

消化器系ノ内外科領域疾患ト經口免疫

附 大腸菌「コクチゲン」ノ豫防治療効果

大阪鳥潟免疫研究所

醫學博士 中 川 三 朗

醫學士 赤 土 正 英

Immunisation par voie buccale du tube digestif dans le domaine médico-chirurgical.

Efficacité préventive et curative du colicoctigène ;
son intérêt pour le medecin et le chirurgien.

Par

Dr. Saburo Nakagawa.

(Chef de laboratoire de l'Institut Torikata d'Osaka)

En collaboration avec le Dr. M. Shakudô.

En 1917 mon très respecté Maître Monsieur le Prof. TORIKATA insistait sur l'immunité phagocytaire et quatre ans plus tard il répétait qu'il fallait pratiquer l'immunisation locale régionale, préventive pour certaines maladies dont les débuts sont localisés.

Quand à immunogène, le Prof. TORIKATA en confirmait l'inhibition dans son ouvrage fondamental publié en 1917 sur les précipitinogènes et les coctigènes. Depuis il a constaté que les filtrats microbiens non chauffés exercent in vitro une action empêchant sur la fixation de l'alexine, la précipitation et l'agglutination, et in vivo sur la phagocytose. Et quand on porte les substances microbiennes à une température de 100° pendant 30 minutes environ la substance (nommé l'IMPEDINE par TORIKATA) qui empêche surtout la combinaison de l'anticorps et de l'antigène est détruite.

Les explications précises concernant l'IMPEDINE se trouvent dans les trois ouvrages du Prof. TORIKATA.¹⁾ En même temps, en France aussi mon très respecté Maître Monsieur le Prof. BESREDKA créait l'immunisation locale en tirant parti des affinités entre certains microbes et certains tissus, par exemple le bacille du charbon et la peau, ou encore le bacille dysentérique et l'appareil intestinal. En outre, au laboratoire du Prof. BESREDKA principalement, de nombreuses explication ont été faites sur l'immunisation par voie buccale contre les maladies infectieuses du tube digestif - la fièvre typhoïde, la dysenterie et le choléra - et on a obtenu les meilleurs résultats.

1) Voir bibliographie.

A partir de ce jour l'immunisation par voie buccale au moyen du bili-vaccin contre les maladies du tube digestif est entrée de plus en plus dans la pratiques en attestent excellents résultats.

Monsieur le Prof. KUMAGAI aussi a obtenu un bon résultat dans la prophylaxie de la fièvre typhoïde avec le bili-vaccin.

Le Dr. TRON a traité dix porteurs de bacilles typhiques par vois buccale au moyen du vaccin typhique bilié et les résultats ont été magnifiques c-à-d. que les dix porteurs ont été débarrassés de leurs bacilles sans exception. Ainsi cette maladie causée par la présence de bacilles typhiques dans l'intestin si difficile à guérir comme on sait jusqu'à ce jour bénéficie désormais d'une thérapeutique efficace.

De mon côté, en 1929 j'ai traité deux cas de colite pyocyanique chronique par voie buccale au moyen d'auto-coctigène pyocyanique bilié et dans les deux cas les bacilles pyocyaniques ont disparu des selles en deux semaines.

Enfin les Drs. H. GAEHLINGER et A. BECART ont traité pendant des années par voie buccale les colites au moyen d'un vaccin du coli-bacille.

Nous aussi nous avons traité les colites simples par voie buccale au moyen d'auto-colicocctigène et nous avons obtenu tout à fait les même résultats que, les Drs. GAEHLINGER et BECART. C'est à dire que, des nombreux cas où ce traitement a été appliqué, il ressort que la vaccino-thérapie par voie buccale appliquée au traitement des colites, réalise une désinfection intestinale rapide et beaucoup plus puissante que les moyens habituellement employés.

Dernièrement j'ai étudié en collaboration du Dr. SHAKUDÔ l'immunisation locale du péritoine au moyen de l'ingestion d'immunogène - coli-coctigène-bilié sur les cobayes.

EXPÉRIENCE I.

