

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 (自働性局所免疫ト他働性全身免疫トノ關係)

京都帝國大學醫學部外科學教室(烏潟教授指導)

大學院學生 醫學士 八 田 捨 二

Ueber den Opsoninindex im Blutserum der mittels der lokalen Hautapplikation der Kocktigensalbe vorbehandelten Kaninchen. Das Verhalten der lokalen Immunität zu der allgemeinen.

Von

Dr. S. Hatta.

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

(Prof. Dr. **R. Torikata**).]

Die Blutsera der mittels der lokalen Hautapplikation der Kocktigensalben vorbe-
handelten Kaninchen wiesen am 5. Tage eine gewisse Erhöhung des spezifischen
Opsonins. Im weiteren Verlaufe, also am 7. bzw. 10. Tage wurde der Opsoninindex
immer grösser. Um der Frage, ob die Erhöhung des Opsonins im Blutserum von
der Konzentration bzw. der Wiederholung oder Erneuerung der Salbenapplika-
tion abhängig sei, zu begegnen, haben wir einige Versuche angestellt. Die Ergebnisse
der Versuche sind mit denen der früheren (vgl. I.-XIII. Mitteilung und die übrigen)
in folgender Tabelle zusammengestellt.

Kaninchen	Die totale Menge der Salbe g	Die totale Menge des Kockti- gens ccm	Die zur Herstellung des Kocktigens her- angezogene Erreger- menge im Präzipito- meterteilstriche	Mal der Applika- tion der Salbe	Opsoninindex im Blutserum am					
					1. Tage	2. Tage	3. Tage	5. Tage	7. Tage	10. Tage
Mittelwert von 6 Kaninchen.	2	1,25	3,0	1	0,89					
"	4	2,50	3,0	2		1,03				
"	6	3,75	3,0	3			0,54			
"	10	6,25	3,0	5				1,37		
"	20	12,50	3,0	10						3,04

”	2	1,25	0,5	1	0,94				
”	2	1,25	1,5	1	1,07				
”	2	1,25	6,0	1	0,65				
”	2	1,25	9,0	1	0,96				
”	2	1,25	15,0	1	0,96				
”	2	1,25	30,0	1	1,00				
Mittelwert von 2 Kaninchen.	2	1,25	3,0	1	1,16				2,10
”	2	1,25	3,0	1	1,16				2,22

Zusammenfassung.

1) Das in Salbenform auf die äussere Haut applizierte Koktigen (von Staphylokokken) wird von der lokalen Haut resorbiert und so entsteht die lokale Immunität, die sich in der Erhöhung des spezifischen Opsonins nur in der lokalen Haut dokumentiert.

2) Der opsonische Index der lokalen Haut erreicht sein Maximum in 24 Stunden nach der Applikation der Koktigensalbe. Nach Verlauf von 24 Stunden kehrt die gesteigerte Opsoninmenge in der lokalen Haut allmählich in die Norm zurück.

3) Dafür steigt der Gehalt des spezifischen Opsonins in der allgemeinen Zirkulation über die Norm. Vom 5. Tage an wird der Opsoninindex im Blutserum bis zum 10. Tage immer höher.

4) Dies will uns zeigen, dass die autochthone passive Immunität, die von der Gegenwart erhöhter spezifischer Antikörper abhängig ist, nachträglich nach der lokalen Immunität allmählich zum Vorschein kommt und dabei werden die Antikörper von Ort und Stelle, wo die immunogenen Substanzen resorbiert worden waren, ausgelöst.

