日本外科寶函 第19卷 第6號
ARCHIV FÜR JAPANISCHE CHIRURGIE
XIX. BAND. 6. HEFT, 1. NOVEMBER 1942.

原 著

Die Unterschiede zwischen dem unerhitzten und dem abgekochten Diphtherie-Anatoxin (-Toxoide) in einem chemisch rein dargestellten Zustande.

Von

Dr. J. Himeno

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

I. Der Vergleich der Toxizität des originalen rein dargestellten Diphtherie-Anatoxins mit dem korrespondierenden abgekochten; u. z. auf Grund der dadurch erzeugten haemorrhagischen Herde bei Lungen- und Leberlappen.

Als Untersuchungsmaterialien haben wir einerseits das rein dargestellte Diphtherie-Anatoxin zum Zwecke der Prophylaxis, bezogen vom staatlichen Seruminstitut der Kais. Universität *Tokyo*, andererseits dasselbe im Wasserbade 15 Min. lang bei 100°C erhitzte[1] Präparat ceteris paribus herangezogen.

Die Ergebnisse einzelner Versuche an normalen erwachsenen Meerschweinchen sind als Mittelwerte von je 4 eine Gruppe gebildeten Tieren in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Die Nebeneinanderstellung der Toxizität[1] des originalen unerhitzten Anatoxins mit der des abgekochten.

Indikator	Ergebnisse beim	
	unerhitzten Antx.	erhitzten Antx.
Koeffizient der Körpergewichtszunahme am 10. Tage nach der subkutanen Einspritzung von 1,0 ccm Präparate	0,89	1,04
Haemorrhagische Herde bei Lungen; u. z. unter 120 Lungenlappen	27,5%	16,5%
Do. bei Leber; u. z. unter 120 Leberlappen	12,5%	11,3%

1) Als Indikator der Toxizität haben wir 1. die Schwankung des Körpergewichts und 2. die Zahl der haemorrhagischen Herde bei Lungen- und Leberlappen herangezogen.

1) Vgl. *Ishihara, Z.*, Feststellung der optimalen Abkochungszeit des Diphtherieanatoxins zur totalen Inaktivierung des darin enthaltenen Impedins und somit zur Regenerierung der dadurch paralysierten Antigenavidität des originalen Anatoxins. Archiv f. Japan. Chir., XI. Bd. 1. Sept. 1934.

Ergebnisse.

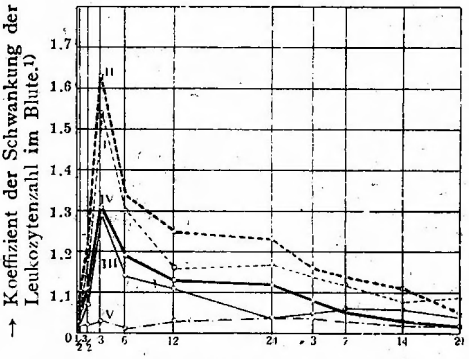
Das sog. rein dargestellte Diphtherie-Anatoxin nahm an seiner Toxizität merklich ab, falls das Präparat im Wasserbade 15 Minuten lang bei 100°C erhitzt worden war.

II. Der Vergleich der Toxizität des originalen rein dargestellten Diphtherie-Anatoxins mit dem korrespondierenden abgekochten; u. z. auf Grund der Schwankung der Leukozytenzahl im Blute der Versuchsmeerschweinchen.

Die Ergebnisse der Versuche gehen als Mittelwerte von je 4 eine Gruppe gebildeten Tieren aus den Kurven I-V der Abbildung 1 hervor.

Abb. 1.

Die Schwankung der Leukozytenzahl im Blute der Meerschweinchen, die verschiedene Präparate des Diphterie-Anatoxins erhielten.



→ Zahl der nach der subkutanen Einspritzung der Anatoxin-Präparate abgelaufenen Stunden (0 bis 24) sowie Tage (3 bis 21).

1) Dabei ist die Leukozytenzahl kurz vor der Einspritzung der Ingredienzien als 1,0 gesetzt.

I=bei 0,1 ccm des originalen Anatoxins.
II= „ 0,2 „ „ „ „
III= „ 0,1 „ des abgekochten „
IV= „ 0,2 „ „ „ „
V= „ 1,0 „ von 0,85proz. NaCl-Lösung.

Ergebnisse.

1. Die Toxizität des unerhitzten originalen Diphtherie-Anatoxins, wenn auch chemisch rein dargestellt worden, ist insofern eine beträchtlich grössere gegenüber der des korrespondierenden, bei 100°C 15 Minuten lang erhitzten, als das erstere gegenüber dem letzteren eine grössere Schwankung der Leukozytenzahl im Blute verursacht, wie dies durch die Kurven I-V der Abb. 1. wohl veranschaulicht worden ist.

2. Wenn wir die Toxizität des originalen unerhitzten sowie des abgekochten Diphtherie-Anatoxins zählenmässig angeben, indem wir das Verhalten zwischen der Toxizität und der Schwankung der Zahl der Leukozyten im Blute durch einen Koeffizienten[1] berechnen, so ergibt sich folgendes: Die Toxizität des originalen Anatoxins zu der des abgekochten verhielt sich

1) Vgl. *Torikata, K.*, Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene. *Bern*, 1917, S. 161.

wie 13,5 : 1,0 bei der Dosis von 0,1 ccm und
wie 9,0 : 1,0 bei der von 0,2 ccm.

III. Die Nebeneinanderstellung der Toxizität und der immunisatorischen Erfolge beim originalen unerhitzten bzw. abgekochten Diphtherie-Anatoxin; u. z. bei ihrer subkutanen Einspritzung.

Das sog. rein dargestellte Diphtherie-Anatoxin, geliefert vom Seruminstitut der Kais. Universität *Tokyo*, wurde in 2 gleiche Teile halbiert. Ein beliebiger Teil wurde als das originale unerhitzte Anatoxin (orig. Antx) und der andere Teil des weiteren im Wasserbade 15 Minuten lang bei 100°C erhitzt und bei Zimmertemperatur spontan abgekühlt, als das originale abgekochte (Kokto-Antx) zur Prüfung herangezogen.

Die Ergebnisse der Versuche sind in Tablle II zusammengestellt.

Tabelle II.

Die Nebeneinanderstellung der Toxizität und der immunisatorischen Erfolge des unerhitzten sowie des abgekochten Diphtherie-Anatoxins im sog. rein dargestellen Zustande.

Testdosen	Toxizität (Körpergewicht)* beim		Art der Tiergruppen[1]	Grad der *Schick*-Reaktion unter der Verdünnung des Toxins:					
ccm	nat. Antx.	abgk. Antx.		orig.	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	NaCl-Lösung
0,5	1,01	1,06	NaCl-Tiere (1,0 ccm)	1,9[2]	1,87	1,77	1,33	0,7	(−)
			nat. Antx-Tiere (0,5 ccm)	1,6	1,27	1,03	0,47	(−)	(−)
			nat. Antx-Tiere (1,0 ccm)	1,43	1,33	1,2	0,63	(−)	(−)
1,0	0,94	0,99	abgk. Antx-Tiere (0,5 ccm)	1,37	1,07	0,57	(−)	(−)	(−)
			abgk. Antx-Tiere (1,0 ccm)	1,57	1,37	0,73	(−)	(−)	(−)

* Gewogen nach 2 Wochen nach der Immunisierung.

1) Die Zahlen in ( ) bedeuten die zur Immunisierung verwendeten Mengen der Anatoxinpräparate (nat. Antx. sowie abgk. Antx).

2) Die Zahlen indizieren den Durchmesser der Rötung bei der *Schick*schen Probe.

Ergebnisse.

1. Das Dyphtherie-Anatoxin in einem chemisch rein dargestellten Zustande liess sich durch 15 Minuten dauernde Abkochung bei 100°C so ändern, dass einerseits seine Toxizität merklich abnahm und andererseits seine immunisatorische Wirkung beträchtlich zunahm.

IV. Der Vergleich des unerhitzten Diphtherie-Anatoxins in einem chemisch rein dargestellten Zustande mit dem korrespondierenden abgekochten; u. z. bei ihren durch subkutane Einverleibung noch erreichbaren maximalen immunisatorischen Erfolgen.

Diesbezüglich dürften die Versuchsergebnisse aus Tabelle III sowie Abbildung 2 hervorgehen.

Tabelle III.

Zur Eruierung des ad maximum erreichbaren immunisatorischen Erfolges beim nicht erhitzten sowie erhitzten Diphtherie-Anatoxin.

nat. Antx.=Abkürzung für das unerhitzte Anatoxin.
gek. Antx.= „ „ „ bei 100°C 15 Min. lang abgekochte Anatoxin.

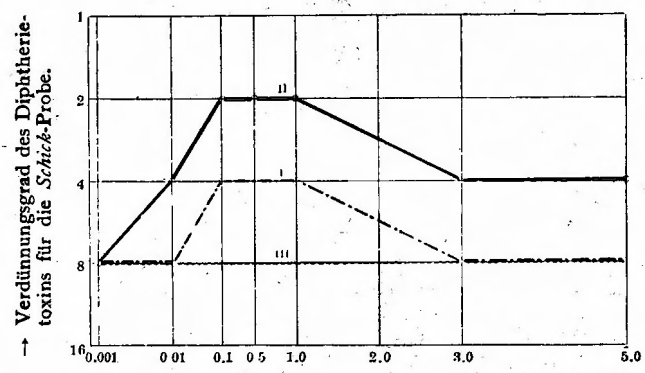
Die *Schick*-Probe wurde nach 3 Wochen nach der immunisatorischen Vorbehandlung angestellt.

Art der Versuchstiere[1]	Der Verdünnungsgrad des Diphtherietoxins und der Ausfall der *Schick*schen Probe.					
	orig	1:2	1:4	1:8	1:16	0,85proz.NaCl-Lösung
NaCl-Tiere	1,9[3]	1,87	1,77	1,33	0,7	(−)
nat.Antx-Tiere mit 0,001 ccm[2]	1,87	1,7	1,43	1,13	0,57	(−)
Do. mit 0,01 ccm	1,83	1,57	1,3	1,1	0,4	(−)
Do. mit 0,1 ccm	1,67	1,4	1,13	0,63	(−)	(−)
Do. mit 0,5 ccm	1,6	1,27	1,03	0,47	(−)	(−)
Do. mit 1,0 ccm	1,6	1,43	1,07	0,6	(−)	(−)
Do. mit 3,0 ccm	1,77	1,57	1,43	1,1	0,67	(−)
Do. mit 5,0 ccm	1,8	1,53	1,47	1,17	0,63	(−)
gek.Antx-Tiere mit 0,001 ccm	1,87	1,53	1,33	1,3	0,47	(−)
Do. mit 0,01 ccm	1,33	1,17	1,03	(−)	(−)	(−)
Do. mit 0,1 ccm	1,27	1,07	(−)	(−)	(−)	(−)
Do. mit 0,5 ccm	1,37	1,07	0,57	(−)	(−)	(−)
Do. mit 1,0 ccm	1,33	1,17	(−)	(−)	(−)	(−)
Do. mit 3,0 ccm	1,4	1,27	1,13	0,63	(−)	(−)
Do. mit 5,0 ccm	1,43	1,23	1,0	0,47	(−)	(−)

1) Jede Gruppe bestand aus 3 normalen Meerschweinchen.
2) Die Zahlen bedeuten die zur Immunisierung verwendeten Dosen von nat. Antx bzw. gek. Antx.
3) Die Zahlen indizieren den Durchmesser der Rötung bei der *Schick*probe.

Abb. 2.

Vergleich der immunisatorischen Wirkung beim unerhitzten Diphtherie-Anatoxin mit der beim erhitzten; u. z. in ihrem maximalen Erfolge (vgl. Tabelle III).



I = Positive Ausfälle der Probe beim nativen Anatoxin.
II = Positive Ausfälle der Probe beim gekochten Anatoxin.
III = Positive Ausfälle der Probe bei der 0,85proz. NaCl-Lösung anstatt des Anatoxins.

Die *Schick*-Probe wurde nach 3 Wochen nach der immunisatorischen Vorbehandlung angestellt.

Ergebnisse mit Besprechung.

1. Die maximalen immunisatorischen Erfolge liessen sich sowohl beim unerhitzten als auch beim erhitzten mit 0,1 ccm (als der minimalsten Dosis) herbeiführen.

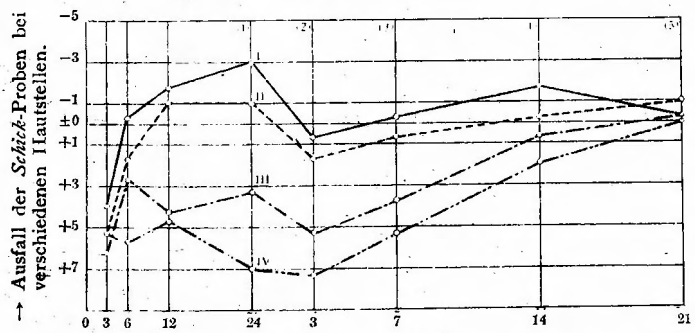
2. Die Dosen über 1,0 ccm, wie z. B. 3,0 und 5,0 ccm, setzten die immunisatorischen Erfolge eher herab, als förderten. Daher waren wir imstande, die grössten, noch erreichbaren immunisatorischen Erfolge der beiden Anatoxinpräparate in Betracht zu ziehen (Tabell III sowie Abb. 2).

3. Somit hat es sich herausgestellt, dass das originale unerhitzte Anatoxin einerseits, das abgekochte korrespondierende Anatoxin andererseits zwei wesentlich verschiedene Immunogene darstellen, d. h. mit anderen Worten, dass die immunisierende Wirkung des *unerhitzten* Anatoxins keineswegs die des *abgekochten* zu übertreffen imstande ist, wenn auch seine Dosis noch so erhöht worden wäre. Die 15 Minuten dauernde Abkochung bei 100°C hat ja das originale Anatoxin so umgeändert, dass das *Kokto-Anatoxin* nunmehr bei einer verminderten Toxizität eine erhöhte immunisatorische Avidität besitzt als das originale unerhitzte.

4. Die vorerwähnte Umänderung des unerhitzten Anatoxins ins Kokto-Anatoxin erklärt sich ungezwungen nur durch die Impedinlehre.[1)]

Abb. 3.

Die Nebeneinanderstellung der mittels der *Schick*probe bewiesenen immunisatorischen Erfolge des unerhitzten sowie des abgekochten Diphtherie-Anatoxins bei den salbenimmunisierten Hautstellen ein und desselben Meerschweinchens.



→ Zahl der Stunden (0-24) resp. Tage (3-21) für die Applikation der Anatoxin-Präparate als Salben.[1)]

1) Die Anatoxinsalben waren vor der Applikation 10 Minuten lang mit dem Finger eingerieben worden.

I=Ausfall der *Schick*-Proben bei den mit dem erhitzten Anatoxin vorbehandelten Hautstellen.

II=Do. bei den mit dem originalen unerhitzten Anatoxin vorbehandelten.

III=Do. bei den mit der Kochsalzsalbe vorbehandelten.

IV=Do. bei den gar nicht vorbehandelten Hautstellen.

1) *Torikata, R.*, Die Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene. *Bern*, 1917 sowie Die Impedinerscheinung. *Jena*, 1930.

V. Der Vergleich des unerhitzten sowie des abgekochten Diphtherie-Anatoxins im rein dargestellten Zustande; u. z. bei der Salbenimmunisierung.

Diesbezüglich sind die Ergebnisse der *Schick*-Proben an salbenimmunisierten Hautstellen ein und desselben Meerschweinchens als Mittelwerte von je 3 eine Gruppe gebildeten Tieren in Abbildung 3 veranschaulicht.

Ergebnisse mit Besprechung.

1. Die Erfolge der Immunisierung waren am grössten nach der 24stündigen Salbenapplikation. Dabei ergab das abgekochte Anatoxin beträchtlich grössere immunisatorische Erfolge als das korrespondierende unerhitzte(originäle); vgl. Kurve I und II der Abb. 3.

2. Selbst die Applikation einer Kochsalzsalbe ohne Anatoxin hat gewissermassen eine zwar minimale aber doch deutlich nachweisbare Erhöhung der Resistenz gegen das Diphtherietoxin an den Tag gebracht (Kurve III).

3. Bei gar nicht vorbehandelten normalen Hautstellen ein und desselben Tiers sank dagegen die gegen Diphtherietoxin gerichtete aprioristische Resistenz der Haut bis zum 3. Tage ziemlich stark herab(Kurve IV). Dies spricht für die Ansicht unseres hochverehrten Lehrers, Herrn Prof. Dr. *R. Torikata*, dass das immunisatorische Bedürfnis einer raschen Zunahme der aprioristischen Antikörper in einem bestimmten umschriebenen lokalen Gewebe resp. im allgemeinen Blutkreislaufe in der Regel dank ihrer subnormen Herabsetzung in einem anderen Gewebe oder Organ, insbesondere in der Haut erfüllt zu werden scheint.

4. Der Gehalt einzelner Hautstellen an Antidiphtherietoxin nahm am 3. Tage nach der Salbenimmunisierung maximal ab, vermehrte sich dann allmählich mit dem weiteren Verlaufe, bis er am 14. Tage noch einmal über die Norm erhöhte maximale Werte zeigt(Abb. 3). Dies ist natürlich der noch nicht vollständigen aber schon im Gange befindlichen *humoralen Generalisierung des Antidiphtherietoxins* zurückzuführen. Dabei behielt der Antitoxingehalt einzelner Hautstellen immer noch die gleiche Reihenfolge wie früher: Kokto-Anatoxinhaut>orig. Anatoxinhaut>Kochsalzhaut>nicht vorbehandelte Haut.

