

日本外科寶函 第17卷 第1號
 ARCHIV FÜR JAPANISCHE CHIRURGIE
 XVII. BAND. 1. HEFT, 1. JANUAR 1940.

原 著

Experimentelle Erforschung über die Immunisierung
 gegen Tuberkulose, insbesondere über die orale.

Von

Dr. Fumiwo Hazama

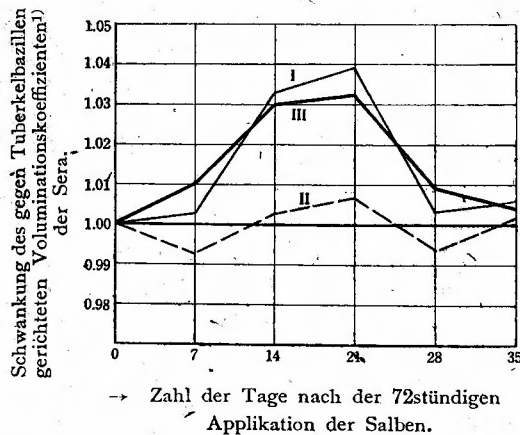
[Aus dem Laboratorium der Kais. Chir. Universitätsklinik Kyoto
 (Prof. Dr. R. Torikata)]

I. Mitteilung. Die Erzeugung des spezifisch voluminierenden
 Antikörpers im Blute durch die Tuberkelbazillenkoktigensalbe.

Unsere diesbezüglichen Versuchsergebnisse gehen aus Abbildungen I und II hervor.

Abb. I.

Die durch Tuberkelbazillenkoktigensalbe im Blute erzeugten Mengen des
 spezifisch voluminierenden Antikörpers.



I=Bei der TB-Koktigensalbe.

II=Bei der Kochsalzlösungsalbe.

III=(I)-(II)=Die reinen Erfolge mit dem Tuberkelbazillenkoktigen.

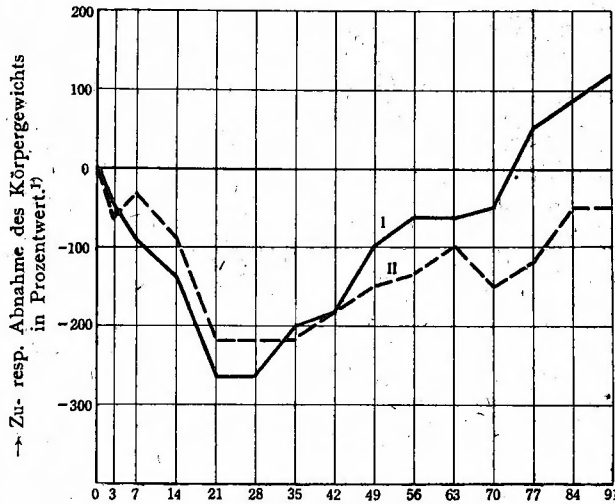
- 1) Mittelwerte von je 3 eine Gruppe bildenden Kaninchen, wobei die Volumina der Tuberkelbazillen ohne Serumzusatz als 1,0 gesetzt ist.

Ergebnisse.

1. Durch die 3tägige Applikation von 6,0g TB-Koktigensalbe, in der 3,75ccm des TB-Koktogens enthalten waren, konnte die maximale Erzeugung des spezifischen Voluminins im Blute erst nach Verlauf von 3 Wochen nach Abschluss der Salbenvorbehandlung festgestellt werden und dabei betrug der Voluminationsindex 1,032.
2. Der vorerwähnte maximale Wert Voluminins kehrte wieder nach 5 Wochen beinahe in die Norm (1,00) zurück.

Abb. II.

Schwankung des Körpergewichts der Versuchstiere (Mittelwerte von je 3 eine Gruppe bildenden Tiere), u. z. nach Abschluss der 3tägigen Salbenapplikation.



→ Zahl der nach 72stündiger Applikation der Salben abgelaufenen Tage.

I=bei der Koktigensalbe.

II=bei der Kochsalzlösungsalbe.

1) Dabei ist das Körpergewicht kurz vor dem Beginn der Salbenapplikation als 0 gesetzt.

3. Was die Schwankung des Körpergewichts der Versuchstiere anbetrifft, so war seine Abnahme bis zum 21. Tage eine immer grössere. Die grösste Abnahme am 21. Tage betrug nämlich 266 g bei der Kochsalzsalbe und 217 g bei der Koktigensalbe.

4. Vom 28. bzw. 35. Tage an nahm das Körpergewicht sämtlicher Tiere allmählich immer zu. Am 91. Tage wiesen jedoch die Kochsalztiere trotz täglicher Erholung noch eine Abnahme von 50 g auf, während die Koktigensalbertiere schon eine Zunahme von 117 g über das Körpergewicht kurz vor dem Beginn des Versuches ergaben.

5. Durch die Salbenmethode liessen sich gegen Tuberkelbazillen gerichtete Antikörper zwar 7-14 Tage später als bei der Injektionsmethode, jedoch in einer ansehnlichen Masse im Blute erzeugen.

Dabei liess sich auch die eigenartige Wirkung¹⁾ des Tuberkelbazillenkoktogens, das Körpergewicht der Tiere im allgemeinen zunehmen zu lassen, deutlich konstatieren.

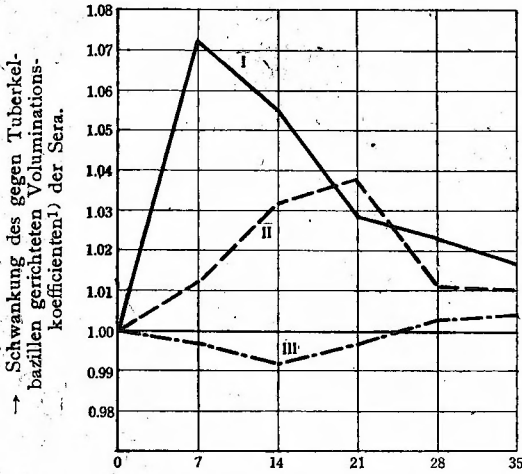
1) Vgl. die Angaben von *Imamaki, Araki, Takayasu* u. a. m.

II. Mitteilung. Die Erzeugung des spezifisch voluminierenden Antikörpers im Blute durch die iv. Einspritzung des TB-Koktogens.

Diesbezüglich gehen die Ergebnisse der Versuche aus Abbildung III und IV hervor.

Abb. III.

Die durch iv. Einspritzung variiert Dosen des Tuberkelbazillenkoktogens erzeugten Mengen des spezifisch voluminierenden Antikörpers im Blute.

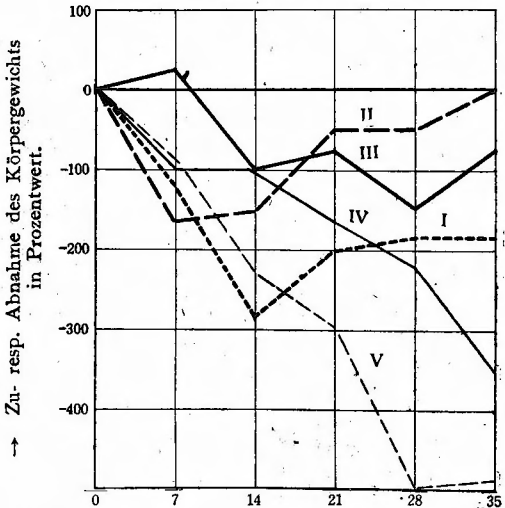


- I=Bei 5,0 ccm des TB-Koktogens.
- II=Bei 10,0 ccm des TB-Koktogens.
- III=Bei 15,0 ccm des TB-Koktogens.
- 1) Wie bei Abb. I.

→ Zahl der Tage nach der iv. Einspritzung des TB-Koktogens.

Abb. IV.

Schwankung des Körpergewichts der Versuchstiere nach Abschluss der iv. Injektion des TB-Koktogens.



- I=bei 5,0 ccm des Koktogens.
- II=bei 10,0 ccm des Koktogens.
- III=bei 15,0 ccm des Koktogens.
- IV=bei 5,0 ccm NaCl-Lösung mit Carbonsäure zu 0,5 Proz.
- V=do. bei 10,0 ccm.

→ Zahl der Tage nach der iv. Einspritzung des TB-Koktogens.

Es hat sich folgendes herausgestellt :

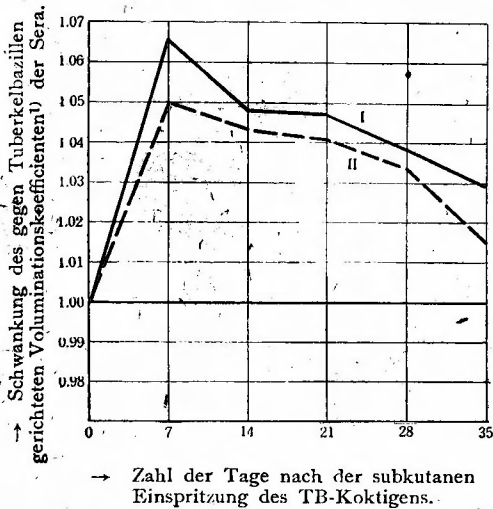
1. Die Erhöhung der Kocktigidosis über 5,0 ccm setzte die Erzeugung des Antikörpers (Voluminins) im Serum eher herab. Eine rücksichtslose Steigerung der Dosis der Immunogene ist immer zu ermahnen.
2. Der maximale Voluminationsindex der Blutsera stellte sich am 7. Tage nach der Injektion von 5,0 ccm Kocktigen ein und er betrug 1,072.
3. Die Maximalzunahme der Antikörper im Blute scheint, am 7. Tage bei der Injektionsimmunisierung und am 14. Tage bei der Salbenimmunisierung zustande zu kommen.
4. Bei einer überaus grossen Menge des TB-Kocktogens wird seine allgemeine roborierende Wirkung, die sich in der auffallenden Zunahme des Körpergewichts über die Norm dokumentiert, weniger ausgeprägt als bei einer optimalen Dosis.

III. Mitteilung. Die Erzeugung des spezifisch voluminierenden Antikörpers im Blute durch die subkutane Einspritzung von TB-Kocktogen.

Diesbezüglich gehen die Ergebnisse der Versuche aus Abbildung V und VI hervor.

Abb. V.

Die durch subkutane Einspritzung variiertes Dosen des Tuberkelbazillenkocktogens erzeugten Mengen des spezifisch voluminierenden Antikörpers im Blute.

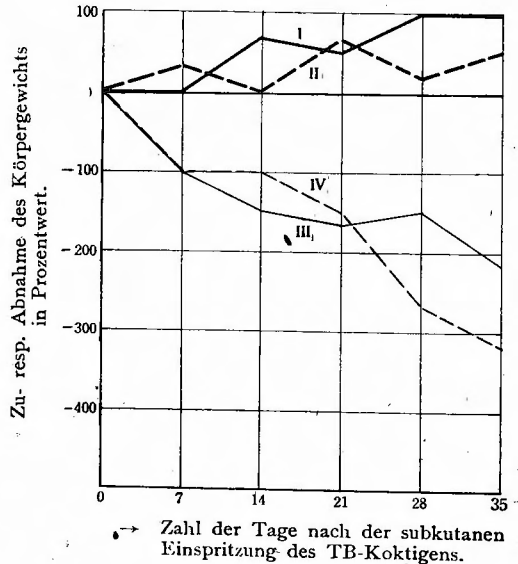


I = bei 10,0 ccm TB-Kocktogen.
II = bei 5,0 ccm TB-Kocktogen.

1) Wie bei Abb. I.

Abb. VI.

Schwankung des Körpergewichts der Versuchstiere nach Abschluss der subkutanen Injektion des TB-Kocktogens.



I = bei 10,0 ccm des TB-Kocktogens.
II = do. bei 5,0 ccm.

III = bei 10,0 ccm 0,85 proz. NaCl-Lösung mit 0,5 proz. Carbolsäure.
IV = do. bei 5,0 ccm.

Ergebnisse.

1. Die Erzeugung der maximalen Volumininmenge erfolgte, wie bei der iv. Einspritzung des TB-Koktogens, am 7. Tage nach der subkutanen Einspritzung desselben Immunogens.
2. Der maximale Voluminationsindex betrug 1,049 bei 5,0 ccm und 1,065 bei 10,0 ccm des TB-Koktogens.
3. Da sich der Voluminationsindex bei der iv. Einspritzung von 5,0 ccm TB-Koktogens als 1,072 erwies (vgl. die II. Mitteilung), so dürfen wir annehmen, dass beinahe die Hälfte der subkutan einverleibten Antigenmenge sofort in die Blutbahn befördert werden muss, indem die übrige Antigenmenge von regionären Gewebszellen (meistens Histozyten) sowie Lymphdrüsen aufgehalten wird.
4. Es stellte sich wiederum die Eigenschaft des Tuberkelbazillenkotigens heraus, die Versuchstiere so zu roborieren, dass das Körpergewicht mit der Zeit über die Norm allmählich immer vergrößert wird, während die korrespondierenden Versuchstiere, vorbehandelt mit 0,85 proz. NaCl-Lösung mit 0,5 proz. Carbolsäure ohne TB-Koktogen, allmählich an Körpergewicht abgenommen haben (vgl. Kurve I u. II der Abb. VI).

IV. Mitteilung. Ueber den Vergleich der durch verschiedene Immunisierungsverfahren erworbenen allgemeinen aktiven Immunität gegen Tuberkulose; u. z. betreffend die Erzeugung des Voluminins im Blute.

Diesbezüglich gehen die Ergebnisse der Versuche aus Tabelle I hervor.

Tabelle I.

Das Verhalten der erworbenen allgemeinen aktiven Tuberkulose-Immunität zu verschiedenen Immunisierungsverfahren und dem Grade des im Blute ausgelösten den TB-Erreger voluminierenden Antikörpers (Mittelwerte von je 3 Tieren).

Art u. Weise der Vorbehandlung durch TB-Koktigen	provisorisches Maximalvoluminin; u. z. am		7 Monate abgelaufen; einheitliche iv. Einverleibung von Tuberkelbazillen vorgenommen.	mobilisiertes Maximalvoluminin; u. z. am		Lebensdauer der Tiere nach der TB-Infektion in Tagen
	7. Tage	14. Tage		7. Tage	14. Tage	
Subkutan 10,0 ccm in 4 geteilten Dosen	1,065	1,048		1,045	1,080	38,3
Intravenös 5,0 ccm in 2 geteilten Dosen	1,072	1,055		1,044	1,065	36,0
Subkutan 5,0 ccm in 2 geteilten Dosen	1,049	1,043		1,056	1,047	26,5
Intravenös 10,0 ccm in 4 geteilten Dosen	1,012	1,032		1,029	1,045	26,0
Gar nicht vorbehandelt	1,00			1,021	1,017	25,0

Ergebnisse mit Besprechung.

1. Die iv. Vorbehandlung mit 10,0 ccm Kocktigen oder die subkutane mit 5,0 ccm Kocktigen ergaben eine sehr minimale Verlängerung der Lebensdauer als die Kontrolltiere ohne jede Vorbehandlung.

2. Demgegenüber lebten die Tiere, die durch subkutane Einspritzung von 10,0 ccm Kocktigen bzw. durch iv. Einverleibung von 5,0 ccm desselben Kocktogens vorbehandelt worden waren, blieben durchschnittlich 13,3 bzw. 10 Tage länger am Leben als die vorerwähnten Kontrolltiere.

3. Bei einer zu grossen bzw. zu kleinen Kocktigidosis kann der immunisatorische Erfolg nicht gross genug erhöht werden. Subkutane Darreichung von 10,0 ccm Kocktigen ergab die allgemeine aktive Immunität in einem fast gleichen Grade.

4. Die Werte des provisorisch ausgelösten Antikörpers, die sich je nach der verschiedenen Vorbehandlung feststellen liessen, waren für die Beurteilung des erworbenen allgemeinen Immunität gar nicht massgebend.

5. Was der Parallelismus zwischen dem Grade der erworbenen allgemeinen Immunität und dem Grade des im Blute ausgelösten Voluminins anbetrifft, so bestand er nur bei den nach 14 Tagen gemittelten Werten (Koeffizienten) des Mobilisationsvoluminins, das sich in der Tat nach 7 Monaten nach Abschluss der Vorbehandlung feststellen liessen.

V. Mitteilung. Ueber die orale Immunisierung mittels der abgekochten Tuberkelbazillenaufschwemmung gegen die experimentelle iv. tuberkulöse Infektion.

Wir haben normale erwachsene Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 300—400 g durch eine Aufschwemmung von Tuberkelbazillen (Typus humanus), die bei 100°C eine halbe Stunde lang erhitzt worden war, oral vorbehandelt, indem 5,0 ccm des Immunogens, die etwa 0,1 ccm als Erreger enthalten, pro dosi und pro die mittels eines Nelatonschen Katheters in den Magen eingeführt worden waren.

Auf diese Weise haben wir je 5 eine Gruppe bildende Meerschweinchen 3, 7, 14 bzw. 21 Tage lang vorbehandelt. Nach Abschluss der Vorbehandlung wurde der Index des spezifischen Voluminins im Blute bis zum 42. Tage verfolgt. Nach 42 Tagen wurde eine Pause von etwa 120 Tagen eingeschaltet, während welcher Zeit die Tiere unter gleichen Lebensbedingungen genährt worden waren.

Nach Verlauf von etwa 4 Monaten haben wir sämtlichen Tieren 1,0 ccm einer Standardaufschwemmung von lebendigen Tuberkelbazillen iv. eingespritzt und dann den Titer des spezifischen Voluminins bis zum 27. Tage verfolgt, um ihn mit dem des provisorischen Voluminins, gewonnen kurz nach Abschluss der Vorbehandlung, nebeneinander zu stellen.

Am 28. Tage nach der vorerwähnten einheitlichen allgemeinen tuberkulösen Infektion haben wir sämtliche Tiere abgetötet und das Körpergewicht sowie das Gewicht der Lungen, Leber und

Milz gewogen, um die Ergebnisse als Indikator für die Beurteilung der durch die orale Methode erworbenen allgemeinen aktiven Tuberkulose-Immunität zu benutzen. Die Ergebnisse gehen aus Tabellen II, III u. IV hervor.

Tabelle II.

Das Verhalten der maximalen Menge des im Blute erzeugten spezifischen Voluminins zum Grade der oralen Verabreichung der bei 100°C eine halbe Stunde lang abgekochten Aufschwemmung von Tuberkelbazillen.

Grad der oralen Immunisierung	Volumintiter im Blute; u.z. am					
	7. Tage	14. Tage	21. Tage	28. Tage	35. Tage	42. Tage
3 Tage	1,056	1,043	1,033	1,030	1,011	1,017
7 Tage	1,032	1,061	1,042	1,034	1,015	1,015
14 Tage	1,048	1,052	1,062	1,049	1,039	1,042
21 Tage	1,041	1,042	1,049	1,052	1,022	1,029

Tabelle III.

Das Verhalten des Grades der oralen Vorbehandlung gegen Tuberkulose zum immunisatorischen Erfolge.

Indikator des Immunitätsgrades	Ohne Vorbehandlung	Die Vorbehandlung erfolgte vor 120 Tagen; u.z. während			
		3 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage
Relative Zu- resp. Abnahme des Körpergewichts ¹⁾	-33 (±0)	-46 (-13,0)	-38,7 (-5,7)	±0 (+33,0)	-10 (+23)
Prozentuale Zunahme des Gewichts der Leber ¹⁾	100 (±0)	89,1 (+10,9)	90,4 (+9,6)	81,6 (+18,4)	81,6 (+18,4)
Do. der Milz ¹⁾	100 (±0)	105,9 (-5,9)	76,8 (+23,2)	68,3 (+31,7)	75,5 (+24,5)
Do. der Lungen ¹⁾	100 (±0)	78,5 (+21,5)	77,2 (+22,8)	79,1 (+20,9)	80,4 (+19,6)

Die in () angegebenen Zahlen beziehen sich auf die zahlenmässige Angabe der immunisatorischen Erfolge.

1) Die Versuchsmerschweinchen wurden am 28. Tage nach der tuberkulösen Infektion getötet, um die Indikatoren des Immunitätsgrades einheitlich und zahlenmässig anzugeben.

1. Sowohl die provisorische als auch die mobilisierte Volumininmenge war am grössten bei der 14tägigen Vorbehandlung. Dementsprechend waren auch die übrigen Indikatoren für die Beurteilung des Grades der aktiv erworbenen Immunität gegen die allgemeine Tuberkuloseinfektion am grössten bei der 14tägigen Vorbehandlung (Tabelle III).

2. Was die auf 100 g des Körpergewichts reduzierte Gewichtszunahme der Lungen, Leber und Milz anbetrifft, so ergab die der Milz als der geeignetste Indikator des Immunitätsgrades.

3. Die 14tägige Vorbehandlung ergab nämlich die kleinste Zunahme des Milzgewichts, die natürlich vom Grade der allgemeinen tuberkulösen Infektion abhängig ist.

Tabelle IV.

Das Verhalten des provisorischen sowie des mobilisierten Voluminins zu den anderen Indikatoren des immunisatorischen Erfolges.

Indikator des Immunitätsgrades	Grad der oralen Vorbehandlung:				
	3 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	
Die maximalen provisorischen Voluminwerte	1,056	1,061	1,062	1,052	
Die maximalen mobilisierten Voluminwerte (u. z. bei der Infektion nach ca. 4 Monaten)	1,034	1,047	1,077	1,057	1,020
Erfolg betreffend Abnahme des K.G.	-13,0	-5,7	+33,0	+23	±0
Erfolg betreffend Zunahme des Lungengewichts	+21,5	+22,8	+20,9	+19,6	±0
Do. des Milzgewichts	-5,9	+23,2	+31,7	24,5	±0
Do. des Lebergewichts	+10,9	+9,6	+18,4	+18,4	±0

4. Alles in allem wurde die maximale Immunität gegen Tuberkulose-Infektion durch die 14tägige orale Vorbehandlung erzielt worden. Eine übermäßige (z.B. 21tägige) Einverleibung des Immunogens setzte, wie immer, die Erwerbung der aktiven Immunität eher herab. Auch ging die Menge des Voluminins im Blute mit dem Grade der Immunität ungefähr parallel.

VI. Mitteilung. Ueber die Wirkung des Traubenzucker-Koktogens bei der oralen Immunisierung gegen die experimentelle haematogene tuberkulöse Infektion.

Wir haben an normalen erwachsenen Meerschweinchen genau die gleiche Versuche, wie in der V. Mitteilung, angestellt, u. z. nur mit dem Unterschiede, dass das Immunogen in 5 proz. Traubenzuckerlösung versetzt worden ist.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle V.

Indikator des Immunitätsgrades	Grad der oralen Vorbehandlung:			
	3 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage
Die maximalen provisorischen Voluminwerte	1,063	1,071	1,057	1,034
Die maximalen mobilisierten Voluminwerte; u. z. bei der Infektion nach ca. 2 Monaten	1,067	1,094	1,088	1,064
Relative Zunahme des Körpergewichts ¹⁾	+4	+30	+37	+18

Relative Abnahme des Lebergewichts ¹⁾	-0,4	-10,4	-4,9	-2,9
Do. des Milzgewichts ¹⁾	-7,1	-32,3	-30,7	-23,4
Do. des Lungengewichts ¹⁾	-8,1	-11,6	-10,5	-9,0

1) Befund am 28. Tage nach der haematogenen tuberkulösen Infektion.

Es hat sich also folgendes herausgestellt :

1. Alle Indikatoren der erworbenen Immunität bis auf das Verhalten der Körpergewichtsabnahme stimmten darin überein, dass der maximale Immunitätsgrad durch 7tägige orale Vorbehandlung herbeigeführt worden ist. Eine kleinere (oder grössere) Vorbehandlung war nicht imstande, den Immunitätsgrad in einem grösseren Masse zu erhöhen, wie oben erwähnt.

2. Stellen wir jetzt die maximalen immunisatorischen Erfolge mittels der beiden Immunogenarten (also der bei 100°C eine halbe Stunde lang abgekochten Aufschwemmung von Tuberkelbazillen mit und ohne Traubenzuckerzusatz) nebeneinander, so ergibt sich Tabelle VI.

Tabelle VI.

Indikatoren der allgemeinen aktiv erworbenen Immunität	Die bei 100°C eine halbe Stunde lang abgekochte Aufschwemmung von Tuberkelbazillen als Immunogen; u. z.	
	ohne Traubenzuckerzusatz (I)	mit Traubenzuckerzusatz (II)
Provisorisches Voluminin	1,062	1,071
Mobilisiertes Voluminin	1,077	1,094
Relative Zunahme des Körpergewichts nach der Infektion ¹⁾	+33,0	+30,0
Relative Abnahme der Lebergewichts ²⁾	-18,4	-10,4
Do. des Milzgewichts ²⁾	-31,7	-32,3
Do. des Lungengewichts ²⁾	-20,9	-11,6

1) Die tuberkulöse Infektion geschah haematogen nach ca. 4 Monaten bei (I) und nach ca. 2 Monaten bei (II); u. z. nach Abschluss der Vorbehandlung, die bei (I) 14 Tage, bei (II) 7 Tage dauerte.

2) Der immunisatorische Erfolg geht mit der Grösse der relativen Abnahme des Organgewichts, insbesondere mit der der Milz Hand in Hand.

3. Aus der obigen Nebeneinanderstellung der Tatbestände geht eindeutig hervor, dass der immunisatorische Erfolg bei der oralen Verabreichung des Immunogens durch Zusatz des Traubenzuckers (zu 5%) in einem ansehnlichen Masse erhöht wird. Bei unseren Versuchsbedingungen kam der immunisatorische Erfolg bei der 14tägigen Vorbehandlung ohne Traubenzuckerzusatz dem bei der 7tägigen mit dem Traubenzuckerzusatz fast gleich.

VII. Mitteilung. Ueber die Widerstände der durch das TB-Koktigen oral vorbehandelten Meerschweinchen gegen die experimentelle Einspritzung lebender Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle.

Wir haben je 5 eine Versuchsgruppe bildenden normalen erwachsenen Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 300—400 g durch eine bei 100°C 30 Minutenlang abgekochte Aufschwemmung von Tuberkelbazillen genau so vorbehandelt, wie in der V. Mitteilung angegeben. Nach einer Pause von 30 Tagen haben wir sämtlichen Tieren ca. 0,00001 ccm lebender Tuberkelbazillen intraperitoneal eingespritzt, um den Grad der erworbenen Immunität an den verschiedenen Indikatoren zu studieren. Die Ergebnisse der Versuche gehen aus Tabelle VII, Tabelle VIII, Abbildung VII und VIII hervor.

Tabelle VII.

Nebeneinanderstellung der Indikatoren der allgemeinen erworbenen Immunität bei den iv. bzw. ip. infizierten Meerschweinchen, von denen die ersteren vor ca. 4 Monaten und die letzteren vor ca. 1 Monate einheitlich vorbehandelt worden waren.

Indikatoren ³⁾ der Immunität		Grad der oralen Vorbehandlung und nachträgliche tuberkulöse Infektion:							
		3 Tage		7 Tage		14 Tage		21 Tage	
		iv.	ip.	iv.	ip.	iv.	ip.	iv.	ip.
Relative Zunahme des Körpergewichts (g) ¹⁾		-13,0	+9	-5,7	+10	+33	+43	+23	+34
Grad der Immunität betreffend die relative Abnahme des auf 100 g des Körpergewichts reduzierten Organ- gewichts; u.z. bei	Leber ²⁾	+10,9	+12,2	+9,6	+3,9	+18,4	+17,8	+18,4	+22,5
	Milz ²⁾	-5,9	+15,0	+23,2	+27,9	+31,7	+68,3	+24,5	+50,0
	Lungen ²⁾	+21,5	+11,9	+22,8	+10,7	+20,9	+22,4	+19,6	+16,1

1) Dabei lag das durchschnittliche Körpergewicht von 5 Meerschweinchen, die anstatt des Immunogens ceteris paribus mit 0,85 proz. NaCl-Lösung vorbehandelt worden waren, zu Grunde.

2) Die Zahlen stellen die Differenzen zwischen den relativen Gewichten bei den mit dem Immunogen bzw. der 0,85 proz. Kochsalzlösung vorbehandelten Tieren dar.

3) Sämtliche Tiere wurden am 45. Tage nach der Infektion getötet und sezirt.

Tabelle VIII.

Der Erfolg der oralen Vorbehandlung von Meerschweinchen gegen Tuberkulose (Mittelwerte von je 5 Tieren).

Indikatoren des Erfolges	Gar nicht Immunisiert	Dauer der Vorbehandlung:			
		3 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage
Abnahme des K. G. von der Infektion bis zum Tode.	-98	-118	-108	-36 ¹⁾	-81
Erfolg	±0	-20	-10	+62	+17

Lebensdauer nach der Infektion		92,8	114,2	122,6	151,7 ¹⁾	128,8
Erfolg		±0	+21,4	+29,8	+58,9	+36,0
Das auf 100 g des K.G. reduzierte Gewicht der Organe	Leber	6,61	7,55	7,28	5,28 ²⁾	5,10
	Erfolg	±0	-0,94	-0,67	+1,33	+1,51
	Milz	1,15	1,39	0,96	0,25 ²⁾	0,23
	Erfolg	±0	-0,24	+0,19	+0,90	+0,92
	Lunge	2,05	1,87	1,90	1,93 ²⁾	1,54
	Erfolg	±0	+0,18	+0,15	+0,12	+0,51

1) Mittelwerte von 3 Tieren; denn die anderen 2 wiesen weit längere Lebensdauer als die anderen auf und wurden am 166. Tage getötet.

2) Dabei wurden die Organe der am 166. Tage getöteten 2 Tiere auch mitgenommen.

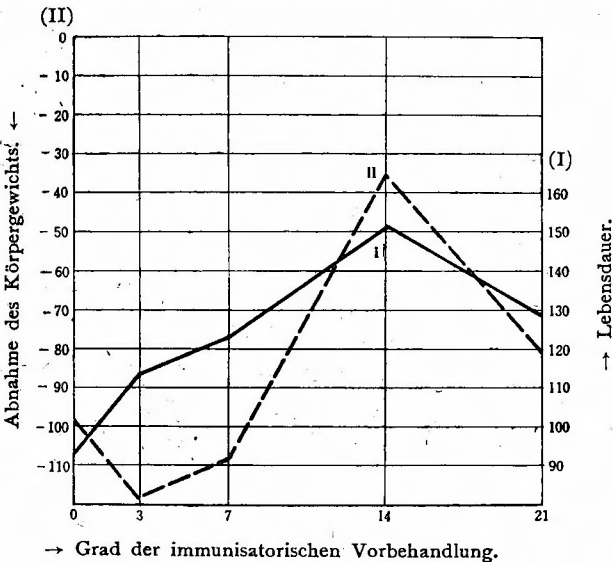


Abb. VII.

Das Verhalten der Lebensdauern sowie des Grades der Körpergewichtsabnahme der Tiere zu dem Grade der oralen Immunisierung.

I=Lebensdauer nach der Infektion.

II=Der Grad der Körpergewichtsabnahme von der Infektion bis zum Tode.

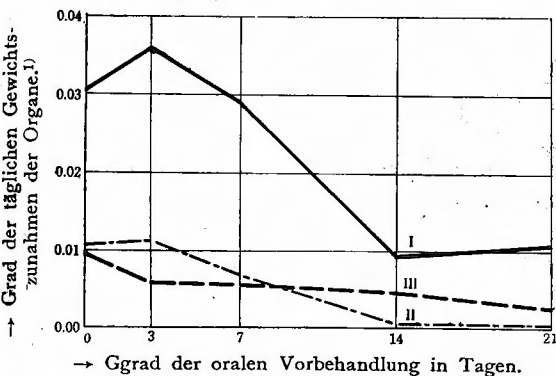


Abb. VIII.

Das Verhalten der auf 1,0g der Organe reduzierten Mengen der nach der tuberkulösen Infektion bis zum Tode täglich zugenommenen Gewichts der Leber (I), Milz (II) und Lungen (III) zum Grade der oralen Vorbehandlung, die vor 1 Monate vor der ip. tuberkulösen Infektion abgeschlossen worden war.

1) Berechnet nach Prof. Dr. Koichiro Kawada, Kekkaku, Bd. 14, 1936, Nr. 10, S. 1071.

Ergebnisse mit Besprechung.

1. Sowohl bei der iv. als auch bei der ip. Einspritzung lebender Tuberkelbazillen stellte es sich heraus, dass die 14tägige Vorbehandlung übereinstimmend die maximalen Widerstände herbeiführte, während sie bei der 21tägigen beträchtlich verkleinert worden waren.

2. Vergleichen wir jetzt die maximalen Widerstände bei den zahlenmässigen Indikatoren, so waren sie deutlich grössere bei den ip. infizierten Tiergruppen als bei den iv. infizierten. Diese Feststellung lässt sich verschiedentlich deuten; einerseits so, dass die orale Vorbehandlung nebenbei auch stärkere lokale Immunität der Peritonealhöhle zur Folge hätte, andererseits so, dass die allgemeine erworbene Immunität mit der Zeit allmählich spontan abgeschwächt wird und daher die Immunität bei der iv. infizierten Tiergruppen infolge des Verlaufes von 4 Monaten nach Abschluss der Vorbehandlung deutlich abgeschwächt worden wäre als die ip. infizierten, die erst vor einem Monate fertig vorbehandelt worden waren. Die dritte Möglichkeit für die Erklärung der vorerwähnten Feststellung ist die, dass die Bauchhöhle a priori mit verschiedenen antiinfektiösen Vorrichtungen versehen ist, als die Blutbahn selbst. Die Entscheidung zwischen den vorerwähnten Möglichkeiten bedarf weiterer Versuche.

3. Zur Feststellung des Immunitätsgrades bedienten wir uns der zweierlei Methoden. Einerseits haben wir sämtliche Versuchstiere am 45. Tage nach der tuberkulösen Infektion abgetötet und den Grad der Abnahme des Körpergewichts sowie den der Zunahme des Organ- gewichts, wovon die letztere mit den entzündlichen Prozessen in den Organen Hand in Hand geht, als Indikatoren des Immunitätsgrades zahlenmässig angegeben (Tab. VII).

Andererseits haben wir die unter sonst ganz gleichen Bedingungen tuberkulös infizierten Tiere solange gefüttert, bis sie spontan an Tuberkulose sterben, wie dies bei jedem Infektions- versuche bisher üblich war (Tab. VIII).

Die beiden Untersuchungsmethoden ergaben denselben Schluss, dass die maximale Immunität durch die 14tägige Vorbehandlung zu erzielen ist (Abb. VII).

4. Es ist noch darauf hinzuweisen, dass trotz der maximalen Erwerbung der Immunität die Versuchstiere vor der Infektion mittels der iv. bzw. ip. Einverleibung der minimalsten Dosis von Tuberkelbazillen (ca. 0,000001 bzw ca. 0,00001 ccm) nicht geschützt werden konnten, nur dass die Tiere mit der kleinsten Abnahme des Körpergewichts und den kleinsten tuberkulös entzündlichen Prozessen am längsten am Leben blieben.

5) Trotz alledem scheint uns die Immunisierung der Menschen gegen Tuberkulose, insbesondere die orale von Nutzen zu sein.

VIII. Mitteilung. Ueber die maximale sowie übertriebene orale Vorbehandlung der Meerschweinchen gegen die experimentelle ip. Einspritzung lebender Tuberkelbazillen.

