

# 経気道免疫法による肺の後天性自働免疫獲得に 関する実験的研究 (I)

京都大学医学部外科学教室第2講座 (青柳安誠教授 指導)

公立豊岡病院長 医学博士 辻 井 敏

## 第5報 経気道免疫モルモットに於ける経気道性及び経頸静脈性同名既往反応 の比較——肺に高度の免疫性を賦与する方法の考案

### 緒 言

予て一度でも経気道的に(左)肺の抗結核菌免疫処置を受けた個体が、後日経気道性或は血行性の結核菌感染を受けた場合に、その個体、特に肺が結核菌に対して如何なる抵抗力を示すかを比較研究したのが本報告である。

### 実験第1 経気道性左肺免疫元注入モルモットに於ける63日後経気道性左肺病原物注入に依る既往反応の誘発

#### 実験材料

第2報に同じ。

#### 実験方法

前血清を採取した試験3頭を以て1群とする9群を準備し、一斉に各試験の左肺へ経気道的に結核菌コクチゲン2.0mgを注入し、その後63日間休養せしめて、再び第4報の結果に従つて2.0mgの結核菌コクチゲンを左肺へ経気道的に注入した\*。

然る後に第1群では12時間後、第2群では24時間後という様に各群順次に48, 72, 96, 120時間, 7日, 14日及び21日後に屠殺して血清及び各臓器の圧出液を以て対結核菌増容反応を検査した。

実験結果は第12表及び第7図に示された。

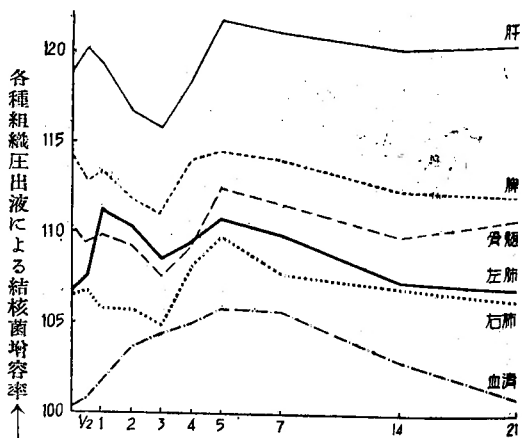
第12表 結核菌コクチゲンに依る経気道左肺免疫モルモットに於ける63日目経気道性左肺同名既往反応 (3頭平均値, 第7図参照)

既往反応誘発用病原物=2.0mgの結核菌コクチゲン

既往反応誘発方法 = 病原物の経気道左肺注入

| 病原物注入後経過日 | 各種組織圧出液に依る結核菌増容率 |       |       |       |       |       |       |
|-----------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           | 前血清              | 後血清   | 骨 髄   | 脾     | 肝     | 右 肺   | 左 肺   |
| 12時間      | 100              | 100.7 | 109.3 | 112.8 | 120.1 | 106.7 | 107.6 |
| 24ク       | 100              | 101.7 | 109.6 | 113.3 | 119.4 | 105.9 | 111.6 |
| 48ク       | 100              | 103.6 | 109.2 | 111.8 | 116.5 | 105.6 | 110.4 |
| 72ク       | 100              | 104.3 | 107.8 | 111.0 | 115.9 | 104.9 | 108.4 |
| 96ク       | 100              | 105.0 | 109.1 | 113.9 | 118.4 | 108.2 | 109.5 |
| 120ク      | 100              | 105.9 | 112.5 | 114.7 | 121.8 | 109.8 | 110.7 |
| 7日        | 100              | 105.8 | 111.6 | 114.1 | 121.3 | 107.8 | 109.9 |
| 14ク       | 100              | 102.9 | 109.9 | 112.7 | 120.1 | 106.9 | 107.3 |
| 21ク       | 100              | 100.9 | 110.8 | 112.3 | 120.6 | 106.7 | 107.1 |

第7図 結核菌コクチゲンに依る経気道左肺免疫モルモットに於ける63日目の経気道性左肺同名既往反応 (第12表参照)



→病原物経気道の左肺注入後経過日数

[本図は第3報第4図と接続せしめて観るべし]

### 所 見

\* 此際生活結核菌の感染に代うるに結核菌コクチゲンを以てする理由に就ては第4報冒頭に述べた通りである

1. 免疫左肺に於ては既に12時間後に於て抗体の産生を証し得たが、24時間後には著しく増強して最高(111.6)に達し、その後は漸減し3日目に減少程度最大(108.4)となつたが、再び漸次上昇し5日目に最大上昇110.7を示した。詳しくいえば5日以後は21日目迄再び漸減し107.1となつた。

2. 右肺、肝、脾及び骨髓に於ては大体に於て最初の3日迄は増容素含量は正常値以下へ下降し、その後は漸次上昇し5日目には各々最高に達し、以後漸減した。

3. 血清に於ては病原物の経気道の左肺注入後漸次増容素量は増強の一路を辿り、5日目に最大値105.9となつた。詳しくいえば5日以後は漸減し21日目に100.9に低下した。

## 実験第2 経気道性左肺免疫元注入モルモットに於ける経頸静脈性病原体注射による既往反応の誘発

### 実験材料

実験第1に於けると同一である。

### 実験方法

実験第1に於て病原物として結核菌コクチゲンの2.0珎を経気道的に注入せる代りに之を試験頸静脈内へ注射した以外は全く実験第1と同様の処置をなした。

実験結果は第13表及び第8図に示された。

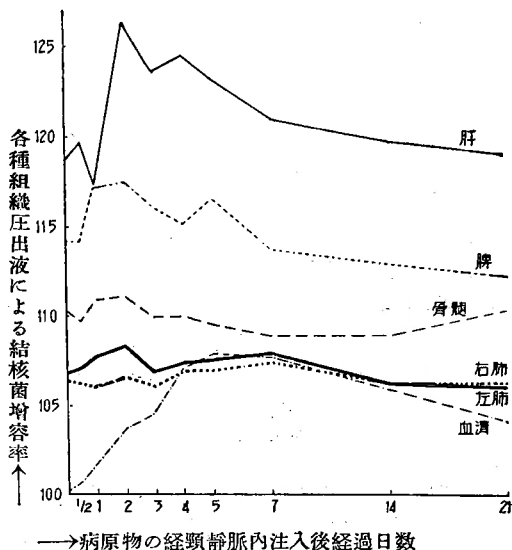
### 第13表 結核菌コクチゲンに依る経気道左肺免疫モルモットに於ける63日目の経頸静脈性

同名既往反応(3頭平均値、第8図参照)

既往反応誘発用病原物=2.0珎の結核菌コクチゲン

既往反応誘発方法 = 病原物の経頸静脈注射

第8図 結核菌コクチゲンに依る経気道左肺免疫モルモットに於ける63日目の経頸静脈性同名既往反応に際し各種組織中に示されたる増容素の消長(第13表参照)



→病原物の経頸静脈内注入後経過日数

[本図は第3報第4図と接続せしめて観るべし]

## 所見

1. 免疫左肺に於ては非免疫右肺に比し、病原物の頸静脈内注射後24時間迄は増容素が上昇したが、その度は甚だ僅微(右肺106.2対左肺107.7)であつた。また7日目にも最大再上昇を来して居るが、その程度は矢張り微弱(右肺107.2対左肺107.9)であつた。

2. ところが肝、脾及び骨髓に於ては最初の2日迄は増容素量が最高度(126.5~117.4~111.0)に上昇した。右肺でも48時間目にそれ自身での増容素の最大上昇(106.7)を示したが、肝、脾、骨髓の程度の大なるには及ばなかつた。

3. 血清では最初から増容素は上昇の一路を辿り5日目で最大値(107.9)を来し、7日目にも殆んど此の値(107.8)を維持し、其後漸減した。

## 考察

1. 各種組織が(左)肺免疫前処置の結果として後天的に獲得せる自働免疫程度なるものは、一定時日経過後に病原物を免疫個体内へ侵入せしめたる後24時間目乃至48時間目に於ける各種組織圧出液の示したる増容率(是即ち動員増容率)より無免疫前処置個体が同一同量の病原物の侵入を受けたる際に24時間乃至48時間以内に各種組織圧出液中に示されたる増容率(是即

| 病 原 物<br>注 射 後<br>経過日数 | 各種組織圧出液に依る結核菌増容率 |       |       |       |       |       |       |
|------------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                        | 前血清              | 後血清   | 骨 髓   | 脾     | 肝     | 右 肺   | 左 肺   |
| 12時間                   | 100              | 100.7 | 109.6 | 114.1 | 119.7 | 106.4 | 107.1 |
| 24ク                    | 100              | 101.5 | 110.9 | 117.1 | 117.5 | 106.2 | 107.7 |
| 48ク                    | 100              | 103.7 | 111.0 | 117.4 | 126.5 | 106.7 | 107.3 |
| 72ク                    | 100              | 104.6 | 110.0 | 116.0 | 123.5 | 106.1 | 106.7 |
| 96ク                    | 100              | 107.2 | 110.2 | 115.3 | 124.5 | 107.0 | 107.4 |
| 120ク                   | 100              | 107.9 | 109.6 | 116.5 | 123.2 | 107.0 | 107.6 |
| 7日                     | 100              | 107.8 | 108.9 | 113.6 | 120.7 | 107.2 | 107.9 |
| 14ク                    | 100              | 105.8 | 108.8 | 113.1 | 119.7 | 106.2 | 106.2 |
| 21ク                    | 100              | 104.0 | 110.4 | 112.8 | 119.1 | 106.3 | 106.1 |

ち暫定的増容率にして先天的免疫程度の指標)を引き去りたる残余を以て数字的に標徴せられ得るものである\*。血清に関しては病原物侵入後7日目の値を以て同様に標示せらる。是即ち後天性獲得自家性他働免疫程度である。

実験第1及び第2の結果に依れば(i)個々の組織並に(ii)全身の流血に関する此の標徴は右表の如くである。

2. 即ち均等に経氣道の左肺免疫前処置を施されたりしモルモットにても、既往反応誘発用病原物(結核菌コクチゲン2.0疋)が経氣道的に侵入せしめられたる時(実験第1)は、左肺のみならず、肝、脾、骨髓も亦た顯著の自働免疫程度を後天性に獲得し居ることを現実に示したるに對し、経頸静脈性に病原物が侵入せしめられたる時(実験第2)は左肺の後天性獲得免疫程度の標示は1.7より1.0へ、肝に就てのそれは6.0より-6.7へ、脾のそれは3.7より-3.3へ、骨髓のそれは1.8より1.3へ、\*\*血液のそれは0.7より-0.6へ何れも減少せり。

此の所見は実験第1のそれと一致せざるなり。是即ち経頸静脈性(皮下注射も同様)に病原物を侵入せしめて既往反応を誘発せしめんとする場合には、その使用量を経氣道的誘発に於けるよりも軽減すべきものなることを教うる所見であろう。即ち此際(経頸静脈性既往反応誘発)の適量に関しては今後の研究に俟つべし。

3. 併しながら此時に當つて同一病原物の同一用量(2.0疋)を以てせる経氣道性及び経頸静脈性何れの誘発方法にも相一致した所見は下の如くである。

第1. 経氣道性免疫前処置を施されたりし左肺のみは後天性獲得免疫程度(1.7~1.0)を明白に示した。

第2. 経氣道左肺免疫前処置を施されたりし血中に於ては、7日目に至りて明白に後天性獲得自家性他働免疫程度(1.3~1.5)を示した。

第3. 経氣道左肺免疫前処置を施されたりし個体の右肺は既往反応を誘発せる経氣道、経頸静脈何れの方法にも相一致して後天性獲得免疫程度の痕跡だも無く、却つて負数(-0.2~-0.4)を呈した。

4. 上記の事実によれば既往反応の誘発方法(経氣道性、経静脈性等)の如何と病原物用量との如何とによりて各種組織が示す後天性獲得免疫程度の標示は、

量的に種々変化し得るものなれども、此の間にありて、免疫前処置を施されたりし局所組織(本実験にては左肺)の獲得せる自働免疫程度及び全身血行系(血液)の獲得せる自家性他働免疫程度の顯現には、本報告に於

