

經皮全身免疫ノ實驗的研究

第 8 報： 腸_Lチフス_L菌_Lコクチゲン_L軟膏貼用ニヨリテ
達成シ得ル最大全身免疫程度ニ就テ

京都帝國大學醫學部外科學研究室(島湯教授指導)

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

VIII. Mitteilung: Ueber die mittels Kocktigensalben noch zu erreichende grösste allgemeine aktive Immunität

Von

Dr. S. Ozu

[Aus dem Laboratorium der Kais. Chir. Universitätsklinik **Kyoto**

(Prof. Dr. R. Torikata)]

Wir haben bei normalen Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2 kg herum variierende Mengen der Kocktigensalbe auf der depilierten Haut appliziert, und zwar je 2g Salbe (mit 1,25 ccm Typhusbazillenkocktigen) auf einer Hautoberfläche von 4,5 cm².

Nach Verlauf von 24 Stunden haben wir die Salbe mit Benzin abgewischen und den Titer des im Blutserum konstatierten Antityphusagglutinins verfolgt. Die Ergebnisse der Versuche gehen aus folgender Tabelle hervor. Sie sind noch in Fig. 1. kurvenmässig veranschaulicht.

Tabelle I

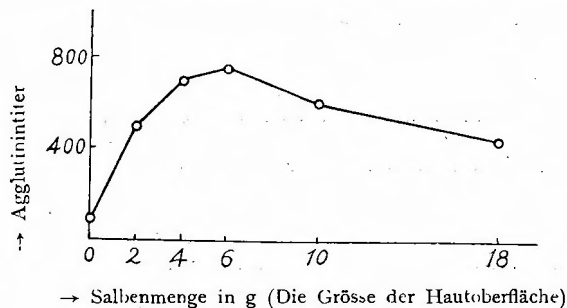
Die sich der immunisatorischen Vorbehandlung angeschlossene Auslösung des Antityphusbazillen-Agglutinins im zirkulierenden Blute (Mittelwerte von je 3 Tieren).

Tiere wurden vorbehandelt mittels	Titer des spezifischen Agglutinins im Blute								Zu- resp. Abnahme des Körpergewichts am 30. Tage nach der Vorbehandlung
	vor der Vorbehandlung	nach der Vorbehandlung ; und zwar am							
		5. Tage	7. Tage	11. Tage	15. Tage	20. Tage	25. Tage	30. Tage	
i. v. Injektion von 1,25 ccm Kocktigen	80	1400	2000	1733	1333	700	700	500	+ 63
2g Salbe ¹⁾	80	200	267	433	500	433	333	333	- 20
4g „ 2)	80	167	267	467	700	467	400	333	- 6
6g „ 3)	87	133	267	400	767	567	433	400	+ 13
10g „ 4)	87	333	333	467	600	467	333	267	+ 106
18g „ 5)	80	267	300	433	300	233	200	193	- 16

1) Hautoberfläche=4,5cm² 2) Do. 2×4,5cm² 3) Do. 3×4,5cm² 4) Do. 5×4,5cm² 5) Do. 9×4,5cm²

Fig. 1

Das Verhalten der Grösse der Salbenmenge (somit auch der der zu schmierenden Hautoberfläche) zu der des maximal erzeugten spezifischen Agglutinins im zirkulierenden Blute.



