

局所皮膚ニ於ケル赤痢抗體ノ產生
第1報 赤痢本型菌「コクチゲン」軟膏貼用局所皮膚
ニ於ケル抗黃色葡萄狀球菌「オブソニン」產生ノ立證

京都帝國大學醫學部外科學教室(烏潟教授指導)

副手 醫學士 宮 司 克 巳

Erforschung über die Erzeugung der homologen und
heterologen Antidysenterieantikörper in
und aus der äusseren Haut.

I. Mitteilung: Die Auslösung des gegen Staphylokokken gerichteten
Opsonins im mittels der Dysenteriekoktigensalbe
vorbehandelten Hautlokal.

Von

Dr. K. Miyaji.

[Aus dem Laboratorium der Kais. Chir. Universitätsklinik Kyoto

(Prof. Dr. R. Torikata)]

Es wurde schon vielfach bewiesen, dass jedes Immunogen an demselben Ort und Stelle zu gleicher Zeit spezifische sowie unspezifische Antikörper auszulösen imstande ist und dass der Grad der Erzeugung der homologen Antikörper mit dem der heterologen Hand in Hand geht.

Im folgenden soll geprüft werden, ob in demjenigen Hautlokal, welches durch die Koktigensalbe von *Shiga*-Dysenteriebazillen vorbehandelt worden war, vor allem auch das gegen die beliebig herangezogenen Staphylokokken gerichtete Opsonin ausgelöst sein kann.

Die Testmaterialien.

1) Die Dysenteriekoktigensalbe.

Shiga-Dysenteriebazillen wurden aus einer 24stündigen Agaroberfläche in 0,85proz. NaCl-Lösung suspendiert; u. z. im Verhältnisse von 3 Präzipitometerteilstreichen (=ca. 0,0021 ccm) Erregern auf 1,0 ccm Medium.

Die Aufschwemmung wurde in einem bei 100°C siedenden Wasserbade eine halbe Stunde lang erhitzt und durch eine *Silberschmidtsche* Kerze getrieben. Das klare Filtrat nennen wir als das Dysenteriekoktigen und versetzt in 0,5proz. Carbolsäure zur längeren Aufbewahrung.

Mit diesem Koktigen wird eine Salbe hergestellt, indem 50,0 ccm Koktigens mit 25,0 g Lanolins und 5,0 g Vaselins vermengt werden. 1,0 g der Salbe enthält somit 0,625 ccm des Koktigens.

2) *Die Aufschwemmung der Staphylokokken für die Prüfung der Phagozytose.*

Dieselbe wurde von einer 24stündigen Agarkultur eines beliebigen Stammes von *Staphylococcus pyogenes aureus* so hergestellt, dass die bei 60°C eine halbe Stunde lang erhitzten Erreger 2mal mittels 0,85proz. NaCl-Lösung gewaschen und im Verhältnisse von ca. 0,0007 ccm Erreger auf 1,0 ccm Medium in 0,85proz. NaCl-Lösung suspendiert sind. Die Aufschwemmung enthielt auch 0,5 proz. Karbolsäure.

Versuchsanordnung.

Auf der depilierten Haut normaler erwachsener Kaninchen mit einem Körpergewicht von ca. 2000 g haben wir in einer Grösse von 4,5 × 4,5 cm 2,0 g der Dysenteriekoktigensalbe äusserlich appliziert und die Salbe mit einer passenden Bandage 24 Stunden lang festgehalten. Danach wurde die Salbe mit Benzin abgewaschen und die Presssäfte des Hautlokals auf die Weise hergestellt, dass 0,5 g der Haut mit 2,0 ccm 0,85proz. NaCl-Lösung fein emulgiert und die Emulsion scharf abzentrifugiert wird.

Die opsonische Wirkung der Presssäfte des vorbehandelten sowie nicht vorbehandelten Hautlokals wurde in vitro nach *Wright* geprüft.

Versuchsergebnisse.

Die Ergebnisse der Prüfung sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1.

Die im mittels der Dysenteriekoktigensalbe vorbehandelten Hautlokal erzeugte
Menge des gegen Staphylokokken gerichteten Opsonins.

