日本微生物學雜誌 (第三十五卷) (昭和十六年八月一日發行)
 病 理 學 (第 九 號)

(原 著)

膽汁酸製劑ニヨル解毒免疫

京都帝國大學醫學部微生物學教室 (主任 木村教授)

大學院學生 醫學士 伊 藤 喜 一 郎

Kiichiro Ito

(昭和16年1月10日受付)

【内 容 抄 録】

從來副腎髓質及ヒ肺臓ハ臓器毒ガ強い爲ニ、コレ等ヲ用ヒテ免疫血清ヲ得ルコトハ困難トサレテ居タ。著者ハ膽汁酸製劑ヲ抗原ニ添加スルコトニヨツテ免疫血清ヲ得ルコトニ成功シタ。其シテ膽汁酸製劑ハ抗原及ヒ試獸ニ對シテ沈降素溶血素凝集素產生能力ヲ阻止セヌコトヲ確メタ。

目 次

第1章 緒 論	5) 凝 集 素
第2章 實驗並ニ成績	6) Genesol ノ吟味
1) 抗牛副腎髓血清	第3章 總括並ニ考按
2) 抗牛肺臓血清	第4章 結 論
3) 抗牛血清血清	文 献
4) 溶 血 素	

第 1 章 緒 論

臓器免疫ニ際シテハ誰デモ逢着スル第1ノ困難ハ臓器毒ニヨル試獸ノ死亡デアル。茲ニ於テ臓器毒ノ問題ガ新タナ課題トシテ實驗者ニ提出サレルコトニナル。

臓器毒ハ1898年 Brieger u. Uhlenhuth⁽¹⁾ガ始メテ海溟ノ肺臓、脾臓、腎臓、副腎ノ食鹽水浸出液ニ臓器毒ノアルコトヲ報告シテ以來、研究サル様ニ成ツタガ、當時ハ未ダ一般ノ注意ヲ引カナカツタ。1910年 Kraus u. Volk⁽²⁾ガ結核ニ罹患セル海溟ノ肝臓、脾臓えきスヲ血管内ニ注射スルコトニヨツテ海溟ヲ急死セシメ得ルコトヲ報告シ、1911年 Dold⁽³⁾⁽⁴⁾ガ追試シテ、其ノ毒性ハ管ニ結核臓器ノミデナク、健康ナル海溟臓器ニ於テモ、亦同様ナ毒性ヲ有スルコトヲ發表シテ以來、コノ方面ノ研究ハ盛ニナツタ。其後1912年 Dold u. Ogata⁽⁵⁾ Leo

Leob⁽⁶⁾, 1913年 Ischikawa⁽⁷⁾ノ研究ガ有リコノ方面ノ研究ハ枚舉ニ遑ナシト云フ状態ニ成ツタ。

臓器毒ニ關スル本態ノ研究ニ就イテハ, Dold u. Ogata⁽⁵⁾, Ischikawa⁽⁷⁾, 市川⁽⁸⁾ノ如ク肺臓血管内血栓形成ヲ主因トナスモノ, Populski⁽⁹⁾ノ如ク, 内臓血管擴張ヲ主因トナスモノ, 又阿部⁽¹⁰⁾ノ如ク, 肺臓血管及ビ氣管枝筋ノ收縮ニヨル肺循環ノ障礙ヲ主因トナスモノ, Bauer u. Wellhoff⁽¹⁰⁾ノ Anaphylatoxin ニヨルトナスモノ, 及ビ Fürth⁽¹²⁾ノ如ク, 化學物質ニヨルモノトナス説等, 諸説紛々トシテ, 其ノ歸一スルトコロヲ知ラナイ有様デアル。

著者ハ曩ニ副腎臓器ニヨル免疫ヲ企テ, 其ノ臓器毒ノタメニ, 免疫ハ失敗ニ失敗ヲ重ネタガ, 此處ニ於テ副腎ノ臓器毒ニ關スル文献ヲ見ルニ, Brieger u. Uhlenhuth⁽¹⁾ノ研究ニ始マリ, 1926年大澤⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾及ビ1927年中村⁽¹⁵⁾1928年中條⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ノ研究ガ有ル。

大澤及ビ中村ニヨルト副腎臓器毒ハ耐熱性デアリ, 肺臓毒ニモ優ルモノデアルガ, 或ル一定量ヲ越シテ注射スルト, 試獸ハ反ツテ死ナナイ事實ヲ見テ居ル。中條ニヨルト, 副腎臓器毒ハ臓器特有ノ毒トあどれなりんノ混合シタモノデ, 主トシテあどれなりんニヨルモノト述ベテ居ル。