各種組織及び全身流血が後天的に獲得せる自働性及び自家性他働免疫程度の数字的標徴

#### 実験第1の結果：

免疫前処置=経氣道性左肺内結核菌コクチゲン

2.0 疋注入

既往反応誘発方法=同上

| 組織の種類 | 動員抗体量の標示(第12表24時間目の値)              | 暫定的抗体量即ち先天的免疫程度の標示(第9表24時間目の値) | 後天的獲得自働免疫程度の標徴                  |
|-------|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 左肺    | 111.6                              | - 109.9                        | = 1.7                           |
| 右肺    | 105.9                              | - 106.1                        | = -0.2                          |
| 肝     | 119.4                              | - 113.4                        | = 6.0                           |
| 脾     | 113.3                              | - 109.6                        | = 3.7                           |
| 骨髓    | 109.6                              | - 107.8                        | = 1.8                           |
| 血液    | 101.7                              | - 101.0                        | = 0.7                           |
| 血清    | <sup>1)</sup> 105.8                | <sup>2)</sup> - 104.5          | = <sup>3)</sup> 1.3             |
| 備考    | <sup>1)</sup> 第12表, 7日目の値[実験第1の所見] | <sup>2)</sup> 第9表, 7日目の値       | <sup>3)</sup> 後天的獲得自家性他働免疫程度の標徴 |

#### 実験第2の結果：

免疫前処置=経氣道性左肺内結核菌コクチゲン

2.0 疋注入

既往反応誘発方法=経頸静脈内結核菌コクチゲン

2.0 疋注射

| 組織の種類 | 動員抗体量の標示(第13表, 24時間目の値)            | 暫定的抗体量即ち先天的免疫程度の標示(第10表24時間目の値) | 後天的獲得自働免疫程度の標徴                  |
|-------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 左肺    | 107.7                              | - 106.7                         | = 1.0                           |
| 右肺    | 106.2                              | - 106.6                         | = -0.4                          |
| 肝     | 117.5                              | - 124.2                         | = -6.7                          |
| 脾     | 117.1                              | - 120.4                         | = -3.3                          |
| 骨髓    | 110.9                              | - 109.6                         | = 1.3(?)                        |
| 血液    | 101.5                              | - 102.1                         | = -0.6                          |
| 血清    | <sup>1)</sup> 107.8                | <sup>2)</sup> - 106.3           | = <sup>3)</sup> 1.5             |
| 備考    | <sup>1)</sup> 第13表, 7日目の値[実験第2の所見] | <sup>2)</sup> 第10表, 7日目の値       | <sup>3)</sup> 後天的獲得自家性他働免疫程度の標徴 |

\* 第1報緒言参照

\*\*此の所見には疑問符を附したり、何となれば骨髓以外の他の総ての組織に於ける後天的免疫獲得程度の標徴は左肺以外は全部負数なればなり

て確証せられたるが如く、何等根本的の動揺を来さざるものと考えられる。

5. 予め63日以前に免疫前処置を加えた左肺に対し、再び経気道性に同名病原物を接種した場合に、肝、脾、骨髓等が顕著の後天性獲得免疫程度を示し、左肺のそれが1.7なりしに比し、肝は6.0、脾は3.7、骨髓は1.8なりしは何を意味するか。

是即ち既に第3報で立証せられたる様に経気道性に左肺に送入せられたる免疫元の一部は瞬間的に血中へ移行し、全く免疫元の血中注射の場合と同一の所見を呈するが故に、其の結果として左肺よりも著明に大なる後天性獲得免疫程度を示したものである。蓋し肺は肝、脾、骨髓等に比すれば、従来慣用の皮下注射の免疫方法にては後天性免疫を獲得する能力の微弱な臓器であつて、経静脈性に免疫元を注入する時は、肺は殆ど全く免疫元を摂取せず、従つて又抗体(増容素)を増産せず、免疫元を経気道性に直接に(左)肺へ注入せる場合に於てさえも、それに依りて肺の獲得する後天性自働免疫程度は、其際同時に肺を経由して血行性に免疫元を捕捉摂取したりし肝及び脾の後天性免疫獲得程度6.0及び3.7よりも1.7の標示の様に、遙かに免疫獲得能力が劣弱であつて、唯だ僅かに骨髓の免疫獲得の標示1.8に近似し、それにすらもそれ以下(1.7)に止まり居ることが証明せられたるものである。以て肺組織なるものが如何に免疫獲得能力の微弱なるかを認識すべきである。此の事実は本質的には肺が先天的に享有し居る免疫程度の僅微なるの所見(第1報、第1図)と全く一致するのである。

#### 肺の(抗結核菌)免疫獲得能力の劣弱なることに 対する説明

抑々肺臓には(i)瓦斯交換機能に関する肺動静脈と(ii)肺組織の栄養を司る気管支動静脈との2系統の血管が各々独立的に分布して居て、Toldtは前者を公用血管系(Vasa publica)、後者を自用血管系(Vasa privata)と称したが、此等の生理学的乃至解剖学的関係から肺内流血量は前者に於て絶對的に大量であるのは、周知のことである。

清野謙次博士によれば色素が(空)静脈内、腹腔内或は皮下へ注入せられ、色素液が結局先ず最初に空静脈血液中へ移行して肺臓が染(着)色される場合には、前記の自用血管系統の内皮細胞は色素を組織内へ(詳しくいえば組織細胞間隙淋巴内へ)移行せしむるが為に、其の分布領域(葉間及び肋膜下結締組織、気管支及び

太き血管外鞘の結締組織)に於ける組織球(広義喰細胞の主なるもの)は色素を摂取するが、公用血管系統の内皮細胞は色素膠質微粒子を容易に血管外へ流出せしめざるがため、此の血管の分布領域(気胞壁及び気胞中隔)に於ける組織球は色素を摂取し難い。併し直接に気管内へ色素溶液を注入すれば、そこで初めて色素溶液吸収経路に存在する上記総ての部分の組織球は色素を摂取するものであるという。

斯る事實に徴すれば、皮内、皮下等の注射によりて血行内へ輸送せられた免疫元(膠質微粒子)も亦た肺に於ては、気管支動脈内へ進入せる部分のみが免疫元として有効に作用し、肺動静脈内(公用血管系)へ入つたものは免疫獲得に最も主要な役目を果たす網状織内皮細胞系から摂取されることなく、殆んど全く肺を素通りするものと考えなければならぬ。而してそれは吾々の実験でも確証されたことである。

それであるから気管支動脈それ自身内へ免疫元を注入せざる限り皮内、皮下、空、門静脈内注射等に依る免疫法にては肺をして後天性に自働免疫を獲得せしむることは、既に第3報に於て論究したる如く絶望的の企図であるとせねばならぬ。本研究に於ける吾々の実験の所見は膠質微粒子である色素を以てせる実験結果と期せずして全く一致せる所であつて、清野教授の所説及び余等の所論が相互に強力に支持されるものである。

以上の説明は『免疫元の本質的物質は $0.2\mu$ から $0.005\mu$ 迄の種々なる直径を有する細菌性膠質微粒子(つまり水溶性菌毒素)であつて(猪木博士)、それが広義喰細胞(その主要なるものは網状織内皮細胞)から摂取されることが後天性免疫獲得機転の第一歩である。』とする鳥瀧教授の学説に基礎を置くものである。

また『後天的免疫獲得には生菌と細胞との交渉が緊密である程有效である。』など述べる外国人もありて、本邦でも其の説に盲従して居る人もあるが、「如何なる細胞であるか」も、「如何なる交渉であるか」も全然説明されずに神秘的になつて居る。斯くの如き言説は勿論自然科学の範囲に属せざるものである。

如何なる経路からでもあれ、Toldtのいう所の肺の公用血管系へ進入したる色素膠質微粒子は血管内皮を通過して肺組織細胞間隙淋巴内へ移行せぬという清野教授の事實(甲)は公用血管系中へ進入したる免疫元(膠質微粒子)が肺を素通りするので、肺に免疫性を賦与し得ぬという吾々の立証し得た事實(乙)と本

来同格なものであつて、相互に其の所見の真なることが支持されるけれども、併し甲を以て乙を説明し、また乙を以て甲を説明することが出来たと考える訳にゆかぬものである。

然らば何が此の両者を説明すべきかという、畢竟『公用血管系に於ては血管内皮の生理作用に依りて血中の漿液が血管内皮を透過して肺組織細胞間隙淋巴内を灌流せざるやうに出来ている』という事でなければならぬ。

公用血管系内の血漿が肺組織細胞間隙を灌流せぬものならば、その血管系中の血液内に浮遊している膠質微粒子は色素たると免疫元たるとに拘らず肺組織中に於ける網状織内皮細胞乃至は鳥瀉教授のいわれる所の広義喰細胞から摂取も喰もされず、従つて此の経路(公用血管系)に於て生体染(着)色も不可能、また此の経路(公用血管系)によりて肺への免疫賦与も不可能で、免疫元も色素も肺を素通りする訳である。

「肺の公用血管系から何故に肺組織内の淋巴灌流が行われぬか」との反問に対しては「それは要するに肺の固有生理作用に帰すべきである」と答えねばならぬ。

肝臓に於ても肺の公用血管系に於けるが如く門静脈血が肝へ注ぎ込むのであるが、併し此の場合では門静脈血中に含有されている免疫元は肝からは旺盛に摂取され、殆んど摂取され尽して、従つて脾を差し措きて肝にのみ強度の免疫性が賦与されるものであることは吾々の教室に於て既に立証されていることである(鳥瀉高城氏発表)。それ故に此の所見からすれば門静脈系からは肝組織細胞間隙淋巴灌流が行われるものと考えねばならぬ。

齊しく大量の静脈血が公用血管から注ぎ込む臓器でありながら、「肺」と「肝」とに於て其の静脈血中に浮遊している免疫元が肺にては素通りし、肝にては殆んど全部完全に摂取され尽し、従つて後天的に獲得される臓器免疫の事実もそれに一致している所見は、他無し「当該臓器の固有生理作用」としてのみ説明されるであらう。

肺が免疫元の皮内、皮下注射法等、従来世上一般慣

用の方法によりて免疫を獲得することの劣弱なる理由としては、最初に肺のみに注ぎ込む全身の静脈血中に免疫元が多量に含有されて居りても、それは徒らに肺を素通りして大動脈から全身へ運ばれ、それで初めて肝、脾、骨髓、其他の組織から殆んど摂取され尽し、それで肺の自用血管たる気管支動脈を経由して肺へ注ぎ込まれる免疫元性物質の量は非常に僅微となる関係も考慮されねばならぬ。

併し免疫元を経気道的に直接に肺へ与えた場合でさえも、肺の後天性獲得自働免疫程度は其際に於ける同一個体の肝、脾等の後天性獲得免疫程度よりも6.0(肝)乃至3.7(脾)対1.7(左肺)の如く微弱であつたのは何故であるか。経気道免疫方法は肺の免疫方法としては猶ほ未だ理想的でないことが示されたものであるか、或は肺は免疫方法の如何を問わず本来免疫獲得能力の劣弱なる組織なるが為であるか、以上の事実に対する説明は今後の研究に俟たねばならぬ。

#### 肺に高度の免疫性を賦与する方法の考案

肺は本来網状織内皮細胞に富み、従つて免疫元性膠質微粒子を十分に摂取し得る臓器であると考えられるが(第3報結尾参照)、免疫元がB. C. G.の如き生菌でも、死菌でも或は水溶性菌物質でも、結局に於て空静脈管へ免疫元性物質が進入するような免疫方法では到底肺をして有力なる自働免疫を獲得せしめ難きことは既に詳述した。然らば肺に強力なる免疫性を賦与する方法如何。

