

「デフテリア」の他働免疫に関する實驗的研究

吸入による「デフテリア」の他働免疫と皮下注射による他働免疫との比較

齋藤 昌二

〔京都帝國大學化學研究所及京都帝國大學醫學部皮膚科教室(松本教授)〕

目	次
I 緒 言	III 實驗成績
II 實驗材料及び實驗方法	第1群 吸入による他働免疫
1) 使用動物 2) 「アンチトキシン」	第2群 皮下注射による他働免疫
3) 毒 素 4) 吸入方法	IV 總括並に考按
5) 抗毒素測定法 6) 免疫方法	V 結 論

I 緒 言

血清療法の未だ發見せられない往時に於ては「デフテリア」は猛威を逞しくして、數多可憐な幼兒の生命を奪ひ、小兒傳染病中最も恐る可き疾患の一つに數へられたが、1884年 Löffler 氏により「デフテリア」菌が發見せられ、次いで 1890年 Behring u. Kitasato 兩氏に依りて血清療法の劃期的大發見が爲されて以來、「デフテリア」に依る死亡率は漸次減少の道を辿り、此の特種療法は各方面から注目せらるゝに至つた。

従つて本法に對する研究熱は益々盛んとなり、臨床的方面のみならず、實驗的方面に於ても本療法は他働免疫研究の對象として幾多の先人に依り研究の矛が向けられ、従つて其の業績は非常に多いが、然し尙今日に於ても之れに對する興味は失はれず、「デフテリア」他働免疫に関する研究業績は陸續として發表せられてゐる状態である。今之等に就いて詳述するのは予の目的でないが、その中主なるもの 2, 3 を記述すると、1911年 Morgenroth u. Levy は「デフテリア・アンチトキシン」の吸収に就ての實驗を海猿を用ひて行ひ、靜脈、皮下、筋肉内に「デフテリア」血清を注射して、各の場合に於ける吸収状態を比較研究してゐる。1922—1923年に於て Glenny, Hopkins, Barkara の3氏は「デフテリア」の他働免疫の存續期間に就て家兎の靜脈内及皮下に血清を注射して、血中より消失する状態を比較し、併せて同種血清を注射したる場合の存續期間にも言及してゐる。又 1932年 Weichsel は海猿に種々の量の「アンチトキシン」を腹腔に注射して、一定時間後血中の抗毒素價を測定し、その際同事に「シックテスト」をも行つて兩者の關係を追求してゐる。上記の外に尙「デフテリア」他働免疫に関する研究は枚舉に暇なき程であるが、之等の多くは主として注射方法による他働免疫の實驗的研究に屬し、余が茲に述べんとする氣道粘膜よりの「デフテリア」他働免疫に関する報告は誠に寥々たるもので數氏の

發表あるに過ぎない。今それ等の大略を記すと、1920年 Besredka は海猿或は家兎の咽頭及氣管に「ゾンデ」又は注射によりて「デフテリア」血清を注入し、注入後直ちに強力なる毒素を注射して、對照動物は20—36時間にて死するも、血清の注入を受けた動物は之れに耐へ得た事を證明してゐる。1925年 Barlow 及び Burnell 兩氏は「デフテリア」菌の培養より得た毒素を人間に注射し、之れより免疫血清を作つて、「デフテリア」菌を保有する労働者の咽喉部に噴霧したるに該部の「デフテリア」菌は速に消失したと云ふ。1929年松田氏は海猿を用ひて經氣道的に「デフテリア」他働免疫の成立する事を證明し、而して「デフテリア」菌培養毒素を注射したが注射前に吸入せしむると十分の効果があるも、注射後なればその効果は少ないと記載してゐる。1934年 Silberschmidt 氏も亦松田氏と略同様の實驗を行つてゐる。即ち一つの硝子箱を「デフテリア・アンチトキシン」の噴霧で充滿せしめ、之の中に口腔粘膜よりの吸収を妨げんが爲めに口に密着する「マスク」を施した海猿を一定時間放置したる後、之れに種々なる量の毒素を注射して、如何程の毒素に耐へ得るか、又毒素注射後にも同様の處置を施し、之れの及ぼす影響をも研究してゐる。

以上は余が文獻より蒐集し得た經氣道による「デフテリア」の他働免疫に関する實驗的研究であるが、之等數氏の實驗を觀るに、多くはその方法が稍複雑であり、又單に氣道粘膜のみよりの免疫方法と考へられない場合がある。而して何れも「デフテリア・アンチトキシン」の氣道粘膜通過を確證するに核心を置いた實驗的研究であつて、「アンチトキシン」の氣道粘膜よりの吸収状態即ち之れが氣道粘膜を通過して血中に移行する時間的關係、最高價持續日數、或は「アンチトキシン」の存續期間等に就ての實驗は未だ見當らない様である。

