

# 結核ノ免疫機序ニ關スル實驗的研究

財團法人結核豫防會結核研究所(指導者 柳澤謙博士)

細 沼 榮

(本論文ノ要旨ハ昭和18年3月、第17回聯合微生物學會ニ於テ發表セルモノデアル)

## 第 一 報

### 第 一 章 緒 言

人ハ皆生レナガラニシテ結核菌ニ對スル感受性ヲ持ツテキル。然シ結核菌ノ感染ヲ受クタ總テノ人ガ悉ク發病スルモノデハナイ。而シテ此ノ初感染ニ際シテスベテノ個體ガ發病シナイ理由ニツイテハ今日至ク不明デアル。然シナガラスノ如キ先天性因子ニ依ル結核菌ニ對スル抵抗力ハ後天的ノ夫ニ比スレバ至ク問題ニナラナイホド僅少デアル。翻ツテ現状ヲ見ルニ結核症ノ蔓延ハ實ニ甚ク結核ノ感染ハ萬人此ヲ免ルル能ハザル状態ニアルノデ、尙更後天的ニ特異的ニ抵抗力ヲ高メル必要ナルノハ言フ迄モナイ事デアル。此ノ後天的特異的抵抗力即チ結核ニ對スル免疫ヲ個體ニ賦與スル目的デ從來種々ナ試ガナサレテ來タガ此ハ凡ソ次ノ三ツニ要約サレト思フ。

- 1) 有毒結核死菌「ワクチン」ヲ以テ個體ヲ免疫スル方法。
- 2) 弱毒生結核菌「ワクチン」ヲ以テ個體ヲ免疫スル方法。
- 3) 有毒結核生菌ノ極メテ少量ヲ以テ個體ヲ免疫スル方法。

而シテ1)ハ既ニ結核菌ノ發見者タルRobert Kochノ試ミテ以來多數ノ人々ニヨリ試ミラレタガソノ効果ハ殆ド認メラレナク從ツテ今日此ヲ用ヒル人ハ殆ドナイ。(但シ之ハ其ノ後適當ナ方法ヲ用フレバ死菌ヲ以テシテモ充分ナル「ツベルクリン」反應及ビ免疫ヲ個體ニ發現セシメ得ル事が明ニサレタ。即チCouloud 其ノ他ノ行ヘル如ク「バラフィン」ノ其ノ他ノ物質ニ包埋シテ接種スルカ又ハ著者ガ行ヒ第3報ニ詳述セル方法ニ從ヘバ可能ナノデKoch 其ノ他ノ此ヲ認メ得ナカツタノハ恐ラク一回限リノ注射ノ爲メ速ニ菌體ガ體內ニ於テ破壊サレ喪失シタタメニソノ効果ヲ認メル暇ノ無カツタモノト想像サレル。)又3)法ハ常ニ甚シイ危

險ト煩雜ナ手數ヲ伴フノデ此亦到底廣ク行フコトハ出來ナイノデアル。殘サレタ2)ノ方法ニ關シテハ從來種々ナ人々ニヨリ試ミラレ現今デモ結核ニ有効ナル唯一ノ免疫方法トシテ盛ニ用ヒラレテキル。而モ其ノ効果ハスデニアラユル角度ヨリ檢討證明濟ミデアル。斯ノ研究ノ端緒ハスデニ1891年ニ Grancher 及ビ Ledonx-Leband (1) ニヨツテ始メラレ、其ノ後 Trudeau (2,3) Behring (4)、Neufeld (5,6,7, ), Klimmer (8) 等ニヨリ熱心ニ試ミラレテ。ソシテソノ滅毒ノ方法モ化學藥品ヲ用フルトカ、菌ノ發育ニ餘リ適シナイ培地ニ連續繼代培養スルトカノ方法ガ用ヒラレタ。而シテ滅毒セル培養ヲ以テ免疫スルトイフ事ニ就テ最モ廣汎ナ研究ヲナシタノハ Calmette (9) デ、氏ハ又此ヲ人間ニ應用シタノデアツタ。實ニ BCG ハ1908年ニ分離サレ以來「グリセリン」膽汁及ビ馬鈴薯ヨリ成ル培地ニ培養サレタ牛型結核菌ノ培養デアリ現在デハ結核ニ感染性ノアル總テノ動物ニ進行性ノ病變ヲ起ス能力ヲ至ク喪失シテキルノデアル。而モ BCG 「ワクチン」ノ結核ノ發病防止ニ有効ナ事ハ既ニ疑フ餘地ガナイ。何故ニ BCG ガ結核ノ發病防止ニ有効ナノデアルカ、何故結核ノ初感染ハ個體ニ抵抗力ヲ得サセルカ、更ニ語ヲ變ヘテ云ヘバ結核ノ免疫機序ハ如何ナルモノデアルカニツイテハ從來至ク明ニセラレテハキナカツタ著者ハ此ノ間ノ機序ヲ明ニセントスル一助ニ資センモノト思ツテ BCG ヲ用ヒテ動物實驗ヲ行ヒ免疫發生ノ時期或ハ其ノ持續期間ニ關シテ BCG ノ被接種生體內ノ生存期間、BCG ノ體內デノ増殖ノ有無ニツイテ檢シ其ノ間ニ存スル相互關係ヲ檢討シ、下記ノ如キ結果ヲ得タ。

又一方1890年始メテ Robert Koch ガ「ツベルクリン」ヲ發見シテ以來、ソノ皮膚反應ハ機序並

ニ特異性ハ結核ノ感染ノ有無ノ診斷ニ缺クベカラザルモノデアル事ガ明ニナリ他方ニ於テBCG「ワクチン」ノ未感染者ヘノ廣汎ナル接種施行ト共ニソノ實施ニアタツテモ又接種後ノ防禦力ノ發現ノ有無判定ニモ缺クベカラザルモノナル事ガ明ニナリ本反應ノ繼續ナク觀察ハ結核豫防對策上必要不可缺ノ問題トナツタ。而シテ人ノ集團ニ對スル其ノ研究ハサキニ野邊地、柳澤其ノ他ノ廣汎ナル研究ニヨリ漸ク達セラレタ。(10)而ルニ動物ニ於ケル「ツベルクリン」皮内反應(以下「ツ」反ト略

稱ス)ハ1909年始メテ Römer 及ビ Joseph 兩氏(11)ニヨリ試ミラレテ以來、種々ナ實驗ガ試ミラレテキルクレドモ感染菌ノ消長ト「ツ」反應トノ消長トヲ比較考察シタモノハナイノデ、著者ハ雷音波製ノ BCG「ワクチン」ヲ天竺鼠ノ皮内及ビ皮下ニ接種シ「ツ」反應ヲ檢シ、菌ノ消長ト比較シテ一知見ヲ得タノデ併セテコ、ニ報告シタ。本報告ガ結核ノ免疫機序ノ闡明ニ多少デモ寄與スルトコロアレバ幸甚ト存ズル次第デアル。

## 第二章、實驗方法

(1) 菌株及ビ接種菌液 當研究所保存 BCG 株ノ「トントン」氏培地 2 週間培養ノモノヲ水分ヲ除イテカラ秤量シ此ニ超音波照射(久保田製作所製超音波發生裝置、周波數 560 kc、陽極電壓 2600 V、陽極電流 230 mA、照射時間 10 分間)ヲ施シテ 0.5%「ゲラチン」加生理的食鹽水浮游液トナシタルモノデアリ接種群ニハ 1cc 中 10mg ノ BCG ヲ含ムモノ(A-「ワクチン」)、皮下接種群ニハ 1cc 中 1mg ノ BCG ヲ含ムモノ(B-「ワクチン」)ヲ用ヒタ。