5. Nach Verlauf von 3 Wochen nach der Salbenimmunisierung liessen sich jedoch die einzelnen Hautstellen nicht mehr so präzis wie früher durch die *Schick*poobe differenzieren. Dies sagt uns, dass einerseits *die humorale Generalisierung* des in den salbenimmunisierten Hautstellen über die Norm erzeugten Antitoxins binnen 3 Wochen immer vollständiger vor sich geht und andererseits die in jeder Hautstelle über die Norm erzeugte Antitoxinmenge mit der Zeit immer mehr vom Lokal verschwindet.

VI. Die Nebeneinanderstellung der Toxizität und der immunisatorischen Erfolge beim originalen unerhitzten bzw. dem abgekochten Diphtherie-Anatoxin im chemisch rein dargestellten Zustande; u. z. betreffend die Salbenimmunisierung.

Diesbezüglich gehen die Ergebnisse der Versuche als Mittelwerte von je 3 eine Gruppe gebildeten Meerschweinchen aus Tabellen IV und V hervor.

Tabelle IV.

Zum Vergleich der Toxizität des unerhitzten sowie des abgekochten Diphtherie-Anatoxins; u. z. bei der subkutanen Einspritzung resp. der Salbenimmunisierung.

Art des Anatoxins	original, unerhitzt		bei 100°C 15 Min. abgekocht		original, unerhitzt		bei 100°C 15 Min. abgekocht	
Immunisierungsmodus	subkutane Einverleibung				Salbenimmunisierung			
Testdosis	0,1 ccm	0,5 ccm	0,1 ccm	0,5 ccm	0,2 ccm	1,0 ccm	0,2 ccm	1,0 ccm
Zahl der haemorrhagischen Herde bei Lungenlappen	23	28	8	12	2	7	0	0
Do. bei Leberlappen	2	6	0	2	0	0	0	0

Tabelle V.

Zum Vergleich der immunisatorischen Erfolge des unerhitzten sowie des abgekochten Diphtherie-Anatoxins; u. z. bei der subkutanen Einverleibung resp. der Salbenimmunisierung.

Art der Versuchstiere	Dosis des Immunogens ccm	Verdünnungsgrad des Diphtherietoxins und der Ausfall der *Schick*schen Probe					
		orig	1:2	1:4	1:8	1:16	0,85 proz. NaCl-Lösung
nicht immunisierte normale Tiere		2,03[1]	1,73	1,57	1,17	(−)	(−)
Tiere mit dem unerhitzten Anatoxin	0,1 subkutan	1,57	1,37	1,2	(−)	(−)	(−)
	0,5 „	1,4	1,27	1,0	(−)	(−)	(−)
	0,2 in Salbe	1,47	1,3	1,13	0,5	(−)	(−)
	1,0 „	1,4	1,23	1,03	0,5	(−)	(−)
Tiere mit dem abgekochten Anatoxin	0,1 subkutan	1,37	1,23	0,7	(−)	(−)	(−)
	0,5 „	1,27	1,17	0,6	(−)	(−)	(−)
	0,2 in Salbe	1,4	1,27	0,7	(−)	(−)	(−)
	1,0 „	1,17	1,07	0,5	(−)	(−)	(−)

1) Die Zahlen geben den Durchmesser der Rötung an.

Ergebnisse mit Besprechung.

1. Was das unerhitzte bzw. abgekochte, chemisch rein dargestellte Diphtherie-Anatoxin anbetrifft, so wirkte seine subkutane Einverleibung viel giftiger als seine kutane Applikation als Salben.

2. Das unerhitzte Diphtherie-Anatoxin erwies sich sowohl bei der subkutanen Einverleibung als auch bei der Salbenimmunisierung als viel giftiger als das korrespondierende abgekochte.

3. Schliesslich ist also die toxische Wirkung am kleinsten, wenn das unerhitzte originale Diphtherie-Anatoxin zunächst ins *Kökto-Anatoxin* umgeändert und dann in einer Salbenform für die Immunisierung verwendet wird. Dabei liessen sich die haemorrhagischen Herde an Lungen,

die ja trotz der Salbenimmunisierung mittels des unerhitzten Anatoxins zwar minimal, aber doch immer noch unvermeidlich waren, nicht mehr feststellen.

4. Was dabei die immunisierenden Erfolge anbetrifft, so waren sie deutlich grössere beim abgekochten Anatoxin als beim unerhitzten originalen.

5. Die immunisatorischen Erfolge des unerhitzten sowie abgekocnten Diphtherie-Anatoxins, die sich in der *Schick*schen Probe dokumentieren, liessen keine Unterschiede zwischen den beiden Immunisierungsmethoden, der subkutanen Einverleibung des Immunogens einerseits und der Salbenimmunisierung andererseits, konstatieren.

6. Somit dürfen wir zum Schlusse kommen, dass die Salbenimmunisierung mittels des abgekochten Diphtherie-Anatoxins allerbeste immunisatorische Erfolge aufweist; denn die toxische Wirkung (haemorrhagische Herde bei den Lungen) war dabei nicht mehr nachweisbar und die *Schick*schen Proben ergaben fast die gleichen Resultate wie bei der subkutanen Einverleibung des abgekochten Anatoxins, die ja dabei doch eine Anzahl der Lungenhaemorrhrgien verursachte.

Dass das abgekochte Anatoxin sowohl bei der subkutanen Einverleibung als auch bei der Salbenimmunisierung gegenüber dem unerhitzen originalen Anatoxin bei einer merklich kleineren Toxizität beträchtlich grössere immunisatorische Erfolge an den Tag bringt, ist schon zur Genüge nachgewiesen worden.

Zusammenfassung.

1. Das sog. rein dargestellte Diphtherieanatoxin ist keineswegs atoxisch. Das regelrecht hergestellte *Kokto-Diphtherieanatoxin* weist bei einer merklich kleineren Toxizität beträchtlich grössere immunisatorische Erfolge auf, als das originale unerhitzte Anatoxin.

2. Gemäss der Forderung der *Impedinlehre* (*Torikata*, 1917) muss auch das sog. rein dargestellte Diphtherieanatoxin, das ja impedinhaltig ist, irgendwie vom *Impedin* völlig befreit werden, wenn wir möglichst ungiftige und möglichst erfolgreiche immunogene Substanzen zu verwenden verpflichtet sind. Zum vorerwähnten Zwecke empfiehlt sich vor allem unsere einfache und praktische Kochmethode[1] bei 100°C.

3. Zur Auslösung der allgemeinen Serumimmunität dürfen wir auch betreffend die Diphtherie-Immunität an Stelle der *subkutanen Injektion des Immunogens* von unserer *Salbenimmunisierungsmethode* Gebrauch machen, weil dadurch, wie in der Tat nachgewiesen, die toxische Wirkung beim gleich bleibenden immunisatorischen Erfolge fast bis auf Null reduziert werden kann.

---

1) *Torikata, R.*, Die Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene. Bern., 1917.

精製實扶的里「アナトキシン」(傳研實扶的里豫防液)ノ研究

京都帝國大學醫學部外科學研究室(鳥潟教授指導)

研究科生　姫　野　純　一

第1報　體重減少及ビ肺・肝出血ヲ指標トスル生・煮精製實扶的里「アナトキシン」皮下注射ニヨル毒力ノ比較

緒　　言

Ramon (1923) ハ Löwenstein ノ「トキソイド」[1] 製造方法ヲ其儘剽竊シテ實扶的里毒素・破傷風毒素等ヲ含有スル肉汁中ニ0.3乃至0.4%ノ割合ニ「フオルモール」水ヲ加ヘ40°C ニ1乃至2週間放置スル時ハ該毒素ハ完全ニ無毒トナリ然モ免疫元性能動力ニハ變化ナシト稱シテ之レヲ Ehrlich ノ唱ヘタル「トキソイド」ヲ以テ呼バズシテ敢テ「アナトキシン」ト命名セリ。

爾來實扶的里「アナトキシン」ハ豫防接種用トシテ廣ク臨床上ニ應用セラレ其ノ臨床的方面ノ報告亦多シ。

然シ乍ラ實扶的里「アナトキシン」ハ上記ノ操作ニ依リ果シテ完全ニ無毒トナルヤ。

Lereboullet, Joanuon, Boulanger (1925) ハ6歳以上ノ小兒ニ於テハ「アナトキシン」豫防接種ニ際シテ反應頻回且ツ强度ナリト報告シ, Nassan (1927), Zoellar モ亦大人ノ被接種者ノ內1乃至2%ニ强反應ヲ, 他ノ1乃至2%ニハ更ニ甚ダ强キ反應ヲ見タリト報告セリ。尙 Darré, Loiseau 及ビ Lafaille (1924) ニヨレバ接種部ニ手掌大ノ炎衝ヲ來シ近接淋巴腺ノ腫脹, 壓痛ヲ招來セリト。Martin (1924) ハ注射後血尿ヲ發シタル1例ヲ報告セリ。

我國ニ於テモ中山(1936), 松本(1934)諸氏ハ實扶的里「アナトキシン」ニ因ル副作用ヲ認メタリ。村野, 山內, 中村(1933)諸氏ノ家兎ニ於ケル, 或ハ村野氏(1936)ノ海猪ニ於ケル實驗ニ於テハ何レモ肺臟・心臟・肝臟・脾臟・腎臟ニ種々ナル病的變化ヲ認メ殊ニ著明ナル出血ノ發現ヲ見タリ。

鹿岡(1930), 林(1932), 石原(1934)及ビ桑原(1935)諸氏ニ依リ「アナトキシン」乃至「アナワクチン」ハ依然トシテ「イムペヂン」ヲ含有スルコトガ立證セラレ, 從テ之等ハ一定時間煮沸シテ「イムペヂン」ヲ破却スル方ガ毒力更ニ減弱シ且ツ免疫效果モ更ニ大トナルモノナリト述ベタリ。

---

1) 「トキソイド」ノ名稱及ビ思想ハ周知ノ如ク Ehrlich ニ發ス。

本報告ニアリテハ所謂[1] 精製實扶的里「アナトキシン」生・煮ノ比較ニ就テ更ニ研究ヲ進ムル所アラントス。

實驗材料

1) 傳研製實扶的里豫防液(精製「ヂフテリア・アナトキシン」, 2號, 20竓

此ノ液ヲ其儘原生實扶的里「アナトキシン」ト做ス。

2) 煮實扶的里「アナトキシン」

數個ノ瓶ヨリ實扶的里豫防液ヲ無菌的ナル1個ノ瓶ニ混和シ, ソレヨリ約40竓ヲ取リ滅菌試驗管ニ密閉シ100°Cニテ沸騰シツヽアル水量2000竓ヲ有スル重湯煎中ニテ15分間[2] 煮沸セシモノナリ。

3) 實驗動物

體重約300瓦乃至400瓦ノ健常白色海猽。

實驗方法

前記健常白色海猽48頭ヲ選ビ腹部ノ一部ヲ脫毛シ60%酒精ニテ充分淸拭シ「ツベルクリン」注射器ヲ以テ比較スベキ生・煮「アナトキシン」ヲ皮下ニ1回ダケ注射ス。注射量ハ0.5乃至1.0竓ノ2種トス。

注射後ハ前記24頭宛ノ生・煮ノ2群ヲ更ニ4頭宛6小群ニ分チ各小群ハソレゾレ注射後1日, 2日, 3日, 5日, 10日, 15日目ニ屠殺剖檢シ肺・肝其ノ他ノ腹部主要臟器ノ出血斑ノ有無及ビ其ノ數ヲ檢ス。

肺・肝ノ出血斑記載方法

肺葉ニ於ケル記載方法ハ村野廉一氏ノ方法ノ如ク左肺ハ2葉, 右肺ハ3葉トス。

肝臟ニ於テハ左葉ヲ更ニ左ヨリ左小葉, 右小葉ニ分チ, 右葉ヲ更ニ左ヨリ左小葉, 中小葉, 右小葉ニ區別セリ。

出血斑粟粒大ハ(+), 米粒大ハ(++), 豌豆大及ビソレ以上ハ(+++)ト記載セリ。所見ノ總括的考察ニ當リテハ各試獸ニ於ケル(+)ノ平均數ヲ基礎ト爲セリ。

實驗結果及ビ考察

實驗結果ハ第1表ヨリ第6表, 第1圖及ビ第2圖ニ示サレタリ。

---

1) 「所謂」ト稱スルハ化學的ニモ「純正無雜」ナリト解スルコト能ハズ, 免疫學的ニモ亦タ「免疫元ノ本態的物質ノミヲ集メタリ」トノ立證ヲ缺クガ故ニ, 果シテ「如何ナル意味ノ精製」ナルカヲ詳カニセザルガ故ナリ。

2) 此ノ煮沸時間ノ學術的根據ハ石原象一氏ノ研究(昭和9年, 文獻參照)ニ依ル。

第1表　精製實扶的里生「アナトキシン」ノ皮下注射後ノ試獣體重増減率

海猿番號	注射量(竕)	注射時體重(瓦)	剖檢時體重(瓦)	増減率	屠殺日
Nr. 1	0.5	240	220	0.92	第1日
Nr. 2	0.5	260	235	0.90	同
Nr. 3	1.0	245	245	1.00	同
Nr. 4	1.0	250	245	0.98	同
Nr. 5	0.5	255	230	0.90	第2日
Nr. 6	0.5	240	240	1.00	同
Nr. 7	1.0	210	230	1.10	同
Nr. 8	1.0	260	240	0.92	同
Nr. 9	0.5	250	220	0.88	第3日
Nr. 10	0.5	255	250	0.98	同
Nr. 11	1.0	260	265	1.02	同
Nr. 12	1.0	265	260	0.98	同
Nr. 13	0.5	230	220	0.96	第5日
Nr. 14	0.5	240	215	0.90	同
Nr. 15	1.0	250	255	1.02	同
Nr. 16	1.0	275	260	0.95	同
Nr. 17	0.5	220	230	1.05	第10日
Nr. 18	0.5	250	270	1.08	同
Nr. 19	1.0	270	260	0.96[1]	同
Nr. 20	1.0	245	200	0.82[1]	同
Nr. 21	0.5	270	280	1.04	第15日
Nr. 22	0.5	240	195	0.81	同
Nr. 23	1.0	250	270	1.08	同
Nr. 24	1.0	255	245	0.96	同
平均		**249**	**241**	**0.97**	

1) 注射量1.0竕ニテ第10日目體重ノ減少ガ最大ニシテ其ノ率ハ0.89(第2表參照)。

第2表　精製實扶的里煮「アナトキシン」ノ皮下注射後ノ試獣體重増減率

海猿番號	注射量(竕)	注射時體重(瓦)	剖檢時體重(瓦)	増減率	屠殺日
Nr. 25	0.5	255	270	1.06	第1日
Nr. 26	0.5	245	265	1.03	同
Nr. 27	1.0	265	280	1.06	同
Nr. 28	1.0	260	265	1.02	同
Nr. 29	0.5	255	230	0.90	第2日
Nr. 30	0.5	260	255	0.98	同
Nr. 31	1.0	270	255	0.94	同
Nr. 32	1.0	260	230	0.88	同
Nr. 33	0.5	250	240	0.96	第3日
Nr. 34	0.5	220	240	1.09	同
Nr. 35	1.0	255	260	1.02	同
Nr. 36	1.0	260	240	0.92	同
Nr. 37	0.5	250	280	1.12	第5日

Nr. 38	0.5	245	275	1.12	同
Nr. 39	1.0	260	285	1.10	同
Nr. 40	1.0	250	240	0.96	同
Nr. 41	0.5	280	310	1.11	第10日
Nr. 42	0.5	270	305	1.13	同
Nr. 43	1.0	235	270	1.15[1]	同
Nr. 44	1.0	300	280	0.93[1]	同
Nr. 45	0.5	280	275	0.98	第15日
Nr. 46	0.5	265	285	1.08	同
Nr. 47	1.0	255	220	0.86	同
Nr. 48	1.0	280	—	—	
平均		257	263	1.02	

1) 注射量1.0瓦=テ第10日目體重ノ增減率ハ1.04(第1表參照)。

第3表 精製實扶的里生「アヂトキシン」皮下注射海猿ノ合計120肺葉中ノ出血陽性率(第1表參照)

海猿番號	左肺ノ出血斑[1]		右肺ノ出血斑[1]		
	上葉	下葉	上葉	中葉	下葉
Nr. 1	(卅)	(卅)	(卅)	(−)	(−)
Nr. 2	(卅)	(−)	(+)	(−)	(−)
Nr. 3	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 4	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 5	(卅)	(卅)	(−)	(−)	(+)
Nr. 6	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 7	(−)	(卅)	(−)	(−)	(−)
Nr. 8	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 9	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 10	(−)	(−)	(+)	(−)	(卅)
Nr. 11	(+)	(−)	(+)	(卅)	(卅)
Nr. 12	(−)	(−)	(−)	(+)	(卅)
Nr. 13	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 14	(卅)	(+)	(卅)	(+)	(−)
Nr. 15	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 16	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)
Nr. 17	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 18	(−)	(−)	(−)	(卅)	(−)
Nr. 19	(卅)	(卅)	(+)	(卅)	(卅)
Nr. 20	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 21	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 22	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 23	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 24	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)

陽性率=**27.5%**

1) (+)ハ粟粒大, (卅)ハ米粒大, (卅)ハ豌豆大及ビソレ以上(以下準之)。

第4表　精製實扶的里煮「アナトキシン」皮下注射海猿ノ合計120肺葉中ノ出血陽性率(第2表參照)

