

BCG 接種による免疫に関する研究

金澤醫科大學谷野内科教室主任教授谷野富有夫

島 尾 二

(受付昭和24年5月28日)

Studies on the Immunity Produced by BCG-Inoculation.

目 次

第1章 緒 論	リン反應離陽轉性との關係
第2章 實驗成績	第5節 「ツベルクリン 反應離陽轉者に 於ける 「デフテリア・トキソイド豫防注射成績
第1節 學童に就ての統計的研究	第6節 白鼠に於ける BCG 反復接種實驗
第1項 BCG 接種による「ツベルクリン反應 陽轉率	第1項 10倍舊ツベルクリン溶液皮内注射並 に BCG 接種の局所反應
第2項 BCG 接種によつて陽轉した「ツベル クリン反應の陰轉率	第2項 全血結核菌發育阻止作用
第3項 BCG 接種者に於ける肺の「レントゲ ン検査による病的所見發現率	第3項 體重及び體溫の消長
第2節 「ツベルクリン反應離陽轉者の濃厚「ツ ベルクリン溶液及び BCG に對する局 所反應	第4項 剖檢 (肉眼的) 所見
第3節 「ツベルクリン 反應離陽轉者に 於ける 「モロニー・テスト」	第5項 肺臟の病理組織學的所見
第4節 全血 BCG 發育阻止作用と「ツベルク リン	第6項 肺及び脾臟内に於ける結核菌の培養 試験
	第3章 總括及び考按
	第4章 結 論
	文 獻

第1章 緒 論

BCG 接種の效果に關しては最早検討の時期ではないが、其の接種の影響の個人的差異に關する研究業績は少ない。Seiffert¹⁾氏は結核に對する抵抗と免疫とに關し、自然の抵抗性は Ranke 氏が評價したよりも更に重大な價值ある事を認め、一旦生じた病竈の其の後の運命には、夫れが初感染たると再感染たるとを問はず自然の抵抗性又は組織性素因が決定的の意義を有するものであると結論し、Berger²⁾氏は「アレルギー」は素質であると斷じている。BCG に關しても其の接種の影響に個人的差異のある事は容易に推し得るのである。私は此の點に就て研究し其の意義及び由因に關して興味ある成績を得たと考えるので、此所に報告し大方の批判を仰ぎたいと思うのである。

第2章 實 驗 成 績

第1節 學童に就ての統計的研究³⁾

金澤全市の學童に對して實施された BCG 豫防接種の成績に就て統計的研究を行つた。接種の

対象は「ツベルクリン（「ツ」）反応陰性者であるが、「ツ」反応陽性率は昭和18年自5月至6月に行われた検査の結果、第1表に示す如く人口密度の大なる舊市域の學童に於ては學年の進むに連れて級數的に高くなり、家屋の疎散する新市域の夫れは前者に比して明かに相違する。又自然感染による陽性「ツ」反応と BCG による夫れとは今日尙正確に鑑別し得ない言とわれる⁹⁾。従つて本統計的研究をなすに當り誤差を成可く少なくするため舊市域の學童を対象とした。

第1表 新舊市域別「ツ」反応陽性率

市 域	舊 市 域						新 市 域					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
學 年												
被檢人員	2500	2769	2553	2832	2850	2984	603	639	651	664	648	619
陽性者數	399	543	567	710	791	944	57	84	90	82	105	99
百分率	16.0	19.6	22.2	25.1	27.1	31.6	9.5	13.1	13.8	12.3	16.2	16.0

BCG 接種は 0.04mg を概ね4カ月1回即ち毎學期1回宛「ツ」反応を検し其の都度陰性を追跡して皮内になされた。但し第1學期には自然感染による陽性者以外の全員に對し更めて「ツ」反応が検査された。従つて陰轉者即ち BCG 接種によつて「ツ」反応陽性となつた者が再び陰性に還つた者にも BCG 接種が行われたのである

「ツ」反応検査は「昭和18年度體力検査實施要領¹⁰⁾」及び財團法人結核豫防會の「ツ」反応検査に就て¹¹⁾記載されている方法に據つて行われたのである。但し疑陽性の場合には次回即ち更に4カ月後の「ツ」反応検査の結果前回同様疑陽性ならば BCG がなされた。

第1項 BCG 接種による「ツ」ベルクリン反応陽轉率

BCG 接種による「ツ」反応の陽轉に關しては既に多數の實驗成績が發表されている。然し其の陽轉率は報告者¹²⁾によつて一様ではない。其の相違は BCG 浮游液の製法と、製品が接種される

第2表 BCG 接種による「ツ」反応陽轉率

BCG 接種回数	1	2	3	4	5
被 檢 人 員	532	389	275	128	50
陰 轉 者 數	143	114	147	78	31
% $\frac{\text{陽轉者數}}{532}$	26.9	21.4	27.6	14.7	5.8
累 積 度 數	26.9	48.3	75.9	90.6	96.4

迄に要した時間及び其の間の保存法と、接種技術の如何によるものと思考される。本市に於て使用された BCG は東京より汽車で輸送されたもので陽轉率は比較的低いのである。第2表は此花、松ヶ枝兩校の4、5、6年生中、自然感染による陽性者及び

事故者を除く532名の調査成績であるが、之等學童の大多數の者は BCG 接種によつて「ツ」反応が比較的容易に陽性となつたが、或る學童では反復接種にも拘らず尙陰性である事を知つた。

第2項 BCG 接種によつて陽轉した「ツ」ベルクリン反応の陰轉率

毎學期1回の割合で「ツ」反応が陽性になる迄 BCG 接種がなされたのであるが、陽轉を見出しから4カ月後即ち接種後8カ月目に行われた「ツ」反応の成績に就て、陽轉する迄の接種回数別に陰性に還る率を比較した。第3表の556名は此花、馬場、崎浦、松ヶ枝4校の學童で約1000名中から記録の確かなものを選んだ。陰轉率の平均は7.6%で3回群の率に略一致し、1及び2回群に於てはより少なく、4及び5回群に於ては順次其の増加を示す。

推計學的に χ^2 檢定法の Yates 氏の近似法¹³⁾によつて5回群と1回群とを比較するに其の危

第3表 BCG 接種による「ツ」反応陽性者の陰轉成績

BCG 接種回数	1	2	3	4	5
被 検 人 員	108	116	113	118	101
陰 轉 者 數	3	8	9	10	12
% 陰轉者數 被檢人員	2.8	6.9	8.0	8.5	11.9

した者は18%であつたと言う。私の場合は4カ月目の陽性者が更に4カ月後に於ける陰轉である。而も「ツ」反應陽性となる迄のBCG接種回数差によつて陰轉の率が異つてゐる。即ちBCG接種によつて陽性となつた「ツ」反應が陰性に還る率は、陽性となる迄に反復接種された回数が多い學童群に於て高い。

