

# BCG 潰瘍に関する研究 (第1報)

## BCG 潰瘍発生機序に関する研究

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任: 柿下教授)

山 西 左 門

*Samon Yamanishi*

(受付 昭和29年3月1日)

### SAMON YAMANISHI :- STUDIES ON THE BCG ULCER

(Report I). Studies on the Mechanism of Development of BCG Ulcer.

The Bakteriological and Immunological Department of the  
Research Institute of Tuberculosis in Kanazawa University.

(Director : Prof. M. Kakishita, M. D.)

(Received for Publication : Mar., 1. 1954)

## 第1章 緒 言

1927年 Calmette が初めて人体に対するBCG接種を報告して以来、結核免疫に対しその有効性は幾多の業績により一般に認められる所となつた。

しかしながら、BCG 接種の不快な副作用は、局所に治癒し難い膿瘍及び潰瘍が高率に発生することである。

BCG 免疫の問題は Camille<sup>(9)</sup>, Hereszturi, 茂手木<sup>(10)</sup>, Herzberg<sup>(11)</sup>, Tärnell<sup>(12)</sup>, 今井<sup>(13)</sup>等に依つて、接種局所反応が強ければ強い程、ツベルクリンアレルギー (以下「ツ・ア」と略記す) 及び免疫効果が大きく現われると云われているので、如何にして局所反応を少くし、然も充分なる免疫効果を發揮せしむるかという方向にむかっている如く思考される。

BCG 潰瘍の発生機序は大別して、BCG ワクチン被接種個体の状態、接種方法、接種時の混合感染の4つの場合を考える事が出来る。

BCG ワクチンに就いては、局所反応は初回

接種と再接種を問わず、菌量によつて影響されると東辻<sup>(51)</sup>は報じ、又超音波ワクチンは生ワクチンに比して、局所反応が少いと辻岡<sup>(28)</sup>、須賀井<sup>(24)</sup>、内田<sup>(27)</sup>等は報告している。被接種個体の状態については、個体のアレルギー状態が局所反応に関係すると渋谷<sup>(44)</sup>、武田<sup>(50)</sup>、伊東<sup>(62)</sup>等は述べている。接種時の混合感染については、黒川<sup>(14)</sup>、須賀井、林<sup>(15)</sup>は膿瘍の穿刺液より抗酸菌を純粹に培養し得た事実より、これを否定している。接種方法については、高橋<sup>(17)</sup>、砂原<sup>(16)</sup>は腋窩内接種法によつてツベルクリン反応 (以下「ツ」反応と略記す) 陰性者にも陽性者にも1名の膿潰瘍の発生を見なかつたと報告し、今村<sup>(41)</sup>は多刺法、乱切法にて僅か1%前後の膿潰瘍の発生を認めたに過ぎないと報告し、石橋<sup>(18)</sup>、西野<sup>(20)</sup>、吉岡<sup>(4)</sup>、戸田<sup>(19)</sup>も乱切法の潰瘍発生は0~3.5%であると記している。即ち接種方法によつては潰瘍は或程度防ぎ得る事が明かとなつた。

私はBCG潰瘍発生の問題を、主として細菌の面と、被接種個体のアレルギー状態の面より解

明せんとして此の実験を企て、些か知見を得たので、此処に其の成績を報告する次第である。

## 第2章 BCG潰瘍発生と接種方法との関係

Calmette<sup>(8)</sup>の経口接種法より始まつてBCG接種の方法は幾多の改良が加えられたが、接種後の「ツ」反応陽転率並にBCG潰瘍発生率は報告者に依つて様々であるが、以下私は接種方法に従い、即ち皮下接種法、腋窩内接種法、皮内接種法、経皮接種法(乱切法、多刺法)の順にその発生率を摘録すれば次の如くである。

BCG接種による局所反能率の主な報告を年代順に記したのが第1表である。BCG潰瘍の発生率を定めるに当つては、ワクチンの種類、接種方法、個体のアレルギー状態、接種後の観察時期及び潰瘍の大きさの規定等各種の条件が問題となるのであるが文献ではそれらの詳細の分らないものが多かつたので一応報告者の発現率を其のまま引用した。

### (1) 経口接種法

1921年 Weill-Hallé<sup>(21)</sup>が最初に用いた方法で此の場合には何等の副作用はなかつた。

### (2) 皮下接種法

1927年 Weill-Halléが最初に試み然も100%の膿潰瘍発生を認めている。我が国に於ては1934年日本学術振興会第8小委員会の報告に基き皮内法に決定せられるまで貝田<sup>(22)</sup>、近藤<sup>(23)</sup>、須賀井<sup>(24)</sup>は皮下接種法(0.02mg~0.03mg)により10.2%~41.2%の膿瘍、0~62.5%の潰瘍発生を報告し、1934年北本、白川<sup>(25)</sup>は超音波ゲラチン加ワクチンを用いて0.1%~1.7%の膿潰瘍の発生を認め、同時に接種した生理的食塩水浮游ワクチンによる69%の膿潰瘍発生に比較して遙かに少い成績であると報告している。

超音波ワクチンは以来、辻岡<sup>(26)</sup>、須賀井<sup>(24)</sup>等により接種せられ、其の膿潰瘍発生率は0.2%~12.1%であつた。1934年戸田によつて始められた分割接種法を、1939年島本<sup>(24)</sup>が、1940年貝田<sup>(22)</sup>が各々追試し、何れも接種局所反応の軽症な事を指摘している。

### (3) 腋窩内接種法

1934年高橋<sup>(17)</sup>はBCG 0.1mgを腋窩内に接種し、約30%にリン腺腫脹をみたが、膿潰瘍発生は1名もなかつたと報じ、又1948年砂原、森川<sup>(16)</sup>は0.08mg, 0.16mg, 0.2mgを各半量宛左右の腋窩の分割接種法によつて、「ツ」反応陽性者及び陰性者何れにも膿潰瘍は発生しなかつたと報告している。

### (4) 皮内接種法

本法は1928年 Wallgren<sup>(30)</sup>によつて試みられた。此の時彼は44名中34名に硬結及び膿瘍を認めたと報じている。しかしながら此の方法が一般的に用いられる様になつたのは前述したように、1934年以後の事である。内田<sup>(27)</sup>は超音波ワクチン0.04mgを両側上膊皮下並に皮内に分割接種した成績によれば、皮下法によつて硬結10.8%、膿潰瘍3.4%、癬痕2.4%で皮内法では硬結10.9%、膿潰瘍0、癬痕17.1%となつている。以上の様に此の2法の間には特記すべき優劣はないが、皮内法による潰瘍は表在性であり、「ツ・ア」が早期に出現し、接種量が0.1ccで足りる点に於て集団接種に適しているという各研究者の意見を総括すれば、皮内法は皮下法より勝れて居る。大八木<sup>(31)</sup>は0.06mg接種では86.5%~97.0%の潰瘍を、山田<sup>(32)</sup>は0.04mg接種で56.5%~78.8%の膿潰瘍を認めたと報告している。1949年我が国に於て法律によつて30才以下の「ツ」反応陰性及び疑陽性者にBCGを接種する事が定められ、検定された乾燥BCGが汎く接種されるにつれ、局所反応の報告も亦続出した。西野<sup>(20)</sup>は0.04mg皮内接種によつて10%の潰瘍を、川崎は0.08mg皮内接種によつて4.1%の膿瘍、79.5%の痂皮形成を認めたと報告している。

### (5) 経皮接種法

1939年 Rosenthal<sup>(33)</sup>が多刺法を、1940年戸

第 1 表 BCG 潰瘍 発生率

年 代	報 告 者	ワクチン の 種 類	接種菌量 mg	接 種 方 法	接 種 局 所 反 応 率
1927	Weill-Halle	生	1~0.25	皮下	A 100%
1928	Wallgren	〃	1~0.01	皮内	I + A 34名/44名
1930	Grasset	〃	0.05~0.025	皮下	A 26名/520名
1937	Kesesturi	〃	0.3~0.003	皮内	I 91名/292名, A 53名/292名
1939	平 政 敬	〃	0.02/1.0cc	皮下	I 61.7~100%
〃	堂野前 維摩郷	〃	0.01/0.5cc	〃	A 10名/12名
1940	貝 田 勝 美	〃	0.02	〃	A 10.2%
〃	近 藤 角 五 郎	〃	〃	〃	I 16.7%, A 41.7%, G 22.2%
〃	須 賀 井 忠 男	超・ゲ	〃	〃	A + G 30.0%
1941	〃	〃	0.02/1.0cc	〃	I 46.6%, A 26.0%, G 27.4%
〃	近 藤 角 五 郎	生	0.03	皮内	G 62.5%
〃	W. M. Lissner	〃	0.01	〃	A 35名/46名
1942	富 士 山	〃	0.02/0.5cc	〃	I 0.48%, A 1名/618名
〃	渋谷 正 三	〃	0.01	皮内	A 20.0~25.0%
1943	内 田 豊	超・ゲ	0.04	〃	I 10.9%, N 17.1%
〃	〃	〃	〃	皮下	I 10.8%, P + G 3.4%, N 2.4%
〃	古 賀 努	生	0.02	〃	I 36.4%, A 0.4%, K 2.4%
〃	玉 井 良 男	〃	0.03	皮内	A + G 30.9%
〃	高 橋 義 夫	〃	〃	腋	0
1945	金 沢 市 衛 生 部	生	0.04	皮内	I 20.5%, A 6.0%, G 11.3%, K 17.3%
1946	柳 沢 謙	〃	0.04~0.08	〃	♂ I 51.1%, P + G + K 17.0%
〃	〃	〃	〃	〃	♀ I 54.0%, P + G + K 17.6%
1947	染 谷 四 郎	〃	0.03	〃	P + G + K 21.2%
1948	大 入 木 重 郎	〃	0.06	〃	G 86.5~97.0%
〃	柳 沢 謙	〃	0.06	〃	A + G 24.1%
〃	砂 原・森 川	〃	0.08, 0.16, 0.2	腋	0
1949	田 中 正 好	〃	0.04	皮内	P 73名/80名
〃	川 村 達	〃	0.06	〃	G 0~2.0%, K 6.4~6.5%
1950	武 谷 健 二	〃	0.04	〃	I 2%, A 69%, G 5%, K 24%
〃	山 田 弘 三	〃	0.04	〃	A + G 56.5~78.8%
〃	〃	〃	〃	瘡	A + G 0~5.3%
〃	松 永 千 秋	乾	0.03	皮内	I 75.6%, G 2.6%
〃	朽 木 五 郎 作	〃	0.04	〃	P 10.5%, G 1.8%, K 50.9%
〃	〃	生	〃	〃	P 17.8%, G 1.2%, K 62.4%
1951	西 野 忠 次 郎	乾	0.04	〃	G 10.0%
〃	〃	〃	80/1.0cc	乱	0
〃	石 橋 卯 吉	乾・生	0.2~0.4	皮内	G 4.6%
〃	〃	乾	0.4~0.8	乱	G 3.4%
〃	戸 田 忠 男	〃	40~80	皮内	I 9%, A 61%, G 5%, K 24%
〃	〃	〃	40	乱	I 51%, A 5%, G 3%, K 15%
〃	染 谷 四 郎	乾	0.04	皮内	P 23名/117名, G 4名/117名, K 39名/117名
〃	〃	生	〃	〃	P 30名/90名, G 5名/90名, K 43名/90名
1952	川 崎・大 林	乾	0.04	〃	A 45%, G 1%, K 16%
〃	〃	〃	0.08	〃	I 2.4%, A 4.1%, K 79.5%

