

## 6.

616.931-615.778.4

## 「デフテリー毒素」ト「フォルマリン量」トニ就イテ

目黒研究所(所長目黒博士)

饗場美誠

[昭和15年12月18日受稿]

## 第1章 緒言

1923年佛國ノG. Ramon<sup>1)</sup>氏ハ「デフテリー毒素」ニ0.4%ノ割合ヲ以テ「フォルモール」ヲ添加スル時ハ、月餘ノ後ニ完全ニ「フォルモルトキソイド」ニ轉化スルコトヲ報告シ、次イデコレヲ「デフテリー」豫防注射ニ應用シ、「デフテリー」豫防界ニ一新紀元ヲ劃セリ。該「フォルモルトキソイド」(Anatoxin diphterique de Ramon)ヲ一度人體ニ注射センカ、遊離ノ状態ニ存スル「フォルモール」ノタメニ注射部位ニ激痛ヲ感ジ、到底一般ニ普及スルコト困難ナルヲ以テ、現今盛ニ透析(Dialysis)ニ依リテ遊離セル「フォルモール」ヲ除去シツツアリ。譯テ「フォルムアルデヒード」ノ定量法トシテ現今實施セラレツツアル方法ハ「ヨード法」、中和法ニ導キテ定規酸又ハ定規滴ニテ滴定セントスル方法竝ニ色彩ヲ利用シテ比色的ニ定量スル方法及ビ「ヂメドン法」(Dimedon法)ノ4アリ而シテ各々一長一短アレドモ内野、保坂<sup>2)</sup>兩氏(昭和12年10月)ハ「デフテリー」豫防液中ニ存スル遊離ノ「フォルムアルデヒード」ヲ定量セント欲セバ「ヂメドン法」ノ最も適當ナルコトヲ述べ、「フォルモルトキソイド」中ニ遊離シテ存在スル「フォルムアルデヒード」ト「ヂメドン」トヨリ生ズル「フォルムアルドメドン」(Formaldomedon)ノ沈澱ヲ秤量シテ「フォルムアルデヒード」量ヲ測定セリ。「アルデヒード」類ガ Dimethylhydroresorcin (Dimethylcyclohexandion)ト容易ニ結合スルコトヲ認メタルハ Vorländer<sup>3)</sup>氏ヲ以テ嚆矢トス、

次イデ Neuberger 及ビ Reinfurth<sup>4)</sup>兩氏(1920)ハ同反應ヲ用ヒテ糖類醱酵ノ際ニ「アセトアルデヒード」ノ生成スルコトヲ發見シ、DimethylhydroresorcinヲDimedonト稱シ、其ノAldehydトノ結合物ヲAldomedonト略稱セリ。其ノ後 Velluz<sup>5)</sup>(1932)ハ細菌毒素ノ「フォルモルトキソイド」轉化ノ機序ノ研究ニ「ヂメドン法」ヲ應用シ得ルコトヲ述べ「デフテリー毒素」ニ「フォルモール」ヲ加ヘテ、一定時後Dimedonヲ加フルモ、毒素ノ毒性ニ變化ナキコトヲ認メタリ又 Wadsworth 及ビ Pangborn<sup>6)</sup>兩氏(1936)ハ「アミノ酸」ト「フォルムアルデヒード」トノ反應機轉ヲ同法ニ依リテ測定セリ。次ニ松川男兒<sup>7)</sup>氏(昭和14年6月)ハ「デフテリーフォルモルトキシソイド」及ビ「トキシソイド」中ノ「フォルモール」ノ定量ノ測定ニ「ヂメドン法」ヲ應用セリ即チ可檢液ニ0.25%ノ「ヂメドン液」ヲ加ヘ37°C 孵籠内ニ24時間靜置シテ「フォルムアルドメドン」ノ結晶ヲ造リ、コレヲ「無水アルコール」ニ溶解シ、再ビ特種ノ蒸發器ニテ蒸發後「ヨード法」ヲ用ヒテ「チオ硫酸」ニテ滴定シ、可檢液中ノ遊離ノ「フォルムアルデヒード」量ヲ0.1mgニ至ル迄精確ニ定量的ニ測定シ得ルコトヲ報告セリ。余ハ先ヅ新鮮及ビ陳腐ナル「デフテリー毒素」竝ニ含有蛋白質量ノ異ナル「デフテリー毒素」ノ「フォルムアルデヒード」結合機序ニ就イテ比較檢討シ、次イデ「デフテリーフォルモルトキシソイド」ヲ「コロヂウム」囊、獸腸膜竝ニ「セロハン紙」等ノ各種透析膜ニ緊縛封納後、流水

