를 조심스럽게 층층하여 400G에서 30분간 원심하였다. 그후 혈장과 Ficoll-Hypaque 제면의 단핵세포를 채취하여 200G에서 8분동안 3회 원심세척하여 원하는 농도로 재부유시켰다.

**임파구 배양 및 아세포변환** : 하등<sup>26</sup>이 기술한 방법에 준하여 다음과 같이 실시하였다. 배양시험관에 56°C에서 30분간 비동화시킨 AB<sup>+</sup> 정상인 혈청

을 10% 첨가한 RPMI 1640에 부유한 임파구 분유액 0.5ml( $5 \times 10^6$  세포)을 분주하고, 이 시험관에 열처리하여 사멸시킨 나균  $2.4 \times 10^8$  CFU를 임파구 배양시작과 동시에 첨가하여 세포를 자극하였다. 임파구 배양은 5% CO<sub>2</sub> 존재하에서 6일동안 실시하였으며 세포채취 18시간 전에 0.5µCi의 <sup>3</sup>H-thymidine(specific activity : 2.0 Ci/mM, New England Nuclear, Boston, Mass)로 pulse시켜 세포내로 유입된 <sup>3</sup>H-thymidine 양은 β-liquid scintillation counter (parkad)를 이용하여 측정하였다. 나균에 의한 임파구 아세포변환의 증가는 다음의 공식에 의하여 자극지표(stimulation index, SI)로 나타내었다.

$$SI = \frac{\text{Cpm of cultures with } M. leprae}{\text{Cpm of cultures without } M. leprae}$$

**Lepromin 검사** : Lepromin은 대한 나협회에서분양받은 lepromin을 사용하였다. Inosiplex를 마지막 투여한 다음날 투버큐린 주사기를 사용하여 0.1ml의 lepromin( $1.6 \times 10^8$  세포/ml에 해당)을 상박의 피내에 주사하였으며 주사후 1개월 후에 Mitsuda 반응을 판독하였다. 반응정도는 세계보건기구(WHO)에서 정한 바에 의해 피부반응의 직경이 4~6mm일때 +, 7~10mm일때 ++, 10mm 이상일때 +++로 판정하였다.

**세균지수(bacteriological index: BI)** : 피부도말 검사에 의한 세균학적 평가는 Ridley<sup>27</sup>가 정한 기준에 의하여 세균지수로 나타내었다.

### 성적

#### Inosiplex 투여가 mitsuda 반응에 미치는 영향

**Table 1.** Results of Mitsuda skin test in lepromatous leprosy patients treated with inosiplex

Group	Inosiplex(6gm/day)	Name of patients	Age	Sex	Mitsuda skin test <sup>a</sup>	
					Induration(mm)	Reaction
A	None	JK Kim	44	Male	4 × 3	-
		SC Song	58	Male	2 × 2	-
		PC Oh	51	Male	3 × 2	-
		CO Kim	47	Female	3 × 3	-
B	10 days	CK Choi	55	Male	5 × 5	+
		SN Chung	42	Male	2 × 6	-
		CN Cho	45	Female	3 × 3	-
		KN Park	52	Male	4 × 3	-
C <sup>b</sup>	30 days	HS Park	58	Male	5 × 5	+
		KH Kang	50	Male	4 × 5	+
		SS Kim	43	Female	3 × 5	-
		TJ Hong	57	Female	3 × 3	-

**Table 2.** Results of Mitsuda skin reaction in lepromatous leprosy patients treated with inosiplex<sup>a</sup>

Patients	Age	Sex	Mitsuda skin test <sup>b</sup>	
			Induration (mm)	Reaction
1. KR Seo	78	Female	5 × 8	+
2. KR Kim	55	Female	5 × 7	+
3. DR Kim	40	Female	6 × 7	+
4. HS Park	48	Male	2 × 2	-
5. SH Cho	31	Male	0 × 2	-
6. NS Park	41	Female	0 × 2	-
7. SR Ahn	42	Female	3 × 4	-
8. JS Seo	38	Male	2 × 4	-
9. ST Kim	25	Male	0 × 0	-
10. JK Oh	58	Male	3 × 5	-
11. IP Im	54	Male	2 × 3	-
12. NK Khac	37	Male	2 × 3	-
13. BH Nam	64	Male	0 × 0	-
14. NH Park	38	Female	2 × 2	-