Les cobayes que nous employions pesaient 250 grammes environ et nous leur faisons avaler à jeun 0.2 gr. de bile de boeuf dessechée puis une demi heure plus tard 3 cent. cub. de l'immunogène qui contient vingt milligrammes de bacilles agés de vingt-quatre heures sur milieu gérose incliné dilué dans trois cent. cub. d'eau physiologique additionnée de 5 pour 100 de glucose et chauffée pendant vingt minutes à 100° C d'eau un bain à la température d'ébullition.

Pendant six jours on répète, toujours à dose égale, cette double ingestion de bile de boeuf et d'immunogène. Et le dixième jour après la dernière ingestion, nous les infections par le péritoine avec des coli-bacilles vivants originaire de la souche qui nous avait servi à préparer l'immunogène.

Nous avons ajouté un lot de cobayes servant de témoins auxquels, nous avons injecté un cent. cub. de coctigène de coli-bacille sous la peau. Cet immunogène contient

deux milligrammes du bacille par cent. cub. d'eau physiologique, chauffée pendant vingt minutes à 100° C. dans un bain en ébullition, ensuite fortement centrifugée pour la débarrasser des corps microbiens. Pendant six jour on répète la même injection toujours à dose égale, et le dixième jour après la dernière injection nous les infectons par le péritoine avec les coli-bacilles vivants à dose mortelle minima comme le lot précédent.

Tableau I.

	Vaccination par voie buccale		Vaccination par voie sous-cutané		Témoins	
No. des cobayes	1	2	3	4	5	6
Poids des cobayes	260	235	235	240	270	280
Infection par le péritoine; les quatre cobayes (Nos. 1, 3, 5 et 6) reçoivent la dose mortelle minima et les deux autres (Nos. 2 et 4) reçoivent la double dose mortelle minima.						
Résultat	s.v.	s.v.	s.v.	†	†	†

En comparant les résultats obtenus par les deux groupes de cobayes nous constatons que les cobayes qui ont été immunisés par voie buccale offre une résistance presque double de celle offerte par ceux de l'autre groupe, qui ont été immunisés par injection sous cutané c-à-d. qu'il faut à ceux là ceux ci.

EXPÉRIENCE II.

En suite nous faisons l'immunisation sur les deux groupes des cobayes l'un est immunisé pendant trois jours par voie buccale et l'autre groupe six jours de la même façon. La dixième jour après la dernière immunisation nous provoquons l'infection intraperitonéenne.

De cette expérience il résulte qu'il n'y a pas d'immunisation dans le groupe qui a été immunisé pendant trois jours.

C'est à dire que pour obtenir un certain degré d'immunisation dans cette expérience, il faut immuniser au moins pendant six jours.

Tableau II.

	Immunisation par voie buccale pendant					Témoins	
	trois jours			six jours			
No. des cobayes	15	16	17	18	19	20	21
Poids des cobayes	280	275	280	300	310	275	280
Infection à la dose	0.5/10	0.5/10	0.5/10	0.75/10	1.0/10	0.5/10	0.5/10
Résultat	†	†	†	s.v.	†	†	†

La dose mortelle minima 0.5/10

EXPÉRIENCE III.

Comme troisième expérience deux groupes de cobaye sont immunisés dans les mêmes conditions que dans les expériences précédentes pendant douze jours et après nous provoquons l'infection intraperitonéenne toujours de la même manière.

Dans ce cas le lot, qui a été immunisé par voie buccale pendant douze jours est un petit peu plus fort que l'autre groupe immunisé pendant six jours c-à-d. que pour premier lot la dose mortelle est le double celle du second groupe.

Tableau III.

	Immunisation par voie buccale pendant				Témoins	
	six jours		douze jours			
No. des cobayes	30	31	32	33	34	35
Poids des cobayes	255	250	240	250	280	270
Infection à la dose	0.55/10	0.7/10	0.55/10	0.7/10	0.35/10	0.35/10
Resultat	s.v.	†	s.v.	s.v.	†	†

La dose mortelle minima 0.35/10

EXPÉRIENCE IV.

Pour la dernière expérience nous prenons deux groupes de cobayes dont les uns sont immunisés par voie buccale et les autres par injection sous cutanée dans les mêmes conditions que dans les expériences précédentes pendant six jours et après dix jours d'intervalle sont tués par la saignée.

