

岡山醫學會雜誌第42年第11號(第490號)

昭和5年11月30日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 42, Nr. 11 (Nr. 490), November 1930

原 著

612.11:615:616.1

「ヘパリン」ニヨル過敏症豫防ニ就テ

(本論文ノ梗概ハ昭和4年2月第40回岡山醫學會總會席上ニテ發表セリ)

岡山醫科大學衛生學教室(主任緒方教授)

杉 本 信 義

目 次

第1章 緒言	第3節 「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル血液凝固延長ニ就テ
第2章 「ヘパリン」ノ過敏症豫防能力ニ就テ	第4節 概 括
第1節 能働性過敏症ニ於ケル「ヘパリン」ノ豫防能力	第4章 「ヘパリン」ノ沈降原・沈降素結合抑制ノ作用方法ニ就テ
第2節 被働性過敏症ニ於ケル「ヘパリン」ノ豫防能力	第1節 「ヘパリン」直接附加ノ沈降反應ニ及ボス影響
第3節 概 括	第2節 「ヘパリン」間接附加ノ沈降反應ニ及ボス影響
第3章 「ヘパリン」ノ過敏症豫防機轉ニ就テ	第3節 概 括
第1節 「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル血中沈降素ノ消長	第5章 總 括
第2節 「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル補體ノ態度	文 獻

第 1 章 緒 言

過敏症「シヨック」像ヲ形成セル症状ノ一ナル血液凝固遲延ハ1909年 Biedl u. Krnus 氏ニヨリテ發見セラルルヤ學者ノ異常ナル興味ヲ喚起スルニ至レリ。即チ氏等ハ犬ニ於テ「シヨック」經過中竝ニ其ノ直後ニ血液凝固能力ノ中絶ヲ來スカ或ハ凝固ガ少クモ數時間或ハ數日間遲滯スルヲ發見セリ。次デ翌1910年ニ至リ Friedberger, Weiss u. Tsuru ノ諸氏, 1912年ニハ Sirenskij 氏モ亦犬ニ於ケルガ如ク著明ニハアラザルモ海狸ニ於テ同様ノ現象ヲ證明セリ。當時犬ノ「ペプトン・シヨック」ニ於テモ亦血液ノ非凝固現象發見セラレタルガタメ兩種ノ「シヨック」ニ共通ナル現象即チ血液ノ非凝固ガ「シヨック」ノ原因ヲナスモノナルベシト想像セラルルニ至レリ。然ルニ Salus (1909—1912) 竝ニ Friedberger (1910) 氏ハ「ヒルヂン」ノ靜脈内注射ニヨリテ海狸ニ「シヨック」様状態ヲ起サシムルコトナクシテ海狸ノ血液ヲ全ク非凝固性トナラシムルコトヲ得。次ニ Dörr 氏ハ上述ノ事實ハ恐ラク最モ純粹ノ「ヒルヂン」製劑ノ得ラザリシニ基クカ或ハ確實ニ非毒性ナラザル「ヒルヂン」ヲ大量使用シタルニ因スルナルベシト述ベタリ。此血液凝固性減退ノ問題ハ Nolf 氏, de Waele 氏等ガ血液凝固性減退ハ二次的現象ニシテ先ヅ初期血液凝固ガ先發スルモノナリ、而シテ此初期血液凝固ノ際ハ勿論纖維素ヲ析出スルニ至ラズシテ最初ハ其ノ状態ニ止マリ Antithrombotischer Substanz ノ產生ニヨリテ過剰ニ代償セラレ、ソレニヨリテ次デ凝固遲延ヲ來スモノナリトノ見解ヲ抱クニ至ツテ他ノ方向ニ進展スルニ至レリ。當時學者ハ Hirschfeld u. Klinger (1916) 氏ノ偶然ノ注意——「シヨック」血液ハ「シヨック」ノ經過中ニ採取セル血液ヨリモヨリ早ク凝固ス——ヲ認知セシモ此學說ノ直接ノ實驗的研索ハ試ミラザリシモノノ如シ。然ルニ Sirenskij 氏ノ研究ハ此學說ニ相反セリ。即チ氏ハ海狸ニ抗原ヲ腹腔内ニ再注射シ「シヨック」ヲ遲延性ニ經過セシメテ總テノ時期ニ檢索スルコトヲ得タルガ此際「シヨック」ノ徐々ニ發見スルニカカハラズ血液凝固ノ催進ハ確認セラルルコトナク寧ろ第一症候ニ於テ既ニ血液凝固延長ヲ證明シ得タリ。此凝固延長ハ再注射15分後ヨリ最期ニ至ル約60分間滯存シ且其ノ遲延ノ最高ハ死直前最モ重篤ナル症候ノ時期ニ存在セリト云フ。又 Friedberger, Lesné u. Dreyfus 竝ニ Manwaring 諸氏ニヨル「ヒルヂン」ヲ以テ前處置セル動物ヲ過敏性ニナシ得ルト云フ事實ハ「シヨック」ノ發生ニ際スル血液凝固機轉ノ意義ニ反セリ。此學說ニテハ凝固抑制物質ノ増加出現ト見做スガ正シキモノノ如シ。若シ「シヨック」中ニ Manwaring 氏ノ云フ如ク肝臟ヨリ發生シタル物質ガ大量ニ循環系中ニ漲ルトナストキハ吾人ハ特ニ「ヘパリン」ニ就キテ考慮セザルベカラズ。然ルニ過敏症「シヨック」ノ本態トシテ凝固機轉ノ意義ニ關スル假說ハ今日モ尙ホ重大ナル役目ヲ演ジツツアリ。其ノ根據ハ主トシテ今日屢々代表セラルル Dörr 氏ノ見解(過敏症現象ノ發症スルニハ血管内皮細胞ニ重大ナル意義アリ)ト密接ナル關係アルガタメナリ。即チ Nolf 氏ニヨレバ血液凝固ハ血管内壁表面ニ血栓ヲ形成スルコトニヨリ血管内皮細胞ヲ傷害シテ異常ニ透過性トナシ、之ニ機能的障壁ヲ與フルカ或ハ之ヲ死滅セシムルモノナリ。1926年 Gahringer 氏ハ鳥類(鳩)モ亦再注射ニヨリテ過敏症ヲ起スコトヲ發表セリ。此際ニ於ケル「シヨック」ハ時ニ例外トシテ致死スルコトアルモ通常振顫、筋肉衰弱竝ニ呼吸促迫・呼吸困難ヲ訴フ。而シテ「シヨック」ノ末期竝ニ「シヨック」終了後ニ證明セラルル血液凝固力ノ著シキ減退ハ最初ニ上昇セシ凝固ノ陰性期ナリ。サレド「シヨック」中途ニ死亡セシ鳩ノ心臓血ノ凝固力ハ著明ニ上昇セルモ他ノ動物例ヘバ海狸ニ於テハ此時期ニ血液凝固ノ著明ナル遲滯ヲ發見セリ。次ニ van der Velden 氏ニヨレバ人ノ血清病ニ於テハ單ニ血液凝固時短縮ノ起ル事實ハ又動物ノ種類ニヨリテ過敏症「シヨック」ニ於ケル血液凝固現象ノ同一ニアラザルコトヲ證明スルモノナリ。

サテ 1926 年 Kyes u. Strauser 氏ハ Gahringer 氏ノ初期血液凝固現象ガ「シヨック」ノ發生ニ意義アルモノナリトノ説ヲ支持センガタメ抗原ノ再注射前鳩ニ「ヘパリン」ヲ注射シテ「シヨック」様症狀ノ發現ヲ防止セント試ミ、其ノ結果ヨリ過敏症「シヨック」ノ發症ニハ纖維素栓塞ガ或ル重要ナル役目ヲ演ズルモノナリト述ベタリ。