Presssäfte stammten vom	Phagozytat	Koeffizient der Phagozytose	
nicht vorbehandelten Hautlokal	25,0	1,00	—
mit der Salbe ohne Koktigen vorbehandelten Hautlokal	23,0	0,92	1,00
mit der Dysenteriekoktigensalbe vorbehandelten Hautlokal	38,0	1,54	1,65

Zusammenfassung.

1) Durch die äusserliche Applikation der Dysenteriekoktigensalbe auf der depilierten normalen Haut (Kaninchen) wurde nachgewiesen, dass das betreffende Hautlokal gegen beliebig herangezogene Staphylokokken gerichtetes (d.h. heterologes) Opsonin in einem ansehnlichen Masse, d. h. mit einem Koeffizienten der Phagozytose von 1,54 bzw. 1,65, beherbergt.

2) Dies sagt uns, dass ein beliebiges Hautlokal durch Vorbehandlung mittels der Dysenteriekoktigensalbe auch spezifisch gegen das gleichnamige Antigen gerichtete Antikörper zu erzeugen imstande ist.

(Autoreferat)

緒言——研究目的

鳥瀉教授ノ淋巴系細胞免疫學說(1915)年ニ從ヘバ、免疫發生ノ第一歩ハ全身性ニテモ局所性ニテモ淋巴系細胞ガ免疫元ヲ攝取スルコトニ始マルモノデ、免疫獲得ノ本態ハ局所ノ淋巴系細胞ガ免疫元ヲ自働的ニ攝取シ、自家元形質内デ之レヲ消化シ、ソレニ依ツテ其ノ細胞ガ一定ノ免疫元ニ對スル特殊消化力ヲ増進スルニ至ルコトデアル。

其レ故ニ免疫元ガ一局部組織ノ淋巴系細胞ヨリ攝取サレルト、先ヅ一局部組織ノ免疫ガ成立スルモノデアツテ、此ノ際血中ニ抗體ガ產生サレルコトノ必要ハ少シモ無イノデアル。

免疫元ヲ軟膏トシテ單ニ表皮ニ接觸セシメテモ、當該皮内ノ淋巴系細胞ガ軟膏内カラ免疫元ヲ自働的ニ攝取シテ之レヲ自家元形質内デ消化シ、ソノ結果細胞内ニ抗體ガ產生セラレテ局所ノ抵抗ガ高マリ(局所性自働免疫)、次デソノ程度ガ強大ニナルト更ラニ該抗體ハ時日ノ經過トモニ漸次細胞内カラ細胞外ヘ出デ血中ヘ移行シ、遠隔ノ組織ハコノ抗體ニ灌流サレテ全身性ニ抵抗ガ高マリ(自家性他働免疫)、茲ニ全身免疫ヲ獲得スルニ至ルノデアル(八田、春野、橋本、小津諸氏論文參照)。

即チ自働免疫ヲ起ス細胞ノ主體ハ中胚葉性デ淋巴系細胞(廣義ノ噬燼細胞)デアル。マタ他働免疫ヲ蒙ル細胞ハ一般ニ噬燼作用無キ各種ノ上皮性細胞デアツテ、ソレ自身デハ自働免疫ヲ發生シ得ナイモノデアル。即チ自働的ニ免疫元ヲ攝取スルノ能力ガ無イ細胞デアル。鳥瀉教授ハ此等ノ細胞ヲ高等細胞ト稱シテキル(日新醫學第5年第3號參照)。

高等細胞ハ細菌毒素(免疫元)ト一定ノ化學的親和力ニヨツテ速ニ結合スルガ、之ヲ自働的ニ攝取スルノ能力ハ更ラニ無キモノデアツテ自ラハ却テ中毒サレルニ過ギナイノデアル。即チ例ヘバ赤痢菌毒素ハ大腸粘膜、腸窒扶斯菌毒素ハ小腸粘膜細胞ト特殊ナ親和力ヲ以テ結合シ茲ニ固有ナ病變ヲ呈スルニ至ルモノデアル(中外醫事新報第922號參照)。