予は最近簡單で而も臨床上にも行ひ易い吸入方法を以て「デフテリア・アンチトキシン」の氣道粘膜よりの吸収状態を明にせんが爲め、家兎の鼻孔より、液體「デフテリア」血清の吸入を行ひ、家兎血中の「アンチトキシン」の消長を經過を追つて測定し、更に同血清の皮下注射をも行つて比較研究した。

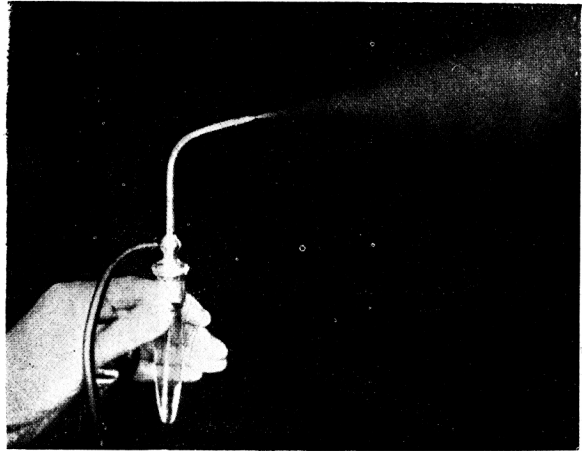
II 實驗材料及び實驗方法

- 1) 使用動物：「アンチトキシン」の吸入には體重 2000 g 内外の白色、牝、成熟家兎を用ひ、家兎血液内の抗毒素測定には 400 g 内外の白色、牝、健康海猿を使用した。
- 2) 「アンチトキシン」：吸入並に皮下注射に使用した「アンチトキシン」は傳染病研究所製造による市販の液體「デフテリア」血清である。
- 3) 毒素：抗毒素測定に使用した毒素は傳染病研究所の好意により分與を受けたもので、その最小致死量は 0.004 cc である。
- 4) 吸入方法：圖の如く、2連球を連結した咽喉噴霧器の下端には少量の吸入に便なる様「スピッツグラス」を取付けて之の中に 1—2 cc の液體「デフテリア」血清を入れ、家兎を北島式固

定器に固定してその鼻孔より吸入せしむ。1.0 cc の吸入に要する時間は數秒である。

5) 抗毒素測定法：免疫家兎血液中の抗毒素測定法としてはレーメル氏法に準據した。然し海猿もその個性により皮膚反應に多少の強弱あるを免れない故に對照試驗を嚴重に行ふ必要がある。依つて余は富士氏の行へる如く同一海猿の背部皮膚の一側に本試驗を他側に對照試驗を施行した。

先づ免疫前に正常家兎の血清に就き抗毒素を測定す。それには正常家兎の心臓穿刺に依て得た血清の倍數稀釋液



第 1 圖

各、1.0 ccm に 250 倍の毒素液 1.0 ccm を加へたもの 1 列を作る。對照液は液體「デフテリア」血清(抗毒素馬血清)を稀釋して 1.0 cc 中に $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{200}$, $\frac{1}{300}$, $\frac{1}{700}$, $\frac{1}{800}$ 單位を含む様にし、之れにそれぞれ 250 倍の毒素液 1.0 cc を加へたもの 1 列を作る。兩列共 37°C に 2 時間保ち、後氷室に 1 夜靜置した後、1 日前豫め背部を抜毛し、鋏にて殘餘の毛を切つておい

た海猿の 1 側に本試驗を他側に對照液を各、0.1 cc 宛消毒した 1/5 針を以て皮内に注射した。注射後は 24 時間毎に 5 日間に互り皮膚反應を檢查し、局所壞死の生ずる所を標準に兩側を比較し以て家兎血清中の抗毒素價を算出した。皮下注射に於ては家兎血清中の抗毒素價も高價を示すを以て毒素も幾分濃厚なるものを使用し、對照に用ふる抗毒素液の濃度も亦強めた。

表には反應の欄に壞死は(+)にて示し、(-)は反應なきものと、或は發赤浸潤を示すものとを表はす。即ち本試驗法にては壞死を目標とする故壞死以外のものは便宜上(-)とした。

