

經皮全身免疫ノ實驗的研究

第5報：腸チフス菌コクチゲンノ靜脈内注射ト 其ノ軟膏ノ貼用トニヨル免疫效果ノ比較

京都帝國大學醫學部外科學研究室(鳥湯教授指導)

大學院學生 醫學士 小 津 茂

Experimentelle Erforschung über die Gewinnung allgemeiner aktiver Immunität mittels der kutanen Applikation der Immunogene als Salben

V. Mitteilung: Vergleich der i. v. Einspritzung des Typhusbazillen- Koktigns mit seiner äusserlichen kutanen Applikation als Salbe in der Erzeugung des spezifischen Agglutinins im zirku- lierenden Blute bei normalen Kaninchen

Von

Dr. S. Ozu

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

Wir haben bei normalen ausgewachsenen Kaninchen 1,25 ccm des Typhusbazillen-Koktigns einerseits in die Ohrvene eingespritzt, andererseits als eine Salbe 24 Stunden lang auf einer beliebigen Stelle (4,5 cm²) der depilierten Rückenhaut appliziert und dann den Titer im zirkulierenden Blute nachweisbaren spezifischen, gegen Typhusbazillen gerichteten Agglutinins verfolgt.

Die Ergebnisse der Versuche gehen aus folgender Tabelle hervor:

Tabelle 1

Die Verschiebung des Titers des gegen Typhusbazillen gerichteten Agglutinins im zirkulierenden Blute der mit i. v. Einspritzung des Immunogens bzw. mit der Applikation der Immunogensalbe vorbehandelten Kaninchen (Mittelwerte von je 3 Tieren).

Tiere waren vorbehandelt mit	vor der Vorbehandlung	Agglutinintiter nach der Vorbehandlung; u. z. am						
		5. Tage	7. Tage	11. Tage	15. Tage	20. Tage	25. Tage	30. Tage
i. v. Injektion	80	1267	1933	1267	967	667	500	500
Salbenapplikation	80	367	600	767	633	567	433	433

Zusammenfassung

1. Bei der i. v. Injektion des Immunogens (des Kocktogens) wurde der maximale Agglutinititer am 7. Tage herbeigeführt und betrug 1:1933.

2. Demgegenüber war der maximale Agglutinititer bei der 24 stündigen äusseren Applikation desselben Immunogens in derselben Menge als Salbe erst am 11. Tage festgestellt worden und erwies sich als 1:767.

3. Für die Beantwortung der Frage, ob der Applikation der Immunogensalbe auf der Haut eine praktische prophylaktische Bedeutung zukomme, sind noch weitere Versuche erforderlich. (Autoreferat)

緒言—實驗目的

第1報ヨリ第4報マデニテハ、黄色葡萄状球菌_Lコクチゲン¹ヲ以テ全身免疫ヲ獲得セシメル爲メニハ_Lコクチゲン¹ヲ靜脈内ヘ注射スルヨリモ、コレヲ軟膏トナシテ皮膚ノ一局部ニ24時間貼用シタガ、ヨリ效果的デアルコトガ立證サレタ。然モ軟膏貼用ニ當リ局部皮膚ヲ刺戟シテモ、麻痺サセタト同様ニ、免疫獲得ニハ何レモ不利デアルコトヲ證明シ、且ツ軟膏中ノ_Lコクチゲン¹ノ濃度ハ鳥瀉教授沈澱計デ3度目ノ菌浮游液ヨリ作ツタモノガ最モ優秀デアツテ、コレヲ濃縮シテモ稀釋シテモ、免疫獲得(特殊_Lオプソニン¹最大產生量)ハ却テ減少スルモノデアルコトモ亦タ明白トナツタ。