第3項 BCG 接種者に於ける肺の「レントゲン」検査による病的所見發現率

検査の對象は此花、馬場、崎浦、松ヶ枝4校の學童であるが、「ツ」反應陽性となる迄のBCG接種回数による各群の人員を前項の場合同様略同數にとり比較對照を容易にした。「レントゲン」検査は被檢學童全員に間接撮影が行われ、異常所見があつた者には更に直接撮影検査と赤血球沈降速度測定及び理學的診査が行われた。間接撮影はBCG接種による「ツ」反應陽轉後1年4カ月目で、第4表に示す成績の如く657名中平均1.5%に異常が發見されたのであるが、之はBCG接種によつて容易に「ツ」反應陽轉した群に多く、陽轉迄に行われた接種回数が多い群には少ない。

推計學的に吟味すると次の如く各群の異常發見率の差は有意義である。即ち $\chi^2/n = 2,668$ 統計數値表により $\left\{ \frac{n=4}{n=\infty} \right\} = 2.37$ にして $\chi^2/n > 2.37$ である。高橋¹¹⁾氏は黒丸氏等が秋田縣に於て「ツ」反應陰性を追跡して半年毎にBCG接種をなした成績を紹介し、接種回数が多い者に肺の異常發見率が少なかつたと述べているが、私の調査成績も之と一致し、病的所見發見率は「ツ」反應陽性となる迄にBCGを反復接種された回数が多い學童群に於て低かつたのである。

第2節 「ツ」ベルクリン反應難陽轉者の濃厚「ツ」ベルクリン溶液及びBCGに對する局所反應

從來過敏症や陰性アレルギー」に關しては屢研究されているのであるが、BCG接種による「ツ」反應の不全乃至難陽轉者に就ての研究業績は極めて少ない。武田¹²⁾、深川¹³⁾氏等は「ツ」反應陰性で「コッホ」現象が強陽性であるのは、抗體が「ツ」に結合し皮内反應として現われる程度に未だ完成しないか、又は陽性乃至陰性「アレルギー」であると言つてゐる。私は難陽轉者がより濃厚な抗元乃至より完全な抗元に對して如何に反應するかを見るために本實驗を行つた。被檢學童は「ツ」反應を陽性にするため毎學期1回宛「ツ」反應を検してBCG接種がなされ、其の回数が8回になつても2000倍「ツ」溶液では陰性乃至疑陽性に止まる者で、此花、馬場、崎浦、松ヶ枝、長土堀

險率は1.3%であり、5回群と2回群との比較に於ても同様にして危険率は1%であつて共に有意義な差である。但し3及び4回群と5回群との差は有意義であるとは言ひ得ない。宮川氏等¹⁰⁾はBCGを接種して1~3カ月後陽轉した者の中1カ年後陰轉

第4表 BCG 接種回数と肺の病的所見發現成績

BCG 接種回数	1	2	3	4	5
被 検 人 員	133	142	124	131	127
異常發見者數	4	5	1	0	0
%異常發見者數 被檢人員	3.0	3.5	0.8	0	0

第 5 表

No.	氏名	性	齡	2000倍 「ツ」反應	500倍 「ツ」反應	100倍 「ツ」反應	コッホ 氏現象
1	強力	♂	12	—	$\frac{R}{10 \times 12}$		
2	戸田	♂	10	—	±	$\frac{R}{15 \times 17}$	
3	清水	♀	10	—	±	$\frac{R}{12 \times 15}$	
4	徳田	♂	11	—	±	$\frac{R}{15 \times 15}$	
5	南	♀	13	—	—	$\frac{R}{8 \times 11}$	$\frac{R}{12 \times 15}$
6	若松	♀	10	—	—	—	$\frac{R}{10 \times 10}$
7	樫田	♂	10	—	—	$\frac{R}{3 \times 5}$	$\frac{R}{15 \times 20}$
8	河上	♂	13	—	$\frac{R}{10 \times 10}$		
9	倉	♂	12	—	—	$\frac{R}{5 \times 9}$	$\frac{R}{10 \times 15}$
10	西村	♂	10	±	$\frac{I}{10 \times 12}$		
11	吉本	♂	11	—	—	—	$\frac{R}{8 \times 9}$
12	唐木	♂	11	—	—	—	$\frac{R}{8 \times 9}$
13	松山	♀	11	—	$\frac{R}{10 \times 11}$		
14	隅田	♀	12	—	—	—	$\frac{R}{10 \times 11}$
15	則竹	♂	12	—	$\frac{R}{12 \times 14}$		
16	島田	♂	12	—	$\frac{R}{8 \times 9}$	$\frac{R}{11 \times 13}$	
17	北	♂	13	—	—	—	$\frac{R}{5 \times 5}$
合	被 検 者 數			17	17	12	8
計	陽 性 者 數			0	5	4	8

註 分子 R=發赤, I=硬結
分母 發赤の短徑×長徑(耗)

弱い陽性「ツ」反應が認められた。而して此の検査で陰性「ツ」反應を示した者では、BCG 接種後24時間以内に其の注射の局所に於て淡い赤色斑を認めた。即ち斯かる「ツ」反應難陽轉性の學童でも、より濃い「ツ」溶液乃至は BCG によつて陽性の「アレルギー」反應を示す事が知られた。

第3節 「ツベルクリン」反應難陽轉者に於ける「モノニー・テスト」

「ツ」反應難陽轉の故に BCG を反復接種された様な學童は他の「アレルギー」に對しても「アレルギー」反應を現わしにくいのではあるまいかと考え、斯かる學童に豫め「ヂフテリア・トキソイド」の豫防注射をした後「モノニー・テスト」¹⁴⁾を行つて見た。

被検人員は BCG 接種によつて「ツ」反應陽性となりにくい學童である。而も「シック・テスト」陰性の者で豫め「ヂフテリア」豫防注射を 0.5cc, 1.0cc, 1.0cc の3回(間隔2週間)施行された者である。「モノニー・テスト」は最後の豫防注射後2ヵ月目に行い、之に用いた液は北陸血清製造所

各校の BCG を接種された學童 1079名(♂557, ♀522)中より見出された17名(1.6%)で、姿質には著しい異常を認めず肺の「レントゲン」直接撮影に於ても結核性の病的所見は認められなかつた。「ツ」溶液は昭和16年傳染病研究所製の舊ツ原液を検査に際して新しく稀釋した。注射部位は BCG 接種側と反對の前膊中央皮内で、判定は48時間目に行つた。BCG は北陸 BCG 製造所で作られた 0.1cc 中 0.04mg を含むものである。接種後24時間目に局所反應を検した。先ず2000倍「ツ」反應を實施し、次で48時間毎に500倍、100倍の「ツ」溶液による反應及び BCG の局所反應を疑陽性乃至陰性者に追跡實施した。其の成績は第5表に示す如く BCG 反復接種にも拘らず、2000倍「ツ」溶液による反應が尙陰性であつた學童の大部分の者では、500倍又は100倍の「ツ」溶液で検査する事によつて