海猿番號	左肺ノ出血斑		右肺ノ出血斑		
	上葉	下葉	上葉	中葉	下葉
Nr. 25	(卅)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 26	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 27	(−)	(−)	(−)	(−)	(卅)
Nr. 28	(−)	(+)	(−)	(−)	(−)
Nr. 29	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 30	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 31	(卅)	(+)	(卅)	(−)	(卅)
Nr. 32	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 33	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 34	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 35	(−)	(−)	(+)	(−)	(+)
Nr. 36	(+)	(卅)	(−)	(卅)	(卅)
Nr. 37	(−)	(+)	(−)	(+)	(−)
Nr. 38	(+)	(−)	(−)	(−)	(+)
Nr. 39	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 40	(−)	(−)	(+)	(−)	(−)
Nr. 41	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 42	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 43	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 44	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)
Nr. 45	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 46	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 47	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 48					

陽性率＝**16.5%**

第5表　精製實扶的里生「アナトキシン」皮下注射海猿ノ合計120肝小葉中ノ出血陽性率(第1表參照)

海猿番號	左葉ノ出血斑		右葉ノ出血斑		
	左小葉	右小葉	左小葉	中小葉	右小葉
Nr. 1	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 2	(卅)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 3	(−)	(卅)	(−)	(−)	(−)
Nr. 4	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 5	(−)	(卅)	(−)	(−)	(−)
Nr. 6	(−)	(卅)	(−)	(−)	(−)
Nr. 7	(−)	(卅)	(−)	(−)	(−)
Nr. 8	(卄)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 9	(卄)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 10	(卅)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 11	(卅)	(卄)	(−)	(−)	(−)

Nr. 12	(−)	(−)	(卅)	(−)	(−)
Nr. 13	(−)	(卅)	(−)	(−)	(−)
Nr. 14	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 15	(−)	(−)	(−)	(卅)	(−)
Nr. 16	(卅)	(卅)	(−)	(−)	(−)
Nr. 17	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 18	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 19	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 20	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 21	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 22	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 23	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 24	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)

陽性率＝12.5%

第6表 精製賃扶的里煮ヒアナトキシン¬皮下注射海猿ノ合計120肝小葉中ノ出血陽性率(第2表參照)

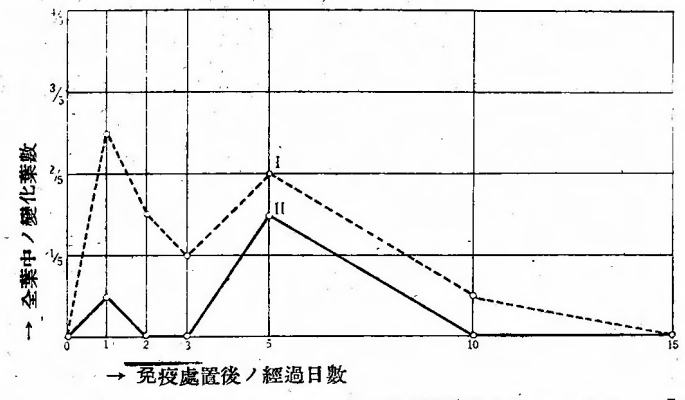
海猿番號	左葉ノ出血斑		右葉ノ出血斑		
	左小葉	右小葉	左小葉	中小葉	右小葉
Nr. 25	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 26	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 27	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 28	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 29	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 30	(卅)	(−)	(−)	(−)	(卅)
Nr. 31	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 32	(−)	(卅)	(−)	(+)	(−)
Nr. 33	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 34	(卅)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 35	(−)	(+)	(−)	(−)	(−)
Nr. 36	(卅)	(卅)	(−)	(−)	(−)
Nr. 37	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 38	(卅)	(+)	(−)	(−)	(−)
Nr. 39	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 40	(卅)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 41	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 42	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 43	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 44	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 45	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 46	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 47	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 48					

陽性率＝11.3%

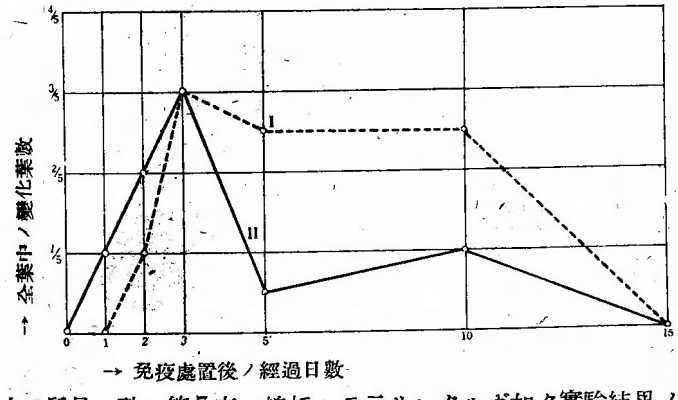
第7表　各指標ニ於ケル生・煮「アナトキシン」ノ毒力ノ對比

各　指　標	生「アナトキシン」	煮「アナトキシン」	原　表
用量1.0瓰注射後10日目ニ於ケル體重增減率（2頭平均値）	0.89	1.04	第1表及ビ第2表
注射量0.5乃至1.0瓰ニシテ 1, 2, 3, 5, 10及ビ15日目剖檢ニヨル肺出血斑ノ陽性率（120 肺葉中）	27.5%	16.5%	第3表及ビ第4表
同　上　肝ノ出血斑陽性率（120小葉中）	12.5%	11.5%	第5表及ビ第6表

第1圖　肺葉ノ出血斑ニ現ハレタル生・煮精製實扶的里「アナトキシン」毒力ノ比較（注射量0.5瓰）



第2圖　肺葉ノ出血斑ニ現ハレタル生・煮精製實扶的里「アナトキシン」毒力ノ比較（注射量1.0瓰）



以上ノ所見，殊ニ第7表ニ總括シテ示サレタルガ如ク實驗結果ノ對比ニヨリテ下記ノ事項ヲ認識シ得ベシ。

1) 用量1.0瓰皮下注射後10日目ノ體重平均値ハ

原生「アナトキシン」ニテハ……0.89

煮「アナトキシン」ニテハ……1.04

2) 用量0.5及ビ1.0瓰ニテ 1, 2, 3, 5, 10及ビ15日目ノ剖檢ニヨル肺ノ出血斑陽性率ハ

原生「アナトキシン」ニテハ……27.5%

煮「アナトキシン」ニテハ……16.5%

3) 同上，肝ノ出血斑陽性率ハ

原生「アナトキシン」ニテハ……12.5%

煮「アナトキシン」ニテハ……11.3%

提 要

傳研精製實扶的里「アナトキシン」ハ決シテ無毒化サレタルモノニ非ズ，之ヲ重湯煎中ニテ100°C ニ15分間加熱スルコトニヨリテ得タル煮「アナトキシン」ハ皮下注射後ノ體重增減率，肺及ビ肝ニ於ケル出血斑ノ出現陽性率ニ於テ原生「アナトキシン」ニ比シ顯著ナル毒力ノ減弱ヲ示シタリ。卽チ煮「アナトキシン」ト雖モ決シテ無毒化サレタルモノニ非ザルナリ。唯ダ煮沸以前ノ原生「アナトキシン」ニ比シ毒力ガ顯著ニ輕減セラレタル迄ノモノナリ。

第2報 血中白血球數ノ動搖ニ立脚スル生・煮精製實扶的里「アナトキシン」皮下注射ニヨル毒力ノ比較

緒 言

本研究ノ第1報ニ於テ實扶的里「アナトキシン」ノ原生液及ビ煮液ハ決シテ無毒ニハ非ズ，就中前者ハ後者ヨリモ毒力大ナル事ガ立證セラレタリ。此ノ際毒力ノ指標ハ試獸體重ノ減弱及ビ肺・肝ニ於ケル出血斑ノ程度ナリキ。

本報告ニ於テハ第1報ト同樣生・煮「アナトキシン」ノ一定量ヲ健常海猽皮下ニ注射シ血中單位容積內白血球數ノ動搖ヲ指標ト爲シ以テ更ニ兩者ノ毒力ヲ比較スル所アラントス。

實 驗 材 料

1) 傳研製實扶的里豫防液(精製「ヂフテリア・アナトキシン」)，2號，20竓

2) 煮實扶的里「アナトキシン」

第1報ニ記シタルト同樣ニシテ製ス。

3) 實驗動物

體重300瓦乃至400瓦ノ健常海猽

實 驗 方 法

健常海猽ヲ4頭宛1群トナシ5群ヲ用意シ第1群ニハ生「アナトキシン」0.1竓ヲ，第2群ニハ

生「アナトキシン」0.2耗ヲ，第3群ニハ煮「アナトキシン」0.1耗ヲ，第4群ニハ煮「アナトキシン」0.2耗ヲ海猩ノ腹壁皮下ニ注射ス。注射方法ハ總テ第1報ト同樣ナルモ注射ノ際各「アナトキシン」ハ0.85%食鹽水ヲ追加スルコトニヨリ全量ヲ1.0耗トナス。第5群ハ對照用トシテ0.85%食鹽水1.0耗ノミ同樣皮下ニ注射セリ。

注射前及ビ注射後30分，90分，3時間，6時間，12時間，24時間，3日，7日，14日，21日目ニ夫々海猩ノ耳朶ヨリ採血シ單位容積內白血球數ヲ測定セリ。

實驗成績及ビ考察

實驗成績ハ第1表ヨリ第5表ニ示サレ，第1圖ニ於テ總括セラレタリ。

第1表　生「アナトキシン」0.1耗皮下注射ニヨル血中白血球數ノ動搖（4頭平均）

檢血時間＼白血球		單位容積內絕對數	增減率
注射前		5516	1.00
注射後	30分	5908	1.07
	90分	6485	1.18
	3時	8485	1.54
	6時	7148	1.30
	12時	6423	1.16
	24時	6503	1.17
	3日	6281	1.14
	7日	6156	1.12
	14日	5938	1.08
	21日	6001	1.09

第2表　生「アナトキシン」0.2耗皮下注射ニヨル血中白血球數ノ動搖（4頭平均）

檢血時間＼白血球		單位容積內絕對數	增減率
注射前		6626	1.00
注射後	30分	7299	1.10
	90分	7986	1.21
	3時	10785	1.63
	6時	8906	1.34
	12時	8299	1.25
	24時	8173	1.23
	3日	7704	1.16
	7日	7533	1.14
	14日	7375	1.11
	21日	6954	1.05

第3表　煮「アナトキシン」0.1耗皮下注射ニヨル血中白血球數ノ動搖（4頭平均）

檢血時間＼白血球		單位容積內絕對數	增減率
注射前		6705	1.00
注射後	30分	6862	1.02
	90分	7173	1.07
	3時	8656	1.29
	6時	7626	1.14
	12時	7469	1.11
	24時	7001	1.04
	3日	7049	1.05
	7日	7125	1.06
	14日	7111	1.06
	21日	6948	1.04

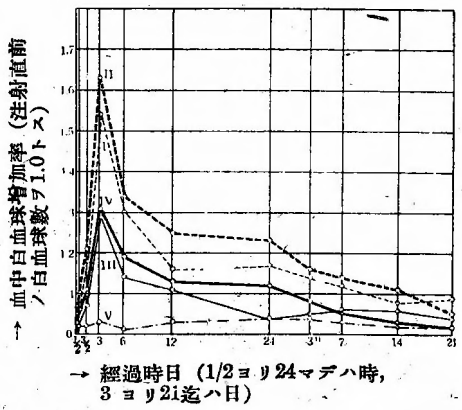
第4表　煮「アナトキシン」0.2耗皮下注射ニヨル血中白血球數ノ動搖（4頭平均）

檢血時間＼白血球		單位容積內絕對數	增減率
注射前		6329	1.00
注射後	30分	6735	1.06
	90分	7016	1.11
	3時	8298	1.31
	6時	7533	1.19
	12時	7128	1.13
	24時	7069	1.12
	3日	6860	1.08
	7日	6643	1.05
	14日	6543	1.03
	21日	6454	1.02

第5表　0.85%食鹽水1.0皮下注射ニヨル血中白血球數ノ動搖（4頭平均）

檢血時間 ＼ 白血球		單位容積內絕對數	增減率
注射前		5508	1.00
注射後	30分	5594	1.02
	90分	5611	1.02
	3時	5675	1.03
	6時	5579	1.01
	12時	5674	1.03
	24時	5735	1.04
	3日	5750	1.04
	7日	5659	1.03
	14日	5626	1.02
	21日	5641	1.02

第1圖　生・煮精製實扶的里「アナトキシン」皮下注射ニヨル血中白血球數ノ動搖（4頭平均値）



1)　紙幅ノ都合上割度ヲ變ジタリ。

Ⅰ＝生「アナトキシン」0.1耗皮下注射
Ⅱ＝生「アナトキシン」0.2耗皮下注射
Ⅲ＝煮「アナトキシン」0.1耗皮下注射
Ⅳ＝煮「アナトキシン」0.2耗皮下注射
Ⅴ＝0.85%食鹽水1.0耗皮下注射

1)　以上ノ所見ニ依レバ生・煮「アナトキシン」共ニ注射後何レモ白血球過多ヲ來シ，3時間目ニテ白血球過多ノ程度ハ最大トナリタリ。其ノ最大程度ハ下ノ如シ。

生「アナトキシン」0.1耗ニテハ……1.54
生「アナトキシン」0.2耗ニテハ……1.63
煮「アナトキシン」0.1耗ニテハ……1.29
煮「アナトキシン」0.2耗ニテハ……1.31
0.85%食鹽水1.0耗ニテハ……1.03—1.04

2)　卽チ生・煮「アナトキシン」共ニ用量ヲ0.1耗ヨリ0.2耗ニ增加セルニ連行シテ，白血球過多ノ程度モ亦大トナリタリ。是卽チ反應ノ上行位相ヲ示スモノニシテ，白血球過多ノ程度ト毒力トハ此際連行スルコトヲ示シタリ。ソレ故ニ此ノ所見ニ立脚シテ生「アナトキシン」ヨリモ煮「アナトキシン」ノ方ガ毒力顯著ニ小ナルモノタルコトヲ認識セシム。

3)　毒力ト白血球過多トノ關係ヲ示ス係數ヲ求ムレバ下ノ如シ。

$$\frac{0.2-0.1}{1.31-1.29}=5^{1)}$$

故ニ此ノ關係ニ從ヘバ白血球過多ガ1.54及ビ1.63ニ相當スル煮「アナトキシン」量（＝毒力）ハ

5(1.54—1.29)＋0.1＝1.35　及ビ
5(1.63—1.29)＋0.1＝1.80　トナル。

1)　Torikata, R., Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene, Bern, 1917, S. 161 參照。

ソレ故ニ生・煮毒力ノ比ハ下ノ如シ。

用量0.1瓦ニテハ　1.35 : 0.1＝13.5

即チ此際生ㄴアナトキシンㄱノ毒力ハ煮ㄴアナトキシンㄱノ毒力ノ13.5倍

用量0.2瓦ニテハ　1.80 : 0.2＝9.0

即チ此際生ㄴアナトキシンㄱノ毒力ハ煮ㄴアナトキシンㄱノ毒力ノ9.0倍ナリ。

結　　論

1) 生・煮精製實扶的里ㄴアナトキシンㄱ注射後動物ノ體重增減率及ビ各種內臟(特ニ肺)ニ於ケル出血斑ノ程度ヲ指標トナセルニ生ㄴアナトキシンㄱヨリモ煮ㄴアナトキシンㄱノ方ガ毒力小ナルコトガ立證セラレタリ(第1報及ビ第2報)。

2) 同一生・煮ㄴアナトキシンㄱヲ皮下ヘ注射シタル場合ニ於ケル血中白血球數ノ動搖ヲ比較セルニ何レモ白血球過多ヲ惹起シ，注射後3時間目ニ於ケル最大ノ白血球增加率ハ下ノ値ヲ示シタリ。

生ㄴアナトキシンㄱ0.1瓦ニテハ……1.54＝100

煮ㄴアナトキシンㄱ0.1瓦ニテハ……1.29＝ 83.8

生ㄴアナトキシンㄱ0.2瓦ニテハ……1.63＝100

煮ㄴアナトキシンㄱ0.2瓦ニテハ……1.31＝ 80.4

即チ生・煮ㄴアナトキシンㄱノ毒力ノ比ハ血中白血球最大增加率ヲ以テ示ス時ハ

生對煮＝100 : 80.4—83.8　ノ比トナル。

3) 毒力ト白血球過多トノ關係ヲ示ス係數ヲ求メ，以テ生煮ノ毒力ヲ算定セルニ下記ノ値ヲ得タリ。

a) 用量0.1瓦ニテハ生ㄴアナトキシンㄱ毒力ハ煮ㄴアナトキシンㄱ毒力ノ13.5倍

b) 用量0.2瓦ニテハ生ㄴアナトキシンㄱ毒力ハ煮ㄴアナトキシンㄱ毒力ノ9.0倍

第3報　生・煮精製實扶的里ㄴアナトキシンㄱ皮下注射ニヨル海猪體重增減率及ビ自働免疫程度ノ比較

緒　　言

本研究ノ第1報及ビ第2報ニ於テ原生精製實扶的里ㄴアナトキシンㄱヨリモ之ヲ15分間100°Cノ重湯煎中ニテ煮沸シタルモノノ方ガ毒力小トナル事ノ立證ヲ得タリ。

本報告ニ於テハ同一ㄴアナトキシンㄱノ生・煮兩液ノ皮下注射ヲ以テセル免疫ノ效果ヲモ同時同列ニ比較研究セント欲ス。

實驗材料

1) 傳研製實扶的里豫防液(精製「デフテリア・アナトキシン」)2號，20粍入リヲ出發材料トナシ一部ヲ原生「アナトキシン」ト做シ，他ノ一部ヲ100°C ニテ沸騰シツツアル重湯煎中ニテ15分間煮沸シ，室溫ニテ自然ニ冷却スルヲ待ツテ，「アナトキシン」煮液ト做シタリ。