次ニ肺臓毒ニ關スル文献ヲ見ルニ, 1898年ノ Brieger u. Uhlenhuth⁽¹⁾ヲ始メトシテ, 1913年 Ischikawa⁽⁷⁾, Paul a. Karsner⁽¹⁸⁾, Dold u. Kodama⁽¹⁹⁾ノ研究有リ, Ischikawa ハ肺臓毒ハ他ノ臓器毒ニヨリモ毒性ガ強ク血液凝固ヲ高メルコトヲ見テ居ル。Paul a. Karsner モ同様ナ結果ヲ得テ居ル。

1915年後藤⁽²⁰⁾ハ肺臓毒ニヨル試獸ノ死因ハ, 血液ノ凝固説バカリデハ説明サレナイト述べ, 1918年石川⁽²¹⁾モ肺臓毒ノ本態ヲ研究シ, 肺臓毒ハ酵素様物質デハナイト述べ, 1921年 Sakamoto⁽²²⁾ハ肺臓毒ハ臓器中毒最モ強イト言及シタ。1922年石崎⁽²³⁾モ肺臓毒ハ妊娠子宮毒ト共ニ臓器毒中一番毒性ガ強ク, 而モ, 肺循環ノ血行障礙ヲ起スコトヲ認メテ居ル。而モ肺臓毒ニハぐろぶりん様物質トあるこ一可溶性ノ物質ガ有ルト述ベテ居ル。甲斐⁽²⁴⁾ハ肺臓毒ハぐろぶりん様ノ非耐熱性ノ物質トひすたみんノ耐熱性物質ヲ有スルト報告シテ居ル, 1926年大澤⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾モ肺臓毒ハ極メテ毒性ノ強イコトヲ承認シ, 耐熱性デ血管外デモ血管内デモ共ニ毒性ノアルコトヲ見テ居ル。1931年伊東⁽²⁵⁾ハ同様ニソノ毒性ノ強キコトヲ承認シ, 肺臓浸出液ハ心臓機能ヲ高メ, 又腸及ビ子宮ノ運動ヲ高メ, 血液沈降速度ヲ高メ, 血液ノ凝固ヲ促進セシメルコトヲ認メテ居ル。1935年森⁽²⁶⁾ハ肺臓毒ノ本態ヲ研究シコレヲひすたみんノ作用ニ歸シタ。

以上ノ如ク副腎臓器毒及ビ肺臓臓器毒ニ關スル研究ハ, 其ノ研究途上ニ色々ナ説ヲ生ジ, 又結果ヲ得タノデアルガ, 現今大體ニ於テ副腎臓器毒ハ副腎ニ特有ナル物質トあどれなりん

ノ混合シタモノト見做シ得ベク、又肺臓毒ハぐろぶりん様物質並ニひすたみんノ作用ノ混合シタモノト見做シ得ルト思フ。

著者ハ副腎臓器ニヨル免疫ニ其ノ臓器毒ノ強キタメニ、實驗ハ失敗ニ失敗ヲ重ネタガ、膽汁酸製劑ガ臓器毒ヲ解毒スル作用ニ思ヒヲ致シ、製劑 Genesol ヲ應用スルコトニヨリテ、始メテ免疫血清ヲ得ルコトガ出來タ。

膽汁酸ノ解毒作用ハ1926年早川⁽²⁷⁾⁽²⁷⁾大出⁽²⁸⁾1928年佐藤⁽³⁰⁾1938年平田⁽³¹⁾ノ實驗ガ有ル。

著者ハ副腎臓器えきスニヨル免疫ニ成功シテ後、臓器毒ノ強キ肺臓えきスヲ用ヒテ、又免疫ニ成功シタ。

茲ニ於テ、抗原 = Genesol ヲ加ヘテ沈降素、溶血素、凝集素ノ有無ヲ檢シタルニ、抗原ニ對シテモ、試獸ニ對シテモ、抗原產生能力ヲ阻止シナイコトヲ知ツテ、此處ニ結果ヲ報告スル次第デアル。

第 2 章 實驗並ニ成績

1) 抗牛副腎髓質血清 (第1表)

