

經皮全身免疫ノ成立機轉ニ關スル研究

第6報 大腸菌煮沸「ワクチン」軟膏貼附後同局所 皮膚ヲ切除スル程度ト流血中ニ產生セラルル 凝集素量トノ相互關係

京都帝國大學醫學部外科學教室(島瀧教授指導)

醫學士 橋 本 長 利

(當時北野病院外科醫員)

緒 言

本研究ノ第5報ニ於テ、大腸菌「ワクチン」ヨリモ「コクチゲン」ノ方が軟膏トシテ經皮全身免疫ノ發生程度大ナルモノナルコト立證セラレタリ。

本報告ニ於テハ同一「ワクチン」ヲ 100°C 30分間加熱スル時ハ免疫元軟膏トシテ如何ナル程度ノ全身免疫效果ヲ發現スルカラ實驗結果ニ匡サント欲ス。

實 驗 材 料

1) 實驗動物

體重2疋内外ノ白色健常家兎。個々別々ニ飼養セリ。

2) 免疫元 大腸菌煮沸「ワクチン」軟膏

第5報ニ於テ記述セルト全ク同一ノ大腸菌「ワクチン」ヲ、100°Cニテ沸騰シツツアル重湯煎中ニテ30分間加熱セルモノヲ大腸菌煮沸「ワクチン」ト爲ス。

此ノ出發材料ヨリ次ノ割合ニテ軟膏ヲ作レリ。

大腸菌煮沸「ワクチン」	50.0疋
「ワゼリン」	5.0疋
無水「ラノリン」	25.0疋

3) 凝集反應檢査用大腸菌液

第5報ニ記述セルモノト全ク同一ナリ。

實 驗 方 法

體重2疋内外ノ白色健常家兎3頭ヲ以テ1群トナシ、A, B, C, D 及ビ E ノ5群ヲ用意シ、各試獸ノ背部ヲ可及的短ク剪毛シタル後、一定正方形 (4.5cm × 4.5cm) ノ部面ニ、前記煮沸「ワクチン」軟膏ノ2.0疋 (煮沸「ワクチン」含量1.25疋) ヲ指頭ヲ以テ5分間塗擦シタル後、殘餘ヲモ貼附シソノヒヲ「リント」及ビ絆創膏ニテ被ヒ、更ニ特殊「セルロイド」板ニテ頭部ト局部トノ連絡ヲ斷チテ、試獸ノ自ラ軟膏貼附部ヲ嚙ルコトヲ防ギタリ。斯クシテ24時間放置シタル後、

該軟膏ヲ脱脂綿及ビ石油_Lベンチン_Lニテ清拭シテ同軟膏貼附局所皮膚全面積ヲ

A 群＝於テハ何等切除ヲ加ヘズ

B 群＝於テハソノ1/5ヲ

C 群＝於テハソノ1/3ヲ

D 群＝於テハソノ1/2ヲ

E 群＝於テハソノ全面積ヲ

何レモ無菌的ニ切除縫合セリ。而シテソノ後第7日、第9日、第11日及ビ第15日日ニ各血清ヲ分離シノ凝集價ヲ検査セリ。

凝集反應検査法

總テ第3報ニ記述セル方法ニ依レリ。

實驗成績及ビ考察

各群個々ノ實驗成績ハ第1表乃至第3表ニ示サレ、同一實驗ヲ3回繰リ返シタル5群ニ於テ3頭平均值トシテ求メタルニ第4表及ビ第1圖ノ結果トナリタリ。

第1表 大腸菌煮沸_Lワクチン_L軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ヲ種々ノ

大キサニ切除セル際ノ血中產生凝集價ノ推移

家兎番號	108					109					110					111					112				
切除皮膚面積	0 ¹⁾					$\frac{1}{5}$ ²⁾					$\frac{1}{3}$ ³⁾					$\frac{1}{2}$ ⁴⁾					1				
切除後日數	前	6	8	10	14	前	6	8	10	11	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14
血清稀釋度																									
10	+	+	++	+++	+++	+	+	++	+++	+	+	+	++	+++	+	+	+	++	+++	+	+	+	++	+++	+
20	-	+	++	+++	+++	-	+	++	+++	+	-	+	++	+++	+	-	+	++	+++	+	-	+	++	+++	+
40	-	+	+	++	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
60	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1) 軟膏貼附局所皮膚ヲ全然切除セザルモノ。