2) 傳研製實扶的里毒素液(シツク反應用)

3) 實驗動物

體重300乃至400瓦ノ健常白色海猯

實驗方法

海猯15頭ヲ任意ノ3頭宛5群ニ分チ，第1群ハ無處置ノ儘トナシ，第2，第3群ニハ原生「アナトキシン」第4，第5群ニハ同煮「アナトキシン」ノ0.5粍乃至1.0粍ヲ皮下ヘ注射ス。

注射後3週間目ニ實扶的里毒素液ヲ用ヒシツク氏皮膚反應ヲ檢シ其ノ强弱ヲ數字上ニ表セリ。

シツク反應檢查方法

海猯背部ヲ約40平方糎ニ亙リ皮膚ニ損傷ヲ與ヘザル樣注意シツツ可及的短ク剪毛シ，酒精ニテ充分ニ清拭シタル後，實扶的里毒素液ノ原液及ビ其ノ各種ノ稀釋液ノ0.1粍ヲ下記ノ如ク徐々ニ皮內ヘ注射ス。此ノ際直經約1.0糎ノ膨隆ヲ生ズ。

海猯背部ノ左側ノ3個所ニハ原液，2倍，4倍，右側ノ3個所ニハ8倍，16倍及ビ0.85%食鹽水ヲ注射ス。注射後ハ24，48及ビ72時間每ニ皮膚發赤部ノ直徑ヲ測定シ記上セリ(第4—8表括弧內數字)。

但シ發赤部圓形ナラザル時ハ縱橫徑ノ 1/2 ヲ以テ直徑トナス。

發赤部ノ徑ガ1.0糎以上ナル時ハ反應陽性トナシ，ソレ以下及ビ全ク發赤無キハ陰性トス。

注射完了後ハ局所皮膚ヲ滅菌綿紗及ビ「リント」ニテ被ヒ輕ク絆創膏繃帶ヲ施ス。

各群共精製實扶的里「アナトキシン」生或ハ煮液注射直前及ビ注射後第3週目ニ體重ヲ測定セリ。

實驗成績

實驗成績ハ第1表ヨリ第8表迄ニ示サレタリ。

第1表 原生精製實扶的里「アナトキシン」皮下注射ニ因ル海猯ノ體重增減率

海猯番號	注射量(粍)	注射時體重(瓦)	注射後第3週目ノ體重(瓦)	增減率	增減率平均值
Nr. 51	0.5	330	350	1.06	1.01
Nr. 52		345	350	1.01	
Nr. 53		340	330	0.97	
Nr. 54	1.0	370	325	0.88	0.94
Nr. 55		310	280	0.90	
Nr. 56		320	330	1.03	

第2表　煮精製實扶的里「アナトキシン」皮下注射＝因ル海猿ノ體重增減率

海猿番號	注射量(竝)	注射時體重(瓦)	注射後第3週目ノ體重(瓦)	增減率	增減率平均値
Nr. 57	0.5	320	365	1.14	
Nr. 58		315	340	1.08	**1.06**
Nr. 59		300	290	0.97	
Nr. 60	1.0	350	340	0.97	
Nr. 61		380	400	1.05	**0.99**
Nr. 62		310	295	0.95	

第3表　0.85%食鹽水皮下注射＝因ル海猿ノ體重增減率

海猿番號	注射量(竝)	注射時體重(瓦)	注射後第3週目ノ體重(瓦)	增減率	增減率平均値
Nr. 63	1.0	335	320	0.96	
Nr. 64		310	340	1.10	**1.04**
Nr. 65		340	365	1.07	

第4表　精製實扶的里「アナトキシン」ノ代リ＝0.85%食鹽水1.0竝注射海猿ノシツク反應程度

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 63	第1日	(1.6)	(1.5)	(1.4)	(1.0)	(0.5)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.5)	(1.4)	(1.1)	(0.5)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.4)	(1.4)	(1.1)	(0.5)	(−)
Nr. 64	第1日	(2.1)	(2.1)	(2.1)	(1.6)	(0.8)	(−)
	第2日	(2.0)	(2.0)	(1.9)	(1.4)	(0.8)	(−)
	第3日	(2.0)	(1.9)	(1.9)	(1.4)	(0.8)	(−)
Nr. 65	第1日	(2.0)	(2.0)	(2.0)	(1.5)	(0.8)	(−)
	第2日	(2.2)	(2.1)	(2.0)	(1.4)	(0.9)	(−)
	第3日	(2.1)	(2.0)	(1.9)	(1.4)	(0.7)	(−)
平均値	第1日	(1.9)	(1.9)	(1.8)	(1.4)	(0.7)	(−)
	第2日	(1.9)	(1.9)	(1.8)	(1.3)	(0.7)	(−)
	第3日	(1.9)	(1.8)	(1.7)	(1.3)	(0.7)	(−)

(　)內ノ數字ハ發赤ノ直徑ヲ示ス(本文參照)。以下之＝準ズ。

第5表　原生實扶的里「アナトキシン」0.5竝注射海猿ノシツク反應程度

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1　8	1：16	
Nr. 51	第1日	(2.0)	(1.3)	(1.0)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(2.0)	(1.3)	(1.3)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.2)	(1.3)	(0.6)	(−)	(−)
Nr. 52	第1日	(1.5)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.2)	(1.0)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.0)	(1.0)	(0.6)	(−)	(−)	(−)

Nr. 53	第1日	(1.8)	(1.3)	(1.3)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(2.0)	(1.5)	(1.3)	(0.8)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.3)	(1.0)	(0.6)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.8)	(1.3)	(1.0)	(0.5)	(−)	(−)
	第2日	(1.7)	(1.3)	(1.1)	(0.5)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.2)	(1.0)	(0.4)	(−)	(−)

第6表 原生實扶的里「アナトキシン」1.0耗注射海猿ノシツク反應程度

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 54	第1日	(1.5)	(1.3)	(1.0)	(0.7)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.5)	(1.3)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.5)	(1.1)	(0.5)	(−)	(−)
Nr. 55	第1日	(1.3)	(1.1)	(1.1)	(0.5)	(−)	(−)
	第2日	(1.3)	(1.0)	(1.2)	(0.5)	(−)	(−)
	第3日	(1.1)	(0.9)	(1.0)	(0.5)	(−)	(−)
Nr. 56	第1日	(1.7)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.6)	(1.4)	(0.9)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.4)	(1.4)	(0.7)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.5)	(1.3)	(1.1)	(0.6)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.4)	(1.3)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.4)	(1.3)	(1.2)	(0.6)	(−)	(−)

第7表 煮實扶的里「アナトキシン」0.5耗注射海猿ノシツク反應程度

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1・2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 57	第1日	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.0)	(0.6)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 58	第1日	(1.5)	(1.5)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.7)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.1)	(1.5)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
Nr. 59	第1日	(1.6)	(1.4)	(0.7)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.7)	(1.0)	(0.7)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.0)	(0.6)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.4)	(1.2)	(0.7)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.0)	(0.5)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.0)	(0.5)	(−)	(−)	(−)

第8表　煮實扶的里「アナトキシン」1.0耗注射海猿ノシツク反應程度

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1．8	1：16	
Nr. 60	第1日	(1.5)	(1.4)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.2)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.4)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
Nr. 61	第1日	(1.6)	(1.5)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.7)	(1.6)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.5)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
Nr. 62	第1日	(1.6)	(1.2)	(0.6)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.7)	(1.3)	(0.6)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.3)	(0.5)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.6)	(1.4)	(0.7)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.6)	(1.4)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.3)	(0.7)	(−)	(−)	(−)

所見總括及ビ考察

實驗結果ハ更ニ第9表及ビ第10表ニ總括セラレタリ。

第9表　原生乃至煮精製「アナトキシン」注射後3週間目ノ試獣(海猿)ノ體重增減率ノ對比(各群3頭平均値)

免疫元用量(耗)	體重增減率	
	原生「アナトキシン」動物	煮「アナトキシン」動物
0.5	1.01	**1.06**
1.0	0.94	**0.99**

第10表　原生乃至煮精製「アナトキシン」皮下注射後3週間目ノ各群試獣(海猿)シツク反應ノ程度(各群3頭平均値)

試獣群ノ種別	シツク反應ノ程度及ビ「レアゲンス」稀釋度					
	原液	1．2	1．4	1：8	1：16	0.85%食鹽水
食鹽水(1.0耗)動物	(1.9)	(1.87)	(1.77)	(1.33)	(0.7)	(−)
原生「アナトキシン」(0.5耗)動物	(1.6)	(1.27)	(1.03)	(0.47)	(−)	(−)
同上(1.0耗)動物	(1.43)	(1.33)	(1.2)	(0.63)	(−)	(−)
煮「アナトキシン」(0.5耗)動物	(1.37)	(1.07)	(0.57)	(−)	(−)	(−)
同上(1.0耗)動物	(1.57)	(1.37)	(0.73)	(−)	(−)	(−)

(　)內ノ數字ハ發赤ノ直徑ヲ示ス(本文參照)。

以上ノ所見ニヨリテ下ノ各項ノ眞ナルコトガ首肯セラル。

1)　健常海猿ニ對シテハ原生精製「アナトキシン」ノ0.5耗ノ皮下注射ハ3週間後ニ於テモ體重減少ハ認メラレズ。此ノ點ニ於テ原生精製「アナトキシン」ノ0.5耗ハ無毒ナルニ似タリ。然レドモ煮「アナトキシン」ノ0.5耗ノ皮下注射ニテハ體重ハ注射前ヨリモ1.06ノ率ニ於テ增加セリ。

此ノ點ニ於テ原生「アナトキシン」ハ煮「アナトキシン」ヨリモ毒力大ナルモノト認メラル。

2) 健常海猿ニ對シ原生「アナトキシン」1.0竡ノ皮下注射ニテハ3週間後ノ體重ハ0.94ノ率ニ於テ減少セリ。此ノ際「アナトキシン」ノ代リニ0.85%食鹽水1.0竡ノ皮下注射ニテハ1.04ノ率ニ於テ體重ハ增加セリ。此ノ點ニ於テ原生「アナトキシン」ノ1.0竡ハ海猿ニ對シ明白ナル毒作用ヲ示シ健康ヲ害セルモノト認メラル。

煮「アナトキシン」ノ1.0竡ニテモ亦タ0.99ノ率ニ於テ試獸體重ノ減少ヲ示シタリ。故ニ煮「アナトキシン」モ亦此ノ用量(1.0竡)ニアリテハ海猿ニ對シ毒性ヲ示シタリ。然レドモ原生「アナトキシン」ノ毒力ニ比スレバ體重減少率ガ0.94ヨリ0.99トナリタル程度ニ於テ毒力減弱セルモノナルコトヲ認識スベシ。

3) シツク反應ニヨリテ標示セラレタル免疫效果ハ第10表ニ總括セラレタルガ，此ノ所見ニヨレバ原生「アナトキシン」ヨリモ煮「アナトキシン」ノ方ガ免疫效果大ナルモノナルコトガ確證セラレタリ。

4) 之ヲ要スルニ原生「アナトキシン」ハ100°C 15分間ノ重湯煎內ノ加熱(濕熱)ニヨリテ一面ニハ毒力減弱シ，他面ニハ免疫效果增强スルモノナルコトガ遺憾無ク確證セラレタリ。

5) 以上ハ「イムペデン」學說ノ主張スルトコロニシテ，所謂「アナトキシン」(「トキソイド」)タルト否トニ拘ラズ，マタ所謂精製セラレタルト否トニ拘ラズ實扶的里免疫元モ亦タ完全ニ此ノ學說ノ支配下ニ在ルモノタルコトガ首肯セラル。

『毒力小ニシテ且ツ效力大ナランコト』ヲ欲スルナラバ傳研精製實扶的里「アナトキシン」ヲ實際ニ使用スルニ當リテハ先ヅ之ヲ100°Cニテ沸騰シツツアル重湯煎中ニ於テ15分間加熱シタル後，室溫ニテ自然ニ冷却セシメ使用スベキモノナリ。

提　　要

傳研精製實扶的里「アナトキシン」ヲ 100°C ノ重湯煎中ニテ 15分間加熱シテ得タル煮「アナトキシン」ハ原生「アナトキシン」ニ比シ同一試獸ニ於テ一面ニハ毒力(試獸體重減弱程度)小ニシテ，他面ニハシツク反應ニ示サレタル免疫效果ハ大トナリタリ。

第4報　各免疫元ノ達成シ得ル極限的最大免疫效果(シツク反應)ニ立脚スル原生及ビ煮精製實扶的里「アナトキシン」ノ皮下注射ニ依ル效力・毒力ノ比較——「イムペヂン」學說ノ要求

緒　言

本研究ノ第3報ニ於テ傳研製精製實扶的里「アナトキシン」ヲ100°C ノ重湯煎中ニテ15分間加熱シタルモノ(煮「アナトキシン」)ハ用量0.5乃至1.0竓ニ於テ原生「アナトキシン」ヨリモ一面毒力小ニシテ，他面抗原性能働力ハ大ナルモノナルコトガ同一試獣ニ就テ立證セラレタリ。

本報告ニ於テハ「アナトキシン」ノ用量ヲ更ニ數段ニ變化セシメ，以テ生・煮兩免疫元ガ各自ニ達成シ得ル限リノ最大免疫效果ヲ求メ，ソレニ立脚シテ生・煮「アナトキシン」ノ抗原性能働力ノ優劣ヲ最後的ニ比較討檢セント欲ス。

實驗材料

1) 傳研製實扶的里豫防液(精製實扶的里「アナトキシン」)，2號，20竓入リ

之ヲ其儘原生「アナトキシン」液トナス。

2) 煮實扶的里「アナトキシン」

上記ノ原生「アナトキシン」液ヲ100°C ニテ沸騰シツツアル重湯煎中ニテ15分間加熱[1]セルモノニシテ，室溫ニテ自然冷却ヲ待ツテ使用ニ供ス。

3) 傳研製實扶的里毒素液(シツク反應用)5竓入リ

4) 實驗動物

體重約300瓦乃至400瓦ノ健常白色海猽

實驗方法

健常白色海猽24頭ヲ任意ニ甲，乙2群ニ等分シ，甲群ニハ原生「アナトキシン」，乙群ニハ煮「アナトキシン」ヲ腹部皮下ヘ1回注射ス。注射量ハ各群共0.001—0.01—0.1—1.0—3.0及ビ5.0竓ノ6段ニ遞加セラレタリ。注射方法及ビ皮膚反應測定ハ總テ第3報ト同樣ナリ。

第1報ニ於テ肺・肝ニ於ケル出血斑ノ發現率ノ最高ハ「アナトキシン」注射後5日目ナリキ。從テ本實驗ニテハ生・煮「アナトキシン」注射後7日目ニ海猽體重ヲ測定シ，注射前ニ對シ增減度ヲ記上セリ。

シツク反應ハ免疫元注射後3週間ヲ經過シタル時檢查セリ。

實驗成績及ビ考察

I 毒力ノ比較

生・煮「アナトキシン」注射海猽ノ注射後7日目ノ體重ヲ注射前ニ比較セルニ第1表及ビ第2

1) 此ノ加熱時間ノ學術的根據ハ前文ニ示サレタリ。

表ノ結果トナリタリ。

第1表 原生精製實扶的里「アナトキシン」皮下注射ニ因ル海猿ノ體重增減率

海猿番號	「アナトキシン」注射量(瓦)	注射時體重(瓦)	注射後7日目ノ體重(瓦)	增減率	增減率平均値
Nr. 101	0.001	315	300	0.95	0.96
Nr. 102		300	290	0.97	
Nr. 103	0.01	345	340	0.99	0.99
Nr. 104		350	345	0.99	
Nr. 105	0.1	310	290	0.94	0.94
Nr. 106		340	315	0.93	
Nr. 107	1.0	320	310	0.97	0.97
Nr. 108		350	340	0.97	
Nr. 109	3.0	350	320	0.91	0.93
Nr. 110		330	315	0.95	
Nr. 111	5.0	365	340	0.93	0.92
Nr. 112		385	350	0.91	

第2表 煮精製實扶的里「アナトキシン」皮下注射ニ因ル海猿ノ體重增減率

海猿番號	「アナトキシン」注射量(瓦)	注射時體重(瓦)	注射後7日目ノ體重(瓦)	增減率	增減率平均値
Nr. 113	0.001	300	285	0.95	0.99
Nr. 114		320	330	1.03	
Nr. 115	0.01	350	355	1.01	1.03
Nr. 116		325	340	1.05	
Nr. 117	0.1	315	290	0.92	0.98
Nr. 118		360	370	1.03	
Nr. 119	1.0	290	305	1.05	0.98
Nr. 120		340	310	0.91	
Nr. 121	3.0	380	345	0.91	0.90
Nr. 122		360	320	0.89	
Nr. 123	5.0	320	300	0.94	0.94
Nr. 124		355	330	0.93	

以上ノ所見ニヨレバ生・煮「アナトキシン」ノ間ニハ毒力ノ著明ナル相違無キモノト考ヘラル。然レドモ詳細ニ兩者ヲ比較スル時ハ原生「アナトキシン」動物ハ煮「アナトキシン」動物ニ比シ體重減弱程度一般ニ大(卽チ毒力大)ナルコトヲ認ム。

II 免疫效果ノ比較

生・煮「アナトキシン」海猿ノシツク反應ハ第2報記載ノ如ク遂行セラレ，第3表ヨリ第14表迄ノ結果トナリタリ。

第3表 原生「アナトキシン」0.001瓦海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1.2	1.4	1:8	1.16	
Nr. 101	第1日	(1.8)[1]	(1.5)	(1.5)	(1.1)	(0.6)	(−)
	第2日	(1.8)	(1.6)	(1.5)	(1.2)	(0.6)	(−)
	第3日	(1.6)	(1.6)	(1.5)	(1.2)	(0.5)	(−)

Nr. 102	第 1 日	(2.0)	(1.8)	(1.0)	(1.0)	(0.6)	(−)
	第 2 日	(2.0)	(2.0)	(1.5)	(1.1)	(0.5)	(−)
	第 3 日	(2.0)	(1.5)	(1.5)	(1.0)	(0.5)	(−)
平均値	第 1 日	(1.9)	(1.7)	(1.3)	(1.1)	(0.6)	(−)
	第 2 日	(1.9)	(1.8)	(1.5)	(1.2)	(0.6)	(−)
	第 3 日	(1.8)	(1.6)	(1.5)	(1.1)	(0.5)	(−)

1) 括弧内数字ハ發赤部ノ直徑(糎), 以下準之.

