

經皮全身免疫ノ成立機轉ニ關スル研究

第4報 大腸菌 L コクチゲン r 軟膏貼附局所 皮膚 L コカイン r 作用ノ程度ト流血中 凝集素產生トノ相互關係

京都帝國大學醫學部外科學教室(鳥潟教授指導)

醫學士 橋 本 長 利

(當時北野病院外科醫員)

緒 言

本研究ノ第3報ニ於テ、健常家兎皮膚ニ大腸菌 L コクチゲン r 軟膏2.0瓦(L コクチゲン r 含量1.25耗)ヲ24時間貼附セルニ、其後第12日目ニ於テ流血中ニ最大ノ凝集素量ヲ產出スルコトガ立證セラレタリ。此ノ際軟膏貼附局所皮膚ヲ種々ノ大キサニ切除スル時ハ、切除面ノ大ナル程流血中凝集素ノ產生ガ益々減弱スルコトヲ立證シタリ。

然ラバ軟膏貼附局所皮膚ニ種々ノ廣サニテ L コカイン r 軟膏ヲ外用シ、以テ局所細胞ノ麻痺ヲ企ツル時ハ、血中ニ產生セラルベキ凝集素量ハ如何ナル影響ヲ蒙ルベキカ。本實驗ハ此ノ疑問ノ解決ニ向ヒテ遂行セラレタルモノナリ。

實驗第1 大腸菌 L コクチゲン r 軟膏貼附局所皮膚面へ4%

L トロバコカイン r 軟膏ヲ貼附シタル場合

實驗方法ハ凡テ第2報ニ於ケルト同一ナリ。唯ダ特殊 L オブソニン r ノ代リニ特殊凝集素ノ產生程度ヲ指標ト爲シタルノミノ差ナリ。

L トロバコカイン r 軟膏塗擦貼用ハ24時間毎ニ更新シ14日間持續セリ、凝集價ノ判定ハ第3報ニ述ベタルガ如シ。

各群個々ノ實驗成績ハ第1表乃至第3表迄ニ示サレ、同一實驗ヲ3回繰リ返シタル4群ニ於ケル平均値ヲ求メタルニ第4表及第1圖ノ結果トナリタリ。

第1表 大腸菌Lコクチゲン¹軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ニ種々ノ大キサニ
4%²トロパコカイン³軟膏ヲ貼附シ、日ヲ追ヒテ測定シ得タル血中凝集價

[illegible]

- 1) 軟膏貼附局所全面積(20.25平方糎)ノ1/5即チ4.05平方糎ヲ麻痺セシメタルモノ。
- 2) 同ジクソノ1/3即チ6.75平方糎ヲ麻痺セシメタルモノ。
- 3) 同ジクソノ1/2即チ10.125平方糎ヲ麻痺セシメタルモノ。
- 4) 同ジク全面積即チ20.25平方糎ヲ麻痺セシメタルモノ。

第2表 大腸菌「コクチゲン」軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ニ種々ノ大キサニ4%
「トロバコカイン」軟膏ヲ貼附シ、日ヲ追ヒテ測定シ得タル流血中ノ凝集價

[illegible]

第3表 大腸菌 L コクチゲン r 軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ニ種々ノ大キサニ4 $\%$ Lトロバコカイン r 軟膏ヲ貼附シ、日ヲ追ヒテ測定シ得タル流血中ノ凝集價

家兎番號	81					82					83					84				
「トロバコカイン」軟膏貼附面積	$\frac{1}{8}$					$\frac{1}{3}$					$\frac{1}{2}$					1				
「トロバコカイン」軟膏貼附後日數	前	6	8	10	18	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14
10	+	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+	+	++	++	+
20	-	++	++	++	++	-	++	++	++	++	-	+	++	++	+	-	+	+	+	+
40	-	+	++	++	++	-	+	++	++	+	-	+	++	++	+	-	+	+	+	-
60	-	+	++	++	+	-	+	+	++	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
80	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
100	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第4表 大腸菌 L コクチゲン r 軟膏貼附後同局所皮膚面ニ作用セシメタル L コカイン r

