

經皮全身免疫ノ實驗的研究

第9報：「コクチゲン」靜脈内注射ト「コクチゲン」軟膏
表皮貼用トニ於ケル全身免疫獲得程度ノ決
定的比較 附 全身性特殊自働免疫ノ程
度ノ數量的精密比較方法ニ就テ

京都帝國大學醫學部外科學研究室(鳥瀉教授指導)

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

IX. Mitteilung : Ueber die Präzisionsmethode für die zahlenmässige Abstufung der spezifischen allgemeinen aktiven Immunität und den dadurch bewiesenen Grad der Immunität bei der Salbenimmunisierung

Von

Dr. S. Ozu

(Aus dem Laboratorium der Kais. Chir. Universitätsklinik Kyoto

(Prof. Dr. R. Torikata)]

Zur Beurteilung der allgemeinen bzw. der lokalen Immunität werden gewöhnlich die vorbehandelten Tiere einheitlich infiziert oder mit Toxinen geimpft, um zu sehen, wie viel Prozent der Tiere am Leben bleiben u. dgl. Durch diese Methode lässt sich jedoch der Grad der Immunität nicht präzise genug (zahlenmässig) abstufen.

Unsere Präzisionsmethode für die zahlenmässige Graduierung der Immunität besteht nun darin, dass die Tiere gerade in der Zeit, in welcher der Gehalt der Antikörper (z. B. des spezifischen Agglutinins) im Blute fast die normalen Verhältnisse aufweisen, mit einer einheitlichen kleinen Menge spezifischer Antigene (Erreger od. Toxine) i. v. eingespritzt werden, um zu sehen, in welchem Masse die Tiere auf das Eindringen der Noxen hin mit der Auslösung der Antikörper zu reagieren imstande sind. Durch die dabei festgestellte maximale Antikörpermenge wird natürlich die erworbene Immunität zahlenmässig ausgedrückt.

Somit haben wir die in der VIII. Mitteilung erwähnten Kaninchen 140 Tage lang unter gleichen Bedingungen gefüttert und konstatiert, dass der Titer des Antityphus-Agglutinins im Blute ungefähr in die Norm zurückkehrte. Dann haben wir jedem Tiere je 0,2 ccm einer Standardaufschwemmung von Typhusbazillen in die Ohrvene eingespritzt und die sich daran schliessende Antikörperauslösung im Blute bis zum 25sten Tage verfolgt. Die Ergebnisse der Untersuchung gehen aus der folgenden Tabelle und Abbildung hervor.

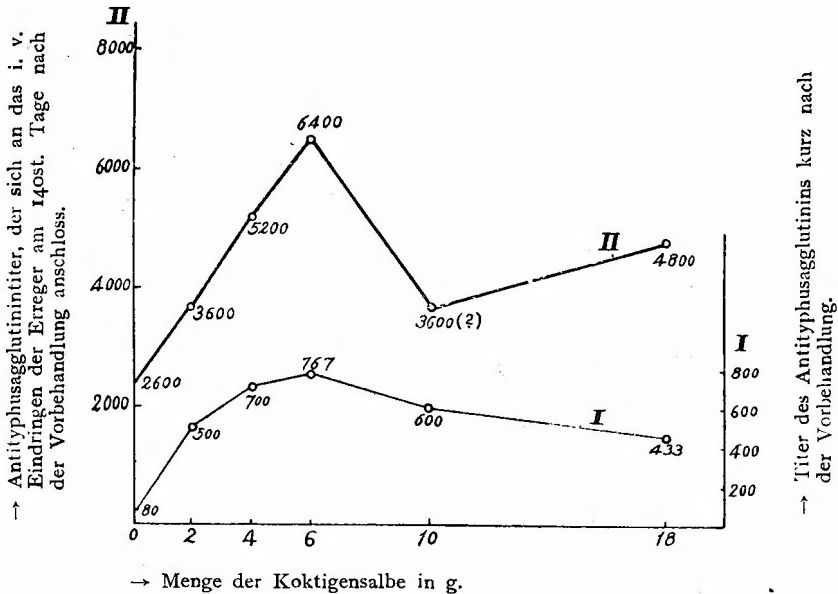
Tabelle I

Die Verschiebung des Antityphusagglutinititers im zirkulierenden Blute kurz nach der Vorbehandlung sowie nach dem i. v. Eindringen der Typhusbazillen am 140st. Tage, an dem der Agglutinititer ungefähr in die Norm zurückgekehrt war.

Art und Weise der Vorbehandlung	Titer des Antityphusagglutinins im Blute; u. z.										Zu- resp. Abnahme des Körpergewichts am 138. Tage	Einheitliche Einführung der Typhusbazillen in die Ohrvene am 140. Tage nach der Vorbehandlung	Titer des Antityphusagglutinins im Blute; u. z. am						Zu- Abn. d. Körpergew. am 25.
	kurz vor der Vorbehandlung	nach der Vorbehandlung am											4. Tage	7. Tage	10. Tage	15. Tage	20. Tage	25. Tage	
		5. Tage	7. Tage	11. Tage	15. Tage	20. Tage	25. Tage	30. Tage	100. Tage	138. Tage									
i. v. Einspritzung von 1,25 ccm Koktigen	80	1400	2000	1733	1333	700	700	500	150	100	+400		450	6400	5200	3600	2400	1500	
2g Salbe	80	200	267	433	500	433	333	333	200	150	+275		400	3600	2600	1500	900	900	-
4g "	80	167	267	467	700	467	400	333	200	150	+125		400	5200	3600	3000	1800	1600	±
6g "	87	133	267	400	767	567	433	400	100	90	+315		250	6400	5200	3000	2400	1800	-
10g "	87	333	333	467	600	467	333	333	300	200	+425		450	3600	1800	1000	800	800	-
18g "	80	267	300	433	300	233	200	200	150	140	+100		350	4800	3600	1800	1200	900	-
Kontrolle (nicht vorbehandelt)	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		200	2600	1800	1800	1300	900	

