

4 E型ボツリヌス中毒の血清療法に関する実験的研究(第4報)

北海道立衛生研究所

小野 悌 二 唐島田 隆
 亀山 邦 男 山口 勲
 神沢 謙 三 飯田 広 夫

緒 言

著者らは、第1報⁽¹⁾および第2報⁽²⁾において、マウスおよびモルモットを用いたE型ボツリヌス中毒の血清療法に関する基礎的研究の成績を報告し、第3報⁽³⁾においては、ウサギおよびサルを用いたE型毒素の消化管からの吸収に関する実験の成績を報告した。

今回は、前報に引続いてウサギおよびサルを用い、これに種々の量のE型毒素を経口的に投与して、種々の間隔で抗毒素を注射した場合の動物の症状、生死を観察したのでその結果を報告する。

実験材料および方法

1. 毒素：ボツリヌスE型菌岩内株の毒素 (Lot 6 および Lot 7) を用いた。毒素の調整の方法、その毒性についてはすでに報告したので省略する。

2. 抗毒素：国立予防衛生研究所において製造されたE型抗毒素馬血清 Lot 4 (840 IU/ml) を用いた。これは免疫馬血清をペプシン消化した後、硫酸飽和によって精製し、凍結乾燥したものである。

3. 実験動物：ウサギおよびサルを用いた。ウサギは自家繁殖の New Zealand White 種で、体重3,000±500gのものを、サルは日本モンキーセンターから購入した、体重2,000~3,800gのカニクイザルを使用した。

4. 毒素および抗毒素の投与方法：毒素の経口投与の方法は前報⁽³⁾に記載したとおりであるが、サルの抗毒素実験群の毒素投与は、30~50mlの生理食塩水で胃洗滌を行ってから投与した。

経口投与にはトリブシン処理を行なわない未活性化毒素を用いた。抗毒素は、ウサギでは1.0ml (840 IU) を静脈内に、サルでは1.0~2.0ml (840~1,680 IU) を静脈内または筋肉内に注射した。

5. 血中の毒素量および抗毒素量の測定：末梢血中の毒素の測定法については前報⁽³⁾に記載した。抗毒素量の測定には、予研より分与を受けたE型標準抗毒素血清を用い、あらかじめ試験毒素 (Lot 7) の L+/100 を算出した。ついで被験血清の2倍逐次稀釈液 0.5ml に L+/100 毒素液 0.5ml、およびゲラチン加磷酸緩衝液 (pH 7.0) 1.5ml を加えて室温に1時間置いた後、4頭のマウスの腹腔内に

0.5ml 宛注射した。これらのマウスの生死を、抗毒素対照の成績と比較して抗毒素量を算出した。

実験成績

I. ウサギを用いた実験

ウサギに種々の量のE型毒素 (Lot 7) を経口投与した場合の、流血中に出現する毒素量についてはすでに報告した。⁽³⁾

これら個々のウサギについて、その症状の発現を観察した結果を第1図に示した。症状は、(a) 動作の緩慢および食欲不振、(b) 筋力の衰弱、および (c) 呼吸困難に分けて図示した。また時間を追って測定した血中の毒素量 (マウス単位 /ml) を括弧内に示した。

第I群は、7.2 rabbit per os LD₅₀ (44,800 マウス単位) の毒素を与えた群で、1~2時間の潜伏期の後に発症し、投与後6~7時間で斃死している。毒素は投与後ほぼ1時間以内に血中に出現し、4時間で peak (2,048~512 マウス単位 /ml) に達して、その level を死に到るまで保つか、もしくは漸次下降の傾向を示す。通常死の30分位前から呼吸困難が現われる。

第II群は、3.6 per os LD₅₀ (22,400 マウス単位) の毒素を投与した群で、潜伏期は2~3時間、平均死亡時間は10.4時間とやや遅れる。毒素の血中への出現も多少遅れるが、毒素量の最高値はほぼ4時間後に見られた。一般に症状は長く持続したが、呼吸困難が現われると動物は30分以内に死亡した。