5) Der im Blutserum nachweisbare Gehalt des Opsonins scheint von der Häufigkeit der Salbenapplikation und der Gesamtmenge der Salbe unabhängig zu sein. Daraus geht hervor, dass der Fähigkeit der lokalen Haut, das Koktigen aktiv zu resorbieren, eine gewisse Grenze gesetzt ist und dass diese Grenze bei der 24stündigen Applikation von 2,0g Koktigensalbe bereits erreicht worden war. (Autoreferat)

緒 言

黄色葡萄狀球菌ノ「コクチゲン」軟膏トナシテ家兎皮膚ニ貼附シタルニ24時間ニシテ局所皮膚中ニハ最大ノ特殊「オプソン」(正常價ノ約3.6—3.66倍)ヲ立證シ得タリ此際軟膏ヲ貼附セザリシ皮膚乃至血清中ニハ特殊「オプソン」ヲ立證シ得ザリキ、即チ免疫ノ發生ハ眞ニ局所ニノミ證明セラレタリ。然ルニ軟膏貼附ヲ120時間以上持續セシメ此間5回以上軟膏ヲ更新シタルシ試獸ニアリテハ120時間(5日)ヨリ流血中ニモ亦タ特殊「オプソン」ヲ立證シ得ルニ至リ10日目ニ於テ更ニ顯著トナリタリ、而シテ他方ニ於テハ軟膏貼附局所皮膚ニ發生シタル「オプソン」ハ24時間以上ヲ經過スル時ハ漸次ニ減弱シタリ。

(第1報—第13報)

以上ノ所見ハ120時間ノ經過中ニ皮膚局部ニ數回軟膏塗擦(レコクチゲン全量約6.0兎)ヲ繰リ返シタリシニ原因スルヤ、或ハ唯ダ1回ノミノ貼附(レコクチゲン¹全量1.25兎)ニテモ亦タ同様ニ發現スル所見ナリヤヲ確カメンガ爲ニ本實驗ヲ遂行スルニ至レリ。

實 驗 材 料

第1報—第13報等ニ記載シタルト全く同一方法ニヨリテ調製セラレタル黃色葡萄狀球菌3度目レコクチゲン¹軟膏ナリ、即チ其ノ1.0瓦中ニハ約0.0021兎ノ黃色葡萄狀球菌ヨリ調製シタルレコクチゲン¹ノ0.625兎ヲ含有スルモノナリ。

實 驗 方 法

最初4頭ノ家兎ノ耳靜脈ヨリ約3.0兎宛ヲ採血シ遠心沈澱シテ血清ヲ分離セリ、直ニ該血清ノ一部ヲ以テライト氏法ニ從ヒレオブソニン¹検査ヲ行フ、殘部ハ氷室内ニ貯藏セリ。

次ニ家兎ノ背部皮膚ヲ剃毛シ黃色葡萄狀球菌レコクチゲン¹軟膏ノ一定量(2.0瓦)ヲ4.5×4.5糎ノ面積内ニ貼用シ繃帶ヲ施シテ個々別々ニ飼養セリ、24時間經過後一齊ニ繃帶ヲ解ク先ヅ始メノ2頭ハ綿紗ニテ軟膏ヲ清拭シ次ノ2頭ハ其儘トナセリ。

直ニ各家兎ノ耳靜脈ヨリ3.0兎宛採血シテ遠心沈澱シテ血清ヲ得タリ、此レ軟膏貼用24時間後血清ナリ該血清ノ一部ヲ以テ前血清(1)ト對比シレオブソニン¹検査ヲナス、殘部ハ氷室内ニ貯フ。

清拭セザル軟膏貼用部モ2日目ハ完全ニ乾燥セリ。

更ニ7日後該試獸ヨリ採血シ血清ヲ得タリ、之レ軟膏貼用7日後血清ナリ。該血清ト前血清(2)及ビ軟膏貼用24時間後血清(3)トラ以テ同一條件ノ下ニレオブソニン¹検査ヲ行フ。

實 驗 結 果

検査ノ結果ハ第1表ヨリ第6表マデ及ビ第1圖ヨリ第2圖マデニ示サレタリ。

第1表 皮膚ノ一局所ニレコクチゲン¹軟膏ヲ24時間貼用セラレタル家兎ノ血中ニ產生セラレタル特殊レオブソニン¹ (家兎 第1號 體重 1950瓦 8)

