

經皮全身免疫ノ成立機轉ニ關スル研究

第5報 大腸菌₁ワクチン₁軟膏貼附局所皮膚ヲ 切除スル程度ト流血中ニ產生セラルル 凝集素量トノ相互關係

京都帝國大學醫學部外科學教室(鳥瀉教授指導)

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報及ビ第4報ニ於テ、健常家兎ノ皮膚ニ大腸菌₁コクチゲン₁軟膏ヲ24時間貼附セルニ、ソノ後第12日目ニ於テ流血中ニ最大凝集素量ガ產生セラレ居ルガ、モシモ此ノ際同局所皮膚ヲ種々ノ大キサニ切除スルカ或ハ₁トロパコカイン₁軟膏ヲ貼附スル時ハ此等操作程度ノ大ナル程流血中ノ凝集素產生ガ益々減弱スルモノナルコトガ立證セラレタリ。

本報告ニ於テハ大腸菌₁コクチゲン₁軟膏ニ代フルニ同₁ワクチン₁軟膏ヲ以テシ、更ニ此ノ間ノ關係ヲ吟味セント欲ス。

實 驗 材 料

1) 實驗動物 體重2疋内外ノ白色健常家兎、個々別々ニ飼養セリ。

2) 免疫元 大腸菌₁ワクチン₁軟膏

大腸菌 37°C 24時間寒天培養ヨリ、滅菌0.85%食鹽水ヲ以テ菌浮游液ヲ作り(ソノ菌量ハ1疋中ニ鳥瀉教授沈澱計ニテ3度目ナリ。而シテ此ノ一部ヨリ第3報記述ノ大腸菌₁コクチゲン₁ヲ作りタルモノナリ。), 60°C 30分間加温ニヨリ殺菌セリ、之レ大腸菌₁ワクチン₁ナリ。此ノ出發材料ヲ以テ次ノ處方ニ從ヒ軟膏ヲ作レリ。

大腸菌₁ワクチン₁.....50疋

₁ワゼリン₁5瓦

無水₁ラノリン₁.....25瓦

3) 凝集反應檢査用大腸菌液

第3報及ビ第4報ニ記述セルモノト同一ノモノヲ使用セリ。

實 驗 方 法

體重2疋内外ノ白色健常家兎3頭ヲ以テ1群トナシタル A, B, C, D 及ビ E ノ5群ヲ用意シ、各試獸ノ背部ヲ可及的短ク剪毛シタル後、一定正方形(4.5cm×4.5cm)ノ部面ニ、前記₁ワクチン₁軟膏ノ2.0瓦(₁ワクチン₁含量1.25疋)ヲ指頭ヲ以テ5分間塗擦シタル後、殘餘ヲモ貼附シ、ソノ上ヲ₁リント₁及ビ絆創膏ニテ被ヒ、更ニ特殊₁セルロイド₁板ニテ頭部ト局部トノ連絡ヲ

中斷シテ、試獸ノ自ラ軟膏貼附部ヲ嚙ルコトヲ防禦セリ。斯クシテ24時間放置シタル後、該軟膏ヲ脱脂綿及ビ石油_レベンチン_ヲ以テ清拭シ、同軟膏貼附局所皮膚全面積ヲ

A 群ニ於テハ何等切除ヲ加ヘズ

B 群ニ於テハ局所全面積ノ1/5ヲ

C 群ニ於テハ局所全面積ノ1/3ヲ

D 群ニ於テハ局所全面積ノ1/2ヲ

E 群ニ於テハ局所全面積ヲ

何レモ無菌的ニ切除縫合セリ。而シテソノ後第6日、第8日、第10日及ビ第14日目ニ各血清ヲ分、離シソノ凝集價ヲ検査セリ。

凝集反應検査法

第3報ニ記述セル方法ニ依レリ。

實驗成績及ビ考察

各群個々ノ實驗成績ハ第1表乃至第3表ニ示サレ同一實驗ヲ3回繰リ返シタル5群ニ於テ、3頭平均値ヲ求メタルニ第4表及ビ第1圖ノ結果トナリタリ。

第1表 大腸菌_レワクチン_ヲ軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ヲ種々ノ

大キサニ切除セル際ノ血中產生凝集價ノ推移

家兔番號	91					92					93					94					95				
切除皮膚面積	0 ¹⁾					1 ²⁾					1 ³⁾					1 ⁴⁾					1 ⁵⁾				
切除後日數	前	6	8	10	14	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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1) 軟膏貼附局所皮膚ヲ全然切除セザルモノ。

2) 軟膏貼附局所全面積(20.25平方釐)ノ $\frac{1}{5}$ 即チ4.05平方釐ヲ切除セルモノ。

3) 同ジ $\frac{1}{3}$ 即チ6.75平方釐ヲ切除セルモノ。

4) 同ジ $\frac{1}{2}$ 即チ10.125平方釐ヲ切除セルモノ。

5) 同ジ全面積即チ20.25平方釐ヲ切除セルモノ。(以下準之)

