ちふてりーふをるもーるときそいどノ抗原 能力試験法トシテノ海獺免疫法ニ就テ

第5篇 海獺免疫法ニ於ケル實驗的誤差ニ關スル考察

目黒研究所（所長 目黒博士指導）

甲 斐 久

Hisasi Kai

（昭和13年10月10日受付）

【内 容 抄 録】

海獺免疫法ニ於ケル實驗誤差ニツキ一考察ヲ加ヘ、ソノ主要成因ハ免疫發生ニ對スル實驗動物ノ個性的差異ト免疫程度測定方法ノ施行當否ニヨルモノナルコトヲ指摘シ、免疫動物血中抗毒素量ヨリ該動物ノ毒素耐過力ノ指標ヲ得ル方法ヲ考案シ、之レニ基キテ實施セラルベキ毒素耐過試験方法ヲ述ベタリ。次ニ第1篇乃至本篇研究ノ結果ヲ綜合シテ海獺免疫法ニ對スル一試案ヲ提出シコレガ實驗例ヲ掲グ。尙海獺免疫法ヲ以テふをるもーるときそいど抗原能力ノ國家檢定ヲ實施センニハ標準ふをるもーるときそいど及ビ標準毒素設定ノ必要アルヲ述ベタリ。

目 次

第1章 緒 言	毒素耐過力ヲ推測シ得ルヤ否ヤ
第2章 實驗的誤差ノ成因ニツイテ	第4章 ちふてりーふをるもーるときそいど 抗原能力試験上留意ス可キ1, 2ノ事 項
第1節 前 提	第5章 概 括
第2節 免疫動物血中抗毒素量ト毒素耐過 力トノ一般の關係ニツイテ	總括並ニ考按
第3節 毒素耐過試験施行ノ當否ニヨル實 驗誤差	結 論
第4節 血中AE測定上ニ於ケル實驗誤差	主要文獻
第3章 免疫動物血中抗毒素ヨリ該動物ノ毒	

第1章 緒 言

ふをるもーるときそいどノ一定量ヲ1群ノ海獺ニ注射シ同一要約下ニ活働性免疫ヲ附與シタル場合、個々ノ海獺ノ得タル免疫程度ハ同一水標ナラズンテソノ間ニ格段ノ差異ヲ有スルモノナルコトハ毎回實驗ノ示ス事實ナリ。シカモ個々ノ海獺又ハ免疫群ニツキ行フベキ免疫程度測定法ノ運用宜シキヲ得ルト否トハ當該免疫成績ニ影響シ以テ實驗成績ノ真相ヲ誤ルナキヲ保シ難シ。故ニ海獺免疫法ヲシテ可及的正確ニ實施センニハ先ヅ以テ實驗的誤差ノ諸成

因ニツキ一應考察スルノ必要ヲ認メタリ。

但シ本問題ハ頗ル廣汎ナル研究領域ニ亘リ系統的檢索ヲ要スルハ勿論實驗方法上又幾多ノ難點ヲ包含セリ。余ノ淺學菲才素ヨリカカル難業ヲナスノ任ニアラザレ共、聊カ今日迄得タル經驗上ノ卑見ヲ端的ニ述ベ以テ將來此種研究ニ對スル諸家ノ參考ニ資セント欲スルモノナリ。

第 2 章 實驗的誤差ノ成因ニツキテ

第 1 節 前 提

既ニ緒言ニ述ベタル如ク、動物ノ個性ト免疫程度測定法運用ノ當否トハ實驗的誤差構成ノ最大因子ナリト信ズ。以上ノ見解ノ下ニ試ミニ實驗誤差ノ成因ヲ分類スレバ大體之レヲ 1). 間接的原因、(動物個性、生活要約) 2). 直接的原因、(免疫程度測定法ノ當否) トニ區別シ得レモノナラン。

動物ノ個性的差異ヲ除クハ實驗ノ正鵠ヲ得ル捷徑ナレ共今日迄吾人ハ之レニ對シ何等有効ナル方法ヲ有セザルハ遺憾ナリ。免疫程度ノ測定法ガ如何ニシテ實驗成績ヲ左右シ得ルモノナルカヲ本研究ニ應用シタル毒素耐過試驗法及ビ血中抗毒素量測定法ヲ例トナシ以下檢討ヲ試ミント欲ス。ソノ他ノ免疫程度測定法ニツキテハ他日ノ研究ニ讓ラントス。

第 2 節 免疫動物血中抗毒素量ト毒素耐過力トノ 一般の關係ニツキテ

免疫海獺ノ血中ニ出現セル抗毒素量ト該動物ノ毒素耐過力トノ關係ニツキテハ山村ハ被働性、活動性免疫ノ兩方面ニ亘リテ精細ナル研究ヲ遂ゲソノ成績ヲ日本微生物學病理學雜誌第 31 卷第 4 號ニ報告セリ。

抗原タルふをるもわくちんノ注入ヲ受クルトキ動物體內ニハ種々ナル免疫機轉營爲セラレ流血中ニ抗毒等ノ出現ヲミルベシ。即チコノ抗毒素ナルモノハ免疫反應中ノ一部ニ屬セリ。抗原ノ注入微量ナルトキ吾人ノ有スル微量抗毒素測定法ニテハ未ダ血中ニ抗毒素ヲ立證シ能ハザレ共該動物ノ耐毒性ハ或程度增強セラレオルコトハ實驗上證明可能ナリ。ソレヨリ大ナル抗原作用ニ對シテハ生體ハ反應ノ程度ヲ増大シ血中ニ出現シ來レル抗毒素ハ吾人ノ方法ニ依リテ測定セラレ且毒素耐過力モ亦累進スベシ。次ニ大量數次ノ抗原ノ進入ヲ受クルトキ海獺ノ血中ニ出現スル抗毒素ハ極限ニ達シ最早ヤ如何ニ大量ノ抗原ヲ與フルト雖モ抗毒素ノ増加ヲ示シズ、之レニ反シカカル動物ノ毒素耐性ハ尙増進ノ可能性ヲ有スルモノナルコト實驗上明白ナリ。今上述セル兩者ノ關係ヲ „Schemat'sch” ニ圖示スレバ次ノ如シ。

以上ハふをるもわくちんヲ抗原トシ海狸ヲ實驗動物トナシタル免疫試験ニ於テ血中 AE ト耐毒性トノ一般ノ關係ヲ述ベタルモノニシテ多數ノ動物中ニハ幾多ノ例外ヲ有スルコトハ勿論ナリ。若シ上記ノ „Schema” ガ兩者ノ關係ヲ大體表現シオルモノト假定スルトキ、嘗テ山村ノ研究セシ免疫試験ハ上圖第 2 期ニ屬シ、第 1 期、第 3 期免疫ニ於ケルガ如キ兩者ノ關係ニツキテハ未ダ充分ナル追究行ハレザルガ如シ。