第III群は、1.8 per os LD₅₀ (11,200 マウス単位) の毒素を投与した群で、潜伏期はさらに延長して4~5時間となり、平均死亡時間も11.9時間に延長した。血中の毒素は投与後約2時間で出現し、4時間で最高に達したが、その最高値は64~10マウス単位/ml とかなり低下した。呼吸困難は、死の約30分前から現われた。

第IV群は、0.9 per os LD₅₀ (5,600 マウス単位) の毒素を投与した群で、5頭中2頭のみが斃死した。この2頭は、毒素の投与後4~5時間で発症し、10~12時間で死亡した。血中には明らかに毒素が証明され、死に到るまで存続した。これに反して生残った3頭では、投与後1~4時間で微量の毒素が血中に見出され、一旦消失した後、24時間目に再び微量の毒素の出現が認められた。またこの2度

Figure 1-1 : Onset and duration of signs in rabbits administered toxin orally (1)

Toxin	No.	Death time	Course of illness									
			hr	2	4	6	8	10	12	14	16	
0.32ml (7.2LD ₅₀)	27	7:00										
	38	7:00										
	45	6:00										
	46	7:15										
0.16ml (3.6LD ₅₀)	39	7:00										
	1	10:15										
	9	10:30										
	29	14:00										

Slowness in action; cessation of food and water intake
 Muscular weakness
 Respiratory distress
 () Toxin in the blood (mouse unit/ml) Toxin: Lot 7

Figure 1-2 : Onset and duration of signs in rabbits administered toxin orally (2)

Toxin	No.	Death time	Course of illness									
			hr	2	4	6	8	10	12	14	24	48
0.08ml (1.8LD ₅₀)	11	12:00										
	13	12:00										
	6	12:15										
	43	11:30										
0.04ml (0.9LD ₅₀)	53	10:10										
	55	12:00										
	52	Surv.										
	54	Surv.										
	51	Surv.										

Figure 2-1: Toxin and antitoxin in the blood of rabbits (1)

Toxin : Lot 7

Toxin ml	Anti-toxin IU	Toxin in the blood (mouse unit/ml)						Death time	Antitoxin in the blood (IU/ml)				
		1 : 00	2 : 00	3 : 00	4 : 00	5 : 00	after death		1 : 00	24 : 00	after death		
—	840							Survived	1.66	0.32			
—								Survived	1.66	0.64			
0.16	—	10.4	64.0	64.0	64.0		41.6	8 : 00					
	—	5.6	32.0	32.0	32.0		64.0	7 : 00					
0.16 (3.6 LD ₅₀)	840	↓	2.6	0					Survived	0.32			
			10.4	0					Survived	0.32			
			20.8	↓	41.6	0			4 : 00	0.32		0.05	
			2.6	20.8	0				4 : 00	0.83			
			4.0	20.8	↓	128.0	0		27 : 00	1.66	0.64	0.64	
			20.8	20.8	83.2	0			7 : 00	1.66		1.28	
			2.6	4.0	8.0	↓	16.0	0		6 days	1.66	0.64	0.64
			0	4.0	10.4	32.0	0		34 : 00	1.66		1.28	

↓ Antitoxin injected

Figure 2-2: Toxin and antitoxin in the blood of rabbits (2)

Toxin : Lot 7

Toxin ml	Anti-toxin IU	Toxin in the blood (mouse unit/ml)							Death time	Antitoxin in the blood (IU/ml)			
		1 : 00	2 : 00	3 : 00	4 : 00	5 : 00	6 : 00	after death		1 : 00	24 : 00	after death	
0.08	—	0	4.0		16.0			10.4	15 : 00				
	—	2.6	83.2		166.4			128.0	7 : 30				
0.08 (1.08 LD ₅₀)	840	↓	0	20.8	0				Survived	1.66			
			0	0	0				Survived	1.66			
					↓	64.0	0			Survived	0.64	0.32	
					16.0	0				Survived	1.28	0.64	
				8.0	8.0	16.0	0			11 : 00	1.66		
				0	32.0	83.2	0			23 : 00	1.66		
						↓	10.4	0		12 : 00	1.28		0.64
						10.4	0			Survived	1.28	0.32	
	8.400				↓	20.8	0		25 : 00	>20		20.48	
					10.4	0			76 : 00	>20		6.66	