以上ノ文獻ヲ考察スルニ過敏症ノ發症ハ血液凝固現象ト緊密ナル關係ニアリテ「ヘパリン」ニヨル過敏症豫防機轉モ亦血液凝固阻止ニ基クモノノ如シ、然レドモ今靜カニ過敏症ハ抗原・抗體ノ結合ニヨリテ發症スルモノナリトノ免疫學ノ原理ヲ默考シ且予ガ曩ニ發表セシ過敏性抗體・沈降素ノ同一説竝ニ藥物ニヨル過敏症豫防機轉ノ本態ハ抗原・抗體結合ノ抑制ニアルコトヲ再考スルトキ吾人ハ「ヘパリン」ノ豫防作用モ亦免疫體結合ニ關係スルトコロアルニアラズヤトノ感ヲ深クスルニ至レリ、サレバ予ハ長時ノ研究ニヨリテ最モヨク過敏症狀ヲ習知セル海狸ニツキテ研究ノ歩ヲ進メタリ、偶々本研究中 Hans Löwenthal 氏ノ論文ヲ手ニセルニ氏モ亦海狸ニツキテ研究シ「ヘパリン」注射ニヨリテ其ノ血液ヲ非凝固性トナスモ過敏性海狸ニ於ケル「シヨック」症狀ハ正常ノ過敏症狀ト異ナラザルヲ實驗シ、ソレヨリ血液ノ凝固機轉ハ過敏症「シヨック」ノ發症ニ全ク關係セザルモノト結論セリ、Williams and van de Carr 氏ノ研究ハ反之感作海狸ニ於テ「ヘパリン」ノ「シヨック」阻止作用ヲ認メタリ、即チ「ヘパリン」ノ豫防能力ニツキテモ亦未ダ一致セル成績ヲ認ムルコト能ハズ、茲ニ於テ予ハ緒方教授創始ノ結合帶ヲ基準トシテ免疫體結合方面ヨリ能働竝ニ被働感作海狸ニ就キテ先ヅ第一ニ「ヘパリン」ハ過敏症豫防能力ヲ有スルヤ否ヤヲ觀察シ、次ニ豫防機轉ノ本態ハ免疫體結合ニ關係アリヤ或ハ非凝固機轉ニ基クモノナリヤ將又血漿膠質ノ變化之ニ與ルモノナリヤヲ攻究シ更ニ「ヘパリン」ノ豫防作用方法ニツキテ檢索シタレバ茲ニ之ヲ發表セント欲ス。

第 2 章 「ヘパリン」ノ過敏症豫防能力ニ就テ

「ヘパリン」ノ海狸過敏症ニ及ボス豫防能力ニツキテハ Hans Löwenthal 氏ノ無效ヲ説クニ反シ Williams u. van de Carr 氏ハ有效説ヲ主張セリ、サレド兩氏共其ノ實驗ニ基礎的要素ヲ缺如セルガ故兩説ノ正否ニツキテハ論ズルコト能ハズ、予ハ氏等ト全ク別箇ニ Kyes u. Strauser 氏ノ鳩ニツキテノ實驗ニ刺戟セラレ緒方教授提唱ノ沈降素結合帶ヲ基準トシテ之ヲ免疫體結合方面ヨリ能働竝ニ被働感作海狸ニ就キテ檢シタリ。

第 1 節 能働性過敏症ニ於ケル「ヘパリン」ノ豫防能力

(1) 能働性過敏症發症ト再注射量トノ關係

能働性過敏症ニ於テ「ヘパリン」ノ豫防能力ヲ檢セントスルニハ先ヅ其ノ前提トシテ能働性過敏症發症ト再注射量トノ關係ヲ確定セザルベカラズ、曩ニ予ハ本問題ニツキテ研究シ其間ノ關係ヲ聊カ闡明シ得タルガ茲ニ之ヲ再試シテ更ニ本關係ヲ確メンガタメ次ノ實驗ヲ行ヘリ。

先ヅ 250 g 内外ノ正常海狸ヲ新鮮山羊血清ヲ以テ感作シ約 2 週間ノ潜伏期後頸動脈ヨリ採血シ、緒方氏免

疫體稀釋沈降反應検査法ニヨリテ血中沈降素價並ニ結合帶ヲ測定シ、結合帶相當量ヲ定メ、此結合帶相當量ヲ基準トシテ抗原ヲ頸靜脈内ニ注射シ、之ニヨリテ惹起セラルル過敏症現象ヲ精細ニ觀察シ同時ニ隨時採血シテ血中沈降素ノ消長ヲ検索セリ。

因ニ予ハ固有症状ノ輕重ニ從ヒ過敏症ノ程度ヲ次ノ4型ニ分別シテ記上セリ。

- 1) 定型的過敏症(卅): 「シヨック」死ヲ來セルモノニテ3分以内ニ死ノ轉歸ヲ取ルモノ
- 2) 重症過敏症(卅) 「シヨック」死ヲ來セルモノニテ3分以後ニ死ノ轉歸ヲ取ルモノ
- 3) 中等度過敏症(卅): 過敏症状強ク死ニ瀕スルモノ回復スルモノ
- 4) 輕度過敏症(+): 立毛、不安、放尿、搔鼻、呼吸困難、體溫下降ヲ訴フルモ著明ノ痙攣ヲ呈セザルモノ

第1表 能働性過敏症發症ト再注射量トノ關係

海 猿 番 號	性 別	體 重 (g)	沈 降 原 注 射 量 (cc)	潛 伏 期 日	推 定 血 量 (cc)	血 清 沈 降 價			沈降原再注射		過敏 症 狀	轉 歸
						「 ウ 」 氏 法	緒 方 氏 法		再 注 射 量 (cc)	結 合 帶 ニ 對 ス ル 割 合		
							結 合 帶	稀 釋 沈 降 素 價				
1	♀	285	0.5	14	22	1:1,000	1: 100	1:16	0.22	相當量	卅	死(2' 後)
2	♂	260	0.5	15	20	1: 500	1: 100	1:32	0.20	相當量	卅	死(1'30"後)
3	♀	245	0.5	16	19	1:1,000	1: 100	1: 8	0.19	相當量	卅	死(3' 後)
4	♀	260	0.5	14	20	1:1,000	1: 250	1:16	0.04	1/2	卅	死(4' 後)
5	♀	245	0.5	15	19	1:1,000	1: 250	1:32	0.038	1/2	卅	死(4' 後)
6	♂	280	0.5	14	22	1: 500	1: 100	1:32	0.055	1/4	卅	死(7' 後)
7	♀	260	0.5	15	20	1:2,500	1: 250	1:32	0.02	1/4	卅	死(6' 後)
8	♂	260	0.5	14	20	1:1,000	1: 100	1:16	0.033	1/2	卅	回復(7' 後)
9	♂	265	0.5	14	20	1: 500	1: 50	1:16	0.05	1/2	+	生 存
10	♂	285	0.5	14	22	1: 250	1: 25	1:16	0.11	1/2	+	生 存

備考. 卅 定型的過敏症 卅 重症過敏症 卅 中等度過敏症 + 輕度過敏症

上表ニ明カナル如ク能働感作海猿ニ沈降素結合帶ヲ基準トシテ沈降原ノ再注射ヲ行フトキハ其ノ注射量結合帶相當量ヨリ其ノ1/2量迄ナルトキハ確實ニ「シヨック」死ヲ惹起セシムルコトヲ得、而シテ再注射量結合帶相當量ヨリ遞減スルニ從ヒ之ニ平行シテ過敏症状モ亦輕減セリ、此成績ハ曩ニ予ノ報告セシトコロト全ク一致セルヲ見ル。

(2) 能働性過敏症ニ及ボス「ヘパリン」豫防注射ノ影響

上述ノ實驗ニヨリ能働性過敏症ニ於ケル發症注射最少致死量ハ1/4結合帶相當量ナルコトヲ確メ得タレバ本豫防實驗ニ於テハ「シヨック」死阻止ヲ豫防能力ノ指標トナシ再注射ニ際シテハ1/4結合帶相當量以上ヲ用

