

Erforschung über die direkte Immunisierung der Lungen gegen die tuberkulöse Infektion.

Von

Dr. Hidemi Nishiwo

(Aus dem Laboratorium d. Kais. Chir. Universitätsklinik **Kyoto**
(Prof. Dr. R. Torikata))

I.

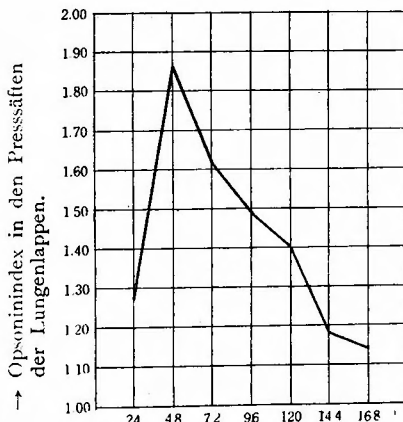
Die Auslösung des gegen *Staphylococcus pyogenes aureus* gerichteten Opsonins in der Lunge durch Tuberkelbazillen-Koktigen.

In den Unterlappen der l. Lunge normalen Meerschweinchens mit einem Körpergewicht von ca. 300 g haben wir im ganzen 2,0 ccm des Tuberkelbazillen-Koktigen¹⁾ eingespritzt; u. z. täglich einmal je 0,5 ccm fortwährend für 4 Tage.

Nach Abschluss der Vorbehandlung haben wir die Presssäfte des betreffenden Lungenlappens an den Titer des gegen *Staphylococcus pyogenes aureus* gerichteten Opsonins hin geprüft und die in Abbildung 1 angegebenen Ergebnisse erhalten.

Abbildung 1.

Die durch die direkte intrapulmonale Einspritzung des TB-Koktigen in loco erzeugten Mengen des gegen *Staphylococcus pyogenes aureus* gerichteten Opsonins.



→ Zahl der nach Abschluss der Vorbehandlung der Lungenlappen abgelaufenen Stunden.

1) Bezogen vom *Torikata*-Institut für Immunitätsforschung in *Osaka*, ist mehrwertig, wie überhaupt alle Koktigenarten.

Ergebnisse.

1. Durch die intrapulmonale Injektion von TB-Koktigen liess sich auch ein heterologes Opsonin (bei unserem Versuche Antistaphylokokkenopsonin) in loco erzeugen.

2. Dabei konnte die maximale Opsoninerhöhung nach 48 Stunden nach Abschluss der Vorbehandlung festgestellt werden und der Index betrug dabei 1,86, indem der am korrespondierenden, nicht vorbehandelten Lungenlappen ein und desselben Individuum als 1,0 gesetzt ist.

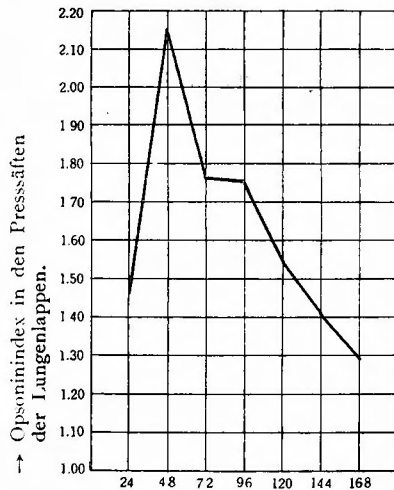
II.

Die Erzeugung des gegen Tuberkelbazillen gerichteten Opsonins in der Lunge durch Tuberkelbazillen-Koktigen.

Die Presssäfte des Lungengewebes der Meerschweinchen, die ganz gleich wie beim Versuch I vorbehandelt worden waren, förderten die Phagozytose der beliebig herangezogenen Tuberkelbazillen aus einer homologen Kultur so ziemlich deutlich, wie aus Abbildung 2 hervorgeht.

Abbildung 2.

Die durch die direkte intrapulmonale Einspritzung des TB-Koktigen¹⁾ in loco erzeugten Mengen des gegen Tuberkelbazillen²⁾ gerichteten Opsonins.



→ Zahl der nach Abschluss der Vorbehandlung der Lungenlappen abgelaufenen Stunden.

- 1) Dasselbe Präparat wie beim Versuch I (Abb. 1).
- 2) Sie stammten von einer beliebigen homologen Kultur.

Ergebnisse.

1. Presssäfte derjenigen Lungenlappen, die durch dasselbe TB-Koktigen ganz gleich wie beim Versuch I vorbehandelt worden waren, förderten in vitro die Phagozytose der Tuber-

kelbazillen aus einem beliebigen Stamm; u. z. in einem beträchtlich grösseren Masse als die der korrespondierenden normalen Lungenlappen.

2. Der Opsoninindex wurde nach 48 Stunden nach Abschluss der Vorbehandlung maximal erzeugt, wie dies auch betreffend das heterologe Opsonin (Versuch I) der Fall war, und betrug 2,15, also doppelt so grösser als beim korrespondierenden normalen Lungenlappen.

3. Durch die direkte intrapulmonale Einspritzung von TB-Koktigen liessen sich an demselben Ort und Stelle gleichzeitig Opsonine Neubilden, d. h. das homologe sowie ein beliebiges heterologes,—bei unseren Versuche ein gegen *Staphylococcus pyogenes aureus* gerichtetes.

4. Dabei war der maximale Index des homologen Opsonins ein grösserer als der des heterologen; u. z. bei unseren Versuchen im Verhältnisse von 2,15 : 1,86 = 116 : 100.

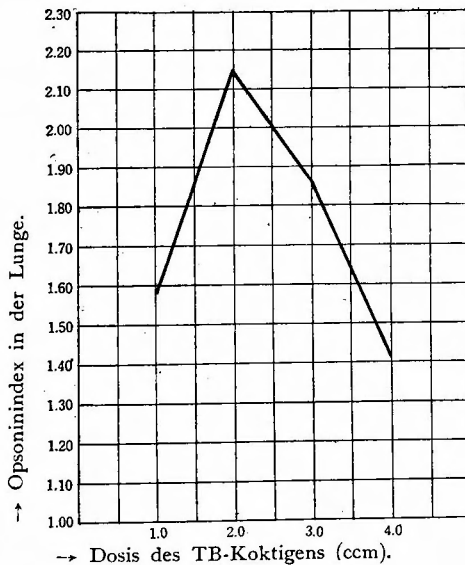
III.

Ueber die Menge des TB-Koktogens für die Auslösung der maximalen antituberkulösen Opsoninmenge in der Lunge.

Diesbezüglich gehen die Versuchsergebnisse aus Abbildung 3 hervor.

Abbildung 3.

Bestimmung der optimalen TB-Koktigenmenge zur Auslösung des maximalen Index von spezifischem Opsonin.



Ergebnis.

1. Die optimale TB-Koktigenmenge zur Erzeugung der grössten Opsoninmenge gegen Tuberkelbazillen erwies sich als 2,0 ccm und dabei betrug der Index 2,15.

2. Eine grössere oder kleinere Koktigidosis als 2,0 ccm erzeugte zwar das spezifische

Opsonin über die Norm, jedoch mit einem entschieden kleineren Index als 2,15, der ja durch 2,0 ccm Kocktigen ausgelöst worden ist.

IV.

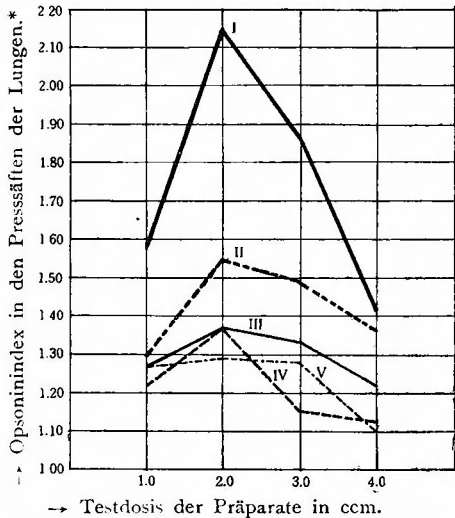
Vergleich von verschiedenen immunogenen Präparaten betreffend Tuberkelbazillen für die Auslösung der grössten Opsoninmenge in der Lunge.

Wir haben von Tuberkelbazillen hergestellte, käufliche Lagerpräparate, wie TB-Kocktigen, AO und Alt-Tuberkulin von *Koch*, herangezogen und ihre immunisierenden Erfolge an Maximalindices des antituberkulösen Opsonins, die sie noch zu erzeugen vermochten, zu beurteilen versucht.

Dabei haben wir die Testdosen von 1,0 ccm an bis auf 4,0 ccm stufenweise variiert. Die Presssäfte der Lungen wurden, wie beim Versuch I (Abb. 1) erwähnt, exakt nach 48 Stunden nach Abschluss der intrapulmonalen Vorbehandlung hergestellt. Die Versuchsergebnisse gehen aus Abbildung 4 hervor.

Abbildung 4.

Vergleich von verschiedenen Tuberkelbazillenpräparaten in ihrem
maximalen immunisatorischen Erfolge.



I=Erfolg vom TB-Kocktigen.

II=Do. vom eine halbe Stunde lang bei 100°C erhitzten¹⁾ AO.

III=Do. vom 20 Minuten lang bei 100°C erhitzten¹⁾ Alt-tuberkulin von *Koch*.

IV=Do. vom originalen AO.

V=Do. vom originalen Alt-tuberkulin von *Koch*.

* Dabei ist der Index der korrespondierenden, nicht vorbehandelten Lunge ein und desselben Meerschweinchens als 1,0 gesetzt.

Ergebnis.

1. Alle zur Prüfung herangezogenen Tuberkelbazillenpräparate ergaben in der Dosis von

1) Derartige Abkochung ist von uns, vgl. *R. Torikata*, Die Impedinerscheinung. *Jena* 1930, S. 755 u. 841.

2,0 ccm übereinstimmend die grössten Opsoninmengen (Maximalindices).

2. Die immunisatorischen Erfolge (die Erzeugung der grössten Opsoninmengen) beim Kocktigen, AO und Alttuberkulin verhielten sich zahlenmässig zu einander wie 2,15 : 1,37 : 1,29 = 100 : 63 : 60.

3. Die Opsoninauslösung beim AO und Alttuberkulin wurde erhöht, sobald sie laut der Impedinlehre von *Torikata* eine bestimmte Zeit lang bei 100°C erhitzt worden waren. Die Zunahme der Erfolge (d. h. die der Opsoninmengen) betrug nämlich

1,29 : 1,37 = 100 : 106 beim Alttuberkulin und

1,37 : 1,49 = 100 : 109 beim AO.

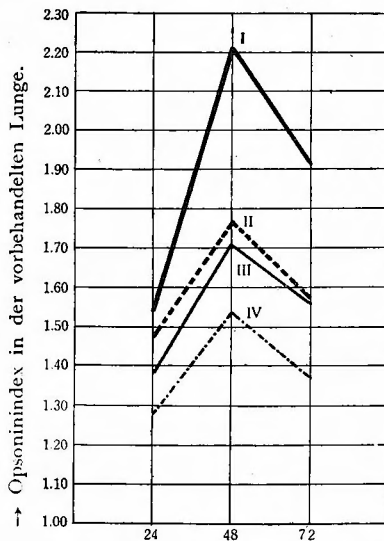
V.

Vergleich von BCG mit dem TB-Kocktigen in ihrem Erfolge, das homologe Opsonin in der Lunge zu erzeugen.

BCG wurden in neutraler Bouillon, vermischt mit Glycerin zu 5 Proz., einen Monat lang gezüchtet. Die Kultur wurde dann durch eine Tonkerze getrieben. Das so erhaltene BCG-Nativfiltrat wurde des weiteren eine halbe Stunde lang bei 100°C erhitzt und als das BCG-Kockfiltrat zur Prüfung herangezogen. Die Ergebnisse der Versuche gehen aus Abbildung 5 hervor.

Abbildung 5.

Vergleich vom BCG-Filtrat mit dem TB-Kocktigen in der Menge des intrapulmonal erzeugten homologen Opsonins.



- I = Erfolg beim originalen TB-Kocktigen.
 II = Do. beim des weiteren noch eine halbe Stunde lang bei 100°C erhitzten TB-Kocktigen.
 III = Do. beim BCG-Kockfiltrat.
 IV = Do. beim BCG-Nativfiltrat.

→ Zahl der nach Abschluss der Vorbehandlung abgelaufenen Stunden.

Ergebnis.

1. Der Index des in der Lunge erzeugten, gegen Tuberkelbazillen gerichteten Opsonins

betrug 2,21 beim TB-Koktigen und 1,54 beim BCG-Nativfiltrat. Der Erfolg von Koktigen verhielt sich somit zu dem von BCG-Nativfiltrat wie 100 : 70.

2) Infolge der weiteren halbstündigen Erhitzung des originalen TB-Koktigen bei 100°C wurde der immunisatorische Erfolg im Verhältnisse von 2,21 : 1,77 = 100 : 80 verkleinert¹⁾, während sich im Gegenteil der Oponinindex beim BCG-Nativfiltrat gegenüber dem beim BCG-Koktofiltrat 1,54 : 1,71 = 100 : 111, also um 11 Proz. vergrößert war.

VI.

Vergleich von TB-Koktigen und BCG-Nativfiltrat in der präventiven Wirkung gegen die tuberkulöse Infektion der Lungen.

Unsere Vorprüfung ergab, dass normale Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von ca. 300 g infolge der direkten intrapulmonalen Einspritzung von ca. 0,000105 ccm Tuberkelbazillen (Typus humanus) binnen 2 Wochen sicher zu Grunde gehen und dabei die beiden Lungen, sowie die Lymphdrüsen am Lungenhilus deutlich tuberkulös infiziert werden.

Dann haben wir ca. 300 g wiegende normale männliche Meerschweinchen einerseits mittels des TB-Koktigen, andererseits mittels des BCG-Nativfiltrates intrapulmonal genau gleich so immunisiert, wie beim Versuche V beschrieben.

Nach 48 Stunden nach Abschluss der präventiven Vorbehandlung haben wir ca. 0,000105 ccm vorerwähnter Tuberkelbazillen im lebenden Zustande in den betreffenden Unterlappen eingespritzt. Die Ergebnisse der Versuche dürften aus Tabelle I und Abbildung 6 hervorgehen.

Tabelle I.

Das auf 100 g des Körpergewichts reduzierte Gewicht der Organe (Grad der entzündlichen Prozesse (Mittelwerte von je 3 Tieren).

Art der Organe Art des Immunogens	Der Unterlappen				Milz	
	der l. Lunge ¹⁾		der r. Lunge ²⁾		gewonnen	%
	gewonnen	%	gewonnen	%	gewonnen	%
TB-Koktigen	0,61	100	0,44	100	0,39	100
BCG-Nativfiltrat	0,90	146	0,49	115	0,54	138

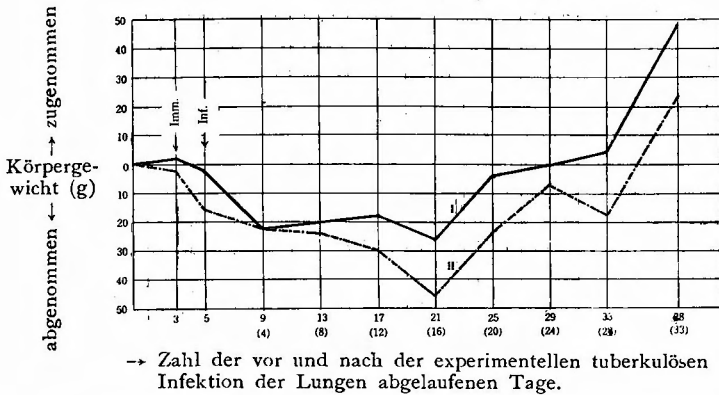
1) Die infizierte Seite.

2) Die nicht infizierte Seite.

1) Dies ist selbstverständlich der Beweis dafür, dass das TB-Koktigen wirklich *impedinfrei* ist und daher seine Antigenität durch weitere überflüssige Erhitzung (eine halbe Stunde lang bei 100°C) gewissermassen inaktiviert wurde.

Abbildung 6.

Die Verschiebung des Körpergewichts der Koktigentiere sowie der BCG-Tiere
(Mittelwerte von je 3 Tieren).



I = TB-Koktigen-Tiere.

II = BCG-Tiere.

Imm. = Abschluss der immunisatorischen Vorbehandlung.

Inf. = Intrapulmonale Einspritzung von ca. 0,000105 ccm lebender Tuberkelbazillen (Typus humans) für die Infektion.

Die in () angegebenen Zahlen bedeuten die von der Infektion abgelaufenen Tage.

Ergebnisse.

