

抗結核活動性免疫ノ獲得ニ於ケル AO ト結核菌 「コクチゲン」トノ効力ノ比較實驗

第5報 同一毒力ノ AO ト結核菌「コクチゲン」トノ (増容素產生)抗原性能効力ノ比較

京都帝國大學醫學部外科學教室(島瀧教授指導)

大學院學生 醫學士 河田 幸 一 郎

緒 言

本研究ノ第4報ニ於テ AO ト結核菌「コクチゲン」トノ毒力ノ比ハ4:3ナルコトガ立證セラレタリ。即チ例ヘバ AO 6.0 兎ト結核菌「コクチゲン」8.0 兎トハ毒力ニ於テ兩々一致スルモノナリ。

本篇ニ於テハ同一毒力ニ於テ AO ト結核菌「コクチゲン」ト何レガ果シテ大ナル抗原性能効力ヲ示スカヲ増容素ノ產生ヲ指標トスルコトニ於テ比較研究セント欲ス。

實驗方針

先ヅ比較研究セントスル AO ト結核菌「コクチゲン」トノ含有スル石炭酸ノ濃度ヲ嚴密ニ同一トナシ、然ル後ニ抗原性物質ヲ同一毒力タラシムル爲ニ必要ナル量的對比ヲ下ノ如ク取リタリ。

1. AO 1.0 兎對結核菌「コクチゲン」2.0 兎(毒力強度1)。
2. AO 3.0 兎對結核菌「コクチゲン」4.0 兎(毒

力強度2)。

3. AO 4.0 兎對結核菌「コクチゲン」6.0 兎(毒力強度3)。

即チ是等各種ノ用量ニ於テ兩免疫元ヲ海猴ノ腹腔ニ注射シ、3週間後並ニ5週間後ノ試獸血清ニ就キ任意ノ結核菌ノ増容反應ヲ檢シ、其ノ程度ニヨリテ AO 及ビ結核菌「コクチゲン」ノ抗原性能効力ノ大小ヲ判定スルニ資ス。

實驗材料

1. 抗原 AO 3號(市販)昭和8年12月26日製、昭和9年1月4日製。

結核菌「コクチゲン」(市販)昭和8年10月26日製、昭和8年12月2日製、昭和9年2月1日製。兩抗原ハ何レモ Kobler-Penny-Neuberg 氏法ニヨリ含有石炭酸量ノ定量ヲ行ヒ相等シキ石炭酸濃度ニ補正ス。

2. 試獸 健常雄性海猴、體重300瓦内外ノモ

ノ5頭ヲ1群トシテ屋内ニ飼養ス。但シ健常海猴血清ヲ以テスル抗結核菌増容反應ノ對照的檢査ニハ試獸6頭ニ於ケル平均値ヲ取リタリ。

3. 菌液 京都帝國大學醫學部外科學教室講師福間三德氏ガ囊ニ川村博上ヨリ分株ヲ受ケタル結核菌「ホモゲーネクルッウル」ヲ一般浮游培養トシテ培養中ノ同學庄山學士ヨリ分株ヲ受ケ4%「グリセリン」加0.5%葡萄糖肉汁培養基ニ4

週間浮游培養シ菌體ヲ培養基ト共ニ攝氏 60 度 30 分間加熱シタル後遠心シテ菌體ヲ集メヨク磨リ潰シ 0.85% 食鹽水ヲ以テ 3 回洗滌シ綿紗層ヲ透過シ平等ニ濁濁セル菌液ヲ得。菌液 1 耗中ノ菌量トシテハ鳥瀉教授沈澱計 8.5 度目タラシメ保存ノ目的ヲ以テ 0.5% 割合ニ石炭酸ヲ加ヘ攝氏 100 度ノ重湯煎中ニテ 30 分間加熱シ氷室ニ保存ス。