フルコトセリ。

前述ノ如ク能働感作海猿ニ前處置後約2週間目ニ1%「ヘパリン」生理的食鹽水溶液ヲ動物體重100g宛0.5cc頸動脈内ニ注射シ、5分後結合帶ヲ基準トシテ沈降原ノ再注射ヲ頸靜脈内ニ行ヒ一般症狀ヲ觀察セルニ第2表ノ成績ヲ得タリ。

第2表 能働性過敏症ニ及ボス「ヘパリン」豫防注射ノ影響

海猿 番 號	性 別	體 重 (g)	沈 降 原 注 射 量 (cc)	潛 伏 期 (日)	推 定 血 量 (cc)	血 清 沈 降 價			「ヘパリン」1% 溶液豫防注射		沈降原再注射		過敏 症 狀	轉 歸
						「ウ」 氏 法	緒方氏法		動物體重 100g當 (cc)	注射量 (cc)	再 注 射 量 (cc)	量結合對 帶ニスル割 合		
							結合帶	稀釋沈 降素價						
1	♀	275	0.5	14	21	1: 500	1:100	1: 4	0.5	1.4	0.21	相當量	卅	死(3'後)
2	♂	260	0.5	14	20	1: 250	1: 50	1: 8	0.5	1.3	0.4	相當量	卅	死(2'後)
3	♂	230	0.5	14	18	1: 500	1:100	1:16	0.5	1.2	0.09	1/2	卅	死(3'後)
4	♀	275	0.5	16	21	1: 250	1: 50	1:16	0.5	1.4	0.21	1/2	卅	回復
5	♀	260	0.5	17	20	1:1,000	1:100	1:16	0.5	1.3	0.05	1/4	—	生存
6	♀	235	0.5	15	18	1:1,000	1:100	1:32	0.5	1.2	0.045	1/4	—	生存
7	♂	235	0.5	14	18	1: 500	1:100	1:64	0.5	1.2	0.045	1/4	—	生存
8	♀	255	0.5	16	20	1: 500	1: 50	1: 8	0.5	1.3	0.1	1/4	—	生存

上表ニ明カナル如ク能働感作海猿ニ「ヘパリン」ノ豫防注射ヲ行フニ再注射量結合帶相當量ノ場合ハ定型
的過敏死ヲ來シ、其ノ1/2量ノ場合ハ或ルモノハ「ショック」死ヲ來シ或ルモノハ死ニ瀕スルモ回復セリ、1/4
結合帶相當量ノ抗原再注射ニ際シテハ「ヘパリン」ハ明カニ其ノ豫防能力ヲ發揮シ過敏症狀ヲ惹起セシメザ
ルヲ確メ得タリ。

第2節 被働性過敏症ニ於ケル「ヘパリン」ノ豫防能力

(1) 被働性過敏症ニ於ケル血中沈降素最少致死量ノ測定

被働性過敏症ニ於テ「ヘパリン」ノ豫防能力ヲ檢スルニハ先ヅ被働感作ニ際スル血中沈降素最少致死量ヲ
確定スルヲ要ス。曩ニ予ハ本問題ヲ研究シタルガ更ニ茲ニ之ヲ再檢シテ次述豫防實驗ニ資セントス。

先ヅ250g内外ノ正常海猿ニ抗牛血清家兔免疫血清ノ種々ナル量ヲ耳靜脈内ニ注入シテ被働感作ヲ行ヒ
24時間後結合帶相當量ノ沈降原ヲ頸靜脈内ニ注射シ、ソレニヨリテ惹起セラルル過敏症狀ヲ觀察シタルニ
第3表ノ所見ヲ得タリ。

第 3 表 被働性過敏症ニ於ケル血清沈降素最少致死量ノ測定

海 猿 番 號	性 別	體 重 (g)	推 定 血 量 (cc)	抗 血 清			抗血清注 入24時間 後ノ血清 沈降素價	沈降原再 注射量 (B.E.M.) (cc)	過 敏 症 狀	轉 歸
				結 合 帶	沈 降 素 價	注 入 量 (cc)				
1	♂	245	19	1:1.000	1:1.500	0.5	1:35	0.019	卅	死(2'後)
2	♀	260	20	1:1.000	1:1.500	0.45	1:30	0.02	卅	死(2'後)
3	♂	285	22	1:1.000	1:1.500	0.4	1:25	0.022	卅	死(2'後)
4	♀	240	18	1:500	1:1.000	0.45	1:25	0.036	卅	死(2'後)
5	♀	275	21	1:500	1:1.000	0.55	1:25	0.042	卅	死(2'後)
6	♂	245	19	1:500	1:1.000	0.45	1:25(±)	0.038	卅	死(3'後)
7	♀	260	20	1:500	1:1.000	0.5	1:25(±)	0.04	卅	死(3'後)
8	♂	255	20	1:500	1:1.000	0.4	1:20	0.04	++	回 復
9	♂	245	19	1:500	1:1.000	0.4	1:20	0.038	++	回 復
10	♀	235	18	1:1.000	1:1.500	0.24	1:20	0.018	++	回 復
11	♂	260	20	1:1.000	1:1.500	0.3	1:15	0.02	+	生 存
12	♀	245	19	1:1.000	1:1.500	0.2	1:15	0.019	+	生 存
13	♀	235	18	1:1.000	1:1.500	0.2	1:15	0.018	+	生 存

上表ニ示サガ如ク感作24時間後ニ於ケル流血中沈降素ノ確實最少致死量ハ1:25(±)ニシテソレ以下ノ沈降素量ニテハ其ノ含有量ノ少ナキ程過敏症狀モ亦輕度ナルヲ知レリ。

(2) 被働性過敏症ニ及ボス「ヘパリン」豫防注射ノ影響

前實驗ニヨリ被働感作海猿ノ血中沈降素1:25(±)以上ノ場合ハ結合帶相當量ノ再注射ニヨリテ定型の過敏症死ヲ來スヲ確メ得タレバ本豫防實驗ニ於テモ亦「シヨツク」死阻止ヲ「ヘパリン」豫防能力ノ指標トナシ被働感作ニ際シ血中沈降素1:25以上ヲ有スル様注射セリ。即チ正常海猿ヲ血清沈降素1:25, 1:30 並ニ1:35ヲ有スル様被働感作シ24時間後1%「ヘパリン」溶液ヲ動物體重100g宛0.5cc頸動脈内ニ注入シ、5分後結合帶相當量ノ沈降原ヲ再注射シテ一般症狀ヲ觀察シタルニ第4表ノ所見ヲ得タリ。

第 4 表 被働性過敏症ニ及ボス「ヘパリン」豫防注射ノ影響

海 猿 番 號	性 別	體 重 (g)	推 定 血 量 (cc)	抗 血 清			抗血清注 入24時間 後ノ血清 沈降素價	「ヘパリン」1% 溶液豫防注射		沈降原 再注射量 (B.E.M.) (cc)	過敏 症狀	轉 歸
				結 合 帶	沈 降 素 價	注 入 量 (cc)		動物體重 100g當 (cc)	注射量 (cc)			
1	♀	260	20	1:1.000	1:1.500	0.5	1:35	0.5	1.3	0.02	卅	死(7'後)
2	♂	260	20	1:1.000	1:1.500	0.5	1:35	0.5	1.3	0.02	卅	死(7'後)
3	♂	260	20	1:1.000	1:1.500	0.5	1:30	0.5	1.3	0.02	卅	回復
4	♂	275	21	1:1.000	1:1.500	0.45	1:30	0.5	1.4	0.021	卅	回復
5	♀	260	20	1:1.000	1:1.500	0.35	1:25	0.5	1.3	0.02	—	生存
6	♀	245	19	1:1.000	1:1.500	0.34	1:25	0.5	1.2	0.019	—	生存

上表ニ見ルガ如ク「ヘパリン」ノ豫防注射ヲ行フニ血清沈降素價 1:35 ノ場合ハ非處置ノモノニ比シテ症狀輕度ニシテ重症過敏症ヲ以テ約 7 分後斃死シ、沈降素價 1:30 ノ場合ハ中等度過敏症ヲ起スニ過ギズ、又沈降素價 1:25 ノ際ハ過敏性症狀ヲ惹起セシメザルヲ見タリ。即チ血中沈降素價 1:30 以下ノ場合ハ其ノ豫防能力ヲ發揮スルヲ知レリ。