第4表　原生「アナトキシン」0.01瓦海猿ノシツク反應

海猿番號	皮内反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 103	第 1 日	(2.1)	(1.5)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第 2 日	(2.1)	(1.7)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第 3 日	(1.8)	(1.7)	(1.5)	(1.2)	(0.5)	(−)
Nr. 104	第 1 日	(1.6)	(1.5)	(1.1)	(0.9)	(0.5)	(−)
	第 2 日	(1.6)	(1.5)	(1.1)	(0.9)	(0.5)	(−)
	第 3 日	(1.5)	(1.4)	(1.0)	(0.9)	(−)	(−)
平均値	第 1 日	(1.9)	(1.5)	(1.3)	(1.1)	(0.6)	(−)
	第 2 日	(1.9)	(1.6)	(1.3)	(1.1)	(0.6)	(−)
	第 3 日	(1.7)	(1.6)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)

第5表　原生「アナトキシン」0.1瓦海猿ノシツク反應

海猿番號	皮内反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1．8	1：16	
Nr. 105	第 1 日	(1.5)	(1.4)	(1.1)	(0.5)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.6)	(1.2)	(1.1)	(0.5)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.6)	(1.2)	(1.0)	(0.5)	(−)	(−)
Nr. 106	第 1 日	(1.6)	(1.4)	(1.1)	(0.7)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.8)	(1.5)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.8)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)	(−)
平均値	第 1 日	(1.6)	(1.4)	(1.1)	(0.6)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.7)	(1.4)	(1.2)	(0.7)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.7)	(1.4)	(1.1)	(0.6)	(−)	(−)

第6表　原生「アナトキシン」1.0瓦海猿ノシツク反應

海猿番號	皮内反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1．2	1：4	1：8	1．16	
Nr. 107	第 1 日	(1.5)	(1.3)	(0.9)	(0.6)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.5)	(1.3)	(0.9)	(0.6)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.5)	(1.2)	(0.8)	(0.6)	(−)	(−)

Nr. 108	第1日	(1.6)	(1.6)	(1.2)	(0.6)	(−)	(−)
	第2日	(1.6)	(1.5)	(1.3)	(0.6)	(−)	(−)
	第3日	(1.6)	(1.5)	(1.2)	(0.5)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.6)	(1.5)	(1.1)	(0.6)	(−)	(−)
	第2日	(1.6)	(1.4)	(1.1)	(0.6)	(−)	(−)
	第3日	(1.6)	(1.4)	(1.0)	(0.6)	(−)	(−)

第7表 原生ˌアナトキシン┐3.0耗海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 109	第1日	(1.7)	(1.6)	(1.2)	(1.0)	(0.7)	(−)
	第2日	(1.7)	(1.6)	(1.3)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第3日	(1.6)	(1.6)	(1.3)	(1.0)	(0.5)	(−)
Nr. 110	第1日	(1.8)	(1.4)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第2日	(1.9)	(1.5)	(1.6)	(1.2)	(0.6)	(−)
	第3日	(1.8)	(1.5)	(1.5)	(1.0)	(0.6)	(−)
平均値	第1日	(1.8)	(1.5)	(1.4)	(1.1)	(0.7)	(−)
	第2日	(1.8)	(1.6)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第3日	(1.7)	(1.6)	(1.4)	(1.0)	(0.6)	(−)

第8表 原生ˌアナトキシン┐5.0耗海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 111	第1日	(1.9)	(1.5)	(1.4)	(1.1)	(0.7)	(−)
	第2日	(2.0)	(1.6)	(1.5)	(1.1)	(0.8)	(−)
	第3日	(1.8)	(1.6)	(1.5)	(1.0)	(0.7)	(−)
Nr. 112	第1日	(1.6)	(1.4)	(1.5)	(1.2)	(0.5)	(−)
	第2日	(1.6)	(1.5)	(1.5)	(1.2)	(0.5)	(−)
	第3日	(1.7)	(1.3)	(1.3)	(1.2)	(0.5)	(−)
平均値	第1日	(1.8)	(1.5)	(1.5)	(1.2)	(0.6)	(−)
	第2日	(1.8)	(1.6)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第3日	(1.8)	(1.5)	(1.4)	(1.1)	(0.6)	(−)

第9表 煮ˌアナトキシン┐0.001耗海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 113	第1日	(2.0)	(1.5)	(1.5)	(1.2)	(0.8)	(−)
	第2日	(2.0)	(1.5)	(1.5)	(1.3)	(0.8)	(−)
	第3日	(2.0)	(1.5)	(1.3)	(1.0)	(0.6)	(−)

Nr. 114	第 1 日	(1.6)	(1.5)	(1.3)	(1.0)	(0.5)	(−)
	第 2 日	(1.8)	(1.6)	(1.3)	(1.0)	(0.5)	(−)
	第 3 日	(1.8)	(1.5)	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)
平均値	第 1 日	(1.8)	(1.5)	(1.4)	(1.1)	(0.7)	(−)
	第 2 日	(1.9)	(1.6)	(1.4)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第 3 日	(1.9)	(1.5)	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)

第10表　煮「アナトキシン」0.01瓦海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 115	第 1 日	(1.3)	(1.2)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.3)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.2)	(1.0)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
Nr. 116	第 1 日	(1.4)	(1.3)	(1.3)	(0.6)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.5)	(1.2)	(1.2)	(0.5)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.2)	(1.0)	(1.2)	(0.5)	(−)	(−)
平均値	第 1 日	(1.4)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.4)	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.2)	(1.0)	(1.0)	(−)	(−)	(−)

第11表　煮「アナトキシン」0.1瓦海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1．2	1．4	1 8	1：16	
Nr. 117	第 1 日	(1.4)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.4)	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.3)	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
Nr. 118	第 1 日	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.1)	(0.6)	(−)	(−)	(−)	(−)
平均値	第 1 日	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)

第12表　煮「アナトキシン」1.0瓦海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1 8	1．16	
Nr. 119	第 1 日	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第 2 日	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第 3 日	(1.0)	(1.1)	(−)	(−)	(−)	(−)

Nr. 120	第1日	(1.5)	(1.1)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.4)	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.4)	(1.1)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.2)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.2)	(−)	(−)	(−)	(−)

第13表　煮L アナトキシン 3.0 粍海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 121	第1日	(1.4)	(1.3)	(1.0)	(0.5)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.5)	(1.2)	(0.7)	(−)	(−)
Nr. 122	第1日	(1.5)	(1.1)	(1.2)	(0.5)	(−)	(−)
	第2日	(1.3)	(1.1)	(1.2)	(0.6)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.1)	(1.0)	(0.6)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.5)	(1.2)	(1.1)	(0.5)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.3)	(1.2)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.3)	(1.1)	(0.7)	(−)	(−)

第14表　煮L アナトキシン 5.0 粍海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 123	第1日	(1.5)	(1.3)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(1.6)	(1.4)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.2)	(1.2)	(0.6)	(−)	(−)
Nr. 124	第1日	(1.3)	(1.0)	(0.7)	(0.5)	(−)	(−)
	第2日	(1.3)	(1.1)	(0.8)	(0.5)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.1)	(0.7)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.4)	(1.2)	(1.0)	(0.7)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.3)	(1.0)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.4)	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)	(−)

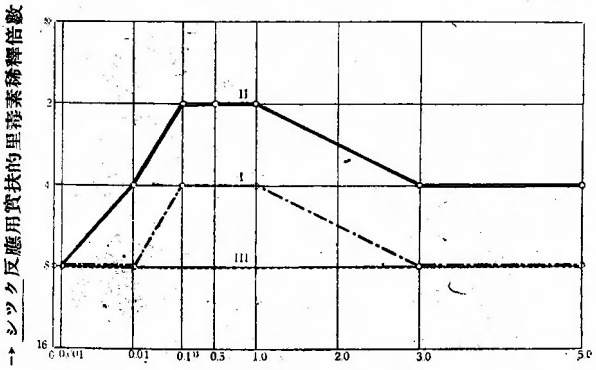
本報告ノ實驗結果ヲ第3報第4表→第8表ノソレト共ニ總括セルニ第15表ヲ得，更ニ曲線ヲ以テ示シタルニ第1圖ノ結果トナリタリ。

第15表　原生乃至煮精製「アナトキシン」皮下注射後3週間目ノ各群試獣シツク反應ノ程度(各群2頭平均値)

試獣群ノ種別	シツク反應ノ程度及ビ「レアゲンス」稀釋度					0.85%食鹽水
	原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
食鹽水1.0耗動物[1]	(1.9)	(1.87)	(1.77)	(1.33)	(0.7)	(−)
原生「アナトキシン」0.001耗動物	(1.87)	(1.7)	(1.43)	(1.13)	(0.57)	(−)
同上，0.01耗動物	(1.83)	(1.57)	(1.3)	(1.1)	(0.4)	(−)
同上，0.1耗動物	(1.67)	(1.4)	(1.13)	(0.63)	(−)	(−)
同上，0.5耗動物[1]	(1.6)	(1.27)	(1.03)	(0.47)	(−)	(−)
同上，1.0耗動物	(1.6)	(1.43)	(1.07)	(0.6)	(−)	(−)
同上，3.0耗動物	(1.77)	(1.57)	(1.43)	(1.1)	(0.67)	(−)
同上，5.0耗動物	(1.8)	(1.53)	(1.47)	(1.17)	(0.63)	(−)
煮「アナトキシン」0.001耗動物	(1.87)	(1.53)	(1.33)	(1.3)	(0.47)	(−)
同上，0.01耗動物	(1.33)	(1.17)	(1.03)	(−)	(−)	(−)
同上，0.1耗動物	(1.27)	(1.07)	(−)	(−)	(−)	(−)
同上，0.5耗動物[1]	(1.37)	(1.07)	(0.57)	(−)	(−)	(−)
同上，1.0耗動物	(1.33)	(1.17)	(−)	(−)	(−)	(−)
同上，3.0耗動物	(1.4)	(1.27)	(1.13)	(0.63)	(−)	(−)
同上，5.0耗動物	(1.43)	(1.23)	(1.0)	(0.47)	(−)	(−)

1)　第3報第10表ニ依ル。　(　)内ノ數字ハ發赤ノ直徑(第3報シツク反應檢査方法，第12頁參照)。

第1圖　生・煮精製實扶的里「アナトキシン」皮下注射ニ依ル免疫效果ノ比較



Ⅰ＝生「アナトキシン」海猿ニ於ケルシツク反應

Ⅱ＝煮「アナトキシン」海猿ニ於ケルシツク反應

Ⅲ＝「アナトキシン」ノ代リニ0.85%食鹽水ヲ皮下注射セラレタリシ海猿ニ於ケルシツク反應

1)　紙幅ノ關係上0.1以下劃度ヲ變更セリ。

卽チ下ノ各項ヲ認識シ得可シ。

1)　實扶的里精製「アナトキシン」ノ代リニ0.85%食鹽水ヲ注射セラレタリシ動物ニテハ，シツク反應ハ試藥(原「ヂフテリー」毒素液)稀釋度8倍マデ陽性ナリキ。此ノ際8倍稀釋試藥ニテノ發赤ハ平均1.33糎ノ直徑ヲ示シタリ。

2)　實扶的里精製生及ビ煮「アナトキシン」0.001耗ヲ以テ豫防皮下注射ヲ施サレタリシ海猿ノシツク反應ノ程度ハ上記1)ノ場合ト同一ニシテ何等免疫發生ノ證スベキモノナカリキ。但シ煮「アナトキシン」動物ニテハシツク發赤ノ直徑ハ1.07ニシテ，生「アナトキシン」ノソレ

(1.13)ヨリモ明白ニ小ナリキ。

3) 「アナトキシン」用量0.01耗ニアリテハ生「アナトキシン」ニテハ免疫效果ヲ示サズ，煮「アナトキシン」ニテハ4倍稀釋試藥ニテシツク反應(+)ナル免疫效果ヲ示シタリ。

4) 「アナトキシン」用量0.1耗ニシテ生・煮兩免疫元共最大ノ免疫效果ヲ示シ，此ノ際

生「アナトキシン」海猪ハ……4倍稀釋液ニテシツク反應陽性

煮「アナトキシン」海猪ハ……2倍稀釋液ニテシツク反應陽性

卽チ煮「アナトキシン」ノ方ガ生「アナトキシン」ヨリモ免疫效果絕對的ニ大ナルモノナルコトガ證明セラレタリ。

5) 「アナトキシン」用量ヲ0.1耗ヨリ0.5耗ヲ經テ1.0耗ニマデ增加セルモ免疫效果ハ依然トシテ生・煮兩免疫元ガ達成シ得ル限リノ最大免疫程度ヲ示シ，「アナトキシン」用量ガ1.0耗以上トナルニ及ビテ免疫效果ハ却テ減少シ來リタリ。(第15表及ビ第1圖)。

6) 卽チ第1圖曲線Ⅰ及ビⅡヲ對比スルコトニヨリテ生「アナトキシン」ト煮「アナトキシン」トハ性質上2種ノ相異リタル免疫元ニシテ，相互ノ差ハ單ニ『免疫元性物質ノ含量ノ差』ニ歸スベキモノニ非ズ，如何樣ニ生「アナトキシン」ノ用量ヲ增加スルモ效果ハ到底煮「アナトキシン」ノソレヲ凌駕シ得ザル性質上ノ相違ニ歸スベキモノタルコトヲ首肯セシム。

7) 之ヲ要スルニ精製實扶的里「アナトキシン」ニアリテモ亦タ一般微生物性生免疫元ノ例ニ漏レズ，生免疫元ハ規則正シク[1] (regelrecht ニ) 加熱セラレタル煮免疫元ニ比シ，一面毒力大ニシテ而シテ他面免疫效果小ナルモノタルコトヲ認識セシム。

此ノ根本的差別ノ由テ來ル所ハ生「アナトキシン」ハ「イムペヂン」ヲ有スルニ拘ラズ煮「アナトキシン」ニアリテハ「イムペヂン」ガ破却セラレ，抗原性能働力ガ傷害セラレズニ依然トシテ保存セラレ居ルコトニ歸スベキモノナリ。

結　論

1) 精製實扶的里「アナトキシン」モ亦一般免疫元性物質ノ例ニ漏レズ使用量過大ナレバ效果ハ反ツテ減少スルモノニシテ，用量ヲ遞加シテ檢查シタル第3報及ビ第4報ノ結果ニヨレバ最大效果ヲ達成シ得ル最小用量ハ生・煮「アナトキシン」共何レモ0.1耗トシテ示サレタリ。

2) 此ノ用量ニテ達成シ得タル最大免疫效果ハ生「アナトキシン」ニテハシツク反應ハ「レアゲンス」タル原實扶的里毒素液4倍稀釋液マデ陽性ニシテ，煮「アナトキシン」ニテハ2倍稀釋液マデ同一程度ニ陽性ナリキ。卽チ生「アナトキシン」ヲ100°C 15分間加熱スルコトニヨリテ免疫效果ハ明白ニ增强セリ。

3) 生「アナトキシン」ト煮「アナトキシン」トノ間ニハ試獸體重ノ7日後ノ增減ニ立脚スル毒

1) 學術的根據ヲ示スコトナクシテ徒ラニ100°C 30分ノ加熱ヲ如何ナル菌種ニモ，如何ナル抗原ニモ作用セシムルコトハ全然意味ヲ爲サズ。

力ニハ著明ノ差異ヲ證セズ。然レドモ詳細ニ之ヲ比較スル時ハ煮ハ生ヨリモ毒力小ナルモノタルコトヲ認ム（第3報第9表ニ示サレタルガ如ク注射後3週間目ノ所見ニテハ双互毒力ノ差ハ顯著ナリ)。

4) 要スルニ生「アナトキシン」ヲ100°C 15分間加熱スル時ハ一面毒力減少シ，他面ニハ抗原性能働力增加スルモノナルコト何等疑ヲ挿ムノ餘地ナシ。

5) 生「アナトキシン」ト煮「アナトキシン」トハ全ク性質ヲ異ニスル二種ノ免疫元ニシテ，從ツテ生「アナトキシン」ノ使用量ヲ如何樣ニ遞加スルモ到底煮「アナトキシン」ノ效果ヲ凌駕シ得ザルモノナルコトガ確證セラレタリ。ソレ故ニ生「アナトキシン」ヲ精製シ，其ノ濃厚ナル溶液ヲ作リ，以テ多々益々免疫效果ヲ昂揚セシメ得ベキガ如クニ考フルコトハ正ニ一個ノ謬見ニ屬スルモノナリ。此ノ目的ニハ是非トモ生「アナトキシン」ヲ變ジテ本格的ノ煮「アナトキシン」(性質的本態的ニ優秀ナル免疫元)ト爲スベキコトガ絶對的ノ必要事トシテ要求セラル。是卽チ「イムペヂン」學說ノ要求スル所ナリ。

