

# 原 著

## 關節腔内接種 BCG の免疫力ニ關スル實驗的研究

九州帝國大學醫學部 {細菌學教室(主任 戸田教授)  
赤岩外科教室(主任 赤岩教授)

大學院學生 平 尾 健 一

(昭和13年11月28日受領)

### 内容目次

第一章 緒 言

第二章 實驗方法

第三章 BCG 前處置局所ノ相違ニ基ク免疫效果ノ  
異同ニ就テ(BCG 膝關節内接種免疫法)

第一節 BCG 同量免疫ニ依ル比較實驗

第二節 BCG 異量免疫ニ依ル比較實驗

第四章 BCG 及微量人型結核生菌膝關節内接種ニ

基ク免疫效果ノ異同ニ就テ

第五章 BCG ノ治療效果ニ就テ

第六章 總括並ニ考察

結 論

### 第一章 緒 言

生菌、死菌乃至菌體成分ニ依ル結核免疫獲得ノ優劣ヲ繞リテ展開セラレタル旺盛ナル論争ハ、延イテ BCG ニ關スル龐大ナル研究業績ノ發表ヲ促シ、之ガ病原性、免疫性ソノ他各方面ニ互ル考察、檢討蓋シ枚舉ニ違アラズ。而シテ現今ニ於テハ一般ニソノ免疫學の優秀性ヲ認容スルモノ尠カラズシテ、進ンデハ既ニ之ヲ人體ニ應用シ、未ダ第二ノリュウベック事件ノ慘ヲ見ルコト無キノミナラズ寧ロソノ效果ノ大イニ舉レ

ルヲ經驗セルモノ、嘗ニフランス學派ニ止マラズ、本邦ニ於テモ今村、戸田教授等ノ如キ有力ナル提唱者ヲ見ルニ至レリ。茲ニ於テ余ハ本 BCG ノ有ハル免疫元性ヲ更ニ強度ニ顯現セシム可キ方法ナキヤ否ヤ、即チ從來施サレツツアル皮下乃至皮内接種ニ代フルニ關節内接種法ヲ試ミ、以テ之ガ檢索ヲ企ツルト共ニ、更ニ本法ニ依ル BCG ノ治療效果如何ヲ觀察セントス。

### 第二章 實驗方法

(1) 實驗動物、體量 1500 乃至 2000 瓦ノ雄性家兔ヲ使用シ購入後約 1 ヶ月動物小屋ニ飼育シ豫メ「ツベルクリン」反應陰性ナルヲ確メタル後使用ス。

(2) 使用菌株

(イ) BCG 九州帝大細菌學教室所藏ノモノニシテ、バトラニヤーニ氏培地 4 週間培養、發育佳

良ナル聚落ヲ撮リ滅菌生理的食鹽水ヲ注加シツツ瑪瑙乳鉢ニテ丹念ニ研磨シタル後 1 cc. 2 mg ノ平等浮游液ヲ製シ、ソノ所要菌量ヲ接種セリ。  
(ロ) 人型結核菌 同教室保存ノ人型菌株同上培地約 1 ヶ月培養ノ同法ニ基ク 1 cc. 0.2 mg ノ平等浮游液ヲ製シソノ所要量ヲ接種ス。

(ハ) 牛型結核菌 同教室所藏ノ牛型菌 B<sub>1</sub> 株ノ

同上 1 cc. 5 mg ノ平等浮游液ヲ製シソノ所要量ヲ接種セリ。本菌ハ常ニ試驗感染ノ目的ニ使用ス。

(3) 實驗群 實驗ハ二期ニ分チテ之ヲ行ヒ、即第三章第一節所載ノ實驗ハ第 1 回、爾他ハ第 2 回實驗トシテ夫々同時ニ行ヘリ。ソノ概要ハ第 1 表ニ示サル。但シ以下記述ニ當リテハ觀察比較ノ便宜上之ヲ數節ニ分チテ考究セントス。

膝關節内接種法ハ左側膝關節部剃毛、消毒後之ヲ屈曲位ニ保チ、膝蓋骨外側下端部ニ於テ注射針ヲ斜下内側方ニ向ヒテ刺入、關節内面ヲ傷ケザル様注意シ而モ完全ニ關節腔内ニ針尖ノ到達セルヲ確認セシ後菌液ヲ徐々ニ注入ス。

第 1 表

	實驗目的	接種方法	免疫元 (接種元)	免疫(接種)菌量	試驗 感染量	動物數	備考
第 1 回 實驗	免疫效果	皮下	BCG	1 mg	5 mg	5 (1)	
		膝關節内	BCG	..	..	8 (2)	
第 2 回 實驗	免 疫 效 果	..	BCG	..	..	5	對 照
		..	人型 F	0.1mg	5 mg	10 (4)	
	..	人型 F	..	..	5 (3)	對 照	
	..	皮下	BCG	10mg	5 mg	9 (3)	
	..	皮下	..	..	..	5	對 照
治療效果	膝關節内	BCG	1 mg	..	9		
		..	人型 F	0.1mg	..	9	

表ノ説明

(A)「ツベルクリン」皮内反應判定標準

(±) 24 時間後發赤、腫脹ノ直径 1 cm 以上ナルモ 48 時間後發赤ナキモノ。

(+) 24 時間後發赤、腫脹ノ直径 1 cm 以上、48 時間後同上。或ハ 24 時間後發赤、腫脹直径 2 以上ナルモ 48 時間後 1 cm 以下ナルモノ。

(++) 24 時間及 48 時間後發赤、腫脹共ニ 2 cm 以上。

(+++) 24 時間及 48 時間後共ニ發赤、腫脹ノ直径 3 cm 以上ナルカ、或ハ 24 時間後 4 cm 以上ニシテ 48 時間後 2 cm 以上ナルモノ。

