

經皮全身免疫ノ成立機轉ニ關スル研究

第2報 黃色葡萄狀球菌 L コクチゲン I 軟膏前處置局所皮膚ヘノ L コカイン I 軟膏貼附程度ト流血中ニ產生セラルル L オプソニン I 量トノ相互關係

京都帝國大學醫學部外科學教室(島湯教授指導)

醫學士 橋 本 長 利

(當時北野病院外科醫員)

緒 言

本研究ノ第1報ニ於テ、健常家兎皮膚ニ黃色葡萄狀球菌 L コクチゲン I 軟膏2.0瓦(L コクチゲン I 含有量1.25毫)ヲ24時間貼附スル時ハ、貼附後全6日ヲ經テ流血中 L オプソニン I 量ノ增強スルコト及ビ此ノ際更ニ軟膏貼附局所皮膚ヲ24時間後ニ種々ノ大キサニ切除スル時ハ、切除面ノ大ナル程流血中 L オプソニン I ノ產生ガ減弱スルモノナルコトガ立證サレタリ。

故ニ免疫元軟膏ヲ以テノ經皮全身免疫ノ成立機轉ハ軟膏貼附局所皮膚ノ喰細胞ガ先ヅ免疫元ヲ攝取消化シタル結果トシテ抗體ヲ自家原形質内ニ新生シ、次デ此ノ抗體ガ全身性ニ移行スルコトニ由ルモノナリ、ト述ベタリ。

然ラバ、軟膏貼附濟ノ皮膚ヲ種々ノ大キサニ切除スルコトノ代リニ局所喰細胞ノ機能ヲ麻痺セシムルノ目的ヲ以テ、 L トロパコカイン I 軟膏ヲ貼附スル時ハ、經皮性全身免疫(血中 L オプソニン I 產生)ハ如何ナル影響ヲ受クルモノナリヤ。

本實驗ハ此ノ疑問ノ解決ニ向ヒテナサレタルモノナリ。

實驗第1. 局所皮膚ニ最初黃色葡萄狀球菌 L コクチゲン I 軟膏、

次デ L トロパコカイン I 軟膏ヲ貼附シタル場合

第1報ニ記述セル如ク健常家兎ノ皮膚面ニ黃色葡萄狀球菌 L コクチゲン I 軟膏ヲ塗擦貼附シ、24時間後軟膏ヲ脫脂綿及ビ石油 L ベンチン I ヲ以テ清拭シ、直チニ4% L トロパコカイン I 軟膏(鹽酸 L トロパコカイン I 0.61瓦ヲ生理的食鹽水15毫ニ溶解シ、之ニ無水 L ラノリン I 10瓦、白色 L ワゼリン I 5.0瓦ヲ加ヘヨク混和セリ。)ヲ

A 群ニテハ全面積ノ1/5 $\rightarrow$ 0.4瓦 L トロパコカイン I 0.016瓦、

B 群ニテハ全面積ノ1/3 $\rightarrow$ 0.6瓦 L トロパコカイン I 0.024瓦、

C 群ニテハ全面積ノ1/2 $\rightarrow$ 1.0瓦 L トロパコカイン I 0.04瓦、

D 群ニテハ全面積ノ全面積 $\rightarrow$ 2.0瓦 L トロパコカイン I 0.08瓦ダケ

免疫元軟膏ト同様ニ塗擦貼附シ、保護繃帶ヲ施シ、24時間毎ニ1回 L コカイン I 軟膏ヲ更新シテ5日間ニ及ビ、第6日目は血清ヲ採取シ、第1報ニ於ケルト同ノ方法ニ依リテ L オプソニン I 係數ヲ測定セリ。

實驗成績及ビ考察

個々ノ實驗群ニ於ケル成績ハ第1乃至第3表迄ニ示サレ、3頭平均值ハ第4表ニ一括セラレタリ。
第4表ノ成績ハ第1圖ニ曲線ヲ以テ一目瞭然タシラメタリ。

第 1 表

黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン¹軟膏24時間
貼附後同局所皮膚面ノ種々ノ大サニ對シ
_Lトロバコカイン¹軟膏ヲ貼附シ、第6日目
ニ測定シ得タル血清ノ_Lオブソニン¹係數