第5報　生・煮「アナトキシン」軟膏塗擦貼用局所皮膚免疫程度ノシツク反應ニ依ル比較

緒　　言

本研究ノ第3報及ビ第4報ニテハ精製實扶的里(原生)「アナトキシン」ヲ100°Cニ15分間加熱シタルモノハ原(生)「アナトキシン」ヨリモ皮下注射ニ依レバ一面毒力小ニシテ，他面(シツク反應ノ指標ニ於テ) 全身免疫效果ガ大ナルモノタルノ立證ヲ得タリ。

本報告ニアリテハ同一海猪同一個體ニ就テ各種軟膏塗擦貼用各局所皮膚ニ於ケルシツク反應ヲ指標ト爲スコトニヨリテ生・煮兩「アナトキシン」ノ免疫效果ヲ比較スル所アラントス。蓋シ此ノ方法ニヨリテ免疫程度ノ判定ニ際シ動物ノ個性的誤差ハ皆無トナルベキナリ。

實 驗 材 料

1) 傳研製實扶的里豫防液(精製實扶的里「アナトキシン」)，2號，20竕入リ。

本豫防液ヲ2等分シ，任意ノ一半ヲ原生「アナトキシン」ト做ス。

2) 煮「アナトキシン」

前記精製實扶的里豫防液ノ他ノ一半ヲ100°Cノ重湯煎中ニテ15分間加熱シ，室溫ニ自然冷却後，煮「アナトキシン」トシテ使用ス。

3) 傳研製實扶的里毒素液(シツク反應用)，5.0竕入リ

4) 實驗動物

體重300瓦乃至400瓦ノ白色健常海猯

5) 生及ビ煮「アナトキシン」軟膏

前記生又ハ煮「アナトキシン」ヲ次ノ割合ニテ充分良ク混和シテ軟膏ト爲セリ。

生又ハ煮「アナトキシン」……10.0粍

無水「ラノリン」……35.0瓦

白色「ワゼリン」……5.0瓦

故ニ本軟膏1.0瓦ハ原生又ハ煮「アナトキシン」ノ0.2粍ヲ含有ス。

6) 食鹽水軟膏

原生又ハ煮「アナトキシン」ノ代リニ0.85%食鹽水ヲ以テ作製セル軟膏ナリ。

實驗方法

健常白色海猯24頭ヲ選ビ其ノ背部ヲ脫毛シ皮膚面ニ3個所2.5糎×4.0糎大ノ矩形A, B, Cヲ區切リ「ベンチン」ニテ充分淸拭シタル上，各矩形內ニ更ニ2.0糎×3.0糎ノ矩形ヲ劃シ，此ノ內部矩形ノ皮膚面ニAニテハ生「アナトキシン」軟膏，Bニテハ煮「アナトキシン」軟膏，Cニテハ食鹽水軟膏ノ各1.0瓦ヲソレゾレ10分間指頭ヲ以テ塗擦シ，殘餘ヲ塗擦部外ニ附着セザル樣ニ「セロフアン」及ビ「リント」ニテ掩ヒ繃帶ヲ施セリ。

以上ノ如ク前處置セラレタル海猯ハ3頭宛ヲ1群トナシ其ノ8群ヲ準備シ塗擦後3, 6, 12及ビ24時間，3, 7, 14及ビ21日後ニ軟膏ヲ淸拭シ直後シツク反應ヲ檢シタリ。

シツク反應實施方法ハ第3報ト同樣ナルモ本實驗ニ於テハ一律ニ毒素ノ4倍稀釋液ヲ使用セリ。亦發赤ノ直徑ガ9粍以下ハ(—)，10粍ヨリ12粍迄ハ(+)，13粍ヨリ14粍迄ハ(++)，15粍以上ハ(+++)ナル記號ヲ用ヒタリ。シツク反應ハ3日間ニ亙リテノミ觀察セラレタリ。蓋シ第4日目ニハ殆ンド總テノ反應ガ消失スルヲ以テナリ。

實驗成績及ビ考察

實驗ノ結果ハ第1表ヨリ第8表迄ニ示サレ，更ニ第9表及ビ第1圖ニ於テ總括セラレタリ。

第1表 各種軟膏ヲ以テ前處置セラレタル同一個體ノ皮膚局所ニ於ケルシツク反應ノ程度(但シ貼用後3時間)

皮膚局所		煮「アナトキシン」軟膏			生「アナトキシン」軟膏			食鹽水軟膏			無處置皮膚		
シツク反應經過時間		24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
海猯番號	Nr. 151	++	++	+	++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	++
	Nr. 152	++	+	+	++	++	+	++	++	++	++	++	++
	Nr. 153	+	+	+	++	+	+	+	++	+	+	+	+
平均[1]		+4.0			+5.3			+6.3			+5.3		

－＝發赤ノ直徑9 mm 以下

＋＝　〃　10mm—12mm 迄

＋＋＝　〃　13mm—14mm 迄

＋＋＋＝　〃　15mm 以上

1) 平均値ニ向ツテハ(＋)ト(－)トヲ相殺シ，殘存ノ(＋)數乃至ハ(－)數ヲ3等分セリ。

(第1表以下之ニ準ズ)

第2表　各種軟膏ヲ以テ前處置セラレタル同一個體ノ皮膚局所ニ於ケル シツク反應ノ程度(但シ貼用後6時間)

皮膚局所		煮「アナトキシン」軟膏			生「アナトキシン」軟膏			食鹽水軟膏			無處置皮膚		
シツク反應經過時間		24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
海猿番號	Nr. 154	＋	－	－	＋	＋	－	＋	＋	－	＋	＋	＋
	Nr. 155	＋	＋	－	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋
	Nr. 156	＋	－	－	＋	＋	－	＋＋	＋	＋	＋＋	＋	＋
平均		－0.3			＋1.7			＋2.7			＋5.7		

第3表　各種軟膏ヲ以テ前處置セラレタル同一個體ノ皮膚局所ニ於ケル シツク反應ノ程度(但シ貼用後12時間)

皮膚局所		煮「アナトキシン」軟膏			生「アナトキシン」軟膏			食鹽水軟膏			無處置皮膚		
シツク反應經過時間		24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
海猿番號	Nr. 157	＋	－	－	＋	＋	－	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋
	Nr. 158	－	－	－	－	－	－	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
	Nr. 159	＋	－	－	＋	－	－	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
平均		－1.7			－1.0			＋4.3			＋4.7		

第4表　各種軟膏ヲ以テ前處置セラレタル同一個體ノ皮膚局所ニ於ケル シツク反應ノ程度(但シ貼用後24時間)

皮膚局所		煮「アナトキシン」軟膏			生「アナトキシン」軟膏			食鹽水軟膏			無處置皮膚		
シツク反應經過時間		24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
海猿番號	Nr. 160	－	－	－	＋	－	－	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋
	Nr. 161	－	－	－	＋	－	－	＋	＋	－	＋＋	＋＋	＋＋
	Nr. 162	－	－	－	＋	－	－	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋
平均		－3.0			－1.0			＋3.3			＋7.0		

第5表 各種軟膏ヲ以テ前處置セラレタル同一個體ノ皮膚局所ニ於ケルシツク反應ノ程度(但シ貼用後3日)

皮膚局所		煮レアナトキシン軟膏			生レアナトキシン軟膏			食鹽水軟膏			無處置皮膚		
シツク反應經過時間		24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
海猿番號	Nr. 163	++	+	−	++	+	−	+++	+++	++	+++	++	++
	Nr. 164	+	−	−	++	−	−	++	++	−	+++	+++	+
	Nr. 165	+	+	−	++	++	−	++	++	+	+++	+++	++
平均		+0.7			+1.7			+5.3			+7.3		

第6表 各種軟膏ヲ以テ前處置セラレタル同一個體ノ皮膚局所ニ於ケルシツク反應ノ程度(但シ貼用後7日)

皮膚局所		煮レアナトキシン軟膏			生レアナトキシン軟膏			食鹽水軟膏			無處置皮膚		
シツク反應經過時間		24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
海猿番號	Nr. 166	+	+	−	+	+	−	++	++	+	++	+++	++
	Nr. 167	−	−	−	+	−	−	+	+	−	++	−	−
	Nr. 163	+	+	−	+	++	−	++	++	+	+++	+++	+++
平均		−0.3			+0.7			+3.7			+5.3		

第7表 各種軟膏ヲ以テ前處置セラレタル同一個體ノ皮膚局所ニ於ケルシツク反應ノ程度(但シ貼用後14日)

皮膚局所		煮レアナトキシン軟膏			生レアナトキシン軟膏			食鹽水軟膏			無處置皮膚		
シツク反應經過時間		24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
海猿番號	Nr. 169	+	+	−	++	++	−	++	+	+	++	+	+
	Nr. 170	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−
	Nr. 171	−	−	−	+	−	−	+	+	−	+	+	−
平均		−1.7			−0.3			+0.7			+2.0		

第8表 各種軟膏ヲ以テ前處置セラレタル同一個體ノ皮膚局所ニ於ケルシツク反應ノ程度(但シ貼用後21日)

皮膚局所		煮レアナトキシン軟膏			生レアナトキシン軟膏			食鹽水軟膏			無處置皮膚		
シツク反應經過時間		24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
海猿番號	Nr. 172	−	−	−	−	−	−	+	−	−	+	−	−
	Nr. 173	+	−	−	+	−	−	+	−	−	+	−	−
	Nr. 174	+	+	+	+	+	−	+	+	−	++	+	−
平均		−0.3			−1.0			−0.3			±0		

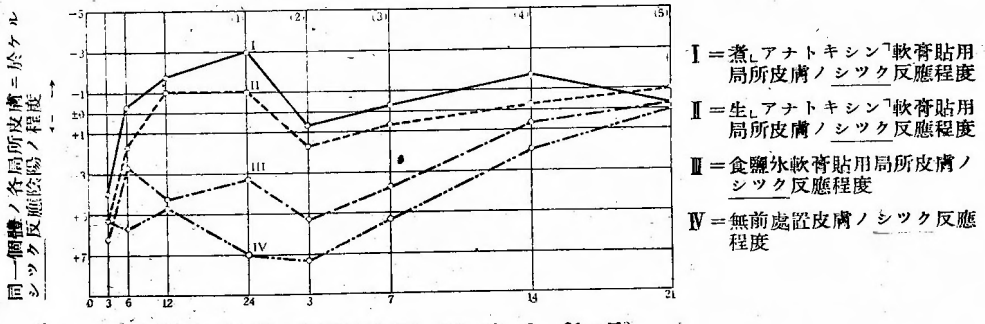
第9表　生・煮ㄴアナトキシンㄱ軟膏貼用時日ト局所皮膚ノシツク反應トノ關係(同一海猿ニ於ケル實驗結果ノ3頭平均[2])

軟膏塗擦貼用後ノ經過時日[1]	免疫皮膚局所トシツク反應ノ程度			
	煮ㄴアナトキシンㄱ軟膏皮膚	生ㄴアナトキシンㄱ軟膏皮膚	食鹽水軟膏皮膚	無前處置皮膚
3時間	+4.0	+5.3	+6.3	+5.3
6時間	−0.3	+1.7	+2.7	+5.7
12時間	−1.7	−1.0	+4.3	+4.7
24時間	**−3.0**	**−1.0**	**+3.3**	**+7.0**
3日	+0.7	+1.7	+5.3	+7.3
7日	−0.3	+0.7	+3.7	+5.3
14日	**−1.7**	**−0.3**	**+0.7**	**+2.0**
21日	−0.3	−1.0	−0.3	±0

1)　此ノ時日ハ各種軟膏ノ1.0瓦(生・煮ㄴアナトキシン1 0.2瓦含有)ヲ同一個體ノ任意ノ各局所ニ10分間塗擦セル後殘部ヲ繃帶ニテ局所ニ貼用シタル時日ヲ示ス。

2)　シツク反應ノ陽性ノ程度(卅・卄及ビ十)及ビ陰性(−)ノ場合ノ3頭平均値ヲ數字的ニ表示セリ(第1表→第8表ノ平均値ニ依ル)。此ノ際(+)ト(−)トハ相殺セリ。

第1圖　軟膏免疫局所皮膚ノシツク反應ニ示サレタル原生精製實扶的里ㄴアナトキシンㄱト同煮ㄴアナトキシンㄱトノ免疫效果ノ比較(第9表ニ依ル)



曲線Ⅰ—Ⅳノ說明

(1)　軟膏免疫後24時間目ニテⅠ＞Ⅱ≫Ⅲノ順位ニ於テ何レノ局所ニモ最大量ノ抗體ノ增强ヲ證ス。但シⅣニアリテハ先天性ニ含有スル抗體ノ急速ナル減弱アリ。

(2)　軟膏免疫後3日目ニテハ各免疫局所ニ增强シタル抗體ハ減弱ス。Ⅳニアリテハ先天性含有抗體ノ減弱ハ更ニ進行ス。

(3)　軟膏免疫後7日目ニテハ局所皮內抗體量ハ一齊ニ上昇ヘ。是レ全身性抗體(血中抗體)ノ發現シタルコトヲ意味ス。Ⅰ—Ⅳノ順位ガ從前ト同一ニ立證セラレタルコトハ各局所皮膚內ノ抗體ガ尙ホ未ダ一定度ニ保存セラレ居ルコトヲ意味ス(局所皮內增產抗體量ト血中移行抗體量トノ合併)。

(4)　14日目ニテハ全身性抗體ノ發現ガ更ニ進行ス。各局所內皮內ノ抗體ハ漸次減少セルモ猶ホ日ツ以前ト同一ノ順位ニテ保存セラル。

(5)　21日目ニテハ全身性抗體ノ發現ガ更ニ一層强ク進行ス。各局所皮內抗體ノ減少ハ更ニ一層强ク進行スルモⅠ以外ニアリテハ最初ヨリノ順位ヲ維持ス。然レドモ相互ノ差異ハ次第ニ僅微トナル。Ⅰニ於ケル皮內抗體ノ減弱著明ナルコトハ他ニ先ンジテ正常値ニ復歸スルコトヲ意味シ，卽チ免疫獲得機轉及ビ免疫獲得程度ノ最大ナルコトヲ標徵ス。

以上ノ所見ニヨリテ下ノ各項ガ首肯セラル。

1. 試獸ノ個性的差異ヲ全ク除外スルニ足ル同一個體ノ任意ノ皮膚局所ニ傳研製精製實扶的里「アナトキシン」乃至ハソノ100°C 15分間ノ加熱ニヨル煮「アナトキシン」ヲ以テ其他同一條件ノ下ニ作製セラレタル軟膏ヲ塗擦貼用セルニ當該局所ハ24時間後ニ於テ最大ノ免疫程度ヲ示シタリ。此所見ハ局所皮內ニ於テ最大値ニマデ增强シタル暫定的抗體(抗毒素)ニ歸因スルモノナリ。

2. 此際煮「アナトキシン」局所ハ原生「アナトキシン」局所ヨリモ免疫程度顯著ニ高度ナリキ。マタ此際食鹽水軟膏ヲ以テ前處置セラレタリシ同一個體ノ他ノ局所皮膚ニアリテモ無前處置局所皮膚ニ比シ明白ニ免疫度ノ增强ヲ示セリ。此ノ所見ハ非特殊性ノ刺戟ニ依リテ局所皮內ニ最大値ニマデ增强シタル暫定的抗「ヂフテリー」抗體(抗毒素)ニ歸因スルモノナリ[1]。然レドモソノ程度ハ「アナトキシン」皮膚ニ比スレバ遙カニ小ナリキ。是ハ當然ノ所見ナリ。

3. 以上ノ如キ差別ガ示サレタル際ニ於テ無前處置局所皮膚ノ正常的ナル(先天的)免疫程度ハ却ツテ正常値ヨリモ低下セリ(第1圖曲線Ⅳ)。是卽チ『或ル一局所ニ於テ急速ニ免疫物質ノ增强ヲ必要トスル場合ニハ然ラザル他ノ組織內ニアリテハ自家ノ先天性ニ所有スル抗體量ヲ供給シテ以テソノ急ニ應ズルモノナリ』トノ鳥潟教授ノ見解[2]ニ一致スルノ所見ナリ。

4. 軟膏貼用後24時間經過後ニ至レバ一旦最大値ニマデ增强シタル局所皮膚ノ免疫程度ハ減弱シテ皮內抗體値ハ正常値ニ復歸スベク下降シ始メ,3日目ニ至リテ下降ノ程度ハ最大トナル。然レドモ全ク正常値ニハ復歸スルニ至ラズシテ免疫程度ハ3日後ニ至リ更ニ再ビ漸次增强シ來リ,14日目ニ至リテ顯著ニ增强ス。是卽チ局所皮膚內產生特殊抗體ガ局所細胞ヨリ所謂分泌セラレテ血中ヘ移行シ,今ヤ全身免疫ガ發現シツツアルコトヲ證スルノ事實ナリ。

5. 卽チ局所皮膚ノ任意ノ一個所ニ於テハ原生「アナトキシン」軟膏,他ノ任意ノ一個所ニ於テハ煮「アナトキシン」軟膏ヲ以テ免疫操作ヲ施サレタリシ個體ハ3日目頃ヨリ漸次ニ全身性ノ免疫ノ發現ヲ示シ來リ,21日目ニ及ブ時ハ軟膏ノ種類如何ニ關セズ,亦何等前處置ヲ受ケタル局所皮膚タルト否トヲ問ハズ一樣ニ殆ンド同程度ノ抗實扶的里免疫ガ發現スルモノナル事ヲ確認セシメタリ(第1圖曲線Ⅰ—Ⅳ,第21日目及ビ(1)—(5)ノ說明參照)。