1. Kontrolltiere ohne Immunisierung, 3 an Zahl, starben infolge der intrapulmonalen Einspritzung von lebenden Tuberkelbazillen (ca. 0,000105 ccm als Erreger) durchschnittlich nach 15 Tagen an Lungentuberkulose und verloren dabei durchschnittlich 57 g an Körpergewicht vor dem Tode.

Demgegenüber blieben die Meerschweinchen, die vor 48 Stunden vor der experimentellen tuberkulösen Infektion mittels des TB-Koktogens resp. des BCG-Nativfiltrates vorbehandelt worden waren, unter sonst gleichen Bedingungen über 33 Tage lang am Leben und zeigten sogar eine ansehnliche Körpergewichtszunahme, wie dies in Abbildung 6 kurvenmässig veranschaulicht ist.

2. Die vorerwähnte durchschnittliche Zunahme des Körpergewichts bei Koktigen-Tieren verhielt sich zu der bei BCG-Tieren wie $48 : 23 = 100 : 47$, also bei den ersteren doppelt so grösser als bei den letzteren.

3. Die tuberkulösen Veränderungen an Lungen waren makroskopisch wie auch mikroskopisch deutlich grössere bei den BCG-Tieren als bei den Koktigen-Tieren (vgl. die Tafelfiguren).

4. Die auf 100 g des Körpergewichts bei der Entnahmezeit reduzierten Organengewichte, die ja mit dem Grade der in den Organen vor sich gegangenen entzündlichen Prozesse Hand in Hand gehen, verhielten sich bei den Koktigen- und BCG-Tieren zu einander, wie

100 : 146 betreffend den linken Lungenlappen und

100 : 136 betreffend die Milz.

Die tuberkulös-entzündlichen Prozesse gingen also bei den BCG-Tieren in einem um 36—46 Proz. grösseren Masse vor sich als bei den Kocktigen-Tieren.

Diskussion.

Niemand wird zugeben, dass exquisit die linke bzw. die rechte Lnge oder sogar dasjenige Ort und Stelle der Lungen, wo der tuberkulöse Primäraffekt bei Menschen zu sitzen pflegt, durch subkutane Injektion irgend einer immunogenen Substanz oder durch die orale Verabreichung von BCG gegen Tuberkulose geschützt werden kann. *Für die maximale örtliche Immunisierung muss ein Immunogen unbedingt in loco gegeben werden.*

Die per Os gegebenen BCG-Erreger mögen wohl den Darmtraktus in erster Linie immunisieren, aber keinesweges die Lungengewebe selbst auf ausgewählte Weise.

Wenn die tuberkulöse Infektion der Menschen ihren Anfang vom Primäraffekt der Lunge nimmt, so hat man natürlich darnach zu trachten, vor allem die bestimmte Stelle des Primäraffektes oder wenigstens die beiden Lungen in erster Linie zu immunisieren, vorausgesetzt, dass man überhaupt spezifisch immunisatorisch zum Ziele gelangen will.

Nun glauben wir gezeigt zu haben, dass die Meerschweinchen intrapulmonale Einspritzungen des TB-Kocktogens sowie BCG-Nativfiltrates ganz gut vertragen und dabei in loco (bei unserem Versuche im linken Unterlappen), wo die Immunogene vor 48 Stunden einverleibt worden waren, in einem ansehnlichen Masse die spezifische Immunität gegen Tuberkelbazillen erworben haben.

Dabei stellte es sich auch heraus, dass der immunisatorische Erfolg des TB-Kocktogens ein beträchtlich grösserer ist als der des BCG-Nativfiltrates.

Es ist wohl verständlich, dass Aufschwemmungen von Tuberkelbazillen, wie AO, BCG und dgl. zum Zwecke der intrapulmonalen Einverleibung weniger geeignet sind, als die von Erregern völlig befreiten löslichen Immunogene, wie z. B. das TB-Kocktogen.

Auch ist unleugbar, dass jeder Impfstoff vom *Impedin* befreit sein muss.¹⁾ Dass das von BCG hergestellte Kocktigen *ceteris paribus* eine grössere immunisatorische Wirkung an den Tag bringt als BCG selbst, ist schon vielfach nachgewiesen worden (*Hirawo, Kanoumi, Okumura* u. a. m.).

Zusammenfassung.

1) Das TB-Kocktigen (*Torikata*) erzeugte, intrapulmonal eingespritzt bei normalen Meerschweinchen in der Gesamtdosis von 2,0 ccm (täglich je 0,5 ccm 4 Tage lang einverleibt), nach 48 Stunden nach Abschluss der Vorbehandlung einen Maximalindex von 2,15²⁾ des homologen Oponins in loco, d. h. im linken Unterlappen, wo die Einspritzung des Immunogens geschehen war.

1) *Torikata, R.*, Die Impedinerscheinung. *Jena* 1930.

2) Mittelwert von 3 Tieren, wobei der Index im r. Unterlappen ein und desselben Meerschweins als 1,0 gesetzt ist.

2) Dabei war das Opsonin nicht nur gegen Tuberkelbazillen allein, sondern auch gegen einen beliebig herangezogenen heterologen Erreger (z. B. Staphylococcus pyogenes aureus bei unserem Versuche) erhöht worden, jedoch gegenüber dem homologen mit einem kleineren Maximalindex (1,86).

3) Kocktigenen, sogut wie allen immunogenen Substanzen, hat man also die Wirkung zu vindizieren, in ein und demselben Gewebe gleichzeitig Antikörper (Opsonine) homologer und heterologer Natur auszulösen; und zwar mit einem grösseren Maximalindex für den gleichnamigen Erreger als für irgend einen ungleichnamigen.

4) *Der Maximalindex des antituberkulösen Opsonins, den jedes von Tuberkelbazillen hergestellte Immunogen noch zu erzeugen vermochte, betrug 2,15 (100) beim TB-Kocktigen, 1,54 (70) beim BCG-Nativfiltrat, 1,37 (63) beim AO und 1,29 (60) beim Kochschen Alttuberkulin.*

5) Was die Präparate ausser dem Kocktigen anbetrifft, so wurden die von ihnen erzeugten Maximalindices gewissermassen vergrössert, sobald sie laut der Impedinlehre für eine bestimmte Zeit lang bei 100°C erhitzt worden waren. Der Maximalindex stieg dann auf 1,71 beim BCG-Kockfiltrat, 1,49 bei erhitztem AO und 1,37 beim erhitzten Alttuberkulin an.

Was das eigentliche TB-Kocktigen anbetrifft, so setzte seine weitere Erhitzung, die bei 100°C eine halbe Stunde dauerte, den Opsoninindex von 2,21 auf 1,77 herab.

Die obige Nebeneinanderstellung der Tatbestände überzeugt uns, dass das TB-Kocktigen wirklich impedinfrei ist, während die übrigen Präparate mit dem Impedin behaftet sind und daher ihre immunisatorische Wirkung gewissermassen paralyisiert ist.

Die vorerwähnten impedinhaltigen Präparate müssen daher vor dem Gebrauch gehörig erhitzt—oder irgend wie vom Impedin befreit werden, wenn wir möglichst hochwertige und ungiftige Immunogene zu gebrauchen verpflichtet sind.

6) Normale Meerschweinchen gingen infolge der Einspritzung von ca. 0,000105 ccm lebender Tuberkelbazillen in den l. Lungenlappen durchschnittlich nach 15 Tagen und mit einer Abnahme des Körpergewichts von ca. 57 g an Lungentuberkulose zu Grunde.

Dagegen blieben die Kocktigentiere sowie die BCG-Tiere über 33 Tagen am Leben, und zwar mit einer Zunahme des Körpergewichts von 48 g bei der Kocktigen- und 23 g bei der BCG-Immunisierung.

Auch war der Grad der tuberkulösen Infektion ein beträchtlich kleinerer bei den Kocktigentieren als bei den anderen (Tabelle I, sowie Tafelabbildungen).

7) Da der Maximalindex der Opsonine, den irgend ein immunogenes Präparat noch zu erzeugen vermochte, mit seinem immunisatorischen Erfolge Hand in Hand geht, so dürfen wir uns, wie oben unter § 4 erwähnt, das zahlenmässige Verhalten des maximalen immunisierenden resp. präventiven Erfolges vom TB-Kocktigen, BCG-Nativfiltrat, AO und Alttuberkulin wie 100 : 70 : 63 : 60 vorstellen.

8) Zur immunisatorischen Bekämpfung der Tuberkulose bei Menschen müssen wir darnach

trachten, diejenigen Stellen der Lungen, wo der Primäraffekt beginnt, oder wenigstens die beiden Lungen in erster Linie präventiv vorzubehandeln, wie wir und schon früher *Torikatz* u. *Imamaki* (1928) sowie *Araki* (1931) experimentelle Belege gegeben haben.

Tafelerklärung.

Fig. 1. Befund der Lungen des Meerschweinchens Nr. 22 am 38. Tage nach der Einspritzung lebender Tuberkelbazillen in den linken Unterlappen, der vor 48 Stunden vorher durch das TB-Koktigen immunisiert worden war.

Der l. Unterlappen : 1,9 g, zeigt 1 kleinfingerspitzen grossen, verkästen Herd und noch ein miliargrosses Knötchen, sinkt im Wasser.

Der l. Oberlappen : 1,0 g, zeigt 2 reiskorngrosse Knötchen, sinkt im Wasser.

Der r. Unterlappen : 1,7 g, zeigt 2 miliargrosse Knötchen, schwimmt im Wasser.

Der r. Oberlappen : 1,4 g, zeigt 3 miliargrosse Knötchen, schwimmt im Wasser.

Fig. 2. Befund der Lungen des Meerschweinchens Nr. 29 von denselben Versuchsbedingungen wie bei Nr. 22, nur dass anstatt des TB-Koktogens das native Filtrat einer 1 Monat alten Kultur von BCG auf einer neutraler Bouillon, vermengt mit Glycerin zu 5 Proz. zur Immunisierung verwendet worden war.

Der l. Unterlappen : 3,0 g, ist in einen voluminösen, grauweissen, verkästen Knorren umgewandelt, sinkt im Wasser.

Der l. Oberlappen : 1,3 g, zeigt 8 reiskorngrosse Knoten, sinkt im Wasser.

Der r. Unterlappen : 1,7 g, zeigt 14 reiskorngrosse Knoten mit einer stark höckerigen Oberfläche, sinkt im Wasser.

Der r. Oberlappen : 1,6 g, zeigt 8 reiskorngrosse, 2 miliargrosse Knoten mit einer höckerigen Oberfläche, sinkt im Wasser.

Fig. 3. Histologisches Bild des l. Unterlappens vom Meerschweinchen Nr. 22.

Fig. 4. Das gleiche vom Meerschweinchen Nr. 29.

A=Alveolen. B=Bronchiolen. G=Blutgefässe. L=Lymphfollikeln.

結核感染ニ抗スル肺ノ直接免疫ノ研究

京都帝國大學醫學部外科學教室(鳥瀉教授指導)

大學院學生 醫學士 西 尾 英 美

第1報 結核菌_Lコクチゲン¹ヲ以テセル抗黃色葡萄狀球菌 (非特殊性)_Lオプソニン¹ノ肺ニ於ケル產生

緒 言

結核感染ノ最初ハ肺臟デアル。詳シク言ヘバ結核感染ハ全身性感染ノ肺ニ於ケル局所性發現デハナクシテ、肺自身ノ限局性感染デアル。

ソレデアルカラ結核ノ初期感染ノ豫防ニ向ツテハ全身性ノ免疫ヲ企テルコトヨリモ、出來ルナラバ直接ニ肺ヲ免疫スル方ガ合理的デアル。此ノ關係ハ宛カモ消化管カラ感染ノ端ヲ發スル疾患(例ヘバ赤痢、虎列拉)ノ豫防ニ向ツテ、先ヅ消化管ノ抵抗力(免疫)ヲ増強スルコトガ合理的デアルノト同一デアル。ソコデ肺ノ直接の免疫操作ガ研究サレネバナラス。

鳥瀉教授ノ_L淋巴系細胞免疫學說¹(1915)ニ從ヘバ、免疫ハ淋巴系細胞ニ依ツテ成立シ、ソノ初メニ於テハ局所性デアツテ後ニハ進ンデ全身性トナルモノデアル。即チ免疫元ヲ或ル局所組織ニ作用セシメルト、該部ノ淋巴系細胞ハ自働的ニ之ヲ攝取シテソノ原形質中デ消化シ、ソノ結果細胞内ニ抗體ガ產生セラレテ、從ツテ局所ノ抵抗ガ高マル(局所性自働免疫)。次イデ抗體ノ產生ガ一定程度ニ高マルト、該抗體ハ血中乃至淋巴液中ニ分泌セラレ、血中ニ移行シ、ソノ結果トシテ全身性ニ抵抗力ガ高マルノデアル(自家性他働免疫)。

此ノ局所性自働免疫ノ獲得ノ事實ハ鳥瀉教授門下ノ諸氏ニ依ツテ臨床的及ビ實驗的ニ證明サレテ居ル所デアル(文獻參照)。

今牧、荒木兩氏ハ結核菌_Lコクチゲン¹ヲ海猿一側肺臟ニ注射スルコトニ依ツテ、該肺臟ノ實驗的結核菌感染ニ對シ一定程度ノ免疫獲得アルト言フ事實ヲ立證シタ。然シ此ノ實驗的事實ハ肺ノ局所性自働免疫獲得ヲ臨床的ニ證明シタモノデアツテ、『肺臟局所ニ於テ特殊性ノ免疫物質ガ產生サレテ居ルカ否カ』ハ直接ニ證明サレテ居ラナイ。

本報告デハ先ヅ以テ一肺葉實質内ニ免疫元ヲ注射スルコトニヨツテ、該肺葉ニ抗體ノ產生ガアルヤ否ヤヲ_Lオプソニン¹ヲ指標トシテ決定セントスルモノデアル。

實 驗 方 法

試獸ハ體重300瓦内外ノ健常雄性海猿ノ7群(各群3頭宛)ヲ用ヒ、ソノ各群同様ニ左肺下葉實質内ニ抗原トシテ結核菌_Lコクチゲン¹ノ2.0_{mg}ヲ24時間ノ間隔ヲ以ツテ0.5_{mg}宛4回ニ等量分割シテ注射シ、此ノ免疫的前處置完了後24時間、48時間、72時間、96時間、120時間、144時間、168時間ニ於テ各々兩側肺臟ヲ剔出シテ、免疫的前處置肺葉ト無前處置肺葉ノ0.5_{mg}宛ヲ以ツテ

各々肺壓出液ヲ得、之ニ就イテ「オプソン」ノ推移ヲ測定シタ。

本實驗ニ於テ重要デ且ツ實驗ノ基礎トナル操作ノ一ツハ下ニ述ブルガ如キ免疫元ノ「肺臟實質内注射」デアル。

試獸ヲ背位ニ正シク且ツ確實ニ固定スル。之ハ胸廓ノ形狀從ツテ肺ノ形態ヲ常ニ一定ニ保チ、注射ニ依ツテ動物ノ暴レル様ナコトガアツテモ、注射針ノ到達部位ガ毎常略々一定デアル様ニスル爲ニ必要ナコトデアル。

左側鎖骨部ノ除毛ヲ行ヒ、第1肋間腔ノ中央部ヨリ稍々正中線寄りノ所カラ注射針ヲ刺入スル。針ノ方向ハ左側肋骨弓ノ中央ヨリ垂線ヲ下シ、ソレガ固定臺ト交ル點ヲ目標トシ、深サ約3.5糎デ針ヲ停止サセ、次デ免疫元ヲ容レタ注射筒ヲ裝用シ1.0糎乃至1.5糎針ヲ後退セシメ乍ラ注射ヲ行フ。

此ノ際注射針ヲ注射筒ニ裝用シタマ、デ刺入セズ先ヅ注射針ノミヲ目的部位迄刺入シ、然後注射筒ヲ裝用スルコトガ必要デアル。何トナレバ注射針ノミヲ刺入スル方ガヨリ確實ニ肺實質内ノ特有ノ抵抗ヲ感ジ得ルカラデアル。注射針ハ長サ4.5糎經1/3耗ノモノヲ使用シタ。

此ノ注射方法ハ相當熟練ヲ要スルモノデ、我々ハ「メチレン青」注射ヲ色々ナ部位ヨリ行ツテ剖檢シ、ソノ到達部位ヲ確メ前述ノ確實ナ方法ヲ決定スルノニ約1ヶ月ヲ要シタ。

此ノ肺臟實質内注射ニ當ツテ稀ニ海猿ハ注射直後鼻腔ヨリ出血シ咳嗽ヲ發シテ急死スルモノガアツタ。之ハ剖檢ニ依リ肺臟ノ大血管ヲ損傷シ多量ノ出血ヲ認メタモノデ、斯ル損傷ヲ起サナイ限り海猿ハ稀ニ輕度ノ咳嗽ヲ起ス位デ、他ニ何等ノ異常ヲ認メズ安靜デアツタ。

