

**原 著**

## 農村全住民に対するBCG接種成績

結核予防会愛媛県(園長 柴田正名)

足 立 茂

慶大医学部衛生学教室(主任 草間教授)

川 野 瀧 三

第1表 地区の結核蔓延状況

### 1 緒 言

我々は昭和16年より昭和20年に至る5年間、結核予防会愛媛県北宇和農村模範地区にて結核予防事業を担当し、その一対策として昭和17年より毎年1回該地区の全住民全年齢層にBCG接種を行った。既に古い成績で公開の機会を失っていたが、近時予防接種法により、BCG接種が全国に実施されることになり、大戦初期の比較的多数の全住民に行つた成績が何等かの参考ともなればと考へ、第1回接種の成績を取て報告するものである。

茲にBCG接種成績を述べる前に、一應BCG接種当時の該地区の概要を述べることはこの成績を検討する上に必要であると考えらる。

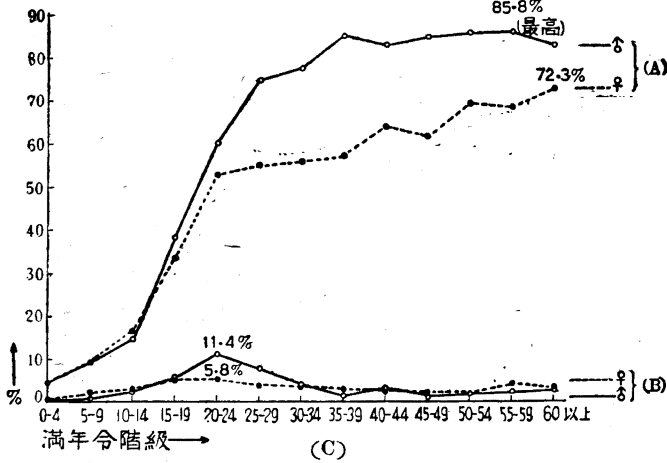
該地区は愛媛県北宇和郡松丸町、近永町、泉村、吉野生村、三島村の二町三ヶ村で、宇和島市より約19軒東方の農山村である。面積は204.9方軒で、昭和17年の人口16,999名、同年の人口密度82.9である。同年の職業別戸数の割合は、農業72.9%、工業8.5%、商業8.1%、公務自由業4.5%（以下略）であり、工場としては酒精工場、製絲工場各一があり、夫々従業員100名余を有し、他に従業員20名以下の製材所2~3ある程度である。

地区内結核蔓延状況は第1表及び第1図の如くである。なお結核死亡者の年齢別百分率では、昭和6年より昭和17年迄の12年間の平均にて、男女とも20~24歳が最も多い。このことは第1図の「ツ」反応（ツベルクリン反応の略、以下同

区 別	年次別		昭和17年 (1942年)	昭和18年 (1943年)
	性別			
人 口	男		8292	8384
	女		8707	8891
	計	(四月)	16999	17275
全結核患者数 ( )はその中の 開放性但し塗抹 による	男		206(37)	268(53)
	女		244(25)	281(46)
	計		450(62)	549(99)
全結核の人口対 %	男		2.5	3.2
	女		2.8	3.2
	計		2.6	3.2
全結核死亡	男		19	20
	女		19	25
	計		38	45
全結核死亡人口 方対比率	男		22.9	23.9
	女		21.8	28.1
	計		22.4	26.1
全結核患者の全 結核死亡に対する 倍数	男		10.8	13.4
	女		12.8	11.2
	計		11.8	12.2

備考 1. 全結核患者数は、全住民の中、ツ反応陽性者にX線間接撮影を行い、異常所見あるものは精密検査を行つて確定した、特発性肋膜炎をも含む。但し治癒せる石灰化巣及び肋膜癒着は含まない。

第1図 地区全住民のツ反応陽性率曲線(A)並に結核発見率曲線(B)及び集検成績(C) (1942年の集検成績にて何れも検診数に対する率)



	検診数	ツ反応陽性数(陽性率)	ツ反応疑陽性数(その率)	ツ反応陰性数(その率)	結核発見数(その率)
合	7454	3645 (48.9%)	364 (4.9%)	3445 (46.2%)	206 (2.8%)
♀	7835	3143 (40.1%)	378 (4.8%)	4314 (55.1%)	2.44 (3.1%)

じ)の陽性率曲線が該年齢前より急激に上昇し、又結核発見率が該年齢に最も高いことと関連あることを思わしめる。以上の如く本地区は農村としては結核蔓延の度がかなり高いと考えられる。

## 2 検診手技並びに BCG接種方法

全住民に、傳研製旧ツ液 2000 倍稀釈液 0.1 cc 皮内注射を行い、48 時間後判定。判定規準は発赤短径 0~4mm 陰性、5~9mm 疑陽性、10mm 以上を陽性とした。陰性、疑陽性に BCG 接種を行い、陽性群については、硬結を伴うもの、二重発赤を伴うものを区別記載し、全員に X線間接撮影を行い、異常所見ある者に精密検査即ち直接撮影、赤沈、検痰(塗抹)を行つた。結核患者として取扱つた者は、特発性肋膜炎、肺門淋 巴腺腫脹、肺内陰影を認める者とし、肋膜の癒着並びに石灰沈着、及び肺門部或は肺内の小石灰化巣のみものは治癒したもものとして除外した。

第1図に昭和 17 年 4 月 (1942 年)の全住民の集検成績を示したが、その際「ツ」反応の陰性及び疑陽性の合計は 8501 名であるが、その中 7000 名に同時期に第 1 回の BCG 接種を行つた。他の 1501 名は BCG 接種を受けなかつた。この非接種群は故意に選んだのではなく、BCG 接種時に何かの都合で自然発生的に接種を受けなかつた者である。然し概して結核家族の該当者は殆んど接種を受けている。

BCG は結核予防会結核研究所製の水溶ワクチンを用い、0.04mg を皮下に注射した。但し小学校 4 年生以下の低年齢の者には、0.02 mg を使用した。その接種者に就いて 1 年後の「ツ」反応の推移並びに結核検診を上記同様の手技を用いて行い、結核所見を発見され

た者に就いては、接種時より 2 年 8 ヶ月間経過を観察した。なお非接種の「ツ」反応陰性疑陽性群も 1 年後の同時期に「ツ」反応その他の結核検診を同一手技を用いて行つた。

## 3 BCG 接種者の「ツ」反応の推移

BCG 接種を行つたのは 7,000 名であるが、4~6 ヶ月後に「ツ」反応を検査し得たのは 2,016 名、1 年後に「ツ」反応その他の検査を行い得たのは 6,650 名である。その結果は第 2 表の如く、接種後 4~6 ヶ月後の「ツ」反応は、陽性率 16.4%、疑陽性率 10.2% であり、接種後 1 年後の「ツ」反応は、陽性率 30.1%、疑陽性率 10.9%であつた。接種後 1 年後の「ツ」反応陽性者の中には、後述の如く自然感染陽轉者がかなり含まれているであろうと考えられる。それにしても 4~6 ヶ月後の「ツ」反応陽性率が、1 年後のそれより低いことは奇異の感がある。その原因を考えるに、接種後 4~6 ヶ月の「ツ」反応は初冬の候に行つたので、

第2表 BCG 接種者のツ反應の推移

ツ反應検査時の接種後 よりの期間	検査人員	ツベルクリン反應(2000倍旧ツ液, 0.1cc 皮内, 48時間判定、短徑)		
		陰性(0-4 mm)	疑陽性(5-9 mm)	陽性(10 mm以上)
4-6ヶ月後	2016	1479 (73.3%)	206 (10.2%)	331 (16.4%)
約1ヶ年後	6650	3917 (59.0%)	731 (10.9%)	2002 (30.1%)

備考 1. 4-6ヶ月後は初冬の候、1ヶ年後は翌年春暖の候であつた。

2. 1ヶ年後のツ反應陽性の中に、硬結を伴うもの、二重発赤を伴うもの計532名(検査人員の8.0%)あり。

外界の低温の爲皮膚の反應弱く、従つて陽性率低く、1年後の「ツ」反應は翌年4月の温暖の候に行つたため、皮膚の反應よく、陽性率が高くなつたかと考えられる。なお1年を通じて接種後の「ツ」反應陽性率の低いのは、東京より四國迄BCGを運搬するのに約3日を要し、接種は製造

後4~7日目頃に行つた関係もあると思われる。或はワクチンそのものが弱かつたかもしれない。

次に1年後の「ツ」反應を検査し得た6,650名について、性別、年齢別並びに「ツ」反應の強さにより分類し第3表を作成した。二重発赤を伴うものは男女計110名(検査人員に対し1.65%)、硬

第3表 BCG 接種後1年後の「ツ」反應(1943年4月)

年令 (満)	性	検査数	ツ反應発赤10mm以上にて二重発赤を伴うもの		ツ反應発赤10mm以上にて硬結を伴うもの		ツ反應発赤10mm以上にて発赤のみのもの		ツ反應発赤5~9mmのもの		ツ反應0~4mmのもの
			実数	検査数に対する%	実数	検査数に対する%	実数	検査数に対する%	実数	検査数に対する%	実数
0-4	男	555	2	0.36	32	5.77	56	10.09	72	12.97	393
	女	537	7	1.23	28	4.93	70	12.35	92	16.23	370
5-9	男	938	11	1.17	27	2.88	219	23.35	86	9.17	595
	女	862	9	1.04	32	3.71	223	25.87	86	9.98	512
10-14	男	770	6	0.78	27	3.51	173	22.47	57	7.40	507
	女	724	12	1.66	30	4.14	282	32.04	57	7.87	393
15-19	男	177	5	2.82	7	3.95	35	19.77	11	6.21	119
	女	254	11	4.33	11	4.33	48	18.82	23	9.06	161
20-24	男	36	1	2.78	5	13.89	6	16.67	5	13.89	19
	女	165	6	3.64	15	9.09	39	23.64	24	14.55	81
25-29	男	52	0	0	9	17.31	8	15.38	6	11.54	29
	女	216	5	2.31	15	6.94	55	25.46	19	8.79	122
30-34	男	74	0	0	7	9.46	15	20.27	13	17.57	37
	女	190	6	3.16	20	10.53	37	19.47	25	13.16	102
35-39	男	47	0	0	7	14.89	11	23.40	7	14.89	22
	女	154	3	1.95	15	9.74	33	21.43	14	9.09	89
40-44	男	54	1	1.85	9	16.67	13	24.07	10	18.52	21
	女	136	4	2.94	19	13.97	24	17.65	17	12.50	72
45-49	男	47	2	4.26	8	17.02	14	29.79	5	10.64	20
	女	140	7	5.00	16	11.43	43	30.71	19	13.57	55
50-54	男	40	1	2.50	11	27.50	6	15.00	11	27.50	11
	女	95	2	2.11	7	7.37	26	27.37	14	14.74	46
55-59	男	33	1	3.03	8	24.24	5	15.15	6	18.18	13
	女	76	3	3.95	14	18.42	18	23.68	5	6.58	36
60以上	男	86	3	3.49	17	19.77	17	19.77	17	19.77	32
	女	160	2	1.25	26	16.25	43	26.88	30	18.75	59
計	男女	2909	33	1.13	174	5.98	578	19.87	306	10.52	1818
	男女	3741	77	2.06	248	6.63	892	23.82	425	11.36	2099

備考 計の欄に於ける( )は年令不明の数を示し、合計数に含まれる。

結を伴うものは 422 名 (6.35%)、10 mm 以上の発赤のみのも 1,470 名 (22.11%) であつた。野辺地<sup>(1)</sup>によれば、BCG 接種後 1 年後の「ツ」反応にて二重発赤又は硬結の如く強反応を呈するものは殆んど自然感染陽轉者と考えられるが、ここでは両者の合計 532 名 (8.0%) である。因に本地区 BCG 接種前年の 1 年間の自然感染陽轉率は 9.0% と推定され、後記の如く非接種対照群 (B 群) の自然感染陽轉率は 13.6% である。

次に「ツ」反応発赤 10 mm 以上にて発赤のみのも即ち殆んど皆 BCG による陽轉と考えられる者に就いてみると、男女とも 0~4 歳の陽性率は低く、5~9 歳以後の各年齢階級の陽性率の約  $\frac{1}{2}$  である。尤も満 7 歳迄は 0.02 mg であるので 10 歳迄各歳毎に、男女別に陽性率を見ると第 4 表の如く、7 歳前と後でも男女とも年齢の増加に従い陽性率は増加して行くことを認め、このことは統計学的にも証明され得る。また男女の間では、女子の方が陽性率高く、約 2% の危険率にて有意の差を示している。

#### 4 BCG 接種者よりの結核発見 状況並びに非接種者との比較

##### (1) 各群の総括的比較

昭和 18 年 4 月に、即ち BCG 接種後 1 年後、BCG 接種者、非接種者を含む全住民の集團検診を行つた。その人口に対する受診率は 84.9% である。1 年前 BCG 接種を行つた 7,000 名の中、今回「ツ」反応その他の検査を実施し得たものは 6,650 名 (A 群) である。非接種群を細別すると、1 年前に「ツ」反応陰性並びに疑陽性にて BCG 接種を受けなかつた 1,501 名の中、今回検診を受けた純粹の意味での対照群 1,288 名 (B 群)、次に 1 年前より「ツ」反応陽性の者 6,517 名 (C 群)、尙今年始めて「ツ」反応を行つて陽性であつた者 207 名 (D 群、これは主に帰郷者であつた) とである。此の中 B 群は前記したように、自然に対照群となつたものである。

今以上各群よりの結核発見数及び発見率をみると、第 5 表の如くである。即ち、

A 群 (6650 名) よりの結核発見は 33 名、その

第 4 表 低年齢 BCG 接種者の 1 年後のツ反応

年令 (満)	性	検診数	ツ反応 10 mm 以上 にて発赤のみのも	
			実数	検診数に 対する%
0	男	1	0	0
	女	0	0	0
1	男	142	4	2.82
	女	125	11	8.80
2	男	141	14	9.93
	女	149	15	10.07
3	男	139	20	14.39
	女	151	25	16.56
4	男	132	18	13.64
	女	142	19	13.38
5	男	176	26	14.77
	女	152	25	16.45
6	男	182	28	15.38
	女	167	34	20.36
7	男	193	55	28.50
	女	163	45	27.61
8	男	199	56	28.14
	女	197	61	30.96
9	男	188	54	28.72
	女	183	58	31.69
10	男	205	53	25.85
	女	180	70	38.89

備考 硬結以上の強反応及び疑陽性並に陰性は除く

・発見率は、 $0.49 \pm 0.09\%$

B 群 (1288 名) よりの結核発見は 15 名、その発見率は、 $1.16 \pm 0.30\%$

C 群 (6517 名) よりの結核発見は 440 名、その発見率は  $6.75 \pm 0.31\%$ ——この群の結核患者は大部分既に 1 年前の集検にて発見されたものである。