第 3 節 概 括

敘上ノ「ヘパリン」ノ過敏症豫防能力ニ關スル實驗成績ヲ概括スルニ第 5 表所掲ノ如シ。

第 5 表 過敏症ニ於ケル「ヘパリン」豫防能力ニ關スル實驗成績概観

A. 能 働 性 過 敏 症 ノ 場 合		
再 注 射 量	發 症 實 驗	豫 防 實 驗
結 合 帶 相 當 量	卅	卅
1/2 結 合 帶 相 當 量	卅	卅
1/4 結 合 帶 相 當 量	卅	—
1/6 結 合 帶 相 當 量	+	
1/8 結 合 帶 相 當 量	+	
B. 被 働 性 過 敏 症 ノ 場 合		
血 清 沈 降 素 價	發 症 實 驗	豫 防 實 驗
1:35	卅	卅
1:30	卅	—
1:25	卅	—
1:20	+	
1:15	+	
1:10	+	

備考. 卅 「ショック」死ヲ來セシモノ + 過敏症狀ヲ起スモ死セザリシモノ
 — 過敏症狀ヲ起サザリシモノ

(1) 能働性過敏症ニ於テハ其ノ發症注射最少致死量ハ $\frac{1}{4}$ 結合帶相當量ニシテ「ヘパリン」ハ $\frac{1}{4}$ 結合帶相當量ノ抗原再注射ニ際シテ初メテ其ノ豫防能力ヲ發揮スルモノノ如シ。

(2) 被働性過敏症ニ於ケル血中沈降素ノ確實最少致死量ハ1:25ナルガ、「ヘパリン」ハ流血中ノ沈降素量1:30以下ノ場合ハ其ノ豫防能力ヲ現ハスモノノ如シ。

(3) 即チ「ヘパリン」ハ過敏症阻止作用ヲ有スルモ其制禦能力ハ輕度ナルモノノ如シ。

第 3 章 「ヘパリン」ノ過敏症豫防機轉ニ就テ

前章予ハ再注射ノ沈降原量ヲ基準トシテ「ヘパリン」ノ過敏症豫防能力ヲ攻究シタレバ、本章ニ於テハ更ニ進ンデ「ヘパリン」投與ノ沈降素ニ及ボス影響並ニ結合ニ對スル關係、補體ノ態度及ビ血液凝固方面ノ研究ヨリ豫防機轉ノ本態ヲ研究セント欲ス。

第 1 節 「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル血中沈降素ノ消長

(1) 生體內ニ於ケル免疫沈降素ニ及ボス「ヘパリン」ノ影響

予ハ「ヘパリン」ノ豫防注射ガ過敏症ニ於ケル沈降原・沈降素ノ結合ニ及ボス影響ヲ研索セントスルニ當リ、先ヅ其ノ前提トシテ「ヘパリン」注射ガ流血中ノ免疫沈降素ニ及ボス影響ヲ觀察センガタメ能働並ニ被働感作海狸ニ就キテ之ヲ實驗セルニ第6表ノ所見ヲ得タリ。

第 6 表 生體內ニ於ケル免疫沈降素ニ及ボス「ヘパリン」ノ影響

採血時間	能働感作海狸血清								被働感作海狸血清								
	抗原 稀釋度	抗 體 稀 釋 度							抗原 稀釋度	抗 體 稀 釋 度							
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128		1:5	1:10	1:15	1:20	1:25	1:30	1:35	
「ヘパリン」 注 射 前	1: 25	+	+	+	+	+	-	-	1: 250	+	+	+	+	+	+	-	
	1: 50	+	+	+	+	+	-	-	1: 500	+	+	+	+	+	+	-	
	1:100	+	+	+	+	+	-	-	1:1,000	+	+	+	+	+	+	-	
	1:250	+	+	+	+	-	-	-	1:2,500	+	+	+	+	+	-	-	
	1:500	+	+	-	-	-	-	-	1:5,000	+	+	+	+	-	-	-	
「ヘ パ リ ン」 注 射 後	5分	1: 50	+	+	+	+	-	-	-	1: 500	+	+	+	+	-	-	-
		1:100	+	+	+	+	-	-	-	1:1,000	+	+	+	+	-	-	-
		1:250	+	+	+	-	-	-	-	1:2,500	+	+	+	-	-	-	-
	10分	1: 50	+	+	+	+	-	-	-	1: 500	+	+	+	+	-	-	-
		1:100	+	+	+	+	-	-	-	1:1,000	+	+	+	+	-	-	-
		1:250	+	+	+	-	-	-	-	1:2,500	+	+	+	-	-	-	-
	1時間	1: 50	+	+	+	+	-	-	-	1: 500	+	+	+	+	-	-	-
		1:100	+	+	+	+	-	-	-	1:1,000	+	+	+	+	-	-	-
		1:250	+	+	+	-	-	-	-	1:2,500	+	+	±	-	-	-	-
2時間	1: 50	+	+	+	+	-	-	-	1: 500	+	+	+	+	-	-	-	
	1:100	+	+	+	+	-	-	-	1:1,000	+	+	+	+	-	-	-	
	1:250	+	+	+	-	-	-	-	1:2,500	+	+	±	-	-	-	-	
72時間	1: 50	+	+	+	+	+	-	-									
	1:100	+	+	+	+	+	-	-									
	1:250	+	+	+	+	-	-	-									

即チ1%「ヘパリン」溶液ヲ海狸體重100gニツキ0.5cc能働並ニ被働感作海狸ノ頸動脈内ニ注射シ、注射後5分、10分、1時間並ニ2時間ニ採血シテ檢シタルニ「ヘパリン」注入ニヨリ免疫沈降素結合帶ハ何等影響セラレズシテ終始不變ナルモ稀釋沈降素價ハ注入5分後一程度減少シ2時間後モ猶ホ注射前價ニ還元セズ。ヨリテ能働感作海狸ニツキテ72時間後沈降素價ヲ測定スルニ「ヘパリン」注射前價ニ還元セルヲ見タリ。之ニヨルニ「ヘパリン」モ亦高張溶液ト同様沈降素結合カヲ減弱セシムルモノノ如シ。

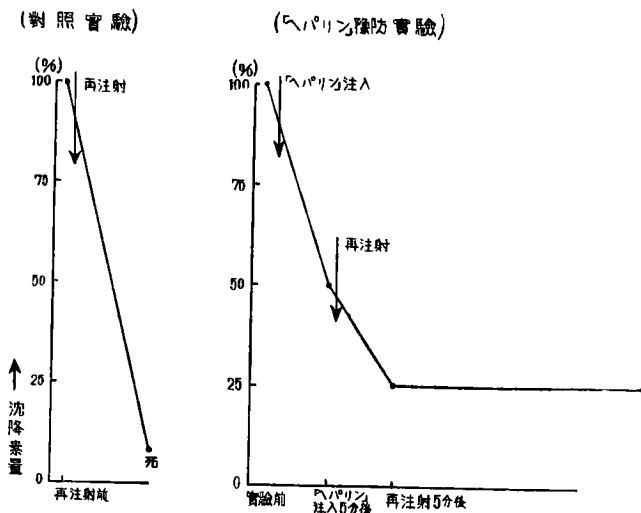
(2) 能働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル血中沈降素ノ消長

能働感作海狸ニ一定潜伏期後1%「ヘパリン」溶液ヲ注入シ5分後採血、直チニ結合帶ニ準據シテ $\frac{1}{4}$ 結合帶相當量ノ沈降原ヲ再注射シ血中沈降素ノ消長ヲ觀察シタルニ第7表ノ所見ヲ得タリ。