實 驗 材 料

1) 結核菌「コクチゲン」市販、鳥瀉免疫研究所製品。

2) 肺臟壓出液

海猿ハ頸部ノ大血管ヲ切斷シテ失血死ニ至ラシメ、直チニ可及的無菌ノ操作ノ下ニ兩側肺臟ヲ剔出スル。ソノ所要肺葉ニ數個ノ切創ヲ加ヘ輕度ノ指壓ヲ以ツテ血液ヲ壓出シタル後、ソノ一定量(0.5瓦)ヲトリ、之ニ滅菌0.85%食鹽水ノ一定量(2.0瓦)及ビ滅菌海砂ノ少量(約4.0瓦)ヲ加ヘテ滅菌乳鉢中ニテ約5分間研磨スル。此ノ肺「エムルジオン」ヲ「スピツツグラス」ニ採リ、3000廻轉30分間遠心沈澱シ得タル上澄液ヲ所要ノ肺臟壓出液トシテ検査ニ供シタ。

3) 白血球液

滅菌中性肉汁ノ10瓦ヲ體重300瓦内外ノ健全雄性海猿ノ腹腔内ニ注射シ、4時間ノ後ニ臍下部ニ於テ硝子毛細管ヲ腹腔内ニ刺入シ流出スル腹水ヲ洗滌スルコトナク其儘使用シタ。

4) 黃色葡萄狀球菌液

黃色葡萄狀球菌ノ普通寒天面24時間培養ヲ採リ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水浮游液ヲ作り、60°C、30分間加熱ノ後、滅菌脫脂綿ノ薄層ヲ2回通過セシメテ平等ナル菌浮游液トナシ、0.85%

食鹽水ヲ以ツテ2回洗滌ヲ行ヒ、得タル菌渣=0.5%石炭酸加0.85%食鹽水ヲ加ヘテ一定ノ濃度=稀釋シ、**「オプソン」**検査用黄色葡萄狀球菌液トシタ。此ノ菌液1.0坵中ノ含菌量ハ鳥瀉致授沈澱計=テ1.0度目(約0.0007坵)デアル。

「オプソン」検査法

「オプソン」検査=當ツテハ豫備實驗=於テ充分熟練セル後本實驗ヲ行ツタ。ソノ方法ハ次ノ通りデアル。

一定ノ硝子毛細管=前述ノ白血球液、肺壓出液、黄色葡萄狀球菌液ヲ此ノ順序=テ各同量宛空氣ノ間隙ヲ隔テテ吸入シ、之ヲ小時計硝子上=吹き出シ反覆ヨク混和シタル後、此ノ混合液ヲ他ノ硝子毛細管内=吸ヒ入レ、37°C 孵卵器内=15分間靜置スル。次イデ之ヲ載物硝子上=吹き出シテ塗抹標本ヲ作り乾燥セシメタル後**「メチールアルコール」**以ツテ10分間固定シ、2%**ギムザ氏液**ヲ以ツテ空溫ノ下=40分間染色シ鏡檢シタ。

鏡檢上計算ノ標準：多核白血球ノ鮮明=染色シ輪廓正シキモノノミ100個ヲ選ビ、菌體ガ明瞭=白血球内=包喰サレテ居ルモノ及ビ菌體ガ白血球ノ邊緣=接シ包喰サレテ居ルコトガ明白=認メラレルモノヲ計算シタ。而シテ1個ノ白血球ガ5個以上ノ菌體ヲ攝取シテ居ルモノ及ビ白血球ト菌體トノ數ガ非常=比例ノ異ル視野=アルモノ例ヘバ塗抹標本ノ邊緣ノ如キモノハ共=除外シタ。

「オプソン」係數ハ無免疫の前處置肺下葉(右肺下葉)ノ喰菌子數ヲ基準(1.0)トシテ表示シタノデアル。

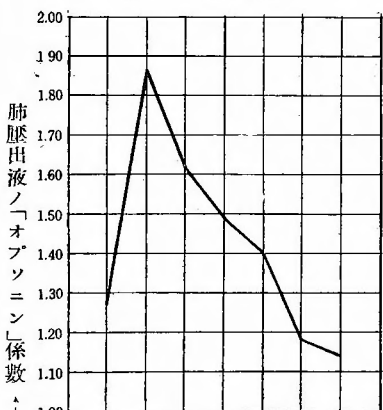
實驗成績

検査成績ハ第1表及ビ第1圖=示サレタ通りデアル(3頭平均値)。

第1表 T.B. **「コクチゲン」** 2.0 c.c.ヲ注射セラレタル左肺下葉=於ケル非特殊性**「オプソン」**ノ係數(3頭平均値)

第1圖 T.B. **「コクチゲン」**ノ肺實質内注射ヲ受ケタル肺葉中=發生セル抗黄色葡萄狀球菌**「オプソン」**係數ノ推移(抗原注射全量 2.0 c.c.)

前處置後經過時間	検査セル肺下葉	喰	菌	子	「オプソン」 係數 ³⁾
24	左 ¹⁾	21.5	28.2	49.5	1.27
	右 ²⁾	17.0	21.8	38.8	1.00
48	左	33.5	50.5	84.0	1.86
	右	20.3	25.0	45.3	1.00
72	左	27.7	34.5	62.2	1.62
	右	18.2	20.0	38.2	1.00
96	左	26.5	34.2	60.7	1.49
	右	18.8	21.1	41.2	1.00
120	左	19.3	25.7	45.0	1.40
	右	14.5	17.5	32.0	1.00
144	左	19.0	23.5	42.5	1.18
	右	16.8	19.3	36.2	1.00
168	左	18.0	23.3	41.3	1.14
	右	16.2	20.0	36.2	1.00



1) 免疫の前處置ヲ行ヒタルモノ
 2) 無前處置
 3) 無前處置肺下葉ノ喰菌子ヲ1.0トナシタル場合=於ケル前處置肺下葉ノ喰菌子ノ割合

→ 免疫の前處置後經過時間(時)

所見及ビ考察

以上ノ實驗成績ニ依リ次ノ事項ヲ認識スルコトガ出來ル。

1) 免疫元トシテ結核菌_Lコクチゲン¹ノ2.0坵ヲ海猿左肺下葉實質内ニ一日1回0.5坵宛4日間連続注射シ、此ノ前處置完了後24時間ヲ經過シタル時検査シタルニ該肺葉中ニ抗黄色葡萄状球菌_Lオプソニン¹ノ產生ヲ認メタ。

2) 此ノ際ニ於テ非特殊性_Lオプソニン¹ノ時間的推移ヲ検査シタルニ、免疫の前處置後48時間目ニ最大ナル値(無前處置肺葉ノ1.86倍)ヲ示シタ。

3) 即チ肺ニ於テモ亦タ皮膚、骨髓等ニ於ケルト同様ニ_Lコクチゲン¹ヲ以ツテ免疫の前處置ヲ行フトキハ(非特殊性)局所性抗體ノ產生アルコトヲ證明シ得タノデアル。

結 論

1) 結核菌_Lコクチゲン¹ヲ肺臟實質内ニ注射スルコトニ依ツテ當該肺葉中ニ非特殊性_Lオプソニン¹ノ產生ヲ認ム。

2) 結核菌_Lコクチゲン¹肺實質内注射ニ依ル局所性非特殊性_Lオプソニン¹ハ注射後24時間目ニ產生セラレ、48時間目ニ最大ナル値ヲ示ス。

3) 非特殊性抗體ハ特殊性抗體ト同時同所ニ產生サレルモノデアルカラ、上述ノ場合ニ抗結核菌_Lオプソニン¹モ亦タ產生サレテキルモノデアルコトハ斷言シテヨイ(第2報以下参照)。

第2報 抗結核菌特殊性_Lオプソニン¹ノ肺ニ肺ケル直接產生

緒 言

本研究ノ第1報ニ於テ、結核菌_Lコクチゲン¹ヲ海猿左肺下葉實質内ニ注射シ、當該肺葉中ニ產生セル抗黄色葡萄状球菌非特殊性_Lオプソニン¹ノ時間的推移ヲ検査シ、抗原量2.0坵ナル場合ハ前處置完了後48時間ニ於テ、最大ノ値ヲ示スコトヲ證明シ得タ。

本報告ニ於テハ第1報ニ於ケルト同様ニ免疫の前處置ニ依ツテ、局所性ニ特殊性抗體(抗結核菌_Lオプソニン¹)ノ產生アルカ否カ及ビソノ時間的推移ヲ研究セントスルモノデアル。

實 驗 方 法

體重300g内外ノ健全雄性海猿ノ7群(各群3頭宛)ヲ用ヒ、ソノ各々ニ左肺下葉實質内ニ、第1報ニ於ケルト全く同様ニ方法ヲ以ツテ結核菌_Lコクチゲン¹ノ2.0坵ヲ注射シ、此ノ前處置後各群夫々24時間、48時間、72時間、96時間、120時間、144時間及ビ168時間目ニ屠殺シテ、ソノ前處置肺下葉ト無前處置肺下葉ニ就イテ各々肺壓出液ヲ得テ、_Lオプソニン¹ヲ検査シタ。

實 驗 材 料

- 1) 結核菌_Lコクチゲン¹ 第1報ニ於ケルト同一ノモノ。
- 2) 肺壓出液 第1報ニ述ベク方法ト全く同様ニ調製シタ。

3) 白血球液 第1報=於ケルト同様=健常雄性海猿ノ腹腔ヨリ採取。

4) 結核菌液

此ノ結核菌株ハ鳥瀉免疫研究所ヨリ分與サレタル人型結核菌ノ所謂「ホモゲーネ、クルツール」菌株デアル。茲ニ謹ンデ謝意ヲ表ス。

此ノ「ホモゲーネ、クルツール」ノ少量(1.0兊)ヲ、4%「グリセリン」、0.5%葡萄糖加弱酸性肉汁培養基300.0兊中ニ滴下シ、毎日之ヲ好ク振盪シ、4週間37°C 孵卵器中ニ培養シテ得タル結核菌體ヲ培養基ト共ニ100°C、30分間加熱シタル後、一層ノ「リント」ヲ通過セシメテ菌體ヲ平等トナシ、0.85%食鹽水ヲ以ツテ2回洗滌シ、0.5%石炭酸加0.85%食鹽水ヲ加ヘテ適宜ノ濃度ニ稀釋シ「オプソニン」検査ニ供シタ。

本菌液ノ含菌量ハソノ1.0兊ガ鳥瀉教授沈澱計ニテ1.5度目(1度目=約0.0007兊)デアル。

豫備實驗ニ於テ本結核菌液ヲ塗抹シ染色鏡檢シタルニ菌體ガ2個以上重複集合シ居ルモノハ極メテ稀デ、何レノ視野ニ於テモ各菌體ハ好ク分散シ全ク平等デアルコトヲ確メタ。

「オプソニン」検査法

第1報ニ於ケルト同様ナ方法ニ從ツテ行ヒ、次ニ述ベル方法ヲ以ツテ染色ヲ行ツタ。

染色方法: 塗抹標本ヲ「メチールアルコール」ヲ以ツテ10分間固定乾燥後、チール氏石炭酸「フクシン」液ヲ以ツテ80°C、5分間染色シ(可調節性電熱器中ニ靜置)、直チニ3%鹽酸「アルコール」ニ脱色シ、水洗ヲ行ヒ、乾燥スルヲ待チレフレル氏「メチレン」青ノ10%水溶液ヲ以ツテ20分間室温ノ下ニ染色シ、水洗ヲ行フ。

檢鏡上ノ標準ハ概ネ第1報ニ於ケルト同様デアルガ、豫備實驗ニ於テ結核菌ハソノ形態ノ關係上菌體ガ完全ニ白血球體內ニ包喰サレテキルモノガ比較ノ少イコトヲ認メタカラ、本實驗ニ於テハ、菌體ガ明瞭ニ白血球中ニ包喰サレタルモノ、白血球ノ邊緣ニ接シテ包喰ノ狀明カナルモノ及ビ菌體ノ半分以上ガ白血球體內ニ攝取サレタルモノノミヲ計算シ、1個ノ白血球ガ4個以上ノ菌體ヲ包喰セルモノ及ビ白血球ト菌トノ分布不均等ナ視野ニアルモノハ共ニ除外シタ。

實驗成績

検査成績ハ第1表及ビ第1圖ニ示サレタ通りデアル(3頭平均値)。

所見及ビ考察

以上ノ實驗成績ニ依リ次ノ事項ヲ認識スルコトガ出來ル。

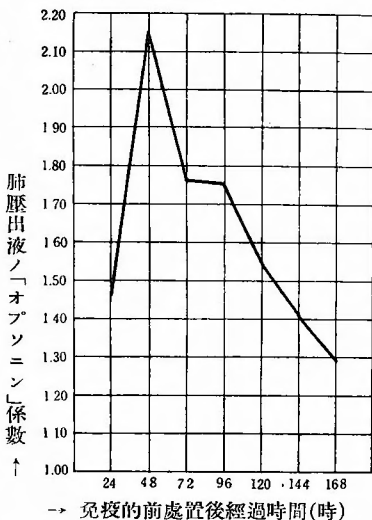
- 1) 結核菌「コクチゲン」ノ2.0兊ヲ左肺下葉實質内ニ注射シ、注射完了後24時間目ニ於テ檢シタルニ既ニ該肺葉中ニ抗結核菌抗體(「オプソニン」)ノ產生(1.46)ヲ認メタ。
- 2) 此ノ際特殊性「オプソニン」ノ時間的推移ヲ検査シタルニ、免疫的前處置後48時間目ニ於テ最大ナル値(無前處置肺葉ノ2.15倍)ヲ示シタ。
- 3) 肺實質内ニ結核菌「コクチゲン」ヲ注射スルコトニ依ツテ該肺葉中ニ產生セラレル特殊性「オプソニン」ノ時間的推移ハ抗原用量相等シキ場合(2.0兊)ハ非特殊性「オプソニン」ノ時間

第1表 T. B. γ コクチゲン γ 2.0 c.c. γ 注射セラレタル左肺下葉ニ於ケル特殊性 γ オプソニン γ ノ係數 (3頭平均値)

前處置後經過時間	検査セル肺下葉	喰	菌	子	γ オプソニン γ 係數 ³⁾
24	左 ¹⁾	4.8	5.3	10.2	1.46
	右 ²⁾	3.4	3.4	7.0	1.00
48	左	8.0	9.2	17.2	2.15
	右	3.7	4.3	8.0	1.00
72	左	7.2	7.3	14.5	1.76
	右	4.0	4.2	8.2	1.00
96	左	6.3	7.8	14.2	1.75
	右	3.8	4.2	8.0	1.00
120	左	5.3	6.5	11.8	1.54
	右	3.7	4.0	7.7	1.00
144	左	4.8	5.0	9.8	1.41
	右	3.3	3.7	7.0	1.00
168	左	4.3	4.7	9.0	1.29
	右	3.2	3.8	7.0	1.00

- 1) 免疫の前處置ヲ行ヒタルモノ
- 2) 無前處置
- 3) 無前處置肺下葉ノ喰菌子ヲ1.0トナシタル時ノ前處置肺下葉ノ喰菌子ノ割合

第1圖 T. B. γ コクチゲン γ ノ肺實質内注射ヲ受ケタル肺葉中ニ發生セル抗結核菌 γ オプソニン γ 係數ノ推移 (抗原注射全量 2.0 c.c.)