6) 免疫方法：家兎を 2 群に分ち、第 1 群には吸入を、第 2 群には皮下注射を行つた。第 1 群を更に第 1 組、第 2 組となし、前者には 1000 單位の吸入 1 回、後者には 500 單位の吸入 1 回を施行した。第 2 群には 500 單位 (1.0 cc), 300 單位 (0.6 cc), 30 單位 (1.0 cc に含有せしむ), 10 單位 (1.0 cc に含有せしむ) の 4 種類の注射を行つた。

III 實 驗 成 績

第 1 群 吸入による他働免疫

9 頭の家兎を第 1 群とし、その中 5 頭の家兎には液體「デフテリア」血清 1000 單位 (2.0 cc) 1 回吸入を行ひ(第 1 組)、他の 4 頭には 500 單位 (1.0 cc) の 1 回吸入を施行した(第 2 組)。第 1 組、第 2 組共吸入前及び吸入終了後、3 時間目、6 時間目、10 時間目、24 時間目、2 日目、3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、7 日目、8 日目に家兎血清中の抗毒素價を測定した。而して抗毒

素價は次の如くにして算出した。例へば下記第1表に於て、對照側にては一定稀釋毒素(第1表にては250倍)に抗毒素馬血清 $\frac{1}{600}$ 單位(*)を加へたるものより以下が壊死を示したるに、檢側にては家兎血清の2倍稀釋*より以下を加へたものが壊死を生じたる故、2倍稀釋家兎血清の1.0 ccmの抗毒素量は $\frac{1}{600}$ 單位に相當すと云ふ可く、從つて原液家兎血清1.0 ccm中には $\frac{1}{600} \times 2 = 0.003$ 免疫單位含まる事となる。

次に其等の成績を記するが、先づ第1組の中 No. 53 のみの實驗成績を記載すると第1表—第11表となる。

第 1 表

家兔 No. 53 ♂ 2000 g			吸入前(8/IV 1935年)					家兔血清中 ノ 抗 毒 素 價
(使用海獺)	檢 側	毒 素 稀 釋 倍 數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{600} \times 2$ = 0.003 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2*	4	8	16	
		反 應	—	+	+	+	+	
	對 照 側	毒 素 稀 釋 倍 數	250	250	250	250	250	
No. 20 抗毒素馬血清單位		$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1^{(*)}}{600}$	$\frac{1}{700}$		
♂ 400 g 反 應		—	—	—	+	+		

第 2 表

家兔 No. 53 ♂ 2020 g			吸入後 3 時間目(9/IV)					家兔血清 ノ抗毒素價
(使用海豚) No. 21 ♂ 450 g	檢側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{600} \times 2$ = 0.003 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
		反應	—	+	+	+	+	
	對照側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
抗毒素馬血清單位		$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$		
反應		—	—	—	+	+		

第 3 表

家兔 No. 53			吸入後 6 時間目(9/IV)					家兔血清中 ノ 抗 毒 素 價
(使用海猿)	檢 側	毒 素 稀 釋 倍 數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{600} \times 4$ = 0.006 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
		反 應	—	—	+	+	+	
No. 22 ♂ 420 g	對 照 側	毒 素 稀 釋 倍 數	250	250	250	250	250	
		抗毒素馬血清單位	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$	
		反 應	—	—	—	+	+	

第 4 表

家兎 No. 53			吸入後 10 時間目(9/IV)					家兎血清中 ノ抗毒素價
(使用海蜇)	檢側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{500} \times 4$ = 0.008 A. E.
		家兎血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
	反應	—	—	+	+	+		
	對照側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
抗毒素馬血清單位		$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{700}$		
反應		—	—	—	+	+		
No. 23 ♂ 440 g								

第 5 表

家兔 No. 53 1950 g			吸入後 24 時間目(10/IV)					家兔血清中 ノ抗毒素價
(使用海蜇)	檢 側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{600} \times 8$ = 0.013 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
	反	—	—	—	+	+		
	對 照 側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
抗毒素馬血清單位		$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$		
反		—	—	—	+	+		
No. 24 ♂ 410 g								

第 6 表

家兔 No. 53 1980 g			吸入後 2 日目(11/IV)					家兔血清中 ノ抗毒素價
(使用海蜇)	檢側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{500} \times 8$ = 0.016 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
	反應	—	—	+	+	+		
	對照側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
抗毒素馬血清單位		$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$		
反應		—	—	+	+	+		

第 7 表

家兔 No. 53 1980 g			吸入後 3 日目(12/IV)					家兔血清中 ノ抗毒素價
(使用海蜇)	檢側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{500} \times 8$ = 0.016 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
	反應	—	—	—	+	+		
	對照側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
抗毒素馬血清單位		$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$		
No. 26 ♂ 460 g	反應	—	—	+	+	+		

