

原 著

陽性「ツベルクリン」無反應ノ實驗的研究(第四回報告)

陽性「ツベルクリン」無反應海猿血清中ノ「アンチクフィン」

大阪醫科大學肺癆科教室(主任今村荒男教授)

醫學士 貴 島 定 和

緒 言

一九〇八年レーベンシュタイン及ビッケルト(1)(2)ハ「ツベルクリン」治療ヲ行ヒ、其最終量トシテ一〇〇瓩、一五〇瓩、三〇〇瓩等ノ大量ノ舊「ツベルクリン」注射ヲ爲シタル結核人間ノ血清ニハビルケー氏皮膚反應ヲ抑制スル抗體ノ存スルヲ認め、之ヲ「アンチクフィン」ト命名シ、特ニ五%舊「ツベルクリン」血清液ニ於テ最モ著明ニ抑制作用アルヲ認めタリ。然レドモ其翌年ニ於ケル同氏等ノ研究ニ依レバ、二%舊「ツベルクリン」血清液ニ於テ最モ著明ニ抑制作用ヲ發揮スト云ヒ、結核免疫ノ本態ハ之ヲ以テ説明セントセリ。其後チトロン(3)ハ「ツベルクリン」療法ヲ行ヒシト否トニ論ナク、又結核症經過ノ良不良ニ論ナク、皆其血清中ニ「ツベルクリン」皮膚反應ヲ抑制スル物質アリト云ヒ、以テ之ハ免疫ニ依リテ成生セシヤ否ヤハ疑問ナリトセリ。又ビング及エルレルマン(4)ハ健康血清モ高度ニ抑制作用ヲ有シ、且ツ結核家兔ノ研究ニ於テ前記チトロント等シキ結果ヲ得タリト云ヘリ。其他アルノルド及スピゲナイ(5)ハ多クノ結核患者ニ就テ研究センガ統一セル結果ヲ得ズ其ノ抗毒説ヲ疑ヒ、ゾルゴ(6)ノ如キハ抑制作用ノ存在ヲサヘ疑ヒタリ。然レドモ他方ニ於テハハンブルゲル及モンテイ(7)ハ結核小兒ニ「ツベルクリン」療法ヲ行フ時「アンチクフィン」ノ大量ヲ產生スル事ヲ認めト云ヒ、ホワイト及グラハム(8)ハ皮膚反應ヲ呈得ベキ最低「プロセン」ト「舊」ツベルクリン「食鹽水濃度ヲ各個人ニ於テ定メ、使用滴量ヲ一定シ、其ノ「プロセント」迄ニ患者血清ヲ以テ舊「ツベルクリン」ヲ稀釋シ、健康者及ビ結核患者ノ種々ニ於テ調査研究シ「アンチクフィン」ノ存在ヲ肯定セリ。シンガー(9)ハ「ツベルクリン」血清液ヲ以テ皮内反應ヲ試ミ、結核症ノ潛伏ノ者及ビ經過良好ナル者ニ於テ抑制作用ヲ認めト云ヘリ。吉澤氏(10)ハ飽和硫酸「アンモン」ヲ以テ舊「ツベルクリン」ヨリ皮膚反應ヲ起スベキ物質ヲ沈澱セシメ、之ヲ結核家兔及ビ同海猿ニ數回注射シ、其ノ血清ニ於テ「アンチクフィン」ノ存在スルヲ證シ、且ツ此血清ヲ豫メ五―六時間前ニ注射シオキタル海猿ハ著明ニ「ツベルクリン」

ン」中毒死ヲ免ルコトヲ實驗セリ。

余ハ從來陽性「ツベルクリン」無反應ノ實驗的研究ニ從事シ、實驗的少量感染結核海獺ニ細心ノ注意ノモトニ舊「ツベルクリン」或ハ脫脂結核菌ノ漸増的注射ヲナシ、以テ海獺ヲシテ陽性「ツベルクリン」無反應狀態トナシ。曩ニ之ニ生結核菌免疫試驗ヲナシ、且ツ血液像ヲ検査シ、尙又補體結合反應及ビ血漿ノ喰菌促進作用ヲ検査シ、「ツベルクリン」ニ對シ無反應ナリトモ免疫力ヲ保有スル場合アルヲ證セリ。今カ、ル狀態ノ海獺血清中ニハ「ツベルクリン」皮膚反應ヲ抑制スル抗體即チ「アンチクチン」ノ存在如何ヲ知ラントス。