2) 軟膏貼附局所皮膚全面積(20.25平方糎)ノ $\frac{1}{5}$ 即チ4.05平方糎ヲ切除セルモノ。

3) 軟膏貼附局所皮膚全面積ノ $\frac{1}{3}$ 即チ6.75平方糎ヲ切除セルモノ。

4) 同ジクソノ $\frac{1}{2}$ 即チ10.125平方糎ヲ切除セルモノ。

5) 同ジクソノ全面積20.25平方糎ヲ切除セルモノ。

第2表 大腸菌煮沸^レワクチン⁷軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ヲ種々ノ
大キサニ切除セル際ノ血中產生凝集價ノ推移

家兎番號	113					114					115					116					118				
切除皮膚面積	0					$\frac{1}{8}$					$\frac{1}{3}$					$\frac{1}{2}$					1				
切除後日數	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14
血清稀釋度																									
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
40	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
60	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
80	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
100	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

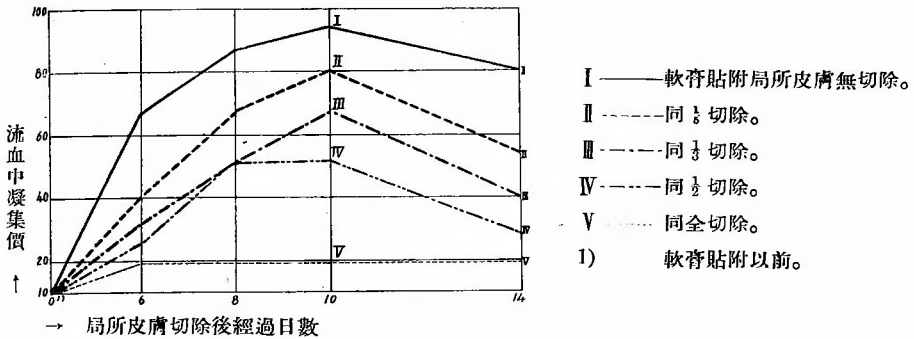
第3表 大腸菌煮沸^レワクチン⁷軟膏24時間貼附後其ノ局所皮膚ヲ種々ノ
大キサニ切除セル際ノ血中產生凝集價ノ推移

家兎番號	119					120					121					122					123				
切除皮膚面積	0					$\frac{1}{8}$					$\frac{1}{3}$					$\frac{1}{2}$					1				
切除後日數	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14	前	6	8	10	14
血清稀釋度																									
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
40	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
60	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
80	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第4表 大腸菌煮沸^レワクチン⁷軟膏貼附後同局所皮膚切除ノ程度ト
血中產生凝集價トノ相互關係 (3頭平均) 第1圖參照

切除後日數	抗 元 軟 膏	6	8	10	14
切除面積	貼 附 前	日	日	日	日
0	10.0	66.6	86.6	93.3	80.0
$\frac{1}{8}$	10.0	40.0	66.6	80.0	53.3
$\frac{1}{3}$	10.0	33.3	53.3	66.6	40.0
$\frac{1}{2}$	10.0	26.6	53.3	53.3	26.6
1	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0

第1圖 大腸菌煮沸「ワクチン」軟膏貼附後同局所皮膚切除ノ程度ト
血中產生凝集價トノ關係 (3頭平均) 第4表參照



A) 最大凝集價ニ就テ

大腸菌煮沸「ワクチン」軟膏ヲ24時間貼附後、同局所皮膚ヲ種々ノ大キサニ切除シタル結果トシテ、血中產生凝集價ハD及ビEノ2群ニ於テハ局所皮膚切除後第9日及ビ第11日目ニ、A, B, Cノ3群ニ於テハ同ジク第11日目ニ於テ最大トナリ、下記ノ價ヲ示シタリ。

A 群 (免疫局所皮膚無切除)	93.3
B 群 (同 $\frac{1}{5}$ 切除)	80.0
C 群 (同 $\frac{1}{3}$ 切除)	66.6
D 群 (同 $\frac{1}{2}$ 切除)	53.3
E 群 (同全切除)	20.0

以上ノ所見ニ依レバ、煮沸「ワクチン」軟膏ヲ24時間貼附後、同局所皮膚ヲ全然切除セザルモノノ流血中凝集價が最大ニシテ93.3ヲ示シ、續イテ同局所皮膚面ヲ切除シタル範圍ノ遞加スルニ連行シテ、漸次流血中凝集素ノ產生モ遞減シテ、軟膏貼附局所皮膚ノ全面積ヲ切除セルモノニ於テハ20.0トナリタリ。