第2表 大腸菌_Lワクチン⁷軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ヲ種々ノ
大キサニ切除セル際ノ血中產生凝集價ノ推移

家兎番號	96					97					98					100					102				
切除皮膚面積	0					$\frac{1}{8}$					$\frac{1}{4}$					$\frac{1}{2}$					1				
切除後日數 血清稀釋度	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14
10	+	+	++	++	+	+	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	-	+	++	++	+	-	+	++	++	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
40	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
60	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第3表 大腸菌_Lワクチン⁷軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ヲ種々ノ
大キサニ切除セル際ノ血中產生凝集價ノ推移

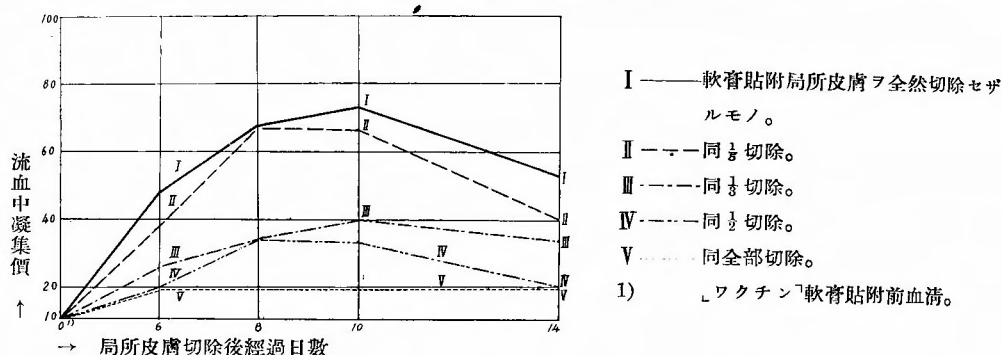
家兎番號	103					104					105					106					107				
切除皮膚面積	0					$\frac{1}{8}$					$\frac{1}{4}$					$\frac{1}{2}$					1				
切除後日數 血清稀釋度	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
40	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
60	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第4表 大腸菌_Lワクチン⁷軟膏貼附後同局所皮膚切除ノ程度ト流血中
產生凝集價トノ相互關係 (3頭平均) 第1圖參照

切 除 皮 膚 面 積	切 除 後 日 數	軟 膏 貼 附 前	6 日	8 日	10 日	14 日	血中ニ新生シタル凝集素ノ最大量ノ比較 (%)
A	0 ¹⁾	10.0	46.6	66.5	73.3	53.3	100
B	$\frac{1}{8}$	10.0	36.3	66.6	66.6	40.0	90
C	$\frac{1}{4}$	10.0	26.6	33.3	40.0	33.3	47
D	$\frac{1}{2}$	10.0	20.0	33.3	33.3	20.0	37
E	1 ²⁾	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	16

- 1) 何等切除ヲ行ハザリシモノ。
- 2) 局所皮膚全部切除セシモノ。

第1圖 大腸菌 γ ワクチン γ 軟膏貼附後同局所皮膚切除ノ程度ト流血中
新生凝集素價トノ相互關係 (3頭平均) 第4表參照



A) 最大凝集價ニ就テ

大腸菌 γ ワクチン γ 軟膏ヲ24時間貼附後、同局所皮膚ヲ切除スル面積ヲ遞加シタルコトニ一
致連行シテ血中凝集素ノ產生ハ遞減シタリ。此際最大產生凝集價ヲ求メタルニB及ビD群
ニ於テハ局所皮膚切除後第9日目及ビ第11日目ニ、A群及ビC群ニ於テハソノ第11日目ニ於
テ最大凝集價ヲ示シ、E群ニ於テハ第7日目、第9日目、第11日目及ビ第15日目トモニ何レモ
同一ノ凝集價(20)ヲ示シ、眞ノ意味ニ於テ最大凝集値ヲ示サザリキ。

即チ各群ノ血中ニ新生シ得タル最大凝集價ハ下ノ如シ。

A 群 (局所皮膚ヲ切除セザルモノ)	73.3 (63.3)
B 群 (同面積ノ1/5ヲ切除セルモノ)	66.6 (56.6)
C 群 (同面積ノ1/3ヲ切除セルモノ)	40.0 (30.0)
D 群 (同面積ノ1/2ヲ切除セルモノ)	33.3 (23.3)
E 群 (同面積ノ全部ヲ切除セルモノ)	20.0 (10.0)