に於て新らしく作られたもので、精製トキソイド」を生理的食鹽水で20倍に稀釋し 100°C 20分加熱したものである。注射は 0.1cc を前膊中央皮内になし其の結果を24時間目に判定した。

其の成績は第6及び第7表に示す如く、「ヂフテリア」の「アレルギー反応とされている「モロニー・テスト」は「ツ反応難陽轉性學童に於ても陽性を示し、且つ本實驗の如く「ヂフテリア・トキソイド」の注射量が充分である場合には、唯1回の BCG 接種によつて「ツ反応陽轉した學童に於ける對照實驗成績と比較して、其の頻度乃至程度に於て兩者間に著明な差は認められなかつた。

第6表 BCG 接種による「ツ反応難陽轉者の Moloney 反應

No.	氏名	性	齡	ツベルクリン反應検査成績								モロニー反應
				19.11	20.5	21.2	21.5	21.10	22.2	22.5	22.10	
1	笠間	♀	10				-	-	-	-	-	$\frac{IR}{17 \times 17}$
2	寺田	♂	10				-	±	-	-	±	$\frac{R}{10 \times 10}$
3	荒木	♀	12	-	-	+	±	±	-	+	±	$\frac{R}{5 \times 7}$
4	柳田	♀	11	-	+		-	-	-	±	-	$\frac{IR}{20 \times 21}$
5	中田	♂	11	-	-	+	±	-	±	-	-	$\frac{IR}{13 \times 17}$
6	五堂	♀	11	-	±	-	-	±	-	+	-	$\frac{R}{20 \times 25}$
7	大村	♂	11	-	±	-	+	-	-	-	±	$\frac{R}{10 \times 20}$
8	山崎	♀	10				-	-	±	-	+	$\frac{R}{20 \times 20}$
9	長谷川	♀	10				-	-	+	±	-	$\frac{R}{5 \times 10}$

註 分子 R=發赤, I=硬結
 分母 發赤の短徑×長徑(耗)
 ツベルクリン反應検査成績欄の數字は年・月である

第7表 BCG 接種による「ツ反應：易陽轉者の moloney 反應

No.	氏名	性	齡	ツ反應		モロニー反應
				21.5	21.10	
1	小島	♀	9	-	+	$\frac{IR}{15 \times 15}$
2	中寺	♀	9	-	+	$\frac{IR}{17 \times 18}$
3	山田	♂	9	-	+	$\frac{IR}{7 \times 10}$
4	前野	♂	9	-	+	$\frac{IR}{10 \times 10}$
5	前田	♀	9	-	+	$\frac{IR}{10 \times 10}$
6	中田	♀	9	-	+	$\frac{R}{17 \times 20}$
7	野村	♂	9	-	+	$\frac{R}{5 \times 5}$

註 第6表と同じ

第4節 全血 BCG 發育阻止作用と「ツベルクリン反應難陽轉性との關係

上述の實驗から、反復 BCG 接種によつて「ツ反應が漸く陽轉した様な者は又陰性に還り易い事、BCG を反復接種しても尙且つ陰性に止まる様な體質の者でも、濃い「ツ溶液が完全抗原である BCG を注射する事によつて局所に「アレルギー反應が證明される事、及び「ヂフテリア・トキソイド」を充分に注射するならば、斯かる體質の者でも「モロニー反應は陽性となる事を知つた。此の事からして斯かる體質の者でも抗原を充分多量に注射する事が許されるならば、2000倍の「ツ溶液によつても陽性に現われ

る様になると考えられるのである。

茲に於て私は、BCG 接種による「ツ反應の陽轉に個人的差異の明かに存するのは、BCG を接種された各個体内に於ける夫れの發育の差に由來するのではないかと考えた。依つて BCG に對する抵抗力の個人差を「スライドセル・カルチュア」(SCC) によつて檢し、次で BCG を接種して 2 カ月後に「ツ反應を檢し、兩者の成績を比較して其の間の關係の有無を檢討した。

被檢對象は會つて BCG を接種せられた事の無い中村校新入學童全員 107 名である。實驗方法¹⁵⁾ に関しては、菌浮游液は「キルヒナー培地で 3 週間培養した BCG の菌苔を滅菌濾紙にとり水分を除き秤量し、1.0cc 中 10mg の割合に生理的食鹽水を加え約 15 分間手播混和、次で 3000 回 5 分宛 3 回遠心して沈渣を取り除いた。此の菌浮游液 1 滴 (1/4mm 注射針) と靜脈血 0.2cc とを滅菌パラフィン」を塗布した硝子上で良く混和し、其の 1 滴 (1/2mm 注射針) を 1 標本面とし、1 人に就て 4 標本面を作つた。1 組の「オブジェクト硝子間隔は約 0.06mm とし、「パラフィン」で邊緣を密封して 9 日間培養した。標本の固定及び溶血には 10% 局方「フオルマリン液に 3% の割合に醋酸を加えた溶液中に 2 時間浸けた。染色は Ziehl 氏の「カルボール・フクシン」を以て室温で 12 時間浸染し、次で 3% の鹽酸アルコール」で脱色、「メチレン青で復染した。菌發育程度の判定は今村¹⁶⁾ 内科の判定基準に倣つたのであるが、菌數 41 以上のものを(冊)とし、標本面の邊緣 2 視野徑を除き、最も良く菌の生えた場所 10 視野の平均値で現わしたのである。實驗の順序は先ず 107 名の SCC をなし、次で「ツ反應を檢して陽性者を除き、陰性者には「ツ反應判定と同時に BCG 0.02mg を接種して 24 時間後接種の局所に發赤を認めたる者を更に除外した。其の理由は、武田¹⁷⁾ 氏が「ツ反應陰性で「コッホ氏現象陽性の者は、如何なる條件下の感染なるや不明なるも、恐らく結核感染であると述べている事及び本章第 2 節に於て記した私の實驗の結果によつたのである。斯くして得た残り 93 名の發育阻止作用の成績は第 8 表の如く、次で 2 カ月後之等學童の「ツ反應を檢し陽

第 8 表 「ツ反應陰性學童の全血 BCG 發育阻止作用の成績

阻止區分	±	+	++	+++	冊	冊	合計
被檢人員	2	3	3	20	50	15	93
百分率	2.1	3.2	3.2	21.5	53.9	16.1	100

第 9 表 全血 BCG 發育阻止區分より見たる BCG 接種後の「ツ反應陽轉率

阻止區分	強い群 (±~++)	中等度の群 (+++)	弱い群 (冊)	合計
被檢人員	22	36	11	69
「ツ反應陽轉者數	11	32	11	54
陽轉しなかつた數	11	4	0	15

