

淋菌「アナワクチン」ニ關スル免疫學的研究

第1報 淋菌「アナワクチン」ノ毒力

西宮市勝呂病院研究室（鳥湯教授指導）

中 川 觀

Erforschung über die Anavakzine von Gonokokken.

I. Mitteilung: Vergleich der Toxizität der primären (ungekochten) Anavakzine mit der der abgekochten.

Von

Dr. K. Nakagawa

[Aus dem Laboratorium des Suguro-Hospitals in Nishinomiya

(Leiter: Prof. Dr. R. Torikata)]

Zur Herstellung der Anavakzine haben wir den Gehalt des Formalinwassers (Japan. Arzneibuch) in 3 (0,2%, 0,4% u. 0,6%) variiert und das Gemisch einer Aufschwemmung von Gonokokken mit dem Formol einheitlich 3 Wochen lang bei 37°C aufbewahrt (NA₁, NA₂ u. NA₃).

Die 3 Anavakzinpräparate wurden des weiteren teilweise 15 Minuten lang bei 100°C abgekocht (KA₁, KA₂ u. KA₃).

Die minimalste Dosis der Testmaterialien, welche normale Mäuse mit einem Körpergewicht von ca. 14 g binnen 24 Stunden sterben lässt, betrug 2,7–2,8 ccm bei den Anavakzinen und 3,0–3,2 ccm bei den abgekochten. Die Toxizität der Anavakzinen zu der der abgekochten verhielt sich also wie 100 : 90–87,5.

Durch die Schwankung der Leukozytenzahl im zirkulierenden Blute mormaler Meerschweinchen, denen die Testmaterialien in der Dosis von 0,2 bzw. 0,4 ccm i.p. eingespritzt worden waren, konnten wir ebenfalls feststellen, dass die Toxizität der Anavakzinen gegenüber der der abgekochten eine grössere ist.

Zusammenfassung.

1. Die Dosis letalis minima für normale Mäuse betrug 2,7–2,8 ccm bei den Anavakzinen mit 0,2–0,6 proz. Formalinwasser und 3,0–3,2 ccm bei den korrespondierenden abgekochten.
2. Die Tatsache, dass die Toxizität der Anavakzinen durch passende Abkochung noch beträchtlich verkleinert werden kann, wie oben erwähnt, liess sich des weiteren durch die mittels Einspritzung der Testmaterialien herbeigeführte Schwankung der Zahl der weissen Zellen im zirkulierenden Blute nachweisen.

(Autoreferat)

1 緒 言

「アナトキシン」乃至「アナワクチン」ハ實用上殆ンド無毒ニシテ抗原性能働カヲ有スルモノナ
ルガ、此際「イムペヂン」ハ「アナトキシン」乃至「アナワクチン」製造方法ニヨリテ破却セラレ得
ルモノナリヤ否ヤハ必要ナル研究事項ナリ。マタ「アナトキシン」乃至「アナワクチン」ニ於テハ
抗原能働カハ果シテ出發材料ト同一程度ニ維持セラレ居ルモノナリヤ否ヤハ免疫學上重要ナル
疑問ナリ。

本報告ニ於テハ淋菌ヲ以テ「アナワクチン」ヲ製出シ這般ノ免疫學的關係ヲ研究セント欲ス。

2 實 驗 材 料

1) 原生淋菌「アナワクチン」 大阪細菌研究所ヨリ分與ヲ受ケタル淋菌ノ牛血液寒天 48時間
培養ヨリ菌苔ノミヲ搔キ取り 0.85%食鹽水中ニ浮游セシメ、之ヲ攝氏60度ニテ30分間加熱殺菌
シ、之レニ甲0.2%、乙0.4%、丙0.6%ノ割合ニ日本藥局法「フオルマリン」ヲ加ヘタルモノ3種
ヲ作り、密封シテ攝氏37度ノ孵卵器中ニ3週間靜置シタルモノナリ。菌量ハ鳥瀉教授沈澱計1.5
度目即チ約0.00105坵ナリ。