(2) 實驗動物 體重 300g 内外ノ純白或ハ腹部白色ノ健康ナル雄性ノ天竺鼠ニ就テ豫メ 3 週間ニワタリ每週一回宛 10 倍稀釋舊「ツベルクリン」ニヨリ「ツ」反應ヲ行ヒ、24 時間判定ニ於テ反應陰性ナルモノノミヲ使用シ、菌ノ消長實驗ニ使用セル頭數ハ初回皮内皮下各群 50 頭宛、第二回モ同様 50 頭宛、第三回目ハ各群 100 頭宛ヲ使用シ、「ツ」反應檢査用ニハ各群 220 頭宛ヲ使用シタ。

(3) BCG「ワクチン」接種方法並ニ部位 被檢動物ノ右下腹部ヲ豫メ脱毛シ、上記「ワクチン」ヲ皮内接種群ハ A-「ワクチン」ノ 0.1cc

(BCG 1mg)

皮下接種群ハ B-「ワクチン」ノ 1cc

(BCG 1mg)

ナル如ク注射シタ。

(4) 觀察方法

(イ) 菌ノ消長ニ對スル觀察 注射後 30 週ニ到ル迄每週一回注射局所、局所淋巴腺其ノ他ノ淋巴腺ヲ觸診シ、又體重ノ測定及ビ「ツ」反應ヲ併セ

檢シタ。一方注射後 5 日、10 日、2 週、3 週、4 週、5 週、10 週、15 週、19 週、20 週、25 週、26 週、30 週目ニ各群 5 頭宛ヲ殺シ、皮内接種群ニ於テハ接種針痕ヲ中心トシ經 10mm、皮下接種群ニ於テハ接種點ヲ中心ニ經 40mm ノ圓形ニ皮膚ヲ切除シ(但シ皮内皮下共ニ腹筋モ共ニ切除シタ。シカシソノ重量ハ前者ハ約 0.5g、後者ハ約 1g)デアツテ、又皮内皮下何レノ場合ニモ又何レノ時期ニモ皮膚ニ於テハ此ノ範圍以外カラハ培養法的ニ少シモ BCG ヲ檢出スルコトハ出來ナカツタ。) 局所淋巴腺及ビ全身ノ淋巴腺 9ヶ所(左右鼠蹊、右膝裏、左右腋窩、後腹膜、門脈、氣管腺)並ニ肺、肝、脾ヲ摘出シ肉眼ノ檢査ヲ施シタ後全部ヲ雪狀炭酸ニテ凍結シタル後乳鉢ニテ充分細挫シ(其ノ程度ハ生理的食鹽水ニテ浮游液トナシタル時 2cc ノ「メスピベツト」ノロニ引懸ラヌ程度)約倍量ノ 5% 硫酸水ヲ加ヘ 30 分放置後、10 分間毎分 3000 回轉ノ遠心機ニテ遠心沈澱シ、其ノ殘渣 0.5g ニツキ 3cc ノ割ニ滅菌生理的食鹽水ヲ加ヘテ浮游液トナシ、ソノ 0.5cc 宛ヲ「メスピベツト」ヲ用ヒテ凝結水ヲ除イタ。固片倉氏ノ培地 3 本宛ニ注入シ、38°C ノ孵卵器中ニ液ガ恒ニ培地面ヲ均等ニ覆フ様ニ保存シ液ノ乾クヲ俟ツテ封蠟シ培養後 3 週目ニ於ケル集落數ノ 5 頭ニ本計 15 本ノ平均値ヲ算出シテ生菌數ノ増減ヲ測定シタ。

(ロ)「ツ」反應ノ觀察 本實驗ニ使用シタ「ツ」ハ當研究所ニ於テ人型結核菌青正 B 株ヲ以テ製シタモノデソノ力價ハ傳研標準「ツ」ト等價ニナシタルモノデアル。本實驗ヲ通ジテ同一「ツ」ヲ用

ヒタ。斯ノ如クシテ製シタ舊「ツ」原液ヲ生理的食鹽水ヲ以テ10倍ニ稀釋シ、ソノ0.1ccヲ前日ニ可寧ニ除毛セル天竺鼠ノ皮内ニ注射シテ24時間後ニ該天竺鼠ノ皮膚反應ニツイテ檢シタ。次ニソノ計測法ニツイテ述ベレバ Römer氏ノ原法ニヨレ

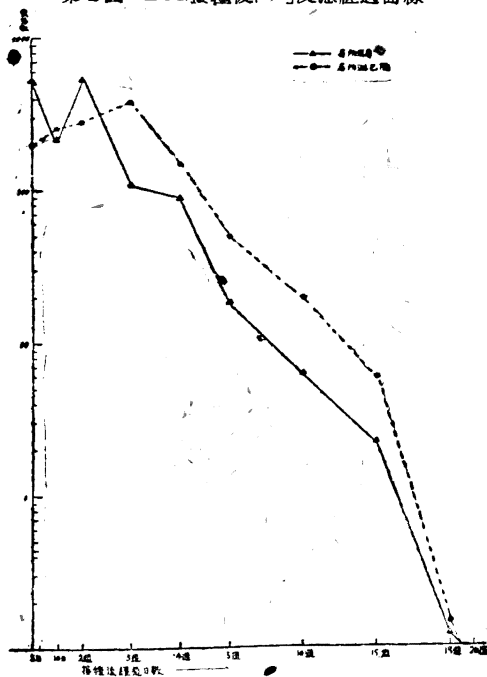
バ皮膚反應ヲソノ程度ニヨリ(+)ヨリ(卅)ニ迄分チ記載シタガスノ如キ方法ニテハ「ツ」反應ノ推移ヲ正確ニ追究スル事ハ困難ト考ヘタノデ著者ハ發赤ノ長短經ヲ計測シソノ積ヲ以テ「ツ」反應ノ強サヲ知ル目安トシタ。

### 第三章 實驗成績

(1) 臨床的所見 BCG 接種ノ爲食慾元氣等ニ異狀ヲ來サズ體重ノ增加率モ對照群ニ比シ差ヲ認メナイ。接種局所ハ皮内接種群ニ於テハ4,5日目ヨリ1週間ニ到ル間ニ膿瘍(3×3mm-7×7mm程度)ヲ形成シ10日前後ニ破レ後痂皮ヲ形成シ2週ヨリ3週ノ間ニ治癒ニ赴ク。淋巴腺ハ僅ニ局所淋巴腺ガ概ネ皮内接種群ニ於テハ1週間目ヨリホボ米粒大、皮下接種群ニ於テハホボ小豆大ニ觸知シ得ラルルニ到リ、前者ニ於テハ約20週迄、後者ニ於テハ26週迄略同大ニ觸知セラルルモ硬度ハ増加シナイ。其ノ後ハ再び縮少スル。