6) 以上ノ所見ハ旣ニ實扶的里以外ノ他ノ免疫元ヲ使用スル事ニヨリテ軟膏免疫ト血行性全身免疫トノ相互ノ關係ヲ明カニシタル教室先人ノ諸報告[3]ト全然一致スル所ナリ。

提　　要

1. 傳研製精製實扶的里「アナトキシン」ヨリモ之ヲ100°C ノ重湯煎中ニテ15分間加熱シタル

1) 抗赤痢菌抗體ニ關シテハ單軟膏貼用局所皮膚ニテハ抗體ハ却ツテ正常値以下ニ減弱セリ(宮司克己氏論文)。
2) 第39回日本外科學會(第10回日本醫學會第24分科會)ニ於ケル會長演說。
3) 畚野靜郎,八田捨二,其他諸氏論文。

煮「アナトキシン」ノ方ガ免疫效果大ナル事ガ軟膏免疫ニヨリテモ亦確證セラレタリ。

2. 實扶的里自働免疫ニ關シテモ亦經皮免疫ニ關シ鳥潟教授ノ主張ノ眞ナル事ガ立證セラレタリ。卽チ最初ニ於テ局所皮內ニ抗體ノ增產アリ，24時間ニシテ最大値ニ達シ，ソレヨリ漸減シ，第3日目頃ヨリ全身性ニ免疫物質ガ立證セラレ，第14日目乃至21日目ニ最大値ニ達スルモノナリ。

3) 軟膏免疫局所皮內ニ增强シタル抗體ハ24時間後ニハ漸減スレドモ14日目ニ至リテサヘモ全ク正常値ニ復歸スルニ至ラズシテ依然トシテ各種免疫元ノ效果ノ順位ヲ示シ得ル程ノ抗體含量ノ差ヲ維持スルモノナリ。而シテ此ノ所見ハ「全身性トナリタル增强抗體」ガ局所性ニ增强シ居ル抗體ニ向ツテ均一平等ニ追加セラレテモ，決シテ最初ノ順位ヲ變ズルコトナシ。

然レドモ軟膏免疫後4週間ヲ經過スル時ハ後天的免疫獲得程度ノ大ナル場合ホド，斯カル暫定的增强抗體ハ他ニ先ンジテ速カニ正常値ニ迄消退シ行クモノナリ(第1圖曲線Ⅰ(5)21日ノ場合參照)。故ニ此ノ所見ハ亦以テ免疫元ノ免疫效果ノ大ナルコトヲ判定スル一ツノ指標ト爲シ得ルモノナリ。

第6報　軟膏免疫法ト皮下注射免疫法トニ於ケル生·煮精製實扶的里「アナトキシン」ノ毒力效力ノ比較

緒　　言

傳研製精製實扶的里「アナトキシン」ノ一定量ヲ海猪皮內ヘ注射スル時ハ肺·肝其ノ他ノ內臟ニ出血斑ヲ來ス事ハ第1報ニ於テ立證セラレタリ。

本報告ニ於テハ生·煮「アナトキシン」軟膏ノ塗擦貼用ニ依リテモ亦タ果シテ海猪內臟ニ出血斑ヲ來スヤ否ヤ，モシ來スモノトスレバ其ノ程度並ビニ皮下注射法トノ比較及ビ其際發生スル全身免疫程度ニ就キ比較研究スル所アラントス。

實 驗 材 料

1) 傳研製實扶的里豫防液(精製實扶的里「アナトキシン」)，2號，20竕入リ

本豫防液ヲ2等分シ任意ノ一半ヲ原生「アナトキシン」ト做ス。

2) 煮「アナトキシン」

前記精製實扶的里「アナトキシン」ノ他ノ一半ヲ100°C ニテ沸騰シツツアル重湯煎中ニテ15分加熱シ室溫ニテ自然冷却後煮「アナトキシン」トシテ使用ス。

3) 傳研製實扶的里毒素液(シツク反應用)，5竕入リ

4) 生又ハ煮ㄴアナトキシンㄱ軟膏

前記生又ハ煮ㄴアナトキシンㄱヲ次ノ割合ニテ充分良ク混和シテ軟膏ヲ作成ス。

軟膏A 生又ハ煮ㄴアナトキシンㄱ……10.0竓
無水ㄴラノリンㄱ……35.0瓦
白色ㄴワゼリンㄱ……5.0瓦
(1瓦ノ軟膏中ニ於ケル免疫元ノ含量=0.2竓)

軟膏B 生又ハ煮ㄴアナトキシンㄱ……40.0竓
無水ㄴラノリンㄱ……35.0瓦
白色ㄴワゼリンㄱ……5.0瓦
(1瓦ノ軟膏中ニ於ケル免疫元ノ含量=0.5竓)

5) 實驗動物

體重約300瓦乃至400瓦ノ健常白色海猽51頭

實驗方法

健常白色海猽51頭ヲ任意ニ甲24頭, 乙27頭ノ2群ニ大別ス。

Ⅰ) 甲群24頭ヲ3頭宛8群ニ分チ, 第1群ヨリ第4群迄ハ腹部ノ一部ヲ脫毛シ60%酒精ニテ充分淸拭セル後, 第1群ニハ生ㄴアナトキシンㄱノ0.1竓, 第2群ニハ生ㄴアナトキシンㄱノ0.5竓, 第3群ニハ煮ㄴアナトキシンㄱノ0.1竓, 第4群ニハ煮ㄴアナトキシンㄱノ0.5竓ヲ皮下ヘ注射ス。

次ニ第5群ヨリ第8群迄ハ海猽背部ヲ2×4糎ニ亙リ皮膚ヲ損傷セザル樣充分注意シツツ可及的短ク剪毛シㄴベンチンㄱ及ビ60%酒精ニテ充分淸拭セル後, 同面積內ニ下記ノ如ク軟膏ヲ10分間指頭ヲ以テ塗擦シ殘餘ヲ貼用シㄴセロフアンㄱ及ビㄴリントㄱニテ掩ヒ繃帶ヲ施セリ。

第5群ニハ生ㄴアナトキシンㄱ軟膏A1.0瓦 (生ㄴアナトキシンㄱ含量1.0瓦中0.2竓)
第6群ニハ生ㄴアナトキシンㄱ軟膏B2.0瓦 (生ㄴアナトキシンㄱ含量2.0瓦中1.0竓)
第7群ニハ煮ㄴアナトキシンㄱ軟膏A1.0瓦 (煮ㄴアナトキシンㄱ含量1.0瓦中0.2竓)
第8群ニハ煮ㄴアナトキシンㄱ軟膏B2.0瓦 (煮ㄴアナトキシンㄱ含量2.0瓦中1.0竓)

以上ノ如ク軟膏免疫ヲ施シタル後5日目ニ全試獸ヲ屠殺シ肺・肝其ノ他ノ腹部臟器ノ出血斑ノ數ヲ記上ス。

Ⅱ) 乙群27頭ヲ任意ニ3頭宛9群ニ分チ第1群ヨリ第8群迄ハ甲群ト同樣ノ前處置ヲナシ第9群ハ無處置ノ儘トス。

21日目ニ乙群全部ニ就テ免疫元ノ注射部乃至軟膏前處置皮膚局所ヲ遠ク避ケテシツク反應ヲ試ミタリ。シツク反應實施方法ハ總テ第3報ト同樣ナリ。

皮膚反應ハ3日間ニ亙リテノミ觀察セラレタリ。是レ第4日目ニハ殆ンド總テノ反應ハ消失スルガ故ナリ。

實驗成績

實驗成績ハ第1表ヨリ第4表及ビ第7表ヨリ第15表迄ニ示サレ第5表，第6表及ビ第16表ニ總括セラレタリ。

第1表　精製實扶的里生「アナトキシン」皮下注射海猿ニ於ケル肺・肝・副腎ノ出血斑數

海猿番號		Nr. 201	Nr. 202	Nr. 203	Nr. 204	Nr. 205	Nr. 206
免疫元用量(竓)		0.1	0.1	0.1	0.5	0.5	0.5
左肺	上葉	2	4	2	1	0	1
	下葉	1	4	0	6	5	0
右肺	上葉	0	0	2	7	2	0
	中葉	0	0	4	0	0	0
	下葉	2	0	2	3	2	1
左肝葉	左小葉	1	0	0	0	0	0
	右小葉	0	0	0	2	0	0
右肝葉	左小葉	0	0	0	0	0	0
	中小葉	0	0	0	0	1	0
	右小葉	0	0	1	2	0	1
副腎	左側	2	0	0	0	1	2
	右側	0	0	0	0	2	1

第2表　精製實扶的里煮「アナトキシン」皮下注射海猿ニ於ケル肺・肝・副腎ノ出血斑數

海猿番號		Nr. 207	Nr. 208	Nr. 209	Nr. 210	Nr. 211	Nr. 212
免疫元用量(竓)		0.1	0.1	0.1	0.5	0.5	0.5
左肺	上葉	0	0	0	2	0	0
	下葉	2	0	1	1	2	2
右肺	上葉	0	0	0	0	0	0
	中葉	1	0	0	0	2	0
	下葉	1	1	2	0	2	1
左肝葉	左小葉	0	0	0	0	0	1
	右小葉	0	0	0	0	1	0
右肝葉	左小葉	0	0	0	0	0	0
	中小葉	0	0	0	0	0	0
	右小葉	0	0	0	0	0	0
副腎	左側	0	0	0	0	0	0
	右側	0	0	0	0	0	0

第3表 精製實扶的里生「アナトキシン」軟膏塗擦貼用海猿ニ於ケル肺・肝・副腎ノ出血斑數

海猿番號		Nr. 213	Nr. 214	Nr. 215	Nr. 216	Nr. 217	Nr. 218
免疫元用量(瓦)		1.0(軟膏A)	1.0(軟膏A)	1.0(軟膏A)	2.0(軟膏B)	2.0(軟膏B)	2.0(軟膏B)
左肺	上葉	1	0	0	0	0	0
	下葉	0	0	0	0	1	2
右肺	上葉	0	0	0	0	0	0
	中葉	0	0	1	3	1	0
	下葉	0	0	0	0	0	0
左肝葉	左小葉	0	0	0	0	0	0
	右小葉	0	0	0	0	0	0
右肝葉	左小葉	0	0	0	0	0	0
	中小葉	0	0	0	0	0	0
	右小葉	0	0	0	0	0	0
副腎	左側	0	0	0	0	0	0
	右側	0	0	0	0	0	0

第4表 精製實扶的里煮「アナトキシン」軟膏塗擦貼用海猿ニ於ケル肺・肝・副腎ノ出血斑數

海猿番號		Nr. 219	Nr. 220	Nr. 221	Nr. 222	Nr. 223	Nr. 224
免疫元用量(瓦)		1.0(軟膏A)	1.0(軟膏A)	1.0(軟膏A)	2.0(軟膏B)	2.0(軟膏B)	2.0(軟膏B)
左肺	上葉	0	0	0	0	0	0
	下葉	0	0	0	0	0	0
右肺	上葉	0	0	0	0	0	0
	中葉	0	0	0	0	0	0
	下葉	0	0	0	0	0	0
左肝葉	左小葉	0	0	0	0	0	0
	右小葉	0	0	0	0	0	0
右肝葉	左小葉	0	0	0	0	0	0
	中小葉	0	0	0	0	0	0
	右小葉	0	0	0	0	0	0
副腎	左側	0	0	0	0	0	0
	右側	0	0	0	0	0	0

第5表 皮下注射免疫法ト軟膏免疫法トニ於ケル生・煮精製實扶的里「アナトキシン」ノ毒力(肺出血斑總數)ノ比較(全實驗結果ノ總括)

免疫元種別		生「アナトキシン」皮下注射		煮「アナトキシン」皮下注射		生「アナトキシン」軟膏		煮「アナトキシン」軟膏	
免疫元用量		0.1瓦	0.5瓦	0.1瓦	0.5瓦	1.0瓦(軟膏A) 0.2瓦	2.0瓦(軟膏B) 1.0瓦	1.0瓦(軟膏A) 0.2瓦	2.0瓦(軟膏B) 1.0瓦
左肺	上葉	8	2	0	2	1	0	0	0
	下葉		11	3	5	0	3	0	0

右肺	上葉	2	9	0	0	0	0	0	0
	中葉	4	0	1	2	1	4	0	0
	下葉	4	6	4	3	0	0	0	0
左、右肺出血斑總數		23	28	8	12	2	7	0	0

第6表　皮下注射免疫法ト軟膏免疫法トニ於ケル生・煮精製實扶的里「アナトキシン」ノ毒力(肝出血斑總數)ノ比較(全實驗結果ノ總括)

免疫元種別		生「アナトキシン」皮下注射		煮「アナトキシン」皮下注射		生「アナトキシン」軟膏		煮「アナトキシン」軟膏	
免疫元用量		0.1瓦	0.5瓦	0.1瓦	0.5瓦	1.0瓦(軟膏A)0.2瓦	2.0瓦(軟膏B)1.0瓦	1.0瓦(軟膏A)0.2瓦	2.0瓦(軟膏B)1.0瓦
左肝葉	左小葉	1	0	0	1	0	0	0	0
	右小葉	0	2	0	1	0	0	0	0
右肝葉	左小葉	0	0	0	0	0	0	0	0
	中小葉	0	1	0	0	0	0	0	0
	右小葉	1	3	0	0	0	0	0	0
肝出血斑總數		2	6	0	2	0	0	0	0

第7表　原生「アナトキシン」0.1瓦皮下注射海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 225	第1日	(1.8)[1]	(1.5)	(1.2)	(1.0)	(0.8)	(−)
	第2日	(1.8)	(1.5)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)
	第3日	(1.6)	(1.4)	(1.0)	(0.6)	(−)	(−)
Nr. 226	第1日	(1.6)	(1.4)	(1.4)	(0.9)	(0.6)	(−)
	第2日	(1.6)	(1.4)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.4)	(1.2)	(1.2)	(−)	(−)	(−)
Nr. 227	第1日	(1.6)	(1.4)	(1.3)	(0.9)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.4)	(1.3)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.7)	(1.4)	(1.3)	(0.9)	(−)	(−)
	第2日	(1.6)	(1.4)	(1.2)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.4)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)

1)　括弧內數字ハ發赤部ノ直徑(糎)。以下準之。

第8表　原生「アナトキシン」0.5瓦皮下注射海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 228	第1日	(1.4)	(1.2)	(1.0)	(0.9)	(−)	(−)
	第2日	(1.2)	(1.1)	(1.0)	(0.8)	(−)	(−)
	第3日	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)

Nr. 229	第1日	(1.6)	(1.4)	(1.2)	(0.6)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.4)	(1.2)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.5)	(1.3)	(1.2)	(−)	(−)	(−)
Nr. 230	第1日	(1.6)	(1.4)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.5)	(1.3)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)	(−)

第9表 煮ヒアナトキシン0.1瓦皮下注射海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1．16	
Nr. 237	第1日	(1.4)	(1.4)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(1.3)	(1.3)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 238	第1日	(1.4)	(1.3)	(1.0)	(0.7)	(−)	(−)
	第2日	(1.3)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 239	第1日	(1.5)	(1.4)	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.2)	(1.0)	(0.9)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.4)	(1.4)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.2)	(1.0)	(0.6)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)	(−)

第10表 煮ヒアナトキシン0.5瓦皮下注射海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1．4	1：8	1．16	
Nr. 240	第1日	(1.5)	(1.5)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.2)	(1.1)	(0.7)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 241	第1日	(1.4)	(1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.2)	(1.0)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 242	第1日	(1.5)	(1.4)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.3)	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)

平均値	第1日	(1.5)	(1.4)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.2)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)

第11表　原生「アナトキシン」軟膏A處置海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 231	第1日	(1.6)	(1.4)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.2)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.4)	(1.0)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
Nr. 232	第1日	(1.8)	(1.7)	(1.2)	(0.9)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.5)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.0)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
Nr. 233	第1日	(1.8)	(1.6)	(1.5)	(1.0)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.3)	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.7)	(1.6)	(1.3)	(0.9)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.3)	(1.1)	(0.6)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.0)	(1.0)	(−)	(−)	(−)

第12表　原生「アナトキシン」軟膏B處置海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 234	第1日	(1.5)	(1.3)	(1.1)	(0.7)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.1)	(0.9)	(0.5)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.0)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
Nr. 235	第1日	(1.2)	(1.3)	(1.0)	(0.9)	(−)	(−)
	第2日	(1.3)	(1.4)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
Nr. 236	第1日	(1.6)	(1.5)	(1.2)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(1.6)	(1.2)	(1.1)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.4)	(1.4)	(1.1)	(0.8)	(−)	(−)
	第2日	(1.5)	(1.2)	(1.0)	(0.7)	(−)	(−)
	第3日	(1.3)	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)

第13表　煮「アナトキシン」軟膏A處置海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 243	第1日	(1.6)	(1.5)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)

Nr. 244	第1日	(1.4)	(1.4)	(1.2)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.4)	(1.2)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.4)	(1.2)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
Nr. 245	第1日	(1.5)	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.2)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(1.1)	(−)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.5)	(1.4)	(1.1)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.4)	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第3日	1.3)	(1.1)	(−)	(−)	(−)	(−)

第14表 煮ㄴアナトキシンㄱ軟膏B處置海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 246	第1日	(1.3)	(1.2)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.1)	(1.0)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.0)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 247	第1日	(1.5)	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.2)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.2)	(0.9)	(−)	(−)	(−)	(−)
Nr. 248	第1日	(1.2)	(1.3)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.0)	(0.9)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.0)	(0.9)	(−)	(−)	(−)	(−)
平均値	第1日	(1.3)	(1.3)	(0.9)	(−)	(−)	(−)
	第2日	(1.1)	(1.0)	(−)	(−)	(−)	(−)
	第3日	(1.1)	(0.9)	(−)	(−)	(−)	(−)

