ぢふてりー免疫動物ノ血中抗毒素量ト毒素耐過力ノ比較實驗

目黒研究所 (所長 目黒庸三郎博士)

山 村 浩

Hiroshi Yamamura

(昭和12年1月19日受付)

〔本研究ハ昭和10年4月大阪ニ於テ開催セラレタル第9回聯合微生物學會ニ於テ其大綱ヲ發表セルモノナリ。〕

【内 容 抄 録】

ぢふてりーノ活動性及ビ被動性免疫ヲ施サレタル動物ノ血中ニ產生乃至移行セル抗毒素量ト該動物ノ毒素耐過力トハ果シテ連行一致スルモノナリヤ否ヤニ關スル研究ニシテ、Formovaccinヲ以テ海狸ノ免疫ヲ行フニ當リ、1回注射ニヨルモノ、2回注射ニヨルモノ、3回注射ノ如ク異リタル注射方法ヲ行ヒ、又被動性免疫ニ於テハ抗毒血清ノ種々ナル量ヲ注射シタル後、之等海狸ニ毒素ノ致死ノ分量ノ種々ナル倍量ヲ注射シテ毒素耐過力ヲ觀察シ、之ヲ豫メ測定シ置キタル海狸ノ血中抗毒素量ト對比實驗スルコトニヨリ、血中抗毒素量ト毒素耐過力トガ如何ナル關係ニ有ルヤヲ知ラント欲セリ、尙ホ活動性及被動性兩免疫法ニ於ケル血中抗毒素量ノ消長、毒素耐過力ノ優劣、其他ニ關スル實驗成績ヲモ包含セリ。

目 次

緒 言

第1章 實驗材料並ニ實驗方法

第1節 實驗動物

第2節 免疫元及免疫方法

第1項 活動性免疫

第2項 被動性免疫

第3節 免疫海狸血中抗毒單位ノ測定法

第4節 免疫海狸ノ毒素耐過試驗法並ニ余ノ一考察ニ就テ

第2章 實驗成績

第1節 豫備實驗成績

第1項 活動性及ビ被動性兩免疫法ニ於ケル海狸血中抗毒單位ノ移動狀態ノ觀察

a 活動性免疫ニ於ケル血中抗毒單位ノ移動狀態

b. 被動性免疫ニ於ケル血中抗毒單位ノ移動狀態

第2項 Formovaccinノ注射量ト血中產生ノ抗毒單位及毒素耐過力トノ比較實驗

第3項 抗毒血清ノ注射量ト血中抗毒單位トノ比較實驗

第2節 本實驗成績

第1項 活動性免疫ニ於ケル海狸血中抗毒單位ト毒素耐過力

第2項 被動性免疫ニ於ケル海狸血中抗毒單位ト毒素耐過力

第3章 總括並ニ考按

第4章 結 論

主要文獻

緒

言

1923年. *Henseval et Clevers* ハちふてりーあんちときしんノ種々ナル量ヲ海猿ノ血行内ニ注射シテ後6時間ヲ経過シタル時、しづく反應ヲ檢シタリシガ、若シ其ノ血清1cc.中ニ $\frac{1}{200}$ 抗毒單位ヲ含有スルトキハ反應陰性ナルモ、 $\frac{1}{300}$ 抗毒單位以下ナルトキハ反應ハ常ニ陽性ノ成績ヲ得タリト云フ。又 *De Potter* (1924) ハ被動的免疫ヲ施シタル海猿ニ對シ、ちふてりー毒素ノ最低致死量ノ種々ナル倍量ヲ注射シテ次ノ如キ事實ヲ確メタリ。即チ免疫海猿血清1cc.中ニ $\frac{1}{200}$ AEヲ保有シ居ル時ニハ $\frac{1}{50}$ DLM毒素量ノ注射ニ對シテ何等ノ反應ヲモ呈セズト、其ノ後 *Hartley* ハ „Toxin-Antitoxin-Flocken“ヲ以テ免疫シタル海猿ノ血中抗毒素ト該試驗動物ノ毒素耐過力トノ關係ヲ實驗セシガ、免疫後83日ヲ経過シタル海猿ハ $3 \times$ DLMノ注射ニ耐過シ其ノ血清1cc.中ニハ $0.01-0.02$ AEノ抗毒素ヲ含有セリ而シテ血清1cc.中ニ $0.002-0.005$ AEヲ保有セルモノハ致死的分量ノ3倍ノ毒素量ヲ耐過スルコト能ハザリキ。*Glenny et Waddington* (1929) ハ活動性免疫ヲ施シタル試驗動物ノ血清1cc.中ニハ $\frac{1}{200}$ AEノ抗毒素ヲ含有シ一方しづく反應ハ陰性ナリ。ト報告セルモ、此際氏等ハ幾何抗原單位ヲ有スル、あなときしんノ幾何量ヲ使用シタルカタ審ニセザルヲ遺憾トス、*Weichsel* (1932) ハ被動的及ビ活動的ニ免疫ヲ施シタル試驗動物ハしづく反應ハ常ニ陰性ニシテ其ノ血清1cc.中ニ $0.01-0.02$ AEノ抗毒素ヲ含有スト報告セリ。此ノ實驗ニ於テモ亦幾何單位ノ抗毒素ト幾何量ノ抗原トヲ注射シタリシヤ此ノ點甚ダシク不明ナリ。*Madsen, Yensen, et Schmidt* (1933) ハ免疫家兎ハ其ノ血清1cc.中ニ 0.02 AEノ抗毒素ヲ含有セルトキハ $10 \times$ D. C. L.毒素ノ靜脈内注射ニ耐過シ得タリト報告シ、又 *Lorenz* ハしづく反應陽性兒童ノ血中抗毒單位ハ1cc.中 0.03 AE以下ニシテ之レヨリ多量ノ抗毒素ヲ保有セル者ノ反應ハ陰性ニ傾キ來ルベシト云ヘリ。*J. Bùrgers* モ亦此ノ說ニ同意シタルモノノ如シ。*Schmidt et Ejord-Nielsen* ハ300頭ノ試驗動物ニ活動性免疫ヲ施シタル上血中抗毒素單位ト毒素耐過力トノ關係ヲ實驗觀察シタリシガ、免疫動物ノ血清1cc.中ニ 0.0005 AEノ抗毒素ヲ立證セシモノハ $10 \times$ DLMノ注射ニテ斃死シ、1cc.中 0.001 AEヲ含有セル動物ハ一程度ノ防禦力ヲ享有シ又、血清1cc.中 $0.002-0.005$ AEノ抗毒素ヲ含有シ居ルトキハ致死量 $10 \times$ 毒素量ノ注射ニ對シテ41%迄ノ耐過生存ヲ見、若シ1cc.中 0.02 AEノ抗毒素ノ產生ヲ見ルトキハ完全ナル免疫ヲ試驗動物ニ賦與スルコトヲ得ベシト述べ、尙ホ毒素耐過力ト血中抗毒素含有量トハ一致セザル場合ノ多キヲ主張シタルガ如シ。