今ヤ大腸菌ニ就テ爾他同一條件ノ下ニ遂行セラレタル「ワクチン」(第5報)、煮沸「ワクチン」(本報)及ビ「コクチゲン」(第3報)ヲ以テノ經皮全身免疫ノ最大程度(最大凝集價ノ新生)ヲ比較セルニ下ノ結果ヲ示シタリ。

	「ワクチン」軟膏	煮沸「ワクチン」軟膏	「コクチゲン」軟膏
A 群(無切除)...	63.3(70)	83.3(93)	90.0(100)
B 群($\frac{1}{5}$ 切除)	56.6(63)	70.0(78)	83.3(93)
C 群($\frac{1}{3}$ 切除)	30.0(33)	56.6(63)	76.6(85)
D 群($\frac{1}{2}$ 切除)	23.3(26)	43.3(48)	70.0(78)
E 群(全切除)...	10.0(11)	10.0(11)	23.3(26)

備考: 上ノ數字ハ免疫以前ニ比シ血中ニ增強シ來リタルダケノ最大凝集價ヲ示ス。

() 内ノ數字ハ凝集價ノ百分比ナリ。

即チ經皮全身免疫ノ獲得ニ當リテモ亦タ「ワクチン」ハ免疫效果ニ就テ最劣弱、「コクチゲン」ハ最優秀、而シテ煮沸「ワクチン」ハ兩者ノ中間ニ位シ、シカモ「コクチゲン」ノ效果ニ非常ニ接近セルモノナルコトヲ認ム。是レ既ニ「イムペデン」現象ニ關シ多數ノ研究者ガ種々ナル指標ニ立脚シテ充分ニ立證セラレタリシ所ナリ。

此際免疫皮膚局所無切除ノ場合ト全切除ノ場合トニ於ケル血中新生凝集價ノ差ハ即チ切除皮膚（免疫皮膚）ヨリ血中ヘ供給セラレタル凝集素ノ價ナリト考ヘ得ベシ。此ノ値ヲ計出センニ下ノ結果トナリタリ。

「ワクチン」軟膏ニテハ63.3-10.0=53.3

煮沸「ワクチン」軟膏ニテハ83.3-10.0=73.3

「コクチゲン」軟膏ニテハ90.0-23.3=66.7

即チ切除セラレタル免疫局所皮膚ヨリ血中ヘ供給セラレタリシ凝集素ノ價ハ「ワクチン」ニテハ最小53.3ニシテ、「コクチゲン」ハ66.7ニシテ「ワクチン」ヨリモ顯著ニ大、然ルニ煮沸「ワクチン」ニテハ73.3ニシテ最大トナリ、「コクチゲン」ヨリモ6.6ダケ増強セリ。此ノ事實ハ果シテ何ヲ意味スルカ。

蓋シ煮沸「ワクチン」ト「コクチゲン」トノ差別ハ後者ハ單ニ前者ヲシルベルシュミツド陶土濾過器ニテ濾過シタルマデノモノナリ。然レドモ此ノ濾過操作ニヨリテ下ノ如キ差ヲ生ズベシ。

即チ煮沸「ワクチン」ハ免疫元ノ大部分ガ浸出セラレタル菌渣ト膠質微粒子ノ大サノ程度ガ種々ナル水溶性免疫元トノ混合ナリ。之ニ對シ「コクチゲン」ニテハ菌渣ヲ有セズ。又食鹽水基液中ニ分散シ居ル免疫元性物質ノ膠質微粒子ハ或ル大キサ以上ノモノハ陶土壁ニ吸着セラレ、一般ニ微粒子ノ大キサハ前者ヨリモ小ナルモノヨリ成ルト考察セラル。（「イムペデン」ガ破却セラレ居ルコトハ兩者共通のナリ。）此故ニ煮沸「ワクチン」中ノ免疫元（微粒子）ハ「コクチゲン」ニ於ケルヨリモ比較的多ク皮膚局所ノ細胞ヨリ攝取（喰燼）セラル。之ニ對シ「コクチゲン」中ノ微粒子ハ前者ヨリモ比較的小ナルモノ多キガ故ニ、免疫元ハ局所皮膚ニアリテモ軟膏貼附部附近ニ於テ廣ク且ツ深部迄モ吸收（喰燼）セラレ易ク、從テ細胞間隙ノ淋巴液ニ乘リテ深部ヘモ吸收セラレ得ルモノ有リ得ベキコトヲ想像セシム。