中ニ透析シテ、遊離「フォルムアルデヒド」ノ減少度ヲ測定シ、併セテ該液ノ皮下注射時ニ於ケル疼痛喪失ノ限界點ヲ攻究セリ。這般ノ研究ニ關シテハ余喜聞ニシテ多クノ文献ヲ知ラズ。依テコレヲ報告シ、一般ノ御批判ヲ仰ガントス。

## 第2章 「デフテリー毒素」ノ「フォルモールトキソイド」化機序ニ際シ、該液ニ結合スル「フォルムアルデヒド量」ニ就イテ

### 第1節 實驗材料

#### 第1項 毒素

使用毒素 性 狀	201 號毒素 (新 鮮)	202 號毒素 (陳 舊)	203 號毒素 (新 鮮)
P.H.	8.0	8.2	7.8
比 重	1.010	1.011	1.020
L.f.	5 A.E.	13.5 A.E.	9 A.E.
D.L.M.	1/150 cc	1/10 cc	1/500 cc
K.f.	5 h 20'	7 h 15'	2 h 40'
總蛋白質量 (キエールダ ール氏法)	244.175 mg%	175.125 mg%	232.91625 mg%

#### 第2項 試薬及ビ器具

松川男兒氏考案ニカカル Dimedon 法ニ依ル微量「フォルムアルデヒド」定量法ニ要スル各試薬及ビ Jena 硝子濾過器並ニ陰壓蒸發器。

### 第2節 實驗方法

新鮮ナル共 L.f. 價低ク、蛋白質量多キ 201 號及ビ陳舊ニシテ L.f. 價高キモ蛋白質量少キ 202 號並ニ新鮮ニシテ毒力強ク且 L.f. 價高ク K.f. ハ小ナレ共蛋白質量稍々多キ 203 號ノ3種ノ「デフテリー毒素」ニ 0.4% ノ割合ニ Merck 製 Formol ヲ添加シ、203 號ノミハ 0.35% ノ割合ニモ同一ノ Formol ヲ加ヘ、直チニ 40°C ノ孵籠内ニ靜置セリ。斯クテ「フォルマリン」加入直後及ビ追日松川氏ノ Dimedon 法ニ依ル Formaldehyd 微量定量法ヲ用ヒテ該液中ニ遊離シテ存スル Formaldehyd 量ヲ測定セリ。

### 第3節 實驗成績

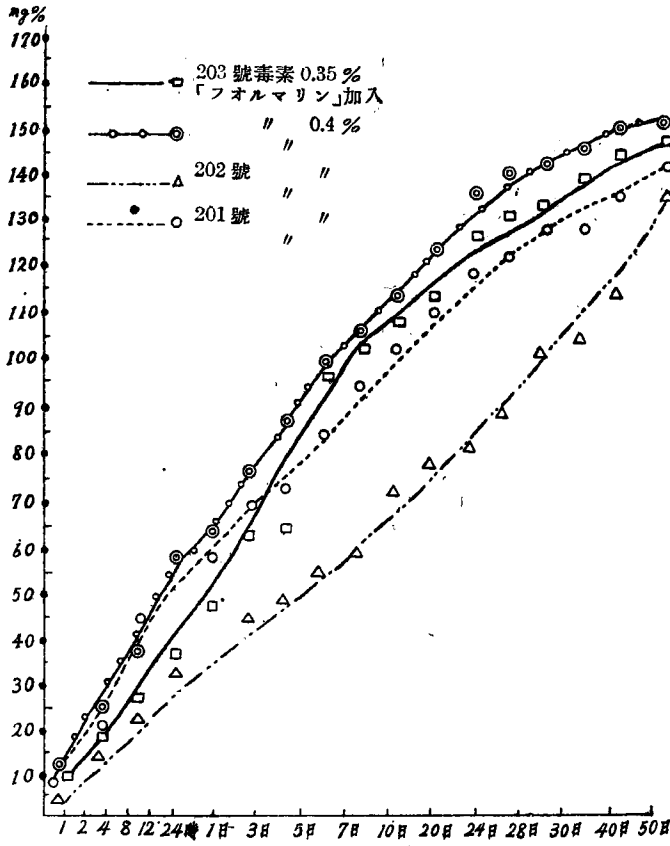
元來「デフテリー毒素」液中ニハ種々ナル夾雜物ヲ含有スレ共、現今ノ科學ニ於テハ未ダ毒素純化ノ域ニ到達シ得ズ。故ニ毒素ノ Formoltoxid 轉化ノ過程ニ於テ、該毒素液中ニ遊離シテ存スル Formaldehyd 量ノ減少度ヲ計測スルトコニ依テ毒素液ト Formaldehyd トノ結合狀態ヲ窺知スルコトニテ満足セザル可カラズ。其ノ成績第1表ノ如シ。(次頁参照)