目の毒素出現の時期にほぼ一致して、軽度の発症が認められたが、短時間で症状は消失した。

以上を要約すると、末梢血中に毒素の出現する時期は、投与毒素量の多少にかかわらず1～2時間で出現するが、潜伏期は毒素の投与量の多いほど短かく、動物は著明な症状のもとに比較的短時間で死亡する。これに反して、毒素の投与量の少ないほど潜伏期は延長し、死亡するまでの時間も長びく。しかし、毒素量のいかににかかわらず、呼吸困難が現われれば、動物はほぼ30分以内に死亡することを知り得た。

上述のようなウサギの発症の経過を確認した上で、次には種々の量の毒素 (Lot 7) を投与したウサギに、種々の間隔で一定量 (840 IU) の抗毒素を静脈内に1回注射し、その救命ないしは延命効果の有無を調べた。また時間を追って、これらの動物の血中毒素量および抗毒素量を測定した。その結果は第2図に示す通りである。

抗毒素血清のみを注射した対照では、注射後1時間で1.66 IU/ml, 24時間で0.32～0.64 IU/mlの抗毒素が血中に証明された。また毒素 (3.6 per os LD₅₀) のみを投与した対照では7～8時間で斃死し、血中毒素の最高値は64マウス単位/mlを示した。

次に3.6 per os LD₅₀の毒素を投与した後、1, 2, 3および4時間の間隔で、840 IUの抗毒素を注射した。どの間隔の場合にも、抗毒素の注射後1時間目には、毒素はまったく流血中に証明されなかった。しかしながら、毒素投与後1時間目に抗毒素を注射した2頭だけが生残り、2

時間目以後に抗毒素を注射したものはすべて発症、斃死した。この際きわめて興味あることは、毒素投与後2時間目に抗毒素を注射した2頭が、毒素のみを投与した対照よりもむしろ速やかに死亡したことで、このような paradoxical な現象は、後述するサルの実験においてさらに顕著に認められた。

血中の抗毒素は、毒素投与後1～2時間で抗毒素を注射した場合には、かなりの量の消費が見られているが、3～4時間目に注射した場合には、対照とほとんど同じ値を示し、抗毒素の消費があまり認められなかった。

毒素量を1.8 per os LD₅₀とした場合には、毒素投与後2時間目まで抗毒素の救命効果が明らかに認められるが、その後はやや不確実となり、4～5時間目ではほぼ半数の動物が生残った。また毒素投与後5時間目では、注射する抗毒素量を8,400 IUに増しても、その効果はほとんど認められなかった。

要するに、ウサギを用いた実験においては、投与する毒素量が多ければ、発症以前に抗毒素血清を注射した場合にのみその効果が認められること、これに反して、投与毒素量が致死量をあまり超えない場合には、発症後に抗毒素を注射してもしばしばその効果の見られることを知った。また毒素投与後ある時間においては、抗毒素の注射によって、かえって動物が速やかに死亡することのあることを知った。

II. サルを用いた実験

サルに種々の量の型毒素を経口投与した場合に、末梢血

Figure 3-1 : Onset and duration of signs in monkeys administered toxin orally (1)

Toxin	No.	Death time	Course of illness									
			0	6	12	18	24	30	36	42	48 hr	
0.48ml (13.0LD ₅₀)	1	7:50										
0.24ml (6.48LD ₅₀)	2	10:30										
0.12ml (3.24LD ₅₀)	3	15:00										
	11	20:00										
0.06ml (1.62LD ₅₀)	4	44:30										
	12	33:00										
	10	Survived										

Slowness in action; cessation of food and water intake
 Muscular weakness
 Respiratory distress
 () Toxin in the blood (mouse unit/ml) Toxin: Lot 7

Figure 3-2: Onset and duration of signs in monkeys administered toxin orally (2)

Toxin	No.	Death time	Course of illness									
			0	6	12	18	24	30	36	42	48 hr	
0.03ml (0.81LD ₅₀)	5	27:00	(0)	(0)	(8)					(45)		
	13	46:45	(2)	(0)	(2)	(6)		(2)			(2)	
	9	Survived	(0)	(0)	(0)	(0)		(0)			(0)	
0.015ml (0.40LD ₅₀)	6	42:20	(2)	(0)	(4)	(4)		(2)			(2)	
	8	Survived	(0)	(0)	(0)	(0)		(0)			(0)	
0.0075ml (0.20LD ₅₀)	7	Survived	(0)	(0)	(0)	(0)		(0)			(0)	
	14	Survived	(0)	(0)	(0)	(0)		(0)			(0)	