第 8 表

家兔 No. 53 2010 g			吸入後 4 日目(13/IV)					家兔血清中 ノ抗毒素價
(使用海蜇)	檢側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{600} \times 8$ = 0.013 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
		反應	—	—	—	+	+	
	對照側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
No. 27 ♂ 420 g		抗毒素馬血清單位	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$	
反應		—	—	—	+	+		

第 9 表

家兔 No. 53 1990 g			吸入後 5 日目(14/IV)					家ノ兔血清中 抗毒素價
(使用海蜇)	檢側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{600} \times 4$ = 0.007 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
		反應	—	—	+	+	+	
	對照側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
No. 28		抗毒素馬血清單位	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$	
♂ 410 g		反應	—	—	—	+	+	

第 10 表

家兔 No. 53 1980 g			吸入後 6 日目(15/IV)					家兔血清中 ノ抗毒素價
(使用海蜇)	檢側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{600} \times 2$ = 0.003 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
		反應	—	—	—	+	+	
	對照側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
No. 29		抗毒素馬血清單位	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$	
♂ 430 g		反應	—	—	—	+	+	

第 11 表

家兔 No. 53 2000 g			吸入後 7 日目(16/IV)					家ノ兔血清毒素中價
(使用海蜇)	檢側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	$\frac{1}{600} \times 2$ = 0.003 A. E.
		家兔血清稀釋倍數	原	2	4	8	16	
		反應	—	+	+	+	+	
	對照側	毒素稀釋倍數	250	250	250	250	250	
No. 30		抗毒素馬血清單位	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{700}$	
♂ 420 g		反應	—	—	—	+	+	

上記第1表より第11表迄は第1組(1000單位吸入)の家兎 No. 53 に吸入を施行したる後「アンチトキシン」の家兎血中に出現して消失する迄の實驗成績を示すもので、No. 54, No. 91, No. 64, No. 63 も之れと同様にして測定したので以下各の測定表は省略し、その結果のみを一括して表示すると第12表となる。

第12表 第1組(1000單位吸入)

	家兎 番號	性	體重	經過 日數		吸入 前	3 時 間目	6 時 間目	10 時 間目	24 時 間目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	5 日 目	6 日 目	7 日 目	8 日 目
				吸入 月日	日數												
家ノ	No. 53	♂	2020 g	9/IV	(35)	0.003	0.003	0.006	0.008	0.013	0.016	0.016	0.013	0.007	0.003	0.003	
兎抗	No. 54	♂	1980 g	9/IV	(35)	0.003	0.003	0.008	0.013	0.02	0.02	0.02	0.02	0.013	0.007	0.005	0.002
血毒	No. 63	♂	2100 g	3/V	(35)	0.004	0.004	0.01	0.02	0.027	0.02	0.026	0.02	0.02	0.008	0.003	
清素	No. 64	♂	2150 g	30/V	(53)	0.002	0.002	0.004	0.008	0.013	0.016	0.013	0.013	0.009	0.008	0.004	0.002
中價	No. 91	♂	1950 g	30/VI	(35)	0.001	0.001	0.001	0.01	0.015	0.016	0.015	0.01	0.009	0.004	0.001	

第2組、4頭の家兎 No. 80, No. 81, No. 82, No. 83. にそれぞれ 500 單位(1.0 cc)1 回の吸入を行つた。その成績は第13表に示す如くである。

第13表 第2組(500單位吸入)

	家兎 番號	性	體重	經過 日數		吸入 前	3 時 間目	6 時 間目	10 時 間目	24 時 間目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	5 日 目	6 日 目	7 日 目
				吸入 月日	日數											
家ノ	80	♂	2000 g	3/V		0.001	0.001	0.001	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.001	
兎抗	81	♀	1980 g	3/V		0.003	0.003	0.006	0.008	0.013	0.01	0.013	0.013	0.007	0.003	
血毒	82	♂	2100 g	30/VI		0.002	0.002	0.002	0.004	0.006	0.006	0.006	0.004	0.002		
清素	83	♂	1800 g	30/VI		0.002	0.002	0.006	0.01	0.013	0.013	0.013	0.013	0.008	0.004	0.002

第1群の小括

1000 單位：

- 1) 5 例共 3 時間目に血中に移行する「アンチトキシン」を證明し得ず。4 例は 6 時間目に他の 1 例(No. 91)は 10 時間目に出現を認める。
- 2) 4 例とも 24 時間目に他の 1 例(No. 63)は既に 10 時間目に最高價に達するを認める。
- 3) 最高價持続期間は 3 例は 3 日、他は 2 日と 5 日である。
- 4) 最高價は低きもので 0.013 A. E., 高きもので 0.02 A. E. と推定される。
- 5) 血中に移行した「アンチトキシン」の存続期間は 6—8 日である。