第7表 能働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル血清沈降素ノ消長

海狸番號	性別	體重(g)	沈降原注射量(cc)	潜伏期(日)	免疫沈降素結合帶	推定血量(cc)	「ヘパリン」1%溶液豫防注射		沈降原再注射		沈降反應						過敏 症狀	轉歸							
							動物體重100g當(cc)	注射量(cc)	再注射量(cc)	結合帶ニ對スル割合	採血時	免疫體稀釋度													
												2:1	4:1	8:1	16:1	32:1			64:1	128:1					
1	♀	260	0.5	14	1:100	20	0.5	1.3	0.05	$\frac{1}{4}$	試驗前	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	生存	
											豫防劑注射5'後	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											再注射5'後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											同2時間後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
2	♂	235	0.5	15	1:100	18	0.5	1.2	0.045	$\frac{1}{4}$	試驗前	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											豫防劑注射5'後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											再注射5'後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											同2時間後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
3	♂	240	0.5	14	1:100	18	0.5	1.2	0.045	$\frac{1}{4}$	試驗前	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											豫防劑注射5'後	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											再注射5'後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											同2時間後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
4	♀	255	0.5	16	1:50	20	0.5	1.3	0.1	$\frac{1}{4}$	試驗前	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											豫防劑注射5'後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											再注射5'後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
											同2時間後	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	生存
5	♂	280	0.5	14	1:100	22	—	—	0.055	$\frac{1}{4}$	再注射前	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	死亡(6')	
											死後直チニ	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	死亡(5')
6	♀	260	0.5	14	1:50	20	—	—	0.1	$\frac{1}{4}$	再注射前	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	死亡(5')
											死後直チニ	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	死亡(5')

第 1 圖 能働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ於ケル血中沈降素ノ消長



上表＝見ルガ如ク「ヘパリン」豫防注射動物ハ總テ過敏症狀ヲ起スコトナク生存シ沈降素價ハ「ヘパリン」注入後5分時ニ採取セル血液ニ於テハ注射前價ノ半量ヲ示シテ50%減少シ、更ニ再注射セラレタル沈降原ト結合シテ50%減少シ2時間後モ猶其ノ價ニ止マレリ。然ルニ對照實驗ニ於テハ強度ノ過敏症狀ヲ呈シテ斃死シ、此際流血中沈降素ハ再注射前價ニ比シ87.5%ノ減少ヲ來セリ。即チ豫防實驗ニ於ケル沈降原再注射後ノ沈降素減少度ハ對照動物ノ夫ニ比シ著シク輕度ナルヲ認ム(第1圖參照)。

之ニ由ルニ「ヘパリン」ノ豫防注射ハ先ヅ免疫沈降素ノ沈降原ニ對スル結合カヲ一程度減弱セシメ、更ニ再注射セラレタル沈降原トノ結合ヲ抑制スルヲ認ム。

(3) 被働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル血中沈降素ノ消長

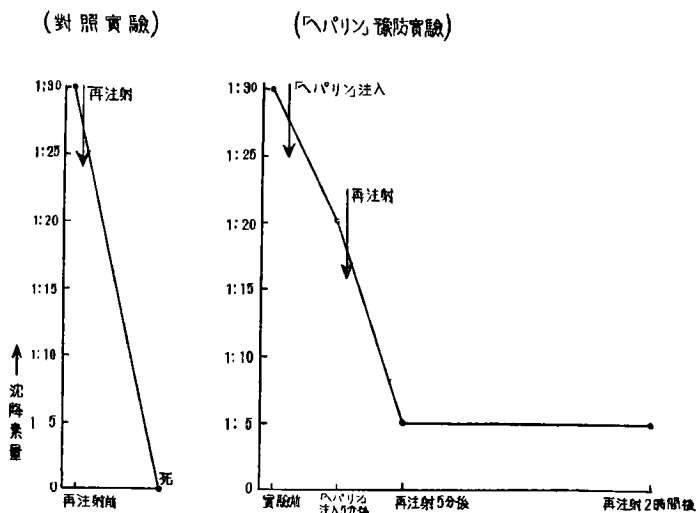
被働感作海猿＝24時間ノ潜伏期後1%「ヘパリン」溶液ヲ注入シ、5分後結合帶相當量ノ沈降原ヲ再注射シテ其ノ際ニ於ケル血中沈降素ノ消長ヲ觀察シタルニ第8表ノ所見ヲ得タリ。

第 8 表 被働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル血清沈降素ノ消長

海猿番號別	性	體重(g)	推定血量(cc)	抗血清			「ヘパリン」1%溶液豫防注射		沈降原再注射量(B.E.M.) (cc)	沈降反應							過敏症狀	轉歸	
				結合帶	沈降素價	注入量(cc)	動物體重100g當(cc)	注射量(cc)		探血時期	免疫體稀釋度								
											1:1	1:5	1:10	1:15	1:20	1:25			1:30
1	♂	260	20	1:1,000	1:1,500	0.5	0.5	1.3	0.02	試驗前	+	+	+	+	+	+	+	-	生存
										豫防劑注射5'後	+	+	+	+	-	-	-	-	
										再注射5'後	+	+	-	-	-	-	-	-	
										同2時間後	+	+	-	-	-	-	-	-	

海 猴 番 號 別	性 別	體 重 (g)	推 定 血 量 (cc)	抗 血 清			「ヘパリン」 1% 溶液 豫防注射		沈降原 再注射量 (B.E.M.) (cc)	沈 降 反 應							過 敏 症 狀	轉 歸							
				結 合 帶	沈 降 素 價	注 入 量 (cc)	動 物 體 重 100g 當 (cc)	注 射 量 (cc)		採 血 時 期	免 疫 體 稀 釋 度														
											1: 1	1: 5	1: 10	1: 15	1: 20	1: 25			1: 30	1: 35					
2	♀	275	21	1:1,000	1:1,500	0.5	0.5	1.4	0.021	試 驗 前	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	生 存	
										豫防劑注射5'後	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-		
										再注射5'後	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
										同2時間後	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
3	♀	260	20	1:1,000	1:1,500	0.45	-	-	0.02	再注射前	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	冊 死(2')	
										死後直チニ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
4	♂	285	22	1:1,000	1:1,500	0.4	-	-	0.022	再注射前	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	冊 死(2')	
										死後直チニ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

第 2 圖 被働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ於ケル血中沈降素ノ消長



上記表圖ニ明カナル如ク「ヘパリン」注射ハ前實驗同様先ヅ血中沈降素量ヲ減少セシメ、次デ再注入セラレタル沈降原ト沈降素トノ結合ヲ抑制シテ動物ヲ過敏死ヨリ免カレシムルモノノ如シ。

第 2 節 「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル補體ノ態度

前節實驗ニヨリ感作海猴ニ於ケル「ヘパリン」ノ豫防注射ト血中沈降素消長ノ關係ヲ知り得タレバ、次ニ其際「ヘパリン」ノ補體價ニ及ボス影響ヲ知ランガタメ結合帶ヲ基準トシテ沈降原ノ再注射ヲ行ヒ補體價ノ消長ヲ測定スルト同時ニ沈降素價ヲモ檢索シテ相互關係ヲ比較觀察セリ。

(1) 生體內ニ於ケル血清補體價ニ及ボス「ヘパリン」ノ影響

本節實驗ノ前提トシテ「ヘパリン」ノ生體內注入ガ感作海猴ノ補體價ニ及ボス影響ヲ測定セシニ第 9 表ノ

所見ヲ得タリ。

第 9 表 生體內ニ於ケル血清補體價ニ及ボス「ヘパリン」ノ影響

實驗例	採 血 時 間		1cc容 積 内ニ下 記 補 體 量ヲ以テスル溶 血 反 應										
			0.1	0.09	0.08	0.07	0.06	0.05	0.04	0.03	0.02	0.01	
1	「ヘパリン」注射前		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	「ヘパリン」 注 射 後	5'	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
		15'	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
		1 時間	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
		2 時間	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
2	「ヘパリン」注射前		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	
	「ヘパリン」 注 射 後	5'	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	
		15'	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	
		1 時間	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	
		2 時間	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	