家兎 番號	軟膏 貼附	_L トロバコ カイン ¹ 軟 膏貼附面積	喰	菌	子	_L オブソ ニン ¹ 係 數 ⁵⁾	%
30	前後	1/5 ¹⁾	7 9	8 15	15 24	1.60	100
31	前後	1/3 ²⁾	6 9	9 16	15 25	1.66	103
32	前後	1/2 ³⁾	7 7	7 11	14 18	1.28	80
33	前後	1 ⁴⁾	6 7	7 10	13 17	1.30	80

第 2 表

黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン¹軟膏24時間
貼附後同局所皮膚面ノ種々ノ大サニ對シ
_Lトロバコカイン¹軟膏ヲ貼附シ、第6日目
ニ測定シ得タル血清ノ_Lオブソニン¹係數

家兎 番號	軟膏 貼附	_L トロバコ カイン ¹ 軟 膏貼附面積	喰	菌	子	_L オブソ ニン ¹ 係 數	%
34	前後	1/5	7 9	8 15	15 24	1.60	100
35	前後	1/3	6 9	8 14	14 23	1.61	101
36	前後	1/2	7 8	7 12	14 20	1.52	96
37	前後	1	6 7	7 11	13 18	1.46	91

第 3 表

黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン¹軟膏24時間
貼附後同局所皮膚面ノ種々ノ大サニ對シ
_Lトロバコカイン¹軟膏ヲ貼附シ、第6日目
ニ測定シ得タル血清ノ_Lオブソニン¹係數

家兎 番號	軟膏 貼附	_L トロバコ カイン ¹ 軟 膏貼附面積	喰	菌	子	_L オブソ ニン ¹ 係 數	%
39	前後	1/5	5 9	8 16	13 25	1.92	100
40	前後	1/3	6 8	6 11	12 19	1.53	82
41	前後	1/2	7 8	8 13	15 21	1.40	73
42	前後	1	7 8	7 12	14 20	1.42	74

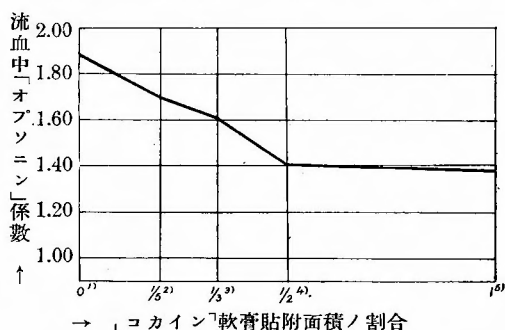
第4表 黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン¹軟膏貼用後局
所皮膚ニ貼用シタル_Lコカイン¹軟膏ノ面積ノ大
サト流血中ノ_Lオブソニン¹係數トノ相互關係
(3頭平均) 第1圖参照

免疫の前處置皮膚局所ニ於ケル _L トロバコカイン ¹ 軟膏貼附面積	_L オブソニ ン ¹ 係數 ⁶⁾	係數ノ 百分比
0 ¹⁾	1.89	100
1/5 ³⁾	1.70	90
1/3 ⁴⁾	1.61	85
1/2 ⁵⁾	1.40	74
1 ²⁾	1.39	73

- 1) _Lコクチゲン¹軟膏貼附局所皮膚ニ何等_Lコカイン¹軟膏ヲ使用セザリシモノ (第1報參照)。
- 2) 同上局所皮膚全部ニ_Lコカイン¹軟膏ヲ貼附セシモノ。
- 3) — 5) 同上_Lコカイン¹軟膏貼附面積ノ大キサノ割合。
- 6) 此際_Lコクチゲン¹軟膏貼附直前ニ於ケル血清ノ示シタル喰菌子ノ値ヲ1.0トナス。

第 1 圖

黄色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏24時間貼
附後同一局所ニ「コカイン」軟膏ヲ貼附セル
面積ノ大小ト、第6日目ノ血中「オブソニン」
係數トノ相互關係 (3頭平均) 第4表参照