備考：被檢人員 69 名は第 8 表の 93 名中事故者を除いたものである

轉と菌發育阻止の程度とを對比考察した結果第 9 表の成績を得たが、同時に行つた肺の「レントゲン間接撮影では全員に異常所見を認めなかつた。而して此の表に示すところは、BCG 發育阻止作用の比較的強い(±~++) 群が其の作用の弱い(冊)群に比して陽轉率は著しく低く、阻止力中等度の(++)群に比しても相當の差がある事で、之を推計學的に吟味すれば、前者の場合 R.A. Fischer 氏の直接確率計算法により危険率は 2.3% となり、後者に於ては χ^2 -檢定法の Yates 氏の近似法により 1.1% の

危険率で其の差は共に有意義であると断定し得られる。

即ち上記の成績によつて、「ツ・アレルギー」を證明し得ず而も BCG を會つて接種された事の無い學童に於て、BCG に對する抵抗力に個人的差異のある事を知つた。而して血液の BCG 發育阻止作用の強い學童に於ては其の接種によつて「ツ反應陽性となる率が、血液の此の阻止作用の弱い學童に於ける夫れよりも低かつた。而して斯くの如き阻止作用の差異の由來する所は明確ではないが恐らく先天的、體質的のものと考えられる。

第5節 「ツベルクリン反應難陽轉者に於ける

「ヂフテリア・トキソイド豫防注射成績

BCG を接種しても容易に「ツ反應が陽轉しないか、或は不全陽轉を示す様な體質の者に就ての免疫に関する業績は現在極めて少ない。最近木田¹⁸⁾氏は、BCG 陽轉不全體質と過敏體質とに關して研究し、少數例に就て BCG 陽轉不全體質の者は過敏體質の者に比して「ヂフス豫防注射による「ヴァイダール反應の凝集價の上昇が少ないと言つている。私は BCG 接種による「ツ反應陽轉の難易に關する個人的差異と、「ヂフテリア」の免疫獲得即ち「ヂフテリア・トキソイド」の豫防注射による「シク・テスト」の陰轉に於ける夫れとが如何なる關係にあるかを檢する事によつて、「ツ反應難陽轉者に於ける免疫抗體産生能力を推察しようとしたのである。

被檢人員は此花及び馬場校の BCG を接種されてあつた學童で、「ツ反應陽轉する迄の BCG 接種回数」の記録が明かな者のみである。「シク・テスト」用の毒素溶液は財團法人北陸血清製造所製で使用2日前に調製されたもので、其の 0.1cc を前膊内側中央に皮内注射し、判定は5日目とした。判定迄の日時を長くしたのは非特異性の反應との混同を避けたのである¹⁹⁾。判定方法は細谷¹⁹⁾氏の記載するところに準じた。「ヂフテリア 豫防注射液は大阪微生物研究所製の「ヂフテリア・トキソイド」で第1回 0.5cc、2週間後 1cc を上膊皮下に注射した。即ち第1回「シク・テスト陽性の者に對し判定の日に第1回「ヂフテリア 豫防注射をなし、2週後第2回豫防注射、更に2週間後第2回目の「シク・テスト」を行つた。斯く豫防注射を2回に止め又第2回目の「シク・テスト」を早期に實施した理由は、「ヂフテリア」の免疫獲得の難易及び夫れを獲得しつゝある

中間の差即ち遅速に關する個人差を見ようとしたためである。「シク・テスト」の陰轉成績は第10表に示す如く、「ツ反應陽性となる迄の BCG 接種回数によつて區分した各群に就て比較したものである。

第10表 BCG 接種による「ツ反應陽轉者の
接種回数別シク・テスト陰轉成績

BCG 接種回数	1	2	3	4
シク・テスト(+)被檢人員	37	28	25	11
シク・テスト陰轉者數	26	19	13	6
% 陰轉者數 被檢人員	70.3	67.9	52.0	54.5

但し(±)が(-)になつた場合は陰轉とし、(+)が(±)となつた場合は陰轉と看做なかつた。細谷²⁰⁾氏等は 215 名に「シク・テスト」をなし、其の陽性者に精製トキソイド」を2週の間隔で 0.3cc、0.5cc、0.8cc を注射し、2カ月後第2回の「シク・テスト」を行つたが、98.58%は陰性になつたと言う。私は前述の目的のために注射回数を少なくし、免疫を得つゝある中間の成績を見たところ、平均62%陰轉し BCG 接種回数の多い群に於ては「シク・テスト」の陰轉する者が少なかつたのである。此の成績に就

て BCG 接種 1, 2 回群と 3, 4 回群とに分ち、推計學的に χ^2 -検定法の Yates の近似法により吟味する時は、危険率は 7.7%であつて斷定的に意義づける事は出来ないが、3, 4 回群と 1 回群とを比較するならば 3.8%の危険率で有意な差である。

以上を要約すれば「ツ反應陽性となるために BCG を反復接種せられた學童に於ては、「デフテリア・トキソイド」の豫防注射によつて「シク・テスト」が陰性となる率は、BCG 接種によつて比較的容易に「ツ反應陽性となつた學童に於ける夫れよりも低かつた。換言すれば BCG 接種による「ツ反應難陽轉者では、易陽轉者に比べて「デフテリア豫防注射による免疫獲得の比較的困難な者が多いと考えられるのである。

第 6 節 白鼠に於ける BCG 反復接種實驗

「ツ反應陽性となるために BCG 接種が反復された回数が多い學童群に於ては、肺の病的所見發現率が低かつた事を第 1 節第 3 項で述べたが、第 5 節の成績は夫れと對應しないものを含む様に見える。茲に於て BCG 接種により容易に陽轉しない様な體質の者に夫れを反復接種した場合、免疫は之に伴つて増強されるや否やと云う問題を検討する必要があると考えたのである。勿論 BCG 接種による免疫の効果に関しては諸家⁽²¹⁾⁻⁽²⁵⁾の人體及び動物實驗が多數發表されている。然し反復接種の場合に其の回数による免疫効果の差は判然と證明されていなかった。又「アレルギー」の證明し難い體質の個體に就て反復接種をなし其の効果に關して研究した業績も極めて少ない。私は白鼠を實驗動物として第 11 表に示された様な計畫の下に上述の如き免疫効果の差を検した。白鼠を實驗動物として選んだ理由は、結核菌の感染に對し鋭敏に失する事なく、個性の差も少なく、BCG を反復接種しても 10%「ツ溶液の皮内接種では何等局所の變化を認めない等の諸性質が此の實驗をなすのに好都合であつたためである。

第 11 表

處置區分	動物の群別	動物の數	各群の BCG 接種順					SCC	TR	感染 (F 株)	屠殺
			I	II	III	IV	V				
		處置の interval (週)	4 4 4 4 2					2	2	2	7
BCG 2 回接種群	8				↓	↓	↓	↓	↓	↓	
BCG 3 回接種群	8			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
BCG 5 回接種群	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
感染の對照	7						↓	↓	↓	↓	
BCG 接種の對照	2				↓	↓				↓	
無處置の對照	1	↓	↓	↓	↓	↓				↓	
	2									↓	