(B) 牛型生菌皮下感染局所所見

(±) 米粒下、(+) 約小豆大迄、(++) 約豌豆大迄、(++) 約鷄豆大迄、(+++) 約雀卵大迄、(++++) 約雀卵

(4) 觀察ハ感染初期ニハ毎日、爾後ハ數日乃至數週間ノ間隔ヲ措キテ之ヲ行ヒ、主トシテ注射局所ノ發赤程度、硬結ノ大小、膿瘍、潰瘍形成並ニ治癒ニ赴ク速度等ヲ標準トシテ對照ト比較シ注射局所ニ於ケル免疫性ノ有無ヲ判定スルト共ニ、他方免疫期間中「ツベルクリン」皮内反應發現ノ強度ヲ比較對照シ、最後ニ一定期日後全試獸ヲ屠殺剖檢ニ附シ淋巴腺及主要臟器ノ變化ヲ肉眼ニ觀察シテ成績判定ノ資トナセリ。

(5) 「ツベルクリン」皮内反應ノ觀察ニハ傳研製舊「ツベルクリン」10 倍稀釋液(滅菌生理的食鹽水)ヲ用ヒ、ソノ判定標準ハ下記ノ如ク定メタリ。

大以上ノ夫々硬結乃至膿瘍ヲ示シ、(R)ハ發赤、(I)ハ硬結、(f)ハ瘻孔、(K)ハ痂皮、(ul)ハ潰瘍ヲ意味ス。

(C) 淋巴腺所見

(+) 米粒大、(++) 豌豆大、(+++) 扁豆大ノ腫脹ヲ概略意味シ、(A)ハ乾酪化ヲ示ス。

(D) 關節所見

(A)ハ滑液膜乃至關節内膿瘍ヲ意味ス。

(E) 内臟所見

肉眼の病變所見ニ基キ、主トシテ結核結節ノ多寡ヲ以テ判定、次ノ如ク區別スレドモ、尙乾酪變性ノ有無、輕重ヲモ考慮ニ入レタリ。(+)ハ結節極メテ少數ナルモノ、(++) 結節少數ニ存在セルモノ、(+++) 結節中等度ニ存在スルモノ、(++++) 結節極メテ多數ナルモノ、(-)ハ結核性病變ヲ

肉眼的ニ認メ難キモノヲ示セリ。

### 第三章 BCG 前處置局所ノ相違ニ基ク免疫效果ノ異同ニ就テ (BCG 膝關節内接種免疫法)

從來 BCG ノ試獸臟器(辜丸、角膜乃至眼房、脾臟、淋巴腺等)乃至體腔(血管内、腹腔内、蜘蛛膜下腔内等)ニ接種セシ企テハ多ケレドモ、ソノ目的トスル處主トシテ本菌ノ病原性檢索或ハ局所免疫ノ立場ニ存セリ。例ヘバ I. Bateanu, A. Toma et A. Garaguli ハ頸部淋巴腺ニ於テ、Paraf, J. ハ肺臟ニ於テ局所免疫ヲ否定シ、又 Paraf ハ脾臟ニ於テ之ヲ肯定スルト共ニ皮下接種ニ依リテハ脾臟内感染ニ對シ毫モ抵抗力ナキヲ證セリ。J. Beerens ハ BCG ノ經口接種

及腸間膜淋巴腺内接種ニ依ル免疫カト皮下接種ニ依ル夫トノ比較ヲ、何レモ牛型、人型結核菌ノ腸間膜淋巴腺内感染ニ基キテ考究セシガ優秀ナル成績ヲ求ムル能ハズト云フ。茲ニ於テ、余ハ斯ノ如キ局所免疫ノ立場ヲ離レ、全身結核感染ニ對シ、BCG 關節内接種ノ齎ス免疫效果如何、延イテハ BCG 前處置局所ノ相違ニ依リテ果シテソノ免疫效果モ亦變同アリヤ否ヤヲ檢スルコト敢テ徒爾ナラズト思惟シ本實驗ヲ行ヘリ。

#### 第一節 BCG 同量免疫ニ依ル比較實驗

本節ニ於テハ BCG ノ齊シク 1 mg ヲ供試シ之ヲ皮下(第 1 群)及膝關節内(第 2 群)ニ接種セシ後發現ス可キ免疫效果ノ異同ヲ檢索セリ。兩群共ニ 5 頭ノ雄性家兎ヨリ成リタレドモ各群ヨリ各 1 頭宛ノ途中斃死獸アリテ成績判定ヨリ除外セラル。免疫期間ハ共ニ 30 日ニシテ、「ツ」反應ノ檢索ハソノ間 20 日目及 30 日目ノ 2 回ニ之ヲ行フ。感染期間ハ 88 日、102 日、132 日ニ互リ毎時試獸ヲ屠殺剖檢ニ附セリ。成績概要次ノ如シ。

#### 第一項 體重(第 2 表參照)

次表ニ明カナル如ク免疫時ヨリ感染時ニ至ル迄ハ第 2 群ノ平均體重減少大ナレドモ感染後剖檢時ニ至ル間ニ於テハ之ト全ク相反シ、更ニ全期間ヲ通ジテ觀察セバ兩群ニ殆ド大差ヲ認メズ。

第 2 表

	免疫時	増減	感染時	増減	剖檢時	實驗 始終差
第 1 群	2068gr	- 85	1983	+185	2168	+100
第 2 群	1888	-156	1732	+241	2073	+185

第 3 表

群 別	番 號	免 疫 後 20 日 目			同 30 日 目		
		24 Std.	48 Std.	判 定	24 Std.	48 Std.	判 定
第 1 群	136	3.0×3.0	3.0×3.0	卅	1.2×1.2	1.5×2.0	+
	137	1.5×1.5	2.0×2.5	卅	1.7×2.5	2.1×2.2	卅
	138	2.5×2.5	3.5×2.0	卅	2.1×2.2	2.5×2.5	卅
	139	2.5×2.5	3.5×2.5	卅	2.0×2.5	1.7×1.7	卅
	140	3.0×3.0	3.0×3.0	卅	2.0×2.5	3.0×3.0	卅
第 2 群	141	—	—	—	1.0×1.8	1.2×1.0	+
	142	1.8×1.8	2.0×2.7	卅	2.3×2.0	2.8×2.8	卅
	143	±	—	—	1.0×1.5	1.2×1.2	+
	144	—	—	—	1.0×1.0	1.0×1.0	+
	145	—	—	—	±	—	—