2) 煮淋菌「アナワクチン」 上記3種ノ原生淋菌「アナワクチン」ノ1部ヲ「アンブルレ」ニ封ジ
攝氏100度ニテ沸騰シツツアル重湯煎中ニテ15分間加熱セルモノナリ。

3) 對 照 0.85%食鹽水ニ上記「アナワクチン」同様0.2%、0.4%或ハ0.6%ノ割合ニ日本藥局
法「フオルマリン」ヲ加ヘ密封シテ37度孵卵器中ニ3週間靜置シ甲、乙、丙、3種ノ對照用トス。

4) 試験用動物 致死量測定ニハ體重14.0坵内外ノ健康「マウス」ヲ試用シ、白血球増減検査
ニハ體重300.0坵内外ノ健康雄海濱ヲ使用セリ。

3 可檢抗原對「マウス」最小致死量

對「マウス」最小致死量ノ測定ニハ實驗第1ニ於テハ抗原甲即チ0.2%「フオルマリン」ニヨル淋
菌「アナワクチン」ノ生、煮兩抗原並ビニ甲對照用食鹽水ノ一定量ヲ同時同列ニテ同一方法ニヨ
リ「マウス」ノ腹腔内ニ注射シ24時間内ノ轉歸ヲ觀察シタリ。注射直後ニ死ノ轉記ヲ取レルモノ
ハ之レヲ除外セリ。

實驗第2ニ於テハ抗原乙即チ0.4%「フオルマリン」ニヨル「アナワクチン」ノ生、煮兩抗原並ビ
ニ乙對照用食鹽水ノ一定量ヲ用ヒタリ。

實驗第3ニ於テハ抗原丙即チ0.6%「フオルマリン」ニヨル生、煮兩「アナワクチン」及ビ丙對照
用食鹽水ノ一定量ヲ使用セリ。

實驗結果ハ甲抗原(0.2%)第1表ヨリ第3表マデ、乙抗原(0.4%)第4表ヨリ第6表マデ、而シテ
丙抗原(0.6%)ニ就テハ第7表ヨリ第9表マデニ記サレタリ。

第 1 表

生「アナワクチン」甲ノ對「マウス」
最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	14.5	2.0	生
2	14.0	2.0	生
3	14.7	2.3	生
4	14.3	2.3	生
5	14.3	2.5	生
6	14.5	2.5	死
7	13.7	2.8	死
8	14.0	2.8	生
9	13.5	2.8	死
10	14.0	3.0	死
11	14.2	3.0	死

第 2 表

煮「アナワクチン」甲ノ對「マウス」
最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	12.5	2.5	生
2	14.0	2.5	生
3	13.7	2.7	生
4	14.5	2.7	生
5	14.3	3.0	死
6	14.0	3.0	生
7	13.5	3.0	生
8	14.5	3.2	死
9	12.7	3.2	死
10	14.0	3.2	死
11	14.7	3.5	死
12	15.0	3.5	死

第 3 表

0.2%「フォルマリン」加0.85%
食鹽水ノ對「マウス」最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	12.5	3.0	生
2	13.0	3.0	生
3	13.5	3.2	生
4	14.2	3.2	生
5	14.5	3.4	生
6	13.5	3.4	死
7	14.0	3.5	死
8	14.7	3.5	生
9	14.0	3.5	死
10	14.3	3.6	死
11	13.7	3.7	死

第 4 表

生「アナワクチン」乙ノ對「マウス」
最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	13.8	2.4	生
2	14.2	2.4	生
3	14.5	2.6	生
4	15.0	2.6	生
5	14.5	2.8	死
6	14.7	2.8	死
7	14.0	2.8	生
8	13.8	3.0	死
9	14.3	3.0	死