500 單位：

- 1) 4 例中 2 例は 6 時間目より他の 2 例は 10 時間目より血中に「アンチトキシン」の發現を證明す。

2) 3例は24時間目に最高價に達し、他の1例(No. 80)では10時間目に既に最高價を得てゐる。

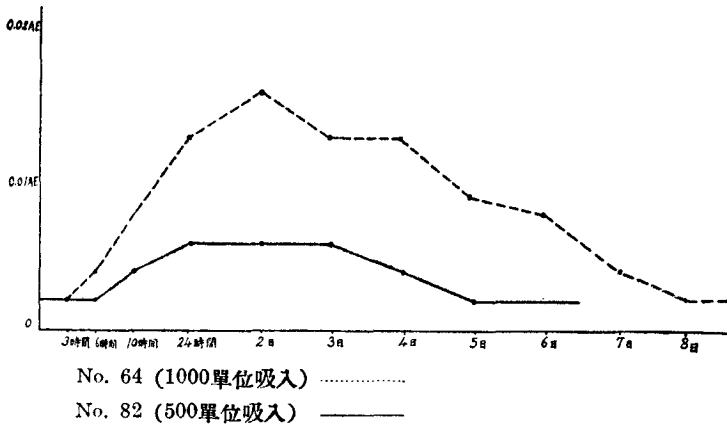
3) 最高價持続期間は2例にては3日間、他の2例にては2日と5日である。

4) 最高價は低きもので0.004 A. E., 高きもので0.013 A. E.を示す。

5) 血中に移行した「アンチトキシン」の存続期間は5—7日である。

次に第1組 No. 64 及び第2組 No. 82 の成績を曲線を以て表はすと第14表の如くなる。

第 14 表



第2群 皮下注射に依
る他働免疫

吸入に依る氣道粘膜よ
りの吸収状態を皮下注射
による吸収状態と比較研
究すれば前者の吸収程度
が更に明瞭となるもの
故、余は11頭の家兔を第
2群とし之れを4組に分
ち、第1組(No. 40, No.
50, No. 52)には500單

位(1.0 cc), 第2組(No. 13, No. 15, No. 44)には300單位(0.6 cc), 第3組(No. 50, No. 62)には30單位(1.0 ccに含有せしむ), 第4組(No. 59, No. 60, No. 61)には10單位(1.0 ccに含有せしむ)の皮下注射を行ひ、注射後第15—18表に示す如く順次経過を追つて血中の抗毒素價を測定した。

第15表 第1組(500單位皮下注射)

家兔 番號	性	體重	經過 日數		注射 前	1時	3時	10時	24時	3日	5日	7日	9日	11日	13日	15日
			注射 月日	日數		間目	間目	間目	間目	目	目	目	目	目	目	目
家ノ 兔抗 血毒 素價 中價	40	♂	1920 g	3/IV	0.002	0.003	0.04	0.32	1.28	1.28	1.28	0.42	0.04	0.008	0.002	
	50	♂	2200 g	5/IV	0.002	0.004	0.04	0.32	1.28	2.56	1.28	0.64	0.08	0.01	0.005	0.0025
	52	♂	2000 g	9/IV	0.0025	0.007	0.04	0.32	1.28	1.28	0.64	0.026	0.008	0.002		

第16表 第2組(300單位皮下注射)

家兔 番號	性	體重	經過 日數		注射 前	1時	3時	10時	24時	3日	5日	7日	9日	11日	13日
			注射 月日	日數		間目	間目	間目	間目	目	目	目	目	目	目
家ノ 兔抗 血毒 素價 中價	13	♂	1980 g	20/III	0.004	0.006	0.035	0.14	0.51	0.77	0.28	0.004			
	15	♂	2050 g	1/IV	0.002	0.002	0.02	0.16	0.64	0.64	0.32	0.04	0.088	0.001	
	44	♂	1850 g	3/IV	0.003	0.006	0.02	0.16	0.64	0.34	0.64	0.16	0.02	0.008	0.003

第 17 表 第 3 組 (30 單位皮下注射)

家兔 番號	性	體重	經過 日數 注射 月日	注射	1 時	3 時	6 時	10 時	24 時	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日
				前	間目	間目	間目	間目	間目	目	目	目	目	目	目	目	目
家ノ 抗 毒 血 中 價	51	♂	2000 g	5/IV	0.002	0.002	0.007	0.013	0.04	0.13	0.13	0.13	0.08	0.04	0.02	0.008	0.005
	62	♂	1970 g	30/IV	0.003	0.003	0.008	0.02	0.04	0.053	0.064	0.08	0.053	0.04	0.01	0.006	0.003