余モ亦わくちなちおんヲ施シタル動物ノ血中出現ノ抗毒素量ト該動物ノぎふとれちずてんつトノ關係、並ビニ被動性免疫法ニヨル動物血中移行ノ抗毒素量ト毒素耐過力ノ比較、及活動性、被動性兩免疫法ニ於ケル免疫動物ノ毒素耐過力ノ優劣、其ノ他ニ關シ多年研究ヲ

續ケタリシガ聊カ成績ノマトマリタルモノアルヲ以テ以下之ヲ發表セント欲スルモノナリ。

第 1 章 實驗材料並ニ實驗方法

第 1 節 實 驗 動 物

實驗ニ對スル總テノ外的條件ヲ等シクセンガタメニ豫メ研究所内ニ收容シテ同一めぢうむニ飼養シタル健康海獺ノミヲ勝リテ使用ス。

活動性免疫ニハ體重245—265g.ノモノヲ以テシ、被動性免疫ニハ體重350—400g.ノモノヲ選擇使用セリ、斯クスルコトニヨリテ毒素耐過試驗時ニ際シテ活動性被動性、何レノ免疫海獺モ略ボ同一體重ニ近キモノヲ得ント欲セリ。

第 2 節 免疫元及ビ免疫方法

第 1 項 活 動 性 免 疫

活動性免疫ニハ „Formovaccin“ (anatoxin) ヲ使用ス „Formovaccin“ ノ製造ハ目黒博士ノ法ニ從ヒテ先ヅ毒素ヲ濾過シテ完全ニ Toluol ヲ除去シタル上コレニ 0.4% ノ割合ニ純 Formol ヲ加ヘテヨク振盪シタル後 39°C ノ孵卵器内ニ收ム、爾來一定ノ間隔ヲ置キテ無毒檢定試驗ヲ繰リ返シ施行シタリシガ滿40日經過後ニハ其 5cc.宛ヲ體重 300g.内外ノ海獺 10頭ノ皮下ニ注射スルモ一般反應並ニ局所反應ノ現ハルルナク海獺ハ體重ノ増加ヲ示シツツ健在スルニ至レリ。此ノ時始メテ完全ナルふおるもわくちんトシテ認定シ免疫元トシテ使用ニ供セリ。原毒素ノ DLM = $\frac{1}{4}$ 60cc.ナリトス。

斯シテ得タル „Formovaccin“ ハ本試驗ニ先チテ其ノ抗元能力ヲ知ラント欲シテ數回ノ豫備實驗ヲ繰リ返シ施行シタル處、其ノ 5cc.ヲ以テ海獺ヲ免疫スルノ最モ便ナルヲ知リタルニヨリ。

1. 5cc. 1回注射
2. 5cc. ヲ 2回ニ分割 (20—3.0cc.) 注射
3. 5cc. ヲ 3回ニ分割 (0.5—1.0—3.5cc.) 注射

以上ノ異リタル注射方法ニヨリテ免疫海獺血中ニ階段的ニ差異アル抗毒素量ヲ產生セシメント欲セリ。

第 2 項 被 動 性 免 疫

抗毒單位 500 AE ノ新鮮ナルぢふてりー免疫血清ヲ使用ス、免疫方法ノ 1回注射タルハ論ヲ俟タズ、本試驗ニ先チテ其 2 AE ヨリ 800 AE マデノ注射ヲ行ヒ海獺血中ニ出現セル抗毒單位トノ比較ニ關シテ豫備的實驗ヲ施行セリ。

第 3 節 免疫海猿血中抗毒單位ノ測定法

免疫動物ノ血中抗毒單位ト其ノ毒素耐過力トヲ比較實驗スルニハ、活動性及被動性兩免疫ヲ施シタル海猿ノ血中ニ產生乃至移行セラレタル抗毒素量ガ其ノ Maximum ニ達シタル時期ヲ選ビテ行フヲ以テ最も理想的ナリトス、依リテ後述ノ如キ種々ノ豫備的實驗ニヨリテ得タル成績ヲ根底トシテ活動性免疫海猿ニアリテハ最後ノ免疫注射ヨリ30日目ニ、被動性免疫海猿ハ2日目ニ心臟穿刺ニヨリ採血シテ得タル血清1cc. 中ノ抗毒素單位ヲ測定スルコトセリ。

抗毒素單位ノ測定ハ先ヅ $L+ = 0.12$ ノ標準毒素ヲ用ヒテ海猿致死觀察方法ニ依リテ行ヒタリシガ、大多數ノ海猿ハ1 AE 以下ノ單位ヲ有スルモノノミナリシヲ以テ、目黒一末松氏ノ微量抗毒素測定法ニ從ヒテ實驗ス。L+ ノ方式ハ既ニ周知ノ方法タルヲ以テ之ヲ省略シ次ニ簡單ニ目黒一末松氏微量抗毒素測定法ヲ記述シ置カントス。

氏等ハ $\frac{1}{100}$ AE ナル抗毒素稀釋液ノ 1cc. ニ種々ナル毒素稀釋液ノ 1cc. ヲ加ヘ、其混和液ノ 0.1cc. ヲ海猿皮内ニ注射シテ滿24時間後ニ至リ發赤ヲ來スベキ最少毒素稀釋ヲ探索シ、恰モ該點ニ位スル毒素稀釋液ノ 1cc. 中ニ含メル毒素量即チ換言スレバ、 $\frac{1}{100}$ AE ノ抗毒素ト結合シテ尙ホ20最少發赤量ノ Toxin ノ過剩ヲ含ム毒素液量ヲ „+r“ ト名ヅケタリ。今コノ „+r“ ニ可檢血清ノ種々ナル稀釋液 1cc. 宛ヲ加ヘ其ノ 0.1cc. ヲ海猿皮内ニ注射シ滿24時間後ニ發赤ヲ來シタルモノノ内ニテ可檢血清ノ稀釋倍數ノ最も少ナキ點コソハ恰モ測定點ニシテ、求メントスル抗毒單位ヲ E トシ、可檢血清ノ稀釋倍數ヲ Y トスル時ハ

$$E = Y/100$$

ナル式ニヨリテ算出スルコトヲ得ベシ。

以上ノ方式ニ從ヒ本實驗ニ於テハ+r=0.6 DLM ナル毒素ヲ使用シテ測定セリ。

第 4 節 免疫海猿ノ毒素耐過試驗法並ニ余ノ一考察ニ就テ

免疫海猿ノ血中抗毒單位ト毒素耐過力トヲ比較實驗スルニ當リ採血ト毒素ノ注射ヲ同一時ニ行フ時ハ最も合理的方法ナルガ如ク思考セララルモ採血ニヨリテ可成リノ痛手ヲ被リタル海猿ニ直チニ致死量ノ數十乃至數百倍毒素量ヲ注射スル時ハ到底理想的實驗成績ヲ期待シ得ベカラザルヲ思ヒ、採血ノ後滿2日ヲ經過シタル時一齊ニ耐過試驗ヲ行フコトセリ。