第 10 表 能働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ

海 性 體 前 潜 沈 推 定	猴 性 重 處 置 伏 降 定 血 番 號 別 (g) (cc) (日) 降 合 素 帶 (cc)	「ヘパリン」1% 溶液豫防注射		沈降原再注射		採 血 時 期	血清沈降價						
		動物體重 100g 當 注射量 (cc)	再注射量 (cc)	結合帶ニ對スル割合	ウ 氏 法		緒 方 氏 法	稀釋沈降素價					
1 ♀	260	0.5	14	1:100	20	0.5	1.3	0.05	¼	試 驗 前	1: 500	1:100	1:16
										「ヘパリン」注射 5' 後	1: 250	1:100	1: 8
										再 注 射 5' 後	1: 100	1:100	1: 4
										同 2 時 間 後	1: 100	1:100	1: 4
2 ♀	235	0.5	15	1:100	18	0.5	1.2	0.045	¼	試 驗 前	1:1,000	1:100	1:24
										「ヘパリン」注射 5' 後	1:1,000	1:100	1:16
										再 注 射 5' 後	1: 250	1:100	1: 4
										同 2 時 間 後	1: 250	1:100	1: 4
3 ♂	235	0.5	14	1:100	18	0.5	1.2	0.045	¼	試 驗 前	1: 500	1:100	1:32
										「ヘパリン」注射 5' 後	1: 250	1:100	1:16
										再 注 射 5' 後	1: 100	1:100	1: 8
										同 2 時 間 後	1: 100	1:100	1: 8
4 ♂	260	0.5	14	1:100	20			0.05	¼	再 注 射 前	1: 500	1:100	1:32
										死 後 直 チ ニ	1: 100	1:100	1: 4

1%「ヘパリン」溶液ヲ動物體重 100 g 當 0.5 cc 宛幼弱海猿ノ頸動脈内ニ注入シ、其後 5 分、15 分、1 時間並ニ 2 時間ニ採血シテ其ノ血清補體價ヲ測定セシニ第 9 表ニ見ルガ如ク補體價ハ「ヘパリン」注射 5 分後第 1 例ハ 43%、第 2 例ハ 38% ノ減少ヲ來シ 2 時間後モ回復ノ微ヲ示サズ。

(2) 能働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ於ケル血中補體價ノ消長

「ヘパリン」注入ニヨル過敏症豫防實驗ノ際補體ハ如何ナル態度ヲ取ルモノナリヤ又沈降素トノ相互關係ハ如何ナリヤヲ知ランガタメ先ヅ能働感作海猿ニツキテ實驗ヲ施行セルニ第 10 表ノ所見ヲ得タリ。

下表ニ明カナル如ク血清補體價ハ「ヘパリン」注入 5 分後第 1 例、第 2 例ニアリテハ 43%、第 3 例ニアリテハ 50% 減少シ、更ニ沈降原ノ再注射ニヨリ第 1 例、第 3 例ハ 80%、第 2 例ハ 87% 減少セリ。其際沈降素價ハ實驗前價ニ比シ「ヘパリン」注入ニヨリ第 1 例、第 3 例ハ 50%、第 2 例ハ 33.3% ノ減少ヲ來シ、更ニ再注射ニヨリ前 2 例ハ 75%、後者ハ 83.3% ノ減少ヲ來セリ。此際對照例ニ於テハ $\frac{1}{4}$ 結合帶相當量ノ再注射ニヨリテ斃死シ補體價ハ 92.5%、沈降素價ハ 87.5% 減少セリ。是ニ由リテ之ヲ觀ルニ能働性過敏症ニ於テハ補體ハ沈降素ニ平行シテ消長スルモノノ如シ。

(3) 被働性過敏症「ヘパリン」豫防實驗ニ於ケル血清補體價ノ消長

次ニ「ヘパリン」注入ニヨル補體ノ態度並ニ沈降素トノ相互關係ヲ被働性過敏症ニツキテ檢シタルニ第 11 表ノ所見ヲ得タリ(次頁參照)。

際スル血清補體價ノ消長

血清補體價																	過 敏 症 狀	轉 歸	
1cc 容 積 中 = 下 記 補 體 量 ヲ 用 ヒ テ ノ 溶 血 反 應																			
1.0	0.8	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1	0.09	0.08	0.07	0.06	0.05	0.04	0.03	0.02	0.01	0.09			
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	生 存
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	生 存
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	死 (6')
卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	

第 11 表 被 働 性 過 敏 症 「ヘ パ リ ン」 豫 防 實 験 ニ

海 猿 番 號	性 別	體 重 (g)	推 定 血 量 (cc)	抗 血 清			「ヘパリン」1% 溶液豫防注射		沈降原 再注射量 (B.E.M.) (cc)	探 血 時 期	稀 釋 沈 降 素 價
				結 合 帶	沈 降 素 價	注 入 量 (cc)	動物體重 100g 當 (cc)	注 射 量 (cc)			
1	♀	275	21	1:500	1:1,500	0.4	0.5	1.4	0.042	試 驗 前 1:30 「ヘパリン」注射 5' 後 1:20 再 注 射 5' 後 1:5 同 2 時 間 後 1:5	
2	♂	260	20	1:500	1:1,000	0.55	0.5	1.3	0.04	試 驗 前 1:30 「ヘパリン」注射 5' 後 1:20 再 注 射 5' 後 1:5 同 2 時 間 後 1:5	
3	♂	255	20	1:500	1:1,000	0.6	—	—	0.04	再 注 射 前 1:30 死 後 直 チ ニ 0	

上表 = 示スガ如ク「ヘパリン」注入ニヨリ補體價ハ實驗前價ニ比シ第1例ニ於テハ43%、第2例ニ於テハ38%減少シ、沈降原ノ再注射ニヨリ更ニ減量シテ前者ハ87%、後者ハ85%ノ減少トナリ、此際沈降素價ハ2例共實驗前價ニ比シ「ヘパリン」注入ニヨリ33.3%、再注射ニヨリ83.3%減少セリ。而シテ對照例ニ於テハ再注射ニヨリ補體・沈降素共消失セルヲ見タリ。是ニ由リテ之ヲ觀ルニ補體ハ被働性過敏症ニ於テモ亦沈降素ニ平行シテ消長スルモノノ如シ。

第 3 節 「ヘパリン」豫防實驗ニ際スル血液凝固延長ニ就テ

(1) 「ヘパリン」注入ニヨル血液性状ノ變化

本實驗ニ使用セシ「ヘパリン」ハ Hynson, Westcott & Dunning 社製ニシテ其ノ1mgヲ以テヨク猫ノ血液5ccノ凝固ヲ24時間阻止スルコトヲ得ルモノナリ。予ハ全實驗ヲ通シテ海猿體重100g當1%「ヘパリン」生理的食鹽水溶液0.5ccヲ頸動脈内ニ注射セシガ、此際注射5分後ニ採取セル血液ヲ遠心沈降シテ得タル採取後48—72時間流動性ニ止マレリ。而シテ頸動脈内注射ニ際シテハ海猿體重100g當5mgヲ以テシテ血漿ハ注射直後血液ヲ非凝性ナラシムルコトヲ得タリ。

次ニ予ハ血液凝固機轉ニ於テ重大ナル役割ヲ演ズル血小板ニ白血球、赤血球數ノ消長ヲ觀察センガタメ「ヘパリン」注射後5分ニ血小板數ヲFlössner氏法ニヨリ、血球數ヲThoma Zeiss氏計算板ヲ用ヒテ算定セシニ次ノ成績ヲ得タリ。

「ヘパリン」注射前		「ヘパリン」注射後	
赤血球數	5,120,000	赤血球數	4,928,000
白血球數	10,000	白血球數	5,800
血小板數	453,000	血小板數	164,000

際スル血清補體價ノ消長

血清補體價																			過敏 症狀	轉 歸
1 cc 容積中ニ下記補體量ヲ用ヒテノ溶血反應																				
1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.09	0.08	0.07	0.06	0.05	0.04	0.03	0.02	0.01		
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	生存
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	生存
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	死(2')
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	

即チ「ヘパリン」注射ニヨリ赤血球數ニハ著變ナキモ白血球數並ニ血小板數ハ著明ニ減少セルヲ認メタリ。

(2) 血液凝固度延長ガ過敏症ヲ阻止スルモノナリヤ?

