

卵白を抗原とする海狸能働性過敏症の 潜伏期について

(過敏症研究第1報)

岡山大学医学部衛生学教室(主任 緒方教授)

山下 敬三

[昭和29年4月7日受稿]

第1章 緒言

最近驚異的発達を来せる免疫学研究の一大副産物と見做すべき蛋白体注射により惹起せらるる特異なる生体反応が1902年 Richet¹⁾に依り合理的現象として説明せられ過敏症と命名され、Arthus²⁾及び Theobald Smith³⁾より其の実験的基礎は固められた。

被働性過敏症についての潜伏期の研究は1907年 Otto⁴⁾が海狸の被働性過敏症に於て潜伏期は抗体の注射後24時間を以て最適なる事を認め、Doerr und Russ⁵⁾は免疫血清を海狸の静脈内に注射し2時間にして過敏症を4時間にして過敏症死を起さしめたり

景山⁶⁾は極めて高価なる沈降素血清を用いて抗体の静脈内注射の場合には5分間、腹腔内注射の場合には潜伏期5時間にて過敏症死を起さしめ得ることを実験せり。かくの如く被働性過敏症の潜伏期については稍々正確に研究せられたるも、能働性過敏症の潜伏期の研究は感作方法の多種多様複雑にして被働性過敏症のその如く単純なるものにあらず。又的確に生体内の抗体を測定すること能わず。感作抗原の種類、感作抗原の量、注射回数、注射方法、動物の種類、検査方法等により其の成績区々にしてその成績の一致を見る事甚だ困難なり。Friedberger u. Mita⁷⁾に依れば過敏性は抗原の注射と同時に生ずるも、潜伏期は抗体の血中に出現する迄の時間なりと言ひ抗体の少量又は抗体産生の緩漫なるものは潜伏期も遅延すると言わる。即ち潜伏期は抗体が血中に於て証明可能に到る迄血中に蓄積

される時間なりと言ふ。海狸に関しては Rosenau and Anderson は馬血清を注射し2週間の後極度の過敏症の起るを見たり。

又 Doerr u. Russ は0.01 ccの牛血清を250 gの海狸に注射し0.2 ccの抗原再注射に依り5日目に軽度の過敏症を8日目には過敏症死を起さしめたり。Friedberger u. Bruckhardt は1.0 ccの山羊血清を皮下に注射し5~7日にて過敏症状を起し9日目には定型的な過敏症状を呈せりと言ふ。潜伏期の長短は同一種類の動物に於ても感作抗原の種類及び量に依りても影響さる。Doerr u. Berger⁸⁾は馬血清の Euglobulin 及び Albumin を感作原として海狸の「ショック」発現に依り其の関係を観察し同一量の感作原を使用したる時は Euglobulin にて感作せる方が Albumin にて感作せる場合より潜伏期は短く又極めて微量の抗原を以て感作せる場合は比較的長い潜伏期を要する事を見出せり。又 Gay and Sondhard⁹⁾は感作の成立する過程に於ては感作原を数回注射することによつて潜伏期間は延長されることを観察せり。潜伏期の意義に関しては又一方自動的感作に於ては移入せられたる抗体が組織細胞に鉤着するに要する時間なりとも言わる¹⁰⁾。又潜伏期間は過敏性抗体の産生のみならず肝臓の解毒作用の障害とも関係するものと言わる¹¹⁾。又竹本¹²⁾は血中含水炭素及び還元性物質の消長を検する実験に於て海狸の感作の程度が進むに伴い肝臓機能の障害と細胞の透過性の亢進を示すことを認めたり。後藤田¹³⁾は海狸及び家兎に於て感作の成立とともに血中ウロビリソ量が増加し肝

臓機能の障害せらるることを認めたり。

余も又先輩諸賢の研究を参考とし卵白を抗原として、感作抗原の量、注射回数及び注射の方法を異にすることに依り潜伏期、抗体産生、体温降下等に及ぼす影響等を実験し聊か得るところありたるを以て以下之を報告し先進の叱正を仰がんとするものなり

第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験動物

実験的に過敏症を惹起し得べき動物は家兎、鼠、馬、鳩、鴨、犬、海馬等種々なるも就中海馬は単に1回の過敏原注射に依り容易に過敏性を獲得する性質を有し、且つ其の反応完全にして個性の相違を殆んど認めざるが故に過敏症の研究には最も適したる動物なることは既に Theobald Smith, Otto¹⁴⁾, Friedemann¹⁵⁾ 等の等しく認めるところなり。余も又実験動物として海馬を選び、体重 220 g ~ 580 g の間のものを使用せり。何となれば 250 g 前後の海馬に於ては其の過敏度殆んど同一にして其の症状に大なる差違を認めざるも余は体重の大なる海馬の過敏度の差異を知らんがため特に 220 g より 580 g の間の海馬を使用せり。試獣は豆腐滓と野草にて飼育せり。

第2節 感作抗原及び感作方法

第1項 感作抗原

余は感作抗原として鶏卵の卵白を使用せり。鶏卵卵白に於ては Albumin は約 90% にて比較的純度高く感作抗原として適當なるものと認め之を使用せり。先ず新鮮なる鶏卵の卵白を採り泡立器によりよく攪拌し充分泡を立て約 1 時間之を放置し容器の底の卵白を目の細かき絹布にて濾過し之より生理的食塩水にて 10% 卵白溶液を造りて使用せり。抗体の測定にあたりては毎回之を作り新鮮なるものを使用せり。