Fig. 1

Die Nebeneinanderstellung des kurz nach der Vorbehandlung im Blute ausgelösten maximalen Agglutinin titers mit demjenigen, der sich an das i. v. Eindringen der Erreger in die Blutbahn am 140st. Tage nach der Vorbehandlung angeschlossen hat; und zwar in der Zeit, in welcher der Agglutinin titer fast in die Norm zurückgekehrt war.



I=Die allgemeine Reaktion der normalen Tiere auf die perkutane Resorption des Typhubazillen-Koktigens.

II=Do. der immunisatorisch vorbehandelt gewesenen Tiere auf das Eindringen spezifischer Erreger in die Blutbahn.

Zusammenfassung

1. Infolge der sukzessiven Steigerung der Menge der Koktigensalbe, somit auch der zu schmierenden Hautoberfläche wurde die sich daran schliessende Auslösung des spezifischen Agglutinins im Blute allmählich immer grösser, erreichte mit 6 g Salbe ein Maximum, um dann durch weitere Zunahme der Salbenmenge (und Hautoberfläche) allmählich immer kleiner zu werden.

2. Auch bei der perkutanen Immunisierung ist, wie bei anderen Immunisierungsmethoden, eine optimale Grösse der Immunogensalbe sowie der zu schmierenden Hautoberfläche für die maximale Erzeugung der Immunität bestimmt, was bei der Ausführung der Vorbehandlung immer berücksichtigt werden muss.

3. Die sich kurz nach der Vorbehandlung ausgelösten maximalen Agglutininmengen gingen mit denen Hand in Hand, welche in der Zeit, in der der Agglutinititer fast in die Norm zurückgekehrt war, als Ausdruck für die allgemeine Reaktion auf das Eindringen der Erreger in die Blutbahn rasch ins Blut mobilisiert wurden (vgl. Fig. I).

4. Die sich im Blute abspielende Auslösung spezifischer Antikörper, mit der die Tiere dem humoralen Eindringen der Noxen (Toxine bzw. Erreger) begegnen, ist sowohl bei normalen als auch bei immunisierten Tieren im Grunde genommen qualitativ die gleiche, nur dass die Antikörperauslösung (-mobilisierung) bei den immunen Tieren eine entschieden grössere ist als bei den normalen.

5. Bei ein und demselben Immunisierungsverfahren, z. B. der perkutanen Immunisierung mit der Immunogensalbe, drücken also die kurz nach der Immunisierung im Blute ausgelösten maximalen Antikörpermengen genau die Reihenfolge der zu erwerbenden allgemeinen Immunität aus, wie dies aus Fig. I hervorgeht.

6. Bei verschiedenen Immunisierungsmethoden ist dies jedoch nicht der Fall. Die dabei im Blute nachweisbaren maximalen Antikörpermengen richten sich nach der humoral resorbierten (od. eingeführten) Antigenmengen und nicht nach dem Grade der erworbenen aktiven allgemeinen Immunität.

7. Der Grad der wirklich erworbenen Immunität lässt sich nur dadurch präzise und zahlenmässig ausdrücken, dass die Tiere einheitlich mit spezifischen Erregern eingespritzt werden und dann die sich daran schliessende Antikörperauslösung bei ihrem maximalen Wert gemessen wird.

8. Dank der oben erwähnten Präzisionsmethode stelle es sich heraus, dass die durch 6 g Salbe mit 3,75 ccm Typhusbazillenkoktigen herbeigeführte allgemeine aktive Immunität keineswegs derjenigen der durch i. v. Einspritzung von 1,25 ccm desselben Koktigens erzeugten nachsteht.

9. Zahlenmässig ausgedrückt betrug die maximale Auslösung des spezifischen Agglutinins 6400 am 7. Tage u. 1500 am 25. Tage bei den mit der i. v. Einspritzung des Koktigens vor 140 Tagen vorbehandelten Tieren, 6400 am 7. Tage u. 1800 am 25. Tage bei den mit 6 g Koktigensalbe ebenfalls vorbehandelten.

(Autoreferat)

緒言—實驗目的

第8報ニ於テハ免疫操作直後ヨリ1個月間ニ亙ツテ血中凝集素ノ消長ヲ比較シタルニ、軟膏貼用デハ軟膏量(從テ貼用皮膚面積)ノ増大ト凝集素產生量トハ一定度(即チ6瓦)迄ハ連行上昇シ、一定量軟膏(即チ6瓦)以上デハ却テ漸減シタ。2瓦軟膏中ニ含有サレテキル免疫元量(1.25坌)ノ靜脈内注射デハ血中凝集素ノ產生ハ軟膏ニヨツテ得タ最大量(767)ヨリモ遙カニ大(2000)デアツタ。

