淋疾の皮内反應に關する研究

日本醫科大學泌尿器科教室 (主任 北川 溥 教授)

日本醫科大學皮膚科教室 (主任 丸山千里 教授)

醫學士 柳 原 宣

Akira Yanagihara : On the Skin Test of Gonorrhea.

(第 3 報) 2. 淋菌の各種菌體成分處置抗元に就て

第 1 章 緒 言

淋菌の各種菌體成分を抗元とする淋疾の皮内反應は歐米に於ては Cherry 並に Di Palma (1921) は蛋白質分割に就き, Casper (1930), Dmitrijew (1936-1937) は多糖類分割並に蛋白質分割に就き, Barbillion 並に Feld (1937) は多糖類分割に就てその實驗成績を發表した。我國に於ても吉水 (1939) 細谷並に眞柄等 (1939) は多糖類分割並に蛋白質分割に就き, 寺木 (1942) は多糖類分割に就き發表した。尙細谷並に眞柄等 (1939) は水溶性菌體成分を抽出し、之を抗元としての實驗を發表した。而してこれ等の成績中遲發反應に就ては多糖類分割は細谷並に眞柄等を除く諸學者は良好な成績を得て居り、蛋白質分割は Dmitrijew は其の成績が優秀であるとしたが Cherry 並に Di Palma は不良であるとし、Casper, 吉水, 細谷並に眞柄等は特異性なしとした。細谷並に眞柄等の水溶性菌體成分に於ても氏等は全く特異性を認めなかつた。

即時反應に於ては Casper は多糖類分割に於て特異性を認めないとなし、細谷並に眞柄等は氏等の水溶性菌體成分、多糖類分割並に蛋白質分割に於て特異性を認めている。

余も亦丸山教授の淋疾補體結合反應に用いた各種菌體成分の抽出法に準據して多糖類分割、蛋白質分割並に可溶性特異物質に就き皮内反應を施行したので茲に報告する。

第 2 章 抗元調製方法

使用淋菌々株, 使用培養基, 培養時間, 菌體採取操作等は第 1 報, 第 2 報に於けると同じである。

多糖類分割: 淋菌純培養 6.3 g を 0.85% 食鹽水に浮游させ、100°C の水浴中に於て 2 時間加熱した後

0.5 % の比に石炭酸を加え 7 日間氷室に保存し、然る後遠心分離した上清をベルケフェルト (N) 濾過管にて濾過し、濾液に沈澱の生じなくなる迄 25 % トリクロール醋酸を滴下し、遠心分離して得た上清に 3 倍量の冷無水アルコールを加え遠心分離した沈澱をアセトン、エーテルにて洗滌し乾燥する。この粉末の 0.05g を蒸餾水に溶解し、0.5 % の比に石炭酸を、更に 0.85 % の比に食鹽を加え全量を 10cc とし原液となした。

蛋白質分割：淋菌純培養 1.7g を蒸留水に浮遊させ、 100°C の水浴中に於て 2 時間加熱した後、0.85% の比に食鹽を加え、1 日氷室に保存し、然る後遠心分離した上清をベルケフェルト(V) 濾過管にて濾過し、濾液に沈澱の生じなくなる迄 25 % ギルフォサルチル酸を滴下し、遠心分離して得た沈澱 0.7g より 0.5g を秤量し、これに 4 % NaOH を滴下して溶解し 4 % HCl を加え pH 7.0 となし、蒸留水を加え、これを牛腸膜に入れて 2 日間透析後蒸留水を加え 0.5% の比に石炭酸を更に 0.85 % の比に食鹽を加え全量を 100cc となし原液となした。

可溶性特異物質：淋菌純培養 0.65g を蒸留水 100 cc に浮遊させ、 100°C 水浴中に於て 2 時間加熱し、0.85% の比に食鹽を更に 0.5% の比に石炭酸を加え 7 日間氷室に保存し、然る後遠心分離した上清をベルケフェルト(V) 濾過管にて濾過し、この濾液に 3 倍量の冷無水アルコールを加え生じた沈澱を遠心分離し 0.2g を得た。これに蒸留水を加え 0.5 % の比に石炭酸を更に 0.85 % の比に食鹽を加え全量を 40cc となし原液となした。

各種菌體成分の定性反應は下表の如くである。

(多糖類分割)

反 應	成 績
Ninhydrin	—
Biuret	—
Millon	—
Xanthoprotein	—
Sulfosalicyls.	—
Trichloressigs.	—
Nylander	—
Molisch	卅

(蛋白質分割)

反 應	成 績
Ninhydrin	+
Biuret	+
Millon	+
Xanthoprotein	±

Sulfosalicyls.	+
Trichloressigs.	+
Nylander	—
Molisch	±

(可溶性特異物質)

反 應	成 績
Ninhydrin	+
Biuret	+
Millon	+
Xanthoprotein	—
Sulfosalicyls.	+
Trichloressigs.	+
Nylannder	—
Molisch	卅

第 3 章 實驗方法並に被験者

被験者数は各稀釋ごとに淋疾者 30 例、非淋疾者 20 例 (多糖類 分劃 30 例) を用い、非淋疾者は全例健康者を使用した。これ等の實驗方法は既報と同様なるも今回は注射後 30 分前後の反應である即時反應 (Frühreaktion) をも測定した、此の實驗方法は發赤の大きさの測定方法を既報の遲發反應と同様な方法を以て測定し、0.5 % 石炭酸加食鹽水に依る對照の發赤の大きさとの差の 5mm 以上を陽性となした (詳細第 5 報)。

第 4 章 實驗成績

(1) 多糖類分劃を抗原とした場合

第 1 節 發赤に就て 大發赤は甚だ小さく全菌體處置抗原のアルカリ處置液に於ける發赤に比し尙小さいものが多い。48 時間に於ける度数も他の抗原に比し少い。即ち早く消褪する。例えば淋疾者に於て加熱淋菌蒸餾水浮游液 (以後加熱抗原と略記す) 8 倍液に於ては大體 30—50 mm でその度数は約 30 % であるに對して多糖類分劃原液に於ては大體 14—28 mm でその度数は約 13 % である。而してこれも既報抗原と同様に特異性は認められなかつた。

小發赤も含蛋白質抗原に比し發赤が比較的早く消褪して行く傾向を示し、之は淋疾者に於ても明かであつた。例えば發赤の色調度の減退を加熱抗原に比較する

に 24 時間に於ては大差ないが 48 時間に於ては下表の如く、加熱抗原が r. — r.r. に於て大部分を占めるに對し、多糖類分劃に於ては s.r. が大部分を占めていた。

