

抗原抗体反応と白血球像研究補遺 (第 3 報)

所謂吉田氏反応の発現機序に就て

(文部省科学研究費論文)

熊本大学医学部皮膚科泌尿器科教室 (主任 橋原憲章教授)

講 師 野 尻 正 寿
の じり まさ とし

緒 言

余は泌尿性器結核患者に結核ワクチン又は旧ツベルクリン稀釈液の微量を注射するとき肺結核患者に於てみられたと同様な一過性白血球減少症, 所謂吉田氏反応陽性が極めて高率に現われ, 而も患腎剔除後は次第に陽性度の低下乃至陰転化の傾向を来すことを認め, 本現象が結核病変に職由して発現し, よくその活動状態を示すものであることを報告した (第 1 報, その I¹⁾). 更に叙上の現象がチフスワクチン, 人血清, BCG 或は精製痘苗を以て感作した家兎に微量の同種抗原 (BCG 感作家兎に於ては旧ツベルクリン) を再注射した場合, 主として体液性抗体を産生すると考えられるチフスワクチン及び人血清感作家兎群に於てのみ, 而も抗体価或は凝集価の高い程強く現われ, 主として組織鉤着性抗体を産生すると考えられる BCG 及び精製感作家兎群では現われないか或は現われても稀であることを立証し, 本現象は流血中の遊離抗体と同種抗原とによる抗原抗体反応に職由するものであらうとの推論をなした (第 2 報²⁾).

感作動物に於ける抗原再注射によつて招来される過敏症ショック症状としては, 感作抗原に関係なく血圧降下, 体温下降, 血液凝固の低下, 白血球減少, 補体価の減少等³⁾⁴⁾⁵⁾が招来される. 然りとすれば感作動物に抗原

の微量を再注射する際に惹起される抗原抗体反応は極めて軽微な為にショック症状を誘発するに至らず, 単にその症状の一つである一過性白血球減少症のみが発現されることも当然考えられる.

余は更に本篇に於ては感作動物に於て抗原の微量を再注射後招来される一過性白血球減少症の発現機序を解明せんとして, 健康家兎に感作家兎血清を移入し, 同血清中の抗体が流血中に含まれて居る時期に微量の同種抗原の注射を行い, これが末梢血中の白血球数に及ぼす影響, 感作動物に微量同種抗原再注射後の白血球数減少現象に対する抗ヒスタミン剤, 抗プラスミン剤の影響及び試験管内抗原抗体反応によつて生じた沈降物注射の健康家兎白血球数に及ぼす影響等を検した. 然して叙上の検索結果と従前の報告とを比較検討することにより結核患者に微量の旧ツベルクリン液を注射後招来される一過性白血球減少症, 所謂吉田氏反応の発現機序が等しく流血中の結核性遊離抗体と旧ツベルクリン液乃至結核ワクチンとによる抗原抗体反応に職由して招来されるものであることを明らかにした.

実験材料及び実験方法

実験材料 実験動物としては体重 2.5~3kg の白色, 雄性成熟家兎を, 感作抗原としては 1% 結晶卵

白アルブミン液 (以後卵白ア液と略) を、感作血清としては鉸上の抗原液を家兎体重 kg 当り 1.0cc 宛隔日、3 回、耳静脈内に注射後 2 週間を経て採血、分離した血清を用いた。

然して緒方(富)⁶⁾ に倣い抗原価及び抗体価を測定、抗体価 × 抗原価⁷⁾ を以て感作血清の沈降素価を現わした。

抗アレルギー剤として抗ヒスタミン剤 (以後抗ヒ剤と略)、ソラミン (第一製薬会社) (N. N. Dimethyl N' (p Chlorbenzyl) -N-(2-Pyrimidyl) Ethylendiamine) 及び抗プラスミン剤 (以後抗プ剤と略)、イブシロン (第一製薬会社) (E-Aminocaplon-Säure) を選んだ。ヒスタミン液は Histamine dilydrochloride の 1g を無菌蒸溜水 100cc に溶解使用した。

試験管内抗原抗体反応沈降物としては卵白ア感作血清 (64×5.120)、抗原 (0.1% 結晶卵白アルブミン液) を夫々 0.5cc 宛試験管内にて混和、良く振盪後、24 時間室温に放置、遠心沈澱し上清をすて、得た沈降物を生理的食塩水を以て洗滌、本操作を 3 回繰り返して、得た沈降物に生理的食塩水 1cc を加え、良く攪拌して可及的均質浮遊液となしたものを、更に最速比沈降物^{6, 8)} として最速比に稀釈した抗原及び抗体を夫々 0.5cc 宛混合、37°C 1 時間孵卵器内に放置、鉸上同様の操作を行い、得た沈降物へ生理的食塩水 1cc を加えたものを体重 kg 当り 0.2cc 宛用いた。

白血球数増減判定基準 末梢白血球数の算定は既に第 2 報に於て述べた如く、注射前、注射後 30、6、120、180 分目に家兎耳静脈より採血した血液に就て行い、注射前の白血球数 (以後 LC と略) を指数 (以後 Ind. と略) 100 とし、注射前値より 2% 以下の減少は誤差範囲の動揺とし (-)、21~30% の減少を (±)、31~40% の減少を (+)、41~50% の減少を (++)、50% 以上の減少を (+++) を以て表示した。

実験並びに実験成績

I 抗結晶卵白アルブミン家兎血清による受動性感作家兎に於ける実験

1) 受動感作家兎に於ける対応抗原 (卵白ア液) の微量注射が白血球数に及ぼす影響。

対照実験 a) 0.1% 結晶卵白ア液の微量注射の健康家兎白血球数に及ぼす影響。惹起注射として用いる 0.1% 卵白ア液の微量 (家兎体重 kg 当り 0.2cc) 静注が非感作家兎の LC に及ぼす影響を知る為に 3

頭の健康家兎について実験を行つた。抗原静注後 3 時間に亘つて LC を検した結果は表 1 にみる如く注射後 60 乃至 120 分目に 3 頭の家兎何れにも LC の減少 (12~25% 減) が招来されたに止まり、著しき影響はみられなかつた。

b) 抗結晶卵白ア家兎血清注射の健康家兎白血球数に及ぼす影響。既述の如き方法で 1% 卵白ア液を以て感作し得た抗結晶卵白ア家兎血清 (64×5.120) を 6 頭の健康家兎に就て体重 kg 当り 0.2cc 宛静注 LC に及ぼす影響を検した (表 2 参照)。その結果は 2 頭 (No.32 及び 35) に於て抗血清注射後 30 分乃至 60 分目に何れも LC の 26% 減を示した外、残り 4 頭は何れも 2% 以下の減少に止まつた。