以上ノ見解ヨリスレバ、淋巴系細胞ハ免疫元デサヘアレバ如何ナル種類ノ免疫元デモ一切共通的ニ攝取シナケレバナラスノデアル。即チ感染上特ニ一定ノ組織ト親和力ヲ有シテキテモ、コレハ單ニ局所固有細胞(高等細胞)トノ關係ニ過ギスノデアツテ、淋巴系細胞ノ免疫元ヲ攝取トハ何等ノ關係ガ無イノデアル。コノ事ハ感染ノ際小腸粘膜ト特殊ナ關係ニアル腸窒扶斯菌カラ得タル「コクチゲン」ノ軟膏ヲ腸窒扶斯菌感染トハ元來何等ノ關係無キ皮膚ニ貼用スルコトニヨツテ當該局所ニ特殊抗體ガ產生サレルコトノ立證ヲ觀テモ明白デアル(春野氏論文參照)。

然ラバ赤痢菌ノ場合ハドウデアロウカ。

赤痢菌ハ感染上大腸粘膜ト一定ノ親和力ヲ有シテキルガ、元來皮膚トハ何等ノ關係ガ無イノデアル。併シ以上ノ淋巴系細胞免疫學說ノ主張ニ從ヘバ、赤痢菌免疫元軟膏ヲ皮膚ニ貼用スルコトニヨツテモ亦タ當該局所ハ赤痢ニ向ツテ自働免疫ヲ獲得セネバナラスノデアル。事實果シテ然ルヤ否ヤ。余等ノ研究ハコノ疑問ノ解答ニ向ツテ行ハレタモノデアル。

實 驗 材 料

1) 軟 膏

a) 赤痢本型菌_Lコクチゲン¹軟膏

赤痢本型菌ハ京都帝國大學醫學部微生物學教室ヨリ分與セラレタ菌株デアル。ソノ24時間普通寒天斜面培養ノ菌苔ヲ集メ滅菌0.85%食鹽水ヲ以テ3000回轉、30分遠心ニテ鳥瀉教授沈澱計3度目(約0.0021_g)ノ菌浮游液ヲ作り、之ヲ攝氏100度ニテ沸騰シツ、アル重湯煎中デ30分間煮沸スル。次イデ之ヲジュアン遠心器ニ裝ヒ強力遠心シタ後、ソノ上澄液ヲ更ニジルベルシュミット氏陶土濾過器(→H)デ濾過スルト3度目赤痢本型菌_Lコクチゲン¹ガ得ラレル。長期保存ノ目的デ0.5%ノ割合ニ石炭酸ヲ加ヘタ。

コノ_Lコクチゲン¹ヲ次ノ割合デ充分混和シ軟膏トスル。

_Lコクチゲン¹ 50.0_g

無水_Lラノリン¹ 25.0_g

白色_Lワゼリン¹ 5.0_g

b) 0.5%石炭酸加0.85%食鹽水軟膏(單軟膏)

滅菌0.85%食鹽水ニ0.5%ノ割合ニ石炭酸ヲ加ヘ上記ノ處方ニ從ツテ軟膏トシタ。

2) 皮膚_Lエムルジオン¹上澄液

赤痢本型菌_Lコクチゲン¹軟膏貼用部皮膚、單軟膏貼用部皮膚及ビ無處置健常部皮膚ヲ可及的無菌的ニ其ノ一少量(0.5_g)ヲ切取り剪缺ニテ細片トナシ、之ニ一少量(2.0_g)ノ滅菌0.85%食鹽水ト少量ノ滅菌海砂トヲ加ヘテ乳鉢中デ充分ニ研磨シ、之ヲ30分間遠心沈澱シテ其ノ上清ヲ取ル。即チ、

I 赤痢本型菌_Lコクチゲン¹軟膏貼用部皮膚_Lエムルジオン¹上澄液

II 單軟膏貼用部皮膚_Lエムルジオン¹上澄液

III 無處置健常部皮膚_Lエムルジオン¹上澄液

3) 白血球

滅菌中性肉汁10.0_gヲ體重300_g内外ノ健常_Lモルモツト¹ノ腹腔内ヘ注射シ、4時間後腹部穿刺ヲ行ヒ流出シ來ル腹腔液ヲ其ノ儘使用ニ供シタ。

4) 黃色葡萄狀球菌液(_Lオブソニン¹檢査用)