第 5 表

煮「アナワクチン」乙ノ對「マウス」
最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	13.8	2.8	生
2	14.6	2.8	生
3	14.8	3.0	生
4	15.0	3.0	生
5	14.5	3.2	死
6	14.5	3.2	死
7	13.8	3.2	死
8	14.3	3.4	死
9	15.0	3.4	死

第 6 表

0.4%「フォルマリン」加0.85%
食鹽水ノ對「マウス」最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	15.0	3.0	生
2	14.6	3.0	生
3	14.8	3.2	生
4	15.0	3.2	生
5	14.5	3.4	死
6	14.8	3.4	生
7	14.0	3.4	死
8	14.7	3.5	死
9	14.6	3.5	死

第 7 表

生「アナワクチン」丙ノ對「マウス」
最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	13.5	2.3	生
2	14.7	2.3	生
3	14.5	2.5	生
4	14.7	2.5	生
5	15.0	2.7	生
6	14.6	2.7	死
7	14.6	2.7	死
8	14.8	3.0	死
9	15.0	3.0	死

第 8 表

煮「アナワクチン」丙ノ對「マウス」
最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	14.0	2.5	生
2	14.5	2.5	生
3	14.7	2.7	生
4	14.3	2.7	生
5	14.5	2.9	生
6	15.0	2.9	死
7	14.7	3.0	死
8	13.8	3.0	死
9	14.5	3.2	死
10	14.5	3.2	死

第 9 表

0.6%「フォルマリン」加0.85%
食鹽水ノ對「マウス」最小致死量

動物 番號	體 重	抗原量	結果
1	14.5	3.0	生
2	13.7	3.0	生
3	14.0	3.2	生
4	14.3	3.2	死
5	14.5	3.3	死
6	13.7	3.3	死
7	14.7	3.3	死
8	14.5	3.5	死
9	15.0	3.5	死

所見概括

甲乙丙3種ノ抗原ノ對_Lマウス¹最小致死量ハ次ノ如シ。

甲	抗	原	N A V.....	2.8 ccm
	(0.2%)		A V K (15')	3.2 ccm
_L	フ	オルマリン ¹	對 照.....	3.5 ccm
乙	抗	原	N A V.....	2.8 ccm
	(0.4%)		A V K (15')	3.2 ccm
_L	フ	オルマリン ¹	對 照.....	3.4 ccm
丙	抗	原	N A V.....	2.7 ccm
	(0.6%)		A V K (15')	3.0 ccm
_L	フ	オルマリン ¹	對 照.....	3.3 ccm

故ニ余等ノ實驗ニ供シタル淋菌_Lアナワクチン¹ノ對_Lマウス¹最小致死量ハ_Lマウス¹體重ノ約1/5ニ匹敵スル種ノ大量ナルヲ以テ其ノ毒力ハ極メテ微弱ナルモノナリ。而シテ實際的ニ此種ノ抗原ヲ動物實驗ニ使用スル場合ノ抗原分量ハ極メテ小ナルカ故ニ『抗原ノ毒力』ハ此際全ク考慮ノ外ニ置キテ可ナリ。猶ホ敍上ノ如ク各抗原共毒力極メテ微弱ナリトハ云ヘ N A V, A V K (15')並ビニ對照ノ間ニハ最小致死量ニ於テ明カニ差別アリ。生_Lアナワクチン¹ハ煮_Lアナワクチン¹ヨリ毒力稍々強ク其ノ比ハ生對煮ニ114:100ノ如シ。

猪テ_Lマウス¹ノ如キ小動物ニカクノ如キ比較的多量ノ藥液ヲ注射スル際ニハ注射部位、注射液ノ溫度並ビニ其方法等ニ細心ノ注意ヲ要スルコト言フ俟タズ。故ニ余等ハ氷室ヨリ取出シタル注射材料(抗原)ハ少クトモ12時間室温ニ放置スルカ、又ハ微溫湯中ニ浸シテ抗原ノ溫度ヲ體溫ニ近カラシメテ後使用セリ。