ぢふてりーノ免疫ハ主トシテ抗毒性ナルコト及ビ抗毒素產生機轉ハ該免疫反應中ノ主要現象タルコトハ既ニ學界ノ定説ナリト信ズ。但シ抗毒素產生ハ一ノ活動性免疫反應ニ屬シオレドモ該免疫現象ノ總和ニアラザルコト明白ニシテ血中抗毒素量ノ測定ノミヲ以テシテハ未ダ萬全ナル免疫程度測定法ニアラザルコト勿論ナリ。唯余ノ分類セシ免疫第 2 期ニ於テ血中 AE ト毒素耐過力トガ概ネ連行的關係ニアルコトノ事實ニ立脚シテ始メテ免疫程度測定法トシテノ意義ヲ有スルモノト解セラル。之レニ反シ毒素耐過試験法ハ免疫動物ノ凡有解毒能力ノ總和ヲ檢スルノ方法ナルガ故ニ各期ニ適分スル最も具體的ナル免疫程度測定法ト稱スルヲ得シ。但シ動物實驗ノ目的及ビ實驗的誤差ヲ考慮スルトキ餘リニ大量ノ耐過試験用毒素ヲ使用スルガ如キ實驗ハ妥當ナラズ。コノ意味ニ於テ余ノ稱フル免疫第 1 期即チ微量免疫法ハ將來興味アル研究領域ナリト信ゼリ。

第 3 節 毒素耐過試験施行ノ當否ニヨル實驗誤差ニツキテ

吾人ハ個々免疫動物ニ對シ毒素耐過力(最高耐毒量)ヲ如實ニ知り得ルヤ否ヤ。今假リニ一頭ノ免疫動物アリテ該動物ニ對シ *XDLM* ノ毒素ヲ與ヘテ耐毒力ヲ檢シタル場合若シコノ動物ガ耐過生存シタルトキ *XDLM* ヲ以テ耐毒力ヲ表示セラル。然ルニコノ動物ハ尙 *XDLM* + *A* 毒素量ニ耐過シ得ルニアラザルナキカ、吾人ハ同一動物ニ對シ實驗ヲ反覆シ得ザルガ故ニコレ以上ノ毒素抵抗性ヲ檢知シ難キ恨ミアリ。之レニ反シ該實驗動物ノ斃死シタル場合コノ動物ノ毒素耐過力ハ *XDLM* 死ト稱セラル。然ルニ *XDLM* ニ耐過セズトハ耐過力ノ

表現トシテ重要ナラズ即チ該動物ハ $XDLM-B$ ノ毒素量ヲ以テ尙斃死ス可キ可能性ヲ有スレバナリ。上述ノ見解ヲ以テスレバ毒素耐過試験ノ結果ガ $XDLM$ ヲ耐過シ得タリト稱スルモ亦耐過シ得ズト稱スルモ共ニ該實驗動物耐毒力ノ正值ニアラズシテ一ノ耐毒程度ヲ表示シオルニ過ギザルヲ知ル。茲處ニ於テ毒素耐過試験ハ個々ノ動物ノ對象トナサズシテ同一條件ノ免疫處置ヲ施シタル多數動物(免疫群)ニツキ行フコトナレバ稍々正確ナル耐毒力ヲ知り得ルニ至ル。然ラバ免疫群ニツキ行フ毒素耐過試験ハ合理的ニ施行サレ得レヤ否ヤ次ニ考察ヲ加フベシ。

今1群ノ免疫動物アリテ之レニ毒素耐過試験ヲ施シソノ群ノ有スル最高耐毒力ヲ檢シタル場合、ソノ免疫群中ノ個々ノ動物ハ同一程度ノ毒素抵抗性ヲ有スルモノニアラザルガ故ニ次ニ述ブルガ如キ結果ヲ招來スルモノナリ。例之 $100 \times DLM$ ニ耐過シ得ル動物ト $200 \times DLM$ ニ抵抗スル動物アルトキ前者ニ $200 \times DLM$ ヲ後後ニ $100 \times DLM$ ヲ與ヘタランニハ甲動物ハ斃死シ、乙動物ハ生存シ實驗成績ハ $100 \times DLM$ 生トナル。次ニ若シ同上動物ニツキ前者ニ $1000 \times DLM$ 後後ニ $200 \times DLM$ ヲ注射シタランニハ兩動物共耐過生存シソノ群ノ耐毒成績ハ $200 \times DLM$ 生トナレリ。同一群ノ動物ニ對シ單ニ毒素適用量ノ按配ヲ變更スルノミニシテソノ免疫成績ハ $1:2$ ノ如ク異リ來ル。上例ニ於テ明カナル如ク毒素耐過力ニ差アル動物ニ對シ吾人ハ無選擇的ニ毒素注射ヲ敢行シツツアルモコレガ爲メ實驗成績ヲ歪曲スル虞アルハ明白ニシテ吾人ノ實驗ニハ不識ノ裡ニ誤差ノ加重相殺等種々ナル場合ヲ生ジツツアルモノト思考セラル。

上記ノ所論ヲ約言スレバ現今吾人ノ行ヒツツアル毒素耐過試験ノ方法ヲ以テシテハ未ダ個々ノ海狸ノ耐毒力ノ眞値ヲ求ムル能ハズ又免疫群ニツキ行フ可キ測定ニ於テモソノ群ノ有スル耐毒力ノ正價ヲ確實ニ知リ難キ欠陥アルコトヲ述ベタリ。

免疫群毒素耐過試験成績ニ對スル今一ツノ表現法トシテ耐毒力ノ平均値ヲ算出シテナス方法アリ。然レ共平均耐毒力ヲ求メ得タリトスルトキ、ソノ算出ノ基礎ヲナス個々海狸ノ耐毒力内ニ既ニ種々ナル程度ノ實驗誤差ヲ含ムモノナルガ故ニ直ニ正確ナル値ト信ズルニハ尙足ラザルガ如シ。但シ以上ノ如キ嚴密ナル意義ニ依ラザレバ毒素耐過成績ハ個々海狸ヲ以テスルモ又ハ免疫群ニツキ行フモ共ニ一定ノ免疫程度ヲ現ハシ得ルコトハ明カニシテコノ點ニ關スル限り過去ニ於テモ亦將來ニ於テモ變ルコトナシト信ズ。

免疫群ニツキ行フ可キ毒素耐過試験法トシテハ階級的強度ノ毒素ヲ注射シテ最高毒素耐過力ヲ求ムル方法ト或一定量ノ毒素ヲ全群一律的ニ與ヘテ該毒素量ニ對スル耐過動物等ヲ求メ耐過試験總數ニ對スル%ヲ算出シテ免疫程度ノ指標トナス方法トアリ。今便宜上前者ヲ毒素耐過試験ノ第1法ト假稱スレバ後者ハ第2法ト稱スルヲ得ベシ。第1法ノ誤差ニ關シテハ既