Zusammenfassung

1. Die sich der immunisatorischen Salbenvorbehandlung angeschlossene Antikörperauslösung im zirkulierenden Blute war am grössten bei 6 g Salbe und bei $3 \times 4,5 \text{ cm}^2$ der zu schmierenden Hautoberfläche, während die kleineren oder grösseren Mengen Salbe allmählich immer kleinere Agglutininmengen herbeiführten.
 2. Die mittels der Salbenapplikation ausgelöste maximale Agglutininmenge war eine unvergleichlich kleinere als die durch i. v. Einspritzung von 1,25 ccm Koktigen erzeugte. Die erstere verhielt sich nämlich zu der letzteren wie 767 : 2000.
 3. Die Frage, ob die oben erwähnten Verhältnisse wirklich dem Grade der aktiv erworbenen allgemeinen Immunität entsprechen, wird in der IX. Mitteilung experimentell beantwortet werden.
 4. Aus der Schwankung des Körpergewichts der Versuchstiere liess sich keine zuverlässigen Schlüsse über die Nebenwirkung (Giftwirkung) der i. v. bzw. der kutanen Immunisierung ziehen.
- (Autoreferat)

緒言—研究目的

本研究ノ第5報—第7報ニ於テ、腸チフス菌コクチゲン軟膏皮膚貼用ニヨル全身免疫(血中凝集素ノ産生)ハ、軟膏ノ量(從テ亦タ塗擦皮膚面積)ヲ増大スルコトニヨツテ、漸次強トナル傾向ヲ認メタ。ソコデ本報告ニ於テハ、最大免疫效果ヲ舉ゲルタメニハ幾何量ノ軟膏ヲ塗擦シナクテハナラナイカト言フコトヲ實驗的ニ決定セントスルモノデアル。此際軟膏2瓦ハ4.5 厘平方ノ皮膚面ニ貼用サレルカラ、軟膏量が増加スルニ從ツテ其ノ割合デ塗擦皮膚面モ増大スルノデアル。

一方ハ軟膏免疫、他方ハ靜脈内注射免疫ト言フ様ニ互ニ免疫操作ヲ異ニスル場合ニ於テハ免疫操作ニ續發シテ流血中ニ現ハレ來ツタ抗体(例ヘバ凝集素)量ノ大小ハ、必ズシモ獲得セラレタル自働免疫ノ大小ト一致スルモノデハナイカラ、此ノ如キ検査ノミニヨリテ免疫程度ヲ判定

スルト誤謬=陥リ易イモノデアル(第7報參照)。

併シ免疫操作ガ軟膏貼用ダケ=限定サレテキル際ニハ、其直後=續發スル血中凝集素ノ最大產生量ガ其儘直チ=獲得セラレタル自働免疫ノ大小ヲ標示スルモノデアル。ソコデ本報告ニアリテハ最初先ヅ此ノ事實ヲ基礎トシテ以テ最大免疫程度ヲ達成シ得ル軟膏量(及ビ貼用皮膚面)ヲ決定セントスルノデアル。

實 驗 材 料

1) 實 驗 動 物

約2疋ノ白色家兎デ前血清ノ凝集價100倍以下ノモノノミヲ選擇シテ使用シタ。

2) 免 疫 元

a) 腸チフス⁷菌_Lコクチゲン⁷

市販ノ烏瀉免疫研究所製造(昭和8年8月28日)ノ腸室扶斯菌_Lコクチゲン⁷(治療液)ヲ使用シタ。

b) 腸チフス⁷菌_Lコクチゲン⁷軟膏

第1報以下ニ示サレタ如ク調製シタ。ソレ故該軟膏2瓦中ニハ_Lコクチゲン⁷ノ1.25_gガ含有サレテキル。

3) 可 檢 血 清

4) 凝集反應檢査用標準腸室扶斯診斷液

第7報デ使用シタモノノ殘リヲ其儘用ヒタ。

實 驗 方 法

前血清ノ凝集價100倍以下ノ家兎18頭ヲ A, B, C, ……F ト6群ニ分チ、各群ニ次ノ様ナ操作ヲ施シタ。

A 群： 各家兎ノ耳翼靜脈内ヘ腸チフス⁷菌_Lコクチゲン⁷1.25_g(軟膏2瓦ノ含有スル_Lコクチゲン⁷量)ヲ注射シタ。

B 群： 各家兎ノ右脊部ヲ剃毛シテ4.5_{cm}平方ノ正方形ヲ記録シ、此ノ正方形内ニ2瓦ノ腸チフス⁷菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ塗擦シタ。