注射部位ハ必ず下腹部ヲ撰ビ斜ニ針ヲ刺入シタリ。コレ上腹部ニ注射スルトキハ直チニ死亡スルコト多ケレバナリ。

普通淋菌_Lワクチン¹(0.5%ノ石炭酸混和)ノ0.8乃至1.0兊ヲ_Lマウス¹ニ注射スルトキハ動物ハ忽チ全身ノ戰慄ト聳毛トヲ惹起スルモノ多カリシモ、余等ノ製シタル淋菌_Lアナワクチン¹ニ於テハ未ダ其ノ例ヲ見ズ。且ツ普通淋菌_Lワクチン¹ノ場合ヨリモ約3倍量ニ堪ユルコトヲ確認セリ。

4 可檢抗原ニヨル海狸流血中白血球數ノ推移

抗原液ノ毒力ハ試獸ニ對スル最小致死量ニヨリテ判定シ得ベキモ、毒力極メテ微弱ナル時ハ可檢材料ノ血中注射ニ原因スル白血球ノ推移ニヨリテ却テ精細ノ比較ヲ遂ゲ得ルモノナリ。即チ一定毒力ノ範圍ニ於テハ毒力大ナレバ大ナル程白血球過多ノ程度大トナルモノナリ(毒力ガ程度以上ニ大トナレバ却テ逆ニ白血球過小ヲ來ス)。

即チ實驗第1ニアリテハ各群3頭宛ノ海狸ニ抗原甲即チ0.2%_Lフオルマリン¹ニヨル淋菌_Lアナワクチン¹ノ生、煮及ビ甲對照用食鹽水各0.2兊ヲ腹腔内ニ注射シ、注射前及ビ注射後30分、1時間、2時間、4時間及ビ8時間目ノ6回ニ互リ下肢靜脈ヨリ採血シ、血液單位容積内白血球總

數ノ推移ヲ觀察シ、次デ抗原量ヲ倍加シテ各0.4㏍宛トシ前者ト同様ノ檢索ヲ行ヒタリ。

實驗第2ニテハ抗原乙即チ0.4%「フオルマリン」ニヨル淋菌「アナワクチン」ノ生、煮及ビ乙對照用食鹽水各0.2㏍宛及ビ0.4㏍宛ノ注射ヲ行ヒテ前段同様ノ實驗ヲ行ヒタリ。

實驗第3ニアリテハ抗原丙即チ0.6%「フオルマリン」ニヨル淋菌「アナワクチン」ノ生、煮及ビ丙對照用食鹽水各0.2㏍宛及ビ0.4㏍宛ヲ用ヒテ前同様ノ實驗ヲ反復シタリ。

甲抗原 (0.2%)ノ實驗結果ニ關シテハ第10表第11表及ビ第1圖第2圖ニ掲ゲラレタリ。

第 10 表

生・煮「アナワクチン」甲及ビ0.2%「フオルマリン」加0.85%食鹽水各0.2㏍ニ
依ル血中白血球數ノ推移 (3頭平均)

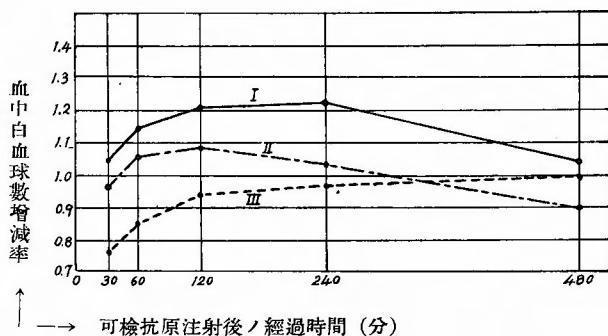
體 重		285.0				310.0				293.0			
抗原		N		A V		A V		K		對 照		%	
注射													
注 射 前		15400		1.00		16400		1.00		20200		1.00	
注 射 後	30分	16200		1.05		16000		0.97		15300		0.76	
	1時間	17700		1.15		17400		1.06		17400		0.86	
	2時間	18600		1.21		18000		1.09		19200		0.95	
	4時間	18800		1.22		17100		1.04		19800		0.98	
	8時間	15900		1.03		14800		0.90		20100		1.00	
平 均		17500		1.13		16700		1.01		18400		0.91	
百 分 比		124				111				100			