**第二項 「ツベルクリン」皮内**

**反應ノ發現ニ就テ**

免疫後 20 日ニ於テハ「ツ・アレルギー」ノ出現程度兩群ニ顯著ナル差異アリテ第 1 群試獸ハ盡ク中等度乃至強陽性ヲ示セルニ反シ第 2 群試獸ノ大多數ハ未ダ「ツ」反應陰性ナリ。第 30 日日ニ於テハ第 2 群中多クハ陽性轉化ヲ示セドモ尙第 145 號ノ如ク陰性ナルモノ 1 頭アリ。而シテ此ノ期ニ於テモ尙上述兩群間ノ差違ハ比較的明確ニ看取セラル。(第 3 表參照)

即 BCG ノ關節内ニ接種セバソノ同量ヲ皮下接種セル場合ニ比シ試獸ニ於ケル「ツ・アレルギー」ノ發現強度ニシテ且早期ニ陽性化シ來ルヲ認メ得可シ。

**第三項 感染局所所見 (第 4 表參照)**

家兎ニ對スル牛型結核菌 5 mg ノ感染ハ寧ロ大量感染ノ範疇ニ屬スルモノト認メラル。而シテ該感染局所ノ早期ニ於ケル反應ヲ比較スルニ兩

群ニ著差ナク、剖檢時所見ニ於テ僅カー第 1 群ニ變化強キガ如キモ寧ロスハ個體的實驗誤差ノ範圍ヲ出ザル程度タル可シ。

**第四項 剖檢所見 (第 4 表參照)**

(イ) 免疫局所所見 兩群共ニ變化ヲ認メズ。  
 (ロ) 淋巴腺所見 右側近接淋巴腺及左側遠隔淋巴腺ノ變化ヲ相對比スルニ、第 1、2 兩群ニ大差無シ。  
 (ハ) 内臟所見 第 4 表ヲ一見シテ明カニ第 2 群ノ病變強度ナルヲ認メ得可ク、就中肺、次デ肝臟ニ於テ此ノ關係特ニ顯著ナリ。乃チ第 1 群ハ感染局所ノ病變強キニ不拘、剖檢所見ハ之ニ反スルモノニシテ、之ヨリセバ BCG ノ關節内ニ接種セシ場合ソノ試獸ニ及ボス免疫效果ハ皮下接種ノ場合ニ比シ確カニ強力ナルガ如ク、斯ハ「ツ・アレルギー」發現度ノ相違ニ於テモ亦明カニ看取セラレタル所トス。

**第二節 BCG 異量免疫ニ依ル比較實驗**

前節ニ於テ余ハ BCG ノ接種量相等シキニ於テハソノ皮下接種ニヨル免疫效果ガ關節内接種ノ場合ニ比シ明カニ劣ルヲ認メタリ。依テ本節ニ於テハ更ニ皮下接種量ヲ増加シ彼此相對照セントス。

實驗群ハ次ノ 4 群ニ分タル。

- (イ) 第 1 群 (BCG 1 mg 左膝關節内接種後牛型生菌 5 mg 皮下感染)
- (ロ) 第 2 群 (同 10mg 左側腹部皮下接種後同上)
- (ハ) 對照 I (BCG 1 mg 左膝關節内接種)
- (ニ) 對照 II (牛型生菌 5 mg 皮下感染)

第 1、2 群ノ免疫期間ハ共ニ 30 日、「ツ」反應ハ免疫後 5 日日ニ檢索シ感染期間ハ 78 日、110 日、115 日、119 日ノ間、各群ヨリ毎時數頭宛屠殺剖檢ニ附セリ。實驗期間中他ノ原因ニテ斃死セシモノ第 1 群 8 頭中 2 頭、第 2 群 9 頭中 3 頭アリテ何レモ感染結果判定ヨリ除外セラル。

**第一項 體重 (第 5 表參照)**

免疫後感染時ニ至ル間第 1 群ハ却テ平均體重減少アリ。對照 I 群又例令増加アルトモ第 2 群ニ

第 5 表

	免疫時	増	減	感染時	増	減	剖檢時	實驗
								始終差
第 1 群	1731gr	-	221	1510	+783	2293	+562	
第 2 群	1838	+	212	2050	+395	2445	+607	
第 3 群	1789	+	321	2110	-	6	2004	+215
對照 I	1544	+	76	1620	+608	2228	+684	
對照 II				1712	+302	2014		
對照 III	1651					1785	+134	

遙カー及バズ。斯ノ如キハ實ニ前節第 1 群ニ於テ同様體重ノ減少アリタル事實ト相俟ツテ BCG 關節内接種ニ依ル試獸ノ影響他ニ比シ大ナルガ如ク感ゼシムレドモ、前節第 2 群タル同皮下接種群ハ第 1 群ヨリ更ニ大ナル體重減少アリタルヲ以テ斯ハ早急ニ斷定シ難シ。然ルニ試驗感染後剖檢ニ至ル間ニ於テハ第 2 群ハ對照 II 群ト略々同程度ナルニ不拘、第 1 群ハ却テ著明

ノ増加アリテ感染後試獸ノ受クル體重ノ影響遙カニ輕微ナルヲ知り得可ク、而シテ非感染群タル對照 I 群ノ體重增加大ナルハ蓋シ當然ノ歸趨ト察セラル。

第二項 「ツベルクリン」皮内

反應ノ發現ニ就テ

第 6 表ニ示スガ如ク齊シク BCG ヲ以テ免疫セシ場合之ヲ關節内ニ注入セシ第 1 群及對照 I 群ノ「ツ」反應發現度ハ量的ニ遙ニ大ナル第 2 群ノ皮下免疫群ニ比シ遜色ナク、就中家兎 101 號、74 號ノ如キ第 2 群ニ認メ得ザル程ノ強度ナル「ツ・アレルギー」ヲ得タルモノスラ存セリ。