毒素耐過試驗法トシテ一般ニ採用セララルハ H. Schmidt 氏法ナリトス、本法ハ免疫注射ニ際シテ體重250g. ヲ有セン海猿ガ約30日ヲ經過シテ愈々毒素耐過試驗ヲ實施セントスルニ當リ、其體重ハ350—400g. ノ如キ著シキ増加ヲ招來セルニヨリ其ノ致死量ニハ甚ダシキ招違アルハ勿論ナルヲ以テ之ヲ慮リ、體重250g. 海猿ニ標準ヲ取りテ換算シ、

$$\frac{\text{免疫海猿ノ體重}}{250} \times 1 \text{ DLM} = X$$

ヲ得テ之ヲ免疫海猿ニ對スル一致死量ト見ナシ其ノ幾倍カタ注射シテ動物ノ生死ヲ觀察スル方法ナリ。他ニ代ルベキ良法ノ存セザル限り一般ニ用ヒラルルハ當然ノ理ナルモ、靜ニ本法ニ考察ヲ加フル時ハ幾多ノ不合理ナル點ヲ發見スルヲ得ベシ。

既ニ余ガ „DLMト海猿體重ノ關係“ ナル論文ニ於テ發表セシ如ク、DLMハ大體ニ於テ海猿體重ト並行スルモノナレドモ直チニ之ヲ移シテ以テ毒素耐過試験ニ應用スルハ合理的ノモノニアラザルナリ。又本法ニ從フ時ハ例ヘバ免疫海猿ガ致死量何倍毒素量ノ注射ヲ耐過セリト言フ場合ニ於テ極メテ漠然タル成績ノ報告ニ過ギザルコトアリ。即チ血中抗毒單位1 AEナル海猿ニ $100 \times \text{DLM}$ ヲ注射シテ2—3日目ニ斃死セシ例アリトセバ其成績報告トシテハ $100 \times \text{DLM}$ ヲ耐過セズト稱スルナランモ、或ハ $500 \times$ — $800 \times \text{DLM}$ ヲ注射スルモ同様ニ之ヲ耐過セズト結果ヲ得ベク $100 \times \text{DLM}$ 以上ノ注射ヲ以テスル時ハ總テノ海猿ガ3日以内ニ斃死スルハ當然ノ歸結ナリトス。

又之ト正反對ノ現象ノ發生モ想像ニ難カラズ、例ヘバ $500 \times \text{DLM}$ ノ注射ニヨリテ4日以上ノ生存ヲ續ケタル場合其成績トシテ $500 \times \text{DLM}$ ヲ耐過セリト稱スルナランモ、或ハ本動物ハ $800 \times$ — $1500 \times \text{DLM}$ ヲ耐過シ得タルヤヲモ測ラレザルナリ。サレバスクノ如キニ際シテ或人ハ血中1 AEノ抗毒單位ヲ有スル海猿ハ $500 \times \text{DLM}$ ヲ耐過スト言ヒ、或人ハ $1500 \times \text{DLM}$ ヲ耐過生存セリト言フガ如クニ人各々ニヨリテ其ノ報ズル處ニハ著シキ相違ヲ來スベク、ヨンドコロナク $500 \times \text{DLM}$ 以上ヲ耐過スト稱シテ満足セザルベカラザル結果トナルナリ。

以上ノ論點ヨリ考察セバ余ガ此處ニ行ハントスル血中抗毒單位ト毒素耐過力ノ比較實驗ニ際シテ本法ヲ採用スルモ到底理想的成績ヲ舉ゲ得ベカラザルニ想到スルコトヲ得ベシ。斯カル見地ヨリ余ハ數回ニ亘ル豫備的實驗ヲ施行シ、ヨリテ得タル成績ニヨリ活動性、被動性、何レノ免疫ヲ施シタル海猿ニ於テモ $100 \times \text{DLM}$ 毒素量ノ注射ヲ以テシ、豫メ極メテ多數ノ海猿ニ免疫ヲ施シ置キテ其ノ中ヨリ略ボ同一體重ノモノノミヲ撰擇シテ實驗ニ供セリ、而シテ $100 \times \text{DLM}$ ヲ耐過シ得タル海猿、及得ザリシモノノ抗毒單位ヲ比較實驗シ、血中抗毒單位ト毒素耐過力トハ必ズ連行一致スルモノナリヤ否ヤヲ検討セント欲セリ、然レドモ本法ニ據ルハ極メテ多數ノ免疫海猿中ヨリ體重ノ平均セルモノノミヲ撰擇使用セザルベカラザル不經濟時ト、實驗ニ先チテ豫メ數種ノ豫備實驗ヲ行ヒタル上ニアラザレバ到底本論ニ進ミ難キ困難アルヲ覺悟セザルベカラズ。

第2章 實驗成績

第1節 豫備實驗成績

上記ノ方法ニヨリ實驗ヲ進メントスルニ先チ、活動性免疫ニ使用セントテ新ニ余ガ製セル前記 „Formo vaccin“ ノ抗原能力ニ對スル豫備的知識、被動性免疫ニ於ケル抗毒血清注射量ト海狸血中ニ移行セラルル抗毒單位ノ比較實驗、毒素耐過試驗ニ於ケル注射毒素量ノ確定、免疫海狸血中抗毒單位ノ測定及ビ毒素耐過試驗施行ニ最適ノ日時ノ選定、其他ニ關スル豫備的實驗ノ數種ヲ實施セルヲ以テ以下順ヲ追ヒテ其ノ成績ヲ報告セント欲ス。