ニ之ヲ概述セリ。次ニ第2法ノ運用ニツキ少シク卑見ヲ述ベントス。

今3群ノ實驗動物ヲ準備シ第1群ニハふをるもーるときそいどノ1.0ccヲ第2群ニハ2.0ccヲ第3群ニハ3.0ccヲ注射シテ免疫ヲ施シタルトキ各群共動物ノ個性ニヨリテ種々ナル程度ノ免疫性ヲ獲得スベシ。カカル免疫動物ニ對シ毒素耐過試驗ノ目的ヲ以テ „Test-gift” 10DLMヲ與ヘタリトセンカ各群共100%耐過シ、20 DLMニテハ第1群ハ80%生存、第2、第3群ハ100%耐過シ20 DLM以下ニテハ毒素量ノ不足ヲ思ハシム。次ニ毒素量ヲ30 DLMトナストキ第1群ハ20%、第2群ハ50%、第3群ハ100%トナリ免疫程度ニ略相應ズル成績ヲ得。更ニ毒素量ヲ増加シテ40 DLMトナストキ、第1群ノ耐毒成績ハ0トナリ、使用毒素量ノ過量ヲ思ハシムルニ至レ。以上ハ一ノ假想ニ過ギザルモ第1群ヲ悉ク致死センメザル範圍ニ於テ最も多量ノ毒素ヲ使用スルハ本第2法ノ最重大點ニシテ實ニ使用毒素量選定ノ當否ハ實驗成績ノ活殺ヲ司ルモノト謂フ可シ。然レ共抗原量ノ比率ガ1:2:3ノ如クアルガ故ニソノ免疫成績モ同ジク1:2:3ノ如クアラシメントノ希望ハ動物實驗ノ本質上頗ル至難ナル要求ト稱セザルベカラズ。而シテ本第2法ニヨル毒素耐過試驗ハ免疫群ノ各動物ガ同一水準ノ免疫程度即チ抗毒能力ヲ保有セザルコトヲ前提トシテ行フモノノ如ク之ニ反シ第1法ハゾノ同一性ヲ想定ニテ實施スルモノニ似タリ。カカル意義ニ於テ第1法ハ正攻法の實驗ニ屬シ第2法ハ奇攻法の實驗ニ匹敵ス。次ニ第1法、第2法ノ特性ニツキ一盼ヲ與フレバ、第1法ハ應用ノ範圍廣キニ亘レ共餘リニ近接セル抗原能力比較試驗ニハ不便ニシテ寧ロ第2法ヲ勝レリトス。之レニ反シ第2法ハ餘リニ大ナル開キアル抗原能力比較試驗ニハ適用不可能ナル欠點ヲ有スルモノノ如シ。

第4節 血中抗毒素量測定上ニ於ケル實驗の誤差

ちふてりーノ活動性免疫ハ主トシテ抗毒性免疫ナルガ故ニ注射抗原ニ對スル抗毒素產生ノ狀態ニヨリテ該製劑ノ抗原能力ノ強弱如何ヲ知り得ルトナスハ一應適當ノ見解ナルベシ。但シコノ點ニ關シテハ既述ノ如ク血中抗毒素ノ出現ハ生體ノ一免疫反應ナレ共免疫機轉ノ總和ニアラザルガ故ニ血中抗毒素量測定ニヨル抗原價値ノ測定ハ血中抗毒素量ト毒素耐過力トガ概ネ連行的關係ニアルコト及ビ抗毒素量ノ測定ハ正確ナルベキヲ前提條件トセザルベカラズ。

免疫動物ノ血中抗毒素量ノ測定ハ極メテ容易ニ行ハレ且個々ノ動物ノ血中AEハ測定ヲ反覆スルコトニヨリ可ナリノ正確度ヲ以テ知り得ルモノナリ。殊ニ小數動物ヲ以テセズ常ニ多數動物ニヨリテ作レル平均血清ノAEハ大體ニ於テ抗原價値ニ即應スル實驗成績ヲ示ス場合多シ。

免疫程度ノ檢知法トシテ血中AEノ測定ヲ實施センニハソノ運用上次ニ述ブルガ如キ點ニ注意ヲ要スルガ如シ。ソノ第1ハ測定方法ノ正確ナル可キコト之レナリ。本法ノ長所ハ個々

海獺血清ニツキ所含抗毒素量ヲ正確ニ測定シ得ラルル點ニ存フルガ故ニ測定方法ハヨクコノ目的ニ適合セザル可カラズ。著者ノ實驗ニヨレベ1AE以下 $\frac{1}{1000}$ AE以上ノ測定ニハ目黒、末松、甲斐家兎皮内法變性ハ最も簡便正確ナル方法ト信ズ。1AE以上ノ測定ニハ *Ehrlich* 法ヲ採用ス可キナリ。

各免疫群ニツキ平均抗毒素量ヲ求メントスル場合、先ヅ個々動物ノ血中 AE ヲ求め然ル後算術的ニ平均値ヲ計出スル方法(第1法)ト個々海獺ニツイテノ測定ヲ省略シ、ソノ群ニ於ケル各海獺ノ血清ヲ等量宛混合シタル平均血清ニツキ所含抗毒素量ノ測定ヲナス場合(第2法)、及ビ以上2法ヲ併用即ち個々海獺ノ血中 AE ヲ測定スルト同時ニ第2法ニ從ヒ平均血清ノ AE ヲ求ムル場合(第3法)トアリ。余ノ經驗ニ於テハ大數動物例之1免疫群20頭以上ノ場合ニハ最も簡單ナル第2法ニヨルモ誤差ノ介入少キガ如シ。而シテ小數動物(1群10頭内外)ノトキハ第3法ニ依リ可キナリ。小數動物ノ平均血清 AE ヲ以テ免疫成績ヲ表示セントスル場合、時トシテ該免疫群中ニ生ゼル1、2ノ例外的 AE 高低動物ヲ除外スルコトニヨリ成績ノ混亂ヲ避ケ得ラルルモ、若シカカル動物ノ混在ヲ無視シ直ニ平均血清ヲ作ルトキハ實驗的誤差ヲ惹起ス可シ。之レ注意ヲ要スル第2ノ事項ナリ。而シテ免疫群血清 AE ノ平均値ハ之レヲ算術的ニ求ムルヨリモ平均血清ノ嚴密ナル AE 測定ニヨリ之レヲ求ムルヲ至當ナリト信ズ。之レ個々海獺ノ AE 測定成績ニハ既ニ或程度ノ實驗誤差ヲ含ム虞アレバナリ。