- 1) 「コクチゲン」軟膏貼附局所皮膚全面積 $4.5\text{cm} \times 4.5\text{cm} = 20.25$ 平方糎ヲ全然其儘トナシ、「コカイン」軟膏ヲ貼附セザルモノ。
- 2) 同上局所皮膚全面積ノ $1/5 = 4.05$ 平方糎ニ「コカイン」軟膏ヲ貼附セルモノ。
- 3) 同上局所皮膚全面積ノ $1/3 = 6.75$ 平方糎ニ「コカイン」軟膏ヲ貼附セルモノ。
- 4) 同上局所皮膚全面積ノ $1/2 = 10.125$ 平方糎ニ「コカイン」軟膏ヲ貼附セルモノ。
- 5) 同上局所皮膚全面積 20.25 平方糎ニ「コカイン」軟膏ヲ貼附セルモノ。

以上ノ結果ニ依レバ免疫元軟膏ニテ前處置セラレタル局所皮膚面ヘ4%「コカイン」軟膏ヲ貼附スル面積ガ遞下スルニ準ジテ7日目ニ血中ニ立證セラルル「オブソニン」係數ハ遞減セリ。數字のニ之ヲ示セバ下ノ如シ。

「コカイン」軟膏貼附無キ場合ハ	1.89 (100)
同 上 貼附面積ガ1/5ノ場合ハ	1.70 (90)
同 上 貼附面積ガ1/3ノ場合ハ	1.61 (85)
同 上 貼附面積ガ1/2ノ場合ハ	1.40 (74)
同 上 全面積ノ場合ハ	1.39 (73)

() 内ノ數字ハ係數ノ百分比ヲ示ス。

「コカイン」軟膏貼附ノ代リニ同一面積ダケノ皮膚ヲ切除シタリシ第1報ノ所見ニテハ血中「オブソニン」係數ハ下ノ値ヲ示セリ。

前處置皮膚局所全部其儘ニテハ	1.89 (100)
前處置皮膚局所ノ1/5切除ニテハ	1.60 (85)
同 上 1/3切除ニテハ	1.49 (80)
同 上 1/2切除ニテハ	1.31 (72)
同 上 全部切除ニテハ	1.18 (65)

即チ免疫の前處置ヲ施シタル局所皮膚ヲ切除セル場合ト切除ノ代リニ「コカイン」軟膏ヲ貼附ヲ行ヒシ場合トハ殆ンド全ク同一ノ結果ヲ示シタリ。是レ他ナシ、「トロパコカイン」軟膏ヲ24時間毎ニ更新シ5日間持長スルコトニヨリテ局所皮膚細胞ノ活力ガ麻痺セラレ從テ最初ノ24時間ニテ自家元形質内ニ產生セラレ居ル抗體ノ細胞外分泌作用ガ阻害セラレ、同時ニ最初ノ24時間以後ニ於テモ亦タ行ハレ得ベキ自家元形質内抗體產生モ亦ター一定度マデ麻痺ニ陥リタ

ルコトヲ物語ル事實ナリ。

即チ局所皮膚ニ免疫元軟膏ヲ貼附スルコトニ依リテ發現スル全身性免疫ノ獲得ニ向ツテハ當該局所皮膚ノ健全ナル生活力ハ必要不可欠ノ條件ニシテ、モシモ當該皮膚局所ガ或ハ切除セラルルカ或ハ「コカイン」軟膏ノ如キモノニテ麻痺セシメラルル時ハ全身免疫（血中抗体）ノ獲得ハ100對73—65ニ至ルノ根本的障礙ヲ蒙ルモノナリ。

此際前處置皮膚局所ヲ全部「コカイン」軟膏ニヨリテ處置シタルニモ拘ラズ、全部切除ノ場合（第1報）ト同様ニ7日目ニ於ケル血中「オプソニン」ノ產生ハ全部阻害セラルルコト無クシテ猶ホ多少ノ產生（係數＝1.39ニシテ100：73ノ減少）ヲ示シ、全切除ノ場合（係數＝1.18ニシテ100：65ノ減少）ヨリモ「オプソニン」値稍々大ナルハ何故ナリヤ。