第 1 項 活動性及ビ被動性兩免疫法ニ於ケル海狸血中 抗毒單位ノ移動狀態ノ觀察

活動性免疫ニ於ケル血中抗毒素量ノ移動狀況ニ關シテハ既ニ多數學者ノ見解略ボ一致スルトコロナリ。大體ニ於テ最後ノ免疫注射ヨリ約30—40日目ニ於テ血中抗毒素量ハ其 Maximum ニ達スルモノトナセルガ如シ。余ノ實驗ニ於テモ亦之ト合致シタル成績ヲ得タリシガ被動性免疫ニ關スル報告ハ其ノ數ニ於テ稍ヤ少ナキモノアリ。Madsen ハ人體ニ9000 AEノ抗毒血清ヲ注射シタル後血中ニ出現セル抗毒單位ノ消長ヲ實驗觀察セシガ、其ノ報告スル處ニヨレバ注射後4時 $\frac{3}{4}$ ニシテ既ニ血清1cc.中ニ0.1 AEヲ證明シ、3日目ニハ其 Maximum ニ達シテ1.13 AEトナリ。以後ハ次第ニ急速度ノ減少ヲ來スモ尙ホ3—4週間ハ極メテ微量ナガラモ血中ニ抗毒素ノ存在スルヲ認メタリ、次デ Koller ハ免疫動物血中ノ抗毒素ハ斯クノ如ク急速度ノ低下ヲ示スモ該動物ノ保有スル免疫性ニ至リテハ尙ホ久シキニ亘リテ保持セラルルモノナリト述ベタルモ、今俄カニ信ズベカラザル論據ナリト思考ス。

余ガ茲ニ實驗セント欲スル血中抗毒單位ト毒素耐過力トノ關係ハ、活動性及被動性兩免疫ニヨリテ產生乃至出現セル動物血中抗毒素量ガ其 Maximum ニ到達セル時期ヲ撰ンデ行フヲ最も理想的ナリト信ジタルガ故ニ、前記先人等ノ報告ハ暫ク措キテ其ノ大體ヲ知ランガ爲メニ次ノ實驗ヲ行ヒタリ。

(A) 活動性免疫ニ於ケル血中抗毒單位ノ移動狀態

第 1 表 (Formovaccin 5cc. 1回注射)

海 番	観 號	體 重	免 疫 注 射 後	〃	〃
			1ヶ月目血中AE	1ヶ月半後	2ヶ月後
5		360	0.08 AE	0.1 AE	0.1 AE
8		370	0.08	0.1	0.1
9		380	0.08	0.09	0.09
10		350	0.02	0.02	0.02
14		400	0.04	0.04	0.04
15		390	0.1	0.1	0.1

海 獺 番 號	體 重	免 疫 注 射 後 1箇月目血中AE	同 1 箇 月 半 後	同 2 箇 月 後
17	350	0.09	0.1	0.1
18	360	0.08	0.1	0.1
19	370	0.08	0.08	0.08
20	385	0.09	0.1	0.1

體重350—400g.海獺10頭ヲ使用シ、各 Formovaccin 5cc. 1回注射ヲ施シタル後、30日、45日、60日ノ3回ニ亙リテ血中ニ產生セル抗毒單位ヲ測定シテ得タル成績ハ上記表示ノ如クニテ、大體ニ於テ注射後30—60日間ハ殆ンド移動ナキ成績ヲ得タリ。

(B) 被動性免疫ニ於ケル血中抗毒單位ノ移動狀態

第 2 表

海 獺 番 號	體 重	抗毒血清注射量	免 疫 海 獺 血 中 抗 毒 單 位		
			注 射 後 2 日 目	7 日 目	14 日 目
21	375	2 AE	0.01 AE	—	—
22	360	〃	0.01	—	—
23	380	10 AE	0.02	0.01 AE	—
24	350	〃	0.03	0.01	—
25	370	25 AE	0.4	0.15	—
26	390	〃	0.3	0.1	—
27	385	50 AE	0.8	0.3	—
28	370	〃	0.6	0.2	—
29	395	100 AE	1.5	0.7	0.05 AE
30	400	〃	1.2	0.5	0.03
31	380	200 AE	3.0	1.5	0.1
32	370	〃	2.8	1.3	0.08

同ジク體重350—400g.海獺ニ抗毒血清 (500 AE) ノ種々ナル量ヲ注射シタル後、2日目、7日目、14日目ノ3回ニ亙リテ其血中ニ出現セル毒抗素單位ヲ測定シテ得タル成績ハ上表ノ如ク大體ニ於テ血中出现ノ抗毒單位ト注射セシ抗毒單位トハ正比例シテ可成リ秩序整然タルモノアリ。而シテ免疫海獺血中抗毒單位ガ其 Maximum ニ達スルハ注射後2日—4日ノ間ナルモノノ如シ、

既ニ7日目ニ至レバ著シキ低下ヲ示シテ2日目ニ於ケル單位ノ $\frac{1}{2}$ 以下、14日目ニハ殆ンド抗毒素ノ認ムベキモノナク漸ク100 AE 以上ノ抗毒血清ノ注射ヲ施シタルモノニ於テ0.05—0.1 AEヲ測定シ得タルニ過ギザリキ。

以上 (a) (b) ノ實驗成績ノ結果ヲ次ニ簡單ニ表示セントス。

免疫ニ海猿血中抗毒單位ノ移動曲線

上記ノ曲線ハ極メテ其概略ヲ現ハセルモノタルコト勿論ナレドモ、活動性及被動性ニ免疫シテ得タル海猿血中抗毒單位ノ消長ニ甚ダシキ時間的差異ノ存スルコト大略スクノ如クナリ。活動的ニ免疫セシ海猿血中抗毒單位ハ注射後約30日目其 Maximumニ達シ以後著シキ動搖ヲ示サズシテ滿60日目ニ及ベルニ反シ、被動性免疫ノモノハ抗毒血清注射ノ後極メテ迅速ナル血中抗毒單位ノ上昇ヲ來シ滿2日目前後ニシテ既ニ其 Maximumニ達スルモノノ如ク、7日目ニハ其著明ナル低下減弱ヲ示シ、14日目ニ至ル時ハ100 AE 以下ノ抗毒血清ヲ注射セシ海猿ノ殆ンド總テニ於テハ最早其ノ血中ニ抗毒素ノ認ムベキモノナキヲ知リタリ。

第 2 項 Formovaccinノ注射量ト血中產生抗毒單位及毒素耐過力ノ比較實驗

實驗用トシテ余ガ新製セル „Formo vaccin“ ノ抗原能力ノ大略ヲ知ルト同時ニ免疫海猿ノ毒素耐過試驗ニ當リ注射スベキ毒素量ヲ確立スベキ要アリテ行ヒタル豫備的實驗ナリ。