Versuch I.

Ueber die Widerstände der durch das Traubenzucker-Koktigen oral vorbehandelten Meerschweinchen gegen die experimentelle Einspritzung lebender Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle.

Wir haben je 10 eine Versuchsgruppe bildende normale Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 300—400 g genau so vorbehandelt, wie in der VII. Mitteilung beschrieben, nur dass das Immunogen in 5 proz. Traubenzuckerlösung versetzt war. Zur Kontrolle wurden noch je 5 eine Versuchsgruppe bildende Meerschweinchen ganz genau wie in der VII. Mitteilung oral vorbehandelt.

Tabelle IX.

Feststellung der maximal erworbenen allgemeinen Immunität; u. z. durch das Immunogen mit und ohne Traubenzucker.

Indikator des immunisatorischen Erfolges	Grad der oralen Vorbehandlung in Tagen und das Verhalten (mit resp. ohne) des Traubenzuckers im Immunogen:									
	gar nicht vorbehandelt	3 Tage		7 Tage		14 Tage		21 Tage		
		mit	ohne	mit ¹⁾	ohne	mit ²⁾	ohne	mit	ohne	
Abnahme des K.G. vom Tage der Infektion bis zum Tode.	-124,5	-68	-101	-48	-88	-85,5	-49	-96,5	-66	
Immunisatorischer Erfolg	±0	+56,5	+23,5	+76,5	+36,5	+39,0	+75,5	+28,0	+58,5	
Lebensdauer	64,8	109,2	98,6	121,5	97,2	157,9	162,0	109,1	97,8	
Immunisatorischer Erfolg	±0	+44,4	+33,8	+56,7	+32,4	+93,1	+97,2	+44,3	+33	
Das auf 100 g des K.G. eingestelltes Gewicht der Organe	Leber	$\frac{6,46}{(3,72)}$	7,76	8,25	7,54	7,82	8,43	8,09	8,58	7,01
	Erfolg	±0	-1,30	-1,79	-1,08	-1,36	-1,97	-1,63	-2,12	-0,55
	Milz	$\frac{1,00}{(0,17)}$	2,27	1,85	1,51	1,35	1,78	1,52	2,31	1,58
	Erfolg	±0	-1,27	-0,85	-0,51	-0,35	-0,78	-0,52	-1,31	-0,58
	Lungen	$\frac{2,15}{(1,18)}$	2,11	2,15	2,12	1,99	2,59	2,03	2,55	1,77
	Erfolg	±0	+0,04	±0	+0,03	+0,16	-0,44	+0,12	-0,40	+0,38

mit=Mittelwerte von je 10 Traubenzucker-Koktigentieren.
ohne=do. von je 5 Koktigentieren.

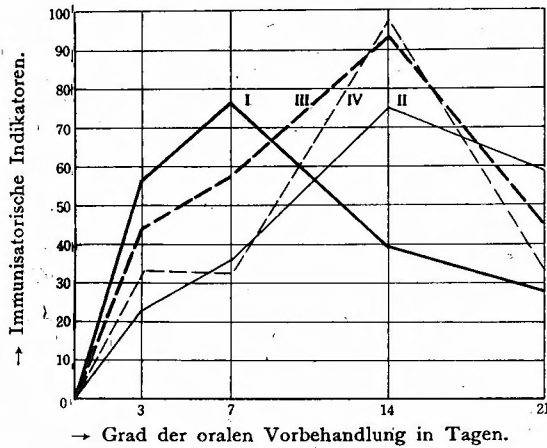
1) Unter 10 Tieren wurden 2 am 213. Tage getötet und sezirt, da die sämtlichen Tiere binnen 205 Tage ausgestorben waren. Sonst hätten die Indikatoren des immunisatorischen Erfolges grössere Zahlen aufgewiesen, als angegeben.

2) Unter 10 Tieren wurde 1 aus dem gleichen Grunde, wie oben erwähnt, auch am 213. Tage getötet. Die Zahlen in () geben die durchschnittlichen Werte bei 10 normalen Meerschweinchen.

Am 31. Tage nach Abschluss der Vorbehandlung wurden sämtlichen Tieren ca. 0,00001 ccm lebender Tuberkelbazillen (vgl. die VII. Mitteilung) ip. eingespritzt. Die Widerstände der Tiere gegen die Tuberkulose gehen aus Tabelle IX, Abbildung IX, X und XI hervor.

Abb. IX.

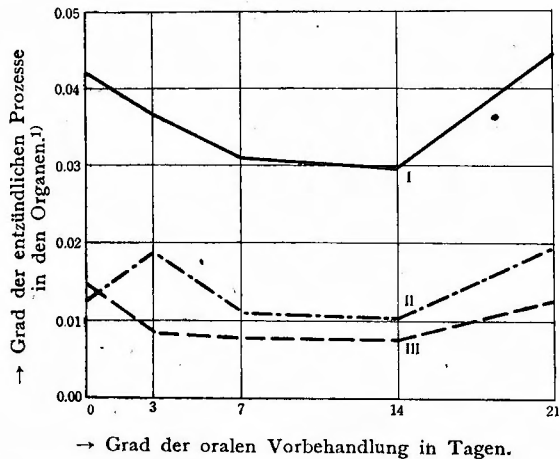
Der maximale Erfolg der oralen Vorbehandlung gegen Tuberkulose (A).



- I=Der immunisatorische Erfolg betreffend das Körpergewicht der Traubenzucker-Koktoimmunogen-Tiere.
- II=Do. der Koktoimmunogen-Tiere.
- III=Der immunisatorische Erfolg betreffend die Lebensdauer der Traubenzucker-Koktoimmunogen-Tiere. †
- IV=Do. der Koktoimmunogen-Tiere.

Abb. X.

Der maximale Erfolg der oralen Immunisierung (B) durch Traubenzucker-Koktoimmunogen.

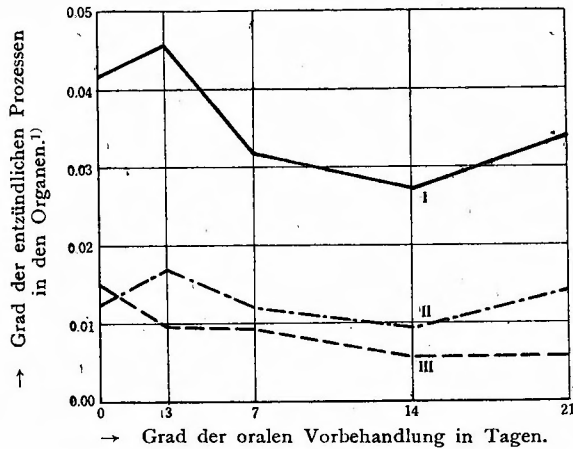


- I=betreffend die Leber. II=betreffend die Milz. III=betreffend die Lungen.

1) Die vom Tage der Infektion bis zum Tode erfolgte durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme der Organe, deren Gewicht auf 100 g des Körpergewichts eingestellt ist (vgl. Koichiro Kawada, Kekkaku, Bd. 14, 1936, Nr. 10, S. 1071).

Abb. XI.

Der maximale Erfolg der oralen Immunisierung (C) durch Koktoimmunogen ohne Traubenzucker.



I=betreffend die Leber. II=betreffend die Milz. III=betreffend die Lungen.

1) Vgl. Abb. X.

Ergebnisse mit Besprechung.

1. Die 14tägige orale Vorbehandlung ergab die maximale Immunität, während sie bei der 21tägigen beträchtlich herabgesetzt worden war (Tabelle IX, die obere Hälfte und Abb. IX, Kurve II bis IV).

2. Das auf 100 g des Körpergewichts reduzierte Gewicht der Leber, Milz und Lungen (Tabelle IX, die untere Hälfte) war dabei völlig unbrauchbar als Indikator für die Beurteilung des immunisatorischen Erfolges, weil dies nicht am bestimmten Tage nach der Infektion, wie in der V., VI. und VII. Mitteilung angegeben, sondern je nach dem Tage des Exitus letalis der Tiere bei verschiedenen Abständen vorgenommen worden war.

3. *Demgegenüber stimmten die vom Tage der Infektion bis zum Tode erfolgte durchschnittliche tägliche Gewichtszunahmen¹⁾ der Leber, der Milz und der Lungen als Indikator der erworbenen Immunität ganz genau mit dem vorerwähnten Schlusse überein, dass die grösste Immunität durch die 14tägige Vorbehandlung zu erzielen ist.*

4. Was der Zusatz des Traubenzuckers zu dem Immunogen anbetrifft, so hat er keine eklatanten Einflüsse auf die Erwerbung der allgemeinen Immunität ausgeübt.

Versuch II.

Resultate übertriebener oraler Vorbehandlung gegen die allgemeine Tuberkulose.

Trotz der vielfachen Feststellung, dass die grösste Immunität durch die 14tägige orale

1) Vgl. die Angaben von Prof. K. Kawada, Kekkaku, Bd. 14, 1936, No. 10, S. 1071.

Vorbehandlung zu erzielen ist und dass eine zu weit gegangene Vorbehandlung, wie, z. B. die 21tägige Fütterung der Tiere mit dem Immunogen, die aktive Gewinnung der allgemeinen Immunität eher herabsetzt als fördert, vgl. die IV.—VII. Mitteilung sowie Versuch I dieser (der VIII.) Mitteilung, wollten wir doch noch prüfen, ob eine übertriebene orale Vorbehandlung den Grad der aktiv zu erwerbenden Immunität zu erhöhen imstande sei.

Zu diesem Zwecke haben wir normale erwachsene Meerschweinchen unter sonst gleichen Bedingungen wie beim Versuch I 21 bzw. 42 oder 63 Tage lang oral vorbehandelt und dann am 32. Tage nach Abschluss der Vorbehandlung ca. 0.00001 ccm lebender Tuberkelbazillen einheitlich in die Bauchhöhle eingespritzt, um die Widerstände der Tiere an verschiedenen Indikatoren, wie beim Versuch I angegeben, zu studieren.

Zunächst wollen wir feststellen, ob die übertriebene orale Vorbehandlung mittels des Koktoimmunogens von Tuberkelbazillen die Versuchstiere irgend wie schädigen.

A. Werden die Tiere infolge der übertriebenen oralen Vorbehandlung durch das Koktoimmunogen von Tuberkelbazillen gesundheitlich geschädigt?

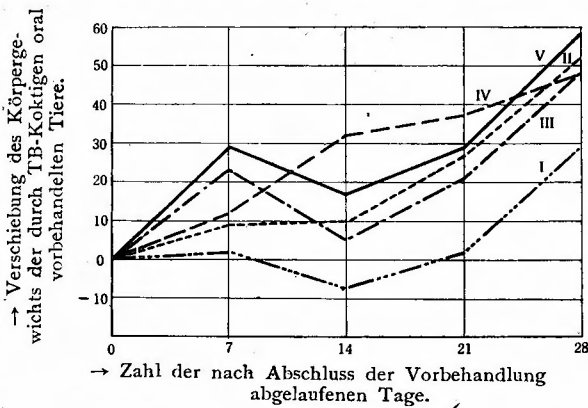


Abb. XII.

- I=Gar nicht vorbehandelt.
- II=3 Tage lang vorbehandelt.
- III=7 Tage lang vorbehandelt.
- IV=14 Tage lang vorbehandelt.
- V=21 Tage lang vorbehandelt.

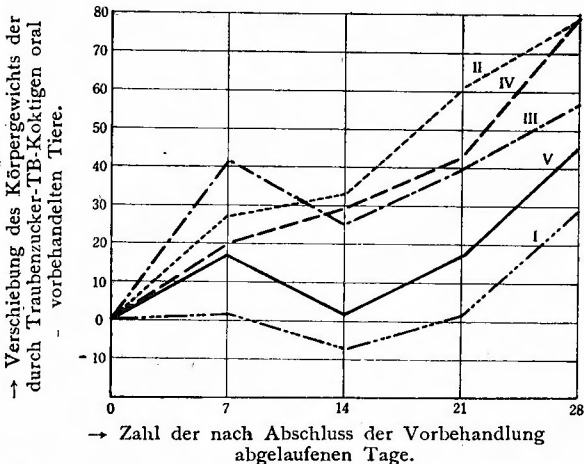
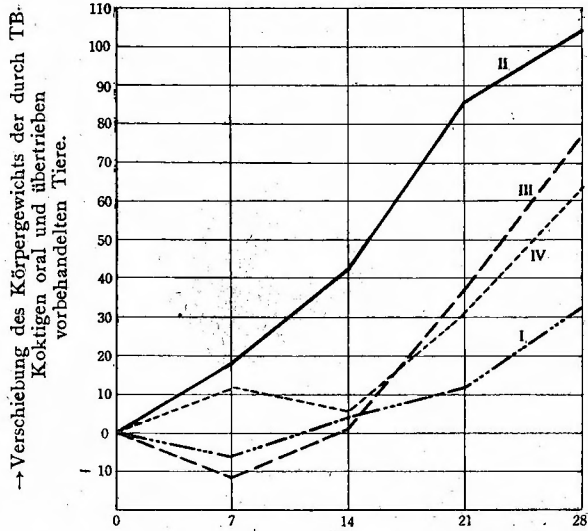


Abb. XIII.

- I=Gar nicht vorbehandelt.
- II=3 Tage lang vorbehandelt.
- III=7 Tage lang vorbehandelt.
- IV=14 Tage lang vorbehandelt.
- V=21 Tage lang vorbehandelt.

Als Indikator der geschädigten Gesundheit machten wir von der Abnahme des Körpergewichts Gebrauch. Die Ergebnisse der Versuche gehen aus Abbildung XII—XV hervor.

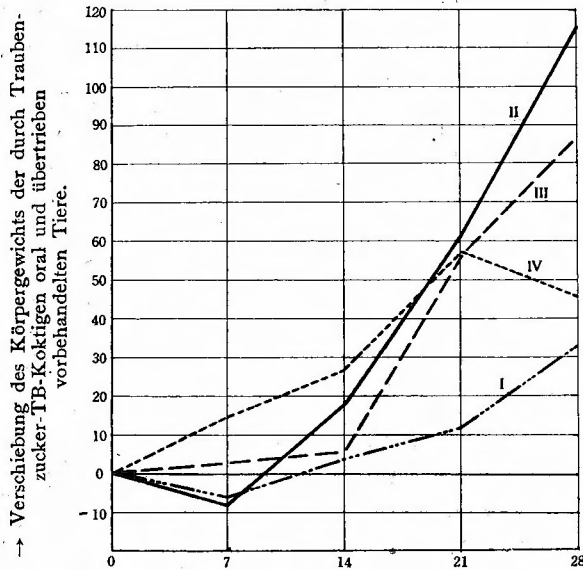
Abb. XIV.



→ Zahl der nach Abschluss der Vorbehandlung abgelaufenen Tage.

I=Gar nicht vorbehandelt. II=21 Tage lang vorbehandelt.
III=42 Tage lang vorbehandelt. IV=63 Tage lang vorbehandelt.

Abb. XV.



→ Zahl der nach Abschluss der Vorbehandlung abgelaufenen Tage.

I=Gar nicht vorbehandelt. II=21 Tage lang vorbehandelt.
III=42 Tage lang vorbehandelt. IV=63 Tage lang vorbehandelt.

Ergebnisse mit Besprechung.

1. Sämtliche Tiere zeigten nach Abschluss der Vorbehandlung verschiedenen Grades eine beträchtlich grössere Zunahme des Körpergewichts als die nicht vorbehandelten normalen (Abb. XII u. XIII). Dies führen wir mit den Autoren wie *Imanaki, Ch. Araki, Takayasu* u. a. m. der ganz besonderen Eigenschaft des von Tuberkelbazillen stammenden, besonders *impediafreien* Immunogens zurück, — eine Eigenschaft, die bei den Koktigenen anderer Mikroben, soweit man bisher untersuchen konnte, nicht nachweisbar ist (*Takayasu*).

2. Bei der übertriebenen Vorbehandlung war die Zunahme des Körpergewichts, die wir bis zum 28. Tage nach Abschluss der Vorbehandlung verschiedenen Grades verfolgt hatten, *am grössten bei den 21 Tage lang gefütterten Tieren*, d. h. mit anderen Worten, dass der Grad der eigentümlichen Körpergewichtszunahme je nach dem Grade der übertriebenen Vorbehandlung über 21 Tage allmählich immer verkleinert wurde (vgl. Abb. XIV and XV).

3. Die vorerwähnte Verkleinerung der Körpergewichtszunahme geschah jedoch nicht in dem Masse, dass die normalen nicht vorbehandelten Tiere schliesslich mehr an Körpergewicht gewinnen als die z. B. 63 Tage lang mit dem Immunogen gefütterten (vgl. Kurve I mit Kurve IV in der Abb. XIV und XV).

4. Daraus ist wohl ersichtlich, dass bei der übertriebenen Vorbehandlung über die 21tägige Fütterung mit dem Immunogen die eigenartige Wirkung des TB-Koktogens, den ganzen Körper zu roborieren und dementsprechend auch das Körpergewicht zunehmen zu lassen, gewissermassen vermindert wird, aber nicht in dem Masse, dass deshalb die Versuchstiere gegenüber den normalen an Körpergewicht verlieren.

B. Kann die aktive Immunität gegen die allgemeine Tuberkulose durch die übertriebene Vorbehandlung noch erhöht werden?

Den zu verschiedenen Graden oral immunisierten Tieren, wie oben erwähnt, wurde am 32. Tage nach Abschluss der Vorbehandlung 1,0 ccm einer Tuberkelbazillenaufschwemmung mit ca. 0,00001 ccm Erreger ip. eingespritzt, um ihre Widerstände bei verschiedenen Indikatoren beurteilen zu können. Die Ergebnisse der Versuche gehen aus Abbildung XVI—XVIII hervor.

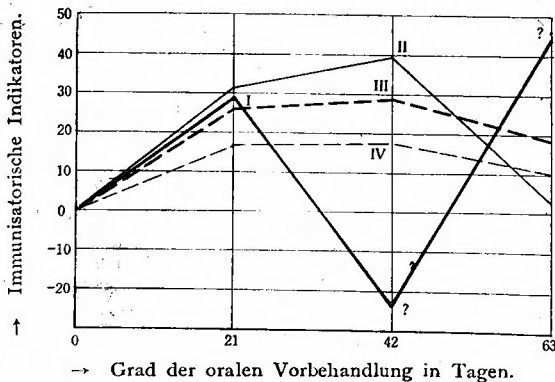


Abb. XVI.

Der maximale Erfolg der übertriebenen oralen Vorbehandlung gegen Tuberkulose (A).

I = Der immunisatorische Erfolg betreffend das Körpergewicht der Traubenzucker-Koktoimmunogen-Tiere.

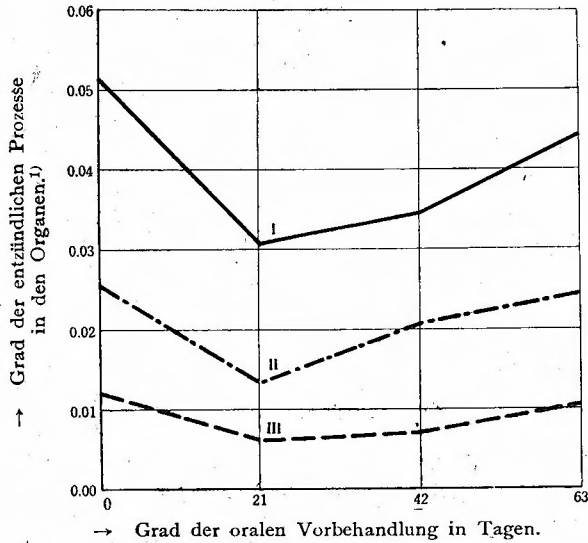
II = Do. der Koktoimmunogen-Tiere.
III = Der immunisatorische Erfolg betreffend die Lebensdauer der Traubenzucker-Koktoimmunogen-Tiere.

IV = Do. der Koktoimmunogen-Tier.

? = Zeichen irgend eines technischen Fehlers.

Abb. XVII.

Der maximale Erfolg der übertriebenen oralen Immunisierung (B) durch Traubenzucker-Koktoimmunogen.

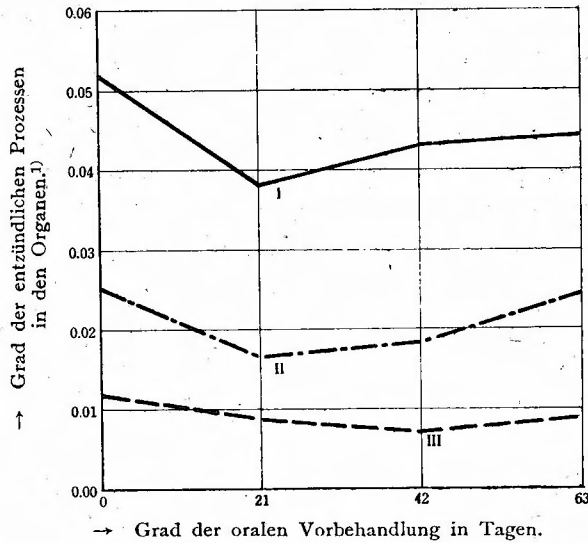


I=betreffend die Leber. II=betreffend die Milz. III=betreffend die Lungen.

1) Vgl. Abb. X

Abb. XVIII.

Der maximale Erfolg der übertriebenen oralen Immunisierung (C) durch Koktoimmunogen ohne Traubenzucker.



I=betreffend die Leber. II=betreffend die Milz. III=betreffend die Lungen.

1) Vgl. Abb. X

Ergebnisse mit Besprechung.

1. Die übertriebene orale Vorbehandlung von 21, 42 und 63 Tagen konnte gar keine merkliche Zunahme des Immunitätsgrades, der sich in der Verlängerung der Lebensdauer und der relativen Zunahme des Körpergewichts dokumentiert, herbeiführen (Abb. XVI).

2. Die vom Tage der tuberkulösen Infektion bis zum Tode erfolgte, auf 100 g des Körpergewichts eingestellte tägliche Gewichtszunahme der Organe: Leber, Milz und Lungen, durch die sich der Grad der erworbenen Immunität ziemlich exakt (zahlenmässig) beurteilen lässt (Prof. Dr. K. Kawada), war am kleinsten bei der 21tägigen, etwas grösser bei der 42tägigen und am grössten bei der 63tägigen Vorbehandlung (Abb. XVII und XVIII).

Daraus geht einwandfrei hervor, dass die übertriebene Vorbehandlung die Erwerbung der Immunität eher herabsetzte als förderte, wie dies schon vielfach von der Schule Torikatas nachgewiesen worden war.

3. Wir kommen also zum endgültigen Schlusse, *dass die 14 tägige orale Vorbehandlung bei unseren Versuchsbedingungen die maximale aktive Immunität erwerben lässt und deshalb jede übertriebene Vorbehandlung völlig zwecklos ist.*

4. Trotz der maximalen Erwerbung der antituberkulösen Widerstände liess sich die experimentelle tuberkulöse Infektion durch die minimalste Dosis Erreger nicht vorbeugen, nur dass die Versuchstiere am längsten am Leben blieben, am wenigsten an Körpergewicht verloren und die tuberkulös entzündlichen Prozesse in den Organen, die ja dementsprechend eine gewisse Zunahme des Organengewichts zur Folge haben, am wenigsten vor sich gingen. Dabei starben jedoch die Tiere trotz grösster erworbener Immunität gleichwohl an Tuberkulose.

Zusammenfassung (I—VIII. Mitteilung)

1) Der subkutanen bzw. intravenösen Injektionsimmunisierung, der Salbenimmunisierung oder der oralen Immunisierung etc. ist überhaupt eine gewisse maximale Grenze der aktiv zu erwerbenden Immunität gesetzt, über die hinaus die Immunität trotz der Erhöhung der Vorbehandlung nicht mehr gesteigert werden kann, sondern im Gegenteil je nach dem Grade der überflüssigen Vorbehandlung immer mehr herabgesetzt wird. Dies gilt als eine der festen immunologischen Regeln. Bei unseren Versuchen wurde auch dieses Gesetz überall festgestellt.

2) Trotz der maximalen Erreichung der aktiven Immunität durch die orale Vorbehandlung konnte die tuberkulöse Infektion mit der minimalsten Menge Erreger, die die normalen Tiere sicher an Tuberkulose erkranken lässt, nicht vorgebeugt werden, nur dass die Versuchstiere bei kleinsten pathologischen Prozessen der Organe und der kleinsten Abnahme des Körpergewichts am längsten am Leben erhalten waren. Die Tiere gingen jedoch am Ende gleichwohl an allgemeiner Tuberkulose zu Grunde.

3) Will man über die immunisatorischen Erfolge irgend eines immunogenen Materials bzw. einer Vorbehandlungsweise ein Urteil fällen, so ist man also verpflichtet, dies an Hand des dadurch erzielten *maximalen Immunitätsgrades* zu tun, wie dies in der Schule Torikatas häufig angegeben worden ist.

4) Für die einfache Angabe des Immunitätsgrades gegen Tuberkulose erachten wir den Grad der spezifisch voluminierenden Wirkung der Sera als am zuverlässigsten, weil der Voluminationsindex, besonders der beim mobilisierten Voluminin, wie schon vielfach nachgewiesen, mit den anderen Indikatoren für die Widerstände gegen experimentelle Tuberkulose Hand in Hand geht.

5) Die Lösung der Frage, ob durch die orale Vorbehandlung, insbesondere durch das Immunogen mit dem Traubenzuckerzusatz nicht nur allgemeine, sondern auch lokale peritoneale Widerstände gegen Tuberkulose erhöht werden kann, bedarf noch genauer Prüfungen.

6) Es stellte sich auch bei der Fütterung der Tiere mit dem Koktoimmunogen von Tuberkelbazillen die eigenartige Wirkung dieses Mittels heraus, dass die Tiere dadurch allgemein verstärkt (robortiert) werden und somit an Körpergewicht in einem beträchtlich grösseren Masse zunehmen als die korrespondierenden normalen Tiere, — Tatbestand, der schon von *Imamaki*, *Araki* u. a. m. besonders von *Takayasu*¹⁾ einwandfrei (betreffend die Injektion des Koftigens) nachgewiesen worden ist.

Dabei schien uns die optimale Vorbehandlung normaler erwachsener Meerschweinchen für die grösste robortierende Wirkung (Körpergewichtszunahme) die zu sein, dass sie täglich einmal mit 5,0 ccm Koktoimmunogen von Tuberkelbazillen (0,1 ccm als Erreger) für 14 Tage ununterbrochen gefüttert werden.

7) Trotz dem ungenügenden präventiven Erfolge bei der experimentellen Tuberkulose erachten wir doch *die orale Vorbehandlung mittels des TB-Koftigens praktisch bei Menschen anwenden zu dürfen*, weil dadurch einerseits allgemeine Verstärkung (Körpergewichtszunahme), andererseits spezifische Widerstände gegen die Tuberkulose erzielt werden können.

1) Takayasu, A., Kekkaku, Bd. 13, 1933, No. 2, S. 133.

結核免疫特ニ經口免疫ニ關スル實驗的研究

京都帝國大學醫學部外科學教室(烏瀨教授指導)

大學院學生 醫學士 裕 文 雄

第1報 結核菌「コクチゲン」軟膏貼用ニ依ル 血中抗結核菌増容素ノ產生ニ就テ

緒 言

結核菌増容反應ニ關シテハ野扨氏(1922)ハ『結核菌ニ對スル健常血清中ノ抗體及ビ免疫動物ノ特殊抗體、結核患者ノ有スル特殊抗體等皆何レモ本反應ヲ待ツテ始メテ明白ニ立證セラレタルカノ觀アリ』ト述ベタリ。

其ノ後今牧氏(1925)ニヨリテ菌液トシテ所謂「ホモゲネ クルツール」結核菌ヲ用フル時ハ此ノ反應ハ非常ニ著明ニ現ハレ且ツ正確ナル事ガ立證セラレタリ。

庄山氏(1936)ハ結核局所免疫抗體檢索ニ向ツテハ他ノ如何ナル反應ヨリモ「増容反應」ヲ待ツテ始メテ立證可能ナルコトヲ說ケリ。

本報告ニアリテハ先ヅ結核菌「コクチゲン」軟膏ヲ局所皮膚ニ貼用スルコトニヨリテ、血中ニモ亦タ抗體ガ立證セラルルヤ否ヤヲ檢シ、且ツ一般ニ血中増容素ノ檢索方法ヲ攻究スル所アラントス。

實 驗 材 料

試獸. 2.3—2.5疋ノ健常雄家兔3頭ヲ1群トナシ、凡テ個々別々ニ飼育セリ。

増容反應用結核菌液. 「ホモゲネ クルツール」結核菌ヲ使用セリ。

即チ本菌ヲ0.5%葡萄糖・4%グリセリン「加肉汁」中ニ毎日手ヲ以テ輕ク震盪シツ、約1ヶ月間培養シタル後ニ使用セリ。

培養1ヶ月後ノモノヲ其ノ儘直チニ100°Cニ沸騰シツツアル重湯煎中ニテ30分間煮沸シ、室溫ニテ冷却シタル後、菌體ヲ遠心分離シ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水ニテ2回洗滌シ、菌液ヲ作り脱脂綿ノ薄層ヲ透過シ粗大雜物ヲ去リタリ。此際其ノ1.0坵ノ菌渣量ガ8.0乃至8.5度目(即チ1.0坵中ノ菌量ガ約0.0056乃至0.0059坵)トナル様ニ基液用量ヲ調節シ氷室ニ保存セリ。此ノ菌液ハ檢鏡上菌體ハ個々ニ分離シ居リ、雜菌混入無キヲ確メタリ。

一實驗ヲ通ジ同一菌液ヲ使用スベキハ理想ナレドモ「ホモゲネ クルツール」結核菌ヲ用フル場合ニハ一時ニ多量ノ菌液ヲ得ル事困難ナル爲、止ムヲ得ズ1群1菌液ニヨリテ實驗ヲ遂行セリ。

結核菌免疫元.

結核菌^{〔コクチゲン〕} ^{〔ホモゲネ クルツール〕}結核菌培養基ヲ移植後孵卵器内=靜置スル時ハ、菌體ハ液面=浮游増殖シテ膜面ヲ作り、肉汁ハ殆ンド透明ノ儘=残り液面浮游培養トナル。カクノ如クシテ約1ヶ月間培養シテ得タル結核菌團塊ヲ集メ、毛筆=テ充分磨リ潰シ分散セシメ極メテ徐々=0.5%石炭酸加0.85%食鹽水=浮游セシメタリ。

此ノ際食鹽水用量ヲ加減シ菌渣量ガ3.0度目(即チ約0.0021^{〔ト〕})トナル様=原菌液ヲ調製シタリ。且ツ100°C =沸騰シツツアル重湯煎中=テ30分間煮沸セリ。

煮沸菌液ガ室温=テ冷却スルヲ待チテ強力=遠心シテ菌體ノ大部分ヲ除去シタル後、陶土濾過器=テ濾過シテ無色透明ノ液ヲ得、此レヲ免疫元(結核菌^{〔コクチゲン〕})トシテ使用セリ。

軟膏. 結核菌^{〔コクチゲン〕}軟膏並=對照トシテ用ヒタル0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏ハ共ニ次ノ處方=ヨリ調製シ氷室中=保存セリ。

結核菌 ^{〔コクチゲン〕} (對照=ハ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水)	50.0
無水 ^{〔ラノリン〕}	25.0
白色 ^{〔ワゼリン〕}	5.0

即チ軟膏1.0^{〔瓦〕}ハ0.625^{〔ト〕}ノ^{〔コクチゲン〕}又ハ對照トシテ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水(^{〔コクチゲン〕}基液)ヲ含有ス。

實驗方法

軟膏貼用方法. 家兎背面ノ正中線兩側=對稱的=毛ヲ剪除シテ、此ノ部=巾4.5^{〔糎〕}、長さ6.75^{〔糎〕}ノ部分ヲ絆創膏=テ區劃シ軟膏貼用面トセリ。而シテ各側=ソレゾレ3.0^{〔瓦〕}宛(即チ4.5^{〔糎〕}平方=軟膏2.0^{〔瓦〕}ツツノ割合)^{〔セルロイド〕}製藥匙=テ靜カ=各側ソレゾレ5分間ツツ塗擦シ其ノ表面ヲ^{〔ゴム〕}紙=テ覆ヒ周圍ヲ更=絆創膏=テ固着シテ軟膏ガ常=貼用面内=存在スル様=ナシ、更=其ノ外側ヲ綿^{〔ネル〕}=テ被覆セリ。

軟膏ハ3晝夜(72時間)貼用シ、除去ノ際ハ石油^{〔ベンチン〕}=テ局所皮膚面ヲ充分清拭セリ。

増容反應. 沈澱計(烏馮教授)12本ヲ1列トナシ各々=血清又ハ對照0.85%食鹽水ノ0.3^{〔ト〕}ヲトリ上記増容反應用結核菌液1.0^{〔ト〕}宛ヲ加ヘテ内容ヲ良ク攪拌シ、37°Cノ孵卵器内=90分間靜置シタル後、取り出シ再ビ内容ヲ良ク攪拌シテ1分間3000回轉=テ30分間遠心シ直チ=其ノ菌渣量ヲ讀ミタリ。

本實驗=於テハ即チ家兎各頭ノ血清及ビ對照食鹽水=ツキ3本ツツノ沈澱計ヲ使用セリ。且ツ各回同一沈澱計列並=同一遠心器ヲ用ヒテ同時同列=檢査セリ。

増容率計算=ハ處置前血清ヲ以テノ菌沈渣容積ヲ基準(1.0)ト爲セリ。

採血. 食餌投與前=家兎耳靜脈ヨリ注射器=テ毎回約3.0^{〔ト〕}ヲ採血シ室温(夏季ハ氷室)=放置セリ。

血清分離法、採血ノ翌朝分離セシ血清ヲ沈澱計(鳥瀉教授) = 移シ1分間3000回轉 = テ30分間遠心シテ固形夾雜物血球等ノ無キヲ確メタリ。

體重、毎週採血日食餌投與前同一時刻 = 秤量セリ。

實驗成績及ビ考察

軟膏6.0瓦ヲ貼用シタル場合ノ血中抗結核菌増容素ノ產生並ニ體重増減ハ第1表ヨリ第4表ニ示サレ、第5表第1圖第2圖ニ一括セラレタリ。

第1表 結核菌_Lコクチゲン⁷軟膏(6.0瓦)貼用ニ依ル血中產生抗結核菌増容素ノ値

家 兎 番 號	軟膏貼用直前		軟 膏 貼 用 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 1	9.50	111.8	9.58	112.7	9.17	118.3	9.83	119.2	9.25	112.1	9.58	112.7
Nr. 2	9.50	111.8	9.75	114.7	8.92	115.0	9.42	114.1	9.33	113.1	9.58	112.7
Nr. 3	9.25	108.8	9.00	105.9	8.50	109.9	9.25	112.1	8.92	108.1	9.25	108.8
平 均		110.8		111.1		114.4		115.2		111.1		111.4
%		100		100.3		103.3		103.9		100.3		100.6
與ヘラレタル結核菌容積 ¹⁾		8.50		8.50		7.75		8.25		8.25		8.50