D 群 (207 名) よりの結核発見 39 名、その発見率は、 $18.84 \pm 2.63\%$ 。——大部分帰郷者である。

以上の如く、BCG 接種群 (A 群) の結核発見率は最も低く、対照の B 群の  $\frac{1}{2.37}$  に相当する。

各群の結核発見数を統計学的に検討すれば、A 群と B 群とを  $X^2$  検定法により有意水準 5% として比較するとその差は有意である。又同じく B 群と

第5表 地区全住民の集検成績(1943年4月)

種別 性	人口	受診数 (受診率)	BCG接種群(A群)		BCG非接種群					
			前年ツ反應疑陽性及陰性にてBCGを接種し1年後検診せるもの		前年ツ反應疑陽性及陰性にてBCGを接種しなかつたもの(B群)		前年よりツ反應陽性的もの(C群)		今年始めて受診しツ反應陽性的もの(D群)	
			実数	全結核 (発見率)	実数	全結核 (発見率)	実数	全結核 (発見率)	実数	全結核 (発見率)
男	8334	7132 (85.1%)	2909	15 (0.52%)	602	9 (1.49%)	3514	211 (6.00%)	107	19 (17.76%)
女	8891	7530 (84.7%)	3741	18 (0.48%)	686	6 (0.87%)	3003	229 (7.62%)	100	20 (20.00%)
計	17275	14662 (84.9%)	6650	33 (0.49± 0.09%)	1288	15 (1.16± 0.30%)	6517	440 (6.75± 0.31%)	207	39 (18.84± 2.63%)

C群、更にC群とD群、各々有意の差を示している。

## (2)年齢別、病型別の比較

BCG接種群(A群)と非接種対照群(B群)の男女年齢別の結核発見の比較では、第6表の如く

である。15~19歳にてはA群では、0.46%、B群では5.44%の如く著しい差を示すが、他の年齢層では明かな差が認められぬ。そこで更に年齢を15年別にして第7表を作成すれば、15~29歳の青年層に於いてA群では結核発見率0.67%、B群

第6表 BCG接種群と非接種群の年齢別、病型別結核発見状況(1943年4月)

区別 年齢 (満)	BCG接種群(A群)						BCG非接種群(B群)					
	実数	初結核	期慢性肺結核	他結核	計 (全結核)	実数に対する 全結核の%	実数	初結核	期慢性肺結核	他結核	計 (全結核)	実数に対する 全結核の%
0-4	1122	3	0	0	3	0.26	264	0	0	0	0	0
5-9	1800	4	0	0	4	0.22	217	0	1	0	1	0.46
10-14	1494	10	2	0	12	0.80	107	1	0	0	1	0.93
15-19	431	2	0	0	2	0.46	147	4	4	0	8	5.44
20-24	201	3	0	1	4	1.99	95	1	0	0	1	1.05
25-29	263	0	0	0	0	0	65	0	2	0	2	3.07
30-34	264	3	0	0	3	1.13	64	0	0	0	0	0
35-39	201	0	0	0	0	0	60	0	0	0	0	0
40-44	190	0	0	0	0	0	39	0	1	0	1	2.56
45-49	187	0	0	0	0	0	42	0	0	0	0	0
50-54	125	1	0	0	1	0.74	40	0	0	0	0	0
55-59	109	1	0	0	1	0.91	27	0	0	0	0	0
60以上	246	2	1	0	3	1.21	114	1	0	0	1	0.87
年齢不明	2				0	0	7	0	0	0	0	0
計	6650	29	3	1	33	0.49±0.09	1288	7	8	0	15	1.16±0.30

第7表 BCG 接種群と非接種群の年齢別結核発見状況

区別 年齢(満)	BCG 接種群(A群)			BCG 非接種群(B群)		
	実数	発見全結核	実数に対する 全結核の%	実数	発見全結核	実数に対する 全結核の%
0—14	4416	19	0.43	588	2	0.34
15—29	900	6	0.67	307	11	3.58
30—44	655	3	0.46	163	1	0.61
45—59	431	2	0.46	109	0	0
60以上	246	3	1.22	114	1	0.88

では 3.58% であり、両者の  $X^2$  検定法による比較では、有意水準 5% としてその差は統計学的に有意である。他の年齢層では有意の差が認められない。

両群の病型の比較では、第6表の如く、A群では初期結核症（初期変化群、肺門リンパ腺腫脹等）が 29 名で、検診数に対して 0.44%、第二次結核症である慢性肺結核及び他結核は 4 名で 0.05% である。B群では初期結核症 7 名（0.54%）であり、第二次結核症 8 名（0.62%）で A群に比し、第二次結核症へ既に進展している者遙に多く約 12 倍に当つている。然し両群とも高齢者にも初期結核症の見られることは農村結核の一面を現わしている。

### (3) 「ツ」反応の強度による比較

A群の BCG 接種後 1 年後の「ツ」反応の強さと、B群の同時期に施行した「ツ」反応の強さとを詳にし、両群の「ツ」反応の強さと結核発見との関係を比較検討してみる。

両群共、「ツ」反応疑陽性及び陰性の者は、一部の外は間接撮影を行つていないために除き、発赤短径 10 mm 以上のもので、単に発赤のみもの、硬結を伴うもの、二重発赤を伴うものに分け、その各々よりの結核発見を年齢別に調査し、第8表及び第9表を作成した。

先づ A群に於いて、

- (イ) 二重発赤を伴うもの 110 名よりの結核発見 12 名 (10.90±2.97%)
- (ロ) 硬結を伴うもの 422 名よりの結核発見 13 名 (3.10±0.84%)
- (ハ) 10 mm 以上の発赤のみもの 1,470 名よりの結核発見 2 名 (0.13±0.09%)

B群に於いては、

- (イ) 二重発赤を伴うもの 36 名よりの結核発見 5 名 (13.88±5.76%)
- (ロ) 硬結を伴うもの 95 名よりの結核発見 7 名 (7.36±2.67%)
- (ハ) 10 mm 以上の発赤のみもの 44 名よりの結核発見 2 名 (4.54±9.85%)

以上の如く、両群ともツ反応の強度が増すにつれ結核発見率が多くなることは同じであるが、両群の各「ツ」反応の強度別に結核発見率を比較すると A群の方が結核発見率の少いことを認める。殊に単に 10 mm 以上の発赤のみもの (ハ) に就ては顯著である。これは A群の (ハ) は、BCG による「ツ」反応陽性が大部分であるから当然であると思われる。然し A群の (イ) 及び (ロ) は「ツ」反応強度であり自然感染陽轉が大部分であると考えられるので、更に B群の (イ) 及び (ロ) と統計学的に比較してみる。即ち  $X^2$  検定法により 5% の有意水準として、A群の (イ) と B群の (イ) との  $X^2$ 、A群の (ロ) と B群の (ロ) との  $X^2$ 、A群の (イ) と (ロ) の和と、B群の (イ) と (ロ) の和との  $X^2$  を計算するといずれも有意の差を示さない。

## 5 BCG接種群と非接種群との結核死亡の比較

BCG 接種群 (A) 群と非接種群 (B群) との結核発病者に於いて、BCG 接種時より以後 2 年 8 ヶ月間の結核死亡を比較すると、第 8, 9 表の如く、A群の死亡 1 名 (BCG 接種者 6,650 名に対し 0.02%) であり、B群の死亡 3 名 (B群 1,288 名に対し 0.23%) であり、その比は 1:11.5 の如

第8表 BCG 接種後約1年に於けるツ反應と結核発見状況（A群男女別の48年4月）

区別 性 年令 (滿)	ツ反應 10 mm 以上にて二重発赤を伴うもの					ツ反應 10 mm 以上にて硬結を伴うもの					ツ反應 10 mm 以上にて発赤のみのもの							
	実 数	初 結	期 悞 核	性 他 結 核	計 全 結 核	実 数 に 對 する % 全 結 核	実 数	初 結	期 悞 核	性 他 結 核	計 全 結 核	実 数 に 對 する % 全 結 核	実 数	初 結	期 悞 核	性 他 結 核	計 全 結 核	実 数 に 對 する % 全 結 核
0-4	2	2	2		2		32	1		1		56						
男女	7	1	1		1		28					70						
5-9	11	1	1		1		27					219						
男女	9	1	1		1		32					223						
10-14	6	1	1		1		27	1		1		173					1	
男女	12	1	1		1		30	2	1	3		232					1	
15-19	5	1	1		1		7	1		1		35						
男女	11	1	1		1		11	1		1		48						
20-24	1	1	2	1	2		5	1		1		6						
男女	6		(1#)				15					39						
25-29	0	0					9					8						
男女	5						15					55						
30-34	0	0					9					15						
男女	6						7	1		1		37						
35-39	0	0					20	1		1		11						
男女	3						7	1		1		33						
40-44	1	1					9					13						
男女	4						19					24						
45-49	2	2					8					14						
男女	7						16					43						
50-54	1	1	1		1		11					6						
男女	2						7					26						
55-59	1	1	1		1		8					5						
男女	3						14					18						
60以上	3	2					17	1		1		17						
男女	2						26	1	1	2		43						
男女	33	2		1	3	9.09	174	5	1	6	3.44	578	1				1	0.17
計	77	9			9	11.68	248	5	2	7	2.82	892	1				1	0.11
男女計	110	11		1	12	10.90±2.97	422	10	3	13	3.10±0.84	1470	2				2	0.3±0.09

註 1) 計及び男女計の欄に於ける( )は年令不明の数を示し、合計数に含まれる。  
 2) (1#)は内1名死亡を表す。23才女子、発見時ツ反應17(20) 1943. 6. 24死亡。

第9表 BCG 非接種群の1年後に於けるツ反應と結核発見狀況 (B群男女計1943年4月)

区別 年齢(満)	ツ反應 10 mm 以上に二重発赤を伴うもの				ツ反應 10 mm 以上に硬結を伴うもの				ツ反應 10 mm 以上に発赤のみのもの						
	実数	初期結核	慢性肺結核	計	実数に對する結核の%	実数	初期結核	慢性肺結核	計	実数に對する結核の%	実数	初期結核	慢性肺結核	計	実数に對する結核の%
	0-4	0					8					3			
5-9	2					4		1	1		3				
10-14	3	1		1		4					1				
15-19	2	1	1(中A)	2		7	3	1	4		4		2 (1中)	2	
20-24	6	1(中B)		1		2					3				
25-29	5		1	1		8					1				
30-34	4					9					3				
35-39	1					5					6				
40-44	3					8		1	1		3				
45-49	0					5					3				
50-54	3					2					3				
55-59	1					11					2				
60以上	6					22	1		1		9				
計	36	3	2	5	13.88±5.76	95	4	3	7	7.36±2.67	44		2	2	4.54±9.85

註 (中A)19才女子, 発見時ツ反應<sup>21</sup><sub>27(43)</sub>, 1944, 12, 死亡  
 (中B)21才女子, 発見時ツ反應<sup>21</sup><sub>35(57)</sub>, 1944, 12, 20, 死亡  
 (1中)2名の内, 1名死亡を示す。18才男子, 発見時ツ反應<sup>0</sup><sub>11</sub>, 慢性粟粒結核症より結核性脳膜炎を起し, 1943, 12, 10死亡



く顕著な差を認める。統計学的にも両者の間に 0.0149 の危険率にて有意の差が認められる。

## 6 総括並びに考按

我々は愛媛県の結核のかなり蔓延している農村 2 町 3 ヶ村の全住民について、1942年に「ツ」反応陰性及び疑陽性の 7,000 名に全年齢を通じて BCG を接種した。1年後その 6,650 名(A群)について「ツ」反応を検し、「ツ」反応陽性者には間接撮影を行い、異常所見ある者には精密検査を行った。なお同時期に、前年「ツ」反応陰性及び疑陽性にて BCG を接種しなかつた群 1,288 名(B群)についても同様の検診を行った。

両群よりの結核発見率は、A群 $=0.49 \pm 0.09\%$ 、B群 $=1.16 \pm 0.30\%$ で統計学的に有意の差を認め得る。而して A 群は B 群に比し、結核発見率は  $\frac{1}{2.37}$  である。年齢別では、15~29 歳の青年層に於いて、A 群は B 群に比し約  $\frac{1}{5}$  であるが、他の年齢層では両群に余り差異がない。病型別にみると、両群とも初期結核症の発見率は殆んど同じであるが、A 群の第二次結核症に進展している者は、B 群の  $\frac{1}{12}$  である。

我々の成績では、BCG 接種後の「ツ」反応陽性率が普通より低率であつたが、もしこの際の BCG 陽転がもつと高率であつた場合には、結核発病を一層よく防止し得たのでないかと考えられる。

BCG 接種者の一年後の「ツ」反応にて、満 10 才迄に於いて、女子は男子より BCG 陽転が高率であり、また低年齢ほど、男女共 BCG 陽転は低

率である。

A 群の BCG 接種後 1 年の「ツ」反応と、同時期の B 群の「ツ」反応の強度別の結核発見率をみると、(第 8 表第 9 表) 10 mm 以上の発赤のみものは顕著な差を以て A 群に少いが、硬結或は二発赤を示す強陽性よりの発見率は一見多少の差を重示すが、統計学的には有意の差を示す程でなかつた。然しこの点の究明は今後の多数且つ正確な調査を待つべきであると思う。

A 群に於ける BCG 接種後 2 年 8 ヶ月間の結核死亡者は 1 名 (0.02%)、B 群の同期間の死亡者は 3 名 (0.23%) で、両群の死亡率の比は  $\frac{1}{11.5}$  であり、統計学的にも有意の差である。

## 7 結 論

BCG 接種は結核発病及び結核死亡を減少せしめ、発病した場合に、第二次結核症への進展を阻止し、結核予防上効果あるものと認める。而して本成績は、日本学術振興会第 8 小(結核予防)委員会の結核予防接種に用する報告<sup>(2)</sup>と期せずして殆んど一致している。

(摺筆に臨み、岡治道教授、草間良男教授、結核予防会結核研究所高橋智廣技師の御指導を深謝する。)

## 主 要 文 献

- 1) 野辺地：日本医事新報，1148 号：昭 19。
- 2) 日本学術振興会第 8 小(結核予防)委員会：結核予防接種に関する報告書(結核予防会発行)，5—8。昭 18。
- 4) 小川辰次：結核，24：403—409，昭 24。
- 5) 廣木彦吉，占部薫：満洲医学雑誌，19：373—388，昭 8。
- 6) 植田三郎，西川治郎兵衛，大久保和：日本微生物学病理学雑誌，26：335—362，昭 7。
- 7) 和田嗣章：熊本医学会雑誌，13：1—14，昭 12。

