

家兎皮下ニ接種セシ B. C. G ノ生存期間ニ就テ

(昭和 16 年 7 月 30 日受領)

慶應義塾大學醫學部細菌學教室(主任 小林教授)

加藤 銀 治 郎

一、緒 言

B. C. G ハ弱毒ナガラ一定ノ毒力ヲ有シ、之ヲ動物ニ接種スレバ一定ノ病變ヲ起スコトニ對シテハ異議ハ少イ様デアルガ、B. C. G ノ對結核菌免疫ノ效果ニ對シテハ猶議論ガ多少殘サレテキル様ニ考ヘル。例之 B. C. G 接種ニ依ツテ生ズル免疫發生ノ時期或ハ其ノ持續期間ニ關シテ、B. C. G ノ被接種生體內ノ生存期間ガ重要ナル役ヲ演ズルトサレテキルガ、此ノ事實ヲ培養ニ依ツテ證明シタ實驗ガ少イ。余等ハ人體ノ

B. C. G 接種局所ニ生ジタ膿瘍ノ全例カラ B. C. G ヲ純粹ニ培養スル事ガ出來タ。而テ培養シ得ル菌數ハ漸減シテ遂ニ培養不能トナル。然シ接種局所ニ於テ B. C. G ガ増殖シタルヤ否ヤニツイテハ言及出來ナイト報告シタコトガアル⁽¹⁾。故ニ余ハ家兎皮下ニ B. C. G ヲ接種シ、培養ニ依ツテ其ノ生體內生存期間ヲ確メ、同時ニ生體內ニ於テ B. C. G ハ増殖スルヤ否ヤニ就テ實驗ヲ行ツタ。

二、實驗方法

1. 菌株及ヒ接種菌液

北里研究所保存 B. C. G 444 株ノ 5%「グリセリン」水加馬鈴薯培地ニ 4 週間(28日) 37 度ニ培養セルヲ白金耳ニテ輕ク搔キ取り、滅菌濾紙ノ間ニハサミ、水分ヲ充分吸ヒ取りテ秤量。滅菌瑪瑙乳鉢ニテ丁寧ニ磨細シ、滅菌生理的食鹽水ヲ除々ニ加へ、1 cc = 1 mg ノ菌ヲ含有スル平等菌浮游液ヲ作ル。菌液作製後直チニ顯微鏡下ニ菌ノ孤立スルヲ確ム。

2. 試験

體重 1.5 疋内外ノ元氣ナル家兎 20 頭。菌液注射 3 日前、北里研究所製舊「ツベルクリン」ヲ食鹽水ニテ 4 倍ニ稀釋シ、之ヲ豫メ硫酸「バリウム」ニテ脫毛セル脊部皮内ニ「ツベルクリン」注射器、 $\frac{1}{6}$ 注射針ヲ以テ 0.1ccヲ注射。48 時間後注射局所ニ全ク反應ナキ家兎ノミヲ使用ス。

3. 菌液注射部及ヒ注射量

菌液作製後 2 時間以内ニ豫メ硫酸「バリウム」ニテ脫毛セル兩側前肢(肘關節、肩胛關節ノ中央部前面)ノ皮下ニ沃度丁幾消毒後「ツベルクリン」注射器、 $\frac{1}{4}$ 注射針ニテ各側 0.25cc宛、合計 0.5cc(0.5 mg 菌量)ヲ注射ス。

4. 觀察法

毎日體重測定、注射局所ノ硬結ノ有無ヲ觸診スル一方、10日、20日、30日、45日、60日、80日、130日ニ、2 頭宛「エーテル」麻醉ニテ殺シ、淋巴腺 9 ヶ所及ヒ肺、肝、脾ヲ無菌的ニ抽出、肉眼の檢索ノ後、淋巴腺ハ全部、内臓ハ其ノ一部分ヲ滅菌乳鉢内ニテ充分磨細シ、約 5 倍量ノ 5%硫酸水(容量比)ヲ加へ、ヨク混和シ、30 分後 1 分間 3000 回廻轉遠心器ニテ 20 分間遠心シ其ノ沈渣ヲ Petraghani 培養基 2 本ニ充分塗抹シ、37 度孵卵器ニ收メ、2 ヶ月間觀察ス。