1) 1.0ハ約0.0007珎, 以下之ニ準ズ。

第2表 0.5%石炭酸加食鹽水軟膏(6.0瓦)貼用ニ依ル血中產生抗結核菌増容素ノ値

家 兎 番 號	軟膏貼用直前		軟 膏 貼 用 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 4	9.42	110.8	9.00	109.1	9.17	111.1	9.08	111.2	9.25	108.8	9.17	111.1
Nr. 5	9.50	111.8	9.25	112.1	9.25	112.1	9.17	112.2	9.50	111.8	9.25	112.1
Nr. 6	8.83	103.9	8.50	103.0	8.58	104.0	8.58	105.1	8.83	103.9	8.58	104.0
平 均		108.8		108.1		109.1		109.5		108.1		109.1
%		100		99.3		100.3		100.7		99.4		100.2
與ヘラレタル結核菌ノ容積		8.50		8.25		8.25		8.17		8.50		8.25

第3表 結核菌_Lコクチゲン⁷軟膏(6.0瓦)貼用家兎體重増減ノ値

家 兎	経過日數	處置前	3日	7日	14日	21日	28日	35日	42日	49日	56日	63日	70日	77日	84日	91日
		(12/IV)	(15/IV)	(19/IV)	(26/IV)	(3/V)	(10/V)	(17/V)	(24/V)	(31/V)	(7/VI)	(14/VI)	(21/VI)	(28/VI)	(5/VII)	(12/VII)
Nr. 1		2350	2300	2250	2100	2000	2000	2100	2200	2250	2300	2250	2300	2450	2500	2500
Nr. 2		2450	2400	2350	2350	2100	2100	2050	2050	2250	2300	2300	2300	2450	2450	2500
Nr. 3		2350	2300	2300	2300	2250	2250	2400	2350	2350	2350	2400	2400	2400	2450	2500
平 均		2383	2333	2300	2250	2117	2117	2183	2200	2283	2317	2317	2333	2433	2467	2500
増 減			-50	-83	-133	-266	-266	-200	-183	-100	-66	-66	-50	+50	+84	+117

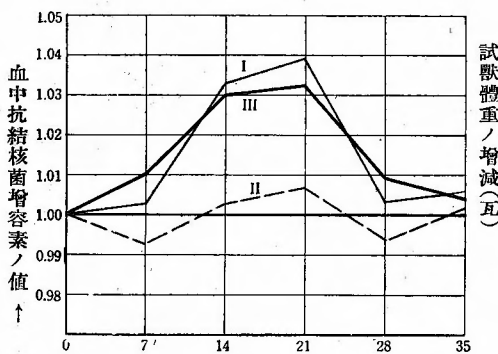
第4表 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏(6.0瓦)貼用家兎體重増減ノ値

家兎	經過日數	處置前 (16/IV)	3日 (19/IV)	7日 (23/IV)	14日 (30/IV)	21日 (7/V)	28日 (14/V)	35日 (21/V)	42日 (28/V)	49日 (4/VI)	56日 (11/VI)	63日 (18/VI)	70日 (25/VI)	77日 (2/VII)	84日 (9/VII)	91日 (16/VII)
Nr. 4		2550	2500	2600	2450	2350	2350	2350	2400	2400	2350	2400	2400	2400	2450	2450
Nr. 5		2350	2300	2350	2350	2200	2150	2150	2200	2250	2250	2300	2100	2200	2300	2300
Nr. 6		2450	2350	2300	2300	2150	2200	2200	2200	2250	2350	2350	2400	2400	2450	2450
平均		2450	2383	2417	2367	2233	2233	2233	2267	2300	2317	2350	2300	2333	2400	2400
増減			-67	-33	-83	-217	-217	-217	-183	-150	-133	-100	-150	-117	-50	-50

第5表 結核菌_Lコクチゲン¹軟膏ニヨリ血中ニ増強シ來リシ増容素ノ値(第1,2表參照)

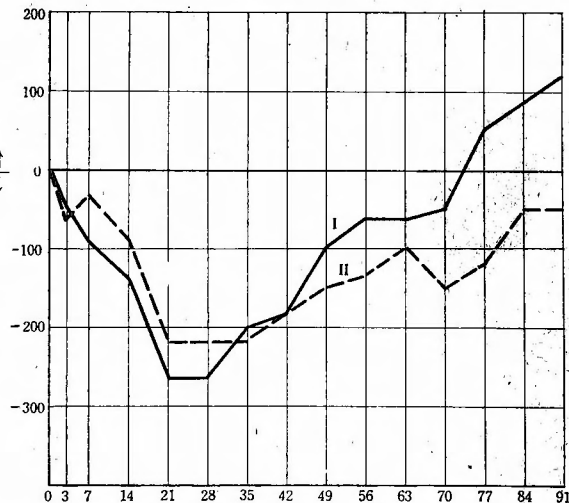
前處置後經過日數	7日	14日	21日	28日	35日
結核菌 _L コクチゲン ¹ 軟膏ニヨル血中増容率	1.003	1.033	1.039	1.003	1.006
0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏ニヨル血中増容率	0.993	1.003	1.007	0.994	1.002
軟膏免疫ニヨル產生増容素ノ率	1.010	1.030	1.032	1.009	1.004

第1圖 結核菌_Lコクチゲン¹軟膏貼用ニヨル血中產生抗結核菌増容素ノ推移(第5表參照)



- 免疫前處置後ノ經過日數(日)
- I = 結核菌_Lコクチゲン¹軟膏貼用後ノ血清ニヨル増容素ノ推移
- II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏貼用後ノ血清ニヨル増容素ノ推移
- III = 結核菌_Lコクチゲン¹ノミニヨリテ血中ニ増強シ來リタル増容素ノ率

第2圖 結核菌_Lコクチゲン¹軟膏貼用家兎ノ體重(第3及4表參照)



- 免疫前處置後ノ經過日數(日)
- I = 結核菌_Lコクチゲン¹軟膏貼用家兎
- II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏貼用家兎

1) 結核菌_Lコクチゲン¹軟膏(6.0瓦)ヲ貼用シタル場合、血中抗結核菌増容素ハ第1圖ノ如ク7日目ニ多少増加ノ傾向(1.003)アルモ顯著ナラズ、14日目ニ至リテ明カ(1.033)ニ立證シ得。而シテ最大値ハ14日目乃至21日目ノ間ニ存シ、約1.04ヲ示シ、後徐々ニ減少シテ35日目ニ於テ殆ンド處置前ノ正常値(1.0)ニ近ヅケリ。

2) 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏貼用家兎ニテハ結核菌_Lコクチゲン¹軟膏貼用家兎ニ於ケル成績ト類似セル、併シ其値ノ低キ増容率ノ動搖ヲ示セリ。

3) 結核菌 L コクチゲン r 軟膏貼用ノ場合 L コクチゲン r ノミニヨル眞ノ血中抗結核菌増容素ノ產生量ハ兩者ノ差ニシテ第5表及ビ第1圖曲線Ⅲニ示サレタリ。

4) 上記眞ノ増容率ノ推移ニテモ、或ハ L コクチゲン r 軟膏貼用ニヨル血中増容素ノ事實上ノ動搖ニテモ、何レノ場合ニテモ軟膏貼用後21日目(滿20日後)ニ於テ最大ノ抗體量ガ血中ニ產生セラレタリ。之ニ對シ結核菌 L コクチゲン r ガ直接皮下又ハ靜脈内ニ注射セラレタル時ハ血中產生最大抗體量ハ7日目ニ於テ立證セラルルヲ以テ普通トス(第2報及ビ第3報參照)。

以上ノ事實ノ對比ニヨリテ本實驗ニ於ケル血中抗結核菌増容素ノ產生ハ、軟膏中ノ結核菌 L コクチゲン r ガ皮膚ヲ透過シテ直チニ全身血行中ヘ吸收セラレ、皮下又ハ靜脈内注射ノ場合ト同一關係ガ發生シ、ソレニ由リテ血中ニ増容素ヲ產生スルニ至リタル次第ニ非ザルコトヲ認メシム。

5) L コクチゲン r ノ混和無キ對照軟膏、即チ L コクチゲン r ノ基液タル0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏ノ貼附ニテモ血中ノ抗結核菌増容素ハ多少類似ノ動搖ヲ示シタリ(第1圖曲線Ⅱ)。コハ軟膏貼用ニヨリテ L ラノリン r 中ノ類脂體ガ吸收(正シクハ攝取)セラレ、非特殊性ニ抗結核菌抗體(本實驗ニテハ増容素)ノ動搖(減弱或ハ増強)ヲ來シタルモノナラン。

6) 試獸體重ノ動搖ヲ觀察スルニ結核菌 L コクチゲン r 軟膏ニテハ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏ニ比シ最初ノ4週間ニテハ體重減少程度大(毒力大)ナリシモ、其ノ後ニ於テハ L コクチゲン r 動物ノ方ガ却テ顯著ナル體重増強ヲ來シ、軟膏貼用後91日目ニアリテハ石炭酸食鹽水軟膏動物ハ貼用前ニ比シ猶未ダ50瓦ノ減少ヲ示シ居ルニモ拘ラズ、 L コクチゲン r 軟膏動物ニテハ117瓦ノ増加ヲ示シタリ。

即チ結核菌 L コクチゲン r ハ軟膏トシテ貼用セラルル事ニヨリテモ亦タ注射ノ場合(今牧嘉雄、荒木千里、高安彰諸氏論文參照)ト同様ニ全身性强壯劑トシテ作用スルモノナルコトヲ認メシム。

結 論

1) 結核菌 L コクチゲン r ヲ軟膏トシテ(6.0瓦 \equiv 3.75瓦ノ L コクチゲン r)皮膚ニ72時間貼用セルニ明カニ血中ニ抗結核菌増容素ノ產生ヲ立證シ得タリ。

2) 其ノ產生ハ軟膏外用完了後7日目ニ於テハ多少増加ノ傾向ヲ示スニ過ギズ、21日目ニ及ビテ最大値(1.032)ニ達シ、以後下降シテ35日目ニ於テ處置前ノ値(1.0)ニ近ヅケリ。

同一 L コクチゲン r ヲ靜脈内ヘ注射シタル時ハ血中最大増容素量(1.072)ハ第7日目ニ發現ス(第2報參照)。此故ニ軟膏貼用ニ於ケル血中増容素ノ產生ハ L コクチゲン r ガ皮膚ヲ透過シテ全身性(血中)ニ吸收セラレタル結果ニテハ非ザルモノナルコトヲ認ム。

3) 結核菌免疫元ヲ含有セザル0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏ヲ貼用セル場合ニ於テモ14日目乃至21日目ノ間ニ於テ多少血中増容素ノ増加ヲ示シタリ。但シ其ノ値ハ結核菌 L コクチゲン r

含有軟膏ノ場合ノ1/10ニモ及バザリキ。コハ L ラノリン L ノ類脂體ノ吸收(正シクハ攝取)ニ由ル非特殊性結核菌抗體(増容素)ノ產生トシテ考察セラル。

4) 結核菌 L コクチゲン L ヲ軟膏トシテ貼用セルニ90日後ニ體重平均117瓦ノ増加アリ。0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏ノ對照試獸ニアリテハ猶未ダ50瓦ノ減少ヲ示シタリ。即チ軟膏貼用法ニヨリテモ亦タ注射法ニ於ケルト同ジク結核菌 L コクチゲン L ノ一般強壯作用ガ證明セラレタリ。

第2報 結核菌 L コクチゲン L 靜脈内注射ニ依ル 血中抗結核菌増容素ノ產生ニ就テ

緒 言

本研究ノ第1報ニ於テハ結核菌 L コクチゲン L ヲ軟膏トシテ皮膚ニ貼用スル時ハ血中ニ抗結核菌増容素ガ產生スルコトヲ立證シ得タリ。然レドモ此際ノ最大増容率ハ僅カニ1.04ニ過ギズ。此等ヲ L ホモゲネ クルツール L 結核菌ヲ以テ免疫元ノ注射法ニヨリテ實驗サレタル今牧氏ノ成績(2.00)ニ比スル時ハ非常ニ低シ。コレ實驗ニ供シタル L ホモゲネ クルツール L 結核菌ノ抗原性小ナルニヨルモノカ、或ハ結核菌 L コクチゲン L ヲ軟膏トシテ用ヒシタメ血中増容素產生量ガ小ナリシ爲ナルベシ。

本報告ニアリテハ結核菌 L コクチゲン L ヲ直接ニ靜脈内ニ注射シタル場合ニ於ケル増容素ノ血中產生ヲ吟味セント欲ス。

實 驗 材 料

試獸. 2.3—2.5疋ノ健常雄家兎ニシテ1群3頭宛ナルモ個々別々ニ飼育セリ。

増容反應用結核菌液. 第1報ト同ジ。

免疫元. 第1報ニ用ヒシ結核菌 L コクチゲン L ヲ氷室ニ保存シ用ニ臨ミテ必要量ヲ取り出シ約 37°C ニ温メテ使用セリ。

實 驗 方 法

靜脈内注射方法. 家兎耳靜脈内ヘ上記結核菌 L コクチゲン L ヲ徐々ニ注射セリ。甲群ニテハ毎日2.5疋ヅツ2日間全量5.0疋、乙群ニテハ同4日間全量10.0疋(但シ第1報ニ於ケル軟膏貼用法ニアリテハ其中ニ含有セラレタル L コクチゲン L 量ハ3.75疋ナリキ)。

増容反應. 第1報ト同様ニ増容率ヲ算出セリ。對照トシテ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水(L コクチゲン L 基液)ヲ注射セラレタル試獸ノ血清ニヨル増容率ヲ求メ、兩者ノ差ヲ以テ L コクチゲン L ノミニヨル免疫的増容率ノ増加ヲ算定セリ。

體重測定ニ關シテハ第2報並ニ第3報ニ於テハ増容反應菌液製作上止ムヲ得ズ對照群ノ検査ヲ約1ヶ月後ニ行ヒタリ。爲ニ體重比較ニ於テハ外界ノ條件多少異リ其ノ影響ヲ受ケタル所アラント思ハル。

實驗第一 靜脈内注射「コクチゲン」量5.0坵ノ場合

結核菌「コクチゲン」1日1回2.5坵ツツ2日間注射シタル場合ノ血中抗結核菌増容素產生並ニ體重増減ハ第1表ヨリ第5表及ビ第1圖第2圖ニ示サレタリ。

第1表 結核菌「コクチゲン」5.0坵靜脈内注射ニヨル血中產生抗結核菌増容素ノ値

家 兎 番 號	注射直前		注 射 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 7	9.50	110.7	10.08	117.5	9.83	116.7	10.00	113.2	9.42	110.8	9.25	112.1
Nr. 8	9.33	108.7	9.92	115.5	9.83	115.7	9.83	111.3	9.50	111.8	9.08	110.1
Nr. 9	9.25	107.8	9.83	114.6	9.50	111.8	9.75	110.4	9.33	109.8	9.00	109.1
平 均	109.0		115.9		114.7		111.6		110.8		110.4	
%	100		106.2		105.2		102.3		101.6		101.3	
與ヘラレタル 結核菌ノ容積	8.58		8.67		8.50		8.83		8.50		8.25	

第2表 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0坵靜脈内注射ニヨル血中產生抗結核菌増容素ノ値

家 兎 番 號	注射直前		注 射 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 10	9.17	111.1	9.00	111.3	9.25	112.1	9.42	111.9	9.25	111.0	9.33	112.0
Nr. 11	9.25	112.1	9.00	111.3	9.25	112.1	9.42	111.9	9.33	112.0	9.33	112.0
Nr. 12	9.08	110.1	8.67	107.2	8.92	108.0	9.08	107.9	9.00	108.0	9.00	108.0
平 均	111.1		110.0		110.8		110.6		110.3		110.7	
%	100		99.0		99.7		99.5		99.3		99.6	
與ヘラレタル 結核菌ノ容積	8.25		8.08		8.25		8.42		8.33		8.33	

第3表 結核菌「コクチゲン」5.0坵靜脈内注射家兎體重増減

家 兎	經過日數	處置前(2/V)	7日(10/V)	14日(17/V)	21日(24/V)	28日(31/V)	35日(7/VII)
Nr. 7		2300	2050	1950	2100	2150	2150
Nr. 8		2400	2300	2000	2100	2200	2200
Nr. 9		2350	2350	2250	2250	2150	2150
平 均		2350	2233	2067	2150	2167	2167
増 減			-117	-283	-200	-183	-183

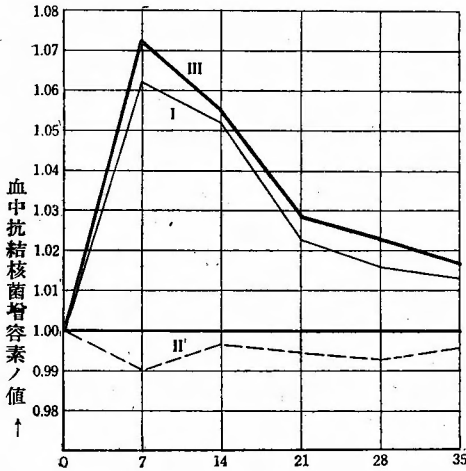
第4表 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0坵靜脈内注射家兎體重増減

家 兎	經過日數	處置前(3/VI)	7日(11/VI)	14日(18/VI)	21日(25/VI)	28日(3/VII)	35日(10/VII)
Nr. 10		2450	2350	2350	2300	2250	2000
Nr. 11		2500	2350	2350	2200	2150	2050
Nr. 12		2400	2350	2350	2350	2300	2250
平 均		2450	2350	2350	2283	2233	2100
増 減			-100	-100	-167	-217	-350

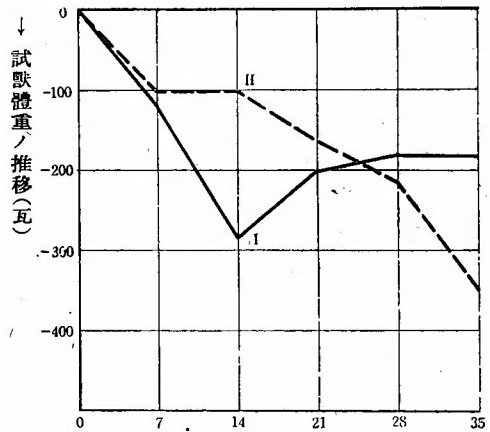
第5表 結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_錠靜脈内注射=ヨリ血中=増強シ來リシ増容素ノ値(第1及第2表参照)

前處置後經過日數	7日	14日	21日	28日	35日
結核菌 _L コクチゲン ⁷ 靜脈内注射=ヨリ血中増容率	1.062	1.052	1.023	1.016	1.013
0.5%石炭酸加0.85%食鹽水靜脈内注射=ヨリ血中増容率	0.990	0.997	0.995	0.993	0.996
靜脈内注射免疫ニヨリ產生増容率	1.072	1.055	1.028	1.023	1.017

第1圖 結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_錠靜脈内注射=ヨリ血中產生増容素ノ推移(第5表参照)



第2圖 結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_錠靜脈内注射家兎體重(第3及4表参照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)

- I = 結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_錠靜脈内注射後血清ニヨリ増容率ノ推移
- II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0_錠靜脈内注射後血清ニヨリ増容率ノ推移
- III = 結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_錠ノミニヨリテ血中ニ產生セラレタル増容素ノ率 (I-II)

→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)

- I = 結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_錠靜脈内注射家兎
- II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0_錠靜脈内注射家兎

實驗第二 靜脈内注射_Lコクチゲン⁷量10.0_錠ノ場合

結核菌_Lコクチゲン⁷1日1回2.5_錠ツツ4日間連續注射シタル場合ノ血中抗結核菌増容素ノ產生並ニ體重増減ハ第6表ヨリ第10表, 第3圖及ビ第4圖ニ示サレタリ。

第6表 結核菌_Lコクチゲン⁷10.0_錠靜脈内注射=ヨリ血中產生抗結核菌増容素ノ値

家兎番號	注射直前		注 射 後									
	菌渣	%	7日		14日		21日		28日		35日	
Nr. 13	9.67	110.5	10.50	111.5	10.33	112.7	10.42	115.7	10.67	112.3	10.08	112.0
Nr. 14	9.17	104.8	9.83	105.3	9.83	107.3	9.83	109.3	10.00	105.3	9.50	105.6
Nr. 15	9.58	109.5	10.42	110.6	10.33	112.7	9.92	110.2	10.42	109.6	9.83	109.3
平均		108.3		109.1		110.9		111.7		109.1		108.9
%		100		100.8		102.4		103.2		100.7		100.6
與ヘラレタル結核菌ノ容積		8.75		9.42		9.17		9.00		9.50		9.00

第7表 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0㏍靜脈内注射ニヨル血中產生抗結核菌増容率ノ値

家兔番號	注射直前		注 射 後									
			7日		14日		21日		28日		35日	
	菌洗	%	菌洗	%	菌洗	%	菌洗	%	菌洗	%	菌洗	%
Nr. 16	9.67	111.5	10.00	111.1	10.17	110.9	9.67	111.5	10.08	111.0	10.00	111.1
Nr. 17	9.58	110.6	9.92	110.2	10.08	110.0	9.50	109.6	10.00	110.1	9.92	110.2
Nr. 18	9.58	110.6	9.92	110.2	10.00	109.1	9.50	109.6	10.00	110.1	9.92	110.2
平 均	110.9		110.5		110.0		110.3		110.4		110.5	
%	100		99.6		99.2		99.4		99.6		99.6	
與ヘラレタル 結核菌ノ容積	8.67		9.00		9.16		8.67		9.08		9.00	

第8表 結核菌Lコクチゲン710.0㏍靜脈内注射家兔體重増減

家兔	經過日數	處置前(4/V) 7日(14/V) 14日(21/V) 21日(28/V) 28日(4/VI) 35日(11/VI)					
		Nr. 13	2400	2200	2250	2350	2350
Nr. 14	2500	2200	2200	2350	2450	2450	
Nr. 15	2550	2550	2550	2600	2500	2600	
平 均	2483	2317	2333	2433	2433	2483	
増 減		-166	-150	-50	-50	± 0	

第9表 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0㏍靜脈内注射家兔體重増減

家兔	經過日數	處置前(16/VI) 7日(26/VI) 14日(3/VII) 21日(10/VII) 28日(17/VII) 35日(24/VII)					
		Nr. 16	2450	2350	2150	2050	2150
Nr. 17	2550	2450	2250	2250	1900	1800	
Nr. 18	2350	2300	2250	2150	1800	1900	
平 均	2450	2367	2217	2150	1950	1967	
増 減		-83	-233	-300	-500	-483	

第10表 結核菌Lコクチゲン710.0㏍靜脈内注射ニヨル血中ニ増強シ來リシ増容率ノ値(第6及7表参照)

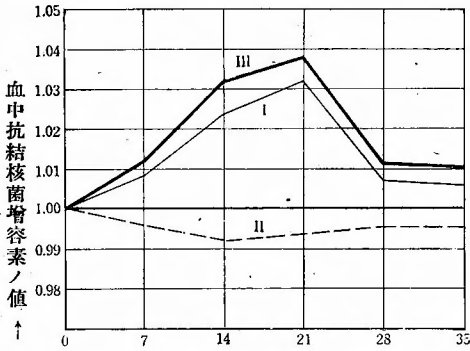
前處置後經過日數	7日	14日	21日	28日	35日
結核菌Lコクチゲン7靜脈内注射ニヨル血中増容率	1.008	1.024	1.032	1.007	1.006
0.5%石炭酸加0.85%食鹽水靜脈内注射ニヨル血中増容率	0.996	0.992	0.994	0.996	0.996
靜脈内注射免疫ニヨル產生増容率	1.012	1.032	1.038	1.011	1.010

實驗第三 濃厚結核菌Lコクチゲン75.0靜脈内注射ノ場合

本研究ノ第1報ニ記載シタル結核菌Lコクチゲン7調製方法中菌量ヲ沈澱計ニテ9度日(約0.0063㏍)トナシLコクチゲン7ヲ調製セリ。

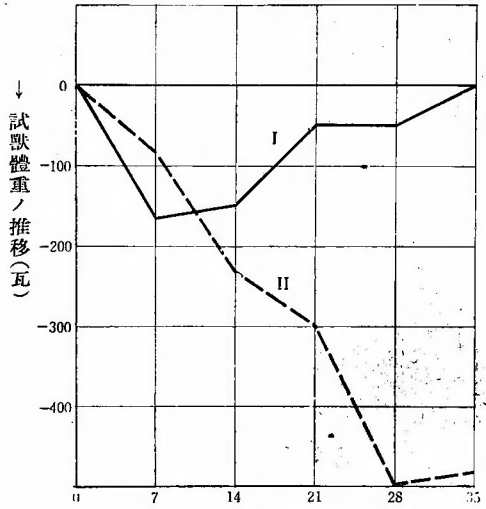
此ノ濃厚結核菌Lコクチゲン7ヲ2.5㏍ツツ2日間靜脈内ヘ注射シタル場合(實驗第一ノ菌總量ノ

第3圖 結核菌_Lコクチゲン⁷10.0_錠靜脈内注射
ニヨル血中產生増容素ノ推移
(第10表参照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)
 I = 結核菌_Lコクチゲン⁷10.0_錠靜脈内注射
 ニヨル血中產生増容素
 II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0_錠靜脈内注射
 ニヨル血中増容素動搖
 III = 結核菌_Lコクチゲン⁷10.0_錠ノミニヨリテ血中ニ產生セラレタル増容素ノ率
 (I-II)

第4圖 結核菌_Lコクチゲン⁷10.0_錠靜脈内注射
家兎體重(第8及9表参照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)
 I = 結核菌_Lコクチゲン⁷ (石炭酸食鹽水ヲ含ム)10.0_錠靜脈内注射家兎
 II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0_錠靜脈内注射家兎

3倍)ノ血中抗結核菌増容素產生並ニ體重増減ヲ檢シタルニ第11表ヨリ第13表、第5圖及ビ第6圖ノ所見ヲ得タリ。

第11表 濃厚結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_錠(第1表ニ於ケル用量ノ3倍)靜脈内注射
ニヨル血中產生抗結核菌増容素ノ値

家兎番號	注 射 後											
	注射直前		7日		14日		21日		28日		35日	
	菌液	%	菌液	%	菌液	%	菌液	%	菌液	%	菌液	%
Nr. 31	9.58	104.5	8.50	104.1	9.00	104.9	9.25	106.7	8.92	108.1	8.83	107.1
Nr. 32	10.33	112.7	9.00	110.2	9.42	109.7	9.42	108.7	8.92	108.1	9.08	110.1
Nr. 33	第2回靜脈内注射時ニ死亡セリ。											
平 均		108.6		107.1		107.3		107.7		108.1		108.6
%		100		98.7		98.9		99.2		99.6		100.0
與ヘラレタル結核菌ノ容積		9.17		8.17		8.58		8.67		8.25		8.25

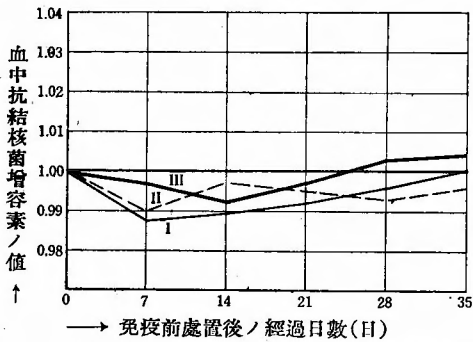
第12表 濃厚結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_錠靜脈内注射家兎體重増減

家兎	經過日數	處置前(18/V)					
		7日(26/V)	14日(2/V)	21日(9/V)	28日(16/V)	35日(23/V)	
Nr. 31		2350	2350	2200	2200	2250	2250
Nr. 32		2350	2400	2300	2350	2150	2300
Nr. 33	第2回靜脈内注射時ニ死亡セリ。						
平 均	均	2350	2375	2250	2275	2200	2275
増 減	減		+25	-100	-75	-150	-75

第13表 濃厚結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_ト靜脈内注射ニヨリ血中ニ増強シ來リシ増容素ノ値(第2及11表参照)

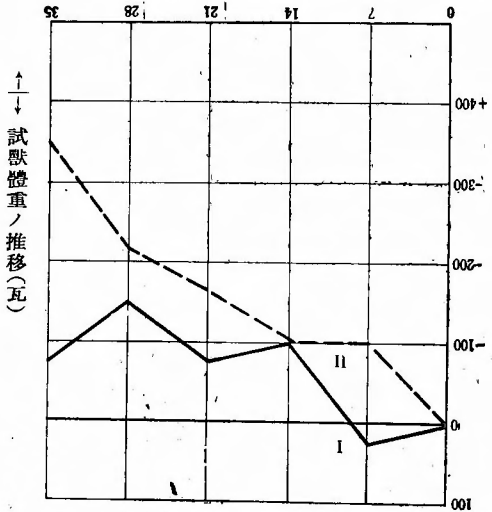
前處置後經過日數	7日	14日	21日	28日	35日
9度目結核菌 _L コクチゲン ⁷ 靜脈内注射ニヨリ血中増容率	0.987	0.989	0.992	0.996	1.000
0.5%石炭酸加0.85%食鹽水靜脈内注射ニヨリ血中増容率	0.990	0.997	0.995	0.993	0.996
濃厚結核菌 _L コクチゲン ⁷ 5.0 _ト 靜脈内注射免疫ニヨリ產生増容率	0.997	0.992	0.997	1.003	1.004

第5圖 濃厚結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_ト靜脈内注射ニヨリ血中產生増容素ノ推移(第13表参照)



- 免疫前處置後ノ經過日數(日)
- I = 濃厚結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_ト靜脈内注射ニヨリ血中増容素
- II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0_ト靜脈内注射ニヨリ血中増容素動搖
- III = 濃厚結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_トノミニヨリテ血中ニ產生セラレタル増容素ノ率

第6圖 濃厚結核菌_Lコクチゲン⁷5.0_ト靜脈内注射家兔體重(第4及12表参照)



- 免疫前處置後ノ經過日數(日)
- I = 濃厚結核菌_Lコクチゲン⁷(石炭酸食鹽水ヲ含ム)5.0_ト靜脈内注射家兔
- II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0_ト靜脈内注射家兔

實驗結果ノ總括及ビ考察

軟膏免疫ト注射免疫トノ差別

實驗第一ヨリ第三マデノ成績ハ第14表, 第15表第7圖及ビ第8圖ニ總括セラレタリ。

第14表 靜脈内ニ注射セラレタル結核菌_Lコクチゲン⁷ノ量ト血中ニ新生シ來リタル増容素ノ値トノ相互關係(實驗第一—第三ノ總括)

結核菌 _L コクチゲン ⁷ ノ用量	用量ノ割合	免疫元ノ靜脈内注射ニヨリ免疫前處置完了後ノ經過日數ト血中新生増容素ノ値*					原表
		7日目	17日目	21日目	35日目	42日目	
2.5 _ト 宛2日間ニ全量約0.0105 _ト 結核菌ヨリ得タルモノ(5.0 _ト) ¹⁾	1	1.072	1.055	1.028	1.023	1.017	第5表
2.5 _ト 宛4日間ニ全量約0.021 _ト 結核菌ヨリ得タルモノ(10.0 _ト) ¹⁾	2	1.012	1.032	1.038	1.011	1.010	第10表
濃厚 _L コクチゲン ⁷ 2.5 _ト 宛2日間ニ全量約0.0315 _ト 結核菌ヨリ得タルモノ	3	1.000	0.992	0.997	1.003	1.004	第13表

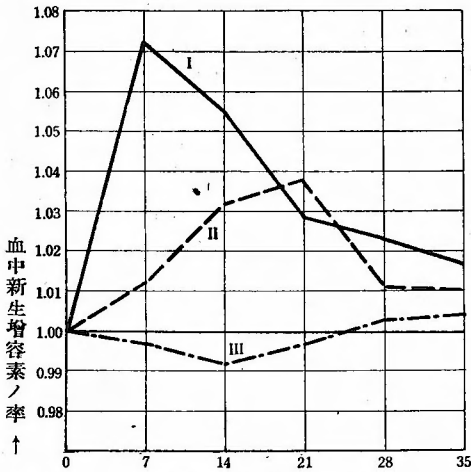
* 無前處置健常試験血中増容素ノ値ヲ1.00トス。且ツ_Lコクチゲン⁷代リニ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水(即チ_Lコクチゲン⁷ノ基液)ノ同一量ノ注射ヲ受ケタル試験ノ血中増容素ノ動搖ヲ差引キタルモノナリ。

1) 標準結核菌_Lコクチゲン⁷ノ用量

第15表 靜脈内へ注射セラレタル結核菌_Lコクチゲン¹ノ量ト試獸體重増減トノ關係

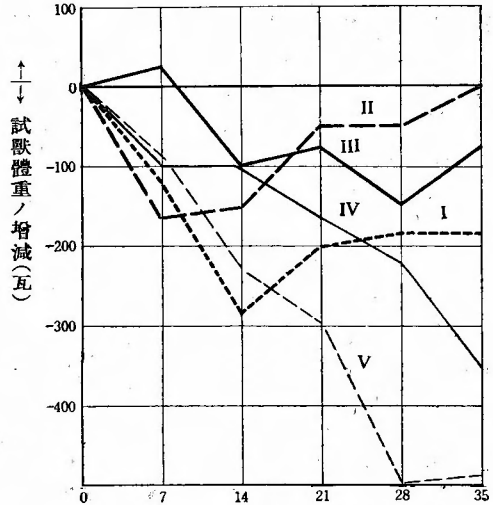
注射液並ニ液量	用量ノ關係	靜脈内注射後ノ體重増減(瓦)					原表
		7日目	14日目	21日目	28日目	35日目	
結核菌 _L コクチゲン ¹ 2.5瓦ヅ、2日間	1	-117	-283	-200	-183	-183	第3表
結核菌 _L コクチゲン ¹ 2.5瓦ヅ、4日間	2	-166	-150	-50	-50	±0	第8表
濃厚結核菌 _L コクチゲン ¹ 2.5瓦ヅ、2日間	3	+25	-100	-75	-150	-75	第12表
對照群 { 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水2.5瓦ヅ、2日間 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水2.5瓦ヅ、4日間	1	-100	-100	-167	-217	-350	第4表
	2	-83	-233	-300	-500	-483	第9表

第7圖 結核菌_Lコクチゲン¹靜脈内注射ニヨル血中產生増容素ノ推移(第14表参照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)
 I = 結核菌_Lコクチゲン¹5.0瓦靜脈内注射群
 II = 結核菌_Lコクチゲン¹10.0瓦靜脈内注射群
 III = 濃厚結核菌_Lコクチゲン¹5.0瓦 (Iニ於ケルコクチゲン¹ノ3倍)靜脈内注射群

第8圖 結核菌_Lコクチゲン¹靜脈内注射家兔體重比較(第3, 4, 8, 9及12表参照)(即チ15表参照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)
 I = 結核菌_Lコクチゲン¹5.0瓦群
 II = 結核菌_Lコクチゲン¹10.0瓦群
 III = 濃厚結核菌_Lコクチゲン¹5.0瓦(原_Lコクチゲン¹ノ3倍)群
 IV = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0瓦群
 V = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0瓦群

以上ノ實驗結果ニヨリテ下ノ事項ヲ認メ得ベシ。

1) 結核菌3度目_Lコクチゲン¹ノ注射量ヲ5.0瓦(實驗第一)ヨリ10.0瓦(實驗第二), 15.0瓦(實驗第三)ト追加セルニ血中產生増容素量ハ却テ遞減セリ。殊ニ用量ガ實驗第一ニ於ケルヨリモ3倍ニ増加セラレタル時ハ血中増容素ハ却テ正常値以下ニ減弱セリ。