4. 抗血清 同一毒力ノ兩抗原ノ相當量ヲ各試獸ノ腹腔ニ注射シ 3 週間後並ニ 5 週間後ニ頸靜脈ヨリ採血シ血清ヲ分離ス。

但シ 1 群 5 頭中 3 頭ノミヲ採血シ、他ノ 2 頭ハ採血其ノ他ノ事故ニ因リ死亡ヲ生ジタル場合ノ豫備トセリ。

5. 正常血清 6 頭ヲ 1 群トセル健康海狸ノ血液ヲ頸靜脈ヨリ採リ血清ヲ分離ス。

増容反應検査方法

試獸 1 頭ニ就キ 2 本對照 2 本ノ割合ニ鳥瀉教授沈澱計ヲ準備シ、標準結核菌液ヲ十分ニ震盪シテ 1.0 耗宛ヲ各沈澱計ニ分注ス。次ニ可檢血清對照ニハ血清ノ代リニ 0.85% 食鹽水各 0.3 耗ヲソゾレ沈澱計ニ注加ス。内容ヲ混和シ攝氏 37 度ノ孵卵器中ニ 90 分間靜置ス。再ビ内容ヲ攪拌シ直チニ 1 分間 3500 回轉 30 分間ノ遠心ヲ行ヒ「ルーベ」ヲ以テ菌渣ノ高サヲ讀ム。

實驗第 1 健康血清ヲ以テノ 結核菌増容反應

所見ハ第 1 表ニ示サレタリ。

第 1 表 健康海狸血清ニヨル結核菌増容反應

可檢血清番號	健康血清ノ代リニ 0.85% 食鹽水ノ對照	結核菌液ノ量	操作	菌渣 2 回検査ノ平均	平均	増容率
1		1.0 耗	37°C, 90分靜置	9.0	8.71	1.04
2		1.0 耗	37°C, 90分靜置	8.3		
3		1.0 耗	37°C, 90分靜置	8.65		
4		1.0 耗	37°C, 90分靜置	8.9		
5		1.0 耗	37°C, 90分靜置	8.5		
6		1.0 耗	37°C, 90分靜置	8.9		
健康血清ノ代リニ 0.85% 食鹽水ノ對照		1.0 耗	3500回	8.4	8.4	1.00

實驗第 2 AO 1.5 耗、結核菌「コクチゲン」2.0 耗ノ場合

抗原注射後 3 週間ヲ經過セル試獸ノ血清ヲ以テセル結核菌増容反應ノ所見ハ第 2 表ニ一括セラレタリ。

抗原注射後 5 週間ヲ經過シタル試獸ノ血清ヲ以テセル結核菌増容反應ノ所見ハ第 3 表ニ一括セ

ラレタリ。

第 2 表 AO 1.5 耗、結核菌「コクチゲン」2.0 耗(同一毒力)ニヨリテ得タル 3 週間後血清ノ増容反應

血清種類	血清番號	菌渣 2 回検査ノ平均	平均	増容率
AO 動物血清	Nr. 426	7.65	7.73	1.05
	Nr. 427	7.7		
	Nr. 429	7.85		
結核菌「コクチゲン」動物血清	Nr. 423	7.6	7.83	1.06
	Nr. 422	8.0		
	Nr. 421	7.9		
血清ノ代リニ 0.85% 食鹽水混和	—	7.4	7.4	1.00
	—	7.4		

第 3 表 AO 1.5 耗、結核菌「コクチゲン」2.0 耗(同一毒力)ニヨリテ得タル 5 週間後血清ノ増容反應

血清種類	血清番號	菌渣 2 回検査ノ平均	平均	増容率
AO 動物血清	Nr. 426	7.1	7.33	1.05
	Nr. 427	7.35		
	Nr. 429	7.55		
結核菌「コクチゲン」動物血清	Nr. 423	7.2	7.5	1.07
	Nr. 422	7.5		
	Nr. 421	7.8		
血清ノ代リニ 0.85% 食鹽水混和	—	7.0	7.0	1.00
	—	7.0		