要之、健康家兎に 0.1% 卵白ア液の微量或は抗卵白ア家兎血清の微量を静注するも LC には著しい数的減少は現われない。

本實驗 鉸上の 6 頭の健康家兎に抗卵白ア家兎血清を静注し受動感作を行つた。受動感作 3 時間後、家兎 31, 33, 34, 35 号の 4 頭について (a) 対照実験によつて健康家兎には LC に数的変動を殆んど招来しないことが立証された微量 (家兎体重 kg 当り 0.2cc) の 0.1% 卵白ア液を静注、LC の変動を追究した。その結果は非感作時と異なり全家兎に著しい LC の一過性減少が明らかにみられた。即ち卵白ア液静注後 30 分乃至 60 分にして 36% (No.35)、46% (No.33)、51% (No.34) 及び 56% (No.31) の LC の減少が現われ、1 頭 (No.34) を除いて早きは卵白ア液注射 60 分 (No.35) 後、遅くも 180 分 (No.33) 後には注射前の LC 乃至それ以上に達した。

更に抗卵白ア家兎血清静注 24 時間後 4 頭の家兎

表 1 0.1% 卵白アルブミン体重 kg 当り 0.2cc 静注の健康家兎白血球数に及ぼす影響 (対照実験)

家兎 番号	白血球数					判定
	注射前	後30'	60'	120'	180'	
27	1350 (100)	9400 (91)	9000 (87)	10900 (105)	10550 (102)	-
28	6000 (100)	5850 (98)	5250 (88)	4500 (75)	750 (125)	±
29	6400 (100)	6500 (102)	5600 (88)	585 (91)	5250 (82)	-

() 内は注射前値を 100 とする指数

表 2 受動感作に於て抗原注射の白血球数に及ぼす影響

家兔番号	(a) 抗卵白ア家兔血清による受動感作				(b) 受動感作 3 時間後抗原注射				(c) 受動感作 24 時間後抗原注射										
	白血球数		判定	白血球数	白血球数		判定	白血球数	白血球数		判定	白血球数							
	注射前	後 30'			後 60'	後 120'			後 180'	注射前			後 30'	後 60'	後 120'	後 180'			
30	10550 (100)	11000 (104)	9300 (88)	9550 (91)	9950 (94)	-	4450 (100)	1950 (44)	4200 (94)	4450 (100)	6500 (147)	#	5800 (100)	3200 (55)	3650 (63)	4700 (81)	5850 (101)	#	
31	4600 (100)	5550 (121)	5550 (80)	3700 (80)	4450 (97)	-	6900 (100)	3900 (57)	3700 (54)	4500 (65)	7300 (106)	#	6800 (100)	5150 (76)	5300 (78)	7600 (112)	8300 (122)	#	
32	5550 (100)	4500 (81)	4100 (74)	7400 (133)	10150 (183)	#	8500 (100)	4200 (49)	5000 (59)	6500 (76)	7000 (82)	#	8500 (100)	5500 (65)	8200 (96)	8700 (102)	9000 (106)	+	
33	6000 (100)	5000 (83)	6500 (108)	6100 (102)	6900 (115)	-	10000 (100)	6400 (64)	16000 (160)	15000 (150)	18000 (180)	+	6300 (100)	5400 (86)	9100 (144)	15000 (238)	14000 (222)	-	
34	7300 (100)	8000 (110)	7500 (103)	8100 (111)	8500 (116)	-	抗血清の抗血清の抗体価 64 倍、 抗原価 5.120 倍 (1% 結晶卵白アアルブミン液を原液とする)	以下これを 64×5.120 で示す											
35	9600 (100)	7150 (74)	9950 (104)	9100 (95)	10000 (104)	#													

について 0.1% 卵白ア液を家兔体重 kg 当り 0.2cc 静注し LC の変動を検した。その結果は 32 号家兔に於て静注後 30 分目 45% の LC の減少を招来した外、33 号家兔に於ては 24%、34 号家兔 35%、35 号家兔 14% の LC 減少を招来したに過ぎず、非感作家兔に卵白ア液静注を行つた対照実験と大差をみない。殊に同一家兔に於て抗卵白ア家兔血清を以て受動感作 3 時間後抗原注射時と 24 時間後の抗原注射時の LC 減少率を比較する時は、前者に於て明らかに顕著である。

要之、受動感作によつて流血中に抗体が尚多量に存する感作 3 時間後に同種抗原の微量を注射する時は、第 2 報に於て実験的に立証した人血清或はチフスワクチン感作家兔に同種抗原の微量を注射して誘発されたと全く同様な一過性 LC 減少が招来された。然も受動感作 3 時間後及び 24 時間後と 2 回対応抗原を注射した場合には 24 時間後に於ては本現象は著しく減弱を示した。只受動感作 3 時間後抗原注射を行わず、24 時間後に始めて抗原を注射した 32 号家兔に於ては一過性 LC 減は強く現われた。即ち受動感作後連続 2 回抗原注射の際、第 2 回注射後 LC 減が微弱化したのは時間の経過と共に流血中に移入された抗体が流血中より排除された為か或は第 1 回の抗原注射により脱感作が行われた為か或は両者が共に関与するかは俄かに推断し難いが、ともあれ流血中の抗体の多寡が、LC 減少の発現に重要な役割を演ずることを思推させる。

2) 受動感作用抗卵白ア家兔血清の沈降素価の相違による影響 沈降素価 64 × 5.120 (A) 及び 4 × 2.560 (B) と相異なる 2 種の抗卵白ア家兔血清を作成、両血清を健康家兔 3 頭及び 2 頭に夫々家兔体重 kg 当り 0.2cc 宛静注、受動感作後 5 分を経て 0.1% 卵白ア液家兔体重 kg 当り 0.2cc 宛静注、これが LC に及ぼす影響を追求した。その結果は表 3 に示す如く、A 抗血清感作家兔群では抗原注射 60 分乃至 120 分後に LC は最大減少に達し、36 号家兔 46%、37 号家兔 64%、38 号家兔 71% の減少を示し、然も 180 分後尚全例が 15% 乃至 29% の減少に止まる。然るに沈降素価の低い B 抗血清感作家兔では 39 号家兔は抗原注射後 30 分目 12% の、40 号家兔では抗原注射 60 分後 24% の減少を示した後急激に増加し、抗原注射前値を遥かに上廻る増加を示した。

要之、受動感作を行つた抗血清の沈降素価が高い場合は抗原注射後の LC 減少は顕著で、然も永続的で

では 30 分後 23% の LC 減少を来した。即ち対照 2 の実験結果に比して 41 号家兎では抗ヒ剤使用の本実験の方が LC の減少は顕著であるが、42 号及び 43 号家兎では抗ヒ剤使用時の方が対照実験の結果に比し、明らかに LC の減少は軽微となっている。

要之、卵白ア感作家兎に同種抗原卵白ア液の微量を注射し惹起される一過性 LC 減少は LC に影響を及ぼさない抗ヒ剤の同時投与によつて抑制される場合が多い様である。