第 6 表

番 號	免 疫 後 25 日 目			
	24 Std.	48 Std.	判 定	
B C G 1 mg 左 膝 關 節 内 接 種	101	4.8×4.0	2.0×2.0	卅
	102	2.0×2.0	2.5×2.0	++
	103	2.5×1.5	3.0×2.5	++
	104	2.5×3.0	2.0×1.5	++
	105	4.0×3.0	2.0×2.0	++
	72	—	—	—
	73	3.5×3.0	2.5×1.0	++
	74	3.5×3.5	3.0×2.7	卅
	75	2.5×2.5	1.5×1.5	+
	76	2.5×2.0	1.0×1.0	+
B C G 10 mg 左 側 腹 皮 下	78	4.0×2.5	2.0×1.5	++
	79	2.0×2.5	1.0×1.0	+
	80	1.5×1.0	0.5×0.5	±
	51	1.5×1.5	0.5×0.5	+
	52	3.5×2.5	2.0×3.0	卅
	53	2.5×2.5	1.5×1.0	+
	54	1.0×1.0	1.5×0.5	+
	55	2.5×2.0	1.5×2.0	++
	56	0.5×0.5	—	±
	58	1.0×1.0	0.8×0.8	+
59	2.0×1.0	1.5×2.0	+	
60	2.0×2.5	1.5×1.0	+	

第三項 感染局所所見 (第 7、8、9 群)

牛型結核生菌 5 mg 皮下感染局所ノ變化ヲ逐日觀察スルニ、感染早期ニ於テハ第 2 群試獸盡ク米粒大乃至小豆大ノ發赤、腫脹ヲ局所ニ示セルニ不拘、第 1 群ハ此ノ間無反應ナルモノノ數カラ

第 7 表

家 兎 番 號	免 疫 期 間	感 染 期 間	免 疫 量	體 重		「ツ」反應		感 染 局 所		剖 檢 時 所 見		剖 檢 所 見	
				免 疫 時	感 染 時	剖 檢 時	感 染 時	剖 檢 時	感 染 時	剖 檢 時	剖 檢 時	剖 檢 時	剖 檢 時
72	30日	78日	BCG 1 mg 左膝關節内	1500	1500	+	+	六日	二日	卅	卅	卅	卅
73		12		1500	1500	—	—	三日	二日	卅	卅	卅	卅
74		93		1500	1500	+	+	一日	一日	卅	卅	卅	卅
75		110		1500	1500	+	+	五日	九日	卅	卅	卅	卅
78		110		1500	1500	+	+	二日	五日	卅	卅	卅	卅

接種	115	119	193H		204		202		229		229	
對照	B		C		G		I		同		上	
79	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
80	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
101	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
102	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
103	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
104	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
105	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

第 8 表

家兔番號	免 疫 時 間	感 染 時 間	免 疫 量	體 重	「 $\gamma$ 」反應	感 染 局 所	所 見	剖 檢	所 見
51	30日	78日	B	1200	+	二	六	淋 巴 腺	肺 臟
54	110	110	G	1250	+	二	六	淋 巴 腺	肺 臟
56	115	115	10mg 左側	1400	+	二	六	淋 巴 腺	肺 臟
58	115	115	左側	1300	+	二	六	淋 巴 腺	肺 臟
59	119	119	皮下	1300	+	二	六	淋 巴 腺	肺 臟
60	92	92	皮下	1300	+	二	六	淋 巴 腺	肺 臟

表 9 第 1 群

家兔番號	免疫期間	感染期間	免疫量	體重		「ツ」反應	感 染		局 所		剖 檢		所 見		
				免疫時	感染時		局所	局所	局所	局所	局所	局所	局所	局所	局所
131	78日			1400	1410	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
132	78			1400	1410	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
133	115			1410	1420	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
134	116			1410	1420	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
135	119			1410	1420	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		對 照												II 群	

ス。反之、第6日以後ニ於テハ却テ第1群ノ變化第2群ニ比シ稍々強シ。然レドモ兩群ヲ對照非免疫群ト比較セバ後々ニ於テ明カニ病變大ナルヲ認ム。感染40日乃至剖檢時、即感染後期ニ於テハ第1群及對照非免疫群トノ間大差ヲ認メ難ケレドモ、第2群ハ一般ニ明カニ輕度ノ變化ヲ示シ、而シテ第2群中第54、59號ノ如キハ全經過殆ンド無反應ニ終始セリ。

抑、免疫動物ノ有スル免疫性判定ノ標示タリ得ルモノガ不感性ト早期反應ナルコトハ Römer 以來一般ニ認容セラレタル處ニシテ、前者ハ大量菌接種ニ際シ所謂 Koch 氏現象トシテ出現シ後者ハ微量菌接種ニ際シテ起リ得可シ。又牛型結核菌ノ家兔ニ對スル毒性ガ輕微ナラザルコト現今明カニシテ、余ノ場合本菌ノ5mg接種ハ寧ロ大量感染ノ範疇ニ屬ス可キモノト認定シテ妨ゲ無キガ如シ。然レドモ茲ニ留意ス可キハ後述スル如ク對照群ノ剖檢所見ニ於テ、然カク大量生菌ヲ以テ100日以上ニ亙ル感染期間ナリシニ比シ、該病變度甚ダシク高度ナラザルコトニシテ即本實驗ニ用ヒシ牛型菌ノ毒力著シク低下セルヲ推定セシム。於茲、上述ノ成績ヲ省ル時、大量感染ト微量感染トノ見解ノ相違ニ從テ全く相反スル結論ニ立チ至ラザルヤノ憂少カラズ。然レドモ既ニ第1群ニ認メタルガ如キ感染早期ノ無反應性ヲ、縱令之ヲ大量感染部早期反應陰性ト見做サズシテ微量感染ナルガ爲ニ生ゼシ不感性ノ發現ト解ストルモ、感染後期ニ於テ該局所病變ガ對照非免疫群ト何ラ選ブ處ナカリシ事實ヲ説明スル能ハズ、即本牛型菌ノ毒力低下ハ成績判定ニ際シ些ノ障碍無ク、要之、試驗感染局所所見ニ基ク皮膚免疫反應ニ於テハ第2群ニノミノ陽性ナルヲ認容シテ妨ゲナカル可シ。

第四項 剖檢所見 (第7、8、9表參照)

(1) 淋巴腺所見

感染部位ハ右側腹ナル爲右側淋巴腺ヲ以テ局所淋巴腺ト見做サンニ、右腋窩淋巴腺ノ病變ハ第2群ニ比シ第1群ニ強ク、後者ハ對照III群ト殆ンド選バズ、又右鼠蹊淋巴腺ノ變化モ亦第1群-