以上ノ理由ニヨリテ「コクチゲン」軟膏局所ニ於テハ切除局所皮膚ヨリ流血中ヘ供給セラルル抗體（凝集素）ガ煮沸「ワクチン」ニ比シ稍々小トナリシモノニ非ズヤ。然レドモ免疫元微粒子ノ吸收ガ佳良ナルガ爲ニ切除局所皮膚以外ノ細胞ヨリ供給セラルル凝集素量モ煮沸「ワクチン」ヨリハ大ナルヲ以テ總體的ニハ「コクチゲン」軟膏ニヨル全身免疫程度（凝集價）ハ結局煮沸「ワクチン」軟膏ニヨルモノヨリモ 83.3 : 90.0 = 93 : 100 ノ比ニ於テ僅カニ大トナリシモノニ非ズヤ。

前述ノ考察ガ當ヲ得タルモノナラバ、經皮全身免疫ヲ企ツルニ際シテハ「コクチゲン」軟膏

ヨリモ煮沸 Γ ワクチン Γ 軟膏ノ方ガ稍々僅カニ小(100:93)ナル免疫效果ナルモ拘ラズ皮膚以外深在性組織乃至臟器ヘノ免疫物質吸収量比較的小ナルガ爲ニ Γ コクチゲン Γ 軟膏貼附ニ於ケルヨリモ更ニ一層副作用(重要組織乃至臟器ノ免疫物質負荷)ガ微弱ナルベキノ理ナリ。事實果シテ然ルヤ否ヤ、今後ノ研究ヲ待ツテ解決セラルベキノナリ。

B) 平均凝集價ニ就テ

前項A)ニ於テハ局所皮膚切除後第11日目ニ於ケル最大凝集價ヲ以テ考察ノ對象トナシタリ。

本項ニ於テハ局所皮膚切除後流血中ニ發生セル凝集價ノ推移ヲ第15日目迄追及シ、ソノ全經過中ニ4回ニ互リテ検査セル各凝集價ノ平均值(第5表)ヲ考察ノ對象トナシタリ。

第 5 表

此ニ依レバ

大腸菌煮沸 Γ ワクチン Γ 軟膏貼附後同局所皮膚切除程度ト切除後第15日目迄ニ於ケル流血中凝集價トノ相互關係 (3頭平均)

切除皮膚面積	平均凝集價
0	81.6
$\frac{1}{4}$	59.9
$\frac{1}{2}$	48.3
$\frac{3}{4}$	39.9
1	20.0

A 群 (非切除)71.6

B 群 (1/5切除)49.9

C 群 (1/3切除)38.3

D 群 (1/2切除)29.9

E 群 (全切除)10.0

(備考: 免疫處置前ノ血中凝價(10.0)ヨリモ増強セル程度ヲ示ス)

即チ數値ノ絶對値ハ異レドモ、A)ニ於テ最大凝集價

ノミヲ觀察ノ對象トナシタル場合ト全然同一ノ結果ヲ示シタリ。

又以上ノ所見ヲ Γ コクチゲン Γ 軟膏及ビ Γ ワクチン Γ 軟膏ヲ貼附シタル際ノソレト比較スル時ハ下記ノ如シ。(但シ()内ノ數ハ百分比)

Γ ワクチン Γ 軟膏 煮沸 Γ ワクチン Γ 軟膏 Γ コクチゲン Γ 軟膏

A 群(無切除)...49.9(69) 71.6(98) **73.3(100)**

B 群(1/5切除) 41.6(57) 49.9(69) 66.6 (91)

C 群(1/3切除) 23.3(32) 38.3(52) 58.3 (80)

D 群(1/2切除) 16.6(23) 29.9(41) 54.9 (75)

E 群(全切除)...10.0(14) 10.0(14) 18.3 (25)

數値ノ絶對値ハ異レドモ、A)ニ於テ最大凝集價ノミヲ對象トシタル場合ト全ク同一ノ結果ナリ。

血中ニ新タニ増強シ來リタル凝集價ノ百分比ニ就テ、 Γ ワクチン Γ 、煮沸 Γ ワクチン Γ 及ビ Γ コクチゲン Γ ノ效果ヲ比較セルニ下ノ結果トナリタリ。

I Γ ワクチン Γ : 煮沸 Γ ワクチン Γ : Γ コクチゲン Γ =70:93:100

(最大產生凝集價ノ比較)