色調度	r.	r.r.	s.r.	s.s.r.
抗原の種類				
加 熱 抗 元	12	12	5	1
多 糖 類 分 劃	2	4	21	1

註 r. …… 深紅色 r.r. …… 薇藍色 s.r. …… 弱紅色
s.s.r. …… 微弱紅色

以上の所見より多くの學者は多糖類分劃の至適判定時間を 24 時間に選定したのであろう。然るに 24 時間に於ては大發赤の現存しているものが多く、高稀釋 50 倍液に於ても認められ、而も上述の如く多糖類分劃に於ては該發赤が小さい爲稀釋度が進めば愈々小發赤の大きさに接近し來たり、之を小發赤と區別するに發赤の出現、經過を繼續觀察しても殆ど不可能な例もあつた、又硬結も健康者に相當の高稀釋に於て認められた。然るに 48 時間に於ては至適濃度に於て大發赤は甚だ少數となり、比較的大きなもののみが殘留するのみで小發赤との區別は大體可能であつた。

以上の關係より 24 時間判定は重大な誤測を來たし又第 1 報に於て述べた非特異反應も存する爲余は 48 時間判定を選定した。然るに 48 時間に於ける發赤の計測は上述の如く他の抗原よりも色調度弱く計測に不利であることは認めなければならぬ。

48 時間に於ける至適濃度は 1.5 倍であつた。此際淋疾者の陽性率は (抗原調製後約 1 ヶ月) 46.6% で加熱抗原の陽性率は 86.6% であつた。

而して參考迄に 24 時間の淋疾者の陽性率を述べれば不確實ながら大體 50 % 以下と推定される結果を得た。尙諸學者の例にならひ高稀釋 50 倍液 (抽出物質の 1 萬倍液) を用いて實驗するも 24 時間に於ても 48 時間に於ても見るべき成績を収めることが出来なかつた。又抗原脂力の低下は加熱抗原に比し早い。

第 2 節 硬結に就て 硬結は原液に於ても非淋疾者に於て認められなかつた爲至適濃度は不明なるも 1.5 倍液に於ては 2) % の陽性率を淋疾者に於て認めた。この時の加熱抗原は 63.3% の陽性率を見た。

(2) 蛋白質分劃を抗原とした場合

第 1 節 發赤に就て 大發赤は加熱抗原と同程度にして、非特異性で特記すべきことはないが 48 時間後

の淋疾者の反應に於て二重發赤を作らず大發赤のみを時に見ることがある。これは全菌體處置抗原に於て見られなかつた處である。

小發赤は非淋疾者に於て原液に 11 mm のものを見出すも 2 倍, 3 倍, それ以上の稀釋に於ては, 10mm 又はそれ以下にして 2 倍液附近が至適濃度であつた。故に 11 mm 以上を陽性とし陽性率を見るに, 2 倍液に於て 13.3 % にして, より詳細に至適濃度を檢索するも最高 20 % 以下と推定せられた。

第 2 節 硬結に就て 非淋疾者に於ては原液に於て陽性者を見出すも 2 倍液以下に於ては認められず, 淋疾者に於て原液 30 %, 2 倍液は 26.6 %, 3 倍液は 10 % に認められた。

(3) 可溶性特異物質を抗原とした場合

第 1 節 發赤に就て 大發赤は特記すべきことはいない。大さ, 色調度等は加熱抗原に殆ど同程度である。

小發赤の至適濃度は既報諸抗原の如く檢定するに至適濃度は 6 倍液であつた。淋疾者の陽性率は抗原調製後 1 ヶ月より 3 ヶ月迄に於ける 30 例に於て 46.6 % であつて同時に調製した加熱抗原は 86.6% であつた。その中調製 1 ヶ月目の 20 例に於ては 60 % であつて加熱抗原は 85 %, 1 ヶ月後 3 ヶ月迄の 10 例に於ては 20 %, 加熱抗原は 90 % であつた。

以上の如く可溶性特異物質も比較的早く抗原能力の低下を認めるが調製當時なればより抗原能力を有し相當良好な成績を示すものと思う。色調度は加熱抗原と大差がない。

第 2 節 硬結に就て 加熱抗原と大差がない。

(4) 即時反應に就て

小發赤の至適濃度を用いたもので淋疾者に於ては多糖類分劃は 13.3%, 蛋白質分劃は 75.0%, 可溶性特異物質は 72.7 % の陽性率を見, 健康者に於ては多糖類分劃は 20 %, 蛋白質分劃は 40 % の陽性率を認めた (詳細第 5 報)。

第 5 章 總括並に考按

淋菌の各種菌體成分たる多糖類分劃, 蛋白質分劃並に可溶性特異物質の 3 抗原に就き大發赤, 小發赤, 硬結, 即時反應を測定し検討した。大發赤は全菌體處置抗原と同様に各抗原に於て特異性を認めることが出来なかつた。而して多糖類分劃を主成分とし蛋白質分劃を副とする可溶性特異物質並に蛋白質分劃はその大さ並に色調度等は全體全菌體處置抗原に一致するが多糖

類分劃は甚だ微小で小發赤と區別困難なものもあり又持續時間も短い。これにより含蛋白質抗原の大發赤は主として菌體の蛋白質に依る反應であると云うことが出来る。

小發赤は全菌體處置抗原と同様に顯著な特異性を認めることが出来, 測定至適時間は各抗原とも 48 時間であつた。

淋疾者の陽性率は可溶性特異物質が加熱抗原に優ると云うことは出来ないが各分菌體成分中最も優れ, 多糖類分劃はこれに次ぎ, 蛋白質分劃は甚だしく劣り特異性を有すると云うことが出来ない。而して蛋白質分劃中には小發赤に於て比較的弱く反應する特異性の蛋白質と比較的強く反應する非特異性の蛋白質とがあつてその爲特異性が隱蔽され, 又抗原調製過程に於て物理化學的影響をうけ抗原能力の低下することをも考慮に入れなければならぬ爲, 蛋白質分劃の抗原性に就ては遽に斷定することが出来ない。

可溶性特異物質が最も優秀なるは抗原調製過程が比較的簡單なること, 又比較的早く減退する多糖類分劃の特異の反應をこれに含有する蛋白質の反應により保持し, 又蛋白質分劃に抗原性ありとせばその蛋白質抗原により補足強化されると云うことが考えられる。