三、實驗成績

1. 臨牀の所見

B. C. G 注射ニ依リ特別ナル發熱モナク、其ノ

タメ食慾、元氣等ノ減退ヲ來サズ。注射局所ニ硬結、潰瘍ノ發生ヲ見ズ。體重ハ下痢、肺炎等

ニテ死亡セル例ヲ除キ、全例ニ於テ漸次増加ス。

2. 「ツベルクリン」皮内反應

4倍稀釋「ツベルクリン」液0.1ccヲ用フルモ反應ハ概シテ微弱デ、發赤不明ノモノガ可成リ多シ。實驗成績表ニハ發赤及ビ硬結ヲ耗ニテ示シタ。5耗以上ノ發赤或ハ硬結ヲ陽性トスルナラバ B. C. G 注射後3週間目デハ15頭中7頭ガ陽性、1ヶ月後ニハ9頭全部陽性ニ轉化シタ。2回反應ヲ試ミタ例デハ何レモ第1回ヨリ第2回目ガ比較の強ク反應シテキル。

3. 肉眼の剖檢所見

淺頸部淋巴腺ニハ⁽²⁾下顎骨淋巴腺、耳下前顔靜脈淋巴腺、耳下外頸靜脈角淋巴腺、内淺外頸靜脈頭部淋巴腺ヲ、腋窩腺ニハ胸側動脈淋巴腺、固有腋窩淋巴腺ヲ、肺門部淋巴腺ニハ左氣管氣管枝淋巴腺、右側氣管淋巴腺ヲ、肝門腺ニハ肝淋巴腺、頭部十二指腸淋巴腺ヲ、鼠蹊腺ニハ内淺鼠蹊淋巴腺外淺鼠蹊淋巴腺ヲ含メテ表ニハ示シテアル。又表中ノ記號ハ左記ニ依ツタ。

(+)尋常ノ大サヨリ腫脹シテキルト思ハレタ

モノ

(+)明ラカニ腫脹シテキルモノ

(++)顯著ナ腫脹ヲ來シテキルモノ

表ニ示サレタ如ク概シテ局所淋巴腺即チ腋窩腺ノ腫脹ガ著明デ、B. C. G 接種後約3週間ヨリ現レ、11週後ニハ消失スル如ク思ハレル。腫脹セル淋巴腺ハ髓様腫脹デ、肉眼的ニハ結節モナク、乾酪變性モナイ。肺、肝、脾ニアツテ肉眼的ニ見得ル變化、特ニ結節ハナカツタ。

4. 培養所見

B. C. G ノ培養基面ニ發育セルモノヲ+(ゴヂ、ク記號)記號ヲ以テ示シ、其ノ右側下部ニ集落數ヲ記入シタ。試獸20頭中陽性成績ヲ得タモノガ4例、培養シ得タ箇所ハ淺頸部淋巴腺1回、腋窩腺4回デアル。内臓カラハ1回モ培養スルコトガ出來ナカツタ。集落ハ何レモ4週間内肉眼的ニ認メラレル様ニナルガ、何レノ場合ニモ集落數ガ甚ダ少ナカツタ。培養成績陽性ヲ示シタ家兔ノ生存期間ハ17日乃至60日デアツタ。

四、考 案

結核菌ニ對スル免疫ハ生結核菌ニヨツテノミ得ラレルコトハ Römer⁽³⁾, Kraus u. Gross⁽⁴⁾, Kraus u. Volk⁽⁵⁾ 等ガ既ニ實驗證明シタ所デアル。Calmette⁽⁶⁾ 又 B. C. G 有效ノ論據ヲ茲ニ置キ、B. C. G ノ人體内寄生或ハ共棲ニ依ツテ對結核菌免疫ヲ得ラレルト説明シテキル。一方現在佛國デ行ハレテキル B. C. G 接種法⁽⁷⁾ヲ見ルニ、第1回ハ出生直後、第2回ハ1年、第3回ハ滿3歳、第4回ハ7歳、第5回ハ15歳ノ時ニ再接種シテキル。本接種法ノ接種期間ニ對スル論據ハ不明デアルガ、對結核菌免疫ガ生結核菌ニヨツテノミ得ラレ、其ノ死滅ニヨツテ免疫力ガ失ハレルナラバ、B. C. G ハ可成リ長期間人體内デ生存シテキルカノ如ク考ヘラレル。然ルニ高橋、伊藤⁽⁸⁾ハ家兔ノ後肢皮下へ50mgノ B. C. G ヲ接種シ、2ヶ月後乾酪化シタ局所淋巴腺ニ抗酸性ヲ證明シタ。原澤⁽⁹⁾ハ家兔へ5