### 第一實驗、舊「ツベルクリン」處置ニ依ル陽性「ツベルクリン」無反應海獺

#### 血清中ノ「アンチクチン」

之ニ用ヒタル海獺ハ三群ニシテ、第一群及ビ第二群ニハ人型上池菌十萬分ノ一珉ヲ以テ初感染ヲ行ヒタリ。而シテ其後四十日は等感染動物ニ「レーメル氏反應陽性」トナリシ時ヨリ第一群ニハ舊「ツベルクリン」千倍液〇・一珉ヨリ漸増的注射ヲ行ヒ最終量ハ二倍液〇・二珉ニ及ブ、即チ注射回数二十九回、總注射量二三・四・六珉、此期間約七ヶ月餘ヲ費シ、海獺ハ榮養ヲ佳良ニ保チ得テ然モ「レーメル氏反應陰性」トナスヲ得タリ。第二群ハ初感染後無處置ノ儘ニ放置セシ者ニシテ當時尙「レーメル氏反應陽性」ヲ呈ス。第三群ハ當初感染ヲ行ハザル健康海獺ナリ。是等各群ヨリ三頭宛合計九頭ヲ選ビ検査セリ。即チ試獸ニ舊「ツベルクリン」注射終了後二十日目ニ全海獺ヲ空腹ニシ、心臟穿刺ニヨリ各採血七珉ヲ得、以テ血清約三珉餘宛ヲ遠心分離シ之ヲ三等分シ、各一〇%、五%、二%ノ割合ニ東京傳染病研究所製造ノ舊「ツベルクリン」ヲ加ヘ、孵卵器ニ三十七度二時間、後氷室ニ二十四時間保ツ。即チ(イ)舊「ツベルクリン」處置ノ陽性無反應海獺ヨリ得シモノヲ a<sub>1</sub> a<sub>2</sub> a<sub>3</sub>。(ロ)感染後無處置ノ「アレルギー」海獺ヨリ得シモノヲ b<sub>1</sub> b<sub>2</sub> b<sub>3</sub>。(ハ)無感染無處置ノ絶對的無反應海獺ヨリ得シモノヲ c<sub>1</sub> c<sub>2</sub> c<sub>3</sub>トス。(ニ)尙此ノ他ニ舊「ツベルクリン」生理的食鹽水液ヲ Kトシ、之ニモ亦一〇%、五%、二%ノ別ヲ作ル。斯クテ豫メ「ツベルクリン」皮膚反應強度ノ陽性ヲ呈スルコトヲ知レル健康者及ビ結核患者合計二十六人ニ前液ヲ以テ皮膚反應ヲ檢セリ。前記(イ)(ロ)(ハ)(ニ)四種類ノ「ツベルクリン」血清液或ハ「ツベルクリン」食鹽水液ノ各

一〇%、五%、二%全部ニ就キ、同一人ニ於テ検査シ難キヲ以テ一人宛二種溶液ヲ組合シタリ。其組合セハ例ヘバ $a_1$ ト $b_1 \cdot a_1$ ト $c_1 \cdot a_1$ ト $K \cdot b_1$ ト $c_1 \cdot b_1$ ト $K \cdot c_1$ ト $K$ 、斯クテ六人ノ検査ニ依リテ四種溶液ニヨル反應ヲ比較スルコトヲ得。尙此ノ他ニ更ニ各人ニ付生理的食鹽水ノミヲ點加スル表皮損傷ヲ設ケテ對照ノ用ニ供セリ、故ニ一人宛表皮損傷ハ七ヶ所ナリ。普通ビルケ―氏反應ハ濃厚ナル原液、四倍液等ヲ用ヒテ検査スルニモ係ハラズ、其ノ確實性ハマント―、メンヂ―ヲ始メ多クノ學者ニ依リテ認メラル、如ク皮内反應ニ劣ルモノナル故ニ、余ハ極メテ注意シツ、等大ナル約二平方糎ノ出血セザル表皮剝脱ヲ作り、之ニ滴下スル溶液ノ分量ヲ一定ニシ、其儘放置乾燥セシメ、翌日及ビ翌々日之ヲ觀察シ、各局所反應ノ強サヲ比較セリ。而シテ發赤腫脹ノ直徑二糎以下ヲ(一)、三―四糎ヲ(十)、五―六糎ヲ(廿)、六糎以上或ハ水泡又ハ壞死ヲ伴フモノヲ(卅)トセリ。

第二十表 「アンチクチン」第一實驗

$a_1 a_2 a_3$  ハ「ツベルクリン」處置海猿ノ「ツベルクリン」血清液  
 $b_1 b_2 b_3$  ハ「アレルギー」海猿ノ「ツベルクリン」血清液  
 $c_1 c_2 c_3$  ハ絶對的無反應海猿ノ「ツベルクリン」血清液  
 K ハ「ツベルクリン」生理的食鹽水液