硬結の淋疾者の陽性率は可溶性特異物質は加熱抗原程度, 他はそれよりも甚だしく劣る。

即時反應は各抗原の小發赤の至適濃度を用いたもので蛋白質分劃に於ては或程度の特異性を認め, 多糖類分劃に於てはこれを認めなかつた。

抗原能力の時間的低下は全菌體處置抗原よりも大である。

第 6 節 結 語

1) 大發赤には特異性を認めない。而して多糖類分劃の大發赤は甚だ微小にして含蛋白質抗原の大發赤は主として菌體の蛋白質がその主役を演ずるものと思考する。

2) 小發赤には顯著な特異性を認める。各抗原とも測定至適時間は 48 時間であつた。

a) 淋疾者に於ける實驗成績は, 可溶性特異物質が最も優秀にして, 多糖類分劃これに次ぎ, 蛋白質分劃は淋疾者の陽性率が甚だしく劣る爲特異性を斷定することは出来ない。

b) 可溶性特異物質の特異性の高いのは物理化學的操作の少いこととその抗原中の多糖類分劃と蛋白質分

劃とが協力的作用をなすによるものと考え。

3) 即時反應は蛋白質分劃に或程度の特異性を認める。

4) 硬結の陽性率は可溶性特異物質は加熱淋菌蒸餾

水浮游液と同程度、他は甚だしく劣る。

5) 各種菌體成分の抗元能力の時間的低下は全菌體處置抗元よりも大である。

(文献第5報に譲る)

(第 4 報)

余は既報第 1—3 報に於て淋菌の全菌體處置抗元並に各種菌體成分を抗元とする淋疾の皮内反應に就き實驗し、それ等の成績を逐次報告して來たが、之等の成績を茲に總括的に検討したいと思う。

而して本反應の臨床的觀察並に皮内反應實施上注意すべき參考資料は第5報(臨床篇)に於て發表する。

1. 培養基並に供試淋菌

培養基は各種抗元を比較検討する關係上常に牛血液寒天を用い同一條件の下に於て培養した、又諸學者に依り皮内反應に淋菌の型特異性が論ぜられている故常に多株を用いた、

使用淋菌々株……6—12 株

使用培養基………10 %牛血液寒天斜面 (pH7.4)

ワクチン製造用茄子形コルベンを使用す。

培養時間………37°C 48 時間

而して菌體採取に當り培養基内の凝結水、或は培養基中の血清は孰れも蛋白を含有する故、斯かる異種蛋白の混合せざるようその操作に細心の注意を拂い、特に茄子形コルベンの方下 $\frac{1}{3}$ は菌體採取時假令凝結水に依り濕潤せられた形跡のない部分でも念のため全然之を採取しないこととした。余の経験に依れば淋菌の培養並に菌體採取は抗元調製上最も重要なもので此操作に遺憾の點のある場合には優秀なる抗元を得ることは極めて困難なように考えられる。

2. 各抗元の反應計測に於ける諸條件に就て

皮内反應の發赤は各抗元に於て大發赤、小發赤の2發赤があり、その他即時反應が認められた。これ等は連續觀察をなしてこれ等の區別を確實にした。而して小發赤はこれ等の發赤中最も特異性が顯著である。各抗元の特異性を比較する爲常に加熱淋菌蒸餾水浮游液(以後加熱元と略記す)8倍液の皮内反應を同時に實施して比較検討した。(詳細第5報)

小發赤の計測時間は各抗元に於て反應度は24時間が最も最高であつてそれ以後は漸次減退する如くなるも大發赤の爲隠蔽され又不明瞭なるものがあり、或は小發赤そのものに非特異の反應が相當含有されて居り又多糖類分劃の様に大發赤が微小な時は大發赤と小發赤との區別が困難である。故に各抗元に於て小發赤の計測至適時間は48時間にすべきであるとの結果を得た。

(第1報 第3報)

次に抗元濃度と發赤の陽性限界であるが、濃度が高くなれば或範圍内に於て發赤の大きさの限界は淋疾者に於ても、非淋疾者に於ても上昇し又濃度が低くなれば又或範圍内に於て低下する。而して濃度が高過ぎても低過ぎても淋疾者の陽性率は低下する。こゝに於て至適濃度と發赤の大きさの陽性限界とを慎重に決定しなくては其の抗元の陽性率の最高を得ることが出来ない。而して發赤の大きさの陽性限界を各抗元に就き検討するに48時間判定に於て10 mm 以上を限界とすべきことを知つた。

例えば 0.5 % 石炭酸加生理的食鹽水に於て健康者(女子)30 例中 16 例に 8mm 迄の或程度の發赤を認めた、又例へば最も微弱な反應を來たす多糖類分劃の抗元量の1萬倍液(至適濃度は抗元量の300倍)に於てすら健康者に 9mm 迄の發赤を認めた、因みにこの時の淋疾者の陽性率は殆ど零であつた。こゝに於て余は健康者の皮内反應の10 mm 前後に於て抗元濃度を検討し、それによる淋疾者の陽性率を調査し、發赤の陽性限界と至適濃度とを決定した。

3. 各抗元の淋疾者の陽性率に就て

全菌體處置抗元並に各種菌體成分による諸抗元の淋疾者に於ける陽性率を比較検討するに加熱抗元が最も陽性率高く 90—85 % にして、加熱淋菌蒸餾水浸出液(加熱抗元濃液)、可溶性特異物質は 80—60 % で、多糖類分劃、アルカリ處置液、非加熱淋菌蒸餾水浮游液

は大體 50-40 % 程度の陽性率を認めた。蛋白質分割は 20 % 以下であつて、特異性があると斷定することが出来ない。然るに之は蛋白質分割中には小發赤に於て比較的弱く反應する特異性の蛋白質と比較的強く反應する非特異性の蛋白質があつて、その爲特異性が隠蔽されているのであるかも知れない。而して多くの學者により菌體の多糖類分割には特異性を認め、蛋白質分割には特異性を認めないと云う説に大體一致する。

4. 抗原調製過程の抗原能力に

及ぼす影響に就て

抗原調製過程は上述の陽性率の結果よりして明らかのように出来るだけ操作を簡單にすることに依て良好な結果をもたらすことを知つた。此意味に於て加熱抗原が最も優秀であるのは當然であるが加熱抗原を非加熱淋菌蒸餾水浮游液と比較して検討するに、かえつて物理學的處置である加熱（蒸餾水 100°C 90 分間）により非特異の反應を減じ又抗原性を高める結果となつた、即ち加熱により大發赤の色調は稍弱められる如く非淋疾者の小發赤の大きさ並に硬結の程度は甚だしく減少する。かくの如く非特異の反應が減少し、しかも加熱による菌體破砕は抗原能力を著しく増強せしめる。故に淋疾者に於て特異性を増強し、小發赤の大きさを増し、色調度は強くなり、それに伴い特異的の硬結は増強される。而して細菌濾過管を用いることは稍陽性率を低下せしめる如くである。けだし濾過により色調度は加熱抗原に比し淋疾者に於ては大差ないが非淋疾者に於ては弱まる様である。