本報告デハ是等凝集素ノ値ハ試獸ガ眞實獲得シタル全身性自働免疫程度ト何ノ位迄一致スルモノデアルカラ吟味セントスルモノデアル。

1) 實驗家兔

2) 腸チフス菌液

昭和8年12月12日傳染病研究所製造ノ腸「チフス」ワクチンヲ使用シタ。

3) 凝集反應檢查用標準腸窒扶斯診斷液

昭和8年12月4日後藤風雲堂製造ノモノヨリ從來ノ方法ニヨツテ約1300耗ヲ作製シタ。含有量ハ1耗中0.0007耗。

第8報ノ實驗終了後引キ續キ家兎ヲ飼養シ、免疫處置後140日目ニ各家兎ノ血清凝集價ガ略々同程度、即チ100倍—200倍迄低下シタノヲ確メタ上デ本實驗ヲ行ツタ。然シ家兎18頭ノ中140日間ニ斃死シタモノガ4頭(家兎番號第28, 29, 37, 43)アツタノデ任意ノ2頭(家兎番號第33, 及ビ46)ヲ除外シ、結局本實驗デハ對照家兎ヲ合セテ7群、1群2頭宛合計14頭トシタ。

各家兔=傳研製腸チフス⁷ワクチン⁷0.2ccヲ耳靜脈内へ注射シ、注射後25日間=互ツテ第8報=於ケルガ如ク血清ノ凝集價ヲ決定シタ。

實驗結果ハ第1表ヨリ第14表マデニ示サレタ通りデアル。尙ホ表中ニハ免疫操作直後ヨリノ凝集價ノ推移ヲモ記入シ、全経過ヲ觀察スルニ便ナラシメタ。

第 1 表 腸チフス菌、コクシゲン¹1.25 兎静脈内注射ニヨル免疫効果(家兎第 27 號)[illegible]

静脈内注射後第140日目＝腸チフス菌液0.2㏍ i. v. 注射

腸チフス菌液注射後ノ経過日数及ビ凝集價	4日	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2650
	7日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	2600
	10日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	+	+	+	+	+	-	2600
	15日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	2650
	20日	卅	卅	卅	卅	卅	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	2600
	25日	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2600

第 2 表 腸チフス菌コクチゲン1.25㏍静脈内注射ニヨル免疫効果(家兎第35號)

血清稀釋度		20	40	80	100	200	400	500	800	1000	1600	2000	3200	4000	6400	8000	16000	體重 (瓦)
前 血 清		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
静脈内注射後ノ凝集價 腸チフス菌コクチゲン1.25㏍	5日	卅	卅	卅	卅	卅	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2200
	7日	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	2250
	11日	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2150
	15日	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	20日	卅	卅	卅	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2250
	25日	卅	卅	卅	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	30日	卅	卅	卅	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2250
	100日	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2500
	138日	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2600

静脈内注射後第140日目＝腸チフス菌液0.2㏍ i. v. 注射

腸チフス菌液注射後ノ経過日数及ビ凝集價	4日	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2550
	7日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	+	+	-	2500
	10日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	++	+	+	+	+	-	-	2450
	15日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	2500
	20日	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	2500
	25日	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	2500

第3表 腸チフス菌コクチゲン軟膏2瓦貼用ニヨル免疫効果(家兎第26號)

[illegible]軟膏貼用後第14日目＝腸チフス⁷菌液0.2cc i. v. 注射

ノ 經 過 日 數 及 ビ 菌 液 注 射 後	4日	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2500
	7日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	2550
	10日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	-	-	-	-	2450
	15日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	2500
	20日	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2550
	25日	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2450

第4表 腸チフス菌コクチゲン軟膏2瓦貼用ニヨル免疫効果(家兎第39號)

[illegible]

軟膏貼用後第140日目＝腸チフス菌液0.2ㇿ i. v. 注射

腸チフス菌液注射後ノ經過日數及ビ凝集價	4日	卅	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2400
	7日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	2350
	10日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	2300
	15日	卅	卅	卅	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2300
	20日	卅	卅	卅	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2450
	25日	卅	卅	卅	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2400

第 5 表 腸チフス菌コクチゲン軟膏4瓦貼用ニヨル免疫効果(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 (瓦)
腸軟膏四瓦貼用後ノ凝集價チフス菌コクチゲン	前 血 清	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
	5日	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
	7日	卅	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	11日	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	15日	卅	卅	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2250
	20日	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	25日	卅	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
	30日	++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	100日	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2250
	138日	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2400

軟膏貼用後第140日目＝腸チフス菌液0.2ㇿ i. v. 注射

腸チフス菌液注射後ノ經過日數及ビ凝集價	4日	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2350
	7日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	2300
	10日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	+	+	+	-	-	-	2350
	15日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	2300
	20日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	2200
	25日	卅	卅	卅	卅	卅	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2300

第 6 表 腸_レチフス₇菌_レコクチゲン₇軟膏₄瓦貼用ニヨル免疫効果(家兔第36號)[illegible]軟膏貼用後第140日目＝腸Lチフス⁷菌液0.2g i. v. 注射

ノ経過日数及ビ凝集價 腸チフス菌液注射後	4日	卅	卅	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	7日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	-	-	-	2200
	10日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	-	-	-	2100
	15日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	-	-	-	-	2100
	20日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	-	-	-	-	-	2050
	25日	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	-	-	-	-	-	2100

第7表 腸チフス¹菌²コクチゲン³軟膏⁶瓦貼用ニヨル免疫効果(家兔第42號)

[illegible]

軟膏貼用後第140日目＝腸チフス菌液0.2兎 i. v. 注射

腸チフス菌液注射後ノ經過日數及ビ凝集價	4日	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2550
	7日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+	+	+	+	-	-	2500
	10日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	2470
	15日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	2400
	20日	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2400
	25日	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2450

第 8 表 腸チフス菌コクチゲン軟膏6瓦貼用ニヨル免疫効果(家兎第45號)