免疫方法ハ „Formovaccin“ ノ 2.5cc, 5cc, 10cc, 宛各1回注射トシ注射後滿1ヶ月ヲ經過シタル多數海猿中ヨリ可及的同一ニ近キ體重ヲ有セルモノノミヲ選擇シ、心臟穿刺法ニヨリ採血シテ得タル血清1cc.中ノ抗毒單位ヲ測定シタル後、更ニ2日ヲ經過シタル時毒素耐過試驗ヲ實施セリ。注射毒素量ハ $3 \times \text{DLM}$ — $5 \times \text{DLM}$ — $10 \times \text{DLM}$ ノ如ク階段的分量ヲ以テセルモ、結果ヨリ見テ實驗成績ノ Kernヲナセル部分ノミヲ次ニ表示スルコトセリ。

第 3 表

ふおるもわくちん 注 射 量	海 猿 番 號	血中抗毒素單位	注 射 毒 素 量	4 日 目 結 果	毒 素 耐 過 力
	43	0.01	50 × DLM	死	

ふおるもわくちん 注 射 量	海 獺 番 號	血中抗毒 素單位	注 射 毒 素 量	4 日 目 結 果	毒 素 耐 過 力
2.5cc	47	0.01	//	死	50×DLM>
	50	0.015	//	//	
	53	0.01	100×DLM	//	
	57	0.02	//	//	
	59	0.01	//	//	
5cc	72	0.04	50×DLM	生	100×DLM
	75	0.06	//	//	
	77	0.05	//	//	
	79	0.02	80×DLM	//	
	82	0.03	//	死	
	86	0.02	//	生	
	90	0.04	100×DLM	//	
	92	0.1	//	//	
	95	0.02	//	死	
	99	0.06	120×DLM	生	
	101	0.04	//	死	
	104	0.02	//	//	
	107	0.02	150×DLM	//	
	108	0.1	//	//	
	110	0.04	//	//	
10cc	114	0.6	100×DLM	生	200×DLM
	116	0.4	//	//	
	117	0.4	//	//	
	120	0.6	150×DLM	//	
	121	0.4	//	死	
	123	0.4	//	生	
	124	0.5	200×DLM	//	
	127	0.7	//	//	
	129	0.5	//	//	

上記表示ノ如キ極メテ興味深キ成績ヲ得タリ。Farmovaccin ノ同一量例ヘバ5ccヲ注射シタル場合海獺血中ニ產生セラルル抗毒單位ニハ可成リノ相違アリ。或海獺ハ0.1AEヲ有スルニモ關ラズ他ノモノハ0.02AEヲ證明スルニ過ギザルモノアリ。然レドモ大局ヨリ觀察スル時ハ大體ニ於テ注射 „Formovaccin“ 量ト血中產生ノ抗毒單位トハ正比例ヲ保ツモノノ如ク、2.5cc.ヲ注射セル海獺ヨリハ5cc.ヲ以テセルモノニ於テ遙カニ血中抗毒單位高ク10cc.注射ノ海獺ハ更ニ高度ノ抗毒單位ヲ保有セリ。而シテ毒素耐過力ニ於テモ亦コレト類似ノ相關々係ヲ示セリ。即チ „Formovaccin“ ノ2.5cc.ヲ以テ免疫セル海獺ハ50×DLM>ヲ耐過シ能ハ

ザルニ反シ5cc.注射ノモノハ100×DLMノ毒素量ニ耐過シ、又10cc.ヲ注射セルモノハ200×DLM以上ノ注射ニ耐過スルノ事實ヲ知ルコトヲ得タリ。

本實驗ノ成績ヨリシテ余ガ新製セル „Formovaccin“ ハ其ノ5cc.ヲ以テ海獺ニ免疫注射ヲ行フ時ハ該海獺ハ約100×DLM毒素量ノ注射ニ耐過生存スルコトヲ得、而モ其血中ニハ比較的階段的差異ヲ有スル抗毒單位ノ產生ヲ期待シ得ルコトヲ知レリ。

第3項 抗毒血清ノ注射量ト血中移行ノ抗毒單位ノ比較實驗

被動的ニ免疫ヲ施シタル海獺ノ血中ニ出現スベキ抗毒單位ハ、注射セシ抗毒血清量ト果シテ正比例スルモノナリヤ否ヤニ關スル豫備的實驗ノ第2ナリトス。體重350—400g.海獺15頭ヲ選ビ之ニ抗毒血清ノ種々ナル量ヲ注射シタル後滿2日ヲ經過シタル時、該免疫海獺血清1cc.中ノ抗毒單位ヲ測定シテ之ヲ注射抗毒血清量ト對比檢討セルモノナリ。

第4表

海獺番號	體重	抗毒血清 注射量	海獺血中 抗毒單位
142	360	2 AE	0.01 AE
143	375	10 AE	0.05
144	390	50 AE	0.4
145	375	〃	0.6
146	385	〃	0.8
147	400	〃	0.4
148	380	100 AE	0.8
149	370	〃	1.0
150	400	〃	1.5
151	365	〃	0.8
152	395	200 AE	1.5
153	370	〃	2.0
154	385	〃	1.5
155	390	400 AE	4.0
156	380	800 AE	10.0 以上

左記表示ノ如ク免疫海獺血中出現ノ抗毒單位ハ大體ニ於テ注射セル抗毒血清量ニ正比例スルモノナルヲ知り得タルモ、抗毒血清ノ同量一ヲ注射セル海獺必ズシモ同一抗毒單位ヲ示サズ其ノ間ニ多少ノ相違アルヲ知ル。例ヘバ抗毒血清100 AEヲ注射セシ4頭ノ海獺ニ就テ見ルニ單位高キモ

ノハ1.5 AE 少ナキハ0.8 AE. ヲ示シ相互間ニ0.7 AEノ差異アルガ如シ。

第2節 本實驗成績

以上ニ列記シ來リタル數種ノ豫備實驗成績ノ教フルトコロニ從ヒ次ノ如キ方法ヲ以テ實驗ヲ進メタリ。

1, 毒素耐過試驗ハ100×DLMノ注射ヲ以テシ活動性、被動性何レノ免疫海獺ニアリテモ

體重350—400g.ノモノノミヲ選擇シテ實驗ニ供ス.

2. 恰モ體重350—400g.ノ免疫海獺ヲ得ンガ爲メニ次ノ如キ方法ニ據リタリ.