以上は物理學的處置であるが化學的處置に於ては抗原能力の低下を來たすものの如く、斯かる現象は總ての抗原に於て認められた。即ち全菌體をアルカリにて溶解したアルカリ處置液に於ては淋疾者の陽性率は加熱抗原が 85 % 以上なのに對し 40 % 程度の陽性率を見たのみであつた。同様に酸を用いる多糖類分割、酸及び鹵を用いる蛋白質分割は前者は 50-20 %, 後者は 20 % 以下であつた。尤もかくの如き蛋白質分割の陽性率に於てはその分割それ自身に抗原性の有無を論ずることは出来ない。而して化學的操作がアルコールのみである可溶性特異物質が加熱淋菌蒸餾水浸出液に比較し陽性率が稍劣るか比較的高陽性率を示すのはアルコールが抗原性に餘り影響を與えないと云うことが出来るかも知れない。又操作が簡單であり多糖類分割の反應が早く消退するに反し蛋白質分割の反應が長

く持續すると云う見地より多糖類分割の特異性を蛋白質分割がこれを保持する形をとることも考えられる（第3報）、又蛋白質分割そのものに抗原性があり可溶性特異物質の調製過程に於て餘り低下しないものとするれば之により補足強化される結果となることも考えられる。

以上を總括すれば加熱（蒸餾水 100°C 90 分間）とそれによる菌體破砕は非特異性を減じ、特異性を増強させるが種々の操作を加えることにより特に化學的操作を加えることに於てその抗原性を若干低下させると云うことが出来る。

その他各抗原の抗原能力は陳舊なるに従い漸次低下するも全菌體處置抗原は各種菌體成分に比し安定であり、加熱抗原は冷暗所に貯藏して大體3ヶ月は有効である（詳細第5報）。

5. 大發赤、即時反應及び小發赤の硬結に就て

上述したのは小發赤に就てであるが大發赤に於ては發赤の大きさ、色調度等に於て特異性を認めることが出来なかつたが淋疾者は非淋疾者よりも長く發赤が残るものが多くあつた（詳細第5報）、又多糖類分割の大發赤は甚だ微小であるに對し蛋白質分割は加熱抗原その他の抗原と同程度の發赤を認めた、之により含蛋白質抗原の大發赤は主として蛋白質が主役を演じているものと考えられる。

即時反應に就ては余の含蛋白質抗原に於て特異性を或程度に認めることが出来たが細谷並に眞柄等の如くこの反應を中心に入念に研索すれば多糖類分割に於ても特異性を認めることになるかも知れない。

而して即時反應に於ては蛋白質分割が特異性が強く遲發反應に於ては多糖類分割が特異性が強いことは興味あることである。

硬結に就ては大體總ての抗原に於て特異性を認めることが出来たが併しその硬結の程度は小發赤の程度に大體一致し、小發赤の反應強度のものに見られた、その爲陽性率は小發赤よりも劣つていた。

結 論

余は一定條件のもとに 10 % 牛血液寒天を培養基として多株の淋菌を培養し、優良な純培養を處置して各種の抗原（全菌體——各種菌體成分）を調製し、淋疾者並に非淋疾者に應用し、次の如き成績を得た。

1) 余は淋疾の皮内反應に於て大發赤、小發赤硬結

竝に即時反應の出現を認めた。而して各抗原に於て最も特異性を有する小發赤の至適濃度、計測の至適時間（各抗原とも 48 時間）及び小發赤の陽性限界を確定し、又大發赤、小發赤、竝に即時反應の 3 發赤の鑑別を嚴格にすべきことを知つた。

2) 小發赤は各抗原に於て特異性顯著にして、陽性率は加熱淋菌蒸餾水浮游液が最も優秀 (90-95%) で、次に加熱淋菌蒸餾水浸出液・可溶性特異物質 (80-60%) で、次は多糖類分劃、アルカリ處置液 (50-40%) で、蛋白質分劃は 20 % 以下で特異性の有無を論ずることが出来なかつた、而してこれにより菌體成分中多糖類分劃は明かに抗原性を立證することを得た。

3) 加熱(蒸餾水 100°C 90 分間)とそれによる菌體破砕は非特異性を減じ特異性を増強させるが種々の操作を加えることにより、特に化學的操作を加えることにより抗原能力は低下する。

4) 大發赤は各抗原に於て特異性を認めないが淋疾者は非淋疾者よりも長く反應が残るもの多く又含蛋白質抗原の大發赤は蛋白質が主役をなすものと考えられる。

5) 即時反應は含蛋白質抗原に於て或程度の特異性を認めた。

6) 硬結は各抗原に於て、多く小發赤の反應程度の強いものに現れる、從つて陽性率は小發赤に劣るが特異性は殆ど各抗原に認められた。

7) 抗原能力の時間的低下は各種菌體成分が全菌體處置抗原よりも大である。

以上に依り淋疾の皮内反應用抗原として、特異性が最も優秀にして、調製過程が簡單で、保存に耐える加熱淋菌蒸餾水浮游液（冷暗所貯蔵 3 ヶ月有効）が推奨される。（文献第 5 報に譲る）

（第 5 報） 臨 床 篇

緒 論

皮内反應に關する研究の第 1 條件は皮内反應に供する優秀抗原を發見することであり、Bruck (1909) 以來諸學者により追試、改良されて來たところである。余も既報の如く種々の抗原を創製し今日に及んだが、皮内反應そのものは複雑な機構と個人差を有する甚だ不安定な生活體に於ける反應なる故反應の實驗に當つては不斷細心の注意と觀察が必要である。

余は抗原の研究と共に本反應そのものの缺點を見出し、抗原研究の成果を確實にせんとし又一方優秀なる抗原に於ける一般臨床的應用の普及化に寄與せんとし、次の如き成果を得たので茲に發表する。尙抗原は特別明記しない限りは最優秀であつた加熱淋菌蒸餾水浮游液を使用し、發赤は最も顯著な特異性を示す小發赤に就き臨床的觀察をなし、第 1 報に述べたごとく色調度は最強より r 、 $r.r$ 、 $s.r$ 、 $s.s.r$ 、の 4 階段に、硬結は $+$ 、 $+$ W、 $±$ 、 $-$ の 4 階段に區分した。