2) 是即チ免疫元用量ノ過剰ニヨリ抗體產生ノ阻害現象ガ發生シタルモノニシテ, 下行位相ナリ。故ニ免疫元ハ適量ヲ使用スルコトヲ要スルモノニシテ, 用量ガ大ナルニ從テ免疫效果モ亦タ無限ニ大ナルモノニハ非ザルナリ。

3) 結核菌「コクチゲン」ノ 5.0 兊靜脈内注射ニテ得タル血中新生最大増容素ノ率ハ注射後 7 日目ニシテ 1.072ヲ示セリ。然ルニ本研究ノ第 1 報ニ於テハ同一結核菌「コクチゲン」ノ 3.75 兊ヲ含有スル軟膏ヲ貼附スルコトニヨリテ第 14 日目ニ最大產生増容素ノ率ハ 1.030ヲ得タリ。

4) 即チ血中ニ新生シ得ル抗體ノ最大値ハ免疫元ノ注射法ニテハ第 7 日目、軟膏免疫法ニテハ第 14 日目ニ發現スルヲ以テ一般原則トナスガ如シ。

此故ニモシモ軟膏免疫法ニ際シ第 7 日目ニ血中ニ最大抗體量ノ產生ヲ得ルガ如キ場合アリトスレバ、ソハ皮膚ノ損傷部ヨリ免疫元ガ吸收セラレテ、宛カモ注射免疫ト同一ノ關係ニ陥リタルモノト理解セザルベカラズ。

5) 體重ノ推移ヲ觀ルニ 0.5% 石炭酸加 0.85% 食鹽水ノ 5.0 兊或ハ 10.0 兊ヲ注射セラレタル對照動物ニテハ注射後 35 日マデ體重漸減スルガ如キ状態ニアリタル際ニ當リテ、「コクチゲン」注射動物ハ 14 日目頃ヨリ一旦減少シタル體重ヲ恢復シ來リ、35 日目ニハ注射前ノ體重ニマデ増加セリ。此際 10.0 兊注射群ハ 15.0 兊（濃厚抗原液ニテ 5.0 兊）群ヨリモ恢復ノ程度大ナリキ。5.0 兊群ニテハ體重恢復ノ事實ニ著明ナリキ。蓋シ此ノ目的ニ向ツテハ用量過少ナルニヨルモノナランカ。

軟膏免疫法ニアリテモ亦タ軟膏動物ノ方ガ第 28 日目頃ヨリ體重ノ増加顯著ナリキ（第 1 報参照）。

結 論

1) 結核菌「コクチゲン」ヲ軟膏ト爲ス代リニ直接靜脈内ヘ注射スルコトニヨリテ血中ニ產生セラルル増容素量ハ注射後 7 日目（滿 7 日經過）ニテ最大値ニ達シタルニ對シ、軟膏免疫ニテハ第 14 日目（滿 14 日經過）ニテ最大値ニ達セリ。

2) 此故ニモシモ軟膏（經皮）免疫法ナルニモ拘ラズ第 7 日目ニ於テ血中產生最大抗體量（本研究ニテハ増容素）ヲ得ルガ如キ場合アリトスレバ、ソハ皮膚ニ創傷アリテ免疫元ガ皮下又ハ靜脈内注射ノ場合ノ如ク吸收セラレタルコトヲ意味スルモノニシテ眞ノ軟膏（經皮）免疫ニテハ非ザルモノナリ。（世上此ノ誤謬ニ陥レル研究報告アルヲ以テ注意ヲ加ヘ置ク所以ナリ。更ニ植田謙吉博士報告参照）

3) 増容素ノ產生ヲ指標ト爲スモ免疫元ノ用量ト血中抗體產生量（即チ免疫獲得）トハ無限ニ一致連行スルモノニアラズシテ好適用量ヲ超過スル時ハ用量ノ増大ニ逆行シテ抗體產生ハ小トナリ終ニハ正常値以下トナルモノナリ。

4) 結核菌「コクチゲン」ノ 3.75 兊ヲ軟膏ト爲シテ貼用セル時ハ血中最大増容素ハ第 14 日目ニシテ 1.030ヲ示シ、毎日 2.5 兊宛 2 日間全量 5.0 兊ヲ靜脈内ヘ注射シタル時ハ血中最大増容素ハ第 7 日目ニシテ 1.072（殆ンド同一量）ヲ得タリ。

第3報 結核菌_Lコクチゲン¹皮下注射ニ依ル 血中抗結核菌増容素ノ產生ニ就テ

緒 言

本報告ニ於テハ第1報, 第2報ニ於ケルト同一結核菌_Lコクチゲン¹ヲ皮下ヘ注射スルコトニヨリテ, 血中ニ產生セラルル増容素ニ就テ吟味スルトコロアラントス。

實 驗 材 料

試獸. 2.3—2.5珩ノ健常雄家兎3頭ヲ1群トナセルモ個々別々ニ飼育。

増容反應用結核菌液. 第1報ニ記シタルト同ジ。

免疫元. 第1報ニ用ヒシ結核菌_Lコクチゲン¹ノ氷室中ニ保存シアルモノヲ用ニ臨ミテ取り出シ約37°Cニ温メテ用ヒタリ。

實 驗 方 法

試獸背面一部毛ヲ剪り取りテ毎回異ル場所ニ徐々ニ皮下注射セリ。但シ甲群ニテハ1日1回2.5珩宛2日間(全量5.0珩), 乙群ニテハ1日1回2.5珩宛4日間(全量10.0珩)ヲ注射セリ。最後ノ注射ヨリ經過ヲ追ヒテ採血シ血中ノ増容素ノ推移ヲ第1報並ニ第2報ニ述ベシ注意ノ下ニ測定セリ。

他方ニ於テハ採血時直前毎ニ體重ヲ秤量セリ。但シ本報ニ於テモ對照群ヲ同時同列ニ驗シ得ザリシ爲, 體重増減ノ比較ハ正確ヲ期シ難シ。

實驗第一 皮下注射量5.0珩ノ場合

實驗結果ハ第1表ヨリ第5表第1圖及ビ第2圖ニ示サレタリ。

第1表 結核菌_Lコクチゲン¹5.0珩皮下注射ニヨル血中產生抗結核菌増容素ノ値

家 兎 番 號	注射直前		注 射 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 19	9.08	104.8	9.17	107.8	8.67	105.1	9.17	105.8	9.17	105.8	9.58	105.6
Nr. 20	9.33	104.7	9.75	114.7	9.58	114.1	9.67	111.5	9.58	110.6	9.67	108.4
Nr. 21	9.17	105.8	9.33	109.8	9.00	109.1	9.42	108.7	9.33	107.7	9.42	105.6
平 均	106.1		110.8		109.4		108.7		108.0		106.5	
%	100		104.4		103.1		102.4		101.8		100.4	
與ヘラレタル 結核菌ノ容積	8.75		8.50		8.25		8.67		8.67		8.92	

第 2 表 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0託皮下注射ニヨル
血中產生抗結核菌増容率ノ値

家 兔 番 號	注射直前		注 射 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 22	9.17	112.2	9.00	111.3	9.25	109.9	9.08	110.1	9.25	109.9	9.75	110.4
Nr. 23	9.33	114.3	9.17	113.4	9.50	112.9	9.25	112.1	9.50	112.9	10.08	114.2
Nr. 24	8.83	108.2	8.75	108.3	9.08	107.9	8.83	107.1	9.00	106.9	9.42	106.6
平 均	111.6		111.0		110.2		109.8		109.9		110.4	
%	100		99.5		98.8		98.4		98.5		98.9	
與ヘラレタル 結核菌ノ容積	8.17		8.08		8.42		8.25		8.42		8.92	

第 3 表 結核菌Lコクテゲン75.0託皮下注射家兔體重増減

家 兔	經過日數	處置前(16/V)	7日(24/V)	14日(31/V)	21日(7/VI)	28日(14/VI)	35日(21/VI)
Nr. 19		2350	2400	2350	2450	2450	2450
Nr. 20		2400	2350	2350	2350	2350	2350
Nr. 21		2350	2450	2400	2500	2350	2450
平 均		2367	2400	2367	2433	2383	2417
増 減			+33	± 0	+66	+16	+50

第 4 表 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0託皮下注射家兔體重増減

家 兔	經過日數	處置前(11/VI)	7日(19/VI)	14日(26/VI)	21日(3/VII)	28日(10/VII)	35日(17/VII)
Nr. 22		2350	2350	2300	2300	2200	2000
Nr. 23		2450	2350	2300	2300	2250	2350
Nr. 24		2450	2250	2350	2200	2000	1950
平 均		2417	2317	2317	2267	2150	2100
増 減			-100	-100	-150	-267	-317

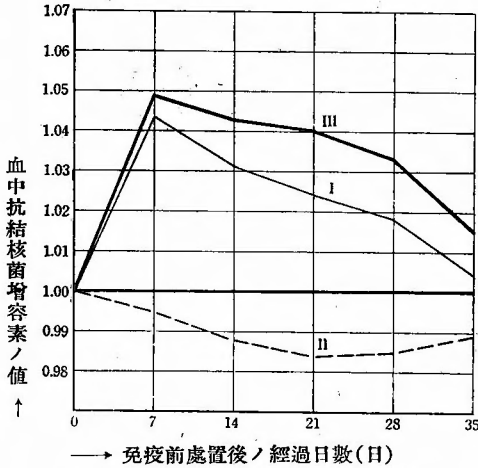
第 5 表 結核菌Lコクテゲン75.0託皮下注射ニヨル血中ニ増強シ來リシ増容率ノ値
(第1及第2表参照)

處置後經過日數	7 日	14 日	21 日	28 日	35 日
結核菌Lコクテゲン75.0託皮下注射ニヨル血中増容率	1.044	1.031	1.024	1.018	1.004
0.5%石炭酸加0.85%食鹽水皮下注射ニヨル血中増容率	0.995	0.988	0.984	0.985	0.989
皮下注射免疫ニヨル產生増容率	1.049	1.043	1.040	1.033	1.015

實驗第二 皮下注射量10.0託ノ場合

實驗結果ハ第6表ヨリ第10表, 第3圖及ビ第4圖ニ示サレタリ。

第 1 圖 結核菌_Lコクチゲン¹5.0 託皮下注射ニヨル血中產生増容素ノ推移(第 5 表参照)



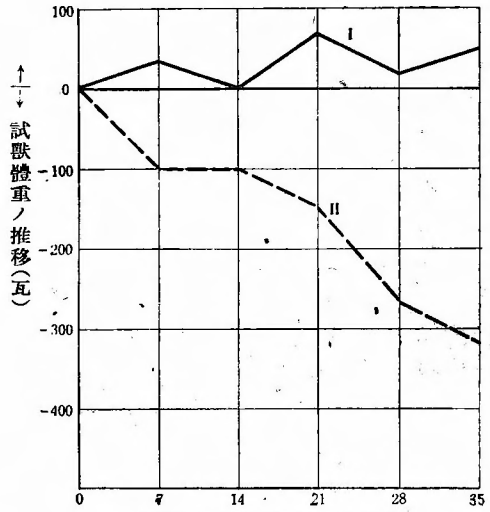
→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)

I = 結核菌_Lコクチゲン¹5.0 託皮下注射ニヨル血中產生増容素ノ値

II = 0.5% 石炭酸加 0.85% 食鹽水 5.0 託皮下注射ニヨル血中増容素ノ動搖

III = 結核菌_Lコクチゲン¹5.0 託ノミニヨル血中產生増容素(I - II)

第 2 圖 結核菌_Lコクチゲン¹5.0 託皮下注射家兔體重(第 3 及 4 表参照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)

I = 結核菌_Lコクチゲン¹ (石炭酸食鹽水含有) 5.0 託皮下注射家兔

II = 0.5% 石炭酸加 0.85% 食鹽水 5.0 託皮下注射家兔

第 6 表 結核菌_Lコクチゲン¹10.0 託皮下注射ニヨル血中產生抗結核菌増容素ノ値

家兔番號	注射直前		注 射 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌沈	%	菌沈	%	菌沈	%	菌沈	%	菌沈	%	菌沈	%
Nr. 25	9.58	111.7	9.83	115.7	9.92	113.3	10.00	113.2	10.00	113.2	10.00	112.2
Nr. 26	9.25	107.8	9.75	114.7	9.75	111.4	9.92	112.3	9.83	111.3	9.75	109.3
Nr. 27	9.17	106.8	9.67	113.7	9.83	112.4	9.83	111.3	9.75	110.4	9.83	110.3
平 均		108.8		114.7		112.4		112.3		111.6		110.6
%		100		105.5		103.4		103.3		102.7		101.7
與ヘラレタル結核菌ノ容積		8.58		8.50		8.75		8.83		8.83		8.92

第 7 表 0.5% 石炭酸加 0.85% 食鹽水 10.0 託皮下注射ニヨル血中產生抗結核菌増容素ノ値

家兔番號	注射直前		注 射 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌沈	%	菌沈	%	菌沈	%	菌沈	%	菌沈	%	菌沈	%
Nr. 28	8.75	114.1	9.00	113.7	9.33	113.1	9.08	113.5	8.75	112.9	8.75	111.7
Nr. 29	8.62	112.0	8.75	110.5	9.17	111.1	8.83	110.4	8.58	110.8	8.75	111.7
Nr. 30	8.50	110.9	8.67	109.5	8.92	108.1	8.67	108.3	8.50	109.7	8.58	109.6
平 均		112.3		111.2		110.8		110.8		111.1		111.0
%		100		99.0		98.6		98.6		98.9		98.8
與ヘラレタル結核菌ノ容積		7.67		7.92		8.25		8.00		7.75		7.83

第 8 表 結核菌_Lコクテゲン¹10.0 珉皮下注射家兔體重増減

家兔	經過日數	處置前(11/V)	7日(21/V)	14日(28/V)	21日(4/VI)	28日(11/VI)	35日(18/VI)
Nr. 25		2350	2350	2450	2450	2550	2600
Nr. 26		2500	2500	2550	2600	2700	2650
Nr. 27		2450	2450	2500	2400	2350	2350
平均	均減	2433	2433	2500	2483	2533	2533
増減			± 0	+67	+50	+100	+100

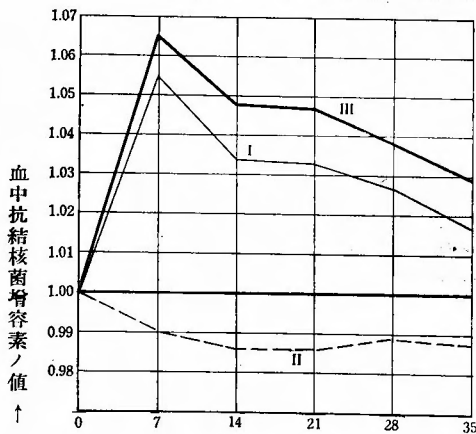
第 9 表 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0 珉皮下注射家兔體重増減

家兔	經過日數	處置前(27/VII)	7日(6/VIII)	14日(13/VIII)	21日(20/VIII)	28日(27/VIII)	35日(3/IX)
Nr. 28		2700	2550	2500	2500	2550	2350
Nr. 29		2550	2500	2400	2400	2400	2400
Nr. 30		2350	2250	2250	2200	2200	2200
平均	均減	2533	2433	2383	2367	2383	2317
増減			-100	-150	-166	-150	-216

第10表 結核菌_Lコクテゲン¹10.0 珉皮下注射ニヨリ血中ニ増強シ來リシ増容率ノ率(第6及7表参照)

處置後經過日數	7日	14日	21日	28日	35日
結核菌 _L コクテゲン ¹ 皮下注射ニヨル血中増容率	1.055	1.034	1.033	1.027	1.017
0.5%石炭酸加0.85%食鹽水皮下注射ニヨル血中増容率	0.990	0.986	0.986	0.989	0.988
皮下注射免疫ニヨル產生増容率	1.065	1.048	1.047	1.038	1.029

第 3 圖 結核菌_Lコクテゲン¹10.0 珉皮下注射ニヨル血中產生増容率ノ推移(第10表参照)



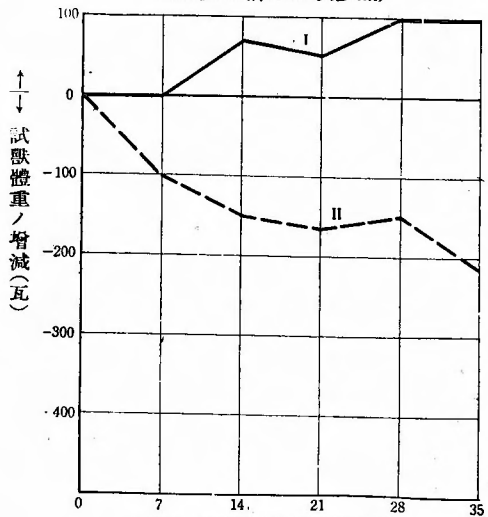
→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)

I = 結核菌_Lコクテゲン¹10.0 珉皮下注射ニヨル血中產生増容率

II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0 珉皮下注射ニヨル血中増容率動搖

III = 結核菌_Lコクテゲン¹10.0 珉ノミニヨル血中產生増容率(I-II)

第 4 圖 結核菌_Lコクテゲン¹10.0 珉皮下注射家兔體重(第8及9表参照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)

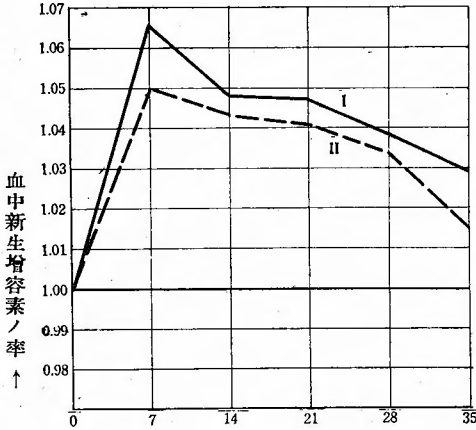
I = 結核菌_Lコクテゲン¹ (石炭酸食鹽水含有) 10.0 珉皮下注射家兔

II = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0 珉皮下注射家兔

實驗結果總括並ニ考察

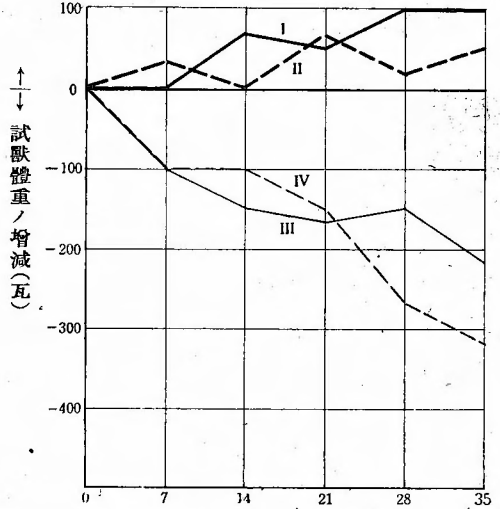
實驗第一及ビ第二ノ結果ハ第5圖及ビ第6圖ニ一括セラレタリ。

第5圖 結核菌_Lコクチゲン¹皮下注射ニヨル
血中產生増容素ノ推移(第5及10表參照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)
I = 結核菌_Lコクチゲン¹10.0mg皮下注射群
II = 結核菌_Lコクチゲン¹5.0mg皮下注射群

第6圖 結核菌_Lコクチゲン¹皮下注射家兎體
重比較(第3, 4, 8及ビ9表參照)



→ 免疫前處置後ノ經過日數(日)
I = 結核菌_Lコクチゲン¹(石炭酸食鹽水含有)10.0mg皮下注射家兎群
II = 結核菌_Lコクチゲン¹(石炭酸食鹽水含有)5.0mg皮下注射家兎群
III = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水10.0mg皮下注射家兎群
IV = 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水5.0mg皮下注射家兎群

即チ下ノ事項ヲ認メ得ベシ。

1) 結核菌_Lコクチゲン¹ヲ靜脈内(第2報)ノ代リニ皮下へ注射シタルニ血中產生最大増容素量ハ第7日目ニ最大トナレリ。此ノ點ハ靜脈内注射モ,皮下注射モ,全く同一ナリ。即チ皮下注射ニヨレバ免疫元ハ直チニ血中ニ進入シ,靜脈内注射ニ於ケルト同様ノ關係ヲ示スモノナリ。

此ノ點ニ於テハ軟膏免疫ニヨル血中抗體ノ最大產生ガ第14日目頃ニ發生スルニ比シ靜脈内,皮下何レノ注射法モ同格ナルモノト考ヘ得可シ。

2) 併シナガラ同一結核菌_Lコクチゲン¹ノ皮下注射ニテモ血中最大產生増容素ノ用量ガ5.0mgノ時ニ1.049ニシテ用量ガ10.0mgノ時ハ1.065ナリキ。

之ニ對シ靜脈内注射ニテハ用量ガ5.0mgノ時ニ1.072ニシテ用量ガ10.0mgノ時ニハ増容素ノ增加ハ1.032—1.038ニ過ギザリキ(第2報第14表)。

即チ皮下注射免疫元量10.0mg(詳シク言ヘバソレヨリモ稍々大ナル量)ト靜脈内注射免疫元量ノ5.0mgトハ免疫發生ノ效果ニ於テ殆ンド同一(1.065—1.072)ナリ。

3) 此故ニ靜脈内注射法モ,皮下注射法モ,注射後第7日目ニ於テ最大ノ血中抗體ノ產生(即

チ全身免疫ノ發生)ヲ來スコトハ相一致スレドモ、靜脈内注射ノ方ガ血中抗體ノ產生ガ最モ顯著(效果的)ニシテ靜脈内注射法ニテハ皮下注射法ノ約 1/2ノ免疫元量ニテ殆ンド同一程度ノ血中抗體ノ產生ヲ得可キコトヲ認ム。

4) 血中產生抗體ハ全身免疫ノ發現ヲ意味スルモノナレドモ、免疫方法ガ或ハ軟膏法、或ハ靜脈内注射法、又或ハ皮下注射法ト言フ様ニ、相互ニ異ル場合ニハ、免疫の前處置ニ續發スル血中抗體ノ量ハ決シテ獲得セラレタル全身免疫ノ程度ヲ忠實ニ指示セザルモノナルコトニ關シテハ既ニ多數ノ立證アリ。此ノ如キ場合ニハ既往反應ニ立脚スル血中動員抗體量ニヨリテ獲得セラレタル免疫程度ガ數字的ニ比較セラレ得ルモノナリ。

結核菌₂コクテゲン¹(乃至他ノ結核菌成劑)ニ關スル免疫方法ヲ異ニスル免疫效果ノ比較研究ハ此ノ方針ニヨリテ始メテ正確ニ遂行セラレ得可キナリ。

結 論

1) 血中產生最大増容素ヲ指標ト爲スコトニヨリテ結核菌₂コクテゲン¹ノ皮下注射ノ效果ヲ檢シタルニ、最大増容價ハ注射後第7日目ニ示サレタリ。此點ハ靜脈内注射ノ場合ト同一ナリ。

2) 即チ皮下ニ注射セラレタル免疫元ハ殆ンド靜脈内注射ト同様ニ直チニ血中ニ移行スルモノト考ヘ得ベシ。此點ハ皮下注射並ニ靜脈内注射法ガ軟膏(經皮)免疫法ト異ル所ナリ。

3) 最大増容價ハ皮下注射ニテ用量5.0₂ノ時1.049、用量10.0₂ノ時1.065ナリキ。之ニ對シ靜脈内注射ニテハ用量5.0₂ノ時=1.072、用量10.0₂ノ時=1.038ナリキ。故ニ靜脈内注射ノ效果(血中產生抗體)ハ皮下注射ノ約2倍ニ相當スト考ヘラル。

4) 以上ノ相異ハ必ズシモ靜脈内注射法ノ方ガ皮下注射法ヨリモ同一條件ノ下ニテ全身免疫獲得程度ガ大ナルモノナルコトヲ意味セザルモノナリ。

何トナレバ免疫方法ガ同様ナル時ハ血中產生抗體量ハ全身免疫獲得程度ト一致連行スルモノナレドモ、免疫方法ガ或ハ靜脈内、或ハ皮下注射ト、相互ニ異ル時ハ獲得セラレタル全身免疫ノ程度ハ既往反應ノ大小ニヨリテ始メテ數字上ニ比較セラルベキモノタルコトガ既ニ立證セラレ居ルヲ以テナリ(小津茂氏論文參照)。

5) 免疫元ノ皮下注射ニアリテハ一部(殆ンド1/2)ハ皮下結締織乃至注射部附近ノ局所組織中ノ喰細胞ニ攝取セラレ、其ノ殘部(殆ンド1/2)ハ直接血行中ニ移行シ靜脈内注射ノ場合ト同様ニ血流ニヨリテ各種臟器乃至組織ニ免疫元ガ輸送セラレ所在廣義喰細胞ニヨリ攝取セラルルニ至ルモノト考ヘラル。

1) 植田、弘重、革島氏等ノ論文參照

第4報 結核菌「コクチゲン」注射家兎ニ於ケル全身 免疫獲得程度ノ比較及ビ血中產生増容素 ノ値ト免疫程度トノ關係

緒 言

本報告ニ於テハ、既ニ本研究ノ第2報並ニ第3報ニ記述シタル試獸ノ免疫的前處置終了後約210日ヲ經過シタル時ニ於テ、生結核菌液ヲ靜脈内ヘ輸送シ如何ナル程度ノ抗體ガ血中ヘ動員セラレルカヲ檢シ、且ツ結核感染程度ヲモ精査比較スル所アラントス。

實 驗 材 料

試獸. 本研究ノ第2報並ニ第3報ニ使用セル家兎ノ中生存セルモノヲ免疫前處置終了後約210日ニテ實驗ニ供シタリ。對照家兎ニハ新鮮健常ナルモノ3頭ヲ1群ト爲シタリ。

増容反應用結核菌液. 第1報ニ記載セン如クニ調製シ、全實驗ヲ通ジテ同一菌液ヲ使用セリ。

感染用生結核菌液. 本學微生物學教室ヨリ分與セラレタル人型結核菌(O菌)ヲ用ヒタリ。(本菌ノ病原性ニ就テハ第7報參照)

本菌ヲ0.5%葡萄糖・4%「グリセリン」加肉汁面上ニ浮游培養ヲ行ヒ、約20日ノ後全液面ニ廣ガリタル薄キ菌膜ヲ取り、瑪瑙製乳鉢ニテ充分研磨シ、0.85%食鹽水ヲ徐々ニ注加シナガラ菌浮游液ヲ作り、脫脂綿ノ薄層ヲ2回透過セシメ、肉眼上平等ニ濁濁セル菌液ヲ得タリ。基液量ヲ加減スルコトニヨリテ1.0坵中ノ含菌量ガ6度目(約0.0042坵)トナル様ニ調製シ、調製直後ニ全家兎ニ一列ニ耳靜脈内ヘ注射セリ。但シ此ノ菌液ハ菌染色上尙ホ集塊ヲ證明シ菌體ハ決シテ全部孤立的ニ浮游セルモノニ非ザルコトヲ知リタリ。

實 驗 方 法

前記試獸ニ生結核菌液ノ一定量(約0.0042坵ノ菌體)ヲ同時同列ニ耳靜脈内ヘ注射シ、其後7日目毎ニ血中抗結核菌増容素ノ値ヲ追及セリ。此際増容率ハ第1報所載ノ如クニシテ記上セリ。

實驗第一 生結核菌ノ血中侵入ニヨリテ血中ヘ動員セラレタル特殊増容素

實驗結果ハ第1表ヨリ第11表迄ニ示サレ第12表及ビ第1圖ニ總括セラレタリ。

第1表 無處置健常家兎群ニ0.85%食鹽水1.0坵ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合ノ血中(產生)抗結核菌増容素ノ値(3頭平均)

家 兎 番 號	注 射 直 前		注 射 後									
			7 日		14 日		21 日		28 日		35 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 45	10.00	106.7	9.50	105.6	9.88	106.8	10.13	106.6	9.88	105.3	9.75	104.0
Nr. 46	10.50	112.0	10.00	111.1	10.25	110.8	10.37	109.2	10.37	110.7	10.25	109.3
Nr. 47	10.00	106.7	9.63	106.9	9.75	105.8	9.88	103.9	10.00	106.7	10.00	106.7
平 均		108.4		107.9		107.7		106.6		107.6		106.7
%		100		99.5		99.3		98.3		99.2		98.4
與ヘラレタル 結核菌ノ容積		9.37		9.00		9.25		9.50		9.37		9.88

第 2 表 無免疫家兔群 = 生結核菌液ノ一定量ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合ノ
血中產生抗結核菌増容素ノ値(3頭平均)

家 兔 番 號	注 射 直 前		注 射 後					
			7 日		14 日		21 日	
	菌 渣	%	菌 渣	%	菌 渣	%	菌 渣	%
Nr. 48	10.50	112.0	10.25	113.9	10.38	112.2	10.63	111.8
Nr. 49	9.63	102.7	9.88	104.2	9.63	104.1	9.68	101.3
Nr. 50	10.38	110.7	10.13	112.5	10.38	112.2	10.50	110.5
平 均	108.4		110.2		109.5		107.9	
%	100		101.6		101.0		99.5	
與ヘラレタル結核菌ノ容積	9.88		9.00		9.25		9.50	

第 3 表 結核菌_Lコクチゲン¹5.0 純ヲ靜脈内ヘ注射セラレタリシ家兔 = 221 日目
= 於テ生結核菌液ノ一定量ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合ノ血中
產生抗結核菌増容素ノ値(3頭平均)

家 兔 番 號	注 射 直 前		注 射 後					
			7 日		14 日		21 日	
	菌 渣	%	菌 渣	%	菌 渣	%	菌 渣	%
Nr. 7	9.75	111.4	10.63	118.1	11.38	121.3	11.25	120.0
Nr. 8	9.63	110.0	10.25	113.9	10.88	116.0	11.13	118.7
Nr. 9	9.50	108.6	10.00	111.1	10.50	112.0	10.50	112.0
平 均	109.7		114.3		116.4		116.9	
%	100		103.9		105.8		106.2	
與ヘラレタル結核菌ノ容積	8.75		9.00		9.38		9.38	

第 4 表 結核菌_Lコクチゲン¹10.0 純ヲ靜脈内ヘ注射セラレタリシ家兔 = 219 日目
= 於テ生結核菌液ノ一定量ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合ノ血中
產生抗結核菌増容素ノ値(2頭平均)

家 兔 番 號	注 射 直 前		注 射 後					
			7 日		14 日		21 日	
	菌 渣	%	菌 渣	%	菌 渣	%	菌 渣	%
Nr. 13	9.75	109.9	10.25	112.3	11.00	114.3	10.75	113.2
Nr. 14	9.13	102.8	9.63	105.5	10.25	106.5	10.00	105.3
Nr. 15	本實驗迄 = 死亡							
平 均	106.3		108.9		110.4		109.2	
%	100		102.4		103.8		102.7	
與ヘラレタル結核菌ノ容積	8.88		9.13		9.63		9.50	

第5表 結核菌L₁コクテゲン¹5.0兎皮下注射セラ
レタリシ家兔ニ於テ生結核菌液ノ一
定量ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合ノ血中產生抗結
核菌増容率ノ値(2頭平均)

家兔番號	注射直前		注 射 後			
			7 日		14 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 19	9.25	104.2	10.00	109.6	10.25	106.5
Nr. 21	9.25	104.2	10.00	109.6	10.63	110.4
Nr. 20	本實驗迄ニ死亡					
平 均	104.2		109.6		108.4	
%	100		105.1		104.0	
與ヘラレ タル結核 菌ノ容積	8.88		9.13		9.63	

第7表 無免疫家兔群ニ生結核菌液一
定量ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合血中ニ
増強シ來リシ増容率
(第1及ビ第2表參照)

注射後ノ日數	7 日	14 日	21 日
生結核菌液注射	1.016	1.010	0.995
0.85%食鹽水注射	0.995	0.993	0.983
生結核菌ノ血中侵入	1.021	1.017	1.012

第9表 結核菌L₁コクテゲン¹10.0兎靜脈内注射免疫
家兔群ニ生結核菌液ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合
血中ニ増強シ來リシ増容率(第1及ビ第4表參照)

注射後ノ日數	7 日	14 日	21 日
生結核菌液注射	1.024	1.038	1.027
0.85%食鹽水注射	0.995	0.993	0.983
生結核菌ノ血中侵入	1.029	1.045	1.044

第11表 結核菌L₁コクテゲン¹10.0兎皮下注射免疫家
兔群ニ生結核菌液ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合血
中ニ増強シ來リシ増容率(第1及ビ第6表參照)

注射後ノ日數	7 日	14 日
生結核菌液注射	1.040	1.073
0.85%食鹽水注射	0.995	0.993
生結核菌ノ血中侵入	1.045	1.080

第6表 結核菌L₁コクテゲン¹10.0兎皮下注射セラ
レタリシ家兔ニ於テ生結核菌液ノ一
定量ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合ノ血中產生抗結
核菌増容率ノ値(3頭平均)

家兔番號	注射直前		注 射 後			
			7 日		14 日	
	菌渣	%	菌渣	%	菌渣	%
Nr. 25	9.88	111.3	10.50	115.1	11.38	118.2
Nr. 26	9.63	108.5	10.25	112.3	11.13	115.6
Nr. 27	9.50	107.0	10.25	112.3	11.25	116.9
平 均	108.9		113.2		116.9	
%	100		104.0		107.3	
與ヘラレ タル結核 菌ノ容積	8.88		9.13		9.63	

第8表 結核菌L₁コクテゲン¹5.0兎靜脈内注射免疫
家兔群ニ生結核菌液ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合
血中ニ増強シ來リシ増容率(第1及ビ第3表參照)

注射後ノ日數	7 日	14 日	21 日
生結核菌液注射	1.039	1.058	1.062
0.85%食鹽水注射	0.995	0.993	0.983
生結核菌ノ血中侵入	1.044	1.065	1.079

第10表 結核菌L₁コクテゲン¹15.0兎皮下注射免疫家兔
群ニ生結核菌液ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合血中
ニ増強シ來リシ増容率(第1及ビ第5表參照)

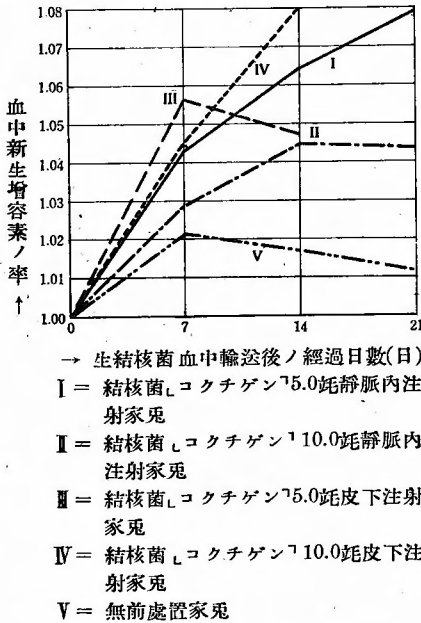
注射後ノ日數	7 日	14 日
生結核菌液注射	1.051	1.040
0.85%食鹽水注射	0.995	0.993
生結核菌ノ血中侵入	1.056	1.047

第12表 約7ヶ月以前ニ於テ免疫セラレタリシ家兔
ノ血中ヘ生結核菌ヲ侵入セシメタル場合ニ血中
ニ増強シ來リタル抗結核菌増容率ノ總括
(第7表一第11表參照)