mgヲ靜注シ病理組織學的ニ病變及ビ B. C. G ノ存在ヲ追求シ、B. C. G ハ注射後2週目ニ最も多ク、以後ハ上皮細胞内ニ於テ漸次崩壞シ、顆粒狀トナリ、9週目ニハ全ク認メラレナクナル。又白鼠皮下ニ接種シタ實驗⁽¹⁰⁾デハ30日目ニ剖檢シテ、組織學的ニ肺、肝、局所淋巴腺ニ輕度ノ變化ハ認メタガ、抗酸性菌ハ認メナカツタ。R. Kraus⁽¹¹⁾ハ海狸腹腔ニ B. C. G ヲ接種シ、4週後肉眼的ニ變化アル大網ノ部ニ組織學的ニ好酸性菌ヲ認メタ。E. Suarez⁽¹²⁾ハ同様實驗ニテ60日目ニ大網カラ組織學的ニ B. C. G ヲ證明シタ。其ノ他 B. Lange u. K. Lydtin⁽¹³⁾ハ B. C. G ヲ海狸及ビ家兔ノ皮下ニ接種シ、局所ニ生ジタ膿瘍中ニ海狸デハ3—4ヶ月、家兔デハ7—9ヶ月間好酸性菌ヲ認メルト云フ。以上ハ組織學的ニ好酸性菌ヲ認メタノデ、菌ノ生死ハ不明デアル。渡邊(義)⁽¹⁴⁾ハ接種動物ヨリ B. C. G

ヲ分離培養 スルコトハ 接種後 15 日以内ニ限ラレ、其レ以後ニハ時トシテ培養シ得ルモ多クハ陰性デアルト云ヒ、Gerlach⁽¹⁵⁾モ B. C. G 接種後比較的短時間ニ於テノミ分離可能ト云フ。又谷澤⁽¹⁶⁾ハ海狸腹腔ニ B. C. G ヲ注射シ、肉眼的ニ變化ヲ惹起セル大綱ノ乳劑ヲ更ニ健康海狸腹腔ニ注射ス。斯クノ如ク繼代ニ動物ヲ通過スレバ、三代目ニハ病變極メテ輕微トナルタメ B. C. G ハ速カニ體內デ死滅スルト想像シタ。B. Lange u. K. Lydtin⁽¹³⁾モ B. C. G 接種後 6 頭ノ海狸中 3 頭カラ B. C. G ヲ培養シ得タニスギナイト云フ。Selter⁽¹⁷⁾ハ B. C. G 接種ニヨル免疫ノ發生及ビ其ノ持續期間ヲ海狸デ實驗スルタメ 1 mg ノ菌ヲ腹壁皮下ニ注射シ、培養 (Petragnani 培養基) ニヨツテ B. C. G ノ生死ヲ追求シテキル。而テ接種後 2 週目ニ内臓ニ多クノ菌ヲ證明スルガ、特ニ増菌シテキルトハ考ヘラレナイ。30—45 日デ菌ハ減少シ、60 日ニハ内臓ニ多クハ見ラレナイ。依ツテ B. C. G ハ體內デ急速ニ死滅スルト考ヘラレルト發表シテキル。以上ノ文獻ニヨレバ接種サレタ B. C. G ハ組織學的檢索ニヨツテモ可成リ知時間内ニ消失スル。培養或ハ動物體通過等ノ方法デハ更ニ速カニ死滅スル様デアル。