第2項 感作方法

抗原として鶏卵卵白の 10% 溶液を使用し、供試海馬を 10 群に分ち夫々次の如く感作せり。

第 1 群に於ては 0.1 cc を胸骨皮下に 1 回

感作す。

第 2 群に於ては 0.1 cc を腹腔内に 1 回感作す。

第 3 群に於ては 0.1 cc を静脈内に 1 回感作す。

第 4 群に於ては体重 250 g につき 0.5 cc の割合にて胸骨皮下に 1 回感作す。

第 5 群に於ては体重 250 g につき 0.5 cc の割合にて腹腔内に 1 回感作す。

第 6 群に於ては体重 250 g につき 0.5 cc の割合にて胸骨皮下に 1 回感作す。

第 7 群に於ては体重 250 g につき 1.0 cc の割合にて腹腔内に 1 回感作す。

第 8 群に於ては 250 g につき 1.0 cc の割合にて腹腔内に 1 回感作す。

第 9 群に於ては体重 250 g につき 1 cc の割合にて静脈内に 1 回感作す。

第 10 群に於ては体重 250 g に対し 1.0 cc の割合にて之を 2 分し 3 日の間隔にて 3 回胸骨皮下に感作す。

以上の 10 群につき潜伏期、過敏症状、発症時の体温降下等を比較研究せり。

第3節 沈降素測定法

海馬の過敏症は既に先進諸家に依り研究せられたるも、其の実験要約区々にして一定せず、従つて其の成績も区々にして一致せず、免疫体方面より研究の歩を進めたる学究も或は沈降素と過敏症抗体とは同一なりと言ひ或は異なる物質なりと称し論難彌久の状にあり。而して従米行われたる沈降反応の検査は主として Uhlenhuth 氏法にして此の方法による沈降素の量的不適當なるは我が緒方教授¹⁷⁾の免疫体稀釈よりする沈降素の測定方法に関する詳細なる実験に依り明かなる所なり。Uhlenhuth 氏法による沈降素価は決して沈降素の量を示すものにあらずして実に沈降素の沈降原に対して反応し得る範囲即ち沈降原価を示すものにして過敏症に於ける沈降素の消長を研究するには Uhlenhuth 氏法にては全く不可能にして免疫体稀釈沈降反応による沈降素量測定法によりてのみ可能なりと信ず。余は全実験を通じ緒方氏法により沈降素価を測定し次に述ぶる結合帯を基準として過敏原

の再注射を行いたり。

免疫血清を1%アラビアゴム生理的食塩水にて順次に稀釈し沈降反応用小試験管に毛細ピペットを以て分配し、此の上に沈降原を生現的食塩水にて過降的に稀釈せるものを重畳し室温に放置し両層間に生ずる輪状の白濁を検す。而して最高稀釈の沈降素血清と最も速に反応する抗原の稀釈度を結合帯と称し、其の結合帯に於ける沈降素血清の最高稀釈度を稀釈沈降素価と称す。此の稀釈沈降素価はその免疫血清の沈降素量を示すものであり、結合帯は其の沈降素の性質を表わすものなり。沈降素測定にあたり15分以内に両層間に白輪を生ぜしものを(卅)とし30分以内を(卅)、1時間以内(卅)、2時間以内(+)とし2時間を経過するも白輪を生ぜざるものをすべて(-)とせり。

第4節 再注射量及び再注射法

第1項 再注射法

再注射はすべて緒方氏法に依り結合帯を測定し結合帯相当量の抗原を生現的食塩水にて適当に稀釈し海鯊の外頸静脈に注射せり。此の際抗原再注射量の算定の基準となる海鯊の推定総血量は体重の $\frac{1}{13}$ とせり

第2項 再注射量

再注射に際しては先ず心臓穿刺により採血し緒方氏法により結合帯を測定し結合帯相当量の抗原を注射せり。又緒方氏法により沈降素の証明し得ざりし場合にはすべて推定総血量(即ち体重の $\frac{1}{13}$)の $\frac{1}{10}$ 量の抗原を注射せり。

第5節 過敏症状

海鯊に於て過敏症「ショック」の主要なる症状群を始めて観察せるは Theobald Smith にて、其の後 Otto, Rosenau and Anderson, Doerr u Rüss 氏等により実験観察せられしが其の症状は大略不穏、搔鼻、立毛、放尿、放尿、呼吸困難、跳躍、痙攣、斃死等を以て主なる症状とせり。発症注射の量不十分なる時は個有なる症状比較的軽微にして動物は間もなく常態に復帰す Pfeiffer u. Mita¹⁸⁾ はか

かる場合に於ても体温の降下は特有にして過敏症の他覚的標準として最も好都合なりと称す。余は個有症状の軽重に従い過敏症の程度を次の4型に分類せり。

(1) 定型的過敏症 (卅)

「ショック」死を来せるものして4分以内に死の転帰をとるもの

(2) 強度過敏症 (卅)

「ショック」死を来たせるも4分後に於て死の転帰をとるもの

(3) 中等度過敏症 (卅)

過敏症状強く死に瀕するも恢復するもの

(4) 軽度過敏症 (+)

立毛、不安、放尿、放尿、呼吸困難、搔鼻ありて著明なる痙攣を呈せざるもの

以上の4型に分けそれぞれ(卅)(卅)(卅)(+)の記号を以て表わせり。

第3章 実験成績

第1節 対試照験

無処置の海鯊に結合帯に於ける抗原の稀釈度を1/10とした場合に相当する抗原量を静脈内に注射し体温降下度を測定せり。その結果は第1表の如し。

第1表 対照試験

実験動物号	性別	体重(瓦)	推定血量(c.c.)	10%液卵白注射量(c.c.)	体温降下温度(°C)
1	♀	420	32.3	3.2	0.2
2	♂	260	20.0	2.0	0
3	♂	280	21.5	2.1	0.3