次ニ「ツ」反應ハ各群ニツキ1週ヨリ30週ニ到ル迄毎週1回計測シタ成績ハ第1圖ノ如クデア

第1圖 BCG接種後「ツ」反應經過曲線

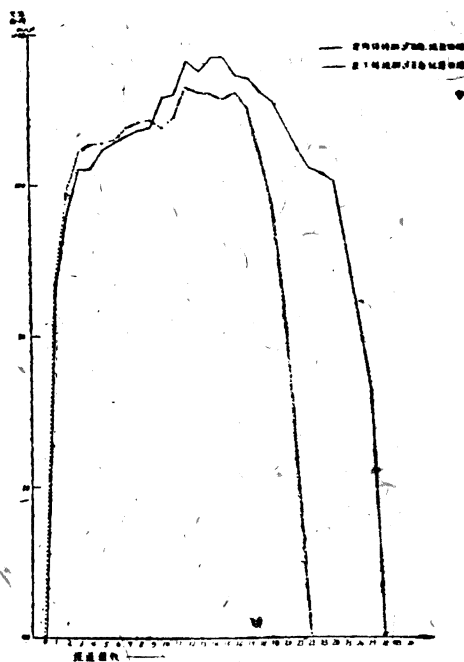


ル。之ニヨレバ接種後2-3週ヨリ反應現レ10週ヨリ15週ノ間ニ最強トナリ後漸次減弱シテ皮内ノモ

ノハ20週前後、皮下ノモノハ26週前後ニ到ツテ消滅スル如ク思ハレル。更ニ同一量ノ BCG 接種ノ場合ニハ皮内法ノ場合ハ皮下法ニ比シ BCG 接種後早期ニ「ツ」反應強ク現ハレル。然シ接種後10週頃ヨリ反對ニ皮下法ノ方カ皮内法ヨリ「ツ」反應強ク皮内法デハ接種後21週頃ニハ殆ド「ツ」反應ハ再び陰性ニナルニ對シ皮下法デハ接種後、27週頃ニ於テ陰性トナル。

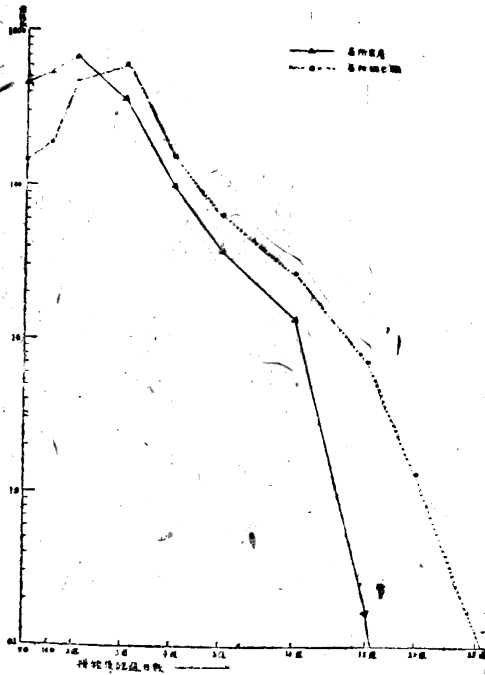
(2) 接種 BCG ノ分布並ニ増減 第2圖及ビ第

第2圖 皮下接種群ノ菌數



3圖ニ見ル如ク局所ニ於テハ皮内皮下共ニ10日目ヨリ3週目迄ノ間ニ菌ガ稍増加スル傾向ノアル事ガ判ル。其以後ハ徐々ニ數ヲ減ジ26週以後ニハ殆ド全ク培養上菌ノ發育ヲ認メル事ハ出來ナイ。但シ皮内ノ場合ニハ10日前後ニ於テ谷ガ出來テキル

第3圖 皮下接種後ノ菌數



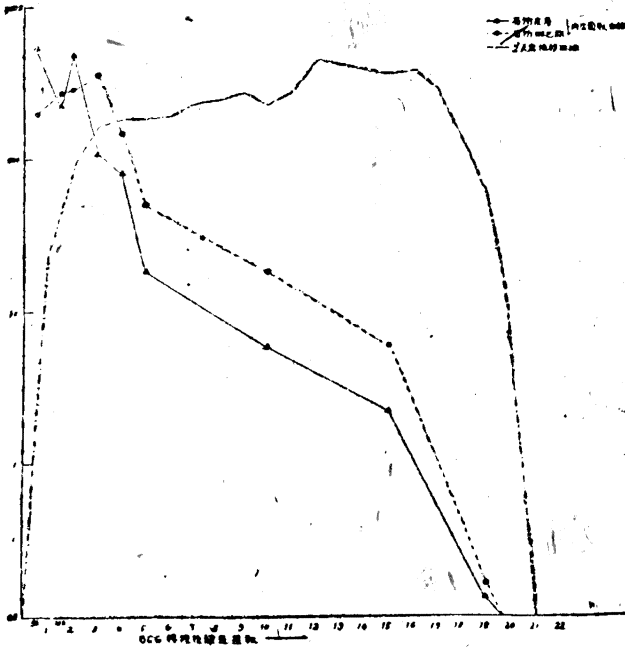
ノハ局所ニ生ジタ膿瘍ノ破レタ時期ダカラデアラウ。局所淋巴腺ハ皮内ニ於テモ皮下ニ於テモ共ニ接種後日ト共ニ菌數増シ3週ニ到リ最高ニ達シ後漸次減少スル。斯ノ如クシテ局所デハ皮内接種ノ時ハ接種後19週、皮下デハ15週、局所淋巴腺デハ皮内デハ19週、皮下デハ25週迄菌ノ存在ヲ認メタ。以上ノ様ナ菌ノ消長カラ考ヘルト接種シタ菌ガ接種後2週目ヨリ3週目ノ間ニ局所ニ於テ増殖スルモノノ如ク察知セラレル。

此ト並行ニ上記9ヶ所ノ淋巴腺及ビ肺、肝、脾中ノ菌ノ分布状態ヲ同様ノ方法デ檢シタガ接種菌ハ概ネ局所及ビ局所淋巴腺ニ局在シ餘リ體內ヘハ擴ラヌ様デアルケレドモ皮下接種ノ場合ハ皮内ノソレニ比シ臟器内ニ少數ノ菌ヲ證明スル頻度ノ大ナル傾向ガ認メラレル。ソシテ臟器内ニ接種菌ノ發見セララルル時期ハ接種後4週間乃至26週間デアル。

#### 第四章 總括並ニ考察

結核ノ免疫ハ生結核菌ニヨツテ著明ニ得ラレル

第4圖 BCG皮内接種群

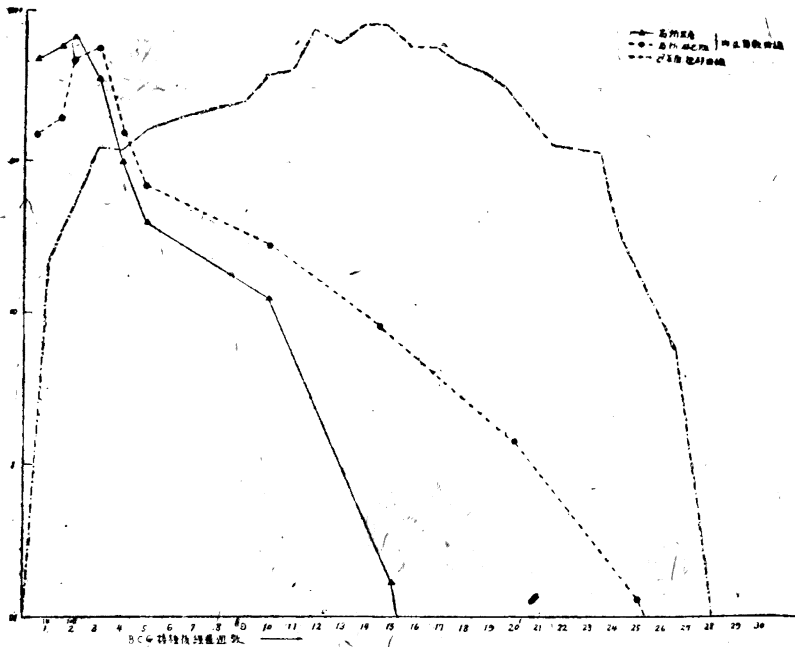


事ハ Römer, Kraus u. Gross, Kraus u. Volk 等ノ夙ニ實驗證明シタ所デアル。Calmette モ亦

BCG 有効ノ根據ヲコ、ニ置イテキル。然ラバコノ生結核菌免疫成立ノ機序ハ生體內ニ於ケル菌ノ増殖ニヨルタメデアルカ將又生菌ノノミ存シ死菌ニナレバ失ハレル或種ノ重要ナル免疫元性物質ニヨルタメデアルカ或ハ兩者ニヨルモノデアルカハ今日マデ全く不明デアツタ。著者ハ接種菌ノ體內デノ消長ヲ定量ノ測定シコ、ニ體內デノ接種菌ノ著明ナル増殖ヲ證シ得タ。之ヲ以テ生結核ノ免疫成立ノスベテヲ説明スル譯ニハ行カナイガ少ク、トモンノキツカケヲ得タルモノトシテ興味深ク思フモノデアル。