此の問題に対する解答は『肺組織内を灌流する淋巴の流れに乗じて「免疫元」をしかも徐々に進入せしめるという方法\*』中に求めねばならぬ。此の目的に向つては「肺組織中の淋巴の流れは如何様であるか」を十分に研究せねばならぬが、吾々の教室に於ける軟膏免疫法、内服免疫法、点眼免疫法、膀胱免疫法、注腸免疫法、経気道免疫法等の実験結果に立脚して大要下記の仕方が考えられる。

〔1〕眼瞼結膜、角膜、膀胱粘膜、消化管粘膜(胃は除外)等ではその粘膜面と水溶性免疫元とを接触せしめて置くと、免疫元性膠質微粒子(甲)と粘膜上皮下の組

\* 此の方法或は方針は肺にのみ限りたることなくして可及的に副作用が輕微で、可及的に免疫効果を大ならしめんが爲には、肺以外一般組織に共通して、免疫元をして早期に全部血行中へ移行せしめずして、可及的長時間細胞間隙淋巴内を徘徊せしめ、以て廣義喰細胞(網状織内皮細胞)のみが免疫元を摂取し得るやうにせねばならぬものである。

織内に在る網状織内皮細胞(乙)との間の摂取性生親和力\*によりて免疫元としての微粒子が細胞間隙淋巴内へ理学的に進入し、淋巴の流れに乗じて附近の広義食細胞に接近すると、それから生親和力によりて免疫的\*\*に摂取され、従つて此の細胞の分布が密なる組織領域に於て、既に先天性に存在する細胞内抗体の増産が惹起することも強度となり、以て局所組織乃至臓器全体の免疫性が後天性に賦与される端緒となる。表皮に対する軟膏免疫にても上述の所見が立証されている。経気道的に免疫元を毛細気管支乃至肺胞に向つて送入し、それに接触させて置くことによりて後天性に発現する肺の免疫獲得(本研究結果)も亦た実に此の範疇に属するものである。

併し此の経気道免疫方法は第一、人に向つては実施し易からず、且つ第二、既に立証せられたるが如く、免疫元の相当大量が同時に肺の公用血管中へも進入して、其の結果肝、脾、骨髓等の組織からも摂取されるので、同量の免疫元を最初から頸静脈内へ注射したる場合よりも僅かに大(109.9対106.7)なる抗体を免疫肺中に產生するに過ぎないから、理想的の免疫方法なりとはいひ難い(前章末文参照)。

上述の關係は注腸免疫法に於けると同一轍であつて、免疫元が直腸内へ注腸されると、直腸壁に顯著なる抗体の増産を来すが、併し同時に脾には僅微であるが肝にも亦た著明の抗体產生を惹起し、以て免疫元の相当大量が同時に門静脈管へも進入し肝に送りやられたことを証し得て居るのと(鳥瀧高城氏発表)同じことである。表皮に対する軟膏免疫法にては即時血中へ進入する免疫元量は僅微なるものであることは既に立証されている所であるが、總じて血管に富みたる臓器に対して免疫元を粘膜面に接触させて置く免疫方法にありては、免疫元の相当大量が同時に血中へも進入するものと考えねばならぬ。此際血中へ進入する経路は組織細胞間隙淋巴内へ進入したる免疫元が広義食細胞から摂取し残されて淋巴管へ注ぎ込み胸管→空静脈の路を辿りて或は肺の、或は肝の公用血管中へ進入するに至るものではなくして、組織細胞間隙淋巴内へ進みたる免疫元は一方には其の淋巴内の広義食細胞から摂取されつゝある間に、同時に他方その淋巴内に在る公

用血管毛細管の流れに従つて、其の中へ直接に取り入れられるものと考えられるのである。

[2] 免疫元を胸壁を穿刺して直接に肺実質内へ、更に詳しくいえば肺組織細胞間隙淋巴内へ注射することによりて、其の側の肺だけが顯著の抗結核菌感染力を獲得することは既に立証されている所である(今牧荒木、福富、西尾、藤原等)。

此の方法は毎常正確に肺実質内、即ち組織細胞間隙淋巴内へ免疫元を進入せしめるに適するか否かは疑問であるが、人間に向つては経気道免疫方法よりも実行が容易と考えられるから、今後研究せらるべきである。またその注射は肺組織内に於ける淋巴の流れに向つて免疫元を進入せしめることが目的であるから、肺の深部へよりも其の表面へ注射する方が目的に叶う訳である。蓋し肺の淋巴の流れは結局肺門淋巴腺に向うべきであるからである。

姫井淑氏の研究では免疫元を胸腔を穿通して直接に肺実質中へ注射すると『肺』にのみ抗体が増産されて、其側の『体壁肋膜』には抗体の増産を証し得なかつた。蓋し淋巴の流れは肺実質内から肺門の方向へ進むが、其の反対である胸腔の方向へは進み得ないので、従つて『肺』は免疫を得ても、同時に『体壁肋膜』が免疫され得ぬものであろう。

[3] 免疫元を健常なる胸腔中の任意の一個所へ注射したるに其の側の『体壁肋膜』に強度の免疫性が獲得されて、同時に同じ側の『肺全体』にも、『体壁肋膜』よりも小ではあるが、併し兎に角抗菌作用の増加が惹起された(姫井氏研究)。

此の所見から考えると健常胸腔中の一個所へ免疫元が注入されても、それは陰圧によりて肋膜全面に殆んど均等に拡散し、また淋巴の流れが胸腔から肺胸膜を通過し肺実質を経由して肺門へ向うので、上述の如き結果を惹起したものと想像されるのである。

此の『胸腔内への免疫元注射方法』は人体に向つても実施容易であり、且つ頻回の注射も可能である。また此の方法に依りて体壁肋膜及びそれより多少微弱ではあるが、其側の肺臓全体の抗菌力をも増加せしめ得る方法であるから、上記三つの方法中で最も実用的の方法であるかと考えられる。

\* 色素微粒子と網状織内皮細胞の間には免疫元に於けるが如き生親和力は立証されない。例えば生体着色用の色素を軟膏として皮膚へ塗擦貼用しても眞皮層も皮下淋巴腺も色素を摂取せぬが、免疫元は顯著に摂取される(鳥瀧教授の実験結果であるが従来何処にも印刷発表されて居らぬ)。

\*\* 先天性の免疫でも、後天性獲得免疫でも有り得る。

従来慣用の肺の抗結核感染免疫方法が絶望的に無効に近いことが確証されたる今日、上記考案の各種方法

或は更に考え得べき他の方法をも研究することは緊急事ではあるまいか。

## 第6報 経頸静脈免疫を施したる場合の同名既往反応

### 緒 言

肺臓をして後天性自働免疫を獲得せしめんが為に、現在一般に広く行われて居る各種免疫元の皮内又は皮下注射法が、果して有効であるか否かを、既往反応を指標となして比較研究したのが本報告である。

#### 実験第1 結核菌コクチゲン2.0 兎 経頸静脈性注射モルモットに於ける63日後病原物経気道性左肺注入に依る既往反応の誘発

##### 実験材料

第2報記載のものと同一である。

##### 実験方法

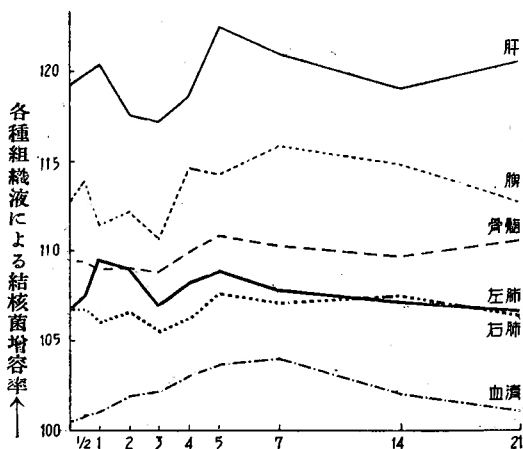
免疫前処置として結核菌コクチゲン2.0 兎を頸静脈内へ注射した以外は凡て第5報実験第1の方式に準じて之を行つた。

実験結果は第14表及び第9図に示された。

第14表 結核菌コクチゲン2.0 兎を以てせる経頸静脈性免疫前処置モルモットに於ける63日の経気道左肺病原物注入による既往反応(3頭平均値、第9図参照)

| 時間    | 各種組織圧出液に依る結核菌増容率 |       |       |       |       |       |       |
|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|       | 前血清              | 後血清   | 骨 髄   | 脾     | 肝     | 右 肺   | 左 肺   |
| 12時間  | 100              | 100.6 | 109.4 | 113.8 | 119.7 | 106.7 | 107.5 |
| 24 "  | 100              | 101.0 | 109.0 | 111.3 | 120.4 | 106.0 | 109.4 |
| 48 "  | 100              | 101.7 | 109.0 | 112.2 | 117.3 | 106.6 | 108.9 |
| 72 "  | 100              | 102.2 | 108.8 | 110.7 | 117.0 | 105.4 | 106.9 |
| 96 "  | 100              | 103.0 | 109.9 | 114.6 | 118.5 | 106.4 | 108.2 |
| 120 " | 100              | 103.6 | 110.8 | 114.2 | 122.3 | 107.7 | 108.8 |
| 7日    | 100              | 103.9 | 110.2 | 115.8 | 120.8 | 107.0 | 107.9 |
| 14 "  | 100              | 102.0 | 109.5 | 114.7 | 118.8 | 107.4 | 107.3 |
| 21 "  | 100              | 101.5 | 110.6 | 112.5 | 120.4 | 106.2 | 106.4 |

第9図 結核菌コクチゲン経頸静脈注入モルモットに於ける63日目の経気道性左肺内病原物注入による既往反応に際し各種組織内増容率の消長〔第14表参照〕。



→病原物の経気道の左肺注入後経過日数

〔本図は第3報、第5図と接続せしめて観るべし〕

#### 実験第2 結核菌コクチゲン2.0 兎 経頸静脈性注射モルモットに於ける63日後病原物経頸静脈性注入に依る既往反応の誘発

##### 実験材料

実験第1に於けると同一である。

##### 実験方法

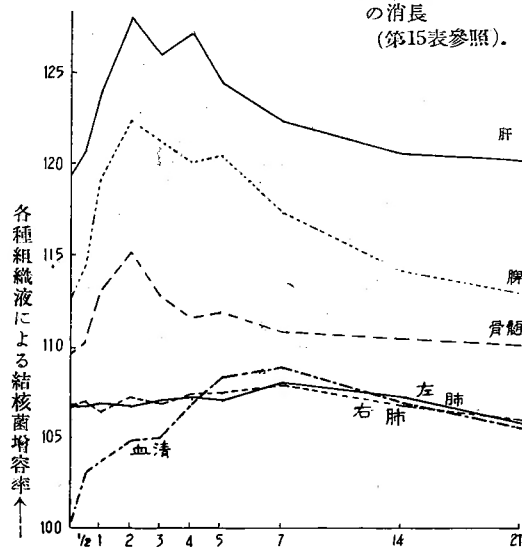
実験第1に於て結核菌コクチゲンの2.0 兎を経気道的に注入する代りに之を経頸静脈性に注射したる以外は全く実験第1と同様の処置を行つた。

実験結果は第15表及び第10図に示された。

第15表 結核菌コクチゲン2.0兎を以てせる経頸靜脈性免疫前処置モルモットに於ける63日目の経頸靜脈性病原物注射による既往反應 (3頭平均値, 第10圖参照)

| 注射後経過日時 | 前血清 | 後血清   | 骨髓    | 脾     | 肝     | 右肺    | 左肺    |
|---------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 12時間    | 100 | 103.1 | 110.1 | 114.6 | 120.8 | 107.0 | 106.7 |
| 24ク     | 100 | 103.8 | 112.8 | 118.9 | 123.9 | 106.4 | 106.9 |
| 48ク     | 100 | 104.9 | 115.1 | 122.4 | 127.9 | 107.3 | 106.8 |
| 72ク     | 100 | 105.1 | 112.8 | 121.6 | 126.1 | 106.9 | 107.1 |
| 96ク     | 100 | 106.8 | 111.6 | 120.1 | 126.9 | 107.5 | 107.2 |
| 120ク    | 100 | 108.4 | 111.9 | 120.7 | 124.4 | 107.5 | 107.1 |
| 7日      | 100 | 108.7 | 110.9 | 117.3 | 122.3 | 108.0 | 108.1 |
| 14ク     | 100 | 106.9 | 110.5 | 114.2 | 120.6 | 106.8 | 107.3 |
| 21ク     | 100 | 105.5 | 110.1 | 113.0 | 120.4 | 106.0 | 105.8 |