ニ於テ第 2 群ヨリ強度ナリ。左側淋巴腺ハ特ニ各群ニ著差ヲ認メズ。尙 BCG 1 mg 左膝關節内接種ニ基ク近接淋巴腺(左鼠蹊)ノ變化ヲ檢セバ、試獸盡ク變化ヲ呈スルコト無シ。

(ロ)内臟所見

對照 I 群タル BCG 1 mg 關節内接種群ノ剖檢所見ニ於テハ内臟ニ殆ンド病變ヲ證シ得ズ。依テ第 1 群ノ剖檢時病變ガ唯牛型生菌試驗感染ノミニ基キテ招來セラレシハ明白ナリ。今之ヲ比較觀察スルニ第 2 群ノ病變ハ對照 II 群ノ夫ヨリ稍々輕微ナレドモソノ差顯著ト云ヒ難シ。然ルニ第 1 群ニ於テハ兩群ニ比シ明カニ病變少ク、就中肺次デ腎臟ニ於テ此ノ關係益々明白ニ看取セラル。

#### 第五項 小 括

以上ノ成績ヲ通覽スルニ既ニ第三項ニ於テ述ベシ如ク、第 1 群ノ感染皮下局所ハ剖檢時ニ於テソノ病變第 2 群ニ比シ著明ニ強度ナリシニ不拘、内臟ノ變化ハ全ク之ト相反セリ。而シテ局所淋巴腺ノ病變又第 1 群ニ強カリシ事實ヨリ考察スルニ、第 1 群ノ有スル感染防禦力ハ第 2 群ニ比シ明カニ優レリト解スルノ他ナク、即チ局所淋巴腺ニ於テ結核感染ヲ防衛シ以テ全身蔓延ヲ輕減セシモノト推察サル。體重增加度、「ツ」反應發現度何レモ第 1 群ニ優リシ事實ハ亦之ヲ

以テ首肯シ得可シ。但シ第 2 群ト雖モ之ヲ對照 II 群ニ比スレバ明白ナル如ク、或程度ノ免疫力ヲ賦與セラレ居ルコトハ事實ニシテ、殊ニ皮膚感染局所ノ反應ニ於テハ第 1 群ヲモ凌駕スルガ如キ著明ノ免疫性ヲ呈示セリ。然レドモ第 1、第 2 兩群間ニ生ゼシ此ノ感染局所免疫性ノ相違ニ關シテハ遺憾乍ラ明確ナル解釋ヲ下シ能ハザル所トス。

既ニ第一節ニ於テ余ハ齊シク BCG ヲ用フルモ之ヲ關節内ニ接種セバソノ同量皮下接種ノ場合ニ比シ、ヨリ強度ノ免疫效果ヲ發現セシメ得ル事實ヲ認メタリ。而シテ今ヤ本節ニ於テハ、BCG 關節内接種ニ基ク免疫效果ガ、ソノ皮下接種ノ場合ニ比シ、量的ニ 10 分 1 ノ差アルニ不拘、何ラ劣ル處ナク或ハ寧ロ之ニ優ルヲ知レリ。而シテ本關節内接種法ニ基ク試獸ノ影響ハ擧ゲテ數フ可キモノナク、剖檢時他臟器ニ於ケル病變ノ發生無キコト對照 I 群ニ於テ明カナリ。サレバ以上ノ成績ヨリ BCG 關節内接種法ハ、試獸ニ對シ「ツ・アレルギー」ヲ早期ニ且強度ニ發現セシメ得ルノミナラズ。感染防禦力モ強度ニ賦與シ得ル點ニ於テ、同皮下接種法ニ遙カニ卓越セルモノト結論ヲシ妨ゲナキモノト思惟セラル。

### 第四章 BCG 及微量人型結核生菌膝關節内接種ニ基ク

#### 免疫效果ノ異同ニ就テ

抑々家兎ニ於テハソノ人型結核菌感染ニ對スル抵抗強キコト一般ニ認容セラレタル事實ニシテ、一方 BCG ガ弱毒生菌タル點ニ於テソノ免疫元性ノ優レル所以又周知ノ事項ニ屬セリ。サレバ人型結核生菌タリトモソノ量、期間ニ於テ當ヲ得レバ、今毒力復歸ソノ他ノ問題ハ暫ク措キ、少クトモ家兎ニ對シ弱毒生菌トシテ恰モ BCG ト同様ナル目的ニ使用シ得可キ場合ナキニシモ非ル理ニシテ、余ハ前章ニ於テ BCG 關節内接種ニ依ル免疫元性ノ增強ヲ認メタルヲ以テ更ニ

本章ニ於テハ上記ノ理由ヨリ人型結核生菌ニ基ク本接種法トノ效果ヲ比較検討セントス。

尙本實驗群ハ第三章記載ノ實驗群ト同時ニ行ハレタルモノニシテ成績ノ判定ニ際シテハ相重複ノ餘儀ナキニ至レルモノアレドモ觀察ノ便宜上本章ニ摘録批判ノ資トセリ。

(イ)第 1 群 (BCG 1 mg 左膝關節内接種後牛型結核菌 5 mg 皮下接種)

(ロ)第 3 群 (人型結核生菌 0.1 mg 同上)

(ハ)對照 II 群 (牛型結核生菌 5 mg 皮下接種)

(ニ) 對照 III 群(人型結核生菌 0.1 mg 左膝關節内接種)

以上 4 群ニ互リテ比較検討ス可シ。檢索方法ハ凡テ第三章ニ準ズルコト固ヨリトス。實驗期間中他ノ原因ニテ斃死セシモノ第 3 群 10 頭中 4 頭(中 2 頭ハ誤テ腹腔内ニ接種セシ爲除外ス)、對照 III 群 5 頭中 3 頭アリ。總テ剖檢ニ基ク病變判定ノ資ヨリ除外ス。

**第一項 體重(第 5 表參照)**

第 1、3 兩群ヲ比スルニ免疫時ヨリ感染ニ至ル迄ハ第 3 群ノ増加比率極メテ著シキニ不拘、感染後剖檢時ニ至ル間ニ於テハ全く相反スル結果ヲ示シ而シテ差甚ダ顯著タリ。之ガ説明ハ早急ニ下シ難ケレドモ、唯此ノ際第 3 群ノ免疫期間中體重増加ガ他ノ何レノ群ヨリモ大ナリシ事實ハ寔ニ恰モ關節内接種ニ依ル試獸ノ影響大ナ