第 18 表 第 4 組 (10 單位皮下注射)

家兔 番號	性	體重	經過 日數 注射 月日	注射	3 時	6 時	10 時	24 時	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日
				前	間目	間目	間目	間目	目	目	目	目	目	目	目
家ノ 抗 毒 血 中 價	59	♂	2000 g	20/IV	0.002	0.002	0.004	0.004	0.016	0.016	0.016	0.013	0.008	0.004	0.002
	60	♂	1990 g	20/IV	0.003	0.003	0.006	0.008	0.013	0.013	0.013	0.009	0.005	0.003	
	61	♂	2020 g	30/IV	0.004	0.004	0.008	0.01	0.016	0.02	0.016	0.016	0.013	0.013	0.008

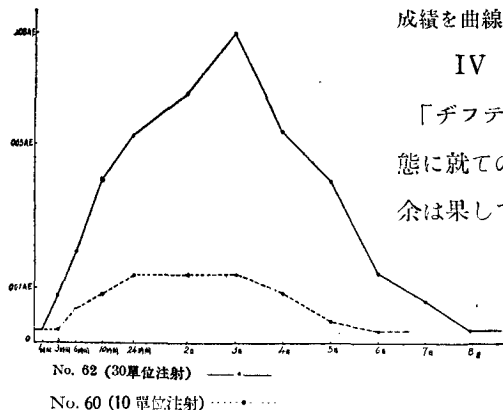
第 2 群の小结

以上 4 組の 500 單位, 300 單位, 30 單位, 10 單位の皮下注射の場合を觀察するに,

- 1) 500 單位及び 300 單位の皮下注射に於ては「アンチトキシン」は多くは 1 時間目より, 30 單位にては 3 時間目より, 10 單位にては 6 時間目より血中に發現するを認める.
- 2) 最高價持續期間は注射單位の大小に餘り關係なく, 何れも略 2 日乃至 4 日である.
- 3) 最高價は 500 單位にあつては 1.28 A. E., 300 單位に於ては 0.64 A. E., 30 單位にては 0.08—0.13 A. E., 又 10 單位にては 0.013—0.016 A. E. を示す.
- 4) 免疫體の存續期間は注射單位の大なる程長く, 500 單位にては 11—15 日, 300 單位にては 7—13 日, 30 單位にては 8—9 日, 10 單位にては 6—8 日である.

第 19 表

上記 4 組の皮下注射の中第 3 組の No. 62 及び第 4 組の No. 60 の成績を曲線を以て表はすと第 19 表のやうになる.



IV 總括並に考按

「ジフテリア・アンチトキシン」の氣道粘膜よりの吸収状態に就ての研究は今日迄未だ報告せられてない様である.

余は果して氣道粘膜より「アンチトキシン」が吸収されて血中に移行するものであるか、即ち「ジフテリア」の經氣道免疫が成立するか否かを先づ檢索せんが爲め家兔の鼻孔より液體「ジフテリア」血清の 1000 單位及び 500 單位の 2 種類の

吸入を施行せしが、何れも他働免疫の成立する事を確めたので、更に詳しくその吸収状態に就

て追求した。即ち家兎の氣道に吸入された「アンチトキシン」が粘膜を通過して血中に移行し、之れがレーメル氏皮膚反應を以て證明せられる時間は 1000 單位の吸入では多く 6 時間を要するも、500 單位に於ては 6—10 時間を要するものゝ如くである。而して 24 時間を経過すると、どの例に於ても既に最高價に達してゐるが、往々速きは 10 時間にして最高となれる例(No. 63, No. 80)も存す。之れに依り最高價を獲得するのは 10 時間乃至 24 時間の間と推定されるが、その精細な時間に就ては遺憾ながら追求しなかつた。