第15表 健常無處置海猿ノシツク反應

海猿番號	皮內反應經過	シツク反應用毒素稀釋度及ビ反應程度					0.85%食鹽水
		原液	1：2	1：4	1：8	1：16	
Nr. 249	第1日	(2.1)	(2.0)	(1.8)	(1.3)	(0.7)	(−)
	第2日	(2.1)	(2.0)	(1.8)	(1.3)	(0.6)	(−)
	第3日	(2.0)	(1.8)	(1.5)	(1.2)	(0.6)	(−)
Nr. 250	第1日	(2.0)	(1.9)	(1.7)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第2日	(2.1)	(1.9)	(1.7)	(1.2)	(0.5)	(−)
	第3日	(1.9)	(1.7)	(1.5)	(1.0)	(−)	(−)
Nr. 251	第1日	(2.3)	(1.6)	(1.5)	(1.0)	(1.0)	(−)
	第2日	(2.0)	(1.5)	(1.3)	(1.2)	(0.7)	(−)
	第3日	(1.8)	(1.4)	(1.3)	(1.0)	(−)	(−)
平均値	第1日	(2.1)	(1.8)	(1.7)	(1.2)	(0.8)	(−)
	第2日	(2.1)	(1.8)	(1.6)	(1.2)	(0.6)	(−)
	第3日	(1.9)	(1.6)	(1.4)	(1.1)	(−)	(−)

第16表　原生乃至煮精製「アナトキシン」皮下注射又ハ軟膏免疫後3週間目ノ各群試獣シツク反應ノ程度(各群3頭平均値)

試獣群ノ種別	免疫元用量(竓)	シツク反應ノ程度及ビ「レアゲンス」稀釋度					0.85% 食鹽水
		原　液	1　2	1：4	1：8	1：16	
健常無處置動物	—	(2.03)	(1.73)	(1.57)	(1.17)	(−)	(−)
原生「アナトキシン」動物	0.1 皮下注射	(1.57)	(1.37)	(1.2)	(−)	(−)	(−)
	0.5 同　上	(1.4)	(1.27)	(1.0)	(−)	(−)	(−)
	0.2 軟　膏	(1.47)	(1.3)	(1.13)	(0.5)	(−)	(−)
	1.0 同　上	(1.4)	(1.23)	(1.03)	(0.5)	(−)	(−)
煮「アナトキシン」動物	0.1 皮下注射	(1.37)	(1.23)	(0.7)	(−)	(−)	(−)
	0.5 同　上	(1.27)	(1.17)	(0.6)	(−)	(−)	(−)
	0.2 軟　膏	(1.4)	(1.27)	(0.7)	(−)	(−)	(−)
	1.0 同　上	(1.17)	(1.07)	(0.5)	(−)	(−)	(−)

(　)内ノ數字ハ發赤ノ直徑(シツク反應所見記載方法ニ就テハ第3報，第12頁參照)。

所見及ビ考察

1)　免疫元ガ原生精製「ヂフテリー・アナトキシン」ニテモ，或ハソレヨリ得タル煮精製「ヂフテリー・アナトキシン」ニテモ，其ノ何レニテモアレ，皮下注射法ニテハ軟膏免疫法ニ於ケルヨリモ毒作用ハ顯著ニ大ナリキ(第5表及ビ第6表)。

2)　皮下注射法ニテモアレ，軟膏免疫法ニテモアレ，原生精製「ヂフテリー・アナトキシン」ノ毒力ハソレヨリ得タル煮精製「ヂフテリー・アナトキシン」ノ毒力ヨリモ非常ニ大ナリキ。

3)　故ニ結局，精製「ヂフテリー・アナトキシン」ヨリ出發シテ本格的ノ煮精製「ヂフテリー・アナトキシン」ヲ得テ，ソレヲ以テ軟膏免疫法ヲ遂行スル時ハ個體ニ與フル毒作用ハ最小ナルノ理ナリ。原生精製「ヂフテリー・アナトキシン」ニテハ軟膏免疫ヲ行ヒテサヘモ毒力大ニシテ海豚ノ肺ニ9個ノ出血斑ノ發生ヲ免レ得ザリシ場合ニ煮精製「ヂフテリー・アナトキシン」ヲ以テセル軟膏免疫法ニテハ爾他全ク同一條件ノ下ニ於テ出血斑ハ皆無ナリキ(第5表)。

4)　毒作用ガ上述ノ如キ關係ヲ示シタル際ニ於テ，シツク反應ニヨリテ判定セラレタル免疫效果ハ如何。原生「アナトキシン」(皮下注射法或ハ軟膏免疫法)ニ依ル免疫效果ヨリモ，煮「アナトキシン」ヲ以テノ免疫效果(皮下注射法或ハ軟膏免疫法)ノ方ガ顯著ニ大ナルコトガ立證セラレタリ(第16表)。

マタ原「アナトキシン」ヨリモ元來免疫效果ガ大ナル煮「アナトキシン」ノミニ就テ言ヘバ，ソノ皮下注射法ニヨル免疫效果ト軟膏法ニヨル免疫效果トハ兩々殆ンド甲・乙無キ同ジ程度ノシツク反應ヲ與ヘ，免疫效果均等ナルコトヲ證シタリ(第16表)。

5)　以上ノ事實的立證ニ據リテ下ノ結論ガ首肯セラルベシ。

『精製「ヂフテリー・アナトキシン」ヲ以テスル「全身性抵抗力」ノ暫定的ナル發生ニ向ツテハ先ヅ原「アナトキシン」ヲ出發材料トナシテ，ソレヨリ本格的ナル煮「アナトキシン」ヲ得，ソレヲ

以テ軟膏免疫法ヲ施ス事ガ毒作用最小(殆ンド皆無)ニシテ而シテ免疫效果ハ原「アナトキシン」ヨリモ明白ニ大ナルノ點ニ於テ最モ理想的ナルモノナリ』

6) 上述ノ『免疫元(煮「アナトキシン」)』及ビ『免疫方法(軟膏免疫法)』ニ依リテ果シテ抗菌・抗毒ヲ兼備スル完全ナル全身性自働免疫ガ後天性ニモ亦タ獲得セラレ得ルヤ否ヤノ質問ニ對シテハ,軟膏免疫後2,3個月或ハ6個月後ニ於テ同名既應反應ヲ誘發セシメ,以テ其際血中ニ動員セラレ來リタル最大抗體量ヲ皮下注射ノ場合ト比較スル事ニヨリテ解答ヲ得可キナリ。一般ニ精製「ヂフテリー・アナトキシン」ヨリモソレヨリ得タル煮「アナトキシン」ノ方ガ抗毒的ニモ,抗菌的ニモ强力ナル抗血淸ヲ同時ニ同所ニ於テ發生スルコトハ旣ニ桑原下學氏ニヨリテ證明セラレタリ。

提　　要

1) 生「アナトキシン」軟膏免疫海猽ノ肺・肝出血斑數ハ9ナルニ對シ,煮「アナトキシン」軟膏免疫海猽ニテハ全ク出血斑ヲ認メザリキ。

卽チ煮「アナトキシン」軟膏法ハ生「アナトキシン」軟膏法ヨリモ明白ニ毒力小,殆ンド無毒ナリ。

2) 生「アナトキシン」軟膏免疫海猽ノシツク反應ハ試藥稀釋度4倍迄陽性ナルニ對シ煮「アナトキシン」軟膏免疫海猽ニテハ2倍稀釋迄陽性(卽チ免疫效果顯著ニ大)ナリキ。

3) 皮下注射免疫法乃至軟膏免疫法ヲ施サレタル海猽ノシツク反應ノ所見ニ據レバ原生「アナトキシン」ヲ免疫元トナシタルヨリモ煮「アナトキシン」ヲ免疫元トナシタル方ガ效果顯著ニ大ナリキ。

亦煮「アナトキシン」ヲ免疫元ト爲ス時ハ皮下注射免疫法ニテモ,軟膏免疫法ニテモ效果ハ同一程度ナリキ。而シテ此ノ效果ハ其他全ク同一條件ニテ原生「アナトキシン」ヲ免疫元トシタル場合ノ效果ヨリモ顯著ニ大ナリキ。

マタ原生「アナトキシン」ヲ以テノ效果ハ軟膏免疫ノ場合ヨリモ皮下注射免疫法ノ場合ニ於テ多少大ナリキ。

4) 之レヲ要スルニ煮「アナトキシン」ハソレヲ軟膏トシテ使用スル事ニヨリ同一同量ノ煮「アナトキシン」ノ皮下注射法ヨリモ更ニ毒力著明ニ減弱シ,他方免疫效果ハ毫モ低下セズ皮下注射法ノ效果ト同一程度ナル事ガ立證セラレタリ。

然シテ此ノ際ノ免疫效果タルヤ爾他同一條件下ニ於テ(毒作用殆ンド皆無ニテアリナガラ)原生「アナトキシン」ノソレヨリモ顯著ニ大ナルモノナル事ハ旣ニ記述セルガ如シ。

結　　論　(第1報—第6報)

1) 所謂精製「ヂフテリー・アナトキシン」(傳研)ハ決シテ無毒ニ非ズ,其ノ皮下注射ニ依リ海猽肺・肝等ニ多數ノ出血斑ヲ來スモノナリ。コレヲ100°C ニテ15分間煮沸シタルモノ(煮「アナトキシン」)ニテハ上記ノ毒力大ニ輕減スルモ,然モ猶ホ全ク無毒化セラレズ,其ノ皮下注射

ニヨリテ微弱ナガラ肺ニ出血斑ヲ來スモノナリ。

2) 所謂精製「ヂフテリー・アナトキシン」ノ毒作用ハ其ノ使用法ノ如何ニヨリテモ亦左右セラル。皮下注射免疫法ニヨリモ，其ノ2倍量ヲ含有スル軟膏ヲ以テスル免疫方法ニ於ケル方ガ毒作用顯著ニ小トナル。マタ原生「アナトキシン」ノ軟膏免疫法ニテハ毒作用ハ微弱ナガラ猶ホ立證セラレ得タルモ，煮「アナトキシン」ノ軟膏免疫法ニテハ最早ヤ毒作用ハ毫モ立證セラレザルニ至リタリ。而シテ此ノ際免疫效果ハ原生「アナトキシン」ノ皮下注射又ハ軟膏免疫法ノソレヨリモ明白ニ大ナリキ。

3) 所謂精製「ヂフテリー・アナトキシン」(甲)ト，ソレヲ100°C ニテ15分間煮沸シテ得タル煮精製「ヂフテリー・アナトキシン」(乙)トハ甲乙互ニ全ク性質ヲ異ニスル二種ノ免疫元ニシテ，從ツテ甲ノ使用量ヲ如何ニ加減スルモ，決シテ乙ヲ以テ達成シ得ル最大免疫效果ヲ凌駕シ得ザルモノナルコトガ立證セラレタリ。而シテ此ノ際毒作用ハ乙ニ於ケルヨリモ甲ノ方ガ明白ニ大ナリキ。所謂精製「ヂフテリー・アナトキシン」ノ水溶液トシテノ濃度ヲ大ナラシメ，以テ多々益々强大ナル免疫ヲ達シ得ベシトノ考案ハ甲・乙兩者ノ差別ハ量的ニアルニ非ズシテ質的ナルコトヲ顧ミザルノ致ス所ニシテ謬見ノ甚シキモノナリ。

4) 免疫元ノ毒作用ヲ可及的輕微トナラシメ，同時ニ免疫效果ヲ可及的大ナラシメント欲スルナラバ，所謂精製「ヂフテリー・アナトキシン」ヨリモソレヲ100°C ニ15分間煮沸シタルモノ(煮「アナトキシン」)ヲ使用セザルベカラズ。是レ「イムペヂン」學說ノ要求ニシテ亦タ既ニ確證セラレタル事ナリ。

5) 免疫方法トシテハ從來一般ニ皮下注射法ガ慣用セラレ居レドモ，コハ研究ヲ要スルモノナリ。

所謂精製「ヂフテリー・アナトキシン」(甲)ヲ100°C ニテ15分間煮沸セルモノ(乙)ヲ以テセル軟膏免疫法ノ結果ハ一面ニ於テハ毒作用全然立證セラレズ，他面ニ於テハ免疫效果ガ(甲)ヲ以テノソレヨリモ明白ニ大ナリシ事ハ勿論，(乙)ヲ以テノ皮下注射免疫方法(此ノ際毒作用立證セラレタリ)ト同一程度ナリシコトハ，以テ全身性自働免疫ノ獲得ニ向ツテハ從來ノ皮下注射法ヨリモ軟膏免疫法ノ方ガ理想的ナルコトヲ示スモノナリ。[1]

---

1) 全身性自働免疫ノ獲得ニ向ツテハ從來ノ皮下注射方法ヨリモ，皮膚ノ任意ノ一局所ニ於ケル軟膏免疫法ノ方ガ一面毒作用僅微ニシテ，他面效果大ナルモノタル事ハ既ニ腸「チフス」菌ノ免疫元ニ關シテ報告セラレタリ(永井亮二氏論文)。

主要文献

1) Ehrlich, P.: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin, 1904, S. 689.
2) **香野靜郎**：皮膚ノ局所免疫(局所「オプソニン」)ニ就テ，日本外科寶函，第10卷，第5號，昭和8年9月1日.
3) **橋本長利**：經皮免疫，日本外科寶函，第10卷，第4號，昭和8年7月1日.
4) **八田捨二**：皮膚ニ「コクチゲン」軟膏ヲ貼用シタル動物ノ血中ニ於ケル特殊抗體ノ產生ニ就テ，日本外科寶函，第10卷，第2號，昭和8年3月1日.
5) **林 文**：赤痢本型菌「アナワクチン」ノ含有スル「イムペヂン」ノ立證，日本外科寶函，第8卷，第6號，昭和6年11月1日.
6) **石原象一**：實扶的里「アナトキシン」ノ含有スル「イムペヂン」ノ立證，日本外科寶函，第11卷，第4號，昭和9年7月1日.
7) **石原象一**：實扶的里「アナトキシン」ノ含有スル「イムペヂン」ヲ破却スルニ必要ナル好適煮沸時間，日本外科寶函，第11卷，第5號，昭和9年9月1日.
8) **賀來隆美**：ウエルシ・フレンケル氏瓦斯壞疽菌「アナトキシン」ノ免疫學的研究，日本外科寶函，第11卷，第1號，昭和9年1月1日.
9) **鹿岡廉平**：實扶的里毒素ニ於ケル「イムペヂン」ノ研究，免疫研究業報，第74，75，76號，昭和10年5月1日.
10) **桑原下學**：特殊抗毒素ノ血中產生ヲ指標トセル實扶的里「アナトキシン」生・煮爾免疫元ノ差別，東京醫學會雜誌，第49卷，第1號，昭和10年1月.
11) **桑原下學**：實扶的里「アナトキシン」軟膏ニ依ル皮膚局所ノ免疫獲得（增容素產生）ヲ指標トセル「ヂフテリー・アナトキシン」含有「イムペヂン」ノ立證，東京醫學會雜誌，第49卷，第4號，昭和10年4月.
12) **Lereboullet, Boulanger, Pilet et Gournay**: Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Août 5, 1929.
13) **宮司克巳**：局所皮膚ニ於ケル赤痢抗體ノ產生，日本外科寶函，第14卷，第2號，昭和12年3月1日.
14) **盛彌壽男，大隈義朗**：連鎖狀球菌葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏塗擦ニヨル皮下組織ノ局所性自働免疫，日本外科寶函，第7卷，附錄，昭和5年12月.
15) **村野廉一**：實扶的里「アナトキシン」注射ニ因ル海猽主要臟器特ニ肺臟ニ於ケル病理解剖學的並ニ病理組織學的研究，日本微生物學病理學雜誌，第30卷，第16號，昭和11年11月.
16) **村野，山內，中村**：「ヂフテリー・アナトキシン」注射家兎ノ病理學的並ニ病理組織學的研究，東京顯微鏡雜誌，第40卷，第4號，昭和8年.
17) **永井亮二**：人體ニ於ケル抗腸「チフス」菌經皮免疫ノ研究，日本外科寶函，第17卷，第5號，昭和15年9月1日.
18) **中川覲**：淋菌「アナワクチン」ニ關スル免疫學的研究，日本外科寶函，第13卷，第6號，昭和11年11月1日.
19) **中山良忠**：「ヂフテリー・フオルモワクチン」(「ヂフテリー・アナトキシン」)注射ニ因ル海猽臟器ノ組織學的變化，日本微生物學病理學雜誌，第30卷，第9號，昭和11年7月.
20) **篠田正芳**：溶血性連鎖狀球菌ニ關スル「ワクチン」「アナワクチン」及ビ「コクチゲン」ニ於ケル毒力及ビ抗原性能動力ノ比較研究，日本外科寶函，第12卷，第6號，昭和10年11月1日.
21) **杉江四郎**：「ヂフテリー・フオルモワクチン」ノ免疫元的作用ニ就テ，東京醫事新誌，2720號，昭和6年4月.
22) **高木透磨**：「ヂフテリア」豫防注射ニ就テ，診斷ト治療，第15卷，第9號，昭和3年9月.
23) **鳥潟隆三**：「イムペヂン」現象及ビ煮沸免疫元ノ研究，日本外科寶函，第7卷，附錄，昭和5年12月.
24) Torikata, R.: Koktopräzipitinogene und Koktoim-münogene, Bern, 1917.
25) **渡邊 邊**：「ヂフテリー」毒素ニ因ル肝臟ノ變化ニ就テ，日本微生物學會雜誌，第9卷，第8號，大正14年6月.