# 肺臓呼吸機能に関する研究 (第4報)

## 空酸素呼吸法に拠る虚脱療法の肺臓呼吸機能に及ぼす影響に就いて

北大医学部第一内科教室(主任 有馬教授、山田教授)

宮 田 久 壽

### 第1章 緒 言

虚脱療法就中人工氣胸術の肺結核に対する治療効果に就ては現今何人も之を疑う者なし。雖然虚脱療法は其の作用機轉よりして同時に亦肺臓呼吸機能に影響する所大なるべきは敢て推測に難しとせず。殊に肺結核患者に於ては既報の如く安静時既に肺胞内酸素吸収機轉に多少とも障礙を蒙れるもの多く、斯る場合若し不用意に或は過度の虚脱療法を施行するに於ては徒らに肺臓の負担を重加し辛じて代償せる呼吸機能は忽ち破綻を來し呼吸不全を惹起する惧なしとせず。

虚脱療法の結果呼吸性酸素不足乃至呼吸不全を招來せる多くの症例は既にGaubatz<sup>1)</sup>, Vorwerk<sup>2)</sup>, Petzold<sup>3)</sup>, Rothkopf<sup>4)</sup>等の報する所にして、更に氏等は既述せる呼吸描写法(空酸素呼吸法)に拠り虚脱療法の適應決定を試み、堤<sup>5)</sup>、貝田<sup>6)</sup>、池田<sup>7)</sup>、古賀<sup>8)</sup>、氏等亦本法を以て人工氣胸術の適應決定、送入空氣量並びに施行間隔の調節に資せんとせり。余亦今回本法に拠り人工氣胸術並びに横隔膜神経捻除術施行前後の肺臓呼吸機能の変動を検索せるを以て茲に其の成績を報す。

### 第2章 検査方法

(1) 検査資料 資料は総て当教室入院患者にして人工氣胸例7名、横隔膜神経捻除例2名、計9名なり。人工氣胸例中氣胸療法開始以前より観察し得たる者は2名、他の5名は既に氣胸療法繼

続中にして、第1回穿刺に際し自然氣胸を併発せる一例を除き他は孰れも経過良好にして人工氣胸に馴れたる第4—15回補氣の術前、施行翌日及び7日目に反覆検査せり。横隔膜神経捻除例は二例共手術後3ヶ月目にして、レ線検査により麻痺側横隔膜の挙上、運動停止を明かにせり。体温は人工氣胸例中1名に於て検査時37度台の発熱ありたるも他は総て無熱なり。

(2) 検査方法 第1報に記述せる方法と同様なり。

### 第3章 検査成績

#### 第一項 人工氣胸例

人工氣胸7例中1例(第4症例)は左肺尖増殖性結核、1例(第5症例)は両側血行性播種性結核、残余の5例は1側乃至両側主滲出性乃至滲出性空洞性結核にして、1側氣胸6例、両側氣胸1例(第7症例)なり。各計測値は第1表の如く肋膜腔内圧が陽圧を示さざる範囲内にて空氣を送入せる場合(第1—4, 6, 7症例)に於ては肺活量は氣胸施行翌日孰れも稍減少せるも其減少度は比較的軽度にして送入空氣量よりは小なり。斯る変化は氣胸施行直後檢せる第4症例に於ても亦同様にして、術後七日目には既に術前値に復しおれり。限界呼吸量、呼吸予備量亦同様の變動を示せり。酸素消費量は氣胸施行直後檢せる症例に於ては亢進を示し、他の施行翌日檢せる症例に於ては総て稍減少を示せるも術後7日目には既に術前

第1表 人 工 氣 胸 例 (其の1)

氏年身 長(廻) 名(姓)	病 名	檢 査 日	送肋 入腔 量(内 此庄)	一回呼吸 量(此)		分時呼 吸数		分時呼 吸量(立)		分時酸素消 費量(此)		呼吸当 量(立)		肺 活 量(立)		補 氣 蓄 氣		分時限界呼吸 量(立)		分 時 呼 吸 予 備		
				空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	实 測 值	最 大 呼 吸 量	最 大 呼 吸 量	肺 活 量		分 時 呼 吸 量	
1. 38 173.0	右滲出性 左滲出空 洞性病	氣胸療法前 第4回氣胸 (左)前 翌 日	500 (-9) (-5) (-6) (-2)	663	473	15	17	10.2	7.9	235	234	-2	4.34	3.38	3.03	17.5	-20.5	50.6	27.7	40.5	13.4	5.1
				900	519	14	16	12.6	8.5	278	274	-3	4.55	3.11	2.83	16.4	-25.7	53.8	25.3	42.4	15.0	5.0
2. 36 166.0	右滲出空 洞性病	第10回氣胸 (右)前 翌 日	600 (-9) (-5) (-3) (-1)	692	529	18	18	12.3	9.4	233	240	+7	5.28	3.91	2.70	15.6	-29.0	60.7	19.7	42.4	15.7	4.5
				697	566	17	15	11.5	8.2	255	252	-3	4.51	3.26	3.20	18.5	-16.1	60.0	21.6	49.7	15.5	6.1
3. 23 161.2	左增殖滲 出性病	第12回氣胸 (左)前 翌 日	600 (-14) (-6) (-9) (-2)	552	454	12	14	6.5	6.1	211	203	-9	3.08	3.02	2.86	17.2	-31.7	64.1	19.7	32.7	11.4	5.3
				500	442	12	14	6.0	6.0	200	195	-6	3.00	3.10	2.75	16.6	-24.7	75.9	12.9	24.7	9.0	4.1
4. 19 172.2	左肺炎増 殖性病	第15回氣胸 (左)前 翌 日	700 (-10) (-5) (-2)	475	444	13	14	6.1	6.0	215	214	-1	2.82	2.82	2.82	17.0	-22.9	69.4	17.3	32.1	11.4	5.3
				378	308	24	22	9.2	6.9	203	206	+3	4.51	3.35	2.18	13.5	-38.6	59.6	25.9	37.9	17.4	5.5
5. 37 158.2	両側血行 性播種症 (自然氣 胸併発)	第1回氣胸 (左)11日 翌 日	第1回空氣 除去700 (+40) (+8) (+4)	306	315	30	24	9.0	7.7	194	199	+6	4.67	3.85	2.08	12.9	-41.4	69.2	17.3	33.6	16.2	4.4
				323	317	28	24	9.1	7.6	204	204	0	4.43	3.72	2.38	14.7	-33.0	64.2	21.9	43.0	18.1	5.7
5. 37 158.2	両側血行 性播種症 (自然氣 胸併発)	第1回氣胸 (左)11日 翌 日	第2回空氣 除去600 (-4) (-9) (+4) (+1)	529	498	16	17	8.4	8.5	246	242	-4	3.40	3.50	3.76	21.9	-0.7	69.2	17.5	54.7	14.5	6.5
				482	465	18	18	8.6	8.4	291	295	+4	2.95	2.83	3.40	19.7	-10.4	67.4	16.3	49.8	14.7	6.0
5. 37 158.2	両側血行 性播種症 (自然氣 胸併発)	第1回氣胸 (左)11日 翌 日	第2回空氣 除去700 (+40) (+8) (+4)	412	349	22	23	8.9	8.0	268	234	-34	3.32	3.43	1.15	7.3	-67.0	50.0	18.6	20.7	18.1	2.6
				340	340	22	19	7.4	6.4	220	195	-25	3.34	3.28	1.16	7.3	-66.7	54.8	14.4	16.5	14.2	2.6
5. 37 158.2	両側血行 性播種症 (自然氣 胸併発)	第1回氣胸 (左)11日 翌 日	第2回空氣 除去600 (-4) (-9) (+4) (+1)	356	350	22	20	7.9	6.9	278	278	0	2.85	2.49	1.84	11.6	-47.2	67.1	13.4	29.0	15.8	4.2
				363	411	20	17	7.2	6.9	255	257	+2	2.82	2.68	2.43	15.3	-30.3	65.6	18.8	29.0	12.0	4.2

男 子 5 例

第1表 人工氣胸例 (其の2)

氏名	年 齡	身 長 (釐)	病 名	檢 查 日	肋 膜 腔 內 壓 送 入 量 (錠)	一 回 呼 吸 量 (錠)	分 時 呼 吸 數	分 時 呼 吸 量 (立)	分 時 酸 素 消 費 量 (錠)		呼 吸 當 量 (立)		肺 活 量 (立)		補 氣 養 氣		分 時 限 界 呼 吸 量 (立)			分 量 (立) 呼 吸 予 備	
									空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	實 測 值	率 (%)	肺 活 量 (%)	肺 活 量 (%)	實 測 值	最 大 呼 吸 量	最 大 呼 吸 量		肺 活 量
6. ■■■	26	164.2	右滲出空 洞性 左滲出性 結核	第11回氣胸 (右)前 型 7 日 目	650	312	18	5.5	4.6	198	184-14	2.78	2.47	1.22	7.4-56.5	55.1	24.8	13.8	11.4	3.0	9.3
							20	5.8	5.4	183	0	3.17	2.92	0.81	4.9-71.2	55.6	6.9	13.1	16.3	2.5	7.7
							20	5.8	5.5	208	204-4	2.79	2.67	1.00	6.1-64.2	56.8	17.1	14.1	14.1	2.6	8.7
7. ■■■	17	156.6	右滲出空 洞性 左滲出性 結核	氣胸療法前 第8回氣胸 (右)翌日 第9回氣胸 (左)翌日 7 日 目	650(右) 9-6-3 200(左) 9-2-1	436	19	8.1	7.8	223	215-8	3.62	3.64	1.95	12.5-26.7	75.2	4.7	33.2	17.0	3.2	22.9
						388	22	8.5	7.3	214	212-3	3.94	3.43	1.70	10.9-36.0	77.8	3.3	31.8	18.7	4.4	24.6
						391	19	7.4	6.9	233	225-8	3.16	3.07	1.82	11.6-31.5	72.2	4.3	34.6	19.0	5.0	27.7
						371	21	7.7	6.8	213	210-4	3.59	3.26	2.03	13.0-23.7	73.5	7.2	33.4	16.4	4.9	26.5

第2表 横隔膜神經檢除例

氏 名	年 齡	身 長 (釐)	病 名	檢 查 日	一 回 呼 吸 量 (錠)	分 時 呼 吸 數	分 時 呼 吸 量 (立)	分 時 酸 素 消 費 量 (錠)		呼 吸 當 量 (立)		肺 活 量 (立)		補 氣 養 氣		分 時 限 界 呼 吸 量 (立)			分 量 (立) 呼 吸 予 備	
								空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	空 氣 呼 吸	酸 素 呼 吸	實 測 值	率 (%)	肺 活 量 (%)	肺 活 量 (%)	實 測 值	最 大 呼 吸 量	最 大 呼 吸 量		肺 活 量
8. ■■■	46	165.0	右側發 性結核	右側發 3ヶ月目	452	14	6.2	5.5	218	210-8	2.82	2.60	1.60	9.7-56.1	46.5	32.0	13.1	8.2	2.4	7.7
					320	20	6.3	5.5	255	244-11	2.47	2.26	0.94	5.7-73.8	58.3	11.3	9.8	10.4	1.8	4.3
9. ■■■	23	163.2	右側發 性結核	左側發 3ヶ月	320	276	20	6.3	5.5	244-11	2.47	2.26	0.94	5.7-73.8	58.3	11.3	9.8	10.4	1.8	4.3

値に復せり。酸素不足は孰れも正常範囲内にありて高度酸素不足は之を認めざりき。1回呼吸量、分時呼吸量は共に著変なく、呼吸当量は軽症例(第4症例)に於ては術後反つて減少、他の中等度進行せるもの(第1, 2, 3, 6, 7症例)の多くは氣胸施行翌日増大の傾向を認め殊に空氣呼吸時に於て著明なるも、術後7日目には術前値に復せり。即ち仮令高度酸素不足を示さざる場合に於ても呼吸当量よりせば中等症以上に於ては人工氣胸術施行後一時的に呼吸性瓦斯交換機能殊に酸素攝取障礙を惹起する傾向あるを知る。但し氣胸療法開始前既に分時呼吸量乃至呼吸当量増大乃至増大の傾向を認めたる第1, 7, 症例に於ても臨床所見を顧慮しつつ氣胸療法を継続することにより、特に分時呼吸量乃至呼吸当量の持続的増悪を招來せず反つて之により一般症状の輕快を齎し得たり。

以上は肋膜腔内圧が陽圧を示さざる範囲内に於て空氣を送入せる場合なるも、肋膜腔内圧が強度の陽圧を示せる第5症例に於ては明かに安靜呼吸不全を認め得たり。該症例は兩側血行性播種症にして他医院に於て左側第1回穿刺に際し自然氣胸を併発し一時重篤なる症候を呈せる患者にして、術後10日目に当教室に入院せり。入院時尙相当度の呼吸困難あり、レ線像にて左側肺は極度に圧縮せられ心臓竝に縱隔竇は強く右方に轉位し且つ極少量の滲出液潑溜しあるを認めたり。術後11日目の検査時に於て肺活量、限界呼吸量並びに呼吸予備量共に高度に減少、呼吸促進し分時呼吸量は殊に空氣呼吸時に於て著明に増大、酸素攝取量は空氣呼吸時に比し酸素呼吸時に於て著しく減少し、酸素不足は分時(1)34 耗、呼吸当量亦増大の傾向を示せり。斯る状態は更に3日後の検査時に於ても略々同様なり。術後14日目に左側肋膜腔より過剰空氣を除去せり。肋膜腔内初圧は(+)  
40 以上にして約700 耗の空氣除去後内圧は(-)  
8-(+)4に低下せり。空氣除去後の検査時に於ては除去前に比し肺活量は約60%を、限界呼吸量は約76%を、呼吸予備量は實に119%を激増、肺活量の増加量は除去空氣量と略々一致し主として補氣量の増加にあり。而して除去前明瞭に認められたる負の酸素不足は忽然として消失し呼

吸当量亦著しく減少し全く正常値に復せり。斯くの如き肺臟呼吸機能の著しき恢復と同時に持續せる呼吸困難亦拭うが如く消失せり。第1回空氣除去後更に4日目に第2回空氣除去を施行、當時の肋膜腔内初圧は(-)4-(+)4にして前回の終圧と大差なく、約600 耗の空氣除去後終圧を(-)9-(+)1となし肋膜腔内圧を漸く陰圧とせり。第2回空氣除去後の検査成績は前回に比し肺活量が更に32%を増加せる以外概ね第1回空氣除去後と同様なりき。

。本症例に於て肋膜腔内空氣除去前認められたる著明なる負の酸素不足は Knipping u. Zimmman<sup>9)</sup>の所謂潜在性酸素不足(Kachiertes Deizit)と称すべきものにして、空氣呼吸時持續せる強度の呼吸困難竝に血中酸素欠乏症(Anoxämie)は後続の酸素呼吸時に於て忽然として消失し、之は同時に中枢に鎮靜的に作用し基礎代謝は低下し従つて酸素不足の隠蔽せられたるものと見るべく、肋膜腔内過剰空氣の除去により呼吸困難竝に血中酸素欠乏症の恢復と共に斯る現象亦消失し酸素不足の正常に復歸せるものと思惟せらる。