檢	査	喰	菌	子	喰菌率	レオブソニン ¹ 係 數
前	血 清	7	10	17	0.10	1.00
前	血 清 (1)	6	7	13	0.07	1.00
	軟膏貼用24時間後血清	7	8	15	0.08	1.14
前	血 清 (2)	10	12	22	0.12	1.00
	軟膏貼用24時間後血清 (3)	9	13	22	0.13	1.08
	軟膏貼用7日後血清	14	26	40	0.26	2.16

(1) ハ24時間氷室内保存

(2) ハ7日間氷室内保存

(3) ハ6日間氷室内保存

(以下準之)

第2表 皮膚ノ一局所ニ L コクチゲン T 軟膏ヲ24時間貼用セラレタル家兎ノ血中ニ產生セラレタル特殊 L オブソニン T (家兎 第2號 體重 1940瓦 ♂)

檢	査	喰	菌	子	喰菌率	L オブソニン T 係 數
前	血 清	6	8	14	0.08	1.00
前	血 清 (1)	4	6	10	0.06	1.00
軟膏貼用24時間後	血 清	6	7	13	0.07	1.16
前	血 清 (2)	6	6	12	0.06	1.00
軟膏貼用24時間後	血 清 (3)	6	7	13	0.07	1.16
軟膏貼用7日 後	血 清	12	15	27	0.15	2.50

第3表 皮膚ノ一局所ニ L コクチゲン T 軟膏ヲ24時間貼用シタル後除去シタル場合ノ家兎ノ血中ニ產生セラレタル特殊 L オブソニン T (2頭平均)

檢	査	喰	菌	子	喰菌率	L オブソニン T 係 數
前	血 清	6	9	15	0.09	1.00
前	血 清 (1)	5	6	11	0.06	1.00
軟膏貼用24時間後	血 清	6	7	13	0.07	1.16
前	血 清 (2)	8	9	17	0.09	1.00
軟膏貼用24時間後	血 清 (3)	7	10	17	0.10	1.11
軟膏貼用7日 後	血 清	13	20	33	0.20	2.22

第4表 皮膚ノ一局所ニ L コクチゲン T 軟膏ヲ24時間貼用シタル儘ニ放置セシ場合ノ家兎ノ血中ニ產生セラレタル特殊 L オブソニン T (家兎 第3號 體重 1900瓦 ♂)

檢	査	喰	菌	子	喰菌率	L オブソニン T 係 數
前	血 清	5	6	11	0.06	1.00
前	血 清 (1)	5	6	11	0.06	1.00
軟膏貼用24時間後	血 清	5	8	14	0.08	1.33
前	血 清 (2)	6	9	15	0.09	1.00
軟膏貼用24時間後	血 清 (3)	8	12	20	0.12	1.33
軟膏貼用7日 後	血 清	13	21	34	0.21	2.33

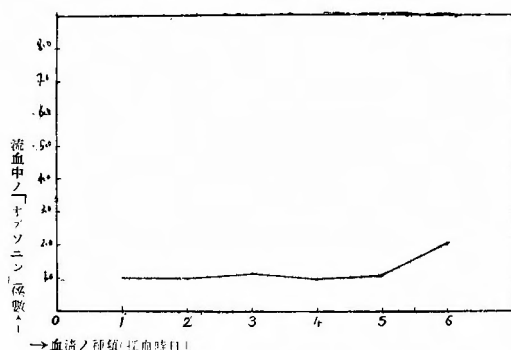
第5表 皮膚ノ一局所ニ L コクチゲン T 軟膏ヲ24時間貼用シタル儘ニ放置シタル場合ノ家兎ノ血中ニ產生セラレタル特殊 L オブソニン T (家兎 第4號 體重 1950瓦 ♀)

檢	査	喰	菌	子	喰菌率	L オブソニン T 係 數
前	血 清	6	7	13	0.07	1.00
前	血 清 (1)	6	7	13	0.07	1.00
軟膏貼用24時間後	血 清	5	6	11	0.06	0.85
前	血 清 (2)	7	12	19	0.12	1.00
軟膏貼用24時間後	血 清 (3)	7	10	17	0.10	0.83
軟膏貼用7日 後	血 清	15	22	37	0.22	1.83