次ニコ、ニ述ベタ「ツ」反應ノ強サノ曲線ヲ觀ルニ BCG 皮内接種ノ場合モ皮下接種ノ場合モ何レモ接種後3週迄ニ急昇シソレ以後ハ漸次曲線ハ上昇12週乃至

第5圖 BCG皮下接種群



16週ヲ頂點トシテ皮下接種ノ場合ハ19週以後、皮下接種ノ場合ハ24週以後ヨリ急降シテキル。コレヲ接種BCGノ消長ト比較スルニ(第4圖及ビ第5圖参照)接種BCGハ皮下法皮下法何レノ方法ニ於テモ接種局所デハ接種後2週迄ハ漸増シツレ以後ハ次第ニ減少シ局所淋巴腺デハ接種後3週迄ハ漸増シツレ以後ハ次第ニ減少ヲ示シテキル。即チ接種BCGハ接種後2週乃至3週ニ於テ体内ニ最モ多量ニ存スル事ニナル。恐ラクコノコトガ「ツ」反應ノ強サノ曲線ヲBCG接種後3週迄ニ急昇セシメル原因トナツテキルモノト思ハレル。次ニ皮下接種ノ場合ハBCG接種後19週以後ハ殆ド体内ニ菌ヲ證明出來ナカッタガ「ツ」反應モ亦

丁度ソノ時期ニ相當シテソノ強サヲ急減シテキル。同様ニ皮下接種ノ場合ヲ比較シテモ接種BCGガ体内カラ殆ド證明セラレナクナルノハ接種後25週位デアルノニ對シ「ツ」反應ノ強サノ曲線ノ急降スルノモ亦ソノ頃ニ相當シテキル。即チ接種BCGノ体内ノ生菌量ガ「ツ」反應ノ強サヲ規定スルカノ如ク思ハレル。

尙、BCGハ皮下接種ノ場合ト同量ノ皮下接種ノ場合トヲ比較スルニ皮下法ニヨル場合ハ皮下法ニヨル場合ヨリ早期ニ「ツ」反應ガ強く出ルコ

トハ何故デアラウカハ今後更ニ研究ヲ重ネナケレバ決定スル事ハ出事ナイ。然シ皮下法ノ場合ハ皮下法ノ場合ヨリ「ツ」反應ノ持續期間ガ短ク又皮下法ノ場合ハ体内生菌ノ證明期間モ短クハ次報ニ詳シク述ベルガ如ク「ツ」反應ノ出現ト同時ニ免疫ガ現レルカラソノ免疫力ノヨリ早く出來ル皮下法デハソノ免疫力ノ爲ニ体内BCGノ減少ガ皮下法ノ場合ヨリ強く行ハレルデアラウト信ズル。從ツテ「ツ」反應モ亦皮下法ニ比シ早く陰轉スルモノト思ハレル。更ニ体内ニ於ケルBCGノ消長ト感染防禦力又ハ「ツ」反應ノ消長トノ關係ニ就イテハ次報ニ詳述スルコトニスル。

文

1) Grancher, J., and Ledoux-Lebard; Arch. de Méd. Exp., 1891, 3: 145.  
 2) Trudeau, E. r., New York Med. J., 1902, 78, 105.  
 3) Imdean, Mod, Newo, 1903, 83, 769.  
 4) Trudeau, E. r., von Behring, E. Römer, P., and Ruppel, W. G. Jabasha, Path, Mikroorg.,

獻

1902, 18, 461.  
 5) Newfeld, F., Dent. med. Wash., 1904, 30, 660.  
 6) Newfeld, F., Dent, med, Wash., 1904, 30, 1241.  
 7) Koeh, R., Schütz, W., Newfeld, F., and Miesnev, H., 2. Hyg., 1905, 51, 300.

8) Klimmer, M., 2. Thiermed., 1908. 12, 81.  
 9) Calmette, A., L'infection bacillaire et la Sube-  
 reulose, 4 sh ed., revised by Boquet, A., and Né-  
 gro, L., Paris, Masson of 1936, 749.

10) 野邊地, 柳澤其ノ他厚生科學、昭和15年第1卷、  
 第1號、16-33  
 11) Römer and Joseph, Beitr. z. Klin. d. Tuberk.,  
 1909

## 第 二 報

### 第 一 章 緒 言

既ニ著者ハ以上ノ「結核ノ免疫機序ニ關スル實  
 験的研究」(第1報)ニ於テ

- 1, 被接種生體內ニ於ケル BCG ノ消長
- 2, BCG 接種後ノ生體ノ「ツ」反應ノ消長
- 3, 生體內ニ於ケル BCG ノ消長ハ接種後ノ「ツ」

反應ノ經過トノ關係

ニ就テ述ベル處ヲアツタガ、其ノ後「ツ」反應ノ  
 消長ト感染防禦力トノ間ハ相關關係ニ就テ實驗シ  
 タノデ其ノ成績ヲ次ニ述ベヤウト思フ。

### 第 二 章 實 驗 方 法

實驗動物ハ前報同様、體重 300g 内外ノ雄性ノ  
 健常ナル天竺鼠ヲ用ヒ、此ヲ感染時期ニヨリ A、  
 B、C、D ノ4組ニ分ケ各組ヲ夫々更ニ次ノ3群ニ  
 分ツタ。

第I群 約40頭ノ天竺鼠ニ前報同様、1cc 中ニ  
 10mg ノ BCGヲ含ム「ワクチン」ノ0.1cc即チ1mg  
 ノ BCGヲ皮内ニ注射スル。

第II群 此モ40頭内外デ、此等ニハ1cc ヲ1mg  
 ノ BCGヲ含ム「ワクチン」1cc即チ1mg ノ BCG  
 ヲ皮下ニ注射スル。

第III群 20頭内外デ BCGヲ施サズ對照群トス  
 ル。

而シテA、B、C、Dノ各組ハ次ノ如ク時期ヲ變  
 ヘテ人型有毒結核菌H株0.1mg宛ヲ皮下ニ接種シ

タ。

人型有毒結核菌H株接種時期

- A BCG接種後2週目 (「ツ」反應未ダ陽性  
 = 出揃ハザル時期)
- B BCG接種後15週目 (「ツ」反應ノ發現ホボ  
 最高ト思ハレル時期)
- C BCG接種後25週目 (皮内接種群「ツ」反應陰  
 轉シ、皮下ノ夫モ陰轉  
 セントスル時期)
- D BCG接種後30週目 (皮内、皮下接種兩群  
 トモ「ツ」反應陰轉後  
 週ヲ經タルモノ)

而シテ BCG 接種後毎週1回「ツ」反應及ビ接  
 種局所及ビ局所淋巴腺ノ變化ヲ觀察シ、人型有毒  
 結核菌接種後10週目ニ「エーテル」麻醉法ニテ殺  
 シ剖見ヲナシ、佐藤秀三氏法ニヨリ感染防禦力ヲ  
 檢シタ。