第10圖 結核菌コクチゲンに依る経頸靜脈内免疫モルモットに於ける63日目経頸靜脈性同名既往反應誘発に際し各種組織内増容率の消長 (第15表参照)。



←病原物の経頸靜脈注射経過日数  
[本圖は第3報, 第5圖と接続せしめて觀るべし]

### 所見及び考察

1. 実験第1の結果に依れば各組織及び血液の後天性獲得免疫程度の標徴は右表の通りである。

2. 此の所見に依れば免疫元を頸靜脈から注射し, 63日後に経気道性に左肺へ病原物を侵入せしめることによつて既往反應を誘発したところ, 肝, 脾, 骨髓はそれぞれ7.0~1.7~1.2の程度に後天性免疫を獲得して居るのに左, 右肺には後天性免疫獲得の事実が陰性であるのみならず, 却つて先天性免疫程度の減少 (-0.5乃至 -0.1) を来し, 血液にては先天性免疫程度の減少は無いが, 後天性免疫の獲得は陰性であつた。また7日目の血清にては先天性免疫程度の減少 (-0.6) を来した。

表 I 各種組織及び全身流血が後天的に獲得せる自働性及び自家性他働免疫程度の数学的標徴  
免疫前処置=経頸靜脈性に結核菌コクチゲン2.0兎注射

既往反應誘発方法=経気道性に左肺内結核菌コクチゲン2.0兎注入。

| 組織の種類 | 動員抗体量の標示 (第14表, 24時間日の値) | 暫定的抗体量即ち先天的免疫程度の標示 (第9表, 24時間日の値) | 後天的獲得自働免疫程度の標徴                           |
|-------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| 左肺    | 109.4                    | -                                 | 109.9 = -0.5                             |
| 右肺    | 106.0                    | -                                 | 106.1 = -0.1                             |
| 肝     | 120.4                    | -                                 | 113.4 = 7.0                              |
| 脾     | 111.3                    | -                                 | 109.6 = 1.7                              |
| 骨髓    | 109.0                    | -                                 | 107.8 = 1.2                              |
| 血液    | 101.0                    | -                                 | 101.0 = ±0.0                             |
| 血清    | 103.9 <sup>1)</sup>      | -                                 | 104.5 <sup>2)</sup> = -0.6 <sup>3)</sup> |

備考 1) 第14表, 7日目の値「実験第1の所見」  
2) 第9表, 7日目の値  
3) 後天的獲得自家性他働免疫程度の標徴

表 II 免疫前処置=経頸靜脈性に結核菌コクチゲン2.0兎注射  
既往反應誘発方法=同上

| 組織の種類 | 動員抗体量の標示 (第15表, 24時間日の値) | 暫定的抗体量即ち先天的免疫程度の標示 (第10表, 24時間日の値) | 後天的獲得自働免疫程度の標徴                          |
|-------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| 左肺    | 106.9                    | -                                  | 106.7 = 0.2                             |
| 右肺    | 106.4                    | -                                  | 106.6 = -0.2                            |
| 肝     | 123.9                    | -                                  | 124.2 = -0.3                            |
| 脾     | 118.9                    | -                                  | 120.4 = -1.5                            |
| 骨髓    | 112.8                    | -                                  | 109.6 = 3.2                             |
| 血液    | 103.8                    | -                                  | 102.1 = 1.7                             |
| 血清    | 108.7 <sup>1)</sup>      | -                                  | 106.3 <sup>2)</sup> = 2.4 <sup>3)</sup> |

備考 1) 第15表, 7日目の値「実験第2の所見」  
2) 第10表, 7日目の値  
3) 後天的獲得自家性他働免疫程度の標徴

至 -0.1) を来し, 血液にては先天性免疫程度の減少は無いが, 後天性免疫の獲得は陰性であつた。また7日目の血清にては先天性免疫程度の減少 (-0.6) を来した。

此際既往反應を病原物の経頸靜脈性注射によつて誘発したところ, 右肺, 肝, 脾には先天性免疫程度の減少 (-0.2, -0.3, -1.5) を来しているにも拘らず, 左肺では後天性免疫の獲得が僅かに (0.2) 立証され, それが血液にては1.7の程度に, 骨髓にては3.2の程度に陽性に示され, 7日目に於ける血清に關しての自家性他働免疫獲得程度は2.4 (最大量) を以て示された。

免疫獲得能力が肝, 脾に比して比較的微弱である骨

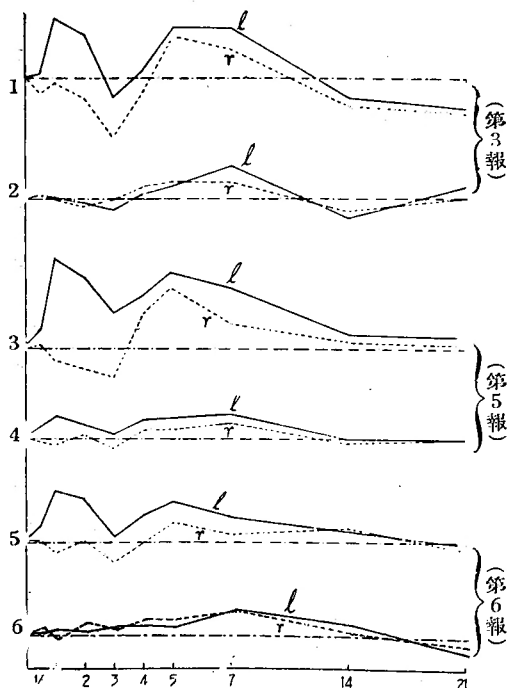
髓の免疫獲得程度が最大(3.2)に示現されて、それよりも免疫獲得能力の大なる肝、脾等の所見が陰性となつて居るのは何故であるか。之は病原物の経頸静脈性注射で既往反応を誘発せしめんとする場合には経気道性注入の場合よりも少量の病原物を使用せねばならぬものであつて、病原物 2.0 兎の用量は過大に失することの証左と考察されるのである。此点は既に第5報に於ても注目されたことである。その好適用量に関しては今後の研究に俟たねばならぬ。

3. 要するに免疫元を頸静脈内へ注射する方法では、肝、脾、骨髓等の組織は後天性の自働免疫を獲得するけれども肺はそれを獲得せぬものであることが立証された。これは第5報で詳細に論究したことである。

#### 肺の免疫に関する実験結果の総括

結核菌 コクチゲン 2.0 兎を以て免疫的処置を施したる場合、左右両肺の抗結核菌増容素産生に関する所見のみを曲線にて示せば第11図を得。

第11図 肺の結核免疫に関する実験結果の総括  
(第4, 5, 6, 7, 8, 9及び10図参照)



→免疫前処置乃至既往反応誘発処置後経過日数

l=左肺

r=右肺

1. 経気道的に免疫元を左肺へ注入したる場合の肺

#### 圧出液中増容素の推移

2. 同一同量の免疫元を頸静脈内へ注射せる場合の肺圧出液中増容素の推移
3. 経気道的に免疫元を左肺へ注入したる後63日目に再び同一の処置を左肺に施したる場合の肺圧出液中増容素の推移
4. 同上の場合同一同量の免疫元を頸静脈内へ注射したる後の肺圧出液中増容素の推移
5. 頸静脈内へ同一同量の免疫元を注射したる後63日目に同一同量の免疫元を経気道的に左肺へ注入したる後の肺圧出液中増容素の推移
6. 同上の場合同一同量の免疫元を頸静脈内へ注射したる後の肺圧出液中増容素の推移

以上の所見に依れば肺組織中に抗体(増容素)が24時間中に暫定的乃至は動動的に発生したる程度は下記の如くである。

1. 第1日目と第63日目とに免疫元を経気道的に左肺へ注入せられたる場合に増容率左肺111.6:右肺105.9.
2. 第1日目に経気道的に免疫元を左肺へ注入せられたるのみの場合に増容率左肺109.9:右肺106.1.
3. 第1日目に免疫元を頸静脈内へ注射せられ、第63日目に免疫元を経気道的に左肺へ注射せられたる場合に増容率左肺109.4:右肺106.0.
4. 第1日目に免疫元を経気道的に左肺へ注入せられ、第63日目に免疫元を頸静脈内へ注射せられたる場合に増容率左肺107.7:右肺106.2.
5. 第1日目と第63日目とに免疫元を頸静脈内へ注射せられたる場合に増容率左肺106.9:右肺106.4.
6. 第1日目に頸静脈内へ免疫元を注射せられたるのみの場合に増容率左肺106.7:右肺106.6.

即ち免疫元の空静脈内注射或はそれと大差無き皮内又は皮下注射法にては何程それを強行しても特に肺の抗感染力を後天的に増加せしむることは絶対不可能と考ふるも決して過誤ではない。若しも斯くの如き方法で多少なりとも肺の抗感染力が増加したとすれば、それは敢て肺のみに限ることではなくして、斯くの如き方法(皮内、皮下又は空静脈内注射方法)で獲得せられた全身血流性の全身性免疫(即ち全身性自家性他働免疫、一名血清免疫)の肺に於ける局所性の発現に過ぎざるものであつて、決して肺自身が徹頭徹尾主働的に獲得した抗感染力の増強を意味するものに非ざることを知らなければならない。

然らば肺をして自主的な抗結核菌感染力の増加を来さしむるの方途如何。免疫元を経気道的に直接に肺へ注入することは余等の実験結果の示す様に、確かに此

の目的(肺自身の抗感染力の自主的増強)に叶つた一方法である。併し臨床実地上人間には適用し難く、且つ既に第5報で事実上立脚して論述した様に此の経気道の肺臓内免疫元注入法でさえも、肺が獲得する後天的

免疫程度は同時に肝、脾が後天的に獲得する免疫程度よりも遙に微弱なものである。『肺の抗結核菌免疫方法の研究』は第5報で詳細に述べたように現時に於ける緊急なる重要問題の一つである。

## 第7報 経気道免疫法に於ける免疫効果の持続期間に就て

### 緒 言

本研究の第1報緒言に於て「動員抗体」が「暫定的抗体」よりも大量に発現する期間中が、『後天性獲得免疫効果の持続期間』である可きことを説いた。

本報告に於ては此の学説に従つて、免疫元の好適用量を以てする1回の経気道肺免疫前処置は幾何の時間だけ後天性免疫獲得に向つて有効に作用するものであるかを検査したのである。

#### 実験材料

第2報及び第5報記載のものと同一である。

### 実験方法

試験3頭を以て1群とするA, B, C, Dの4群及び同2頭より成るE群に就て、各群各頭の左肺へ経気道的に結核菌コクチゲン2.0㏍を注入し、A群に於てはその後35日、B群では63日、C群では98日、D群では126日、E群では189日後に再び経気道的に同コクチゲン2.0㏍を注入して、その後48時間を経て屠殺の上、両側肺及び血清の増容素量を検出した。各種組織内暫定的増容素量は24時間目が最大であつた(第9表)。また動員抗体も24時間目が最大であつた(第12表)。併し48時間目の所見でも比較の目的は達せられる。