中に出現する毒素量については前報⁽³⁾に報告したが、これらのサルは第3図に示した通りである。症状はウサギの場合と同様、3段階に分けて観察した。

サルはほかの実験動物に比較して客観的症狀が著明であり、特に筋力の衰弱は、前肢による餌の保持の状態によ

て容易に比較観察することができた。また個体によっては、眼瞼下垂 (No. 1, 8, 13), 咽頭マヒによる誤嚥 (No. 13), 嘔吐 (No. 6, 13), 後軀マヒ (しゃがんだ姿勢から立上れない, No. 6, 12), 横臥 (全例) など、かなり人の中毒例の症状に近い症状が認められた。

Figure 4-1: Onset and duration of signs in monkeys administered toxin and antitoxin (1)

Toxin	Anti-toxin	No.	Death time	Course of illness									
				hr 5	10	15	20	25	30	35	40		
0.3ml (8 LD ₅₀)	-	22	12:40	(256)									(722)
		24	15:00	(256)									(1024)
	2 (IM)	29	Surv.	↓	(23)								
		30	Surv.	↓	(11)								
	2 (IM)	27	9:45	↓	(512)								
		28	22:55	↓	(360)								
	1 (IV)	23	8:25	↓	(151)								
		19	8:55	↓	(256)								

————— Slowness in action; cessation of food and water intake
 - - - - - Muscular weakness
 - - - - - Respiratory distress
 ↓ Antitoxin injected
 () Toxin in the blood (mouse unit/ml)

射した2頭は、まったく発症を示すことなく生残り、24時間後の血中抗毒素量は、ともに0.32 IU/mlを示した。しかしながら、毒素投与後6時間目に抗毒素を注射した2頭は、発症以前に抗毒素注射を受けたにもかかわらず、ともにその後発症、斃死した。また、毒素投与後8時間目に、抗毒素840 IUを静脈内に注射した2頭は、注射後、クシャミ、シャククリをし、唾涎、ataxy、呼吸困難、体温低下を呈し、恰もanaphylaxisを思わせる症状のもとに、抗毒素注射後30～60分以内に死亡した。

第II群は、4 per os LD₅₀ (21,000 マウス単位)の毒素を与えた群で、対照の2頭はそれぞれ18:00時間および19:45時間で死亡した。毒素投与後6時間目に、抗毒素1,680 IUを筋肉内に注射した2頭は、その後発症を認めたのでさらに840 IUの抗毒素を追加して注射した。このうちの1頭は生残ったが、ほかの1頭は毒素投与後27:30時間で死亡した。

毒素投与後8時間目および10時間目に、抗毒素1,680 IUを注射したそれぞれ2頭は、ウサギにおいて認められたと同様のparadoxicalな現象を示した。すなわち、抗毒素注射後間もなく、上述のanaphylaxis様の症状を呈し、毒素のみの対照よりいずれも短時間で斃死した。

第III群は、2 per os LD₅₀ (10,500 マウス単位)の毒素を与えた群で、対照の2頭はそれぞれ38:00時間および108:00時間で斃死した。血中の毒素量は少なく、最高16 マウス単位/mlであった。この群においては、毒素投与後8時間目に抗毒素1,680 IUを注射した2頭は発症することなく生残ったが、10時間目に同量の抗毒素を注射した2頭は、毒素のみの対照よりむしろ速やかに死亡した。

以上を要するに、サルの実験においては、症状の発現はウサギにくらべて一般に遅いが、血中にはかなりの毒素量が発症前から証明され、それがあるlevel以上であれば抗毒素の効果は期待しがたいことが知られた。