的推移ト同様、前處置完了後48時間目ニ最大デアツタ(第1報参照)。

4) 之ニヨリテ非特殊性抗体ト特殊性抗体トハ同時同所ニ於テ毎常並行的ニ產生サレルモノデアルト言フ一般免疫學上ノ原則ガ立證サレタ。

結 論

- 1) 免疫元ヲ肺臟實質内ニ注射スルコトニ依ツテ、當該肺葉中ニ特殊性抗体(γ オプソニン γ)ノ產生ヲ認メタ。
- 2) 此ノ局所性特殊性 γ オプソニン γ 產生ハ前處置完了後24時間目ニ著明(1.46)トナリ、48時間目ニ於テ最大ナル値(2.15)ヲ示シタ。
- 3) 特殊性 γ オプソニン γ 及ビ非特殊性 γ オプソニン γ ハ同時ニ同所ニ於テ並行的ニ產生サレルモノデアル。此際最大產生量ハ非特殊性 γ オプソニン γ 係數デハ1.86、特殊性 γ オプソニン γ 係數デハ2.15デ、同名 γ オプソニン γ 產生ノ方ガ異名 γ オプソニン γ ノ產生ヨリモ2.15:1.86=116:100ノ比ニ於テ大デアツタ。

第3報 最大ノ特殊性 γ オプソニン γ ノ肺臟内產生ニ必要ナル結核菌 γ コクチゲン γ 量ノ決定

緒 言

本研究ノ第2報ニ於テ結核菌 γ コクチゲン γ ヲ海狸左側肺下葉實質内ニ注射スルコトニ依ツテ、該肺葉中ニ抗結核菌特殊性 γ オプソニン γ ノ產生アルコトガ立證サレ、抗原(結核菌 γ コクチ

ゲン¹量2.0兎ノ場合ニハ、前處置完了後48時間目ニ於テ最大値(2.15)ヲ示スト言フ事實ヲ得タ(第2報参照)。

ソコデ本報告ニ於テハ免疫の前處置完了後ノ検査時間ヲバ48時間ニ一定シ、肺實質内ニ最大ノ特殊性¹オプソニン¹ヲ產生セシメルノニ要スル結核菌¹コクチゲン¹ノ用量ヲ決定シヨウト欲スル。

實驗方法

實驗動物ハ體重約300瓦内外ノ健常雄性海狸デアル。之ヲ3群ニ分チ(各群3頭宛)、ソノ各群ニ次ノ如キ量ノ結核菌¹コクチゲン¹ヲ左肺下葉實質内ニ注射シタ。注射方法ハ第1報ニ於ケルト全ク同様デアル。

第I群ハ各頭1.0兎宛、第II群ハ各頭3.0兎宛、第III群ハ各頭4.0兎宛。

尙2.0兎ノ場合ハ既ニ第2報ノ實驗ニ於テ検査サレテ居ル。

此ノ前處置ヲ完了シタル後、何レモ48時間目ニ兩側肺臟ヲ剔出シテ、ソノ前處置肺下葉ト無前處置肺下葉トニ就キ各々肺壓出液ヲ得テ、¹オプソニン¹ヲ比較シタ。

實驗材料

- 1) 結核菌¹コクチゲン¹ 第1報、第2報ニ於ケルト同一デアル。
- 2) 肺壓出液 此ノ調製方法ハ第1報ニ於ケルト全ク同様デアル。
- 3) 白血球液 第1報ニ於ケルト全ク同様ノ方法ニ依テ健常雄性海狸ノ腹腔ヨリ採取シタ。
- 4) 結核菌液 第2報ニ記載セルモノト全ク同一物ヲ使用シタ。

¹オプソニン¹検査法

第2報ニ於ケルト全ク同様ノ方法ニ從ツタ。

實驗成績

實驗成績ハ第1表及ビ第1圖ニ示サレタ通りデアル(3頭平平均値)。抗原用量2.0兎ナル場合ノ所見ハ第2報ノ實驗ヨリ得タルモノデアル。

所見及ビ考察

1) 結核菌¹コクチゲン¹ノ種々ナル量(1.0兎、2.0兎、3.0兎、4.0兎)ヲ左肺下葉ニ注射シ、注射完了後48時間目ニ產生セル局所性抗結核菌¹オプソニン¹ヲ検査シタ所、抗原用量2.0兎ノ場合ガ最大ナル値ヲ示シタ。

2) 如何ナル免疫元ニアリテモ、其ノ用量ヲ増大スレバスル程免疫ノ獲得ハ無限ニ増強サレルモノデハナイ。必ズ一定ノ限度ガアツテ、免疫元及ビ動物ノ種類ニ應ジテ、最大免疫獲得ニ向ツテノ好適量ガアルモノデアル。

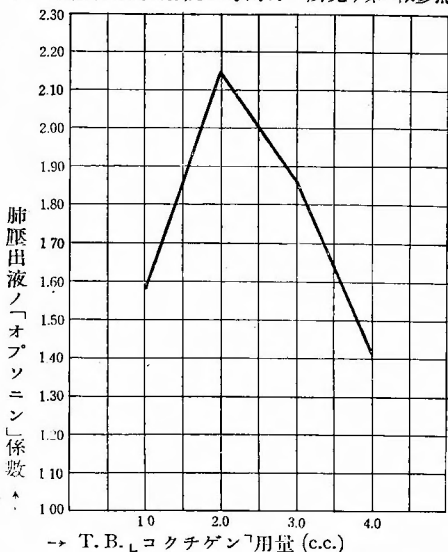
3) 以上ノ如キ關係ヲ考察セズシテ、唯ダ單ニ免疫元ノ能働力(免疫物質含量)ノ大ナルベキコトノミヲ企テルノハ全然謬見デアル。同様ニ唯ダ單一ノ量ダケヲ注射シタ時ニ產生サレタル抗體ノ量ノ大小ニヨリ各種ノ免疫元ノ效力ノ大小ヲ比較スルコトモ亦タ非常ナル謬見デアル。

第 1 表 最大ノ特殊性_Lオプソニン¹ヲ產生セシムルニ必要ナル肺實質内注射 T. B._Lコクチゲン¹量ノ決定¹⁾
(3頭平均値)

コクチゲン ¹ 量(c.c.)	検査セル肺下葉	喰	菌	子	オプソニン ¹ 係數 ¹⁾
1.0	左 ²⁾	5.3	6.0	11.3	1.58
	右 ³⁾	3.5	3.7	7.2	1.00
2.0	左	8.0	9.2	17.2	2.15
	右	3.7	4.3	8.0	1.00
3.0	左	5.3	6.2	11.5	1.86
	右	3.0	3.2	6.2	1.00
4.0	左	4.5	5.3	9.8	1.41
	右	3.3	3.7	7.0	1.00

- 1) 前處置後48時間目ノ検査(第2報参照)
- 2) 免疫の前處置ヲ行ヒタルモノ
- 3) 無前處置
- 4) 無前處置肺下葉ノ喰菌子ヲ1.0トナシタル場合ニ於ケル前處置肺下葉ノ喰菌子ノ割合

第 1 圖 T. B._Lコクチゲン¹量ト_Lオプソニン¹係數トノ關係(抗原注射後48時間目ノ所見;第2報参照)



結 論

- 1) 左側肺臟下葉實質内ニ結核菌_Lコクチゲン¹ノ1.0耗, 2.0耗, 3.0耗, 4.0耗ノ各量ヲ注射スルトキハ, 何レノ量ヲ注射シタル場合ニモ當該肺葉中ニ抗結核菌_Lオプソニン¹ノ產生ヲ認メタ。
- 2) 此ノ際免疫の前處置完了後48時間目ニ於テ最大ノ特殊性_Lオプソニン¹ヲ產生セシムルニ必要ナル結核菌_Lコクチゲン¹量ハ2.0耗デアツテ, 2.0耗以下ノ量及ビソレ以上ノ量デハ却ツテ特殊性_Lオプソニン¹ノ產生ガ減弱スルモノデアル。
- 3) 免疫元ト個體トノ種類ノ相互關係ニ於テ最大ノ免疫獲得ニ必要ナル好適免疫元用量ハ限定サレテ居ルモノデアルカラ, 免疫ノ實際ニ當ツテハ此ノ免疫學的原則ヲ考慮スルヲ要スルモノデアル。此ノ考慮無シニ行ハレタ各方面ノ研究結果即チ最大產生量ニヨラズシテ單一用量ノミヲ以テセル比較成績ハ一顧ノ價值モ無イモノデアル。

第 4 報 肺實質内抗結核菌_Lオプソニン¹ノ最大產生ヲ指標トセル各種結核菌成劑ノ效力ノ比較

緒 言

本研究ノ第2報及ビ第3報ニ於テ, 結核菌_Lコクチゲン¹ヲ海狸肺臟實質内ニ注射シ, 該肺葉中ニ特殊性抗体ノ最大產生ヲ得ル爲ニ必要ナル條件ハ「抗原用量2.0耗」, 「注射後48時間」ナルコトヲ證シ得タ。

第1報ニ於テハ非特殊性_Lオプソニン¹ノ最大產生ニ向ツテモ亦タ注射後48時間ガ好適時間ナルコトヲ明ニシタ。

此故=本報=アツテハ以上ノ條件ヲ考慮シ、肺臓中=最大ノ特殊性_Lオプソニン¹ヲ產生スルコトヲ指標ト爲シテ以テ各種結核菌成劑ノ免疫元性能働カヲ比較討究セント欲スルモノデアル。

曩=林(茂)、青柳、武野ノ諸氏ハ舊_Lツベルクリン¹(傳研)ハ明カ=_Lイムペヂン¹ヲ含有スルコト及ビ之ヲ適當=煮沸シ_Lイムペヂン¹ヲ破却スルコト=依ツテ、ソノ抗原性能働カハ増強スルノ事實ヲ明白=立證シ、又、林(茂)、武野、嘉ノ海ノ諸氏=依ツテ AO モ亦_Lイムペヂン¹ヲ含有シ、ソノ煮沸液ノ方ガ原液ヨリモ優秀ナルコトガ明カ=認メラレテ居ル。奥村氏ハ BCG ヨリモ BCG _Lコクチゲン¹ノ方ガ免疫効果大デアルコトヲ立證シテキル。

本報告=於テハ同時=是等ノ關係ヲモ肺實質内產生最大抗結核菌_Lオプソニン¹ヲ指標トスルコト=依ツテ吟味セントスルモノデアル。

實驗方法

實驗動物ハ體重300瓦内外ノ健全雄性海猿ヲ用ヒ、之ヲ4群=分チソノ各群ヲ更=4團(各團3頭宛)=分ツ。之等ノ海猿=次ノ如キ4種ノ結核菌成劑(抗原)ヲ各々異ル量ヲ以テ左肺下葉實質内=注射シタ。注射方法ハ第1報=於ケルト全ク同様デアル。

第I群 原舊_Lツベルクリン¹(傳研)(以後原_Lツベルクリン¹ト記ス)。

第1團 1.0坫, 第2團 2.0坫, 第3團 3.0坫, 第4團 4.0坫。

以下3群ノ各團=モ同様ナル量ヲ注射シタ。

第II群 煮_Lツベルクリン¹, 第III群 原 AO, 第IV群 煮 AO。

以上ノ如ク前處置ヲ完了シタル後、何レモ48時間目=兩側肺臓ヲ剔出シテ、ソノ前處置肺下葉ト無前處置肺下葉ト=就キ抗結核菌_Lオプソニン¹ヲ検査シタ。

實驗材料

1) 原_Lツベルクリン¹

昭和9年7月24日製造ノ大日本帝國政府傳染病研究所舊_Lツベルクリン¹(有効期間1ケ年)ヲ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水ヲ以ツテ10倍=稀釋シテ使用シタ。此ノモノハ帶褐色透明ノ液體デ濁沈澱等ヲ認メナカツタ。

2) 煮_Lツベルクリン¹

上記ノ原_Lツベルクリン¹ヲ100°C=沸騰シツ、アル重湯煎中=テ20分間煮沸シタモノヲ使用シタ(武野論文参照)。本液モ帶褐色透明デ濁沈澱等ヲ認メナカツタ。

3) 原 AO

昭和10年2月15日有馬研究所=於テ製造セラレタル AO 第3號(有効期間6ケ月)ノ所要筒數(1筒1.0坫入)ヲ1個ノ容器=集メ、更=2分シテ1ツハ其儘『原 AO』トシテ使用シ、他ヲ煮 AO 調製=供シタ。

4) 煮 AO

『原 AO』ヲ100°C=於テ30分間煮沸シタモノヲ使用シタ(武野論文参照)。

原AO, 煮AO兩液ハ共ニ無色透明デ濁沈澱等ヲ認メナカツタ。

5) 肺壓出液

第1報記載ノ方法ニ從ツテ調製シタ。

6) 白血球液

第1報ニ於ケルト全く同様ニシテ健常雄性海狸腹腔ヨリ採取シタ。

7) 結核菌液

第2報ニ記載セルモノト全く同一物ヲ使用シタ。

「オプソニン」検査法

第2報ニ記載セル方法ト全く同様ニ行ツタ。

實驗成績

實驗成績ハ第1表乃至第4表及ビ第1圖(曲線Iハ第3報ノ第1表ヨリ得タルモノ)ニ示サレタ通りデアル(3頭平均値)。

第1表 原舊「ツベルクリン」注射後48時間日ニ於ケル抗結核菌「オプソニン」ノ係數(3頭平均値)

原舊「ツベルクリン」(c.c.)量	検査セル肺下葉	喰	菌	子	「オプソニン」係數 ³⁾
1.0	左 ¹⁾	4.3	4.3	8.7	1.27
	右 ²⁾	3.3	3.5	6.8	1.00
2.0	左	4.7	5.0	9.7	1.29
	右	3.5	4.0	7.5	1.00
3.0	左	3.8	4.0	7.8	1.28
	右	3.0	3.2	6.2	1.00
4.0	左	3.7	3.7	7.3	1.10
	右	3.2	3.5	6.7	1.00

第2表 煮舊「ツベルクリン」注射後48時間日ニ於ケル抗結核菌「オプソニン」ノ係數(3頭平均値)

煮舊「ツベルクリン」(c.c.)量	検査セル肺下葉	喰	菌	子	「オプソニン」係數 ³⁾
1.0	左 ¹⁾	3.8	4.2	8.0	1.27
	右 ²⁾	3.0	3.3	6.3	1.00
2.0	左	4.5	5.0	9.5	1.37
	右	3.2	3.5	6.7	1.00
3.0	左	4.0	4.3	8.3	1.33
	右	3.0	3.3	6.3	1.00
4.0	左	3.7	4.5	8.2	1.22
	右	3.2	3.5	6.7	1.00

第3表 原「AO」注射後48時間日ニ於ケル抗結核菌「オプソニン」ノ係數(3頭平均値)

原「AO」(c.c.)量	検査セル肺下葉	喰	菌	子	「オプソニン」係數 ³⁾
1.0	左 ¹⁾	4.0	4.3	8.3	1.22
	右 ²⁾	3.3	3.5	6.8	1.00
2.0	左	4.3	4.3	8.7	1.37
	右	3.2	3.2	6.3	1.00
3.0	左	3.8	4.3	8.2	1.15
	右	3.3	3.8	7.2	1.00
4.0	左	3.7	4.0	7.7	1.12
	右	3.3	3.5	6.8	1.00

第4表 煮「AO」注射後48時間日ニ於ケル抗結核菌「オプソニン」ノ係數(3頭平均値)

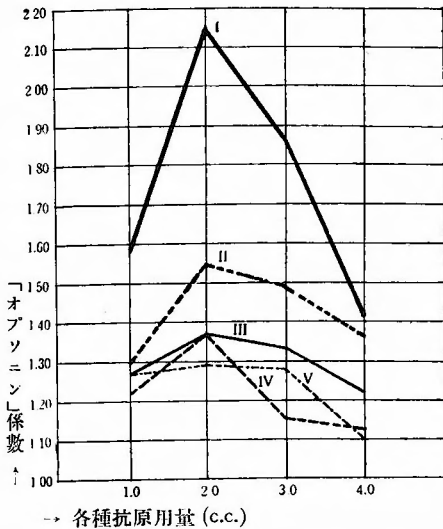
煮「AO」(c.c.)量	検査セル肺下葉	喰	菌	子	「オプソニン」係數 ³⁾
1.0	左 ¹⁾	4.5	5.2	9.7	1.30
	右 ²⁾	3.5	4.0	7.5	1.00
2.0	左	5.7	6.0	11.7	1.55
	右	3.5	4.0	7.5	1.00
3.0	左	5.0	5.7	10.7	1.49
	右	3.5	3.7	7.2	1.00
4.0	左	4.5	4.8	9.3	1.36
	右	3.0	3.8	6.8	1.00

- 1) 免疫の前處置ヲ行ヒタルモノ 2) 無前處置
 3) 無前處置肺下葉ノ喰菌子ヲ1.0トナシタル場合ニ於ケル前處置肺下葉ノ喰菌子ノ割合(以下準之)

所見總括並ビニ考察

原「ツベルクリン」, 「ツベルクリン」20分間煮沸液, 原AO及ビAO30分間煮沸液ノ種々ナ

第1圖 肺實質内抗結核菌 γ オプソニン γ ノ產生ヲ指標トセル各種結核菌成劑(抗原)ノ抗原性能働力ノ比較(抗原注射後48時間目ノ所見)(第3報参照)



I = T. B. γ コクチゲン γ
 II = 煮 γ AO γ
 III = 煮 γ 舊 γ ツベルクリン γ
 IV = 原 γ AO γ
 V = 原 γ 舊 γ ツベルクリン γ