2) 受動感作家兎に於ける場合 健康家兎 3 頭を選び、抗ヒ剤ソラミン家兎体重 kg 当り 10mg を皮下に注射、30 分後抗卵白ア家兎血清 (64×5,120) 家兎体重 kg 当り 0.2cc 静注し家兎を受動的に感作、更に 5 分を経て同種抗原 0.1% 卵白ア液家兎体重 kg 当り 0.2cc 宛静注、微量抗原再注射後惹起される LC 減に対する抗ヒ剤の抑制効果を検した。結果は 44 号家兎では抗原注射 120 分後 54% 減、45 号家兎では 60 分後 49% 減、46 号家兎では 30 分後 31% 減を示し、然も 44 号及び 45 号家兎では抗原注射 180 分後抗原注射前値に比し尚 50 乃

至 9% の減少を示し、只 46 号家兎のみが抗原注射 60 分後より既に注射前値を上廻つて増加を示した。

要之、本実験は同一家兎について抗ヒ剤の前処置を行うことなく受動感作後抗原再注射による LC の減少を追求した対照実験を欠いているが、敍上の実験結果からすれば仮に抗ヒ剤に抑制作用があるとしてもその効果は顕著であるとは云い得ない様である。

3) ヒスタミン注射の白血球数に及ぼす影響並びにこれに対する抗ヒ剤の抑制作用 (対照実験)

ヒスタミン (以後ヒと略) の健康家兎白血球数に及ぼす影響を知るために健康家兎 3 頭を選び、1% ヒ液を家兎体重 kg 当り 0.5mg 宛静注、LC の動播を検した。表 6 にみる如く結果は 47 号家兎に於てヒ注射直後より不安状態を呈し、約 30 秒後より約 3 分間に亘り跳躍、輾転反則、痙攣等のショック症状を呈し、15 乃至 20 分にして殆んど恢復した。LC はヒ注射後 30 分目に 18% の、60 分目に 31% の減を来した後次第に恢復、180 分で注射前値に恢復した。48 及び 49 号家兎では呼吸促進、不安状態が窺われたに過ぎず、LC の減少は 48 号家兎でヒ注射 120 分後に 15% 減、49 号家兎ではヒ注射 60 分後に 31% 減を来したに過ぎなかつた。即ち抗ヒ剤注射は健康家兎 LC に対し軽微ではあるが一過性減少を招来するものの様である。

敍上のヒ注射による LC の一過性減少症に対する抗ヒ剤の効果を検するために健康家兎 3 頭を選び、抗ヒ剤ソラミンを家兎体重 kg 当り 10mg 宛皮下に注射 30 分後に、予め実験的に決定したショック致死量 2.5mg を静注した。その結果はヒ単独注射家兎と異なり、ヒは 5 倍の大量なるに拘わらず 3 頭の家兎何れも殆んどショック症状を呈せず、LC も 52 号家兎に於ては寧ろ増多を示し、50 号家兎ではヒ注射 60 分後 13% 減、51 号家兎ではヒ注射 30 分

表 5 受動感作家兎に於ける抗原注射による白血球数減少に及ぼす抗ヒスタミン剤の影響

家兎 番号	白血球数					判 定
	注射前	後30'	60'	120'	180'	
44	5200 (100)	2950 (57)	2800 (54)	2400 (46)	2600 (50)	+
45	8500 (100)	6000 (71)	4300 (51)	6150 (72)	7700 (91)	+
46	8300 (100)	5700 (69)	12000 (145)	18500 (223)	24000 (289)	+

表 6 ヒスタミン注射の白血球数に及ぼす影響並びに抗ヒスタミン剤 (ソラミン) の抑制効果

ヒスタミン kg 当り 0.5mg 静注						ソラミン kg 当り 10mg 皮下注 30 分後ヒスタミン kg 当り 2.5mg 静注							
家兎番号	白血球数					判 定	家兎番号	白血球数					判 定
	注射前	後30'	60'	120'	180'			注射前	後30'	60'	120'	180'	
47	6550 (100)	5350 (82)	4550 (69)	5650 (86)	6800 (104)	+	50	6950 (100)	6250 (90)	6050 (87)	8400 (121)	12000 (173)	-
48	9350 (100)	8500 (91)	9300 (99)	7950 (85)	14000 (150)	-	51	5200 (100)	4400 (84)	5000 (96)	5850 (113)	7700 (148)	-
49	8950 (100)	9200 (103)	6150 (69)	12000 (134)	16000 (179)	+	52	7050 (100)	7750 (110)	7950 (113)	9100 (129)	10100 (143)	-

後 16% 減を示したのみで注射 120 分後は両者共に注射前値へ復した。即ち抗ヒ剤は注射によって誘発される LC 減少を完全に阻止することが出来た。

III 受動感作家兎に於ける同種抗原注射による一過性白血球数減少に対する抗プラスミン剤の影響

既述の如く抗ヒ剤としてはイブシロン (第一製薬会社) を選び、先ず対照実験としてイブシロン家兎体重 kg 当り 100mg 皮下注射が健康家兎に及ぼす影響を 2 頭の家兎について検した (表 7 参照)。56 号家兎に於ては LC に 12% の一過性減少がみられたが 57 号家兎では 37% の増加が現われた。即ち抗ヒ剤は家兎 LC に対して影響を及ぼさない。

次に健康家兎 3 頭を選び、抗ヒ剤イブシロン家兎体重 kg 当り 100mg 皮下注射 30 分後に抗卵白ア家兎血清 (64×5,120) を家兎体重 kg 当り 0.2cc 宛静注し受動感作を行った後 5 分を経て同種抗原 0.1

% 卵白ア液家兎体重 kg 当り 0.2cc 宛静注、LC の動搖を検した (表 7 参照)。その結果は 3 頭共に抗原注射 120 分後に最減値を示し 53 号家兎 83% 減 54 号家兎 75% 減、55 号家兎 74% 減を呈し、抗原注射 180 分を経るも 3 頭共に注射前値より 35% 乃至 58% 減の低い値に止まった、即ち本群に於ても抗ヒ剤を用いることなく、同一抗卵白血清受動感作家兎に於て抗原注射後の LC 減少を検した対照実験を欠いてはいるが、以上の結果から仮令抗ヒ剤に抑制作用があるとしても微弱なものであり、恐らくは殆んどないものと推断して差支えない様である。

IV 試験管内抗原抗体反応によって産生された沈降物注射の白血球数に及ぼす影響並びにこれに対する抗ヒスタミン剤の作用

既述の方法で作成した試験管内抗原抗体反応沈降物の健康家兎 LC に及ぼす影響を 3 頭の家兎について検した (表 8 参照)。沈降物静注後 58 号家兎では LC は次第に減少して注射 180 分後最も減少

表 7 受動感作家兎に於ける抗原注射による白血球数減少に及ぼす抗プラスミン剤 (イブシロン) の影響

対照：健康家兎に於ける抗ヒ剤注射の影響						受動感作家兎に於ける抗原注射に対する抗ヒ剤の影響							
家兎番号	白血球注					判定	家兎番号	白血球数					判定
	注射前	後30'	60'	120'	180'			注射前	後30'	60'	120'	180'	
56	5200 (100)	4600 (88)	4550 (88)	4900 (94)	5850 (113)	—	53	6500 (100)	4150 (64)	1650 (25)	1100 (17)	4200 (65)	++
57	4650 (100)	5550 (119)	6350 (137)	5000 (108)	6000 (129)	—	54	3550 (100)	2100 (59)	1400 (39)	900 (25)	1700 (48)	++
							55	4550 (100)	2650 (58)	1500 (33)	1200 (26)	1900 (42)	++