余ノ實施セル多數免疫試驗ノ成績並ニ他ノ多クノ研究者ノ業績ヲ檢スルモふをるもーるときそいどノ抗原價(Lf 又ハ B.W)ノ幾何AEヲ體重何gノ海獺ニ注射セバ何日後ニ該動物ノ血中ニハ幾何 AE ノ抗毒素出現シ來ルモノナルカニツキテハ確實ニ決定シ難シ。免疫動物血中ノ AE 價ハ同一材料ノ同一量ヲ以テ同一條件下ニ實驗ヲ反覆スルニ每實驗ノ都度多大ノ動搖ヲ示スハ何人モ經驗スルトコロナリ。嘗テ *Madsen* ニヨリテ稱ヘラレタル海獺免疫ニ對スルふをるもーるときそいどノ „*Saison-schwankung*” ノ存在等モ考慮ス可キ條項ナリト信ズ。

第3章 免疫動物ノ血中 AE ヨリ該動物ノ毒素耐過力ヲ求メ得ルヤ

海獺免疫法ニ於ケル免疫程度測定法トシテハ血中 AE 測定法ヨリモ毒素耐過試験法ヲ重要視スベキハ至當ノ見解ナリ。只惜ムラクハ吾人ノ常用シ來レルガ如キ方法ヲ以テハ未ダ個々ノ健康動物ノ耐毒力及ビ免疫動物ニ對スル毒素耐過試験ニ於テ確實ニ耐毒價或ハ免疫發生ノ程度ヲ知り難キノ缺陷アルコトハ既ニ述ベタルガ如シ。之レニ反シテ血中抗毒素量ノ測定ヲ以テハ免疫機轉ノ具體的總和ヲ知ラレザルノ欠點ヲ有スレドモ血中ニ於ケル抗毒價ハ略々之レヲ正確ニ知り得ルノ長所アルヲ見逃ス能ハズ。此處ニ於テ免疫動物ノ血中 AE 價ヲ知り得タルトキ該動物ノ毒素耐過力ヲ推測シ得ルニアラザルカノ要望ヲ生ゼリ。若シコノコトガ可

能ナルトキ毒素耐過試験ハ血中 AE 價ニ先導セラルルガ故ニ從來ヨリ一層正確ナル實驗成績ヲ期待シ得ルモノアルニ似タリ。

免疫海猿血中抗毒素量ヨリ該動物ノ毒素耐過力ノ推測ヲ可能ナラシムル基礎的條件トシテ今日迄吾人ノ知り得タル所見ヲ簡單ニ列記スレバ概ネ次ノ如シ。

- 1). ちふてりー免疫ハ主トシテ抗毒性ナルコト及ビ血中抗毒素ハ毒素中和機轉ノ主要成分タルコト。
- 2). 抗毒素 1 AE ハ毒素液新鮮ニシテ Toxoid ヲ含マザルモノト見做シ得ルトキ 100 DLM ヲ中和シ得ルコト。
- 3). 一定ノ免疫狀態(余ノ假稱スル免疫第 2 期)ニ於テハ血中 AE ト耐毒性トハ概ネ直線的關係ニアルコト。
- 4). 海猿血清ハ體重ノ約 $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{30}$ ノ間ニアルフト。(便宜上 $\frac{1}{25}$ ト假定シテ計算ス)。
- 5). 動物血中抗毒素量ハカナリノ正確度ヲ以テ測定シ得ルコト。
- 6). 海猿體重 1g ニ對スルちふてりー毒素ノ致死的效果ハ約 $\frac{1}{250}$ DLM ナルコト。

等ナリ。上記ノ内第 3 項ノ關係ニツキテハ多大ノ動搖アリテ血中 AE 比較的低價ナルニ拘ハラズ大ナル毒素抵抗性ヲ示ス場合アリ。或ハ之レニ反スルコトアリテ一定シ難キモ以上 1—6 項ヲ肯定スルトキ耐毒力ハ大體次式ニヨリ表ハシ得ルガ如シ。

$$\text{毒素耐過力 (DLM)} = \frac{\text{體重}}{25} \times \text{血中 AE} \times 100 \times \alpha \cdot \beta \cdots \cdots \cdots \text{(試案)}$$

即チ 體重/25 トナスル該動物ノ總血清量ヲ見出し得。次ニ之レニ血中 AE ヲ乗ズレバ動物血清中ニ含マレタル抗毒素ノ總量ヲ求メ得ベシ。而シテ 1AE ハ 100 DLM ヲ中和シ得ルガ故ニ之レヲ 100 倍スレバ毒素耐過力ノ基本數ヲ知り得ベシ。然ルニ實際上ノ耐過力ハ „Test-gift” 中ニ Toxoid ヲ含ム場合多キガ故ニ致死係數 α ヲ乗ゼザル可カラズ。更ニ毎實驗前例ニ特有ナル耐毒係數 $\beta \cdots \cdots$ 等ヲ乗ズ可キ必要アリ。例ニ體重 500g ノ海猿ノ血中 AE 0.1 ヲ含ムトキノ耐毒力ハ便宜上 $\alpha = 1$ $\beta = 1$ ト假定シソノ他ノ係數ヲ省略スルトキ

$$\frac{500}{25} \times 0.1 \times 100 \times 1.0 \times 1.0 = 200 \cdots \cdots \cdots \text{(DLM)}$$

ノ如ク計算ニヨリテ略々推測ヲ下シ得ルナリ。

上式中ノ係數 $\alpha \cdot \beta \cdots \cdots$ 等ニツキテハ大ニ檢討ノ必要アリ。且上式ハ現存抗毒素量ヲ基本トナシテ成立セルモ動物體ノ抗毒素新生能力オモ考慮セザル可カラズ。ソノ他ノ多數條件ヲ考察スルトキ上式ノ完成ハ將來別途ノ研究ヲ要スルモノナリ。但シ今暫ク上式ヲ基本式ト見做ストキ次ニ述ブルガ如クシテ之レヲ利用スルヲ得ベシ。

即チ可檢免疫群各動物ノ血中 AE ヲ測定シタル後計算ニヨリテ各動物ノ毒素耐過力ヲ求メ該耐過力ノ高低ノ順序ニ動物ヲ排列シオキ次ニ選定サレタル階段の分量ノ毒素ヲ海猿排列ノ

順ニ合セテ注射ヲ行フモノトス。カクスルコトニヨリ大ナル誤謬ヲ招クコトナクソノ群ノ有
スル毒素耐過力ノ大體ヲ檢知シ得ルモノト信ズ(耐過試験ノ第1法ノ場合)尙ホ豫備的試験ヲ
施シテ耐毒係數 β ノ數値ヲ求メ基本的耐毒力ヲ矯正スルヲ得ルトキハ蓋シ毒素耐過試験ハ更
ニ一段ノ正確ヲ期シ得ベケン。