上述ノ實驗成績ニヨレバ「ヘパリン」ハ過敏症阻止作用ヲ有スルモノナルガ其ノ阻止機轉ハ血液凝固延長作用ニ歸セルルベキモノニアラズヤトノ疑點アリ。故ニ本問題ヲ闡明センガタメ血液凝固延長物質タル「ヒルヂン」ヲ使用シテ以下檢索ノ步ヲ進メント欲ス。

文獻ヲ繕クニ Jacoby 氏ノ研究室ニ於テ Bodong 氏ノ行ヘル研究ニヨレバ血液凝固阻止ニ必要ナル「ヒルヂン」量ハ動物體重 1 kg 當約 20—30 mg ニシテ、Friedberger 氏ハ通例海猿體重 400 g ニ對シ 1% 「ヒルヂン」溶液 2 cc ヲ靜脈内ニ注射スルトキハ 5, 6 時間ハ完全ニ血液ノ凝固ヲ阻止スルヲ實驗セリ。予ハ E. Saehse & Co ノ精製品ヲ選ビ動物體重 100 g 當 5 mg (1:100 0.5 cc) ヲ使用セリ。Friedberger 氏ニヨレバ 360 g ノ海猿ニ 1:100 「ヒルヂン」溶液 2 cc ヲ靜脈内ニ注入セシニ 2, 3 時間後運動不活潑トナリ 4 時間後輕度ノ痙攣症狀ノ下ニ斃死セル 1 例ヲ報告セルガ故ニ「ヒルヂン」ノ中毒作用ニツキテモ亦一考ヲ要ス。依リテ 260 g 正常海猿ニ 100 g 當 1:100 「ヒルヂン」0.5 cc 即チ 1.3 cc ヲ頸動脈内ニ注射シタルニ何等中毒症狀ヲ認メザリキ。

茲ニ於テ予ハ感作海猿ニ於テ「ヒルヂン」注射ニヨリテ血液ノ凝固力ヲ減弱セシメ注射後 5 分時能働感作海猿ニテハ ¼ 結合帶相當量、被働感作海猿ニ於テハ結合帶相當量ノ沈降原ノ再注射ヲ行ヒ對照動物ト比較シテ「ヒルヂン」ノ過敏症ニ及ボス影響ヲ檢索セリ。

實驗第 1 能働性過敏症ノ場合

2 匹ノ正常海猿ヲ 0.5 cc ノ山羊血清ヲ以テ前處置シ 2 週間後過敏症狀ヲ檢シタルニ次ノ成績ヲ得タリ。

海猿 No. 1. ♂ 体重 260 g, 血清沈降素價 1:32, 結合帯 1:100, $\frac{1}{4}$ 結合帯相當量即ち 0.05 cc 山羊血清頸靜脈内再注射, 5 分後定型的「ショック」症状ヲ以テ斃死.

海猿 No. 2. ♀ 体重 255 g, 血清沈降素價 1:16, 結合帯 1:100, 1:100「ヒルヂン」溶液 1.3 cc 豫防注射, 5 分後 $\frac{1}{4}$ 結合帯相當量即ち 0.05 cc 再注射, No. 1 ト同様定型的過敏症状ヲ以テ 6 分後斃死.

即チ「ヒルヂン」ハ能働感作海猿ニ於テハ $\frac{1}{4}$ 結合帯相當量ノ沈降原再注射ニヨリテ其ノ豫防能力ヲ現ハサザルヲ知レリ.

實驗第 2 被働性過敏症ノ場合

2 匹ノ同體重ノ正常海猿ヲ抗牛血清家兔血清(稀釋沈降素價 1:1,000, 結合帯 1:100) 0.5 cc ヲ以テ感作シ次ノ實驗ヲ行ヘリ.

海猿 No. 1. ♂ 体重 269 g, 抗血清 0.5 cc 耳靜脈内注入, 24 時間後血清沈降素價 1:25, 此時結合帯相當量ノ抗原ヲ再注射スルニ定型的「ショック」症状ヲ以テ 2 分後斃死.

海猿 No. 2. ♂ 体重 260 g, 抗血清 0.5 cc 耳靜脈内注入, 24 時間後血清沈降素價 1:25, 「ヒルヂン」注射 5 分後結合帯ニ相當スル抗原量再注射, 2 分後對照例 (No. 1) ト同様定型的「ショック」症状ヲ以テ斃死. 即チ「ヒルヂン」ハ血中沈降素價 1:25 ノ場合ニ於テ過敏症阻止效果ヲ現ハサザルヲ知レリ.

此際「ヒルヂン」ノ血中沈降素並ニ補體ニ及ボス影響ヲ窺ハシガタメ注射後 5 分時ニ採血シテ兩者ヲ檢シタルニ「ヒルヂン」注射ニヨル沈降素量ノ増減, 沈降素結合力ノ減弱ヲ認メズ. 又結合帯モ不變ナルヲ知レリ. 然ルニ之ニ反シ補體量ハ「ヒルヂン」注射前 20 K. E. ヲ示セシモノ注射 5 分後ニハ 3.3 K. E. ヲ示スニ過ギズシテ 83.5% 減少セリ. 是ニ由ルニ補體ノ減少アルモ沈降素ニ何等變化ナキトキハ豫防的效果ヲアラハスモノニアラザルヲ知レリ. 即チ血液ノ非凝固其ノモノハ過敏症ノ豫防機轉ト直接ノ關係ナキモノノ如シ.

第 4 節 概 括

以上沈降素, 補體並ニ血液凝固三方面ヨリノ實驗成績ヲ總括考察スルニ, 「ヘパリン」豫防注入ニヨル過敏症阻止機轉ノ本態ハ沈降素結合力ノ減弱ニアルモノノ如シ. 而シテ補體結合ノ阻止ハ其ノ隨伴症候ニ過ギザルガ如ク又血液凝固延長ハ「ヘパリン」作用ノ一表徴ニシテ豫防機轉ニ關與スルモノトハ思惟セラレズ. 是ニ由リテ之ヲ觀ルニ本豫防機轉ハ曩ニ予ノ分類セシ豫防機轉様式第 2 型ニ屬スルモノノ如シ.

第 4 章 「ヘパリン」ノ沈降原・沈降素結合抑制ノ作用方法ニ就テ

前章實驗ニヨリ「ヘパリン」ノ過敏症豫防機轉ハ沈降原・沈降素結合ノ抑制ニアルコトヲ確メ得タレバ, 本章ニ於テハ「ヘパリン」ノ沈降素・沈降原結合抑制ノ作用方法ニツキテ檢索ノ歩ヲ進メタリ.

第 1 節 「ヘパリン」直接附加ノ沈降反應ニ及ボス影響

1%「ヘパリン」溶液ヲ動物體重 100 g 當 0.5 cc 脈管内ニ注射シソレガ流血中ニ均等ニ分布セラルルモノトスレバ流血中ニハ約 0.065% ノ「ヘパリン」ヲ含有スルコトナル. 今抗體稀釋液ニ 0.065% ノ割ニ「ヘパリ

シ」ヲ附加シテ海猿血ニ家兎ノ沈降素血清ヲ稀釋シ緒方氏法ニヨリテ沈降反應ヲ檢シタルニ第12表ニ示スガ如ク沈降原・沈降素結合ノ抑制セララルヲ認ムルコトヲ得タリ。

第12表 沈降反應ニ及ボス「ヘパリン」直接附加ノ影響

前 處 置	血 清 種 別	海 猿 免 疫 血 清						家 兎 免 疫 血 清					
		免 疫 體 稀 釋 度						免 疫 體 稀 釋 度					
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1,600	1:3,200
37°C 1時間	非處置血清	卅	卅	卅	卅	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	—
	「ヘパリン」 附加血清	卅	卅	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	卅	—	—
室溫	非處置血清	卅	卅	卅	卅	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	—
	「ヘパリン」 附加血清	卅	卅	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	卅	±	—