黃色葡萄狀球菌ノ24時間寒天斜面培養ヨリ0.85%食鹽水菌浮游液ヲ作り、脫脂綿ノ薄層ヲ2回通過セシメ、攝氏60度、30分間加熱シタ後、0.85%食鹽水ニテ2回洗滌シ、更ニ0.5%石炭酸加0.85%食鹽水ヲ加ヘテ平等ナル菌浮游液トスル。ソノ1.0_g中ノ含菌量ハ3000回轉、30分間遠心ニテ鳥瀉教授沈澱計1.0度目(約0.0007_g)デアツタ。

5) 實驗動物

皮膚其ノ他身體ニ損傷無キ體重2_g内外ノ白色健常家兎

實驗方法

家兎背部ヲ3ヶ所(左右兩側及ビ後中央部)可及の短ク剪毛シ、ソノ中2ヶ所(左右兩側)ノ皮膚ノ一定面積(4.5平方)ニハ赤痢本型菌¹コクチゲン¹軟膏及ビ單軟膏ノ一定量(2.0瓦)ヲ一定時間(5分間)塗擦貼用シ、殘ル1ヶ所ノ皮膚ニハ何等ノ處置ヲ加ヘルコト無ク對照健常部トシタ。此ノ際軟膏貼用部(對照健常部)ハ¹セロハン¹紙ヲ以テ被ヒ、絆創膏デ之レヲ固定シタ後、更ニ保護繃帶ヲ施シテ之レガ剝離ヲ防止シタ。

軟膏貼用後24時間ヲ經テ、軟膏ヲ¹ペンチン¹デ清拭シタ後、軟膏貼用部皮膚及ビ對照健常部皮膚ヨリ前記方法ニ從ツテ皮膚¹エムルジオン¹ヲ製シ、之レヲ強力遠心シテソノ上澄液ヲ取ル。

而シテ此等3種ノ皮膚¹エムルジオン¹上澄液ノ¹オブソニン¹含量ヲ次ニ示ス様ナ方法デ測定比較シタ。

¹オブソニン¹検査法

¹オブソニン¹検査法ハ大略¹ライト氏試驗管內法ニ從ツタ。

4時間前ニ滅菌中性肉汁・10.0瓦ヲ腹腔内ヘ注射シテ置イタ¹モルモツト¹ヲ實驗臺ニ固定シ、尖刃刀ヲ以テ下腹部正中線上ヘ、決シテ出血ヲ來サナイ様ニ、腹膜マデ極小サナ切開ヲ加ヘル。

次ニ先端カ鈍性ナ小硝子棒ヲ以テ腹膜ヲ穿刺シ、之ヲ少シ抜ク事ニヨツテ白血球ヲ含有スル濁セル腹腔液ヲ少量宛採取出來ル様ニシテ置ク。

先ヅ一端ニ目標ヲ記シタ毛細管¹ビペット¹デ、可檢皮膚¹エムルジオン¹上澄液ト黃色葡萄狀球菌液トノ等量混和液ト腹腔液トヲ空氣層ヲ隔テテ吸引シ、此ヲ1小時計血上ニ移シテ再三混和シタ後、全部ヲ他ノ硝子毛細管ニ吸入シ、攝氏37度ノ孵卵器内ニ15分間靜置シタ後之ヲ取り出ス。次ニ毛細管ノ内容ヲ載物硝子上ニ吹き出シ塗抹標本ヲ作り、乾燥後¹メチールアルコール¹デ10分間固定シ、¹ギムザ氏液¹デ染色シタ。

鏡檢ニ際シテハ、多核白血球ノ輪廓正シク、且ツ孤立シタモノノミヲ100個選ビ、菌體ハ正シク白血球内ニ取り入レラレタモノノミヲ計上シタ。此ノ際1白血球内ニ5個以上ノ菌ヲ包喰シタモノハ計算ニ加ヘナカツタ。