實驗第 3 AO 3.0 耗、結核菌「コクチゲン」4.0 耗ノ場合

抗原注射後 3 週間ヲ經過シタル試獸ノ血清ヲ以テノ結核菌増容反應ノ所見ハ第 4 表ニ一括セラレタリ。

第 4 表 AO 3.0 兎、結核菌「コクチゲン」
4.0 兎(同一毒力)ニヨリテ得タル 3 週間
後血清ノ増容反應

血清種類	血清番號	菌渣 2 回検査ノ平均	平均	増容率
AO 動物血清	Nr. 410	9.7	9.72	1.08
	Nr. 409	9.6		
	Nr. 407	9.85		
結核菌「コクチゲン」動物血清	Nr. 401	9.8	10.1	1.12
	Nr. 404	10.2		
	Nr. 405	10.3		
血清ノ代リ=0.85%食鹽水混和	—	9.0	9.0	1.00
	—	9.0		

抗原注射後 5 週間ヲ經過セル試獸ノ血清ヲ以テノ結核菌増容反應ノ所見ハ第 5 表ニ示サレタリ。

第 5 表 AO 3.0 兎、結核菌「コクチゲン」
4.0 兎(同一毒力)ニヨリテ得タル 5 週間後血清ノ増容反應

血清種類	血清番號	菌渣 2 回検査ノ平均	平均	増容率
AO 動物血清	Nr. 410	9.2	9.33	1.09
	Nr. 409	9.2		
	Nr. 407	9.6		
結核菌「コクチゲン」動物血清	Nr. 401	9.35	9.68	1.13
	Nr. 404	9.8		
	Nr. 405	9.9		
血清ノ代リ=0.85%食鹽水混和	—	8.6	8.6	1.00
	—	8.6		

實驗第 4 AO 4.5 兎、結核菌「コクチゲン」6.0 兎ノ場合

抗原注射後 3 週間ヲ經過セル試獸ノ血清ヲ以テ

セル結核菌増容反應ノ所見ハ第 6 表ニ示サレタリ。

第 6 表 AO 4.5 兎、結核菌「コクチゲン」
6.0 兎(同一毒力)ニヨリテ得タル 3 週間後血清ノ増容反應

血清種類	血清番號	菌渣 2 回検査ノ平均	平均	増容率
AO 動物血清	Nr. 420	7.7	7.83	1.06
	Nr. 418	7.85		
	Nr. 416	7.95		
結核菌「コクチゲン」動物血清	Nr. 411	7.95	8.05	1.09
	Nr. 412	8.15		
	Nr. 413	8.1		
血清ノ代リ=0.85%食鹽水混和	—	7.3	7.4	1.00
	—	7.5		

抗原注射後 5 週間ヲ經過セル試獸ノ血清ヲ以テノ結核菌増容反應ノ所見ハ第 7 表ニ示サレタリ。

第 7 表 AO 4.5 兎、結核菌「コクチゲン」
6.0 兎(同一毒力)ニヨリテ得タル 5 週間後血清ノ増容反應

血清種類	血清番號	菌渣 2 回検査ノ平均	平均	増容率
AO 動物血清	Nr. 420	7.45	7.65	1.06
	Nr. 418	7.5		
	Nr. 416	8.0		
結核菌「コクチゲン」動物血清	Nr. 411	7.8	7.97	1.11
	Nr. 412	8.0		
	Nr. 413	8.1		
血清ノ代リ=0.85%食鹽水混和	—	7.2	7.2	1.00
	—	7.2		

所見總括及ビ討究

以上ノ實驗結果ハ第 8 表ニ總括セラレタリ。即チ次ノ事項ヲ認識シ得ベシ。
健常海狸ノ腹腔ヘ或ハ AO 或ハ結核菌「コクチゲン」ヲ注射シテ以テ血中ニ最大ノ抗結核菌増容素ヲ產生セシムルニ當リテハ一定ノ用量ヲ必要トス。即チ用量ガ或ルニ一定量ヲ超過スル時ハ増容素ノ產生ハ却テ減弱スルモノナリ。マタ用量ガ或ルニ一定量ニ達セザル場合モ増容素產生ハ