即チ毒素液ト HCHO トノ結合狀態ヲ觀ルニ、兩者ノ結合後 24 時以内ニ急激ニ行ハレ、爾後ハ稍々緩徐ナリ。而シテ一般ニ總窒素量多キ毒素液ハ、HCHO 結合量モ多量ナルコトヲ認ム可シ。然ルニ 201 號毒素液ト 203 號毒素液トヲ比較スルニ總窒素量稍々少ナキ 203 號毒素ノ方、HCHO 結合量ノ大ニシテ 0.35% ノ割合ニ HCHO ヲ添加セル場合ニ於テモ尙ホ 201 號毒素液ヨリモ結合量大ナルハ、毒素液ノ組成ニ關スルカ或ハ毒力ノ強大ナルニ起因スルヤ、コノ點ニ關シテハ尙ホ今後ノ研究ヲ要スモノト認ム。而シテ抗元能力ト HCHO 結合量トノ間ニハ特種ノ關係ナキモノノ如シ。

## 第3章 「フォルモールトキソイド」中ノ HCHO 量ト透析トニ就イテ

「デフテリー毒素」ニ HCHO ト熱トノ共働作用ヲ加フル時ハ4週間乃至1箇月前後ニシテ「フォルモールトキソイド」ニ轉化スルコトハ巴ニ業ニ G. Ramon 並ニ恩師目黒博士<sup>5)</sup>其ノ他多クノ先人ノ主張スルトコロニシテ、前章記載ノ3種ノ毒素モ 0.35% ノ割合ニ「フォルモール」ヲ添加セル場合ヲ除キテハ、何レモ家兔皮内法及ビ海狸皮下法ニ依リテ無毒化セルコトヲ認定セリ。然レドモ 0.4% ノ「フォルマリン」加入ノ際ニ於ケル 203 號「フォルムワクチン」中ニ 158 mg% ノ HCHO ノ遊離シテ存スルコトヲ觀レバ、尙ホ該液中ニ相當ノ HCHO ノ遺殘セルコトハ前章記載ニヨリ

第-1表 Formoltoxoid 轉化過程ニ於ケル Formoldehyd 量ノ移動表



(0.4%「フォルマリン液」中ノ游離 HCHO 量ハ 158 mg%)

テ明カナリ。然ルニ該「フォルモルトキソイド」  
 一ニ度皮下ニ注射センカ、劇シキ疼痛ヲ惹起シ、  
 到底「フォルモワクチン」豫防接種ノ一般ノ普及ヲ  
 望ム可クモアラス。依テ疼痛除去ノ目的ヲ以テ、  
 現今透析法ガ使用サレツツアリ。サレバ本章ニ於  
 テハ、「コロヂウム囊」、獸腸膜竝ニ「セロハン紙」  
 ヲ使用シ、「フォルモルトキソイド」ヲ10日間  
 ニ亙リテ流水中ニ透析シテ、遺残セル HCHO 量  
 ト、疼痛トノ關係ヲ定量的ニ測定セリ。

第1節 實驗材料。

第1項 「フォルモルトキソイド」

使用毒索性狀 201 號毒素、203 號毒素ノ性狀  
 ハ前章第1節第1項記載ノモノナリ。204 號毒素  
 ハ新舊混合毒素ニシテ其ノ性狀次ノ如シ。

P.H.	8.4	L.f.	5 A.E.
比重	1.01.0	K.f.	5 h 25'
D.L.M.	1/130 cc	總蛋白質量	192.6375 mg %

上記3種ノ毒素ニ0.4%ノ割合ニMerck製「フ  
 オルモール」ヲ添加直後40°Cノ孵籠内ニ靜置シ、  
 家兎皮内法竝ニ海猿皮下法ニ依リテ201號ハ39  
 日、203號ハ42日、204號ハ29日、後ニ於テ無  
 毒化セルコトヲ證明セルモノナリ。