又体重250gに対し10%卵白1ccの割合に感作し14日後推定血液量の $\frac{1}{10}$ 量の生理的食塩水を外頸静脈内に注射し、体温降下の状況を検査して第2表の成績を得たり。(第1表及び第2表)第1表及び第2表の如く対照試験に於ては海鯊の体温降下は極めて軽度なるか或いは殆んど変化を認め得ざる程度なりき。体温降下の測定は海鯊の直腸内に体温計を挿入測定せり。海鯊の体温降下は過敏症状を呈

第2表 対照試験

実験動物番号	性別	体重 (瓦)	前処置抗原量 (c.c.)	潜伏期 (日)	推定血量 (c.c.)	生理注射的食塩量 (c.c.)	緒方氏法		体温降下度 (°C)
							結合帯	稀釈価	
1	♀	280	1.1	14	21.5	2.1	1:20	1:4	0.2
2	♀	350	1.4	14	27.0	2.7	1:10	1:4	0
3	♂	440	1.7	14	33.8	3.4	1:20	1:8	0.2

するものに於ては抗原の静脈内注射後より起り始め5分より10分の間が最も強く其の後徐々に旧態に復するを見る。

第2節 微量感作

1. 皮下感作の場合

第3表 10%卵白溶液 0.1 c.c. を皮下に感作せし場合.

実験動物番号	性別	体重 (瓦)	前処置抗原量 (c.c.)	潜伏期 (日)	緒方氏法		推定血量 (c.c.)	再抗原注射量 (c.c.)	転帰	症状	体温降下度 (°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♀	280	0.1	7	—	—	21.5	2.1	Leben	—	0.3
2	♂	260	"	10	—	—	20.0	2.0	Leben	—	0.4
3	♂	310	"	12	—	—	23.8	2.4	Leben	+	0.5
4	♀	290	"	12	—	—	22.3	2.2	Leben	+	0.4
5	♂	300	"	14	1:10	1:2	23.0	2.3	Sterben (3分)	卍	
6	♂	260	"	14	—	—	20.2	2.0	Leben	卍	0.9
7	♂	320	"	17	1:10	1:2	24.6	2.5	Sterben (3分)	卍	
8	♀	350	"	17	—	—	27.0	2.7	Leben	+	1.6
9	♂	360	"	19	—	—	27.7	2.8	Leben	+	1.5
10	♀	260	"	19	—	—	20.0	2.0	Leben	+	1.7
11	♀	320	"	21	—	—	24.6	2.5	Leben	+	1.4
12	♂	280	"	21	—	—	21.5	2.2	Leben	+	1.0
13	♂	400	"	21	—	—	30.8	3.0	Leben	+	0.8

2. 腹腔内感作の場合

次に感作を腹腔内に 0.1 cc 1 回行い潜伏期 7 日より 16 日後に抗原再注射を行いしものは第 4 表の如く感作後 10 日目より軽度の過敏症状を呈し、定型的過敏症死を示せるものは被検動物 10 匹中 12 日目、及び 14 日目の夫々 1 匹ずつに過ぎざりき、この場合血中沈降素の産生を認めたるものは上記斃死せる 2 匹のみにして他は全然証明し得ず体温降下度は最

10%卵白溶液 0.1 cc を胸骨部皮下に 1 回感作せる場合は第 3 表に見る如く結合体相当量の抗原 (血中に沈降素を全く証明し得ざる場合は推定総血量の 1/10 量に相当する抗原) 再注射により感作後 12 日目に於て軽度の過敏症状を呈し 14 日目及び 17 日目に於ては定型的過敏症状を以て斃死せり。されど潜伏期 19 日以後に於ては発症注射により軽度の過敏症状を呈するも死に到るものはなかりき。沈降素の産生状況は悪く血中沈降素の存在を認めるものは数例にすぎず、斃死するものを除き過敏症状示せるものはすべて 0.4 乃至 1.7°C の体温降下を示せり。(第 3 表)

低 0.7°C, 最高 1.8°C を示せり。(第 4 表)

3. 静脈内感作の場合

静脈内に 0.1 cc 1 回感作を行いし場合は第 5 表の如く軽度過敏症状は感作後 9 日目より起りたるも定型的過敏症「ショック」死に陥りたるものは夫々潜伏期 11 日 (1 匹), 13 日 (2 匹), 15 日 (2 匹), の 5 匹なりき。血中沈降素は感作後 10 匹中過敏症「ショック」死を示せる 5 匹に見られ稀釈沈降素価 1:4~8

第4表 10%卵白溶液 0.1 c.c. を腹腔内に感作せし場合

実験動物物号	性別	体重 (瓦)	前抗処原置量 (c.c.)	潜伏期 (日)	緒方氏法		推定血量 (c.c.)	再抗注原射量 (c.c.)	転帰	症状	体温降下温度 (°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♀	280	0.1	7	—	—	21.5	2.1	Leben	—	0.2
2	♂	270	"	8	—	—	20.8	2.0	Leben	—	0.3
3	♀	300	"	10	—	—	23.0	2.3	Leben	—	0.2
4	♂	240	"	10	—	—	18.5	1.9	Leben	+	0.7
5	♂	280	"	12	1:10	1:2	21.5	2.1	Sterben (3分)	卍	
6	♀	290	"	12	—	—	22.3	2.2	Leben	卍	1.5
7	♂	310	"	14	1:10	1:2	23.8	2.3	Sterben (2分30秒)	卍	
8	♀	260	"	14	—	—	20.0	2.0	Leben	+	1.4
9	♂	350	"	16	—	—	27.0	2.7	Leben	+	1.0
10	♂	330	"	16	—	—	25.4	2.5	Leben	+	1.8