1. 皮内反應に現れる 3 發赤とその各發赤の特異性に就て

皮内反應を實施するに當りその皮内反應に現われる反應それ自身の性質を充分認識することは皮内反應の

研究上將又臨床診斷上第 1 の要件であることは言うまでもない。その中最も重要な役割をなすものは發赤であつて、余の諸抗原に於ては第 1 圖 第 2 圖の如く A、B、C の 3 發赤を認めることが出来た。A は所謂即時反應に屬し、B、C は所謂遲發反應に屬し、B は余の大發赤にして、C は余の小發赤である。

A（即時反應）は注射後間もなく注射による扁平丘疹の周圍より現われ大體 15-30 分にて最高に達し、 r 、 $r.r$ 、程度の色調をおびるも其後稍々小さくなり多くは 1 時間半位にて消失する。特異性に就ては肺炎菌の多糖分劃に於て Tillett 並に Francis が肺炎患者に就てその特異性を認め、之を Casper は淋菌に就て淋疾者に追試してその特異性を認めず、細谷竝に眞柄等は氏等の水溶性菌體成分に於て特異性を認めている。余も加熱淋菌蒸餾水浮游液、多糖類分劃、蛋白質分劃に就て之を追試して次の如き結果を得た。余の實驗方法は抗原は小發赤の至適濃度を用い（多糖類分劃は 1 萬倍稀釋をも用う）、判定時間は 20-30 分となし、0.5% 石炭酸加生理的食鹽水に依る對照の發赤の大きさとの差を以て判定し、5 mm 以上の差を以て陽性となした。下記の成績は小發赤の至適濃度に依るものである。

1) 加熱淋菌蒸餾水浮游液

非淋疾者(22名) 陰性 81.81 % 陽性 18.18 %

淋疾者(44名) 陽性 75.00 % 陰性 25.00 %

2) 多糖類分劃

非淋疾者(30名) 陰性 80.00 % 陽性 20.00 %

淋疾者(30名) 陽性 13.33 % 陰性 86.67 %

第 1 圖

第 2 圖

3) 蛋白質分劃

非淋疾者(10名) 陰性 60.00 % 陽性 40.00 %

淋疾者(12名) 陽性 75.00 % 陰性 25.00 %

以上により余も含蛋白質抗原に於て或程度の特異性を認めることが出来た。しかしこの反應は身體諸條件により大いに左右されるものゝ如くである。

B(大發赤)は大體注射後 1-3 時間頃より注射による扁平丘疹の部位に起り擴大する發赤にして、境界比較的明瞭である。5-6 時間の間は擴大著明にして色調も増強されるが其後も大さは漸次増大するも 24 時間後には色調減退し初め、消失するものが多い。然し 48 時間後も續くものがある。此大さ及び持續時間は局所の摩擦等の外的刺激並に安靜度により左右されることが大である。本反應の特異性に就ては既に各抗原に就き述べ来たつた如く大さ、色調等に特異性を認めることが出来なかつた、然るに發赤の持續時間は淋疾者の方が長く有續する例を多く發見することが出来る。例えば加熱淋菌蒸餾水浮游液 20 倍液の 24 時間に於ける健康者と淋疾者との大發赤の度數並に其百分率を示せば健康者 40 名中 14 名 35 % 淋疾者 25 名中 17 名 68 % である。その他抗原の種類又は稀釋度により既報の如く甚だ小さな發赤が生ずることがあり、しかも上述の如く淋疾者に長く残る爲小發赤との鑑別には充分の注意を必要とする。

C(小發赤)は早きは注射後 1 時間頃より、大體は

3-4 時間頃より注射による扁平丘疹に一致して現れ來たる。始めは大發赤の色調にも影響され境界不鮮明であるがこれも遅々ながら漸次大さを増し、大體 8-10 時間頃には色調も増し極期の状態に近づき、24 時間前後より少しずつ減退し始める、併し大發赤の色調度が減ずる爲小發赤は愈々明劃となり來たり第 1 報に

述べたる如く判定の至適時間となる。而して本反應は各抗原に於て顯著な特異性を認めることが出来、而も至適濃度に於ける 48 時間前後の判定は非特異の陽性殆どなく優秀なる反應を得ることは既述の如くである。

2. 抗原の陳舊度の皮内反應に及ぼす影響に就て

抗原は陳舊になるに従いその抗原能力が低下することは一般に認められて居るところで、之は取り上げて言う迄もないが、淋疾皮内反應用として如何なる期間有効に用いられるかを明確にすることは抗原研究上重要な意義を有し又一般臨床に應用される場合にも缺くべからざることである。

實驗材料並に實驗方法：電氣冷蔵庫に保存した加熱淋菌蒸餾水浮游液を用い、抗原調製より 3 ヶ月迄、3 ヶ月以上 6 ヶ月迄、6 ヶ月以上 9 ヶ月迄、9 ヶ月以上 1 ヶ年迄の 4 組を用い實驗した。此 4 組の抗原 0.1cc づつを同時に同一患者に注射し 48 時間に於て觀察した。

症例は男子淋疾者 20 名にして之を小發赤の大きさに就き調査せるに明かに陳舊となるに従い大さの減少して行くのを知ることが出来た。例えば之等抗原に依る發赤の大さの平均値並に 3 ヶ月保存の抗原の發赤の平均値を 100 としてそれに對する比率を現わせば次の如くである。

3ヶ月迄	3ヶ月以上 6ヶ月迄	6ヶ月以上 9ヶ月迄	9ヶ月以上 1ヶ年迄
11.0mm	10.8mm	9.9mm	7.3mm
100	98.2	91.3	62.2

而して抗元能力の低下した陳舊抗元を高濃度を以て抗元能力を補正せんと試みるに非特異の反應の増加を招來した。即ち之は抗元性物質の増加と共にそれ以外の物質も増加することが大いに關與するものと解せられる。

以上の成績より出来る限り新鮮なものを用いることが肝要であるが加熱淋菌蒸溜水浮游液は3ヶ月以内のものなれば良好なることが判明した。

3. 非特異の反應に就て

淋菌培養並に抗元調製操作等の不良は抗元能力を低くし、非特異の反應を招來する原因となることは言う迄もないが、こゝでは生體に原因するものに就て述べる。

(1) 淋疾を除く一般患者に就て

淋疾の皮内反應に就て Casper は廣範圍の皮膚病患者に於て Arthigon を抗元とせる場合彼の多糖類抗元と比較し往々非特異の陽性を認め、之は抗元中の蛋白質に因るものとなした、Dmitrijew は Gonoprotein により健康者全例に於て陰性であつたが梅毒患者並に皮膚病患者に於て時に非特異の陽性を認め、特に濕疹患者に觀察せられると言ひ、Liebmann は Compligon により梅毒患者 86 例中 13 例 15.1 % に陽性者を發見し、之は淋疾に罹患せる爲か又はこの抗元が梅毒に敏感なる爲かも知れないと述べて居る。