第6表 皮膚ノ一局所ニ γ -コクチゲン軟膏ヲ24時間貼用シタル儘ニ放置セル場合ノ
家兔ノ血中ニ產生セラレタル特殊 γ -オプソニン γ (2頭平均)

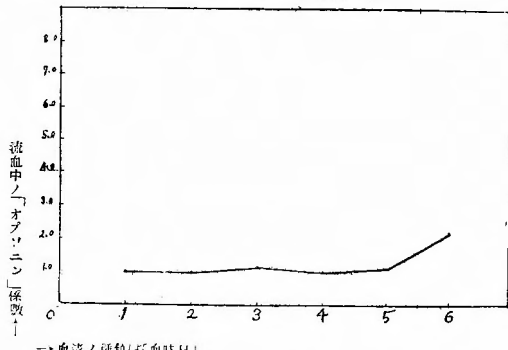
檢 査	喰	菌	子	喰菌率	γ -オプソニン γ 係 數
前 血 清	5	6	11	0.06	1.00
前 血 清 (1)	5	6	11	0.06	1.00
軟膏貼用24時間後血清	5	7	12	0.07	1.16
前 血 清 (2)	6	10	16	0.10	1.00
軟膏貼用24時間後血清 (3)	7	11	18	0.11	1.10
軟膏貼用7日後血清	14	21	35	0.21	2.10

第 1 圖 (2頭平均)



- 血清ノ種類(採血時日)
- 1 = 前 血 清
 - 2 = 24時間氷室ニ保存ノ前血清
 - 3 = 24時間軟膏貼用後血清
 - 4 = 7日間氷室保存前血清
 - 5 = 3ヲ6日間氷室ニ保存セルモノ
 - 6 = 24時間軟膏ヲ貼用シタル後7日目ノ血清

第 2 圖 (2頭平均)



- 血清ノ種類(採血時日)
- 1 = 前 血 清
 - 2 = 24時間氷室ニ保存ノ前血清
 - 3 = 24時間軟膏貼用後血清
 - 4 = 7日間氷室保存前血清
 - 5 = 3ヲ6日間氷室ニ保存セルモノ
 - 6 = 24時間軟膏ヲ貼用シタル後7日目ノ血清

所 見 概 括

γ -コクチゲン軟膏ノ2瓦(γ -コクチゲン含量1.25蚝)ヲ面積 4.5×4.5 糎ノ範圍ニ於テ皮膚ニ塗擦貼附スルコト7日ニシテ、軟膏ヲ機械的ニ清拭シタル場合モ軟膏ヲ其儘トナシタル場合モ相一致シテ24時間目ノ γ -オプソニン係數ハ1.16ナリキ、而シテ其後7日目ニ於ケル血中 γ -オプソニン係數ハ前者2.22、後者2.10ニシテ即チ軟膏ヲ清拭スルト否トハ後日ノ血中ニ於ケル γ -オプソニン產生ノ上ニ大差ヲ示サバリキ。換言スレバ γ -オプソニン產生ニ向ツテ役立ツダケノ免疫元即チ γ -コクチゲン軟膏貼用後最初ノ24時間内ニ於テ全部皮膚中ニ吸收セラレ、ソレ以上軟膏ヲ貼用シ居ルコトハ免疫昂進ニ向ツテ何等ノ効果無キモナルコトヲ知ルナリ。