またサルの場合にも、毒素の投与後ある間隔で抗毒素を注射すれば、動物はanaphylaxis様の症状を呈して速やかに死亡することのあることが知られた。

なお、末梢血中に残存した抗毒素量は、抗毒素注射後3時間以内に死亡した動物では、7頭中5頭が、0.08 IU/ml、平均0.066 IU/mlであったのに対し、3時間以上の経過で死亡した動物では、0.32～1.28 IU/ml、平均0.72 IU/mlであって、約10倍の抗毒素が残存した。一方生残ったサルの抗毒素量は、24時間後でもすべて0.32 IU/mlであって、抗毒素の残存量はウサギの抗毒素実験の成績とはほぼ同様の成績が得られた。したがって、短時間で死亡した動物では、生残った動物の倍以上の抗毒素が消費されたことになる。

考 察

われわれはすでにマウスを用いた実験において、例えば

9.5 per os LD₅₀の毒素を与えて、その後種々の間隔で抗毒素を注射した場合の中和効果を定量的に検討した⁽¹⁾。その結果、毒素投与後直ちに抗毒素を注射した場合にくらべて、1時間後に抗毒素を注射した場合には約18倍、2時間後にこれを注射した場合には約340倍の抗毒素量を必要とし、その後は極端に大量の抗毒素を与えてもマウスを救うことは難しくなることを知った。また3.8 per os LD₅₀の毒素を与えた場合には、毒素投与後1時間まではほとんど抗毒素の増量を必要としないが、その後2時間までの間に急激な増量(約400倍)を必要とするようになり、5.5時間を過ぎると極端に多量の抗毒素を与えても、マウスを救うことはできなくなることを知った。

今回の実験においては、ウサギは3.6 per os LD₅₀の毒素を投与し、その後種々の間隔で抗毒素(840 IU)を注射してみた。この場合、血中の毒素は抗毒素の注射後速やかに消失するが、毒素の投与後2時間を経過すると、すでに抗毒素の効果は認められなかった。また毒素量を1.8 per os LD₅₀に減じた場合には、2時間目までは抗毒素の効果は認められたが、4～5時間後には、効果がいちじるしく低下した。

このように抗毒素の効果のあまり見られなかった理由としては、ひとつには抗毒素量が不十分であったことを挙げることができよう。マウスを用いた定量的な実験の結果から推して、死亡時間の比較的短いウサギの場合にも、毒素の投与から抗毒素の効果期待し得るまでの間隔は短かく、恐らく毒素の投与後時間の経過とともにいちじるしく多量の抗毒素を必要とするようになるのであろう。これに反してサルの場合には、毒素の吸収、症状の発現がやや遅く、ウサギにくらべると抗毒素の効果がさらに期待できるように思われる。

ただ、ウサギおよびサルを用いた今回の実験においては、毒素の投与後ある時間を置いて抗毒素を注射すると、ataxy、体温降下、呼吸困難などのanaphylaxis様症状を呈して動物が速やかに斃死するという予期しない現象に遭遇した。この現象が果して生体内での抗原(毒素)抗体(抗毒素)反応によって起ったものか否かの検討は、今後に残された興味ある問題であるが、いずれにしてもこのような現象の出現によって、抗毒素の効果を単に量的な面からのみ考えることは不可能となった。ヒトの場合にこのような現象をわれわれはまだ経験してはいないが、今後注意して観察することが必要であらう。

今回の実験の結果から一般的にいい得ることは、投与した毒素量が1致死量をあまり超えない場合には、動物の発症前、もしくは発症の早期に抗毒素を注射すれば、これを救い得るということである。このことは、すでに近藤⁽⁴⁾らがマウスを用いた実験によって報告しているところと軌を一にするものである。これに反して、たとえ発症前であっても、多量の毒素がすでに血中に出現していれば、抗毒素の効果期待することは難しくなる。これらの事実は、抗

毒素の効果を左右する上に、投与毒素量および腸管からの吸収毒素量がきわめて重要な意義をもつことを示唆している。

実際のヒトのE型中毒例においては、北海道でわれわれの経験した多くの例⁽⁵⁾⁽⁶⁾、アメリカ⁽⁷⁾あるいはカナダ⁽⁸⁾における報告例からみて、抗毒素血清は明らかに治療効果を示している。