著者ハ從來ノ動物實驗ニ比スレバ少量ノ B. C. G (0.5 mg) ヲ家兎皮下ニ、且感染經路ガ比較的明瞭ト思ハレル前肢ニ接種シテ培養ニヨリ菌ノ消

長ヲ追求シタ。其ノ培類法ニ關シテモ B. C. G ヲ高濃度ノ硫酸水デ處置スルコトハ好影響ヲ與ヘナイ如ク思惟サレルノデ⁽¹⁾、予等ガ嚮キニ人體材料カラ B. C. G ヲ培養シタト同一方法ヲ採用スル様ニ注意ヲシタ。且接種菌液中ニ生 B. C. G ガ多數含マレテキル事ハ接種直後接種菌液ヲ培養シタルニ、Petragnani 培養基面ニ、3 週後菌苔ヲナシテ B. C. G ガ生育シタ事實デ確メルコトガ出來ル。斯クノ如ク實驗ニハ充分注射ヲ拂ヒタルニカカワラズ其ノ結果ハ前述ノ如クデ、B. C. G ハ局所淋巴腺ヲ越エナイ。コノ事實ハ B. Lange u. K. Lydtin⁽¹³⁾、原澤⁽¹⁸⁾モ認メテキル。而テ B. C. G ハ局所淋巴腺内ニ接種後約 2 週目ヨリ約 6 週間迄ニ生存シテキルガ、其ノ數ハ甚ダ少イ。然モソノ間淋巴腺内デ増殖スル傾向ガ全クナイ。コレハ Selter ノ成績ト殆ド同一ト云フコトガ出來ル。依ツテ著者ノ行ツタ實驗法及ビ其ノ成績カラ云フナラバ、家兎皮下ニ接種サレタ B. C. G ハ人體ニ於ケルヨリ大量デアルガ、局所淋巴腺ヲ越エテ擴散スルコトガナイ。且淋巴腺内デ増殖スルコトモナク、接種後 2 ヶ月以内ニ死滅スル。接種局所デ増殖スルヤ否カハ直接確メルコトガ出來ナカツタガ、B. C. G 接種ニヨツテ惹起サレル過敏症モ弱イ。是等ノ點カラ考ヘテ B. C. G ノ效果即チ對結核菌免疫獲得ノ程度及ビ其ノ持續性ニ對シテ再吟味ヲ要スルモノト考ヘル。

五、結 論

家兎皮下ニ B. C. G 0.5 mg ヲ接種シ、次ノ如キ成績ヲ得タ。

1. 家兎ハ B. C. G 接種ニヨリ食慾減退、體重減少ヲ起サズ。
2. 接種後 1 ヶ月ニテ「ツベルクリン」皮内反應ハ全例ニ於テ陽性ニ轉化スルモ、其ノ程度ハ弱シ。
3. 注射局所ニ硬結、膿瘍ヲ生ゼズ。
4. 局所淋巴腺腫脹ハ 3 週間頃ヨリ現ハレ、約 11 週迄持續ス。然シ乾酪變性ニ陥ラズ、結核性

結節モ肉眼的ニナシ。肺、肝、脾ニ肉眼的變化ナシ。

5. 各所淋巴腺及ビ内臓ノ培養ニ依レバ、接種サレタ B. C. G ハ 2 週間後ニ局所淋巴腺ニ達スルモ、之ヲ越エテ擴散セズ。而テ局所淋巴腺内ニテ増殖セズ。接種後 60 日ニ到レバハ B. C. G ハ生存セザルガ如シ。

擱筆スルニ臨ミ、恩師小林教授ノ御指導、御校閲ヲ深謝ス。

主ナル文獻

1) 黒川, 其ノ他, 細菌學雜誌. 529 號. 昭和 15 年 3 月. 2) 坂本, 結核. 第 11 卷. 昭和 8 年. 3) Römer, Beit. z. klin. d. Tub. 1908. Bd. 11. 4) Kraus u. Gross, Zbl. f. Bakt. 1908. 5) Kraus u. Volk, Wien. klin. Wsch. 1909, 1908. 6) Calmette, Z. f. Tub. Bd. 50. H. 1, 1928. 7) 岡, 實驗醫報. 25 年. 297 號. 昭和 14 年. 8) 高橋, 伊藤, 結核. 第 8 卷. 昭和 5 年. 9) 原澤, 細菌學雜誌. 417 號. 昭和 5 年. 10) 原澤, 細菌學雜誌. 418 號. 昭和 5 年. 11) R. Kraus, Ha-