ル量(1.0 γ 、2.0 γ 、3.0 γ 、4.0 γ)ヲ海猿左肺下葉實質内ニ注射シ、注射完了後48時間目ニ當該肺葉中ニ產生セル抗結核菌抗体(γ オプソニン γ)ヲ檢査シタルニ、何レノ抗原ニ於テモ用量2.0 γ ノ場合ガ最大ナル γ オプソニン γ 量ヲ示シタ。

然シテ此ノ際、 γ ツベルクリン γ ニ於テモ、AOニ於テモ、煮沸抗原ノ方ガ原抗原ヨリモ明カニ γ オプソニン γ 產生ガ増強ヲ示シタ。

以上ノ事實ハ γ ツベルクリン γ 、AO共ニ γ イムペヂン γ ヲ含有スルコトヲ意味スルモノデ、之等ノ原抗原ヲ適當ニ煮沸シテ γ イムペヂン γ ヲ破却スルコトニ依リ初メテ局所ニ產生スル γ オプソニン γ 量ハ大トナツタノデアアル。

然シテ之ヲ本研究ノ第3報ニ於ケル實驗結果ト比較スル時ハ、 γ ツベルクリン γ 、AO及ピソレゾレノ煮沸抗原ハ何レモ爾他同一條件ノ下ニ於テ結核菌 γ コクチゲン γ ニヨリテ產生セラレタル特殊 γ オプソニン γ ヨリモ遙カニ小デアツタ。

結 論

- 1) 大日本帝國政府傳染病研究所製造ニ係ル舊 γ ツベルクリン γ 及ビ之ヲ100°Cニ20分間煮沸シタモノヲ檢シタルニ、免疫の前處置完了後48時間目ニ於テ最大ナル局所性抗結核菌 γ オプソニン γ ヲ產生シ、之ニ必要ナル抗原量ハ何レモ2.0 γ デアツタ。此ノ際、原 γ ツベルクリン γ ヨリモ之ヲ100°Cニ20分間煮沸シタモノノ方ガ1.29:1.37=100:106ノ比ニ於テヨリ大ナル γ オプソニン γ 產生能力ヲ示シタ。
- 2) 有馬研究所製造ノ結核菌 γ ワクチン γ AOノ原液及ビ之ノ30分沸煮液ハ、2.0 γ ヲ用フルコトニ依ツテ何レモ最大ノ抗結核菌 γ オプソニン γ ヲ產生シ、煮沸液ハ原抗原ニ比シ1.37:1.55=100:113ノ比ニ於テ γ オプソニン γ 產生力ハ強大トナツタ。
- 3) γ ツベルクリン γ 、AO及ピソレ等ノ煮沸液ヲ抗原トシテ用ヒタル場合ニ、上記ノ如ク煮抗原ノ方ガ原抗原ニ比シ、多量ニ抗体ヲ產生セシムルノ事實ハ、 γ ツベルクリン γ 、AOハ共ニ γ イムペヂン γ ヲ含有スルノ證據デアツテ、此等ヲ適當ニ煮沸スルコトニ依ツテ γ イムペヂン γ ハ破却セラレ從ツテ抗原トシテノ能力ガ顯著ニナツタノデアアル。
- 4) 然レ共、此等 γ ツベルクリン γ 、AO及ピソレ等ノ煮沸液ノ抗原能働力ハ何レモ結核菌 γ コ

クチゲン⁷ニ比シ、1.29—1.37(ツベルクリン⁷原:煮):1.37—1.55(AO原:煮):2.15(コクチゲン⁷)ノ比ニ於テ明白ニ劣弱ナルモノデアル。

第 5 報 肺實質内抗結核菌⁷オプソニン⁷ノ產生ヲ指標トセル BCG ト結核菌⁷コクチゲン⁷トノ效力ノ比較

緒 言

結核菌 BCG ハカルメット、ゲラン⁷ノ兩氏ニ依レバ病原性ハ喪失シ、而モ免疫性アリト稱セラレ。然ルニ昭和 8 年平尾氏ハ BCG 菌ノ 1 ヶ月肉汁培養ヨリ生濾液及ビ煮濾液ヲ得、煮濾液ハ生濾液ヨリモ催喰菌性抗原性能働力優秀ナルコトヲ立證シタ。即チ BCG ハ⁷イムペヂン⁷ヲ含有スルノ事實及ビ此ノ⁷イムペヂン⁷ハ 100°C、30 分間ノ煮沸ニテ完全ニ破却セラル、コトガ立證サレタノデアル。奥村氏モ亦タ BCG ヨリモ BCG ⁷コクチゲン⁷ノ方ガ免疫元性大ナルモノタルコトヲ感染實驗ニ於テ立證シ、且ツ BCG モ亦タ⁷イムペヂン⁷ヲ產生スルコトヲ立證シタ。

本報告ニ於テハ BCG ノ生、煮兩濾液及ビ結核菌⁷コクチゲン⁷ノ原、煮兩抗原ニ就キ、抗結核菌最大⁷オプソニン⁷ノ肺實質内產生ヲ指標トシテ、各々ノ抗原性能働力ヲ比較研究セントスルモノデアル。

實 驗 方 法

實驗動物ハ體重 300g 内外ノ健常雄性海豚ヲ用ヒタ。之ヲ 4 群ニ分チ各群ヲ更ニ 3 團(各團 3 頭宛)ニ分チ、ソレ等ニ對シテ検査セントスル 4 種ノ抗原ヲ各々 2.0 坵宛左肺下葉實質内ニ注射シタ。注射方法ハ第 1 報ニ於ケルト全ク同様デアル。コノ前處置完了後 24 時間、48 時間及ビ 72 時間ヲ經テ兩側肺臟ヲ剔出シ、前處置肺下葉ト無前處置肺下葉ニ就キ抗結核菌⁷オプソニン⁷ヲ比較シタ。

實 驗 材 料

- 1) BCG 生濾液
- 2) BCG 煮濾液

1930 年鳥瀉教授ガチューリヒ大學衛生學教授ジルベルシュミット氏ヲ經テカルメット氏ヨリ分與セラレ、當教室ニ於テ培養中ノ BCG 菌株ヨリ得タモノデアル。本菌ヲ 5%⁷グリセリン⁷加中性肉汁ニ 1 ヶ月間培養シ、陶土壁ニテ濾過シテ菌體ヲ除キ、得タル濾液ニ 0.5%⁷ノ割合ニ石炭酸ヲ加ヘ、一部ハソノ儘生濾液トナシ、他ハ 100°Cニ沸騰シツ、アル重湯煎中ニテ 30 分間煮沸シ之ヲ煮濾液トシテ實驗ニ供シタ。

- 3) 原結核菌⁷コクチゲン⁷
- 4) 煮結核菌⁷コクチゲン⁷

鳥瀉免疫研究所製造ノ市販結核菌⁷コクチゲン⁷ノ一定量ヲ採リ之ヲ 2 分シテ一部ハソノ儘

原結核菌_Lコクチゲン¹トシテ使用シ, 他ヲ100°C, 30分間煮沸シテ煮結核菌_Lコクチゲン¹トシテ實驗=供シタ。

- 5) 肺壓出液 第1報記載ノ方法=從ツテ調製シタ。
- 6) 白血球液 健常雄性海猿腹腔ヨリ第1報=於ケルト全く同様ナ方法ヲ以ツテ採取シタ。
- 7) 結核菌液 第2報記載ノ如ク=シテ調製シタ。

「オブソニン」検査法

第2報記載ノ方法=依ツテ行ツタ。

實驗成績

實驗成績ハ第1表乃至第4表及ビ第1圖=示サレタ通りデアル(3頭平均値)。

第1表 原 T.B. _Lコクチゲン¹ 2.0 c.c. ヲ注射セラレタル肺實質内=產生セル特殊性_Lオブソニン¹ノ係數 (3頭平均値)

前處置後經過時間	検査セル肺下葉	喰	菌	子	_L オブソニン ¹ 係數 ³⁾
24	左 ¹⁾	5.7	6.2	11.8	1.54
	右 ²⁾	3.7	4.0	7.7	1.00
48	左	6.0	8.0	14.0	2.21
	右	3.0	3.3	6.3	1.00
72	左	5.2	6.8	12.0	1.91
	右	3.0	3.3	6.3	1.00

第2表 煮 T.B. _Lコクチゲン¹ 2.0 c.c. ヲ注射セラレタル肺實質内=產生セル特殊性_Lオブソニン¹ノ係數 (3頭平均値)

前處置後經過時間	検査セル肺下葉	喰	菌	子	_L オブソニン ¹ 係數 ³⁾
24	左 ¹⁾	4.2	5.0	9.2	1.48
	右 ²⁾	2.8	3.3	6.2	1.00
48	左	4.2	5.5	9.7	1.77
	右	2.5	3.0	5.5	1.00
72	左	3.8	5.3	9.2	1.57
	右	2.8	3.0	5.7	1.00

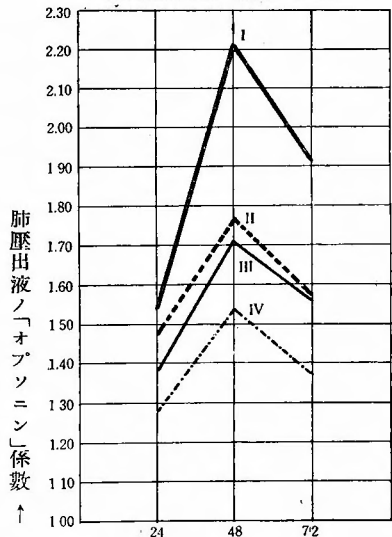
第3表 BCG 煮濾液 2.0 c.c. ヲ注射セラレタル肺實質内=產生セル_Lオブソニン¹ノ係數 (3頭平均値)

前處置後經過時間	検査セル肺下葉	喰	菌	子	_L オブソニン ¹ 係數 ³⁾
24	左 ¹⁾	4.7	5.2	9.7	1.38
	右 ²⁾	3.2	4.0	7.2	1.00
48	左	5.2	5.8	11.0	1.71
	右	3.0	3.5	6.5	1.00
72	左	4.0	5.5	9.5	1.56
	右	2.8	3.3	6.2	1.00

第4表 BCG 生濾液 2.0 c.c. ヲ注射セラレタル肺實質内=產生セル_Lオブソニン¹ノ係數 (3頭平均値)

前處置後經過時間	検査セル肺下葉	喰	菌	子	_L オブソニン ¹ 係數 ³⁾
24	左 ¹⁾	3.7	4.7	8.3	1.28
	右 ²⁾	3.0	3.5	6.5	1.00
48	左	4.3	5.8	10.0	1.54
	右	2.8	3.7	6.5	1.00
72	左	4.0	4.7	8.7	1.37
	右	3.0	3.3	6.3	1.00

第1圖 肺實質内抗結核菌_Lオブソニン¹ノ產生ヲ指標トセル BCG 及ビ結核菌_Lコクチゲン¹ノ最大抗原性能働力ノ比較



→ 前處置後經過時間(時)

- I = 原 T.B. _Lコクチゲン¹
- II = 煮 T.B. _Lコクチゲン¹
- III = BCG 煮濾液
- IV = BCG 生濾液

- 1) 免疫の前處置ヲ行ヒタルモノ
- 2) 無前處置
- 3) 無前處置肺下葉ノ喰菌子ヲ1.0トナシタル場合 = 於ケル前處置肺下葉ノ喰菌子ノ割合(以下準之)

所見總括並ビニ考察

1) 肺實質内最大產生 L オプソニン H 下ノ係數ヲ示シタ。

結核菌 L コクチゲン H 2.21 H 100°C, 30分加熱結核菌 L コクチゲン H 1.77 H BCG煮濾液1.71 H BCG生濾液1.54。

2) 即チ BCG = ハ L イムペヂン H ガ含有サレテキルガ, 結核菌 L コクチゲン H ニハ其痕跡モ含有サレテ居ラスコトガ明白ニ證明サレタ。

3) BCG 生濾液ノ免疫效果ハ結核菌 L コクチゲン H ニ比シ2.21 : 1.54 = 100 : 69.7ノ比デ小デアツタ。其ノ L イムペヂン H ヲ破却シタモノデサヘモ2.21 : 1.77 = 100 : 80ノ比デ小デアツタ。

4) BCG ハ元來牛型結核菌デアルカラ人型結核ニ向ツテノ免疫元トシテハソレダケ不利デアル。且ツスベテノ生抗原ノ例ニ漏レズ L イムペヂン H ヲ含有シテ居ルカラ更ニ一層不利デアル。

5) 併シナガラ人型結核菌ヲ出發材料トシテキル AO ノ效力ニ比ベルト BCG ノ方が優秀デアツテ其ノ割合ハ BCG 對 AO 70 : 63 = 100 : 90ノ比デアツタ。即チ L コクチゲン H : BCG 生濾液 : AO ノ效力ノ比ハ 100 : 70 : 63デアツタ。

結 論

1) 肺實質内ニ直接ニ注射スルコトニ依ツテ抗結核菌 L オプソニン H ガ其實質内ニ產生サレル事實ヲ指標ト爲シ, 各種ノ抗原ガ達成シ得ル限りノ最大產生程度ニ就テ比較シタルニ BCG 生濾液ヨリモ結核菌 L コクチゲン H ノ方が69.7 : 100ノ比デ抗原能働力, 即チ免疫效果が大デアツタ。

2) 此際 BCG 生濾液ヨリモ BCG 煮濾液ノ方が1.54 : 1.71ノ比デ抗原能働力が大デアツタ。即チ此ノ場合デモ, 先人ノ發表ト同様ニ BCG ハ L イムペヂン H ヲ產生スルコトガ立證サレタ。

3) 之ニ反シ結核菌 L コクチゲン H ヨリモソレヲ更ニ100°C, 30分間煮沸シタル煮 L コクチゲン H ノ方が2.21 : 1.77ノ比ニ於テ抗原能働力ガ小トナツタ。即チ結核菌 L コクチゲン H ハ L イムペヂン H ノ痕跡ガモ含有シテ居ラスコトガ確證サレタ。

4) 第4報ト本報告トノ研究結果ニヨレバ L コクチゲン H , BCG 生濾液, AO 及ビ舊 L ツベルクリン H ガ各自達成シ得ル限りノ最大產生特殊 L オプソニン H (即チ抗原能働力ニ免疫效果)ハ下ノ比ヲ示シタ。100 : 70 : 63 : 60。此ノ結果ハ大體ニ於テ嘉ノ海氏ノ研究結果ト一致スルモノデアル。

第 6 報 人型結核菌ノ肺實質内感染並ニ感染ノ全身性移行 ニ抗スル免疫ノ獲得ニ關シ BCG 生免疫元ト結核菌 L コクチゲン H トノ效力ノ比較

緒 言

曩ニ今牧氏ハ結核菌 L コクチゲン H ヲ健常海猿ノ一側肺臟ヘ直接ニ注射スルコトニ依ツテ該肺臟ハ結核菌ノ直接肺感染ニ對シ一定度ノ免疫ヲ獲得スルノ事實ヲ認メ, 次デ荒木氏ハ之ト同

様=一側肺臟=就イテ實驗ヲ行ヒ、結核菌_Lコクチゲン⁷ハ全身的=モ局所的=モ、結核菌感染=對シテ一定度ノ特異性免疫ヲ成立セシムルコト及ビ異名菌(大腸菌、綠膿菌)感染=對シテモ亦タ特=強大ナル局所性並ビ=全身性(即チ非特異性)ノ免疫ヲ賦與スル作用アルコトヲ證明シタ。又平尾氏ハ BCG ヨリ得タル免疫元ヲ海狸腹腔=注射シ、人型結核菌感染=對シ全身性自働免疫獲得ノ事實ヲ實驗的=證明シタ。

然シ乍ラ之等ノ研究=依ツテハ、人型結核菌感染=對スル局所性並ビ=全身性免疫獲得ヲ指標トセル場合、人型結核菌ヨリ得タル免疫元(結核菌_Lコクチゲン⁷)ト BCG ヨリ得タル免疫元トノ間=如何ナル免疫の效果ノ差ガアルカト言フコトハ決定サレテ居ラナカツタ。

本研究ノ第5報=於テ肺實質内最大特殊性_Lオプソニン⁷產生ヲ指標トシテ各種結核菌成劑ノ抗原性能動力ヲ検査シタルニ、市販結核菌_Lコクチゲン⁷ガ AO ヤ BCG 免疫元ナドヨリモ遙カ=優秀ナルコトガ立證セラレタ。

本報告=於テハ人型結核菌感染=對スル局所性並ビ=全身性免疫獲得ヲ指標トシテ、市販結核菌_Lコクチゲン⁷ト BCG 生濾液ト=就キ免疫の效果ヲ比較研究セントスルモノデアル。