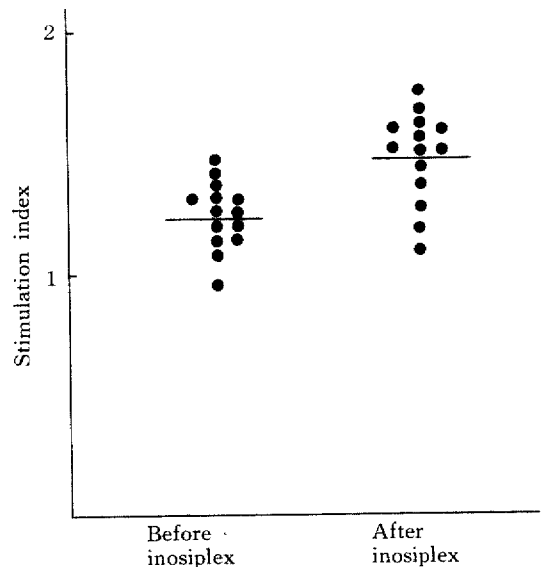
<sup>a</sup>Inosiplex (6 gm/day) was administered for 1 month

<sup>b</sup>See Table 1

저자들은 수년 전 경기도 안양 대한나협회 병원에 입원한 나중형 나환자를 대상으로 inosiplex를 10일 또는 30일 투여한 후 lepromin 검사를 실시하며 mitsuda 반응을 대조군과 비교한 바 있다. 즉, Table 1에서 보는바와 같이 inosiplex를 10일 투여한 군에서는 4명 중 1명, 1개월 투여한 군에서는 4명중 2명이 +의 양성반응을 나타내어 inosiplex가 lepromin 반응을 양성으로 전환시킴을 알 수 있었다. 그러나 inosiplex를 투여받지 않은 예에서도 양성반응은 아니지만 반응이 어느정도 나타난 결과로 생각되기 때문에 본 실험에서는 lepromin 검사를 받은 경험이 없는 환자를 선택하였으며 Table 1의 성적을 참조하여 inosiplex를 1일 6gm을 1개월간 투여하였다. 그 결과 Table 2에서 보는 바와 같이 inosiplex를 투여받은 14명의 환자중 3명에서 (21%) lepromin 검사에 양성반응을 나타내었다.

**Inosiplex 투여가 나균으로 자극한 임파구 아세포 변환에 미치는 영향**

Inosiplex 투여하기 1일 전과 1개월 투여한 다음 날 채혈하여 임파구를 분리한 후 나균 존재하에서 임파구를 자극하였을 때 Fig. 1에서 보는바와 같이 inosiplex 투여전과 후의 자극지표(SI)는 각각 1.2 및 1.5로서 inosiplex 투여는 나균으로 자극한 임파구 아세포 변환을 유의하게 증가시키지 못하였다. 또한 inosiplex 투여 4개월 후 4명의 환자로 부터 채혈하여 동일한 실험을 반복하였으나 임파구 아세포

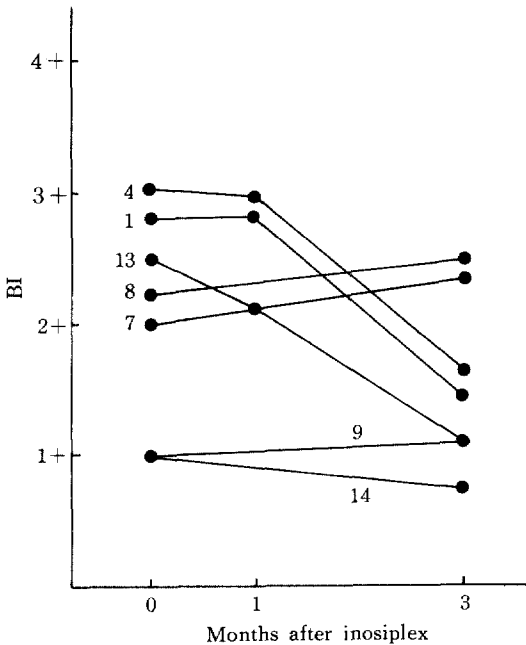


**Fig. 1.** Effect of inosiplex administration on blastogenesis of lymphocytes from lepromatous leprosy patient to *M. leprae*. Patients received inosiplex (6 gm/day) for 1 month. Blood was collected on 0 and 31 days relative to the time of inosiplex administration. Horizontal bar represents the mean value.

또 변환의 증가는 관찰되지 아니하였다(도표생략).