Sur chaque cobaye nous prélevons une partie des organes - le foie, la rate, le rein et l'intestin avec dix parties d'eau physiologique et nous faisons des émulsions de ces organes.

Les émulsions sont laissées dans la glacière pendant vingtquatre heures puis sont chauffées pendant une demi heure à 60° C. dans un bain après les avoir centrifugées, nous injectons un cent. cube de la substance surnageant à la surface des émulsion à de nouveaux cobayes dans le péritoine et un quart d'heure après nous leur injectons les coli-bacilles vivants à la dose mortelle minima. En même temps les sérums sont traités de la même façon.

Il résulte de cette expérience que l'extrait de l'intestin de cobaye qui a été immunisé par voie buccale présente une immunité notablement plus élevée que celle du cobaye immunisé par injection sous cutanée. Le résultat est tout à fait le même que celui du Prof. INOUE dans ses expériences sur les vibrions cholériques. Dans ce cas l'immunité du sérum de cobaye qui est immunisé par injection sous cutané est presque la même que celle du cobaye immunisé par voie buccale.

Tableau IV.

Cobayes		Matériaux injectés		Résultats
Numéro	Poids en grammes	Extraits en centimètres cubes	Doses en cultures	Morts ou vivants
Extrait de l'organe du cobaye qui a été immunisé par voie buccale	39	270	<i>Intestin</i> { I c.c.	{ s.v.
	40	275		{ s.v.
	41	255	<i>Foie</i> { "	{ s.v.
	42	275		{ mort en 36 h.
	43	270	<i>Rate</i> { "	{ mort en 12 "
	44	255		{ mort en 20 "
	45	270	<i>Rien</i> { "	{ s.v.
	46	275		{ s.v.
	47	270	<i>Sérum</i> { "	{ s.v.
	48	245		{ mort en 7 "
Extrait de l'organe du cobaye qui a été immunisé par sous cutanée	49	280	<i>Intestin</i> { "	{ mort en 7 h.
	50	280		{ "
	51	265	<i>Foie</i> { "	{ "
	52	260		{ "
	53	280	<i>Rate</i> { "	{ "
	54	270		{ "
	55	250	<i>Rien</i> { "	{ "
	56	270		{ "
	57	265	<i>Sérum</i> { "	{ s.v.
	58	250		{ s.v.

La dose mortelle minima 0.35/10

De nos expériences nous pouvons conclure que l'immunisation par voie buccale donne des résultats supérieurs à ceux que l'on obtient avec les autres méthodes d'immunisation appliquées au tube digestif et à la cavité péritonienne.

De plus nos expériences confirment la théorie de l'immunité locale du Prof. TORIKATA c-à-d. que l'immunité commence là où l'immunogène agit d'abord (dans notre cas le tube digestif) puis s'étend tout autour du premier tissu immunisé (dans ce cas le péritoine).

En ce qui concerne le troubles du tube digestif dans le domaine médico-chirurgical

particulièrement les maladies du système bilieux le Prof. MIYAKE conclut qu'on peut pronostiquer le destin du malade par le nombre et la virulence des microbes qu'on a trouvés au cours de l'examen que l'on a fait durant l'opération même, cholécystite ou cholélithiase par exemple.

Dernièrement le Dr. SATO (assistant du service chirurgical du prof. TAKAHASHI de la Faculté de médecine de Chiba) examinait la bile vésiculaire par tubage duodénal avant l'opération et il en a conclu qu'il faut choisir le temps et la mode d'intervention chirurgicale en se fondant sur la nature et la virulence du microbes qu'on a trouvés.

Mais au Japon à présent on n'employait aucun traitement actif et spécifique applicable à ces microbes avant l'opération c-à-d. en somme qu'il n'existait pas de préparation opératoire permettant de réaliser l'immunisation locale ou le nettoyage des microbes.

Pour y remédier nous examinons la nature de l'infection avant l'opération du système bilieux et s'il y a de l'infection dans cette voie nous préparons un anto-immunogène spécifique surtout immunogène sans IMPEDINE et nous l'appliquons au moyen du tubage duodénal pour d'une part laver l'endroit infecté et d'autre part immuniser le tube digestif et la cavité péritonienne.