### 第 三 章 實 驗 成 績

A組 (第I圖A參照)ニ於テハ、皮内皮下接種  
 兩群トモ對照ニ比シ感染防禦力ノアルコトガ認メ  
 ラレルガ皮内皮下接種群相互間ニハ感染防禦力ノ  
 明カナ差ハ認メラレナイガ、皮内接種群ガヤ、防  
 禦力ガアルヤウニ思ハレル。而ルニ「ツ」反應ハ  
 此ノ時期ニ於テステニ皮内接種群ト皮下接種群ト  
 ノ間ニハ有意ノ差ヲ生ジテキル。(第1報參照)

次ニ此ヲ「ツ」反應ノ程度ニ依リ (第1圖B參  
 照)

「ツ」反應發赤 10×10mm<sup>2</sup>以上ノモノ

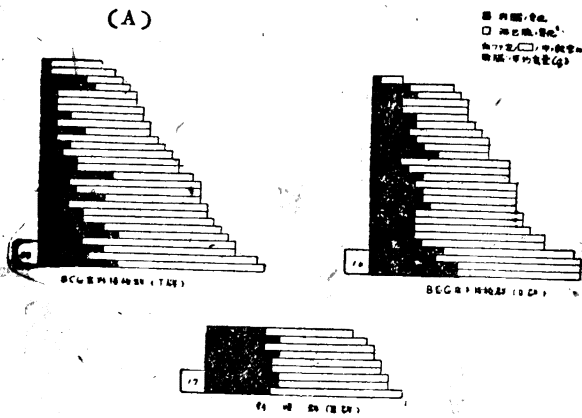
9×9mm<sup>2</sup>以下5×5 mm<sup>2</sup> 以上  
 ノモノ

4×4mm<sup>2</sup>以下ノモノ

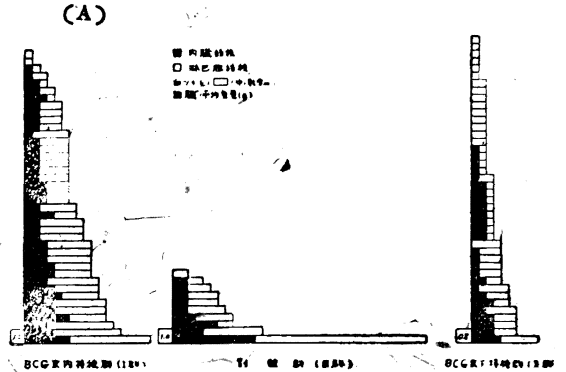
ノ三ツニ分テバ10×10mm<sup>2</sup>以上ノモノズ池ノニツ  
 ニ屬スルモノヨリ感染防禦力ノ著明ナル事ハ興味  
 ノアル事デアル。

B組ニ就テハ (第2圖參照) 皮内皮下共ニ對照  
 ニ比シ著明ナル感染防禦力ノアル事ヲ示シテキ  
 ル。而シテツノ感染防禦力ハ皮内皮下接種兩群ノ  
 間ニ差ヲ見ナイ。

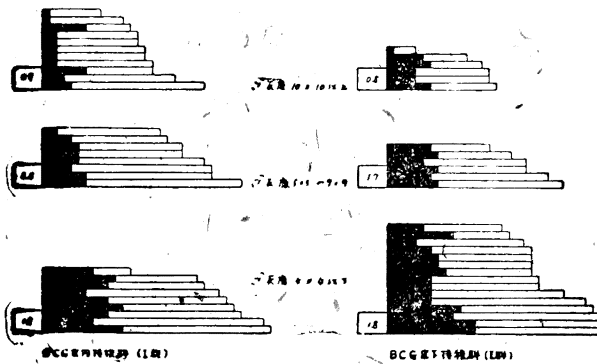
第1圖 BCG接種後2週目=人型有毒菌H<sub>2</sub>株ヲ接種セルモノノ解剖所見



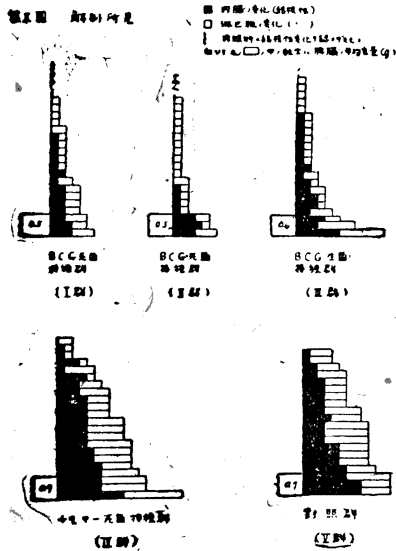
第3圖 BCG接種後2週目=人型有毒菌H<sub>2</sub>株ヲ接種セルモノノ解剖所見



(B)

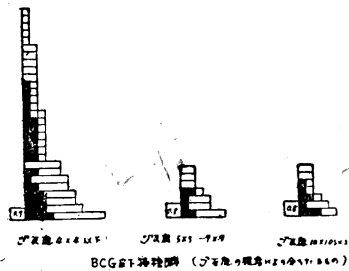


第2圖 解剖所見



C組ニ就テハ第3圖A参照)皮内接種群ハ、「ツ」反應陰轉後既ニ5週ヲ經過シテキテ對照群ニ比シ殆ド感

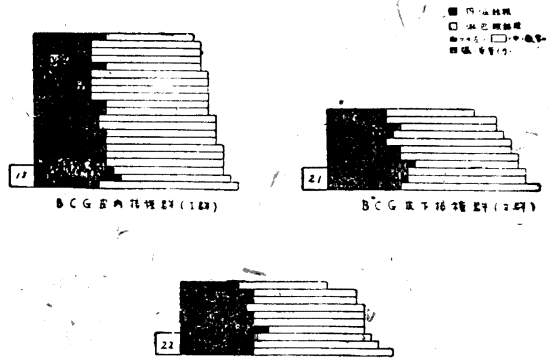
(B)



染防禦力ニ差ヲ認メラレナイ。之ニ反シ皮下接種群ハ「ツ」反應モ尙一部ニ殘存

スル如ク多少ノ感染防禦力ノ殘存スルヲ見ル。次ニ之ヲA組ノ如ク「ツ」反應ノ程度ニヨリ分ツテ見タガ(第3圖B参照)動物數少キタメ判然タルコトハ云ヘナイガ大體ニ於テ感染防禦力ニ差ガアルトハ云ヘナイ。

D組ニ就テ見レバ(第4圖参照)ステニ兩群共第4圖 BCG接種後30週目=人型有毒菌H<sub>2</sub>株ヲ接種セルモノノ解剖所見



「ツ」反應陰轉後數週乃至10週ヲ經過シテキルノデアルガスノ場合ニハ何等ノ感染防禦力モ認メラ

レス對照トノ間ニ差ヲ見ナイ。

更ニ「ツ」アレルギー状態ヲ一層明ニ指示スル Koch 現象ニ就テ觀察スレバ

1. BCG 接種後2週目ニ人型有毒菌H<sub>2</sub>株0.1 mg ヲ接種セルモノニ於テハ「ツ」反應陽轉セルモノニ著明ニ觀察サレ、

2. BCG 接種後15週目ニ人型有毒菌H<sub>2</sub>株0.1 mg ヲ接種シタルモノニ於テハ總テ著明ニ觀察サレ

3. BCG 接種後25週目ニ人型有毒菌H<sub>2</sub>株0.1 mg ヲ接種シタルモノニ於テハ感染防禦力ノ認メラレルモノニ限リ Koch 現象觀察サレ、

4. BCG 接種後30週目ニ人型有毒菌H<sub>2</sub>株0.1 mg ヲ接種シタルモノニ於テハ Koch ノ現象ヲ認メタルモノハ一例モ無カツタ。

之ヲ要スルニ、Koch ノ現象ト感染防禦力トハ概ネ並行シテ現レル事ガ認メラレル。

## 第四章 總括竝ニ考察

以上ノ事カラシテ「ツ」反應、Koch 現象、感染防禦力及ビ BCG ノ消長トノ間ニ一定ノ關係ナル事ガ認メラレタ。

即チ「ツ」反應ノ陽轉ト共ニ感染防禦力モ次第ニ現レ始メ「ツ」反應ノ強クナルニ從ツテ感染防禦力モ増大スル如クデアル。然シ「ツ」反應ガ次第ニ減弱シ全ク陰轉シテモ猶暫クハ多少ノ感染防禦力ヲ認メル事ガ出來ル。而シテ此ノ時期ニ Koch 現象ハ尙著明ニ之ヲ認メルコトガ出來ル。然シナガラ「ツ」反應陰轉後數週ヲ經過シタ場合デハ感染防禦力モ亦消失シ此ノ場合ニハ Koch 現象モ亦認メラレナクナル。