1) 對照トハ0.2%「フオルマリン」加0.85%食鹽水ヲ37°C
ニ3週間靜置シタルモノナリ (以下準之)

第 11 表

第10表ト同様但シ用量0.4㏍宛 (3頭平均)

體 重		268.0				295.0				300.0					
抗原		N	A	V	%	A	V	K	%	對	照	%			
注射															
注 射 前		20300				21600				1.00		15900		1.00	
注 射 後	30分	22600				19300				0.87		13800		0.84	
	1時間	24600				21600				1.00		16700		1.05	
	2時間	22600				21200				0.98		21000		1.32	
	4時間	23700				23500				1.09		17700		1.11	
	8時間	23200				21300				0.99		19800		1.25	
平 均		23300				21400				0.99		17800		1.11	
百 分 比		104				89						100			



第 1 圖

生・煮_Lアナワクチン₇甲ノ0.2%

ニ依ル血中白血球數ノ動搖

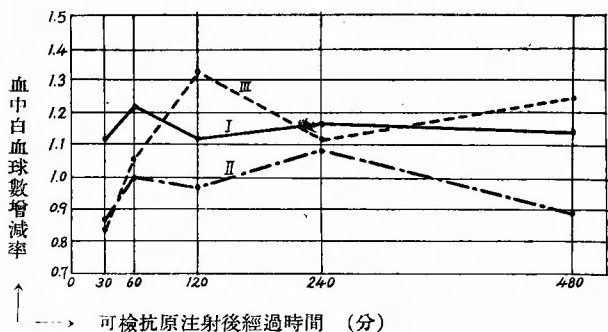
{第10表}

{照 参}

I ——— 生

II ——— 煮

III - - - 對



第 2 圖

生・煮_Lアナワクチン₇甲ノ0.4%

ニヨル血中白血球數ノ動搖

(第11表参照)

I ——— 生

II ——— 煮

III - - - 對

乙抗原 (0.4%) = 就テハ第12表第13表及ビ第3圖第4圖ニ示サレタリ。

第 12 表

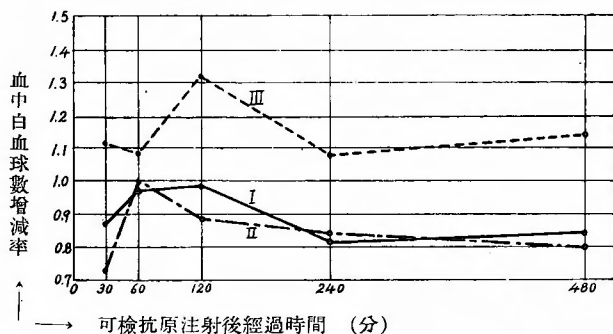
生・煮_Lアナワクチン₇乙及ビ0.4%_Lフォルマリン₇加0.85%食鹽水各0.2%ニ
依ル血中白血球數ノ推移 (3頭平均)

體 重	抗原	305.0				298.0				285.0		
		N	A	V	%	A	V	K	%	對	照	%
注 射												
注 射 前		20000				20000				20900		
30分		17300				15300				24200		
1時間		19400				19900				22900		
2時間		19700				18700				27500		
4時間		16300				16800				22600		
8時間		16500				15900				22700		
平 均		17800				17300				24000		
百 分 比		79				75				100		