II Γ ワクチン Γ : 煮沸 Γ ワクチン Γ : Γ コクチゲン Γ =69:98:100

(15日以内ニ於ケル4回検査ノ平均凝集價)

即チ A, B 何レノ觀察方法ニ於テモ三者免疫元效果ノ比較率(%)ハ殆ンド一致セリ。以テ實驗結果ノ上ニモ、其ノ考察ノ上ニモ、決シテ根本的ノ過誤無キモノタルコトヲ認識スベキナリ。

結 論

1) 健常家兎皮膚ノ 4.5cm × 4.5cm ノ面ニ、大腸菌煮沸_Lワクチン¹軟膏2.0瓦(煮沸_Lワクチン¹含量1.25瓦)ヲ指頭ヲ以テ5分間塗擦シ、24時間放置シテ清拭セルニ、ソノ後第8日目ヨリ流血中ニ抗大腸菌凝集素ガ產生セラレ、第12日目ニハ最高(93.3)ニ達シタリ。

2) 此ノ際免疫元軟膏貼附局所皮膚ヲ、ソノ全面積ノ 1/5, 1/3, 1/2 及ビ全面積ダケ切除スル時ハ、切除後第11日目ノ最大凝集價ハ、全然切除セザル際ノソレ(83.3)ト比較シテ、83.3: 70.0: 56.6: 43.3: 10.0 トナリテ、切除面積ノ大ナル程正常値以上ニ流血中ニ増強シ來ル凝集價ハ小トナリタリ。

3) 爾他同一條件ノ下ニ於ケル_Lワクチン¹: 煮沸_Lワクチン¹: _Lコクチゲン¹間ノ效果ヲ比較セルニ11日目ニ於ケル最大產生凝集價ノ比較ニテハ63.3(70): 83.3(93): 90.0(100), 15日間ニ亙ル4回検査ノ平均凝集價ノ比較ニテハ49.9(69): 71.6(98): 73.3(100)ノ値トナリタリ。但シ()外ノ數字ハ増強凝集素ノ絶対價, ()内ノ數字ハ比較價ナリ。

4) 以上ノ實驗結果ニヨリテ_Lワクチン¹, 煮沸_Lワクチン¹, _Lコクチゲン¹ノ免疫元性效力ノ比ハ 69~70: 93~98: 100 ニシテ、_Lワクチン¹ハ_Lコクチゲン¹ニ比シ顯著ノ差ヲ以テ免疫效果小ナルモノナルコトヲ認ム。即チ此際ハ_Lワクチン¹中ノ_Lイムベジン¹ハ凝集素ノ血中產生ヲ約30%ダケ減弱セシメタルヲ認ム。

5) 經皮全身免疫ノ獲得ニ際シテモ亦タ軟膏中ヨリ抗原ガ局所皮膚ヘ吸收攝取セラレ其ノ結果血中產生免疫物質(本研究ニテハ特殊凝集素)ハ主トシテ當該局所皮膚ヨリ供給セラルルモノニシテ_Lワクチン¹ニテハ85%, 煮沸_Lワクチン¹ニテハ88%, _Lコクチゲン¹ニテハ74%ヲ示シタリ。

6) 局所皮膚免疫前處置後10日目ノ最大產生凝集價ニ就テハ血中供給凝集素ノ絶対値ハ下ノ値ヲ示シタリ。

_Lワクチン¹軟膏ニハテ 63.3-10.0=53.3

煮沸_Lワクチン¹軟膏ニテハ 83.3-10.0=73.3

_Lコクチゲン¹軟膏ニテハ 90.0-23.3=66.7

7) 經皮全身免疫ノ獲得ニ向ツテハ煮沸_Lワクチン¹ノ效果ハ_Lコクチゲン¹ト伯仲ノ間(83.3: 90.0)ニアリ、シカモ煮沸_Lワクチン¹ノ方ガ局所皮膚ヨリ供給セラルル凝集素量ガ_Lコクチゲン¹ノ場合ヨリモ 66.7: 73.3=100: 110 ノ比ニ於テ大ナリ。故ニ煮沸_Lワクチン¹ノ方ガ局所皮膚以外ヘ吸收セラルル免疫元ノ量小(從テ亦タ副作用モ小)ナルモノト考察セラル。此點今後ノ研究ヲ要スルモノナリ。