#### 第二項 横隔膜神経捻除例

2例中1例(第8症例)は右側、1例(第9症例)は左側横隔膜神経捻除例にして、前者は術後稍々輕快の徴を認めたるも後者は兩側滲出性結核にして術後反つて稍々増悪せり。喀痰中結核菌は共に陽性なり。各計測値は第2表の如く肺活量は兩症例共高度に減少、限界呼吸量は肺活量に比し減少更に強度にして共に健康値の20%内外に相当するに過ぎず、限界呼吸量対肺活量の比は正常値の約3分の2なり。分時呼吸量は共に正常域にありて特に増大を認めざるも限界呼吸量の減少強度なるため呼吸予備量亦著しく減少し夫々7.7立及び4.3立、限界呼吸量対分時呼吸量の比も亦減少高度にして夫々2.4及び1.8なり。斯くの如く肺活量、限界呼吸量等の機械的肺臟機能は著しき障礙を蒙りおるに拘らず兩症例共高度酸素不足は之を認めず、呼吸当量亦正常にして酸素吸收障礙は直接之を認めざりき。

### 第4章 總括並に考按



術後7日目には既に術前値に復せり。且つ肺活量の減少は常に送込空気量よりは小なりき。

(2) 肋膜腔内圧を陰圧に保てる場合術後酸素不足の増悪は之を認めざりしも、呼吸当量は中等症以上に於ては術後一時的に増大の傾向を示す場合あり。

(3) 自然氣胸を併発し肋膜腔内圧強陽圧を示せる一例に於ては著明なる負の酸素不足を認め、且つ肋膜腔内空氣除去により呼吸困難の恢復すると共に消失せり。

(4) 本検査法に拠る肺臓呼吸機能検査は虚脱療法殊に人工氣胸術に於ける適應症の判定、送込空気量乃至施行間隔の調節上有用なる診断法なり。

## 文 献

- 1) Gaubatz: Beitr. Klin. Tbk. 88 (1936) 730, 91 (1938) 201.
- 2) Vorwerk: Beitr. Klin. Tbk. 90 (1937) 87, Münch. med. Wschr. 84, (1937) 2011.
- 3) Petzold: Beitr. Klin. Tbk. 91 (1938) 548, 92

(1939) 635.

- 4) Rothkopf: Z. Tbk: 80 (1938) 228, Beitr. Klin. Tbk. 98 (1939) 11.
- 5) 堤: 東北医学雑誌 28巻 (昭和16年) 913頁, 33巻 (昭和18年) 101頁, 116頁.
- 6) 貝田: 結核 19巻 (昭和16年) 843頁.
- 7) 池田: 福岡医学雑誌 36巻 (昭和18年) 362頁.
- 8) 古賀: 結核 21巻 (昭和18年) 377頁.
- 9) Knipping u. Zimmermann: Z. Klin. Med. 124 (1933) 435.
- 10) Jansen, Knipping u. Stromberger: Beitr. Klin. Tbk. 80 (1932) 304.
- 11) Bruns: Dtsch. Arch klin. Med. 108 (1912) 469, Münch. med. Wschr. 59 (1912) 1252, Dtsch. med. Wschr. 38 (1912) 1861, 39 (1913) 101.
- 12) 有馬, 小野: 結核 10巻 (昭和7年) 150頁.
- 13) Weiss: Z. ges. exp. Med. 53 (1926) 138.
- 14) 葛西: 北海道医学雑誌 16年(昭和13年)400頁.
- 15) Brauer u. Wolf: Beitr. Klin. Tbk. 94 (1940) 504.
- 16) Nicol: Münch. med. Wschr. 86 (1937) 1413, 1435.

# 成人肺結核症 シューブ に関する研究

## (1) 各臓器における病巣と結核菌の所見

九大医学部第三内科教室(指導 浜田教授、具田助教授)

茅 嶋 孝

(本論文の要旨は第23回結核病学会総会において報告した。)

### 第I章 結核性病巣における結核菌の消長

1 緒言 1882年<sup>(1)</sup>R. Koch が結核菌を発見し、いわゆる Koch 氏抗酸性桿菌が結核の病原体であると認められて以来、結核菌に関する研究は枚挙に遑がない。結核菌の形態並びに染色性の変化については既に、<sup>(2)</sup>Fontes, <sup>(3)</sup>Kahn, <sup>(4)</sup>A. Mayer 等の研究があり、人体結核病巣内の結核菌の形態については我が國でも、<sup>(5)</sup>竹内、<sup>(6)</sup>橋

口、<sup>(7)</sup>崎元、<sup>(8)</sup><sup>(9)</sup>隈部、<sup>(10)</sup>白石等の研究がある。私も肺結核症シューブの源泉を追求し、剖検屍の全身各臓器及び各部リンパ腺の結核性組織反応と結核菌所見を検索したのでこれを報告する。

2 研究方法及び研究材料 昭和22年以降当内科に入院し、臨牀経過を観察し剖検で肺結核を確認し得た18才より56才迄の40例につき、全身各臓器、各部リンパ腺の結核性病変を病理組織学的に検索し、臨牀経過と対比し検討した。組織片はホルマリン固定の後、主としてパラフィンで、一部はツエロイジンで包埋し、7乃至15ミクロンの連続切片を作製し、ヘマトキシリン・

エオジン染色、カルボール・フクシンによる結核菌染色及び必要に應じビルシヨウスキー・岡氏変法による鍍銀法を行った。

3 研究成績 (イ)肺に於ける結核病巣と結核菌の消長。肺に於ける結核性病変をその肉眼的所見及び顕微鏡的所見より次のように分け、その各々に於ける病巣の性状と結核菌の消長を追究した。第1表はこの関係を図示したもので、菌少数とはガフキー1号乃至3号程度をいい、菌中等数とはガフキー4号乃至6号程度、菌多数とはガフキー7号乃至10号程度をいう。

第1表 肺に於ける結核病巣と結核菌の消長

結核菌		個 数	-	+	少 数	中 等 数	多 数
病 型							
粟 粒 結 節	増 殖 型	21	18 (85.7%)	3 (14.3%)	3 (100%)	0	0
	滲 出 型	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	6 (100%)	0	0
細葉性及び 細葉結節性 病巣	増 殖 型	21	11 (52.4%)	10 (47.6%)	10 (100%)	0	0
	滲 出 型	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	11 (46%)	8 (33%)	5 (21%)
小葉性病巣	増 殖 型	4	0	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)	0
	滲 出 型	20	3 (15.0%)	17 (75.0%)	9 (53%)	6 (35%)	2 (12%)
乾 酪 巣	完全壊死	8	0	8 (100%)	2 (25%)	0	6 (75%)
	壊死・ 類壊死	3	0	3 (100%)	0	3 (100%)	0
空 洞	増 殖 型	4	2 (50%)	2 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	0
	滲 出 型	22	0	22 (100%)	1 (5%)	6 (27%)	15 (68%)
計		136	37 (27.2%)	99 (72.8%)	45 (46%)	26 (26%)	28 (28%)

ぎない。且つ結核菌は、細長い糸状や顆粒の連鎖状になつたのが多く、比較的フクシンで淡染されている。滲出型粟粒結節では、7個中6個に結核菌を発見したが、菌の数は甚だしく各病巣に数個程度で、中心壊死巣やそれに近いリンパ球浸潤部にあり、菌の形態はやや曲りくねつた長い桿状が多くフクシンでやや淡染されたものもある。

(1)粟粒結節。これを増殖型と滲出型とに分けた。増殖型とは比較的古い粟粒結節で、硝子様化、結合織化が強く、滲出型とは比較的新しい粟粒結節で、類上皮細胞や結合織線維の増殖少ない粟粒結節である。増殖型粟粒結節では結核菌の発見は甚だ困難で、21個中僅かに3個に結核菌を発見したに過ぎない。特に硝子様化、石灰化したものでは菌は発見することが出来なかつた。菌を発見した3個も菌の数は甚だしく、各病巣に1乃至23個の菌を中心壊死部に近いリンパ球乃至類上皮細胞の浸潤部や、ラ氏巨細胞中に見出したに過

(2)細葉性及び細葉結節性病巣。これを結合織線維の増殖や、類上皮細胞浸潤著明な増殖型と然らざる滲出型とに分けた。増殖型では21個中10個に結核菌を発見した。結核菌の性状及び存在部位は、増殖型粟粒結節とほぼ同じで、ただ菌の数がやや多く発見された。滲出型では26個中24個に結核菌を発見した。この中、菌少数は11個



(46%)、菌中等数は8個(33%)、菌多数は5個(21%)となつている。この中の菌多数の5個は、何れもほぼ全肺に気管枝性に拡がった細葉性乃至細葉結節性乾酪性肺炎の症例で、中には各々の病巣の中央軟化し小空洞化しつつあるものもある。この多数の菌は大単核球、形質細胞、組織球、単核球、リンパ球を主とし、中には多核白血球も混じる細胞浸潤部に一面に散在し、中には束状、塊状、糸まり状にかたまつたものもある。菌の形態はフクシンに濃染された屈曲の少いやや短い桿状のものが多い。

(3)小葉性病巣。これを増殖型と滲出型に分けたが、小葉性病巣では結合繊線維により完全に圍繞された病巣は極めて少く、増殖型でも一部に結合繊線維の形成が不充分であるものもある。小葉性病巣では増殖型少く滲出型が多い。増殖型では菌少数2個、菌中等数2個で、菌の性状は大体細葉性乃至細葉結節性病巣の増殖型と一致する。但し菌中等数の2個は、何れも中心壊死部で破壊された細胞核片等のまだ残存する部に発見され、やや屈曲しフクシンに染まる桿状の菌が散在していた。滲出型では菌を発見出来なかつた病巣が3個あるが、これは何れも乾酪化の強いものである。菌少数発見の病巣は9個で、何れも主として乾酪巢の辺縁に近い部の細胞核片等の残存部やリンパ球浸潤部に於いて、やや短いがフクシンに濃染せる屈曲の少いやや短い桿状菌が散在している。

(4)乾酪巢。ほぼ拇指頭大以上の乾酪巢で、これを顕微鏡的に完全な凝固壊死である完全壊死巢と、顕微鏡的になお染色不良の細胞等の残存する壊死・類壊死巢に分けた。完全壊死巢では菌少数巢2個、菌多数巢6個である。菌少数巢では、乾酪巢の辺縁に丸い球菌様の数個のフクシン赤染物が不規則にある。菌多数巢では、乾酪巢の中央部に於いて太く短いフクシン濃染の屈曲のない桿菌が数個互いに交叉して数條に列んで集落性にあつた。壊死・類壊死巢では、屈曲の少いややフクシン濃染の桿菌が散在し、一部松葉状乃至束状にかたまつているものもある。

(5)空洞。これを増殖型と滲出型に分けた増殖型とは硬化性空洞で空洞壁は清浄で結合繊の増殖

著明なもので、滲出型とは然らずして洞壁は新鮮な壊死巢が多く、中には軟化融解した壊死を容れている如きもので、その周囲は結合繊の増殖少いものである。増殖型では菌を発見したもの2個、発見出来なかつたもの2個で、発見した2個は乾酪性肺炎で巨大空洞を作り死亡した例で、洞壁は完全壊死巢でその周囲に結合繊がかなり高度に増殖していた。菌少数発見の1個も同じ例で、洞壁の性状も同じであつたが乾酪化部に太い球菌様の赤染物数個を見出した。菌中等数の1例は、リンパ肉芽腫症の臨床診断の下に入院し剖検で偶然両肺に空洞を見出した例で、洞壁は結合繊化している硬化性空洞で、その乾酪巢に松葉状、束状に固まつた細長い屈曲の多い桿菌や小さい顆粒をつづつた様な桿菌が散在している。滲出型では総てに菌を見出した。この中菌少数は1個で、これは洞壁が廣範囲の完全壊死巢でその周囲の結合繊の増殖少い病巣部に太い球菌様赤染物質が数個見出されたに過ぎない。菌中等数は6個で、何れも周囲に多少結合繊の増殖がある病巣で、細長く屈曲の多い桿菌や小さい顆粒を綴つたような淡赤染の菌、糸状の菌等多様の形態及び染色性を持つ菌が散在し、一部は束状、糸まり状に癒合し散在している。菌多数は15個で最も多く、これには空洞壁は顕微鏡所見で白血球多数浸潤し、竹内氏のいう白血球性膿瘍様病巣に相当し、ここに可成り太いフクシン濃染の屈曲の少いやや短い桿菌が各所に糸まり状に数十個固まつて多数散在しているもの、及び洞壁が完全乾酪化した病巣部には、短かく太いフクシン濃染の桿菌が交叉して数條に集落性に列んで存在している。後者はいわゆる打ち抜き空洞に見られ、特に気管枝へ連なる部によく見られた。

以上の所見に従い、菌の形態及び染色性より、大体結核菌を第2表の様に第I型、第II型、第III型、第IV型及びX型に分類した。この中第I型より第IV型までは結核菌と認められるが、X型は果して結核菌であるか否かは異論のある所である。この分類に従つて肺に於ける結核性組織反応と結核菌の性状との関係を図示すると第3表のようになる。

(ロ)リンパ腺に於ける結核病巣と結核菌の消

第2表 結核菌の分類

分類	結核菌	形態	フクシンによる染色性
I	型	1. 小顆粒の連鎖状排列 2. 細長い、屈曲の多い糸状	淡 染
II	型	細長い、屈曲の多い桿状	比較的 淡 染
III	型	屈曲の少ない桿状	良 染
IV	型	屈曲の殆んど無い、短かく太い、桿状	濃 染
X	型	球菌様赤染物	不 定

第3表 結核性組織反応と結核菌の性状との関係

病 巣	結 核 菌	形 態	数
1. 結合織化巣		I型稀にII型	発見困難、あつても甚だ少数散在
2. 類上皮細胞、リンパ球浸潤巣		I型、II型	少数散在
3. 浸出細胞、(特に円型細胞)巣		II型、III型	多数散在、束状、松葉状、糸まり状に凝集したのもある。
4. 白血球膿瘍様巣		II型、III型	甚だ多数散在、束状、糸まり状に凝集したのもある。
5. 壊死・類壊死巣		II型、III型	やや多数散在、一部に束状、糸まり状に凝集したのもある。
6. 完全壊死巣		(1)X型 (2)IV型	(1)甚だ少数 散在 (2)甚だ多数 集落性に排列