(a) 活動性免疫. 體重250g.内外ノ海獺ニ „Formovaccin“ ノ5cc.1回注射, 5cc.2回分割注射5cc.ヲ3回分割注射, 以上3種ノ異リタル免疫法ヲ施シ, 最後ノ注射日ヨリ1ヶ月經過後ニ至リ恰モ體重350—400g.ニ到達セルモノノミヲ選擇使用ス.

(b) 被動性免疫: 體重350—400g.海獺ニ抗毒血清ノ種々ナル量ヲ注射シテ滿2日目直チニ毒素耐過試驗ニ使用ス.

3. 血中抗毒單位測定日時

(a) 活動性免疫海獺ハ最後ノ注射ヨリ. 30日目

(b) 被動性免疫海獺ハ最後ノ注射ヨリ. 2日目

4. 毒素耐過試驗施行日時

(a) 活動性免疫ノモノハ最後注射日ヨリ. 32日目

(b) 被動性免疫ノモノハ注射後. 4日目

5. Formovaccin ノ分割注射ハ各7日ノ間隔ヲ以テス.

第 1 項 活動性免疫ニ於ケル海獺血中抗毒單位ト毒素耐過力

前記豫備的實驗ニヨリ „Formovaccin“ 5cc. ノ注射ニヨリテ免疫セラレタル海獺ハ約100×DLM ヲ耐過シ得ルコトヲ知り得タルニヨリ. 注射全量ハ之ヲ5cc. ト一定シ置キ注射方法ヲ1回注射2回分割注射3回分割注射ノ3種トシテ免疫海獺ノ血中抗毒單位ニ階段の差異アル多數ノモノヲ求メ之ニ一齊ニ100×DLM 毒素量ヲ注射シテ, 血中抗毒單位ト毒素耐過力ヲ比較實驗シテ次表ノ如キ成績ヲ獲タリ.

第 4 表 1. Formovaccin 5cc.1回注射

海 獺 番 號	血 中 抗 毒 單 位	注 射 毒 素 量	4 日 目 結 果	耐 過	不 耐 過
156	0.04	100×DLM	死	4	6
157	0.1		〃		
158	0.02		〃		
159	0.04		〃		
160	0.02		〃		
161	0.1		生		
162	0.1		〃		
163	0.02		死		

海 番	猴 號	血中抗毒單位	注射毒素量	4日目結果	耐過	不耐過
164		0.1		生		
165		0.09		"		

第 5 表 2. Eormovaccin 5cc.ヲ2回 (2cc.—3cc.) 分割注射

海 番	猴 號	血中抗毒單位	注射毒素量	4日目結果	耐過	不耐過
172		0.1	100×DLM	生	8	6
173		0.2		"		
174		0.2		"		
175		0.02		死		
176		0.02		"		
177		0.2		生		
178		0.15		"		
179		0.02		死		
180		0.02		"		
181		0.3		生		
182		0.2		"		
183		0.04		死		
184		0.3		生		
187		0.1		死		

第 6 表 3. Formovaccin 5cc.ヲ3回 (0.5—1.0—3.5cc.) 分割注射

海 番	猴 號	血中抗毒單位	注射毒素量	4日目結果	耐過	不耐過
188		0.3	100×DLM	生	8	2
189		0.2		"		
190		0.4		"		
191		0.08		死		
192		0.4		生		
193		0.4		"		
194		0.05		死		
195		0.4		生		
196		0.2		"		
197		0.4		"		

活動性免疫ヲ施シタル海猴血中抗毒單位ト該動物ノ毒素耐過力ハ大體ニ於テ連行一致スルモノナリトノ成績ヲ得タリ。即チ血中抗毒單位0.1 AEヲ境介點トシテ之ヨリ多量ノ抗毒素ヲ有セル海猴ハ100×DLMノ注射ニ耐過シ、以下ノ單位ヲ保有セルモノハ同一毒素量ノ注

射ヲ耐過不能ニシテ多クハ4日以内ニ斃死セリ。大局ヨリシテ此成績ヲ觀察スル時ハ血中ノ抗毒單位高キ海獺ハ大量毒素ノ注射ニ耐過スルコトヲ得、單位低キモノハ耐過力ニ於テ遙ニ劣ルトノ結論ヲ得タリ。然レテ個々海獺ヲ中心トシテ之ヲ觀察スル時ハ大ニ其趣ヲ異ニシ、血中抗毒單位高キモノ必ズシモ毒素耐過力優秀ナリトハ限ラズシテ單位低キ海獺ニ於テ返ツテ耐過力ノ勝レタルモノノ存スルコトアルハ第157號、第165號、海獺ニ於テ如實ニ示サレタル成績ナリトス。

更ニ視角ヲ一轉シテ免疫注射方法ノ相違ヲ中心トシテ觀察スルニ、„Formovaccin“ 5cc.ヲ1回ニ注射セル海獺血中ニハ0.02—0.1 AE. 2回ニ分割セルモノハ0.02—0.3 AE. 更ニ之ヲ3回ニ分割注射セシモノノ血中ニハ0.05—0.4 AEノ抗毒素產生ヲ見タリ。換言スレバ活動性免疫ニ於ケル„Formovaccin“ノ注射ハ只ダ1回ノ注射ニテ終ルヨリモ同一量ヲ2回ニ分割注射スル方遙カニ抗毒素ノ產生良ク之ヲ3回ニ分割シテ注射スル時ハ更ニ優秀ナル抗毒素ノ產生ヲ見ル從ヒテ亦毒素耐過力モ之ニ伴ヒテ1回注射ノモノヨリモ2回分割注射ノモノニ於テ勝リ。3回ニ分割注射シタル海獺ハ更ニ優秀ナル結果トナリタリ。然シテ毒素耐過力ソノモノガFormovaccin“ノ注射回数ト可成リ密接ナル關係ヲ有スルモノナルコトハ偶然ニモ血中ニ同一抗毒單位ヲ保有セシ海獺ニ於テ1回注射ノモノヨリモ2回分割注射セシモノニ於テ遙カニ勝リタルモノアリタルニヨリテモ明ラカナラント思考ス。

免疫海獺血中抗毒素產生ノ良否並、ビニ毒素耐過力ノ優劣ハ亦海獺個性ノ相違ニヨリテ著シキ影響ヲ被ルモノノ如ク、3回ニ分割注射セル海獺ノ内ニテ其血中僅カニ0.05 AEノ抗毒單位ヲ證明シタルニ過ギザルモノアリタルニ反シ、5cc.ヲ只ダ1回注射セシモノニ於テ0.1 AEノ抗毒素產生ヲ見タル數頭ノモノヲ認メ、又5cc.1回注射ニヨル免疫海獺ニ於テモ抗毒素產生良好ナルモノハ0.1 AEノ優秀サヲ示セルニ其不良ナルハ0.02 AEヲ證明セルモノ等アリ。此點毒素耐過試験ニ於テモ全ク軌ヲ同ジクセル處ニシテ動物個々ニヨリテ甚ダシキ差異アルコトハ甚ダ考慮セザルベカラザル點ナリトス。