血清稀釋度		20	40	80	100	200	400	500	800	1000	1600	2000	3200	4000	6400	8000	16000	體重 (瓦)
腸チフス菌コクチゲン軟膏六瓦貼用後ノ凝集價	前 血 清	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2100
	5日	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
	7日	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	11日	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
	15日	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	20日	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	25日	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2100
	30日	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2100
	100日	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2300
	138日	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2430

軟膏貼用後第140日目＝腸チフス菌液0.2兎 i. v. 注射

腸チフス菌液注射後ノ經過日數及ビ凝集價	4日	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2400
	7日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	2400
	10日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	-	-	2400
	15日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	2400
	20日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	2350
	25日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	-	-	-	-	-	2400

第 9 表 腸_レチフス₁菌_レコクチゲン₁軟膏₁₀瓦貼用_ニヨル免疫効果(家兎第31號)

[illegible]軟膏貼用後第140日目＝腸チフス⁷菌液0.2cc i. v. 注射

陽ノ経過日数及ビ凝集價 チフス菌液注射後	4日	卅	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2600
	7日	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	2500
	10日	卅	卅	卅	卅	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2500
	15日	卅	卅	卅	++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2450
	20日	卅	卅	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2480
	25日	卅	卅	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	2400

第 10 表 腸₁チフス₁菌₁コクチゲン₁軟膏₁₀瓦貼用ニヨル免疫効果(家兎第40號)

[illegible]

第 12 表 腸チフス菌コクチゲン軟膏18瓦貼用=ヨル免疫効果(家兔第44號)

[illegible]軟膏貼用後第140日目＝腸_Lチフス⁷菌液0.2cc i. v. 注射

ノ経過日数及び 凝集價 ノ チ ン ス 〔 菌 液 注 射 後	4日	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2380
	7日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+	+	-	-	2400
	10日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	-	-	-	2350
	15日	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	2370
	20日	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	2350
	25日	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2400

第 13 表 腸チフス菌 0.2 坵 靜脈内注射無前處置家兎ニ於ケル血中凝集價 (家兎第 69 號)

[illegible]

第 14 表 腸_Lチフス⁷菌液0.2_ト靜脈内注射無前處置家兎ニ於ケル血中凝集價(家兎第70號)

血清稀釋度		20	40	80	100	200	400	500	800	1000	1600	2000	3200	4000	6400	8000	16000	體重 (瓦)
腸ノ 經過 日數 及 ビ 凝 集 價 後	前 血 清	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2150
	4日	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2200
	7日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	2200
	10日	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	2150
	15日	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	2100
	20日	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	2100
	25日	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2050

所見概括及ビ考察

以上ノ實驗結果ヨリ平均凝集價ヲ求ムレバ第15表及ビ第1圖ノ結果トナル。

第 15 表 各免疫處置ニヨル免疫効果(平均凝集價)

豫防免疫處置	前血清	豫防的免疫處置後ニ續發セル血中 特殊凝集素ノ推移										豫防免疫 處置後ニ 於ケル體 重増減平 均(瓦)	同名菌血中侵入後ノ經過 ト凝集價						同名 中侵入 於體重 平均
		5日	7日	11日	15日	20日	25日	30日	100 日	138 日			4日	7日	10日	15日	20日	25日	
靜 脈 内 注 射	80	1400	2332	1733	1333	700	700	500	150	100	+400	免 菌 疫 液 ○・ 二 耗 靜 脈 内 注 射 後 百 四 十 日 目 ニ 同 名	450	6400	5200	3600	2400	1500	-
軟 膏 2 瓦 貼 用	80	200	267	433	500	433	333	333	200	150	+275		400	3600	2600	1500	900	900	-
軟 膏 4 瓦 貼 用	80	167	267	467	700	467	400	333	200	150	+125		400	5200	3600	3000	1800	1600	-
軟 膏 6 瓦 貼 用	87	133	267	400	767	567	433	400	100	90	+315		250	6400	5200	3000	2400	1800	-
軟 膏 10 瓦 貼 用	87	353	333	467	600	467	333	333	300	200	+425		450	3600	1800	1000	800	800	-
軟 膏 18 瓦 貼 用	80	267	300	433	300	233	200	200	150	140	+100		350	4800	3600	1800	1200	900	-
對 照 (無 處 置)	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		200	2600	1800	1800	1300	900	-1