本實驗ニ於テハ腸_Lチフス¹菌ニ對スル特殊凝集素ノ產生ヲ指標トシテ更ニ前實驗結果ノ確實性ヲ吟味スルデアラウ。

實 驗 材 料

1) 實 驗 動 物

約2疋ノ白色家兔デ前血清ノ標準腸_Lチフス¹診斷液ニ對スル凝集價100倍以下ノモノノミヲ選ミ出シテ使用シタ。

2) 免 疫 元

a) 腸_Lチフス¹菌_Lコクチゲン¹

市販ノ鳥瀉免疫研究所製造(昭和8年3月10日)ノ腸窒扶斯菌_Lコクチゲン¹(治療液)ヲ使用シタ。

b) 腸_Lチフス¹菌_Lコクチゲン¹軟膏

腸_Lチフス¹菌_Lコクチゲン¹ 50疋, 無水_Lラノリン¹ 25.0瓦, 白色_Lワゼリン¹ 5.0瓦, ヲ充分ニ混和シテ調製シタ。

此ノ軟膏2瓦中ニハ免疫元ハ1.25疋含有サレテキル譯デアル。

3) 可 檢 血 清

實驗毎ニ家兔ノ耳翼靜脈カラ血液2疋ヲ採取シ、之ヲ遠心シテ血清ヲ分離セシメタ。

4) 凝集反應檢査用標準腸窒扶斯診斷液

株式會社後藤風雲堂製造(昭和8年2月3日)ノ淺川氏腸窒扶斯診斷液40本ノ内容フーツノ硝子瓶ニ容レ、無菌0.85%食鹽水デ約3倍ニ稀釋シタ後、氷室内ニ貯藏シテ置キ、實驗毎ニ充分振盪シテ所用量宛ヲ取ツテ使用シタ。コノ稀釋診斷液ハ全實驗ヲ通ジテ同一ノモノヲ使用シ、1.0 兎中ニハ鳥瀉教授沈澱計デ約0.0007兎ノ菌量ヲ含有シテキタ。

實驗方法

前血清ノ凝集價ガ100倍以下ノ家兎ヲ A, B 2群ニ分チ、1群3頭宛トシ、次ノ如キ操作ヲ施シタ。

A 群ニ於テハ各家兎ノ耳翼靜脈内ヘ腸_Lチフス⁷菌_Lコクチゲン⁷ヲ1.25兎(軟膏2瓦中ニ含有サレテキル_Lコクチゲン⁷量)注射シ、B 群ニ向ツテハ右背部ヲ約7糎平方ニ互ツテ丁寧ニ、皮膚ヲ傷ケナイ様ニ剃毛シタ後、コノ部ニ4.5糎平方ノ正方形ヲ記録シ、コノ範圍内ニ腸_Lチフス⁷菌_Lコクチゲン⁷軟膏2瓦ヲ5分間指頭ヲ以テ塗擦シタ。ソシテ軟膏ヲ塗擦シタ部分ヲ第1報ニ記載シタト同様ニ_Lゴム⁷板デ覆ヒ、絆創膏ヲ以テ固定シ、更ラニ繃帶ヲ施シタ。

家兎ハ個々別々ニ飼養シ、24時間後ニ軟膏ヲ_Lペンチン⁷ヲ以テ拭キ取ツタ。

以上ノ如キ二様ノ免疫處置後5, 7, 11, 15, 20, 25 及ビ30日目ニ採血シ、血清中ニ產生セラレタ凝集素ノ推移ヲ檢査シタ。

凝集反應檢査方法

先ヅ可檢血清ヲ0.85%食鹽水デ倍數稀釋シタモノヲ各試験管ニ0.5兎宛取り、コレニ前記標準腸窒扶斯診斷液0.5兎宛ヲ加ヘテ充分振盪シタ後、攝氏37度ノ孵卵器内ニ3時間靜置シテ取出シ、室溫ニ18時間放置シタル後、反應ヲ檢査シテ下記ノ如キ符號デ記上シタ。此際對照トシテハ血清ノ代リニ0.85%食鹽水ヲ使用シタ。

反應ノ程度ヲ示ス符號トシテハ(卅), (++) , (+), (−)ヲ用ヒタ。(卅)ハ基液ガ全ク透明デ管底ニ厚イ膜狀沈澱ヲ認メルモノ, (++)ハ膜狀沈澱ハ認メ得ルガ基液ガ多少濁シテキルモノ, (+)ハ基液ノ濁濁程度ハ對照ト殆ンド同様デアルガ管底ニ絮樣沈澱ヲ認メ得ルモノ, (−)ハ對照ト同程度ニ濁シテ管底ノ中央ニ邊緣ノ明瞭ナ圓形ノ沈澱ヲ認メルモノデアル。