以上列記シ來リタル本實驗ノ成績ヲ次ニ一括シテ表示シ一見ニ便ナラシメント欲ス。

第 7 表

免 疫 注 射 方 法 別	海獺血中ニ產生セル 抗 毒 單 位	100×DLM	
		耐 過	不 耐 過
1 回 注 射 (5cc)	0.02—0.1 AE	4	6
2回分割注射(2cc—3cc)	0.02—0.3 AE	8	6
3回分割注射(0.5cc—1.0cc—1.5cc)	0.05—0.4	8	2

第 2 項 被動性免疫ニ於ケル海獺血中抗 毒單位ト毒素耐過力

前記豫備的實驗ノ結果ニヨリ被動性免疫ヲ施サレタル海獺血中抗毒單位ハ大體ニ於テ抗毒血清注射量ト平行スルモノナルコトヲ知リタルニヨリ、1 AE ヨリ 800 AE ニ至ル階段の分量ノ抗毒血清ノ注射ヲ實施シ之等海獺ニ一齊ニ 100×DLM 毒素量ヲ注射シテ其ノ生死ヲ觀察シタリシガ其ノ結果ハ極メテ整然タルモノアリタルヲ以テ 25 AE 以下ノ抗毒血清ヲ以テ免疫セルモノノ成績ノ總テハ之ヲ此處ニ省略セリ。

第 8 表

海 獺 番 號	注 射 セ ル 抗 毒 單 位	血中ニ產生セル 抗 毒 單 位	注 射 毒 素 量	結 果
210	25 AE	0.1 AE	100×DLM	死
211	〃	0.09		〃
212	50 AE	0.4		〃
216	〃	0.4		〃
219	〃	0.5		〃
222	〃	0.4		〃
225	60 AE	0.8		生
227	〃	0.6		〃
230	70 AE	1.0		〃
231	〃	0.8		〃
236	100 AE	1.5		〃
237	〃	1.0		〃
238	〃	0.7		〃
240	200 AE	1.5		〃
242	400 AE	4.0		〃
245	800 AE	17.0 以上		〃
248	100 AE	0.8	200×DLM	死
250	200 AE	1.5	400×DLM	〃

被動性免疫ニ於ケル海獺血中抗毒單位ト該動物ノ毒素耐過力ヲ比較實驗シテ獲タル成績ハ上記表示ノ如ク之ヲ活動性免疫ノソレト比較對照スル時ハ兩者間ニ於ケル著シキ相違ヲ認メ得ベシ。

被動性免疫海獺ハ其血中抗毒單位 0.7 AE ヲ境介點トシテ以上ノ抗毒單位ヲ保有セルモノハ其殆ンド總テニ於テ 100×DLM 毒素量ノ注射ニ耐過生存シ 0.6 AE 以下ノ海獺ハ同一毒素量ノ注射ヲ耐過不能ニ終レリ、而シテ被動性免疫ヲ行フニ際シテ注射セシ抗毒血清量ト海獺血中ニ移行セル抗毒素單位及該動物ノ毒素耐過力トノ間ニハ比較的秩序整然タル因果的關係ノ

存立スルヲ認ム（1—2ノ例外ハ存ス）。即チ前記活動性免疫ニ於ケルガ如ク抗毒素產生ノ良否ガ海獺ノ個性的差異ニヨリテ左右セラルルコトノ極メテ少ナキハ蓋シ此レ被動性免疫ノ本態ナランカ、又上表ニテ見ル如ク抗毒血清ノ60 AEヲ注射シタルモノヲ境介點トシテ100×DLMノ注射ニ耐過、不耐過ノ分岐判然タルモノアリテ全ク抗毒血清注射量ト該動物ノ毒素耐過力トガ平行セルハ極メテ興味深キモノアリ。

然ラバ60 AEノ抗毒血清注射ニヨリ被動的ニ免疫セラレタル海獺ハ果シテ其ノ總テニ於テ100×DLMヲ耐過シ得ルヤ否ヤノ疑問ニ向ヒテ更ニ次ノ實驗ヲ行ヒタリ。

第 9 表

海 獺 番 號	注 射 セ シ 抗 毒 單 位	海 獺 血 中 抗 毒 單 位	注 射 毒 素 量	結 果
302	60 AE	0.6 AE	100×DLM	3日死
303	〃	0.8 AE	〃	生
304	〃	〃	〃	生
305	〃	〃	〃	4日死
306	〃	1.0 AE	〃	生

結果ハ上表ノ如ク抗毒血清ノ同一量60 AEヲ注射シタル海獺ノ血中ニ出現セル抗毒單位ハ必ズシモ同一ナラズシテ個々動物ニヨリテ多少ノ差異アリ。毒素耐過力ニ於テ又然リトスルモ活動性免疫ノ場合ノ如ク甚ダシカラザルヲ認ム。

第 3 章 總 括 並 ニ 考 按

ちふてりーノ活動性及被動性免疫ヲ施シタル海獺ノ血中抗毒單位ト其ノ毒素耐過力トヲ比較實驗シテ獲タル成績ハ以上ニ列記セル如クナリシガ更ニ之ヲ總括シテ考按ヲ加ヘント欲ス。

本實驗ニヨリテ得タル成績ヲ總括的ニ觀察スル時ハ、免疫海獺血中抗毒單位ト毒素耐過力トハ免疫方法ノ活動性タルト被動性タルトヲ問ハズ其ノ何レニアリテモ大體ニ於テ兩者連行一致スルモノナルコトヲ知りタリ。即チ血中抗毒單位高キ海獺ハ大量毒素ノ注射ニ耐過スルコトヲ得ルモ抗毒單位低キモノハ到底耐過不能ナリトノ結論ニ達セリ。然レドモ個々海獺ヲ基準トシテ見ル時ハ大ニ其趣ヲ異ニシ血中抗毒單位高キモノ必ズシモ大量毒素ノ注射ヲ耐過スルトハ限ラズ、多數海獺中ニハ血中抗毒單位低キニモ關ラズ毒素耐過力相當強大ナルモノヲモ認ムルコトヲ得タリ。サレド其ノ耐過力ニハ自ラ限度アリ蓋シ組織免疫ノ參與ハ叙上ノ理由ヲ説明シテ餘リアルベシト信ズ。又活動性免疫ニ於ケル „Formovaccin“ ノ注射方法ハ多少考慮ヲ要スベキモノアリ。叙上ノ成績ノ示シタルガ如ク、 „Formovaccin“ ノ一定量ヲ唯ダ1回ニ注射シタル海獺ト、同一量ヲ2回—3回ニ分割注射セシモノニ於テ偶然ニモ其血中ニ