第4章 ちふてりーふをるもーるときそいど抗原能力 檢定上留意スベキ1, 2ノ事項

第1 „Test-gift”

免疫海溼ニ對シ毒素耐過試験ヲ施行セントスルトキ „Test-gift” ノ性狀ニヨリ耐毒成績ニ
相違ヲ來スコトナキヤ否ヤハ檢討ノ要アリ。

ちふてりー毒素中ニハ純 Toxin ノ外ニ Toxoid ヲ含有スルガ故ニ „Schicktest-gift” ニハ
選擇的使用ヲナスベキヲ唱導セシハ1929年 *Glenny et Allen, Kellog* 等ナリトス。氏等ノ主
調ニヨレバ „Schicktest” ノ目的トスルトコロハ被檢者血中ニ於ケル抗毒素量ヲ測定シちふて
りー自然免疫保有ノ程度ヲ窺ハシメメナレバ皮内反應ニ直接關與セズシテ加之モ抗毒素結
合性ヲ有スル Toxoid ノ多量ヲ含ム毒素ハコノ目的ニ適合セズ、安定性大ナル且最モ僅少ノ
Toxoid ヲ含ム毒素ヲ以テ最モ適當ナル „Schicktest-gift” ト稱スルヲ得ント述ベタリ。

ふをるもーるときそいどノ注射ヲ受ケタル動物ノ體內ニハ主要免疫反應トシテ抗毒素ノ産
生ヲミル限リニ於テカカル免疫動物ニ毒素ヲ注射シテ耐毒力ノ如何ヲ檢セントスルトキ注射
毒素ノ抗毒素結合價ハソノ „Toxität” ト共ニ實驗成績ニ影響ヲ及ボス可キハ理論上明白ナ
リ。嘗コノ際吾人ノ最モ知ラント欲スル事項ハ標準毒素ノ DLMX ノ價ト該毒素ノ抗毒素結
合價(B.W)トノ比率ガ如何ナル程度迄實際上ノ耐過成績ニ影響ヲ及ボスモノナルカニアリテ
存ス。(本項ニツキテハ目下實驗繼續中ナレバ不日別稿ヲ以テ發表セントス)

次ニ毒素ノ „DLM” ハ同一人ガ充分正確ヲ期シテ測定スルトキト雖モソノ誤差ハ $\frac{1}{10}$ 内外
(美濃)ニ及ブモノノ如シ。況ンヤ人、場所、動物等測定上ノ條件ヲ異ニスルトキハ更ニ大ナ
ル測定誤差ヲ伴フモノナルコトハ余ノ信ジテ疑ハザルトコロナリ。以上ノ理由ニ基キ若シ將
來ふをるもーるときそいどノ抗原能力檢定ヲ政府ニヨリテ行ハントスルトキ各製造者並ニ研
究所ノ請求ニヨリテ交附セラル可キ標準毒素ハソノ性狀全ク同一タルヲ要スベキナリト思考
セラル。

第2 標準ふをるもーるときそいど

余ハちふてりー毒素ノ „DLM” ヲ數年間測定スル裡ニソノ實驗成績ハ季節的影響ヲ蒙
ルコトノ頗ル大ナルモノアルヲ知レリ。故ニ可檢毒素ノ嚴密ナル „DLM” 測定ニハ毒性最
モ安定セル標準毒素ヲ以テ „Kontroll” トナス必要アリ。海溼免疫法ヲ以テふをるもーると

きそいどノ抗原能力ヲ検査スル場合ニハ „DLM” 測定以上實驗成績ノ動搖性大ナリ。コノ事實ハ先賢ノ業績ニ徴スルモ亦吾人多年ノ經驗ニ鑑ミルモ明確ナリ。Madsen ハ既ニ海濱免疫ニ對スル季節的影響ノ存在ニ注目シ吾研究所武田ハ本問題ニツキ實驗ヲ試ミ免疫成績ノ季節的動搖性アルヲ確認シタリ。

斯クノ如ク海濱免疫成績ハ一方ニ於テ動物個性ノ影響ヲ蒙リ且一方季節的動搖性ニ富ムガ故ニふをるも一るとききそいどノ効力試驗成績上ニ一定ノ規格ヲ制定スルノミニテハ未ダ國家檢定上ノ完璧ヲ期スルコト能ハザルニアラザルカ、茲ニ於テ一定抗原能力ヲ有スル標準ふをるも一るとききそいどノ規定ヲ要スベシ。コノ標準品ヲ基準トナシ對照スルコトニヨリ新製ふをるも一るとききそいどノ規格ハ略々統一ノ目的ヲ達成セラルルニ至ラン、カカル意義ニ於テふをるも一るとききそいどノ抗原能力ノ國家檢定實施上標準ふをるも一るとききそいどノ設定ハ緊要問題ナリト信ズ。

第 5 章 概 括

以上章節ヲ遂ヒテ述べ來リタル動物實驗ノ施行方法並ニ之レニ隨伴スル實驗誤差ニ關スル余ノ見解ハ未ダ種々ナル方面ヨリ檢討ノ要ヲ認メラル。只余ノ最重要視スル點ハ海濱免疫法ヲ應用シテふをるも一るとききそいどノ抗原能力ヲ試驗セント欲スル場合ニハソノ成績判定上實驗誤差ノ介入ニ注意セザレバ思ハザル錯誤ヲ招來スル虞アルヲ指摘シタルモノナリ。之レガ詳細ナル系統的研究ハ將來ノ機會ニ讓ラント欲ス。

尙動物實驗ノ誤差及ビ第 4 章ニ述ベタル理由ニ基キ將來ちふてりーふをるも一るとききそいどノ抗原能力檢定ヲ政府ノ機關ニヨリテ行ハントスルトキ、現在ちふてりー血清ノ製造者ニ標準血清ヲ交附スル如ク、政府ニ於テ標準ふをるも一るとききそいどヲ設定シテ之レヲ各研究所ニ交附スベキモノト認ム。標準ふをるも一るとききそいどヲ基準トナシ對照スルコトニヨリ始メテ自家製品ノ檢定ヲナシ得ベシ。而シテ免疫動物ノ耐毒試驗ニ用ユ可キ標準毒素ハ政府ニ於テ一定性状ノ標準毒素ヲ準備シオキ請求ニ應ジ各研究所ニ交附ス可キモノト思料セラル。