C 群： 各家兎ノ左右兩背部ニ同ジク正方形ヲ記録シ、此ノ正方形内ニソレゾレ2瓦宛(合計4瓦)ノ軟膏ヲ塗擦シタ。

D 群： 各家兎ノ背部ノ左右及ビソノ中間ノ3個處ニ同ジク正方形ヲ記録シ各正方形内ニ2瓦宛(合計6瓦)ノ軟膏ヲ塗擦シタ。

E 群： 各家兎ノ背部ノ左右及ビソノ中間ノ3個處、並ビニ左右2個處即チ合計5個所ノ正方形ヲ記録シテ同ジク各正方形内ニ2瓦宛(合計10瓦)ノ軟膏ヲ塗擦シタ。

F 群： 各家兎ノ背部ノ左右及ビソノ中間ノ3個處、並ビニソレノ前後ニ同様3個處宛合計9個處ニ同ジク各々2瓦宛(合計18瓦)ノ軟膏ヲ塗擦シタ。

軟膏ヲ塗擦シタ部分ハ第1報ニ述ベタル如ク_Lゴム⁷板ニテ覆ヒ、絆創膏デ固定シ、更ニソノ

第3表 腸チフス菌、コクシゲン^{71.25} 1.25 兎静脈内注射ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第35號)[illegible]

第4表 腸チフス菌、コクチゲン軟膏2瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第26號)

[illegible]第 5 表 腸チフス⁷菌、コクチゲン⁷軟膏²瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第29號)[illegible]

第 6 表 腸_Lチフス₇菌_Lコクチゲン₇軟膏₂瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第39號)

血清稀釋度	20	40	80	100	200	400	500	800	1000	1600	2000	3200	4000	6400	8000	16000	體 重
前	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2100
後	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
5日	++	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
7日	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2250
11日	+++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2250
15日	+++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2250
20日	+++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2220
25日	+++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2250
30日	+++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2250

第 7 表 腸_Lチフス₇菌_Lコクチゲン₇軟膏₄瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第33號)

血清稀釋度	20	40	80	100	200	400	500	800	1000	1600	2000	3200	4000	6400	8000	16000	體 重
前	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
後	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
5日	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
7日	+++	++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2170
11日	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2180
15日	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2200
20日	+++	++	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2250
25日	+++	++	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2230
30日	+++	++	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2230

第 8 表 腸_Lチフス₇菌_Lコクチゲン₇軟膏₄瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第34號)

血清稀釋度	20	40	80	100	200	400	500	800	1000	1600	2000	3200	4000	6400	8000	16000	體 重
前	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
後	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
5日	+++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
7日	+++	++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
11日	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2250
15日	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2150
20日	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2200
25日	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2150
30日	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2150

第9表 腸チフス菌コクチゲン軟膏4瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第36號)

[illegible]

第 10 表 腸₁チフス₇菌₁コクチゲン₇軟膏₆瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第37號)

[illegible]

第 11 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45號)

[illegible]

第 15 表 腸_レチフス⁷菌_レコクチゲン⁷軟膏₁₀瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第46號)[illegible]第 16 表 腸_Lチフス⁷菌_Lコクチゲン⁷軟膏¹⁸瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第30號)[illegible]第 17 表 腸チフス¹菌¹コクチゲン¹軟膏¹⁸瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第43號)[illegible]

第 18 表 腸チフス菌⁷コクチゲン⁷軟膏18瓦貼用ニヨル血中凝集素ノ產生(家兎第44號)

血清稀釋度	20	40	80	100	200	400	500	800	1000	1600	2000	3200	4000	6400	8900	16000	體 重
前	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2350
後																	
5日	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2300
7日	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2300
11日	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2350
15日	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
20日	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2230
25日	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2280
30日	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2300