註 ↓=實施を表はす、TR=「ツ反應、SCC=Slide cell culture

白鼠は成熟、雄、體重 150~200 瓦内外のものを使用した。BCG は「キルヒナー培地に 3 週間表面培養した菌苔から、生理的食鹽水 1cc に對して 10mg の割合の浮游液を作り、其の 0.4cc 宛を下腹部で鼠蹊部に近い皮下に接種した。有毒結核菌としては「フランクフルト」(F)を用いた。

即ち「キルヒナー培地で3週間培養したF株菌苔から、1cc 1mgの割合に生理的食鹽水で型の如く菌浮游液を作り、更に3000回5分間遠心して沈渣を去り、1匹につき其の0.3ccを尾静脈内に注射した。其の菌量は比濁計を用いて算定すれば約0.03mgに相当した。

第1項 10倍舊ツベルクリン溶液皮内注射竝にBCG接種の局所反應

10倍舊ツ溶液0.1ccを最終のBCG接種から4週間目に側腹部皮内に注射し、24時間目と48時間目とに檢したが、其の結果は何れの動物でも陰性であつた。

BCG接種の局所に於て第1回目の場合は24時間後小豆大の硬結を認め、後次第に其の大きさを減じ4~5日目には殆んど消失したが、第2回以後の場合2~3日目には其の硬結は第1回目のものに比して僅かながら増大し、且つ消失迄の日数が稍延長した。

第2項 全血結核菌發育阻止作用

SCCに使用した菌浮游液は3週間「キルヒナー培地で培養したF株菌である。採血には尾端部を1000倍の「リゾール液、次で70%の「アルコール」で消毒清拭した後約2mm切断し所要の血液を採取した後焼灼止血した。尾端部より滴下する血液1滴に對して菌液1滴(1/4mm注射針)を加え白金耳で混和した。其の他は第4節で記述した所と同様な方法を用いたが、菌發育の判定は4標本中著明に發育した部分に就て行つた觀察の平均に據つた。白鼠の全血結核菌發育阻止作用は人血の場合に比して著しく強く、無處置の對照群に於ても1「コロ＝」が20個以上の菌からなるものを認めなかつたので、10個以上の菌からなる「コロ＝數を以て表わし「コロ＝數1~2(+), 3~4(++)、5~6(+++)とした。尙菌數5~9からなる場合を(±)、4以下を(-)とした。

第12表 結核菌發育阻止作用の成績

對照群		BCG 接種群					
		2 回		3 回		5 回	
No.	阻止程度	No.	阻止程度	No.	阻止程度	No.	阻止程度
1	++	11	±	21	±	31	+
2	±	12	-	22	+	32	+
3	+++	13	++	23	±	33	-
4	+	14	+	24	±	34	±
5	+	15	++	25	+	36	±
6	++	16	±	26	±	37	±
7	+	17	+	27	++	38	±
8	++	19	+	28	±		

實驗成績は第12表に示す如く、對照群に比べてBCG接種2回群では發育阻止力が僅かに増強しているに過ぎないが、3及び5回群では其の増強がより著明に現われている。

第3項 體重及び

體溫の消長

體重は1週毎に1回空腹時に測定した。體溫測定はBCG接種中は1週毎に1回とし、有毒菌感染

後は概ね1週2回とした。體重は第13表の如く有毒菌感染迄はBCG反復接種による影響を認めず、有毒菌感染によつて對照群の體重の減少はBCG接種群よりも著しい。體溫は第14表及び第1圖に示す如く、BCG接種による體溫の上昇は殆んど認められなかつたが、有毒菌感染後に於ては例外なく上昇した。而してBCG接種群の體溫は殆んど一様に對照群の夫れよりも低く、且つ接種回数が多い群に於ては其の少ない群に於けるよりも稍低かつた。

第4項 剖檢(肉眼的)所見

第13表 各群の平均體重(瓦)

測定の日	感染の対照	BCG 接種群		
		2 回	3 回	5 回
6.12	208	197	234	225
6.20	205	203	238	228
6.26	207	216	249	231
7. 3	209	208	243	236
7.11	205	199	237	229
7.17	199	184	230	226
7.24	196	185	227	224
7.30	189	175	219	216

有毒菌感染

屠殺は「エーテル麻酔の下に頸動脈の出血によつて行い直ちに剖検した。頸、鼠蹊、腋窩、肺門、腸間膜等の各部に於て著明な淋巴腺の腫大を認めなかつた。胸廓側肋膜面及び腹膜には結核性病變を認めず、又滲出液も存在しなかつた。

感染動物の肺には第2圖に示す如く例外なく粟粒結節を認め、BCG 接種回数の少ない群に於ては、其の回数の多い群に於けるよりも粟粒病竈は概して密である。而も対象群及び BCG 2 回接種群に於ては結節融合して略小豆大とな

第14表 各群の平均體溫(°C)

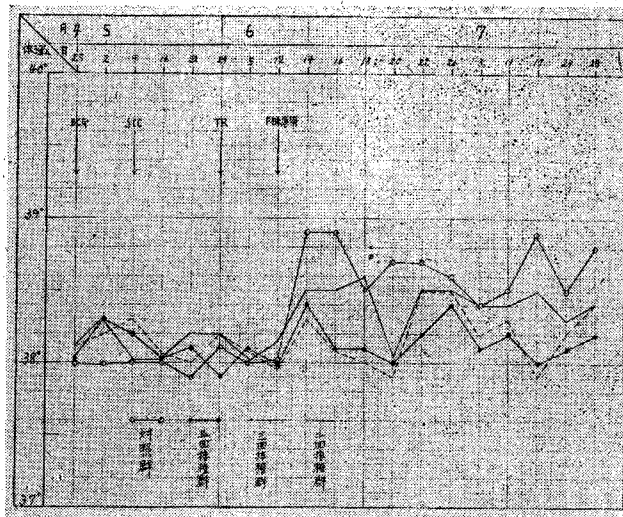
測定の日	感染の対照群	BCG 接種群		
		2 回	3 回	5 回
3.22	38.0	38.1	37.9	38.2
3.28	38.1	38.2	38.3	38.3
4. 3	38.0	37.8	37.8	38.0
4.11	38.1	37.9	38.0	38.2
4.17	38.0	38.1	38.0	38.0
4.25	38.0	38.1	38.0	38.0
5. 2	38.0	38.3	38.2	38.3
5. 9	38.0	38.0	38.3	38.2
5.16	38.1	38.0	38.0	38.0
5.22	38.0	38.0	38.0	38.1
5.29	38.0	38.1	38.2	38.0
6. 5	38.0	38.0	38.1	38.1
6.12	38.0	38.1	38.0	38.0
6.14	33.9	38.5	38.3	38.4
6.16	38.9	38.5	38.1	38.1
6.18	38.5	38.6	38.0	38.1
6.20	38.7	38.0	37.9	38.0
6.22	38.7	38.5	38.5	38.2
6.24	38.6	38.5	38.5	38.3
7. 3	38.4	38.4	38.2	38.1
7.11	38.5	38.4	38.3	38.2
7.17	38.9	38.5	37.9	38.0
7.24	38.5	38.3	38.2	38.1
7.27	38.8	38.4	38.4	38.2