1952	今井 清		0.04	皮内	A+K 45%, G 6%
〃	Edward Gelting		0.75/ml		G 6.1%, A 0.3%
〃	戸田 忠男		0.04	皮内	A 18~61%, G 3~5%
〃	今村 荒男	生	80/1.0cc	多	P $\frac{1}{99}$ ~ $\frac{101}{260}$ 名, K $\frac{12}{260}$ 名
〃	〃	〃	〃	乱	P 0~1名/233名, K 3名/134名~48名/233名
〃	吉岡 武雄	〃	〃	〃	P 3.64~5.43%, K 5.10%~5.04%, A 0.49%~0.23%
〃	〃	〃	0.04	〃	A 21.4~16.9%, G 27.5~8.9%,
〃	朽木 五郎作	〃	80/1.0cc	〃	P 11.7~16.5%, K 28.9~30.3%
〃	〃	〃	〃	多	K 9.9%
1953	山西 左門	生	0.04	皮内	P 11.1~5.6%, G+K 87.1~88.8%
〃	〃	乾	60/1.0cc	多	A+G 43.8%
〃	〃	〃	0.04	皮内	A+G 55.8%

註 i) 生…生ワクチン, 超・ゲ…超音波ゲラチン加ワクチン, 乾…乾燥ワクチン

ii) 皮内…皮内接種法, 皮下…皮下接種法, 腋…腋窩内接種法, 発…発泡接種法, 多…多刺法, 乱…乱切法

iii) I…硬結, P…膿疱, A…膿瘍, G…潰瘍, K…痂皮, N…癬痕

田, 島本<sup>(34)</sup>, Négre, Bretey<sup>(35)</sup>が乱切法について報告している。以来 Wallgren<sup>(36)</sup>(1948), Landquist<sup>(37)</sup>(1948), 朽木<sup>(38)</sup>(1948, 1950, 1951), 吉田<sup>(36)</sup>, 大八木(1951)を初めとして幾多の報告がある。朽木は 80mg/cc の菌液を使用した乱切接種法で接種後 21日目に 9.9%の痂皮形成を, 多刺法によつて 15.4%の痂皮形成を認めているが, 膿瘍の発生は 1名もなかつたと報告し, 吉岡<sup>(40)</sup>は 80mg/cc 液の乱切接種法にて 0~0.49%の膿瘍, 0.24%~5.1%の痂皮形成を認め, 今村<sup>(41)</sup>は 80mg/cc 液の多刺法にて 1名/99名~5名/260名の膿疱, 12名/99名~101名/260名の痂皮形成を, 乱切接種法にて 0~1名/233名の膿疱, 3名/134名~48名/233名の痂皮形成を認め, 又西野<sup>(20)</sup>は 80mg/cc 液にて膿瘍発生は 1名もなかつたと報告している。以上の如く乱切法, 多刺法何れによつても皮内接種法と同程度の「ツ」反応陽転率を得るのみならず, 接種局所反応が軽微で, 膿瘍の発生も稀であると報告せられているのであるが, 我が国に於ては, 現在本法は研究途上にあつて尚一般の使用は認められていない。

次に, 私の経験した潰瘍発生率に就いて述べれば, 皮内接種法による発生率は第 2 表に示す如くである。対象は小学校児童 (6才~11才)

及び高等学校生徒 (15才~18才) である。旧ツベルクリン (以下 O. T. と略記す) ( $\frac{1}{2000}$ , 0.1cc) 注射後 48時間目に判定し, 小学校児童には発赤径 10mm (以下数字は mm を単位とす) 以下, 高等学校生徒には 5 以下の者に, 凍結乾燥ワクチン 0.04mg/0.1cc を上膊皮内に接種した。接種後 1 週間目の膿疱, 潰瘍の発生率は, 小学校児童では 24.3% であるに対し, 高等学校生徒では疑陽性者を含まないにもかかわらず 72.2% の多きに達した。これは統計的観察により (Yates の修正式)  $X^2=42.62$  となり有意の差が認められた。又 1ヶ月目に於ては膿瘍, 潰瘍, 痂皮形成は, 前者は 90.5% であり, 後者は 97.2% であつた。以上の成績より年齢によつて接種局所反応発現率に差のある事を認めた。経皮接種法 (多刺法) による成績は第 3 表で, 対象は中学校生徒である。o-Aminophenol Azo-Tuberculin "Human" (以下 A. T. "H" と略記す) (0.05 $\gamma$ ) 並に o-Aminophenol Azo-Tuberculin "BCG" (以下 A. T. "B" と略記す) (0.25 $\gamma$ ) をもつてせる皮膚反応共に 48時間目の発赤径 10 以下の者に BCG を接種した。接種方法は乾燥ワクチン 60mg/cc 液を直径 8 大に束ねた 40本の縫針で上膊皮膚に僅かに血のにじむ程度に圧して接種した。1週間目に於て膿疱を

第 2 表 BCG 接種局所反応 (乾燥ワクチン 0.04mg/0.1cc 皮内接種法)

対象	1 週 目						1 ヶ 月 目					3 ヶ 月 目					
	無変化	硬結	膿疱	潰瘍	膿瘍	計	硬結	潰瘍	膿瘍	痂皮	計	無変化	潰瘍	膿瘍	痂皮	痂痕	計
小児 学 校 童	17	145	46	5	1	214	20	149	9	32	210	1	1	10	36	164	212
			52 (24.3%)					190 (90.5%)					47 (22.3%)				
高生 等 学 校 徒	0	20	51	1	0	72	2	7	63	72							
			52 (72.2%)					70 (97.2%)									

第 3 表 BCG 接種局所反応 (多刺法と皮内法との比較)

接種法	1 週 目			1 ヶ 月 目					3 ヶ 月 目		
	発赤	硬結	計	硬結	潰瘍	膿瘍	痂皮	計	痂皮	痂痕	計
皮 内 法	9	91	100	6	8	44	35	93	19	82	101
				52 (55.8%)					87 (93.5%)		
多 刺 法	3	51	54	7	6	15	27	55	5	50	55
				21 (43.8%)					48 (87.3%)		

- 註 i) 対象はM中学校生徒  
 ii) 皮内法 (乾燥BCG 0.04mg/0.1cc 接種)  
 多刺法 (乾燥BCG 60mg/cc)

発生したものは同時に施行した皮内法にも、多刺法によつた対象中にも、1名も居らなかつた。1ヶ月目に於ける膿瘍、潰瘍、痂皮の発生率は、皮内法に於て93.5%、多刺法によつては87.3%であつた。其中、痂皮形成者を除けば、皮内法では55.8%であり、多刺法では43.8

%であつた。3ヶ月目に於ては皮内法によつては18.8%、多刺法によつては9.0%の痂皮形成を認めた。以上、1ヶ月目の両接種法の膿潰瘍発生率の統計的観察(Yatesの修正式)は $X^2=3.66$ ,  $\alpha < 0.066$ となり、特に多刺法に於て、優れた成績とは認め難かつた。

### 第3章 BCG 潰瘍発生とツベルクリンアレルギーとの関係

1891年 Koch の行つた結核菌の再接種現象、即ち、所謂 Koch 氏現象としての BCG 潰瘍発生については尚議論がある。1930年 BCG を強

制的に接種したノルウエーでは「ツ」反応陰性の看護婦に発生した接種局所の膿潰瘍の問題が真剣に検討された(4)。東辻(61)は「ツ」反応陰

性的海猿に種々の量に人型結核菌及び BCG を接種し膿瘍の発生及び近接淋巴腺の腫脹について報告している。又高橋<sup>(46)(47)</sup>はBCG接種局所の膿瘍は、生物学的には1個、1個の菌体によるものでなく、菌体の集団として惹起するもので、いわば偶発現象であり、BCG 或いは結核菌の微量感染による「ツ・ア」に直接関係なく、局所反応を左右するものは接種菌量であると断定している。

以上、文献よりみれば、BCG 潰瘍の問題は全く細菌側に基因すると考えられ勝であるが、これに反して、接種前の「ツ・ア」の強弱とBCG接種局所反応との関係については、渋谷<sup>(44)</sup>、武田<sup>(50)</sup>、伊東<sup>(62)</sup>は何れも「ツ」反応陽性度とBCG接種局所反応とは平行するものであると報告し、浅野<sup>(63)</sup>は $\frac{1}{2000}$  O. T. では尚潜在性アレルギーを発見しえず、為に Koch 氏現象として、BCG 潰瘍発生等を高めているのであるから、特に小児に於ては $\frac{1}{2000}$ 「ツ液」により陰性の場合、更に $\frac{1}{100}$  O. T. をもつて再検す可き事を提唱している。又大八木<sup>(61)</sup>は Koch 氏現象と BCG 潰瘍とを比較し、その本態は同じものであるにしても、潰瘍の発生経過並に予後に関し相違した点があると指摘し次の如く報告している。即ち、Koch 氏現象陽性の場合(Koch 氏現象陽性とは BCG 接種後2~7日目に局所発赤径が10以上で硬結あるをさし、Koch 氏現象陰性とはその発赤径が5以下で硬結のないものをさしている。)接種者の半数に潰瘍の発生をみるのは、接種後7日目頃であるに反し、Koch 氏現象陰性の場合には36日を要する。又潰瘍発生者の約半数が治癒する時期は、前者は42日目頃であるに反し、後者は50日を要する。以上の如く所謂 Koch 氏現象陽性の場合と、陰性の場合とでは、BCG 潰瘍の発生時期に差のある事を認めている。

Koch 氏現象を主として考えるならば、BCG 接種の場合必然的に初回接種と再接種の問題が絡んで来るのであるが、これについては吉田<sup>(79)</sup>、川村<sup>(64)</sup>、朽木<sup>(80)</sup>、石田<sup>(81)</sup>は何れも再接

種者に接種局所反応が強い事を指摘している。

笹本<sup>(65)</sup>は BCG 初回接種と云えども、接種局所に BCG は長く生存するもので、BCG 接種により個体がアレルギー状態となれば、局所に生存する BCG との間に、Koch 氏現象が生ずるものであるとの興味ある報告をしている。

又富士<sup>(47)(48)</sup>は氏の所謂ビルケー氏抗体とコッホ氏抗体が別個に消長する為、「ツ・ア」と Koch 氏現象との間に完全な聯関がないと説明して、BCG 潰瘍は結核菌々体多糖体によつて生じたコッホ氏抗体との間に起きる現象であると推論している。

以上、BCG 潰瘍と「ツ・ア」並に Koch 氏現象との関係は次に断ち切れるものではなく、又 BCG 潰瘍を Koch 氏現象そのものの為であると云い切るには、猶説明されない多くのものが残されている。

私は O. T. ( $\frac{1}{2000}$ , 0.1cc), A. T. "H" (0.05  $\gamma$ ), 及び A. T. "B" (0.25 $\gamma$ ) を用いて皮膚反応を検し、それと BCG 潰瘍発生との関係をみたので此処に其の成績を報告する。

#### 第1項 O. T. をもつてせる皮膚反応と BCG 潰瘍発生との関係

私は O. T. ( $\frac{1}{2000}$ , 0.1cc) をもつて皮膚反応を検した高等学校生徒を、陰性者(48時間目の判定で発赤径4以下の者)と疑陽性者(発赤径5~9の者)とにわけて乾燥 BCG (0.04 mg/0.1cc) を上膊皮内に接種し、その後1ヶ月間に亘り接種局所の変化を観察した。(第4表参照)

3日目に於て、陰性者群に59.3%の硬結、疑陽性者群に78.2%の硬結をみた。2週間目に於ては、陰性者群に19.5% (41.5%)の膿瘍(以下括弧内%は膿瘍に痂皮を加えた発生率とす)、疑陽性者群には39.8% (68.7%)の膿瘍の発生をみた。此の2週間目に於ける2群の膿瘍発生率は統計的観察により  $X^2=3.26$ ,  $\alpha < 0.036$  となり有意の差が認められた。1ヶ月目に於ては、陰性者群に9.8% (98.8%)の膿瘍、疑陽性者群には13.1% (98.8%)の膿瘍の発生をみた。要之1ヶ月目迄の成績では、