全實驗結果ノ總括及ビ考察

皮膚ニ γ -コクチゲン軟膏ヲ貼用シタル場合ニ於ケル流血中 γ -オプソニンノ推移ニ就テ第

1報ヨリ第13報マデノ所見ト本研究ノ所見トヲ總括セルニ第7表ノ結果ヲ得タリ。

第7表 皮膚局所ニ貼用スル γ -コクチゲン γ 軟膏ノ濃度及ビ貼用回数ト血中產生 γ -オプソニン γ 量トノ關係

家 兎	軟膏全量 瓦	γ -コクチ ゲン γ 全 量 ccm	γ -コクチゲン γ 濃度ヲ表示ス ル菌量 (沈澱計度目)	γ -コクチ ゲン γ 軟 膏貼用回 數	血中 γ -オプソニン γ (係數)					
					1 日	2 日	3 日	5 日	7 日	10 日
6 頭平均	2	1.25	3.0	1	0.89					
6 頭平均	4	2.50	3.0	2		1.03				
6 頭平均	6	3.75	3.0	3			0.54			
6 頭平均	10	6.25	3.0	5				1.37		
6 頭平均	20	12.50	3.0	10						3.04
6 頭平均	2	1.25	0.5	1	0.94					
6 頭平均	2	1.25	1.5	1	1.07					
6 頭平均	2	1.25	6.0	1	0.65					
6 頭平均	2	1.25	9.0	1	0.96					
6 頭平均	2	1.25	15.0	1	0.96					
6 頭平均	2	1.25	30.0	1	1.00					
2 頭平均	2	1.25	3.0	1	1.16				2.10	
2 頭平均	2	1.25	3.0	1	1.16				2.22	

此ノ結果ニヨレバ次ノ事項ヲ認メ得ベシ。

1. 皮膚ニ貼附スル γ -コクチゲン γ 軟膏ノ濃度如何ニ關係無ク貼附後24時間ニテハ血中ニ特殊 γ -オプソニン γ ノ增強ヲ立證スルコト能ハズ。

2. 血中ニ於ケル γ -オプソニン γ ノ增強ハ皮膚ニ γ -コクチゲン γ 軟膏ヲ貼附シテヨリ第5日目ニ於テ明白ニ立證可能トナリ、第7日目、第10日目トナルニ及ビ漸次ニ增強ス。

3. 10日間毎日 γ -コクチゲン γ 軟膏ヲ更新シタル場合モ單ニ唯ダ1回24時間ダケ γ -コクチゲン γ 軟膏ヲ貼用シ其後軟膏ヲ清拭シタル場合モ、ソレヲ放置シタル場合モ血中ニ於ケル γ -オプソニン γ ノ增強程度ノ上ニハ大差ヲ示サバリキ。

以上ノ所見ニヨリテ免疫元(γ -コクチゲン γ)ハ軟膏ノ形ニ於テ24時間以內ニ極度ニ局所皮膚ヨリ自動的ニ吸收セラルルモノニシテ、ソレ以上ノ時間、ソレ以上ノ軟膏ノ更新、軟膏中ノ γ -コクチゲン γ 濃度ノ增強等ハ血中 γ -オプソニン γ 產生ノ上ニ影響ナキモノナルコトヲ知ル。

マタ局所皮膚中ニ於ケル γ -オプソニン γ ノ產生ハ毎常血中ニ於ケル產生ヨリモ早期ニ發現スルモノニシテ局所皮膚ニテハ24時間後ニ最高度ニ達シ、血中ニテハ5日目ヨリ明白トナリ7日目乃至10日目ニ於テ顯著トナルモノナリ。(何日目ニ於テ最高度ニ達スルカノ疑問ニ向ツテハ更ニ研究ヲ要スルモノナリ。)

局所皮膚中ニ產生セラレタル特殊 γ -オプソニン γ 係數ハ健常皮膚ニ比較シテ約 3.61—3.66

倍ナリキ。(第1報—第13報等) 10日目ニ於ケル血中 $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ 係數ハ健常血清ニ對シ約3.04倍ナリ、此間大差ヲ認メズト雖局所皮内及ビ血中ニ產生セララル最大 $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ 量ノ比較ニ向ツテハ更ニ詳細ナル研究ヲ要スルモノナリ。

マタ局所皮膚ニ貼附セラレタル軟膏中ノ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ガ皮膚局所ニミ吸收セラレ、此ノ部ヨリ第5日—10日目ニ於テ血中ヘ $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ヲ產生スルモノナリヤ或ハ最初ノ24時間中ニ於テ局所皮膚ノミナラズ同時ニ全身性ニモ吸收セラレタリシ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ガ第5日目、10日目ニ至リテ始メテ血中ニ $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ヲ產出スルニ至リシモノナリヤ否ヤノ疑問ハ今後ノ研究ニヨリテ解決セラルベシ。