第 13 表

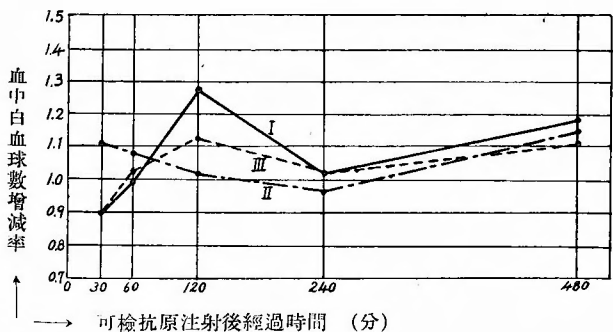
第12表ト同様但シ用量0.4㏍宛 (3頭平均)

體 重		265.0				278.0				250.0			
抗 原		N	A	V	%	A	V	K	%	對	照	%	
注射													
注 射 前		16900			1.00	20100			1.00	19400			1.00
注 射 後	30分	15300			0.90	22100			1.11	17500			0.90
	1時間	16900			1.00	21700			1.08	20700			1.01
	2時間	21700			1.28	20400			1.01	21800			1.12
	4時間	17300			1.02	19200			0.96	20800			1.02
	8時間	20100			1.19	23100			1.15	21300			1.10
平 均		18300			1.08	21300			1.06	20400			1.03
百 分 比		105				103				100			



第 3 圖

生・煮_Lアナワクチン¹乙ノ0.2㏍
ニ依ル血中白血球數ノ動搖
(第12表參照)



第 4 圖

生・煮_Lアナワクチン¹乙ノ0.4㏍
ニ依ル血中白血球數ノ動搖
(第13表參照)

丙抗原(0.6%)ニアリテハ第14表第15表及ビ第5圖第6圖ニ一括セラレタリ。

第 14 表

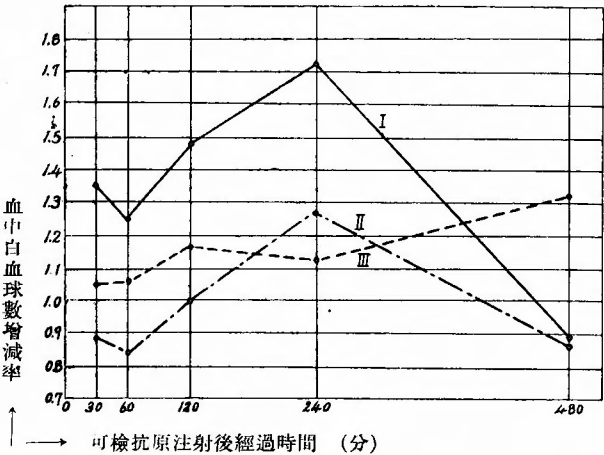
生・煮_Lアナワクチン⁷丙及ビ0.6%_Lフォルマリン⁷加0.85%食鹽水各0.2_gニ
依ル血中白血球數ノ推移 (3頭平均)

體 重		310.0				268.0				265.0			
注射	抗原	N	A	V	%	A	V	K	%	對	照	%	
	注 射 前	8900			1.00	8900			1.00	10200			1.00
注 射 後	3 0 分	11200			1.34	7800			0.88	10700			1.05
	1時間	11100			1.25	7400			0.83	10800			1.06
	2時間	13200			1.48	8900			1.00	12000			1.17
	4時間	15000			1.71	11300			1.27	11500			1.12
	8時間	8000			0.89	7800			0.88	13500			1.32
平 均		11700			1.33	8600			0.97	11700			1.14
百 分 比		117				85				100			

第 15 表

第14表ト同様但シ用量0.4_g宛 (3頭平均)