第5表 10%卵白溶液 0.1 c.c. を静脈内に感作せし場合

実験動物物号	性別	体重 (瓦)	前抗処原置量 (c.c.)	潜伏期 (日)	緒方氏法		推定血量 (c.c.)	再抗注原射量 (c.c.)	転帰	症状	体温降下温度 (°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♂	340	0.1	7	—	—	26.1	2.6	Leben	—	0.2
2	♀	340	"	9	—	—	26.1	2.6	Leben	+	0.3
3	♂	400	"	11	1:10	1:8	30.8	3.1	Sterben (3分)	卍	
4	♂	360	"	13	1:10	1:4	27.7	2.7	Sterben (2分30秒)	卍	
5	♂	390	"	13	1:20	1:4	30.0	3.0	Sterben (3分)	卍	
6	♀	280	"	13	—	—	21.5	2.2	Leben	+	0.9
7	♀	260	"	14	—	—	20.0	2.0	Leben	卍	1.5
8	♂	300	"	14	—	—	23.0	2.3	Leben	卍	2.5
9	♂	390	"	15	1:10	1:4	30.0	3.0	Sterben (3分)	卍	
10	♀	290	"	15	1:10	1:4	22.3	2.2	Sterben (4分)	卍	

を示せり。体温降下度は斃死せるものを除き最高 2.5°C, 最低 0.3°C なりき。(第5表)

以上の実験成績より 10%卵白溶液 0.1 cc 1回の如き微量感作によつては沈降素の産生状態は比較的不良にして過敏症実験に於ける感作抗原量としては適当ならずと思惟さる。又発症注射迄の潜伏期の長短、過敏症状の強弱等より見て血中沈降素の産生が最も良好なりし静脈内感作が最も強く次で腹腔内、皮下の順を示せり。尚過敏症発症時の体温降下度は略々過敏症状の強弱と平行せるを認めたり。

第3節 少量感作

1. 皮下感作の場合

海鼠の体重 250 g に対し 0.5 cc の割合に

て 10%卵白溶液を皮下に 1回感作せし場合に於ては第6表の如く 9日目に於て定型的過敏症状を呈し、又 11日、13日目に於ては夫々 2匹とも定型的過敏症「ショック」死を呈せり。15日目に於ては 1匹は定型的過敏症「ショック」死を起せるも他の 1匹は症状稍々遷延して 9分後に斃死せり。体温降下度は最低 0.3°C より最高 2.1°C を示し、再注射直前の沈降素価は定型的過敏症状を呈せるもののみ稀釈沈降素価 1:2~8 を示せり (第6表)

2. 腹腔内感作の場合

次に 10%卵白溶液を海鼠の体重 250 g 当り 0.5 cc の割合にて腹腔内に 1回感作せる場合

第6表 10%卵白溶液 250 瓦当り 0.5 c.c. の割合にて皮下に感作せし場合

実験動物号	性別	体重 (瓦)	前抗処原置量 (c.c.)	潜伏期 (日)	緒方氏法		推定血量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	症 帰	疲 状	体降下温度 (°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♂	260	0.5	7	—	—	20.0	2.0	Leben	—	0.3
2	♂	290	0.58	9	—	—	22.3	2.2	Leben	+	0.9
3	♂	290	0.58	9	1:10	1:2	22.3	2.2	Sterben (4分)	卍	
4	♀	260	0.5	11	—	—	20.0	2.0	Leben	卍	1.8
5	♀	340	0.7	11	1:10	1:4	26.1	2.6	Sterben (2分30秒)	卍	
6	♀	280	0.55	13	—	—	21.5	2.2	Leben	卍	2.1
7	♂	380	0.75	13	1:20	1:8	29.2	1.4	Sterben (3分)	卍	
8	♀	240	0.5	14	1:10	1:4	18.5	1.8	Sterben (3分)	卍	
9	♂	360	0.72	14	1:20	1:8	27.7	1.4	Sterben (3分30秒)	卍	
10	♂	260	0.5	15	—	—	20.0	2.0	Sterben (9分)	卍	1.4
11	♀	420	0.8	15	1:10	1:8	32.3	3.2	Sterben (2分30秒)	卍	

第7表 10%卵白溶液体重 250 瓦当り 0.5 c.c. の割合にて腹腔内に感作せし場合

実験動物号	性別	体重 (瓦)	前抗処原置量 (c.c.)	潜伏期 (日)	緒方氏法		推定血量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	転 帰	症 状	体降下温度 (°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♀	350	0.7	7	—	—	27.0	2.7	Leben	—	0.1
2	♂	280	0.55	8	—	—	21.5	2.2	Leben	—	0.2
3	♂	310	0.62	8	—	—	23.8	2.4	Leben	卍	0.5
4	♂	420	0.84	9	1:10	1:4	32.3	3.2	Sterben (2分30秒)	卍	
5	♂	300	0.6	9	1:5	1:2	23.0	4.6	Sterben (7分)	卍	2.5
6	♀	270	0.54	10	1:10	1:4	20.8	2.0	Sterben (2分30秒)	卍	
7	♂	320	0.65	10	1:5	1:2	24.6	4.9	Sterben (15分)	卍	1.9
8	♀	280	0.55	10	—	—	21.5	2.2	Leben	卍	1.5
9	♂	280	0.55	13	1:10	1:8	21.5	2.1	Sterben (2分30秒)	卍	
10	♂	300	0.6	13	1:10	1:8	23.0	2.3	Sterben (3分30秒)	卍	
11	♂	350	0.7	15	1:10	1:4	27.0	2.7	Sterben (3分)	卍	
12	♀	340	0.7	15	1:10	1:4	26.1	2.6	Sterben (2分30秒)	卍	