以上ノ實驗ヨリ觀レバ感染防禦力ノ消長ト「ツ」反應ノ消長トハ略々一致シタ經過ヲトル如ク信ビラレル。古來「ツ」皮内反應ヲ以テ測定シタル「ツ」アレルギート感染防禦力ヲ以テ測定シタル結核免疫トノ平行關係ヲ否定セル諸報告(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) アルモ之等ノ研究報告ヲ具ニ檢討スルニ「ツ」反應ノ強サト感染防禦力トノ關係ヲ著者ノ行ヘル如ク詳細ニ研究シタモノガ殆ドナイ。多クハ「ツ」反應ガ臨牀的ニ陰性ニナリタルモノニ感染防禦力ヲ認メタル故ニ「ツ」アレルギート免疫トハ平行セズトナシ又ハ免疫動物ニ「ツ」ベルクリンヲ頻回注射スル如キ特殊方法ヲ以テ

「ツ」反應ヲ陰轉セシメ、カカルモノニモ感染防禦力アルガ故ニ「ツ」アレルギート免疫トハ平行セズトナシテキル。之等ノ知見中前者ノ誤リナルハ本實驗ニ於テ「ツ」反應陰轉後モ感染防禦力アルモノニハ接種ニ際シ尙相當著明ナ Koch 現象ヲ示シ之ノ現象コソハ「ツ」反應ヨリ更ニ端的ニ「ツ」アレルギーヲ現スモノナル事ヲ考フル時ソジテ更ニ感染防禦力ヲ喪失セル時期ニ當ツテハ Koch 現象ヲ見ルモノナキ事ハ明ニソノ然ルベキ所以ヲ示シテキルモノト思フ。從ツテ著者ハ一般ニ臨牀的ニ使用シテキル「ツ」反應ハ「ツ」アレルギーノ強弱ヲ測定シ得ルモノデアルガ、之ヲ以テ極メテ弱キ「ツ」アレルギーノ有無判定スルコトハ不可能ト思フ。又感染防禦力ノ検査モ有毒菌ノ感染方法ニヨツテハ事實ト弱キ免疫ノ存スル場合デモ感染防禦力ナキガ如ク現レル場合モアル。從ツテ BCG ノ如キ免疫元ニヨツテ生ジタ「ツ」アレルギーノ免疫ノ出來ハジメ又ハソレ等ノ消失セントスル時期ヲ今日著者等ガ用ヒテキル「ツ」反應ニ感染實驗法ヲ以テ判然ト決セントスル事ハ大ニ考ヘネバナラナイト思フ。カ、ル見地カラ著者ハヤ、煩雜ナル實驗方法デハアツタガ「ツ」アレルギーノ強弱ト感染防禦力トヲ比較シテ上述ノ成績ヲ得タル次第デアル。

## 第三 報

### 第一章 緒 言

結核症ガ結核菌ニヨル疾病ナル事ガ明ニサレル

ヤ Robert Koch ハ逸早く加熱滅菌セル死菌ヲ用



ヒテ個體ヲ免疫セント試ミタガ、幾何モナク見込ナシトシテ此ノ試ヲ放棄シテシマツタ。

然シナガラ此ノ線ニ沿ツタ研究ハ其ノ後モLöwensfein (1), Calmette Guérin 及ビ Brefon (2), Uhlenhuth, Müller 及ビ Grothmann (4), ニ仍テ繼續サレタガ何レモ決定的ナ成果ハ獲ラレナカツタ。

Trudeau (5) ハ加熱殺菌セル結核菌ヲ注射スル事ニ依リ抵抗力ノ増加スルヲ認メタガ、弱毒ノ生菌ニヨリ處理シタ動物ニ見ラレルモノヨリモ劣ルトイフ結果ヲ得タ。

Calmette 及ビ Guérin ノ牛ニ就テノ實驗(6) 及ビ Löffler ノ犬ニ就テノ實驗 (7) モ亦死菌免疫ノ不成立ヲ結論シタ。其後多クノ研究者ハ種々ナル死菌「ワクチン」ヲ用ヒテ免疫實驗ヲ試ミタガ、多クハ死菌「ワクチン」デハ充分認メラレベキ免疫ノ成立ヲ否定シテキルガ、以下ニ掲ゲル研究者達ハ死菌免疫ノ可能性ヲ實驗的ニ認メテキル。

即チ Ward 及ビ Jennings ノ助力ヲ得テ Zinsser ノ行ツタ實驗 (8) 及ビ Petroff 及ビ Sewart ノ夫 (9) ハ死菌ヲ接種シタ天竺鼠ハ對照群ニ比シ相當長期間生キノビル事ヲ示シタ。更ニ Petroff, ノ Branch 及ビ Jennisrgo (10) ハ多數ノ天竺鼠ヲ用ヒタ實驗デ同様ナ結果ヲ得タ。

Soper 及ビ其ノ一派 (11) ハ有毒牛型結核死菌、弱毒牛型菌 (BCG) 及ビ有毒人型菌ニヨル家兎ニ對スル免疫効果ニ對シ比較研究ヲ行ヒ、有毒死菌ハ弱毒生菌ト同様ナ抵抗力ヲ生ゼシメルニ役立つ事ガワカツタガ、兩者共人型菌ノ如ク効果ハナカツタ。Branch 及ビ Enders (12) ハ 65°C1 時間加熱デ滅菌シタ結核菌ヲ、0.5% 「フホルマリン」デ處理シタモノヲ「ワクチン」トシテ靜脈内、筋肉内、腹腔内ニ投與シ、皮膚「アレルギー」ハ腹腔内投與ノモノノミニ著明ニ見ラレタガ、感染防禦力ハ三群共ニ見ラレ、對照ニ比シ著シク生存期間ノ長イ (生存期間ハ大體對照ノ 2 倍半) コトヲ認メタ。此ノ實驗ハ甚ダ示唆ニ富ムガ例數ガ少イノテ猶充分ニ檢討ノ要ガアル。

近年ニナツテ加熱滅菌セル菌體ノ免疫効果ニ關スル研究ガ Opie, 及ビ Freund (13) ニヨリ家兎

ヲ用ヒテ行ハレタ。之等ノ實驗ノ結果ニヨレバ加熱滅菌「ワクチン」ハ有効デ殊ニ馬血清ノ如キ異種蛋白質ノ添加ニヨリ効果ガ著シク增強サレル事ガ報告サレテキル。

更ニ Conlond (14), Saenz (15), Hensel (16), Laporte (17), Hensel (18), Ramon (19), Birckhang (20), Balbeann, Loma 及ビ Garagnli (21), Deuse (22), Freund, Casals 及ビ Dorothy (23), Hebre (24), Casals 及ビ Freund (25), Noel (26), Freund, Casals 及ビ Hosmer (27), Saenz (28), ノ植田及ビ齋藤 (29)、大林 (30) ハ流動「バラフィン」、「ワゼリン」、「ラノリン」等ニ混ジタ死菌ヲ以テ著明ナル免疫ヲ成立セシメテキル。