最高價持續期間には多少の差異は認めるが平均 3 日間の様である。又血中に移行した「アンチトキシン」の存續期間は 1000 單位に於ては 6—8 日、500 單位に於ては 5—7 日の様である。最高價は吸入量に關係するものゝ如くであるが、一定量の吸入に於ても多少の動搖あるを免れず、500 單位の吸入にては 0.004—0.013 A. E. で、1000 單位に於ては 0.013—0.02 A. E. と推定される。前記の如く 1000 單位の吸入は 500 單位のそれに比して吸収程度が高い。今 1000 單位の吸入を 500, 300, 30, 10 單位の 4 種類の皮下注射と比較せんに、最高價持續期間並に最高價に達する迄に要する時間には餘り差異は認められないが、「アンチトキシン」の血中に發見するに要する時間は皮下注射 500 單位、300 單位の多くは 1 時間目、30 單位皮下注射の 3 時間目より發現するに反し、1000 單位の吸入に於ては 10 單位皮下注射の如く 6 時間目に漸く發現を來す。又血中に「アンチトキシン」の存續する期間も 500 單位、300 單位の皮下注射より短かくて、10 單位注射の 6—8 日に合致す。最高價は皮下注射 500 單位の 1.28 A. E., 300 單位の 0.64 A. E., 30 單位の 0.08—0.13 A. E. 等より遙に低く、10 單位注射の 0.013—0.016 A. E. に略一致する。換言すれば 1000 單位の吸入による吸収状態は 500, 300, 30 單位の皮下注射より遙に不良で、10 單位の皮下注射の吸収状態に一致することが認められる。

尙吸入に於て家兎の體重には著變なく、経過中の増減は略皮下注射のそれに類似す。

V 結 論

予は「デフテリア・アンチトキシン」の家兎氣道粘膜よりの吸収如何を検索せんが爲め、液體「デフテリア」血清の 1000 單位及び 500 單位を家兎鼻孔より吸入せしめ、血中の抗毒素價を経過を追つてレーメル氏皮膚反應に準據して測定し、尙之れを同血清の皮下注射による吸収状態とも比較研究して次の如き結論を得た。

- 1) 1000 單位或は 500 單位何れの吸入に於ても、「アンチトキシン」は家兎血中に移行するを認める。即ち何れの場合に於ても經氣道的に他働免疫が成立する。
- 2) 1000 單位の吸入に於ては多く 6 時間目より「アンチトキシン」の血中に移行するを認め、500 單位の吸入に於ては 6—10 時間を要する様である。
- 3) 何れの吸入に於ても多くは 24 時間にして既に最高價に達し、最高價持續期間は平均 3 日間である。

4) 最高價は吸入量に關係するものゝ如く、1000 單位吸入の效價上昇の程度は 500 單位のそれよりも一般に高位である。

5) 「アンチトキシン」の血中存續期間は 1000 單位の吸入に於ては 500 單位のそれよりも稍、長い様である。

6) 氣道粘膜よりの「デフテリア・アンチトキシン」の吸收程度は良好とは稱し難く、1000 單位の吸入による吸收状態は 10 單位の皮下注射のそれに略一致する。

擧筆に臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜はりたる恩師松本教授に深謝す。
尙毒素の分譲を賜はりたる東京傳染病研究所の御好意に感謝す。

文 獻

- (1) Besredka; De l'action des sérums par la voie respiratoire. Annal. de l'Institut Pasteur. 1920, 34, 51.
- (2) Matsuda; Über Immunisierung durch den Respirationsweg. Mitt. d. med. Gesell. zu Chiba. 1929, 7, II. 50.
- (3) Matsumoto u. Saito; Untersuchung über die Resorption von Substanzen durch Haut u. Schleimhaut. Passive Immunisierung gegen Diphtherie durch Einführung des Antitoxins mittels Inhalation (vorläufige Mitteilung). Acta Dermatolog. 1934, 24, Dec. 105.
- (4) Silberschmidt; Essais d'immunisation par inhalation diphtérie et tetanos. Annales de l'Institut Pasteur. 1934, No. 6, 690. Immunisierungsversuche mittels Inhalation. Zbl. f. Bact. Ref. 1934, 115, 467. Immunisierung durch Inhalation. Zbl. f. Bact. Ref. 1935, 117, 508.
- (5) Behring u. Kitasato; Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität u. der Tetanus-Immunität bei Thieren. Deut. med. W. 1890, 16, 1113.
- (6) Fleming and Petrie; The serum treatment of diphtheria. Recent advances in vaccine and serum therapy. 1934, 18.
- (7) Freud; Die Verteilung des Diphtherieschutzkörpers zwischen Gewebe u. Blutserum bei aktiver u. passiver Immunität. Zschr. f. d. gesam. exper. M. 1924, 42, 400.
- (8) Glenny, Annie and Mona; The absorption of diphtheria antitoxin. Zbl. f. Bact. Ref. 1931, 102, 544.
- (9) Gräer u. Kassowitz; Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. Zschr. f. Imm. Orig. 1917, 26, 277.
- (10) Glenny and Hopkins; Duration of passive immunity. Zbl. f. Bact. Ref. 1924, 75, 108.
- (11) Glenny, Hopkins and Barkara; Duration of passive immunity. Zbl. f. Bact. Ref. 1924, 76, 447, 448.
- (12) Kassowitz; Ein Beitrag zur Frage der echten u. scheinbaren Diphtherieimmunität. Zschr. f. d. gesam. exper. M., 1924, 41, 160. Über die Verteilungen des Diphtherieschutzkörpers zwischen Gewebe u. Blutserum bei pass. u. akt. Immunität. W. kl. W. 1924, 281.
- (13) Kolle u. Wassermann; Antitoxische Sera. Handbuch d. path. Mikro., Bd. II. Die Immunität bei Diphtherie. Bd. V. Handbuch d. path. Mikro.
- (14) Levin; Über passive Immunität. Zschr. f. Imm. 1909, 1, 3.
- (15) Morgenroth u. Levy; Über die Resorption des Diphtherieantitoxins. Zschr. f. Hyg. 1911, 70, 69.
- (16) Moloney et Fraser; Effet de l'immunité passive sur l'immunisation active par l'anatoxine diphtérique. Zbl. f. Bact. Ref. 1929, 95, 208.