所見概括及ビ考察

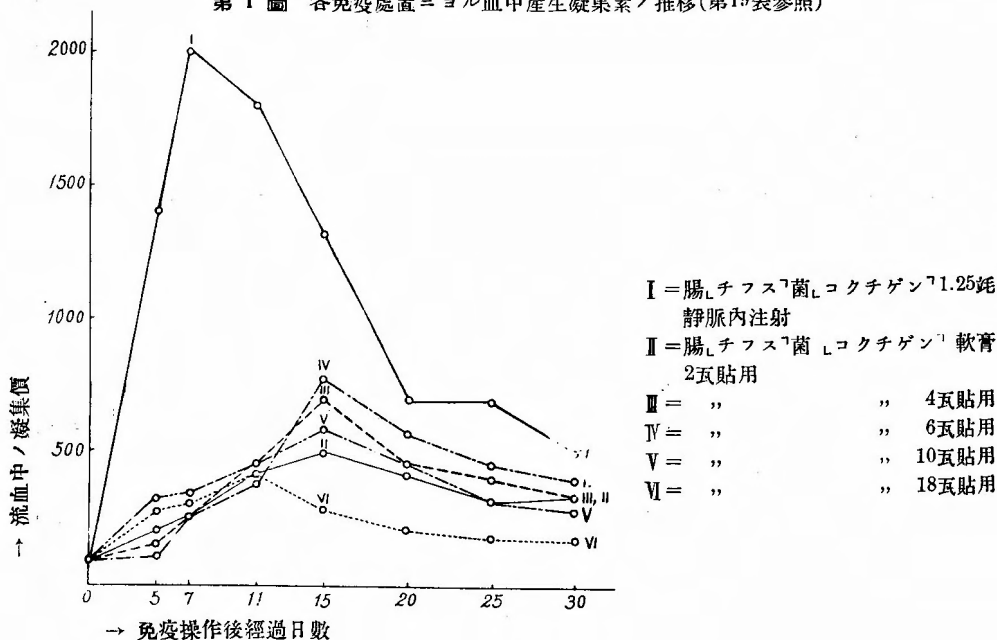
以上ノ實驗結果ヨリ3頭平均凝集價ヲ求メ、之ヲ表示スレバ第19表トナル。

第 19 表 各免疫處置ニ續發セル血中產生特殊凝集素ノ推移(3頭平均)

免疫處置	經過日數	前	5日	7日	11日	15日	20日	25日	30日	30日ニ於ケル體重増減
靜脈注射		80	1400	2000	1733	1333	700	700	500	+ 63
軟膏2瓦貼用		80	200	267	433	500	433	333	333	- 20
軟膏4瓦貼用		80	167	267	467	700	467	400	333	- 6
軟膏6瓦貼用		87	133	267	400	767	567	433	400	- 1
軟膏10瓦貼用		87	333	333	467	600	467	333	267	+ 1
軟膏18瓦貼用		80	267	300	433	300	233	200	193	+ 1

第19表ヲ曲線ニヨツテ圖示スレバ第1圖トナル。

第 1 圖 各免疫處置ニヨル血中產生凝集素ノ推移(第19表參照)



以上ノ結果ニヨリテ下ノ事項ガ認識サレ得ル。

1) 腸チフス菌_{コクチゲン} 1.25 兎ヲ靜脈内ヘ注射スルト、血清凝集價ハ急激ニ上昇シテ第7日目ニハ全經過中最高デ2000倍トナリ、下降モ亦タ急速デ第20日目ニハ700倍ニ減少シタ。然シ30日ヲ經過シテモ正常價ヨリ (80 : 500) ノ比デ遙カニ大デアツタ。