ndbuch d. pathogenen Mikroorganismen Bd. V 2, 1928. S. 381. 12) E. Suarez, Wien. klin. Wsch. 1927. Nr. 12. S. 381. 13) B. Lange u. K. Lydtin, Z. f. Tub. Bd. 50. H. 1, 1928. 14) 渡邊義政, 結核ノ細菌及免疫學. 15) Gerlach Z. f. immun. Forsch. 1927. Bd. 51. 16) 谷澤, 大阪醫學會雜誌. 30 卷. 2 號. 昭和 6 年. 17) Selter, D. m. Wsch. Jg. 65. Nr. 27, 1939. 18) 原澤, 細菌學雜誌. 414 號. 昭和 5 年.

會報並ニ雜報

1 月中新入會者

- | | | | |
|-----------------|----------------------------|------------------|-------------------------------|
| 町田憲二 | 東京市芝區新堀河岸三七太田方 | 稻垣忠子 | 吳市松本町三三 |
| 江刺家敏夫 | 奉天市大和區滿洲醫科大學高森内科 | 北野政次 | 奉天市大和區滿洲醫科大學微生物學教室 大陸傳染病學會事務所 |
| 傷痍軍人宇奈月溫泉療養所 | 富山縣下新川郡内山村 | 木村立夫 | 神戸市灘區備後町一ノ五八 |
| 日本醫科大學圖書室氣付第三醫院 | 東京市本郷區駒込千駄木町五九 | セブランス聯合醫學專門學校圖書課 | 京城府南大門通り五丁目 |
| 陸子敬寄 | 中華民國北京市北京大學醫學院 | ベツレヘムノ園 | 東京府下瀨瀨村野火止野驢 |
| 井上章子 | 東京市中野區江古田三丁目一一六一 東京市療養所内醫局 | 中村朝男 | 大阪府泉南郡貝塚町名越貝塚千石荏病院 |
| 後藤勳藏 | 東京市中野區江古田三丁目一一六一 東京市療養所内醫局 | 瀧野増市 | 大阪府泉南郡貝塚町名越貝塚千石荏病院 |
| 小野享 | 滿洲國北安省鐵驢縣鐵驢訓練所病院 | 上坂一郎 | 京都市左京區京都帝大結核研究所 |
| 森林大郎 | 中支派遣榮一六四四部隊 | 尾林秀春 | 市川市大字市川三〇三二 |
| 中田二三男 | 東京府立川市柴崎町三丁目二七一三 | 佐藤清一郎 | 淀橋區柏木一ノ五三東京醫專外科 |
| 木村正 | 金澤市金澤陸軍病院泉野臨時分院 | 小島太郎 | 豐島區西巢鴨二ノ一九九三 |
| 奈良縣協同病院 | 奈良縣高市郡畝傍町 | 藤井敏夫 | 廣島縣芦品郡府中町府中町立病院 |
| 林武夫 | 東京市中野區鷺ノ宮一ノ八五 | 帝國生命保險財務課 | 東京市麴町區丸ノ内一ノ一ノ二 |
| 堀井與喜 | 大阪府泉南郡貝塚町傷痍軍人療養所 | 西山文雄 | 滿洲國北安省鐵驢縣青年義勇隊鐵驢訓練所病院 |
| 自然療養社津屋崎海濱醫院 | 福岡縣宗像郡津屋崎町渡一四九〇 | 坂上清 | 滿洲國北安省鐵驢縣青年義勇隊鐵驢訓練所病院 |
| 朽木縣立松壽園 | 朽木縣足利郡毛野村大字大沼田六二二 | 鐵驢訓練所病院 | 滿洲國北安省鐵驢縣青年義勇隊 |
| 武田德晴 | 臺北市旭町八 | 矢崎定雄 | 兵庫縣有馬郡三輪町春霞園 |
| | | 尾關己一郎 | 福岡市白金町一五 |
| | | 伊藤愛二 | 靜岡縣磐田郡二俣町天龍莊醫局 |
| | | 岡庭徳子 | 東京府下北多摩郡東村山村野口九六 |