En outre dans le cas de l'appendicite aiguë, l'immunisation locale est très nécessaire : de même dans le cas de l'appendicite chronique ou en attendant le froissement de l'opération de l'état aiguë, il faut employer la vaccination préopératoire.

En terminant cet article sur la vaccination préopératoire nous rappelons l'avis du Prof. HARTEMANN qui préconisait déjà cette méthode au Congrès International de Chirurgie à Varsovie (le 26 juillet 1930) et celui du Prof. FORGUE disait ce dernier dans le rapport dont il était l'auteur ; "il ne suffit pas que l'asepsie opératoire soit parfaite pour que l'opéré, et on pourrait en dire autant de l'accouchée, soit à l'abri de ces infection qui se développent sournoisement et dont une des conséquences, est l'embolie pulmonaire massive ; il faut compter avec les infection autogène ayant leur origine dans l'intestin et dont le coli-bacille et l'entérocoque sont les agents". Monsieur le Prof. BESREDKA aussi insistait sur ce fait et il dit que dans toute intervention chirurgicale le vrai danger - on serait presque tenté de dire l'unique danger - provient de l'ensemencement des microbes au cours de l'opération, le seul obstacle véritable qui arrête les entreprises chirurgicales, c'est l'infection opératoire.

Ainsi l'emploi de la vaccination préopératoire, à titre préventif, tend de plus en plus à se généraliser depuis plusieurs années grâce à de nombreux et éminents travaux.

Insistons spécialement sur les bons effets obtenus par la vaccination post-opératoire pendant la période préinflammatoire - il arrive fréquemment dans le cas d'opération urgente du tube digestif ; qu'une inflammation du foyer opéré se développe à la suite de l'intervention :- cette inflammation est causée ou bien par une lésion de l'estomac ou de l'intestin - perforation, occlusion- ou bien par une traumatisme du ventre rupture

intrapéritonéal du system digestif.

L'intérêt en a été souligné notamment à l'occasion des nombreux travaux du prof. TORIKATA et de ses collaborateurs sur le COCTIGÈNE ; nous n'employons dans tous les cas que des substances immunisantes coctostables et diluables sans impédire, d'origine micronienne.

Ainsi donc l'emploi du coctigène, conformément à la théorie sur la formation de l'immunité semble par ses résultats apporter une nouvelle confirmation à la théorie elle-même.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1) **Besredka (A.)**.—Antivirustherapie. Paris, 1930.
- 2) **Folgue (E.)**.—Cause et mécanisme de l'embolie post-opératoire. La presse médicale, juillet 1929, p. 1070.
- 3) **Gaehlinger (H.)** et **Bécart (A.)**.—La vaccination par voie buccale dans l'infection intestinale. Paris 1927.
- 4) **Hartmann (H.)**.—Discours prononcé en qualité de président du huitième congrès de la société internationale de chirurgie La presse médicale, juillet 1929, p. 1070.
- 5) **Inoué (Z.)**.—De la réceptivité de la muqueuse intestinale au cours de l'immunisation contre le vibron cholérique. Annales Institut Pasteur, t. XXXXII, avril 1928, p. 394.
- 6) **Kumagai (K.)**.—Immunisation par voie buccale avec bili-vaccin Rapport sur le huitième congrès médical japonais en 1930.
- 7) **Miyaké (S.)**.—Le problème du cholelithes devant l'opinion médico-chirurgicale (en japonais).
- 8) **Nakagawa (S.)**.—La vaccination par voie buccale avec autocolicoctigène dans la colite chronique. Cet article sera prochainement publié in extenso dans l'archive japonaise de chirurgie.
- 9) **Nakagawa (S.)**.—La vaccination par voie buccale dans la colite pyocyannique. Résultat du traitement par l'auto-coctigène pyocyannique. Archiv für japanische Chirurgie, VII. Bd. Heft, 1. März 1930 p.
- 10) **Sato (T.)**.—Studien über Coli bacillen aus dem chirurgischen Krankheitsherden. Mitteilungen der Gesellschaft zu Chiba. Bd. VII Heft 3-4 März-April 1929 p.
- 11) **Torikata (R.)**.—Koktopräcipitinogene und Koktoimmunogene. Bern, 1917.
- 12) **Torikata (R.)**.—Volumetrische Komplementbildungsreaktion. Jena, 1927.
- 13) **Torikata (R.)**.—Die Impdinerscheinung. Jena, 1930.
- 14) **Tron (G.)**.—Sulla sterilizzazione dei portatori di bacilli tifici colla enterovaccinazione. Bollettino dell'Istituto sierotrapico milanese fasc. III, mats 1928.