- (17) Opitz u. Meyer; Kombinierte aktive u. passive Immunisierung gegen Diphtherie. Arch. f. Kinderheilk. 1927, **82**, 11.
- (18) Römer; Über den Nachweis sehr kleiner Mengen des Diphtheriegiftes. Zschr. f. Imm. Orig. 1909, **3**, 208.
- (19) Römer u. Sames; Zur Bestimmung sehr kleiner Mengen des Diphtherieantitoxins. Zschr. f. Imm. Orig. 1909, **3**, 344.
- (20) Ramon, Defre et Bernard; Le sort de l'antitoxine diphtérique chez les sujets traités par le sérum antidiphtérique. C. r. Soc. Biol. 1933, **114**, 1089.
- (21) Surrao; Inefficacité de l'anatoxine diphtérique chez les cobayes immunisés passivement. Zbl. f. Bact. Ref. 1932, **111**, 160.
- (22) Wada; Studien über die passive Immunität bei dem experimentellen Rekurrens. (III). Über die Dauer der nach dem Verschwinden der Immunreaktion passiv wieder erworbenen Immunität beim Tiere mit überstandem Rekurrens. Acta Dermatolog. 1934, Oct. Vol. **24**, 49. Studien über die passive Immunität bei dem experimentellen Rekurrens (IV). Wie verhält sich die immunologische Reaktion bei der Wiederholung der passiven Immunisierung nach dem Verschwinden der jeweiligen passiven Immunreaktion. Acta Dermatolog. 1934, Oct. Vol. **24**, 58.
- (23) Weichsel; Experimentelle Studien zur Diphtherieimmunität. I. Mitt. Antitoxingehalt, Schicksche Reaktion u. lokale Immunität beim Meerschweinchen. Zbl. f. Bakt. I. Orig. 1932, **126**, 187. II. Mitt. Immunität beim Meerschweinchen nach subkutaner u. intramuskulärer Injection von Antitoxin. Zbl. f. Bact. 1933, **129**, 177.
- (24) 宮川米次; 「デフテリア」ノ血清療法. 日本傳染病學會雜誌, 昭和3年, 第2卷, 887頁.
- (25) 和泉成之, 國岡辰男; 非經口的に投與したる「デフテリア」治療血清抗毒素の運命. 兒科雜誌, 昭和8年, 第403號, 2162頁. 昭和9年, 第415號, 1872頁.
- (26) 三宅高寛; 「デフテリア」血清免疫期間に就て. 治療及處方, 昭和6年, 第134號, 916頁.
- (27) 加藤正直; 免疫抗体の各組織及び臓器に於ける吸收速度の實驗的比較研究. 衛生學傳染病學雜誌, 昭和4年, 第25卷, 811頁.
- (28) 廣瀬涉; 經氣道の過敏症. 大日本耳鼻咽喉會會報, 大正13年, 第29卷, 367頁.
- (29) 小山武夫, 鎮目專之助, 小田正晴; 百日咳と「デフテリア」. 兒科診療叢書, 第4輯.
- (30) 藤垣喜重郎; 「パラビオーゼ・ラッテ」に於ける實驗的再歸熱の受働免疫に就て. 皮膚科紀要モノグラフ, 微毒學研究叢書, 第4輯, 65頁.
- (31) 杉本大周; 實驗的再歸熱に於て, 他働免疫に依るリーケンベルグ氏反應消失後, 免疫血清の再注射並に再歸熱「スピロヘータ」の接種に就て. 皮膚科紀要, 昭和9年, 第24卷, 308頁.