余も淋疾を除く一般皮膚科泌尿器科患者に就き實驗をなすに次の如き成績を得た、此際の陽性者は丸山教授法に依る淋疾補體結合反應は全例に於て陰性であつた。

i)性病を除く一般皮膚科泌尿器科患者に就て：症例は 227 例（皮膚科 207 例、泌尿器科 20 例）にして陽性 13 例 (5.7%)、疑陽性 17 例 (7.4%) であつた。之を檢討するに第 1 表の如く、火傷、濕疹、疥癬、皮膚炎に比較的多く陽性者を見る、之に對して白癬、膿痂疹、尋麻疹、癩等に於ては陽性者を認めなかつた。而してこれ等非特異の陽性者は皮膚病巢の大きさが比較的廣範圍を占むるものに多く認められた即ち之等より考察すれば非特異の陽性は比較的廣範圍の炎症性皮膚疾患に多く見えるということが考えられる。

ii) 淋疾を除く性病患者に就て：梅毒 50 名軟性下疳 20 名、第 4 性病 5 名に就て皮内反應を実施するに非特異の陽性は 1 名も無く、疑陽性者は第 4 性病に於て 1 名を認めたのみで他の性病に對して反應しないということが出来る。即ち他の性病の皮内反應と並び施行して性病の鑑別診斷をなすことが出来る。

(2) 皮内反應實施不注意に困る非特異反應

抗元が浮游液なる時は必らず震盪し、有効期間中のものを用いること(抗元陳舊度の項参照)は言う迄も無い。又皮内に確實に一定量を注射すべきで皮下にも注射液が侵入すればそれだけ反應が不明瞭となり、反應の大きさに影響する。次に注意すべきことは注射部位は

第 1 表

病 名	症例	陽性(%)	疑陽性	計(%)
皮 膚 炎	27	3(10.3)	3	6(22.2)
白 癬	23	0	3	3(13.0)
癩	21	0	0	0
濕 疹	16	2(12.5)	4	6(37.5)
膿 痂 疹	14	0	0	0
火 傷	11	2(18.2)	1	3(27.2)
尋 常 性 瘡 瘡	7	0	2	2(28.5)
疥 癬	7	1(14.2)	1	2(28.5)
尋 麻 疹	7	0	0	0
健 康 者	5	0	0	0
龜 頭 包 皮 炎	5	0	0	0
腎 結 核	4	0	2	2
.....				
.....				
腋 臭	2	0	1	1
帶 狀 疱 疹	2	1	0	1
.....				
.....				
癰	1	1	0	1
大腸菌性膀胱炎	1	0	1	1
尖圭コンジローム	1	0	1	1
單純性膀胱炎	1	1	0	1
.....				
.....				
計	227	13(5.7)	17	30(10.3)

摩擦をさけ又出来るだけ安靜にすべきである。特に淋疾者に於て注意すべきで、之により大さ、色調が著しく左右され、増強される。例へば 10mm (s.r.) のも

のが 11—12mm (r.r.) となることがある。併し軽度のものは 30 分乃至 1 時間にて復歸する。試みに健康者 20 名に就き皮内反應をし、注意を與えること無く又判定日の判定直前迄の午前中耕作作業を實施するに陽性 1 名、疑陽性 6 名、陰性 13 名を認め、疑陽性者の多數の増加を見、陰性者 65 % と云う不良な結果を得た。尙判定時に於ける光線であるが出来る限り日光直射をさけ日光光線下に観察すべきである、電燈光線下に於ては實際發赤の周圍の境界を誤ることが往々にしてある。特に前記の如き注射後の處置不完全なものに多い。約 1500 名の患者並に健康者に就て四季の皮内反應に及ぼす影響を観察するに統計上大差を認めなかつた。

4. 臨床經過と皮内反應との關係に就て

第 1 報に於て概略を述べたが之を詳細に再検討する。

陽性轉化に就ては Demonchy 並に Benoist は感染後約 10 日以内のものと 3 週間以内に良くなつたものは陰性であることがありと言ひ、Mannino 並に Caruso は 8 日に陰性であるものを經驗し、Fuchs は 6 日は少くとも要し、それ以前は稀有であつたとなし、我國に於ては土屋等は感染後數日にて發現するとなし、羽田は感染後大體 8 日以後となした。余は外尿道口排膿初日を基點として之を検討するに第 2 表の如く最早排膿初日に陽性のものもあるが、大體 7 日以後に

第 3 表

小發赤の大きさの反應度	排膿後の経過日數													
	1日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
+	2	3	5	2	2		4	4	3	2	1	1		9
±	1	3	1	1			1						1	2
-		1			1	2						1		

於ては殆ど陽轉化する。併しそれ以上の日數を経ても時に陰性なものを發見するのは今日化學療法の發達の爲症状の急激な輕減に依り陽轉化の遲延を來たす爲かと考察せられる。陽轉後の皮内反應の経過に就ては Herrold, Sidorenk 並に Sirvint, Benoist 等は慢性に於て著しく陽性率が低下するとなすが併しそれ以後の發表者に於ては大體同程度又は稍々低下する成績を報告して居る。

余も淋疾者 108 名に就きその陽性率、色調度、發赤

周圍の鮮明度によりこれ等を再検討した。

小發赤の陽性率に於ては第 3 表に示す如く、長期間を經過したものは稍々低下を來たす併し色調度に於ては明瞭に低下を來たすということが出来る。

第 3 表

小發赤の反應度	排膿後の経過日數		
	1日→10日	11日→180日	180日→
+	26 70.2%	41 85.4%	18 78.2%
±	7 18.9%	4 8.3%	2 8.6%
-	4 10.8%	3 6.2%	3 13.0%
r.	20 54.0%	27 57.4%	6 25.0%
r.r.	11 29.7%	6 12.7%	11 45.8%
s.r.	5 13.5%	12 25.5%	6 25.0%
s,s.r.	1 2.7%	2 4.2%	6 4.0%

發赤周圍の鮮明度が稍々不鮮明なものはこれ等症例中 10mm 以上の發赤を有するものに於ては 7 例あつて、これ等の排膿初日よりの日數は 8 日、23 日、77 日、105 日、113 日、145 日、240 日以上にして、陽轉化近くが、比較的長期間經過したものに多いと言ふことが出来る。

以上の成績を綜合するに發赤の陽轉化は比較的少日數にして、陽轉化後長月數を経れば發赤の大きさは稍々減少する傾向を有するも陽性率には大差ない、併し色調度は r. より r.r. 程度の減退を來たすことは著明にして發赤の周圍も不鮮明となるものが少數ながらあるということが出来る。

