

海狸の被働性過敏症に於ける抗原再注射 場所による影響に就いて

(過敏症実験 3)

岡山大学医学部衛生学教室 (主任：緒方教授)

医学士 山下 敬三

〔昭和29年5月15日受稿〕

第1章 緒 論

1907年 M. Nicolle¹⁾ はアルツス現象に関する研究の中に於て馬血清により感作されたる家兎の血清を他の正常家兎に注入すれば、後者も又馬血清に対して過敏となり、24時間後馬血清を皮下に注射せば定型的な浸潤を生ずることを実験したり。其の後間もなく Otto²⁾ も海狸について同様なる被働性過敏症実験を試み、其の潜伏期は抗体の腹腔内注射に於ては24時間を以て最適なりと報告せり。Nicolle, Otto 等により過敏性が他働的にも賦与され得ることが明かにされて以来、本現象に関する、感作免疫血清量、再注射抗原量、潜伏期並に感作持続期間等の問題が注目の焦点となり、今日に到る迄多数の業績の発表を見たり。Doerr u. Russ³⁾ は過敏症と沈降素量との関係を研究し、被働性過敏症に一定の潜伏期を要するは、感作状態にあずかる過敏性抗体が体細胞と特殊なる関係を結ぶ迄の時間なりと説明し、免疫血清を海狸の静脈内に注射して、潜伏期2時間にして過敏症状を、4時間にして過敏症死を起さしめたり。而して同氏は抗体と特殊関係を生ずる細胞は Endotherien 殊に Gefäßendotherien が最も重要な役目をなすものなりと言えり。此の事について OK. Shiga⁴⁾ は Friedberger のもとに於て種々の方法を以て抗体の臓器細胞と結合せることを証明せんとする実験を試みたるも失敗に終れり。体細胞説に賛成する学者としては Weil⁵⁾, Coca 及び Freund 等ありて、氏等

は細胞説の立場より、被働性過敏症に要する潜伏期は過敏症抗体が体内にて体細胞と結合するに要する時間なりとの説明を行いたり。Friedberger⁶⁾ に依るときは細胞説一派の学者は被働性過敏症の潜伏期を意義あるものとせるも、被働性過敏症に於て潜伏期は根本的な原因をなすものにあらずして、被働性過敏症に於ては被検動物の体内に注入せられたる異種抗体の抑制作用のため一定の時間を要し、此の時間が潜伏期なりと言ひ、Friedberger u. Hjelt は、被働性過敏症に潜伏期を要する原因は抗体中に残存する免疫元残余と、尚おそれ以外に抗体の Träger となる家兎血清が異種免疫元となり抑制的に作用して、一定の時間を要するものなりと解釈し、感作の最高頂にある海狸に正常家兎血清を注射し、一定時間後免疫原を注射することに依り其の過敏症を消失せしめたり。故に若し抗体に同種属の血清を使用せる時に於ては潜伏期なくして被働性過敏症を惹起し得ることを予想せり。Friedberger u. Seidenberg は以上の見解より海狸を十数回免疫し、最後の注射より24日目に採血し、此の抗体を用いて被働性過敏症を実験せしに、抗体を静脈内に注射せる場合に於ては潜伏期5分にして過敏症死を惹起せしめたり。Schwarzmann⁷⁾ は海狸を馬、猿、人間等の血清にて免疫し、其の抗血清を用いて Friedberger の実験を追試せしに潜伏期15分以内は短縮し得ざりき。

Doerr u. Bleyer⁸⁾ は Friedberger u. Seidenberg の実験に対し詳細に互り駁論をな

し、同種被働性過敏症に於ても潜伏期を要し Friedberger u. Seidenberg 両氏の報告せし如き事実は存在せずと言へり。之に対し Friedberger は Schwarzmann, Doerr u. Bleyer 等の実験が不成功に終りしは冬季に於て実験を行いしものにして夏季に於けるが如く免疫せし海猿の沈降素の高まらざるため従つて過敏性抗体の感作能力の強大ならざりし事が原因ならんと言へり。要するに兩者の意見の対立する点は Doerr 及び其の他は細胞説に Friedberger 一派は体液説に根拠を置くがためなり。吾が教室景山⁹⁾は沈降素の高価なる免疫血清を用うる時には同種免疫血清のみならず異種免疫血清を以てしても、被働性過敏症を殆んど潜伏期なくして惹起し得るものならんとの予想のもとに極めて高価なる沈降素を有する抗卵白家兔血清を以て海猿を感作し免疫体稀釈反応により結合帯を測り、結合帯相当量の抗原再注射を行い静脈内感作の場合には5分、腹腔内感作の場合は5時間の潜伏期にて海猿の過敏症死を惹起せしむることに成功せり。又過敏症抗体と沈降素との異同については種々論ぜらるるところなるも、Friedberger, Friedemann¹⁴⁾は血中沈降素と過敏症状は平行することを述べ Doerr u. Russ は之に賛同し沈降素量と被働性過敏症感作能力とは一致することを報告し居れり。然るに他方 Kraus u. Novotony¹³⁾は免疫せし海猿の血中に沈降素を証明し得ざる場合に於ても、免疫原を注射することに依り過敏症を起さしめ、又感作海猿の血清にて他の健康なる海猿に被働性過敏症を起し得ることに依りて、沈降素と過敏症抗体とは同一物に非ざりと言へり。Hintze, Bruckhardt も之に賛同せり。