結核菌L ₁ コクテゲン ¹ ヲ以テセル約7ヶ月 前ノ免疫方法	同名既往反應 ¹⁾		原 表
	7日目	14日目	
5.0兎靜脈内注射	1.044	1.065	第8表
10.0兎靜脈内注射	1.029	1.045	第9表
5.0兎皮下注射	1.056	1.047	第10表
10.0兎皮下注射	1.045	1.080	第11表
對照 健常家兔	1.021	1.017	第7表

1) 弘重充氏論文參照

第 1 圖 結核菌₁コクチゲン₁免疫前處置家兔₁約 7 ヶ月後₁至リ生結核菌ヲ靜脈内へ輸送シタル場合ノ血中產生特殊増容素ノ推移(第 12 表參照)



所見及ビ考察

1) 約 7 ヶ月以前 = 於テ結核菌₁コクチゲン₁ヲ以テ前處置ヲ施サレタリシ家兔ハ、7 ヶ月後 = 至リ統一₁的 = 血中へ生結核菌(約 0.0042 兎)ヲ輸入セラレタルコト = 對シ下ノ如キ血中増容素ノ產生ヲ示シタリ。

生菌ヲ血中 = 輸送シタル後

	7 日目	14 日目
I 5 兎皮下注射群	1.056	1.047
II 10 兎皮下注射群	1.045	1.080
III 5 兎靜脈内注射群	1.044	1.065
IV 10 兎靜脈内注射群	1.029	1.045
V 無處置健全家兔	1.021	1.017

2) 即チ結核菌ノ血中侵入 = 對シ約 7 ヶ月ノ既往 = 於テ前處置ヲ受ケタリシ動物ノ血中 = ハ、特殊増容素ガ無前處置健全動物 = 於ケルヨリモ大量 = 動員セラルルモノナルコトヲ認ム。

3) 此際血中へ結核菌ヲ輸送シタル後 14 日目 = 於ケル増容素ノ値ハ 7 日目 = 於ケルモノヨリモ却テ増強セルモノモアリタリ。然レドモ多數先人ノ研究(革島, 弘重, 植田氏等) = ヨレバ, 既往反應 = 際シテハ 7 日目ノ抗體ノ値ガ最大ニシテ, ソレヨリ 14 日目 = 至レバ減弱スルヲ以テ普通トス。故 = 上記ノ所見 = 對シテハ暫ラク疑ヲ存スルモノナリ(更 = 下文ヲ見ヨ)。唯ダ此際『既往(約 7 ヶ月以前) = 於テ免疫の前處置ヲ受ケタリシ動物ハ同名菌ノ血中侵入 = 對シ多量ノ抗體ヲ血中へ動員セシムルノ事實』ハ結核免疫 = アリテモ亦タ之ヲ認メ得ルコトハ確實ナリト信ズ。

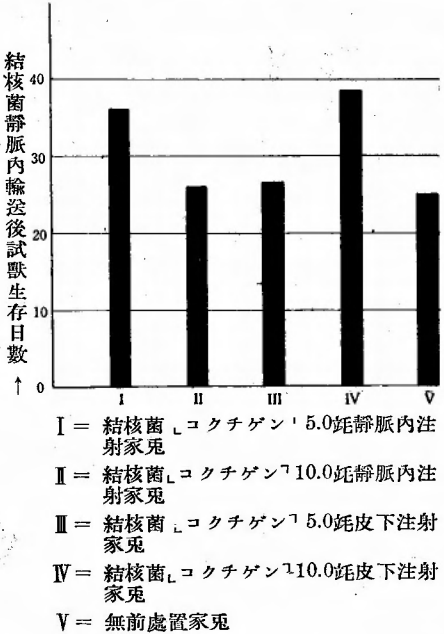
實驗第二 生結核菌感染實驗成績

實驗結果ハ第 13 表及ビ第 2 圖 = 示サレタリ。

第 13 表 生結核菌靜脈内注射後ノ家兔ノ體重ノ推移並ニ平均生存日數(3 頭平均)

家兔群種別	感染直前體重	生結核菌液靜脈内注射後ノ日數ト體重					轉歸	生存日數 = 現ハレタル免疫效果
		7 日	14 日	21 日	28 日	35 日		
無前處置無感染	2483	2550	2533	2550	2517	2517	57 日目 = 撲殺	
無前處置感染	2467	2433	2350	2117	—	—	平均 25 日目斃死	± 0
5.0 兎靜脈内注射免疫群	2733	2633	2550	2517	—	—	平均 36 日目斃死	+ 11
10.0 兎靜脈内注射免疫群	2750	2725	2600	2150	—	—	2 頭平均 26 日目斃死	+ 1
5.0 兎皮下注射免疫群	2750	2675	2550	—	—	—	2 頭平均 26.5 日目斃死	+ 1.5
10.0 兎皮下注射免疫群	2683	2650	2517	—	—	—	平均 38.3 日目斃死	+ 13.3

第2圖 結核菌_Lコクチゲン¹免疫前處置家兔=約7ヶ月後=至リ生結核菌ヲ靜脈内へ輸送シタル場合=於ケル試獸生存日數 (第13表參照)



所見及ビ考察

1) 約7ヶ月以前=於テ結核菌_Lコクチゲン¹ヲ以テ前處置ヲ施サレタリシ家兔ハ7ヶ月後=至リ、血中へ統一的=生結核菌(約0.0042兎)ヲ輸入セラレタルコト(結核感染)=對シ下ノ如キ生存日數ヲ示シタリ。

- I 結核菌_Lコクチゲン¹10兎皮下注射家兔38.3日
- II 結核菌_Lコクチゲン¹5兎靜脈内注射家兔 36日
- III 結核菌_Lコクチゲン¹5兎皮下注射家兔26.5日
- IV 結核菌_Lコクチゲン¹10兎靜脈内注射家兔26日
- V 無前處置家兔.....25日

(但シ此際同時同列=觀察シタル健常無前處置無

結核菌輸送(無感染)家兔ハ35日後體重平均34瓦ノ増加ヲ示シ、57日目=至ルモ健常ナリキ。)

2) 即チ約7ヶ月前=於ケル結核菌_Lコクチゲン¹ヲ以テセル免疫前處置ノ效果ハ_Lコクチゲン¹ 10.0兎皮下注射家兔及ビ同5.0兎靜脈内注射家兔ノ2群=アリテノミ顯著=シテ、結核菌_Lコクチゲン¹ 5.0兎皮下注射群及ビ同10.0兎靜脈内注射群=アリテハ何等ノ前處置ヲモ施サレザリシ健常試獸群ト殆ンド選ブ所無キ25日對26—26.5日ノ如ク多少大ナル近似ノ生存日數ヲ示シタル=過ギズ。

3) 即チ抗原用量ガ過小(5.0兎皮下注射)=テモ或ハ過大(10.0兎靜脈内注射)=テモ免疫效果ハ小ナルモノナルヲ認ム。マタ皮下注射ノ10.0兎ト靜脈内注射ノ5.0兎ト效果殆ンド相等シキモノタルヲ知ル。

結核免疫效果ト血中產生増容素トノ相互關係

結核免疫效果ハ統一的ナル生結核菌(約0.0042兎)血中輸送(感染)後、試獸ノ生存日數=ヨリテ之ヲ判定ス。増容素ハ一定ノ結核菌容積=血清ヲ作用セシメタル場合=於ケル増容率=ヨリテ之ヲ數字上=示ス(第1報—第3報)。

此際増容率ハ免疫の前處置完了直後(7日目及ビ14日目)=於テ檢シ、更=約7ヶ月ヲ經過シタル後、生結核菌體ノ一定規準量ヲ統一的=試獸血行中へ輸送シタル後、7日目及ビ14日目=於テ檢シタリ。而シテ何レモ最大増容率ヲ記上セリ(第2, 3報參照)。前者ヲ暫定的増容素 (provisori-

ches Voluminin) 後者ヲ動員増容率 (mobilisiertes Voluminin) ト稱ス。検査ノ結果ハ第2報, 第3報及ビ本報告第12表ニ示サレタリ。相互ノ關係ヲ一目瞭然タラシメンガ爲ニ更ニ第14表ニ一括セリ。

第14表 免疫前處置試験ノ結核感染後ノ生存日數ト暫定的血中抗體量ト血中動員
抗體量ト三者ノ相互關係

結核菌 _L コクチゲン ¹ ニヨル 免疫前處置	暫定的血中最大増容素量		7 ケ 月 經 過	生結核菌ノ統一的血中輸送	血中動員増容素ノ値		感染後試験ノ平均生存日數
	7日目	14日目			7日目	14日目	
10.0兎4回分割皮下注射 ¹⁾	1.065	1.048			1.045	1.080	38.3
5.0兎2回分割靜脈内注射 ²⁾	1.072	1.055			1.044	1.065	36.0
5.0兎2回分割皮下注射 ³⁾	1.049	1.043			1.056	1.047	26.5
10.0兎4回分割靜脈内注射 ⁴⁾	1.012	1.032			1.029	1.045	26.0
無前處置健全家兎群	1.000				1.021	1.017	25.0

1) 第3報第10表 2) 第2報第5表 3) 第3報第5表 4) 第2報第10表

以上ノ對比ニヨリテ下ノ各項ヲ首肯シ得ベシ。

1) 約7ケ月以前ニ於テ結核菌_Lコクチゲン¹ヲ以テ免疫の前處置ヲ施サレタリシ家兎ガ7ケ月後ニ於テ生結核菌ノ統一的ナル血中輸送(感染試験)ニ抵抗シテ生存シ得タル日數(即チ免疫效果)ハ10.0兎皮下注射群最大ニシテ同5.0兎靜脈内注射群之ニ亞ギ, 5.0兎皮下注射群ト10.0兎靜脈内注射群トハ無前處置健全群ノ同一感染試験後ニ於ケル生存日數(25日)ト大差ナク, 僅カニ1—1.5日ノ延長ニ過ギズシテ, 從テ免疫效果ヲ認メ難シ。

2) 之ニ對シ_Lコクチゲン¹5.0兎靜脈内注射群ハ生存期間10日ノ延長, 同10.0兎皮下注射群ハ13.3日ノ延長ニシテ, 何レモ著明ナル免疫效果ヲ示シタリ。

3) 此際血中動員増容素ハ菌液ヲ血中ヘ輸送シテヨリ7日目ノ値ヨリモ14日目ノ値ノ方ガヨク上記生存日數ノ關係ト一致セリ。

マタ暫定的増容素ノ値ニ至リテハ決シテ上記生存日數トモ, 或ハ14日目ノ動員増容素ノ値トモ一致連行スルコト無カリキ。

4) 即チ_Lコクチゲン¹5.0兎靜脈内注射ノ方ガ10.0兎皮下注射ノ場合ヨリモ暫定的増容素ノ値ハ明白ニ大ナリキ。

是レ當然ニシテ抗原ガ血中ヘ注射セラレタル時ハ其他ノ場合(皮下注射, 軟膏外用又ハ經口免疫)ヨリモ血中產生抗體量ハ大ナルベキモノナリ。然レドモ然ルガ爲ノ故ヲ以テ靜脈内注射ニヨリテ大ナル自動免疫ガ獲得セラレタルモノニ非ザルコトハ前記ノ實驗結果ニヨリテ明白ナリ。

5) 此故ニ免疫方法ガ或ハ皮下注射, 或ハ靜脈内注射等ノ如ク相互ニ相異リ居ル時ハ, 免疫の前處置直後ニ血中ニ示サレタル抗體(之ヲ Provisorischer Antikörper, 暫定的抗體ト稱ス)ハ決シテ本然ノ自動免疫獲得程度(即チ免疫效果)ヲ指示スルモノニテハ非ザルモノナリ。

此際自動免疫ノ眞個ノ程度ヲ現ハスモノハ統一的ナル同名抗原(菌體又ハ毒素)ノ血中侵入ニ對シテ『血中ハ動員セラレタル抗體ノ値』ソレ自身タルコトヲ認ムベキナリ。而シテ結核菌免疫ノ如キ場合ハ從來行ハレタル實驗結果ト趣ヲ異ニシ、同名抗原血中侵入後14日目ノ動員抗體量ガ自動免疫程度ヲ數字的ニ表示スルモノタルコトヲ認メザルベカラズ。

6) 以上ノ比較研究ニヨリテ免疫效果ヲ論ズル場合ニ當リテ、元來免疫方法、或ハ免疫元ノ種類等ヲ異ニスル時ハ『免疫前處置直後ニ示サレタル血中抗體ノ値』ハ決シテ直接ニ『獲得セラレタル自動免疫ノ程度』ヲ示スモノニアラズ。急性炎症ニ關シテハ第7日目、結核ノ如キ慢性炎症ニ就テハ第14日目ニ於ケル血中動員抗體ノ量ヲ規準トナスベキモノタルコトヲ知ル。

7) 増容反應ノ値(係數)ガ1.047迄ニテハ自動免疫ノ獲得ハ顯著ニアラズ、1.060以上タルヲ要スルガ如シ。

8) 「コクチゲン」ノ皮下注射量10.0兎トソノ靜脈内注射量5.0兎(1/2量)トハ結核免疫ニ於テ略々相等シキ自動免疫ヲ獲得セシムルガ如シ。マタ免疫元用量過小(5.0兎皮下注射)ニテモ、或ハ過大(10.0兎靜脈内注射)ニテモ、共ニ免疫獲得程度ハ大ナルコト能ハザルモノナルコトヲ認ム。

結 論

1) 結核菌「コクチゲン」ヲ以テ健全家兎ニ免疫前處置ヲ施シタル後、7ヶ月ヲ經過シタル時、生結核菌ヲ總テノ試獸ニ統一シテ血中へ輸送シタルニ、「コクチゲン」5.0兎ヲ皮下ニ注射シタル場合ト、同10.0兎ヲ靜脈内ニ注射シタル場合トハ何等前處置ヲ施サレザリシ健全試獸ノ生存日數25日ヨリモ僅カニ1.0—1.5日ダケ長ク生存ヲ維持シ得タルノミニシテ、免疫獲得ノ效果ハ甚ダ不著明ナリキ。

2) 以上ノ所見ニ對シ「コクチゲン」10.0兎ノ皮下注射ヲ受ケタリシ試獸ハ38.3日、同5.0兎靜脈内注射ヲ受ケタリシ試獸ハ36.0日ノ生存ニ堪ヘ以テ顯著ノ免疫效果ヲ示シタリ。

3) 此ノ際生存日數ノ長サニヨリテ顯現セラレタル免疫效果ト、14日目ニ於ケル血中動員増容素ノ上ニ示サレタル免疫效果トハ殆ンド全ク一致連行セリ。然レドモ7日目ノ血中動員抗體量ニテハ此ノ相互關係ハ一例ヲ除ク以外ハ合致セルモ、全部悉クハ合致スルニ至ラズ。而シテ各種免疫操作ヲ異ニセル前處置直後ノ増容素ノ値(之ヲ暫定的増容素產生量ト稱ス)ニ至リテハ甚ダシク不揃ヒニシテ、特ニ「コクチゲン」靜脈内注射ニ續發セル増容素量ニ至リテハ感染後ノ生存日數ニ示サレタル免疫效果ニ比シ甚ダシク大量ニシテ、不一致ノ事實顯著ナリキ。

4) 免疫操作及ビ免疫元ヲ異ニスル場合ノ暫定的血中產生抗體量ハ決シテ眞ノ免疫獲得程度ヲ表示セザルモノナリ。此ノ如キ場合ニハ統一的ナル抗元(菌體乃至毒素)ノ血中侵入後ニ於テ血中ニ發現シタル抗體(之ヲ動員抗體ト呼ブ)ガ免疫效果ヲ指示スルニ足ルモノナリ。此ノ際結核免疫ニ關シテハ第14日目ニ於ケル最大抗體量ガ考慮セラルベキモノナリ。急性炎症性各種細菌ヲ以テセル先人ノ研究ニヨレバ第7日目ノ最大抗體量ト免疫效果トハ連行一致ス。

5) 結核菌「コクチゲン」5.0兎ノ分割靜脈注射ト同10.0兎ノ分割皮下注射トハ殆ンド同等ノ生

存日數ニ示サレタル全身免疫程度ヲ獲得セシメタリ。之ニ對シ同一「コクチゲン」10.0 兎ノ靜脈内注射ト、5.0 兎ノ皮下注射トノ效果ハ僅微ニシテ殆ド無效ト同様ナリキ。蓋シ前者ハ抗原量過大、後者ハ過小ナリシニ由ルモノニシテ、コレハ免疫學上ノ通則ナリ。

第 5 報 結核菌煮免疫元ノ内服ニヨル血中抗結核菌 増容素ノ產生及ビ全身免疫獲得程度

緒 言

本報告ニ於テハ結核菌煮免疫元ヲ以テ經口ノ海猿ヲ免疫シタル結果ヲ吟味シ、増容素ト其他ノ免疫的指標トノ相互關係ヲ研究スル所アラントス。

實 驗 材 料

試獸. 實驗第一ニ向ツテハ350—400 瓦ノ健常雄海猿、實驗第二ニアツテハ實驗第一ニ於テ血中増容素ノ產生ヲ實驗シタル海猿ニ就キ、約120 日後ニ及ブモ健存セルモノ5 頭宛ヲ選ビタリ。

海猿飼育ハ一般ニ5 頭宛ヲ一箱ニ入レ豆腐滓ニ麩(フスマ)ヲ混ジタモノヲ1 日1 回、且ツ度々青草ヲ與ヘタリ。總テ飼育状態ノ均等ナランコトニ注意セリ。

増容反應用結核菌液. 第1 報ト同様。

經口免疫用結核菌免疫元. 本學微生物學教室ヨリ分與セラレタル人型結核菌(O 菌)ヲ0.5% 葡萄糖・4% グリセリン⁷加肉汁面上ニ浮游培養ヲナシ約1 ケ月經過後菌膜ヲ集メ、硝子製乳鉢ニテ充分磨リ潰シ徐々ニ0.85% 食鹽水ヲ注加シテ浮游液ヲ作り其ノ1.0 兎中ノ菌量ヲ30 度目(約0.021 兎)トナル様ニ調製セリ。コレヲ 100°C ノ重湯煎中ニテ30 分間煮沸シ、室溫ニテ冷却スルヲ待チテ經口免疫用免疫元トナセリ。石炭酸ヲ添加スルコト無ク常ニ氷室内ニ保存シ、使用直前必要量ノミヲ取り出シ約37°C ニ温メテ用ヒタリ。

上記免疫元ハ1 回ニ5.0 兎宛(即チ1 回ノ菌量約0.1 兎)ヲ經口ノ與ヘタリ。

靜脈内感染用生結核菌液. 上記結核菌煮免疫元調製ニ用ヒシ人型結核菌(第7, 8 報ト同一結核菌種)。

即チ約3 週間0.5% 葡萄糖・4% グリセリン⁷加肉汁面上ニ行ヒタル浮游培養ヨリ菌體ヲ集メテ菌浮游液ヲ作り基液1.0 兎中ノ菌量ガ1.5 度目(約0.001 兎)トナル様ニ調製シ、ソノ1.0 兎ヲ0.85% 食鹽水ヲ以テ1:1000ニ稀釋シタルモノヨリ1.0 兎宛(生結核菌約0.000001 兎)ヲ靜脈内ニ注射セリ(即チ靜脈内注射感染ニハ第7—8 報ノ腹腔内注射生結核菌量ノ1/10ヲ使用シ確實ニ感染スルヲ知り該菌量ヲ用ヒタリ)。

實 驗 方 法

早朝食飼投與前ニ海猿ヲ木綿袋中ニ固定シネラトン「カテーテル」第3 號ヲ胃中ニ挿入シ、上記結核菌煮免疫元ヲ徐々ニ5.0 兎宛注入シ、其後2—3 時間絶食セシメタリ。

上記ノ如クニシテ第1 群ハ3 日間、第2 群ハ7 日間、第3 群ハ14 日間、第4 群ハ21 日間連日免疫元ノ内服ヲ施シタリ。

實驗第一=於テハスクノ如クニシテ經口的ニ免疫セラレタル海猿ノ血中抗結核菌増容素ヲ追及セリ。此際採血=ハ頸靜脈ヲ露出シ注射器ニテ徐々ニ2.5—3.0兊ヲ得タリ。

1群10頭宛ノ海猿ニ就キ處置前採血ヲ行ヒテ7—10日間放置シタル後、經口免疫操作ヲ施シ、完了後5頭宛ニ2分シテ一方ハ7日目、21日目、35日目ニ、他方ハ14日目、28日目、42日目ニ採血検査セリ。

増容反應増容率算出ハ第1報ト同様ニ行ヒ5頭平均值ヲ求メ曲線ヲ以テ示シタリ。

對照ニハ結核菌煮免疫元ノ代リニ0.85%食鹽水ヲ並行的ニ經口投與セラレタル海猿ヲ使用セリ。

實驗第二ハ實驗第一ニ於テ經口免疫前處置終了後約120日前後ニ行ヒタリ。本實驗ニ於ケル血中増容素檢索ニ於テハ中途死亡等ニテ頭數不足トナリシヲ以テ次ノ如クニ行ヒタリ。即チ感染前採血ヲ行ヒテ3日目ニ靜脈内ニ生結核菌ヲ注射シ、注射後7日目、17日目、27日目ニ同一海猿ヨリ採血セリ。

感染後28日目ニ試獸ヲ一列ニ「クロロホルム」麻醉死ニ致シ、直チニ臟器秤量ヲ行ヒタリ。

實驗第一 結核菌煮免疫元經口投與ニヨリ血中ニ増強セル抗結核菌増容素

第1群 3日間經口免疫ノ場合

成績ハ第1表及ビ第1圖ニ示サレタリ。

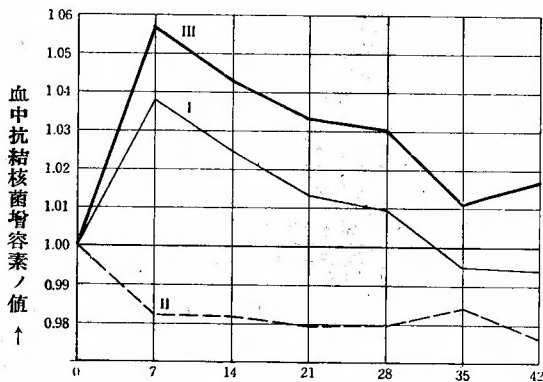
第1表 結核菌煮免疫元3日間經口免疫後ノ血中產生増容素

眞ノ免疫效果(増容率) ノ測定方法	經口免疫前處置完了後ノ經過日數及ビ増容素ノ値 ¹⁾					
	7日	14日	21日	28日	35日	42日
結核菌煮免疫元經口投與(I)	1.038	1.025	1.013	1.010	0.995	0.994
0.85%食鹽水經口投與(II)	0.982	0.982	0.980	0.980	0.984	0.977
眞ノ免疫效果(I-II) ²⁾	1.056	1.043	1.033	1.030	1.011	1.017

1) 血清ヲ作用セシメザル場合ノ結核菌菌渣容積ヲ1.00トス。以下之ニ準ズ。

2) 結核菌煮免疫元ノ基液ハ0.85%食鹽水ナルガ此ノ經口投與ノミニテモ血中抗結核菌増容素ハ動搖スルモノナルヲ以テIトIIトノ差ヲ以テ眞ノ免疫の増容素產生値トナセリ。以下之ニ準ズ。

第1圖 結核菌煮免疫元ニヨル3日間經口免疫後ノ血中產生増容素ノ推移(第1表參照)



I = 結核菌煮免疫元經口投與ニヨル血中増容素
 II = 0.85%食鹽水經口投與ニヨル血中増容素ノ動搖
 III = 結核菌煮免疫元經口免疫ニヨル血中產生増容素(I-II)

→ 免疫の前處置後ノ經過日數(日)

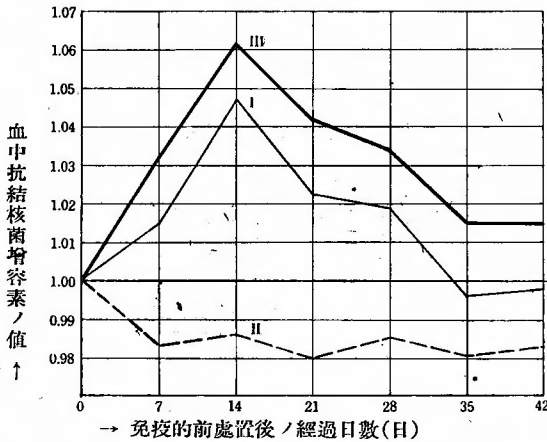
第2群 7日間經口免疫ノ場合

成績ハ第2表及ビ第2圖ニ示サレタリ。

第2表 結核菌煮免疫元7日間經口免疫後ノ血中產生増容素

眞ノ免疫效果(増容率) ノ測定方法	經口免疫前處置完了後ノ經過日數及ビ増容素ノ値					
	7日	14日	21日	28日	35日	42日
結核菌煮免疫元經口投與(I)	1.015	1.047	1.022	1.019	0.996	0.998
0.85%食鹽水經口投與(II)	0.983	0.986	0.980	0.985	0.981	0.983
眞ノ免疫效果(I-II)	1.032	1.061	1.042	1.034	1.015	1.015

第2圖 結核菌煮免疫元=ヨル7日間經口免疫後ノ血中產生増容素ノ推移(第2表参照)



- I = 結核菌煮免疫元經口投與=ヨル血中増容素
- II = 0.85%食鹽水經口投與=ヨル血中増容素ノ動搖
- III = 結核菌煮免疫元經口免疫=ヨル血中產生増容素(I-II)

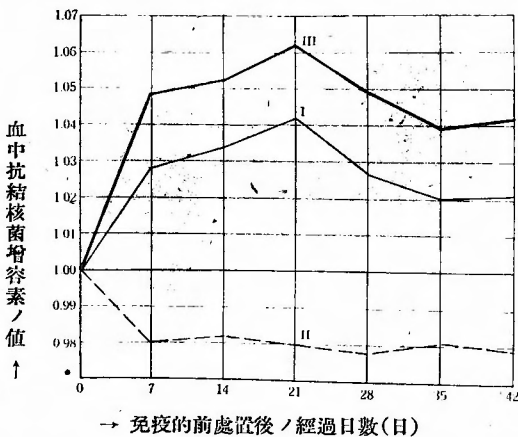
第3群 14日間經口免疫ノ場合

成績ハ第3表及ビ第3圖ニ示サレタリ。

第3表 結核菌煮免疫元14日間經口免疫後ノ血中產生増容素

眞ノ免疫效果(増容率) ノ測定方法	經口免疫前處置完了後ノ經過日數及ビ増容素ノ値					
	7日	14日	21日	28日	35日	42日
結核菌煮免疫元經口投與(I)	1.028	1.034	1.042	1.027	1.020	1.021
0.85%食鹽水經口投與(II)	0.980	0.982	0.980	0.978	0.981	0.979
眞ノ免疫效果(I-II)	1.048	1.052	1.062	1.049	1.039	1.042

第3圖 結核菌煮免疫元=ヨル14日間經口免疫後ノ血中產生増容素ノ推移(第3表参照)



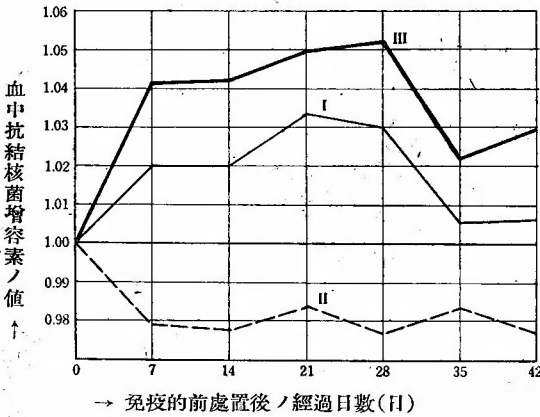
- I = 結核菌煮免疫元經口投與=ヨル血中増容素
- II = 0.85%食鹽水經口投與=ヨル血中増容素ノ動搖
- III = 結核菌煮免疫元經口免疫=ヨル血中產生増容素(I-II)

成績ハ第4表及ビ第4圖ニ示サレタリ。

第4表 結核菌煮免疫元21日間経口免疫後ノ血中產生増容素

眞ノ免疫效果(増容率) ノ測定方法	経口免疫前處置完了後ノ經過日數及ビ増容素ノ値					
	7日	14日	21日	28日	35日	42日
結核菌煮免疫元経口投與(I)	1.020	1.020	1.033	1.030	1.005	1.006
0.85%食鹽水経口投與(II)	0.979	0.978	0.984	0.978	0.983	0.977
眞ノ免疫效果(I-II)	1.041	1.042	1.049	1.052	1.022	1.029

第4圖 結核菌煮免疫元ニヨル21日間経口免疫後ノ血中產生増容素ノ推移(第4表参照)



- I = 結核菌煮免疫元経口投與ニヨル血中増容素
- II = 0.85%食鹽水経口投與ニヨル血中増容素ノ動搖
- III = 結核菌煮免疫元経口免疫ニヨル血中產生増容素(I-II)

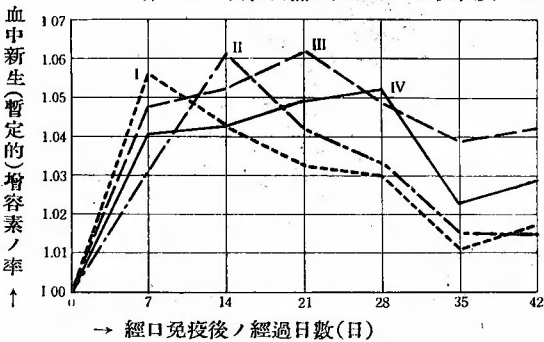
所見及ビ考察

實驗第一ノ成績ハ第5表及ビ第5圖ニ總括セラレタリ。

第5表 結核菌煮免疫元ヲ以テセル経口免疫の前處置ノ程度ト血中產生最大増容素トノ關係(第1表ヨリ第4表マデ参照)

経口免疫の前處置ノ程度	経口免疫前處置完了後ノ經過日數ト血中產生増容素					
	7日	14日	21日	28日	35日	42日
3日間	1.056	1.043	1.033	1.030	1.011	1.017
7日間	1.032	1.061	1.042	1.034	1.015	1.015
14日間	1.048	1.052	1.062	1.049	1.039	1.042
21日間	1.041	1.042	1.049	1.052	1.022	1.029

第5圖 結核菌煮免疫元経口免疫程度ト血中產生増容素トノ關係(第5表参照)



- I = 3日間経口免疫群
- II = 7日間経口免疫群
- III = 14日間経口免疫群
- IV = 21日間経口免疫群

以上ノ成績ニヨリテ次ノ事項ヲ認メ得ベシ。

1) 經口免疫操作ヲ施シタル程度ト血中產生増容素トノ間ニハ明白ナル關聯ヲ證シ得ズ。最大増容素ノ大ナルモノヨリ列記スレバ下ノ如シ。

1.062(14日間免疫) > 1.061(7日間免疫) > 1.056(3日間免疫) > 1.052(21日間免疫)

2) 即チ最大増容素ノ產生ハ14日間免疫ニ於テ最大ニシテ、ソレ以上免疫操作ヲ增強(21日間免疫)スル時ハ増容素ノ產生(免疫獲得)ハ却テ低下スルモノナルコトヲ知ル。(是即チ免疫學上ノ通則ニシテ1917年最初ノ發表以來鳥瀉教授教室ヨリ十分ニ立證セラレタル所ナリ。)

3) 最大產生増容素ハ3日間免疫ニテハ免疫前處置完了後7日目ニ出現セシモ、7日間免疫ニテハ14日目、14日間免疫ニテハ21日目、21日間免疫ニテハ28日目ニ出現シタリ(第5表)。此ノ事實ノ説明ニ關シテハ更ニ研究ヲ要スルモノナリ。

4) 血中產生増容素ノ値ガ時日ノ經過ト共ニ正常値(1.0)ニ復歸スルノ有様ハ免疫前處置完了後42日目ニ於テ3日—7日免疫ニテハ1.017—1.015ニシテ、21日免疫ニテハ1.029ナリシモ、14日免疫ニテハ1.042ニシテ最大ナリキ。

5) 以上ノ實驗結果ニ依レバ結核菌煮免疫元ノ經口投與ニヨリテ達成シ得ル最大ノ全身性免疫ハ14日間免疫法ニヨリテ獲得セラレルガ如シ。

6) 結核菌煮免疫元ノ代リニ並行的ニ其ノ基液タル0.85%食鹽水ヲ經口投與セラレタル試獸ノ血中抗結核菌増容素ノ動搖ハ、0.85%食鹽水ヲ3日間—21日間投與スル事ニヨリ殆ンド影響ヲ蒙ラズシテ、略々一定ノ正常以下ノ減少(0.98)ヲ示シタリ。

實驗第二 結核菌煮免疫元經口免疫海狸ノ結核菌全身感染

I. 生結核菌血中侵入ニヨル血中増容素ノ產生

實驗第一ニ於ケル免疫操作完了後120日前後ヲ經過シタル時ニ於テ靜脈内ニ統一ニ生結核菌ヲ輸送シ血行感染ヲ企テタルニ其後ニ於ケル血中產生増容素ノ推移ハ第6表及ビ第6圖ニ示サレタルガ如シ。

所見及ビ考察

1) 經口免疫操作完了後約120日ヲ經過シタル後ニ於テ血中ニ生結核菌ヲ統一ニ輸送シタルニ、總テノ試獸群ヲ通ジテ17日目ニ於ケル血中増容素ノ價ガ最大ナリキ。是即チ第4報第14表ニ示サレタル所見ト一致スルモノニシテ最大既往反應ハ急性炎症性細菌(葡萄狀球菌、腸チフス菌等)ニ關シテハ第7日目ニ發現スルモ、結核ノ如キ慢性炎症ニ關シテハ14—17日目ニ發現スルモノトナス考察ノ至當ニシテ、從テ此ノ値ニ準據シテ以テ最大免疫效果ヲ判定シ得ルモノナルコトヲ教フルモノナリ。

2) 上述ノ考察ニ從テ最大免疫效果ヲ表示スル増容素ノ値ハ下ノ如シ。

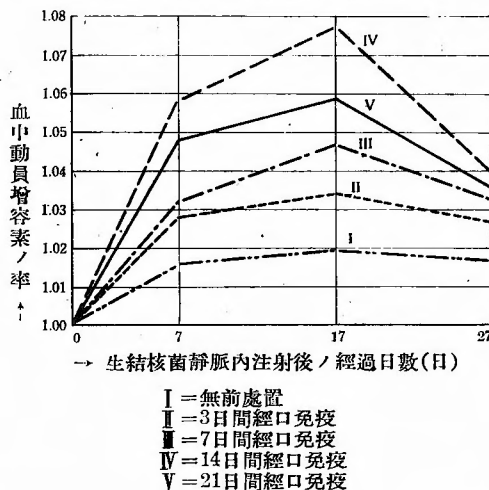
1.077(14日間免疫) > 1.057(21日間免疫) > 1.047(7日間免疫) > 1.034(3日間免疫) > 1.020(無免疫)。是即チ各試獸群ノ獲得シタル全身免疫程度ノ一ツノ數字の指標ナリ。