その理由のひとつとして、ヒトの場合には、客観的症狀の現われる以前に種々の主観的徴候が現われることによつて、早期にボツリヌス中毒の診断がつけられ、抗毒素血清の注射が行なわれることを挙げることができよう⁽⁸⁾。ヒトのボツリヌス中毒の初期症状として、しばしば視力の低下、複視、口渇、腹部膨満感、言語障害、嚥下困難などの主観的症狀が見られる。これらの症状は、実験動物においては観察することのできないものである。

また本邦の場合には、ボツリヌス中毒のほとんど大部分が「いずし」という特定の食品によつて起つており⁽⁹⁾、患者が「いずし」を摂取したという事実が判明すれば、診断はさらに容易となる。このような点から、ヒトの中毒に際しては、比較的早期に診断がつけられ、したがつて抗毒素血清も早期に使用された例が多い。

従来北海道における発生例⁽⁶⁾、アメリカにおける発生例⁽⁷⁾では、かなりの重症患者においても抗毒素の効果の認められた例がしばしばある。特に呼吸困難が現われてからでも血清の投与の有効であつた例が報告されており、これは呼吸困難がいわば末期の症状と考えられる実験動物の成績からは説明がつかない。ただヒトの場合には、主観的な呼吸困難感の訴えが、客観的な呼吸困難の症状に通常先行することを挙げることができよう。

しかしまた、明らかに客観的諸症状の出現した例においても、ときに血清の効果の認められる例のあることは、恐らくヒトにおける毒素の摂取量が、通常1致死量をあまり超えるものではないことを物語っていると考えられる。本邦におけるE型中毒の主要な原因食品である「いずし」は、通常副食物として食膳に供されるもので、その1回の摂取量はほぼ50~100g程度である。「いずし」の中のE型毒素は、通常魚肉1g当り数百マウスMLDで、これが消化管内で活性化された後吸収されるとしても、恐らく1回の食事に摂取されるE型毒素の量は、ヒトの1致死量をはなはだしく超えるものではないであろう。

またアメリカにおける魚の燻製によるE型中毒例⁽⁷⁾においても、速やかに死亡した1例において、その重篤な時期に採取された血清中の毒素量は、ほぼ8マウスLD₅₀/mlと報告されている。最近北海道に起つた「いずし」によるE型中毒⁽¹⁰⁾においても、死の数時間前に得られた患者血清中の毒素量は11.3マウスLD₅₀/mlであつた。恐らくヒトにおいては多くの場合、消化管からの毒素の吸収を妨げる種々の因子が存在すると考えられ、仮にかなりの量の

毒素を摂取したとしても、血中の毒素量はそれほど高いlevelには達しないのであろう。これは、今回の実験動物におけるような、理想的な毒素吸収の条件とは、いぢるしく異なつたものと考えられる。

さらにまた、E型毒素の生体内における活性化という現象は、毒素の吸収において特異な役割を演ずるものと考えられ、食品中の毒素の大部分がすでに活性化された形で存在すると思われるA型中毒の場合にくらべて、抗毒素の効果期待し得る余地が多いのではないかと考えられる。すなわち、E型中毒においては、活性化されてすでに食品中に存在する毒素の作用よりも、摂取された後に消化管内で活性化されて吸収される毒素の方がより重要な役割を演ずるものと考えられ、これに対しては早期に抗毒素を投与すれば、吸収された毒素が侵襲点に到達するのを阻止できるのではないかと推測される。あるいはまた、吸収されたA型毒素分子とE型毒素分子の間における性状の差異、特に作用部位における結合状態の相違なども、今後検討する必要がある。現在われわれは、E型中毒とA型中毒における抗毒素の効果について比較実験を進めており、その成績については別に報告する予定である。

結 論

ウサギおよびサルに種々の量のボツリヌスE型毒素を経口投与し、その症状の発現を観察した。また毒素投与後種々の間隔で一定量の抗毒素を注射し、その効果を観察した。その結果、次のような知見を得た。