第 4 表 BCG 接種前 O. T. (1/2000, 0.1cc) をもつてせる  
皮膚反応と BCG 潰瘍発生との関係

経過日数 O.T. 反応	局所反応		2 週 目									1 ヶ月 目				
	発赤	硬結	計	無変化	発赤	硬結	膿瘍	潰瘍	痂皮	瘻痕	計	膿瘍	潰瘍	痂皮	瘻痕	計
陰性群	31 (59.3%)	45	76	0	12	31	12	3	17	2	77	4	4	73	1	82
							15 (19.5%)					8 (9.8%)				
							32 (41.5%)					81 (98.8%)				
疑陽性群	19 (78.2%)	68	87	1	4	21	27	6	24	0	83	4	7	72	1	84
							33 (39.8%)					11 (13.1%)				
							57 (68.7%)					83 (98.8%)				

註 対象は F 高等学校生徒

BCG 接種局所反応は O. T. 反応陰性者よりも疑陽性者に強く現われる事を認めた。

第 2 項 O. T. 並に A. T. “H” をもつてせる  
皮膚反応と BCG 潰瘍発生との関係

私は小学校児童 (6才~11才) を対象として、O. T. (1/2000, 0.1cc) 並に A. T. “H” (0.05γ) を用いて皮膚反応を検し、48時間目の判定で発赤径が各々 9 以下の者に乾燥 BCG (0.04mg/0.1cc) を上膊皮内に接種した。(第 5 表参照) 接種後 1 週目に於て、両反応共陰性者群の膿疱、潰瘍発生率は 20.9% で、O. T. 疑陽性、A. T. “H” 陰性又は疑陽性者群では 35.3% であつた。

1 ヶ月目に於ては、前者は 73.4% (87.1%)、後者は 78.3% (100.0%) の膿潰瘍の発生をみた。

3 ヶ月目に於ては、前者は 5.8% (23.9%)、後者は 4.2% (18.9%) の膿潰瘍の発生をみた。以上の成績の統計的観察に於て、接種後 1 週目の膿潰瘍の発生率は  $X^2=3.53$ ,  $\alpha < 0.031$  となり有意の差が認められたが、1 ヶ月目及び 3 ヶ月目に於ては差が認められなかつた。要之、O. T. 反応疑陽性で、A. T. “H” 反応陰性又は疑陽性者群は、両反応共陰性者群に比し、BCG 接種局所反応が早期に強く現われる事を認めた。

第 5 表 O. T. 1/2000, 0.1cc) 並に A. T. “H” (0.05γ) をもつてせる  
皮膚反応と BCG 潰瘍発生との関係

経過日数 O.T. 反応	局所反応		1 週 目					1 ヶ月 目					3 ヶ月 目				
	無変化	硬結	膿疱	潰瘍	計	硬結	潰瘍	膿瘍	痂皮	計	無変化	潰瘍	膿瘍	痂皮	瘻痕	計	
-	17	104	29	3	153	19	6	107	22	154	1	1	8	28	117	155	
			32 (20.9%)				113 (73.4%)					9 (5.8%)					
							135 (87.1%)					37 (23.9%)					
±	0	33	16	2	51	0	3	33	10	46	0	0	2	7	38	47	
			18 (35.3%)				36 (78.3%)					2 (4.2%)					
							46 (100.0%)					9 (18.9%)					

註 対象は S 小学校児童

第3項 A.T. “H” 並に A.T. “B” をもつて

せる皮膚反応と BCG 潰瘍発生との関係

当教室に於て、紺田(72)、小市(73)は A.T. “H” と A.T. “B” とを併用する事により、自然感染者と BCG 陽転者との鑑別が可能なる事を明かにした。而し、渋谷(44)、朽木(80)も報告せる如く、BCG 潰瘍は BCG 再接種者又は誤まつて自然感染者に接種した場合に多く認められるので、BCG 潰瘍の発生防止の為には、被接種者の選定に細心の注意をはらう可き事は重要な問題である。

私は A.T. “H” 並に A.T. “B” をもつて皮膚反応と BCG 接種後の局所反応との関係、及び BCG 接種後局所反応と、その後の両「ツ」をもつてせる皮膚反応との関係を追究した。

(1) 動物実験

実験材料並に方法

(a) BCG 浮游液調製法

結核予防会製凍結乾燥 BCG ワクチンより馬鈴薯培地に培養し、更にソートン培地に転植し、その2~3週間培養より型の如くにして 0.5% ゲラチン加生理的食塩水をもつて 20mg/1.0cc 含有の菌浮游液を調製し、直ちに使用した。

(b) 生菌数 (Viable Unit, V.U.)

細菌数の計算には衛生試験法の直接鏡検法によつたが、時に菌が集塊となつているため精巧を期する事が困難であつたので、使用直前に定量培養し、その5週目の発生集落数をもつて生菌数とした。

(c) ツベルクリン反応

当研究所にて作製された粉末 A.T. “H” 並に A.T. “B” を各下記の量が 0.1cc 中に含有される様に使用都度溶解し、側腹部皮内に注射し、その24時間値をもつて判定とした。

A.T. “H” .....10γ/0.1cc

A.T. “B” .....60γ/0.1cc

(d) 動物

BCG を接種された事のある300g~400gの海狸を用いた。

(e) 局所反応の判定法

接種後2日目の判定は、局所の発赤径を判定し、以後硬結 (I)、膿疱 (P)、潰瘍 (G)、膿瘍 (A)、痂皮 (K)、癩痕 (N) を観察し、その大きさを記した。時に痂皮を形成し、その下に明かに潰瘍となつているものは G (K) として現した。

実験成績 (第6表参照)

A.T. “H” 並に A.T. “B” 共に陰性の海狸2例に於て2日目の発赤径は共に4×4であり、膿疱を形成しなかつたが、他の A.T. “B” 陽性海狸群に於ては2日目にすでに膿疱を形成し発

第6表 BCG 再接種前 A.T. “H” (10γ) 並に A.T. “B” (60γ) をもつてせる皮膚反応と膿瘍発生との関係

局所反応			動物番号	2日目	4日目	1週目	2週目	3週目
A.T. “H” 反応	A.T. “B” 反応	接種菌量 mg/0.1cc						
0	0	2.0	1	4×4	P 6×6	G (K) 3×3	G (K) 2×2	N
0	0	〃	2	4×4	P 5×6	G (K) 3×4	K	N
0	20×22	〃	3	P 10×10	P 9×9	G (K) 3×4	K	N
4×4	10×15	〃	4	P 8×8	P 6×3	P (K) 2×2	K	N
4×5	14×16	〃	5	P 10×10	G 3×3	G (K) 2×2	K	N
8×8	15×25	〃	6	P 10×10	P 8×8	G (K) 3×6	G (K) 3×4	N
8×10	18×20	〃	7	P 12×12	P 6×6	P 3×4	G (K) 2×2	N
10×10	18×22	〃	8	P 10×10	G 3×5	G (K) 3×3	G (K) 3×3	N
10×12	30×42	〃	9	P 12×12	P 7×7	G (K) 4×5	G (K) 3×3	N
15×17	32×34	〃	10	P 15×15	G (K) 3×3	G (K) 4×4	G (K) 3×3	K
15×20	25×35	〃	11	P 16×16	P 6×6	G (K) 6×8	G (K) 4×5	N

註 数字は局所変化の大きさを表わし mm を単位とす。



赤径は8~16であった。しかるにその後の潰瘍発生については大した相違を認めえなかつた。即ち、1例を除いて1週目には総て潰瘍を発生し痂皮を形成した。又治癒する時期についても差は認められなかつた。要之、BCGを接種した事のある海猿に於てはA.T. "H", A.T. "B" 両反応共に陰性例は、A.T. "B" 反応陽性例に比し、第2日目の発赤径は小さいが、接種後4日目以後の局所反応には認むべき差がなかつた。

(2) 人体実験

実験材料並に方法

(a) BCG

結核予防会製乾燥ワクチンを規定通り稀釈し、その0.1cc (0.04mg含有)を上膊皮内に接種した。

(b) ツベルクリン反応

当研究所にて作製された粉末A.T. "H"並にA.T. "B"を各下記の量(成人に対し等力価)が0.1cc中に含有される様に使用都度溶解し注射した。

A.T. "H".....0.05γ/0.1cc

A.T. "B".....0.25γ/0.1cc

(c) 対象集団

幼稚園児並に小学校児童を対象とした。

(d) 統計的観察方法

Yatesの修正式を用いて検した。

実験成績(第7表参照)

A.T. "H"並にA.T. "B"をもつてせる皮膚反応が共に陰性者のBCG接種後11日目の膿潰瘍発生率は、9.9%(11.0%)で、31日目は34.5%(87.2%)であった。A.T. "H" 反応陰性、A.T. "B" 反応陽性の者に於ける11日目の膿潰瘍発生率は22.6%(24.5%)、31日目に於ては43.9%(95.1%)であった。以上2群の膿潰瘍発生率の統計的観察に於て11日目は $X^2=3.40$ ,  $\alpha<0.042$ となり有意の差が認められたが、31日目に於ては差がなかつた。要之、A.T. "H", A.T. "B" 反応共に陰性者に比し、A.T. "H" 反応陰性で、A.T. "B" 反応陽性者は接種局所反応が早期に強く現われる事が認められた。

第7表 A.T. "H" (0.05γ) 並にA.T. "B" (0.25γ) をもつてせる皮膚反応とBCG潰瘍発生との関係

経過 局所変化		11 日 目					計	31 日 目					計	
		無変化	硬結	膿疱	潰瘍	痂皮		無変化	硬結	膿疱	潰瘍	痂皮		痂痕
-	-	24	57	2	7	1	91	0	6	6	24	45	5	86
			9(9.9%)			30(34.5%)			75(87.2%)					
-	+	12	28	4	8	1	53	0	2	9	9	21	0	41
			12(22.6%)			18(43.9%)			39(95.1%)					
			10(11.0%)			75(87.2%)			39(95.1%)					

註 対象はS小学校児童

次に、私は保育所の幼児に就いて、BCG潰瘍発生と接種後3ヶ月目に於ける皮膚反応との関係を観たが、第8表に示す如く両「ツ」反応共9以下の者は潰瘍を発生しなかつた9名中4名、潰瘍を発生した39名中3名でこれは統計的

観察により、 $X^2=5.25$ ,  $\alpha<0.11$ となり有意の差が認められた。要之、此の実験に於て、潰瘍発生は両「ツ」反応陽性者に多く認められる事を明にした。

第 8 表 BCG 接種後潰瘍発生と A. T. “H” (0.05 $\gamma$ ) 並に A. T. “B” (0.25 $\gamma$ )  
 にもつてせる皮膚反応との関係

潰瘍発生 A. T. “H” \ A. T. “BCG”		有		無	
-	-	1	} 3 (7.7%)	0	} 4 (44.4%)
-	±	2		4	
±	-	0		0	
±	±	0		0	
-	+	16	} 28 (71.8%)	4	} 4 (44.4%)
±	+	12		0	
+	+	8	(20.5%)	1	(11.1%)
+	-	0	} 0	0	} 0
+	±	0		0	
總 数		39		9	

註 i) 皮膚反応はBCG接種後3ヶ月目の成績  
 ii) 対象は金沢市保育所幼児

第 4 章 BCG 潰瘍発生と接種菌量との関係

接種された菌量の多寡により、接種局所の変化に相違のある事は、人型菌並に BCG を用いた東辻<sup>(61)</sup>の動物実験成績によつても明かである。又潰瘍を発生しない程度の極く少量のBCGを用い、Koch 氏現象により「ツ」反応に代え様とする試みはMátvingnon<sup>(74)</sup> (80mg/cc 液の Rosenthal 多刺法)、及び田部<sup>(75)</sup> (0.0025mg~0.005mg 皮内注射) によりなされている。現在用いられているワクチンでは如何なる接種方法によつても、満足すべき「ツ・ア」状態を獲得せしめるために必要な菌量を接種すれば、必ず潰瘍の発生を来たす事は第 3 章に述べた所である。