Bruckhardt は沈降素量と免疫血清の被働性感作能力とは平行せず、且つ同一条件のもとに於ては免疫血清の大量よりも寧ろ少量の方が感作し得ると報告せり。而して其の原因を免疫血清中に含有せる免疫原残余のためなりと言へり。尚少量の免疫血清の方が寧ろ良く感作し得ることは Doerr u. Berger,

Thomson も之に賛同せり。Weil は免疫血清の過剰が過敏症反応を抑制するは再注射さるる免疫原が既に動物体内にあるため、動物の体細胞に固定せる抗体と免疫原との結合を妨害するものなりと言へり。かくの如く沈降素と過敏症抗体との異同は種々論ぜらるるも、白玖¹⁵⁾は被働性過敏症に於て過敏症の強度は沈降素量に比例することを明かにし、沈降素と過敏症抗体とは同一物なりと言へり。桑名¹⁴⁾、伊東¹⁵⁾、杉本¹⁶⁾、藤間¹⁷⁾の諸氏も之に賛同せり。又 Doerr も沈降素量と被働性感作能力とは平行すると言へり。

以上諸氏の研究により、沈降素と過敏症抗体とは同一なることは最早疑の余地なきものなり。以上の如き種々なる被働性過敏症の実験に於ては其の再注射抗原は殆んどすべて静脈内に行われしものにして、静脈内に行われし抗原の注射に於ては抗原は直に心臓に到達したる後肺動脈より肺臓に達し呼吸困難、肺臓の膨大等の如き症状を表わすものにして何等かの方法により直接肺臓に達せしめざるが如き方法により抗原再注射を行う時は、静脈内注射を行える被働性過敏症状と如何なる差異を生ずるやとの疑いのもとに頸動脈及び腸間膜動脈に抗原を注射し其の際惹起する被働性過敏症状の差異を観察せり。

第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

実験動物としては健康正常なる海猿を選びたり。海猿は過敏症実験動物としては最も適したる動物なるとは先人の既に指摘したる所なり。

第2節 抗原の製法¹⁸⁾¹⁹⁾

使用抗原は鶏卵卵白より脱水芒硝を用い(pH. 4.6)で3回再結晶せしものにて、電気泳動法にて測定せし結果 A₁ 峯 91.8%、A₂ 峯 8.2%の純度を有するものを使用せり。

第3節 免疫法

鶏卵卵白結晶アルブミン 10mg N. を1回量とし、家兔の耳静脈内に隔日に之を注射し最後の注射より5日目に全採血し、血清を分

離使用せり。

第4節 反作用抗原

抗原原液としては mikro Kjeldahl 法で測定した蛋白量 1g/dl. 液 (1.6 mg. N/c.c.) を原液として稀釈に使用せり。

第5節 実験方法

第1項 感作方法

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清を用い被働性に感作するにあたり一定の量的関係を具備せしめたり即ち被検海猿を2群に分ち夫々血中の沈降素量が海猿の血液 1c.c. 中 2.5 単位及び 5 単位となるが如く感作を行いたり。此の際 5 単位感作とは海猿の血液 1c.c. 中沈降素量が 5 単位含有することを意味するものにして其の算出は次の如くして之を行いたり。即ち体重 260 瓦の海猿の推定血量は $260 \div 13 = 20$ c.c. にして、1c.c. 中 5 単位の沈降素量を含有せしむるためには 5 単位 $\times 20 = 100$ 単位の沈降素量が必要なり。若し抗血清の稀釈沈降素価が 1:1000 なる時は $100 \div 1000 = 0.1$ 即ち 0.1c.c. の抗血清を体重 260 瓦の海猿に注入せる時は海猿の血液 1c.c. 中沈降素量 5 単位を含有する事になる。海猿を被働性に感作するにあたりては上記の算出法により計算し抗血清の量を定め静脈内に被働性に感作を行えり。