余等ハ喰細胞數ト被喰菌數トノ和(即チ喰菌子)ト、對照健常部皮膚ノ喰菌率ヲ基準(1.0)トシテ得タ¹オブソニン¹係數トノ2ツヲ指標トシテ以テ¹オブソニン¹作用ノ大小ヲ表示比較シタ。

實驗成績

検査ノ結果ハ第1表ヨリ第4表マデ、及ビ第1圖ニ示サレタ通りデアル。

第1表 赤痢本型菌¹コクチゲン¹軟膏24時間貼用局所皮膚ニ產生セラレタル
抗黃色葡萄狀球菌¹オブソニン¹ノ立證 (家兎第30號 體重1950瓦 8)

可 檢 物	喰	菌	子	¹ オブソニン ¹ 係數 ¹⁾
無 處 置 健 常 部 皮 膚	10	13	23	1.00
單 軟 膏 貼 用 部 皮 膚	10	12	22	0.92
赤 痢 本 型 菌 ¹ コクチゲン ¹ 軟 膏 貼 用 部 皮 膚	18	20	38	1.54

1) 健常部皮膚ノ Opsonin 作用ヲ1.00トナシタル際ノ値ナリ (以下準之)

第2表 赤痢本型菌「コクチゲン」軟膏24時間貼用局所皮膚ニ產生セラレタル
抗黃色葡萄狀球菌「オブソニン」ノ立證 (家兎第31號 體重2050瓦 δ)

可 檢 物	喰	菌	子	「オブソニン」係數
無處置健常部皮膚	11	12	23	1.00
單軟膏貼用部皮膚	10	11	21	0.92
赤痢本型菌「コクチゲン」 軟膏貼用部皮膚	15	18	33	1.50

第3表 赤痢本型菌「コクチゲン」軟膏24時間貼用局所皮膚ニ產生セラレタル
抗黃色葡萄狀球菌「オブソニン」ノ立證 (家兎第33號 體重1950瓦 δ)

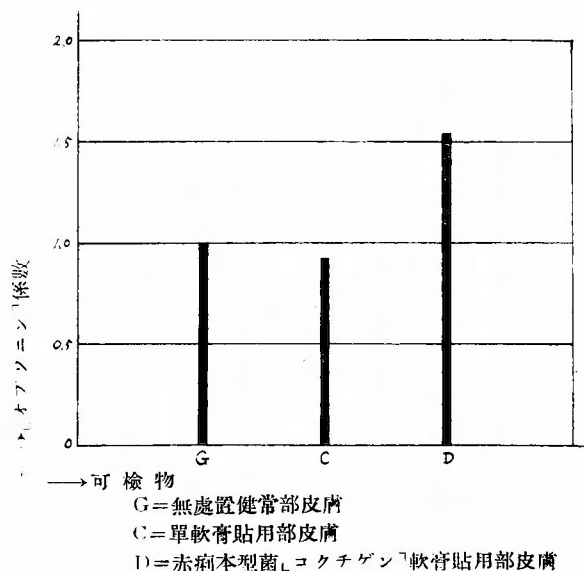
可 檢 物	喰	菌	子	「オブソニン」係數
無處置健常部皮膚	14	15	29	1.00
單軟膏貼用部皮膚	12	14	26	0.93
赤痢本型菌「コクチゲン」 軟膏貼用部皮膚	20	23	43	1.53

第4表 赤痢本型菌「コクチゲン」軟膏24時間貼用局所皮膚ニ產生セラレタル
抗黃色葡萄狀球菌「オブソニン」ノ立證 (3頭平均値 第1圖參照)

可 檢 物	喰	菌	子	「オブソニン」係數
無處置健常部皮膚	11.7	13.3	25.0	1.00
單軟膏貼用部皮膚	10.7	12.3	23.0	0.92 (1.00)
赤痢本型菌「コクチゲン」 軟膏貼用部皮膚	17.7	20.3	38.0	1.54 (1.65) ²⁾

2) 「コクチゲン」ヲ含有セザル對照軟膏貼用部皮膚中ノ Opsonin 作用ヲ 1.00 トナシタル際ノ値、
故ニ「コクチゲン」ニ依ル Opsonin 係數ノ増強ハ0.65デアル。