前實驗ニ詳述セル如ク、臓器ハ屠牛場ヨリ購入シテ窒素濃度0.5g/dlノ浸出液ヲ作り、之ヲ抗原トシタ。

抗血清ヲ得ルタメニ著者ハマツ、抗原ヲPro. kg. 1.0, 2.0, 3.0ccヲ家兎ノ腹腔内ニ3日間ノ間隔ヲ置イテ注射シ、4回目ハPro. kg 3.0ccヲ繰返シタ。而シテ何レモ、抗原注射後直ニ耳靜脈ニ毎回0.5cc宛ノ膽汁酸製劑 Genesol ヲ注射シ解毒ヲ計ツタ。

コノ方法ヲ漸ク免疫血清ヲ得タノデ自信ヲ得テ次ニPro. kg 0.5, 1.0, 1.5cc宛ノ抗原=1/4量ノ Genesol ヲ添加シ、3日間ノ間隔ヲ置イテ耳靜脈内注射ヲナシ4回目Pro. kg 1.5ccヲ繰返シタ。

コノ際ハ然シ極メテ徐々ニ注射セストキハ試獸ノ急死ヲ見タ。何レモ抗血清ヲ得タ。免疫價ハ下表ノ通りデアル。

補體結合反應ハ抗原稀釋法ニヨリ、沈降反應ハ Uhlenhuth 輪環法ニヨツタ。成績表示ハ前ノ實驗ト同様デアル。

第 1 表

抗原稀釋 反應	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560
補體結合反應	O	O	O	O	w	m	fk	K	K
沈降反應	/	+	+	+	+	-	-	-	-

2) 抗牛肺臓血清 (第2表)

抗血清ヲ得ルタメニ、前實驗同様 Pro. kg 0.5, 1.0, 1.5cc 宛ノ抗原ニ $\frac{1}{4}$ 量ノ Genesol ヲ添加シテ、3日間ノ間隔ヲ置イテ耳靜脈ニ注射シ、4回目ハ Pro. kg. 1.5ccヲ繰返シタ。

コノ際ハ副腎髓質ノ場合ニ於ケル如キ試獸ノ死亡ハ全然見ラレズ、注射速度モ可ナリ速クトモ支障ナキヲ認メタ。免疫價ハ下表ノ通りデアル。

第 2 表

抗原稀釋 反應	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560
補體結合反應 1	O	O	O	O	O	m	fk	K	K
2	O	O	O	m	fk	K	K	K	K
沈降反應 1	/	+	+	+	+	+	+	±	-
2	/	+	+	±	-	-	-	-	-

3) 抗牛血清血清 (第3表, 第4表)

コノ場合ハ血液ヨリ分離シタ血清ヲ薄メズニ、其ノ儘 Pro. kg. 0.5, 1.0, 1.5cc 宛ヲ3回3日間ノ間隔ヲ置イテ注射シタ。コノ際ハ抗原ニ Genesol ヲ $\frac{1}{4}$ 量添加シタモノト全然添加セモノトノ對照ヲ作ツテ見タ。

免疫價ハ下表ノ通りデアル。

第 3 表 Genesolヲ添加セル場合

抗原稀釋 反應	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240	20480	40960	81920
補體結合反應 1	O	O	O	O	O	O	O	m	fk	K	K
2	O	O	O	O	O	st	fk	K	K	K	K
沈降反應 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±
2	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-

第 4 表 Genesol ヲ添加セヌ場合

抗原稀釋 反應	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240	20480	40960	81920
補體結合反應 1	O	O	O	O	O	O	m	fk	K	K	K
2	O	O	O	O	O	m	st	K	K	K	K
沈降反應 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

4) 溶 血 素 (第5表)

以上ノ實驗成績デ Genesol ハ抗原及ビ家兎ノ抗體產生能力ヲ阻止シナイコトヲ知ツタガ
溶血素ノ場合ハ如何ニナルカラ檢シテ見タ。

コノ場合ニハ食鹽水ニテ良ク洗滌シタ山羊血球ヲ用ヒ、血球浮游液20%, 50%, 100%ノ
物ヲ5cc宛3回5日間ノ間隔ヲ置イテ $\frac{1}{4}$ 量ノ Genesol ヲ添加シテ注射シタ。溶血價ハ下表ノ通
リデアル。

赤血球ハ2.5%ノモノヲ用ヒ、海眞血清(補體)ハ20倍ニ稀釋シタ。

第 5 表

血清稀釋 家兎	100	200	400	800	1600	3200	6400	12800
1	K	K	st	m	m	w	sp	O
2	K	K	K	st	m	w	sp	O
3	K	K	K	st	m	w	sp	O