第一組						被檢者			皮膚反應検査ノ種類			結果		
三		二		一		被檢者			皮膚反應検査ノ種類			結果		
■		■		■										
$c_1$	$a_1$	$b_1$	$a_1$	$a_1$	K									
+	+	+	+	+	+	「ツベルクリン」濃度								
+	+	+	+	+	+									
+	-	+	-	+	+									
$c_1 > a_1$		$b_1 > a_1$		$K > a_1$										
$\therefore K > c_1 > b_1 > a_1$														
第二組						被檢者			皮膚反應検査ノ種類			結果		
六		五		四		被檢者			皮膚反應検査ノ種類			結果		
■		■		■										
$c_1$	$b_1$	$c_1$	K	$b_1$	K									
+	+	+	+	+	+	「ツベルクリン」濃度								
+	+	+	+	-	+									
+	-	+	-	-	+									
$c_1 > b_1$		$K > c_1$		$K > b_1$										

組 三 第				組 二 第							
一六	一五		一四		一三	一二	一一	一〇	九	八	七
b <sub>3</sub>   K	c <sub>3</sub>   a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>   a <sub>3</sub>	a <sub>3</sub>   K	c <sub>2</sub>   K	c <sub>2</sub>   b <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>   K	c <sub>2</sub>   a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>   a <sub>2</sub>	a <sub>2</sub>   K		
≡   ≡	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	-	≡	+	-	+	-	+	-
-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+
K > b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub> > a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub> > a <sub>3</sub>	K > a <sub>3</sub>	c <sub>2</sub> = K	c <sub>2</sub> > b <sub>2</sub>	K > b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub> > a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub> > a <sub>2</sub>	K > a <sub>2</sub>		
∴ K > c <sub>3</sub> > b <sub>3</sub> > a <sub>3</sub>				∴ K = c <sub>2</sub> > b <sub>2</sub> > a <sub>2</sub>							
組 五 第				組 四 第							
二六	二五		二四		二三	二二	二一	二〇	一九	一八	一七
c <sub>1</sub>   b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>   b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>   a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>   a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>   a <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>   K	b <sub>1</sub>   K	a <sub>1</sub>   K	c <sub>3</sub>   K	c <sub>3</sub>   b <sub>3</sub>		
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	-	+	+	+	≡	+	+	-	+
+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
c <sub>1</sub> = b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub> > b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub> > a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub> > a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub> > a <sub>1</sub>	K > c <sub>1</sub>	K > b <sub>1</sub>	K > a <sub>1</sub>	K > c <sub>3</sub>	c <sub>3</sub> > b <sub>3</sub>		
∴ c <sub>1</sub> > b <sub>3</sub> > a <sub>3</sub>				∴ K > c <sub>1</sub> > b <sub>1</sub> > a <sub>1</sub>							

### 第一實驗小括

便宜上被檢者ヲ五組ニ分チ、各組ノ検査結果ヲ小括スルニ、

(一) 舊「ツベルクリン」食鹽水液ニ依ル反應ハ最モ強ク、絶對的無反應海猿ノ「ツベルクリン」血清液ニヨルモノ之ニ次ギ「アレルギー」海猿ノ同液ニヨルモノ其ノ次ニ位シ、舊「ツベルクリン」ヲ以テ處置セシ陽性「ツベルクリン」無反應海猿ノ同液ニヨルモノ最モ弱シ。即チ此ノ陽性無反應海猿血清中ニ最モ多量ナル皮膚反應ヲ抑制スル抗體即チ「アンチクチン」ヲ含有シ、「アレルギー」海猿血清中ニハ稍々少量ニ、無感染無處置ナル絶對的無反應海猿血清中ニハ甚ダ少量ニ之ヲ含有ス。

(二) 各濃度ニ於ケル皮膚反應抑制作用ノ最モ強ク顯ハル、ハニ%「ツベルクリン」血清液ニシテ、五%ノモノ之ニ次ギ一〇%ノモノハ最モ弱シ。

### 第二實驗 脱脂結核菌處置ニ依ル陽性「ツベルクリン」無反應海猿血清中ノ「アンチクチン」

第一實驗ニ於テ試獸ニ舊「ツベルクリン」處置ヲ施セシガ如ク、少量感染結核海猿ニ「レーメル氏反應陽性」ニ現ハレシ時期ヨリ脱脂結核菌ノ漸増的注射ヲ行フ、即チ一坵中菌量〇・〇一坵含有液〇・一坵ヨリ一坵中一〇・〇坵含有液〇・七五坵迄注射ス。其回数三十九回、注射總量五四・九九七坵ニ至レバ陽性「ツベルクリン」無反應ノ状態トナスヲ得。此ノ最終注射後二十四日目ニ心臟穿刺ニ依リ全海猿ヨリ血清ヲ得、各十%、五%、二%ノ割合ニ舊「ツベルクリン」ヲ加フ。以下其他ノ操作ハ全ク第一實驗ニ同ジ。