には第7表の如く注射後8日目より中等度の過敏症状を呈し、9日目に於ては2匹の内1匹2分30秒、1匹は7分後に過敏症「ショック」死を惹起し13日目及び15日目の各2匹は夫々定型的な過敏症「ショック」死を示せり。体温降下度最低0.1°Cより最高2.5°Cを示せり。血中沈降素も再注射直前稀釈沈降素価1:2~8を示せるもののみ過敏症死を惹起せり。(第7表)

3. 静脈内感作の場合

10%卵白溶液を海溟体重250g当り0.5cc

の割合にて静脈内に1回感作せる場合には第8表の如く潜伏期10日目頃より軽度過敏症状を呈し12日目に於ては2匹の内1匹は強度過敏症、1匹は定型的過敏症「ショック」死を示し、13日目、15日目は夫々2匹宛何れも定型的過敏症「ショック」死を惹起せり。此の場合も再注射前血中沈降素価1:2~8を示せるもののみ定型的過敏症状を呈せり。(第8表)

以上の成績を総合するに10%卵白溶液を海溟体重250gに対し0.5ccの割合に感作

第8表 10%卵白溶液体重250瓦当り0.5c.c.の割合にて静脈内に感作せし場合

実験動物号	性別	体重(瓦)	前抗処原置量(c.c.)	潜伏期(日)	緒方氏法		推定血量(c.c.)	再抗注射量(c.c.)	転帰	症状	体降下温度(°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♀	310	0.62	6	—	—	23.8	2.4	Leben	—	0.1
2	♀	310	0.62	8	—	—	23.8	2.4	Leben	—	0.2
3	♀	260	0.5	10	—	—	20.0	2.0	Leben	—	0.4
4	♂	320	0.65	10	—	—	24.6	2.5	Leben	+	0.4
5	♂	300	0.6	12	1:10	1:2	23.0	2.3	Sterben (2分30秒)	卍	
6	♂	300	0.6	12	—	—	23.0	2.3	Leben	卍	1.5
7	♂	320	0.65	13	1:5	1:2	24.6	4.9	Sterben (3分)	卍	
8	♀	340	0.7	13	1:10	1:4	26.1	2.6	Sterben (2分30秒)	卍	
9	♂	340	0.7	15	1:20	1:8	26.1	1.3	Sterben (3分)	卍	
10	♂	360	0.7	15	1:10	1:4	27.7	2.7	Sterben (3分)	卍	

せる場合は皮下、腹腔ともに0.1cc感作の際に比し血中沈降素の出現早く従つて短き潜伏期を以て顕著なる過敏症状を呈せるを見たり。唯静脈内感作の場合のみは感作抗原量の多寡による差異を明かに認め得ざりき

第4節 中等量感作

1. 皮下感作の場合

海鼠体重250gに対し1.0ccの割合に10%卵白溶液を皮下に1回感作せる場合は第9

表の如く感作後9日目頃より軽度過敏症状を呈するも例外なく定型的過敏症状のもとに斃死するは潜伏期11日以後なり。此の際も定型的過敏症「ショック」死を示せるものはすべて再注射前血中沈降素の存在を見たるものにしてNo.8の海鼠の如きは13日目に稀釈沈降素価1:16を示せるものありき。(第9表)

第9表 10%卵白溶液体重250瓦に対し1.0c.c.の割合にて皮下に感作せし場合

実験動物号	性別	体重(瓦)	前抗処原置量(c.c.)	潜伏期(日)	緒方氏法		推定血量(c.c.)	再抗注射量(c.c.)	転帰	症状	体降下温度(°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♀	260	1.0	7	—	—	20.0	2.0	Leben	—	0.3
2	♂	280	1.1	9	—	—	21.5	2.2	Leben	+	1.4
3	♀	270	1.1	11	—	—	20.8	2.1	Leben	卍	1.8
4	♀	300	1.2	11	1:10	1:8	23.0	2.3	Sterben (2分30秒)	卍	
5	♂	320	1.3	12	1:10	1:4	24.6	2.4	Sterben (3分)	卍	
6	♀	320	1.3	13	1:20	1:8	24.6	1.2	Sterben (2分30秒)	卍	
7	♂	320	1.3	13	1:20	1:8	24.6	1.2	Sterben (3分)	卍	
8	♀	420	1.7	13	1:20	1:16	32.3	1.6	Sterben (2分30秒)	卍	
9	♀	400	1.6	14	1:10	1:4	30.8	3.0	Sterben (2分)	卍	
10	♀	280	1.1	14	1:20	1:8	21.5	1.0	Sterben (3分)	卍	
11	♀	370	1.5	14	1:20	1:8	28.5	1.4	Sterben (3分)	卍	
12	♀	300	1.2	14	1:20	1:8	23.0	1.1	Sterben (3分)	卍	
13	♂	380	1.5	14	1:10	1:8	29.2	2.9	Sterben (3分)	卍	

2. 腹腔内感作の場合

次に10%卵白溶液を体重250g当り1.0cc

の割合に腹腔内に感作せし場合は第10表に見る如く感作後8日目より軽度過敏症状を呈

し、潜伏期9日以後は No. 5 の海鼠 1例が10分にて過敏症死せる以外は定型的過敏症状のもとに数分内に斃死するを見たり 尚過敏

症死を惹起せる海鼠は No. 5 を除きすべて血中沈降素価再注射前 1:4~16' を示せるものなり。(第10表)

