

BCG の 亂 切 接 種 法

ツベルクリン・アレルギーの推移と接種局所反應 (第一報)

財団法人結核豫防會 結核研究所(所長 隈部英雄)

BCG研究室 (主任大林容二)

朽木五郎作

I 緒 論

BCG の接種は世界各國、特に北歐諸國⁽¹⁾、フランス、ソヴェート連邦で既に實驗期を脱して實用期即ち Mass Vaccination の時期に入つてゐるのである。我國でも最近これが法制化されて、多數の國民が BCG を接種されることになつたが、この様に接種が普及した場合に BCG が被る不評は、接種局所に生ずる膿性、潰瘍、瘰癧であることは内外其の軌を一にしている。

そこで、接種技術の向上、接種方法の改良によつて、これらの忌むべき副作用なしに充分な免疫効果を得られないものかどうか切實な問題となつてくる。

接種の方法に就ては、1921年初めて BCG が人體に用ひられた時には經口接種であつたが、効果が不確實である爲1924年には皮下接種法が廣く行はれる様になつた。1926年には既にスウェーデンの Wallgren、ノルウエーの Heimbeck は相次いで皮内接種法を用いてゐる。降つて1939年にアメリカの Rosenthal⁽²⁾は Multiple Needle Puncture の方法を發表し、1940年には戸田及び島本⁽³⁾、同年フランスの Nègre 及び Bretey⁽⁴⁾ は共に亂切接種法を海嶽に施して、それが優秀な免疫法であると同時に接種局所の副作用が著しく輕微であることを認めてゐる。

著者は BCG を亂切法によつて人體に接種し、免疫發現の状態を「ツ」アレルギーによつて追究し、同時に接種局所の副作用を觀察して皮内法と比較した。

II 対象集團及び實驗方法

(1) 対象：埼玉、新潟兩縣下の小、中學校20校

の兒童である。

(2) ツベルクリン反應：結核豫防會製舊ツベルクリン2000倍液を用い、その 0.1cc を皮内に注射し、48時間後に反應を計測した。各實驗群毎に終始同一製造日のツベルクリン液を用いた。

(3) BCG ワクチン：各實驗群内では亂切用、皮内用共、同一濃厚原液より稀釋した。ワクチン濃度 (1cc 内菌量 mg) は亂切用では 1mg から 120mg 迄漸増させた。皮内用は第1實驗が 0.6mg である外は全部 0.4mg である。原液の稀釋に用いた液 (メヂウム) は 0.5% グラチン加生理的食鹽水である。亂切用ではその外に 10% グラチン水、50% グリセリン水をも用いた。メヂウムに就いては第二報で詳細に報告する豫定である。

(4) 接種方法：上膊外側をアルコールで清拭して充分乾燥させた後接種した。

(i) 皮内接種：吟味した 1.0cc のツベルクリン注射器でワクチン 0.1cc を1ヶ所に接種した。

(ii) 亂切接種：種痘針で接種部位にワクチンを塗り、術者の左の掌で上膊を内側より握りつゝ皮膚を緊張させ、種痘針でワクチン塗抹部位に十番の亂切を所要數だけ加え、更に今一度種痘針の側面でその部のワクチンを創面になすり、乾燥後上衣の袖を下ろさせ、當夜は入浴を禁じた。亂切の深さは亂切後 1~2 分で亂切全部に平等に血の滲む程度を最適とした。亂切線一本の長さは第1、第2實驗では 10mm、其他は全部 15mm である。接種顆數は十番亂切 1、2乃至4顆である。

(5) 接種局所反應：接種局所の潰瘍、膿瘍、瘰癧皮(膿疱を含む)、硬結、無反應(瘰癧を含む)に

就て、亂切群とその對照の皮内群を、同日或ひは一日のづれを以て觀察した。亂切法の硬結とは「みみず」腫れ程度のものである。觀察は接種後2週乃至4週である。

III 實驗成績

(A) ツベルクリン・アレルギーの推移

本項に於ては接種後5ヶ月迄の成績に止め、6ヶ月以降の成績は續報の「ツベルクリン・アレルギーの持続」の項で述べる豫定である。

(a) 初接種群

(1) 接種後2週乃至4週：第1表の如し。即ち

第一表 初接種群ツ反應(接種後2週~4週)