**Inosiplex 투여가 세균지수에 미치는 영향**

14명의 환자중 피부도말검사상 균이 검출되는 7



**Fig. 2.** Effect of inosiplex administration on bacteriological index (BI) in lepromatous leprosy patients. Patients received inosiplex (6 gm/day) for 1 month. The mean BI was determined from skin smears of both eyebrow and ear lobe. Numbers in this figure represent the patient's number in Table 2.

명의 양성환자에서 inosiplex 투여 후 세균지수를 투여 전과 비교하였다. 그 결과 Fig. 2에서 보는 바와 같이 inosiplex 투여 1개월 후에 검사한 세균지수는 (7명중 3명만 실시) inosiplex 투여 전과 차이가 없었으나, 3개월 후에는 세균지수가 3명에서 투여 전 2.4, 2.6, 그리고 3.0에서 투여 후 각각 0.8, 1 및 1.4로 현저하게 감소하였고 나머지 환자에서는 큰 차이를 관찰할 수 없었다.

### 고 찰

나종형 나환자에서는 나균에 대한 면역학적 무반응이 장기간에 걸친 화학요법 후에도 지속되기 때문에 이들 환자에서는 화학요법에 따른 합병증이나 항균제에 대한 내성균이 빈번히 발생한다<sup>11</sup>.

나종형 나환자의 면역학적 무반응을 개선함으로써 나균에 대한 효과적인 치료를 위하여 transfer factor<sup>11</sup>, 동종이인자형 백혈구의 다량주입<sup>14</sup>, 나균과 BCG의 혼합접종<sup>15, 26</sup> 등이 이용되어 lepromin 검사에 양성반응을 얻은 것으로 보고되었으며 극최근에는 시험관내에서 interleukin-2에 의하여 나

종형 나환자의 임파구의 나균에 대한 아세포변환이 회복되었다는 보고<sup>10</sup>가 있으며, Nathan 등<sup>19</sup>은 interferon- $\gamma$ 를 나종형 나환자의 피하로 주사했을 때 피부생검시 나균의 수가 줄고 조직학적으로도 결정형 나에서와 같이 임파구 및 대식세포가 침윤됨을 보고하였다.

저자들은 본 실험에서 나종형 나환자에 inosiplex를 1개월 투여한 결과 lepromin에 대한 반응에서는 14명중 3명이 양성반응(21%)을 나타내었으며 (Table 2) 피부도말검사시 균이 검출되는 7명의 양성환자 중 3명에서 세균지표가 현저하게 감소하여 (Fig. 1) inosiplex는 일부의 나종형 나환자의 세포성 면역반응을 어느정도 회복시킨다는 사실을 알 수 있었다. 또한 본 연구의 성적에는 포함시키지 않았지만 inosiplex는 이들 환자에서 나타나는 피부병변에도 효과가 있음을 수명의 환자에서 관찰할 수 있었다. 즉, Table 2의 1번 환자는 내성균주에 의한 재발과 erythema nodosum leprosum 반응으로 수년 동안 고생하였는데 inosiplex복용 후 환자의 전반적인 상태 및 피부병변이 현저히 감소하였으며 양성환자중 Table의 12번 환자와 본 연구에 포함시키지 않은 다른 2명의 환자에서도 inosiplex 1개월 투여 후 피부병변이 호전됨을 관찰할 수 있었다. 저자들의 이러한 결과는 나종형 나환자를 대상으로 inosiplex를 투여하여 피부내 나균수가 감소하고 lepromin 검사에 양성반응에로의 전환률 및 피부병변의 감소등이 관찰되었다는 Saint-Andre<sup>28</sup> 등의 보고와 일치하였다.

본 실험에서 inosiplex가 수명의 환자에서 lepromin에 대한 반응을 양성으로 전환시키고 세균지표를 감소시킨 사실과는 달리 나균에 대한 임파구 아세포변환은 증가시키지 못한 사실은 Bjune<sup>4</sup> 등의 보고와 같이 시험관내에서 나균에 대한 임파구의 자극은 나균에 대한 보호면역을 측정하는 지표라기보다는 나균의 표면항원에 대한 지연성과민반응을 나타낸다는 보고로 미루어 아마도 이러한 현상에 기인한 것이 아닌가 생각된다.