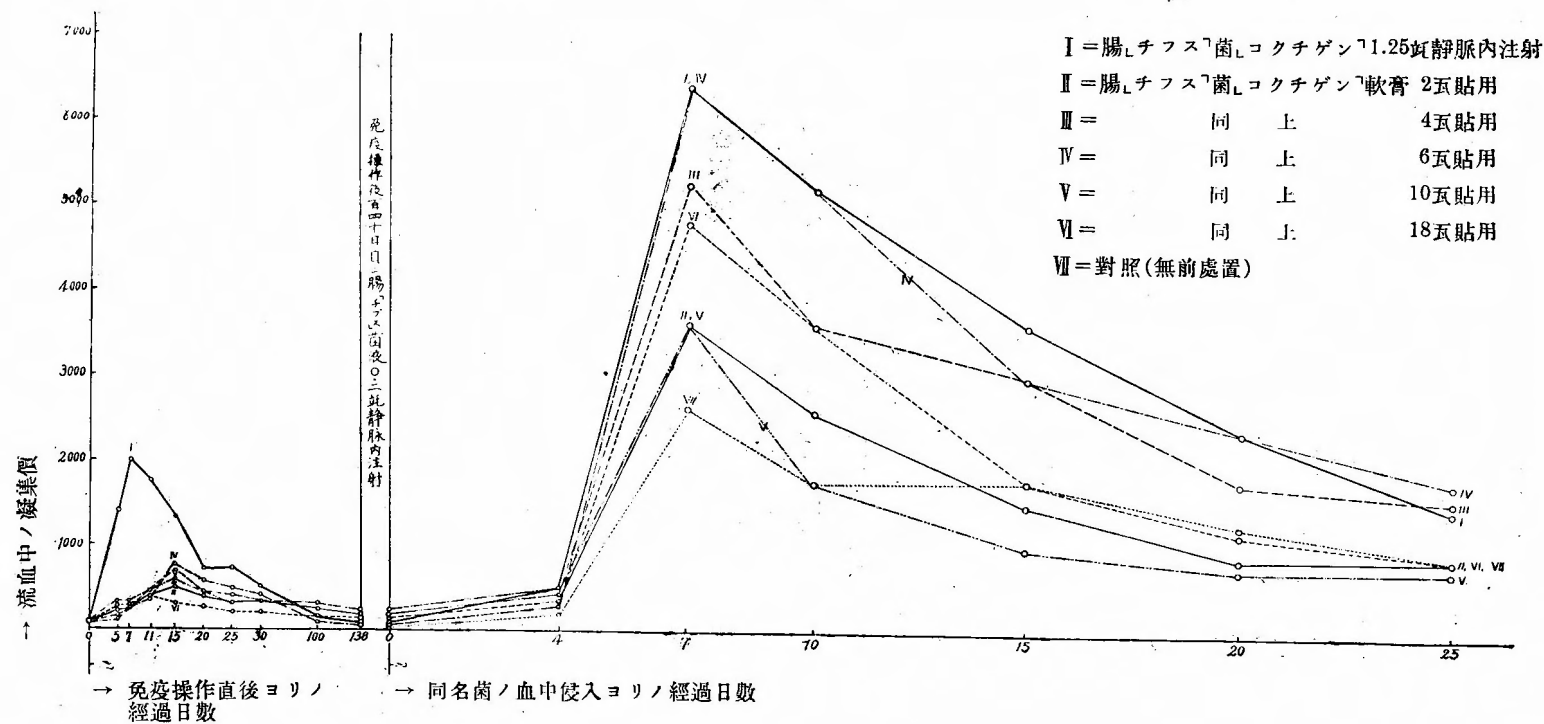
實驗結果ヲ考察スルニ當リ第8報ニ於ケル實驗成績ノ大要ヲ再録スルト下ノ如クデアル。

1) 腸_Lチフス⁷菌_Lコクチゲン⁷軟膏2, 4, 6, 10及ビ18瓦ノ貼用ニヨリテ最高凝集價ヲ示スノハ18瓦ノ11日目ヲ除キ他ハ何レモ第15日目デアツタ。

2) 軟膏貼用ニヨル各々ノ最高凝集價ハ2, 4, 6瓦ト漸次増大シ6瓦デ最大トナリ, 10, 18瓦ト再ビ遞減シタ。

3) 軟膏中デ最モ優秀ナル6瓦軟膏(_Lコクチゲン⁷含量=3.75_ト)ト_Lコクチゲン⁷1.25_ト靜脈内注射トノ各最高凝集價ヲ比較スルト 767:2000 デ靜脈内注射ノ方ガ遙カニ強大デアツタ。

第 1 圖 各種豫防免疫處置ニヨル全身免疫獲得程度ノ決定(第15表參照)



4) 免疫の前處置直後ノ血清凝集價ガ低下シ略々正常價ニ近似シテ一致スルノハ免疫操作後約140日デアツタ。此際試験ノ體重ノ變化ハ區々デアツタガ、一般ニ軟膏動物ハ體重増加ノ程度ガ稍々小デアツタ。(コレハ毒作用ノ大ナリシコトヲ意味スルモノデハナクシテ、軟膏貼用操作ヤ繃帶等ニヨツテ動物ヲ不自由ニ陷レタ結果デアラウ。)

サテ本報告ノ實驗ニ於テ免疫操作後140日目ニ、以上ノ如ク血中凝集價ガ略々正常ニ復歸シタ時ニ、菌液トシテ傳研製腸チフス¹ワクチン⁷0.2兊ヲ靜脈内ヘ一様ニ注射シタ後ノ凝集價ヲ觀ルト、下ノ如キ結果ヲ示シタ。

5) 各例共ニ腸チフス¹菌液注射後4日目ニ於テ、早クモ既ニ著明ナル凝集素ノ増加ヲ認メ第7日目ニハ凡テノ試験何レモ全經過中ノ最高凝集價ニ達シタ。

6) 第4日目ノ凝集價ハ何レモ略々同程度デ、相互間差別ヲ認メ得ナカツタガ、第7日目ハ6瓦軟膏及ビ靜脈内注射ノ二者ガ嶄然頭角ヲ現ハシテ何レモ6400デ最上位トナリ、次ハ4瓦軟膏ノ5200、18瓦軟膏ノ4800、10瓦軟膏及ビ2瓦軟膏ノ3600ノ順位トナツタ。對照無前處置試験デハズツト低クテ2600デアツタ。