ルカノ如キ危悞ヲ呈セシ所論ニ對シ(第三章第一項)更ニ一反證ヲ示セルモノト思惟セラル。全經過ヲ通ジテ觀察セバ確ニ第 1 群ハ第 3 群ニ比シ平均體重增加率高シ。

**第二項 「ツベルクリン」皮内**

**反應ノ發現ニ就テ**

免疫後 25 日目に於ケル「ツ」反應ヲ第 1、3 群及對照 I、III 群ニ就キ相對比スルニ、BCG 1 mg 及人型結核生菌 0.1 mg ナ共ニ膝關節内ニ接種セシ場合生ズ可キ「ツ・アレルギー」ノ發現度ハ何レモ大差ナキヲ認ム。(第 10 表參照)

免疫後 56 日目及 86 日目に於テモ接種法ノ相違ニ基ク「ツ」反應發現ノ差異ハ認メ難ク、而シテ BCG 膝關節内接種ニ依リ皮下接種ニ比シ早期ニ發現セシ「ツ」反應ハ以後 86 日目に至ルモ未ダ著シキ低下ヲ來スコトナシ。

第 10 表

番 號	免 疫 後 25 日 目			同 56 日 目			同 86 日 目			
	24 Std.	48 Std.	判 定	24 Std.	48 Std.	判 定	24 Std.	48 Std.	判 定	
B 膝 C 關 G 節 1 mg 内	101	4.8×4.0	2.0×2.0	卅	2.5×2.0	2.0×2.0	++	2.5×1.0	2.5×2.0	++
	102	2.0×2.0	2.5×2.0	++	1.0×1.0	3.0×3.0	卅	1.5×1.5	3.0×3.2	卅
	103	2.5×1.5	3.0×2.5	++	0.5×0.5	0.5×0.5	±	1.5×1.5	3.0×2.0	++
	104	2.5×3.0	2.0×1.5	++	1.5×1.0	2.0×2.0	+	1.0×1.0	1.0×1.0	+
	105	4.0×3.0	2.0×2.0	++	1.0×1.0	1.0×1.0	+	1.5×1.5	2.0×1.5	+
人 型 生 菌 F 株 0.1 mg 膝 關 節 内	106	2.0×0.5	—	±	±	±	±	—	—	—
	107	2.0×2.0	2.5×2.5	++	0.5×0.5	1.0×1.0	+	1.2×1.2	3.0×2.0	++
	108	2.5×3.5	1.5×1.5	++	2.0×2.0	3.0×2.5	++	±	2.0×1.5	+
	109	2.7×2.7	1.5×1.0	+	—	—	—	1.0×1.0	1.0×1.0	+
	110	2.5×2.0	1.5×1.5	+	0.5×0.5	1.0×1.0	+	1.0×1.0	3.5×2.5	++
	61	2.8×2.0	2.0×1.5	++						
	62	2.0×2.0	1.5×1.5	+						
	65	1.0×1.0	2.0×1.5	+						
	66	2.0×2.0	2.1×2.5	++						
	67	3.0×3.0	3.0×2.6	卅						
	68	2.5×3.0	1.0×1.0	+						
	69	1.0×0.5	0.5×0.5	+						
	70	—	—	—						

**第三項 感染局所所見**

第 7、9、11 表ニ明カナル如ク感染早期ニ於ケル反應ハ寧ロ對照 II 群タル非免疫群ニ強ク、又後期乃至剖檢時所見ニ於テハ同様ニ第 1、3 群ニ大

差ナクシテ寧ロ對照 II 群ノ變化最モ輕微ナリ。

**第四項 剖檢所見(第 7、9、11 表參照)**

(1) 免疫局所所見

第 3 群中家兔第 65 及 70 號ノ 2 頭ハ接種關節腫



ハズト云ハザルヲ得ズ。唯第 1 及 3 群ノ比較ニ於テ、感染局所ノ病變大差ナキニ不拘近接淋巴腺ハ第 1 群ニ於テ強度ノ反應ヲ示シ而モ内臓ノ變化之ト相反セシ事實ハ第 1 群ノ有スル免疫性ガ第 3 群ノ夫ニ優レル爲、結核蔓延ヲ早期ニ局所的ニ阻止スルニ至レルモノト解セラレ、此ノ際第 3 群ノ呈セシ病變中人型生菌ニ基ク變化ノ因子ヲ除外セシモノト假定スルモ尙此ノ關係ハ幾分認容シテ妨ゲナキガ如ク思惟セラル。

**第五項 小 括**

本章ニ於テハ最初企圖セシ如ク人型結核生菌微

量關節内接種ニ依リ試獸ニ些ノ進行性全身結核ヲ招來セシムルコトナクシテ一定ノ免疫性ヲ賦與セシメントスレドモ不幸ニシテ之ヲ果シ得ズ、從ツテ本型菌關節内接種自體ニ基ク免疫效果ノ判定ハ之ヲ明瞭ニ下ス能ハザリキ。然レドモ本群ト雖モ、之ヲ BCG 關節内接種群ニ於ケル成績ニ於ケル成績ト相對比スルニ於テハ、少クトモ後者ノ有スル感染防禦力ガ前者ヨリ或程度優レルモノト認定シテ大過ナカル可ク思惟セラル。

**第五章 BCG ノ治療效果ニ就テ**

從來 BCG ノ免疫學の方面ニ關スル研究ハ多數存スレドモ、ソノ治療效果ニ關シテハ甚ダ尠ク、而モソノ多クハ否定的結論ニ到達セルガ如シ。茲ニ於テ、余ハ上述ノ如キ關節内接種ニ基ク

BCG ノ免疫元性強化現象ニ鑑ミ、更ニ本法ヲ治療效果檢索ニ適用ス可ク企圖セリ。ソノ成績次ノ如シ。

**第一節 實驗方法**

第二章既述ノ牛型結核菌 B<sub>1</sub> 株 5mg ヲ各家兎右側腹皮下ニ接種後 30 日ニ至リテ、1 群ニハ BCG 1mg ヲ、他ノ 1 群ニハ人型結核生菌 0.1mg ヲ共ニ左膝關節内ニ注入セリ。前者ヲ第 1 群、後者ヲ第 2 群トス。本實驗ハソノ感染、剖檢等

