

動物におけるジフテリア免疫, 破傷風免疫の成立について

Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren

Behring E, Kitasato S. Deutsch Med Wochenschr 16:1113-14,1890

長年の研究により、我々はジフテリア (Behring) と破傷風 (Kitasato) の治療、免疫の問題について理解を深め、この2つの感染症に感染した動物の治療のみならず、健常動物に前処置を施してジフテリアあるいは破傷風の罹患を防ぐことに成功した。

ここでは、治癒、免疫が得られるメカニズムについては、後述する理論の正しさを証明するために必要な範囲に留めるものとする^{*1}。

「ウサギとマウスの破傷風免疫は、血液から細胞を除去した液体成分が、破傷風菌が産生する毒素を無害とする能力による。」

このような免疫機序の説明は、近年の免疫に関する研究でもまだ言及されていない。

細胞活動に説明を求める貪食説に加えて、血液の嫌細菌作用、動物臓器内の毒素に対する順応なども提案されている。このような説明が不十分、あるいは実験研究者として不適と考える場合は、これを除外して別の説明を求める必要がある。第10回国際医学会で Bouchard は、免疫学の現在の問題点を、以下のように非常に簡潔に述べた。「白血球や神経細胞が細菌毒素に順応するという言い方は止めるべきである。これは言葉のあやに過ぎない。ワクチン、後天性免疫により、殺菌作用のある状態になるというのが実際のところである」。

この肯定的な発言は、以前の Roger[1] の記載と同様である。「ワクチン投与は、生体組織に化学的变化をもたらす、体液および組織に微生物が増殖しにくくすることにより、動物を保護する」。

著者のひとり (Behring) は、ラット、モルモットのジフテリア免疫の研究から、これらの動物の免疫は上記

のいずれの理論でも説明できないことを確認し、新たな原理を模索する必要に迫られた。試行錯誤を重ねた結果、ジフテリア免疫動物の血液がもつジフテリア毒素破壊効果が、ジフテリア耐性に結びつくことがわかった。しかし、ジフテリアで得られた経験を破傷風に適用して初めて、疑念の余地のない結論に達した。以下の実験がこれを証するものである。

1. 破傷風免疫家兎の血液は、破傷風毒素を破壊する特性を有する。

2. この特性は、血管外の血液、およびそこから得られた細胞を除去した血清にも認められる。

3. この特性は永続的で、他の動物の組織内でも有効である。従って、血液あるいは血清の輸血により優れた治療効果が得られる。

4. 破傷風毒素を破壊する性質は、破傷風免疫のない動物には欠如しており、免疫のない動物に破傷風毒素を投与すると、動物の死亡後も血液や他の体液に毒素が検出される。

これを証明すべく、以下のような拡大実験を行った。

家兎を別記の方法^{*2}で、破傷風に対して免疫した。免疫強度の試験については、破傷風菌培養液 10cc を投与した。通常は 5cc で死亡するが、ウサギは全く健常であった。

しかし、これによって破傷風菌感染だけでなく、破傷風毒素に対する免疫も得られ、健常家兎が必ず死亡する 20 倍量の毒素にも耐性が得られた^{*3}。

この家兎の頸動脈から、血液を採取した。

凝固前の液状血液を、1匹のマウスの腹腔に 0.2cc、もう1匹には 0.5cc を注射した。24時間後に2匹の対照マウスにも破傷風菌を同時に注射したが、対照マウスは 20時間後に感染、36時間後に死亡した。前処置したマウスは、健常のままであった。

さらに多くの血液を、血清が分離するまで放置した。

マウス 6匹の腹腔内にこの血清各 0.2cc を投与した。24時間後、6匹すべてが健常であったが、対照マウスは 48時間以内にすべて死亡した。

予め感染させておいた動物にあとから腹腔内に血清を注射することでも、同じく治療効果が得られた。

さらに、その強力な毒素破壊作用を示す実験を行った。

*1. これに関する詳細については、Zeitschrift für Hygiene 誌に続報する。

*2. 間もなく Zeitschrift für Hygiene 誌に発表予定。Kitasato. Ueber die Eigenschaften des Tetanusgiftes(北里。破傷風毒素の特性について)。