軟膏貼附面ノ大サト流血中凝集價トノ相互關係 (3頭平均) 第1圖參照

「Lコカイン」軟膏貼附日數	抗酸性軟膏貼附前	6 日	8 日	10 日	14 日
0 ¹⁾	10.0	53.3	86.6	100.0	93.3
$\frac{1}{8}$	10.0	66.6	86.6	93.3	66.6
$\frac{1}{3}$	10.0	66.6	80.0	86.6	53.3
$\frac{1}{2}$	10.0	40.0	66.6	66.6	40.0
1 ²⁾	10.0	26.6	33.3	33.3	20.0

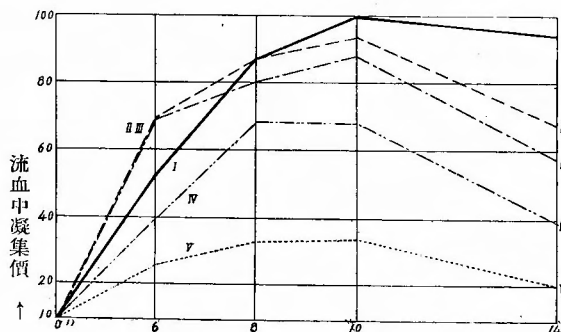
1) L コクチゲン r 軟膏貼附局所皮膚ニ L コカイン r 軟膏ヲ使用セザリシ場合 (第3報參照)。

2) 同上ノ全面積ニ L コカイン r 軟膏ヲ塗擦貼附シ、24時間毎ニ更新シ14日間マデ持續セシ場合。

(以下準之)

第1圖 大腸菌 L コクチゲン r 軟膏貼附後同局所ニ外用セル L トロバコカイン r 軟膏

貼附面ノ大サト流血中凝集價トノ相互關係 (3頭平均) 第4表參照

→ 局所皮膚面 L コカイン r 軟膏貼附日數

I ——— L コクチゲン r 軟膏貼附局所皮膚ヲ全然放置シ L コカイン r 軟膏ヲ貼附セザリシモノ。

II ——— 同局所皮膚ノ $\frac{1}{8}$ ニ L コカイン r 軟膏ヲ外用セルモノ。

III ——— 同上 $\frac{1}{3}$ ニ外用セルモノ。

IV ——— 同上 $\frac{1}{2}$ ニ外用セルモノ。

V 同全面積ニ外用セルモノ。

1) L コカイン r 軟膏貼附以前ノ血清。

實驗成績考察

A) 最大凝集價ニ就テ

大腸菌 L コクチゲン r 軟膏24時間貼附局所皮膚面ニ就キソノ後種々ノ大キサニ4 $\%$ L トロバコ

カイン⁷軟膏ヲ塗擦シ、24時間毎ニ更新セルニ、血中產生ノ最大凝集價ハ下ノ如クナリタリ。

A 群	局所皮膚面積ノ1/5ニ ⁷ コカイン ⁷ 軟膏外用ノ場合	93.3(83.3)
B 群	同上1/3ニ外用ノ場合	86.6(76.6)
C 群	同上1/2ニ外用ノ場合	66.6(56.6)
D 群	同上全面積ニ外用ノ場合	33.3(23.3)

以上ノ所見ニ依レバ⁷コカイン⁷軟膏ヲ作用セシメタル面積が大ナレバ大ナル程階段的ニ血中產生特殊凝集素ノ最大値ハ小トナリタリ。

此際()内ノ數字ハ凝集素ガ正常血清以上ニ增強セル程度ナリ。

第3報ニ於テハ免疫元軟膏前處置局所皮膚全部ヲ切除シタル場合ニ於テ血中ニ增強シ來リタル凝集素價ハ23.3ナリキ。然ルニ切除ノ代リニ⁷コカイン⁷軟膏ヲ塗擦シタル場合ニ於ケル血中增強凝集價モ亦タ23.3トナリタリ。

此ノ所見ノ對比ニヨリテ余等ノ行ヒタル4%⁷トロバコカイン⁷軟膏ノ塗擦貼用操作ハ當該皮膚局所ノ切除ト全ク同一ノ結果ヲ齎シタルコトヲ認ム。即チ余等ノ操作ニヨリテ前處置局所皮膚ガ血中凝集素ヲ供給スル作用ガ全部麻痺ニ陥リタリシモノナルコトヲ認ム。