第2項 試藥及ビ器具

前章記載ノモノト同様ナルモノ及ビ昭和15年  
 10月岡山醫學會雜誌記載ノ余ノ論文<sup>9)</sup>『「デフテ  
 リー毒素」ノ透析ニ就イテ』中ニ記載ノ方法ニテ  
 作製竝ニ消毒セル「コロヂウム囊」、獸腸膜及ビ「セ  
 ロハン紙」ヲ使用セリ。

第2節 實驗方法

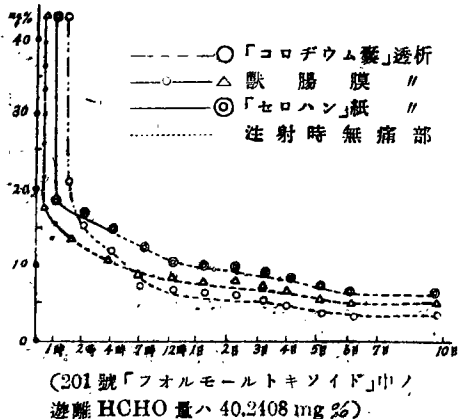
201 號, 203 號並ニ 204 號毒素ヨリ出發セル「フ  
オルモールトキシノイド」ヲ前記「コロヂウム囊」,  
獸腸膜並ニ「セロハン紙」= 50 cc 宛封納緊縛シ,  
204 號毒素ノミハ 100 cc 封納ヲモ使用シ, 計 144  
箇ヲ作製シテ 1.3°C 前後ノ流水中ニ透析シ, 1 時  
間, 2 時間, 4 時間, 5 時間, 7 時間, 12 時間並ニ  
1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日及ビ 10 日日毎ニ 12  
種ノ「透析フォルモールトキシノイド」ヲ各 1 箇宛引  
揚ゲ, 該液中ニ殘存セル遊離ノ HCHO 量ヲ測定  
シ, 併セテ我レノ上膊皮下ニ 0.1 cc 宛注射スルコ  
トニヨリテ, 透析時間ト遊離ノ HCHO 量及ビ疼痛  
トノ相關關係ヲ比較檢討セリ.

第3節 實驗成績

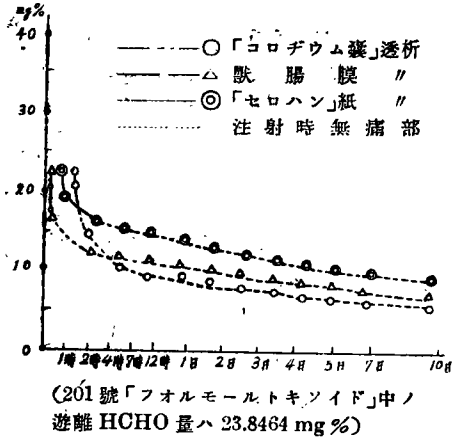
新舊毒素ノ混合液ナル 204 號毒素ニ 0.4%ノ割合  
ニ Merck 製「フォルマリン」ヲ添加直後ニ於ケル  
該液中ニ遊離シテ存スル HCHO 量ハ 159.39mg%  
ナリシモ, 40°C 解籠内ニ 29 日間靜置シ, 家兔皮  
内法及ビ海狸皮下法ニ依リテ全ク無毒化セリト認  
定後ノ遊離ノ HCHO 量ハ 70.52mg%ニシテ尙ホ  
相當多量ナルモ, 新鮮ナル 201 號「フォルモールト  
キシノイド」並ニ 203 號「フォルモールトキシノイド」  
中ニ於ケル遊離ノ HCHO 量ハ夫々 40.2408 mg%  
及ビ 23.8464 mg%ニシテ極メテ少量ナリ. 次イ  
デコレヲ各種透析膜ニ 50 cc 宛封納シ, 204 號「フ  
オルモールトキシノイド」ハ 100.0 cc 宛ヲモ封納シ  
テ, 追時追日檢査セルニ, 遊離 HCHO 量ハ第 2 表,  
第 3 表, 第 4 表並ニ第 5 表ノ如シ.