BCG 接種

BCG 接種

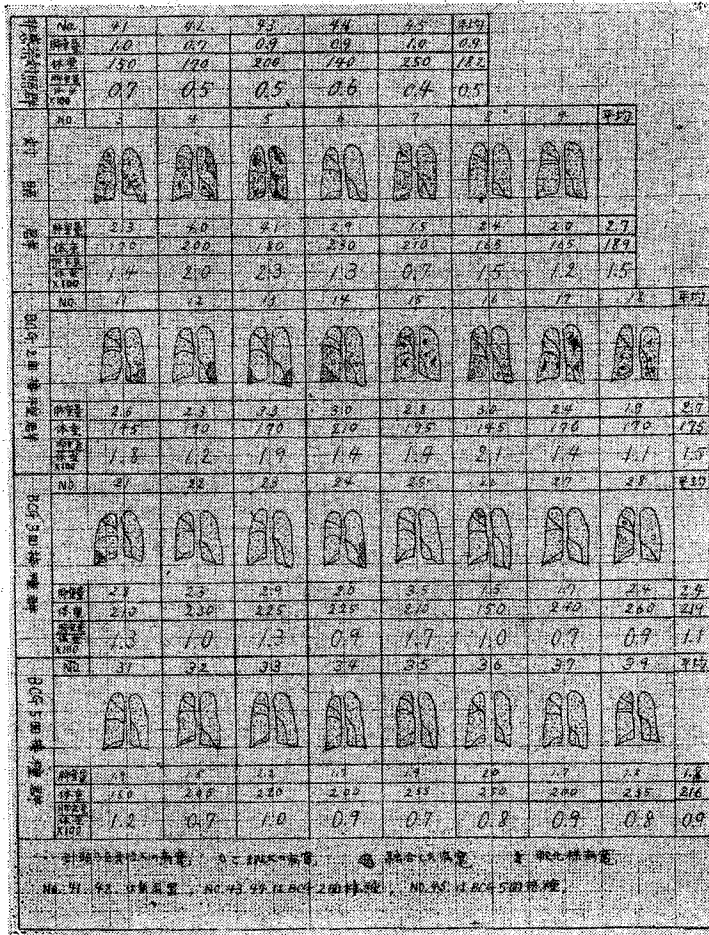
有毒菌感染

第 1 圖



り、内に乾酪様物を容れた病竈と軟化様病竈とを屢認めた。此の肉眼的變化の程度と動物の體重 100 瓦に對する肺重量とは圖示の如く略平行する。之は病竈が多ければ夫れに比例して病的組織

第 2 圖



第15表 脾臓の秤量 (瓦) 成績

感染の対照群				BCG 2回接種群				BCG 3回接種群				BCG 5回接種群				非感染群			
No.	體重	脾	比體重	No.	體重	脾	比體重	No.	體重	脾	比體重	No.	體重	脾	比體重	No.	體重	脾	比體重
3	170	1.00	0.59	11	145	0.80	0.55	21	210	0.90	0.43	31	160	0.90	0.56	41	150	0.50	0.33
4	200	1.50	0.75	12	190	1.60	0.84	22	230	1.10	0.48	32	205	0.90	0.44	42	170	0.60	0.35
5	180	0.80	0.44	13	170	1.20	0.71	23	225	1.10	0.49	33	220	1.20	0.55	43	200	0.90	0.45
6	230	1.40	0.61	14	210	1.60	0.76	24	225	1.00	0.44	34	200	0.90	0.45	44	140	0.70	0.50
7	210	1.00	0.48	15	195	1.00	0.51	25	210	1.20	0.57	35	255	1.50	0.59	45	250	0.90	0.36
8	165	1.40	0.85	16	145	0.50	0.34	26	150	0.60	0.40	36	250	0.90	0.36				
9	165	1.40	0.85	17	175	1.30	0.74	27	240	1.40	0.58	37	200	1.30	0.65				
				18	170	1.00	0.59	28	260	1.60	0.62	39	235	1.10	0.47				
平均	189	1.20	0.65	平均	175	1.10	0.63	平均	219	1.10	0.50	平均	216	1.10	0.51	平均	182	0.70	0.40

註 比體重 = $\frac{\text{脾の重量}}{\text{體重}} \times 100$

No. 41, 42. は無處置, No. 43, 44. は BCG 2回接種, No. 45. は BCG 5回接種

の増加があり、肺の含氣量が減少した事によるものであろう。即ち體重100瓦に對する肺重量は3回及び5回接種群では對照群に比して低い平均値を示している。2回接種群では對照群と同様である。

脾臓は第15表に示す如く有毒菌感染動物に於ては非感染動物に比して例外なく腫大している。而して體重100瓦に對する脾重量の平均値も、對照群に比し3回及び5回接種群では小である。2回群では對照群と略同様である。

第5項 肺臓の病理組織學的所見

「パラフィン包埋法によつて型の如く切片を作り、Haematoxylin-Eosin 染色と Azan 染色とを行つた。

本實驗は BCG 接種回数によつて、有毒菌感染により惹起される病竈發現の差の有無を比較する目的であつたから、實驗計畫に示した如く有毒菌感菌と屠殺との期間は比較的短かく且つ全例を同時に行つたのである。従つて病竈の轉歸に未だ著しい差異を認めず病型も早期のものゝみであつて、全例に粟粒撒布様に類上皮細胞性結節を認め、其の好發部位も一樣に主として血管周圍及び肺胞壁であつたのは、其の感染方法が靜脈内注射によつたからである。BCG 接種回数の多い群と其の少ない群及び對照群とを比較するに、前者に於ては後者に比し病竈撒布が疎にして、其の融合傾向も少なかつた。且つ前者には肺胞、氣管枝、胞隔部に於て滲出性所見がより少ないのを認める事が出來たのである。

第6項 肺及び脾臓内に於ける結核菌の培養試驗³⁾

屠殺直後、肺及び脾臓に就て各々の異つた2カ所から約0.1g宛採取した組織片を秤量し、其の0.2gに對して3%硫酸水3ccを加えて播りつぶし、3000回15分間遠心して上清を捨て、同量の生