長。各部リンパ腺287個について結核性病変の有無、結核菌の消長を表示すると第4表のようになる。すなわち287個のリンパ腺中、結核病巣を発見出来たのは267個(93%)で、病巣を発見出来なかつたのは20個(7%)に過ぎない。病巣のある267個中、病巣に結核菌を発見出来たのは124個(46.4%)で菌を発見出来なかつたのは143個(53.6%)である。この菌を発見出来た124個中、菌少数発見は99個(80%)で最も多く、次いで菌中等数15個(12%)、菌多数10個(8%)である。これを結核性組織反応に従つて結核菌の消長を示すと第5表のようになる。すなわち(1)石灰化及び硝子様化病巣には何れも結核菌を発見出来なかつた。

(2)結核結節。肺に於けると同様に、増殖型と滲出型に分けた。増殖型では結核菌を発見出来たもの52個(37.1%)で、発見出来なかつたもの88個(62.9%)である。菌を発見出来たものも何れも菌は甚だ少数で、I型稀にはII型で、中心壊死部辺縁、上皮様細胞・リンパ球層やラ氏巨細胞内に見られた。滲出型では菌を発見出来たもの36個(90%)で菌を発見出来なかつたのは4個(10%)に過ぎない。菌を見つけた36個中、菌少数は28個で最も多く、第I型、第II型の菌を中心壊死巢の細胞核片の残存する部に散在性に見る。菌中等数は7個で中心壊死巢の細胞核片の残存する部や組織球、単核球を混じたリンパ球浸潤部にII型、時にはIII型の菌が散在して、一部は糸まり

第4表 各部リンパ腺に於ける結核病巣並びに結核菌の検出

病変	リンパ腺		副気管リンパ腺		分岐部 リンパ腺	肺門リンパ腺		腸間膜 リンパ腺	その他の リンパ腺	計	
	静脈角リンパ腺		左	右		左	右				
症例	22	25	26	26	28	29	28	20	7		
個数	43	40	33	37	33	33	30	23	15	287	
病巣	- (%)	6 (14.0)	5 (12.5)	2 (6.1)	1 (2.7)	1 (3.0)	0	1 (3.3)	1 (4.3)	2 (13.3)	20 (7.0)
	+ (%)	37 (86.0)	35 (87.5)	31 (93.9)	36 (97.3)	32 (97.0)	33 (100)	29 (96.7)	22 (95.7)	13 (86.7)	267 (93.0)
結核菌	- (%)	19 (51.4)	20 (57.1)	20 (64.5)	21 (53.3)	20 (62.5)	14 (42.4)	16 (55.2)	10 (45.5)	4 (30.8)	143 (53.6)
	+ (%)	18 (48.6)	15 (42.9)	11 (35.5)	15 (41.7)	12 (37.5)	19 (57.6)	13 (44.8)	12 (54.5)	9 (69.2)	124 (46.4)
結核菌数	少数	15	15	9	14	12	13	7	8	6	99 (80%)
	中等数	1	0	1	1	0	3	5	3	1	15 (12%)
	多数	2	0	1	0	0	3	1	1	2	10 (8%)

第5表 リンパ腺に於ける結核性組織反応と結核菌の消長

病巣	石灰化及び 陷子様化病 巣	結核結節		滲出細胞 (特に凹形 細胞)巣	乾酪巣		計	
		増殖型	滲出型		完全壊死	壊死・類壊死		
個数	31	140	40	10	44	2	267	
- (%)	31 (100.0)	88 (62.9)	4 (10.0)	0	20 (45.5)	0	143 (53.6)	
+ (%)	0	52 (37.1)	36 (90.0)	10 (100.0)	24 (54.5)	2 (100.0)	124 (46.4)	
結核菌数	少数	0	52	28	3	16	0	99 (80%)
	中等数	0	0	7	2	6	0	15 (12%)
	多数	0	0	1	5	2	2	10 (8%)

状、束状に凝集している。菌多数1個は左静脈角リンパ腺で、示指頭大結節の中心乾酪巢の周辺、組織球、単核球リンパ球の浸潤部にⅡ型、Ⅲ型の菌が一部糸まり状、束状に凝集し散在していた。

(3) 滲出細胞(特に円形細胞)巢。かかる病巢10個の総てに結核菌を発見した。菌はⅡ型、Ⅲ型で何れもリンパ腺の被膜に近い脂肪組織内に、食細胞・大単核球・組織球・形質細胞・単核球・リンパ球等が浸潤している部に、一部糸まり状、束状、松葉状に凝集したのが散在している。特に菌多数5個は左静脈角腺、左肺門腺の各2個、左副気管腺の1個であるのは注目に値する。

(4) 乾酪巢、肺におけると同様にこれを完全壊死巢と壊死・類壊死巢とに分けた。完全壊死巢では44個中24個(54.5%)に菌を発見したが、20個(45.5%)には菌を発見出来なかつた。菌を発見した24個中16個は菌少数で最も多く、菌

中等数は6個、菌多数は2個である。菌少数16個中9個は球菌様赤染物が少数散在していたのみで、他の7個は乾酪巢周辺の結合織化部にⅠ型、稀にⅡ型の菌が散在していた。菌中等数6個は何れもかなり結合織の増生があつて、Ⅰ型、Ⅱ型稀にⅢ型の菌が一部束状、松葉状に凝集し散在していた。菌多数2個は何れもⅣ型の菌が数條列んで集落性に存在していた。壊死・類壊死巢は1個で何れも多数の菌を発見した。これは扁桃腺の潰瘍形成部で、Ⅱ型、Ⅲ型の菌が束状、松葉状、糸まり状にかたまつたのが散在して多数あつた。

(ハ) 肺以外の臓器に於ける結核性組織反応と結核菌の消長 肺以外の臓器に於ける結核病巢と結核菌の消長を図示すると第6表の様になる。すなわち結核菌を発見出来たのは103個中62個(60.2%)で、発見出来なかつたものは41個(39.8%)となり、結核菌を発見出来た62個の中菌少

第6表 肺以外の臓器における病巢と結核菌の消長

病巢		脾	肝	腎		腸	性 器	脳 膜	副 腎	そ の 他	計
				左	右						
結核菌	個 数	19	20	8	14	20	9	6	3	4	103
	(-) (%)	11 (57.9)	10 (50.0)	4 (50.0)	6 (42.9)	4 (20.0)	2 (22.2)	3 (50.0)	0	1 (25.0)	41 (39.8)
	(+) (%)	8 (42.1)	10 (50.0)	4 (50.0)	8 (57.1)	16 (80.0)	7 (77.8)	3 (50.0)	3 (10.0)	3 (75.0)	62 (60.2)
結核菌 数	少 数	8	9	3	4	7	4	2	2	1	40 (64.5%)
	中 等 数	0	1	1	3	6	2	1	1	1	16 (25.8%)
	多 数	0	0	0	1	3	1	0	0	1	6 (9.7%)

数発見は40個(64.5%)で、菌中等数は16個(25.8%)、菌多数は6個(9.7%)となり、この成績は肺に於ける結核菌の検出よりは低いがリンパ腺のそれよりは高率である。特に右腎と腸とは菌の発見率も高く、又多数の菌を発見したのも多い。これは右腎は空洞があり、腸は潰瘍部に白血球を混じた滲出細胞、特に円形細胞浸潤巢があり、そこに多数の結核菌を見出した。結核性組織

反応に従い結核菌の消長を図示すると第7表のようになる。(1)結核結節。増殖型も滲出型も共に肺、及びリンパ腺におけると全く同様である。

(2)滲出細胞(特に円形細胞)巢。腸及び喉頭の潰瘍部に見られ、病変が甚だしい所では白血球が浸潤している。しかし肺の空洞壁にあつたような白血球性膿瘍様巢といわれる程多数の白血球が浸潤したのは見られなかつた。この病巢の結核菌

第7表 肺以外の臓器に於ける結核性組織反応と結核菌の消長

病巣 結核菌	結核結節		滲出細胞 (特に円形 細胞)集	乾酪巣		その他	計	
	増殖型	滲出型		完全壊死	壊死・類壊死			
個 数	36	32	10	12	9	4	103	
- (%)	25 (69.4)	9 (28.1)	1 (10.0)	6 (50.0)	0	0	41 (39.8)	
+ (%)	11 (30.6)	23 (71.9)	9 (90.0)	6 (50.0)	9 (100.0)	4 (100.0)	62 (60.2)	
結 核 菌 数	少 数	11	19	3	3	3	1	40 (64.5%)
	中 等 数	0	4	5	3	3	1	16 (25.8%)
	多 数	0	0	1	0	3	2	6 (9.7%)

も肺及びリンパ腺と同様に、第Ⅱ型、第Ⅲ型の菌が一部塊状、糸まり状、松葉状にかたまり多数散在していた。

(3)乾酪巣。肺及びリンパ腺同様完全壊死巣と壊死・類壊死巣とに分けた。完全壊死巣では菌を発見出来ないのがかなりあること、Ⅴ型の菌を少数見出すことは肺及びリンパ腺の場合と同様であるが、肺及びリンパ腺にあつたような、第Ⅳ型の菌が集落性に多数存在するのは発見出来なかつた。壊死・類壊死巣では肺及びリンパ腺に於けると同様に、第Ⅱ型、第Ⅲ型菌が多数散在するのを見出した。

(4)その他の4個中、菌少数の1個は何等結核性病変のない甲状腺の間質の動、静脈内腔に数個、葉状になつた菌がガフキー3号程度散在して松いたもの、菌中等数の1個は肝門脈枝内腔に、一部松葉状にかたまつて散在していたもの、菌多数の2例は、著しい腸結核患者の空腸及び大腸の結核性潰瘍部に於いて著明な線維素の析出があり、その部に甚だ多数の第Ⅲ型乃至第Ⅳ型菌が、一部糸まり状、塊状にかたまつて散在していたものである。

4 考案 以上の研究成績を総括し考案すると

(1)結核病巣に於ける結核菌の検出率は、肺が

136個中99個(72.8%)で最も多く、肺以外の臓器が103個中62個(60.2%)でこれに次ぎ、リンパ腺が267個中124個(46.4%)で最も少い。菌多数発見も菌中等数発見も肺が最も多く、肺以外の臓器、リンパ腺の順となつている。これは結核性組織反応と結核菌の消長との間には既述の如き関係があり、肺に於いては種々の結核性組織反応が認められ、又病巣の大きさも他に比し大きいのに反し、肺以外の臓器及びリンパ腺では病巣も小さく、結核性組織反応も肺の様に色々と交錯していないためと思われる。

(2)石灰化及び硝子様化病巣には結核菌を見出さなかつた。又増殖型は滲出型より遙かに結核菌を見出し難い。結核性組織反応と結核菌の消長との間には、肺・肺以外の臓器、リンパ腺の何れにおいても第3表に示したような関係が見られる。この関係は大體<sup>(5)</sup>竹内氏等の説と一致する。しかし竹内氏等がいうように、塊状、糸まり状に凝集した菌が次第に崩壊し且つ染色性を減じ、赤玉様滴状物に融解してゆく過程は見出し得なかつた。勿論結合織化巣に見た第Ⅰ型は菌の崩壊過程と考えられるが、竹内氏等がいうように、乾酪巣も白血球性病巣の多数の結核菌が崩壊されて生ずるものであるとは考え難い点が多い。近時<sup>(12)</sup>武田氏等が動物実験により乾酪性肺炎をアレルギー性に

起し得ると証明したことは、乾酪化がアレルギーと密接な関係があることを思わせる。

(3)<sup>(8)</sup><sup>(9)</sup>隈部氏がいうように、肺の空洞や乾酪巣には結核菌の多形態性及び染色性の変化が見られる。又隈部氏は肺以外の臓器やリンパ腺では、肺の乾酪巣、空洞で見られた菌の集落性存在はないといつた。私の例ではリンパ腺の乾酪巣には見出したが、肺以外の臓器では見出さなかつた。

(4)僅か2個ではあるが線維素病巣において、甚だ多数の結核菌が散在していた。甲状腺間質の血管内腔及び肝門脈枝内腔に結核菌を相当見出した事は注目に値する。

5 結論 昭和22年以降当内科に入院し臨床経過を観察し剖検で肺結核を確認し得た18歳より56歳迄の40例につき、シユープの源泉を追求するため、全身各臓器、各部リンパ腺の結核性病変を病理組織学的に検索し、結核病巣と結核菌の消長との関係を追究し次のような結果を得た。

(1)組織内結核菌をその形態及び染色性より、I型、II型、III型、IV型、X型に分類した。

(2)これ等の結核菌の菌型及び菌数と、結核性組織反応との間には凡そ一定の関係があることを見出した。

(3)組織内結核菌の検出率、及び多数の結核菌を発見した病巣数の率は、肺が最も多く、次いで肺以外の臓器、リンパ腺の順である。

(4)肺空洞壁では、結核菌の多形態性及び染色性の変化が見られるが、他臓器の空洞では見られ

ない。この事実と、肺の病巣では他に比して多数の菌を見出した病巣が多いこととは、肺の結核性病変は一般に他の結核性病変に比して病巣が大きいし、又多種多様の結核性組織反応が交錯していることによるものと思う。

(5)かかる結核菌の形態及び染色性の変化は、単に結核菌の崩壊過程のみとは考えられない。

(6)結核菌が集落性に多数存在する病巣は、肺の空洞及び乾酪巣のみならずリンパ腺の乾酪巣にも発見したが、それ以外の臓器では発見しなかつた。

### 主要文献

- (1) Koch, R. ; Die Aetiologie der Tuberkulose Berlin 1912
- (2) Fontes, A. ; Beitr. z. Klin. d. T.b.k. 77-2 1931
- (3) Kahn, M. ; Am. Rev. of T.b.c. Vol 20 1929
- (4) Mayer, A. ; Beitr. z. Klin d. T.b.k. 84-335 1934
- (5) 竹内 清 ; 長崎医学雑誌 12-558 昭 9
- (6) 橋口孫一 ; 長崎医学雑誌 14-1283 昭 11
- (7) 崎元 俣 ; 日本病理学会会誌 29-70 昭 14
- (8) 隈部英雄 ; 結核 16-579 昭 13
- (9) 隈部英雄 ; 日本病理学会会誌 29-68 昭 14
- (10) 白石 通 ; 日本病理学会会誌 32-495 昭 17
- (11) 貝田・茅嶋 ; 日本臨牀結核 8-507 昭 24
- (12) 武田勝男 ; アレルギーと結核 371 昭 23

## BCG 乱切接種法について

九大医学部細菌学教室(主任 戸田忠雄教授)

武谷 健二 内田 正 藤本芙二雄

徳島大医学部細菌学教室

吉田 長之

結核予防対策としてのBCG接種は、わが国ではすでに法制化され実用期に達している。BCGの接種法に関してはできるだけ長期間持続する強い免疫力を與え、操作简单で、しかも接種局所の

副作用を少なくするために、Calmette 以來種々の方法が研究されてきた。現在は皮内注射法があらゆる点で優れた方法として実施されているが、局所に潰瘍、瘢痕を生ずる点で改良の余地が多