透析時間ト遊離 HCHO 量並ニ疼痛トノ關係表  
(第 2 表, 第 3 表, 第 4 表, 第 5 表)

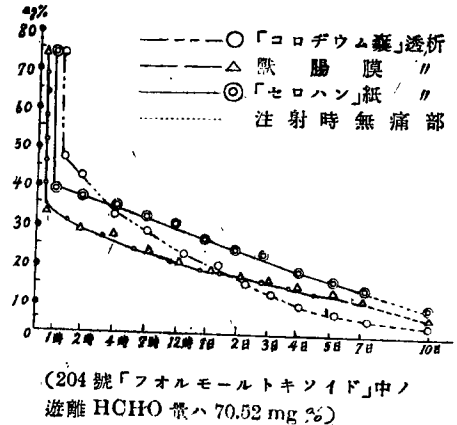
第2表 201 號「フォルモールトキシノイド」  
透析後ノ遺殘 HCHO 量



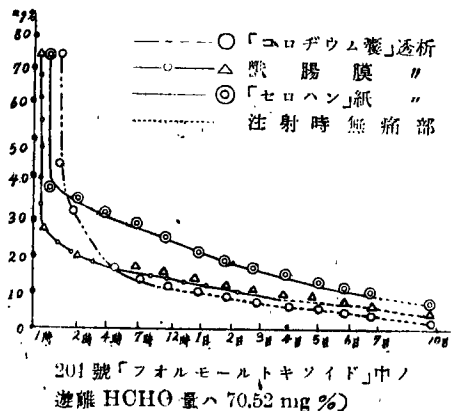
第3表 203 號「フォルモールトキシノイド」  
透析後ノ遺殘 HCHO 量



第4表 204 號「フォルモールトキシノイド」  
透析後ノ遺殘 HCHO 量 50 cc 封  
納ノ場合



第5表 100 cc 封納ノ場合



今實驗ノ成績ヲ第2表, 第3表, 第4表, 第5表=依リテ通覽スルニ, 透析1時間目=於ケル「コロヂウム囊」透析「フォルモールトキノイド」中ノ遊離ノHCHO量ハ, 他ノ透析膜透析=比シテHCHOノ減少度小ナレ共, 4時間目=於テハ俄然減少シ, HCHO減少度最大ナル獸腸膜ノソレ=垂ントス。而シテ透析7時間以後=テハ其ノ量最モ僅少ナリ。次イデ獸腸膜使用ノ際ハ透析1時間=シテ急激ナル減少ヲ示シ, 減少率最モ良好ナレ共, 爾後ハ漸減ノ状態=アリ。「セロハン紙」透析=際シテハ透析1時間後=於テ遊離ノHCHO量ハ「コロヂウム囊」透析ノソレヨリモ稍々良好ナルモ, 爾後ハ終始透析率最モ不良ナリ。尙ホ201號「フォルモールトキノイド」ノ100cc封納透析ノ場合ハ50ccノ際=比シテ透析率稍々不良ナリ。而シテ各種透析=際シ, 1時間以内ノHCHO量減少率ハ, 最モ著明=シテ, 2時間以後ハ僅少宛漸次透析シ去レ共, 12時間以内=於テ大部分減少シ爾後ハ日々極メテ少量宛減降スルモノノ如シ。

次イデ各種實驗材料ヲ0.5cc宛我ノ上膊皮下=注射シ, 無痛ナルコトヲ檢診後, 家人數人ノ上膊皮下=注射シ, 疼痛ト該液中=遊離セルHCHO量トノ關係ヲ考究セルニ, 新鮮毒素ヨリ出發セル場合ハ透析2—9時間=シテ, 遊離ノHCHO量ガ11.9mg%以下=達ス, 然ルトキハ皮下注射時無痛ナルコトヲ認知セルモ, 陳舊毒素ヨリ出發セル場合ハ, 長時間ノ透析ヲ要スルモノノ如シ。