第16表 臓器内結核菌の培養成績

BCG 非接種群			BCG 2 回接種群			BCG 3 回接種群			BCG 5 回接種群			非感染群		
No.	脾	肺	No.	脾	肺	No.	脾	肺	No.	脾	肺	No.	脾	肺
3	+++	+++	11	++	++	21	++	++	31	++	++	41	-	-
4	+	++	12	++	++	22	++	++	32	+	+	42	-	-
5	+++	++	13	+	++	23	++	++	33	++	++	43	-	-
6	+++	+++	14	++	+++	24	-	+++	34	+++	+++	44	-	-
7	+	+++	15	++	+++	25	++	+++	35	+++	+++	45	-	-
8	+++	+++	16	++	+++	26	+	+++	36	++	+			
9	+++	+++	17	++	+++	27	++	++	37	+	++			
			18	+++	+++	28	+++	+	39	++	+++			
平均	+++	+++	平均	++	+++	平均	++	++	平均	++	++	平均	-	-

註 記號 コロニー數 小記號 コロニー數 No. 41. 42. は無處置
 + 100 + 1~24 No. 43. 44. は BCG 2 回接種
 ++ 200 ++ 25~49 No. 45. は BCG 5 回接種
 +++ 300 +++ 50~74
 +++ 密生 +++ 75~99

理的食鹽水を加え白金耳にて充分沈渣を浮遊させた後、15分間振盪し更に15分間静置、上澄液の0.05ccを岡、片倉培地の1斜面に滴下して全面に擴げ、斜面を水平に保ち室温にて1晝夜静置、次で綿栓を「ゴム栓に取換えて密閉し、立位で3週間培養して其の「コロニー」数を算定した。3週間目に全く「コロニー」を認めなかつたものは更に1週間培養した。第16表に記載した成績は1臓器に就て2斜面の培養成績を平均したものであるが、BCG接種回数が多い群に於ては「コロニー」数は接種回数の少ない群に於けるよりも僅少であつた。對照實驗としてBCGのみを接種したものと及び無處置のものに就て同様に培養試験を行つたが、菌の發育は認められなかつた。

第3章 總括及び考按

學童を對象として行つた統計的研究に於てBCG接種による「ツ反應陽轉と其の反應の消長に個人的差異を認めた。即ちBCG接種によつて大多數の者は比較的容易に「ツ反應陽轉するが、或學童に於ては反復接種にも拘らず尙陰性に止まり、而も陽轉した者が陰性に還る率は、「ツ反應陽轉する迄に反復接種せられた回数が多い學童群に於て高かつたのである。而して斯かる差異の存する重要な因子の一つをなすものは、先天的體質即ちBCGに對する抵抗力の個人的差異である事を實驗的に明かにする事が出來た。即ち曾つてBCGを接種された事のない學童群に就て、「スライドセル・カルチュア法による全血BCG發育阻止作用を檢査した後「ツ反應及びBCG接種を行い、兩者の局所反應が共に陰性であつた者のみのBCG接種による「ツ反應陽轉の狀況を觀察したところ、BCG發育阻止力の弱い者に於ける陽轉率に比し、阻止力の強い者に於ては陽轉率が低かつた。柳澤、安藤²⁹⁾氏等はBCGを海狸に接種し、其の菌量が多い程速かに「ツ反應陽轉し且つ長く存続する事を實驗した。又染谷、川村²⁹⁾氏等も人體接種に於て同様な實驗成績を得た事が既に發表せられている。私は前記の統計的竝に實驗的研究によつて、「ツ反應陽轉するためBCGの反復接種を要する様な個體では、抗元としてのBCGが「ツ反應を陽轉する程度に個體を「アレルギー化するに足りる程増殖乃至は生存しにくいのであると思ふものである。然しながら私の行つた濃厚「ツ溶液及びBCGに對する局所反應檢査によつて明かな如く、斯かる個體に於てもBCG接種により「アレルギー化が起つてゐるのである。又充分に抗元を作用せしめるならば、斯く陽轉し難き者に於ても容易に陽轉せる者に於けると同様に、「アレルギー」を證明し得られるものであると考へるのである。何となれば斯く陽轉しにくい學童群と容易に陽轉した學童群とに「ヂフテリア・トキソイド」の豫防注射を行つた後「モロー反應を檢した私の實驗成績に於て、兩學童群の間に著明な差異が認められなかつたからである。

BCG接種による「ツ・アレルギー」の發現度の個人的差異の一因が、此の菌に對する抵抗力の個人的差異にある事は明かとなつたが、之に伴う結核免疫獲得の差異の有無に關して研究する事は頗る興味ある處である。今日「ツ・アレルギー」と結核免疫との關係に就ては多數の²⁷⁾ ³⁰⁾ ³²⁾ ³³⁾ 研究があり尙歸一するに到らないが、私はBCG接種による「ツ反應の個人的差異と「ヂフテリア・トキソイド」の豫防注射によつて獲得された免疫の狀態とを同一集團に就て對照考察した處、BCG反復接種によつて漸く「ツ反應が陽轉した群に於ては、容易に陽轉した群に於けるよりも「ヂフテリア」の免疫獲得の比較的困難な者が多いのであつた。此の成績及び第5節に引用した

木田¹⁶⁾氏の業績から推論するならば、「ツ反應陽轉するために BCG 反復接種を要した者では、其の容易に陽轉した者に比して免疫抗體が生成せられ難いと想像される。此の事は又「ツ反應難陽轉性の一因となり得るであろう。而して斯かる「ツ反應難陽轉性の個體では其の様に免疫抗體產生の遲鈍性が想像せられるのみならず、前に述べた様に斯かる個體では BCG に對する先天的抵抗力が大なるため、接種せられたる BCG は其の體内に於て充分増殖乃至生存する事を許されない。従つて BCG 接種による免疫抗體の產生も比較的少量に止まるであろう。然しながら BCG に對して先天的に抵抗力のより強い斯かる體質の者は、有毒結核菌に對する抵抗力も亦比較的強いものと推察されるのである。

他方動物實驗では、BCG 接種回数を重ねる事によつて結核免疫の増強される事を、全血結核菌發育阻止作用、體温の測定、肺及び脾臓の肉眼的検査、肺臓の病理組織學的検査、肺及び脾臓組織内の結核菌培養試験等によつて證明する事が出來た。

茲に於て被檢學童の一部の者で「ツ反應を陽轉させるため BCG 反復接種を要した主要因の一つは、夫等個體が先天的に BCG に對して有するところの比較的大なる抵抗力に存すると思惟され、且つ斯かる學童群に於ける「レントゲン検査による肺の病的所見發現率が、「ツ反應陽轉の容易であつた學童群に於ける夫れよりも低かつたのは、斯かる先天的體質に加えて、BCG 反復接種による免疫力の増強が其の由因をなすものと考えられる。此の事は又 BCG 接種によつて容易に「ツ反應が陽轉する者に於ても其の反復接種が有利である事を示唆している。尙 BCG 接種によつて「ツ反應陽轉し難き者に於て推定せられたところの免疫抗體產生の遲鈍性も亦斯かる個體に於ける「ツ反應難陽轉性の一因となり得るものと考えられる。