い。数年以上免疫の持続する種痘と異なり、BCGは自然陽轉するまではほぼ一年毎に接種を必要とするワクチンであるから、この副作用の除去は、その普及の度の廣まるにつれて一層眞剣に考えられねばならぬ問題である。これを解決するために現在経皮接種法の研究が盛に行われている。この経皮接種法については、宮田<sup>1)</sup>(1934)は乱切接種をモルモットについて行い、感染防禦力あることを認め、戸田及び島本<sup>2)</sup>(1939)は、モルモットについて他の接種方法と比較して乱切接種を行い、ツベルクリン(以下ツと略)反應陽轉率及び感染防禦力に於て優れた方法であることを報告し、貝田等<sup>3)</sup>(1940)は、これを人体に應用して副作用の少ないことを指摘したが、菌量が少なく高い陽轉率が得られなかつたため中絶した。一方、これとは別個に、Weil-Hallé<sup>4)</sup>(1939) Nègre 及び Bretey<sup>5)</sup>(1940)も乱搔接種法の優れたことを報告し、Rosenthal<sup>7)</sup>(1939)は乱刺法を動物及び人体実験の結果より推奨し、Nègre 及び Bretey<sup>6)</sup>(1940)はこれを追試し、Birkhaug<sup>8)9)</sup>(1947)もこの方法を改良している。最近、わが國に於いても再びこの方法がとりあげられ、朽木<sup>10)</sup>は人体に乱切接種を行い、菌量を適当にすれば、5ヶ月までの観察では皮内法に劣らぬツ反應陽性率を保ち、局所変化の著しく少ないことを報告し、佐藤<sup>11)</sup>等は乱刺法を人体について行い好成績を得ている。著者等も濃厚菌液を用い、乱切接種法と皮内法とを対照して人体について行い、1年半~2年間観察し、ツ・アレルギー及び局所変化の推移を追求したのでこれを報告する。

## 実験方法

1) 接種対象：福岡市内の小学校(実験番号 M. T.K.N.) 及び新制中学校(実験番号 S)の生徒中の2,000倍ツ反應陰性者。各実験毎に、接種条件の異なる夫々の集團を構成する生徒の年齢の分布を、原則として平等にした。

2) ツ反應：標準無蛋白ツ 2,000倍液を用い、0.1 cc を皮内注射し、48時間後の発赤を測り、直径 10 mm 以上を陽性とし、5 mm 以下を陰性とした。総ての実験を通じて同一原液より稀釈し

たツを用い、各実験毎に同一の稀釈ツを用いた。但し、実験 K の接種後 581 日目のツ反應のみは、やや力價の弱い別の原液より調製したツを用いた。

3) BCG ワクチン：BCG 傳研株、ソートン 2~3 代目の發育良好の菌を用い、手振法で作製した。各実験毎に、同一の濃厚菌液より稀釈して乱切及び皮内接種用ワクチンを作つた。皮内用は 0.25% ゲラチン食塩水を用い 0.4 mg/c.c. とし、乱切用は、実験 K はチフスワクチン稀釈用磷酸塩緩衝食塩水を用い、他は蒸留水を用いて 10~40 mg/cc とし、ワクチン調製後 6 時間以内に接種を完了した。

4) 接種方法：左上膊外側をアセトン又はアルコール消毒後、充分乾燥させて接種した。

皮内接種：正確に 0.1 cc を左上膊外側 1ヶ所、皮内注射した。

乱切接種：左上膊外側の皮膚を緊張させ、種痘用ランセットで、あらかじめ菌液を塗つた局所に十字状乱切を所要個数加え、再び菌液を創面に充分に塗りつけ、自然に乾燥するまで局所を露出させた。乱切の長さは 15 mm、深さは原則として乱切後 1~2 分して僅かに血のにじむ程度とした。

## 実験成績

### 1) ツ・アレルギーの推移

#### A) 初接種群

その成績を第 1 表に示す。同一実験群内では、ワクチンの濃度が高く、接種個数の多いものほど陽轉率も高くなり、その関係は接種後 3~5 週から 1 年半~2 年に到るまで大体わからない。実験 T の 40 mg/cc 3ヶ所接種群と 4ヶ所接種群では 3ヶ所の方が陽性率が高いが、これは接種の際 4ヶ所の群では、乱切の深さが一般に浅かつたためと考えられ、これは後述の接種局所変化が 3ヶ所群より弱いことから推測される。20 mg/cc 2ヶ所と 40 mg/cc 1ヶ所では、前者の方が陽性率高く、勿論後述のように局所変化は少なく、分割接種が優れていると考えられる。実験 K の 40 mg/cc 2ヶ所は、対照の皮内法とほぼ同様の陽性率を示しているが、他は総て皮内法より陽性率

が低かつた。ツ・アレルギーの発現と推移を実験毎に見るに、実験Mでは乱切皮内法とも、接種後3~5週と3~6ヶ月では陽性率がわからず、実験Tではともに6~12%の陽性率増加を示し、何れの場合も特に乱切法の方がツ・アレルギーの出現が早いという事実は観察されなかつたが、実験Kでは乱切法は5~10%陽性率低下を見るに反し、皮内法では殆ど変わらず、乱切法ではツ・アレルギー出現早く、その衰退も早いのではないかと考えさせる。然し、1年半~2年後の陽性率は何れの実験でもかなり低くなつており、実験Kにおいては乱切40mg/cc 2ヶ所と皮内法では差なく、特に乱切法で陽轉率の持続が悪いとは考えられない。

#### B) 再接種群

その成績を第2表に示す。何れの実験に於ても、初接種の場合と同様、陽性率は大体接種菌量と個所数に比例して大きくなる。実験Mの20mg/cc 2ヶ所、実験Tの40mg/cc 3ヶ所、4ヶ所、実験Kの20mg/cc 2ヶ所、40mg/cc 1ヶ所、2ヶ所は対照の皮内法と大差ない陽性率を示しており、初接種群に比し低濃度で対照の皮内法に相当する陽性率を得る。実験Mの40mg/cc 2ヶ所と実験Tの40mg/cc 4ヶ所は、後述の局所変化の成績と考え合わせて、乱切の深さが浅かつたと考えられ陽性率が比較的低い。何れの実験に於いても3~5週、3~6ヶ月、1年半~2年と次第に陽性率低下を見、実験Mで皮内法が接種後3~5週と3~6ヶ月で大差ない陽性率を示すに反し、乱切法がかなり低下を示している以外は、乱切法と皮内法で特にツアレルギーの発現と推移に著しい差異は認められなかつた。実験Kの20mg/cc 2ヶ所、40mg/cc 1ヶ所とはこの場合は陽性率に大差なかつた。総ての実験に於て、何れの接種後日数においても、同時に行つた初接種群よりも高い陽性率を示している。実験NとSは、菌液が接種時自然凝集を起していたもので、何れも皮内法に比しかなり陽性率低く、実験M及びKの同一濃度の例に比較しても陽性率が小さい。

#### 2 接種局所変化

##### A) 初接種群

その成績を第3表に示す。乱切法では何れも皮内法に比し著しく局所変化が軽く、潰瘍は1例も認められない。乱切法相互では菌量が多い程強い局所変化を呈し、また数ヶ所接種した場合はその中の最も強い変化をとつたので、接種個数が多いほど変化が幾分強いという成績がでている。接種後1年半~2年では、皮内法では73~81%が明瞭な瘡痕を留めているにもかかわらず、乱切法では74~97%が全く痕跡を留めていない。

##### B) 再接種群

その成績を第4表に示す。1年半後の観察は、再接種者では対照の皮内法に於いて前回の接種の瘡痕と判別がつかぬため行わなかつた。3~6ヶ月までの局所変化は、初接種の場合と同様、乱切法は皮内法に比し極めて軽い。乱切法では実験MとKに、極く少数に潰瘍が見られたが、これは乱切の手技が悪く極めて深く切つた例に相当している。同一実験の初接種群よりは一般に強い変化を呈している。乱切法相互では菌量が多い程著しく、接種個数も多いものが幾分変化が強い成績がでている。前述のように、実験Mの40mg/cc 2ヶ所と実験Tの40mg/cc 4ヶ所はやや局所変化が弱い。

##### 総括と考按

乱切接種によるツ・アレルギー推移と局所変化を、1年半~2年間観察した結果、初接種群では、実験Mの40mg/cc 2ヶ所以外は、総べて皮内法より陽性率が低かつた。20mg/cc 2ヶ所と40mg/cc 1ヶ所では前者が陽性率高く、しかも局所変化少なく、分割接種が優れていると考えられる。再接種群では初接種群より低濃度の菌液で高い陽轉率を示し、20mg/cc 2ヶ所、40mg/cc 1~2ヶ所以上では皮内法に劣らぬ陽轉率とその持続を示している。初、再接種とも乱切法の陽性率が、皮内法に比し3~6ヶ月後に低下する例が見られ、乱切法はツ・アレルギーの発現が早いと考えられるが、この事実は全般的にはあまり明らかに現われなかつた。局所変化は何れも皮内法より著しく軽いが、再接種群の方が初接種群より少し強い。潰瘍は極めて少数例にしか見られず、しかもこの少数の潰瘍は乱切手技の拙劣であつた



めと考えられる。乱切法相互では陽性率の高いものほど一般に局所変化も強い。接種1年半～2年後には、乱切法では74～94%が全然痕跡を止めないという事実は、BCG ワクチンが自然陽轉するまでは原則として1年毎に反覆接種を必要とする故に、乱切法の極めて優れた点と考えられる。又接種手技も比較的簡単で、ワクチン濃度が高いため長期の保存に耐えると考えられ、只皮内法に比し菌量を多く要する欠点はあるが、將來皮内法に代つて用いられるべき方法と考えられる。以上の成績から考へて、將來実施にあつては菌量60mg～100mg程度とし、乱切長60～120mm程度とすれば、常に皮内法にまさる陽性率が得られ、局所変化もこの程度なら問題にならぬと考えられる。只、濃厚菌液であるから自然凝集を起し易いという点もあり、今後メデウムを検討する必要がある。

#### むすび

BCG ワクチンの菌量と接種個数を変化させて、乱切法を行い、1年半～2年間、ツ・アレルギーの推移及び局所変化について、皮内法を対照とし初、再接種群にわけて観察した。

- 1) ワクチンの菌量と乱切長の総長を適当にす

れば、皮内法と同等の陽轉率を得、1年半～2年間は皮内法に劣らぬ持続を示す。

2) 局所変化は、皮内法に比し乱切法が極めて軽く、1年半2年後の観察では大部分は接種局所に全く痕跡をとどめない。

(戸田教授の御指導御校閲を感謝します。)

(本研究は文部省科学研究費による。)

#### 文 献

- 1) 宮田：大阪医学会雑誌 33巻 1995 頁 昭 9
- 2) 戸田及び島本：第 13 回連合微生物学会記録 167 頁 昭 13
- 3) 島本：医学研究 14巻 2095頁 昭 15
- 4) 貝田：日本臨床結核 1巻 1051頁 昭 15
- 5) Well-Hallé: *Rev. The Tom* 5 p 827 1939
- 6) L, Nègre et T. Bretey: *Ann. Inst. Past. Tom* 64 p 189 1940
- 7) S.R. Rosenthal: *Am. Rev. Tbc. Vol* 39 p 128 1939
- 8) K. Birkhaug: *Am. Journ. Clin. Path. Vol.* 17 P9 1947
- 9) K. Birkhaug: *Am. Rev. Tbc. Vol.* 55 p.234. 1947
- 10) 朽木：結核, 23巻, 11.12号, 18頁, 昭23.
- 11) 佐藤・北村・仁科・石川・丹野・抗酸菌病学雑誌 5巻, 114頁, 昭 24

## ツベルクリン特にその製法に関する再検討

### 第1報 従來のツベルクリンの製法及び力價測定法に関する吟味

京大結核研究所細菌血清学部(主任 植田教授)

白石 正 雄

(本報告の概要は第 23 回日本結核病学会総会にて演述した)

#### 緒 言

現在我々が使用しているツベルクリン(以下「ツ」と略記す)は非常に種類が多く<sup>1)2)</sup>、大部分は旧國際聯盟法にしたがつて、標準「ツ」に力價を合わせたものであるが<sup>3)</sup>、實際人体について比較してみると、力價に非常な懸隔をみとめる<sup>4)</sup>。かかる場合用いた力價檢定法の適否如何によ

つて、力價の変動を招來するではあろうが、特に「ツ」及びその製法の再吟味がまず問題になつてくる。すなわち出来るだけ精製せられた特異性の高い製品が望ましい。その代表的なものとして、既に Maschmann und Küster のカオリン吸着法による精製「ツ」<sup>5)</sup>、Boquet et Sandor の隣タングステン酸「ツ」<sup>7)</sup>があり、Seibert の PPD<sup>8)</sup>は廣く使用せられている。最近 Corper 等は Autolytic

Tuberculin が「ツ」蛋白を多量に含有するといふ<sup>9) 10)</sup>。元來コッホの旧「ツ」は 4~5% グリセリン・ブイオンに人型菌或は牛型菌を 6~8 週又は 7~10 週間、あるいは菌膜が液面をおうて、大体沈みはじめる頃まで培養し、菌体とともに濃縮して  $1/10$  量にしたものである<sup>9) 11)</sup>。しかしグリセリン・ブイオンの組成分である肉エキス、ペプトンがすでに規格のきわめて不定なものであり、夾雑分多く、加うるに培養日数をきわめて幅廣くすることは、培養菌株によつては、力價の変動を醸す第一歩になるのではあるまいか、更に「ツ」の充分産生せられた時期をもつて正確に知る方法はないであろうか、殊に「ツ」の製法に関する文献は内外ともにまことに寥々たるものであつて、僅かに戸田教授等の報告<sup>12)</sup>をみるにすぎない。これに鑑みて著者は「ツ」作製時の菌株、培養時期、製法、検定法、致死因子及び皮膚因子等に関して再検討する必要を痛感し、次の実験を行つた。

## 実験方法

### [1] 使用菌株

1. 朝倉株：昭和 18 年 6 月著者が肺結核患者喀痰より 4% 苛性曹達法にて分離した。4% グリセリン加及び不加ペトランニヤニー培地上に優性発育、グリセリン嗜好性、家兔静脈内法 (0.01 mg) 及び海猿皮下接種法 (0.01 mg) 及び (0.0001 mg) にて強毒人型菌であつた。

2. フランクフルト株 (以下 F 株と略す)：当研究室保存の人型菌株であつて、昭和 18 年 3 月ペトランニヤニー培地培養菌は上記同様の毒力試験にて中等毒力であつた。