私は、海獺に就いて、初回接種群と再接種群に BCG の種々の量を皮内接種し潰瘍発生状況を観察し、進んで人体に就いても、2通りの接種量 (0.04mg 並に 0.02mg) による潰瘍の発生

状況を観察したので此処に其の実験成績を報告する。

(1) 動物実験

実験材料並に方法

第 3 章の報告に準じて行つた。

実験成績 (第 9, 10 表参照)

BCG 初回接種群に於ては、1日目の発赤径は 3.0mg 接種によつても猶10に達しなかつた。然し 2~3 週後に 2.0mg~3.0mg 接種群に潰瘍の発生を認め、それ以下の量に於ては、局所の膿疱は潰瘍を形成する事なく、次第に硬結となり治癒した。BCG 再接種海獺群に於ては、1日目の発赤径は BCG 0.002mg 接種ですてに10以上に達し、潰瘍発生に必要な量は初回接種海獺群の約 $\frac{1}{100}$ ~ $\frac{1}{200}$ である。而して潰瘍発生も約 1 週間早い。

第9表 BCG接種菌量と局量と局所反応との関係(初回接種海猿群)

BCG菌量 mg/0.1cc	動物 番号	局 所 反 応					
		1日目発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
0.5	1	3×3	P	P	K	N	-
	2	3×4	P	P	N	-	-
1.0	3	4×6	P	P	N	-	-
	4	5×5	P	P	I	I	-
2.0	5	7×7	P	P	P	-	-
	6	7×9	P	P	I	I	-
3.0	7	7×7	P	P	G 3×3	G	N
	8	8×10	P	P	P	K	-

註 1mg V.U. ≙ 50.3 × 10<sup>7</sup>

第10表 BCG接種菌量と局所反応との関係(再接種海猿群)

BCG菌量 mg/0.1cc	動物 番号	局 所 反 応					
		1日目発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
0.002	9	10×10	P	I	K	-	-
	10	10×14	P	P	K	-	-
0.01	11	15×18	P	G3×3	K	-	-
	12	12×15	P	P	I	I	K
0.05	13	13×15	P	G3×3	K	-	-
	14	17×20	P	G3×3	K	K	-
0.2	15	15×20	P	G5×7	G4×4	K	K
	16	20×20	P	G5×5	G4×4	K	-

## (2) 人体実験

## 実験材料並に方法

第3章の報告に準じて行つた。

## 実験成績(第11, 12表参照)

対象は小学校児童でA.T. "H" 並にA.T. "B" 反応共に48時間値5以下のものを選び、新入生には0.04mg/0.1ccを、2年生以上BCG既接種者には、0.02mg/0.1ccを接種し3ヶ月後に局所の変化を観察した。更に14ヶ月後A.T. "H" (0.05 $\gamma$ /0.1cc) 並にA.T. "B" (0.25 $\gamma$ /0.1cc) を用いて陽転率を検した。

BCG 0.04mg接種の新入生に於ては、3ヶ月後潰瘍の発生しなかつたものは127名中5名で3.9%、糜爛状態を呈した者8名で6.3%であつ

た。2年生以上の半量接種(0.02mg/0.1cc)群では、潰瘍を発生したものは185名中2名で1.1%、糜爛状態を呈したものはなかつた。以上、両群の潰瘍並に糜爛形成等の統計的観察に於て $X^2=11.86$ ,  $\alpha < 0.0005$ となり有意の差が認められた。而して、14ヶ月後の陽転率は1年生の初回接種群に於てはA.T. "B" (0.25 $\gamma$ ) 反応陽性者は108名中99名で91.67%, A.T. "H" (0.05 $\gamma$ ) 反応陽性者は37名で34.26%であつた。2年生以上の半量再接種に於ては、A.T. "B" (0.25 $\gamma$ ) 反応陽性者は83名中64名で77.11%, A.T. "H" (0.05 $\gamma$ ) 反応陽性者25名で30.12%であつた。要之、BCG半量再接種群は0.04mg初回接種群に比し、3ヶ月後の接種局所反応は少いが、14ヶ

第 11 表 BCG 接種菌量と BCG 潰瘍発生との関係

接種菌量 mg/cc	局所反応 学年	糜	潰	痂	治	計
		爛	瘍	皮	癒	
0.04	1	8 (6.3%)	5 (3.9%)	47 (37.0%)	62 (52.8%)	127 (100.0%)
	2	0	1	15	5	21
0.02	3	0	1	11	13	25
	4	0	0	5	30	35
	5	0	0	8	13	21
	6	0	0	40	43	83
計 (1年を除く)		0 (0.0%)	2 (1.1%)	72 (42.7%)	104 (56.2%)	185 (100.0%)

註 i) 接種局所反応検査はBCG接種後3ヶ月後目の成績

ii) 対象はD小学校児童

第 12 表 BCG 接種菌量と A. T. “B” 並に A. T. “H” による皮膚反応陽転率との関係

接種別 ツベルクリ の種別 発赤徑	BCG 0.04mg 初回接種		BCG 0.02mg 再接種	
	A. T. “B” (0.25γ)	A. T. “H” (0.05γ)	A. T. “B” (0.25γ)	A. T. “H” (0.05γ)
0~4	8 (7.41%)	66 (61.11%)	12 (14.46%)	43 (51.81%)
5~9	1 (0.92%)	5 (4.63%)	7 (8.43%)	15 (18.07%)
10~14	15	20	18	15
15~19	38 30 7 9 99 (91.67%)	12 2 1 2 37 (34.26%)	25 15 0 6 64 (77.11%)	3 2 2 3 25 (30.12%)
20~24				
25~29				
30<				
検 数	108	108	83	83

註 皮膚反応はBCG接種後14ヶ月目の成績

月後に於ては両「ツ」に対する陽転率は共に低かつた。

又、初回接種群並に再接種群共に BCG 0.04 mg を接種した他の小学校の成績をみるに(第 13, 14 表参照)接種後10日目に於て、初回接種群の膿潰瘍発生率は10.0%で、再接種群の膿潰瘍発生率は21.3%であつた。これは統計的観察により  $X^2=8.21$ ,  $\alpha < 0.003$  となり有意の差が認められた。1ヶ月目に於ける膿潰瘍の発生率は初回接種群は38.1%(76.2%)で、再接種群は

45.9%(96.2%)であつたが、統計的観察により有意の差が認められなかつた。而して、3ヶ月後の「ツ」反応陽転率は、初回接種群に於て、A. T. “B” (0.25γ) 並に O. T. (1/2000, 0.1cc) 共に陽性者は18名全部で、再接種群に於てはA. T. “B” (0.25γ) 反応陽性者 188名中 183名で97.34%で、O. T. 反応陽性者は 153名で 81.38%であつた。要之、初回接種並に再接種共に 0.04mg 接種では、後者は早期に接種局所反応が強く現われたが、3ヶ月目の「ツ」反応陽転率には差

第 13 表 BCG 初回接種並に再接種後の局所反応

初・再	細菌接種 局所 変化	10 日 目				計	1 ヶ 月 目					計	3 ヶ 月 目			計
		無 変 化	硬 結	膿 瘍	潰 瘍		硬 結	膿 瘍	潰 瘍	痂 皮	癩 痕		無 変 化	痂 皮	癩 痕	
初 回 接 種		5	13	1	1	20	2	0	8	8	3	21	0	4	14	18
				2 (10.0%)				8(38.1%) 16(76.2%)					(22.2%)			
再 接 種		39	120	7	36	202	5	28	57	93	2	185	2	37	145	184
				43 (21.3%)				85(45.9%) 178(96.2%)					(20.1%)			

註 i) 対象は S 小学校児童

ii) 乾燥 B C G 0.04mg/0.1cc 皮内接種

第 14 表 初回接種と再接種の A. T. "B" 並に O. T. による皮膚反応陽転率

発赤径 ツベルクリ の階級	B C G 0.04mg 初回接種		B C G 0.04mg 再接種	
	A. T. "B" (0.25γ)	O. T. (1/2000, 0.1cc)	A. T. "B" (0.25γ)	O. T. (1/2000, 0.1cc)
0~4	0	0	3 (1.60%)	11 (5.85%)
5~9	0	0	2 (1.05%)	24 (12.77%)
10~14	2	17	51 68 26 9 29 (97.34%)	120
15~19	9	1		25
20~24	3	0		2
25~29	0	0		0
30<	4	0		6
検 数	18	18	188	188

註 皮膚反応は B C G 接種後 3 ヶ月目の成績

が認められなかつた。

第 5 章 BCG 潰瘍発生と結核菌々体多糖体並に蛋白との関係

結核免疫に関する諸問題を結核菌々体劃分より追究することは、その究明の一方法であり、1891年 Hammerschlag の研究以来、諸多の業績がなされつつある。而して、結核菌々体劃分と組織反応に関しては Sabin<sup>(83)</sup> はフオスファチド劃分が結核性組織反応を起すのに最も有効であるといひ、Roulet<sup>(84)</sup>、Bloch<sup>(85)</sup> はフオスファチドによつて特異性組織反応が起り、蛋白質によつて非特異性反応が生ずるが、其の

ものは異物性肉芽腫に似たものであり、結核結節は結核菌に対する 1 種の異物反応と解釈している。森も亦此の説に賛成している。葉、加藤、田部、久木田<sup>(86)</sup> は Sabin の説を肯定するも、蛋白質の場合は結核様組織反応が明らかでなく、蠟劃分がアレルギー性組織表現に極めて密接な組織反応を起す事を認めている。又多糖類については、white, Sabin<sup>(83)</sup> は健康動物には毒性はないが結核動物に対しては、毒性を認

めている。又結核菌を抗原として、種々なる抗体が発生するが、その為には蛋白質が最も有効であり、蛋白質の化学的或いは物理的变化により、其処に発生する抗体が特異性に变化する事は Landsteiner によつて認められている。Pinner<sup>(87)</sup> はフオスファチドは血清学的に活性物質であり、生体に於て補体結合反応を生ぜしめ、特異性に反応する事を明らかにしている。Enders<sup>(87)</sup> は糖質が同種抗血清に対し 200 万倍にて沈降反応を示すも、ツベルクリン活性は示さないと云つている。しかしこれに反対する説もある。何れにしても、結核菌々体多糖体は試験管内に於ける抗原であつて Landsteiner の云うハプテンに属するものであると考えられている。

さて、BCG 潰瘍の本態が Koch 氏現象であるならば其の背後に潜む結核アレルギーに関与しているのは結核菌々体劃分中の何れの成分であるかという事は興味がある。以上の観点に基いて、私は BCG 及び人型菌青山 B 株の多糖体並に蛋白を抽出し、それらと潰瘍発生との関係を追究したので此処にその成績を報告する。

第1項 多糖体に就いて

実験材料並に方法

(a) 多糖体の抽出法

Boivin<sup>(78)</sup> 及び秋山<sup>(76)</sup> の行つた三塩化醋酸抽出法に従つた。

(b) 多糖体の性状

余の抽出した青山 B 菌並に BCG の多糖体は淡褐色の粉末で共に水に易溶にして、アルコール、アセトン、エーテル不溶であつた。蛋白呈色反応及び沈澱反応は何れも陰性で Molisch 反応は強陽性であつた。Micro-Duma 法による窒素含量は青山 B 菌は 1.25%、BCG は 1.08% であつた。

(c) 動物

健康海狸及び BCG (2.0mg~5.0mg) 接種海狸及び人型青山 B 株 (5.0mg) 接種海狸を用いた。

(d) 多糖体による免疫

300g~400g の健康海狸に 1 週 1 回青山 B 多糖体 5.0 mg/0.1cc の皮下注射を 3 週間継続し、注射総量 15.0 mg に達した。賦活体として山羊血清を用いた。

(e) 局所反応の判定法

第 3 章の報告に準じた。

実験成績 (第15~18表参照)