小ナルモノナリ。本實驗ニ於テ最大ノ増容素ヲ產生スル爲ニ好適ナル用量ハ AO ニテハ 3.0 兎、結核菌「コクチゲン」ニテハ 4.0 兎ナリキ。
此際ニ於テ増容率ノ増加程度ハ AO ニテハ 0.04 (3 週間血清) 乃至 0.05 (5 週間血清) ナリシニ比シ結核菌「コクチゲン」ニテハ 0.08 (3 週間血清) 乃至 0.09 (5 週間血清) ニシテ AO ニヨリテ獲得セラレタル増加程度ノ殆ンド 2 倍量ナルコ

第8表 同一毒力ニ立脚セル AO ト結核菌「コクチゲン」トノ
抗結核菌増容素產生能動力ノ比較

可檢抗原種別	用量(兊)	毒力ノ割合	可檢抗原ノ注射ニヨル抗血清ヲ以テノ抗結核菌増容反應(増容率 ¹⁾)			
			3週間後血清増容率 ²⁾	5週間後血清増容率 ²⁾	3週間後血清増容率 ²⁾	5週間後血清増容率 ²⁾
AO 結核菌「コクチゲン」	1.5	1	1.05	0.01	1.05	0.01
	2.0		1.06	0.02	1.07	0.03
AO 結核菌「コクチゲン」	3.0	2	1.08	0.04	1.09	0.05
	4.0		1.12	0.08	1.13	0.09
AO 結核菌「コクチゲン」	4.5	3	1.06	0.02	1.06	0.02
	6.0		1.09	0.05	1.11	0.07

¹⁾ 血清ノ混和ノ代リニ0.85%食鹽水ヲ使用セル場合ノ菌渣ヲ1.0トス。

²⁾ 健常血清ヲ以テノ増容反應ノ率=1.01(第1表)ヲ基準トスル増加程度。

トガ立證セラレタリ。

以上ノ對比考察ニヨリテ同一毒力ノ場合ハ結核菌「コクチゲン」ノ抗原性能動力ノ效果ハAOニ比シ約2倍ノ強サヲ有スルモノト判定シ得ベシ。

AOト結核菌「コクチゲン」ト同一毒力ナルコトノ強サノ割合ヲ2ヨリ3へ増大セシメタルニ増容素產生ハ却テ減弱セラレタルガ此ノ減弱程度ハAOノ使用ニ依レバ3週間後血清ニテハ0.04ヨリ0.02ニ、5週間後血清ニテハ0.05ヨリ0.02トナリ、即チ約1/2(100:40—50)ニ減弱セリ。

然ルニ此際結核菌「コクチゲン」使用ニ依レバ此ノ減弱程度ハ0.08ヨリ0.05(3週間血清)又ハ0.09ヨリ0.07(5週間血清)ニ減弱シ、即チ100:63—77ノ比ヲ示シタリ。

上記ノ如ク齊シク増容素產生ノ減弱ヲ惹起スル場合ニテモ、AOニ依リテノ減弱程度ハ結核菌「コクチゲン」ニ依リテノ減弱程度ヨリモ顯著ニ大ナリ。

以上ノ事實ヲ換言スレバ「同一毒力」ノ場合ニテサヘモ、AOハ結核菌「コクチゲン」ヨリモ抗原性能動力顯著ニ小ニシテ「用量過多」原因スル免疫獲得ノ阻害作用(下行位相ノ發現)モ亦タ著明ニ大ナリ。