3. 中村株：昭和 19 年肺結核患者喀痰より上坂友田培地に分離、培養上人型菌であつた。

4. B.C.G：傳研株であつて、ソートン馬鈴薯培地によく発育する。

B.C.G 以外の各菌株は昭和 19 年來上坂友田培地に継代している。そのうち青山 B 株をも追加して検討した。

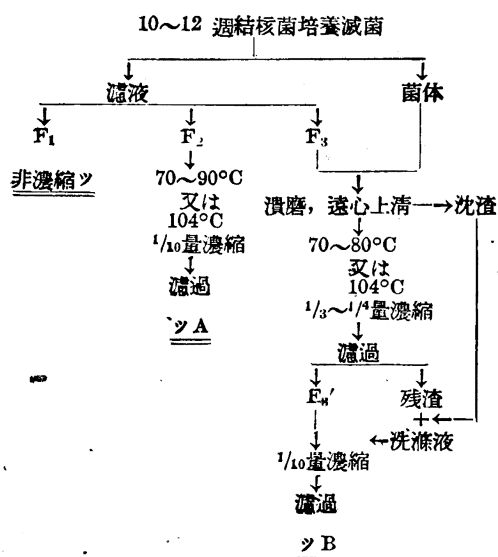
### [2] ツベルクリンの製法

第 1 図にしめすような製法にて上記各株を 4% グリセリン・ブイオン或はソートン培地 (B.C.G

以外の菌株は pH 6.8, B.C.G は pH 7.2) 上に植え、37°C に 10~12 週間培養したのち、100°C 30 分乃至 1 時間加熱、菌体を滅菌硬質濾紙にて濾別し、濾液を三分して F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> とした。

F<sub>1</sub> を非濃縮「ツ」とし、F<sub>2</sub> を 70°-80°C 水浴上にて蒸発濃縮又は 104°C にて蒸溜濃縮して「ツ」A とし、蒸溜分を D<sub>2</sub> とした。F<sub>3</sub> に菌体を混和磨碎し、その遠心上清を  $1/3 \sim 1/4$  量に濃縮し、濾液 F<sub>3'</sub> に濾過残渣及び遠心沈渣の蒸溜水洗滌液を加えて  $1/10$  量に濃縮し「ツ」B とし、蒸溜分を D<sub>3</sub>, D<sub>3'</sub> とした。各「ツ」に 0.5% の割合に石炭酸を加えて保存した。

第 1 図 「ツ」製法



### [3] ツベルクリン反応

各「ツ」を 0.5% 石炭酸食塩水にて所要濃度にて稀釈してその 0.1 cc を F 株 1 mg (実験 [4] 以外) 皮下接種海猿の皮内に注射した。皮内発赤反応として 24 時間値、48 時間値の長短径の平均値を求めた。致死反応は「ツ」を 0.1~0.25 cc 大腿皮下に注射し、1 時間以内に死ななかつたことを確かめて、24 時間以内の致死状況を観察、直ちに剖検した。

## 実験成績

### [1] 継代 pH 変動曲線による「ツ」性状の検討

第1表 結核菌継代培養「ツ」及び蒸溜分のpH

菌株	培地	代数	培養日数	非濃縮 pH	「ツ」A pH	「ツ」B pH	D <sub>2</sub> pH	D <sub>3</sub> pH	D <sub>3</sub> ' pH
フランクフルト株	4% グリセリン・ブイヨン	1	75	7.0	6.2	6.6	5.2	7.4	6.6
		2	86	5.4	5.4	5.4	4.8	4.8	4.8
		3	92	7.4	5.0	5.0	9.6	9.6	9.4
		4	73	7.0	5.0	5.0	8.6	9.0	8.6
		5	73	5.6		6.0		5.2	5.2
		6	92	5.2	4.8	4.8	5.0	5.0	5.0
	ソートン	1	77	5.4	4.8	4.6	9.6	9.6	9.6
		2	81	5.2	4.8	5.0	9.6	9.6	9.6
中村株	4% 「グ・ブ」	1	97	6.4	5.4		5.2		
		2	68	7.0	6.2	6.2	9.2	9.2	9.2
		3	74	5.4	5.0	5.8	4.8	5.2	5.6
朝倉株	4% 「グ・ブ」	1	97	5.2	5.2		4.8		
		2	68	7.0	6.2	6.4	9.2	9.2	9.2
		3	74	5.4	4.2	5.0	6.6	4.8	5.2
青山B株	4% 「グ・ブ」	1	155	5.4	5.2	5.2	5.4	5.2	5.4
		2	50	5.4	5.4	5.4	5.2	5.2	5.4
B・C・G	4% 「グ・ブ」	1	90	5.8	6.0	6.0	8.8	8.6	7.6
		2	81	5.2	5.4	5.2	5.0	5.0	5.0
	ソートン	1	70	5.2	5.2	5.0	9.0	9.0	8.8
		2	75	5.2	5.0	5.2	9.0	9.0	9.0
		3	80	5.2	5.0	5.0	9.2	9.2	9.2
		4	89	5.2	4.8	4.8	9.2	9.4	9.4
		5	73	5.4	4.6	4.6	9.4	9.4	9.4
		6	78	5.0	4.6	4.8	8.6	8.6	8.8
7	70	5.2	5.0	4.8	9.2	8.8	8.8		
8	77	5.2	4.6	4.4	9.6	9.6	9.6		

上記のようにしてつくつた「ツ」及び蒸溜分の

pH を、東洋濾紙 pH 試験紙と島津製電氣的 pH 測定器とを用いて比較したところ、前者は少量の試料にて迅速に比較的正確な値を與えるので、以後前者のみを用いて測定した。各菌株の「ツ」の継代 pH 値は第1表にしめす通りであつた。

これより明らかなように

1. 培養濾液及び蒸溜分 D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>3</sub>' はグリセリン・ブイヨンにては継代数により、酸性或いはアルカリ性を呈し一定しないが、ソートン培地にては濾液は弱酸性、蒸溜分はアルカリ性に一定している。

2. 「ツ」A及び「ツ」Bは共に弱酸性にして、ソートン培地にては殆ど一定しているに反し、グリセリン・ブイヨンにては依然として変動が甚だしい。

即ちグリセリン・ブイヨンの培養濾液及び「ツ」の pH 動搖の原因はその蒸溜分にあるに反し、ソートン培地にては pH が一定している利点がある (pH 以外の性状として培地組成変化、蛋白体 N 量に関しては後に報告する)。

### 〔2〕 スミス曲線による培養濾液 pH 変動の検討

上記のように培養濾液、「ツ」の pH 動搖の原因としては、菌株、培地によるほか、第2表及び第2図より明らかなように、培養日数を各菌株のスミス曲線において相当廣範圍 (2~3週) に亘つてとつたこともその一因と考えられる。従つてこれらの日数経過後はグリセリン・ブイヨンにてもソートンにても同様一定した pH (標示薬 Phenol-Purple に対し pH 4.4~4.6, Brom-Cresol-Green に対し pH 5.0~5.2) になつた。pH 曲線と「ツ」力價との関係については後に検討する。

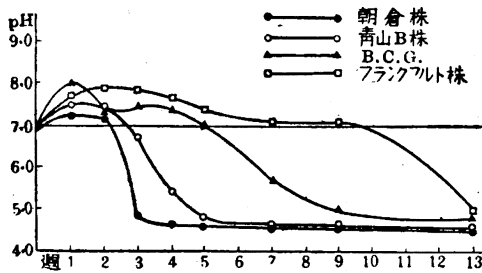
### 〔3〕 濾過操作の吟味

濃縮液濾過の際、硬質濾紙 (SK No.7)、定量分析用濾紙 (東洋濾紙 No. 597) 或はジャンペラン L<sub>5</sub> 濾過器 (松風) を用いるときは、アルカリ性物質が濾紙に吸着除去せられるに反し、定性分析用濾紙 (東洋濾紙 No.1) には斯る変化を生じなかつた。硬質濾紙上の残渣洗滌液 (濃縮液と等量の蒸溜水にて洗滌した濾液) は結核海狼において濃縮液と同程度の発赤反應を呈した (第3表)。

第2表 朝倉, 青山B, F株及び BCG ソートン培養濾液 pH

菌株	起始	1週	2週	3週	4週	5週	7週	9週	13週
朝倉株	6.8	7.2	7.4	4.8	4.6	4.6	4.4	4.4	4.4
青山B株	6.8	7.6	7.2	6.8	5.4	4.8	4.4	4.4	4.4
フランクフルト株	6.8		7.8	7.8	7.6	7.4	7.2	7.2	4.8
B. C. G	7.2	7.8	7.2	7.4	7.4	7.0	5.6	5.0	4.6

第2図 朝倉, 青山B, フランクフルト株及びBCGのソートン培養pH曲線 (Smith)



第3表 濾過操作の吟味

被検液	結核海猿皮内反応(0.1cc)	
	24°	48°
F「ツ」(104°C) 10倍液	mm 20×20	mm 12×12
同上「ツ」濾過濾紙洗滌液(同一量蒸溜水)	21×21	21×21

第4表 蒸溜濃縮F「ツ」と傳研「ツ」の皮内反応

感染日数	反應時間	F「ツ」		傳研「ツ」		差 $\frac{d}{PEd}$		
		10倍	100倍	10倍	100倍	10倍	100倍	
		mm	mm	mm	mm			
2週	24°	M	16.1 ± 1.298	9.0 ± 0.898	14.3 ± 1.194	6.9 ± 0.928	1.01	1.61
		σ	6.39 ± 0.915	4.42 ± 0.634	5.88 ± 0.843	4.57 ± 0.656		
	48°	M	16.1 ± 0.631	4.7 ± 0.829	11.9 ± 1.504	3.6 ± 0.323	2.58	1.23
		σ	3.10 ± 0.445	4.08 ± 0.586	7.42 ± 1.064	3.56 ± 0.511		

これは後に検討するように核蛋白質を主成分とする物質と考えられる。しかし培養濾液 pH が酸性に一定した後であれば、濾過操作による pH の変動はなく、濾過は極めて円滑迅速に行われた。〔4〕結核海猿に於ける「ツ」力價測定時期及び測定液の稀釈濃度に就いて、

第4表にしめすように F 株 0.1mg 腹腔内接種海猿 11 頭について、104°C 濃縮 F 株グリセリン・ブイオン「ツ」及び市販傳研「ツ」の 10 倍及び 100 倍稀釈液 0.1cc の皮内反応を比較した。感染後 2, 3, 5 週のいずれの反応にても、両「ツ」の間に有意の差を認めなかつた。しかし平均比 (Mean Ratio)<sup>13)</sup> をとつてみると、10 倍液 48 時間値にて F「ツ」が傳研「ツ」より僅かに強いという程度であつた。次に第5表にしめすように、結核海猿皮内反応にて 70°~80°C 濃縮 F 株グリセリン・ブイオン「ツ」と市販 3 種「ツ」(D, H, S と仮称す) の 30 倍、60 倍、100 倍液を比較した。この場合は 104°C「ツ」の場合よりも、製法による差が甚だしかつた。殊に感染早期 12 日に於ける皮内反応にて著明にして、37日の皮内反応にては差を認めなかつた。次に第6表にしめすように F 株グリセリン・ブイオン「ツ」(70°~80°C 濃縮)、青山 B 株ソートン「ツ」(70°~80°C 濃縮)、朝倉株ソートン「ツ」(10% コロドウム膜限外濾過法にて 1/10 量に濃縮) の 500 倍、1000 倍、2000 倍、4000 倍液 0.1cc の皮内反応をしらべると、2000~4000 倍の発赤値は極めて微弱であつて、殊に 48 時間値が微弱、比較に適していない。即ち旧国際聯盟法に於ける検定濃度は必ずしも好適な濃度とはいえない。

3	24°	M	14.05±1.902	5.39±1.201	16.5 ±1.538	4.94±1.437	1.00	0.24
		σ	8.47±1.344	5.34±0.847	6.84±1.085	6.40±1.015		
週	48°	M	11.83±0.942	1.77±0.803	10.9 ±1.356	2.44±1.093	0.56	-0.49
		σ	4.19±0.664	3.57±0.563	6.03±0.957	4.88±0.774		
5	24°	M	14.7 ±2.728	2.8 ±1.177	17.4 ±0.78	3±1.242	-0.95	-0.11
		σ	9.06±1.928	3.91±0.832	2.59±0.551	4.13±0.878		
週	48°	M	13.5 ±2.442	1.6 ±0.662	13.9 ±1.653	2.7 ±1.327	-0.13	-0.60
		σ	8.11±1.725	2.20±0.468	5.49±1.168	4.41±0.937		

		10倍	100倍
平均比 $\frac{M_r}{PE}$	24°	2.06	3.41
	48°	5.88	0.23

M: 平均値, σ: 標準偏差  $d=M_1-M_2$   $PE=\sqrt{PE_1^2+PE_2^2}$

$M_r$ : 平均比  $\left(\frac{\sum(\frac{d}{\sigma d})}{N}\right)$  PE:  $M_r$  の確率誤差、

第5表 70°~80°C 濃縮F株「ツ」と市販「ツ」との皮内反應比較

感 染 日	70°~80°C 濃縮F株「ツ」						
	24°		48°		24°		48°
M	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
	12	17.5 ±0.656	11.7 ±0.407	16.03±0.744	6.8 ±1.302	17.5 ±0.749	13.5 ±0.809
σ	2.33±0.451	1.05±0.387	2.42±0.664	3.33±0.917	1.92±0.526	2.07±0.569	
M	市販D「ツ」		市販H「ツ」		S「ツ」		
	8.1 ±1.099	2.0 ±0.897	2.8 ±0.904	2.3 ±0.563	4.3 ±0.985	4.0 ±1.036	
σ	2.82±0.773	2.30±0.631	2.32±0.637	1.45±0.399	2.52±0.695	2.79±0.769	
$\frac{d}{PEd}$	7.23	9.83	10.09	3.23	10.64	6.98	
感 染	70°~80°C 濃縮F株「ツ」						
	M	15.3 ±0.627	15±0.389	13.3 ±0.596	15±0.389	14.7 ±1.147	15.7 ±1.477
σ	1.62±0.443	1±0.376	1.54±0.422	1±0.276	2.94±0.809	3.79±1.046	

37 日	M $\sigma$	D「ツ」		H「ツ」		S「ツ」	
		14.3 ± 0.924	13 ± 0.389	10 ± 0.389	6.6 ± 0.816	11.0 ± 0.516	3 ± 2.024
		2.37 ± 0.651	1 ± 0.276	1 ± 0.276	2.09 ± 0.574	1.23 ± 0.365	5.21 ± 1.437
	$\frac{d}{PEd}$	0.89	3.62	4.62	9.28	2.93	5.05