健康海狸を用いた実験では、青山 B 多糖体

第15表 健康海狸に於ける結核菌々体多糖体と潰瘍発生との関係

多糖体の種類及量 mg./0.1cc		局所反応					
		1日目 発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
BCG	5.0	-	-	-	-	-	-
	0.5	-	-	-	-	-	-
	0.05	-	-	-	-	-	-
	0.005	-	-	-	-	-	-
青山B	5.0	-	-	-	-	-	-
	0.5	-	-	-	-	-	-
	0.05	-	-	-	-	-	-
	0.005	3×3	-	-	-	-	-

第16表 BCG接種海狸に於ける結核菌々体多糖体と潰瘍発生との関係

多糖体の種類及量 mg./0.1cc		局所反応					
		1日目 発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
BCG	5.0	2×2	14×4	-	-	-	-
	0.5	-	-	-	-	-	-
	0.05	-	-	-	-	-	-
	0.005	-	-	-	-	-	-
青山B	5.0	-	-	-	-	-	-
	0.5	-	-	-	-	-	-
	0.05	-	-	-	-	-	-
	0.005	-	-	-	-	-	-

第17表 人型青山 B 株感染海狸に於ける結核菌々体多糖体と潰瘍発生との関係

多糖体の種類及量 mg./0.1cc		局所反応					
		1日目 発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
BCG	5.0	15×15	14×4	-	-	-	-
	0.5	-	-	-	-	-	-
	0.05	12×10	-	-	-	-	-
	0.005	-	-	-	-	-	-
青山B	5.0	12×15	15×5	-	-	-	-
	0.5	7×7	-	-	-	-	-
	0.05	7×7	-	-	-	-	-
	0.005	-	-	-	-	-	-

第18表 人型菌青山B株菌体多糖体免疫海狸に於ける局所反応

免疫	局所反応		1日目	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
	注射の種類及量 mg/0.1cc		発赤径					
+	青山B・糖	5.0	4×4	K	N	-	-	-
		0.5	-	-	-	-	-	-
	青山B・蛋	1.0	18×8	K5×7	K5×7	K3×5	N	-
	BCG	1.0	7×7	P6×6	K3×3	N	-	-
-	BCG	1.0	5×5	P5×5	P5×5	N	-	-

註 糖…多糖体, 蛋…蛋白

0.005mg注射海狸の第1日目の発赤径が3×3であつたのみで, BCG多糖体5.0mg, 0.5mg, 0.05mg, 0.005mg注射, 青山B多糖体5.0mg, 0.5mg, 0.05mg注射の各海狸は局所に何等の変化も示さなかつた。BCG接種海狸に用いた実験では, BCG多糖体5.0mg注射海狸の第1日目に2×2の発赤, 3日目に4×4の硬結を示した以外はBCG多糖体注射海狸にも, 青山B多糖体注射海狸にも何等の変化も認めなかつた。青山B菌接種海狸を用いた実験では1日目に於て, BCG多糖体5.0mg注射海狸が15×15, 0.05mg注射が10×12, 青山B多糖体注射では5.0mg注射が12×15, 0.5mg注射が7×7, 0.05mg注射で7×7の発赤を示した。3日目, 1週目に於てはBCG多糖体5.0mg注射及び青山B多糖体注射海狸だけが硬結を貽した。青山B糖体によつて免疫した海狸に於ては, 多糖体5.0mg注射によつて第1日目に4×4の発赤を示し, 3日目に小痂皮を形成して1週目に治癒した。多糖体0.5mg注射では第1日目より何等の変化も認めなかつた。しかし青山B蛋白1.0mg注射では第1日目に8×8の発赤を示し, 3日目迄に膿疱は破れて痂皮を形成し約2週間その状態を持続した。BCG 1.0mg接種では第1日目の発赤径は7×7で3日目には膿疱, 1週目に痂皮を形成した。これを健康海狸にBCG 1.0mg接種した対照と比較して見るに, 1日目の発赤径はやゝ大きい, 又膿疱形成は同じく3日目であるが, 痂皮形成の時期が早かつた。以上の成績より, 人型菌青山B株並

にBCGの菌体多糖体は潰瘍発生に意義を持たない事が明かとなつた。

## 第2項 蛋白に就いて

### 実験材料並に方法

(a) 蛋白の抽出法

蔵<sup>(27)</sup>の方法に従つた。

(b) 蛋白の性状

BCG蛋白, 青山B蛋白共に黒褐色の粉末で Hells氏試験, Sulfosalcilsäure試験, Biuret反応共に強陽性であつた。アツオトメーターによるN<sub>2</sub>量は人型菌青山B株は52.60mg%でBCGは48.12mg%であつた。

(c) 注射方法

N/10 NaOH 加生理的食塩水に蛋白を1g/dlの液に溶解し, その0.1ccを海狸の側腹皮内に注射した。

(d) 被接種動物並に局所判定

前項の報告に準じた。

(e) 蛋白による免疫

300g~400gの健康海狸に1週1回1.0mg/0.1ccの皮下注射を3週継続し, 注射総量は3.0mgに達した。

### 実験成績 (第19~22表参照)

健康海狸に於ては, BCG蛋白1.0mg注射で1日目の発赤径10×10, 3日目に膿疱となり2週目に治癒した。同じく0.1mg注射では1週目まで硬結を貽した。青山B蛋白では, 1.0mg及び0.01mg注射で3日目に膿疱を形成した。両蛋白とも0.001mg注射では何等の局所変化も生じなかつた。BCG感染動物に於ては両蛋白1.0mg, 0.1mg及び0.01mg注射で第1日目の発赤径は8~24ですべて硬結を生じた。1週目に痂皮の生じたものはBCG蛋白1.0mg, 0.1mg注射と青山B蛋白1.0mg, 0.001mg注射海狸であつた。青山B感染海狸に於ては, 両蛋白共1.0

mg, 0.1mg, 0.01mg 及び 0.001mg 注射で何れも1日目の発赤径は10以上で硬結を伴った。1週目に於て痂皮を形成したものは BCG 蛋白 1.0mg, 0.1mg 及び 0.001mg 注射海猿と

青山 B 蛋白 0.1mg, 0.01mg 及び 0.001mg 注射海猿で、尚青山 B 蛋白 1.0mg 注射海猿では潰瘍を形成した。青山 B 蛋白によつて免疫された海猿に於ては、青山 B 蛋白 1.0mg 注射によ

第19表 健康海猿に於ける結核菌々体蛋白と潰瘍発生との関係

1日目の 局所発赤 径平均値 mm	局所反應		1日目 発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
	蛋白の種類及量 mg/0.1cc							
4.8	BCG	1.0	I 10×10	P 5×5	K 4×4	N	-	-
		0.1	5×5	I 3×3	I	-	-	-
		0.01	4×4	-	-	-	-	-
		0.001	-	-	-	-	-	-
5.3	青山B	1.0	I 10×10	P 4×8	K 3×7	N	-	-
		0.1	5×5	I 3×3	N	-	-	-
		0.01	6×6	P 4×4	K 2×2	-	-	-
		0.001	-	-	-	-	-	-

第20表 BCG 接種海猿に於ける結核菌々体蛋白と潰瘍発生との関係

1日目の 局所発赤 径平均値 mm	局所反應		1日目 発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
	蛋白の種類及量 mg/0.1cc							
8.9	BCG	1.0	I 10×15	K 6×6	K 5×5	N	-	-
		0.1	I 8×10	I 5×5	K	-	-	-
		0.01	I 10×10	-	-	-	-	-
		0.001	4×4	I 2×2	-	-	-	-
12.0	青山B	1.0	I 20×24	K 6×9	K 4×6	N	-	-
		0.1	I 8×8	-	-	-	-	-
		0.01	I 12×14	-	-	-	-	-
		0.001	5×5	I 2×2	K	-	-	-

第21表 青山感染海猿に於ける結核菌々体蛋白と潰瘍発生との関係

1日目の 局所発赤 径平均値 mm	局所反應		1日目 発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
	蛋白の種類及量 mg/0.1cc							
12.5	BCG	1.0	I 15×17	K 5×5	K 5×5	N	-	-
		0.1	I 10×10	K 5×5	K 5×5	-	-	-
		0.01	I 13×15	P 5×7	I 5×5	I	-	-
		0.001	I 10×10	I 4×4	K 3×3	-	-	-
14.9	青山B	1.0	I 20×22	K 7×7	G 6×6	K	-	-
		0.1	I 7×15	P 5×5	K 5×5	K	-	-
		0.01	I 10×15	K 4×4	K 4×4	-	-	-
		0.001	I 15×15	P 4×4	K 3×3	-	-	-



第22表 人型菌青山B株菌々体蛋白免疫海猿に於ける局所反応

免疫	注射の種類及量 mg/0.1cc	局所反應	1日目	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
			発赤径					
+	青山B・蛋	1.0	A 14×16	K 7×7	K 5×7	K 3×5	N	-
		0.1	3×5	3×3	N	-	-	-
	青山B・糖	5.0	-	I 3×3	N	-	-	-
	BCG	1.0	P 7×7	P 7×7	K 3×3	-	-	-
-	BCG	1.0	5×5	P 5×5	P 5×5	N	-	-

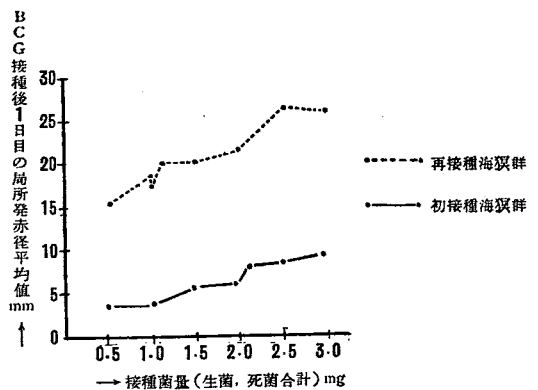
つて、第1日目にすでに膿瘍を形成し14×16の発赤径を示した。3日目に生じた痂皮は3週目まで治癒しなかつた。青山B蛋白0.1mg注射では1日目の発赤径は3×5で膿疱は生じなかつた。尚青山B多糖体5.0mg注射によつても、3日目に硬結が出来たのみで治癒した。BCG 1.0mg接種では1日目に7×7の膿疱が1週目に痂皮となつて、2週目に治癒した。これは健康海猿にBCG 1.0mgを接種した場合に比し、膿疱形成が早く、痂皮となつて治癒する時期も早い。又1日目の局所発赤径の平均値をみる

に、健康海猿に於てはBCG蛋白による平均値は4.8で青山B蛋白による平均値は5.3であつた。BCG感染海猿群では前者は8.9で後者は12.0であつた。青山B感染海猿では前者は12.5で後者は14.9であつた。即ち1日目の局所発赤径平均値は青山B感染海猿、BCG感染海猿、健康海猿の順に大きく、各群に於て、青山B蛋白による局所発赤平均値はBCG蛋白のそれよりも大きかつた。以上の成績より人型菌青山B株並にBCGの菌体蛋白は、潰瘍発生に意義のある事が認められた。

第6章 BCG潰瘍と Aggressin 作用との関係

1904年に Bail<sup>(66)</sup>が細菌について Aggressin の存在を発表しており、各種細菌の Aggressin に関する研究がなされたが、Hyaluronidase の発見により Aggressin による生体内侵襲機序の一部は此の酵素の作用であると考えられる様になつた。しかし此の酵素を産生しない結核菌に於ても、菌体核蛋白劃分が有毒結核菌及びBCGに対して Aggressin 作用を有する事が金光、中川<sup>(69)</sup>に依つて報告されている。又現在使用せられている乾燥BCGワクチンについて研究した大林、隈部<sup>(70)</sup>の成績によればその生菌残存率は16.64%又は31.9%であり、尚、生BCGワクチンと云えども、経過日数に伴い死菌含有率が増加すると報告している。依つて、私はBCG死菌並に結核菌菌体劃分の Aggressin 作用とBCG潰瘍との関係を知らんとして実験を進めたので此処に其成績を報告する。