7) 第10日目ハ何レモ下降脚上ニアツテ、6瓦軟膏及ビ靜脈内注射ハ何レモ5200、次ハ4瓦、18瓦、2瓦、10瓦ノ順デアツタ。ソノ後ハ日數ノ經過ニ從ツテ遞減シタガ第25日目ニ於テ6瓦軟膏動物最大1800、4瓦軟膏動物1600、靜脈内注射動物1500ノ順デ6瓦軟膏動物ノ方ガ靜脈内注射動物ヨリモ大ナル凝集價ヲ持續シタ。

8) 第8報デ免疫の前處置直後ニ發生シ來ツタ血中凝集價ノ比較ニ於テハ、靜脈内注射動物ヨリモ遙カニ下位ニアツタ軟膏動物、特ニ6瓦軟膏(コクチゲン⁷含量ニ3.75兊)動物ハ靜脈内注射1.25兊ト同程度(全體トシテハ同等以上)ノ凝集價ヲ示シ、第7報ノ實驗結果ト全然一致シタ。

9) 即チ眞個免疫獲得程度ノ大小強弱ハ如何ニシテ決定セラルベキモノデアルカト言フ事ガ此ノ實驗結果デ確實ニ明白トナツタ。詳シク言ヘバ免疫元ヲ免疫獲得ノ目的デ、或ハ靜脈内、或ハ皮下ヘ注射シタル際ニハ其ノ大部分ハ直チニ全身血行中ヘ移行スルモノデアルカラ、注射直後ニ於テ、比較的短時日ニテ『注射以前カラ有ル所ノ細胞内抗體』ノ急速ナル動員ガ行ハレテ、從テ7日内外デ最大ノ特殊抗體ガ血中ニ出現スルモノデアル。ソレデアルカラ免疫操作ガ同一デアル限りニ於テハ、コノ動員ヲ促進スル能力ノ大ナル抗原物質程、免疫の効果モ亦タ大ナルノ理デアル。

10) 免疫元ヲ軟膏トシテ皮膚ノ任意ノ局所ニ塗擦貼用スル時ニハ、大部分ノ免疫元ハ皮内細胞ヘ吸收サレ、一小部分ノミガ直接ニ血行中ヘ移行スル。從テ全身性ニ細胞内抗體ヲ血中ヘ動員スル能力ハ最初カラ血中ヘ注射サレタ免疫元ニ比シ小デアル。併シ軟膏貼用デモ元來局所皮内ニ於テ24時間内ニ大部分ノ免疫元ガ吸收サレテキルノデアルカラ、3、4個月後ニ於ケル全身免疫ノ獲得程度ハ可ナリ強大トナルモノデアル。

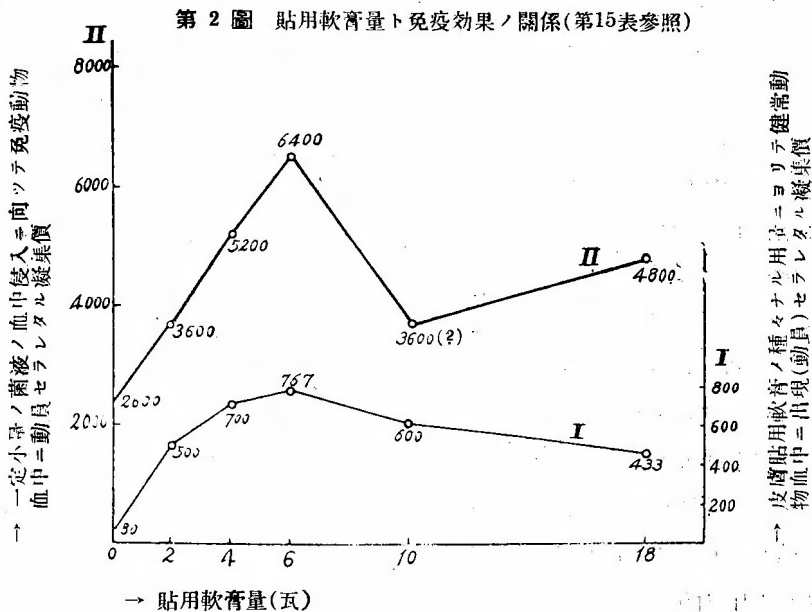
此ノ事ヲ證明スルニハ同名菌體ノ少量ヲ血中ヘ注入シテ以テソレニ反應シテ流血中ヘ動員サ

レテ來ル所ノ凝集素ノ値ヲ檢スレバヨイノデアル。此際一定量ノ菌液ノ血中侵入ニ對シテ此ノ如キ凝集素ノ動員ノ大ナルモノ程『獲得セラレテキル免疫程度が大デアル』コトヲ立證スルモノデアル。

即チ免疫操作ガ同一型式ノ場合ニハ健常狀態ニ於ケル特殊抗體動員力ノ大ナルモノ程免疫效果モ大デアルト判定シテヨイガ、免疫操作ガ各々異ル場合ニ於テハ『健常狀態ニ於ケル特殊抗體ノ動員能力ノ大小』ヲ以テシテハ正當ナル判斷ハ出來ナイ。此際ハ是非共同一要約ノ下デ、即チ一定微量ノ抗原(同名菌)ノ血中侵入ニ對シテ動員サレ來ツタ抗體量ノ大小ニヨツテ、現ニ獲得セラレテキル免疫程度ノ大小ガ始メテ精密ニ數字上ニ判定サレ得ルモノデアル。