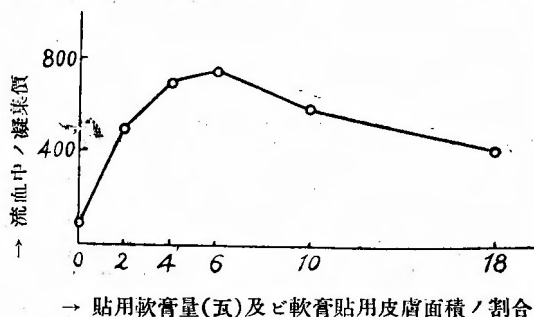
2) 腸チフス菌_{コクチゲン} 軟膏ヲ貼用シタ場合ニハ、各例共ニ例外ナク第5日目ニハ既ニ血中ニ凝集素ノ著明 (80 : 200 前後) ナル増加ヲ證明シタ。

3) 然シテ凝集素ハ次第ニ増強シテ、18瓦貼用ノモノノ第11日目 (433) ヲ除ク外、總テ第15日目は何レモ最高凝集價 (500—700) ニ達シタ。

4) 第15日以後ハ徐々ニ減退シタガ、30日ヲ經テモ尚ホ正常ヨリ (80 : 300—400) ノ比デ強度ノ凝集價ヲ示シタ。

5) 軟膏貼用ニヨル各々ノ更高凝集價ノ比較ヲ曲線デ示スト第2圖ノ通りデアル。

第2圖 貼用軟膏量 (皮膚面積ノ大キサ) ト
最高凝集價トノ關係 (第19表參照)



即チ、6瓦 (767), 4瓦 (700), 10瓦 (600), 2瓦 (500), 18瓦 (433) ノ順トナツタ。是ニ由ツテ、4.5 匁平方ニ2瓦宛ノ割合デ3個處ニ合計6瓦ノ軟膏ヲ貼用シタ場合ニ最大凝集價ヲ得ルコトガ判明シタ。

6) 皮膚ノ毎4.5匁平方ニ對シテ2瓦軟膏 (1.25 兎_{コクチゲン} 含有) ヲ貼用スルト、局所皮膚ハ一定量ノ免疫元ヲ吸收スルガ、此ノ如キ局所ガ1個所、2個所、

3個所ト増加スル程、皮膚内ヘ吸收サレタ_{コクチゲン}ノ量ガ正比例シテ遞加シタ譯デアル。

然ルニソレニ續發スル血中凝集素ノ値ハ正比例シテ大トハナラズ、マタ正比例セヌ迄モ漸次ニ大トナルカト言フニ、ソレモ然ラズ。此ノ如キ個所ガ3個所トナル迄 (軟膏全量6瓦マデ) ハ階段的ニ上昇シタガ、6瓦以上ハ漸次減少シテ9個所 (即チ軟膏18瓦) トナルニ及ビ著明ニ減弱シテ軟膏2瓦ノ場合ヨリモ却テ稍々小ナル凝集價トナツタ (第2圖參照)。

7) 以上ノ事實ニ依ルト皮膚面カラ吸收サレル免疫元ハ局所皮膚内 (局所皮膚内噬菌細胞) ニノミ保有サレテキルモノデハナクシテ、一部分ハ全身性ニ移行シテ、全身作用ヲ惹起シ、其ノ結果免疫元ノ全身性吸收ガ一定度以上トナル時ハ、却テ免疫發生ノ下行位相即チ阻害作用 (absteigende Phase) ヲ發現スルモノト考察スルコトモ出來ル。即チ軟膏ニヨル皮膚カラノ免疫元吸收ハ大部分ハ局所皮膚内ニ止ルガ、小部分ハ全身性デアツテ、從テ小部分デハアルガ全身性ニ吸收サレタル其ノ量ガ一定度以上トナレバ、茲ニ即チ免疫發生ノ下行位相ヲ來スモノト考ヘラレルノデアル。

8) 軟膏貼用ニヨル時ハ局所ノ細胞ガ任意ニ自己ノ欲スルダケノ免疫元ノミヲ自働的ニ局所内ニノミニ吸収スルモノトハ限ラナイ、一部ハ皮膚ヲ透シテ全身性ニモ吸収サレルモノデアル。