第6表 結核菌煮免疫元經口投與海獺=約4ヶ月後生結核菌液ヲ靜脈内ニ注射シタル場合ニ血中ニ増強シ來レル(動員)増容素

經口免疫前處置ノ程度	生結核菌液靜脈内注射後經過日數及ビ増容素 ¹⁾		
	7日	17日	27日
3日間	1.029	1.054	1.027
7日間	1.032	1.047	1.033
14日間	1.058	1.077	1.040
21日間	1.049	1.057	1.036
無免疫	1.016	1.020	1.017

1) 生結核菌液ノ代リ=同一量ノ0.85%食鹽水ノ靜脈内注射ヲ受ケタル試獸ノ血中増容素ノ動搖ヲ引キ去リタルモノナリ。

第6圖 海獺經口免疫完了後120日前後ニ於テ生結核菌ヲ靜脈内ニ注射シタル場合ノ血中產生増容素ノ推移(第6表參照)



3) 免疫前處置完了後21日目ニ示サレタル血中產生増容素(暫定的増容素)ノ値ト、約4ヶ月ヲ經テ結核菌ガ血中ニ侵入シタル後17日目ノ最大増容素(動員増容素)ノ値トヲ對比セルニ第7表ノ如シ。

第7表 結核菌煮免疫元經口免疫完了後21日目ノ暫定的増容素ト約4ヶ月後ニ於ケル生結核菌靜脈内注射ニヨル17日目ノ動員増容素トノ對比

暫定的増容素及ビ動員増容素ノ説明	結核菌煮免疫元ニヨル經口免疫程度			
	3日間	7日間	14日間	21日間
經口免疫前處置完了後21日目ノ暫定的増容素	1.033	1.042	1.062	1.049
約4ヶ月後生結核菌血中輸入後17日目ノ動員増容素	1.034	1.049	1.077	1.057

即チ兩種増容素ノ絕對數ハ(當然)異リ居ルモ、其ノ大小ノ順位ハ兩者全然合致セルコトヲ認メシム。

即チ經口免疫ニアリテハ前處置完了後21日目ニ示サレタル暫定的増容素ノ大小順位ハ試獸ノ獲得シタル全身免疫ノ大小順位ト大略一致セリ。

II. 剖檢所見

試獸ハ生結核菌ノ靜脈内輸送後何レモ28日目ニ「クロロフォルム」致死ニテ剖檢セラレタリ。成績ハ第8表及ビ第7圖ニ總括セラレタリ。

以上ノ所見ニヨリテ次ノ事項ヲ認ムベシ。

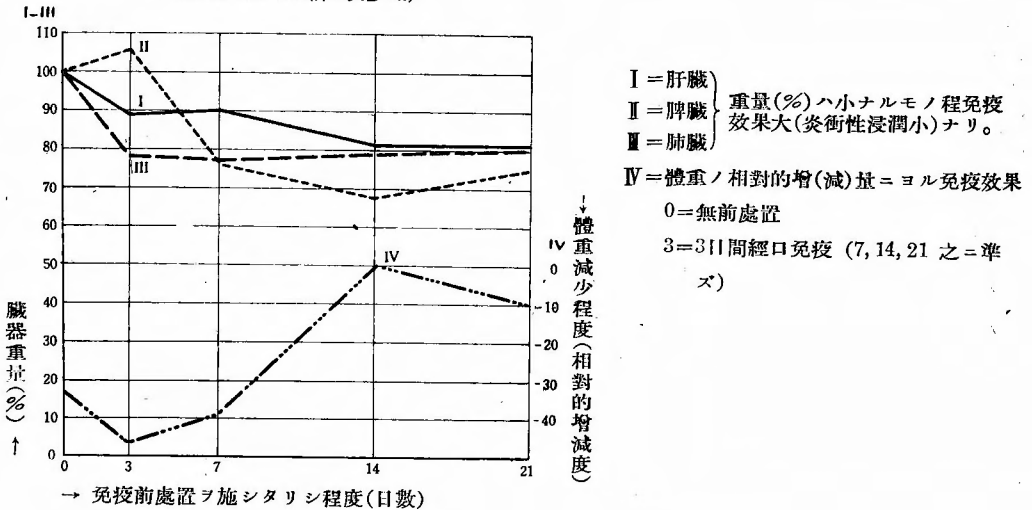
1) 免疫效果ヲ判定スベキ總テノ指標ハ相一致シテ14日間經口免疫の前處置ガ最大免疫ヲ獲得セシムルモノナルコトニ歸着セリ(但シ肺重量ニ就テノ指標(第7圖曲線Ⅲ參照)ノミハ例外ヲ爲セリ)。此ノ點ハ増容反應ヲ指標トナシタル結果(即チ暫定的増容素及ビ動員増容素ノ研究成績)ト全然一致スル所ナリ(第7表參照)。

第 8 表 結核菌煮免疫元經口投與海猿=約4ヶ月後生結核菌ヲ靜脈内へ注射
シタル後28日目=於ケル剖檢所見(5頭平均値)

經口免疫の前處置ノ程度	無前處置	3日間	7日間	14日間	21日間		
感染ヨリ剖檢ニ至ル迄ノ28日間ニ於ケル體重ノ減少量(瓦)	-33	-46	-38.7	± 0	-10		
體重ニ現ハレタル免疫效果 ¹⁾	± 0	-13	- 5.7	33	23		
體重100瓦ニ換算セラレタル臟器重量及ビソレニ示サレタル免疫效果 ²⁾	肝	算定	5.51 (100)	4.89 (89.1)	4.96 (90.4)	4.48 (81.6)	4.48 (81.6)
		免疫效果	± 0	10.9	9.6	18.4	18.4
	脾	算定	0.42 (100)	0.45 (105.9)	0.33 (76.8)	0.29 (68.3)	0.32 (75.5)
		免疫效果	± 0	-5.9	23.2	31.7	24.5
	肺	算定	1.61 (100)	1.26 (78.5)	1.04 (77.2)	1.27 (79.1)	1.29 (80.4)
		免疫效果	± 0	21.5	22.8	20.9	19.6

- 1) 無前處置結核感染試獸ノ體重減少數(瓦)ヲ引キ去リタルモノナリ。
- 2) 無前處置結核感染試獸ノ體重100瓦換算臟器重量ヨリ前處置試獸ノソレヲ引キ去リタルモノナリ(負數ハ免疫效果無キ徵)。
() 内ノ數字ハ%數ニシテコレニヨリ免疫效果ガ數字上ニ示サレタリ。

第 7 圖 結核菌煮免疫元ヲ經口的ニ投與セラレタリシ海猿ニ對シ約4ヶ月後ニ至リ靜脈内へ生結核菌ヲ輸送シタル場合、28日目ノ剖檢ニヨル臟器感染程度(第8表參照)



2) 免疫獲得程度ヲ考査スル方法ノ一ツトシテ試獸ヲ統一的ニ感染セシメ一定時日後(本研究ニテハ28日目)ニ剖檢シテ以テ各指標ノ數値ヲ求メタルニ肺重量以外ノ各指標ハ全然一致セリ。蓋シ肝及ビ脾ハ肺ニ於ケルヨリモ全身ノ炎衝程度ト直接ニ緊密ナル關係ヲ有スルニ由ルモノナランカ。

結 論

健康成熟海猿=結核菌液ヲ100°C 30分間煮沸セルモノヲネラトシ、カテーテルヲ以テ1日1回5.0㏄(菌量トシテハ約0.1㏄=鳥瀉教授沈澱計=テ約150度目)宛ヲ投與シ、或ハ3日間、7日間、14日間又或ハ21日間連日內服セシメ、前處置完了後7日目毎ニ血中増容素(暫定的増容素)ノ値ヲ測定シテ42日目ニ及ビ、次デ同一條件ノ下ニ飼育シテ約4ヶ月ヲ經過シタル後ニ至リテ、凡テノ試獸ニ生結核菌ノ0.85%食鹽水浮游液1.0㏄(含菌量約0.000001㏄)ヲ靜脈内ニ注射シテ感染ヲ企テ、ソレヨリ7日目、17日目及ビ27日目ニ血中増容素ヲ追及シ、第28日目ニ致死シテ體重ノ増減及ビ體重100瓦ニ換算セラレタル肝、脾、肺ノ重量ノ増減程度ニヨリテ自動免疫ノ程度(免疫效果)ヲ表示セシメ、以テ増容素ト免疫效果トノ間ノ關係ヲ求メタルニ下ノ結論ニ達シタリ。

1) 暫定的増容素ノ値ハ14日間免疫試獸ニ於テ最大ニシテ1.062ヲ示シタリ(但シ7日間免疫トノ差ハ僅微)。免疫前處置完了後約4ヶ月ヲ經過セル後ノ動員増容素ノ値モ亦タ14日間免疫動物ニ於テ最大ニシテ1.077ヲ算シタリ。而シテ試獸體重ノ減少程度ノ最小ナルコト及ビ脾及ビ肝重量増加(炎衝性)程度ノ最小ナルコト(換言スレバ免疫程度ノ最大ナルコト)ハ何レモ相一致シテ14日間免疫動物ニ於テ最モ顯著ナリキ。即チ増容素ト免疫效果トハ兩々ヨク一致セリ。

2) 結核免疫ニ當リテハ免疫元及ビ免疫方法ガ同一ナル時ハ暫定的増容素及ビ動員増容素ハ體重減少程度及ビ感染ニ原因スル臟器重量ノ増加ニテ示サレタル免疫效果ト全ク相一致スルモノニシテ、此際結核ニ關シテハ急性炎症性細菌ノ場合ト異リ實驗的感染日ヨリ第14日目—第17日目は於ケル増容素ノ値ヲ考慮スベキコトガ實驗結果ノ上ニ示サレタリ。

3) 暫定的増容素ノ最大產生ハ經口免疫前處置ガ3日間、7日間、14日間及ビ21日間ト變化セルニ從テ前處置完了後7日目、14日目、21日目、28日目は於テ發現セリ(第5表)。此ノ事實ノ説明ニ就テハ更ニ深く今後ノ研究ヲ要スルモノナリ。

4) 臟器重量ノ増加程度ヲ指標ト爲シテ以テ感染程度(換言スレバ免疫獲得程度)ノ大小ヲ示サント欲スルニ當リテハ肝及ビ脾ノ重量ノ變化ガ最モヨク増容素ニヨル免疫程度ノ判定ト一致シタリ。

5) 經口免疫ニ於テモ亦一定ノ限界アリ。余等ノ實驗的諸條件ニテハ14日間免疫前處置ヲ以テ最大トナス。ソレ以上免疫の前處置ヲ增強スルモ免疫獲得程度ハ凡テノ指標ニ於テ却テ減弱低下スルモノナリ。

第6報 葡萄糖(5%)加結核菌煮免疫元ノ內服ニヨル
血中抗結核菌増容素ノ產生及ビ全身免疫獲得程度

緒 言

本報告ニ於テハ第5報ニ述ベタル結核菌煮免疫元ニ5%ノ割合ニ葡萄糖ヲ添加シテ經口的ニ投

與セル場合ノ、血中抗結核菌増容素ノ推移ト、他ノ指標ニヨル全身免疫獲得程度トノ關係ヲ研究シ、以テ免疫獲得ニ關シ免疫元ニ葡萄糖ヲ混和スルコトノ得失ヲ吟味スル所アラントス。

實驗材料

試獸. 第5報ト同様ニ350—400瓦ノ健康雄海猿。

増容反應用結核菌液. 第1報ト同様所謂「ホモゲネ クルツール」結核菌ヲ用ヒ、1群1菌液ニテ驗セリ。

經口免疫用免疫元. 第5報ニ使用セル結核菌煮免疫元ニ使用時ニ5%ノ割合ニ葡萄糖ヲ混ジ約37°Cニ温メテ第5報ニ記載ノ如ク1日1回5.0兊(菌量約0.1兊)ヲ胃内ヘ輸送セリ。

靜脈内感染用生結核菌液. 第5報ニ記シタルト同一菌ノ同一量(約0.000001兊)ヲ使用セリ。但シ第5報ト菌液作製時ヲ異ニセリ。

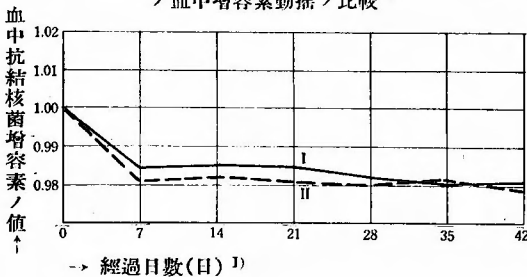
實驗方法

第5報ト全く同一様式ニヨリ實驗ヲ遂行セリ。但シ對照食鹽水經口投與群ニ於ケル血中増容素ノ動搖ハ其實食鹽水經口投與ニハ無關係ニシテ主トシテ採血ニヨル影響ナリト考ヘラルルヲ以テ0.85%食鹽水投與ノ對照實驗ハ行ハザリキ。

健康海猿群及ビ0.85%食鹽水經口投與群ニ於ケル血中抗結核菌増容素ノ動搖

觀察(42日間)ノ結果ハ第1圖曲線Iニ示サレタリ。猶ホ對照ノ目的ヲ以テ第5報ニ於ケル0.85%食鹽水ヲ經口的ニ3, 7, 14及ビ21日間投與セラレタリシ海猿群ノ増容素ノ平均値ヲ求メタルニ第1圖曲線IIヲ得タリ。

第1圖 健康海猿群ト0.85%食鹽水經口投與群トノ血中増容素動搖ノ比較



I = 健康海猿群

II = 0.85%食鹽水經口投與群(第5報第1表—第4表ニヨル)

1) IIニアリテハ3日, 7日, 14日及ビ21日間ノ經口ノ投與完了後ノ經過日數ヲ示ス。

即チ食鹽水經口投與ニ當リテハ血中抗結核菌増容素ハ正常値ヨリモ多少減弱スルモノニシテ、平均0.98前後ト見做シ得可シ。健康海猿ニアリテモ結核菌煮免疫元乃至0.85%食鹽水經口投與試獸ト爾他同一條件ノ下ニ置カレタル時ハ血中抗結核菌増容素ハ正常値(1.0)ヨリモ低下シテ98.0—98.5ノ値ヲ示スニ至ルモノナルコトヲ知ル。故ニ下記實驗第一以下ノ成績ノ判定ニ當リテハ食鹽水投與ニヨル増容素ノ減弱ヨリモ主トシテ(食鹽水投與

ニ由ラザルモ)健康海猿ニ於ケル對照的減弱程度ヲ考慮シテ以テ眞ノ増容素ノ動搖ヲ示シタリ。

實驗第一 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口免疫ニヨル血中增強抗結核菌増容素

第1群 3日間經口免疫ノ場合

成績ハ第1表及ビ第2圖ニ示サレタリ。

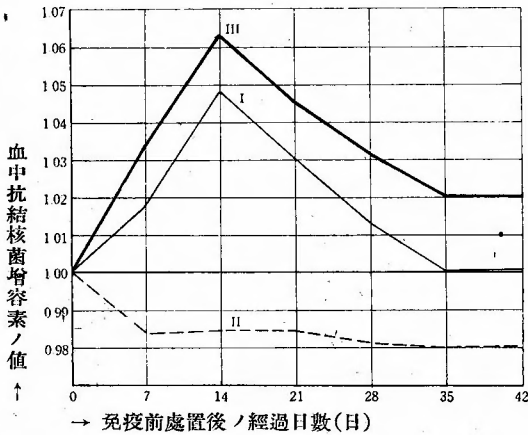
第1表 葡萄糖加結核菌煮免疫元3日間經口免疫後ノ血中產生増容値

眞ノ免疫效果(増容率)ノ測定方法	經口免疫前處置完了後ノ經過日數及ビ増容素ノ値 ¹⁾					
	7日	14日	21日	28日	35日	42日
葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與(I)	1.018	1.048	1.030	1.013	1.000	1.001
健常海獺群=於ケル増容素ノ動搖(II)	0.984	0.985	0.985	0.982	0.980	0.981
眞ノ免疫效果(I-II) ²⁾	1.034	1.063	1.045	1.031	1.020	1.020

1) 血清ヲ作用セシメザル場合ノ結核菌容積ヲ1.00トス。以下之ニ準ズ。

2) 食鹽水經口投與ニヨル増容素ノ動搖ト爾他同一條件ノ下ニ於ケル健常海獺ノ増容率ノ動搖トハ殆ンド同一ナリ。以下之ニ準ズ。

第2圖 葡萄糖加結核菌煮免疫元3日間經口免疫ニヨル血中產生増容素ノ推移(第1表參照)



I = 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與

II = 健常海獺=於ケル血中増容素ノ動搖

III = 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口免疫ニヨル血中產生増容素(I-II)

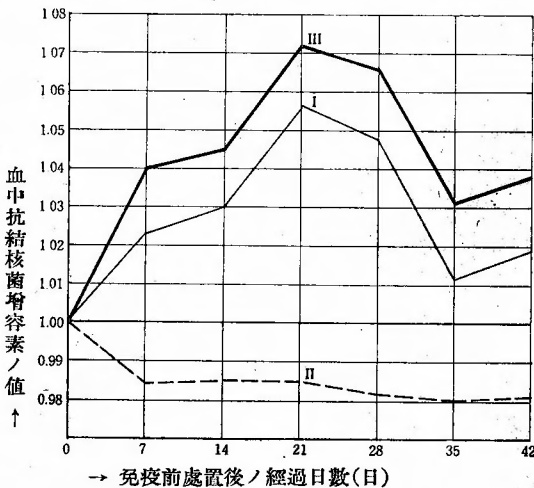
第2群 7日間經口免疫ノ場合

成績ハ第2表及ビ第3圖ニ示サレタリ。

第2表 葡萄糖加結核菌煮免疫元7日間經口免疫後ノ血中產生増容値

眞ノ免疫效果(増容率)ノ測定方法	經口免疫前處置完了後ノ經過日數及ビ増容素ノ値					
	7日	14日	21日	28日	35日	42日
葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與(I)	1.024	1.030	1.056	1.048	1.011	1.019
健常海獺群=於ケル増容素ノ動搖(II)	0.984	0.985	0.985	0.982	0.980	0.981
眞ノ免疫效果(I-II)	1.040	1.045	1.071	1.066	1.031	1.038

第3圖 葡萄糖加結核菌煮免疫元7日間經口免疫ニヨル血中產生増容素ノ推移(第2表參照)



I = 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與

II = 健常海獺=於ケル血中増容素ノ動搖

III = 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口免疫ニヨル血中產生増容素(I-II)

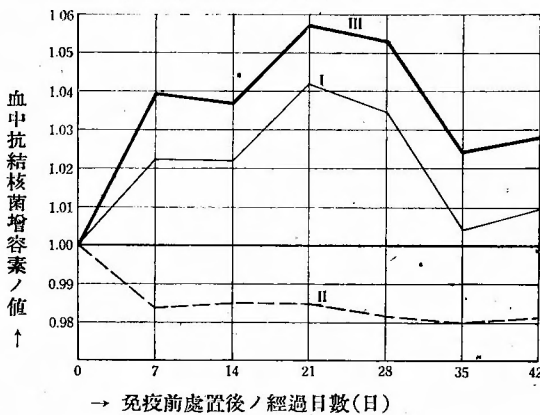
第 3 群 14日間經口免疫ノ場合

成績ハ第3表及ビ第4圖ニ示サレタリ。

第 3 表 葡萄糖加結核菌煮免疫元14日間經口免疫後ノ血中產生増容値

眞ノ免疫效果(増容率)ノ測定方法	經口免疫前處置完了後ノ經過日數及ビ増容素ノ値					
	7 日	14 日	21 日	28 日	35 日	42 日
葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與 (I)	1.023	1.022	1.042	1.035	1.004	1.009
健常海猿群ニ於ケル増容素ノ動搖 (II)	0.984	0.985	0.985	0.982	0.980	0.981
眞ノ免疫效果 (I-II)	1.039	1.037	1.057	1.053	1.024	1.028

第 4 圖 葡萄糖加結核菌煮免疫元14日間經口免疫ニヨル血中產生増容素ノ推移(第3表参照)



I = 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與
 II = 健常海猿ニ於ケル血中増容素ノ動搖
 III = 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口免疫ニヨル血中產生増容素 (I-II)

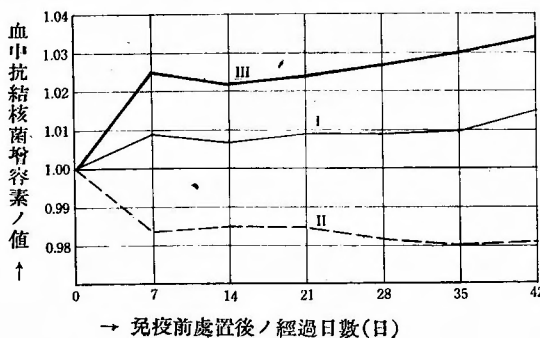
第 4 群 21日間經口免疫ノ場合

成績ハ第4表及ビ第5圖ニ示サレタリ。

第 4 表 葡萄糖加結核菌煮免疫元21日間經口免疫後ノ血中產生増容値

眞ノ免疫效果(増容率)ノ測定方法	經口免疫前處置完了後ノ經過日數及ビ増容素ノ値					
	7 日	14 日	21 日	28 日	35 日	42 日
葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與 (I)	1.009	1.007	1.009	1.009	1.010	1.015
健常海猿群ニ於ケル増容素ノ動搖 (II)	0.984	0.985	0.985	0.982	0.980	0.981
眞ノ免疫效果 (I-II)	1.025	1.022	1.024	1.027	1.030	1.034

第 5 圖 葡萄糖加結核菌煮免疫元21日間經口免疫ニヨル血中產生増容素ノ推移(第4表参照)



I = 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與
 II = 健常海猿ニ於ケル血中増容素ノ動搖
 III = 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口免疫ニヨル血中產生増容素 (I-II)

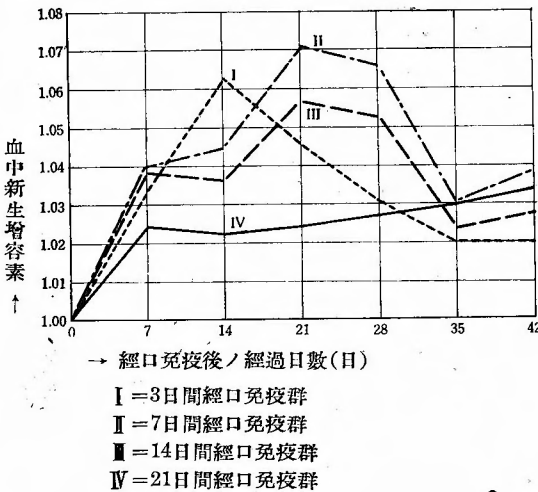
所見及ビ考察

實驗第一ノ成績ハ第5表及ビ第6圖=總括セラレタリ。

第5表 葡萄糖加結核菌煮免疫元ヲ以テセル經口免疫の前處置ノ程度ト
血中產生最大増容素トノ關係

經口免疫の前處置ノ程度	經口免疫前處置完了後ノ經過日數ト血中產生増容素					
	7日	14日	21日	28日	35日	42日
3日間	1.034	1.063	1.045	1.031	1.020	1.020
7日間	1.040	1.045	1.071	1.066	1.031	1.038
14日間	1.039	1.037	1.057	1.053	1.024	1.028
21日間	1.025	1.022	1.024	1.027	1.030	1.034

第6圖 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口免疫海嶽=於ケル血中產生増容素ノ推移(第5表參照)



以上ノ成績=ヨレバ下ノ事項ヲ認メ得ベシ。

1) 最大増容素ノ値ハ下ノ順位ヲ示シタリ。

1.071(7日間免疫) > 1.063(3日間免疫) > 1.057(14日間免疫) > 1.034(21日間免疫) (42日ノ値=シテ最大値=非ズ)

葡萄糖ノ混和ナカリシ第5報ノ成績ハ下ノ如シ。

1.062(14日間免疫) > 1.061(7日間免疫) > 1.056(3日間免疫) > 1.052(21日間免疫)

即チ第5報=テハ7日間免疫ト14日間免疫トノ效果ハ伯仲ノ間=アリシガ、葡萄糖混和=テハ明白=7日間免疫ノ效果ガ14日間免疫ヨリモ大トナリタリ。

2) 第5報=テハ14日間免疫ハ最大效果ヲ示シタリシガ葡萄糖混和=テハ却テ3日間免疫ヨリモ14日間免疫ノ效果ガ小トナリタリ。而シテ21日間免疫效果ノ最小ナルコトハ双方=共通ナリキ。

3) 之ヲ要スル=葡萄糖ノ混和=ヨリテハ比較的小ナル前處置(7日間)=ヨリテ葡萄糖ノ混和無キ場合=於ケル比較的大ナル前處置(14日間)ト同等以上ノ免疫效果ガ達成セラルルガ如シ。即チ結核菌煮免疫元ノミヲ以テノ最大増容素ノ値ハ14日間免疫=シテ1.062ナリシガ、葡萄糖混和=テハ7日間免疫=ヨリ其値ハ1.071=シテ顯著=大トナリタリ。

4) 3日間免疫=テノ最大増容素ハ14日目ニ、7日間及ビ14日間免疫=テノ最大増容素ハ21日

目ニ示サレタリ(21日間免疫ニテハ最大値ヲ示スニ至ラザリキ)。此ノ結果ハ第5報ニ於ケル成績ト殆ンド一致セリ。

實驗第二 葡萄糖加(5%)結核菌煮免疫元經口免疫海狸全身感染

I. 生結核菌血中侵入ニヨル血中抗結核菌増容素ノ產生

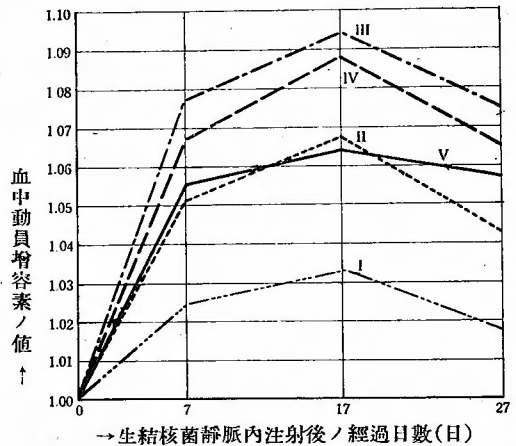
實驗第一ニ於ケル海狸ニ對シ免疫の前處置完了後約60日ヲ經テ生結核菌ヲ靜脈内へ統一的(約0.000001坵)輸送シタルニ、血中產生増容素(動員増容素)ノ推移ハ第6表及ビ第7圖ニ示サレタリ。

第6表 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口免疫海狸ニ約2ヶ月後生結核菌ヲ靜脈内へ注射シタル場合ニ血中ニ増強シ來レル(動員)増容素

經口免疫前處置ノ程度	生結核菌靜脈内注射後經過日數及ビ増容素 ¹⁾		
	7日	17日	27日
3日間	1.051	1.067	1.043
7日間	1.077	1.094	1.075
14日間	1.067	1.088	1.065
21日間	1.055	1.064	1.057
無免疫	1.025	1.033	1.018

1) 生結核菌液ノ代リニ同一量ノ0.85%食鹽水ノ靜脈内注射ヲ受ケタル試獸ノ血中増容素ノ動搖ヲ引キ去リタルモノナリ。

第7圖 海狸經口免疫完了後約60日前後ニ於テ生結核菌ヲ靜脈内へ注射シタル場合ノ血中動員増容素ノ推移(第6表參照)



I = 無免疫群
 II = 3日間經口免疫群
 III = 7日間經口免疫群
 IV = 14日間經口免疫群
 V = 21日間經口免疫群

以上ノ結果ニヨリテ下ノ事項ヲ認ムベシ。

1) 經口免疫の前處置ガ約60日以前ニ完了シタルシニ海狸ニ對シ血中へ統一的ニ生結核菌ヲ輸送シタルニ第17日目ノ血中増容素ガ凡テノ試獸ニ共通シテ最大ナリキ。其ノ値ハ下ノ如シ。

1.094(7日間免疫) > 1.088(14日間免疫) > 1.067(3日間免疫) > 1.064(21日間免疫) > 1.033(無免疫)

即チ第4報及ビ第5報ニ於テ既ニ述ベタルガ如ク、結核症ノ如キ慢性疾患ニアリテハ急性炎症ノ場合ト異リテ血中動員最大抗體量ハ病原(菌又ハ毒素)ノ侵入ヨリ第14日目—17日目ニ發現スルモノト考ヘラル。

2) 暫定的増容素ノ最大ナリシハ7日間免疫ノ場合ニシテ1.071ノ値ヲ示シタリシガ、動員増容素ノ最大產生モ亦タ之ト一致シ7日間免疫ニ於テ最大ニシテ、其値ハ1.094トシテ示サレタリ。

3) 即チ結核菌煮免疫元(ニ限ラズ一般免疫元)ニ5%ノ割合ニ葡萄糖ヲ混和スル時ハ經口免疫(ニ限ラズ一般)ニ免疫獲得程度ハ増強セラレ、免疫の前處置ノ程度ガ比較的小ニテモ葡萄糖ノ

混和無キ場合ヨリモ著明ニ大ナル免疫程度ヲ獲得スルモノナルガ如シ。

此際他ノ指標ニ就テノ免疫程度ハ果シテ動員増容素ノ程度ト一致連行スルモノナリヤ否ヤハ更ニ次ニ述ブルガ如キ剖檢所見ニヨリテ判定セラルベシ。

II. 剖 檢 所 見

試獸ハ生結核菌ノ靜脈内輸送後何レモ28日目ニ「クロロフォルム」致死剖檢セラレタリ。所見ハ第7表及ビ第8圖ニ示ザレタリ。

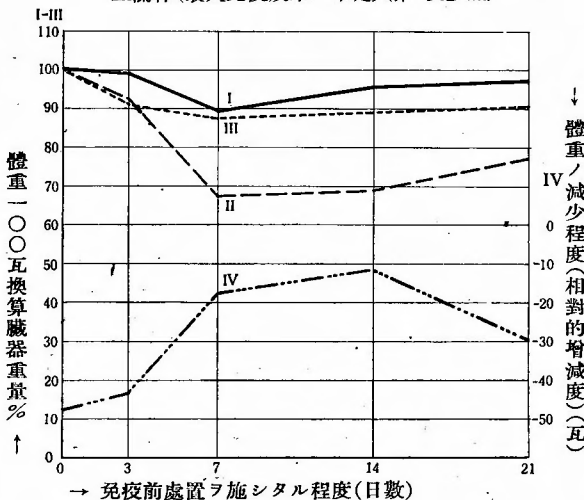
第7表 葡萄糖加結核菌煮免疫元經口投與海獺ニ約2ヶ月經過後生結核菌約0.000001坵ヲ靜脈内ヘ注射シタル後、28日目ニ於ケル致死剖檢所見(5頭平均値)

經口免疫の前處置ノ程度	無前處置	3日間	7日間	14日間	21日間		
感染日ヨリ剖檢日ニ至ル間ノ體重減少度(瓦)	-48	-44	-18	-11	-30		
體重ニ現ハレタル免疫效果 ¹⁾	± 0	4	30	37	18		
體重100瓦ニ換算セラレタル臟器重量及ビソレニ示サレタル免疫效果 ²⁾	肝	算定	5.30 (100)	5.28 (99.6)	4.75 (89.6)	5.04 (95.1)	5.14 (97.1)
		效果	± 0	0.4	10.4	4.9	2.9
	脾	算定	0.44 (100)	0.41 (92.9)	0.30 (67.7)	0.31 (69.3)	0.34 (76.6)
		效果	± 0	7.1	32.3	30.7	23.4
	肺	算定	1.66 (100)	1.53 (91.9)	1.47 (88.4)	1.49 (89.5)	1.51 (91.0)
		效果	± 0	8.1	11.6	10.5	9.0

1) 無前處置結核感染試獸ノ體重減少度(瓦)ヲ前處置試獸ノソレヨリ引キ去リタルモノナリ。

2) 無前處置結核感染試獸ノ體重100瓦換算臟器重量ヨリ前處置試獸ノソレヲ引キ去リタルモノナリ(但シ%値、負數ハ免疫效果ヲ證セザルノ徵)。

第8圖 葡萄糖加結核菌煮免疫元ニヨル經口ノ免疫前處置ノ程度ト免疫獲得程度ヲ示ス各種指標トノ相互關係(最大免疫效果ノ確定)(第7表參照)



→ 免疫前處置ヲ施シタル程度(日數)
 I = 肝 臟
 II = 脾 臟
 III = 肺 臟
 IV = 體重ノ相對的增(減)量ニ基ク免疫效果

所見及ビ考察

1) 體重減少程度ノ最小ナルコト、換言スレバ相對的體重增加程度ノ大ナルコトヲ指標トナス時ハ最大免疫獲得ハ14日間免疫群ニシテ、此點ハ暫定的増容素(第5表)及ビ動員増容素(第6表)ガ何レモ14日間免疫ヨリモ7日間免疫ニ於テ最大ナリシコトト一致セズ。

2) 然ルニ肝、脾、肺ノ體重100瓦ニ換算セラレタル重量ノ最小ナルコト、換言スレバ臟器ノ炎衝性病變(浸潤)ノ最小ナルコトヲ指標トナセルニ、何レモ相一致シテ7日間免疫試獸ニ於テ最大ノ免疫程度ヲ證シ得タリ

3) 此際7日間免疫ト14日間免疫トノ效果ヲ凡テノ指標ニ就テ比較セルニ下記ノ結果ヲ示シタリ。

	免疫效果ノ各種指標	7日間免疫	14日間免疫	原表
I	暫定的最大増容素	1.071	1.057	第5表
II	動員最大増容素	1.094	1.088	第6表
III	相對的體重增加程度	+30	+37	第7表
IV	肝重量ニヨル免疫程度(%)	10.4	4.9	”
V	脾重量ニヨル免疫程度(%)	32.3	30.7	”
VI	肺重量ニヨル免疫程度(%)	11.6	10.5	”

即チ體重減少程度ノ關係ヲ除外スレバ其他ノ凡テノ指標ハ相一致シテ7日間免疫效果ガ14日間免疫效果ヨリ大(即チ全實驗中最大)ナルモノタルコトニ歸着ス。

葡萄糖混和ノ有無ニヨル最大免疫獲得程度ノ對比

結核菌煮免疫元ヲ經口免疫用トシテ海溟ニ内服セシムルニ當リ葡萄糖ヲ混和シタル場合ト否ラザル場合トヲ最大免疫獲得程度ノ凡テノ指標ニ於テ對比スルニ第8表ノ結果ヲ得タリ。

第8表 結核菌煮免疫元ニ葡萄糖混和ノ有無ニヨル最大免疫獲得程度ノ對比

免疫獲得程度ノ指標	結核菌煮免疫元ニヨル經口免疫前處置ノ效果	
	(I) 葡萄糖混和無シ	(II) 葡萄糖混和有リ
暫定的血中増容素ノ最大値	1.062(但, 14日間免疫)	1.071(但, 7日間免疫)
動員血中増容素ノ最大値 ¹⁾	1.077 (同上)	1.094 (同上)
感染後28日目致死マデノ體重減少數ニ基ク免疫效果 ¹⁾	33 (同上)	37(但, 14日間免疫; 7日間免疫ニテハ30)
體重100瓦ニ換算セラレタル臟器重量ノ減少度(%)ニ基ク免疫效果 ¹⁾	肝	18.4 (同上)
	脾	31.7 (同上)
	肺	22.8(但, 7日間免疫)
		11.6 (同上)