Inosiplex가 어떠한 기작으로 피부도말검사상 세균지표를 감소시켰는지는 알 수 없다. 나균은 세포내제성 세균(intracellular bacteria)이기 때문에 대식세포내에서 증식하게 되며 나균이 체내에서 제거되기 위해서는 궁극적으로 대식세포의 탐식능력이 정상적으로 이루어져야 한다. 이를 위해서는 대식세포가 활성화되어야 하는데 이때 필요로 하는 물질이 interferon- $\gamma$ 이며<sup>20</sup> interferon- $\gamma$ 는 항원자극에 의해 helper T임파구로부터 분비되는 lymphokine의 일종이다<sup>29</sup>. 나종형 나환자에서는 interferon- $\gamma$ 를 생

산하는 helper T 세포가 감소<sup>18, 22)</sup>하거나 또는 나균의 항원에 의하여 T세포에서 interferon- $\gamma$ 의 생산이 감소되는데<sup>12)</sup> interferon- $\gamma$  생산결핍은 interleukin-2에 의해 전환된다는 보고가 있다<sup>20)</sup>. 또한 나중형 나환자의 T림파구는 interleukin-2생산이 저하된다는 보고<sup>19)</sup>로 미루어 interleukin-2와 interferon- $\gamma$ 는 서로 유기적인 관계가 있음을 알 수 있는데 inosiplex가 이러한 interferon- $\gamma$  및 interleukin-2와의 상호작용에 어떠한 영향을 주었는지도 모르며 또한 이와는 무관하게 대식세포를 비특이적으로 활성화시켰을지도 모른다.

본 실험결과 inosiplex는 일부의 나중형 나환자의 세포성 면역반응을 어느정도 회복시켰는데 이러한 결과에 의거하여 inosiplex를 이들 환자에 항균제와 같이 병합요법을 실시함으로써 치료기간을 단축시키는 등, 면역항진제로써 사용 가능성을 시사한 것으로 생각되었다.

### 결 론

Inosiplex가 나중형 나환자의 세포성 면역반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 이들 환자에 1일 6gm의 inosiplex를 1개월 투여한 결과 다음날 같은 성적을 얻었다.

Inosiplex를 투여받은 14명의 환자 중 3명(21%)에서 lepromin 검사에 양성으로 전환되었으며 나균이 검출되는 7명의 양성환자중 3명에서 피부도말상 세균검출이 현저하게 감소되었다. 그러나 inosiplex는 나균으로 자극한 림파구의 아세포 변환에는 유의있는 영향을 미치지 못하였다.

(감사: 본 실험에 사용한 inosiplex를 분양하여준 종근당제약회사에 감사하며, 본 실험에 협조하여주신 이리시에 있는 성모의원에 입원한 나병 환자에게 감사드린다.)

### 참 고 문 헌

- 1) 이현구: 면역조절제가 BCG 감염동물의 세포성 면역반응에 미치는 영향. 전북대의논문집, 7: 1, 1983.
- 2) 이현구, 이정호, 김학균, 하대유: Inosiplex에 의한 세포성 면역반응의 변화. 대한미생물학회지, 21:251, 1986.
- 3) 하대유, 이현구: Inosiplex가 세포성 및 체액성 면역반응에 미치는 영향. 대한미생물학회지, 16:57, 1981.
- 4) Bjune G, Barneston RS, Ridley DS and Kr-

- onvall G: Lymphocyte transformation test in leprosy: correlation of the response with inflammation of lesions. *Clin. Exp. Immunol.* 25:85, 1976.
- 5) Boyum A: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 21(Suppl. 97): 77, 1968.
- 6) Chang TW and Weinstein L: Antiviral activity of inosiplex *in vitro* and *in vivo*. *Am. J. Med. Sci.* 265:143, 1973.
- 7) Ha TY, Waksman BH and Treffers HP: The thymic suppressor cell II. Metabolic requirement of suppressor activity. *Immunol. Comm.* 3:351, 1974.
- 8) Hadden JW, Lopez C, O'Reilly RJ and Hadden EM: Levamisole and inosiplex: Antiviral agents with immunopotentiating action. *Ann. NY Acad. Sci.* 284:139, 1977.
- 9) Hadden JW, Englard A, Sadlik JR and Hadden EM: The comparative effects of isoprinosine, levamisole muramyl dipeptide and SM 1213 on lymphocytes and macrophage proliferation and activation *in vitro*. *Int J. Immunopharm.* 1:17, 1979.
- 10) Haregewoin A, Godal T, Mustafa A and Yamanberhan T: T cell conditioned media reverse T-cell unresponsiveness in lepromatous leprosy. *Nature.* 303:342, 1983.
- 11) Hasings RC and Job CK: Reversal reactions in lepromatous leprosy following transfer factor therapy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27:995, 1978)
- 12) Horwitz MA, Levis WR and Cohn ZA: Defective production of monocyte-activating cytokines in lepromatous leprosy. *J. Exp. Med.* 159:666, 1985.
- 13) Klimpel GR and Henney CS: BCG-induced suppressor cells. I. Demonstration of a macrophage-like suppressor cells that inhibites cytotoxic T cell generation *in vitro*. *J. Immunol.* 120:563, 1978.
- 14) Lim SD, Fusaro R and Good RA: Leprosy VI. The treatment of leprosy patients with intravenous infusions of leukocytes from normal persons. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1:122, 1972.
- 15) Lowe J and McNutty E: The effect of BCG