(イ) 脱脂結核菌處置ニ依ル陽性「ツベルクリン」無反應海猿ノ「ツベルクリン」血清液ヲ A<sub>1</sub> A<sub>2</sub> A<sub>3</sub>

(ロ) 感染後無處置ノ「アレルギー」海猿ノ同液ヲ B<sub>1</sub> B<sub>2</sub> B<sub>3</sub>

(ハ) 無感染無處置ノ絶對的無反應海猿ノ同液ヲ C<sub>1</sub> C<sub>2</sub> C<sub>3</sub>

(ニ) 「ツベルクリン」生理的食鹽水液ヲ K

別ニ生理的食鹽水

是等ヲ以テ豫メビルクレー氏反應強陽ニ現ハル、コトヲ知レル健康者及ビ結核患者三十七人ニ前同様皮膚反應ヲ検査セリ。

第二十一表 「アンチクチン」第二實驗

A<sub>1</sub> A<sub>2</sub> A<sub>3</sub> 脱脂結核菌處置海猿ノ「ツベルクリン」血清液  
 B<sub>1</sub> B<sub>2</sub> B<sub>3</sub> 「アレルギー」海猿ノ「ツベルクリン」血清液  
 C<sub>1</sub> C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> 絶對無反應海猿ノ「ツベルクリン」血清液  
 K 「ツベルクリン」生理的食鹽水液

組 一 第												被 檢 者		
六		五		四		三		二		一		類 液 應 皮 ノ 檢 種 査 反	「ツベルクリン」濃度	結 果
C <sub>1</sub>	K	B <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	K	C <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	K			
+	+	++	+++	+	+	+	+	+	+	+	++	十%	∴ K > C <sub>1</sub> > B <sub>1</sub> > A <sub>1</sub>	
-	+	+	+++	-	+	+	-	+	-	-	+	五%		
-	+	-	++	-	+	-	-	-	-	-	+	二%		
K > C <sub>1</sub>		C <sub>1</sub> > B <sub>1</sub>		K > B <sub>1</sub>		C <sub>1</sub> > A <sub>1</sub>		B <sub>1</sub> > A <sub>1</sub>		K > A <sub>1</sub>		結 果		
組 二 第												被 檢 者		
三		二		一〇		九		八		七		類 液 應 皮 ノ 檢 種 査 反	「ツベルクリン」濃度	結 果
B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	A <sub>2</sub>	K	B <sub>2</sub>	K	C <sub>2</sub>	A <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub>	K			
+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	++	++	十%	K > C <sub>2</sub> = B <sub>2</sub> > A <sub>2</sub>	
+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	-	++	五%		
+	+	-	++	+	+	+	-	+	-	-	++	二%		
B <sub>2</sub> > C <sub>2</sub>		K > A <sub>2</sub>		B <sub>2</sub> = K		C <sub>2</sub> > A <sub>2</sub>		B <sub>2</sub> > A <sub>2</sub>		K > A <sub>2</sub>		結 果		

原 著 貴島ニ陽性「ツベルクリン」無反應ノ實驗的研究

第 二 組			第 三 組						第 一 組	
三	二	〇	一九	一八	一七	一六	一五	一四	一三	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
C <sub>1</sub> A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub> A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub> K	C <sub>3</sub> K	B <sub>3</sub> C <sub>3</sub>	B <sub>3</sub> K	C <sub>3</sub> A <sub>3</sub>	B <sub>3</sub> A <sub>3</sub>	A <sub>3</sub> K	C <sub>2</sub> K	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	
+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	
C <sub>1</sub> >A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub> >A <sub>1</sub>	K>A <sub>1</sub>	K>C <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> >B <sub>3</sub>	K>B <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> >A <sub>3</sub>	B <sub>3</sub> >A <sub>3</sub>	K>A <sub>3</sub>	K>C <sub>2</sub>	
			K>C <sub>3</sub> >B <sub>3</sub> >A <sub>3</sub>							