実験結果は第16表及び第12図に示す如くである。

第16表 経気道免疫法に於ける免疫効果の持続期間に就て〔病原物(免疫元)第2回目の注入後48時間目の各種組織圧出液による結核菌増容率、第12図参照〕

$t_1$  = 健常モルモットに於ける第1回の経気道的免疫元左肺注入。

$T_2$  = 一定時日経過後第2回の経気道的免疫元左肺注入。

免疫元 = 結核菌コクチゲン2.0㏍。

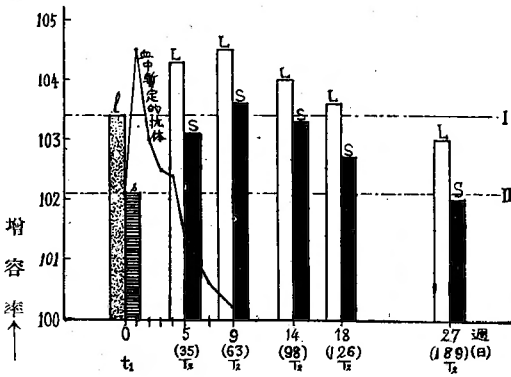
| 群 別                  | $t_1 \rightarrow T_2$<br>間隔日数 | モルモット<br>性、体重<br>番 号 | 前血清 | 後血清   | 骨 髄   | 脾     | 肝     | 右 肺            | 左 肺              |
|----------------------|-------------------------------|----------------------|-----|-------|-------|-------|-------|----------------|------------------|
| A                    | 35日<br>(5週)                   | 260 合 470瓦           | 100 | 102.7 | 108.1 | 110.7 | 115.4 | 106.4          | 111.2            |
|                      |                               | 372 早 545            | 100 | 103.1 | 107.3 | 110.9 | 115.1 | 106.1          | 110.3            |
|                      |                               | 246 早 630            | 100 | 103.5 | 108.6 | 112.1 | 116.7 | 105.2          | 109.8            |
|                      |                               | (3頭平均)               | 100 | 103.1 | 108.0 | 111.2 | 115.7 | 105.9<br>(100) | 110.4<br>(104.2) |
| B                    | 63日<br>(9週)                   | 〔第11表〕               | 100 | 103.6 | 109.2 | 111.8 | 116.5 | 105.6<br>(100) | 110.4<br>(104.5) |
| C                    | 98日<br>(14週)                  | 99 合 840             | 100 | 102.7 | 109.1 | 113.2 | 116.0 | 105.6          | 109.1            |
|                      |                               | 152 合 550            | 100 | 103.9 | 110.6 | 110.0 | 118.8 | 106.6          | 110.6            |
|                      |                               | 316 合 535            | 100 | 103.4 | 109.1 | 112.9 | 116.8 | 105.9          | 111.0            |
|                      |                               | (3頭平均)               | 100 | 103.3 | 109.6 | 112.0 | 117.2 | 106.0<br>(100) | 110.2<br>(104.0) |
| D                    | 126日<br>(18週)                 | 70 合 570             | 100 | 102.5 | 109.6 | 112.3 | 118.1 | 105.7          | 109.6            |
|                      |                               | 71 合 620             | 100 | 103.3 | 109.0 | 111.6 | 118.0 | 105.1          | 110.3            |
|                      |                               | 68 合 590             | 100 | 102.3 | 109.0 | 112.6 | 118.7 | 106.6          | 109.0            |
|                      |                               | (3頭平均)               | 100 | 102.7 | 109.2 | 112.2 | 118.3 | 105.8<br>(100) | 109.6<br>(103.6) |
| E                    | 189日<br>(27週)                 | 124 合 520            | 100 | 101.7 | 108.0 | 111.1 | 117.3 | 105.4          | 108.6            |
|                      |                               | 176 合 630            | 100 | 102.2 | 109.1 | 109.7 | 119.0 | 106.0          | 109.1            |
|                      |                               | (2頭平均)               | 100 | 102.0 | 108.6 | 110.4 | 118.2 | 105.7<br>(100) | 108.9<br>(103.0) |
| 備考：第9表 $t_1$ 48時間後の値 |                               |                      | 100 | 102.1 | 107.2 | 106.8 | 113.7 | 105.4<br>(100) | 109.0<br>(103.4) |

第12図 経気道的に左肺へ結核菌コクナゲン2.0㏍を注入せられたるモルモットに於ける左肺及び血液の後天的獲得自働的免疫程度(即ち免疫効果)の時日的消長〔第9表及び第16表参照〕

第1回及び第2回病原物経気道の左肺侵入後48時間目の肺組織圧出液及び血清による結核菌増容率の差  
即ち動員抗体量-暫定的抗体量(先天性免疫程度)  
=後天性獲得自働免疫程度(免疫効果)

I = 此の線以上のLの値は左肺に於ける後天的獲得免疫程度、即ち免疫の前処置の効果。此の線に達する迄のLの値は正常以下への免疫効果の消失程度。

II = 此の線以上のSの値は血中に於ける後天的免疫獲得程度、即ち免疫の前処置の効果。此の線に達する迄のSの値は正常以下への免疫効果の消失程度。



→左肺免疫の前処置(t<sub>1</sub>)後、同名同量病原物経気道内左肺注入(T<sub>2</sub>)迄の経過週日数

l = t<sub>1</sub>を受けたる左肺48時間目圧出液による結核菌増容率(組織内暫定抗体量)

s = 同上血清による結核菌増容率(血中暫定抗体量)

L = 左肺免疫の前処置モルモットに於ける一定時日後経気道の左肺病原物注入後48時間目の組織圧出液を以ての抗結核菌増容率(組織内動員抗体)  
S = 同上血清を以ての抗結核菌増容率(血中動員抗体)

結果判定: 免疫効果は漸次上昇して63日目に最大となり、其後緩徐に低下し、189日後には却つて正常値以下へ減少せり。

1. 両側肺に於ける増容率の比較値、即ち左肺組織内動員抗体量の右肺のそれに対する比較値の時日的推移は次の如くであつた。

免疫前処置(経気道左肺内免疫元注入)後 左肺内動員抗体量の標示\*

|        |       |
|--------|-------|
| 35日では  | 104.2 |
| 63日では  | 104.5 |
| 98日では  | 104.0 |
| 126日では | 103.6 |
| 189日では | 103.0 |

即ち予め免疫の前処置を施されたことによつて左肺が後天的に獲得したる自主(働)的免疫程度の標示は此の値から先天性免疫程度の標徴たる暫定的増容素量を示す増容率を引き去りたるものであつて、次の様になる。

免疫前処置(経気道の左肺内免疫元注入)後

|        |                      |
|--------|----------------------|
| 35日では  | 104.2 - 103.4 = 0.8  |
| 63日では  | 104.5 - 103.4 = 1.1  |
| 98日では  | 104.0 - 103.4 = 0.6  |
| 126日では | 103.6 - 103.4 = 0.2  |
| 189日では | 103.0 - 103.4 = -0.4 |

の後天性免疫を獲得したことになる。是が即ち免疫効果の数字的標示である。

2. 此の際血液を一つの組織と見做し、血清をその圧出液と同格となし、免疫の前処置後一定時日を経過したる時、既往反応によりて血液中に48時間目に動員され来りたる抗体量から暫定的抗体量を引き去つて、後天的免疫獲得程度の数字的標示を求めたるに下記の如き増強程度になつた。

免疫の前処置(経気道の左肺内免疫元注入)後

|        |                      |
|--------|----------------------|
| 35日では  | 103.1 - 102.1 = 1.0  |
| 63日では  | 103.6 - 102.1 = 1.5  |
| 98日では  | 103.3 - 102.1 = 1.2  |
| 126日では | 102.7 - 102.1 = 0.6  |
| 189日では | 102.0 - 102.1 = -0.1 |

以上の所見を対比すると全く符を合せた如くであつて、同名病原物が免疫の前処置を施されたる体中へ侵入すると血液自身も亦た24~48時間目に於て自主(働)的に抗体の動員を来すこと、他の各種組織と同格なるものであることが明白にされたのである。併し其の48時間目以後に至り血中に増加し来り、7日目に最大値となつた抗体量の増加なるものは、各種組織を抗体産生母地として、それから血中へ供給されたものである。是に就ての分析的觀察は山田評吉博士、藤岡十郎

\* 右肺の動員抗体量を100とする(第16表)

\*\*第9表、48時後の増容率(是即ち先天性免疫程度を標示する暫定的抗体量を示す)。即ち右肺105.4:左肺109.0=100:103.4

\*\*\*第9表、48時間後の値(是即ち先天性免疫程度を標示する暫定的抗体量)。

博士 (前出) が報告して居る所である。

即ち免疫的前処置後35日頃、既に免疫効果の立証 (後天的免疫獲得程度の数字的標示) が可能であつて\*, 63日頃には最も有効的に最大免疫獲得程度が発現し、以後は漸次に免疫獲得程度の減弱を来す傾向を示すが、126日 (約4ヶ月) に於ても猶ほ確實 (0.6) にその立証が可能であつた。併し189日 (約6ヶ月) 後には最早やこの立証は不可能であつて、此の時期に発現した動員抗体量は暫定的抗体量と同等乃至は夫以下 (-0.1) でさえあつた。

3. 以上の事実は嚮きに教室の永井亮二博士が人体に就て、抗腸チブス菌経皮免疫に依つて獲得せられた後天性全身性自働免疫の持続期間に就て研究し得た所見及び後天性全身性免疫獲得程度の時日的推移に就て得た所見 (日本外科宝函, 第17巻, 第6号, 1479頁) 並びに鳥瀉高城博士の腸チブス菌コクチゲン又はワクチンを以てした経肛免疫法に依る後天性免疫の獲得までに必要とする最短期間に就ての所見 (同誌, 第18巻, 第2号, 392頁, 昭和16年) 等と期せずして根本的に一致したものであつて、而も吾々は同一個体に就て、同時に全身流血内のみならず、更に組織内にも同様の関係が発現することを立証し得たものである。

4. 更に進んで左肺が結核菌コクチゲンの経気道の注入によつて免疫的前処置を受けた後の経過時日に従つて肺や血液以外の各種組織が後天的に獲得せる自働免疫程度の消長は如何であるかを吟味したところ表に示された如き結果となつた。

5. 即ち免疫的前処置が左肺にのみ加えられたるに

拘らず、其後35日目の検査では脾4.4 (最大), 肝2.0, 骨髓0.8, 血液1.0の程度で各組織が病原物の左肺内再侵入に反応して自主 (働) 的に各自の組織細胞で同名特殊抗体を増産する能力を後天的に獲得したことを示して居る。

6. 此の所見は当然であつて、既に第2報で述べた様に免疫元が左肺内へ経気道的に注入された時其の一部は瞬間的に血行系へ進入し、全身へ行き廻り各種組織が血中に混入している免疫物質を血中から捕捉摂取したる結果である。此の際35日目にては肝よりも脾の方が2倍以上に抗体増産能力を示して居ることは注目し値する。それに対し骨髓の抗体増産能力の後天的増強は0.8にして血液の1.0よりも小であることも注目される。此の時に當つて左肺の後天性獲得免疫程度は1.4を以て示され、右肺のそれは僅に0.5であることは如何に『肺』なるものが免疫を獲得し難いかを物語つて居る。左肺が直接に免疫元の好適量2.0mgの注入を施されて居つたにも拘らず其の効果は僅か1.4で、脾は4.4, 肝は2.0の効果を示して居ることを注視す可きである。