同一單位ノ抗毒素量ヲ證明シタル場合アリタルモ、其毒素耐過力ニ於テハ分割注射ニヨリテ免疫セルモノ遙カニ強大ナルモノアリタリ。免疫動物ノ毒素耐過力ハ活動性及被動性兩免疫法ニヨリテ格段ノ相違ヲ示セリ。即チ兩免疫法ヲ施シタル海獺ニテ同一ノ血中抗毒單位0.1 AEヲ保有スルモノヲ比較スルニ、活動性ニ免疫セル海獺ハ $100 \times \text{DLM}$ ノ注射ニ多クハ耐過生存セシモ關ラズ、被動性免疫ノモノハ到底之ヲ耐過スルコト能ハズ、實ニ $100 \times \text{DLM}$ ヲ耐過スルニ血中抗毒單位0.7 AEヲ必要トスルヲ知レリ。換言スレバ同一毒素量ノ注射ヲ耐過生存センガ爲メニハ被動性免疫動物ハ活動的ニ免疫セラレタルモノノ約7倍ニ達スル抗毒素量ヲ其血中ニ保有セザルベカラザル理ナリトス。

鱗リテ抗原注射量ト海獺血中抗毒素ノ出現量トノ關係ニ就テ見ルニ、被動性免疫ニアリテハ大體ニ於テ注射セル抗毒血清量ニ正比例シテ血中抗毒單位ノ上昇ヲ示シ動物ノ個性的差異其他ノ影響ヲ被ルコト比較的輕度ナルニ反シ、活動性免疫ニ於テハ „Formovaccin“ ノ同一量注射ニヨリテモ血中抗毒素ノ產生ニハ著シキ個性的影響ヲ被ルモノナルノミナラズ、抗原ノ注射方法ノ相違ニヨリ甚ダシキ優劣アリ即チ „Formovaccin“ ノ一定量ヲ2分シテ2回ニ注射セシモノハ1回注射ニ終レル動物ニ比シテ抗毒素ノ產生良好ニシテ、更ニ3回ニ分割注射ヲ施シタル海獺ハ遙カニ優秀ナル抗毒素ノ產生ヲ見タリ。從ヒテ該動物ノ毒素耐過力モ亦之ニ平行ンテ強大ナルコト勿論ナリキ。

第 4 章 結 論

(1) ちふてりー免疫動物血中ノ抗毒單位ト毒素耐過力トハ、免疫法ノ活動性タルト被動性タルトヲ問ハズ大體ニ於テ連行一致ス、即チ血中抗毒單位高キ動物ハ大量毒素ノ注射ニ耐過シ其ノ低キ動物ハ之ヲ耐過スルモノ絶無ナリ。

(2) ちふてりー免疫動物ノ血中抗毒單位同一ナルモノノ間ニテ毒素耐過力ニ著シキ相違ヲ現ハス場合アルモ、之ハ動物個性ノ差異及彼此試驗動物ノ獲得シタル „Zellimmunität“ ノ強弱ニ歸因スルモノナラン。

(3) ちふてりー免疫動物ノ毒素耐過力ハ免疫法ノ活動性ナルカ被動性ナルカニヨリテ格段ノ相違アリ。活動性免疫動物ハ被動性ノモノニ比シ毒素耐力ハ約7倍ノ強力ヲ示セリ。

(4) 活動性免疫ニ於ケル „Formovaccin“ (anatoxin) ノ注射ハ1回注射ニ終ルヨリモ同一量ヲ2回ニ分割注射スル方ヨク、又コレヲ3回ニ分割注射スル時ハ免疫動物ノ毒素耐過力遙カニ優秀ニシテ、從ヒテ血中抗毒素ノ產生モ亦略ボ之ト平行スルモノナリ。

(5) 被動性免疫ニ於ケル海獺血中抗毒單位ハ注射セシ抗毒血清量ト正比例シ、毒素耐過力亦之ト連行一致スルヲ認ム。動物ノ個性的差異其ノ他ニヨル1—2ノ例外ハ存スルモ活動性免疫ニ於ケルガ如ク著シカラズ。

(擱筆ニ臨ミ不斷ノ御鞭撻御指導ト御校閲ノ勞ヲ賜リシ恩師目黒博士ニ満腔ノ謝意ヲ捧グ)

主 要 文 献

- 1) **S, Schmidt u. Fjord-Nielsen:** Zeitschrift f., Ymmunitätsf, 1934, Bd. 81.
- 2) **Waddigton:** Jour, Path, and Biol, Vol, 32 1929. 3) **Hertley:** Jour, Exp'Pat-hol, Vol, 6, 1925. 4) **Hensevol et Clevers:** Compt, rend, Sol, Biol, Ⅲ, 86, 1923.
- 5) **Madsen, Yensen, Claus, et Schmidt, S. :** Taux d'antiloxyen, réaction de Schick et Toxi-resistance des lapins immunisés avec de l'antitoxine d'epithérienne im Druck.
- 6) **De Potter:** Compt, rend, Soc, Biol, Ⅲ, 91, 1924, 7) **Weichsel:** Zentralbl, f, Bakt, 1932. 8) **Schick:** Erg. soz, Hyg, 1929. 9) **(Th, J, Birgers:** Ergebnisse d. Hygiene, Bakt. Ymmunit, Forech, uexperi, Therap, 1935, Bd, 17. 10) **Schmidt, H,** Neue deutsche Klinik, 1934. 11) **Schick:** Arch, argent, Pediatr, 1902.
- 12) **Happe, H. :** Arch, Kinderheilk, 1933. 13) **Kolle u. Prigge, :** Problem der Bakteriologie, Ymmunitätslehre u exp, Therapie, 1935. 14) **A, Dieudonné u. W, Weichardt:** Schutz und Heilimpfung.
- 15) **目黒庸三郎, 末松又男, 甲斐久:** 日本微生物學會誌, 29卷, 2號. 16) **目黒庸三郎, 末松又男, 甲斐久:** 日本微生物學會誌, 30卷, 1號.