結 論

1. 皮膚ノ一局所ニ軟膏トシテ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ヲ貼附スル時ハ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ハ局所皮膚ノ細胞ノ活力ニヨリテ吸收セラレ、其結果トシテ當該局所皮膚内ノミニ特殊 $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ノ増強ヲ來スモノナリ。此際軟膏ヲ貼附セザル他ノ健常皮膚内及ビ流血中ニ於テハ決シテ $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ノ増強ヲ來スコトナシ。

2. 此ノ如キ局所皮膚内 $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ノ増強ハ軟膏貼附後24時間ニシテ最大價ニ達シ、ソレヨリ漸次減弱シ行クモノナリ。此際流血中ニ於テハ軟膏貼用後第5日目ヨリ特殊 $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ノ増強ヲ立證シ得可ク7日目、10日目トナルニ及ビ漸次増強スルモノナリ。

3. 故ニ一局所皮膚内ニ產生セラレタル $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ハ漸次流血中ニ集中シテ局所皮膚ニ於テハ第2日目ヨリ却テ漸次消失スルモノト理解シ得可シ。(軟膏ヲ貼用シタル皮膚局所ヨリ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ノ一部ガ全身性ニ吸收セラレ、其ノ結果トシテ第5日目以後ニ於テ流血中 $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ノ増強ヲ來シタルモノナリヤ否ヤノ疑問ニ向ツテハ更ニ研究ヲ要スルモノナリ。)

4. 皮膚局所ニ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ 軟膏ヲ貼用スル回數ヤ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ノ濃度ト流血中 $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ノ產生量トノ間ニハ一定ノ關係ヲ立證シ得ザリキ。換言スレバ沈澱計3度目ノ菌體ヨリ調製シタル $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ノ0.625 $\bar{C}$ ト1 $\bar{C}$ ノ軟膏ニ含有スルガ如キ濃度ニ於テ其ノ2 $\bar{C}$ ヲ4.5 $\times$ 4.5 $\bar{C}$ 種ノ廣サヲ有スル皮膚ニ貼用スル時ハ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ノ吸收ハ24時間内ニ於テ極度ニ達スルモノニシテソレ以上軟膏ヲ更新スルコトヤ、ソレ以上大ナル軟膏量ヲ貼用スルコトハ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ノ組織内吸收從テ皮膚局所乃至血中 $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ノ増強ニ向ツテ何等影響セザルモノト理解シ得可シ。

5. 要スルニ皮膚ノ一局所ニ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ 軟膏ヲ貼用スル時ハ24時間内ニ於テ皮膚細胞ガ $\bar{L}$ コクチゲン $\bar{I}$ ヲ吸收スルコトガ極度ニ達スルモノニシテカクシテ最初ハ局所皮膚内ニノミ $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ヲ產生シ次デ24時間以上時日ノ經過スルニ從テ $\bar{L}$ オブソニン $\bar{I}$ ハ漸次ニ局所皮膚ヨリ消失シテ正常價ニ復歸シ、5日目ヨリ流血中ニ立證セラルルニ至リ7日、10日時

日ノ經過スルニ從テ血中ニ於ケル L オブソニン I ノ集中ガ益々顯著トナルモノナリ。

6. 皮膚局所ニ於ケル自働性免疫ハ細胞免疫ニシテ免疫物質(L オブソニン I)ハ細胞原形質内ニ於テ増強シ24時間中ニ完成スルニ反シ血中ニ於ケル免疫物質(L オブソニン I)ノ產生ハ自家性他働免疫ニシテ細胞免疫獲得後ニ於テ漸次此ノ型ノ免疫ニ移行ス, 此際免疫物質ハ細胞内ニ在ルニ非ズシテ細胞外ナル淋巴液中ニ浮游シ全身ヲ灌流ス其完成ハ免疫元ノ作用後7日目乃至10日目ニアリト考ヘラル。