總テ第三章第二節及第四章實驗群ト同時ニ施行セシヲ以テ後者ニ於ケル無處置群ハ又本章ニ於テモ對照群トシテ比較考究ノ資タリ得可シ。感染期間ハ 78 日乃至 119 日ニシテ、試獸ハ凡テ屠殺剖檢ニ附セリ。

**第二節 實驗成績**

**第一項 體重(第 12 表參照)**

各群平均體重ハ常ニ増加ヲ迎レドモソノ間特ニ顯著ナル差異ヲ證スル能ハズ。

**第二項 感染局所所見(第 7、9、13 表參照)**

感染後 30 日、即 BCG 乃至人型結核生菌膝關節接種以後ニ於ケル感染局所變化ノ推移ヲ窺フニ特ニ著明ナル懸隔ヲ認メズ、剖檢時ニ於テモ亦

同斷タリ。

**第三項 剖檢所見(第 7、9、13 表參照)**

(イ) 淋巴腺所見ニ於テハ各群ニ大差ナキニ反シ(ロ) 内臓所見ニ於テハ特ニ肺、腎臟ニ於テ第 1、2 群ノ呈スル病變ガ對照タル無處置群ニ比シ明カニ高度ナリ。脾臟ニ於テモ後者ハ内眼の病變ヲ呈セシモノ無キニ反シ、前 2 群ハ之ヲ有セリ。第 1、2 群間ノ比較ニ於テハ内臓病變度殆ンド逕庭ヲ有セズ。

**第四項 BCG 乃至人型結核菌 接種關節所見**

第 12 表

	始體重	増 減	治療元 接種時	増 減	剖檢時	實 驗 始 終 差
第 1 群	1833	+ 48	1881	+ 60	1941	+108
第 2 群	1843	+130	2073	+166	2239	+296



## (イ) BCG 接種局所所見

試家兎 9 頭中肉眼的病變ヲ呈セシモノ 3 頭アリ。即第 111 號ハ左膝關節滑液膜稍々肥厚シ蒼白ニシテ漿液性關節液中ニ半米粒大ノ黃色膿塊數個浮游ス。第 112 號モ略々同様ニシテ關節液ハ黃色稍々粘稠ナリ。第 115 號ハ滑液膜ノ肥厚著明ナラザレドモ黃色膿塊數個ヲ認ム。

## (ロ) 人型結核生菌接種局所所見

試家兎 9 頭中特ニ顯著ナル肉眼的病變ヲ認メシモノ 3 頭アリ。ソノ所見(イ)ト大差ナキモ(第 121 號)、第 122 號ハ大腿骨下端關節部軟骨ニ骨潰瘍ヲ作り乾酪様被膜ヲ以テ蔽ハレタリ。第 129 號ハ該關節ノ腫脹高度ニ認メラレ關節液ハ膿性粘稠ヲ有ス。

## 第三節 小 括

既ニ第四章ニ述ベシ如ク余ノ場合ニ於テ人型生菌 0.1mg 膝關節内接種ハ單ニ之ノミニ依リテモ或程度ノ病變ヲ試獸(家兎)ニ招來セリ。サレバ本章ニ於ケル第 2 群ノ病變モ之ガ同一條件下ニ行ハレタル實驗タル以上、ソノ結果ガ唯牛型菌感染ノミニ基キタルモノニ非ルハ明カニシテ寧ロ兩者相俟チタル恰モ重複感染ニ類スル狀態ニ存ス可キモノト推定サレ、從ツテ第 2 群ノ病變ガ對照ヨリ高度タリシ事實ハ之ヲ以テ克ク首

肯セラル可シ。而シテ第 1 群ノ病變ガ斯カル第 2 群ノ夫ト大差ナク、更ニ對照ニ比シ明カニ高度ナリシ事實ハ BCG 膝關節内接種ニ基ク治療ノ效果ノ發現ヲ否定スルノ止ムナキモノト推定サル。斯ハ更ニ同一感染要約ニ從ヘル第四章第 1 群(即 BCG ノ同量膝關節内前處置免疫群)ノ内臟所見ト相對比スル時益々ソノ感深キヲ覺ユ可シ。

## 第六章 總括並ニ考察

以上ノ成績ニ徴スルニ、BCG 關節内接種ニ基ク免疫效果ハ同皮下接種ノ場合ニ比シ遙カニ強ク、斯ハソノ同量ヲ用ヒタル場合ハ固ヨリ、更ニ量的ニ異ナル場合ノ比較ニ於テモ亦看取スルヲ得タリ。

而シテ BCG 關節内接種ニ基ク試家兎ノ影響如何ヲ尋ヌルニ、從來皮下、皮内、辜丸内、角膜乃至眼房内、血管内、腹腔或ハ蜘蛛膜下腔内等各種ノ接種法ニ依ル本菌ノ病原性檢索試驗ニ於テ、一般ニ之ガ進行性病變ヲ作ラズ且毒力復歸ヲ有セズト結論セラレ居ルト齊シク、25 頭ノ本菌 1 mg 接種家兎中肉眼的ニ局所ニ病變ヲ呈セシモノ僅ニ 5 頭ニ過ギザルノミナラズ、斯ノ如キモノト雖モ他臟器ニハ毫モ結核性變化ヲ來ス事ナカリキ。接種關節局所ノ病變トシテハ主トシテ滑液膜ノ肥厚、漿液性稍々粘稠ナル關節液中粟粒大膿瘍塊ノ浮游等ニシテ之ヲ人型生菌 0.1mg 同接種ニ基ク病變ト相對比セバ肉眼的