實番 驗號	接日 種後數	接種 方法	ワ菌 ク チ ン 量	接種 ヶ 處	檢 査 數	陽 性 率
1	16	亂切	1.0	4	61	21.3
			5.0	4	52	61.1
		皮内	0.6	1	82	65.8
2	17	亂切	5.0	4	159	54.1
			10.0	4	69	82.6
3	14	皮内	0.4	1	134	67.9
			0.4	1	67	80.6
4	21	亂切	15.0	1	71	61.4
			0.4	1	67	80.6
25	21	亂切	20.0	1	31	22.6
			40.0	1	31	54.8
			80.0	1	103	92.2
		皮内	0.05	1	36	32.3
			0.1	1	62	77.4
			0.2	1	64	75.0
			0.4	1	64	90.6
18	28	亂切	80.0	2	41	100.0
			0.2	1	41	90.0
		皮内	0.4	1	39	100.0

(i) 同一實驗群内では、亂切法による陽轉率は

ワクチン濃度が増す程高くなる。(ii) 10mg ワクチン 10mm 亂切4顆、15mg ワクチン15mm 亂切1顆(接種後2週)、80mg ワクチン 15mm 亂切1顆以上が現行皮内接種法より陽轉率が高い。(iii) 15mg ワクチン 15mm 亂切1顆(接種後3週)は皮内法より陽轉率が低い。

(2) 接種後2ヶ月乃至5ヶ月：第二表の如し。

第二表 初接種群ツ反應(接種後2ヶ月~5ヶ月)

實番 驗號	接日 種後數	接種 方法	ワ菌 ク チ ン 量	接種 ヶ 處	檢 査 數	陽 性 率
1	57	亂切	1.0	4	64	67.2
			5.0	4	49	98.0
		皮内	0.6	1	88	94.3
2	87	亂切	5.0	4	150	66.7
			10.0	4	101	75.3
		皮内	0.4	1	122	83.6
3	113	亂切	15.0	1	101	52.7
			0.4	1	53	94.3
4	112	亂切	15.0	1	68	75.0
			0.4	1	59	84.7
20	70	亂切	40.0	1	42	78.6
			80.0	1	38	92.1
			120.0	1	34	94.1
		皮内	0.4	1	57	98.2
19	82	亂切	80.0	2	51	100.0
			0.4	1	106	89.6
18	161	亂切	80.0	2	41	95.1
			0.2	1	42	92.8
		皮内	0.4	1	38	94.7

即ち(i)同一實驗群内では、亂切法による陽轉率はワクチン濃度が増す程高くなる。(ii) 80mg ワクチン 15mm 亂切2顆と5mg ワクチン 10mm 亂切4顆が皮内法の陽轉率より高いが、後者は發赤の大きさの度數分布と硬結觸知率で比較すると對照の皮内法より遙に弱い。(表略)

(iii) 2週乃至4週の成績に比較すると、接種後

4ヶ月迄は陽轉率は上昇しているが(第1、2、3、4實驗)5ヶ月では下降している。(第18實驗)

(b)再接種群

(1)接種後2週乃至4週:第三表の如し。即ち(i)同一實驗群内では、亂切法による陽轉率はワクチン濃度が増す程高くなる。(ii)1.0mgワクチン10mm亂切4顆以外は陽轉率に於て兩法間に大差はない。(iii)兩法共同期の初期接種群に較べて陽轉率が著しく高い。(第1、2、3、4實驗)

(2)接種後2ヶ月乃至4ヶ月:第三表の如し。即ち(i)15.0mgワクチン15mm亂切1顆を除いては陽轉率に於て兩法間に大差はない。(ii)2週乃至4週の成績に比較すると陽轉率が上昇してゐる實驗と下降してゐる實驗とあるが、何れの場合も兩法同じ傾向を示している。(iii)兩法共に同期の初接種群に比べて陽轉率が高い。(第1、2、3、4實驗)