1917年以來鳥瀉教授ニ依リ樹立提唱セラル、局所免疫學說ヲ説述シ最近兩三年間内外殊ニ佛蘭西及ビ伊太利ニ於テ發表セラレタル經口免疫ニ關スル主要業績ヲ紹介シ最後ニ鳥瀉教授ノ主張セラル、局所免疫學說並ニ「イムベデン」學說ニ立脚シ大腸菌「コクチゲン」内服ニヨル腹腔並ニ腹腔内臓ノ局所免疫ニ關スル實驗的研究ヲ海嶽ニ就テ行ヒタル結果『腹腔ヤ腸管ノミナラズ一般腹腔臓器ニ對スル局所免疫ヲ獲得セシムル爲メニハ免疫元ヲ皮下或ハ血行内ニ送ルヨリモ此ヲ内服セシムル事即チ經口免疫ノ方が最も合理的ナリ』トノ結論ニ到達シタリ。

他方共著者ノ一人中川ハ1930年上記鳥瀉教授ノ學說ニ從ヒ2例ノ慢性絛膜桿菌性大腸患者ニ夫々自家絛膜桿菌「コクチゲン」ヲ内服セシメ數年如何ナル療法ニ依ルモ其ノ治癒ノ甚ダ困難ナリシ2例ヲ何レモ急速ニ全治セシメタリ次デ大腸菌ニ起因スル甚ダ頑固ナル下痢便秘ヲ交代性ニ訴フル單純性慢性大腸炎15例ヲ等シク自家大腸菌「コクチゲン」ヲ内服セシ

ムル事一テヨリ全治セシメ最近ニ至リ葡萄狀球菌性腎盂炎患者2名及ビ人工流産後ニ併發シタル大腸菌性腎盂炎患者1名ニ夫々自家「コクチゲン」内服ヲ行ヒ甚ダ満足スベキ顯著ナル効果ヲ納メツ、アリ。

以上ノ「コクチゲン」經口免疫法ニ依ル實驗的研究並ニ臨床治驗例ニ就キ觀察スルニ經口免疫ハ獨リ急性傳染性腸疾患ノ豫防乃至治療ニ應用セラル、ノミナラズ消化器系ノ内外科領域疾患例ヘバ膽道系ノ細菌感染ニ起因スル炎症ニ對シ一方内科の療法トシテ十二指腸「ゾンデ」ヲ使用シ罹患局所ノ自家免疫元ノ洗滌ヲ行ヒ病原體ヲ體外ニ驅逐乃至無毒ノ狀態ニ至ラシメ他方外科の療法ニ對シテハ觀血的處置ニ先チ豫メ自家免疫元ヲ内服セシメ消化管並ニ腹腔並ニ其ノ内臓ノ局所免疫ヲ獲得セシムル事ハ病竈部位ノ掃菌法トシテ又手術準備法 (Vaccination préopératoire) トシテ最モ有力ナル合理的ノ方法ナリ。

或ハ又常ニ多數ノ細菌ヲ包含スル消化管ノ外傷乃至急性炎症ニ對スル緊急手術ヲ要シ手術前準備トシテノ免疫法ヲ講ジ得ザリシ場合ニ於テ若シ當該手術後恐ラク此ニ續發スル細菌性炎症アルベシト推定セラレタル時ニハ手術直後未ダ其ノ炎症々狀ノ發現セザル以前ニ於テ經口免疫ガ應用セラルベキモノナリ (Vaccination postopératoire pendant la période préinflammatoire) 此ノ如クニシテ經口免疫ノ應用ハ益々擴大セラレ今後甚ダ重要ナル地歩ヲ占ムルニ至ルベシ。

而シテ余等ガ此際使用スル免疫元ハ從來ノ「ワクチン」ニハ非ズシテ「イムペジン」ヲ破却シタル免疫元即チ「コクチゲン」タラザルベカラザル事ヲ主張スルモノナリ。