1) (I)ニテハ前處置完了後約4ヶ月, (II)ニテハ同約2ヶ月ニテ感染實驗ヲ遂行セリ。

以上ノ對比ニヨリテ免疫元ニ葡萄糖ヲ混和(本實驗ニテハ5%)スル時ハ否ラザル場合ニ於テ14日間内服セシメタル免疫效果ト同等以上ノ最大效果ガ7日間ノ内服ニヨリテ達成セラレタルヤノ觀アリ。然レドモ此ノ對比ハ暫定的血中増容素以外ハ兩者同一條件ニアラズシテ(I)ニテハ免疫的前處置完了約4ヶ月後ノ感染, (II)ニアリテハ同約2ヶ月後ノ感染ナリシガ故ニ眞ノ對比ハ爾他全ク同一條件ノ下ニ遂行セラレザルベカラズ。暫ク記シテ後ノ研究ヲ待ツモノナリ。

結 論

1) 『免疫方法及ビ免疫元ガ同一ナル場合ニアリテハ暫定的血中產生抗體(本實驗ニテハ増容素)ト動員抗體トノ程度ハ連行スルモノニシテ, コハ亦タ全身自動免疫程度ヲ表示スル種々ナル指標(生存日數, 體重及ビ臟器重量ノ増減程度等)トモ一致連行スルモノナリ』トナス免疫學上ノ一般原則ガ本實驗ニヨリテモ亦タ立證セラレタリ。

2) 葡萄糖ヲ免疫元(本實驗ニテハ結核菌煮免疫元)ニ5%ノ割合ニ混和スルコトニヨリテ免疫

ノ發生ハ然ラザル場合ヨリモ時間的ニハ早期トナリ, 且ツ免疫程度モ亦タ大トナルモノナルガ如シ。

3) 葡萄糖ノ混和無キ場合ノ結核菌煮免疫元ニヨル經口の最大免疫ハ7日間免疫ヨリモ14日間免疫の前處置ニヨリテ獲得セラレタレドモ, 葡萄糖ノ混和ニヨリテ爾他同一條件ノ下ニ同等以上ノ免疫程度ハ7日間免疫の前處置ニヨリテ獲得セラレタリ (但シ前者ハ免疫後4ヶ月目, 後者ハ2ヶ月目ノ感染實驗結果ニ據ル)。

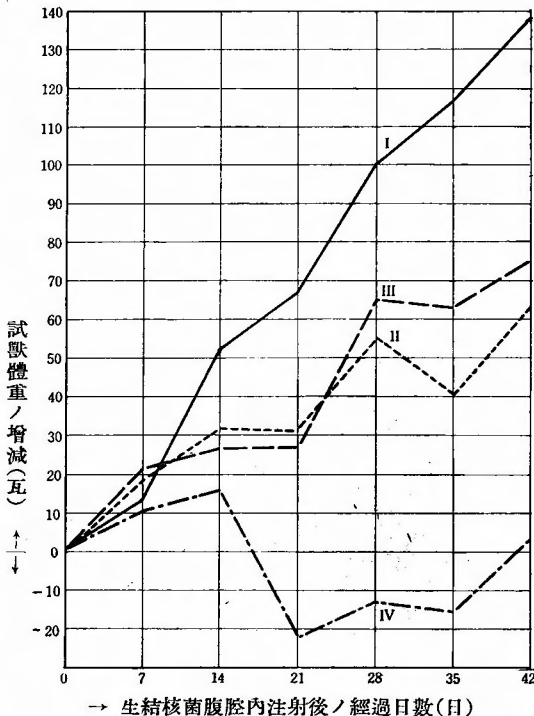
第7報 結核菌煮免疫元經口免疫海狸ノ 腹腔内結核感染實驗

緒 言

本報告ニ於テハ結核菌煮免疫元ヲ以テ經口のニ免疫セラレタル海狸ハ實驗的腹腔内結核感染ニ對シ如何ナル程度ノ抵抗カヲ示スカラ吟味シ, 以テ第5報ニ述ベタル血行感染ト比較スル所アラントス。

實驗材料

第1圖 健常海狸腹腔内生結核菌注射感染後ノ體重増減ト菌量トノ關係



→ 生結核菌腹腔内注射後ノ經過日數(日)
 I = 感染菌量約0.000005 疋 II = 感染菌量約0.00002 疋
 III = 感染菌量約0.00001 疋 IV = 感染菌量約0.001 疋

試獸. 350—400瓦ノ健常雄海狸。

經口免疫用免疫元. 第5報ト同様ノ結核菌煮免疫元。

腹腔内感染用生結核菌液. 結核菌煮免疫元作製ニ使用セル人型結核菌(O菌)ニシテ, 0.5%葡萄糖・4%グリセリン¹加肉汁面上ニ約20日間浮游培養シタルモノヨリ菌體ヲ取り瑪瑙製乳鉢ニテ充分磨リ潰シタル後0.85%食鹽水ニ浮游セシメ, 2回脫脂綿ノ薄層ヲ透過セシメテ肉眼的ニ略々平等ニ濁セル菌液ヲ得タリ。而シテ其ノ1.0疋中ノ菌渣量ガ1.5度目(約0.001疋)トナル様ニ原菌液ヲ調製シ種々ノ程度ニ稀釋シテ, 其ノ1.0疋ヲ腹腔内ヘ注射セリ。

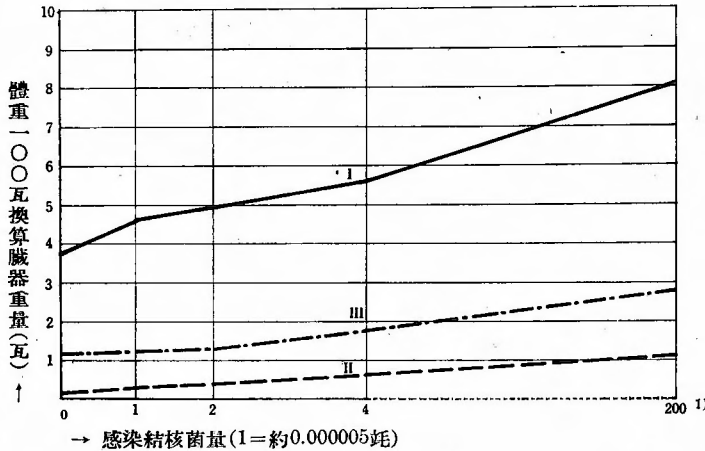
實驗第一 健常海狸ニ於ケル

生結核菌腹腔内感染

人型結核菌ノ種々ノ量ヲ1群4頭宛ヨリ

成ル健全海狸ノ腹腔内へ注入シ44日目ニ剖檢シタルニ第1圖、第2圖及ビ第1表ヲ得タリ。

第 2 圖 健全海狸腹腔内生結核菌注射感染後44日目ニ於ケル臓器重量 (炎衝浸潤程度)ト感染菌量トノ關係(第1表參照)



1) 200ニテハ菌量約0.001坵
ニシテ割度ハ紙面ノ關係
上任意ノ點ニ定メタリ。
0 = 無感染健全海狸ノ平均値
I = 肝
II = 脾
III = 肺

第 1 表 健全海狸腹腔内生結核菌注射感染後44日目ニ於ケル體重100瓦ニ換算セラレタル臓器重量(炎衝浸潤程度)(4頭平均値)

感 染 菌 量 (坵)	0.000005 ¹⁾	0.00001	0.00002	0.001 ²⁾	無免疫無感染海狸ノ10頭平均値		
感 染 直 前 體 重	302.5	412.5	345.0	312.5	—		
感 染 後 44 日 目 剖 檢 時 體 重	427.5	466.3	412.5	276.3	359.5		
増 減	+125.0	+53.8	+67.5	-36.2	—		
臓器重量ニシテ 感染程度 現レ	肝	秤 量	19.7	23.0	22.8	13.4	
		體重100瓦換算重量	4.61	4.93	5.53	8.05	3.72
	脾	秤 量	1.3	1.9	2.7	3.0	0.6
		體重100瓦換算重量	0.30	0.41	0.65	1.09	0.17
	肺	秤 量	5.5	6.0	7.3	7.6	4.2
		體重100瓦換算重量	1.28	1.33	1.76	2.75	1.18
結 生 核 狀 發 態	腹 膜	潤 濁 輕 微	殆ンド一樣ニ潤濁セリ	—	—		
	肝	3頭ニ於テ散在性	結節多數散在性	結節相癒合	—		
	脾	3頭ニ於テ散在性	結節多數散在性	結節相癒合	—		
肺	2頭以外ハ組織學的ニ結核アリ	全試獸ニ於テ肉眼的ニハ認メ得ザルモ組織學的ニハ凡テ結核病變ヲ證セリ	—	—	—		

重量ハ瓦單位

1) 島瀾教授沈澱計ニテ結核菌1.5度目(基液1.0坵)ノ1/200

2) 同上約1.5度目

以上ノ所見ニ基キ健全海狸ニ對スル經腹腔確實感染最小結核菌量ヲ約0.00001坵ト決定セリ。

實驗第二 結核菌煮免疫元ヲ以テセル經口免疫海狸ノ

腹腔内結核菌感染試驗(其一)

種々ナル程度ノ經口免疫の前處置完了後30日ヲ經過シタル時ニ實驗第一ニ述ベタル約0.00001坵ノ生結核菌ヲ腹腔内ニ注射シ38—45日目ニ剖檢シテ免疫獲得程度ヲ各指標ニ就テ吟味セリ。

結果ハ1群5頭宛ノ平均値ヲ以テ第2—5表ニ示サレタリ。

第2表 結核菌煮免疫元ヲ以テセル3日間經口免疫海獺ニ於ケル結核菌腹腔感染所見(感染後38日目致死剖檢)

試獸群ノ種別	食鹽水經口投與	經口免疫	經口免疫無感染
感染日ヨリ死亡ニ至ル迄ノ體重増減度(瓦)	+39	+48	+95
體重ニ現ハレタル免疫効果	± 0	+ 9	—
體重100瓦ニ換算セラレタル臟器重量トソレニ基ク免疫ノ效果	肝 { 算定	4.77 (100)	4.19 (87.8)
	肝 { 效果	± 0	12.2
脾	{ 算定	0.30 (100)	0.25 (85.0)
	{ 效果	± 0	15.0
肺	{ 算定	1.21 (100)	1.07 (88.1)
	{ 效果	± 0	11.9

第3表 結核菌煮免疫元ヲ以テセル7日間經口免疫海獺ニ於ケル結核菌腹腔感染所見(感染後45日目致死剖檢)

試獸群ノ種別	食鹽水經口投與	經口免疫	經口免疫無感染
感染日ヨリ死亡ニ至ル迄ノ體重増減度(瓦)	+49	+68	+90
體重ニ現ハレタル免疫効果	± 0	+19	—
體重100瓦ニ換算セラレタル臟器重量トソレニ基ク免疫ノ效果	肝 { 算定	6.15 (100)	5.19 (96.1)
	肝 { 效果	± 0	+3.9
脾	{ 算定	0.47 (100)	0.34 (72.1)
	{ 效果	± 0	+27.9
肺	{ 算定	1.42 (100)	1.25 (89.3)
	{ 效果	± 0	+10.7

() 内ノ數値ハ感染程度ノ數字上ノ表示。以下之ニ準ズ。

第4表 結核菌煮免疫元ヲ以テセル14日間經口免疫海獺ニ於ケル結核菌腹腔感染所見(感染後44日目致死剖檢)

試獸群ノ種別	食鹽水經口投與	經口免疫	經口免疫無感染
感染日ヨリ死亡ニ至ル迄ノ體重増減度(瓦)	+10	+53	+118
體重ニ現ハレタル免疫効果	± 0	+43	—
體重100瓦ニ換算セラレタル臟器重量トソレニ基ク免疫ノ效果	肝 { 算定	5.69 (100)	4.71 (82.2)
	肝 { 效果	± 0	+17.8
脾	{ 算定	0.58 (100)	0.19 (31.7)
	{ 效果	± 0	+68.3
肺	{ 算定	1.30 (100)	1.03 (77.6)
	{ 效果	± 0	+22.4

第5表 結核菌煮免疫元ヲ以テセル21日間經口免疫海獺ニ於ケル結核菌腹腔感染所見(感染後42日目致死剖檢)

試獸群ノ種別	食鹽水經口投與	經口免疫	經口免疫無感染
感染日ヨリ死亡ニ至ル迄ノ體重増減度(瓦)	+10	+44	+92
體重ニ現ハレタル免疫効果	± 0	+34	—
體重100瓦ニ換算セラレタル臟器重量トソレニ基ク免疫ノ效果	肝 { 算定	5.64 (100)	4.37 (77.5)
	肝 { 效果	± 0	22.5
脾	{ 算定	0.47 (100)	0.23 (50.0)
	{ 效果	± 0	50.0
肺	{ 算定	1.29 (100)	1.08 (83.9)
	{ 效果	± 0	16.1

所見總括及ビ考察

經口免疫前處置ノ程度ヲ異ニスル試獸群(1群5頭宛ノ海獺)ニ於ケル統一ナル生結核菌(約0.00001坵)ノ腹腔内注射感染ニ對スル免疫試獸ノ免疫效果ヲ總括セルニ第6表ヲ得タリ。

以上ノ結果ニヨレバ肝ノ重量ノ變化ニ基ク免疫效果ノ指標ヲ除外スル時ハ其他ノ總テノ指標ハ皆悉ク一致シテ14日間免疫ガ最大ノ免疫效果ヲ與フルモノタルコトヲ示セリ。

前記ノ所見ヲ同一免疫の前處置ヲ施シタリシ後、120日前後ニ於テ同一生結核菌液(約0.000001坵)ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合ノ感染ニ對スル免疫效果ノ各指標(第5報)ト對比スル時ハ第7表ヲ得ベシ。

第 6 表 結核菌免疫元ヲ以テセル經口免疫ノ程度ト腹腔内生結核菌注射感染³⁾
ニ於ケル免疫效果ノ關係(感染試驗其一、全試獸38—45日目致死剖檢)

免疫效果ノ指標 ¹⁾	經口免疫ノ程度				
	3日間	7日間	14日間	21日間	
體重ノ相對的増量 ¹⁾ = ヨル免疫效果	+ 9	+19	+43	+34	
體重 100 瓦 = 換算セラレタル臟器重量 = 基ク免疫效果ノ數值 ²⁾	肝	12.2	3.9	17.8	22.5
	脾	15.0	27.9	68.3	50.0
	肺	11.9	10.7	22.4	16.1

- 1) 免疫元ノ代リ - 0.85%食鹽水ノ内服 = ヨリテ前處置セラレタル5頭ノ對照試獸ガ結核感染後體重ノ減少シタル程度 = 對シテ免疫試獸ノ體重減少程度ノ小ナルコトヲ意味ス。
- 2) 結核性炎衝性浸潤 = ヨル臟器重量ノ増大ガ食鹽水内服對照試獸ヨリモ小ナル程度ヲ以テ免疫效果ノ指標トヘ。
- 3) 經口免疫の前處置完了後30日前後ニテ感染菌量約0.00001珉腹腔内注射。
- 4) 總テノ試獸ハ感染後38—45日目ニ致死剖檢シテ以テ免疫效果ヲ計測セリ。

第 7 表 結核菌免疫元ヲ以テセル經口免疫動物ガ經靜脈性又ハ經腹腔性
結核菌注射感染 = 對スル抵抗(免疫效果)ノ比較

免疫效果ノ指標	經口免疫前處置ノ程度(日數)及ビ結核菌感染方法								
	3日間		7日間		14日間		21日間		
	經靜脈	經腹腔	經靜脈	經腹腔	經靜脈	經腹腔	經靜脈	經腹腔	
感染ヨリ致死剖檢ニ至ル迄ノ體重減少 = 基ク免疫效果	-13	9	-5.7	19	33	43	23	34	
體重 100 瓦 = 換算セラレタル臟器重量 = 基ク免疫效果	肝	10.9	12.2	9.6	3.9	18.4	17.8	18.4	22.5
	脾	-5.9	15.0	23.2	27.9	31.7	68.3	24.5	50.0
	肺	21.5	11.9	22.8	10.7	20.9	22.4	19.6	16.1

結核菌注射感染ハ經靜脈ニテハ前處置完了後約4ヶ月ニテ、經腹腔ニテハ同上約1ヶ月ニテ遂行セラレタリ。

以上所見ノ對比ニヨリテ次ノ事項ヲ認識シ得ベシ。

1) 結核菌ノ注射感染ガ靜脈内ニテモ、腹腔内ニテモ、相一致シテ經口免疫前處置ガ14日間ノ場合ニ於テ最大免疫效果ヲ示タリ。從テ前處置期間ヲ延長シテ21日間ニ及バシメタル場合ハ免疫效果却テ小ナリキ。即チ無限ニ免疫效果ヲ昂進セシムルコトヲ得ザルモノニシテ一定ノ限界以上ノ免疫の前處置ハ却テ免疫獲得程度ヲ小ナラシムルモノナリ。

2) 最大免疫效果ガ14日間免疫前處置ニヨリテ獲得セラレタレドモ、此ノ際靜脈内注射感染ノ場合ヨリモ腹腔内感染ノ場合ガ免疫效果大ナル事實ヲ示タリ。

コハ免疫前處置完了後靜脈内注射感染ニテハ約4ヶ月經過、腹腔内注射感染ニテハ免疫の前處置完了後僅カニ1ヶ月經過ナリシガ故ニ後者ニ於テ免疫獲得程度ノ保持ガ大ナリシコトニ原因ストモ考察セラル。或ハ免疫ノ持續程度ハ前處置完了後ノ時日ガ約4ヶ月ニテモ、或ハ1ヶ月ニテモ、兩者略々同一ナリト假定スルモ、經口免疫ニテハ同時ニ腹腔ニ於ケル局所免疫モ亦々増大スルモノナルガ故ニ、病原菌ヲ腹腔内ニ注射シタル場合ノ方ガ、靜脈内注射ノ場合ヨリモ感染程度小ナルニ原因スルモノトモ考察シ得可シ。又或ハ腹腔内ニハ先天的ニ殺菌ノ防禦裝置

大ナルガ故=靜脈内感染ヨリモ抵抗力大ナルガ爲ナリトモ考察セラルベシ。ソノ何レノ理由=歸スベキカハ更=研究ヲ待ツテ後=解決セラルベキモノナリ。

3) 腹腔内注射感染ノ場合=於テ試獸ハ靜脈内感染ヨリモ大ナル抵抗力ヲ示スノ事實ハ體重ノ相對的増量及ビ脾ノ重量ノ増加程度ヲ指標トナシタル場合=ハ何等ノ除外例無ク全然一致シタリ。其他ノ指標、特=肺ノ重量増加ヲ指標トナス場合=ハ免疫的効果ハ或ハ靜脈内注射感染動物ノ側=於テ、或ハ腹腔内感染ノ側=於テ大ナルガ如キ不定ノ結果トナリタリ。此故=臟器重量ヲ以テ免疫効果ノ一ツノ指標トナサント欲スル時ハ主トシテ脾ヲ判定ノ對象トナスベキモノタルヲ首肯セシム(第5報結論參照)。

實驗第三 結核菌煮免疫元ヲ以テセル經口免疫海狸ノ

腹腔内結核菌感染試驗(其二)

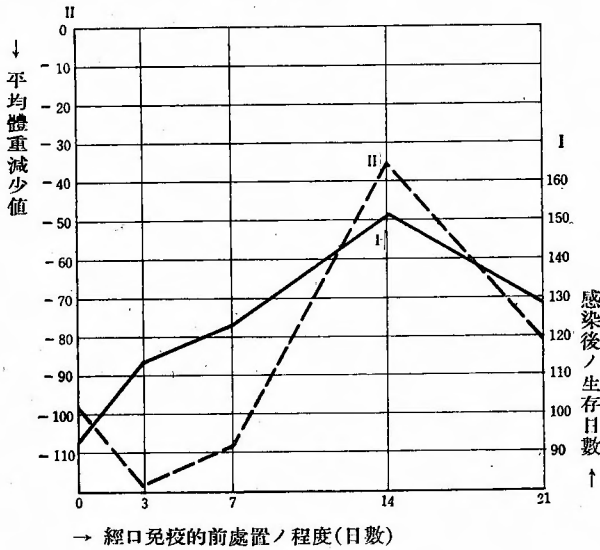
本實驗=アリテハ豫メ種々ナル程度ノ經口免疫前處置ヲシテ同一日=於テ完了スベカラシメ、約1ヶ月ヲ經テ、1群5頭宛ヨリ成ル全試獸=一律=實驗第二ト同一量ノ結核菌(約0.00001坵)ヲ腹腔内ヘ注射シ、同一條件ノ下=飼育シテ自然ノ經過ヲ觀察シ、試獸ガ自然斃死スル=及ンデ始メテ剖檢シテ以テ免疫効果判定上ノ指標ヲ求メタリ。但シ14日間免疫試獸群5頭中2頭=アリテハ感染後166日目=致死シテ剖檢セリ。他無シ此ノ2頭ハ他群ノ全試獸ガ最大148日目=於テ死亡セル=モ拘ラズ依然トシテ生存ヲ續ケタリシヲ以テナリ。實驗結果ハ第8表及ビ第3圖=示サレタリ。

第8表 結核菌煮免疫元ヲ以テセル經口免疫海狸ノ腹腔内生結核菌注射感染試驗成績(感染試驗其二、全試獸ヲ自然斃死=委ス)

免疫效果ノ各指標	無免疫	3日間免疫	7日間免疫	14日間免疫	21日間免疫	
感染後斃死=於ケル體重ノ減少	-98	-118	-108	-36 ¹⁾	-81	
免疫效果 ³⁾	± 0	-20	-10	+62	+17	
生存日數	92.8	114.2	122.6	151.7 ¹⁾	128.8	
免疫效果 ³⁾	± 0	21.4	29.8	58.9	36.0	
體重100瓦=換算セ	肝	6.61	7.55	7.28	5.28 ²⁾	5.10
	免疫效果 ³⁾	± 0	-0.94	-0.67	+1.33	+1.51
	脾	1.15	1.39	0.96	0.25 ²⁾	0.23
ラレタル臟器重量	免疫效果 ³⁾	± 0	-0.24	+0.19	+0.90	+0.92
	肺	2.05	1.87	1.90	1.93 ²⁾	1.54
免疫效果 ³⁾	± 0	+0.18	+0.15	+0.12	+0.51	

- 1) 3頭平均値(1群5頭中他ノ2頭ハ他ノ全試獸ノ最後ノ1頭ガ153日=テ死亡セル=モ拘ラズ猶ホ生存ヲ續ケタリシヲ以テ感染後166日目=致死)。
- 2) 5頭平均値ナレドモ内2頭ハ自然斃死ヲ待タズシテ、166日目=剖檢シタル時ノ値=ヨル。
- 3) 無免疫試獸ノ示シタル値ヲ免疫試獸ノソレヨリ引キ去リタルモノヲ以テ免疫效果ノ指標ト爲セリ。

第3圖 生結核菌腹腔内注入感染後ノ生存日數及
 ビ斃死時ニ於ケル體重減少平均值
 (5頭平均)(第8表參照)



→ 経口免疫の前處置ノ程度(日數)
 I = 感染後ノ生存日數
 II = 感染死亡ニ至ル迄ノ體重減少(瓦)
 (但シ14日間免疫試獸中2頭ハ其他ノ全試獸ガ153日ヲ以テ最後ノ1頭ガ斃死セルニモ拘ラズ猶且ツ生存ヲ續ケタルヲ以テ、他ノ3頭ノミニ就テノ平均値ナリ)。

所見及ビ考察討究

1) 生結核菌ノ腹腔内注射感染後總テノ試獸ハ腹膜、肝、脾、肺及ビ腸間膜淋巴腺ノ結核ニテ斃死セリ(但シ肺門淋巴腺ノミハ總テノ海狸ニ於テ結核病竈ヲ示サマリキ)。

2) 試獸ノ平均生存期間ハ(約30日以前ニ完了セル) 経口免疫の前處置ノ程度ト連行シテ延長セラレタルモ、決シテ無限ニ連行スルモノニアラス。14日間免疫動物ニ於テ最大値ヲ示シ、ソレ以上ハ前處置ノ程度大(21日間免疫)ナリシニモ拘ラズ、生存日數ハ却テ減少シタリ。

此ノ所見ハ從來屢々繰返サレタルモノニシテ、是即チ免疫學上ノ原則ナリ。経口免疫ニ限ラズ如何ナル方法ニテモ一般ニ免疫の前處置ガ過

大ナル時ハ免疫的效果ハ却テ減少スルモノナリ。此故ニマタ免疫獲得程度ニハ必ず或ル一定ノ最大限度アリ。

此故ニマタ種々ナル免疫方法、免疫元等ノ優劣ヲ知ラント欲スルニ當リテハ、必ずソレニヨリテ到達シ得ル『最大免疫獲得程度』ニ據リテ以テ相互ノ比較研究ヲ遂グベキモノナリ。然レドモ今日ニ至ル迄我々ノ教室以外ニ於テハ學界未ダ此ノ方面ノ考慮ヲ拂ヒタル研究發表アルヲ知ラズ。

3) 試獸生存日數ニ關シテハ1群5頭平均値ニ於テ下ノ數値ヲ示シタリ(第3圖參照)。

92.8(無免疫) < 114.2(3日間免疫) < 122.6(7日間免疫) < 151.7(14日間免疫) > 128.8(21日間免疫)

此際注意スベキハ14日間免疫動物5頭中2頭ハ其他ノ全試獸ガ全部死亡シ最後ノ1頭ガ最大153日ニ死亡セルニ拘ラズ、猶ホ生存ヲ續ケタリシヲ以テ自然死ヲ待ツコトナク166日ニ於テ致死シタルヲ以テ、上記ノ生存日數ハ自然斃死ヲ遂ゲタル他ノ3頭ノ平均生存日數タルコトノ點ナリ。モシ他ノ2頭ヲモ自然死ニ任セ置キタリシナラバ此ノ生存日數ノ最大ナルコトノ程度ハ更ニ他ノ各群ヲ壓倒的ニ凌駕シタリシナラン(備考、生存日數ガ非常ニ延長セル爲ニ166日ニ進ンデ致死剖檢シタル前記2頭ノ試獸ト雖腹膜、肝、脾、肺、腸間膜淋巴腺(内1頭ニテハ

腸間膜淋巴腺＝結核ヲ證セズ。)等ニ於テ明白＝結核病竈ヲ立證シ得タリ)。

4) 試獸體重ガ生結核菌ノ腹腔内注射感染後ニ於テ減少シ行クノ程度ハ試獸ノ生存期間ノ長短ト殆ソド關係無シニ、結核病變ノ進行度ト一致連行スルガ如シ。第3圖曲線Ⅱニ示サレタル如クニテ、3日間免疫及ビ7日間免疫ニテハ無免疫健常動物ヨリモ却テ結核ノ進行度ノ急速ナルコトガ示サレタリ。

生存日數ニ於テハ(第3圖曲線Ⅰ)無免疫動物ヨリモ3日間免疫、7日間免疫ト漸次＝免疫程度ガ大ナリシガ如ク示サレテ居ルガ、全體的＝免疫程度ガ現ハレテ居ルニモ拘ラズ、此等ノ試獸ニテハ病變進行程度ガ健常動物ヨリモ却テ増大シテ居ルコトガ(同圖曲線Ⅱ)判明スル。

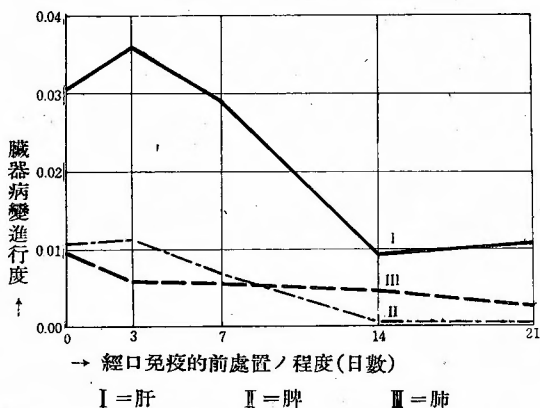
體重減少程度ガ最小ナルコト及ビ生存日數ガ最大ナルコトニ於テ相一致シテ14日間免疫動物ガ最大限度ニ近キ全身免疫ヲ獲得シテ居ルコトガ認識サレネバナラス。

5) 生存期間ガ大デ且ツ長短種々デアル程、病竈ヲ有スル臟器ノ重量ハ大トナリ且ツ種々トナルベキ筈デアルカラ、體重100瓦ニ換算セラレタル自然斃死ニ至ル迄ノ結核性諸臟器重量ノ比較ヲ以テ免疫獲得程度ヲ判定スル指標ト爲スコトガ當ヲ得ヌハ勿論デアル。併シ此ノ際ト雖罹患程度ガ小(即チ免疫程度ガ大)デアルナラバ、生存期間ガ大デアルニモ拘ラズ臟器ノ炎衝性浸潤ニ原因スル重量ノ増大ハ小デアルベキ筈デアル。實際上ノ所見ハ第8表ノ下段ニ示サレテキル。

即チ免疫效果ノ指數ハ相一致シテ21日間免疫動物ニ於テ最大デアツテ、14日間免疫動物ハ僅微ノ差ヲ以テ之ニ亞イデキル。此點ハ生存日數及ビ體重減少程度ヲ指標トナシタル前記ノ結果(14日間前處置動物ノ免疫獲得程度最大ナルコト)ト一致シナイ。

6) ソコデ河田幸一郎博士ノ發表ニ從テ臟器中ニ於ケル病變進行度ト經口免疫の前處置ノ程度トノ間ノ關係ヲ求メタルニ第4圖ノ結果ヲ得タリ。

第4圖 結核菌煮免疫元ヲ以テセル經口免疫海猿ノ腹腔内結核菌注射感染ニ於ケル臟器病變ノ進行度(河田博士)ト經口免疫前處置程度トノ關係



此ノ結果ニヨレバ3日間經口免疫前處置動物ノ肝及ビ脾ニ於テハ病變進行度ハ無免疫健常試獸ヨリモ却テ稍々大デアルコト(第8表及ビ第3圖ト一致)及ビ14日間免疫動物ノ肝及ビ脾ニ於ケル病變進行度ガ最小デアルコトガ示サレテキル(肺ニ於ケル病變進行度(曲線Ⅲ)ハ經口免疫の前處置ノ程度ト連行シタル形ニ示サレ、上ニ述ベタル他ノ指標ノ示ス所ト全然一致シテ居ラヌカラ除外サレネバナラス)。

7) 之ヲ要スルニ本研究ニ示シタル條件ノ下ニテハ14日間經口免疫前處置ニヨ

リテ始メテ最大ノ抗結核菌全身免疫ガ達成サレルガ、此ノ最大免疫獲得程度ヲ以テシテモ健全成熟海猿ヲ腹腔内注射ニヨリテ確實ニ結核ニ罹患セシメ得ル最小量ノ生結核菌(約0.00001坵)ノ感染ヲ全部完全ニ防止シ得ルコトニハ成效セザリキ。

結 論

1) 全身免疫獲得程度ヲ判定センガ爲ニハ試獸ニ病原菌ヲ統一ニ注射感染セシメタル後、一定時日ノ經過後(例ヘバ45日目等ニ)致死シテ剖檢シ體重減少程度及ビ體重100瓦ニ換算セラレタル肝、脾、肺ノ重量ノ増加程度ヲ數字上ニ表示シテ以テ指標ト爲シ得可シ(第6表)。此ノ方法ニヨリテ14日間經口免疫海猿ノ免疫獲得程度ハ最大ニシテ、21日間前處置試獸ニアリテハ却テ免疫獲得程度ノ減弱セルヲ證シ得タリ。

2) 上記ノ研究方法ニヨリテ同一生結核菌ヲ靜脈内ニ注射感染セシメタル場合ヨリモ、腹腔内ニ注射感染セシメタル場合ノ方が、爾他同一條件ノ下ニ於テ感染ニ對スル試獸ノ抵抗力ハ肺ニ關スル以外ノ凡テノ指標ニ於テ相一致シテ大ナルコトヲ明カニシ得タリ(第7表14日經靜脈ト經腹腔ト比較)。

然レドモ上記ノ事實ハ經口免疫ニヨリテ全身免疫ト共ニ腹腔免疫ヲ得タルコトヲ意味スルモノナリヤ、或ハ單ニ免疫的前處置完了後約4ヶ月ヲ經過セル試獸(結核菌血中輸送海猿)ト僅カニ約1ヶ月ヲ經過セル試獸(同上腹腔内輸送試獸)トノ差別ヲ意味スルモノナリヤ、又或ハ腹腔内ニハ血行中ト異リ先天的ニ既ニ局所性抗菌裝置ヲ具備スルコトニ職由スルモノナリヤノ判定ハ今後ノ研究ニ待タザルベカラズ。

3) 全身免疫獲得程度ヲ判定スル他ノ指標トシテハ、試獸ニ統一ナル病原菌ノ一定量ヲ作用(感染)セシメ、生存日數、體重減少程度及ビ死亡シタル試獸ノ臟器病變進行程度(河田幸一郎博士)ヲ考査スルコトナリ(第3及ビ4圖)。此ノ際體重100瓦ニ換算セラレタル臟器重量ノ増大(炎衝進行程度)ノミテハ(第8表下段)免疫獲得程度ノ指標トナリ得ザルモノナリ。

4) 以上ノ如キニ様ノ指標ヲ考査スルコトニヨリ何レモ相一致シテ14日間經口免疫ガ最大ノ免疫程度ヲ獲得セシムルモノニシテ、21日間ノ經口免疫前處置ノ持續ハ却テ免疫獲得程度ヲ減弱セシムルモノナルコトガ確證セラレタリ。

5) 自動免疫ノ獲得ニハ一定ノ最大限度アルモノニシテ、過度ノ免疫の前處置ハ却テ免疫獲得ヲ害スルモノナリ。故ニ免疫現象ニ關スル比較(免疫元、免疫方法等ノ優劣ノ比較)ニハ必ず『達成シ得べき最大免疫獲得程度』ヲ把持シ、ソレヲ以テ立論ノ根據ト爲ササル可カラザルヲ認ム。

6) 結核免疫ニ關シテハ余等ノ實驗條件ニ於テ達成シ得タル最大免疫獲得程度ヲ以テシテモ猶且ツ海猿ヲ確實ニ經腹腔ニ感染セシメ得ル最小量ノ結核菌(約0.00001坵)ノ感染ヲ絶對的ニハ防止スルコトヲ得ザリキ。併シ既ニ十分ニ立證セラレタルガ如ク一定度ノ顯著ナル免疫獲得ハ可能ナルヲ以テ、經口免疫法ニ依リテ結核ノ豫防ヲ講ズルコトハ實用上決シテ無意味ニ非ズ。

第8報 葡萄糖加結核菌煮免疫元ニヨル最大乃至強行的 經口免疫海狸ノ腹腔内結核感染實驗

緒 言

本報告=アリテハ結核菌煮免疫元=葡萄糖ヲ混和シタルモノヲ以テ經口免疫用トナシ、爾他全ク第7報ト同一實驗ヲ遂行シ、以テ免疫獲得程度ヲ攻究シ、更ニ進ミテ最大免疫獲得程度以上ノ強行的經口免疫前處置ヲ遂行シテ、以テ結核免疫ヲ徹底的ニ攻究スル所アラントス。