- 1 経口投与する毒素量の多いほど潜伏期は短かく、また死亡時間も短かつた。一般にサルではウサギにくらべて、毒素の吸収は遅く、症状の発現も遅かつた。
- 2 一般に、症状の発現する以前に抗毒素を注射すれば、動物を救うことができた。ただし発症前であっても、多量の毒素(約100マウスLD₅₀/ml以上)がすでに血中に出現していれば、抗毒素(840IU)の効果は認められなかつた。
- 3 これに反して、投与する毒素量が1致死量をあまり超えない場合には、発症後でも抗毒素の注射によつてある程度動物を救い得る可能性を認めることができた。
- 4 したがつて、投与する毒素量および血中に吸収される毒素量は、抗毒素血清の効果にもっとも大きな影響を与えるものと考えられた。
- 5 ヒトのE型中毒においては、通常客観的症狀の発現する以前に主観的症狀が現われる点、また摂取される毒素量が1致死量をいぢるしく超えることは比較的まれであると考えられる点などから、抗毒素血清が効果を示すのであろうと考えられた。

(本研究には National Communicable Disease Center の科学研究費 CC 00173 の援助を受けた。)

文 献

- 1) 小野悌二, 唐島田隆, 飯田広夫: E型ボツリヌス中毒の血清療法に関する実験的研究, 北海道立衛生研究所報, **15**, 24-32, 1965.
- 2) 小野悌二, 唐島田隆, 亀山邦男, 飯田広夫: E型ボツリヌス中毒の血清療法に関する実験的研究II, 北海道立衛生研究所報, **18**, 1-7, 1968.
- 3) 小野悌二, 唐島田隆, 亀山邦男, 山口勲, 神沢謙三, 飯田広夫: E型ボツリヌス中毒の血清療法に関する研究III, 特に毒素の消化管からの吸収について, 北海道立衛生研究所報, **19**, 1-5, 1969.
- 4) Kondo, H., Kondo, S., Murata, R. and Sakaguchi, G.: Potency test and therapeutic effect of type E botulinus antitoxin. Jap. J. Med. Sci. & Biol., **16**, 310-311, 1963.
- 5) 飯田広夫, 神沢謙三, 中村豊, 唐島田, 小野悌二, 斎藤富保: 昭和37年北海道に発生したボツリヌス中毒について, 特にその血清療法の効果について, 北海道立衛生研究所報, **14**, 6-18, 1964.
- 6) Dolman, C. E. & Iida, H.: Type E botulism: its epidemiology, prevention and specific treatment. Canad. J. Publ. Health, **54**, 293-308, 1963.
- 7) Koenig, M. G., Spickard, A., Cardella, M. A. & Rogers, D. E.: Clinical and laboratory observations on type E botulism in man. Medicine, **43**, 517-545, 1964.
- 8) Legroux, R. & Levaditi, J. C.: Sur la serotherapie de l'intoxication botulique experimentale du cobaye. Ann. Inst. Past., **72**, 216-221, 1946.
- 9) 飯田広夫: ボツリヌス中毒の疫学と臨床, 通信医学, **20**, 693-696, 1968.
- 10) 飯田広夫, 田宮幸一, 福田良平: 流血中にボツリヌスE型毒素の証明された一症例, 北海道立衛生研究所報, **19**, 6-8, 1969.

4 Experimental studies on antitoxic therapy in type E botulism (Part IV)

Teiji Ono, Takashi Karashimada, Kunio Kayameyama, Isao Yamaguchi, Kenzo Kanzawa and Hiroo Iida

(Hokkaido Institute of Public Health)

Various doses of *Clostridium botulinum* type E toxin were administered orally to rabbits and monkeys, and the clinical course of these animals was observed. Also various doses of type E antitoxin were injected after various intervals of toxin administration, and the survival of the animals was observed. The

results obtained were as the followings.

1) The more type E toxin was administered orally, the shorter were the incubation period and the death time. Generally speaking, the absorption of toxin and the appearance of symptoms delayed in monkeys as compared with rabbits.

2) In general, antitoxin injection before the onset of illness could save the animals. However, after a considerable amount of toxin (ca 100 mouse LD₅₀/ml or more) had appeared in the blood, antitoxin (840 IU) was not effective even injected before the appearance of symptoms.

3) On the contrary, in the case when the amount of toxin administered did not excessively exceed one MLD, a considerable effect of antitoxin was observed even after the onset of the illness. Therefore, the amount of toxin administered and that of toxin absorbed seem to have a crucial influence on the therapeutic effect of antitoxin.