#### 第4章 「チフテリー フォルモールトキノイド」中ニ遊離シテ存スルHCHO量ト皮下注射時ニ於ケル疼痛トニ就イテ

Formovaccinハ素ト強力ナル「チフテリー毒素」=「フォルモール」ト, 熱トノ共同作用ヲ與ヘテ完全ニ解毒化シ, 且免疫元的作用ヲ保有セシメ

タルモノナリ。サレバ該Formovaccinヲ其ノ儘皮下注射センカ, 遊離ノHCHO=ヨリ著シキ蜂刺性疼痛ヲ感ジ, 殊=小兒ハ到底反覆注射ヲ肯ゼザル可シ茲=於テ目下遊離ノHCHO除去ノ目的=透析ガ使用サレツツアリ。サレバ, 各種透析膜ヲ用ヒテ透析時間ト遺殘ノHCHO量並ニ皮下注射時=於ケル疼痛トノ關係ヲ比較研究セントス。

#### 第1節 實驗材料

毒素及ビHCHOノ定量用試薬並ニ器具ハ第2章記載=同ジ。透析膜ハ第3章記載ト同様ナリ。

#### 第2節 實驗方法

「チフテリー毒素」201號, 202號及ビ203號ヲ使用シテ, 第3章記載ト全く同一ノ方法=依リテ無毒化後各種透析膜ヲ用ヒテ, 流水中ニ透析シ, 追時追日遺殘HCHO量ヲ, 松川氏ノDimedon=ヨリ微量HCHO測定法ニテ定量セリ。カカル「透析フォルモワクテン」5.0ccヲ體重300g前後ノ健康海豚腹壁皮下=注射スルモ, 動物ハ局所的並ニ全身の=何等反應ヲ現ハサザルコトハ, 本論文第1章第1節第2項=記載セリ。(余ノ論文「チフテリー毒素」ノ透析=就イテ)依テ透析時間ノ異ナル=從ヒテ, 含有HCHO量ノ種々ナル「透析フォルモワクテン」ノ0.5ccヲ余自ラノ上膊皮下=注射シ, 次イデ家人數人ノ上膊皮下=注射シテ疼痛ト遺殘HCHO量トノ關係ヲ檢査セリ。

#### 第3節 實驗成績

透析膜ノ種類並ニ透析時間及ビ遺殘HCHO量トノ相互關係ハ前章記載ノ如クナルモ皮下注射=際シテノ疼痛ト遺殘HCHO量トノ關係ハ透析膜ノ種類=關セズ, 遺殘HCHO量ノミ=關聯スルモノノ如シ。而シテ遺殘HCHO量ト疼痛トノ状態ハ第6表ノ如ク「透析フォルモワクテン」中ニ遊離シテ存スルHCHO量ガ11.9mg%以下=達スル時ハ皮下注射=際シテ無痛ナルコトヲ知レリ。

第 6 表 「デフテリーフォルモワクチン」ノ人體應用時ニ於ケル所含 HCHO 量ト疼痛トノ關係一覽表

201 號毒素ニヨル F.V.

遊離HCHO量 被接種者氏名	遊離HCHO量									
	23 mg %	20 mg %	15 mg %	13 mg %	12 mg %	11.9 mg %	11.5 mg %	11.0 mg %	10 mg %	
嬰 ○ 某 男	卅	卅	卅	卅	±	—	—	—	—	
嬰 ○ 某 女	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	
下 ○ 某 女	卅	卅	卅	卅	±	—	—	—	—	
河 ○ 某 女	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	

202 號毒素ニヨル F.V.

遊離HCHO量 被接種者氏名	遊離HCHO量									
	30 mg %	20 mg %	15 mg %	13 mg %	12 mg %	11.9 mg %	11.5 mg %	11.0 mg %	10 mg %	
嬰 ○ 某 男	卅	卅	卅	卅	±	—	—	—	—	
嬰 ○ 某 女	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	
下 ○ 某 女	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	
河 ○ 某 女	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	

203 號毒素ニヨル F.V.

遊離HCHO量 被接種者氏名	遊離HCHO量									
	30 mg %	20 mg %	15 mg %	13 mg %	12 mg %	11.9 mg %	11.5 mg %	11.0 mg %	10 mg %	
嬰 ○ 某 男	卅	卅	卅	+	±	—	—	—	—	
嬰 ○ 某 女	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	
下 ○ 某 女	卅	卅	卅	+	±	—	—	—	—	
河 ○ 某 女	卅	卅	卅	卅	±	—	—	—	—	