7. 左肺の免疫獲得程度は免疫的前処置後63日に至り最大1.4に達し、それ以上の経過では漸減し、27週後には-0.1となつて、後天的自働免疫獲得の実は消失したが、脾の獲得したる自主的抗体増産能力は左肺の免疫的前処置後9週目5.0, 14週目5.2と増加し、18週目には最大値5.4を示し、それ以後27週目では減弱したが、それでも3.6の力を示して居る。此際肝の能力も亦た9週目2.8, 14週目3.5, 18週目4.6と増加し最大値を現わしたが、27週目でも4.5を維持して居つた。即

| 組織の<br>種類 | 左肺免疫の前処置の経過時日と各種組織の後天性獲得自働免疫程度との関係<br>48時間目の動員増容素量の標示より暫定的増容素の標示を引き去りしものが即ち後天性免疫獲得程度<br>=免疫効果の標徴である |                           |                     |                     |                      |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
|           | 35日 (5週)                                                                                            | 63日 (9週)                  | 98日 (14週)           | 126日 (18週)          | 189日 (27週)           |
| 左肺        | 110.4 - 109.0 = 1.4                                                                                 | 110.4 - 109.0 = 1.4       | 110.2 - 109.0 = 1.2 | 109.6 - 109.0 = 0.6 | 108.9 - 109.0 = -0.1 |
| 右肺        | 105.9 - 105.4 = 0.5                                                                                 | 105.6 - 105.4 = 0.2 ( ? ) | 106.0 - 105.4 = 0.6 | 105.8 - 105.4 = 0.4 | 105.7 - 105.4 = 0.3  |
| 肝         | 115.7 - 113.7 = 2.0                                                                                 | 116.5 - 113.7 = 2.8       | 117.2 - 113.7 = 3.5 | 118.3 - 113.7 = 4.6 | 118.2 - 113.7 = 4.5  |
| 脾         | 111.2 - 106.8 = 4.4                                                                                 | 111.8 - 106.8 = 5.0       | 112.0 - 106.8 = 5.2 | 112.2 - 106.8 = 5.4 | 110.4 - 106.8 = 3.6  |
| 骨髓        | 108.0 - 107.2 = 0.8                                                                                 | 109.2 - 107.2 = 2.0       | 109.6 - 107.2 = 2.4 | 109.2 - 107.2 = 2.0 | 108.6 - 107.2 = 1.4  |
| 血液        | 103.1 - 102.1 = 1.0                                                                                 | 103.6 - 102.1 = 1.5       | 103.3 - 102.1 = 1.2 | 102.7 - 102.1 = 0.6 | 102.0 - 102.1 = -0.1 |

1) 第16表の値

2) 第9表, 48時間目の値

\* 35日以前の検査は無いが、もし例えば28日目に検したりしならば、それでも後天的免疫獲得程度が大なり小なり立証されたであらう。鳥瀉高城博士によれば、此の最初の立証は免疫前処置後4週間目で初めて可能であつたという (前出)。

ち脾は肝よりも免疫前処置後35日目の如き早期には多量の抗体を産生するが、併し自主(働)的抗体産生能力の増加程度(即ち免疫効果の持長程度)の大なることに就ては肝は脾に優るが如くである。

血液が一つの組織としてそれ自身自主(働)的に抗体を増産する能力(即ち血液が後天的に獲得したる自働免疫程度増加の標徴)は免疫の前処置が左肺に加えられたる後9週で最大1.5までに到達し、其後は漸減して27週後には-0.1となつた。即ち血液の自主(働)的抗体増産能力は本来微弱なるものであつて、従つて一般に『抗血清中の大量の抗体』は殆ど全部が肝、脾其他の組織細胞が生産母地となつてそれから血中へ供給され、血中に集結したるものであるとの見解(鳥瀧教授教室)が首肯される。

8. 左肺のみが免疫元の注入で前処置を受けたるにも拘らず、肝、脾、骨髓、血液等がそれによつて後天的に獲得したる自主(働)的免疫程度(抗体増産能力)の方が抗体産生の『量』に於ても、『持続期間の長さ』に於ても比較にならない程に『免疫前処置を直接受けたる左肺』よりも強大なることは前述の如くである。

此際に於ける左、右両肺が後天性に獲得したる自働免疫程度の標示は前述の表に示された様に各種組織中で右肺が最小(左肺免疫後98日目0.6が最大極限)である。

左肺免疫の前処置後14週にては右肺の自働免疫程度(抗体増産能力)は最大値に達し、其値左肺は1.2、右肺は0.6であつたが、27週後では右肺の能力は低下しても猶ほ0.3を示して居るのに、27週以前に免疫の前処置を受けたりし左肺の能力は-0.1、即ち何等免疫前処置を受けざる健常モルモットの左肺の抗結核菌感染能力以下へ迄も低下して来た。

左肺へ免疫の前処置を加えた後27週(約6ヶ月)を経過したる時に抗感染能力が健常個体のそれ以下へ低下した組織は『左肺それ自身』と、『組織としての血液』との二つだけであつて、其他の組織特に肝、脾は猶ほ顕著(4.5及び3.6)に、骨髓にても猶ほ明白(1.4)に此の能力の増強を示し、直接に免疫前処置を施されざりし右肺ですらも0.3の能力を持つて居るのである。

此等の事実は何を意味するか。肺は後天的に免疫を獲得し難い組織であつて、免疫元の経気道的直接注入法を以てしてさえも35日後には辛うじて1.4の程度にて自主的抗感染能力が増加するが、それさえも他の組織と異りて時日を経過すると共に漸減し、約6ヶ月に

も及ぶと免疫前処置を受けざりし右肺よりも早く既に疲労の色を見せて抗感染能力が正常以下へ低下し来るものであることを物語つて居るのである。

9. 斯の如く直接に免疫の前処置を受けたる(左)肺が約半年の経過の後に抗感染力の正常以下への低下を来すという事実は敢て「結核菌」や「肺」や「経気道免疫」のみに限つたことでなくて、他の凡ての細菌、総ての免疫方法及び総ての組織に(つまり全個体)に共通する一般原則の現われであるべきことは腸チブス菌に関する永井亮二博士の実験結果(前出)で容易に首肯し得ることである。

そこで免疫の前処置後に至りて抗菌能力が正常以下へ低下した以後の運命(全身乃至局所組織の免疫関係)は如何になるか及び其後に於ける抗菌能力増強の方法等に関しては急研究を要するものである。

10. 肺の抗結核免疫は上述の様に容易に達成され難いものであるから、単に『結核免疫元』の追究にのみ没頭せずして皮内、皮下注射法のみならず、第5報に詳述したるが如く実行可能にして効果的なるべき他の種々なる免疫方法が速かに考案され、比較研究されねばならぬ。

## 総 括 (第1報~第7報)

全実験結果を総括すると次の事項を認識することが出来る。

1) 健常モルモットの肝、脾、骨髓、肺及び血液、つまり各種の臓器及び組織細胞中には、先天的に大なり小なり抗結核菌抗体(増容素)が保有されて居るが、肺に於ては左、右両肺とも、それが同量(118.6)である。而も此の抗感染力は肝に於ける保有量(132.6)が最大で、次で脾(126.1)、骨髓(122.2)、両側肺(118.6)、血液(111.3)の順位であつた(第6表)。

2) 健常成熟モルモットの左肺に対し、結核菌コクテジンの2.0mgを経気道的に注入すれば、注入24時間後には其の左肺にのみ最大の抗結核菌増容素量が増産され、その後時日の経過と共に左肺の増容素量は減弱して72時間で減少の最低に達したが、それより再び増加し5日乃至7日後には血中の増容素量が著しく増加し来つて最大になつたので、それに伴つて同時に右肺の増容素量も5日後に最大となつた。換言すれば5日目以後は流血中の増容素量も肺の増容素量も、脾、肝、骨髓の増容素量も正常値に向つて漸減して行つた。

3) 此際肝、脾、骨髓及び無免疫右側肺に於ては、左

肺への経気道免疫前処置後、最初の12時間乃至3日目迄は先天性保有正常増容素量が正常値以下へ迄減弱し、その後は血清の増容素量の増減に略々一致して推移し、63日後には何れも猶ほ痕跡ほど大であるが殆ど正常値に帰つた、

此の事実は免疫元を注入されたる局所の組織細胞内に於て最初の24時間に、先ず以て既に所有している先天性免疫体の最大増産を惹起するが、此の時期には個体の他の臓器特に肝、脾及び骨髓、更に他側肺に保有されて居る正常増容素がそれ等臓器から繰り出されて、免疫局所即ち免疫元と称する毒物の侵入したる組織細胞の内外に集中するかの様に思われる\*。

免疫局所組織細胞内に細胞自家が増産した増容素は其後局所細胞から分泌されて、淋巴から血流へ進入し、漸次血中に集合し、それで主として血中の抗体が増産するものと考察される。その結果免疫肺を初め、各臓器中には血中の増容素量の増強につれて組織細胞内の増容素量も増強するのである(此の状態を「自家性他働免疫の組織細胞内顕現」と称す。換言すれば自家性他働免疫にあつても、組織細胞内には主働的に抗体の増産が惹起されるとの見解である)。

4) ところが此際前と同量(2.0 ㏍)の結核菌コクテジンを左肺へ注入する代りに、1回限り頸静脈内へ注射したるに、両側肺には殆ど増容素量の増強を惹起しなかつたが、肝、脾及び骨髓に於ては注射12時間後より漸次増強し、24~48時間で最大となり、5日目よりは減弱して行つた(第10表)。

併しその頃(48時間以後)から既に血清中に於ても抗体が増強し来り、7日目に最大となり、又之と同時に肺に於ても5日目~7日目に僅微ながら増容素含量が増強した。併し63日後には前述の如く何れも殆ど正常値に戻つた。

即ち免疫元を静脈内へ注射すると、それは直に全身性に運ばれて肝、脾、骨髓等の広義食細胞に攝取されて、此等細胞内に於ける免疫体の増産を惹起したのであつて、それに反し肺に於ては免疫元の攝取されるこ

とが極めて僅微であるが為に、免疫体も免疫前対免疫後106.6対106.8乃至106.7の如く殆ど増産の事実が立証されなかつた。

免疫元を経気道性に(左)肺へ注入しても免疫元の頸静脈内注射の場合と同一の(併し量的には稍々小なる)増容素の増加を各種組織及び血中に示した。これは肺へ注入されたる免疫元の一部が即時に小循環系から大循環系へと進入したる証左である。免疫元の果して何%が経気道性に即時血中へ移行するかは今後の研究に俟つ。

5) 斯くして経気道性に左肺へ免疫前処置を施された個体が、63日を経て凡ての組織中の抗体含量が殆ど正常に復歸した時に、結核菌の統一的なる経気道感染\*\*を模すべく結核菌コクテジンを経気道的に免疫左肺へ注入し、又他方血行感染をも模して同一量のコクテジンを静脈内へ注射したる前者にあつては、免疫左肺にのみ24時間後に多量の増容素の増産を証し得たが、後者に於ては、免疫肺に極めて微量の増容素の増産ありしに反し、特に肝、脾に於て24時間乃至48時間に極めて多量の増容素の発生を証し得た。

6) ところが静脈内注射免疫前処置を施されたモルモットに63日後に同様の経気道左肺感染模擬を行つても、経頸静脈感染模擬を行つても、左肺にも右肺にも増容素の増強が特に認められなかつた。唯経頸静脈感染模擬にありてのみは肝、脾、骨髓等の増容素量だけが増加した。

7) 此の事実は経気道感染によりて初発する肺結核の予防の目的に、免疫元の(皮内、皮下)静脈内注射を行うことは殆ど無意義であつて、その目的の爲には他にも用うべき(皮内、皮下、静脈内注射以外の)方法がまだあるかも知れぬが\*\*\* 兎に角免疫元を経気道的に肺へ直接注入する方法が確かに其中の一方法であることを物語つて居るものである。

8) 斯る1回限りの免疫元経気道(左)肺臓内注入による免疫前処置は、検査の範囲内ではその後5週\*\*\*\*を経て一定度の後天性免疫が獲得されたことを顕現

\* 抗体は物質ではないから、單に生物学的勢力の移動を意味する。また抗体は先天性に存在するものが増産されただけであつて、先天性に無かりしものが新たに生産される訳ではない。

\*\* 生菌では菌が不定に増殖したり、不定に毒素を放出したりするので、嚴正なる数字的の実験結果は得難いとせねばならぬ。

\*\*\* 例えば免疫元を胸壁を穿刺して肺臓の中へ注射する方法(今牧嘉雄、荒木千里、西尾英美、福富八作、藤原紫郎、市川博信、小龜正雄)或は免疫元を胸腔内へ注射する方法(堀井淑)等は経気道免疫方法と共に今後比較研究せらるべきである。