思フニ「コカイン」ノ皮膚面貼附ニ依ル皮膚細胞機能ノ麻痺ハ皮膚全層ニ互リテ行ハルコト能ハズ、且ツ皮下結締組織細胞ニ迄モ麻痺ノ作用ハ深達スルコト能ハズ、シカモ最初ノ24時間ニ於テハ軟膏中ノ抗元ハ皮下結締組織中ヘモ吸收セラレ居ルモノナルコトハ推定スルニ難カラザルヲ以テ、此等麻痺作用ニ陷ラザル局所皮膚細胞ヨリシテ血中ノ抗体ガ供給セラレタルノ致ス所ナランカ。局所皮膚切除ノ場合ヨリモ「コカイン」軟膏使用ノ場合ノ方ガ血中「オプソニン」量ノ產生ガ稍々大ナル所以モ亦タ首肯セラレ得ル所ナリ。

實驗第2. 黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏貼附局所以外ノ

健全皮膚面ヘ「トロバコカイン」軟膏ヲ貼附シタル場合

實驗第1ニテハ、免疫元軟膏ヲ24時間貼附セル當該皮膚局所ヘ「コカイン」軟膏ヲ貼附シテ、以テ其ノ全身免疫發生（血中「オプソニン」產生）作用ヲ麻痺セシメント試ミタルモノナレドモ、免疫元軟膏24時間貼附部皮膚局所ハ其儘ト爲シ置キテ、以テソノ全身性ニ抗体ヲ分泌スル機能ヲ障礙スルコトナカラシメ、單ニ健全ナル皮膚面ノ一局所ニ「コカイン」實驗第1ト同一程度ノ「コカイン」軟膏貼附ヲ行フ時ハ、果シテ如何ナル結果ヲ將來スベキカ。此際全身性「オプソニン」（流血中「オプソニン」）ノ產生ハ何等ノ阻害ヲモ蒙ルコト無キカ否カノ疑問起ルベシ。即チ本實驗ハ實驗第1ノ對照ナリ。

實驗方法ハ全ク實驗第1ト同一ニシテ、唯ダ「コカイン」軟膏ノ貼附ヲ免疫元軟膏24時間貼附面ニ行ハズシテ、之ヨリ遠ク距リタル他ノ健全皮膚面ニ行フノミノ差ナリ。

個々ノ検査ニ於ケル成績ハ第5表ニ示サレ、

第 5 表

黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏24時間貼附後同局所以外ノ健全皮膚ノ種々ノ面積＝4%「トロバコカイン」軟膏ヲ貼附シ、24時間毎ニ更新シテ6日目ニ得タル血清ノ「オプソニン」係數

家兔番號	軟膏貼附	「トロバコカイン」軟膏貼附面積	喰	菌	子	「オプソニン」係數	%
43	前後	1/2	6 9	9 18	15 27	1.53	100
44	前後	1	7 9	7 15	14 24	1.71	112
45	前後	1/2	7 9	8 17	15 26	1.60	100
46	前後	1	8 10	8 15	16 25	1.56	98
47	前後	1/2	6 10	8 17	14 27	1.85	100
48	前後	1	7 9	9 17	16 26	1.62	88

3頭平均値ハ第6表ニ一括セラレタリ。

第6表ノ成績ハ第2圖ニ於テ曲線ヲ以テ示サレタリ。

第 6 表

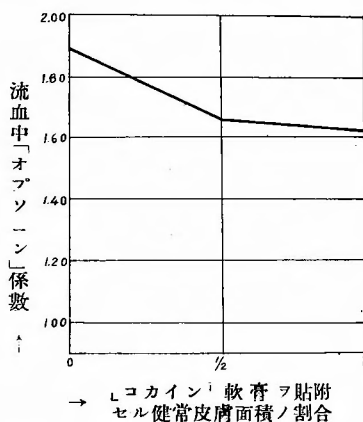
黄色葡萄球菌¹ ²コクチゲン¹ 軟膏24時間貼附後
同局所以外ノ皮膚ニ貼用シタル ¹コカイン¹ 軟膏
ノ面積ト流血中ノ ¹オプソニン¹ 係數トノ相互關係
(3頭平均) 第2圖參照

免疫の前處置皮膚ト關係無 キ健常皮膚ニ於ケル ¹ トロ バコカイン ¹ 軟膏貼附面積	¹ オプソ ニ ¹ ン ¹ 係 數	%
0	1.89	100
1/2 ²⁾	1.66	88
1 ¹⁾	1.63	86