第 五 組					第 四 組				
三	二	〇	二九	二八	二七	二六	二五	二四	二三
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B <sub>2</sub> C <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> K	C <sub>2</sub> A <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> K	C <sub>1</sub> K	C <sub>1</sub> K	C <sub>1</sub> K	C <sub>1</sub> B <sub>1</sub>	B <sub>1</sub> K
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	-	+	+	-	+	-	+	+	+
+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
C <sub>2</sub> >B <sub>2</sub>	K>B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> >A <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> >A <sub>2</sub>	K>A <sub>2</sub>	K>C <sub>1</sub>	K>C <sub>1</sub>	K=C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub> >B <sub>1</sub>	K>B <sub>1</sub>
K>C <sub>2</sub> >B <sub>2</sub> >A <sub>2</sub>					∴ K>C <sub>1</sub> >B <sub>1</sub> >A <sub>1</sub>				

第		三五		三四		三三	
A <sub>3</sub>	K	A <sub>1</sub>	K	C <sub>2</sub>	K		
++	++	+	++	++	++		
+	++	-	++	+	++		
+	++	-	+	+	++		
K > A <sub>3</sub>		K > A <sub>1</sub>		K > C <sub>2</sub>			
K > C <sub>1</sub>		KA					
		組 六		三七		三六	
C <sub>1</sub>	K	C <sub>1</sub>	K	C <sub>1</sub>	K		
++	++	+	+	+	+		
+	++	+	+	+	+		
+	+	+	+	+	+		
K > C <sub>1</sub>		C <sub>1</sub> = K					

第二實驗小括

便宜上被檢者ヲ六組ニ分チ結果ヲ比較小括スルニ、

(一) 脱脂結核菌増量の注射ニ依リテ陽性「ツベルクリン」無反應トナシタル海獺血清中ニハ最モ多量ノピルケー氏皮膚反應ヲ抑制スル抗體即チ「アンチクチン」ヲ含有スルモ、感染後無處置ノ「アレルギー」海獺血清中ニハ其含量小ナリ。絶對的無反應ナル海獺血清中ニハ甚ダ少量ニ之ヲ含有ス。

(二) 各濃度ニ於ケル皮膚反應抑制状態ヲ觀ルニ五%、二%ノ「ツベルクリン」血清液ニ於テ同等ニ著明ニ、一〇%ニ於テハ其等ノ三分ノ一ノ僅少數ニ於テ之ヲ觀ル。

總括

(一) 舊「ツベルクリン」或ハ脱脂結核菌ヲ以テ適當ニ處置ヲ施シ陽性「ツベルクリン」無反應トナシタル海獺血清中ニハ共ニ「アンチクチン」ヲ含有ス。

(二) 「アレルギッシユ」結核無處置海獺血清中ニハ前者ヨリ少量ニ、而シテ無感染ナル絶對的無反應ナル海獺血清中ニハ更ニ少量ノ「アンチクチン」ヲ含有ス、是レチトロン<sup>(3)</sup>、ビング及ビエルレルマ<sup>(4)</sup>等研究ニ一致ス。

(三) レーペンシユ、タイン、ピッケルト<sup>(1)</sup>等ノ云ヘルガ如ク、「アンチクチン」ヲ以テ免疫力ヲ表示スルモノトナシ、シン



「ガー」<sup>(9)</sup>ノ如ク潜伏性又ハ良性結核ノ者ニ「アンチクチン」含量多シトセバ、余ノ陽性「ツベルクリン」無反應海狸ハ相當ノ免疫力ヲ有スルモノト云ヒ得ヘシ。

### 文 獻

- 1) **Pickert u. Löwenstein**, D. m. W, Nr. 52, 1908. — Ebenda. Nr. 23 u. Nr. 38, 1909. 2) **Löwenstein**, Vorlesungen u. Tbc. S. 394, 1920.
- 3) **Girron**, Berl. kl. Wochschr. Nr. 51, 1909. 4) **Ring u. Eilermann**, Mitteilungen aus dem Gerichtsm. Institute I. Kopenhagen, 1912.
- 5) **Arnold u. Spigeti**, Beitr. z. Kl. d. Tbc. Nr. 45, 1920. 6) **Sorço**, W. kl. W. Nr. 45, 1911. 7) **Hamburger u. Monti**, Beitr. z. Kl. d. Tbc. Bd. 16, 1910. 8) **White u. Graham**, Journ. of med. resesach, 1909. 9) **Singer**, Jahrb. f. Kinderheilkunde, S. 187, 1917. 10) **古澤 性雄**, 實驗醫學雜誌, 第七卷, 第一號, 1923. 11) **Frisch & Silberstern**, Beitr. z. Kl. d. Tbc. Bd. 58, S. 266, 1924.