本實驗ニ於テハ(+)ヲ限度トシテ凝集價ヲ記上センガ爲ニ(+)ト(−)トノ區別ニハ最モ嚴正ヲ期シ、此際_Lアグルチノスコープ⁷ヲモ併用シテ決定ノ補助ニ供シタ。

實驗成績

實驗結果ハ第1表ヨリ第6表マデニ示サレタ通りデアル。

第 1 表 腸チフス菌、コクチゲン⁷¹ 2.5 兎静脈内注射ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第44號)[illegible]

第2表 腸チフス菌、コクチゲン71.25mg靜脈内注射ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第46號)

[illegible]第3表 腸チフス菌、コクチゲン¹1.25mg静脈内注射ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第3號)[illegible]

第4表 陽_Lチフス¹菌_Lコクチゲン¹軟膏²瓦貼用=ヨル血中凝集素ノ產生(家兎第45號)

[illegible]

第5表 腸チフス¹菌²コクチゲン³軟膏⁴瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第1號)

[illegible]

第6表 腸_Lチフス¹菌_Lコクチゲン¹軟膏₂瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第2號)

[illegible]

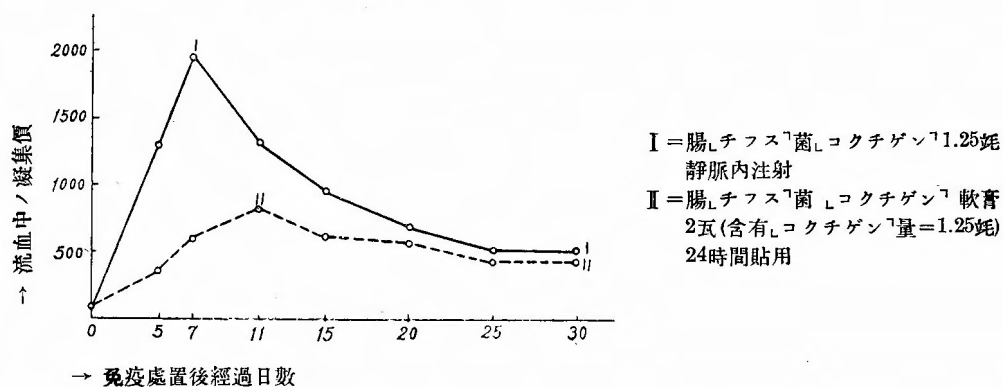
所見概括

上記ノ實驗結果カラ平均凝集價ヲ第7表及ビ第1圖ニ示シタ。

第7表 各免疫處置ニヨル血中凝集素ノ消長(3頭平均)

可檢血清	經過日數	前	5日	7日	11日	15日	20日	25日	30日
靜脈内注射		80	1267	1933	1267	967	667	500	500
軟膏貼用		80	367	600	767	633	567	433	433

第1圖 各種免疫處置ニヨル血中凝集素ノ推移(第7表參照)



以上ノ實驗結果ヨリ次ノ事項ガ認メラレル。

- 1) 腸チフス菌、コクチゲン 1.25 錠ヲ靜脈内ヘ注射スルト、凝集價ハ急激ニ増加シテ第7日目ニ最高1933倍トナリ、ソレ以後ハ時日ノ經過ト共ニ徐々ニ減少シタ。
- 2) 同一腸チフス菌、コクチゲンノ同一量ヲ含有シテキル軟膏(2瓦)ヲ24時間皮膚ノ一局所ニ貼用シタ後デハ、第5日目ニハ既ニ血中凝集素ノ増加ヲ明ラカニ證明スルコトガ出來タ。ソシテ第11日目ニ最高凝集價767倍トナリ、減少モ亦タ徐々デアツタ。是等ノ關係ハ凡テ黃色葡萄狀球菌、コクチゲン軟膏ヲ以テノ「オプソン」產生ノ實驗結果ト全ク一致シテキル。
- 3) 靜脈内注射ヲスルト、軟膏貼用ヨリモ凝集素ノ迅速ナル増加ヲ認メ、兩者ノ最高凝集價ヲ比較スルト靜脈内注射ノ場合ノ方ガ 1933 : 767 ノ比ニ於テ遙カニ大デアツタ。
- 4) 免疫處置後30日目ノ凝集價ハ靜脈内注射ヲ施サレタモノハ 500倍、軟膏貼用ノモノハ 433倍デアツテ、何レモ前血清ノ凝集價ニ比シテ尚ホ遙カニ高位デアツタ。