第10表 10%卵白溶液体重250瓦に対し1.0ccの割合にて腹腔内に感作せし場合

実験動物物号	性別	体重(瓦)	前抗処原置量(c.c.)	潜伏期(日)	緒方氏法		推定血量(c.c.)	再抗注原射量(c.c.)	転帰	症状	体降下温度(°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♀	280	1.1	7	—	—	21.5	2.2	Leben	—	0.2
2	♂	320	1.3	8	—	—	24.6	2.5	Leben	卍	0.5
3	♀	300	1.2	9	1:10	1:4	23.0	2.3	Sterben (2分30秒)	卍	
4	♂	300	1.2	9	1:20	1:8	23.0	1.1	Sterben (3分30秒)	卍	
5	♀	250	1.0	10	—	—	19.2	1.9	Sterben (10分)	卍	2.2
6	♂	260	1.0	10	1:10	1:4	20.0	2.0	Sterben (2分30秒)	卍	
7	♀	260	1.0	12	1:10	1:4	20.0	2.0	Sterben (2分)	卍	
8	♂	420	1.7	12	1:10	1:16	32.3	3.2	Sterben (2分30秒)	卍	
9	♀	280	1.1	14	1:10	1:4	21.5	2.1	Sterben (3分)	卍	
10	♂	320	1.2	14	1:10	1:8	24.6	2.4	Sterben (2分30秒)	卍	
11	♂	580	2.3	15	1:20	1:16	44.6	2.2	Sterben (3分)	卍	
12	♂	230	0.9	15	1:10	1:8	17.7	1.7	Sterben (3分)	卍	

3. 静脈内感作の場合

次に海鼠の体重250g当り1.0ccの割合にて10%卵白溶液を静脈内に1回感作せる場合に於ては第11表に見るが如く既に感作後9日目より定型的過敏症死を惹起するも、更に潜伏期の長きものにて「ショック」死を示

さざるものもあり 例外なく定型的過敏症「ショック」死を呈せるは感作後13日以後なり。此の際も抗原再注射前の血流中沈降素の有無、多寡が過敏症状に影響し定型的過敏症「ショック」死を呈せるものはすべて沈降素価1:4~16を呈せるものなりき。(第11表)

第11表 10%卵白溶液250瓦に対し1ccの割合にて静脈内感作を行える場合

実験動物物号	性別	体重(瓦)	前抗処原置量(c.c.)	潜伏期(日)	緒方氏法		推定血量(c.c.)	再抗注原射量(c.c.)	転帰	症状	体降下温度(°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♂	250	1.0	7	—	—	19.2	2.0	Leben	—	0.2
2	♀	260	1.0	9	1:10	1:4	20.0	2.0	Sterben (3分)	卍	
3	♀	280	1.1	11	—	—	21.6	2.2	Leben	卍	1.8
4	♀	220	0.9	11	—	—	17.0	1.7	Sterben (12分)	卍	2.0
5	♂	320	1.3	13	1:20	1:8	24.6	1.2	Sterben (3分)	卍	
6	♀	260	1.0	14	1:10	1:4	20.0	2.0	Sterben (4分)	卍	
7	♂	580	2.3	14	1:20	1:8	44.6	2.2	Sterben (2分30秒)	卍	
8	♀	260	1.0	14	1:20	1:8	20.0	1.0	Sterben (3分)	卍	
9	♀	450	1.8	14	1:20	1:8	34.6	1.7	Sterben (2分30秒)	卍	
10	♂	420	1.6	14	1:20	1:16	32.3	1.6	Sterben (2分30秒)	卍	

以上の成績を総合するに感作抗原量を更に増加して海鼠体重250g当り1.0ccの卵白溶

液を1回注射せる場合は0.5cc注射の際と比較して皮下、腹腔、静脈内何れの感作に於て

も発症迄の潜伏期に就ては顕著なる差は認められざりしも一般に 1.0cc 感作の方が沈降素の産生能力稍々良好にして、従つて過敏症状も強度なる傾向を認めたり

4. 2回分割皮下感作せる場合

前記実験に於ける 1.0cc 1回感作を 2回に分ち、海狸体重 250 g 当り 0.5 cc 宛 3 日の間隔

を置きて 2 回皮下に感作せる場合に於ては第 12 表の如く最後の注射より 9 日目に軽度過敏症を惹起するも、定型的過敏症「ショック」死を呈するは第 2 回目の注射より 11 日目（第 1 回注射より 14 日目）にして其の関係は略々海狸体重 250 g 当り 1.0cc を 1 度に 1 回皮下に感作せる場合と異らざる結果を得たり。（第 12 表）

第 12 表 10% 卵白溶液を体重 250 瓦当り第 1 回 0.5 c.c. 第 2 回は 3 日後 0.5 c.c. 皮下に感作せし場合

実験動物号	性別	体重 (瓦)	前抗処原置量 (c.c.)	潜伏期 (日)	緒方氏法		推定血量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	転帰	症状	体降下温度 (°C)
					結合帯	稀釈価					
1	♂	280	1.1	7	—	—	21.6	2.2	Leben	—	0.3
2	♀	300	1.2	7	—	—	23.0	2.3	Leben	—	0.2
3	♀	280	1.1	9	—	—	21.6	2.2	Leben	—	0.2
4	♀	300	1.2	9	—	—	23.0	2.3	Leben	+	0.5
5	♂	450	1.4	11	1:20	1:8	34.6	1.7	Sterben (3分30秒)	卍	
6	♀	260	1.0	11	1:10	1:8	20.0	2.0	Sterben (3分)	卍	
7	♂	280	1.1	13	1:20	1:8	21.6	1.0	Sterben (2分30秒)	卍	
8	♀	300	1.2	13	—	—	23.0	2.3	Sterben (13分)	卍	1.8
9	♂	360	1.4	15	1:20	1:4	27.7	1.3	Sterben (3分)	卍	
10	♀	335	1.3	15	1:20	1:4	25.8	1.3	Sterben(3分30秒)	卍	
11	♂	360	1.4	17	1:10	1:4	27.7	2.7	Sterben (3分)	卍	
12	♂	300	1.2	17	1:10	1:4	23.0	2.3	Sterben(3分)	卍	
13	♀	270	1.1	19	1:40	1:4	20.0	0.5	Sterben (2分)	卍	
14	♀	320	1.3	19	1:10	1:4	24.6	2.4	Sterben (2分30秒)	卍	