\*\*\*\* 5週以前には何の位の後天性免疫が既に獲得されて居るものであるか乃至は後天的免疫の獲得される最短時日等の肺に於ける研究は今後に俟つ。

し、9週間でその効力は最強となり、免疫的前処置後18週(約4ヶ月)迄有効であつて、27週(約6ヶ月)を経れば以前に獲得されたりし後天性の免疫程度は消失するのみならず、免疫左肺の抗菌力は却つて無免疫の前処置健康個体の有する肺の先天性抗菌力以下へまでも低下するに至るものであることを数量的に立証し得た。是等の関係は結核菌や、経気道免疫にのみ限るに非ずして、他の一切の細菌性免疫元や、他の一切の免疫方法にも共通的事実と考察される(永井亮二氏

後記：今回本論文上梓せらるゝに当り、終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師青柳教授に謹んで謝意を表する。又本論文起草当時、恩師青柳教授を経て、故島

発表参照)。

9) 肺結核の予防に向つて免疫学的方法をも遂行しようと思ふならば、単に『免疫元』を研究するだけでは決して所期の目的を達し得ぬものであつて、それには『免疫方法』をも充分に研究せねばならぬものである。現在慣用されている免疫元の皮内乃至皮下注射法が肺の結核感染に対する予防法としては殆んど絶望的に微力であることは理論的にも、実験的にも本報告に於いて立証し尽されているといつてもよからう。

瀧名蒼教授より、唯ならぬ御厚意を頂き、畢生忘れ得ぬ感謝の一端を茲に特記し、謹みて故先生の御冥福を祈り奉る。  
辻井敏謹記

## 主 要 文 献

- 1) Alexander, H., W. Becke and J. Holmes : Reaction of Sensitized Guinea Pigs to Inhaled Antigens. J. Imm., 11; 175, 1926.
- 2) 荒木千里：結核菌コクテゲンの一般的抵抗力増進作用に就て。日本外科宝函, 8; 984, 昭6.
- 3) 荒木弘実：健康臓器乃至組織に於ける催喰菌性物質の自然的分布。日本外科宝函, 14, 1059, 昭12.
- 4) 浅井巖二：肺の吸収。日本外科学会雑誌, 38; 1595, 昭13.
- 5) Bernard, Claude : Leçon sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris, 228, 1857.
- 6) Besnoit, Leclairche et Morel : (Vallée (130) の項参照)
- 7) Besredka, A. : De l'action des sérums par la voie respiratoire. Ann. de l'Inst. Pasteur, 34; 51, 1920. (Zbl. f. Bak., Ref., 72; 237, 1921.)
- 8) Besredka, A. : Anaphylatoxine et anaphylaxie. Ann. de l'Inst. Pasteur, 34; 334, 1920. (Zbl. f. Bak., Ref., 71; 369, 1921.)
- 9) Besredka, A. : Infection et vaccination par voie trachéale. Ann. de l'Inst. Pasteur, 34; 361, 1920. (Zbl. f. Bak., Ref., 71; 339, 1921.)
- 10) Blumenau, N. R. : Über aktive Immunisierung von Kindern gegen Diphtherie nach der Methode von Dzerschowskij. (Zbl. f. Bak., Ref., 49; 645, 1911.) Zschr. f. Imm.-forsch., Referate, 4; 353, 1912.)
- 11) Blumenthal, Ph. : Beiträge zur Frage der Diphtherieantitoxingewinnung. Berliner klin. Wschr., 45; 1229, 1908.
- 12) Busson, B. : Ueber Eiweissanaphylaxie von der Luftwegen aus. Wiener klin. Wschr., 24; 1492, 1911.
- 13) Conradi, H. u. R. Bieling : Ueber Fehlerquellen der Gruber-Widalschen Reaktion. Deutsche med. Wschr., 42; 1280, 1916.
- 14) D'Aunoy, R. : Antibody Production after Intratracheal Injection of Antigen. Journal of Infectious Diseases, 30; 347, 1922.
- 15) Dor, L. : Intratracheale Injektion von Creosot bei Tuberculose. Münchener med. Wschr., 36; 749, 1889.
- 16) Dserzowski, S. K. : Zur Frage nach der Entstehung des Diphtherieantitoxins unter natürlichen Lebensbedingungen der Tiere und bei deren künstlicher Immunisierung. Zbl. f. Bak., Referate, 33; 711, 1903.
- 17) Dserzowski, S. K. : Ueber die aktive Immunisierung des Menschen gegen Diphtherie. Zschr. f. Imm.-forsch., Referate, 3; 602, 1911.
- 18) Eguchi, Ch. : Versuche über Infektion und Immunisierung jungen und alter Mäuse und Meerschweinchen mit Pneumokokken und Streptokokken durch Fütterung und Inhalation. Zschr. f. Hyg., 105; 74, 1926.
- 19) Ficker, M. : Methoden der aktiven Immunisierung einschliesslich Herstellung von Antigenen. Kolle-Wassermann-(Kraus-Uhlenbuth)'s Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., 2. Bd., 1. Heft, 135, 1913. (3. Aufl., 2. Bd., 1. Heft, 84, 1929.)
- 20) Fox, J. : The Permeability of the Lungs to Antibodies. J. Imm., 31; 7, 1936.
- 21) 藤本昭雄：赤痢菌の増容反応に就て。医学中央雑誌, 22; 803, 大13.
- 22) 藤岡十郎：骨髓の免疫に就て。日本外科宝函, 19; 169, 昭17.
- 23) 藤田巖四：肺臓及び肝臓機能の相互的關係に関する実験的研究。実験消化器病学, 13; 1431, 昭13, 14; 34, 昭14.
- 24) 藤原紫郎：BCG生菌とBCGコクテゲンとの免疫効果の比較。日本外科宝函, 17; 843, 昭15.
- 25) 福間三

- 徳：増容反応イムベゼン現象。日本外科宝函，11；1283，昭9. 12；41，474，昭10. 26) 福富八作：肺臓中に産生せられたる抗結核菌抗体の研究。日本外科宝函，14；307，637，昭12. 27) Gueit, C. : Les injections intratrachéales dans le traitement des affections des voies respiratoires. Gazette des hopitaux, 86；357，1913. 28) 浜田仁王：ダフテリーの免疫に関する実験的研究。皮膚科紀要，28；452，昭12. 29) 原田達三：イムベゼン学説とコクチゲン。南山堂，昭2. 30) 林茂：各種結核菌成剤の免疫元性能働力の比較研究。結核，7；832，昭4. 31) 裕文雄：結核免疫特に経口免疫に関する実験的研究。日本外科宝函，17；1，昭15. 32) 姫井淑：胸腔免疫の研究。日本外科宝函，16；1150，昭14. 33) 平田卓二：普通加熱淋菌ワクチン中に含有せられたる免疫阻止物質の立証。日本外科宝函，6；119，昭4. 34) 廣瀬涉：経気道的過敏症。大日本耳鼻咽喉科会々報，29；367，大13. 35) 弘重充：葡萄糖加免疫元による経皮全身免疫の研究。日本外科宝函，16；1074，昭14. 36) 弘重充：軟骨免疫局所皮膚の全身性作用。同上，16；1105，昭14. 37) 日高忠雄：連鎖球菌を以てせる増容反応イムベゼン現象。鳥羽免疫研究所研究業報，30；昭3. 38) 市川博信：代償性機能を営む肺臓の抗体産生に関する実験的研究。日本外科宝函，18；632，昭16. 39) 飯塚直彦：結核菌に対する肺臓の局所免疫に就て。京都府立医科大学雑誌，1；21，昭2. 40) 今牧嘉雄：結核菌肉汁培養煮沸免疫元によるモルモット一側肺臓の局所免疫。結核，4；1，大15. 41) 今牧嘉雄：結核菌コクチゲン療法。結核，7；75，昭4. 42) Imamaki, Y. : Über den biologischen Unterschied zwischen dem nativen und gekochten Antigen betreffend Tuberkelbazillen. Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 65；570，1927. 43) 今村荒男：結核予防接種特にBCGワクチンに就て。日本臨床，1；9，昭18. 44) 猪木隆三：腸チフス菌煮沸免疫元粒子の大きさに就て。日本外科宝函，6；908，昭4. 45) 石山源達：猩紅熱溶血性連鎖球菌の免疫学的研究。(其の一)。満洲医学雑誌，21；297，昭9. 46) 伊藤志隆：健康家兎の深部気道及び肺より分離したる細小桿菌による経気道の免疫及び感染の実験的研究。福岡医科大学雑誌，18；1089，大14. 47) Jones, F. : The Production of Antibodies in Rabbits by a Simplified Intratracheal Method. J. Exp. Med., 37；789，1923. 48) Jones, F. : The Influence of Resistance on the Character of Disease in Experimental Respiratory Infection. J. Exp. Med., 39；725，1924. 49) Jones, F. : (a) The Effects of the Intratracheal Administration of Foreign Serum. (b) The Permeability of the Lining of the Lower Respiratory Tract for Antibodies. J. Exp. Med., 40；(a) 63, (b) 73，1924. 50) 金内三郎：百日咳菌並にインフルエンザ菌の免疫学的研究。皮膚科紀要，27；431，28；19，昭11. 29；120，昭12. 51) Kapralik, E. u. H. v. Schrötter : Erfahrungen über die Wirkung der Einführung von Tuberculin im Wege des Respirations-Apparates. Wiener klin. Wschr., 17；583, u. 617，1904. 52) 河合六郎：腸チフス菌類脂体の免疫学上の意義に就ての研究。(第1報)。日本外科宝函，3；78，大15. 53) 川村六郎：結核菌のホモゲネクルツール新法及び之れより得たる結核菌の研究。慶応医学，3；381，大12. 54) 河田穰：気道粘膜の蛋白質透過性変調に就て。東京医学会雑誌，42；1431，昭3. 55) 河田幸一郎：抗結核活動性免疫の獲得に於けるAOと結核菌コクチゲンとの效力の比較実験。結核，14；1071，昭11. 56) 木原卓三郎：淋巴管の分布と淋巴の循環。日本外科宝函，12；695，昭10. 57) 岸本秀雄：特殊性免疫と非特殊性免疫との関聯に就て。日本外科宝函，19；965，昭17. 58) 清野謙次：生体染色之研究。第2版，356，南江堂，昭4. 59) 小泉道徳：気管粘膜の血清学的研究。岡山医学会雑誌，47；1963，2225，昭10. 60) 小亀正雄：肺臓実質内の抗体産生に及ぼす神経作用に就て。日本外科宝函，18；989，昭16. 61) 高秉幹：墨丸中に於ける抗体の産生。日本外科宝函，18；433，昭16. 62) 桑原下学：傳研製ダフテリア・アナトキシンの含有するインベゼンの立証。東京医学会雑誌，49；358，昭10. 63) 桑原下学：特殊増容反応に対する非特殊性増強作用を指標とせる大腸菌及び黃色葡萄球菌生濾液に於けるインベゼンの立証。東京医学会雑誌，49；367，昭10. 64) Laqueur, E. : Ueber künstlich erzeugtes (osmotisches) Lungenödem und über Resorption in der Lunge. Münchener med. Wschr., 66；1221，1919. 65) Maeji, Y. : Das Pneumokokken-Antivirus. (II) Versuche an Kaninchen. Acta scholae medicinalis universitatis imperialis in Kioto, 12；425，1930. 66) 松田孟吉，経気道免疫に就て。千葉医学雑誌，7；1223，50 (逆行頁)，昭4. 67) 松倉義晴：膿腫葡萄球菌のヴォルミナチオンに就て。中外医事新報，972；1125，大9. 68) 松村義雄：異種蛋白の経気道反復免疫に関する実験的研究。医学研究，14；