表 8 抗原抗体反応による沈降物注射の白血球数に及ぼす影響及びそれに対する抗ヒスタミン剤の影響

抗原抗体反応沈降物注射の影響						抗原抗体反応沈降物注射の影響に対する抗ヒ剤の作用							
家兎番号	白血球数					判定	家兎番号	白血球数					判定
	注射前	後30'	60'	120'	180'			注射前	後30'	60'	120'	180'	
58	11550 (100)	7300 (63)	5350 (46)	6550 (57)	5000 (43)	++	61	4800 (100)	4250 (89)	2450 (51)	7900 (165)	13000 (271)	++
59	7100 (100)	4950 (70)	4200 (59)	12500 (177)	8500 (120)	++	62	8600 (100)	6300 (73)	3950 (46)	4400 (51)	5000 (58)	++
60	9800 (100)	3600 (37)	3450 (35)	7900 (81)	11100 (113)	++	63	7350 (100)	7500 (102)	2850 (39)	4000 (54)	8000 (109)	++

し、注射前に比し 57% 減を示し、59 及び 60 号家兎では沈降物静注 60 分後最も減少し、前者では注射前より 41% 減を、後者では 65% 減を呈するが、前者では沈降物静注 120 分後既に注射前値を上廻つて上昇し、後者は 180 分後に注射前値より 13% 増を示し、3 頭共に沈降物静注によつて LC 一過性減少が明白に招来された。

更に健康家兎 3 頭を選び、抗ヒソラミン家兎体重 kg 当り 10mg 宛皮下注射後 30 分を経て鉞上と同一実験を行い、沈降物注射によつて招来される LB 減少に対する抗ヒ剤の影響を検した (表 8 参照)。沈降物静注後 3 頭共に 30 分後に最も著明な減少を来し、61 号家兎 49% 減、62 号家兎 54% 減、63 号家兎 61% 減を示し、61 号家兎は沈降物静注 120 分後、63 号家兎は 180 分後に沈降物注射前値以上に増加するが、62 号家兎は沈降物注射 180 分後尚注射前値より 42% 減に止まつた。即ち試験管内抗原抗体反応によつて産出される沈降物の微量注射により招来される LC の一過性減少は抗ヒ

剤投与によつて抑制されない。

更に既述の如く試験管内に於て抗卵白ア家兎血清 (64×5.120) を用いて最適比に稀釈した抗原及び抗体を夫々 0.5cc 宛混和、産生された沈降物を生理的食塩水 1cc に稀釈、得た浮遊液を家兎体重 kg 当り 0.2cc を静注、LC に及ぼす影響を 3 頭の健康家兎について検した (表 9 参照)。その結果は沈降物注射 60 分後に LC は最も著大な減少を示し、64 号家兎に於て 23% 減、65 号家兎 37% 減、66 号家兎 14% 減で、然も沈降物静注 120 分乃至 180 分後には注射前値より上廻る値に増加を示した。即ち最適比に抗原抗体反応を行つて産生された沈降物を注射しても軽度ではあるが LC の一過性減少が招来される様である。

V 泌尿生殖器結核患者に舊ツベルクリン液 (1 : 2000) 微量注射による一過性白血球減少症、所謂吉田氏反態に對する抗ヒ剤及び抗ア剤投與の影響

表 10 に示す如く 3 例の泌尿生殖器結核患者に旧ツ

表 9 沈降反応により生じた最適比沈降物注射の白血球数に及ぼす影響

家兎番号	沈 降 物		白 血 球 数					判 定
	抗体価	抗原価	注射前	後30'	60'	120'	180'	
64	1	80	6650 (100)	6200 (93)	4350 (67)	7000 (105)	8700 (131)	+
65	2	160	4550 (100)	3400 (75)	2850 (63)	4150 (91)	12000 (264)	+
66	4	320	6900 (100)	6550 (95)	5950 (86)	18000 (261)	15000 (217)	-

表 10 抗ヒスタミン剤、抗プラスミン剤注射の

検 査 方 法			旧ツ液 (1 : 2000) 0.1cc 皮下注射					判 定
症 例	病 名	白 血 球 数						
		前注射	後30'	60'	120'	180'		
1 嘉 ○ ♂ 43 才	腎 前立腺結核	8550 +	250 -	1900 -	1250 -	1400	+	
2 楠 ○ ♀ 27 才	膀胱結核背椎カリエス	7950 +	1500 -	1950 +	650 +	1350	+	
3 松 ○ ♂ 25 才	前立腺副睾丸結核	8400 -	900 -	1900 -	1600 -	700	+	
4 老 ○ ♀ 21 才	健 常							
5 山 ○ ♀ 20 才	健 常							

液(1:2000) 0.1cc 皮下に注射し LC の増減を吉田に従つて判定するに、症例 1 は中等度陽性(+), 症例 2 及び 3 では軽度陽性(+)を示した。敝上の対照実験後 3 日乃至 5 日後に抗ヒ剤 ソラミン 20mg 皮下注射 30 分後に旧ツ液(1:2000) 0.1cc を皮下注射 LC の増減を検した。結果は全症例共に軽度陽性(+)を呈し抗ヒ剤による抑制作用は殆んど認めることは出来なかつた。更に敝上の検査後 3 日乃至 5 日を経過して、同一患者について抗ヒ剤 イブシロン 1000mg 静注 10 分を経て旧ツ液(1:2000) 0.1cc 皮下に注射 LC の消長を検し対照実験結果と比較し抗ヒ剤の影響を窺つた。結果は症例 1 及び 3 は軽度陽性、症例 2 は中等度陽性を呈した。即ち泌尿器結核患者に於ける吉田氏反応を抑制する作用は抗ヒ剤にはみられなかつた。

要之、泌尿器結核患者に旧ツ液の微量を注射して招来される LC の一過性減少症は抗ヒ剤或は抗ヒ剤何れによるも抑制することは出来ない。

總括並びに考按

1931 年吉田義晴⁹⁾¹⁰⁾ は結核ワクチン AO 1 号の微量(体重 1 kg に対し 1 免疫単位)を皮下に注射し、注射直前及び注射後 30 分毎 2 時間に亘つて白血球数(略 LC)の動揺を検するとき結核患者の殆んど総てに減少を来すが、健康者及び非結核患者に於ては然らざるか或は寧ろ増加することを認め、結核の新特殊診断法、所謂吉田氏反応と