第2項 抗原再注射法

抗原再注射即ち発症注射はすべて感作後 24 時間にして之を行えり。再注射抗原量はすべて結合帯相当量を再注射せり。

第3項 抗原再注射場所

予は従来普通に行われたる総外頸静脈内の注射を行い、此の時に惹起する被働性過敏症状を観察したる後、次に頸動脈内及び腸間膜動脈内に注射を行い、其の際惹起する被働性過敏症状を観察比較せり。

第4項 過敏症状

海猿の過敏症「ショック」に於ける主なる症状は Theobald, Smith 以来 Otto, Rosenau u. Anderson, Doerr u. Russ 等多数の学者に依り観察記載されたる如く、大略不安、立

毛、搔鼻、放尿、排便、呼吸困難、跼躍、痙攣、斃死等あり。又 Pfeiffer u. Mita に依る体温降下は必発するものなり。予は過敏症の軽重を記載するに便宜上次の如く分類せり。

1. 定型的過敏症

抗原再注射 5 分以内に「ショック」死を来せるもの。

2. 強度過敏症

抗原再注射 5 分以後に「ショック」死を来せるもの。

3. 中等度過敏症

抗原再注射により重篤なる症状を呈し痙攣発作あるも尚お恢復し死に到らざるもの。

4. 軽度過敏症

不安、立毛、搔鼻、放尿、排便等の症状を發するも痙攣発作なきもの。

第3章 実験成績

第1節 2.5 単位感作後 24 時間の潜伏期を経て抗原を総外頸静脈内に再注射せし場合

抗卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が 2.5 単位となる如く感作せし後 24 時間の潜伏期を経て抗原を総外頸静脈内に再注射せるに 5 例中 1 例は定型的過敏症状を呈し 4 分にて斃死し、1 例は中等度の過敏症状を呈し他の 3 例は何れも軽度の過敏症状を呈せり。

(第 1 表参照)

第2節 5 単位感作後 24 時間の潜伏期を経て抗原を総外頸静脈内に再注射せし場合

海猿の血液 1c.c. 中 5 単位となる如く抗卵白結晶アルブミン家兎血清を感作し 24 時間の潜伏期後、総外頸静脈内に結合帯相当量の抗原を再注射せしに、5 例中 5 例共定型的過敏症状のもとに 3 分 30 秒以内に斃死せるを見る (第 2 表参照)

第3節 2.5 単位感作後 24 時間の潜伏期を経て頸動脈内に抗原を再注射せし場合

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降

第 1 表

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が 2.5 単位となる如く感作し 24 時間後結合帯相当量の抗原を総外頸静脈に再注射せし場合

実験動物番号	性別	体重 (瓦)	推定血量 (c.c.)	感血作清抗量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	症 状	転 帰
1	♀	400	30.7	0.076	0.03	定型的	死(4分)
2	♂	380	29.2	0.072	0.03	排尿, 排便, 呼吸困難, 痙攣	生
3	♂	490	37.7	0.093	0.04	不安, 立毛, 搔鼻	生
4	♂	410	31.6	0.079	0.03	不安, 立毛, 搔鼻, 排便	生
5	♂	280	21.5	0.053	0.02	不安, 立毛, 搔鼻, 排尿	生

第 2 表

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が 5 単位となる如く感作し 24 時間後結合帯相当量の抗原を総外頸静脈内に再注射せし場合

実験動物番号	性別	体重 (瓦)	推定血量 (c.c.)	感血作清抗量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	症 状	転 帰
1	♀	280	21.5	0.11	0.02	定型的	死(3分)
2	♂	400	30.7	0.15	0.03	定型的	死(2分30秒)
3	♀	260	20.0	0.10	0.02	定型的	死(3分)
4	♀	380	29.2	0.15	0.03	定型的	死(3分30秒)
5	♂	300	23.0	0.12	0.03	定型的	死(3分)

素量が海狸の血液 1 c.c. 中 5 単位となる如く感作したる後, 24 時間の潜伏期を経て, 結合帯相当量の抗原を頸動脈内に注射せるに, 5

例中 1 例は強度の過敏症状を呈し 8 分後に斃死し 1 例は中等度の過敏症状を呈し, 他の 3 例は軽度の過敏症状を呈せり (3 表参照)

第 3 表

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が 2.5 単位となる如く感作し 24 時間後結合帯相当量の抗原を頸動脈内に注射せし場合