即チ⁷コカイン⁷作用ニ依リテモ亦タ血中ニ增強シ來ル特殊凝集素ノ74%ハ局所皮膚ヨリ直接ニ供給セラル、モノナルコトヲ知ル。然ラバ血中新生凝集素ノ殘餘26%ハ如何ナル機轉ニヨリテ如何ナル產生母地ヨリ血中ニ發現シ來ルヤ。切除乃至⁷コカイン⁷軟膏貼附ヲ免カレタル前處置皮膚ニ接續セル皮膚ガ免疫元ヲ吸收シタルガ爲ニ起ルヤ。或ハ皮膚ヲ通過シテ深部組織或ハ臓器中ヘ吸收セラレタルニ原因スルヤ。是等ノ

疑問ハ他日ノ實驗ヲ待ツテ解決セラルベシ。

B) 平均凝集價ニ就テ

前項ニ於テハ局所皮膚麻痺後第11日目ニ於ケル最大凝集價ヲ以テ考察ノ對象トナシタリ。

本項ニ於テハ局所皮膚⁷コカイン⁷外用後流血中ニ發生セル凝集價ノ推移ヲ第15日目迄追及シ、ソノ全經過中4回ニ亙リテ検査セル各凝集價ノ平均値ヲ以テ考察ノ對象トナシタリ。

第1表乃至第3表ノ所見ヨリシテ⁷コカイン⁷軟膏貼附後第15日迄ニ於ケル4回検査ノ平均凝集價ヲ示ス時ハ第5表ヲ得。

此ニ依レバ

A 群 78.3, B 群 71.6, C 群 53.3, D 群 28.3。

即チ數値ノ絶對數ハ異ルモ、全ク前項 A)ニ於テ局所皮膚⁷コカイン⁷軟膏外用ニテ第11日目

第 5 表

大腸菌⁷コクテゲン⁷軟膏貼附後、同局所皮膚⁷コカイン⁷軟膏外用程度ト第15日迄ニ於ケル4回検査ノ流血中平均凝集價トノ相互關係

麻 痺 面 積	平 均 凝 集 價
0 ¹⁾	83.3
$\frac{1}{5}$	78.3
$\frac{1}{3}$	71.6
$\frac{1}{2}$	53.3
1 ²⁾	28.3

1) 及ビ 2) 第4表ノ如シ。

ニ於ケル最大產生凝集價ノミヲ觀察ノ對象トナシタル際ト全ク同一ノ結果トナリタリ。

從ツテ A) ニ於テ考察セラレタル各種ノ事項ハ B) ニ於ケルモノト何等ノ差異ナク、之ニヨリテ上記ノ考察ノ益々正鵠ヲ得タルモノナルコトヲ識ル可キナリ。

實驗第 2 大腸菌「コクチゲン」軟膏貼附局所以外ノ皮膚ニ

「トロバコカイン」軟膏ヲ貼附シタル場合

各群個々ノ實驗成績ハ第 6 表乃至第 7 表ニ示サレ、之等ヲ總括平均シテ第 8 表及ビ第 2 圖ヲ得タリ。

第 6 表 大腸菌「コクチゲン」軟膏 24 時間貼附後其ノ局所以外ノ皮膚ニ 4%「トロバコカイン」軟膏ヲ貼附シ、日ヲ追ヒテ測定シ得タル流血中ノ凝集價

家兎番號	85					86					87					88				
「トロバコカイン」軟膏貼附面積	1					1/2					1					1/2				
「トロバコカイン」軟膏貼附後日數	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14
血清稀釋度																				
10	+	++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	++
20	-	++	+++	+++	+++	-	+	+++	+++	+++	-	++	+++	+++	+++	-	++	+++	+++	++
40	-	+	++	++	++	-	+	++	++	++	-	+	++	++	+	-	++	++	++	++
60	-	+	++	++	++	-	-	++	++	++	-	+	++	++	+	-	+	+	++	+
80	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
100	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第 7 表 大腸菌「コクチゲン」軟膏 24 時間貼附後其ノ局所以外ノ皮膚ニ 4%「トロバコカイン」軟膏ヲ貼附シ、日ヲ追ヒテ測定シ得タル流血中ノ凝集價