第 4 章 結 論

(1) 大多數の被檢學童では「ツ反應は BCG 接種によつて比較的容易に陽性となつたが、或學童では反復接種にも拘らず尙陰性であつた。

(2) BCG 接種によつて陽性となつた「ツ反應が陰性に還る率は、陽性となる迄に反復接種された回数が多い學童群に於て高かつた。

(3) 「レントゲン線像に於ける肺の病的所見發現率は、「ツ反應陽性となる迄に BCG を反復接種された回数が多い學童群に於て低かつた。

(4) BCG 反復接種にも拘らず尙「ツ反應陰性であつた學童の大部分の者では、0.2%又は 1.0%の「ツ溶液で検査する事によつて弱い陽性「ツ反應が認められた。而して此の検査で陰性「ツ反應を示した者では、BCG 接種後 24 時間以内に其の注射の局所に於て淡い赤色斑を認めた。

(5) 「モロニー・テスト」は、「ツ反應陽性となるために BCG を反復接種された學童に於ても陽性となる事が證明された。

(6) 強い血液 BCG 發育阻止作用を示した學童に於ては、BCG 接種によつて「ツ反應陽性となる率は、血液の此の阻止作用の弱かつた學童に於ける夫れよりも低かつた。

(7) 「ツ反應陽性となるために BCG を反復接種せられた學童に於ては、「ジフテリア・トキソイド」の豫防注射によつて「シック・テスト」が陰性となる率は、BCG 接種によつて比較的容易

に「ツ反応陽性となつた學童に於ける夫れよりも低かつた。

(8) 白鼠を使用して行われた BCG 反復接種實驗に於ける 下記の如き所見から、BCG 接種によつて獲得された結核免疫は、其の接種回数が多いものに於ては其の少ないものに於けるよりも強いと考えられた。此の場合10倍「ツ溶液の皮内注射では「ツ・アレルギー」を證明出來なかつた。

(い) BCG 接種によつて全血結核菌發育阻止作用の増強を來すを認め、且つ接種回数が多いものに於ては其の少ないものに於けるよりも阻止作用が強かつた。

(ろ) 體温は有毒結核菌感染によつて例外なく上昇したが、其の上昇度は BCG 接種回数が多いものに於て其の少ないものに於けるよりも弱かつた。

(は) 白鼠の尾根部に有毒結核菌 0.03mg を靜脈注射し、例外なく惹起せしめ得た肺の結核性變化は、BCG 接種回数が多いものでは、其の少ないものに比して病竈は数が稍少なく、比較的疎散し又融合傾向も少なかつた。脾臓の腫大も比較的軽度であつた。

(に) 肺及び脾臓の一定量から培養し得られた結核菌の「コロニー」の数は、BCG 接種回数が多いものに於て其の少ないものに於けるよりも少なかつた。

(9) 以上の所見から次の如く結論する事が出来るであろう。即ち被檢學童の一部の者で、「ツ反応を陽轉させるため BCG 反復接種を要した主要由因の一つは、夫等個體が先天的に BCG に對して有するところの比較的大なる抵抗力に存すると思惟され、且つ斯かる學童群に於ける「レントゲン検査による肺の病的所見發現率が、「ツ反応陽轉の容易であつた學童群に於ける夫れよりも低かつたのは、斯かる先天的體質に加えて BCG 反復接種による免疫力の増強が其の由因をなすものと考えられる。此の事は又 BCG 接種によつて容易に「ツ反応が陽轉する者に於ても、其の反復接種が有利である事を示唆している。尙 BCG 接種によつて「ツ反応陽轉し難き者に於て推定せられたところの免疫抗體產生の遲鈍性も亦斯かる個體に於ける「ツ反応難陽轉性の一因となり得るものと考えられる。

本研究に關し本學結核研究所柿下正道教授より種々御懇篤なる御教示を賜りたり。又本學病理學教室池田邦武助教授より病理學的檢案に關する御教示を得たり。茲に兩博士に對し深甚なる感謝の意を表す。

文 獻

- 1) Seiffert : Klin. Wschr., Nr. 21, 22, 1938.
- 2) Berger : Verh. dtsh. Path. Ges., 30, 1937.
- 3) 岡, 治療, 30卷, 11號, 昭23.
- 4) 柳澤, BCG と「ツベルクリン」, 昭23.
- 5) 厚生省, 昭和18年度體力検査實施要領.
- 6) 財團法人結核豫防會, 「ツベルクリン反應検査について」, 昭18.
- 7) 荒川, 日本醫學, 3419, 昭23.
- 8) 室橋, 臨床内科小兒科, 2卷, 3號, 昭22.
- 9) 増山, 小數例のまとめ方と實驗計畫の立て方, 昭18.
- 10) 宮川, 岡西, 肺結核, 昭16.
- 11) 高橋, 日本臨床結核, 7卷, 1號, 1948.

- 12) 武田, 西藤, 北海道醫學會雜誌, 12號, 昭19.
- 13) 深川, 福島, 北海道醫學會雜誌, 12號, 昭19.
- 14) P. Moloney : Amer. J. Publ. health. 17, 1927.
- 15) 高森, 金澤醫科大學結核研究所年報, 第6年. 1948.
- 16) 緒方, 澁川, 結核, 10卷, 昭7.
- 17) 武田, 結核, 22卷, 5號, 昭19.
- 18) 木田, 中山, 日本臨床結核, 7卷, 9號, 1948.
- 19) 細谷, 「デフテリア」の豫防, 昭22.
- 20) 細谷, 小澤, 田中, 川島, Compt. rend. soc. biol. 114, 239, 1933.
- 21) 日本學術振興會第8回結核豫防小委員會, 結核豫防接種に關する報告.
- 22) 渡邊, 結核, 7卷, 昭4.
- 23) 伊藤, 結核, 8卷, 昭5.
- 24) Chaussinand : Bull. Acad. Méd. Paris, 669-671, 1939.
- 25) 柳澤, 安藤, 實驗醫學雜誌, 21卷, 昭12.
- 26) 染谷, 川村, 日本臨床結核, 7卷, 9號, 1948.
- 27) 武田, 「アレルギーと結核, 昭23.
- 28) Klare u. Bohning : Dtsch. med. Wschr., 24, 1938.
- 29) B. Lange : Erg. Hyg., 18, 1936.
- 30) B. Lange : Klin. Wschr., S. 2017, 1932.
- 31) 岡, 柳澤外14名, 日本臨床結核, 7卷, 2號, 昭23.
- 32) 渡會, 日新醫學, 28卷, 昭14.
- 33) 久保, 結核研究の新しい展開, 昭23.