以上ノ事實ハ「イムベジン」作用ト毒作用トハ相

互ニ無關係ナルコトヲ立證シタルノミニ止ラズ、「イムベジン」存在ノ下ニテハ「同一毒力」ニ於テモ抗原性能動力ハ顯著ニ小ニシテ、且ツ「イムベジン」含有抗原ノ反應域(Wirkungsbreite)ハ顯著ニ小ナルコトヲ意味スルモノナリ。

直接ニ毒力ノ一致ヲ考慮スルコトナクシテ單ニ最大免疫程度ノ獲得ノミヲ指標トナシタル第2報乃至第3報ニ於テモ「毒力」ハ猶ホ且ツ間接的ニハ考慮セラレ居ルモノナリ。何トナレバ毒力大ナル抗原ハ最大免疫獲得ノ目的ニ向ツテ無限ニ其ノ用量ヲ高メ得ズ、毒力ニ支配セラレテ用量ニ制限ヲ蒙ルガ故ナリ。

「同一毒力」ヨリ出發セザルAOノミ或ハ結核菌「コクチゲン」ノミヲ以テノ健常成熟海狸最大免疫獲得ニ於テハ好適用量ハAOニテハ2.0兊、結核菌「コクチゲン」ニテハ3.0兊ニテモ4.5兊ニテモ大差無ク、以テ結核菌「コクチゲン」ノ作用域ノ大ナルコトガ立證セラレタリ。同時ニ獲得セラレタル最大免疫程度ハ結核菌「コクチゲン」ニ依ルモノハAOニ於ケルヨリモ顯著ニ大ナルコトガ各方面ヨリ明白ニ立證セラレタリ。今ヤ以上ノ關係ガ「毒力同一」ナル立場ヨリ出發スルコトニヨリテモ明白ニ證明セラレ、以テ「毒力ノ相違」ガ這般ノ差別ヲ惹起セルモノニ非ザルコトガ特ニ鮮明ニ確證セラレタリ。

結 論

1. AO ト結核菌「コクチゲン」トガ同一毒力トナル様ニ其ノ石炭酸含量及ビ使用量ヲ補正シ、種々ナル毒力ノ割合ニテ兩抗原ヲ健常海猴ニ注射シタルニ AO 3.0 兎、結核菌「コクチゲン」4.0 兎ガ最大ノ増容素產生ヲ來シタリ。此際最大増容素ノ値ハ増容率ノ増加ニ於テ AO ノ場合 0.04 (3 週間血清) 及ビ 0.05 (5 週間血清) ニシテ、結核菌「コクチゲン」ノ場合ハ 0.08 (3 週間血清) 及ビ 0.09 (5 週間血清) ナリ。即チ AO ノ抗原能働力ハ遙カニ結核菌「コクチゲン」ニ劣ルモノナルコトガ明示セラレタリ。

2. 最大増容素ノ產生ヲ來ス好適用量以上ニ AO 及ビ結核菌「コクチゲン」ヲ増量シタリシニ増容素產生ノ減弱程度ハ AO 一テハ 100 : 40—

50 ノ比トナリ、結核菌「コクチゲン」ニテハ 100 : 63—77 ノ比トナリテ、AO ノ抗原作用ノ減弱程度ハ結核菌「コクチゲン」ヨリモ非常ニ小ナルモノナルコトガ證明セラレタリ。是即チ同一毒力ニ於テモ亦タ AO ノ作用域ハ結核菌「コクチゲン」ヨリモ遙カニ小ナルモノナルコトヲ證シ得タルモノナリ。

3. 同一毒力ノ下ニアリテモ「イムベチン」ヲ含有スル AO ノ作用域ハ「イムベチン」ヲ含有セザル結核菌「コクチゲン」ヨリモ顯著ニ小ニシテ、且ツ最大免疫獲得程度(從テ亦タ最大產生抗體量モ何レモ相一致シテ劣弱ナルモノナリ。即チ「毒」作用ト「イムベチン」作用トハ相互ニ無關係ナルコトガ確證セラレタリ。