*3. この「毒素抵抗性」の上に成立する免疫を「毒素順応性」という言葉で表現する傾向がある。しかし、ここで問題としている血液の毒素破壊作用は、毒素順応性と無関係であることを強調しておきたい。まもなく Zeitschrift für Hygiene 誌に発表される自著「消毒、消毒薬、消毒法について」では、この抗毒作用を、問題とする細菌毒素の性質に応じて「抗毒性」(antitoxisch) あるいは「抗発酵性」(antifermentativ) としており、生きている感染物質の有毒作用に対して用いられる「抗腐敗性」(antiseptisch)、「殺菌性」(disinfectierend) とは区別している。しかし、細菌毒素への抗毒性を、殺菌性の概念から完全に除外することはできないであろう(ベーリング)。

10日間培養した破傷風培養液の細菌濾過液では、0.00005ccで4-6日、0.0001ccで2日以内にマウスが死亡した。

破傷風免疫家兎の血清5ccをこの培養液1ccと混合し、培養液中で24時間、血清を破傷風毒素に作用させた。4匹のマウスにこの混合液0.2ccを投与した。これは培養液0.033ccに相当し、通常のマウス致死量の300倍である。4匹すべてが全く健常であった。一方、対照マウスは培養液0.0001ccで36時間後に死亡した。

この一連の実験のマウスは、腹腔に血清を注射したのも、破傷風毒素と血清の混合液を注射したのも、これまでのところ持続的に免疫されており、その後毒性のある破傷風菌を繰り返し注射してもまったく症状はない。

従前数多くの実験において、マウス、家兎などいずれの動物も破傷風免疫が得られたことがなく、長期間にわたって当衛生研究所(訳注:コッホ研究所)で行われてきた様々な既知の方法で動物に破傷風菌免疫を付与する実験が全く成功しなかったことを考えると、この事実は特筆すべきことである。

従って我々は、この迅速かつ容易に動物に有効かつ無害な免疫を与える方法の発展に寄与し、かつ因果律を十分に満たす、前述の免疫成立機序に関する見解を結論するものである。

もちろん、免疫されていない家兎の血液、血清でも多くの対照実験をおこなったが、この血液、血清は治療面においても、破傷風毒素への効果についても、全く無効であった。

ウシ、コウシ、ウマ、ヒツジの血清でも、同様の結果が得られた。

その後繰り返し行った実験で、免疫されていない生き動物の血管内の血液は、破傷風毒素破壊作用を示さなかった。

家兎に、細菌濾過した破傷風菌培養液0.5ccを皮下注射すると、5-6日後に典型的な破傷風症状を示して死亡した。剖検で、ほぼ全例で胸腔に漿液性滲出液が認められた。

この滲出液は、平均0.3ccでマウスを破傷風に感染させて死亡させるに充分であるが、破傷風感染動物の同量の血液も、マウスに破傷風を発症させる。

以上の結果は、既に動物において有効な治療法の発見に有用であることが示されたが、これがジフテリア、破傷風の患者の治療にも有用であろうということについて、この時点で我々は結論を述べることを差し控えておく。

最後にひとつだけ、述べておきたい。

以前は、輸血は崇高なものと考えられていたが、これが非常に治療に役立つことがわかった。さらに時代が下ると、生理的食塩水で代替できると考えられるようになった。しかし、我々の実験結果は「血液は非常に特別な液体である」*ことを強調するものである。

*訳注. Blut ist ein ganz besonderer Saft. ゲーテの「ファウスト」で、悪魔メフィストフェレスがファウストとの契約に臨んで血で署名することを求めるときに口にする言葉。