() 内ノ數字ハ γ ワクチン γ 軟膏外用前ニ於ケル血中凝集素ノ價ヨリモ、軟膏外用後増強シタ
ル量ヲ示ス。

以上ノ所見ニ依レバ γ ワクチン γ 軟膏ヲ24時間貼附後、同局所皮膚ヲ其儘トナシ置キタル場
合ガ最大ノ凝集價(73.3)ヲ示シ、續イテ同局所皮膚面ノ切除範圍ガ擴大スルニツレテ漸次流血
中凝集價モ低下シ行キ、局所皮膚全部ヲ切除セルモノニ於テハ僅々20.0ヲ示シタリ。

以上ノ所見ヲ大腸菌 γ コクチゲン γ 軟膏ヲ使用セル場合(第3報參照)ト比較セルニ爾他同一條
件ノ下ニ於テ最大產生(増加)凝集價ハ下ノ如シ。但シ() 内ノ數字ハ%數ヲ示ス。

	γ コクチゲン γ 軟膏免疫	γ ワクチン γ 軟膏免疫
A 群	90.0 (100)	63.3 (70)
B 群	83.3 (93)	56.6 (63)
C 群	76.6 (85)	30.0 (33)

D 群.....	70.0 (78)	23.3(26)
E 群.....	23.3 (26)	10.0(11)

以上ノ事實ノ對比ニヨリテ下ノ事項ヲ認メ得ベシ。

第1 爾他同一條件ノ下ニ於テハ「コクチゲン」軟膏ハ「ワクチン」軟膏ヨリモ

$$63.3 : 90.0 = 100 : 142$$

即チ42%ダケ多量ノ凝集素ヲ血中ニ新生セシメタリ。

或ハ「ワクチン」軟膏ハ「コクチゲン」軟膏ニ比シ、

$$90.0 : 63.3 = 100 : 70$$

即チ30%ダケ減弱セル凝集素ノ新生ヲ來シタリ。

換言スレバ「ワクチン」ノ使用ニヨリテハ「コクチゲン」ニテ新生セラルベキ凝集素量ノ30%ハ阻害セラレタリ。

以上ハ何レモ、「ワクチン」ガ「コクチゲン」ニ比シ免疫ノ發生減少スルコトノ立證ニシテ是即チ「ワクチン」中ノ「イムペジン」ノ阻止作用ナリ。本研究ニアリテハ此ノ阻止作用ハ30%トシテ示サレタリ。

第2 此際免疫元軟膏ヲ以テ前處置セラレタル局所皮膚ヲ種々ノ大キサニ切除シテ以テ10日目ニ血中ニ新生シ來リタル凝集素ノ價ヲ比較セルニ、同様に「コクチゲン」ノ免疫の效果ガ「ワクチン」ニ比シ

1/5ヲ切除セルモノ.....	56.6 : 83.3
1/3ヲ切除セルモノ.....	30.0 : 76.6
1/2ヲ切除セルモノ.....	23.0 : 70.0
全部ヲ切除セルモノ.....	10.0 : 23.0

ノ比ニ於テ大ナリキ。

第3 即チ「コクチゲン」軟膏ニテハ、「ワクチン」軟膏ヨリモ局所皮膚中ニ攝取セラルル免疫元ノ量ガ大ナルモノニシテ、從ツテ局所皮膚ヨリ血中ヘ供給スル凝集素ノ價モ亦タ顯著ニ大ナルモノナリ。

第4 「コクチゲン」軟膏ニテハ流血中ニ新生セラルル凝集素ノ74%、「ワクチン」軟膏ニテハ85%マデガ局所皮膚ヨリ供給セラルルモノタルコトガ立證セラレタリ。(備考: コハ血中供給凝集素ノ比較ニシテ、絶對價ハ 70 : 100 ノ比ニ於テ「コクチゲン」ノ方ガ大ナルコト前文ニ明白ナリ。)

第5 免疫元軟膏局所皮膚面貼附ニ依ル免疫元ノ吸收ハ「コクチゲン」ニテハ「ワクチン」ニ於ケルヨリモヨリ以上ニ、切除ヲ受ケタル局所皮膚ノミナラズ、切除セラレザリシ組織中ニモ亦タ吸收セラルルモノト考察セラル。

換言スレバ「コクチゲン」ノ組織内吸收ハ「ワクチン」ニ於ケルヨリモ(切除局所皮膚ニ向ツ

テ) 量的ニ大ナルノミニ止ラズ, 質的(切除皮膚以外ノ組織内ヘモ吸収セラルルコト)ニモ亦タ顯著ナルモノナリ。

B) 軟膏24時間貼附後同局所皮膚ヲ種々ノ大キサニ切除シテヨリ第14日目迄ニ於ケル4回検査ノ流血中凝集ノ平均値

前項ニ於テハ局所皮膚切除後第10日目ニ於ケル最大凝集價ヲ以テ考察ノ對象トナシタリ。

本項ニ於テハ更ニ觀察ノ正鵠ヲ期スル爲ニ, 局所皮膚切除後流血中ニ發生セル凝集價ノ推移ヲ第14日目迄追及シ, ソノ全經過中ニ於テ4回ニ互リテ検査セラレタル個々凝集價ノ平均値ヲ考察ノ對象トナシタリ。乃チ第5表ノ所見ヲ得タリ。