- 1) 4.5cm×4.5cm; 5日間ニ使用シタル
軟膏中¹コカイン¹全量0.4瓦。
2) 同上面積ノ1/2; 5日間ニ使用シタル
軟膏中¹コカイン¹全量0.2瓦。

第 2 圖

黄色葡萄球菌¹ ²コクチゲン¹ 軟膏
24時間貼附後同局所皮膚以外ノ健
常皮膚ヘ ¹コカイン¹ 軟膏ヲ貼附
セル面積 (最大4.5cm×4.5cm) ト
流血中 ¹オプソニン¹ 係數トノ相
互關係 (3頭平均) 第6表參照



以上ノ結果ニヨレバ¹コクチゲン¹軟膏24時間貼附局所ヲ其儘トナシ置キ、同一試獸ノ他ノ健
常皮膚ヘ¹コカイン¹軟膏ヲ5日間塗擦貼附シタルニ、6日目ノ血中¹オプソニン¹係數ハ下ノ如
シ。

¹コクチゲン¹軟膏貼附ノミニテハ1.89(100)

健常皮膚¹コカイン¹軟膏貼附面積ガ前處置局所皮膚
面積ノ1/2 (5日間¹コカイン¹全用量0.2瓦)ニテハ 1.66 (88)

同上前處置局所ト同一面積(5日間
¹コカイン¹全用量0.4瓦)ニテハ1.63 (86)

即チ此際ニモ亦タ血中產生¹オプソニン¹價ハ(100:88—86ノ比ニテ)多少減弱セリ。

此ノ事實ハ思フニ健常皮膚面ニ¹コカイン¹軟膏ヲ貼附スル時ハ (1) 當該局所皮膚細胞ノ活
力ガ麻痺ニ陥リ從テ健常皮膚ガ先天的ニ含有スル ¹オプソニン¹ノ細胞外分泌ガ障礙セラルル
ノミニ止ラズシテ、(2) ¹コカイン¹ノ如キ物質ハ水溶性ナルヲ以テ例ヘバ沃度加里ト同様ニ
5日間ニ互リ間斷無ク全身性ニモ亦タ吸收セラレテ以テ ¹オプソニン¹ノ流血中ノ集中作用ガ全
身性ニ阻害セラルルノ致ス所ナラン。

全實驗結果ノ總括

¹コクチゲン¹軟膏ヲ以テ24時間ダケ豫メ免疫の操作ヲ加ヘタリシ皮膚局所ヘ¹コカイン¹軟

脊ヲ貼附シタル場合(實驗第1)ト, コレヲ同一試獸ノ他ノ健常皮膚面ヘ貼附シタル場合(實驗第2)トノ血中 γ オプソニン γ 產生程度ハ第7表ニ對比セラレタリ。

第7表 γ トロパコカイン γ 軟膏ヲ, 豫メ黃色葡萄狀球菌 γ コクチゲン γ 軟膏ヲ24時間貼附スルコトヨリテ前處置セラレタル局所皮膚面ヘ貼附シタル場合ト, 爾他同一條件ノ下ニ於テ前處置皮膚以外ノ健常皮膚面ヘ貼附シタル場合トニ於ケル血中產生 γ オプソニン γ ノ量ノ差異

γ トロパコカイン γ	6日目ニ於ケル血中 γ オプソニン γ 係數			
	免疫前處置局所皮膚ニ貼附セル場合		免疫前處置以外ノ健常皮膚ニ貼附セル場合	
	係 數	血中ニ増加シタル γ オプソニン γ (係數)ノ百分比	係 數	血中ニ増加シタル γ オプソニン γ (係數)ノ百分比
軟膏貼附面積				
0	1.89	100	1.89	100
1/5	1.70	90	—	—
1/3	1.61	85	—	—
1/2	1.40	74	1.66	88
1	1.39	73	1.63	86

以上ノ實驗結果ヲ對比スルニ, 健常皮膚面ヘ γ コカイン γ 軟膏ヲ貼附ハ其ノ面積ガ4.5cm $\times$ 4.5cmニテモ亦タ其ノ1/2ニテモ血中產生 γ オプソニン γ 係數ニハ大差ヲ示サズ, 全體的ニハ γ コカイン γ 軟膏ヲ貼附セザル場合ノ血中產生 γ オプソニン γ 量ヨリモ 100:88-86ノ比ニ於テ小ナルノミナリ。