附 ふをるも一るとききそいど 1 回注射時ニ於ケル

免疫程度測定期ニツキテ

ふをるも一るとききそいどヲ注射シタル後免疫發生狀態ヲ測定スル期日ニツキテハ次ノ條項ヲ満足スル時期ヲ選定スル必要アリ。

- 1). 最高免疫期ヲ選ブコト。
- 2). 同上期ニ於ケル免疫狀態ハ最モ安定セルコト。即チ血中抗毒素量ヲ測定スル期日ヨリ毒素耐過試驗ヲ施行スル期日ハ少ナク共 1 週間後ナレバ之レ等兩試驗期ニ於ケル免疫程度ニ

動搖ヲ含ムガ如キハ測定上不便ヲ伴フガ故ナリ。

本問題ニツキテハ既ニ多數ノ學者ノ研究アリ且山村ノ實驗ニヨレバふをるもわくちん注射後30—60日ノ間ハサノ免疫程度略々一定セルガ如シ。然レ共仔細ニソノ間ノ關係ヲ觀察シ實驗ヲ反覆スルニ余ノ所見ヲ以テスレバ40日頃ハ30日頃ヨリ一層免疫狀態安定ノ狀ニアルガ如シ(實驗成績表省略)故ニ余ノ本回實驗ニ於テハ總テ抗原注射後40日目ヲ免疫性ノ測定期ト定メタリ。

總括並ニ考案

ふをるもーるときそいどノ抗原的價值測定ヲ海溟免疫法ニ依リテ行ハント欲スルトキ、如何ニセバ最モ正確ニシテ且抗原價ニ對應スル免疫成績ヲ得ルカ、換言スレバ動物實驗上ノ過誤ヲ最少限度トナシ實驗成績ノ嚴正ヲ期スル爲メニハ如何ナル方法ヲ以テ實驗ヲ行フ可キカニツキ余ハ第1—第5篇ニ於テ實驗考察ヲ試ミタリ。今此處ニ既述ノ諸成績ヲ綜合吟味シテ得タルニ海溟免疫法ヲ述べ本研究ノ總括ニ代ヘント欲ス。

第1 免疫實施方法

- 1) 海溟ノ體重ハ400g内外ノモノヲ用ユ。
- 2) 1可檢材料ニ對シ20頭(最小限)ノ動物ヲ充當ス。
- 3) ふをるもーるときそいどハ1回皮下注射トス。
- 4) 免疫施行期間ハ40日トス。
- 5) 試驗動物ノ各群ハ同一條件下ニ最モ注意シテ飼養スルコト。

第2 免疫程度測定方法

- 1) 40日後全免疫動物ヨリ採血シ内10頭ノ海溟血清ニツキテハ個別的ニ嚴密ナル抗毒素量ノ測定ヲナス。
- 2) 各免疫群別平均血清ヲ作り精細ナルAEノ測定ヲナス。
- 3) 毒素耐過試驗ハ各免疫群ノ動物ヲ折半シテ2段的ニ行フ。

第1回ハ血中AEヨリ起算シテ大體ノ耐毒力ヲ求メオキコレニ階段的分量ノ „Test-gift”ヲ注射シテ最高耐過力及ビ平均耐過力ヲ求ム、第2回ハ第1回試驗耐毒力ノ程度ニ基キ各群一半ノ動物ニ對シ一定量ノ毒素ヲ1律的ニ與ヘテ毒素耐過率ヲ算出ス。

次ニ一實驗例ヲ擧ゲテ上法ノ正確度ヲ檢討セントス。

余ノ行ヒタル本實例ニハ免疫群3ヲ設ケふをるもわくちんヲ0.5cc, 1.0cc, 2.0ccノ如クカナリ近接セル量ヲ注射シ、カカル程度ノ抗原量ノ開キニ對シ相應ズル免疫成績ヲ得ラルルヤ否ヤニ注目シタリ。供試ふをるもわくちんハ既述ノモノト交換シ今回ハ1.0cc中10.0單位(Flocculation nach Ramon)ヲ含有スルコトヲ確カメテ使用セリ。ソノ他ノ事項ニツキテハ悉

ク上述ノ方法ニ據リタリ。次ニ實驗成績ヲ記載ス可シ。

第 3 實驗成績

(1) 血中 AE 測定成績

第 1 表

第 1 群		第 2 群		第 3 群	
海嶺 %.	血 中 AE	海嶺 %.	血 中 AE	海嶺 %.	血 中 AE
351	0.05	371	0.06	391	0.1
352	0.03	372	0.03	392	0.07
353	0.05	373	0.05	393	0.07
354	0.01	374	0.02	394	0.07
355	0.05	375	0.06	395	0.05
356	0.01	376	0.08	396	0.1
357	0.05	377	0.07	397	0.2
358	0.02	378	0.06	398	0.1
359	0.01	379	0.05	399	0.1
360	0.01	380	0.03	400	0.1
最 低	0.01	最 低	0.02	最 低	0.05
最 高	0.05	最 高	0.08	最 高	0.2
全群平均血清	0.033	全群平均血清	0.05	全群平均血清	0.09

(2) 最高毒素耐過力及平均毒素耐過力測定成績

第 2 表

免疫群 區 別	海嶺 %.	血 中 AE	毒素注射量 (DLM)	成 績					耐過力 (DLM)
				1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	
第 1 群	354	0.01	10				○		最高 70 平均 29
	356	"	20				○		
	359	"	30				●		
	360	"	40				○		
	358	0.02	50				○		
	352	0.03	60				○		
	351	0.05	70				○		
	353	"	80			●			
	355	"	90			●			
	359	"	100		●				
第 2 群	374	0.02	50				○		最高 150
	372	0.03	60				○		
	380	"	70				○		
	373	0.05	80			●			

(218) ちふてりーふをるもーるときいどノ抗原能力試験法トシテノ海狸免疫法ニ就テ

免疫群 電 別	海狸ノ%	血中 AE	毒素注射量 (DLM)	成 績					耐過力 (DLM)
				1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	
第 2 群	379	0.05	90				●		平均 70
	371	0.06	100				○		
	375	〃	120				○		
	378	〃	150				○		
	377	0.07	200			●			
	376	0.08	250			●			
第 3 群	395	0.05	80				○		最高 270 平均 105
	392	0.07	100				○		
	393	〃	150				○		
	394	〃	170				●		
	391	0.1	200				○		
	396	〃	230				○		
	398	〃	250		●		○		
	399	〃	270				○		
	400	〃	300				●		
	397	0.2	400		●				

備考 1) ○印ハ動物ノ生ヲ ●ハ同死ヲ示ス。

2) 體重400g内外ノ海狸ハ40日ノ免疫期間ヲ經過スル頃概ネ體重500g内外トナル。今カカル免疫海狸ノ血中AE價ヨリ毒素耐過力ノ概測ヲ前第3章ノ方法ニヨリテ試ムレバ、各係數ヲ1.0ト見做ストキ、