實驗方法

豫備實驗

體重300瓦内外ノ健全雄性海狸ノ6群(各群3頭宛)ヲ選ビ、ソノ各群=夫々濃度ノ異ツタ人型結核菌0.85%食鹽水浮游液ノ一定量(0.5坵)ヲ左肺下葉實質内=注射シ感染セシメ、經過ヲ觀察シ斃死スルヲ待チ直チ=剖檢ヲ行ヒ胸部、腹部等ノ主要諸臟器ノ結核性病變ヲ精細=検査スル。

斯ノ如クシテ鳥瀉教授沈澱計=テ基液1.0坵中ノ含菌量ガ0.3度目ヲ示ス結核菌浮游液ガ最モ感染試験=適當ナルコトヲ確メ得タ。

本實驗

2群(各群5頭)ノ試獸=就キ、第I群デハ市販結核菌_Lコクチゲン⁷ノ2.0坵ヲ、第II群デハ BCG 生濾液ノ2.0坵ヲ左肺下葉實質内=注射シ、此ノ前處置完了後48時間目=豫備實驗=於テ決定セル0.3度目ノ感染用ヒ人型結核菌0.85%食鹽水浮游液0.5坵宛ヲ該肺葉中=注射スル。實驗全經過=互リ體重ノ増減ヲ觀察シ、最後=剖檢所見ヲ精細=検査シ、必要=應ジテ組織學的検査ヲ行ヒ、以テ結核菌_Lコクチゲン⁷免疫群ト BCG 生濾液免疫群トノ結核罹患程度ヲ比較シタノデアル。上記左肺下葉實質内注射方法ハ第1報=於ケルト全く同様デアル。

抗原用量ヲ2.0坵トナシ、前處置完了後48時間目=結核菌ヲ感染セシメタノハ、第5報ノ實驗=於テ、結核菌_Lコクチゲン⁷、BCG生濾液何レモ2.0坵ヲ用ヒ、前處置完了後48時間目=局所性最大特殊性_Lオプソニン⁷ノ產生ヲ認メタカラ、之ト同一條件ノ免疫の前處置ヲ行ツタノデアル。

實驗材料

- 1) 結核菌_Lコクチゲン⁷ 市販ノモノデ鳥瀉免疫研究所製品。
- 2) BCG 生濾液 第5報實驗=使用シタト全く同一物。

3) 感染用人型結核菌浮游液

菌株ハ本學微生物學教室ヨリ分與ヲ受ケタル人型結核菌(大野株)デアル。茲ニ謹ンデ木村教授ニ謝意ヲ表ス。

本菌ヲ5%葡萄糖, 4%グリセリン⁷加中性肉汁培養基上ニ1ヶ月間浮游培養ヲ行ヒ, 發育セル菌苔ヲ集メ, 内面密ナル瑪瑙製乳鉢ニテ充分研碎シ, 0.85%食鹽水ニ浮游セシメ之ヲ感染試驗ニ供シタ。此ノ人型結核菌浮游液ノ1.0珇ハ鳥瀉教授沈澱計ニテ0.3度目(1.0度目ニ約0.0007珇)ノ結核菌ヲ行スルモノデアル。

附 記

實驗用海狸ノ飼育法ハ豆腐滓ヲ主食トシ, 之ニ新鮮ナル草, 白菜, 大根葉等ノ少量ヲ加ヘテ毎日1回宛定刻ニ與ヘタ。飼育箱ハ常ニ清潔ニ保チ, 各箱ニ於ケル海狸頭數ヲ一様トナシ, 之ニ與フル飼料ヲモ一定ニ保チ各海狸ニ對スル飼料ノ分量ガ略々平均トナル様ニ注意シタ。

實 驗 成 績

I. 無處置海狸ニ於ケル感染實驗

體重300瓦内外ノ健康雄性海狸ノ6群(各群3頭宛)ニ就キ, 感染用人型結核菌浮游液ノ夫々濃度ヲ異ニセルモノ(0.6度目, 0.3度目, 0.1度目, 0.06度目, 0.03度目, 0.006度目)ヲ0.5珇宛ヲ左肺下葉實質内ニ注射シ經過ヲ觀察シタルニ第1表及ビ第2表ニ示サレタ如キ所見ヲ得タ。

第 1 表 無前處置海狸ノ實驗記錄(第 1 號乃至第 9 號)

海狸番號	感染劑量	體重增減(瓦)	生存日數	剖 檢 所 見					
				肺	肋 膜	淋 巴 腺	腹 膜	肝	脾
1	〇・〇〇〇〇二一珇	-80	13	左下葉1.1瓦, 上葉0.7瓦一般ニ暗赤色, 壓出氣量乏シク水ニ沈ム。右下葉1.0瓦, 上, 中葉0.7瓦, 一般ニ淡紅色, 水ニ浮ク。	癒着, 結節肥厚等ヲ認メズ。	肺門部ニ小指頭大ノモノ1個ヲ認ム。	平滑ニシテ結節等ナシ。	病變ヲ認メズ。	1.2瓦, 病變ヲ認メズ。
2	〇・〇〇〇〇二一珇	+10	26	左下葉1.0瓦, 上葉1.0瓦, 暗赤色肝臟様ニシテ米粒大ノ結節1個ヲ認メ, 水ニ沈ム。右下葉1.0瓦, 上葉1.0瓦, 病變ヲ認メズ。	病變ヲ認メズ。	肺門部ニ米粒大乃至小豆大ノモノ3個, 硬度軟。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.2瓦, 暗赤色ニシテ, 結節ヲ認メズ。
3	〇・五珇, 〇・六度目	-10	14	左下葉1.0瓦, 上葉0.7瓦, 下葉中央部ニ小指頭大ノ結節アリテ乾酪變性ヲ示ス。上葉ニモ同様ノ結節ヲ認ム。右下葉0.9瓦, 中上葉0.6瓦, 下葉ニ米粒大ノ結節2個アリ。兩葉共ニ水ニ浮ク。	兩側體壁肋膜ニ肋骨ト平行シテ粟粒大乃至米粒大黃白色ノ結節多數アリ。	肺門部ニ2個ノ小豆大ノ結節アリテ, 黃白色ニシテ硬度彈力性硬。	平滑。	著變ナシ。	1.7瓦, 暗赤色ニ腫大セル外結節等ヲ認メズ。
4	*〇・〇・五珇, 〇・〇・五度目	+10	14	左下葉1.1瓦, 上葉0.7瓦, 兩葉各々1個ノ小指頭大ノ黃白色ノ結節アリテ乾酪變性ヲ示ス。共ニ水ニ沈ム。右下葉0.9瓦, 中上葉0.8瓦, 著變ナク共ニ水ニ浮ク。	橫隔膜肋膜體壁肋膜ノ兩側共粟粒大乃至米粒大ノ多數ノ結節アリ。	肺門部ニ數個ノ結節アリテ互ニ癒着シテ塊トナル。	平滑。	著變ナシ。	1.4瓦, 暗赤色ニ腫大セル外著變ナシ。
5	〇・〇・五度目	-60	5	左下葉1.0瓦, 上葉0.8瓦, 右葉1.0瓦, 中上葉1.0瓦, 葉共ニ病變ナク水ニ浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺大セルモノナシ。	平滑。	粟粒大白色ノ結節數個ヲ認ム。	0.7瓦, 著變ナシ。
6	〇・〇・五度目	-100	26	左下葉0.8瓦, 上葉0.6瓦, 右葉0.8瓦, 上葉0.6瓦, 兩葉共ニ病變ナク水ニ浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺大セルモノナシ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	0.5瓦, 病變ヲ認メズ。

7	○ ○ ○ ○ ○ 三 五 疝	-110	30	左下葉0.6瓦, 上葉0.4瓦, 右下葉0.7瓦, 上葉0.8瓦, 兩葉共=病變ナク水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺門部=米粒大ノモノ數個アリテ硬度軟。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.7瓦, 病變ヲ認メズ。
8	○ ○ ○ ○ ○ 三 五 疝	-80	26	左下葉1.1瓦, 上葉0.8瓦, 下葉ハ暗赤色=シテ中央部=米粒大ノ結節1個アリ。水=沈ム。上葉ハ淡紅色=シテ, 病變ナク水=浮ブ。右下葉1.0瓦, 上葉1.0瓦, 兩葉共=病變ナク水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺門部=米粒大ノモノ數個相集リ硬度硬シ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.5瓦, 腫大セル外著變ナシ。
9	○ ○ ○ ○ ○ 五 疝 度 日	-150	16	左下葉1.2瓦, 上葉0.9瓦, 暗赤色ナル外結節等ナシ。水=浮ブ。右下葉0.8瓦, 上葉0.9瓦, 淡紅色ヲ呈シ水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺門部=小豆大ノモノ1個ヲ認ム。	平滑。	病變ヲ認メズ。	0.6瓦, 病變ヲ認メズ。

* 此ノ程度ノ感染ニテハ3頭平均生存日數ハ15日ニシテ, 此間ノ體重減少ハ57瓦ナリキ(免疫動物ト對照スルヲ要ス)。

第2表 無前處置海狽ノ實驗記錄(第10號乃至第18號)

海狽番號	感染菌量	體重増減(瓦)	生存日數	剖 檢 所 見					
				肺	肋 膜	淋 巴 腺	腹 膜	肝	脾
10	○ ○ ○ ○ ○ 五 疝	-110	30	左肺下葉0.8瓦, 上葉0.6瓦, 右下葉0.8瓦, 中上葉0.8瓦, 兩肺共=病變ナク水=浮ブ。	癒着結節等ナシ。	腫脹セルモノナシ。	平滑ニシテ結節ナシ。	病變ヲ認メズ。	1.4瓦, 著變ナシ。
11	○ ○ ○ ○ ○ 二 六 度 日	-110	23	左肺下葉0.7瓦, 上葉0.6瓦, 右下葉0.8瓦, 中上葉0.8瓦, 兩肺共=病變ナク水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	腫脹セルモノナシ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.2瓦, 著變ナシ。
12	○ ○ ○ ○ ○ 二 六 度 日	-60	6	左下葉0.9瓦, 上中葉0.6瓦, 暗赤色=シテ共=水=浮ブ。右下葉0.9瓦, 上中葉0.9瓦, 淡紅色=シテ水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺門部米粒大=腫脹セルモノ1個ヲ認ム。硬度軟。	平滑。	粟粒大ノ白色ノ結節數個アリ。	0.7瓦, 著變ナシ。
13				菌液注射直後急死。					
14	○ ○ ○ ○ ○ 五 疝 度 日	-10	17	左下葉1.0瓦, 上葉1.0瓦, 下葉=5個, 上葉=2個ノ結節アリテ一般=暗赤色ヲ呈シ, 水=沈ム。右下葉0.8瓦, 上中葉0.9瓦, 上葉=2個ノ粟粒大ノ結節アリテ水=沈ム。下葉ハ水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺門部=米粒大ノモノ數個相集マリ硬度硬シ。	平滑。	全葉至ル所=多數ノ粟粒大ノ白色ノ結節アリ。	1.4瓦, 無數ノ粟粒大ノ結節ヲ見ル腫大ス。
15	○ ○ ○ ○ ○ 五 疝 度 日	-100	16	左下葉1.0瓦, 上葉0.8瓦, 右下葉1.1瓦, 上葉1.1瓦, 兩肺共=病變ナク水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	腫脹セルモノナシ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.3瓦, 著變ナシ。
16	○ ○ ○ ○ ○ 五 疝 度 日	-70	9	左下葉0.9瓦, 上葉0.9瓦, 右下葉0.9瓦, 上中葉1.0瓦, 兩肺共=病變ナク水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	腫脹セルモノナシ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	0.9瓦, 病變ヲ認メズ。
17	○ ○ ○ ○ ○ 二 六 度 日	-100	30	左下葉0.9瓦, 上葉0.6瓦, 右下葉0.9瓦, 上中葉0.7瓦, 兩肺共=病變ヲ認メズ。	病變ヲ認メズ。	腫脹セルモノナシ。	平滑。	右葉=小豆大乃至米粒大ノ黄白色ノ結節數個ヲ認メ硬度硬シ。	2.3瓦, 著シク腫大セル結節ナシ。
18	○ ○ ○ ○ ○ 二 六 度 日	-80	16	左下葉0.7瓦, 上葉0.6瓦, 右下葉0.7瓦, 上葉0.6瓦, 兩肺共=水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	腫脹セルモノナシ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.1瓦, 病變ヲ認メズ。

即チ結核菌浮游液注射後海狽ハ漸次瀕死シテ最短5日後, 最長30日後=何レモ斃死シタ。而シテ剖檢上左肺下葉(菌液注射ヲ施サレタル肺葉)ノミナラズ他ノ諸臟器=於テ最モ著明且ツ高度=結核性病變ヲ認メタル海狽ハNr. 3及ビNr. 4デアツテ, 何レモ感染後14日目=斃死シタモノデアル。

Nr. 3 = 對シテハ感染用結核菌浮游液0.6度目ノモノ0.5耗(菌量ハ約0.00021耗)ヲ注射シ, Nr. 4 = 對シテハ0.3度目ノモノ0.5耗(菌量ハ約0.000105耗)ヲ注射シタノデアル。此ノ際之レ以下ノ菌量ノ注射ヲ受ケタル海猿ニ於テハ生存期間ハヨリ長ク且ツ結核性病變モ輕度デアルカ或ハ全ク認メナカツタ。

以上ノ實驗ニ依ツテ我々ハ此ノ人型結核菌0.000105耗以上ヲ體重300瓦内外ノ海猿左肺下葉實質内ニ注射スレバ, 該海猿ハ14日以内ニ斃死シ, 左右兩肺, 肋膜, 淋巴系統等ハ著明ニ感染セラル、コトヲ證明シ得タノデアル。

II. 免疫の前處置後ノ海猿ニ於ケル感染實驗

體重300瓦内外ノ健常雄性海猿ノ2群(各群5頭宛)ニ就キ, 第I群ニ市販結核菌「コクチゲン」ヲ, 第II群ニBCG生濾液各々2.0耗ヲ左肺下葉ニ注射シタ。此ノ前處置完了後48時間目ニ感染用人型結核菌浮游液0.3度目ノモノ0.5耗(菌體約0.000105耗)ヲ該肺葉中ニ注射シテ經過ヲ觀察シ, 第3表及ビ第4表ニ示サレタ通りノ所見ヲ得タ。

第3表 結核菌「コクチゲン」豫防注射海猿感染實驗記録

海猿番號	感染菌量	體重増減(瓦)	觀察日數 ¹⁾	剖 檢 所 見					
				肺	肋 膜	淋 巴 腺	腹 膜	肝	脾
21		-20	38	左下葉2.0瓦, 上葉1.3瓦, 下葉ハ暗赤色ニシテ中央ニ小豆大ノ黃白色結節アリテ乾酪變性ヲ示ス。水ニ沈ム。上葉ニ結節ナシ。右下葉1.4瓦, 上中葉1.5瓦, 粟粒大乃至米粒大ノ結節數個散在シ, 色一般ニ暗赤色ニシテ水ニ沈ム。	平滑ニシテ結節癒着等ヲ認メズ。	肺門部ニ小豆大乃至大豆大ニ腫脹セルモノ數個相集マリ硬度硬シ。	平滑ニシテ病變ヲ認メズ。	病變ヲ認メズ。	1.7瓦 暗赤色ニ腫大シ表面粗造ニシテ, 粟粒大ノ結節多數ヲ認ム。
22	〇・〇〇〇一〇五耗宛	+130	38	左下葉1.9瓦, 上葉1.0瓦, 下葉ハ一般ニ鮮紅色ヲ呈シ, 下方ニ小指頭大半球狀ノ大ナル結節アリテ乾酪變性ヲ示ス。上葉ニハ米粒大ノ結節2個アリテ色ハ下葉ニ同ジ。兩葉共ニ水ニ沈ム。右下葉1.7瓦, 上葉1.4瓦, 兩葉共ニ鮮紅色ニシテ5個ノ小結節見ユルモ乾酪變性ノモノ1モ無ク水ニ浮ブ(附圖第1參照)。	病變ヲ認メズ。	肺門部ニ小豆大ノモノ數個腫脹シ, 硬度硬シ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.0瓦 表面平滑ニシテ結節ヲ認メズ。
23		-60	33(死)	左下葉2.0瓦, 上葉1.6瓦, 下葉肺門部ニ近ク小豆大ノ結節アリテ, 乾酪變性ヲ示ス。水ニ沈ム。上葉一般ニ淡紅色ニシテ結節ナク, 水ニ浮ブ。右下葉1.5瓦, 上葉1.4瓦, 兩葉共ニ淡紅色ニシテ結節ナク水ニ浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺門部ニ米粒大乃至小豆大ノモノ數個腫脹シ, 硬度硬シ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	0.8瓦 表面平滑ニシテ結節ヲ認メズ。
24		+50	38	左下葉2.5瓦, 上葉1.4瓦, 下葉外側ニ小指頭大ノ大ナル結節1個アリテ乾酪變性ヲ認メ, 他ノ部ハ米粒大ノ灰白色ノ結節多數ヲ認メ, 水ニ沈ム。上葉ニモ同様ノ結節ヲ認メ水ニ浮ブ。右下葉1.5瓦, 上中葉1.0瓦, 色一般ニ淡紅色ニシテ數個ノ結節アリ。共ニ水ニ浮ブ。	左體壁肋膜下方ニ輕度ノ左肺下葉ト癒着セルヲ認ム。	肺門部ニ小豆大ノモノ數個互ニ癒着シ, 硬度著シク硬シ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.4瓦 一般ニ暗赤色ナレドモ表面平滑ニシテ結節ナシ。