- 1661, 昭15. 69) 松岡海平: 肺炎双球菌アンチグーニルスに依る経気道免疫知見補遺. 北海道医学雑誌, 14; 1442, 昭11. 70) 三木利一, 山田克己: 結核の感染経路及び局所免疫に関する動物実験的研究. (其一). 結核, 3; 475, 大14. 71) 南廣憲: 結核免疫(過敏症)と網状織内皮細胞系統. 結核, 3; 929, 大14. 72) 三浦脩: 肺臓内接種による免疫抗体産生に関する実験的研究. 衛生学傳染病学雑誌, 25; 855, 昭4. 73) 水谷明雄: 経気道免疫に関する実験的研究. 皮膚科紀要, 27; 403, 28; 39, 昭11. 74) 永井亮二: 人体に於ける抗腸チフス菌経皮免疫の研究. 日本外科宝函, 17; 1236, 昭15. 75) 永井亮二: 血中動員抗体に立脚する後天性獲得全身自働免疫程度の立証並に抗腸チフス菌軟膏免疫と皮下注射免疫との比較. 日本外科宝函, 17; 1453, 昭15. 76) 中井雅郎: チフテリア(及び山羊血球)の経気道的免疫に就て. 日本微生物学病理学雑誌, 34; 649 (1953), 昭15. 77) 中島寿: 肺炎双球菌気道免疫に関する実験的研究. 実験医学雑誌, 12; 685, 昭3. 78) 中野清生: 淋菌の増容反応に就て. 中外医事新報, 1054; 340, 大13. 79) 西川忠英: 肺に現るゝ淋巴組織の形態, 配置及び意義に就て. 京都医学雑誌, 37; 1497, 昭15. 80) 西尾英美: 結核感染に抗する肺の直接免疫の研究. 日本外科宝函, 16; 1005, 昭14. 81) 野沢信太郎: 喉細胞局所免疫説と丹毒阻絶法. 医学中央雑誌, 17; 645, 大8. 82) 野沢信太郎: 脾脱疽菌のヴォルミナチオンに就て. 中外医事新報, 1007; 268, 大11. 83) 野沢信太郎: 結核菌のヴォルミナチオン(増容反応). 日本微生物学会雑誌, 16; 429, 大11. 84) 越智昇一: 肺炎双球菌の自働免疫に関する実験的研究. 皮膚科紀要, 28; 243, 昭11. 29; 58, 227, 249, 457., 30; 106, 260, 昭12. 85) 大江乙彦: 腸チフス免疫に関する実験的研究(II). 皮膚科紀要, 36; 201, 昭15. 86) 鬼東惇哉: 結核菌増容反応インベゲン現象. 日本外科宝函, 18; 918, 昭16. 87) 苧坂直彦: 経気道免疫の本態に関する実験的研究. 日本外科宝函, 19; 591, 昭17. 88) 小津茂: 経皮全身免疫の実験的研究. 日本外科宝函, 12; 1479, 昭10. (Zschr. f. Imm.-forsch. Orig., 96; 413, 1939.) 89) Peiper, E.: Ueber die Resorption durch die Lungen. Zschr. f. Klin. Med., 8; 293, 1884. 90) Pfenninger, W.: De l'importance de la voie respiratoire dans la production des anticorps. Ann. de l'Inst. Pasteur, 35; 237, 1921. 91) Römer, P.: Tuberculosevaccin. Kraus-Levaditi's Handbuch der Technik u. Methodik der Immunitätsforschung. Ergänzungsband I., 334, 1911. 92) Russel, L., & G. Steffen: Studies on Pneumococcus Immunity (IV~VII). Cbl. f. Bak., Referate, 82; 315, 1926. 93) 齋藤憲: 腸チフス菌ワクチンによる数種免疫法の研究(III). 皮膚科紀要, 34; 294, 昭14. 94) 齋藤昌二: チフテリアの経気道免疫に関する実験的研究. 皮膚科紀要, 26; 169, 293, 336, 345, 445, 昭10. 27; 30, 昭11. 95) 坂内寅次: 経気道の免疫及び感染の実験的研究. 慶応医学, 2; 799, 大11. 96) Sanarelli, G.: Sur les vaccinations par voie nasale. Comptes rendus de la Société de Biologie, 91; 1302, 1924. 97) 佐々木憲介: 肺炎双球菌アンチグーニルスによる経気道免疫. 北海道医学雑誌, 11; 特1331, 昭8. 98) Schestopal, A.: Ueber die Durchlässigkeit der Froschlunge für gelöste und körnige Farbstoffe. Virchow's Archiv f. Pathol. Anat., 75; 199, 1879. 99) Schewelev, P.: Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie durch die Luftwege. Cbl. f. Bak., Referate, 49; 648, 1911. (Zschr. f. Imm.-forsch., Referate, 3; 1085, 1911.) 100) 庄山省三: 抗結核菌増容素の研究. 日本外科宝函, 13; 463, 579, 6; 657, 昭11. 101) Schürmann, W.: Methode der Immunisierung. Abderhalden's Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (VIII). Teil 1, 110, 1922. 102) Schwald, E.: Ueber die percutane Injektion von Flüssigkeiten in die Trachea, deren Verbreitung in der Lunge und Wirkung auf Lunge und Gesamtorganismus. Deutsches Archiv f. klin. Med., 39; 162, 1886. 103) Silberschmidt, W.: Essais d'immunisation par inhalation. Ann. de l'Inst. Pasteur, 52; 690, 1934. 104) Silberschmidt, W.: Immunisierungsversuche mittels Inhalation. Cbl. f. Bak., Referate, 115; 467, 1934. 105) Silberschmidt, W.: Immunisierung durch Inhalation. Cbl. f. Bak., Referate, 117; 508, 1935. 106) Simitch, T. V., M. Djourichitsch et L. Solonska: L'immunité locale et la vaccination par voie trachéale. Revue d'Immunol., 2; 465, 1936. (Cbl. f. d. ges. Hyg., 38; 312, 1937) 107) 曾我頼幸: 臓器組織細胞内抗体の免疫の増産に関する研究. 日本外科宝函, 20; 附録号, 7, 昭18. 108) Stillman, E.: Production of Immunity in Mice by Inhalation of Pneumococci. J. Exp. Med., 40; 567, 1924. 109) 住吉弥太郎: 結核菌の分離培養法. 結核, 3; 16, 大14. 110)

鈴木次男：アソチゲンの気道内接種に就て。衛生学傳染病学雑誌，18; 62, 大正 11. 111) 田井稔：経気管家兎(モルモット)過敏症。岡山医学会雑誌，51; 2481 (2497), 昭 14. 112) Tai, M.: Experimentelle Studien über intratracheale Immunisierung. Arbeiten aus der med. Fakultät Okayama, 6; 457, 1940 (昭 15). 113) 高野六郎：免疫と気道。医海時報，1436; 4, 大 11. 114) 高安彰：結核免疫に於ける血中抗体の推移及び抗体動員能力。結核，16; 935, 昭 13. 115) 武安俊助：淋巴腺に於ける抗体の產生。日本外科宝函，19; 557, 昭 17. 116) 谷友治：既往性血清反応に就いて。衛生学傳染病学雑誌，18; 311, 大 12. 117) 鳥潟隆三：免疫現象の新解釈法に就て。日新医学，5; 607, 大 4. 118) Torikata, R.: Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene. Bern. 1917. 119) 鳥潟隆三：体内に侵入せる細菌毒素の運命に就て。中外医事新報，922; 12, 大 7. 120) 鳥潟隆三：一種の免疫現象 (仮称 Volumination) に就て。日本外科学会雑誌，20; 101, 大 8. 121) 鳥潟隆三：結核の理想的免疫元と免疫法との研究に就て。東京医事新誌，1223, 1280, 1326, 大 11. 122) Torikata, R.: Die Impedinerscheinung. Jena. 1930. 123) 鳥潟隆三：全身抵抗力と皮膚との関係。日本外科学会雑誌，39, 694, 昭 13. 124) Torikata, R. u. Y. Imamaki: Über die immunisierende Wirkung des Koktoimmunogens von Tuberkelbacillen. Beitr. z. klin. d. Tuberk., 68; 306, 335, 1928. 125) Torikata, R. u. Sh. Noiri: Über die Volumination von Bakterium coli commune. 京都医学雑誌，17; 17 (逆行頁), 大 9. (Zschr. f. Imm.-fischg. Orig., 39; 550, 1924.) 126) 鳥潟高城：経肛免疫の研究。日本外科宝函，18; 267, 昭 16. 127) 東田一夫：結核に於ける気道の免疫性に関する実験的研究。結核，11; 151, 178, 756, 昭 8. 128) 上田温良：コレラ弧菌の増容反応に就て。鳥潟免疫研究所業報，7; 大 13. 129) Vallée, M. H.: Sur les vaccinations antituberculeuses. (Recherches sur l'immunisation antituberculeuse.) Bulletin de l'Institut Pasteur, 5; 181, 1907.; (7; 807 et 1071, 1909.) 130) \*Vallée, M. H.: La vaccination contre la tuberculose des bovidés. Referate für den Internat. tierärztl. Kongress im Haag. (International Veterinary Congress.) 1909. 131) Vicente, S. G.: Ueber eine einfache Technik für die intrapulmonäre Therapie. Dtsch. med. Wschr., 54; 1835, 1928. 132) Walsh, T. and P. Cannon: Immunization of the Respiratory Tract. J. Imm., 35; 31, 1938. 133) 山田評吉：Locus minoris resistentiae の抗感染力を指標とする局所性免疫と全身性免疫との差別及び両者の關係に就ての研究。日本外科宝函，18; 81, 昭 16. 134) 山田謙三：志賀赤痢菌を以てせる経気道免疫法の價值に就て。衛生学傳染病学雑誌，21; 429, 大 14. 135) 吉本清三：非経口的諸種細菌並に蛋白体注入による既往性血清反応 (凝集素に就て)。実験医学雑誌，9, 457, 大 14.

\* Römer [本文献集 91] 及び Ficker [19] 両氏の記載によれば、Vallée 教授は Haag 市に於ける第 9 回国際獣医学会 (1909) に於て、Besnoit, Leclainche et Morel [6] が初めて気管内抗原注入肺免疫を試みたことを報告した様である。然るに本学会誌は本邦に於ては、唯盛岡高農にその目次あるのみにして、更に満洲国防疫研究所に調査方依頼照会せしも、その所蔵なく、詳細不明の旨回答を得た。

## EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PERTRACHEAL IMMUNIZATION AGAINST TUBERCULOSIS

by

SATOSHI TSUJII

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School  
(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Generally speaking, the systemic administration of the immunogens has been adopted to immunize the lung against tuberculosis.

We know that even by intracutaneous or subcutaneous method, the immunogenous substances arrive at the lung ultimately by way of the venous system. However, we must make sure of the certainty of the effect brought on by this systemic method.

Comparing the strength of the antibody (voluminine against tubercle bacillus) in the lung produced by the systemic administration with that produced in the case of the pertracheal administration, I investigated the effects of these two methods. Guinea pigs were used as test animals.

The results of my experiments were as follows :

1. The voluminine ratios indicated in the organs of the normal guinea pig were 119.1 in the liver, 113.3 in the spleen, 109.8 in the bone marrow, 106.6 in both the left and right lung and 100 in the serum.

2. When 2c.c. of cocto-immunogen prepared from tubercle bacillus was administered pertracheally into the left lung of the test animals, the production of the voluminine became largest only in the left lung 24 hours after instillation, whereas the intravenous administration of the same quantity evoked little production in the lung.

3. When the materia morbi was infected into the left lung 63 days after the first immunological procedure, the production of the voluminine was in a high degree only in the lung of the pertracheally immunized animals.

Why did this phenomenon occur?

There are two systems of the blood vessels in the lung, namely: the vasa publica and vasa privata. The chief role of the former is in the exchange of blood gas, and the volume of blood circulating in it is larger to a considerable degree, than that in the vasa privata. The latter supplies the blood for nutrition of the lung.

Already Prof. Dr. Kenji Kiyono reported that carmine administered subcutaneously or intravenously was taken into the phagocytes at the area attached to the vasa privata. However, when carmine was administered per trachea, it was taken into all the phagocytes at the area attached to the two systems.

The production of immunobodies depends at first on the phagocytization of immunogens.

From above-mentioned facts, we can understand that the immunogens administered systemically play no important role in the production of the antibodies in the lung and the pertracheal method is better than the systemic method.

After my experiments, moreover, the effect of the pertracheal immunization seems to continue for about 6 months (27 weeks), and is at its highest two months (9 weeks) after the preceding immunological manipulation.