次ニ人間ニ就テハドウカトイフニ死菌「ワクチン」ヲ使用シタ實驗例ハ極メテ少イ。

Maragrjano (31) ハ 1903 年ニ加熱死菌ニ「グリセリン」ヲ加ヘタ「エムルジオン」ヲ亂切セル皮膚ニ用ヒタガ結果ハ觀察サレテキナイ。

Borsaelli (32) ハ同様死菌「ワクチン」ヲ 95 人ノ新生兒ニ用ヒ其ノ後ノ状態ヲ 2 年ニワツテ追究シタガ之ヲ用ヒナイ子供トノ間ニ結核ニヨル死亡率ノ差ヲ見ナカツタ。Lauger (33) モ亦死菌「ワクチン」デ新生兒ニ豫防接種ヲ行ツタガ本法ノ價值ヲ云々スルニハ餘リ例數ガ少ナカツタ。

最近數年間ニ Plahiff (34) ハ感染ノ機會ノ甚ダ多イ Jamaica, ノ Kingston ノ病院デ、同院ヲ訪レル「ツ」反應陰性者ヲ 2 群ニ分チ、ソノ一群ニ加熱滅菌セル「ワクチン」ヲ「ツ」反應陽性ニナル迄接種シ、「ワクチン」ヲ接種セザル對照ト比較觀察シソノ結核死亡率ヲ年次ニ比較シタコロニヨルニ、非接種者ノ 9.9% ニ對シ接種者ノ夫ハ 3.3% デアツタ。

以上ガ大體死菌「ワクチン」ノ免疫効果ニ對スル今日迄ノ研究ノ状態デアルガ、之ヲ要スルニ死菌「ワクチン」ノ免疫効果ノ有無ニ就テハ現在猶實驗的ニ明ニサレテキルトハ云ヒ難イ。

著者ハ既ニ第 1 報及ビ第 2 報ニ於テ BCG ニヨル結核ノ免疫機序ヲ明ニセントシテ BCG 「ワクチン」接種ニヨル「ツ」反應ノ消長、感染防禦力及ビ被接種生體内ニ於ケル BCG ノ消長ノ關係ニ就

テ實驗シ、生菌「ワクチン」ノ體內生存期間ト「ツ」反應ノ消長及ヒ感染防禦力トノ間ニ密接ナル關係ノアル事ヲ證明シタ。ソシテ其ノ結果死菌モ反覆注射シテ絶エズ菌體ノ被接種體內ニアル如クスレバ「ツベルクリンアレルギー」及ヒ感染防禦力ハ或程度迄發現スルモノニアラズヤト想像セ

ラレタノデ BCG ノ加熱死菌ヲ反覆接種シタ場合ト BCG ヲ一回接種シタ場合ト非病原性抗酸性菌タル「チモテー」菌ノ加熱死菌ヲ反覆接種シタ場合トノ免疫現象ニツキ比較實驗ヲ行ハント企テタ次第デアル。

## 第二章 實驗方法

體重約300gノ健康ナル雄性ノ天竺鼠ヲ用ヒ總數150匹ヲ下記ノ如ク5群ニ分テ實驗ヲ行ツタ。(一群30匹宛)

第I群(天竺鼠番號301—330) 1cc カ 10mg ノ BCG 「ワクチン」ヲ100°C30 分間 Koch 釜デ加熱滅菌セルモノヲ人型有毒菌 FS 株 0.1mg宛ヲ接種スル迄13週間毎週2回宛左右下腹部皮内ニ毎回交互ニ 0.1cc 即チ 1 mg ノ BCG 加熱死菌ヲ反覆接種セルモノ。

第II群(天竺鼠番號401—430) 上記ノ如キ接種ヲ更ニ有毒菌感染後剖見ニ至ル迄繼續シタルモノ。

第III群(天竺鼠番號501—530) 1cc カ 10mgノ BCG 生菌「ワクチン」ノ 0.1cc 即チ 1mgノ BCG ヲ下腹部皮内ニ接種セルモノ。

第IV群(天竺鼠番號661—630) 「チモテー」死

菌ヲ毎週2回左右下腹部皮内ニ各回相互ニ反覆接種セルモノ(一回ニ3mg宛但シ之ハ豫備實驗ニヨリ3mgノ「チモテー」死菌ハホボ BCG ノ1mgノモノト同大ノ膿瘍ヲ作ル事ガ明ニセラレタタメニ此ノ量ヲ用ヒタ)

第V群(天竺鼠 801—830) 對照群

以上ノ如キ各群ニ就キ

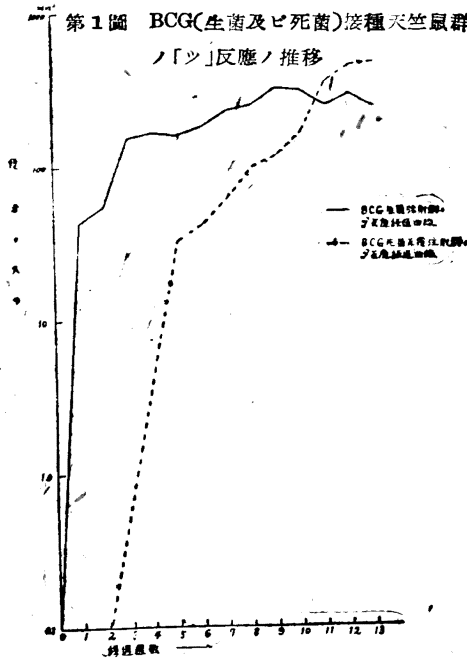
接種局所ノ變化ハ週2回

「ツ」反應ハ毎週1回

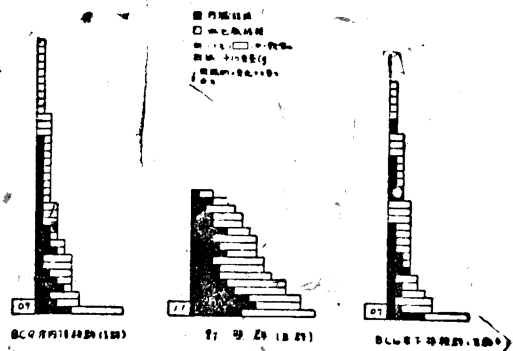
検査シタ。而シテ第I、II及III群ノ「ツ」反應ガ充分ナル強サニ陽轉シタ14週目ニ人型有毒結核菌 FS 根 0.1mg ヲ以テ感染セシメ、ソレヨリ9週目ニ「エーテル」麻醉法ニテ殺シ剖見ヲナシ佐藤秀三氏法ニヨリ各群ニツキ感染防禦力ヲ檢シ比較シタ。

## 第三章 實驗成績

第1圖 BCG(生菌及ヒ死菌)接種天竺鼠群ノ「ツ」反應ノ推移



第2圖 BCG接種後15週目ニ人型有毒菌 H<sub>2</sub> 株ヲ接種セルモノノ解剖所見



先ツ「ツ」反應ノ成績ニ就イテ觀レバ第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ群ハ「ツ」反應陽轉スルガ第Ⅳ群ハ全然「ツ」反應ハ陽轉シナイ。且第Ⅰ圖ニ示ス如ク死菌反覆接種群（第Ⅰ及ビ第Ⅱ群）ハ「ツ」反應ノ發現ガ生菌接種群（第Ⅲ群）ノモノニ比シ遅レル事ハ明カデア。而シテ死菌反覆接種群ハ發現ハ遅イガ11週以後デハカヘツテ生菌接種群ノソレヲ凌駕スル位ニナル。