して報告し、本反応を以て結核性、非結核性疾患の鑑別、結核病疫の活動性の程度の識別、予後の判定をなすことが出来ると主張した。その後本反応について多くの追試が行われ¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、概ね吉田の主張を支持する結果を得ているが、本反応の発現機序について明らかにするものなく又ツベルクリン反応との乖離が屢々みられることについても解明を欠いており、吉田反応と結核症との関連に就ての報告は経験的範疇を出ていないことを知り、両者の關係殊に吉田反応発現の機序、ひいてはその本態を闡明すべく本研究を企図した。然して第 1 回報告に於て余は泌尿器結核患者に就て吉田反応を検し吉田の主張の如く、可成りの高率に白血球数の一過性減少が招来され、非結核患者に於ては本現象はみられない場合が多いことを認めた。更に吉田反応は結核ワクチンのみならず旧ツ液(1:2000)の微量の皮下注射によつて同様に、又シユワルツマン汗液であるコンムニン皮下注射によつても結核患者に於ては屢々結核ワクチンと同様現象が発来することを立証した¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。更に患腎その他の結核病巣を剔除するとき日を遂つて吉田反応は陽性度低下乃至陰転を来し、吉田反応の発現機序と結核病巣の活動状態との間に密接な関連性

所謂吉田氏反応はす影響

ソラミン 20mg 皮下注射後旧ツ液 0.1cc 皮下注					イブシロン 1000mg 静注 10 分後 旧ツ液 0.1cc 皮下注														
白血球数					判定	白血球数					判定								
注射前	後30'	60'	120'	180'		注射前	後30'	60'	120'	180'									
7250	+	150	-	1450	-	400	-	150	+	7350	-	850	+	550	-	900	-	1050	+
6500	-	150	-	1800	-	1350	-	200	+	7800	-	1700	-	1850	-	450	-	1700	+
7250	-	1100	-	1550	+	65	-	150	+	8150	-	1150	-	1300	-	850	+	750	+
910	-	250	-	950	+	500	+	1400	-	7800	-	700	-	950	-	150	+	200	-
7500	-	900	-	400	-	400	-	200	-	6650	+	450	+	500	+	50	+	2600	-

の存在が推察された。然して吉田反応とツ反応とは屢々一致を欠き、患腎剔除数週にして吉田反応は陰転するにツ反応は依然として強陽性を持続することが屢々であり、或は吉田反応陽性患者にツ反応は陰性を示すことがあるなど両者はその発現機序を異にするものがあり、結核症の活動性判定の指標としては明らかにツ反応に比し吉田反応に信憑性の高いことを示唆する結果を得た。

更に安達²⁰⁾ 或は首藤²¹⁾ 等によつて吉田反応発現機序と関連性を考慮された肝機能障害は本反応と密接性を認め難いことを立証し、寧ろ感作動物抗原再注射により惹起される過敏症或は過敏症ショック当初にみられる白血球数減少 (Biedl, A. & Kraus, R.,²²⁾ Hugo Weiss & J. Tsuru,²³⁾ Schlecht, H.²⁴⁾ Wittkower, E.,²⁵⁾ Mas Y Magro, F.,²⁶⁾ Webb, R.A.,²⁷⁾ Ahell & Schenk,²⁸⁾ Dragstedt, Ramirez & Iawton.,²⁹⁾ Bradt, N. G., Sandage, C.N. & Birkeland, J. M.³⁰⁾ 31)32)33)34)35)36) 等) 或はショック乃至全身的過敏症を呈しない程度に營為される抗原抗体反応時に於ける白血球増多症に前駆する僅微な白血球減少症の出現 (北村銀二³⁷⁾) 等の事実にもとづき、吉田反応は結核病巣に職由することは間違いないとするも、結核病巣それ自体に於て營為される現象ではなく、結核病巣に或は結核病巣産生物に由来し惹起された生体変調を基調として結核菌毒乃至結核菌産生物の挑発によつて展開される生体の一反応であらうとの想像をなした。

叙上の想定のもとに第 2 報に於ては吉田反応と抗原抗体反応との関係を追究するため、主として体液性抗体を産生すると思考されるチフスワクチン及び人血清、主として組織鉤着性抗体を産生すると思考される BCG 及び精製痘苗を抗原として選び、夫々によつて感作した家兎群に同種抗原 (BCG 感作家兎では旧ツ液を使用) の微量を再注射し白血球数の動揺を検した所、チフスワクチン或は

人血清感作家兎群では抗原の微量再注射によつて一過性白血球減少症が殆んど総ての家兎に、然も前者では凝集価の、後者では沈降価の高い程顕著に現われたが、BCG 或は精製感作家兎群では感作早期、流血中に尚抗体が含まれておると思考される時期に於てのみ同種抗原再注射によつて一過性白血球数減少が少数の家兎に於て招来されるが、日時が経過し流血中の抗体が組織に鉤着されたと思像される時期、即ち BCG 感作家兎では Rörner 反応が陽転後に至ると、叙上の一過性白血球減少現象は殆んど現われなくなり、臨牀例に於て認めた吉田反応とツ反応との乖離に対し実験的に釈明の資を提供することが出来た。更に BCG 感作家兎群の皮内に濃厚なツ液を注射することにより、未感作家兎群に比して高率に然も強く一過性白血球減少症の招来も認めることが出来た。即ち吉田反応は流血中に抗体が存在する時は皮下或は静脈内に、皮膚組織に抗体が鉤着する際は皮内に同種抗原の微量を注射するとき惹起されるものであり、換言すれば抗原抗体反応に職由して現われる現象であることを立証することが出来た。

斯の如き第 2 報で認めた事象から更に想像されることは受動感作動物に於ても同種抗原の微量を注射すれば当然能動感作動物の場合と同様な一過性白血球減少症が惹起されて然るべきことである。抗原として使用した 20.1% 結晶卵白ア液及び受動感作に用いた抗結晶卵白ア家兎血清の何れも家兎体重 kg 当り 0.2cc 宛静注し、注射後 3 時間に互つて検した LC の動揺は多くは 20% 以下、少数に於て 26% 減をみたに過ぎないのに反し、叙上の対照実験を行つた家兎を受動的に感作し、対照実験と同一抗原を同一量静注するに抗原注射 30 乃至 60 分後に LC の一過性減少が明らかに認められ、然も同一家兎について 24 時間後再び同一抗原の同一微量を再注射した所、一過性 LC 減少率は 14.乃

至 35% 程度に過ぎず、受動感作直後抗原を注射した場合と比較するに著しく軽度となつた。然るに感作直後抗原注射を行わず 24 時間後始めて抗原注射を行つた 1 頭では 45% の LC 減少がみられた。叙上の実験結果から能動感作家兎に於ける同一抗原の微量再注射後にみられた LC の一過性減少と全く同一現象が予想した如く受動感作家兎に同一抗原微量注射によつても招来されることを立証し得た。

然も同一家兎について受動感作 3 時間後及び 24 時間後の 2 回に亘り叙上の実験を繰り返す時は 24 時間後は 3 時間後に比して LC 減少率は遙かに軽微である。これは受動的に移入された抗体が 24 時間後既に流血中より排除されたと考えるよりも寧ろ第 1 回実験によつて脱感作されて既に抗体の殆んどが流血中より消失したにもとづくものと思われる。