第2節 「ヘパリン」間接附加ノ沈降反應ニ及ボス影響

次ニ「ヘパリン」注射後5分採取セルヲ血漿ヲ用ヒソレヲ抗體稀釋液トシテ沈降反應ヲ檢シタルニ第13表ニ示スガ如ク沈降原・沈降素結合ノ明カニ抑制セララルヲ見タリ。

第13表 沈降反應ニ及ボス「ヘパリン」間接附加ノ影響

前 處 置	免 疫 血 清 稀 釋 液	海 猿 免 疫 血 清						家 兎 免 疫 血 清					
		免 疫 體 稀 釋 度						免 疫 體 稀 釋 度					
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1,600	1:3,200
37°C 1時間	10%正常海猿血清	卅	卅	卅	卅	+	—	卅	卅	卅	卅	卅	—
	10%「ヘパリン」血清	卅	卅	卅	+	—	—	卅	卅	卅	+	—	—
	正常海猿血清	卅	卅	卅	卅	+	—						
	「ヘパリン」血清	卅	卅	—	—	—	—						
室溫	10%正常海猿血清	卅	卅	卅	卅	+	—	卅	卅	卅	卅	卅	—
	10%「ヘパリン」血清	卅	卅	卅	+	—	—	卅	卅	卅	+	—	—
	正常海猿血清	卅	卅	卅	卅	+	—						
	「ヘパリン」血清	卅	卅	—	—	—	—						

第3節 概 括

以上ノ實驗成績ヲ綜合考察スルニ「ヘパリン」ノ抗原・抗體結合抑制ノ作用方法ハ原發性ナルモ生體ヲ通ジ血液膠質狀態ノ變化ヲ將來スルトキハ尙ホ一層其ノ抑制力ヲ發揮スルモノノ如シ。

第 5 章 總 括

敘上予ハ緒方教授提唱ノ沈降素結合帶ヲ基準トシテ免疫體結合方面ヨリ肝臟製劑「ヘパリン」ニヨル過敏症豫防ニ關シ能働竝ニ被働感作海冥ニ就テ、主トシテ該劑ノ過敏症豫防能力、豫防機轉ノ本態竝ニ豫防作用方法ヲ研究シタルガ茲ニ之ヲ總括スレバ次述ノ如シ。

- (1) 「ヘパリン」ハ過敏症阻止作用ヲ有ス。サレド其ノ制禦能力ハ輕度ナリ。
- (2) 「ヘパリン」ハ抗原・抗體ノ結合ヲ生體ノ内外ヲ問ハズ抑制ス、從テ過敏症ヲ輕減セシム。而シテ其ノ豫防機轉様式ハ予ノ分類セシ第 2 型ニ屬スルモノノ如シ。
- (3) 「ヘパリン」ノ抗原・抗體結合抑制ノ作用方法ハ原發性ナルモ生體ヲ通ジ血液膠質狀態ニ變化ヲ將來セシ場合ハ尙ホ一層其ノ抑制力ヲ發揮スルモノノ如シ。
- (4) 「ヘパリン」ノ血液凝固阻止ソノモノハ直接過敏症豫防機轉ニ關與スルモノニアラザルモノノ如シ。

稿ヲ終ルニ臨ミ終始御懇篤ナル御指導ト御校閱ヲ賜ハリシ恩師緒方教授ニ對シ謹ミテ感謝ノ意ヲ表ス。

(5. 7. 7. 受稿)

文 獻

- 1) *Biedl u. Kraus*, Wien. klin. Wochenschr., Jahrg. 22, S. 363, 1909.
- 2) *Bodong*, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, S. 636, 1910.
- 3) *Dörr*, Wien. klin. Wochenschr., Jahrg. 25, S. 331, 1912.
- 4) *Friedberger*, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, S. 636, 1910.
- 5) *Gahringer*, Journ. of Immunol., Vol. 12, p. 477, 1926.
- 6) *Kyes u. Strauser*, Journ. of Immunol., Vol. 12, p. 419, 1926.
- 7) *Lesné et Dreyfus*, Compt. rend. Soc. Biol., T. 67, p. 440, 1909.
- 8) *Hans Loewenthal*, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 54, S. 138, 1927.
- 9) *Mamwaring*, Ebenda, Bd. 8, S. 1, 1911.
- 10) *Nolf*, Arch. intern. de physiol., T. 10, p. 37, 1910, zit. nach Loewenthal.
- 11) *Prof. Ogata*, Eiseigaku Biseibutsugaku Rengokuienzetsu, 1927.
- 12) *Salus*, Med. Klinik, Jahrg. 8, S. 1355, 1912.
- 13) *Sirenski*, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, S. 328, 1912.
- 14) *Suginoto*, Okayama-Igakui-Zasshi, Jahrg. 41, Nr. 11, 1929, Jahrg. 42, Nr. 9 u. Nr. 10, 1930.
- 15) *van der Velden*, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, S. 340, 1911.
- 16) *Weiss u. Tsuru*, Ebenda, Bd. 5, S. 516, 1910.
- 17) *de Waele*, Ebenda, Bd. 15, S. 193, 1912.
- 18) *Williams a. Van de Carr*, Journ. of Immunol., Vol. 15, p. 13, 1928.

612.11 : 615 : 616.1

*Kurze Inhaltsangabe.***Über die prophylaktische Wirkung des Heparins auf Anaphylaxie.**

Von

Nobuyoshi Sugimoto.

*Aus dem Hygienischen Institut, Med. Universität Okayama
(Direktor : Prof. Dr. M. Ogata).*

Eingegangen am 7. Juli 1930.

Auf Grund der Präzipitinreaktion stellte Verfasser bei aktiv und passiv sensibilisierten Meerschweinchen Untersuchungen an über die prophylaktische Wirkung des aus der Leber bereiteten Heparins auf Anaphylaxie, besonders über das Wesen des prophylaktischen Vorgangs, der auf der hemmenden Wirkung des Heparins auf die Blutgerinnung oder auf die Antigen-Antikörperbindung beruht. Als Kontrolle habe ich die Wirkung des Hirudins dabei untersucht.

1) Durch Vorinjektion mit Heparin (0.5 ccm einer 1% igen Lösung auf je 100 g Körpergewicht) kann man das sensibilisierte Meerschweinchen unter bestimmten Bedingungen vor dem Shocktod retten. Diese hemmende Wirkung ist jedoch nicht so stark, weil das Tier, wenn man die Antigenmenge bei der Reinjektion steigert, mit typischem Shocktod zugrunde geht. Bei passiver Anaphylaxie kann man durch eine minimale Immunkörpermenge bei Sensibilisierung oder durch Antigenmenge bei Reinjektion diese hemmende Wirkung des Heparins noch deutlich feststellen.

2) Diese hemmende Wirkung kann man bei Präzipitinreaktion beobachten, weil nach der Injektion des Heparins der Präzipitintiter des Versuchstieres mehr oder weniger herabgesetzt wird. Das Serum des normalen Meerschweinchens wirkt auch hemmend für die Präzipitinreaktion ebenso wie das des sensibilisierten.

3) Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verzögert sich durch Heparininjektion ; aber diese Verspätung zeigt sich noch deutlicher bei Hirudininjektion. Durch Injektion des Hirudins konnte ich keine hemmende Wirkung für Anaphylaxie bestätigen, und dasselbe gilt auch für die Präzipitinreaktion. Daher möchte ich diese antianaphylaktische Wirkung des Heparins der veränderten Beschaffenheit des Blutes nach der Injektion des Heparins zuschreiben, wodurch die Bindung der Antikörper und Antigene verhindert wird.

4) Auch bei Heparininjektion und nach Shocksymptomen bemerkte ich eine Veränderung der Komplementkraft, die ungefähr parallel mit dem Präzipitinschwund geht. Auf Grund meiner vorliegenden Untersuchungen möchte ich also die Abnahme des Komplementes bei Anaphylaxie als eine sekundäre Erscheinung, ebenso wie bei der Komplementbindung ansehen. (*Autoreferat.*)