第 4 章 総括並に考按

以上諸実験の結果得たる成績を総括し、且つ多少考按を加えんとす。

動物に異種蛋白を非経口的に注入するとき其の動物が過敏性反応を発現し得る迄には一定の時間的間隔即ち潜伏期を必要とし、その意義に就ては能動性感作に於ては過敏性抗体の産生迄の時間とせられ、被動性感作に於ては注入せられたる抗体が組織細胞に鉤着されるに必要なる時間と解せらる。而して被動性過敏症に於ける潜伏期に就ては感作抗体量を一定になし得る関係上比較的精細に研究せられ来りしも、能動性過敏症の潜伏期に関しては動物の種類及びその個性、感作原の種類及び量、感作経路並に注射方法、注射回数、検

査方法等により異り正確に決定すること困難なるため明確なる結論に達し得ざる状態なり。

1927 年当教室緒方益雄教授は沈降反応に於ける抗体稀釈法を提唱せられ、之を実験的過敏症に応用し過敏症に於ける抗原、抗体の量的関係を明かにせられたり。余は緒方氏法に従い卵白（約 90% の卵白アルブミンを含む）を抗原とする海狸の能動性過敏症を試み、感作抗原量、感作部位及び経路、注射方法、注射回数等を異らしめ最短潜伏期、抗体産生の状態、過敏症発症時に於ける体温降下度に就て検索せり。供試海狸は体重 220 g より 580 g 迄のものを選び、最短潜伏期の判定には定型的過敏症状を呈して斃死するものを基準目標とせり。

供試海溟を10群に分ち第1, 第2, 第3群は10%卵白溶液を0.1cc 1回夫々皮下, 腹腔, 静脈内に感作し, 第4, 第5, 第6群は海溟の体重250g 当り0.5cc の10%卵白溶液を夫々皮下, 腹腔, 静脈内に1回感作し, 第7, 第8, 第9群は海溟の体重250g 当り10%卵白溶液1.0cc を夫々皮下, 腹腔, 静脈内に1回感作せり, 第10群は海溟体重250g 当り1.0cc の割合にて10%卵白溶液を2回に分割して3日の間隔をおき皮下に感作せり 第1, 第2, 第3群の如く10%卵白溶液0.1cc の如き微量感作に於ては再注射抗原量として結合帯相当量(或は血中沈降素が全く認められざる時は総血量の $\frac{1}{10}$ 相当量の抗原)を用う場合は定型的過敏症「ショック」死を起すに到る迄の最短潜伏期は皮下感作では14日, 腹腔感作では12日, 静脈内感作では11日にして以上よりかかる微量の卵白による感作実験にては其の感作力は静脈内感作が一番つよく次で腹腔内, 皮下の順なることを知り得たり, 次に感作抗原量を増加して海溟体重250g 当り0.5cc の割合に10%卵白溶液を注射する少量感作にては前記同様方法にて決定したる発症注射量によつて定型的過敏症「ショック」死を惹起せる場合の最短潜伏期間は皮下及び腹腔内感作の場合に於ては9日目, 静脈内感作の場合に於ては12日目にして, 静脈内感作最も劣るが如き成績を得たり 然れども総体的には0.1cc 感作の場合に比し沈降素の産生良好にして過敏症状も顕著にして特に皮下及び腹腔内感作にては著明なる潜伏期の短縮を示せり 而感作後13日以後は感作経路の如何に拘らず例外なく定型的過敏症「ショック」を来し, 0.1cc 感作の場合の如く過敏症状弱度にして恢復するものを認めざりき 更に感作抗原量を増加して海溟体重250g 当り1.0cc の割合にて10%卵白溶液にて感作する時は定型的過敏症「ショック」死を起すに到る最短潜伏期は皮下感作の場合11日, 腹腔内感作の場合及び静脈内感作の場合には9日にして皮下に比し腹腔内及び静脈内感作何れも短縮する結果を得たり 尚一般に感作

経路の如何を問わず定型的過敏症「ショック」死を呈するは潜伏期12~13日以後にして0.5cc 感作の場合と比較して総体的に沈降素の産生良好にして且つ過敏症状も強度なる傾向を認めたり。

最後に海溟体重250g 当り卵白10%溶液1.0cc 感作を2回に分割して0.5cc 宛3日の間隔を置いて皮下に感作せる場合は最短潜伏期は最後の感作より11日にして, 全量を皮下1回感作の際と殆んど差異を認めざりき 尚以上の実験に於て過敏症発症時に於ける体温降下度に就て測定を試みたるが一般に過敏症状の強弱と体温降下度の大小とは或る程度比例するものの如し 又海溟の体重と過敏性獲得の難易との関係については従来200g より300g の体重のものに於て過敏性殆んど同一にして其の症状に大なる差異を認めず, 過敏性実験に最適なりと称せらるるも余は580g 迄の海溟を使用したるに余の実験成績を通じて其の過敏性症状に於て体重250g 前後のものと大差を認めず, 且つ沈降素の産生能力に於て体重の大なる海溟の方が一般に良好なるが如き傾向を認めたり