9) 軟膏貼用デ達成シ得ル凝集素ノ最大產生ハ6瓦(コクチゲン¹量=3.75兊)ノ時デ767デアツタガ、靜脈内注射1.25兊デハ2000デ、比較ニナラス程ニ靜脈内注射法ガ優越シテ居ル。

然シ乍ラ是ヲ以テ眞ノ免疫效果ハ靜脈内注射ノ方ガ軟膏貼用法ヨリモ優秀デアルト斷定スルコトハ第7報ニ於テ論述シテ理由並ビニ實驗結果ニヨリテ許サレナイモノデアル。ソレ故ニ相異ツタニツノ免疫操作間ノ眞個ノ免疫獲得程度ノ大小ノ判定ニ向ツテハ更ニ實驗的吟味ヲ必要トスルモノデアル。コレハ第9報ニ於テ闡明サレルデアラウ。

10) 免疫の操作後30日目ニ於ケル試獸ノ平均體重ハ區々デアツテ、此ノ所見カラ確定的ナ考察ヲ下スコトハ出来ヌケレドモ、免疫元注射動物デハ63瓦ノ増加アリシニ比シ、一般ニ軟膏貼用動物ノ體重ニハ『減弱スル傾向』ガ認メラレル。コレハ多分軟膏貼用ニヨル免疫元吸収ノ毒作用ヲ示スモノデハナクシテ、其際ニ動物ノ皮膚ノ廣汎ナル剃毛ヤ繃帶等ヲ施シテ結果デアラウ。

結 論

1) 腸_Lチフス¹菌_Lコクチゲン¹軟膏2, 4, 6, 10 及ビ18瓦ヲ4.5匁平方ノ皮膚面ニ2瓦宛ノ割合デ24時間貼用スル時ハ、何レノ場合モ第5日目ニハ血中ニ凝集素ノ増強(80:133—333)スルヲ認メタ。

2) 軟膏貼用ニヨル各々ノ最高凝集價ヲ比較スルト、6瓦ガ最大(767)デ次ハ4, 10, 2, 18瓦ノ順デアツタ。即チ貼用軟膏量ヲ増加シテモ一般の原則ノ通りニ凝集素ハコレト正比例シテハ増強シナイモノデアル。

3) 免疫元軟膏貼用ニヨリテモ亦タ軟膏量ガ一定度以上ニ超過スルト免疫獲得機轉ノ下行位相ガ現ハレルモノデアル。ソレデアルカラ皮膚面ニ軟膏ヲ貼用シテモ免疫元ノ大部分ハ局所ニノミ吸収サレ局所ニ止ルガ、併シ免疫元ノ一小部分ハ全身性ニ吸収サレテ全身性ノ反應ヲ發現スルモノト考ヘラレルノデアル。

4) 靜脈内注射1.25兊ノ場合ノ最高凝集價ハ2000デ、軟膏貼用ニヨル最高凝集價ノ中デ最上位ニアル6瓦貼用ニ於ケル767ト比ベルト此ノ間顯著ノ相違ガアル。此ノ所見ハ第5報及ビ第6報ノ結果ト略々一致スル所デアル。

5) 從來行ハレ來ツタ免疫元ノ效力ノ判定方法ヤ、獲得サレタル免疫程度ヲ判斷スル仕方ニ從ヘバ、靜脈内ヘ1.25兊ノコクチゲン¹注射スル方ガ其ノ3倍量(3.75兊)ノコクチゲン¹ヲ含有スル軟膏(6瓦)ノ表皮貼用ニヨリテ獲得サレタル免疫程度(何レモ全身免疫)ヨリモ遙カニ強大デアルト判斷サレネバナラヌデアラウ、ガ併シ此ノ様ナ判定ハ全然間違イデアル。ソレハ第9報デ判明スル。