斯くの如くに長期罹患者に於て反應度の減退を來たすのは症状の局在的となり炎症症状の減退し所謂慢性化を來たす爲と考えることが出来るが又一部分にはアレルギーへの一段階にあることが考えられる。Irons, Liebmann は重症には一時皮内反應が陰性となることが有り快方に向うに従ひ陽性になると言つて居るが余もこゝに斯くの如き興味深い 1 例を報告する。

症例：17 歳の男子にして不良兒の爲感化院に收容せられ排膿初日より 240 日目に初めて淋疾の治療を受けた者で、當時尿道口よりの膿の排出著明でありその中に淋菌多數を認め尿派濁著明であつた。副睾丸、前立腺其他には著變は認めなかつた。

之に皮内反應を施行するにその判定に於て大發赤のみ 40×42mm (s.r.) に認め小發赤、硬結を認めなか

つた。之を試みに摩擦するに大發赤の中央に 15×22 mm (r.r.) の發赤が現れ、その中央部に 9×9 mm の白色斑を認めた、併し之は 30 分後に大發赤のみ残り他は全く褪色して了つた、再び摩擦するに同様の現象を認めた。當時淋疾補體結合反應陽性、その後主としてスルファミンの治療を續行するに來院後 24 日目の皮内反應 60×47 mm の大發赤中に甚だ境界不明瞭な 12×14 mm 位の s.s.r. の小發赤を認めた、硬結なし、來院後 61 日目の皮内反應には 60×63 mm (s.r) の大發赤中に硬結を有する 19×18 mm (r.) の發赤を認めることが出來た。その後全治せずして行方不明となる。

次に全治後の皮内反應に就ては或一定時間後に陰性化することを認めている人に Namei, Mannino 並に Caruso, 土屋等、羽太があり、余も之を全例に於て丸山教授の淋疾補體結合反應と共に立す證を得た。

然るに全治後の皮内反應陰性化の時間に就ては全治即ち病巣より淋菌の消失時を知る事は至難の事にして臨床上全く不可能と言つても過言でない。余も數ヶ月罹患した患者に於て尿中に淋菌陰性となつてから大體 2ヶ月前後を要する成績を得た。然るに其後幸に一過性に根治すると考えられるペニシリン療法により淋菌消失日の確定が出來、一層確實な陰性化の日數を再検討

する機會を得た。實驗の結果大體症狀により 2ヶ月前後迄には陰性化する結果を得た、次にその數例を掲げて説明する。尙全症例はサルファダイアジンを 1 日量 3.0 瓦をペニシリン注射 2 日前より 5-7 日間併用した。

症例 1. 秋山某, 23 歳, 男, 淋菌性全尿道炎兼淋菌性前立腺炎, 感染機會 6 月 23 日, 尿道よりの排膿は 6 月 25 日, 直にスルファミン, スルファチアゾール, ウロトロピン劑に依る治療を受けたるも症狀輕減せず, 7 月 17 日來院, 當時血尿をも認む。

7 月 24 日邦製ペニシリン 21 萬單位を筋肉内に注射す, 皮内反應の發赤の大きさの成績第 3 圖の如く陰性化迄の所要日數は約 57 日である。

症例 2. 中島某, 23 歳, 男, 淋菌性全尿道炎, 感染機會 7 月 2 日, 排膿 7 月 7 日, 7 月 11 日來院, サルファダイアジン 3.0 瓦連日服用するも症狀全く輕減せず, 7 月 29 日遂に血尿となる。

7 月 30 日邦製ペニシリン 15 萬單位を筋肉内に注射するも 8 月 5 日再發し, 7 日には全くペニシリン注射前の状態となるにより米製ペニシリン G 20 萬單位と邦製ペニシリン 15 萬單位計 35 萬單位を注射す。その成績第 4 圖の如く陰性化迄の所要日數は約 33 日を要した。

第 3 圖

第 4 圖

症例 3. 鈴木某, 24 歳, 男, 淋菌性前部尿道炎, 感染機会 8 月 31 日, 排膿 9 月 4 日, 来院 9 月 5 日, 9 月 8 日邦製ペニシリン 21 萬單位を筋肉内に注射す。その成績第 5 圖の如く陰性化迄の所要日数は約 10 日を要した。

第 5 圖

症例 4. 神山某, 23 歳, 男, 淋菌性前部尿道炎, 感染機会 8 月 6 日, 排膿 8 月 14 日, 来院 8 月 14 日, イスラビン注射, 8 月 18 日 邦製ペニシリン 21 萬單位を筋肉内に注射す, その成績は第 6 圖の如く皮内反應は早期の爲陽轉化せずして全治した例である。4 日, 11 日の發赤は其前後より稍大であるが之は作業の爲注射局部が摩擦した爲である。

第 6 圖

其他各例に於てペニシリン注射施行中 1 時間半ごとに同一皮内反應に於て皮内反應狀況を觀察するに漸次小發赤の大きさが減少して行くことが見られる以外には特別の變つた状態を認めることが出来なかつた。

治癒後の皮内反應陰性化迄の日数は大體 2 ヶ月前後迄であるが、こゝに掲げた各症例に於ても明瞭なるが如く臨床症狀により異り、罹患日數長く且重症程長日數を要し、皮内反應陽轉後短く臨床症狀輕き者は短日數の中に陰性化し又早期にして皮内反應陽轉化前に治癒したものは陽轉することなく終る。

こゝに於て注意すべきは早期淋疾治療者の治癒判定には、皮内反應陽轉化前のものも包含せられる故に陰性者は或一定期間陽轉化がないか否かを觀察し之を決定すべきである。

5. 生殖器蔓延程度と皮内反應陽性率に就て

トンプソン氏 2 杯分尿試験法に依り前部尿道炎と全尿道炎とに區別して 76 例に就て検査するに前部尿道炎 36 例中陽性 21 例 (58.33%) 疑陽性 7 例 (19.44%) 陰性 8 例 (22.22%), 全尿道炎 40 例中陽性 35 例 (87.50%) 疑陽性 3 例 (7.50%) 陰性 2 例 (5.00%) であつた。

生殖器合併症者の陽性率に就ては之を取上げて居るもの多く、陽性率高しとなすものに H. in der Stroth, Heidenreich, Gomez Orbaneja 並に Beltran, Jelineck, 土屋等がある。余は少數であるが 20 例中 18 例 (90.00%) の高陽性率を見た。