第1図 接種菌量と1日目の発赤径との関係



接種菌量	再・初									
	0.5	1.0	1.01	1.1	1.5	2.0	2.1	2.5	3.0	
1日発赤平均径値のmm	15.5	18.5	17.5	20.0	20.0	21.0	21.5	26.5	26.0	
初	3.5	3.5	4.0	4.0	5.8	6.1	8.0	8.5	9.5	

**第1項 BCG 死菌の Aggressin の作用について**

(1) 動物実験

実験材料並に方法

BCG死菌は菌浮游液を60度、30分間加熱したものを用了。其の他の材料並に方法は第3章の報告に準じた。

実験成績 (第23, 24表参照)

生菌量と死菌量とを種々の割合に加え、総接

種菌量を3.0mg~0.5mgとして、健康海狸及びBCG接種海狸に注射した。第1回目の発赤徑に於て、初回接種群では10以上を呈したものがなく、再接種群では15以下を示した海狸はなかつた。又死菌接種海狸だけを除き接種菌量別に発赤徑の平均値を見れば、初回接種群も再接種群も共に接種菌量と略平行関係にある。(第1図参照)

第23表 BCG 死菌の Aggressin 作用と BCG 潰瘍發生との関係 (初接種海狸群)

接種菌量 mg/0.1cc		動物番号	接 種 局 所 変 化						
生菌	死菌		1日目発赤徑 mm	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目
2.0	1.0	1	8×10	G2×3	G4×4	G	K	—	—
		2	10×10	I	G3×3	G	—	—	—
2.0	0.5	3	7×9	I	K	K	—	—	—
		4	8×10	G2×3	G3×3	G	K	—	—
2.0	0.1	5	8×8	I	I	G	—	—	—
		6	8×8	I	G3×3	G	K	—	—
1.5	0.5	7	6×7	I	G2×2	K	—	—	—
		8	6×6	I	G4×4	K	—	—	—
1.0	1.0	9	6×6	I	G3×3	K	—	—	—
		10	6×6	I	G3×3	N	—	—	—
0.5	1.5	11	8×8	I	G4×4	K	—	—	—
		12	6×6	I	G	—	—	—	—
2.0	.	13	8×10	G	G2×2	K	—	—	—
		14	7×9	I	I	I	N	—	—
.	2.0	15	5×5	I	I	K	—	—	—
		16	5×7	I	K	—	—	—	—
0.5	1.0	17	5×6	I	I	K	—	—	—
		18	5×6	G2×3	K	K	—	—	—
0.1	1.0	19	4×4	I	I	K	—	—	—
		20	4×4	I	I	K	—	—	—
0.01	1.0	21	4×4	I	K	—	—	—	—
		22	4×4	I	K	K	—	—	—
.	1.0	23	4×4	I	I	—	—	—	—
		24	3×3	I	K	—	—	—	—
1.0	.	25	3×3	I	I	K	—	—	—
		26	3×4	I	I	N	—	—	—
0.5	.	27	3×3	I	I	K	N	—	—
		28	3×4	I	I	N	—	—	—

1mgV.U.=38.8~49.6×10<sup>7</sup>

第24表 BCG死菌の Aggressin 作用とBCG潰瘍発生との関係  
(再接種海猿群)

接種菌量 mg/0.1cc		動物 番号	接 種 局 所 変 化						
生菌	死菌		1日目発 赤径 mm	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目
2.0	1.0	29	25×27	G	G	G4×4	G	K	—
		30	26×26	P	G	G5×6	G	K	—
2.0	0.5	31	27×29	G	G	G4×5	G	K	K
		32	24×26	P	G4×4	K	K	—	—
2.0	0.1	33	20×24	P	G	G4×4	K	—	—
		34	20×22	P	G	G2×2	G	K	K
1.5	0.5	35	20×24	G	G5×5	G4×5	G	K	K
		36	20×22	G	G5×5	G2×2	G	K	—
1.0	1.0	37	25×25	G	G5×6	K	K	K	—
		38	23×25	G	G3×3	G2×2	K	—	—
0.5	1.5	39	20×20	G	G4×4	K	G	—	—
		40	18×20	G	G2×2	G4×5	K	—	—
2.0	.	41	18×20	G	G6×6	G4×5	K	—	—
		42	18×18	G	G5×5	G4×5	G	K	—
.	2.0	43	20×25	P	G	G2×2	K	—	—
		44	22×25	G	G2×2	K	—	—	—
0.5	1.0	45	20×20	G	G5×5	G	G	K	K
		46	20×20	G	G3×3	K	K	—	—
0.1	1.0	47	18×20	G	G2×2	K	—	—	—
		48	20×22	G	G3×3	K	—	—	—
0.01	1.0	49	16×18	P	G5×5	G	K	K	—
		50	18×18	G	G3×3	K	—	—	—
.	1.0	51	20×20	G	G3×3	K	—	—	—
		52	18×18	P	G4×4	K	—	—	—
1.0	.	53	16×16	G	G3×3	G	K	—	—
		54	18×20	G	G3×3	K	—	—	—
0.5	.	55	16×16	P	G3×3	G	—	—	—
		56	16×15	P	G3×3	K	—	—	—

初回接種群では18例中12例が1週目迄に潰瘍を発生し、3例を残して3週目迄に治癒した。接種菌量1.5mg以下では潰瘍を発生した海猿は1例も見られなかった。又生菌(1.0mg及び0.5mg)だけの接種海猿には潰瘍が発生しないにも拘らず、生菌0.5mg以上の量に死菌の加つた海猿では全例に潰瘍が発生した。再接種群では全例に潰瘍を認め、28例中19例はすでに3日目に潰瘍発生した。同じく19例が3週目に猶潰瘍又は痂

皮となつて残存した。而して生菌量の多い程潰瘍が長く持続した。又死菌だけ接種した海猿でも生菌接種と同様に、潰瘍の発生が見られた。以上の実験成績より、再接種海猿群は初回接種海猿に比し、早期に潰瘍が発生し、長期に亘つて持続する。BCG死菌の Aggressin 作用と潰瘍発生との関係は明瞭ではないが、否定するわけにはいかない。然し1日目の発赤径は死菌の Aggressin 作用よりも、接種菌量によつて影響

される。

(2) 人体実験

実験材料並に方法

(a) 接種材料

動物実験と同一材料を使用し、生菌液の濃度は0.4 mg/cc とし、その0.1cc 宛を皮内注射した。

(b) 対象集団

予め父兄の了解を得た金沢市内保育所収容幼児 (4才~6才) を対象とし、先ず結核予防会製造 O. T (1/2000, 0.1cc) をもつて Mautoux 反応を行い、48時間目の判定にて9以下の発赤径の者を選定して実験を行った。

(c) 判定方法

ワクチン接種後1週目、1ヶ月目、3ヶ月目の3回に亘つて局所の状態を検し、尙3ヶ月目にはA.A.“H”(0.05γ/0.1cc) 並にT.T.“B”(0.25γ/0.1cc) を併用皮内注射し、48時間目にその成績を判定した。

実験成績 (第25, 26表参照)

対象集団を3群に分ち、第1群には生菌0.04mg、第2群には生菌のみ0.02mg に死菌0.02mg を加えたものを、第3群には死菌のみ0.04mg を接種した。1週目に於て膿疱発生率は1群は14.3%、2群は6.7%、3群は12.5%であった。1ヶ月に於て、膿潰瘍の発生率は、

1群は73.1% (84.6%)、2群は81.3% (87.5%)、3群は42.8% (42.8%) であつた。此の1週目及び1ヶ月目に於ける膿疱或いは膿潰瘍の発生率は統計的観察により、有意の差が認められなかつたが、3ヶ月目に於ては死菌だけを接種した第3群には、もはや1名の潰瘍残存も見られなかつた。これは第1群及び第2群に較べて、 $X_2=9.43$ ,  $\alpha < 0.0011$ , 及び  $X_2=8.02$ ,  $\alpha < 0.0025$  となり各々有意の差が認められた。BCG 接種後3ヶ月目に行つた皮膚反応の成績は第1群に於てはA.T.“B”(0.25γ) に対し32名中27名陽性 (84.38%)、3名疑陽性、2名陰性であり、A.T.“H”(0.05γ) に対しては32名中7名陽性 (21.88%)、8名疑陽性、17名陰性であつた。各個人について両反応の一致状態を見るに陰性一致は1名で、陽性一致は7名であつたが、何れも其の反応は“H” < “B” であつた。その他のものもすべてA.T.“B” に対して強く反応した。此の事は先に教室の柿下、紺田<sup>(72)</sup>の報告せし所と全く一致している。第2群 (生菌0.02mg + 死菌0.02mg 接種群) に於てはA.T.“B” に対して16名中14名陽性 (87.5%)、1名疑陽性、1名陰性でありA.T.“H” に対しては16

第25表 BCG 死菌の Aggressin 作用と潰瘍発生との関係 (人体実験の総括)

接種別	1 週 目				1 ヶ 月 目					3 ヶ 月 目			
	無変化	硬結	膿瘍	計	無変化	硬結	膿瘍	潰瘍	痂皮	計	無並癩 変化に痕	潰に 癩痂 並皮	計
1 生菌 0.04mg 接種	6	18	4	28	4	0	10	9	3	26	6	26	32
		(14.3%)					19(73.1%)				(81.3%)		
							22(84.6%)						
2 生菌 0.02mg 死菌 0.02mg 接種	2	12	1	15	1	1	7	6	1	16	3	13	16
		(6.7%)					13(81.3%)				(81.3%)		
							14(87.5%)						
3 死菌 0.04mg 接種	1	6	1	8	1	3	1	2	0	7	8	0	8
		(12.5%)					3				(0%)		
							(42.8%)						

註 i) 対象は金沢市保育所幼児

ii) BCGは生ワクチン, 1 mgV.U.≐7.7×10<sup>7</sup>

第26表 BCG生菌並に生死菌混合ワクチン接種後のA.T.“H”  
並にA.T.“B”をもつてせる皮膚反応

接種別 ツベルクリ の種別 発赤径	BCG生菌 0.04mg 接種		BCG生菌 0.02mg BCG死菌 0.02mg 接種	
	A.T.“B”(0.25γ)	A.T.“H”(0.05γ)	A.T.“B”(0.25γ)	A.T.“H”(0.05γ)
0~4	2 (6.25%)	17 (53.12%)	1 (6.25%)	9 (56.25%)
5~9	3 (9.37%)	8 (25.00%)	1 (6.25%)	5 (31.25%)
10~14	7	7	7	2
15~19	10	0	2	0
20~24	6	0	4	0
25~29	2	0	1	0
30<	2	0	0	0
検 数	32	32	16	16

註 皮膚反応はBCG接種後3ヶ月目の成績

名中2名陽性(12.5%), 5名疑陽性, 9名陰性であった。而して, 其の反応度はすべて“H”<“B”であった。又A.T.“B”に対する陽転率は1群と2群との間に有意の差が認められなかった。第3群は8名で両「ツ」に対し全員陰性であった。即ち0.04mgのBCG死菌注射では, アレルギーを発現せしめない事を確認した。要之, BCG潰瘍は死菌だけの接種の場合よりも, 生菌又は生菌に死菌の加つた場合に高率に発生した。又生菌0.04mg接種と, 生菌0.02mgと死菌0.02mgの混合ワクチン接種との間には, 接種局所反応の発現率に認むべき差がなかつた。即ち潰瘍発生と死菌のAggressin作用との関

係を認むる事が出来なかつた。又接種後3ヶ月後の両「ツ」反応陽転率にも差が認められなかつた。

第2項 結核菌々体劃分のAggressin作用について

使用した結核菌々体劃分は前章に抽出したBCG及び人型結核菌青山B株の多糖体並に蛋白でその他の実験材料並に方法は第3章の報告に準じた。(第27, 28表参照)