即チ前報告=アリテハ14日間經口免疫ニヨリテ最大ノ自動免疫ガ獲得セラルルモノニシテ、免疫前處置ガ更ニ21日間ニ延長セラルル時ハ免疫效果ハ却テ逆ニ減弱スルモノナルコトガ立證セラレタルモ、本實驗=アリテハ21日間以上ニ免疫前處置ヲ増大シ、以テ更ニ這般ノ關係ヲ吟味セント欲ス。

實 驗 材 料

試獸. 350—400瓦ノ健常雄海狸。

經口免疫用免疫元. 第7報ト同様ノ結核菌煮免疫元ヲ甲、乙ニ二等分シテ、其一ニ5%ノ割合ニ葡萄糖ヲ混和セリ。其他ハ葡萄糖ノ混和無キ對照免疫用トセリ。

腹腔内感染用生結核菌液. 第7報ト同様ニシテ菌量約0.00001坵ヲ1.0坵ノ基液(0.85%食鹽水)ト共ニ注射セリ。

實驗第一 葡萄糖加結核菌煮免疫元ヲ以テセル結核免疫海狸

ノ腹腔内結核菌感染成績

1群10頭宛ヨリ成ル健常海狸ニ種々ノ經口免疫的前處置ヲ加ヘ、前處置完了後31日目ニ第7報ニ於ケルト同ジク生結核菌約0.00001坵ヲ腹腔内ニ注射シ、爾他同一條件ノ下ニ飼育シ、自然斃死ニ委シタリシニ、免疫ノ效果ヲ判定シ得ベキ各指標ニ就テノ値ハ第1表及ビ第1圖ニ示サレタリ。此ノ際對照トシテ1群5頭宛ヨリ成ル健常海狸ニ就キ葡萄糖ノ混和無キ結核菌煮免疫元ヲ以テ同時同列ニ同様ノ實驗ヲ遂行シ、其ノ結果ヲ併記シテ以テ葡萄糖ノ免疫獲得ニ及ボス影響ノ觀察ニ便セリ。

所見及ビ考察

1) 以上ノ成績ヲ閱スルニ免疫元ニ葡萄糖ヲ混和スルコトノ有無ニ拘ラズ、經口免疫前處置14日間ノ場合ガ相一致シテ免疫效果最大トナリテ示サレタリ(葡萄糖混和免疫元ニ於ケル體重減少程度ノ指標ノミハ除去例ヲナシ7日間免疫試獸ニ於テ最大免疫效果ヲ與ヘタリ)。即チ21日間免疫前處置ニテハ效果ハ相一致シテ却テ顯著ニ減弱スルモノナルコトガ立證セラレタリ。

2) 此際葡萄糖混和無キ免疫元ニテハ試獸ハ最短51日ヨリ最長205日ノ間ニ於テ全部斃死シタリ。然ルニ葡萄糖混和免疫元ニテハ試獸ハ大部分ニ於テ最短51日、最長205日間ニ斃死セルモ、7日間免疫前處置動物10頭中2頭、14日間免疫動物10頭中1頭ハ結核感染アリナガラ205日以上生

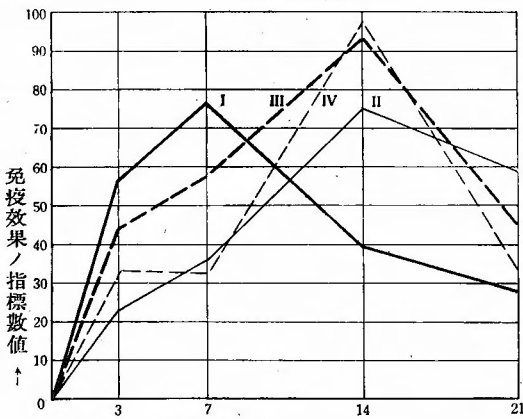
第 1 表 結核菌者免疫元ニ葡萄糖ヲ混和セルト否ラザルトニ於ケル經口の全身免疫獲得程度ノ比較(前處置完了後31日目ニ腹腔内感染)

免疫效果ノ各指標	經口免疫程度(日數)及ビ葡萄糖混和ノ有無									
	無免疫	3日間免疫		7日間免疫		14日間免疫		21日間免疫		
		有	無	有 ¹⁾	無	有 ²⁾	無	有	無	
感染ヨリ自然斃死 ノ體重減少	-124.5	-68	-101	-48	-88	-85.5	-49	-96.5	-66	
免疫效果	± 0	+56.5	+23.5	+76.5	+36.5	+39.0	+75.5	+28.0	+58.5	
感染後ノ生存日數	64.8	109.2	98.6	121.5	97.2	157.9	162.0	109.1	97.8	
免疫效果	± 0	+44.4	+33.8	+56.7	+32.4	+93.1	+97.2	+44.3	+33.0	
體 重 レ ン ダ ル 五 臟 器 ニ 換 算 量	肝	6.46 (3.72)	7.76	8.25	7.54	7.82	8.43	8.09	8.58	7.01
	免疫效果	± 0	- 1.30	- 1.79	- 1.08	- 1.36	- 1.97	- 1.63	- 2.12	- 0.55
	脾	1.00 (0.17)	2.27	1.85	1.51	1.35	1.78	1.52	2.31	1.58
	免疫效果	± 0	- 1.27	- 0.85	- 0.51	- 0.35	- 0.78	- 0.52	- 1.31	- 0.58
	肺	2.15 (1.18)	2.11	2.15	2.12	1.99	2.59	2.03	2.55	1.77
免疫效果	± 0	+ 0.04	± 0	+ 0.03	+ 0.16	- 0.44	+ 0.12	- 0.40	+ 0.38	

有=10頭平均値 無=5頭平均値

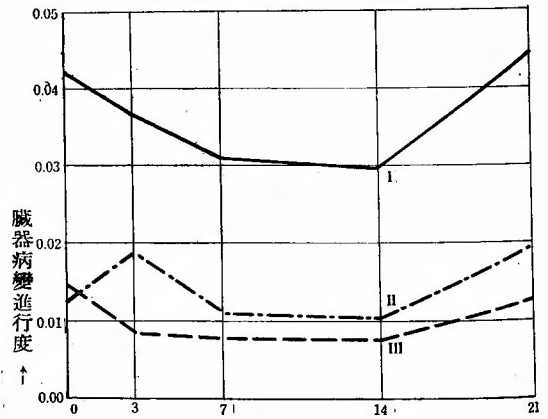
- 1) 試獸10頭中2頭ハ全試獸ガ最大205日以内ニ皆悉ク斃死セルニ拘ラズ猶ホ生存ヲ續ケ體重減少程度モ最小ナリシヲ以テ止ムナク213日目ニ致死シテ其ノ際ノ體重、臟器重量等ヲ計算ニ加ヘタリ。故ニ此2頭ヲモ自然斃死ニ委セタリシナラバ體重減少平均値及ビ平均生存日數ハ更ニ大トナリシナラン。
- 2) 同上ノ理由ニテ同ジク感染後213日目ニ致死シテ指標計算ニ加ヘタル1頭アリ。故ニ體重減少程度及ビ生存日數ニヨル免疫效果ハ此ノ1頭ガ自然斃死ノ場合ニ於テハ更ニ大トナリシナラン。
() 内ノ數字ハ健常無感染海猿10頭ノ平均値(第7報第1表參照)。

第 1 圖 感染ヨリ死亡ニ至ル迄ノ試獸體重減少程度及ビ生存日數ニヨル經口免疫效果(第1表參照)



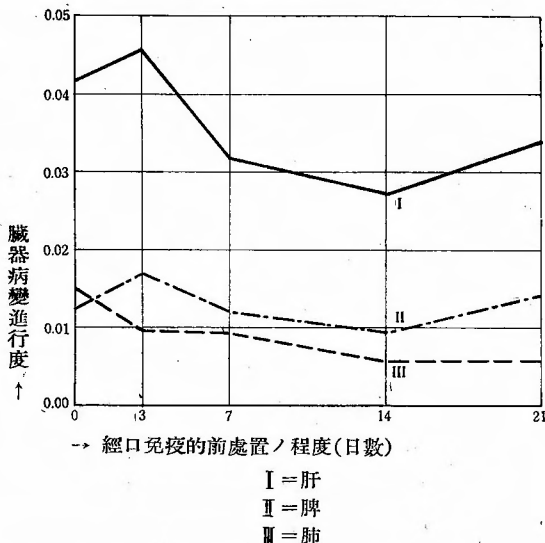
→ 經口免疫程度(日數)
 I = 葡萄糖混和免疫元試獸ノ體重減少程度ニ基ク免疫效果
 II = 同上 葡萄糖混和無キ場合
 III = 葡萄糖混和免疫元試獸ノ生存日數ニ基ク免疫效果
 IV = 同上 葡萄糖混和無キ場合

第 2 圖 葡萄糖混和結核菌者免疫元ヲ以テセル經口免疫海猿ノ結核菌腹腔内感染後ノ臟器病變進行度ト免疫前處置トノ關係



→ 經口免疫の前處置ノ程度(日數)
 I = 肝
 II = 脾
 III = 肺

第3圖 葡萄糖ノ混和無キ結核菌者免疫元ヲ以テセル經口免疫海猿ノ結核菌腹腔内感染後ノ臟器病變進行度ト免疫の前處置トノ關係



存ヲ持續セリ(何レモ213日目ニ致死、剖檢上結核感染ヲ證明)。故ニ葡萄糖ノ混和ニヨリテ免疫效果ハ多少增強スルガ如シ。然レドモ體重減少程度及ビ平均生存日數ニ基ク免疫效果ノ指標ノ上ニハ明確ナル差別ヲ證シ得ザリキ(第1表上段及ビ第1圖參照)。

3) 體重100瓦ニ統一換算セラレタル臟器重量ソレ自身ハ此際毫モ免疫效果ノ指標ト爲スニ足ラズ、總テ負數(免疫效果ノ反對)ヲ示シタリ。是レ蓋シ當然ニシテ既ニ第5—7報ニ示サレタルガ如ク、試獸ヲ感染後一定時日(例ヘバ45日等)ニ致死剖檢シテ檢索ヲ遂ゲタルニ非ズシテ、

感染後斃死ニ至ル迄ノ時日ガ長短種々(前文參照)ナリシヲ以テ、免疫效果大ナルガ爲ニ生存期間ノ大ナルモノニテハ却テ臟器ノ炎衝浸潤程度大ニシテ、體重100瓦ニ統一セラレタル臟器重量ノミニテハ免疫效果ヲ表現シ得ザルハ當然ナリトス。

茲ニ於テ生存期間ヲモ考慮セル河田博士ノ方法ニ從テ臟器ノ病變程度(感染ヨリ死亡ニ至ル迄ノ期間ニ於テ對臟器重量1瓦ニツキ平均1日ニ増加シタル瓦數)ヲ算出セルニ第2圖及ビ第3圖ノ結果ヲ得タリ。

4) 以上ノ所見ニ據ル時ハ凡テノ臟器ニ相一致シテ病變進行程度ノ最小(即チ免疫程度ノ最大)ナルハ14日間免疫ノ場合ナルコトガ示サレタリ。此點ハ第1圖(第1表上段)ノ結果ト全ク合致スルモノナリ。

5) 此際最大ノ免疫效果ヲ與ヘタル14日間免疫試獸及ビ之ニ亞グ21日間免疫試獸ニテハ臟器病變進行度ノ指標數値ハ葡萄糖ノ混和無キ免疫元ニアリテ却テ明白ニ小ナリキ。即チ葡萄糖混和ノ有無ハ全身性ノ免疫獲得程度ニハ顯著ナル差別ヲ示サザリキ。

實驗第二 強行免疫實驗

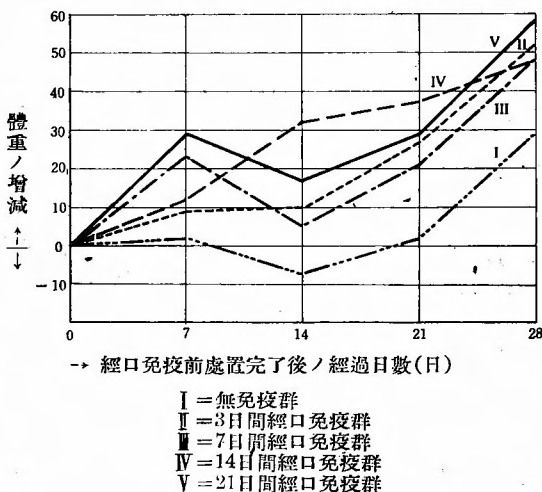
本研究ノ第5報以下本報告實驗第一ニ至ル迄ニ於テ明白ニセラレタルガ如ク、余等ノ實驗條件ニアリテハ14日間經口免疫前處置ニヨリテ每常最大免疫程度ガ獲得セラレルモノニシテ、例ヘバ免疫前處置ヲ更ニ增強シテ21日間ニ及バシムル時ハ免疫獲得ハ却テ退行シ減弱スルモノナルコトガ數次相一致シテ確證セラレタリ。

然ルニ此ノ最大獲得免疫程度ヲ以テシテサヘモ海猿ヲ確實ニ結核ニ感染セシメ得ル最小結核菌量(靜脈内ニテハ約0.000001耗、腹腔内注射感染ニテハ約0.00001耗)ニヨル感染ヲ絶對完全ニ

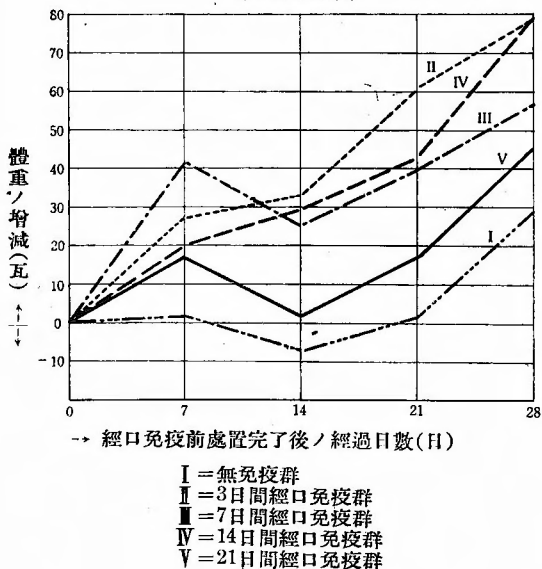
ハ防止スルコト能ハズシテ、試獸ハ何レモ結核ニ罹患セリ。然レドモ結核ニ罹患シナガラモ能ク最大ノ抵抗力(最小ノ體重減少度、最小ノ臟器病變進行度及ビ最大ノ生存期間)ヲ示スモノナルコトガ明白ニセラレタリ。果シテ然ラバ實驗ノ結核感染ニアリテハ結核感染ノ絶對ノ豫防ハ煮免疫元ノ經口免疫方法ヲ以テシテハ遂ニ不可能ナルベキカ。

茲ニ於テ余等ハ更ニ同一ノ煮免疫元ヲ以テ21日間以上經口免疫ヲ強行的ニ遂行シ、以テ最後の是般ノ消息ヲ窺ハント欲スルモノナリ。

第 4 圖 葡萄糖混和無キ結核菌煮免疫元ヲ以テセル經口免疫海獺ノ體重増減(5頭平均値)



第 5 圖 葡萄糖混和結核菌煮免疫元ヲ以テセル經口免疫前處置完了後ノ海獺體重増減(10頭平均値)



余等ハ先ヅ最初ニ強行免疫前處置ソレ自身ハ果シテ試獸ノ健康状態ヲ傷害スルヤ否ヤヲ吟味シ、次デ免疫獲得程度ヲ實驗結果ニ問ハントス。

I. 強行的免疫前處置ハ個體ノ健康ヲ傷害スルカ

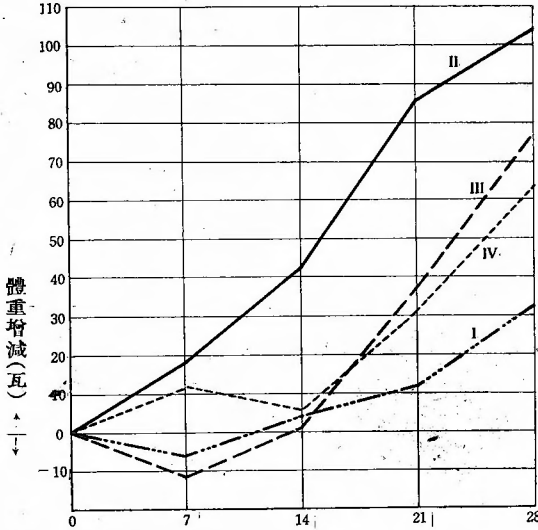
第 5 報ニ述ベタルト全ク同一方法ニヨリテ1日1回結核菌煮免疫元5.0坵宛(菌體トシテハ約0.1坵)ヲ21日間、42日間及ビ63日間持續シテ内服セシメ、前處置完了後試獸體重ノ推移ヲ觀測シテ以テ健康状態傷害ノ事實アリヤ否ヤヲ判定スルニ資シタリ。對照トシテ3, 7, 14及ビ21日間内服ノ場合ニ於ケル試獸體重ノ推移ヲモ追及セリ。所見ハ第4圖ヨリ第7圖迄ニ示サレタリ。

所見及ビ考察

1) 免疫元中ニ葡萄糖混和ノ有無ニ拘ラズ結核菌煮免疫元ヲ以テセル經口免疫前處置後、試獸ハ前處置ヲ加ヘザリシ健康海獺ニ比シ、一般ニ體重ノ增量ヲ來シ、28日目迄ノ検査ニテハ體重ハ一路増加ノミヲ辿リタリ。

2) 此際免疫元中ニ葡萄糖ヲ混和セザリシモノニテハ21日間免疫ガ體重ノ最大增量ヲ與ヘ、其ノ混和アリシモノニテハ21日間免疫動物ノ體重增加程度ハ却テ小

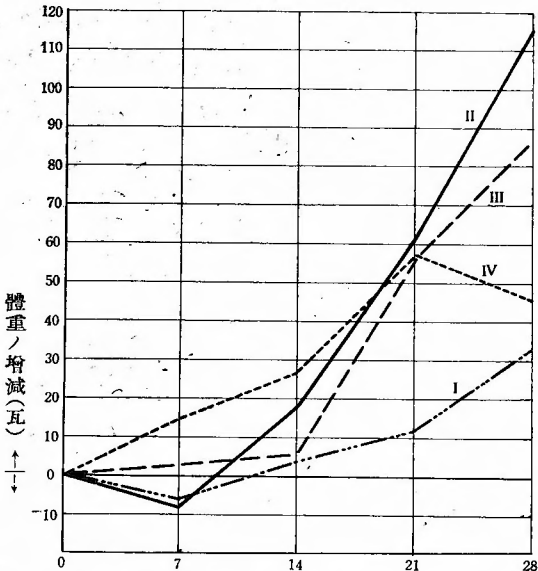
第6圖 葡萄糖混和無キ結核菌煮免疫元ヲ以テセル強行的經口免疫前處置完了後ノ海猿體重増減(5頭平均値)



→ 經口免疫前處置完了後ノ經過日數(日)

I = 無免疫群 II = 21日間經口免疫群
III = 42日間經口免疫群 IV = 63日間經口免疫群

第7圖 葡萄糖混和結核菌煮免疫元ヲ以テセル強行的經口免疫前處置完了後ノ海猿體重増減(5頭平均値)



→ 經口免疫前處置完了後ノ經過日數(日)

I = 無免疫群 II = 21日間經口免疫群
III = 42日間經口免疫群 IV = 63日間經口免疫群

トナリテ、14日間免疫(及ビ3日間免疫)が最大ノ増加ヲ示シタリ。

3) 以上ノ事實=對シ21日間以上63日間迄ノ強行免疫前處置=アリテハ葡萄糖混和ノ有無=拘ラズ前處置完了後ノ體重増加程度ハ21日間免疫ノ場合ヨリモ却テ小トナリタリ。而シテ42日間免疫ヨリモ63日間免疫ノ方ガ體重増加程度一層小トナリタリ。併シ此ノ場合=アリテサヘモ免疫的前處置ヲ施サザリシ健常海猿ニ比スレバ體重増量ハ猶ホ且ツ顯著=大ナリキ(唯ダ體重増加ノ固有作用ガ強行免疫前處置=ヨリテ多少退行シタル迄ノコトナリ)。

4) 結核菌免疫元ノ特殊作用タル前處置完了後ノ體重増加ソノモノヲ指標トスル限リ=於テハ、21日間免疫前處置ハ最適ナルモノニシテ、コレヨリ前處置ノ程度ヲ42日間、63日間等ニ延長スル時ハ結核菌免疫元ノ有スル特殊作用タル『體重増加』ノ程度ハ漸減スルモノナルコトヲ知ル。

5) 然レドモ63日間ノ強行的經口免疫前處置=於テモ健常試獸=比シ體重増加ノ事實ハ顯著=認め得ルガ故=、此點=於テ強行的經口免疫前處置ソレ自身ハ決シテ試獸ノ健常状態ヲ正常以下=迄傷害スルモノ=非ザルコトヲ認メシム。

II. 強行的免疫前處置ニヨリテ免疫獲得程度ハ上昇スルカ

經口免疫日數ヲ21, 42及ビ63日ト3段=變化セシメタル1群5頭宛ノ海猿=ツキ、

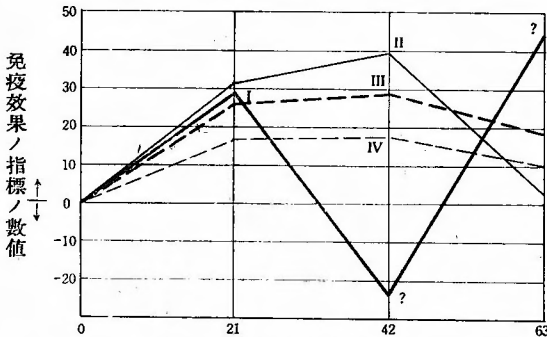
前處置完了後32日目＝於テ生結核菌約0.00001 兎ヲ腹腔内ヘ注射シテ以テ感染＝對スル抵抗力ノ種々ナル指標＝ヨリテ比較セル＝第2表及ビ第8圖ヨリ第10圖迄ノ所見ヲ得タリ。

第 2 表 結核菌煮免疫元ヲ以テセル強行的經口免疫實驗結果(前處置完了後 32日目＝生結核菌約0.00001 兎腹腔内注射感染)

免疫效果ノ各指標 (各群 5 頭 平均 値)	強行的經口免疫程度(日數)及ビ免疫元＝葡萄糖混和ノ有無						
	無 免 疫	21日間免疫		42日間免疫		63日間免疫	
		有リ	無	有	無	有	無
感染ヨリ自然斃死迄ノ體重減少	-149	-120	-118	-172	-110	-104	-146
免 疫 效 果	± 0	+ 29	+ 31	- 23	+ 39	+ 45	+ 3
生 存 日 數	86.4	112.2	103.4	114.8	104.0	105.2	96.4
免 疫 效 果	± 0	+25.8	+17.0	+28.4	+17.6	+18.8	+10.0

1) 5頭中1頭ハ全試獸ガ最大141日以内＝全部斃死シタル＝モ拘ラズ斃死セザリシヲ以テ145日ヲ經テ致死セシメタリ。故＝此ノ試獸ヲ自然斃死＝委ネタリシナラン＝ハ生存日數ノ平均値ハ更＝大トナリ、體重減少程度＝立脚スル免疫效果ノ指標値モ亦大トナリシナラン。

第 8 圖 感染ヨリ死亡＝至ル迄ノ試獸ノ體重減少程度及ビ生存日數＝ヨリ強行的經口免疫效果(第2表參照)



→ 經口の強行免疫程度(日數)

- I = 葡萄糖混和免疫元試獸ノ體重増減程度＝基ク免疫效果
- II = 同上 葡萄糖混和無キ場合
- III = 葡萄糖混和免疫元試獸ノ生存日數＝基ク免疫效果
- IV = 同上 葡萄糖混和無キ場合

サザリシモ、臟器病變程度ヲ指標トナシタル場合(第9圖)＝ノミ葡萄糖混和ノ效果ヲ認ム。

3) 以上ノ實驗結果＝基キ經口免疫前處置(ノミナラズ一般＝免疫の前處置)＝ヨリテ獲得セラルベキ自動免疫＝ハ一定ノ限度アルモノニシテ、徒ラ＝前處置ノ程度ヲ強行的＝増大スト雖モ免疫獲得程度ハ却テ減退スルモノニシテ、余等ノ與ヘタル實驗條件＝アリテハ14日間前處置ヲ以テ免疫獲得ノ最大値＝達スルモノト考察セラル。故＝コレ以上ノ免疫の前處置ハ全ク無用ナルノミナラズ却テ免疫獲得ノ最大値ヲ低下セシムルモノナリ。

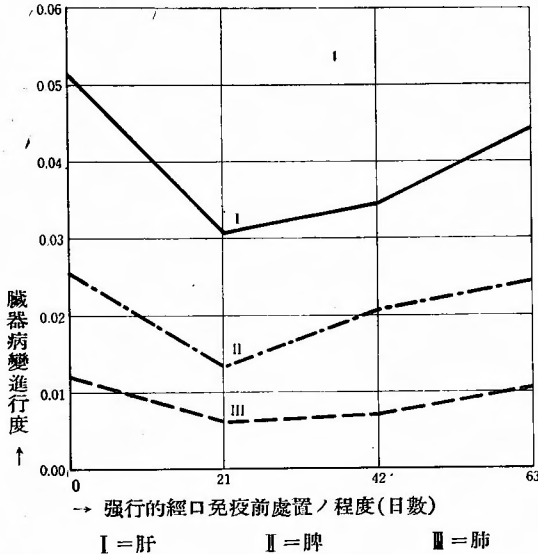
4) 此故＝結核ノ實驗の感染＝アリテハ 免疫法＝ヨリテ 達成シ得ル限リノ最大免疫獲得程度

所見及ビ考察

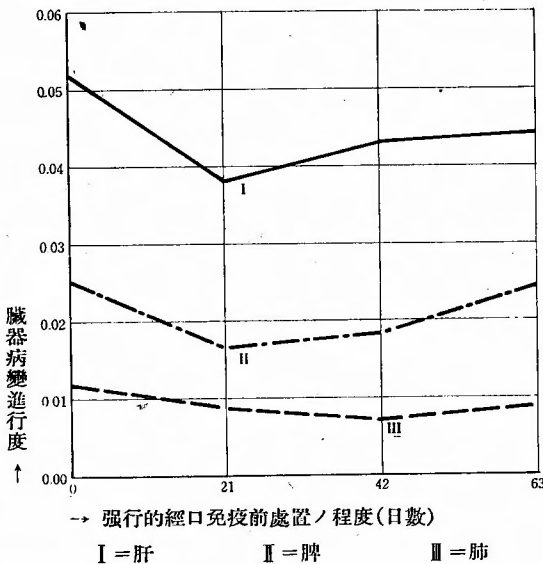
1) 以上ノ結果＝ヨレバ 感染後試獸ノ生存日數＝於テモ、體重減少程度ノ小ナルコト＝於テモ、臟器病變進行度＝於テモ、總テノ指標＝就テ21日間以上ノ強行的經口免疫ハ毫モ免疫獲得程度ノ增強ヲ來サザルノミナラズ、臟器病變進行度ノ如キハ21日間以上ノ強行的免疫前處置＝ヨリテ却テ顯著＝增強セリ(第9圖及ビ第10圖參照但シ第10圖曲線 III＝テハ唯一ノ除外例ニシテ42日間免疫ノ時＝病變進行度最小トナレリ)。

2) 此際免疫元＝葡萄糖ヲ混和セルコトノ有無ハ殆ンド認ムベキ程ノ差異ヲ示

第9圖 葡萄糖混和結核菌煮免疫元ヲ以テセル強行的經口免疫海狸ノ結核菌腹腔内感染後ノ臟器病變進行度ト前處置程度(日數)トノ關係



第10圖 葡萄糖ノ混和無キ結核菌煮免疫元ヲ以テセル強行的經口免疫海狸ノ結核菌腹腔内感染後ノ臟器病變進行度ト前處置程度(日數)トノ關係



ヲ以テスルモ、猶且ツ確實=罹患シ得ル結核菌ノ最小量ニヨル感染ヲバ完全ニハ防止シ盡スコト不可能ナルコトヲ首肯セザルベカラズ。

5) 以上ノ事實アルヲ以テノ故=結核ノ豫防治療=向ツテ免疫の處置ヲ施スコトハ全然無用ナリトノ立論ハ成立セズ。既ニ幾重ニモ立證セラレタルガ如ク免疫の處置ニヨリテ結核感染ニ對スル抵抗力ハ顯著ニ増強セラルルモノナリ。

結論 (第1報—第8報)

1) 免疫方法ガ或ハ軟膏外用、或ハ皮下注射、或ハ靜脈内注射、又或ハ經口の投與ニテモ、ソレニヨリテ達成シ得ル免疫獲得程度ニハ一定ノ限度アルモノニシテ、經口的免疫方法ニテハ100°C.30分ノ結核菌煮免疫元ニアリテ1日1回0.1耗ノ菌量内服ニヨリ14日間免疫前處置ニヨリテ最大免疫獲得程度ニ達スルモノナリ。コレ以上強行的ニ免疫の前處置ヲ遂行スルモ無効ナルノミナラズ却テ免疫獲得程度ハ低下スルモノナリ。

2) 以上ノ如キ最大免疫獲得程度ノ達成ヲ以テスルモ確實ニ全身性結核ニ罹患シ得ル最小結核菌量ノ感染ヲバ絕對完全ニハ防止シ得ザルモノナリ。

此點ニ關シテハ結核免疫ヲ論ズル者ハ免疫方法ト免疫元トノ改良ニヨリテ達成シ得ル最大免疫程度ヲ研究シテ以テ立論ノ根據トナスベキ義務アルベシ。然レド

モ世上未ダ嘗テ此種ノ報告アルヲ知ラズ。或ハBCG或ハAO等種々ノ免疫元ガ提唱セラレ居ルモ、ソレ等ニヨリテ達成シ得ル最大免疫獲得程度ハ説明セラレズ。且ツ此ノ最大免疫程度ニ立脚スル各種免疫元ノ比較、各種免疫方法ノ比較研究ノ發表アルヲ知ラズ(與村吉文論文參照)。

3) 結核菌ノ増容反應ノ程度(甲)ハ略ボ免疫獲得程度ト連行スルモノニシテ, 感染實驗ノ免疫效果ヲ示ス各種ノ指標ノ數値(乙)ト増容反應ノ値ノ順位トハ相一致スルモノナリ。故ニ甲ヲ以テ乙ヲ, マタ乙ヲ以テ甲ヲ律シ得ルモノナリ。免疫獲得程度ノ比較ニハ此ノ兩者ヲ考慮スルヲ要ス。

4) 結核免疫元ニ對スル葡萄糖ノ混和ハ特ニ顯著ナル全身免疫獲得效果ヲ示サザリキ。

5) 經口免疫法ニヨリテ全身性ノミナラズ, 特ニ腹腔内ノ局所免疫モ亦タ增強スルヤ否ヤノ問題ハ十分解決セララルニ至ラザリキ。今後ノ研究ヲ要ス。

6) 經口免疫法ニアリテモ亦タ結核菌煮免疫元ノ特殊固着作用, 即チ『體重増加作用』ヲ認ム。コハ 300—400 瓦ノ海狸ニ向ツテハ毎日菌體約 0.1 耗宛連續 14 日間内服前處置ヲ以テ最好適トナスガ如シ。63 日間ノ經口ノ強行免疫前處置ニテハ此ノ固着作用ハ前處置完了後 28 日ニ約 100:60 ノ比ニ於テ減退(第 6 圖 II 及 VI)セルモ, 猶且ツ固着作用ノ發現ヲ認メタリ。

7) 經口ノ免疫方法ニヨリテ達成シ得ル最大免疫獲得程度ヲ以テスルモ實驗ノ結核感染實驗ニ於テ絶對完全ナル豫防效果ヲ示シ得ザリキ。然レドモ其ノ故ヲ以テ人類ニ對スル結核菌煮免疫元ノ内服法ヲ排斥スベカラズ。何トナレバ此ノ方法ニヨリテ一面ニテハ個體ノ一般的抵抗力ハ増進シ, 體重増大作用發現シ, 且ツ他面ニハ結核感染ニ對シテモ亦タ特殊抵抗力ノ增強ヲ來スモノナルコトハ確實ニ立證セラレタル所ナレバナリ。

主要文献

- 1) 荒木千里: 結核菌_Lコクテゲン₁ノ一般の抵抗力増進作用ニ就テ。日本外科實函, 昭和 6 年, 第 8 卷, 第 6 號, 984 頁。
- 2) 八田捨三: 後天性免疫發生機轉ノ實驗的研究。第 1 報_Lコクテゲン₁軟膏貼用皮膚局所ノ免疫發生ニ就テ。日本外科實函, 昭和 8 年, 第 10 卷, 第 1 號, 91 頁。
- 3) 林茂: 各種結核菌成劑ノ免疫元性能力比較研究。結核, 昭和 4 年, 第 7 卷, 第 10 號, 322 頁。
- 4) 今牧嘉雄: 結核菌_Lホモゲネ₁クルツール₁ノ抗原性ニ就テ。結核, 大正 14 年, 第 9 號, 1121 頁。
- 5) 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(第 1 報)。結核, 大正 15 年, 第 4 卷, 第 1 號, 1 頁。
- 6) 河田幸一郎: 抗結核活動性免疫ノ獲得ニ於ケル A O ト結核菌_Lコクテゲン₁トノ效力ノ比較實驗。結核, 昭和 11 年, 第 14 卷, 第 10 號, 1071 頁。
- 7) 川村六郎: 結核菌ノ_Lホモゲネ₁クルツール₁新法及ビ之レヨリ得タル結核菌ノ研究。慶應醫學, 大正 12 年, 第 3 卷, 第 5 號, 381 頁。
- 8) 野村信太郎: 結核菌_Lヴオルミナチオン₁(増容反應)。日本微生物學會雜誌, 大正 11 年, 第 16 卷, 第 1 號, 1 頁。
- 9) 小津茂: 經皮全身免疫ノ實驗的研究。日本外科實函, 昭和 10 年, 第 12 卷, 第 6 號, 1479 頁。
- 10) 赤土正英: 葡萄糖加免疫元ノ内服ニヨル腹腔免疫ノ獲得ニ就テ。日本外科實函, 昭和 11 年, 第 13 卷, 第 1 號, 125 頁。
- 11) 庄山省三: 抗結核菌増容素ノ研究。日本外科實函, 昭和 11 年, 第 13 卷, 第 4 號, 463 頁。
- 12) 高安彰: 結核菌製劑ノ一般強壯作用ニ就テ。結核, 昭和 13 年, 第 16 卷, 第 2 號, 133 頁。
- 13) Torikata, R.: Koktopräzipitogene u Koktoimmunogene. Berlin, 1917.
- 14) 鳥瀨隆三: 結核ノ理想の免疫元ト免疫法ノ研究ニ就テ。東京醫事新誌, 大正 11 年, 2283 號, 1233 頁。
- 15) 鳥瀨隆三: _Lイムベヂン₁現象ト_Lイムベヂン₁學說。日本外科實函, 大正 13 年, 第 1 卷, 記念號, 682 頁。
- 16) 鳥瀨隆三: 免疫現象ノ新解釋法ニ就テ。日新醫學, 大正 14 年, 第 5 年, 第 4 號, 607 頁。
- 17) Torikata, R.: Impedinerscheinung. Jena, 1930.