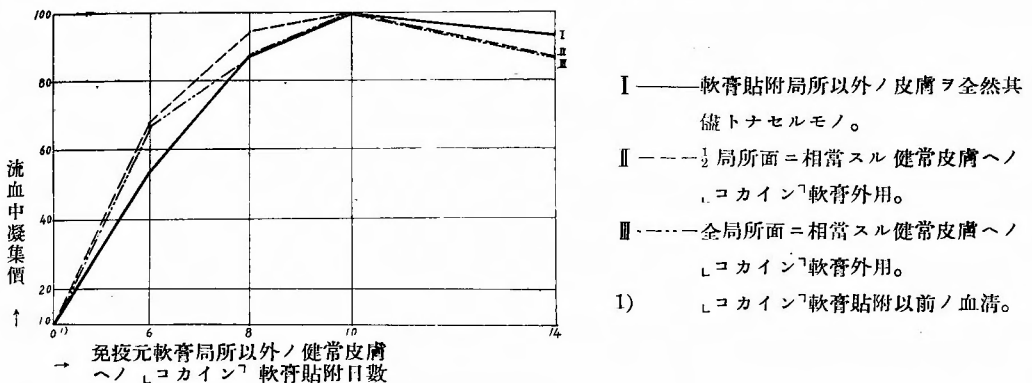
家兎番號	89					90				
「トロバコカイン」軟膏貼附面積	1					1/2				
「トロバコカイン」軟膏貼附後日數	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14
血清稀釋度										
10	+	++	++	+++	+++	+	++	+++	+++	++
20	-	+	++	+++	+++	-	++	++	+++	+
40	-	+	+	++	++	-	+	+	++	+
60	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
80	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
100	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第 8 表

大腸菌「コクチゲン」軟膏貼附後同局所以外ノ皮膚面ヘ作用セシメタル「コカイン」軟膏貼附面ノ大サト流血中凝集價トノ相互關係 (3 頭平均) 第 2 圖參照

麻痺藥軟膏貼附日數	抗元性軟膏貼附前	6 日	8 日	10 日	14 日
0	10.0	53.3	86.6	100.0	93.3
1/2	10.0	66.6	86.6	100.0	86.6
1	10.0	66.6	93.3	100.0	86.6

第2圖 大腸菌「コクチゲン」軟膏貼附後同局所以外ノ皮膚面ニ作用セシメタル「トロバコカイン」軟膏貼用面ノ大キサト流血中產生凝集價トノ相互關係 (3頭平均) 第8表參照



實驗成績考察

以上ノ所見ニ依レバ、「コクチゲン」軟膏24時間貼用後各群トモ第12日目ニ於ケル流血中凝集價ハ最大ナルガ、ソノ「トロバコカイン」軟膏貼附面積ノ大小ニ關セズ、

F 群 (同局所全面積ニ相當スル健常皮膚面ヘノ「コカイン」軟膏外用)100

G 群 (「コクチゲン」軟膏貼附面積ノ1/2ニ相當セル健常皮膚面ヘノ「コカイン」軟膏外用)100

ニシテ之ハ第3報ニ於テ立證セラレタリシ。

同局所皮膚面積ニ全然「コカイン」軟膏ヲ外用セザリシモノ 100

ト全ク同一ノ凝集價ヲ示シタリ。

即チ軟膏貼附局所以外ノ健常皮膚ニ「コカイン」軟膏ヲ外用スルモ流血中ノ凝集素產生ニハ何等ノ影響ヲ蒙ラズ。「コカイン」軟膏ノ外用ガ免疫元軟膏ヲ以テ(24時間)前處置セラレタリシ局所皮膚ニ加ヘラル、ニ及ンデ始メテ流血中ノ凝集素ノ產生ヲ阻害スルモノナルコトヲ認ム。

本研究ノ第2報ニ於テハ、抗元軟膏貼附局所以外ノ健常皮膚ヘ「コカイン」軟膏ヲ外用スル時ハ流血中ノ「オプソニン」產生ハ幾分阻害セラル、モノナルコトヲ認メタレ共、本報告ニ於ケルガ如ク凝集素ノ產生ニ就テハ此ノ如キ阻害作用ヲ立證シ得ズ。今後ノ精細ナル研究ヲ要スルモノナリ。