BCG多糖体及び青山B株多糖体各々2.5mg, 0.25mgにBCG 1.0mgを混じ, 全注射量を0.1ccとして, 健康海猿の側腹部皮内に注射した。何れの場合に於ても, 多糖体を混じない対照海

第27表 結核菌々体多糖体のAggressin作用と潰瘍発生との関係

多糖体の種類及量 mg	局所反應			1日目 発赤径	3日目	1週目	2週目	3週目	4週目
	BCG 菌量mg	注射 量cc							
BCG	2.5	1.0	0.1	3×3	P4×4	P7×7	I	K	-
	0.25	〃	〃	3×5	P4×4	K2×2	N	N	-
青山B	2.5	〃	〃	3×3	P3×3	P3×3	N	-	-
	0.25	〃	〃	3×3	P4×4	K2×2	N	-	-
対 照	•	〃	〃	4×5	P6×6	K4×4	K	K	-
	•	2.0	〃	5×5	P6×6	K3×5	N	N	-

第 28 表 結核菌々体蛋白の Aggressin 作用と潰瘍発生との関係

蛋白の種類及量 mg	局所反應		1 日目 発赤径	3 日目	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目
	BCG 菌量 mg	注射 量 cc						
B C G	0.5	1.0	0.1	6×6	P4×4	K2×2	N	-
	0.05	〃	〃	6×6	P5×5	K3×3	N	-
青山B	0.5	〃	〃	8×8	P4×4	K4×4	N	-
	0.05	〃	〃	7×7	P5×7	K4×4	K	-
対 照	•	〃	〃	4×5	P6×6	K4×4	K	-
	•	2.0	〃	5×5	P6×6	K3×5	N	-

猿と同様に、3日目に膿疱が生じ、3週以内に痂皮となり、癬痕となつて治癒した。BCG蛋白及び青山B株蛋白0.5mg, 0.05mgにBCG 1.0mgを混じて接種した実験では、1日目の発赤径が蛋白を混じない対照海猿が4~5であつたのに対し、何れも6~8であつた。しかし其の後3日目に膿疱となり、1週目に痂皮を形成する経過は対照海猿との間に差がなく、2~3週間に何れも癬痕を貽して治癒した。蛋白を混じ

て接種した海猿に於て、1日目の局所発赤径が大きかつたが、前章の実験にも明らかな如く、健康海猿に蛋白を注射した場合にも非特異性の局所発赤を示すのであるから、これを直ちに蛋白のAggressin作用とは云い難い。以上の成績より、潰瘍発生とBCG並に人型菌青山B株の菌体多糖体及び蛋白のAggressin作用との間には直接の関係を認む事が出来なかつた。

### 第7章 総括並に考按

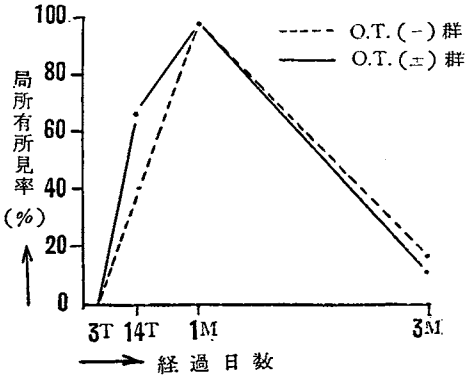
BCG潰瘍発生の状態には、動物実験に於ても、人体実験に於ても、2つの型が観察出来る。即ち動物実験に於て、初回接種の場合と再接種の場合とでは、潰瘍発生経過に明瞭な相違がある。初回接種の場合は、特種菌量2.0mgを限度として、菌量がそれより少なければ接種後3日目頃に局所の硬結は小膿疱となるが、殆んど其の儘2~3週間にして治癒する。菌量がそれより多ければ、接種後3日目頃に生じた膿疱は1~2週目に破れ潰瘍となり痂皮を形成し3~4週目に癬痕となつて治癒する。一方再接種の場合は、1日目の発赤径は初回接種の場合に比し大きく、潰瘍は初回接種の約 $\frac{1}{200}$ の菌量、即ち0.01mg前後で、すでに接種後3~7日目に発生する。

而して、潰瘍発生時期は初回接種の場合に比し早く、又それが治癒する期間も長く接種後4~5週を要する。BCG死菌再接種の場合は、生菌接種と同じ様な経過でKoch氏現象を呈する

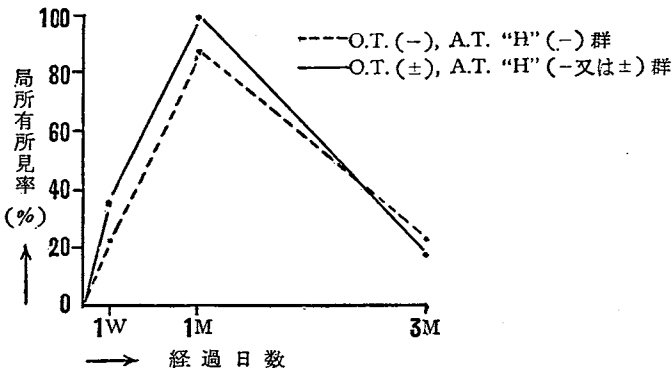
が、此れに反して初回接種の場合は、生菌接種に比し局所反応が軽微で、潰瘍の形成は認めない。

又人体実験に於ては、接種後3日目頃までは発赤或いは硬結を認め、それ以後1週目頃に急速に膿疱となり、潰瘍を形成する型と、硬結はそのまま3~4週目頃まで持続し、漿液性の分泌物を出して治癒するか或いは反応が激しければ、膿疱となつて潰瘍を形成する型とがある。前者の場合はKoch氏現象の経過と考えられる。しかし人体実験に観られる2つの型を動物実験に於ける如く、初回接種と再接種とに區別する事は不可能である。何故なら学童を対象としてA. T. "H" (0.05 $\gamma$ ) 陰性者を、初回接種と再接種とに區別し、各々の局所反応の経過を観察した成績(第13表参照)では動物実験に於ける如く明瞭な相違を認める事が出来なかつたからである。即ちBCG接種後10日目に於て初回接種者中、膿疱及び潰瘍を形成したものが202

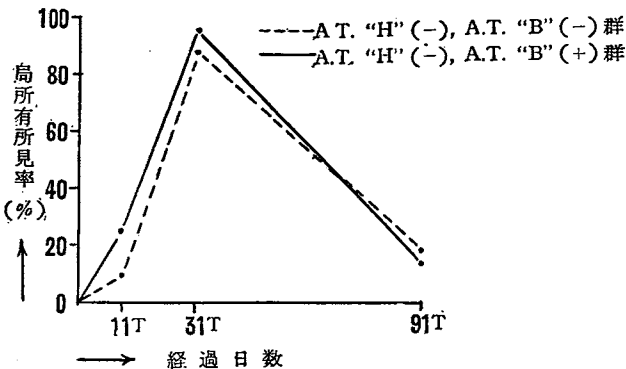
第2図 O.T. ( $\frac{1}{2000}$ , 0.1cc)をもつてせる皮膚反応とBCG接種局所反応(膿疱, 膿瘍, 潰瘍痂皮)との関係



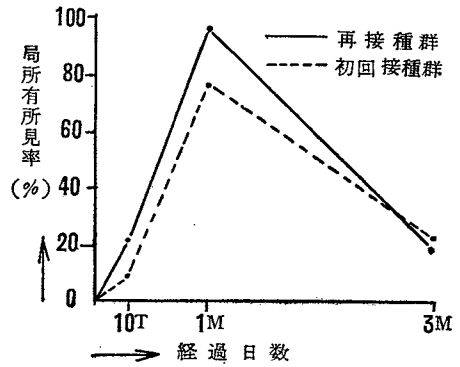
第3図 O.T. ( $\frac{1}{2000}$ , 0.1cc)並にA.T. "H" (0.05 $\gamma$ )をもつてせる皮膚反応とBCG接種局所反応との関係



第4図 A.T. "H"並にA.T. "B"をもつてせる皮膚反応とBCG接種局所反応との関係



第5図 BCG 初回接種群並に再接種群の局所反応



名中各々1名あり、又再接種者中、無変化に止まったものが202名中39名もあつた。これは正確なBCG接種歴を知る事が困難であり、更には先に一林<sup>(77)</sup>の報告せる如く、小児には相当数の不安定アレルギーを認める場合もあるので、自然感染者の混在を否定する事の出来ない為にも由来している。従つてBCG潰瘍を予防する為には、接種前の「ツ」反応を吟味する必要がある。O.T. ( $\frac{1}{2000}$ , 0.1cc), A.T. "H" (0.05 $\gamma$ ), A.T. "B" (0.25 $\gamma$ )を用いて行なつた3つの実験成績に於て、O.T. 陰性者群は、O.T. 疑陽性者群(第4表参照)、又はO.T. 疑陽性、A.T. "H" 陰性又は疑陽性者群(第5表参照)よりも、A.T. "H", A.T. "B"共に陰性者群はA.T. "H"陰性、A.T. "B"疑陽性者群よりも(第7表参照)何れも1ヶ月目までの接種局所反応(膿疱, 潰瘍, 膿瘍, 痂皮)は少ないが、3ヶ月目に於ては逆に局所の有所見者の率は高くなる。第2, 3, 4図のグラフに見る様に、両群の局所の有所見率は何れも1ヶ月と3ヶ月との間で交叉する。初回接種群と再接種群についてみた第5図に於ても

同様である。これは何れも後者中に前者中よりも多くの Koch 氏現象を呈するものがある為と考えられる。従つて O. T. 陰性者 { 接種後 14 日目で局所反応率 19.5%, 1 ヶ月目で 9.8% (98.8%) }, 就中 A. T. “B” 陰性者 { 接種後 11 日目で 9.9% (11.0%), 31 日目で 34.5% (87.2%) } にのみ BCG を接種すれば, Koch 氏現象による, 接種後早期の激しい局所反応に或る程度防ぎ得る。しかしながら何れにしても接種後 3~4 週目頃に発生する BCG 潰瘍をさける事は至難である。

此の遅れて発生する潰瘍に就いては笹本<sup>(65)</sup>, 大八木<sup>(31)</sup>は BCG 接種後 3~4 週目頃即ち「ツ・ア」の高まる時期に発生するものであるから, 此の後発潰瘍も本質的には Koch 氏現象と同じものであると考えている。であるから, 後期に発生する潰瘍は BCG 接種によつて個体のアレルギーが高まつた事を暗示するもので, 此の潰瘍をも避けようとするならば「ツ・ア」を充分に獲得出来ないという矛盾が生ずる。此の事は BCG 潰瘍発生と接種後 A. T. “H” 並に A. T. “B” による「ツ」反応の陽転率を觀た私の実験成績にも示された。(第 8 表参照) 即ち潰瘍発生せるものは, 発生せざるものより接種後 3 ヶ月目に於ける A. T. “H” 並に A. T. “B” による「ツ」反応陽転率が高かつた。勿論 BCG 接種後の局所反応の経過には年齢的相違がある事も否定出来ない。例えば乳幼児に BCG を接種した場合, Koch 氏現象も, 後期潰瘍も発生し難いという事は今井<sup>(13)</sup>も指摘している所である。此の潰瘍発生年齢的相違に就いては, 小学校児童及び高等学校生徒を対象として行つた第 2 章の実験成績によつても窺い知る事が出来る。

以上被接種個体のアレルギーの面より見て, BCG 潰瘍発生は本質的には 2 つの型の Koch 氏現象によるものであると考えられる。しかれば Koch 氏現象としての抗原抗体反応に關与しているのは, 結核菌々体劃分中の何れの成分であるかという問題について, BCG 並に人型菌青山 B 株の多糖体及び蛋白を抽出して行つた実