即チコノ場合ハ溶血價ハ低イガ溶血素產生能力ヲ Genesol ハ阻止セヌヲ見タ。

5) 凝 集 素 (第6表)

次ニ Genesol ハ抗原及ビ試獸ノ凝集素產生能力ヲ阻止セヌカラ檢シタ。菌ハちふす菌ヲ
用ヒ、10mg/10ccノ浮游液ヲ作り、之ヲ0.5, 0.75, 1.0cc宛5日間ノ間隔ヲ置イテ注射シタ、
コノ場合モ勿論 $\frac{1}{4}$ 量ノ Genesol ヲ添加シタ。

第 6 表

血清稀釋 家兎	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240	20480	40960	81920
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-

即チコノ場合モ凝集素產生能力ヲ阻止セヌコトヲ認メタ。

6) Genesol ノ吟味 (第7表)

膽汁酸ハ蛋白デモリぼいどデモ又炭水化物デモナイ。故ニ之ニ對スル抗體ハ起ラナイ。念
ノ爲ニコノ事ヲ吟味ジテ見タ

即チ前記ノ抗牛血清血清ニ於テ Genesol トノ補體結合反應ヲ檢シテ見タ。

第 7 表

抗原稀釋	10	20	40	80	160	320
反應						
補體結合反應	K	K	K	K	K	K

即チ Genesol ニ對スル抗體ハ存在セヌコトヲ知ツタ。

第 3 章 總括並ニ考按

以上ノ實驗成績ニヨツテ膽汁酸製劑 Genesol ハ臟器毒ヲ中和シ而モ抗體產生能力ヲ抗原ニ對シテモ亦試獸ニ對シテモ阻止セヌコトヲ知ツタ。臟器毒ノ解毒法トシテハ Do'd ハ血清ト臟器えきスヲ混合サスコトニヨリ、又血液及ビ血漿ト混合サスコトニヨリ目的ヲ達スルコトヲ認メテ居ル。又 Berkefeld デ濾過シタリ、60°Cニ加溫スルコトニヨツテ毒性ノ弱マルコトモ見テ居ル。Sold u. Ogata ハ Hirudin ヲ豫メ試獸ニ注射スル時ハ、動物ノ臟器毒ニヨル急死ヲ低メルコトヲ見テ居ル。Leo Leob ハ血清ノ効果アルコトヲ再認シ、Ischikawa モ同様ニ血清ノ効果ヲ見テ居ル。Dold u. Kodama ハ血清以外ニあるこーるニヨツテ解毒スルコトヲ認メテ居ル。市川ハ血清以外ニ蛋白ガ解毒作用ヲ有シ、Hirudin、枸橼酸なとりうむヲ豫メ注射シテ置クト試獸ノ抵抗ヲ増スコトヲ認メ、又瀉血ト共ニ纖維素ヲ除ケル血液ヲ注射スルカ、或ハ瀉血ト共ニ食鹽水ヲ注射スルト又試獸ノ抵抗ヲ高メルコトヲ認メテ居ル。

Sakamoto ハ血清ノ有効ナルコトヲ追認シテ居ル。

以上ノ方法ト著者ノ方法トニ何レニ優劣ガ有ルカ、著者ハ比較シテ見ナカツタノデ、此處ニ斷定スルコトハ出來ナイガ、操作ノ點ヨリ申シテモ、著者ノ方法ガ簡單デアリ又確實ナ點ニ有利ナ點ガアルト信ズル。

膽汁及ビ膽汁酸ガ、凝集素價ヲ高メルコトハ 1897年 Grünbaum⁽³²⁾、1902年 Eckardt⁽³³⁾、Zupnik⁽³⁴⁾、1903年 Megele⁽⁴³⁾、Langstein u. Meerwein⁽³⁶⁾、1917年竹村⁽³⁷⁾、1922年檜山⁽³⁸⁾、1923年里見、平川⁽³⁹⁾、1925年高崎⁽⁴⁰⁾、1928年小今井⁽⁴¹⁾、1932年内山⁽⁴²⁾ノ實驗ニヨツテ知ラレテ居ル事實デ、此ノ點ヨリ見ルモ著者ノ方法ハ優レタモノト思フ。

次ニ Genesol ヲ蛋白ニ添加スルコトニヨツテ Obermeyer u. Pick⁽⁴³⁾ノ化學構造特異性ノ問題ガ起ツテ來ルガ、コノコトハ Genesol ヲ抗原ニ加ヘテ得タ抗血清ガ良ク原抗原ト反應スルヲ見レバ此處デハ考慮ニ入レナクトモ良イト思フ。