11) 然ラバ『免疫元軟膏ノ表皮貼用』ト言フ同一型式ニヨリテ全身免疫ノ獲得ガ企圖サレタ場合ニ、軟膏貼用ニ續發シタル血中凝集素ノ產生ト、免疫操作後約140日目ニ血中ヘ送入サレタ同名菌液ノ一定小量ニ對スル試獸ノ特殊抗體血中動員量トガ、兩々果シテ良ク一致スルカドウカト言フ疑問ガ起ルデアラウ。換言スレバ免疫元ノ免疫賦與能力ノ表現ニ過ギザル『既存健常凝集素ノ血中動員』ト、既ニ實際獲得サレタル自働免疫ソノモノガ直接ニ表明サレタルコトヲ意味スル『既存免疫凝集素ノ血中動員』トガ、兩々果シテ良ク一致スルカトノ疑問ガ起ルデアラウ。

12) 以上ノ疑問ノ解答ニハ第15表ノ數字ヲ對比スレバ十分デアルガ、更ニ之ヲ一目瞭然タルシムベク曲線ヲ以テ第2圖ニ示シテ置イタ。



I = 健常動物ノ各種免疫元軟膏量ニ對スル全身反應 (血中侵入免疫元量ノ大小ニ對スル正常の反應ニ免疫元ノ免疫賦與能力ノ表現セルモノ)

II = 健常動物及ビ免疫動物ノ一定不變抗原(同名菌體)ノ血中侵入ニ對スル特殊抗體ノ動員力 (= 實際獲得セラレタリシ自働免疫程度ガ表現セラレタルモノ)

第2圖曲線 I ハ健常動物ニ向ツテ免疫元軟膏ヲ貼用シタ時ニ、直後ヨリ現ハレ來ツタ『血中最大健常凝集素』ノ軟膏用量ニ準ズル推移デアル。換言スレバ同一型式ノ免疫方法ニ於テ各免疫元量ノ免疫的能動力ノ表現ガ曲線デ示サレタモノデアル。

曲線 II ハ免疫家兎ニ就テ最早ヤ血中凝集素ガ正常價ニ近似スルマデ時日(約140日)ヲ經過シタル後ニ於テ、小量(0.2 兎)ノ同名菌液ノ血中ヘノ一齊送入ニ對シ、『喰細胞内既存免疫凝集素』ノ急速ナル血中ヘノ動員ノ結果トシテ、血中ニ發現シタル凝集素ノ最大價ノ推移デアル。是コソ即チ獲得セル自働免疫ノ發現ソノモノデアル。サテ此ノ兩者ハ軟膏用量10瓦ニ於ケル免疫凝集素ノ動員ガ過少デアツタコト(第2圖曲線 II ニ於テ?ヲ以テ示ス)ヲ除外スレバ其他ハ全然一致シテキルノデアル。

13) 以上ノ説明デ以テ、免疫方法ガ同一型式デアルナラバ、免疫の操作直後ニ血中ニ現ハレタ抗體量ノ大小強弱ハ、獲得セル自働免疫ノ大小強弱ト正ニ一致スル。ガ併シ免疫の操作ガ互ニ異ツタ型式(例ヘバ甲ハ靜脈内注射、乙ハ軟膏貼用乃至ハ徑口の免疫ノ如キ)デアル時ハ、3、4個月或ハソレ以上ヲ經過シ、血中抗體ガ正常ニ近似シ來ツタ時期ニ於テ、血中ヘ侵入シタル一定量ノ同名抗原(菌又ハ毒素或ハ兩者ノ混合物)ニ向ツテ全身性ノ反應トシテ急速ニ血中ニ發現シ來ル免疫の最大抗體量ノ大小ニヨリテ、獲得セル自働免疫程度ノ大小ヲ判定セザルベカラザルモノデアルコトガ明白トナツタト信ズル。

14) 或ル免疫元ヲ以テ動物ヲ處理シ、ソレニ從テ血中ニ現ハレ來ル同名抗體ノ大小ヲ以テ、獲得サレタル特殊自働免疫ノ大小ガ示サレタモノデアルカノ如ク考ヘ來ツタコトハ實ニ正シクナイ。ソレハ免疫元ノ免疫元性能動力ノ表現ニコソ過ギナイ。

15) 眞實確得サレタル特殊自働免疫ノ大小強弱ノ程度ヲバ數字的ノ比較ニヨリテ立證セントスルナラバ、一定小量ノ同名抗原ノ血中送入ニ對シテ、同個體ガ急速ニ血中ニ動員セシメ得タル抗體量ノ大小ニ準據スベキモノデアル。コレコソ眞ノ自働免疫程度ヲ數字上ニ精密ニ表現スル方法デアル。

16) 以上ノ如キ立證方法ニ據ルト軟膏貼用ニヨル最大全身免疫ノ獲得ニ向ツテハ、「コクチゲン」1.25 兎ヲ含有スル軟膏(2瓦)ヲ4.5 厘平方ノ皮膚面ヘ3個所、24時間貼用スルコトヲ必要トスル。此ノ際ニ獲得セル自働免疫ノ程度ハ「コクチゲン」1.25 兎ヲ靜脈内ヘ注射シタル場合ト同等以上デアルト考ヘテヨイ。血中最大凝集價ハ7日目ニ何レモ 1:6400ニ達シタ。

17) 以上ノ如キ場合ニ於テ無前處置動物ハ體重平均100瓦減少ヲ示シタルニ對シ、免疫サレテ居ツタ試獸ハ何レモ25—75瓦ノ減少デアツタ。即チ健常動物デハ毒力ガ最モ強く作用シタガ、免疫動物デハ相互ノ間ニ大差ナキコトガ判明シタ。