実験動物番号	性別	体重 (瓦)	推定血量 (c.c.)	感血作清抗量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	症 状	転 帰
1	♂	360	27.7	0.07	0.03	痙攣, 排尿, 排便, 呼吸困難	死(8分)
2	♀	260	20.0	0.05	0.02	不安, 立毛, 排尿	生
3	♀	260	20.0	0.05	0.02	不安, 立毛, 搔鼻	生
4	♂	410	31.5	0.079	0.03	痙攣, 呼吸困難	生
5	♀	400	30.7	0.077	0.03	不安, 立毛, 搔鼻	生

第4節 5単位感作後24時間の潜伏期を経て頸動脈内に抗原を再注射せし場合

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が海猿の血液 1c.c. 中5単位となる如く

感作し、24時間の潜伏期後結合帯相当量の抗原を頸動脈内に注射せし場合に於て5例中1例は強度の過敏症状を呈し12分にして斃死せり、他の4例はすべて定型的過敏症状を惹起し4分以内に斃死せるを見る(第4表参照)

第 4 表

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が5単位となる如く感作し24時間後結合帯相当量の抗原を頸動脈内に再注射せし場合

実験動物番号	性別	体重 (瓦)	推定血量 (c.c.)	感血作清抗量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	症 状	転 帰
1	♀	380	29.2	0.15	0.03	定型的	死(3分)
2	♂	260	20.0	0.10	0.02	痙攣, 呼吸困難 排便, 排尿	死(12分)
3	♀	280	21.5	0.11	0.02	定型的	死(4分)
4	♀	300	23.0	0.12	0.02	定型的	死(3分)
5	♂	400	30.7	0.15	0.03	定型的	死(3分30秒)

第5節 2.5単位感作後24時間の潜伏期を経て腸間膜動脈内に抗原を再注射せし場合

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が海猿の血液 1c.c. 中2.5単位となる如く

く感作し、24時間の潜伏期後、結合帯相当量の抗原を腸間膜動脈内に再注射せしに5例中1例は中等度の過敏症状を呈し、他の4例は何れも軽度の過敏症状を呈せり。(第5表参照)

第 5 表

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が2.5単位となる如く感作し24時間後結合帯相当量の抗原を腸間膜動脈内に再注射せし場合

実験動物番号	性別	体重 (瓦)	推定血量 (c.c.)	感血作清抗量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	症 状	転 帰
1	♀	680	52.3	0.13	0.05	不安, 立毛, 排尿 排便, 呼吸困難	生
2	♂	340	26.2	0.065	0.03	痙攣, 排尿, 排便	生
3	♂	680	52.3	0.13	0.05	不安, 立毛, 擡鼻	生
4	♂	580	44.6	0.11	0.04	不安, 立毛, 擡鼻	生
5	♀	520	40.0	0.10	0.04	不安, 立毛, 擡鼻	生

第6節 5単位感作後24時間の潜伏期を経て抗原を腸間膜動脈内に再注射せし場合

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が海猿の血液 1c.c. 中5単位となるが如く

く感作し、潜伏期24時間後結合帯相当量の抗原を腸間膜動脈内に再注射せるに4例中1例は強度過敏症状を呈し13分にして斃死せるも他3例は何れも定型的過敏症状を惹起し4分以内に斃死せるを見る(第6表参照)

第 6 表

抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の沈降素量が5単位となる如く感作し24時間後結合帯相当量の抗原を腸間膜動脈内に再注射せし場合

実験動物番号	性別	体重 (瓦)	推定血量 (c.c.)	感血作清抗量 (c.c.)	再抗注射量 (c.c.)	症 状	転 帰
1	♂	530	40.7	0.023	0.04	定型的	死(3分)
2	♀	680	52.3	0.026	0.05	定型的	死(4分)
3	♂	540	41.6	0.021	0.04	痙攣, 呼吸困難 排尿, 排便	死(13分)
4	♀	550	42.3	0.021	0.04	定型的	死(5分)

第4章 総括並に考按

上記実験を総括し考按するに、鶏卵卵白結晶「アルブミン」を使用し家兎を免疫したる、抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清による被働性過敏症の実験に於て、抗原再注射即ち発症注射の部位を異にすることにより惹起する被働性過敏症状の差異を追及せるに、2.5 単位感作にて潜伏期24時間後結合帯相当量の抗原を静脈内に注射せる場合5例中1例は定型的、1例は中等度、他3例は軽度過敏症状を呈せり。又頸動脈内に注射せし場合に於ては5例中1例は強度、1例は中等度他3例は軽度の過敏症状を呈せり。又腸間膜動脈内に抗原を注射せし場合は5例中2例は中等度、3例は軽度な過敏症状を呈せり。以上2.5 単位感作の場合の被働性過敏症状を観察比較するに、頸静脈内、頸動脈内及び腸間膜動脈内の何れの場合に於ても、其の過敏症状に大差を認めざりき。

又抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清の5 単位感作後24時間の潜伏期を経て結合帯相当量の抗原を再注射せし場合に於て静脈内注射の場合は5例中5例共定型的過敏症状を呈し頸動脈内注射の場合は5例中4例は定型的、1例は高度過敏症状を呈せり。又腸間膜動脈の場合は4例中3例は定型的1例は高度過敏症状を呈せり。即ち5 単位感作の場合に於ても、頸静脈、頸動脈、及び腸間膜動脈の

何れの場合の注射に於ても其の被働性過敏症症状に大差を認め得ざりき。

以上の結果より抗原の再注射により、直接肺臓内に到達したる場合と、脳及び腸を経たる後心臓より肺動脈を経て肺臓に到達したる場合とは其の過敏症状に大差を認めざりき。即ち脳及び腸を通過せる抗原の大部分は頸静脈内に注射せる場合と同じく心臓を経て肺臓に一旦到達するものの如し。

第4章 結 論

稀釈沈降素価の高価なる抗鶏卵卵白結晶アルブミン家兎血清を以て海猿を感作し、結合帯相当量の抗原を、総外頸静脈、頸動脈及び腸間膜動脈内に再注射せし場合に惹起せらるる被働性過敏症状の差異を比較し三者間に大差を認めざりし成績を結論すること次の如し。

1) 総外頸静脈、頸動脈及び腸間膜動脈の三つの異りたる場所に抗原を再注射したる時の被働性過敏症の実験に於て三者何れの場合も其の過敏症状に大差を認めざりき。

2) 脳及び腸を通過せる抗原の大部分は、頸静脈内に注射せし場合と同じく心臓を経て肺臓に一旦到達するものの如し。

稿を終るに臨み恩師緒方教授の終始御懇篤なる御指導と御校閲に対し満腔の敬意と感佩の意を表す。

文 献

- 1) M. Nicolle. : Ann. Inst. Pasteur, T. 21, P. 128, 1907.
- 2) Otto. : Münch. Med. Woch., Nr. 54, S. 1665, 1907.
- 3) Doerr u. Russ. : Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 3, S. 181, 1909.
- 4) Shiga. : Ebenda., Bd. 39, S. 444, 1924.
- 5) Weil. : Ebenda., Bd. 20, S. 107, Bd. 23, S. 1, 1914.
- 6) Friedberger. : Ebenda., Bd. 3, S. 692, 1909.
- 7) Schwarzmann. : Zeitschr. f. Hyg. Bd. 106, S. 119, 1926.
- 8) Doerr u. Bleyer. : Ebenda., Bd. 96, S. 258, 1922.
- 9) 長山 : 岡医誌, 第41年, 392頁.
- 10) Friedemann. : Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 2, S. 591, 1909.
- 11) Kraus u. Novotony. : Ebenda., Bd. 3, S. 683, 1923.
- 12) Hintze. : Ebenda., Bd. 6, S. 113, 1930.
- 13) 白玖 : Arbeiten a. d. Med. Fakultät Okayama, Bd. 1, S. 246, 1928-1930.
- 14) 桑名 : Ebenda., Bd. 2, S. 437, 1930.
- 15) 伊東 : Ebenda., Bd. 2, S. 142.
- 16) 杉本 : 岡医誌, 第41年, 256頁.
- 17) 藤間 : 岡医誌, 第43年, 3183頁.
- 18) 緒方正名 : 生物・物理化学 1巻, 第2号, 昭和27年6月.
- 19) 緒方正名 : 生物・物理化学, 1巻, 第3号, 昭和28年6月.

Department of Hygiene, Okayama University Medical School.
(Director · Prof. Dr. M. Ogata)

**Studies on the Local Influence of Antigen Reinjection
in Passive Anaphylaxis of Guinea Pig.**

By

Keizo Yamasita.

On the local influence of antigen reinjection in passive anaphylaxis of guinea pig.

1) There was found no great difference among cases where a guinea pig was sensitized with high value anticrystallines hen's egg white rabbit serum, V. jugunaly, A. caroticaly, as well as, through A. mesentericus.

2) Most part of antigens through the brain and intestines was supposed as the case when injected V. jugunaly, to reach the lung by way of the heart.