験成績では(第 15~22 表参照) 多糖体には潰瘍発生の反応原性並に免疫原性を認める事は出来なかつたが, 蛋白にはその何れをも認め得た。即ち菌体成分の内, 潰瘍発生との関係は多糖体よりもむしろ蛋白に重きを置く可く, 尚当教室の結核菌々体劃分の免疫学的性状に關して行なつた蔵, 秋山<sup>(76)</sup>の研究成績をも比較考察するに, Koch 氏現象はツベルクリンに因つたアレルギー性反応であるとする Boquet<sup>(84)</sup>の説を支持したい。然し本問題の解明に關しては尚今後の研究に俟たなければならない。

而して, BCG 潰瘍発生の根底に Koch 氏現象を置くにしても, 第 1 表に見る様に 1927 年 Weill-Hallé の報告以来, 諸家の BCG 接種局所反応率に高低のあることは, 接種菌量, ワクチンの種類及び接種方法の差異があるために外ならない。次にこれらについて行つた私の実験成績を述べれば, 接種菌量については, 海猿に於て, 初回接種と再接種とを問わず, 潰瘍を発生せしめるためには一定の菌量が必要であり, 再接種の場合は初回接種の場合の約  $\frac{1}{200}$  で潰瘍が発生するという事は前述した。人体実験に於て, 再接種者に半量を接種 (0.02mg/0.1cc) した成績では(第 11, 12 表参照), 初回接種者に 0.04mg/0.1cc 接種した場合に較べ, 3 ヶ月後の局所反応は少なかつたが 14 ヶ月後の「ツ」反応陽転率は, 初回接種群 A. T. “B” (0.25y) で 91.66% であつたのに対し, 再接種群は 77.11% で低率であつた。ワクチンの種類については, BCG ワクチン中に含有される死菌の Aggressin 作用と潰瘍発生との関係を觀た実験成績では, (第 23~26 表参照) 動物実験に於て, 第 1 日目の発赤径は死菌 Aggressin 作用というよりも, むしろ接種菌量に影響されたが, 其の後局所反応の経過に於いて, BCG 死菌の Aggressin 作用による潰瘍発生を認める事が出来た。しかし人体実験に於ては, 用いた菌量が少い為に其の関係を明らかにする事が出来なかつた。又結核菌々体多糖体と蛋白の BCG に対する Aggressin 作用を見た実験成績では(第 27, 28 表参照) そ



の何れに於ても BCG 潰瘍発生との間に特に関係があるとは考えられなかつた。接種方法については、私の行つた多刺法は皮内法に比し、局所反応は1ヶ月目も3ヶ月目も少なかつたが、猶諸家の成績には及ばなかつた。

## 第8章 結 論

私はBCG潰瘍発生の問題を、接種方法、接種菌量、接種材料並に被接種個体のアレルギー状態の面より研究し、大要次の如き結論を得た。

1) BCG 潰瘍には、接種後早期に発生するものと、後期に発生するものとの2つの型がある。

2) 接種方法により、局所反応の発現率に差を認めた。

3) 初回接種と再接種とを問はず、BCG 潰瘍発生は接種菌量によつて左右された。

4) BCG 再接種者は、初回接種者よりも局所反応が強かつた。

5) BCG 再接種者に半量接種 (0.02mg 0.1 cc)すれば、3ヶ月後の局所反応の発現は軽減するが、14ヶ月後の「ツ」反応陽転率は低くなる。

以上の成績を総合してみると、BCG 潰瘍発生は本質的には2つの型の Koch 氏現象によるもので、更に其の外接種菌量、接種方法、BCG 死菌の Aggressin 作用の3つの因子が関与していると考えられる事が出来る。

6) BCG 接種前の「ツ」反応度によつて、接種局所反応発現率に差があつた。即ち同一接種量に於て「ツ」反応陰性者は疑陽性者より、A. T. “B” 反応陰性者は O. T. 反応陰性者より局所の変化が少なかつた。

7) BCG 潰瘍発生群は発生しなかつた群より、A. T. “H” 並に A. T. “B” による皮膚反応の陽転率が高かつた。

8) 初回接種海猿群に於ては、潰瘍発生に対してBCG死菌のAggressin作用も関係あることを認めたが、結核菌々体多糖体並に同蛋白の該作用は、これを証明することが出来なかつた。

9) Koch 氏現象としての、潰瘍発生に対する結核菌々体と同蛋白との関係を観るに、後者に於てその意義を認めた。

## Summary

Factors influencing for the development of BCG-ulcer were studied in experimental animals and school children from four stand-point of view:

- 1) dosage of BCG inoculated,
- 2) BCG-inoculations by intradermal injection method and multiple puncture method.
- 3) aggressinic effect of heat-killed BCG, polysaccharide- and protein fraction from “H” human type tubercle bacilli in inoculation with living BCG.

4) Sensitivities to o-Aminophenol azo-Tuberculin “BCG” and O. T. “Human”, and Koch’s phenom in BCG-inoculations.

As the result of the experiments, the author has come to the conclusion that presensitization condition of individuals is the most important response to the development of BCG-ulcer, and that tuberculin skin reactions test with o-Aminophenol azo-Tuberculin “BCG” may serve as the useful method for the detection of feeble sensitization condition caused by BCG.

## 文 献

- |                      |    |                         |
|----------------------|----|-------------------------|
| 1) 戸田忠男：結核菌とBCG，昭21。 | 2) | 大林容二：BCG接種の理論と実際，昭27。   |
| 比企，羽生：結核とアレルギー，昭25。  | 3) | 結核予防審議会：BCGに関する調査書，昭27。 |

- 5) 柳沢謙: BCGワクチンに就いて, 医学の進歩, 3, 昭21. 6) 日本學術振興会予防接種科会報告, 1952, 1953. 7) 増山元三郎: 少数例のまとめ方と実験計画の立て方, 昭24. 8) Calmette A.: Ann. Inst. Pasteur, 41, 201, 1927. 9) Camille Kereszturi, Harold A., Rosenberg: Am. Rev. tbc. 36, 90, 1937. 10) 茂手木幸忠: 東京医大誌, 5 (2-3), 49, 昭22. 11) Tarnell: Acta. Tuberc. Scandnav., 21 (4), 241, 1947. 12) Hertzberg: G. Johan Granet Tanum Farlog, 7, 224, 1948. 13) 今井清: 公衆衛生, 11 (2), 125, 昭27. 14) 黒川外3名: 細菌学雑誌, 529, 201, 昭15. 15) 須賀井, 林: 結核, 20 (10), 519, 昭17. 16) 砂原, 森川: 日臨結, 7 (3), 122, 昭23. 17) 高橋義夫: 医学と生物学, 4 (1), 7, 昭18. 18) 石橋卯吉: 厚生省科学研究報告抄録集, 22, 昭26. 19) 戸田忠男: 日本医事新報, 1439, 7, 昭26. 20) 西野忠次郎: 厚生省科学研究報告抄録集, 21, 昭26. 21) Weill-Halle B.: Paris med., 15, 20, 1927. 22) 貝田, 矢川, 小林: 日臨結, 1, 1061, 昭14. 23) 近藤角五郎: 結核, 20 (10), 544, 昭17. 24) 須賀井, 林: 日臨結, 3 (6), 393, 昭17. 25) 北本, 白川: 日臨結, 4 (8), 522, 昭18. 26) 辻岡: 医学研究, 15 (10), 63, 昭16. 27) 内田豊: 日臨結, 4 (11), 746, 昭18. 28) 柳沢謙: 結核, 20, 505, 昭17. 29) 島本保: 結核, 17 (5), 569, 昭14. 30) Wallgren: J. Am. Ass. 91, 1928. 31) 大八木重郎: 公衆衛生, 3 (6, 290), 昭23. 32) 山田弘三: 日臨結, 9 (7), 331, 昭23. 33) Rosenthal, S. R.: Am. Rev. tbc., 39, 128, 1939. 34) 戸田, 島本: 第13回連合微生物学会記録, 167, 昭14. 35) Negre, Bretey: Ann. Inst. Pasteur, 64, 189, 1940. 36) Wallgren A.: Beit. Kliniktbk., 101 (4), 295, 1948. 37) Land Quist: La Semaine des Hopitoux Paris, 24, 52, 1699, 1948. 38) 朽木五郎作: 結核予防会研究業績, 1, 1, 1948~1950. 39) 吉田久他3名: 臨床内科小児科, 4 (10), 640, 昭26. 40) 吉岡: 結核予防会研究業績, 1, 1, 1950. 41) 今村: 結核予防会研究業績, 1, 1, 1950. 42) 淡谷正三: 結核, 21 (6), 176, 昭18. 43) 中沢外3名: 結核, 21 (6), 172, 昭18. 44) 淡谷正三: 日本臨床結核, 3 (9), 623, 昭17. 45) 染谷四郎: 公衆衛生, 2 (1), 8, 昭22. 46) 高橋義夫: 結核, 27 (3), 149, 昭27. 47) 高橋義夫: 結核, 27 (4), 171, 昭27. 48) 富士山: 日本医事新報, 1469, 15, 昭27. 49) 富士山: 日本医事新報, 1470, 27, 昭27. 50) 武田勝男: 結核, 22 (5~6), 12, 昭19. 51) 石田孝士: 皮膚科紀要, 48 (2), 63, 昭27. 52) 平政敬: 結核, 17, 566, 昭14. 53) 堂野前維摩郷: 結核, 17, 568, 昭14. 54) 宮川米次: 日臨結, 2 (6), 706, 昭16. 55) 古賀努: 結核, 21 (1), 1, 昭18. 56) 玉井良男: 日本医学, 3359, 27, 昭18. 57) 金沢市結核対策報告: 昭20. 58) 柳沢謙: 日臨結, 7, 183, 昭21. 59) 田中正好: 日臨結, 8, 311, 昭22. 60) 松永千秋: 日臨結, 9 (7), 286, 昭23. 61) 東辻脩三: 医学研究, 17 (9), 1509, 昭18. 62) 伊東忠人: 結核, 26 (9-10-11), 499, 昭26. 63) 浅野外2名: 小児科診療, 16 (4), 26昭, 28. 64) 川村達: 公衆衛生, 4 (2), 70, 昭23. 65) 笹本浩外2名: 臨床内科小児科, 4 (2), 56, 昭21. 66) Bail, O.: Handb. Path. Mikroorg, 2, 1635, 1929. 67) Kuroya M. Koizumi K.: Tohoku Jour Exp. Med., 38, 305, 1940. 68) 大沢英弘: 東北医学雑誌, 35, 17, 昭19. 69) 金光, 中川: 結核, 25 (6), 221, 昭25. 70) 隅部, 大林, 川崎: 総合研究結核研究委員会予防接種科会報告, 昭26. 71) 由利健三: 金沢大学結核研究所年報, 8 (上), 昭24. 72) 紺田康: 金沢大学結核研究所年報, 10 (下), 341, 昭27. 73) 小市政男: 金沢大学結核研究所年報, 10 (下), 264, 昭27. 74) Ma' Avignon et S. Norstedt: Zentralblatt für Gesamte Tuberk. feschung, 59, 314. 75) 田部英雄: 結核, 21 (6), 172, 昭18. 76) 藏, 秋山: 金沢大学結核研究所年報, 5 (下), 昭24, 10 (下), 昭27. 77) 一林なを: 金沢大学結核研究所年報, 11 (上), 昭28. 78) Boivin: Ann. Inst. Pasteur, 61, 426, 1938. 79) 吉田久: 児科雑誌, 52 (5), 163, 昭23. 80) 朽木五郎作: 日臨結, 7 (7), 315, 昭23. 81) Borquet: Cr. Soc. Biol., 110, 769, 1932. 82) Sobin Aon & Forkner: J. of exp. med., 52, 1930. 83) Roulet: Virchow's Arch., 294, 262, 1934. 84) Roulet u. Bloch: Virchow's Arch. 298, 311, 1937~38. 85) 葉, 加藤, 田部, 久木田: 日本病理, 30, 426~438, 昭15. 86) Pinner: Am. Rev. tbc., 17, 497~501, 1928. 87) Enders: Jour. exp. Med., 50, 777~786, 1929.