體重 500	血中AE 0.01	推定毒素耐過力	20 × DLM
〃	〃 0.05	〃	100 × DLM
〃	〃 0.1	〃	200 × 〃

ノ如クナレリ。

(3) 毒素耐過率測定試験成績

本實驗ニ於テハ最高毒素耐過試験ノ成績ヲ參酌シ „Test-gift” 量ヲ 70 × DLM ト定メタリ。實驗成績ハ次表ノ如クナリタリ。但シ海狸ハ一半ノ10頭ヲ使用セリ。

第 3 表

免疫群區別	實驗動物數	毒素注射量 (DLM)	耐過生存頭數	毒素耐過率 (%)
第 1 群	10	70	2	20
第 2 群	10	70	7	70
第 3 群	10	70	10	100

(4) 實驗成績ノ綜合

更ニ前述3實驗成績ヲ綜合スレバ第4表ノ如シ。

第 4 表

免疫群區別	F.V. 注射量 (cc)	平均血清 (AE)	最高毒素耐過力 (DLM)	右 平 均 値 (DLM)	毒素耐過率 70×DLM: %
第 1 群	0.5 (1/5)	0.033	70	27	20
第 2 群	1.0 (1/10)	0.05	150	70	70
第 3 群	2.0 (1/20)	0.09	270	105	100

即チ第4表＝明カナルガ如ク第1群ハFV0.5cc注射＝對シ40日後ノ検査＝於テ平均血清AE 0.033, 最高毒素耐過力70×DLM, 同平均値27×DLM, 毒素耐過率ハ70×DLMノ毒力＝對シ20%健存セリ。第2群ハFV1.0ccノ注射＝ヨリ平均血清抗毒素量0.05AEヲ示シ, 毒素耐性ハ最高150×DLM, 平均耐毒力70DLMヲ, 又毒素耐過率ハ70%ヲ示セリ。第3群ハFV2.0ccノ注射＝對シソノ免疫成績ハ平均血清抗毒素量0.09AE, 毒素抵抗力ハ最高270×DLM, 平均値105×DLM, 毒素耐過率ハ100%ヲ示シタリ。カクノ如ク略ふをるもわくちんノ注射量ニ, 相應ズル實驗成績ヲ得タリト信ズ。但シふをるもわくちんノ注射量ガ1:2:4ノ比率＝アルガ故ニ, 當該免疫試驗成績モ, 同一比率＝アランシメントノ希望ハ實現至難ニシテ吾人ノ實驗方法＝テハ未ダ充分コノ要求ヲ充タスモノニアラズ。第4表ノ各成績ヲ通覽スル＝最高毒素耐過力ノ比率ハ注射抗原量ノ比率＝最モ接近セリ, コレ實驗條件ノ好適狀態ナリシガ爲メナランモ蓋シ興味アル事實タルニ似タリ。但シ本實例ノミヲ以テハ未ダ各種試驗成績ノ優劣ヲ定ムル＝足ラズ尙將來ノ研索ヲ要ス可シ。

ちふてりー活動性免疫ノ本態ハ特殊免疫抗體ノ形成＝アリ。而シテ該免疫性ハ純然タル液體性 „Rein Humoral” ＝アラズシテ一方組織免疫ー „Gewebsimmunität” ヲ以テ説明セラレツツアリ。從ヒテ吾人ノ實施ス可キ海溟免疫法＝於ケル免疫程度測定法ハ免疫動物血中 AE 測定＝ヨリ „Humoralimmunität” ヲ又毒素耐過試驗＝ヨリテ „Humoralimmunität” 及ビ „Gewebsimmunität” ヲ測定セントスルモノナルコト既述ノ如シ。余ノ最モ信ズル海溟免疫法ヲ以テスルモ亦先賢ノ業績＝ミルモ海溟ノ免疫程度ヲ測定スルコト＝ヨリ該動物＝接種シタル Formoltoxoid ノ抗原單位ヲ決定スルコトハ困難ナリ。嘗テ眞子ハ毒素耐過試驗＝於ケル耐過率ヲ免疫率ト呼ビ活動性免疫程度ノ數量的表現ヲ試ミタルト雖モ逆ニ該免疫率ヨリ抗原單位決定迄論及セザリキ之レ動物實驗成績ノ動搖性ヲ意フトキ遽ニ決定シ難キ問題タルニ似タリ。吾人ノ正確ヲ期シテ實施シタル海溟免疫法ト雖モ抗原單位ヲ數學的ニ表示シ能ハザルノ欠陥ハ掩フベカラザルノ事實ナリ。故ニ海溟免疫法ハ可檢ふをるも一るときそいどノ抗原能力ノ質的試驗法トナリ得ルモ未ダ純然タル定量的抗原單位測定法トハナリ得ザルモノノ如シ。コノ意味＝於テモ將來ふをるも一るときそいどノ抗原能力ノ國家的檢定法實施セラレシニハ標準ふをるも一るときいどノ設定ハ蓋シ至當ノ素置ナリト信ゼラル。

海狸免疫法ニ於ケル余ノ試案ノ根幹トナル點ハ微量抗毒素ノ測定ナリトス。免疫海狸ノ血中ニ產生セラレタル抗毒素ノ正確ナル „Wert”ヲ求メ得タランニハソノコトガ既ニ一ノ免疫程度測定法トナリ得ルノミナラズ。爾後ソノ價ニ誘導セラレテ毒素耐過試験ノ目標ヲ得ルコトトナリ、之レニ基キ個々海狸ニ適用ス可キ毒素量及ビ免疫群ニ試用ス可キ毒力ヲ概測シ得ラレ實驗動物數ノ節約ヲ齎スノミナラズ實驗的誤差ヲ極度ニ減少セシメ得ルモノト信ズ。但シ概測ノ方法ニ至リテハ尙將來ノ研究ヲ要スルモノ多シ。

結 論

第1篇～第5篇ニ互リ述ベタル實驗成績ヲ更ニ綜括シ結論ヲ試ムレバ次ノ如シ。

1) 余ハちふてりーふをるもーるときそいどノ抗原能力ヲ海狸免疫法ニ據リテ檢定セントスルトキノ種々ナル關係ニツキ研究ヲ試ミタリ。

2) ふをるもーるときそいどノ注射部位ハ皮下ヲ以テ最適トス。但シ皮内、筋肉内、腹腔内注射ノ成績ハ皮下注射法ト略同様ナリ。

3) ふをるもーるときそいどハ之レヲ生理的食鹽水ヲ以テ稀釋スルモ亦ハ之レヲ短時間内ニ分割注射スルモ抗原能力ノ増大ヲ來スコト無シ。

4) ふをるもーるときそいどノ抗原能力試験ニハ幼若ナル海狸ヨリモ成熟セル海狸ヲ以テナスヲ可トス。

5) ちふてりー毒素ニ對スル海狸感受性(皮内反應)ノ如何ハ免疫成績ニ大ナル影響ヲ與ヘズ。

6) 海狸免疫法ニ於ケル實驗誤差ハ動物ノ個性ト免疫程度測定法トノ關係ニヨリテ惹起セララルモノヲ主トナスガ如シ。故ニ動物實驗ノ過誤ヲ小ナラシメント欲セバ免疫法全般至適状態ニアラザルベカラズ。余ハ諸實驗ノ歸結ニ徴シ、前總括篇ニ述ベタルガ如キ海狸免疫法ニ對スル一試案ヲ得タリ。該方法ニ基キ實施シタル實驗成績ハ概ネ抗原價ニ對應スル免疫成績ヲ得タリト信ズ。