以上ノ所見中最モ注目スベキハ第1報ヨリ第4報マデノ實驗結果ニ於テハ黃色葡萄狀球菌、コクチゲン軟膏貼用デハ、靜脈内ヘ同一量ノ免疫元ヲ注射スルヨリモ優秀ナル免疫ヲ獲得セシメ得タノデアツタガ、本實驗ノ結果ニ於テハ之レト全ク反對デ靜脈内注射ノ方ガヨリ大ナル

免疫效果ヲ示シタコトデアル。

第1報ヨリ第4報マデハ抗黃色葡萄狀球菌「オプソニン」ヲ指標トナシタルモノデアルカラ、腸「チフス」菌ニ關シテモ特殊「オプソニン」ノ検査デナイト正シキ對照トスル譯ニハユカヌ。併シ凝集素ノ產生ヲ以テ特殊性自働免疫獲得ノ標徴トスル時ニハ軟膏免疫ノ結果ハ明白ニ靜脈内注射免疫ヨリモ小デアル。即チ軟膏貼用デ皮膚ノ喰細胞ガ自由ニソノ中カラ免疫元ヲ攝取スルノニ任セテ置イタ方ガ、靜脈内ヘ一頓ニ注入シタ場合ヨリモ凝集素ノ產生ガ小デアルノハ、自由ノ攝取吸收デハ皮膚面ガ狭カツタノデ、此際ニハ攝取吸收量ガ制限サレタノニ反シ、他方此ノ位ノ「コクチゲン」量ノ血中注射デハ全身喰細胞系統ノ機能ヲ障礙スルコトナシニ、免疫元ガ殆ンド完全ニ全身喰細胞カラ攝取サレタ結果トシテ、軟膏貼用ノ場合ヨリモ大ナル凝集素產生ヲ來シタモノデアラウ。ソレデアルカラ軟膏貼用面積ガモツト廣ク、又從テ軟膏ノ分量モ一定度ニ増大サレタナラバ靜脈内注射ト同等以上ノ凝集素ノ產生ヲ來シ得ルモノト考ヘテヨイ。ソレデアルカラ今後ハ軟膏貼用デ發現シ得ル最大凝集素量ト、靜脈内注射デ發現シ得ル最大凝集素量トヲ比較スレバ、兩者免疫獲得程度ノ大小ヲ正シク比較スルコトガ出來ル筈デアル。

結 論

- 1) 腸「チフス」菌「コクチゲン」軟膏ヲ皮膚ノ一局所ニ24時間貼用スルコトニヨツテモ亦タ全身免疫(特殊凝集素ノ產生)ヲ獲得セシメ得。
- 2) 此際軟膏貼用後第5日目ニハ既ニ血中ニ相當著シキ凝集素ノ増加(1:367)ヲ證明シ得タ。
- 3) 軟膏貼用後第11日目ニ血中凝集價 1:767トナリ、全經過中ノ最高位トナツタ。
- 4) 同一腸「チフス」菌「コクチゲン」同一量ヲ靜脈内ヘ注射シタルニ、凝集價ハ急激ニ上昇シテ第5日目ニ 1:1267、第7日目ニ最高 1:1933 トナツタ。
- 5) 最高凝集價ヲ比較スルト、靜脈内注射ニヨルモノノ方ガ軟膏貼用ニヨルモノノ方ヨリモ 767:1933=100:252 ノ比ニ於テ遙カニ大デアツタ。