以上を更に要約すれば卵白を抗原とする海溟の能動性過敏症実験に於ては10%卵白溶液0.1cc の如き微量の抗原感作にては其の感作方法の如何を問わず沈降素の産生不十分なるため定型的過敏症「ショック」死を判定目標とする最短潜伏期の攻究には決定的なる結論を得る能わず 又体重250g 当り10%卵白溶液0.5cc の割合にて感作せる場合は沈降素の産生は0.1cc 感作に比し良好なるも尚定型的過敏症「ショック」死を判定基準とする潜伏期の長短の研究には稍々不十分の感あり 更に感作抗原量を増加して海溟の体重250g 当り1.0cc の割に1回感作せる場合の方沈降素の産生状況, 過敏症状の強度より見て適当と考えらる。

第5章 結 論

緒方氏抗体稀釈法を応用して卵白を抗原とする海溟能動性過敏症実験を試み次の結果を

得たり。

1. 10%卵白溶液 0.1cc 1回注射の如き微量抗原感作に於ては、沈降素の産生弱く潜伏期 10 日以内に定型的過敏症「ショック」死を惹起せしむること困難なり。

2. 海豚体重 250 g 当り 10%卵白溶液 0.5 cc 或は 1.0 cc 1回感作の場合は何れも潜伏期 9 日にして定型的過敏症状を呈すれども 1.0 cc 感作の方沈降素の産生能力並びに過敏症状強し。

3. 同一抗原量を 2 回に分割皮下感作せる場合は同量を 1 回皮下感作せる際に比し血中沈降素産生状況並に最短潜伏期に於て大差を認めず。

4. 血中沈降素産生状況は感作抗原量の増

加とともに良好となり、又過敏症状の強弱は略々沈降素量と比例するものの如し。

5. 感作経路に就ては微量抗原感作の場合には静脈内、腹腔内、皮下の順に感作力弱くなるも、感作抗原量の増加するに従い此の差不明瞭となる。

6. 過敏症発症時海豚体温の降下度は概して過敏症状の強弱に比例するものの如し。

7. 海豚の体重の軽重により過敏性及び過敏症状に著明なる差異を認めず。

摺筆するにあたり終始御懇篤なる御指導と御校閲とを賜りたる恩師緒方教授に対し謹みて謝意を表す。本論文の要旨は昭和 27 年岡山医学会通常例会に於て発表せり。

文 献

- 1) Richet · Comp. rend. Soc. biol., 1902.
- 2) Arthus Bull. Soc. Biol., 1923.
- 3) Theobald Smith : Journ. of Med. Res., Vol. 12, p. 385, 1904.
- 4) R. Otto Münch. Med. Wochenschr. Bd. 34, S. 1667, 1909.
- 5) Doerr u. Russ · Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, s. 181, 1909.
- 6) 景山 岡医雑, 41 年, 2 号, 392 頁. 昭和 4 年.
- 7) Friedberger u. Mita · Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 1/2, 1911.
- 8) Doerr u. Berger . Zeitschr. Hyg. Infektionskr., Bd. 96, s. 191, 1922.
- 9) Gay and Southard Journ. Med. Research, Vol. 16, p. 142, 1907.
- 10) Zinsser Resistance to Infektions Disease, 1931.
- 11) 荒木豊吉 社会医学雑誌, 537 号, 651 頁. 昭和 6 年.
- 12) 竹本 慶応医学. 19 卷, 115 頁, 昭和 14 年.
- 13) 後藤田 成医会雑誌. 62 卷, 25 頁, 昭和 18 年.
- 14) Otto : Zit. nach Kolle-Wassermann Handb. d. Path. Mikroorg., 2 Erg-Bd. s. 2414.
- 15) Friedemann : Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, s. 591, 1909.
- 16) Rosenau and Anderson Journ. hf Americ. Med. Assoc., Vol. 52, 1909.
- 17) 緒方益雄教授 . 第 1 回聯合衛生学会微生物寄生虫学会講演.
- 18) Pfeiffer u. Mita Die Arbeitsmethoden bei Versuchen über Anaphylaxie, 1921.

Department of Hygiene, Okayama University Medical School.

(Director : Prof. Dr. M. Ogata)

Studies on the incubation period active guineapig anaphylaxis egg white as antigen.

By

Keizo Yamasita.

The incubation period of active-guinea pig anaphylaxis was studied by antigen-antibody

dilution method of Ogata. The results were as follows.

1. The small amount of precipitin was produced in guinea pig injected by small amount of antigen, and the typical foetal anaphylaxis proved least within 10 days after injection.

2. Though the typical foetal anaphylaxis was induced 0.5 or 1 ml., the severer shock was elicited in guinea pig sensitized 1.0 ml. compared with 0.5 ml.

3. No great difference of antibody production and the incubations period between the method of 2 times successive injection in guinea pig subcutan and the 1 time injection with same quantity could not be found.

4. The production of precipitin was proved an increase proportion to the sensitized antigen quantity and the strength of anaphylactic shock was proportional to the antibody titer.

5. It was found out that the sensitized effect of guinea pig injected small amount of antigen to show weaker in the order of intravenous, intraperitoneal and subcutaneous method, in degrees of reactivity according as the increasing amount of sensitized antigen upper relation seems to become less distinct.

6. Decreasing grad of the temperature was proportional to the strength of anaphylaxis.

7. There could be found no great difference in the anaphylactic shock due to the body weight.