第三表 再接種群の反應推移

實驗番號	接種方法	ワクチン量	接種ヶ處數	接種後期間			
				2週~4週		2ヶ月~4ヶ月	
				検査數	陽性率	検査數	陽性率
1	亂切	1.0	4	46	50.0	48	93.5
		5.0	4	20	65.0	24	83.3
	皮内	0.6	1	141	92.0	138	94.9
2	亂切	5.0	4	73	89.0	59	86.4
		10.0	4	83	92.8	84	97.6
	皮内	0.4	1	72	87.5	88	98.9
3	亂切	15.0	1	194	96.9	178	47.2
	皮内	0.4	1	97	97.9	98	96.9
4	亂切	15.0	1	56	89.3	52	76.9
	皮内	0.4	1	63	98.4	88	96.7

(B) 接種局所反應

(a)「ツ」反應陰性、疑陽性者に接種した場合

第四表 接種局所反應表

實驗番號	接種方法	ワクチン量 (mg)	接種局所反應													
			再接種群						検査數	接種後日	初接種群					
			無反應%	硬結%	痂皮%	膿瘍%	潰瘍%	検査數			無反應%	硬結%	痂皮%	膿瘍%	潰瘍%	検査數
1	亂切	1.0	47	53	0	0	0	51	16	66	34	0	0	0	61	
		5.0	33	67	0	0	0	21		22	78	0	0	0	53	
	皮内	0.6	5	15	44	21	15	142		25	42	8	21	4	83	
2	亂切	5.0	0	92	8	0	0	73	17	7	89	4	0	0	159	
		10.0	0	83	17	0	0	83		6	90	4	0	0	69	
	皮内	0.4	15	10	69	2	4	81		49	35	11	4	1	142	
3	亂切	15.0	0	77	23	0	0	194	14	0	100	0	0	0	99	
	皮内	0.4	0	22	6	27	45	97		4	92	4	0	0	55	
4	亂切	15.0	0	66	34	0	0	56	21	0	100	0	0	0	70	
	皮内	0.4	0	11	68	6	15	66		0	83	7	9	1	70	
9	亂切	30.0	3	97	0	0	0	21	21	0	100	0	0	0	42	
	皮内	0.4	3	84	10	3	0	31		0	82	12	0	6	73	
	亂切	40.0	0	66	34	0	0	105		3	97	0	0	0	24	

25	皮内	0.05	0	45	55	0	0	22	21	6	91	3	0	0	36
		0.1	0	47	53	0	0	45		5	76	19	0	0	62
		0.2	0	50	50	0	0	38		21	69	16	0	0	63
		0.4	0	33	63	0	4	27		2	69	27	0	2	64
20	亂切	40.0	25	71	4	0	0	28	24	10	88	2	0	0	42
		80.0	2	45	53	0	0	51		0	95	5	0	0	39
		120.0	0	38	62	0	0	21		0	86	14	0	0	27
	皮内	0.4	0	6	83	0	11	118		0	57	41	0	2	56

第四表の如し即ち(i)亂切法は初接種群、再接種群を通じて、同一實驗内ではワクチン濃度が増す程痲皮形成率が増す。(ii)初接種群、再接種群を通じて亂切法は皮内法より輕微で、皮内法では屢々膿、潰瘍の形成を認めるが、亂切法ではワクチン濃度を120mg迄上げて膿、潰瘍を1例も認めない。(iii)兩法共に再接種群では初接種群より強い。

(b) BCG 接種による「ツ」反應陽性者に更に接種した場合：第五表の如し。即ち(i)15mg 第五表「ツ」反應陽性者に接種した場合の局所反應

接種後	接法	検査数	他覺症狀(%)					自覺症狀(%)		
			無應反	硬結	痲皮	膿瘍	潰瘍	ナシ	搔痒	疼痛
4日	亂切	93	0	100	0	0	0	35	65	0
	皮内	96	0	96	4	0	0	17	40	43
1週	亂切	221	0	78	22	0	0	25	72	3
	皮内	305	0	61	32	0	7	18	13	69
2週	亂切	259	0	21	79	0	0	37	45	18
	皮内	311	0	10	81	0	9	12	15	73
3週	亂切	82	0	21	79	0	0	61	26	13
	皮内	117	0	3	82	0	15	24	24	52
4週	亂切	227	47	0	53	0	0	93	6	1
	皮内	276	0	5	88	0	7	75	6	19
10週	亂切	182	100	0	0	0	0			
	皮内	237	85	0	15	0	0			