第 5 表

此ニ依レバ平均凝集價ハ下ノ如シ。

大腸菌「ワクチン」軟膏貼附後同局所皮膚切除程度ト切除後第14日目迄ニ於ケル流血中凝集價トノ相互關係 (3頭平均)

切除皮膚面積	平均凝集價
0	59.9
$\frac{1}{5}$	51.6
$\frac{1}{3}$	33.3
$\frac{1}{2}$	26.6
1	20.0

A 群.....59.9

B 群.....51.6

C 群.....33.3

D 群.....26.6

E 群.....20.0

即チ數値ノ絶對値ハ異レド, A) 項ニ於テ最大凝集價ノミヲ觀察ノ對象トナシタル場合ト全然同一ノ結果ヲ示シタリ。

又以上ノ所見ヲ「コクチゲン」軟膏ヲ貼附シタル際ノソレト比較スル時ハ下記ノ結果トナル(第3報參照)。

	「コクチゲン」軟膏	「ワクチン」軟膏
A 群.....	83.3	59.9
B 群.....	76.6	51.6
C 群.....	68.3	33.3
D 群.....	64.9	26.6
E 群.....	28.3	20.0

數値ノ絶對値ハ異レドモ, 前同様 A) 項ニ於テ最大凝集價ノミヲ考察シタル場合ト全ク同一ノ結果ナリ。從テ A) 項ニ於テ爲サレタル各種ノ考察(第1—第5)ハ蓋シ正鵠ヲ得タルモノナル可キヲ信ゼシム。

結 論

1) 健康家兎皮膚ノ 4.5cm×4.5cm ノ面ニ大腸菌「ワクチン」軟膏2.0瓦(「ワクチン」含量1.25蚝)ヲ指頭ヲ以テ5分間塗擦シ殘餘ヲモ貼附セルニ, 第8日目ヨリ流血中ニ抗大腸菌凝集素ガ立證セラレ第12日目ニ於ケル凝集價ガ最大73.3(新生量63.3)ヲ示シタリ。

2) 此際免疫元軟膏貼附局所皮膚ヲ, ソノ貼附局所面積ノ 1/5, 1/3, 1/2 及ビ全面積ダケ切

除セルニ、切除後第11日目ノ最大凝集價ハ、全然切除セザル場合ノソレト比較シテ、73.3 : 66.6 : 40.0 : 33.3 : 20.0 = 100 : 91 : 55 : 45 : 27 トナリタリ。即チ切除面積ノ大ナル程流血中ノ凝集價ハ小トナリタリ。

3) 此際抗原軟膏外用以前ノ血中凝集素ノ値ヨリモ新生増強シ來リタル凝集價ハ「ワクチン」ト「コクチゲン」(第3報)トニ於テ下ノ差ヲ示シタリ。

	「コクチゲン」軟膏	「ワクチン」軟膏
A 群 (切除セザルモノ)	90.0 (100)	63.3 (70)
B 群 (1/5ヲ切除セルモノ)	83.3 (93)	56.6 (63)
C 群 (1/3ヲ切除セルモノ)	76.6 (85)	30.0 (33)
D 群 (1/2ヲ切除セルモノ)	70.0 (78)	23.0 (26)
E 群 (全部ヲ切除セルモノ)	23.0 (26)	10.0 (11)

即チ前處置局所皮膚ヨリ血中ヘ供給セラルル凝集素ノ量的絶對價モ、更ニ又前處置局所皮膚(詳シク言ヘバ全切除皮膚)以外ノ他ノ組織ヨリ血中ヘ供給シ得タリト考フベキ質的量的ノ差ヲ表示スル指數モ、何レモ相一致シテ「ワクチン」ヨリモ「コクチゲン」ノ方ガ顯著ニ大ナルヲ認ム。

4) 前項ノ對比ニ於テ()内ノ數字ハ新生凝集價ノ百分比ナリ。即チ「ワクチン」ノ「イムベデン」作用ハ、凝集素ノ血中供給ヲ30%ダケ減弱セシメタリ。マタ局所皮膚以外ヨリ血中ニ供給セラレタル凝集素ハ「コクチゲン」ニテハ26%「ワクチン」ニテハ僅ニ11%トナリタリ。

5) 經皮全身免疫ノ獲得ニ於テモ亦タ「ワクチン」ヲ廢シテ「コクチゲン」ヲ取ルベキモノナルコトガ明白ニ立證セラレタリ。