結 論

1) 免疫操作直後上昇シタ血中ノ凝集價ガ再ビ略々正常價ニ近似スル迄低下スルニハ約140日ヲ要シタ。此ノ時期ニ腸「チフス」「ワクチン」0.2 兎ヲ靜脈内ヘ注射スルコトニヨツテ、何

レモ迅速ニ多量ノ凝集素ノ血中產生ヲ來シ、第7日目ニ最高凝集價ヲ示シタ。

2) 各々ノ最高凝集價ヲ比較スルト、6瓦軟膏ト靜脈内注射1.25 兎トハ同一デ6400、次ハ4瓦軟膏ノ5200、18瓦軟膏ノ4800、10瓦及ビ2瓦軟膏ノ3600ノ順デアツタ。即チ第8報ノ實驗デハ遙カニ下位ニアツタ軟膏貼用ニヨルモノガ、本實驗ニ於テハ靜脈内注射ヲナシタモノニ劣ラザル免疫ヲ獲得シテキタコトヲ立證スルコトガ出來タ。ソシテ此ノ結果コソ第7報ニ於テ論述シタ理由ニヨツテ眞ノ免疫獲得程度デアル。

3) 免疫元軟膏貼用デ全身免疫ヲ獲得サセル場合デモ、免疫元ノ靜脈内又ハ皮下注射等ノ場合ト同ジク免疫元量ニハ一定限度ガアツテ、此ノ階度ニ達シナクテモ、或ハ此ノ限度以上デモ、免疫獲得程度ハ小デアル。家兎デ腸チフス菌¹「コクチゲン」軟膏貼用ニヨリ最大免疫ヲ得ルニ要シタ軟膏量ハ6瓦(從テ貼用皮膚面積ハ4.5cm²ノ3倍)デアツタ。

4) 「コクチゲン」軟膏貼用デ家兎ニ於テ達成シ得ル最大ノ全身免疫程度ハ、其ノ軟膏ノ含有スル「コクチゲン」ノ1/3量(=1.25 兎)ヲ靜脈内ヘ注射シタ場合ト同等以上デアツタ。

5) 凡テ獲得サレタル全身性自働免疫ノ程度ヲ相互ニ精密ニ數字上デ比較セントスル場合ニハ、血清中ノ特殊抗體量が正常値ハソレニ近ク迄低下シタル時期ニ於テ、微量ノ同名菌體ヲ全身性ニ注射シ、ソレニ反應シテ血中ヘ動員サレテ來ル抗體ノ量ヲ數字上ニ記上シテ比較スベキデアル。是ハ即チ獲得セラレタル自働免疫程度ノ數量的精密比較方法デアル。

(6) 「コクチゲン」ノ靜脈内注射デ達成シ得ル最大全身免疫程度ト、「コクチゲン」軟膏ノ貼用デ達成シ得ル最大全身免疫程度トハ如何ナル關係ニアルカハ別ニ研究スベキデアルガ、併シ動物ヲ障害スルコトナクシテ、「コクチゲン」軟膏貼用ニヨリ、顯著ノ全身性自働免疫ノ成立ガ確證サレタカラ、此ノ免疫方法ハ十分ニ實用上ノ價值ヲ有スルモノデアル。

主 要 文 獻

- 1) 香野靜郎：皮膚ノ局所免疫(局所性「オプソニン」產生)ニ就テ。第1報乃至第6報、日本外科實函、第10卷、第5號、昭和8年。
- 2) 八田捨二：後天性免疫發生機轉ノ實驗的研究。第1報乃至第10報、日本外科實函、第10卷、第1號、昭和8年。
- 3) 橋本長利：經皮免疫。(第36回近畿外科學會追加演說)日本外科實函、第10卷、第4號、昭和8年。
- 4) Löwenstein, E.; Ueber perkutane Immunisierung. Wiener klinische Wochenschrift, 1929, Nr. 7, S. 193.
- 5) 盛 彌壽男：大隈義明：「連鎖狀球菌」「葡萄狀球菌」混合「コクチゲン」軟膏塗擦ニヨル皮下組織ノ局所性自働免疫。日本外科實函、第7卷附錄、昭和5年。
- 6) 中川三朗：局所免疫ニ就テ、附「コクチゲン」軟膏繃帶ノ豫防及ビ治療効果。「テラピー」、第5年、第11號、昭和3年。
- 7) 中川三朗：皮膚及ビ皮膚近接軟部組織ノ局所性化膿性炎症ノ「コクチゲン」軟膏治療。日本醫事新報、第338、339號、昭和4年。
- 8) 赤土正英：葡萄狀球菌「コクチゲン」ニ依リ處置セラレタル海猿局所皮膚ノ免疫獲得程度ニ就テ。東京醫學會雜誌、第46卷、第6號、昭和7年。
- 9) 鳥潟隆三：免疫現象ノ解釋法ニ就テ。日新醫學、第5年、第4號、大正4年。
- 10) Torikata, R.; Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene. Bern, 1917.
- 11) 鳥潟隆三：體內ニ侵入セル細菌毒素ノ運命ニ就テ。中外醫事新報、第922號、大正8年。
- 12) 鳥潟隆三：外科ニ於ケル「煮抗原」ノ應用ト其學術的根據。日本外科學會雜誌、第28回、昭和2年。
- 13) Torikata, R.; Die Impedinerscheinung. Jena, 1928.
- 14) 鳥潟隆三：「イムベジン」現象及ビ煮沸免疫元ノ研究。日本外科實函、第7卷附錄、昭和5年。
- 15) 吉富又平：傳阻製腸チフス「ワクチン」ノ緊急ナル改良ニ就テ。東京醫學會雜誌、第42卷、第9號。