このことは沈降素価を異にする抗卵白ア家兎血清を以て受動感作した 2 群の家兎に於て沈降素価高き抗血清 (64×5,120) を以て感作した家兎群の方は抗原注射によつて LC 最大減少率 46%, 64% 及び 71% を示したのに対し、沈降素価の低い抗血清 (4×2,560) を以て感作した家兎では LC 最大減少率 12% 及び 24% に過ぎなかつた事実からも首肯される。

要之、叙上のことから結核患者に微量の旧ツ液皮下注射後招来される一過性白血球減少症。即ち所謂吉田氏反応は流血中の結核性遊離抗体とツ液とによる抗原抗体反応に職由して招来されることは疑う余地はない。又血中遊離抗体価が高い程減少率が顕著であることは血中に遊離抗体を多量に放出する病態が生体に起れば LC 減少率は増強し、叙上の病態が持続すれば LC 減少率は高い価を維持するであろうし、抗体が低下する如き、即ち病巣活動状態が沈静乃至除去されると LC 減少率も低下することになる。吉田が臨牀的に

吉田反応を以て結核性、非結核性疾患の鑑別、結核病変の活動性程度の識別、予後の判定をなすことが出来るとの主張に対し余の叙上の成績は実験的根拠を与えたものと思う。更に余が泌尿性器結核患者の多くに吉田反応陽性の結果を得、患腎等の主要病巣剔除後間もなく吉田反応の陽性度の低下或は陰転化を認めた事實は、我教室池上³⁸⁾が腎結核患者に於て特異的に増加した感作赤血球凝集価が患腎剔除後次第に低下し、術後 3 週にして既に術前価に比して有意の減少を示し、又家兎を実験的に BCG を以て免疫する際に Römer 反応陽転に先だつ極めて早期に感作赤血球凝集価を立証した業績と照合するときは LC 減少率と流血中の遊離抗体価の消長とが平行関係にあることは明らかであつて、これ又吉田の臨牀経験による主張と同じく、臨牀的検索結果より支持的資料を提供するものである。

Dale H.H. & Laidlaw, P.P.r,³⁹⁾ Barger & Dale⁴⁰⁾ の業績を端緒として生れ、Best, C.H. Dale H.W. & Thorpe W.V.,⁴¹⁾ その他多数の業績⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾ によつて根拠づけられた抗原と抗体の作用によつてヒスタミン (略ヒ) が組織より遊離もしくは産生されるとの見解にもとづき、吉田反応を考察するときは感作動物に抗原を注射して誘発される LC 減少が抗原抗体反応によつて血中に現われたヒに職由するに非ずやとの考えが浮ぶ⁴³⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾。よつて余は本反応に対する抗ヒ剤の抑制作用を検した⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾ 結果は能動感作家兎群に於ては多少の抑制的効果があるかにみえたが、受動感作家兎群に於ては殆んどこれを認めることが出来なかつた。更にショックを招来する程度のを家兎に注射しても LC 減少率は 15 乃至 30% 程度であり抗原抗体反応によつて招来される如き顕著な LC 減少はみられないのみならずショック死を来す程の大量のを投与しても予め抗ヒ剤を投与することによりショックは完全に

抑制され LC 減少も又招来されない。叙上の実験結果等を綜合考察するときは能動感作家兔群に於て抗ヒ剤の抑制効果があるかにみえたが、少くとも LC 減少の主要機序にヒ乃至ヒ様物質が関与するとは考え難い。

Ungar, G.⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾ (1947) は感作された動物の血清に対応する抗原を混ずると線維素溶解酵素 (Fibrinolysin) が賦活され、又試験管内で抗原抗体反応を惹起させると血清線維素賦活酵素 (Serofibrinokinase) によつて線維素溶解酵素原 (Profibrinolysin) が賦活され、何れも活性の Fibrinolysin となると唱えた。然して Fibrinolysin は遊離するや否や血清中に常に存する Antifibrinolysin によつて破壊が開始されるが、Fibrinolysin が遊離される段階と、これが分解される段階との間には、後者の過程が比較的緩慢な為に一定の時間の間隙があり、この時間内に於て本酵素がヒその他の物質を遊離せしめると唱えた。この仮説が正しいとすれば Antifibrinolysin 即ち抗ヒ剤を投与することにより或は抗原抗体反応に職由する一過性白血球数減少即ち吉田反応を抑制し得るかもしれないとの想定のもとに第 III 項の実験を行つたが、抗ヒ剤イブシロンには何等の抑制作用もみられなかつた。要之、抗原抗体反応の結果、活性の Fibrinolysin の遊離があるとしても本酵素は叙上の一過性白血球減少機序には参与しないものと思推される。

又抗ヒ剤、抗ヒ剤が結核患者に於ける吉田反応に何等の抑制作用も及ぼさなことは泌尿性器結核患者 3 例について行つた検索に於ても全く同様に立証された (第 V 項参照)。

流血中の抗体と之に対応する微量の抗原との反応によつて招来される一過性白血球減少症が抗原抗体反応の結果遊離された活性化した Fibrinolysin の或は該酵素によつて遊離されたヒの作用に職由するものでないとするれば、更に遡り抗原抗体反応によつて生ずる沈降物⁶¹⁾⁶²⁾⁶³⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾ そのものの作用を検討する

の要が生れる。ここに於て余は抗卵白ア家兔血清と 0.1% 卵白ア液とを混和、室温に 24 時間放置し、生じた沈降物を生理的食塩水を以てよく洗滌後、その浮遊液の微量を健康家兔に静注するに一過性白血球減少症が全家兔に顯著に招来され、然も本現象は抗ヒ剤を予め投与することによつて抑制することが出来なかつた。更に抗卵白ア家兔血清と 0.1% 卵白ア液とを最適比に混和、37°C 1 時間放置し、生じた沈降物を遠沈し、生理的食塩水にて洗滌後、その浮遊液の微量を静注した所、抗体価、抗原価の比を 1 : 80 及び 2 : 160 とした沈降物静注後は軽度乍ら一過性白血球減少症が現われたが、抗体価、抗原価の比が 4 : 320 と抗体及び抗原が高度に稀釈、混和された際の沈降物では LC の減少は極く輕微に過ぎなかつた。要之、抗原抗体反応沈降物の微量を健康家兔へ静注するときは一過性白血球減少症が招来される。然して抗原と抗体とを最適比に混和するも両者の稀釈が、或る限界を越えない限り叙上の現象はみられるが或る限界を越えて稀釈された場合は特異的な LC 減少症の発現は顯著でなかつた。