次ニ Koch 現象ノ發現如何ニツイテ見ルニ「ツ」

反應陽性ノモノニ大體一致シテ發現シ生菌ニヨルモ死菌ニヨルモ共ニ發現スル。

次ニ各群ノ感染防禦力ヲ比較スルニ第2圖ニ示ス如ク第Ⅰ群、第Ⅱ群及ビ第Ⅲ群ハ何レモ對照群タル第Ⅳ群ヨリ結核性病變輕度デア。第Ⅰ群「チモテー」死菌接種群タル第Ⅳ群ノ結核性病變ハ對照群ノソレト差異ガ認メラレナイ。又第Ⅰ群第Ⅱ群及ビ第Ⅲ群間ノ結核性病變ニハ差異ハナイ。

#### 第四章 總括竝ニ考察

以上ノ成績ヲ總括スルニ BCG 加熱死菌モ菌體ガ常時被接種生體內ニアル如ク相當量ヲ反覆接種スレバ生菌接種ト同様ニ「ツ」反應ヲ陽轉セシメ感染防禦力ヲ發現セシムル事が可能デア。然シナガラ非病原性抗酸性菌「チモテー」加熱死菌ヲ以テシテハ充分大量ヲ反覆注射スルモ「ツ」反應ヲ陽轉セシムル事モ亦感染防禦力ヲ發現セシムル事モ出來ナイ。

既ニ著者ハ第1報ニ於テ BCG ノ體內生存期間ト「ツ」反應ノ陽轉ノ期間トノ相關々係ニ就イテ述テ第2報ニ於テ「ツ」反應ノ消長ト感染防禦力

ノ強サトノ相互關係ニ就イテ研究シ、BCG ノ體內生存期間ト「ツ」反應陽轉セル期間及ビ感染防禦力ノ存續期間竝ニ Koch 現象ノ發現期間ハ總テ略一致スル事ヲ證明シタガ本報ニ於ケル成績ヲ併セ考察スルニ結核ノ免疫ヲ賦與スベキ免疫元性ハ結核菌體ヲ加熱スルコトニヨリ失ハルルモノデナイ事ヲ明ニシタト同時ニ結核免疫ノ消長ハ體內結核菌ノ量ト大イニ關係シソレガ生菌タルト死菌タルトヲ問ハズ體內菌量ト平行的ニ「ツ」反應、Koch 現象及ビ感染防禦力モ増減スルモノノ如ク思ハレル。

#### 第五章 結

最後ニ第1報、第2報、第3報ノ結論ヲ一括記載スレバ次ノ如クデア。

- 1, 接種 BCG ハ接種後十定期間被接種生體內ニ著明ニ増殖スル。
- 2, BCG 「ワクチン」ヲ皮下及ビ皮下ニ接種シタ場合前者ノ場合ノ方ガ「ツ」反應ノ陽轉スル時期ガ早イガ陰轉モ亦速カメヤウデア。
- 3, 皮下接種タルト皮下接種タルトヲ問ハズ「ツ」反應陽性期間ハ概ネ BCG ノ生體內ニ於ケル生存期間ト一致スル。
- 4, BCG 接種後「ツ」反應ノ陽轉ト共ニ感染防禦力モ次第ニ現レ「ツ」反應ノ強クナルニ從ツテ感染防禦力モ増大シ「ツ」反應ガ減弱スルト共ニ感染防禦力モ減弱スルガ「ツ」反應陰轉後モ尙暫クハ感染防禦力ヲ認メ得ル。

#### 論

- 5, 「ツ」反應陰轉後尙感染防禦力ヲ認メ得ル期間ニハ Koch 現象ハナホ著明ニ認メラレル。
- 6, BCG 加熱死菌モ菌體ガ常時被接種生體內ニアル様相當量ヲ反覆接種スレバ生菌接種時同様ニ「ツ」反應ヲ陰轉セシムル事が出來又感染防禦力ヲモ發現セシメ得ル。
- 7, 非病原性抗酸性菌「チモテー」加熱死菌ハ充分大量ヲ反覆接種スルモ「ツ」反應ヲモ陽轉セシメ得ズ、Koch 現象モ示サズ又感染防禦力ヲモ示サナイ。

稿ヲ終ルニアタリ終始御懇篤ナル御指導ヲ賜ツタ恩師柳澤謙博士ニ深謝スル次第デア。

## 参 考 文 献

- 1) Lewensbein, E., in Kolle, W., und von Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1928, V, 171.
- 2) Petroff, S. A., J. Am. med. Assen., 1927, 89, 285.
- 3) Uhlenhuth, P., Deut. med. Woch., 1923, 49, 1197.
- 4) Uhlenhuth, P., Müller, A., u. Grethmann, Deut. med. Woch., 1927, 53, 1807.
- 5) Trudeau, E. L., Medical News, 1905, 87, 1.
- 6) Calmette, A., u. Guérin, C., Ann Inst. Pasteur, 1807, 28, 329.
- 7) Löffler, F., Deut. med. Woch., 1913, 39, 1025.
- 8) Zinsser, H., Ward, H. K., und Jennings, F. B., J. Immunol., 1926, 12, 97.
- 9) Petroff, S. A., u. Stewart, F. W., J. Immunol. 1925, 10, 719.
- 10) Petroff, S. A., Branch, A., u. Jennings, F. B., J. Immunol., 1929, 16, 233.
- 11) Soper, W. B., Alpert, L. K. Adams, M. J., Am. Rev. Tuberc., 1933, 28, 667.
- 12) Branch, S., u. Enders, J. F., Am. Rev. Tuberc., 1935, 32, 595.
- 13) Opie, E. L., u. Freund, J., J. Exp. Med., 1937, 66, 761.
- 14) Coulaud, E., Rev. de la Tuberculose, 1934, 2, 850.
- 15) Saeng, A., Compt. rend. Soc. de biol., 1953, 120, 1050.
- 16) Hensel, G., Beitr. z. Klin. Tbk., 1937, 90, 2b.
- 17) Lapate, R., C. r. Soc. Biol., 1939, 130, 1170.
- 18) Hensel, G., Beitr. z. Klin. Tbk., 1938, 91, 442.
- 19) Rammon, G., Lemebayer, E. u. Richur, R., Rev d'Immunol., 1935, 1, 199.
- 20) Birkhang, K., Brit. Med. J. 1940, 10, 3.
- 21) Belbeann, J. A., Toma et. Garagnli, A., C. r. Soc. Biol., Paris, 1937, 126, 522.
- 22) Doirse, F. van, C. r. Soc. Biol., Paris, 1938, 127, 202.
- 23) Freund, J., Casals, J., u. Dorothy S., J. Immunol., 1940, 38, 67.
- 24) Hehre, E., J. Immunol. 1939, 36, 285.
- 25) Casals, J., u. J. Freund, J. Immunol., 1939, 36, 399.
- 26) Nael, R., Ann. Pasteur, 1938, 61, 121.
- 27) Freund, J., Cosals, J., u. Hosmer E. P., Pave. Soc. Exp. Biol Med., 1937, 37, 509.
- 28) Saeng, A., Compt. rend. Soc. de biol., 1935, 120, 870.
- 29) 植田三郎、遠藤勇三、東京醫學新誌、第62年、第3111號、
- 30) 大林啓二、昭和18年3月第17回聯合微生物學會總會、演說
- 31) Maragliano, Congr. de méd. interne de Padone, 1913.
- 32) Barsarelli, F., Congr. de méd. interne de Padone, 1913.
- 33) Plahif, E. W., Am. Rev. Tuberc., 1933.