26	-70	33 (死)	左下葉1.0瓦, 上葉1.0瓦, 下葉中央=1個ノ大豆大ノ灰白色ノ結節ヲ認メ硬度硬シ。水=沈ム。上葉一般=鮮紅色ニシテ結節ナク、水=浮ブ。 右下葉0.9瓦, 上中葉0.9瓦, 兩葉共=淡紅色ニシテ結節ナク、水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺門部=米粒大ノモノ數個ノ腫脹シ硬度硬シ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.0瓦病變ヲ認メズ。
----	-----	-----------	---	---------	-----------------------	-----	---------	-------------

1) 觀察日數ノ欄(死)トアルハ自然=斃死セルモノ, 記載ナキモノハ屠殺セルモノナリ。

第4表 BCG 生濾液豫防注射海猿感染ノ實驗記錄

海猿番號	感染菌量	體重(瓦)	觀察日數	剖 檢 所 見					
				肺	肋 膜	淋 巴 腺	腹 膜	肝	脾
27	0	33 (死)	左下葉3.3瓦, 上葉1.1瓦, 下葉全部ハ黃白色半球ノ結節ト化シ, 健全組織殆ド認メラレズ。全體ノ容積著シク増大シ, 體壁肋膜=強固=癒着ス。水=沈ム。上葉一般=暗赤色ナレドモ結節ナク, 水=浮ブ。 右下葉1.2瓦, 上葉1.0瓦, 兩葉共=結節ナク水=浮ブ。	左側體壁肋膜ハ左肺下葉ト密ニ癒着ヲ營ム。	肺門部=大豆大乃至豌豆大ノモノ數個互ニ癒着シテ示指頭大ノ1個ノ塊ヲ形成シ乾酪變性ヲ示ス。	平滑ニシテ結節メズ。	病變ヲ認メズ。	1.4瓦暗赤色=腫大ニシテ, 表面粗造粒大ノ結節無數ニ存ス。	
28	+60	38	左下葉3.8瓦, 上葉1.7瓦, 下葉ハ全ク黃灰白色ノ大ナル結節トナリ, 容積著シク大ニシテ, 剖面全ク乾酪化ス。水=沈ム。上葉一般=暗赤色ニシテ, 多數ノ結節アリ。水=浮ブ。 右下葉1.7瓦, 上中葉1.7瓦, 兩葉共=暗赤色ニシテ米粒大ノ結節多數アリ。水=浮ブ。	左側體壁肋膜ハ左肺下葉ト廣汎ナル癒着アリ。	肺門部=小豆大ノモノ數個ノ腫脹ス。	平滑。	病變ヲ認メズ。	2.7瓦著シク腫大シ, 表面=無數ノ粟粒大ノ結節アリテ粗雜ナリ。	
29	+50	38	左下葉3.0瓦, 上葉1.3瓦, 下葉殆ド全部ハ1ツノ大ナル黃灰白色ノ結節トナリ, 乾酪變性ヲ示ス。上葉一般=暗赤色ニシテ8個ノ米粒大ノ結節ヲ認ム。兩葉共=水=沈ム。 右下葉1.7瓦, 上葉1.6瓦, 兩葉共=暗赤色ニシテ大小25個ノ結節存シ, 表面粗大瘤起性ナリ。水=沈ム(附圖第2參照)。	左側體壁肋膜ハ左肺下葉ト廣汎ナル癒着ヲ營ム。	肺門部ノモノ大豆大乃至小指頭大ニ腫脹シ硬度硬シ。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.7瓦腫大シ表面=多數ノ粟粒大ノ結節アリテ粗造ナリ。	
30	-80	33 (死)	左下葉3.0瓦, 上葉1.6瓦, 下葉中央=小豆大ノ結節1個ヲ認メ, 周圍ハ暗赤色ヲ呈ス。上葉中央部=米粒大ノ結節1個アリテ, 他ノ部ハ暗赤色ヲ呈ス。兩葉共結節ハ乾酪化シ水=沈ム。 右下葉1.8瓦, 上中葉1.4瓦, 兩葉共=淡紅色ニシテ結節ナク水=浮ブ。	病變ヲ認メズ。	肺門部ノモノ米粒大乃至小豆大ニ腫脹シ乾酪變性ヲ示ス。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.5瓦一般=暗赤色ヲ呈シ腫大ス。無數ノ粟粒大ノ結節アリ。	
33	-20	38	左下葉1.5瓦, 上葉1.2瓦, 兩葉共=暗赤色ニシテ米粒大乃至小豆大ノ結節多數ニ存シ水=沈ム。 右下葉1.5瓦, 上中葉1.2瓦, 兩葉共=暗赤色ニシテ米粒大ノ多數ノ結節アリテ水=沈ム。	病變ヲ認メズ。	肺門部ノモノ小豆大=數個ノ腫脹ス。	平滑。	病變ヲ認メズ。	1.8瓦暗赤色=腫大シ粟粒大ノ結節無數ニ存シ表面粗造ナリ。	

1) 觀察日數ノ欄(死)トアルハ自然=斃死セルモノ, 記載ナキモノハ屠殺セルモノナリ。

第3表及ビ第4表=於テ觀察期間ト記載シタノハ海猿ガ感染後自然=斃死セルモノノ以外ニ適當ナル時期=屠殺セルモノヲモ含ムカラゲアル。而シテ斃死スルヲ待タズ屠殺ヲ行ヒタル理由ハ, 感染後28日=斃死セルモノ=就キ剖檢ヲ行ヒ明カ=主要臟器=結核性病變ヲ認メ,

且ツ爾餘ノモノニ就キソノ後5日目ニ兩群1頭宛ヲ屠殺シタル所、是亦天明カナル病變ノ差異ヲ認メ得タカラ、殘餘ノ生存海獣ヲ統一的ニ此時期(感染後33日目)ニ屠殺シテ檢シ必ズ結核性病變ヲ認メルコトガ出來ルモノト考ヘタカラデアル。

所見總括

本實驗ノ結果ハ第5表乃至第8表及ビ第1圖ニ示サレタ通りデアル。

第5表 臓器重量(炎衝進行度)ト體重トノ關係 (T. B. L. コクチゲン¹免疫動物)

番 號	體重 (瓦)	臓器ノ重量(瓦)			臓器ノ重量 體 重 ×100		
		左肺 下葉	右肺 下葉	脾臟	左肺 下葉	右肺 下葉	脾臟
21	280.0	2.0	1.3	1.7	0.72	0.46	0.60
22	430.0	1.9	1.7	1.0	0.44	0.40	0.23
23	250.0	2.0	1.5	0.8	0.87	0.60	0.36
24	400.0	2.5	1.5	1.4	0.62	0.38	0.35
26	250.0	1.0	0.9	1.0	0.40	0.36	0.40
平 均					0.61	0.44	0.39

第6表 臓器重量(炎衝進行度)ト體重トノ關係 (BCG 生濾液免疫動物)

番 號	體重 (瓦)	臓器ノ重量(瓦)			臓器ノ重量 體 重 ×100		
		左肺 下葉	右肺 下葉	脾臟	左肺 下葉	右肺 下葉	脾臟
27	300.0	3.3	1.2	1.4	1.10	0.40	0.47
28	380.0	3.8	1.7	2.7	1.00	0.47	0.71
29	350.0	3.0	1.7	1.7	0.86	0.49	0.49
30	280.0	3.0	1.8	1.5	1.10	0.64	0.54
33	340.0	1.5	1.5	1.8	0.44	0.44	0.53
平 均					0.90	0.49	0.54

第7表 T. B. L. コクチゲン¹トBCG生濾液トノ免疫動物ニ於ケル(臓器重量 / 體重 × 100)ノ値*ニヨル比較

臓 器	左肺下葉		右肺下葉		脾 臟	
	實測 値	百分 比	實測 値	百分 比	實測 値	百分 比
T. B. L. コクチゲン ¹	0.61	100	0.44	100	0.39	100
BCG 生濾液	0.90	146	0.49	115	0.54	138

* 此ノ値ノ大ナルモノ程炎衝進行程度大ナルモノニシテ、從テ免疫豫防效果ガ小ナリシモノナリ。

第8表 結核菌感染試験經過中ニ於ケル體重ノ平均値(瓦)

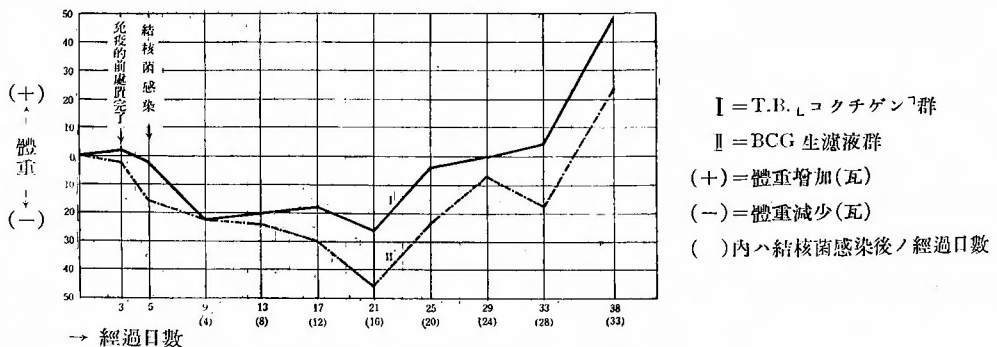
群 別	注射前		免疫的 前處置 完了時		結核菌 感染時		21日後		33日後		38日後	
	頭 數	平均 體重	頭 數	平均 體重	頭 數	平均 體重	頭 數	平均 體重	頭 數	平均 體重	頭 數	平均 體重
I. TBK	5	322	5	324 (+2)	5	320 (-2)	5	296 (-26)	5	326 (+4)	3	370 (+48)
II. BCGNF	5	320	5	318 (-2)	5	304 (-16)	5	274 (-46)	5	302 (-18)	3	343 (+23)

TBK = T. B. L. コクチゲン¹ヲ以テ免疫サレタルモノ

BCGNF = BCG 生濾液ヲ以テ免疫サレタルモノ

() 内ハ體重ノ増減

第1圖 結核菌感染試験ニ於ケル體重ノ推移



以上ノ實驗結果カラ次ノ事項ヲ認識スルコトガ出來ル。

1) 何等ノ前處置ヲモ受ケザリシ對照動物ガ3頭平均値トシテ感染後15日ニテ死亡シ、此間體重ノ減少ガ57瓦ナリシニ比シ(第1表海豚番號4, 5, 6, 感染菌量0.000105瓦ノ項參照), 結核菌_Lコクチゲン¹乃至BCG生濾液免疫海豚ハ感染後38日以上モ生存シ且ツ此間ニ於テ體重ハ感染以前ヨリモ却テ増加シタノデアル。全く顯著ノ免疫効果デアル。

2) 此ノ際結核菌_Lコクチゲン¹免疫動物トBCG生濾液免疫動物トノ體重増加ノ程度ヲ比較スルニ48對23即チ100對47ノ比ニ於テ結核菌_Lコクチゲン¹免疫動物ノ方ガ體重増加率ハ大デアツタ。

3) 結核性病變ヲ肉眼的乃至組織學的ニ檢シタルニ、結核菌_Lコクチゲン¹動物ハ病的變化少ク、明カニBCG動物トノ間ニ差異ヲ認メタ。

主要臟器ノ重量ヲ比較スルニ、結核菌_Lコクチゲン¹動物ノ臟器重量ハBCG動物ノソレヨリ明白ニ小デアル。特ニ左肺下葉及ヒ脾ニ於テソノ差ハ著明デアツテ、之ヲ剖檢時ノ體重ト對比スルト兩免疫元效力ノ差ガ一層明瞭ニ認メラレル。即チ免疫元ガ直接ニ注射サレタリシ左肺下葉ハ100對146, 脾ハ100對138ノ比ニ於テ結核菌_Lコクチゲン¹動物ノ臟器重量(炎衝進行程度)ハBCG動物ヨリモ小デアツタ(第7表)。

討 論

本研究第1報ノ緒言ニ於テ述べタ様ニ結核ノ初期感染ハ肺デアル。然ルニ從來ハ結核症ヲ免疫學的ニ豫防スル方法トシテ免疫元ノ良否ハ暫ク扱テ置クトシテ、單ニソノ皮下注射ノミガ提唱サレテ居ル。免疫元ヲ皮下(乃至靜脈内)ニ注射シタカラト云ツテ肺臟ノ抗結核感染抵抗力ガ肺ニ於テノミ最初ニ、而シテ最大ニ增強スルモノトハ何人モ考ヘナイ。

BCGニ至ツテハソレヲ經口的ニ投與スル。併シソノ際ニハ消化管粘膜ガ主トシテ最初ニ而シテ最大ニ免疫サレテ、全身性ノ免疫ハソレニ續イテ起ル。此際_L型菌デアルBCGナル免疫元ヲ使用スルコトノ可否ハ暫ク不問ニスルガ、此ノ如キ方法デ肺ノミガ特ニ強大ナル免疫ヲ獲得スルトハ何人モ信ジナイ。又結核ノ初期感染ハ腸粘膜カラデアルコトハ立證サレテ居ラス。從ツテ此ノ様ナ免疫操作ハ全く平凡デ『結核初期感染ガ肺ニ、シカモ其ノ一定ノ部位ニ發生スルト云フ事實』ガ『免疫操作』ニ向ツテ少シモ顧慮サレテ居ラスノデアル。

然ルニ余等ノ研究結果デハ免疫元トシテハ現在提供サレテキル總テノ成劑中デ結核菌_Lコクチゲン¹ガ最有效デアルコトガ立證サレタ(更ニ嘉ノ海武夫、結核第14卷第9號、昭和11年參照)。

免疫操作トシテモ亦タ_Lコクチゲン¹ヲ直接肺臟實質内ニ注射スル時ハ何等不快症狀ヲ起ス₁トハ無ク、組織學的ニモ亦肺ニ病的炎衝性變化ヲ惹起スルコトナクシテ(今牧論文參照)當該肺ガ直接ニ免疫性ヲ得ルノミナラズ、引續キ免疫ガ全身性ニモ行キワタルモノデアルコトガ證明サレタ。

即チ此ノ免疫方法ト此ノ免疫元トニヨリテ『肺ノ中ノ如何ナル部分ガ初期感染ヲ蒙ルカトイフコト迄説明サレテキル肺』ガ直接ニ他ノ如何ナル組織ヨリモ最初ニ而シテ強大ニ免疫サレ得テ、且ツ其ノ免疫ガ引續キ全身性ニ移行スルノデアル。結核ノ細菌學的豫防法トシテハ此ノ免疫元ト此ノ免疫方法トヲ凌駕シ得ルモノハ現在ノ所デハ他ニ無イ。

一般ニ免疫元ヲ肺實質内デナク胸腔内ヘ注入スルト其側ノ肺臟ニ普遍的ニ免疫ガ獲得サレルコトモ立證サレテ居ルガ(姬井淑論文)、結核免疫ニ就テハマダ研究ガ無イ。免疫元ノ吸入法モ考ヘラレルガ未ダ實驗的ノ基礎ガ無イ。

唯ダ因襲ノ久シキ社會衛生ノ局ニ當ル者ノ中ニ今日直チニ本報告ニ於テ示サレタ様ナ免疫方法ヲ結核症豫防ノ目的ニ向ツテ實行ニ移サント欲スルガ如キ者ハ現レ難イデアラウ。併シ結核ノ豫防ヲ免疫學的ニ達成セント欲スル限り是非共余等ガ多年實驗的ニ開拓シ來ツタ此ノ新シイ道ヲ進マネバナラヌモノデアル。