最適比混和の場合は別として最大の沈降物形成を得て行つた第 IV 項の実験では沈降物が抗原過剰に偏することも考えられ、抗原⁶⁶⁾ たる卵白アの作用も考慮に入れねばならないが、既に対照実験の一つとして試みた 0.1% 卵白ア液家兔体重 kg 当り 0.2cc 宛静注によつては LC の減少は殆んど現われなかつた (12 乃至 25 % 減) ことから考えて抗原抗体反応沈降物静注後、殊に両者の最適比沈降物静注後にも現われた白血球減少症は卵白ア液の影響とはなし難く、恐らくは沈降物そのものの特異的作用に歸すべきものと思う。

又百合野⁶⁷⁾ によれば受動感作後白血球が抗体を摂取するに一定の期間(潜伏期)を要すると云う。然るに家兔を受動感作直後、対応抗原を注射するも LC の減少は明らかに招

来されるを以て、本現象発現機序として白血球自体の感作は必要としない様である。従つて本現象は Favour,⁶⁸⁾ Miller,⁶⁹⁾ Kanzler⁷⁰⁾ その他⁷¹⁾⁷²⁾⁷³⁾⁷⁴⁾⁷⁵⁾ による結核患者に於けるツベルクリン液加試験管内白血球溶解現象、或は前川、茅野⁷¹⁾ の提唱する白血球自体の特異的感作の影響を追究する実験的 "Leukon Allergy" のそれとは発現機序を自ら異にするものである。

由是觀之、吉田反応即ち体液性抗体を保有する動物に於ては対応抗原の微量を皮下或は静脈内に、又組織鉤着性抗体を保有する動物に於ては同じく対応抗原の微量を皮内に注射する時は抗原抗体反応に職由して末梢流血中に一過性白血球減少症が而も抗体の多寡に応じて高度に或は軽度に現われる。その作用機序としては抗原抗体反応時遊離すると云われると或はヒ様物質又は Fibrinolysin は関与することなく、抗原抗体複合物が LC 減少の発現に重要な役割を演ずるものの如くであり、然も白血球自体の感作は必要なく、あく迄も流血中の遊離抗体と微量の対応抗原との反応が重要な役割をなすと考えられる、要之結核患者に於ける所謂吉田氏反応は結核患者流血中の遊離抗体の増減に応じて陽性度を現わす反応である。従つて当該患者の結核病変の病態を或程度投影するものであり、本反応を以て結核性、非結核性の鑑別、結核病変の活動性程度の識別、予後の判定をなすことが出来るとの吉田の主張に対し、叙上の実験結果は支持するに足る充分の資料を提供するものである。

結 論

体液性抗体を産生すると思推される抗原を以て感作した動物に感作に用いた同種の抗原の微量を注射後招来される一過性白血球減少現象の発現機序を明らかにせんとして、抗結晶卵白アルブミン家兔血清を以て受動感作した家兔に結晶卵白アルブミンの微量注射が白

白血球数に及ぼす影響、感作動物に微量同種抗原再注射後の白血球数減少現象に対する抗ヒスタミン剤、抗プラスミン剤の影響、試験管内抗原抗体反応によつて産生された沈降物注射の家兔白血球数に及ぼす影響並びに泌尿性器結核患者に旧ツベルクリン微量注射によつて招来される一過性白血球減少症、所謂吉田氏反応に対する抗ヒスタミン剤及び抗プラスミン剤の影響を検し、次の如き結果を得た。

1) 健康家兔に 0.1% 結晶卵白アルブミン液或は抗結晶卵白アルブミン家兔血清を何れも家兔体重 kg 当り 0.2cc 宛静注するも健康家兔の末梢白血球数に認むべき増減は現われない。

2) 抗結晶卵白アルブミン家兔血清を以て受動感作した家兔に 0.1% 結晶卵白アルブミン液家兔体重 kg 当り 0.2cc 宛静注するときは著しい一過性白血球減少症が招来される。然して 21 時間の間隔を以て同様抗原を再度静注するときは第 1 回注射時に比して白血球減少症発現の程度は著しく微弱となる。

3) 受動感作家兔に同種抗原の微量静注後招来される一過性白血球減少症は感作動物流血中に移入される遊離抗体の沈降素価の高い程強く然も永続的に現われる。

4) 結晶卵白アルブミン感作家兔に抗原結晶卵白アルブミン液の微量を注射して招来される白血球減少症は抗ヒスタミン剤で多少抑制される様であるが、受動感作の場合には抗ヒスタミン剤の抑制効果は殆んどみられない。

5) ヒスタミン注射は家兔に軽微な一過性白血球減少症を招来するものの如くであるが、本現象は抗ヒスタミン剤の同時投与により完全に抑制される。

6) 受動感作家兔に於ける同種抗原再注射によつて招来される一過性白血球減少症は抗プラスミン剤の同時投与によつて抑制されない。

7) 試験管内抗原抗体反応によつて生じた沈降物の生理的食塩水浮遊液の微量を健康家兎に静注する時は一過性白血球減少症が招来され、本現象は抗ヒスタミン剤投与によつて抑制されない。抗原と抗体とを高度に稀釈して最適比に混和、反応させて得た沈降物でも又軽度ではあるが同様に特異的白血球減少症が招来される。

8) 泌尿性器結核患者に於ける旧ツベルクリン液を以て検した吉田氏反応に抗ヒスタミン剤及び抗プラスミン剤同時投与は何等の抑制作用も示さない。

叙上の結果並びに第1及び第2回報告の結果とを考察し次の結論を得た。

1) 結核患者に於て結核ワクチン或は旧ツベルクリンの微量を皮下に注射し招来される一過性白血球減少症、所謂吉田氏反応は結核患者流血中の結核性遊離抗体と抗原たる結核ワクチン或は旧ツベルクリンとの間に営為される抗原抗体反応に職由するものであり、ツベルクリン反応抗体たる組織鉤着性抗体は関与しないものの如く、従つて吉田氏反応とツベルクリン反応とは乖離する場合がある。

2) 所謂吉田氏反応の陽性度は流血中の結核抗体の多寡によつて左右される、即ち抗体価が高い時は白血球数減少は著しく且持続的であり、抗体価が低い時はその逆となる。従つて結核患者に於て流血中に抗体価が上昇する如き現象が起れば吉田氏反応陽性度は増強し、抗体価が下降すれば陽性度は低下又は陰転化する。

3) 余の実験結果は所謂吉田氏反応は結核性、非結核疾患の鑑別、結核病変の活動性程度 of 識別、予後の判定をなすことが出来るとの吉田義晴の主張に実験的基盤を与えたものと信ずる。

(本篇の要旨は第43回日本泌尿器科学会総会に於て発表した。)
(終りに本学微生物学教室六反田教授の御教示御校閲を深謝する。)