即ち合併症の陽性率最も高く次は全尿道炎にして前部尿道炎は最も低い。併し前述の如く前部尿道炎中には外來患者の爲相當多數の早期に因る陽轉化前の者が含有されて居ることは注意すべき點である。

6. 淋菌檢出率と皮内反應との關係に就て

從來生殖器等よりの分泌物の淋菌の有無は淋疾診斷殊に治癒判定の診斷に大きな役割を演じて來た、然るに此検査物は分泌物の一部分に過ぎず、又慢性症で深部に潜在する時は淋菌の檢出は容易でない。

余はこゝの點を明確にせんとして男子淋疾者 (111 名) の尿道並に尿中の淋菌の入念な檢出と皮内反應との關係を検索した。

1. 淋菌並に皮内反應の兩陽性者 71 名 63.96%
2. 淋菌陰性にして皮内反應陽性者 16 名 14.41%
3. 淋菌陽性にして反應疑陽性者 14 名 12.61%
4. 淋菌陽性にして皮内反應陰性者 10 名 9.00%

即ち約 64 % に於て淋菌並に皮内反應共に陽性なるを見た。次に淋菌陽性なるにかゝらず皮内反應陰性者は 9 % であるが之は淋菌の檢出を以て淋疾診斷の主眼點となすものには奇異の感を与へ皮内反應の價値を疑問視する點となるが症例 10 名中 8 名迄が早期に於ける皮内反應陰性者にして臨床急性症狀を呈し排膿顯著なる爲診斷容易なるものである。それを除いた 2 名 (1.8%) こゝに非特異者であつて研究の對象となるべきものである。然るに淋菌陰性者にして皮内反應陽性者は淋菌檢出と皮内反應との合致しないものの中の

最大率を示し、之こそ淋菌陰性なる爲眞に臨床診斷上重要なものである。之等の中にはペニシリン治療により明瞭となつた處の治療後の一定期間陽性なるものが含有されている。

こゝに於て之等皮内反應陽性者は臨床上の觀察と共に皮内反應を定期的に施行することに依り治療が判定され又同時に慢性深部潜在が發見される。斯くして再發を皆無として淋疾の蔓延を防止する意味に於て皮内反應の應用は從來の淋菌檢出のみを主眼とする診斷方法に卓越するもので淋疾の治療判定の爲に大きな役割をなすものである。

結 論

皮内反應の發赤はその性質並に經過により個々の間に全く關連の無い3種の發赤を認めることが出來た。その内顯著な特異性を示すのは小發赤であつて、之に就き檢索を實施した。

抗元は陳舊にして抗元能力の低下したものを濃度を以て補正することは非特異の反應を増す結果となる爲出来るだけ新鮮なものをを用いるを可とする。非特異の反應を防ぐには注射局所を出来る限り安靜にして摩擦や、日光直射をさけ日光光線下に於て判定し、比較的廣範圍の炎症性皮膚疾患は之を考慮に入れることが必要である。但し他の性病に對しては特異性を有する。以上の諸條件下に於て實施した臨床實驗から次の事を結論することが出来る。

發病後は短日數にて陽轉し、長期罹患々者は色調度が減弱するものが相當あるが陽性率に大差はない。併し極めて稀には所謂アネルギー状態が認められる。生殖器蔓延度高いものは陽性率も亦高い。治療後は症狀竝に罹患日數により大體2ヶ月前後迄には陰性化する又陽轉前のものは陰性の儘に終ることが觀察された。

故に淋疾の皮内反應こそ治療判定上最も優秀且つ簡單なる方法と云う可く、淋疾治療中臨床に淋菌陰性なるも皮内反應陽性者は定期的に淋疾の皮内反應を施行し、且つ既往歴を參考する事によつて全治者と潜伏者とを鑑別診斷する事が出来る。

擧筆するに臨み北川並に丸山兩教授の御懇篤なる御指導御校閲を深謝すると共に御鞭撻を賜りたる衛生學教室小島教授並に細菌學教室中村教授に謝意を表する。

主 要 文 獻

- 1) Bruck: Dtsch. med. Wschr. 11, 470(1909) —
- 2) 丸山: 日醫大誌 2, 281(昭 6), 日泌尿會誌 24, 582(昭 10), 同 34, 181(昭 18) — 3) Wolffenstein u. Pieper: Klin. Wschr. 8, 354(1931) — 4) Corbus: J. Ur. 35, 112(1936) — 5) Cherry u. Di Palma: J. Amer. med. Assoc. 76, 1572(1921) — 6) Casper: Klin. Wschr. 46, 2154(1930) — 7) Dmitrjew u. Demidowa: Zbl. Hautkrkh. 51, 690(1935) — 8) Dmitrijew: Zbl. Hautkrkh. 55, 399(1937) — 9) Barbellion u. Feld: Zbl. Hautkrkh. 55, 598(1937) — 10) 吉水: 實驗醫學 23, 225(昭 14), 同 23, 510, (昭 14) — 11) 細谷, 眞柄等: 3106, 2743(昭 13), 同 3156, 2581(昭 14), 同 3159, 2747(昭 14) 同 3106, 2807(昭 14) — 12) 寺木: 厚生科學 3, 541(昭 17) — 13) 土屋, 土肥等: 皮尿誌 42, 886(昭 12) — 14) 羽太: 皮と泌 5, 1(昭 12) — 15) Tillett u. Francis: J. exper. Med. 50, 687(1929) — 16) Liebmann: Derm. Wschr. 100, 594(1935) — 17) Demonchy u. Benoist: Zbl. Hautkrkh. 30, 140(1929) — 18) Mannino u. Caruso: Zbl. Hautkrkh. 60, 279(1938) — 19) Fuchs: Zbl. Bakter. usw. 66, 505(1918) — 20) Herrold: J. Amer. med. Assoc. 84, 361(1925) — 21) Sidorenk u. Sirvindt: Zbl. Hautkrkh. 35, 577(1931) — 22) Benoist: Zbl. Hautkrkh. 36, 402(1931) — 23) Irons: J. infect. Dis. 11, 77(1912) — 24) Namei: Zbl. Hautkrkh. 44, 598(1933) — 25) H. in der Stroth: klin. Wschr. 18, 710(1933) — 26) Gomez Orbaneja u. Beltran: Zbl. Hautkrkh. 54, 460(1937) — 27) Heidenreich: Derm. Wschr. 99, 1525(1934) — 28) Jelineck: Zbl. Hautkrkh. 55, 599(1937) — 29) 柳原: 日泌尿誌 35, 223(昭 18), 同 38, 45(昭 22) — 30) 柳原, 小川: 公衆衛生學雜誌 3, 139(昭 23).