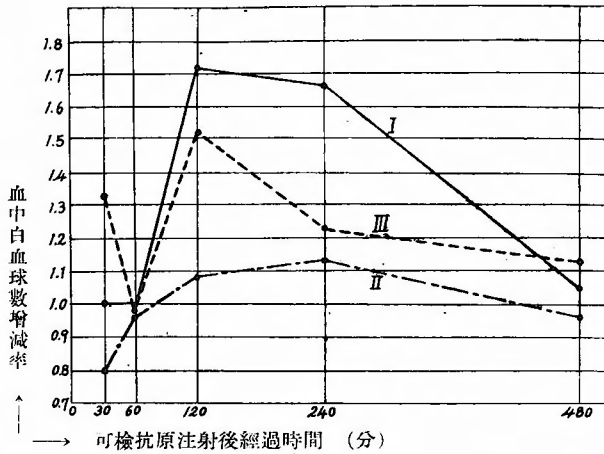
體 重		360.0				323.0				333.0		
抗 原		N	A	V	%	A	V	K	%	對	照	%
注 射												
注 射 前		11700			1.00	13600			1.00	9400		1.00
注 射 後	3 0 分	11700			1.00	10900			0.80	12400		1.32
	1時間	11700			1.00	13300			0.97	9300		0.99
	2時間	20200			1.72	14900			1.09	14200		1.51
	4時間	19400			1.66	15300			1.13	11600		1.23
	8時間	12300			1.05	13100			0.96	10600		1.13
平 均		15100			1.29	13500			0.99	11600		1.24
百 分 比		104				80				100		



第 5 圖

生・煮_Lアナワクチン⁷丙ノ0.2_gニ
ニ依ル血中白血球數ノ動搖
(第14圖參照)

I ——— 生
II ——— 煮
III ——— 對



第 6 圖

生・煮「アナワクチン」丙ノ0.4鈍
ニ依ル血中白血球ノ動搖
(第15表參照)

I ——— 生
II - - - 煮
III ····· 對

所見ハ第16表ニ總括セラレタリ。

第 16 表

生・煮「アナワクチン」ニ依ル血中白血球數ノ動搖

可 檢 抗 原		白 血 球 數 増 加 率	
		用 量 0.2鈍	用 量 0.4鈍
抗 原 甲	生	1.24	1.03
	煮	1.11	0.89
	對	1.00	1.00
抗 原 乙	生	0.79	1.05
	煮	0.74	1.03
	對	1.00	1.00
抗 原 丙	生	1.17	1.04
	煮	0.85	0.80
	對	1.00	1.00

抗原甲=0.2%「フオルマリン」添加ノモノ
抗原乙=0.4%「フオルマリン」添加ノモノ
抗原丙=0.6%「フオルマリン」添加ノモノ
對 = 0.2% 0.4% 或ハ0.6% 「フオルマリン」加0.85% 食鹽水ヲ 37°Cニ 3 週間保存セルモノ。

5 實驗結果總括

生「アナワクチン」ハ「フオルマリン」混和量ガ0.2%, 0.4%乃至0.6%ノ差異アリシニモ拘ラズ相互間ニハ大差ナクシテ最小致死量ハ2.7—2.8ナリシモ、之ニ對應スル煮「アナワクチン」ノ最小致死量ハ3.0—3.2ニシテ其ノ毒力ハ原生「アナワクチン」ヨリモ更ニ明白ニ減弱セルコトヲ知ル。

生乃至煮「アナワクチン」ヲ健康成熟海猿ノ腹腔内ニ注射シテ、其後ニ發現シ來ル血中白血球數ノ動搖ニ立脚シテ抗原ノ毒力ヲ判定スルノ方針ヲ以テ實驗シタル結果(第16表及ビ第1圖乃至第5圖)ニ據ルモ亦タ上記ノ關係明白ニシテ原生「アナワクチン」ハ煮「アナワクチン」ヨリモ毒力

大ナルコトヲ示セリ。

6 結 論

- 1) 「アナワクチン」製出方法ニヨレバ毒力ハ非常ニ輕減ス。然レドモ絶對無毒トハナラザルモノナリ。
- 2) 原生「アナワクチン」ヨリモ煮「アナワクチン」ノ方ガ毒力更ニ一層減弱セルモノナリ。