文 献

- 1) 野尻正壽：皮膚科紀要，47：86 (昭27)，49：298 (昭28)。
- 2) 野尻正壽：皮膚科紀要，50：221 (昭29)。
- 3) 石川光昭：アナフィラキシー概論，40，第2版，杏林書院，(昭18)。
- 4) 比企能達，羽生順一：結核とアレルギー，13，第1版，南山堂 (昭25)。
- 5) 高橋義夫訳：アレルギー性疾患要説，10，第1版，丸善 (昭29)。
- 6) 緒方富雄：血清学実験法，66，第1版，南山堂 (昭19)。
- 7) 根岸 清：日新医学，38：366, 416 (昭26)。
- 8) 緒方富雄：アレルギー，2：293 (昭29)。
- 9) 吉田義晴：九大医報，5：319 (昭6)。
- 10) 吉田義晴：結核，9：1531 (昭6)。
- 11) 秋間泰造：皮尿誌，32：993 (昭7)。
- 12) 神原太三郎，梶山直二：皮尿誌，40：701 (昭11)。
- 13) 谷村忠保：臨牀医学，24：488 (昭11)。
- 14) 榎原憲章，中村家政，本田孝：皮尿誌，44：186 (昭13) 皮膚と泌尿，8：35 (昭15)。
- 15) 猿渡 績：熊本医会誌，21：121 (昭22)。
- 16) 佐々木芳二：金沢大結研年報，10年上：30，10年下：1 (昭25)。
- 17) 吉田三郎：医療，6：29 (昭27)。
- 18) 鈴木 滋：綜合医学，8：610, 776 (昭26)。
- 19) Stetson, Jr. C.A.: J. Exp. Med., 93: 49, 476: 347, 493 (1951)。
- 20) 安達昌登：北海道医会誌，18：2819 (昭15) 20：1875, 2055, 2257 (昭17)。
- 21) 首藤いほほ：北海道医会誌，10：2289, (昭17)。
- 22) Biedl, A. & Kraus, R.: Wien. Klin. Woch., 22: 363 (1909)。
- 23) Hugo Weiss & J. Tsuru: Z. Immun. Forsch., 5: 516 (1910)。
- 24) Schlecht, H.: Arch. exper. Path., 67: 137 (1912)。
- 25) Wittkower, E.: Z. exper. Med., 34: 108 (1923)。
- 26) Mas y Magro, F.: Virchow's Arch., 243: 421 (1923)。
- 27) Webb, R.A.: J. Path. & Bact., 27: 65 (1924)。

- 28) **Ahell & Schenk**: J. Immunol., 34: 195 (1938).
- 29) **Dragstedt, Ramirez & Lawton**: Science., 91: 617 (1940).
- 30) **Bradt, N. G., Sandage, C.N. & Birkeland, J.M.**: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 74: 315 (1950).
- 31) **松尾 勇**: 児科雑誌, 176: 69 (大4).
- 32) **岡 元一**: 岡山医会誌, 41: 2319 (昭4).
- 33) **佐藤雲雲**: 社会医学雑誌, 538: 785 (昭6).
- 34) **広瀬 茂**: 児科雑誌, 400 1634 (昭8).
- 35) **濱本芳雄, 岡本時金, 山本又一**: 乳児学雑誌, 22: 363 (昭12).
- 36) **渡邊善朝**: 岡山医会誌, 49: 451 (昭12) 52: 851 (昭15).
- 37) **北村鐵二**: Kumamoto Medical J. 掲載予定.
- 38) **池上壺一**: Kumamoto Medical J., 6: 70 (1953).
- 39) **Dale H.H. & Laidlaw, P.P.**: J. Physiol., 41: 318 (1911).
- 40) **Barger & Dale**: J. Physiol., 41: 499 (1911).
- 41) **Best, C.H. Dale H.H. Dudley H.W. & Thorpe W.V.**: J. Physiol., 62 397 (1927).
- 42) **Dale, H.H.**: Lancet, 1233, 1285 (1929).
- 43) **Bartosch, R., Feldberg, W. & Nagel E.**: Pflüger's Arch., 230: 129 (1932).
- 44) **Rocha E. Silva M., Bier, O. & Arouson, M.**: Nature, 168: 465 (1951).
- 45) **Rocha E. Silva M.**: Brit. Med. J., 1: 779 (1952).
- 46) **Katz, G.**: Science, 91: 221 (1940).
- 47) **中村鐵三**: 医学のあゆみ, 15: 18 (昭28) 自然, 5: 5, 7, 9, 10, 11号 (昭25).
- 48) **石川光昭**: アレルギー, 3: 237 (昭30).
- 49) **木村龍民, 森田昌隆, 松葉幸雄, 高野守人**: アレルギー, 1: 167 (昭27).
- 50) **Bierman, H.R., Kelly, K.H., Petrakis, N. L., Cordes, F., Foster, M. & Lose, E.A.**: Blood., 6: 926 (1951).
- 51) **中村鐵三**: 抗ヒスタミン剤とアレルギー, 改訂版, 医学書院 (昭26).
- 52) **中村鐵三**: アレルギー, 1 214 (昭28).
- 53) **Last & Loew**: J. Pharmacol., 89: 81 (1947).
- 54) **Benacerrof, B & Fishel, E.E.**: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 66: 537 (1947).
- 55) **Judd, A.R. & Henderson, A.R.**: Ann. Allergy, 7: 307 (1949).
- 56) **入野昭三**: アレルギー, 3: 301 (昭30).
- 57) **Ungar, G.**: Lancet 799 (1947).
- 58) **Ungar, G. & Mist, S. H.**: J. Exp. Med., 90 39 (1949).
- 59) **Ungar, G. & Domgaard, E.**: J. Exp. Med., 93: 49 (1951).
- 60) **畔柳武雄**: 細胞化学シンポジウム, 1, 147, 丸善 (昭28).
- 61) **佐友 健治**: アレルギー, 2: 251 (昭29).
- 62) **Friedmann, U**: Ztsch. Immunit. forsch., 2: 591 (1909).
- 63) **Friedberger, E. & Nasseti**: Ibid., 2: 509 (1909).
- 64) **緒方富雄**: 理論血清学, 2, 99, 第14版, (昭26).
- 65) **江上不二夫, 八木康夫**: 免疫化学, 第1版, 河出書房 (昭24).
- 66) **木村隆義**: 日血会誌, 14: 399 (昭26).
- 67) **百合野順太郎**: 福岡医科大学雑誌, 19: 195 (大15).
- 68) **Favour, C.B., Fremont-Smith, P. & Miller, J.M.**: Am. Rev. Tbc., 60: 212 (1949).
- 69) **Miller, J.M. & Favour, C. B.**: J. Exp., Med. 93: 1 (1951).
- 70) **Kanzler, W.**: Z Uro., 45: 569 (1952) 46 576 (1953).
- 71) **Angelina M. Fabrigro**: Am. Rev. Tbc., 65: 250 (1952).
- 72) **Schmid, F. et al**: Beitr. Klin. Fbc. 108: 237 (1953).
- 73) **Waksman, B.H.**: Am. Rev. Tbc., 68: 746 (1953).
- 74) **中山進, 安部井英一**: アレルギー, 2: 94 (昭28).
- 75) **川上保雄**他: 結核の臨牀, 2: 203 (昭29).
- 76) **茅野平二**: アレルギー 2 117 (昭28).
- 77) **天野重安**: 血液学の基礎, (上), 初版, 丸善 (昭23).