最後ニ更ニ言フベキコトガアル。ソレハ結核菌免疫元ヲ提唱スル者ハ「コクチゲン」ノ提唱者ヲ除イタ以外ハ BCG デモ AO デモ、其他デモ、唯ダ單ニ自分自身ノモノヲ主張スルダケデアツテ、毫モ比較研究ヲ發表シテ居ラヌコトデアル。マタ結核免疫元ヲ論評スル者ノ多數ハ「コクチゲン」ヲ殆ンド不問ニシテ居ルコトデアル。ソレ等ハ自然科学者トシテ責任ヲ重ンズル所以デナイコトハ説明スル迄モナイ。BCG ソレ自身ヨリモ BCG「コクチゲン」ノ方ガ效果ガ優秀デアルコトハ既ニ立證サレテ居ルガ(奥村吉文, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 137, S. 56, 1936), 何人モ反證ヲ示シ得タ者ハマダ無イ。

結 論

1) 人型結核菌ノ一定量(約0.000105坵)ヲ海猴左肺下葉ヘ直接注射シテ感染セシメタル場合ニ於テ、何等前處置ヲ施サレザリシ健常動物ハ體重ヲ平均57瓦ダケ減少シ平均15日デ死亡シタ。之ニ反シ豫メ結核菌「コクチゲン」乃至 BCG 生濾液ヲ以テ肺實質内豫防注射法ヲ施サレタリシ動物ハ、感染後16日目頃ヨリ却テ漸次體重ノ増加ヲ來シ33日以上モ生存シタ。

2) 此ノ際結核菌「コクチゲン」動物ト BCG 生濾液動物トノ感染直前ニ比シテノ體重増加ヲ比較スルニ、感染後33日デハ平均48瓦:23瓦即チ100對47ノ比ニ於テ前者ノ方ガ大デアツタ。

3) 試獸ノ主要臟器ノ重量(炎術進行度)ハ何レモ結核菌「コクチゲン」動物ノ方ガ BCG 生濾液動物ヨリ明カニ小デアツタ。即チ前者ノ方ガ臟器感染程度小デアツタ。

4) 以上ノ事實ニヨリ局所性並ビニ全身性免疫獲得程度ハ、結核菌「コクチゲン」ノ方ガ BCG 生濾液ヨリモ明カニ優秀ナルコトガ首肯サレル。

5) 本報告ノ實驗結果ハ、肺實質最大抗結核菌「オプソニン」ノ産生ヲ指標トシテ檢シタル場合ニ於テ、結核菌「コクチゲン」ノ抗原性能働力ハ BCG 免疫元ヨリモ大デアルト言フ第5報ノ實驗結果ト相一致スルモノデアル。即チ結核菌「コクチゲン」ハ抗原性能働力、局所性並ビニ全身性免疫獲得ノ何レノ點ニ於テモ BCG 生濾液ニ優ルモノデアル。而シテ「オプソニン」産

生效力ノ大ナル免疫元ハ免疫性モ亦タ大ナルモノ、逆ニ免疫性大ナル抗原ハ「オプソン」⁷產生效果モ亦タ大ナルモノトシテ認メ得ルノデアル。

6) 肺實質内ニ於ケル產生特殊性「オプソン」⁷ノ量ノ差異ハ其儘直チニ抗結核菌感染(免疫獲得)程度ヲ表明スルモノデ、兩者ハ並行スルモノデアル。甲ヲ以テ乙ヲ、マタ乙ヲ以テ甲ヲ律シ得ルモノデアル。

「コクチゲン」⁷、BCG 生濾液、AO 及ビ舊「ツベルクリン」⁷ノ示シタ最大產生特殊「オプソン」⁷ノ係數ハ2.15:1.54:1.37及ビ1.29デアツタ。此ノ比較ハ100:70:63:60デ示サレテ居ル。上ニ述ベタ理由ニヨリテコレガ即チ同時ニ此等免疫元ノ免疫效果ノ比デナケレバナラス。

7) 結核初期感染ハ肺ニ初ルモノデアルカラ、免疫元ノ皮下或ハ靜脈内注射或ハ經口ノ投與等デハ此ノ肺ガ最初ニ而テ最大ニ免疫性ヲ獲得スルコトハ不可能デアル。併シ「コクチゲン」⁷ノ肺實質内注射デハ此ノ目的ガ顯著ニ達成サレテ、同時ニ引續キ全身性免疫モ獲得サレル。從ツテ結核初期感染ノ豫防ヲ免疫學的ニ遂行セント欲スル限リニ於テハ「コクチゲン」⁷ヲ以テスル余等ノ直接注射免疫方法ヲ採用スベキデアル。

8) 以上ノ目的ニ向ツテハ免疫元ノ吸入法等モ考慮サレルガソレニハ今後實驗ノ基礎ガ確立サレネバナラス。

主要文獻

- 1) 荒木千里, 結核菌「コクチゲン」⁷ノ一般ノ抵抗力増進作用ニ就テ, 附, 結核菌「コクチゲン」⁷ニ依ル海狸肺臟局所免疫ノ特異性ノ吟味. 日本外科寶函, 第8卷, 第6號, 昭和6年.
- 2) 畚野靜郎, 皮膚ノ局所免疫(局所性「オプソン」⁷產生ニ就テ), 第1報. 日本外科寶函, 第10卷, 第5號, 昭和8年.
- 3) 八田捨二, 後天性免疫發生機轉ノ實驗的研究, 第1報. 日本外科寶函, 第10卷, 第1號, 昭和8年.
- 4) 平尾猛, BCGモ亦「イムベチン」⁷ヲ產生スルヤ. 日本外科寶函, 第10卷, 第4號, 昭和8年.
- 5) 平尾猛, BCGノ「イムベチン」⁷ヲ破却スルニ必要ナル好適煮沸時間ノ研究. 日本外科寶函, 第10卷, 第4號, 昭和8年.
- 6) 平尾猛, 人型結核菌ニ對スル全身性免疫獲得ヲ指標トセル BCG 生煮兩抗原ノ比較, 其1, 生煮兩濾液ノ比較. 日本外科寶函, 第10卷, 第4號, 昭和8年.
- 7) 今牧嘉雄, 結核菌肉汁培養煮沸免疫元ニヨル海狸一側肺臟ノ局所免疫. 結核, 第4卷, 第1號, 大正15年.
- 8) 今牧嘉雄, 結核菌「コクチゲン」⁷療法. 結核, 第7卷, 第2號, 昭和4年.
- 9) 嘉ノ海武夫, 皮内「オプソン」⁷最大產生ヲ指標トナセル各種結核菌製劑ノ比較, 第17報, BCG 軟膏ヲ以テセル皮内產生「オプソン」⁷ノ研究, 附, 最大產生「オプソン」⁷ニ立脚スル各種製劑ノ效力ノ比較. 結核, 第14卷, 第9號, 昭和11年.
- 10) 盛瀧彌男, 大隈義明, 「連鎖狀球菌」⁷, 「葡萄狀球菌」⁷混合「コクチゲン」⁷軟膏塗擦ニヨル皮下組織ノ局所性自働免疫, 日本外科寶函, 第7卷附錄, 昭和5年.
- 11) 中川三郎, 局所免疫ニ就テ, 附, 「コクチゲン」⁷軟膏細帶ノ豫防及ビ治療效果. 「テラピー」⁷, 第5年, 第11號, 昭和3年.
- 12) 仲田實三郎, 骨髓ノ局所免疫, 第1報. 日本外科寶函, 第13卷, 第2號, 昭和11年.
- 13) 奥村吉文, BCGノ免疫學的研究. 結核, 第14卷, 第5號, 昭和11年.
- 14) Torikata, R. u. Imamaki, Y., Über die Immunisierende Wirkung des Koktoimmungens von Tuberkelbacillen. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 68 Bd., 2 u. 3 Heft., 1928.
- 15) 鳥冨隆三, 免疫現象ノ解釋法ニ就テ. 日新醫學, 第5年, 第4號, 大正4年.
- 16) Torikata, R., Koktopräzipitinozene und Koktoimmunogene. Bern, 1917.
- 17) 鳥冨隆三, 体内ニ侵入セル細菌毒素ノ運命ニ就テ. 中外醫事新報, 第922號, 大正8年.
- 18) Torikata, R., Die Impedinerscheinung. Jena 1928.
- 19) 鳥冨隆三, 「イムベチン」⁷現象ト「イムベチン」⁷學說, 日本外科寶函, 第1卷記念號, 大正13年.
- 20) 鳥冨隆三, 「イムベチン」⁷現象及ビ煮沸免疫元ノ研究. 日本外科寶函, 第7卷附錄, 昭和5年.
- 21) 武野周一, 舊「ツベルクリン」⁷(傳研)ニ於ケル「イムベチン」⁷ノ吟味, 第1報乃至第3報. 日本外科寶函, 第10卷, 第5號, 昭和8年.
- 22) 武野周一, 結核免疫元 AO ニ於ケル「イムベチン」⁷ノ吟味, 第1報乃至第3報. 日本外科寶函, 第10卷, 第5號, 昭和8年.
- 23) 戶田忠雄, 箭頭正男, 温乃郎, 一弱毒結核菌, BCG 並ビニ死菌免疫元及ビ二三結核菌體成分ノ動物ニ於ケル免疫比較實驗. 結核, 第11卷, 第5號, 昭和8年.

附 圖 說 明

第 1 圖 結核菌_レコクチゲン_ヲ以テ免疫セラレタリシ結核菌感染肺所見 (海猿 Nr. 22)

肺ハ一般ニ鮮紅色ヲ呈シ、左下葉ニ小指頭大黃白色ノ大ナル結節乾酪變性ヲ示ス。他ノ肺葉ニハ米粒大ノ數個ノ灰白色ノ結節ヲ認ムルノミ。

第 2 圖 BCG 生濾液ヲ以テ免疫セラレタリシ結核菌感染肺所見 (海猿 Nr. 20)

肺ハ一般ニ暗赤色ヲ呈シ、左下葉ハ容積著シク大ニシテ殆ンド全部乾酪化シ健常肺組織ヲ認メズ。他ノ肺葉ニモ無數ノ灰白色ノ結節ヲ認ム。

第 3 圖 結核菌_レコクチゲン_ヲ免疫肺感染後ノ肺組織所見 (海猿 Nr. 22, 左下葉, 第 3 表)

(擴大; Zeiss 5 × A 8)。

健常ノ肺胞多クシテ、肺胞間ノ細胞浸潤少ク僅カニ小氣管枝周圍ニ淋巴球乃至上皮様細胞ノ浸潤ヲ認ムルノミ。

A: 肺胞, G: 血管, L: 淋巴球集團。

第 4 圖 BCG 生濾液免疫肺ノ感染後ノ組織所見 (海猿 Nr. 29, 左下葉, 第 4 表)

(擴大; Zeiss 5 × A 8)。

健常ノ肺胞甚ダ少ク、多クハ互ニ相集リ淋巴球乃至上皮様細胞ヲ以ツテ充サル。

A: 肺胞, B: 小氣管枝, G: 血管, L: 淋巴球集團。

西尾論文圖版 I

附圖 1

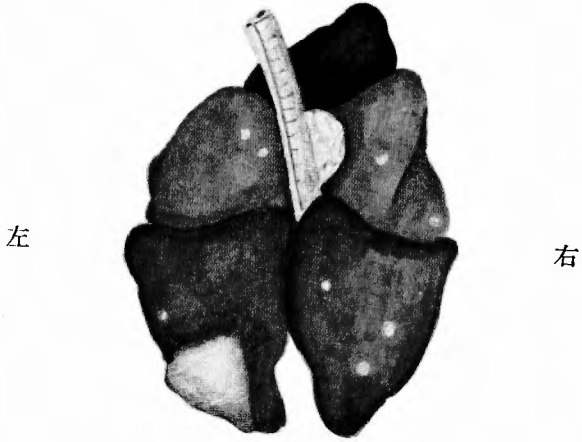


Fig. 1

附圖 2

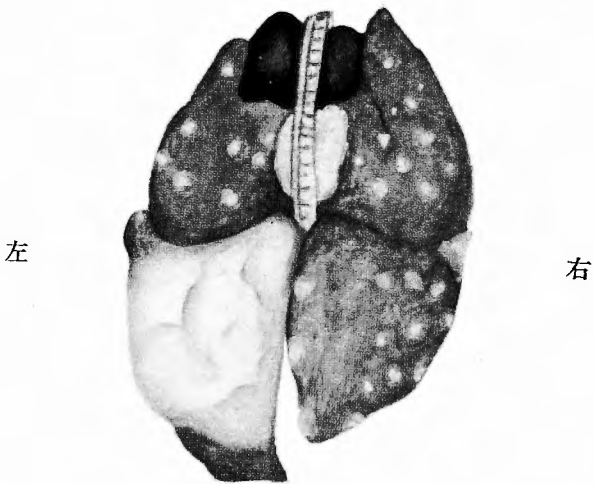


Fig. 2

第 3 圖

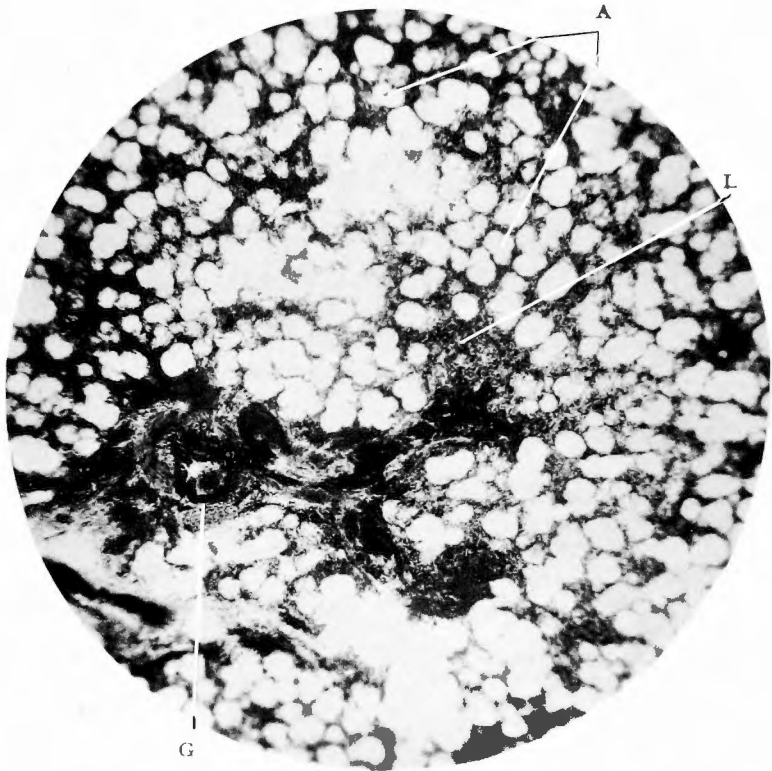


Fig. 3

第 4 圖

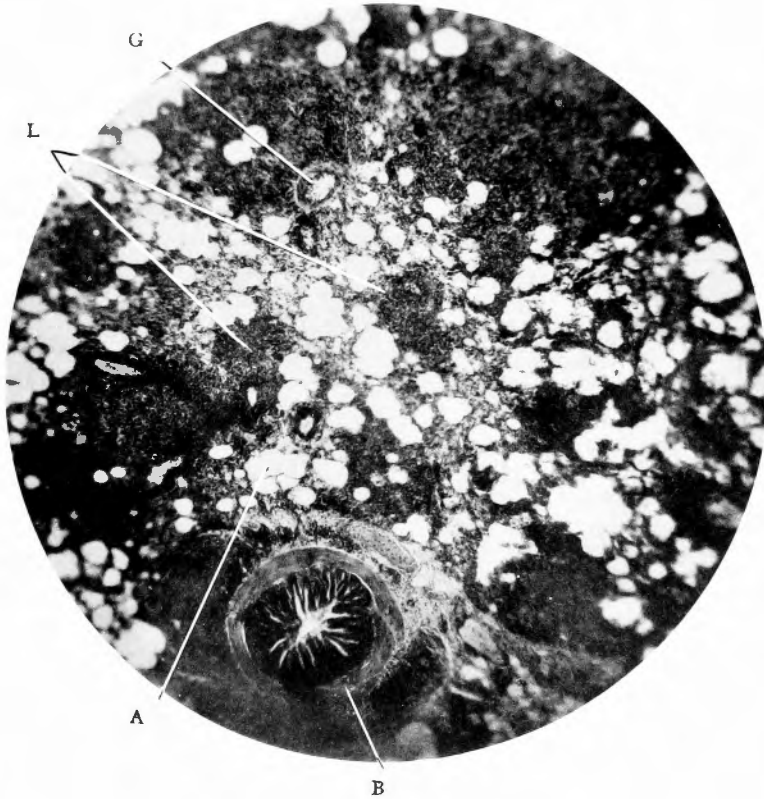


Fig. 4