結 論

1) 健常家兔皮膚ノ 4.5cm × 4.5cm ノ面積ニ大腸菌「コクチゲン」軟膏2.0瓦(「コクチゲン」含量1.25毫)ヲ指頭ヲ以テ5分間塗擦シ、24時間放置シテソレヲ清拭シタルニ、第8日目ヨリ流血中ニ抗大腸菌凝集素ガ產生セラレ、而モ第12日目ニ於テ最大凝集價ハ100ヲ示セリ。

2) 此ノ際免疫元軟膏貼附局所皮膚ニ就テ、ソノ貼附面積ノ1/5, 1/3, 1/2及ビ全面積ニ向ツ

テ4% $\bar{\text{L}}$ トロパコカイン $\bar{\text{I}}$ 軟膏ヲ夫々0.4瓦($\bar{\text{L}}$ トロパコカイン $\bar{\text{I}}$ 0.016瓦含有), 0.6瓦($\bar{\text{L}}$ トロパコカイン $\bar{\text{I}}$ 0.024瓦含有), 1.0瓦($\bar{\text{L}}$ トロパコカイン $\bar{\text{I}}$ 0.04瓦含有)ヲ塗擦貼附シ, 毎24時間ニ更新持續シタルニ, 第12日目ノ最大凝集價ハ 93.3 : 83.6 : 66.6 : 33.3 トナリタリ。

3) 然ルニ $\bar{\text{L}}$ コクチゲン $\bar{\text{I}}$ 軟膏貼附局所皮膚 $\bar{\text{I}}$ ニソノ貼附面積ノ1/2及ビ全面積ニ相當スルダケ4% $\bar{\text{L}}$ トロパコカイン $\bar{\text{I}}$ 軟膏ヲ外用シテモ第12日目ノ最大凝集價ハ何レモ100ニシテ毫モ減少ヲ來サマリキ。

4) 即チ $\bar{\text{L}}$ コクチゲン $\bar{\text{I}}$ 軟膏貼附局所皮膚 $\bar{\text{I}}$ ヨリシテ流血中ヘ凝集素ガ供給セラル、モノナルコトガ確證サレタリ。

5) 免疫元軟膏貼附局所皮膚 $\bar{\text{I}}$ ヲ全部切除シタル場合(第3報)ト, ソノ全面積ニ $\bar{\text{L}}$ トロパコカイン $\bar{\text{I}}$ 軟膏ヲ塗擦貼附シタル場合(第4報)トニ於テ血中ニ新生シ來リタル凝集素價ハ何レモ23.3ニテ同一ナリキ。故ニ此際 $\bar{\text{L}}$ トロパコカイン $\bar{\text{I}}$ 軟膏ノ作用ハ局所切除ト同一ノ結果トナリ, 其ノ組織細胞ノ機能脱落(麻痺)ガ完全ナリシコトヲ認ム。

6) 免疫局所皮膚 $\bar{\text{I}}$ ノ全切除或ハ $\bar{\text{L}}$ コカイン $\bar{\text{I}}$ 麻痺ニヨリテ, 凝集價ノ正常以上ノ血中產生ガ90.0ヨリ23.3ニ減少セリ。即チ 100 : 26 ノ減少ニシテ, 從テ抗原軟膏貼用皮膚局所ハ血中ニ發現スル凝集素ノ74%ヲ自家ノ皮膚局所ヨリ供給シ居タルモノナリ。以テ免疫元軟膏塗擦ニ由ル經皮全身性免疫ノ獲得(血中產生凝集素)ハ主トシテ局所皮膚ノ生活機能ニ歸スルモノナルコトヲ認ムベシ。残り26%ノ凝集素ハ如何ナル組織ヨリ供給セラル、ヤノ疑問ハ更ニ實驗ヲ以テ解明セラルベシ。

7) 以上ノ次第ナルヲ以テ, 免疫元軟膏塗擦法ニ由ル全身性免疫獲得ニ當リテハ皮膚以外ノ重要ナル組織及ビ諸内臓ハ殆ンド免疫物質ヲ直接ニ供給セザルモノト考ヘ得可ク, 從テ又免疫操作ニ原因スル不快ナル副作用ハ免疫元軟膏塗擦法ニ於テハ殆ンド皆無ナリト推定シ得可シ。