之ニ反シテ豫メ γ コクチゲン γ 軟膏ニヨリテ前處置セラレタリシ皮膚局所ヘ γ コカイン γ 軟膏ヲ同一條件ノ下ニ於テ貼附セル場合ハ 100:74-73ノ比ニ於テ血中產生 γ オプソニン γ 係數ハ前述ノ場合ヨリモ顯著ニ低下セリ。

以上ノ對照觀察ニヨリテ下ノ事項ヲ確認シ得ベシ。

1) γ コクチゲン γ 軟膏ヲ皮膚ノ一局所ニ貼附スル時ハ, 最初ノ24時間ニ當該局所細胞内ニ於テ定在性ニ顯著ノ局所性特殊 γ オプソニン γ ノ增強アレドモ(八田, 小津, 桑原, 宮司諸博士)7日目ニテハ當該局所ニ於テ減弱シ, 流血中ニ於テ顯著ノ同名 γ オプソニン γ ノ增強ヲ證ス。

2) 此際免疫の前處置ヲ施シタル局所皮膚ヲ全部切除セルニ血中產生 γ オプソニン γ ハ 100:65ノ比ニ於テ低下シ, 此ノ如キ切除ノ代リニ γ トロパコカイン γ 軟膏ヲ貼附セシニ 100:73ノ比ニ於テ低下シ, マタ前處置局所皮膚ヲ其儘トナシ, ソノ局所以外ノ健常皮膚ニ同様 γ トロパコカイン γ 軟膏ヲ貼附セシニ 100:86ノ比ニ於テ低下セリ。故ニ血中ノ特殊 γ オプソニン γ ハ免疫前處置皮膚内ニ產出セラレタル γ オプソニン γ ガ當該局所皮膚細胞ヨリ分泌セラレテ流血中ニ集中セルモノト理解セラル。

3) 此際血中 γ オプソニン γ ノ全部ガ皆悉ク免疫前處置局所皮膚ヨリ分泌セラレタルモノナリヤ否ヤ, 換言スレバ免疫元軟膏ニヨル局所皮膚前處置ニヨリテ免疫元ニ毫モ全身流血中ヘ吸收セラレザルモノナリヤ否ヤノ疑問起ルベシ。此ノ解決ニハ更ニ詳細ナル多數ノ對照實驗ヲ要スルモノナリ。

結 論

1) 免疫元軟膏ヲ以テ前處置セラレタル皮膚局部ヲ (1) 切除セル場合, (2) 切除ノ代リニ 4%「コカイン」軟膏ヲ塗擦セル場合, (3) 「コカイン」軟膏ヲ同一試獸ノ健常皮膚面ヘ塗擦セル場合, (4) 切除モ行ハズ「コカイン」軟膏モ使用セズ免疫元軟膏前處置ノミノ場合ニツキ下ノ如キ血中「オプソニン」係數ヲ示セリ。

(1) ニテハ	1.18
(2) ニテハ	1.39
(3) ニテハ	1.63
(4) ニテハ	1.89

2) 即チ免疫元軟膏局部皮膚前處置ニテハ全身免疫ノ獲得即チ血中ニ立證セラルル特殊「オプソニン」ハ大部分前處置局部皮膚ヨリ分泌セラレテ流血中ニ集中スルモノナルコトヲ知ル。

3) 所謂經皮免疫ニアリテハ免疫元ハ主トシテ皮膚ニ吸收セラレ、又免疫物質ノ產生モ皮膚ニヨリテ行ハルガ故ニ、他ノ重要ナル組織及ビ臓器ガ免疫獲得ニ參與スルコト皆無ナルカ或ハ甚ダ僅少ナリ。故ニ經皮免疫ニテハ不快ナル副作用殆ンド發現セザルモノト認メラル。

4) 免疫元軟膏使用ニヨリテ免疫元ガ皮膚局部ヲ脱シテ全身血行中ヘモ亦タ (若シアレバ如何ナル程度ニ於テ) 吸收セラレ得ルヤ否ヤノ疑問ハ、他ノ實驗ニヨリテ解明セラルベシ。