觀察ノミニ依リテモソノ差ハ自ラ明白タリ。本 BCG 關節内接種ヲ受ケタル試獸ノ體重増減率ニ關シテハ一見恰モ減少ヲ辿ルガ如ク見エテ、而モソノ然ラザル所以既述ノ如ク而シテ本菌接種近接淋巴腺ノ變化ハ本實驗ニ於テハ擧ゲテ證ス可キモノ無シ。要之 BCG ノ本實驗量ヲ以テシテハソノ關節内接種ニ基ク試獸ノ影響殆ド無キカ或ハ輕微ナルヲ類推シテ妨ゲ無キガ如シ。抑モ Calmette ハ當初哺乳兒ニ對シ BCG ノ經口的投與法ヲ用ヒタルモノニシテ、以來實驗ニ本菌ノ經口、皮下乃至皮内免疫ノ優劣ヲ考究セルモノ尠カラズ。而シテ後者ノ前者ニ優レル所以ヲ提唱スルモノ Bruzema; Jensen; Silberschmidt; B. Lange u. K. Lydtin; B. Lange u. R. Wethmar; 今村及門下生、渡邊、米澤ソノ他甚ダ多ク、戸田教授モ經口免疫ニ比シ皮下接種ニ於テハ菌量少クシテ而モ強度且確實ナル免疫效果ヲ擧ゲ得ルヲ提示セラル。即チ斯ノ

如キハ齊シク BCG ノ以テスルモノノ接種法ノ相違ニ從ヒ免疫效果ノ強弱又之ニ伴フ可キヲ示スモノニシテ、余ノ實驗ニ於テモ亦此ノ間ノ消息ヲ明カニナシ得タリ。而モ余ハ更ニ一歩ヲ進メテ BCG 關節内接種ニ依リ皮下接種ニ比シ更ニ少量ヲ以テ一層強度且確實ナル免疫獲得ニ成功ス。B. Schwarz ハ家兎結膜ニ BCG 10mg ノ點眼セシ後、強毒菌 0.001mg 皮下感染ニ對シ、ソノ 1 mg 結膜感染ニ對シト同程度ノ免疫力ノ發現ヲ認メタルモノニシテ、即之ヨリセバ BCG ニ依ル結核免疫獲得ニ際シ營ニ經口乃至皮下接種法ニ止マルコト無ク、廣ク該接種法ノ考究ヲ行フ可キ必要ヲ痛感スルト共ニ、余ノ場合ノ如ク寧ろ之ニ優レルモノスラ存スルコトハ將來結核免疫對策ニ向ヒ或程度ノ示唆ヲ與ヘ

タルニ非ルヤト思惟セラル。

BCG ノ治療效果ニ關シテハ之ヲ否定スルモノ多ク、I. Balteanu, A. Toma et A. Garaguli ハ皮下試驗感染後皮下乃至經口的 BCG 投與ノ無効ナルノミナラズ、經口的強毒菌感染ノ場合ニ於テモ BCG ノ經口的投與ハ無効ニシテ皮下接種ニ於テノミ、ソレモ僅カニ效有リシニ過ギズト云フ。更ニ氏等ハ BCG 接種後 2 ヶ月ニシテ牛型菌感染ヲ行ヒタルニ家兎ニ就テ靜脈内接種ニ基ク本菌ノ治療效果ヲ檢シタレド總テ否定的結論ニ到達セリ。余ノ場合ニ於テモ關節内接種法ニ依リ BCG ノ免疫效果顯著ナルモノアルヲ認メシニ不拘、治療效果ニ於テハ全然之ヲ立證スル能ハザリキ。

## 結 論

BCG ノ家兎膝關節内接種免疫法ハ同皮下免疫法ニ比シ「ツ・アレルギー」ヲ早期ニ且強度ニ發現セシムルノミナラズ、ソノ持續期間モ尠ルコト無ク、更ニ試驗感染ニ對シテヨリ強キ感染防禦力ヲ示セリ。而シテ本關節内接種法ニ基ク試験ノ影響ハ極メテ輕微ナルヲ知ル。本法ニ基ク BCG 治療效果ノ檢索ハ否定的結論ニ到達セリ。

附記 擱筆ニ臨ミ御懇篤ナル御指導、御校閲ニ與リタルノミナラズ、應召中ト雖モ終始御厚情ヲ相賜ハリタル恩師戸田教授並ニ赤岩教授ニ對シ滿腔ノ感謝ノ誠實ヲ捧ゲ更ニ細菌學教室諸兄ノ御厚情猶特ニ同僚森良雄學士ガ示サレタ絶大ナル御援助ニ對シテハ言語ニ表現シ得ザル深謝ノ意ヲ表ス。

## 主要文獻

1) B. Lange u. Lydtin, Z. f. Tbk. Bd. 50, 1928. Z. f. Hyg. Bd. 108, 1928. 2) B. Lange u. Wethmar, Z. f. Hyg. Bd. 110, 1929. 3) Bruzema, Z. f. Hyg. Bd. 111, 1931. 4) Beerens, C. R. Soc. Biol. T. 127, 1938. 5) 今村, 日新醫學. 19 卷. 6) 伊藤, 結核. 7 卷, 昭 4. 8 卷, 昭 5. 7. I. Balteanu, A. Toma et A. Garaguli, C. R. Soc. Biol. T. 118, 1935. C. R. Soc. Biol. T. 113, 1933. 8) Jensen, Z. f. Immforsch. Bd. 70, 1931. Ann. Inst. Past. T. 57, 1936. 9) 森良, 結核. 16 卷, 昭 13. 10) Paraf., C. R. Soc. Biol. T. 115, p.

1512. et 1513. 1934. 11) R. Schwarz, C. R. Soc. Biol. T. 127, 1938. 12) Silberschmidt, Schwed. med. Wschr. No. 47, 1930. 13) 高橋, 伊藤, 結核. 8 卷(昭 5). 14) 戸田, 滿醫雜. 18 卷. 4. 5. 6 號(昭 8). 15) 戸田, 箭頭, 滿醫雜. 19 卷. 5 號(昭 8). 16) 戸田, 實地醫家ト臨牀. 14 卷. 11 號(昭 13). 17) 戸田, 箭頭, 結核. 11 卷(昭 8). 18) 渡邊, 細菌學雜誌. 423. 昭 6. 19) 米澤, 結核. 8 卷(昭 5). 20) 柳川, 大阪醫雜. 33 卷 8 號(昭 9). 21) 稅所, 結核. 7 卷. 8 號(昭 4). 8 卷. 2 號(昭 5).