註(1)亂切法は15mg 15mm十字亂切1ヶ所なり。
(2)皮内法は0.4mg ワクチン 0.1cc 1ヶ所なり。

ワクチン 10mm 亂切では、接種後4日より10週に至る何れの時期でも皮内法に比して、自覺的にも他覺的にも著しく輕微で膿、潰瘍を形成することはない。(ii)兩法共に接種後2週乃至3週に最も強い。

IV 總括並に考案

既往 BCG 接種の影響のない初接種群に就て、BCG 接種後の「ツ」アレルギーの推移を接種後5ヶ月迄觀察すると、亂切法では初期(接種後2週乃至4週)にはワクチン濃度の比較的低いところでも、對照の皮内法より高い陽轉率を示しているが、其の後(2ヶ月乃至5ヶ月)次々と皮内法に凌駕され、その時期に明に皮内法より高いのは80mg ワクチンの15mm 十字亂切2顆だけである。換言すれば、亂切法では、陽轉は皮内法より速に起るが次第に陽性率の上昇度が皮内法のそれより緩慢となつて遂に交叉し、皮内法に追ひ抜かれるに至る。只亂切法の作用菌量がある限度(80mg ワクチンで2顆)を越すと、もはや5ヶ月以内では追ひ抜かれることがないと言える。再接種群ではワクチン濃度の低いところでいづれも高い陽轉率を示して、兩法間、各實驗群間に著明な差がないため、上記の關係は明瞭でない。

接種局所反應に就ては、全實驗を通じて、亂切法は對照の皮内法より著しく輕微であつて、皮内法では再接種群で常に膿瘍、潰瘍を形成したのに反し、亂切法ではワクチン濃度120mg迄上げて、且又「ツ」反應陽性者群に施しても、全實驗を通じて一例の膿瘍、潰瘍をも認めない。接種

局所反應における、兩法間のこの著しい差異は何によつて生ずるかを考案するに、亂切法では(1)傷が極めて浅いこと(2)傷口の面積が菌の作用面積と同一であることの二つの特徴によつて、接種によつて生じた炎症産物と抗原の一部の體外への排出が、皮内法に比して極めて容易に起り得る爲と考えるが、これに関する研究の一部は近く「日本臨床結核」に發表の豫定である。

この抗原の接種局所停滯の時間の長短が、兩法間の「ツ」アレルギー推移の差異を生ずるものと考えるのであつて、このことは同時に、皮下法と皮内法間の「ツ」アレルギーの推移、接種局所反應上の差異をも説明し得るものとする。

V 結 論

- (1) ワクチン濃度及び亂切線の總延長を或る限度以上に増すことによつて、亂切法による「ツ」反應の陽轉率を現行皮内法のそれ以上に高め、而もその状態を接種後少くとも大約5ヶ月迄持續させることが出来る。上記限度は 80mg ワクチンで 60mm 程度である。
- (2) 亂切法の接種局所反應は、ワクチン濃度を 120mg 迄上げても現行皮内法より著しく軽度であつて、膿瘍、潰瘍の形成を見ない。

終に臨み、終始熱誠なる御激勵を賜つた結核豫防會結核研究所長隈部英雄先生、並に終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた豫防衛生研究所結核部長柳澤謙先生、結核豫防會結核研究所 BCG 研究室主任大林容二先生に深甚なる謝意を表す。

又絶えざる御援助と御協力を惜しまれなかつた當 BCG 研究室同僚諸兄並に埼玉県立浦和、大宮兩保健所の諸賢に感謝の意を捧ぐる次第である。

文 獻

- (1) Birkhaug, K.; Amer. Rev. Tbc., I.V, 234, 1947.
- (2) Rosenthal, S. R.; Amer. Rev. Tbc., 39, 128, 1939.
- (3) 戸田、島本 ; 第13回連合微生物學會記録、167, 昭和 14 年
- (4) Négre, Brotey; Ann. d. Inst. Pasteur, 64, 189, 1940.