卅=激蜂刺性疼痛。卅=強蜂刺性疼痛。卅=中蜂刺性疼痛。+=弱蜂刺性疼痛。  
±=微弱刺針様疼痛。—=無痛

## 第 5 章 總括及ビ考按

G. Ramon ガ「デフテリー毒素」=「フォルモール」ト熱トノ共同作用ヲ加フルコトニヨリテ、動物體並ニ人體ニ無害ニシテ「デフテリー」免疫能力強大ナル「アナトキシン」ヲ發見セル劃期的大發見以來、我國ニ於テハ、恩師目黒博士ノ「フォルモワクチン」製出トナリ、爾來多數ノ「デフテリー」研究者輩出セリ。然ルニ「デフテリー毒素」液ト「フォルモール」トノ結合状態ニ於ケル追日ノ變化ニ關スル研究ハ、2,3 コレヲ見ルモ、透析ニ依リテ「フォルモール」ヲ減少セシムル量ノ關係ヲ攻究セル文獻ハ、余案關ニシテコレヲ聞カズ。依テ先ゾ新舊及ビ蛋白質量ノ異ナル3種ノ「デフ

テリー毒素」=「フォルモール」ヲ添加シテ、追日該毒素中ニ遊離シテ存スル HCHO 量ヲ北研松川男兒氏ノ考案ニカカル Dimedon (=ヨル微量「フォルムアルデヒド」)測定法ヲ用ヒテ定量セリ。新鮮ニシテ蛋白質多キ「デフテリー毒素」液ハ常ニ多クノ HCHO ト結合セルコトヲ認知セリ。然レ共、毒素ノ絶對量不明ナル今日、毒素自體ト HCHO トノ結合状態ハ之ヲ究明スルコトヲ得ズ、且對照トシテ同時ニ調製セル Martin-Bouillon ノ HCHO 結合量トノ差異ハ、殆ド證明スルコトヲ得ザリキ。次イデ L.f. 價ト結合 HCHO 量トヲ對比スルニ相互間ニ一定ノ關係ヲ認メザルモノノ如シ。「デフテリーフォルモールトキノイド」ヲ

「コロヂウム糞」, 獸腸膜並「セロハン紙」等ノ種  
種ナル透析膜ニ封納シテ, 約1.3°Cノ流水中ニテ  
透析シ, 追時追日透析「フォルモールトキソイド」  
中ニ遊離シテ存スル HCHO 量ヲ測定セルニ, 大  
約12時間以内ニ透析セラレ爾後ハ極メテ緩徐ナ  
リ. 而シテ透析1時間ニ於テハ, 獸腸膜透析時其  
ノ度最モ大ナルモ, 2時間目ニテハ獸腸膜透析「コ  
ロヂウム糞」透析, 共ニ同程度ナリ. 以後ハ「コロヂ  
ウム糞」ノ方透析率大ニシテ「セロハン紙」透析ハ  
常ニ其ノ率最モ小ナリ. 透析容量ヨリ觀察スルト  
キハ, 該容量ノ小ナル方透析率大ナリ. 而シテ「フ  
ォルモワクチン」中ニ遊離シテ存スル HCHO 量  
ガ11.9 mg%以下ニ達スル時ハ該「ワクチン」ヲ皮  
下注射スルニ際シテ, 疼痛ヲ感ゼズ.

### 第6章 結 論

1) 「デフテリー毒素」ニ0.4%及ビ0.35%ノ割  
合ニ「フォルマリン」ヲ添加シテ, 其ノ結合状態ヲ  
檢スルニ, 當初24時間以内ニ於テ最モ著明ニ結

合シ爾後ハ緩徐ナリ.

2) 毒素新鮮ナルカ又ハ蛋白質質量多キ時ハ「フ  
ォルマリン」結合量大ナリ.

3) 「デフテリーフォルモールトキソイド」ヲ種  
種ナル量ニ分チ, 各種透析膜ニ封納シテ透析シ,  
追時追日遺殘「フォルムアルデヒド」量ヲ測定セ  
ルニ, 12時間以内ニ於テ大部分透析セラレ, 且容  
量小ナルモノヲ「コロヂウム糞」ニテ透析セル際最  
モ透析率大ナリ.

4) 「デフテリーフォルモールトキソイド」中ニ  
含有セル「フォルムアルデヒド」量ガ11.9 mg%  
以下ナル時ハ皮下注射ノ際無痛ナリ.