第1圖 赤痢本型菌「コクチゲン」
軟膏24時間貼用局所皮膚ニ
於ケル抗黃色葡萄狀球菌
「オブソニン」產生量
(第4表參照)



所見概括及ビ考察

以上ノ實驗成績ニ依レバ「オブソニン」係數カラデモ或ハ喰菌子數カラデモ相一致シテ次ノ事

項が認めラレル。

1) 赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ24時間貼用スルコトニ依ツテ局所皮膚ノ抗黄色葡萄狀球菌_Lオプソニン⁷產生ガ約1.5倍量ニ顯著トナツタ。

2) 同一動物ニ於テ、赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷軟膏ノ代リニ單軟膏ヲ貼用シタ皮膚局所ノ抗黄色葡萄狀球菌_Lオプソニン⁷產生ハ正常値ヨリモ却テ稍々低下ヲ示シタ。

3) 以上ノ事實ハ赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ24時間貼用スルト、當該皮膚ニ於テノミ抗黄色葡萄狀球菌_Lオプソニン⁷ガ產生セラレルコト即チ非特殊性局所性自働免疫ガ成立スルコトヲ示スモノデアル。

コノ事實ヨリスレバ赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ皮膚ニ貼用シテモ、黄色葡萄狀球菌_Lコクチゲン⁷軟膏或ハ腸窒扶斯菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ貼用シタ場合ト同様ニ、局所皮膚ノ喰細胞(淋巴系細胞)ガ赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷ヲ上皮細胞間隙ヲ通シテ自働的ニ攝取シタコト、即チ喰細胞ノ本然ノ性質タル異物攝取能力(喰燼作用)ガ赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷ニ向ツテモ強力ニ發揮サレタコトガ知ラレルノデアル。

従来ノ研究ニヨレバ、皮膚ニ於テ喰燼作用ヲ營ム細胞ハ眞皮層細胞デアルコトガ立證サレテキル(畚野氏論文參照)。

其レ故ニ此ノ場合デモ局所皮膚ニ產生セラレタ抗體(_Lオプソニン⁷)ハ全ク眞皮層細胞内デ新ニ產生サレタモノト考ヘテヨイノデアル。

4) 單軟膏貼用部皮膚ノ抗黄色葡萄狀球菌_Lオプソニン⁷產生ガ正常値ヨリモ稍々低下シタノハ、軟膏中ニ含有サレタ石炭酸ノ鹼性ガ局所皮膚細胞ニ作用シテ、細胞内既存ノ_Lオプソニン⁷ヲモ障礙シタ結果デアロウ。

結 論

1) 赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ24時間貼用スルコトニ依ツテ、當該皮膚ニ於テノミ抗黄色葡萄狀球菌_Lオプソニン⁷ノ產生ガ認めラレタ。

2) 單軟膏即チ_Lコクチゲン⁷基液軟膏ノ貼用ニヨツテハ、抗黄色葡萄狀球菌_Lオプソニン⁷ノ產生ヲ認めナカツタ。却テ正常値ヨリモ稍々低下ヲ示シタ。即チ赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷軟膏貼用部皮膚ノ_Lオプソニン⁷產生ハ_Lコクチゲン⁷固有ノ作用ノミニ歸スベキデアル。

3) 赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷軟膏貼用部皮膚ニ抗黄色葡萄狀球菌_Lオプソニン⁷ノ產生ヲ認めタノハ非特殊性免疫作用ノ發現ノ結果ニ他ナラナイ。

一切ノ免疫ハ特殊性及ビ非特殊性ノ2種ノ免疫ヲ同時ニ同所ニ發生スルモノデアル。而シテ此ノ2種ノ免疫作用ノ強サハ必ず並行スルモノデアリ。其レ故ニ赤痢本型菌_Lコクチゲン⁷軟膏貼用部皮膚ニ於テ非特殊性_Lオプソニン⁷ノ產生ガ顯著デアツタコトハ、同時ニ發生シテキル特殊性_Lオプソニン⁷ガ強大デアルコトヲ暗示スモノデアル。此ノ點ノ立證ハ更ニ第4報デ報告ス。