- in lepromatous cases of leprosy. *Int. J. Lepr.* **21**:173, 1953.
- 16) Mohagheghpour N, Gelber RN, et al.: Defective cell-mediated immunity in leprosy: failure of T-cells from lepromatous leprosy patients to respond to *M. leprae* is associated with defective expression of interleukin-2 receptors and is not reconstituted by interleukin-2. *J. Immunol.* **135**:1443, 1985.
  - 17) Muldoon RL, Menzy L and Jaeson GG: Effect of isoprenosine against influenza and some other viruses causing respiratory diseases. *Antimicrob. Ag. Chemother.* **2**:224, 1972.
  - 18) Narayanan RB, Bhutani LK, Sharma AK and Nath I: T cell subsets in leprosy lesions: in situ characterization using monoclonal antibodies. *Clin. Exp. Immunol.* **51**:421, 1983.
  - 19) Nathan CF, Kaplan G, et al.: Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon- $\gamma$  in patients with lepromatous leprosy. *New. Engl. J. Med.* **315**:6, 1986.
  - 20) Nathan, C, Murray H, Wiebe M and Rubin B: Identification of interferon- $\gamma$  as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J. Exp. Med.* **158**:670, 1983.
  - 21) Norueira N, Kaplan, et al.: Defective  $\gamma$ -interferon production in leprosy. Reversal with antigen and interleukin 2. *J. Exp. Med.* **158**:2165, 1983.
  - 22) Orbach-Arbouvs S and Poupon MF: Active suppression of *in vitro* reactivity of spleen cells after BCG treatment. *Immunology.* **34**:431, 1978.
  - 23) Ridley DS: Bacterial indices: Leprosy in theory and practice. 2nd ed. Cochrane, R.G. and Davey, T.F., eds. Bristol: John Wright and Sons, 1964, p. 620.
  - 24) Ridley DS and Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int. J. Lepr.* **34**:255, 1966.
  - 25) Rook GAW: The potentiating, mitogenic and inhibitory effects of lymphocytes *in vitro* of macrophages in the lymph nodes of mice "overloaded" with mycobacterial products. *Clin. Exp. Immunol.* **21**:163, 1975.
  - 26) Ruben S, Wadee AA, et al.: The *in vivo* and *in vitro* effects of levamisole in patients with lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr.* **49**:159, 1981.
  - 27) Sachin C, Fotedar A and Talwar GP: Lepromin conversion in repeatedly lepromin negative BL/LL patients after immunization with autoclaved *Mycobacterium W.* *Int. J. Lepr.* **51**:159, 1983.
  - 28) Saint-Andre P, Ferracci P, Ridel PR, Baquillon G and Boucher P: The use of immunomodulator, isoprinosine, in the treatment of multibacillary leprosy. *Acta Leprologica.* **113**:86, 1982.
  - 29) Schreiber RD, Altman A and Katz DH: Identification of a T-cell hybridoma producing large quantities of macrophage-activating factor. *J. Exp. Med.* **156**:677, 1982.
  - 30) Touraine JL: Symposium on new trends in human immunology and cancer immunotherapy. Montpellier, France. 1980.
  - 31) Turk JL and Bryceson K: Immunological phenomenon in leprosy and related diseases. *Adv. Immunol.* **13**:209, 1971.
  - 32) Van Voorhis WC, Kaplan G, Sarno EN, et al.: The cutaneous infiltrates of leprosy: cellular characteristics and the predominant T-cell phenotypes. *N. Engl. J. Med.* **307**:1593, 1982.
  - 33) Watson SR and Collins FM: The specificity of suppressor T cells induced by chronic *Mycobacterium avium* infection in mice. *Clin. Exp. Immunol.* **43**:10, 1981.
  - 34) Wybran J, Govaerts A and Appelboom T: Inosiplex a stimulating agent for normal human T cells and human leukocytes. *J. Immunol.* **121**:1184, 1978.