擧筆スルニ際シ終始御懇篤ナル御指導ト御  
校閲ヲ辱フセシ恩師目黒博士ニ衷心感謝ノ意  
ヲ表シ, 猶且御助言ヲ賜リシ阪大生化學市原  
教授並ニ古武博士後藤學士ニ深甚ナル謝意ヲ  
表ス.

### 主 要 文 獻

1) *G. Ramon*, *Anatoxine diphterique*. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 42, 957-1009, 1928. 2) 内  
野, 保坂, *實驗醫學雜誌*, 第21卷, 第10號, 昭和12  
年. 3) *Vorländer*, *Ann. chem. Pharm.*, 294,  
253, 1896; *Vorländer Kalkow*, *Ber. chem. Ges.*,  
30, 1801, 1897. 4) *Neuberg*, *C. u. Reinfurth, E.*,  
*Biochem. Zt. Schr.*, 106, 281, 1920. 5) *Velluz*,

*C. r. Soc. Biol.*, 111, 289, 1932. 6) *Wadsworth*,  
*Pangborn*, *J. Biol. chem.*, 116, 423, 1936. 7)  
松川男兒, *細菌學雜誌*, 第560號, 昭和14年6月,  
8) 目黒庸三郎, *日新醫學*, 第19卷, 第6號, 昭和  
5年2月. 9) 櫻場美誠, *岡醫雜*, 第609號, 昭和15  
年10月. 10) 甲斐久, *日本微生物, 病理學雜誌*,  
第32卷, 第5號, 昭和13年.

*Aus dem Meguro-Institut zu Osaka (Direktor: Dr. Y. Meguro).*

## Über den Zusammenhang zwischen dem Diphtheriegift und der Menge des gebundenen Formalins.

Von

Dr. Yoshiaki Aiba.

*Eingegangen am 18. Dezember 1940.*

Um das Diphtheriegift in Toxoid zu umwandeln, hat man seit alters verschiedene Arzneimittel und Methoden angewandt. Heute gilt das von G. Ramon angegebene Verfahren im allgemeinen als das beste; es besteht darin, dass man auf das Diphtheriegift Formalin und Hitze gleichzeitig wirken lässt. Bezüglich dieses Verfahrens hat nun der Verf. unternommen, das Bindungsvermögen des Diphtheriegiftes gegenüber dem Formol festzustellen. Zunächst liess er allerlei Diphtheriegifte, frische und alte sowie die Gifte von verschiedenem Eiweissgehalt, mit 0.4% und 0.35%igem Formol in Verbindung treten. Eine quantitative Bestimmung der beiden in Verbindung tretenden Substanzen ergab, dass die Verbindung innerhalb 24 Stunden nach dem Zusammentreffen sehr lebhaft voringing, danach aber verlangsamt wurde. Dabei zeigte sich, dass die Giftlösung um so stärker mit Formaldehyd in Verbindung trat, je frischer sie war und je mehr Eiweissgehalt sie hatte und je heftiger ihre toxische Wirkung war. Was jedoch die Beziehung zwischen der absoluten Menge des Toxins und der Menge von Formaldehyd anbelangt, muss man die Lösung dieses Problems der Zukunft überlassen, da man heute das Diphtheriegift noch nicht rein erhalten kann.

Als zweite Untersuchung hat der Verf. das Diphtherie-Formovakzin (das sog. Anatoxin) in eine Dialysiermembran eingeschlossen und dann in fliessendem Wasser dialysiert. Dabei hat er das zurückbleibende Formaldehyd in verschiedenen Zeitabständen quantitativ bestimmt. Sodann hat er das dialysierte Formovakzin in der Menge von 0.5 cc den Versuchstieren subkutan injiziert, um die Beziehungen zwischen dem Grad des dabei eintretenden Schmerzes und der Menge des freien Formaldehydes in der eingeführten Flüssigkeit klarzulegen. Dabei zeigte sich, dass das Formovakzin innerhalb 12 Stunden vom Anfang der Dialyse in erheblich reichlicher Menge dialysiert wurde. Danach wurden die Prozesse der Dialyse beträchtlich verlangsamt. Ferner erwies sich die Colloidmembran unter allen Dialysiermembranen als am besten dialysierbar. Schliesslich wurde noch festgestellt, dass die subkutane Injektion keinen Schmerz verursacht, falls die Menge des Formaldehydes, welches im Formovakzin frei vorhanden ist, weniger als 11.9 mg% beträgt. (Autoreferat)

---