而モ膽汁酸ハ生理的ニ體內ニ存在スルモノデアル故猶更ノコトデアル。

第 4 章 結 論

1) 著者ハ胆汁酸製劑 Genesol ヲ應用スルコトニヨツテ、臟器毒ヲ中和シ免疫困難トサレテ居タ、副腎髓質えきす及ビ肺臟えきすヲ家兎耳靜脈ニ注射シテ各ノ抗血清ヲ得タ。

2) Genesol ハ抗原ニ對シテモ亦試獸ニ對シテモ、沈降素、溶血素、凝集素產生能力ヲ阻害セスコトヲ認メタ。

終リニ臨ミ、終始御懇篤ナル御指導並ニ御校閲ヲ賜リマシタ恩 師 木村 教授ニ厚ク御禮申上ゲマス。

文 献

- 1) Brieger u. Uhlenhuth. D. m. W. 1898. S. 163. 2) R. Kraus u. R. Volk. W. Kl. W. 1910. S. 289. 3) Dold. Z. f. Imm. Forsch. 1911. S. 53. 4) Dold. Ebenda. S. 1614 5) Dold u. Ogata. Z. f. Imm. Forsch. 1912. S. 138. u. S. 667.
- 6) Leo Leob. Z. f. Imm. Forsch. 1912. S. 189. 7) Ischikawa. Z. f. Imm. Forsch. 1913. S. 163. 8) 市川. 東北醫學會雜誌, 大正6年, 1頁. 大正7年, 111頁.
- 9) Popielski. Pflügers. Arch. f. g. Physiol. 1909. S. 191. 10) 阿部. 東北醫學會雜誌, 大正8年, 64頁. 11) Bauer u. Welthoff. Cit. n. 60. 12) Fürth. Ergebniss d. Phys. VIII. Jahr. G. S. 524. 1908. 13) 大澤. 日本微生物學雜誌, 昭和2年, 128頁. 14) 大澤. 日本微生物學雜誌, 昭和2年, 1214頁. 15) 中村. 日本微生物學雜誌, 昭和3年, 1113頁. 16) 中條. 細菌學雜誌, 昭和4年, 83頁. 17) 中條. 細菌學雜誌, 昭和4年, 221頁. 18) H. Paul and H. L. Karsner. Proc. of the Soc. of Exp. A. Med. Bd 19, No 6. 19) Dold u. Kodama. Z. f. Imm. Forsch. 1913 S. 683.
- 20) 後藤. 京都醫學雜誌, 大正5年, 93頁及433頁. 21) 石川. 東北醫學會雜誌, 大正8年, 419頁. 22) Sakamoto. Z. f. Imm. Forsch. 1921. S. 1. 23) 石崎. 慶應醫學會雜誌, 大正12年, 41頁. 24) 甲斐. 慶應醫學會雜誌, 大正13年, 727頁. 25) 伊東. 日本藥物學雜誌, 昭和6年, 53頁. 26) 森. 岡山醫學雜誌, 昭和11年, 1658頁.
- 27) 早川. 慶應醫學雜誌, 昭和2年, 1927頁. 28) 早川. 慶應醫學雜誌, 昭和2年, 1945頁, 1947頁. 29) 大出. 日本外科學會雜誌, 昭和2年, 779頁. 30) 佐藤. 日本外科學會雜誌, 昭和4年, 749頁. 31) 平田. 日新治療, 昭和13年, 488頁. 32) Grünbaum. M. m. W. 1897. S. 33). 33) Eckardt. M. m. W. 1902 S. 1129.
- 34) Zupnik. M. m. W. 1902. S. 1305. 35) Megele. M. m. W. 1903. S. 589.
- 36) Langstein u. Meerwein. W. Kl. W. 1903. S. 787. 37) 竹村. 日本微生物學雜誌, 大正6年, 291頁. 38) 檜山. 岡山醫學雜誌, 大正12年, 165頁. 39) 里見, 平川. 日本微生物學雜誌, 大正13年, 2036頁. 40) 高崎. 細菌學雜誌, 大正15年, 43頁. 41) 小今井. 福岡醫學雜誌, 昭和4年, 1559頁. 42) 内山. 實驗消化器病學雜誌, 昭和7年, 727頁. 43) Obermeyer u. Pick. Kollo, Kraus, Uhlenhuth. Hand. B. der. Path. Mikr. Bd II, S. 333.