7) ちふてりー豫防劑効力ノ國家檢定ヲ實施センニハ標準ふをるもーるときそいど並ニ標準毒素ノ設定ハ蓋シ最モ翹望セララルモノナリ。

擧筆ニ當リ終始懇切ナル御指導、御校閲ノ勞ヲ賜ハリタル恩師目黒庸三郎博士ニ滿腔ノ謝意ヲ表シ、且屢々有益ナル助言ヲ寄セラレタル末松又男博士ニ謹謝ス。

主 要 文 獻

- 1) Ramon; Annales de l' Institut Pasteur 1923-1924.
- 2) S. Schmidt; Annales de l' Institut Pasteur 1925.
- 3) Hartley; Wissenschaft. Woch. zu Frankfurt. a. m. Sept. 1934.
- 4) Hartley; The Brit. Jour f Exp. Path. Vol XLI. No. 5 1935.
- 5)

- Hartley**; The Brit. Jour f Exp. Path. Vol XVI. No. 5 1935. 6) **Prigge**; Zentralblatt für Bakter. Orig. Bd. 135. 1935. 7) **Prigge**; Die Wertbemessung der Diphtherie Impfstoffe. (Arbeiten aus dem Staatsinstitut für experimentelle Therapie und dem Georg Speyer-Hause zu Frankfurt a. m. Heft 32, 1935. 8) **Ramon**; 第8回日本醫學會誌, 昭和6年. 9) **Madsen**; 第8回日本醫學會誌, 昭和6年. 10) **Kolle, Prigge**; Probleme der Bakteriologie. Immunitätslehre und experimentelle Therapie Bd. III 19, Vorträge 1935. 11) **Kolle, Kraus, Uhenhnhth**; Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen. Bd. II 1927. 12) **Robert, Debré**; La Vaccination centrale Diphtérie, 1932.. 13) **Rudder**; Die akuter Zivilisationsseuchen. 1934. 14) **Madsen, Jensen, Schmidt. S.**; Taux d'antitoxinen, reaction de Schick et Toxi-resistance des lapins immunisés avec de l'antitoxine diphtérique im Druck. 15) **Jensen**; Intrakutane Kaninchenmethode zur Auswertung von Diphtherie Toxin und Antitoxin. 1933. 16) **H. Schmidt**; Z. f. Immforschg. 48 1926. 17) **H. Schmidt**; Dre Praxis der Auswertung Von Toxinen u. Antitoxinen. 1931. 18) **S. Schmidt, u. Fjord-Nielsen**; Z. f. Immforg. 81, 1934. 19) **Waddigton**; Jour. Path. and Biol. Vol 32 1929. 20) **Hensevol et Clevers**; Compt. rend. Soc. Biol. III, 86, 1923. 21) **Schick**; Erg. Soz. Hyg. 1929. 22) **Dungern**; Z. f. Bakt. 34 1903. 23) **目黒**; 醫事公論, 大正14年, 第651, 第652. 細菌學雜誌, 第353 大正14年. 臨牀ノ日本, 第3卷, 第24號, 昭和10年10月. 24) **細谷. 宮田**; C. r. Soc. Biol. 99, 1928. 25) **細谷**; 臨牀ノ日本, 第1卷, 第5號, 昭和8年5月. 實驗醫學雜誌, 第18卷, 第12號, 昭和9年12月. 26) **進藤**; 臨牀醫學, 第24卷, 第2號, 昭和11年2月. 27) **安東. 西村**; J. Immun. 1929. 17. 28) **西村**; 滿洲醫學雜誌, 第10卷, 第6號, 昭和4年6月. 29) **三田**; 血清學領域ニ於ケル新知見, 昭和11年. 30) **須磨**; 岡山醫學會雜誌, 第47卷, 第2號, 昭和10年2月. 31) **向井. 安井**; 實驗動物ノ實際, 昭和8年. 32) **小澤. 渡邊. 細谷**; 第10回聯合微生物學會記錄, 昭和11年. 33) **加藤**; 第10回聯合微生物學會記錄, 昭和11年. 34) **大坪**; 日本微生物學病理學雜誌, 第25卷, 第5號, 昭和6年5月. 35) **大坪**; 大阪醫學會雜誌, 第31卷, 第12號, 昭和7年12月. 36) **末松**; 日本微生物學病理學雜誌, 第29卷, 第11號, 昭和8年10月. 37) **山村**; 日本微生物學病理學雜誌, 第30卷, 第4號, 昭和11年4月. 38) **山村**; 日本微生物學病理學雜誌, 第30卷, 第7號, 昭和11年6月. 39) **山村**; 日本微生物學病理學雜誌, 第31卷, 第4號, 昭和12年3月. 40) **美濃**; 日本微生物學病理學雜誌, 第29卷, 第12號, 昭和10年12月. 41) **美濃**; 日本微生物學病理學雜誌 第36卷, 第7號, 昭和11年6月. 42) **磯野**; 日本微生物學病理學雜誌, 第30卷, 第14號, 昭和11年10月. 43) **北谷**; 日本醫科大學雜誌, 第7卷, 第1號, 昭和11年1月. 44) **北谷**; 日本醫科大學雜誌, 第8卷. 第1號, 昭和12年1月. 45) **尾崎**; 大阪醫學會雜誌, 第36卷, 第3號, 昭和12年3月. 46) **眞子**; 日本微生物學病理學雜誌, 第31卷, 第1號, 昭和12年1月. 47) **進藤. 川島. 利部. 田中**; 實驗醫學雜誌, 第21卷, 第10號, 昭和12年10月. 48) **甲斐**; 日本微生物學病理學雜誌, 第31卷, 第14號, 昭和12年11月. 49) **櫻井. 加茂. 堀. 甲斐**; 日本公衆保險協會雜誌, 昭和13年. 50) **武田**; 名古屋醫學會雜誌, 昭和13年. 51) **杉江**; 日新醫學, 第27卷, 第8號, 昭和13年8月.