第6表 旧国際聯盟法に於ける「ツ」検定濃度の吟味

「ツ」	反時 應間	500倍	1000倍	2000倍	4000倍
F「グ・ブ・ツ」 (70°~80°C濃縮)	24°	mm 14×14	mm 13×13	mm 13×13	mm 6×6
	48°	17×12	13×10	—	—
青山B「ソートンツ」 (70°~80°C濃縮)	24°	10×9	6×6	4×4	3×3
	48°	6×6	4×4	—	—
朝倉「ソートンツ」 (限外濾過濃縮)	24°	11×10	7×6	4×4	3×3
	48°	10×10	6×6	4×4	2×2

(註)：注射量はすべて 0.1 cc (皮内) である。

## 【5】「ツ」力價に及ぼす濃縮の影響

第7表にしめすように、朝倉株グリセリン・ブイオン 50 日培養よりつくつた非濃縮「ツ」、 $\sigma$  A、 $\sigma$  B の 50 倍、100 倍液 0.1 cc をもつて、結核感染 22 日後の海狸の皮内反応を比較した。

濃縮「ツ」である「ツ」A、「ツ」Bはともに非濃縮「ツ」の対応濃度より強かつた。即ち濃縮操作は容積を縮小し、力價を、10 倍以上に強くする。これは濃縮によつて粘性が大となり、高分子物質の膠質性の変化をきたしたためと考えられる。

第7表 非濃縮「ツ」、 $\sigma$  A及び $\sigma$  Bの皮内反応比較

朝倉株 「グ・ブ」50日培養	反 應 時 間	F株 1mg 皮下感染海狸(22日)			
		No.1		No.2	
		50倍	100倍	50倍	100倍
非濃縮「ツ」	24°	mm 11×11	mm 8×8	mm 11×11	mm 10×10
	48°	5×5	4×4	8×8	7×7
「ツ」A (70°~80°C濃縮)	24°	16×15	14×14	13×13	11×11
	48°	16×14	16×13	14×14	13×13
「ツ」B (70°~80°C濃縮)	24°	15×15	12×12	13×13	12×12
	48°	16×16	13×13	13×12	11×11

〔6〕濃縮温度、培養日数、培地、菌体物質について。

第8表にしめすように、70°~80°C濃縮「ツ」と104°C濃縮「ツ」（青山B株及び朝倉株）の皮内反応（50倍、100倍 0.1cc）を比較した。感染19日の皮内反応では前者が強く、36日の反応では差を認めなかつた。但し青山B株にてはこの時期にも有意の差を認めた。朝倉株グリセリン・ブイオン「ツ」及びソートン「ツ」にて30日培

養と50日培養の「ツ」との間に力價の差を認めなかつた。また青山B株及び朝倉株の「ツ」Aと「ツ」Bとの間にも力價の差を認めなかつた。朝倉株ソートン「ツ」とグリセリン・ブイオン「ツ」との間にも差を認めなかつた。したがつて従來のグリセリン・ブイオン「ツ」よりもソートン「ツ」のような無蛋白「ツ」を使用する方が結核診断上有利と考えられる。

第8表 濃縮温度、培養日数、培養基、菌体物質についての吟味

1. 濃縮温度 70°~80°C「ツ」及 104°C「ツ」の皮内反応比較

「ツ」	$\frac{d}{PEd}$	
	感染19日	感染36日
青山B(「グ・ブ」50日)	1.79	5.29
朝倉(「グ・ブ」30日)	1.23	-0.17
朝倉(「グ・ブ」50日培養)	3.62	-0.81
$\frac{M_r}{PE}$	4.41	3.07

2. 培養日数30日「ツ」及び50日「ツ」の皮内反応比較

「ツ」	$\frac{d}{PEd}$	
	感染19~22日	感染36日
朝倉(「グ・ブ」 70°~80°C)	-0.74	-0.12
朝倉(「グ・ブ」 104°C)	-0.37	-1.08
朝倉(ソートン 104°C)	0.89	1.76
$\frac{M_r}{PE}$	-0.01	0.3

3. 「ツ」A及び「ツ」Bの皮内反応比較

「ツ」	$\frac{d}{PEd}$	
	感染19日	感染36日
青山B(「グ・ブ」50日)	0.74	1.30
朝倉(「グ・ブ」30日)	1.28	0.75
朝倉(「グ・ブ」50日)	0.65	0.95
朝倉(ソートン53日)	1.02	2.27
$\frac{M_r}{PE}$	2.36	3.3

4. 「ソートン・ツ」及び「グリセリン・ブイオン・ツ」の皮内反応比較

「ツ」	$\frac{d}{PEd}$	
	30~35日培養	50~53日培養
朝倉「ツ」A (104°C)	0.529	1.937
朝倉「ツ」B (104°C)	1.324	-1.477
$\frac{M_r}{PE}$	1.48	

(註)  $\frac{d}{PEd}$ ,  $\frac{M_r}{PE}$  は前出の通り

## 結 論

1. 旧「ツ」を作るとき、従來のように培地としてグリセリン・ブイオンを用い、6~8週或いは7~10週のような幅の広い培養期間をとるときは、

菌株によつて濃縮液の pH が動搖不定となるに反し、ソートン「ツ」にては常に一定している。しかしグリセリン・ブイオン「ツ」にても一定日数経過後は pH 4.4~4.6 (P.P. に対して) 或は pH 5.0~5.2 (B.C.G. に対して) に一定してくる。

2. 濃縮液の濾過に際し、硬質濾紙又はシャラン L<sub>5</sub> 濾過管のような厚い濾過膜を用いると

きは、活性物質が吸着し、相当量失われる。しかし pH 一定した後の「ツ」ではこの損失は比較的軽微である。

3. 濃縮によつて「ツ」容積が縮小するのみならず、力價が強化する。

4. 104°C 濃縮「ツ」よりも 70°~80°C 濃縮「ツ」が海猿感染早期に「ツ」力價の差を明確にしめす。

5. 「ツ」力價検定濃度に関しては、旧國際聯盟法に於けるような稀釈度 (1;500~1;4000) では不利な場合もあるから、更に濃厚な液 (1;10~1;500) にて力價を比較するのが適當である。

6. 濃縮温度としては、70°~80°C 濃縮「ツ」が 104°C 濃縮「ツ」より力價つよく、又「ツ」中に菌体物質が存すると否とによつて力價の差が生じない。朝倉株にては 30 日培養と 50 日培養、グリセリン・ブイヨン「ツ」とソートン「ツ」との間に力價の差を生じない。したがつてグリセリン・ブイヨン「ツ」よりもソートン「ツ」のような無蛋白「ツ」を使用するほうが結核診断上有利と考えられる。

摺筆するに当り植田教授の御指導御鞭撻を深謝す。なお、青山 B 株ならびに標準「ツ」を御分譲下さつた東大傳

研長谷川秀作博士、北研渡辺義政博士の御好意にたいし満腔の謝意を表する。

## 文 献

- 1) Calmette, A. et De Potter, : Ann. Jnst. Pasteur, 40 : 353, 1926. 2), 柳沢謙 : 學術振興会第 8 小委員会報告, 昭和 18 年 12 月 4 日, 3) 渡辺義政 : 結核彙報, 2 号, 73. 昭和 15 年 9 月. 4) 笹本, 村上, 柴田, 鈴木, 弘中 : 日本臨牀結核. 4 : 10, 653. 昭和 18 年 10 月 5) Medlar, E.M., Sasno, K.T., Caldwell, D.W., and Needham, E.L. : Amer. Rev. Tuberc., 43 : 4, 534, 1941. 6). Maschmann, E. und Küster, E. : Deutsch. M.W., 57 : 143 und 1497. 1931. 7) Boquet, A. et Sandor, G. : Ann. Gnst. Pasteur, 57 : 622, 1936. 8) Seibert, F.I.B. and Dufour, E. : Amer. Rev. Tuberc., 58 : 363, 1948. 9) Corper H.J. and Clark, C. : Amer. Rev. Tuberc., 54 : Nos. 4~5, 401, 1946. 10) Jones, Wm, W., Nelson, Cl., and Dwork, R.E. : Amer. Rev. Tuberc., 60 : No.1, 45, 1949. 11) Löwenstein, E. : Vorlesungen über Bakteriologie, Immunität, spezifische Diagnostik und Therapie der Tuberkulose, S, 332, 1920. 12) 戸田, 高木, 山田, 小林, 伊勢, 西木 : 日本臨牀, 4 : 4, 4. 昭和 21 年 4 月. 13) 永島作夫 : 医用統計学綱要(南江堂)昭和 22 年

# 結核菌の定量培養に就いて

(其の 8) 家兎の實驗的結核症の臓器よりの培養

財団法人結核予防会結核研究所(所長 隈部英雄)

小 川 辰 次

## I 緒 論

我々は先に、天竺鼠の實驗的結核症の臓器よりの結核菌の定量培養<sup>(1)</sup>に就いて発表したのが今回は家兎の實驗的結核症の場合に就いて記してみたい。實驗的結核症の家兎の臓器よりの結核菌の培養については、既に Max. B. Lurie (1928<sup>(2)</sup>)(1932<sup>(3)</sup>)の詳細な報告がある。屋上、屋を架するの嫌いが無いでもないが、一應記して見ることにする。

## II 実験方法

体重 3 kg 前後の家兎を選び、人型菌、陸下株 3.0 mg を静脈内に接種して感染させ屠殺或は斃死したものにつき、脾・肝・肺・腎を培養した。臓器使用量は、脾 0.2 gm~0.7 gm、肝 0.6 gm~1.2 gm、肺 0.5 gm~1.1 gm、腎 0.6 gm~0.9 gm である。方法は型の如くであつて、此の場合は 1% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水で処理して岡片倉培地に 0.1 cc 宛培養した。屠殺したものは、感染後、5 週のもの 4 頭



と 17 週のもの 1 頭だけであつて、その他は何れも斃死したものである。即ち 4 週、11 週、12 週、13 週、14 週の 1 頭宛である。培養は聚落の計算の出来る様に、病変の程度に随つて、 $10^{-1}$   $10^{-2}$   $10^{-3}$  に稀釈して、各稀釈を夫々培養したり、 $10^{-2}$   $10^{-3}$  の両稀釈を培養したり、 $10^{-2}$   $10^{-3}$   $10^{-4}$  の三段階を、或は  $10^{-3}$   $10^{-4}$  の 2 段階を培養したり

した。各稀釈の段階に使用した培地は 4 本宛であつて、4 週目に発育した聚落数を比較した。

又臓器の肉眼的病変は、佐藤、柳沢氏等の記載になつた。

### III 実験成績

(1) 肉眼的病変と結核菌数並びにその消長。

第 1 表 肉眼的病変と結核菌数並びにその消長

	感染後の 期 間 (週)	動物 番号	脾		肝		肺		腎	
			肉眼 所見	聚 落 数	肉眼 所見	聚 落 数	肉眼 所見	聚 落 数	肉眼 所見	聚 落 数
屠 殺	V 週	(42)	+	22.7	+	2.7	冊	9450.0	冊	260.0
		(43)	-	1.3	冊	8.0	冊	4220.0	冊	36.0
		(46)	+	7.0	冊	7.0	冊	930.0	冊	958.0
		(48)	+	12.3	+	2.5	冊	490.0	冊	55.8
		平均 値		10.8		5.1		3765.0		327.5
X VII 週	(41)	-	0.3	+	0.3	冊	冊	冊	0.5	
斃 死	IV 週	(45)	+	冊	冊	174.0	冊	393.0	+	20.0
	X I 週	(44)	-	0.8	+	6.3	冊	9250.0	冊	15.3
	X II 週	(47)	-	13.0	-	1.8	冊	10680.0	冊	565.0
	X III 週	(49)	-	1.0	+	46.0	冊	1855.0	冊	冊
	X IV 週	(40)	-	1.0	+	1.3	冊	13580.0	冊	72.8

註：1) 聚落数は  $10^{-2}$  稀釈でその 0.1cc 培養、即ち臓器 1mg 中の聚落数を示す。

2) 聚落数が 冊 冊 であるという事は数えられない程多い事を示し、冊 冊 はその多少を表す。

5 週の成績を見ると、肺は肉眼的病変が最も強く、腎これに次ぎ、肝はこれよりも更に弱く、脾は病変が最も弱い。これに相應して肺では、菌数が最も多く、4 頭の平均数が 3765 ケである。次いで腎が多く、327.5 ケであり、脾・肝は之等よりも著明に少く、夫々、10.8 ケ、5.1 ケである。又肉眼的病変は 4 頭共、大体同じであつて、それに一致して臓器中の生菌数も腎を除けば、個性差は少い。

次に屠殺した 17 週の成績を見ると、脾・肝では肉眼的病変は夫々、-、+、であつて、菌数は 0.3 ケ宛であつて、5 週の場合に比して減少して

いる。肺では、病変が冊であつて 5 週に比して強い。菌数もこれに相應して多くなつており、 $10^{-4}$  の稀釈の培養でも、聚落は数え切れない程で、明らかに増菌している。又腎は肉眼的病変は冊であるが、菌数は 0.5 ケであつて明らかに減少を示している。5 週と 17 週の間で屠殺した家兎がないので、この間の消長は不明であるが、斃死したものを参照して見ると、脾・肝では肉眼的病変は 5 週に比して軽度であり、大体に於て菌数も減少する傾向がある。又肺では肉眼的病変は肝・脾等とは反対に次第に強くなるようであり、これに一致して菌数も多くなる傾向にあるものようであ

る。又腎に於ては、肉眼的病変は半程度で変化はないが、菌数は一旦減少し、更に増加し、又減少するというような複雑な消長を示すものようであるが動物数が少ないのでその傾向もよくわからない。なお4週で斃死したものは、脾は数え切れない程多く、これは屠殺した5週の場合に比して著明に多い。又肝では174ヶであつて、之も5週の場合に比して多く、又肺・腎では夫々では398ヶ、20ヶであつて、之は5週の場合に比して著明に少ない。

以上を総合して考えると脾・肝は大体同じような消長を示し、4週頃に於て最も多く、それ以後は減少の一路をたどるものようであり、肺に於

ては4週、5週と時間の経過と共に肺・脾とは反対に増菌を示し、更に17週迄次第に増菌するもの様であり、腎に於ては、5週に於て増加しその後減少し、更に増加して又減少して一定の傾向はわからない。

(2) 聚落の計算の出来る稀釈倍数。

我々の培養したものは、感染後4週より17週迄であつて、しかもその間斃死したものもかなりあり、又各時期に検査し得た動物数も少ないので、我々の実験の結果から、聚落の計算の出来る適当な稀釈倍数を判定することは、多少不正確のそりは免れないが、それにしても、大体の傾向だけは、うかがい知る事が出来るものと思われる。

第2表 同一材料を2段、3段に稀釈して同時に培養した成績

	感染後の 期間	動物 番号	脾			肝			肺			腎		
			10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>
屠 殺	V 週	(42)		22.7	2.8		2.7	0.5	冊	冊	94.5	冊	26.0	5.0
		(43)	15.0	1.3			8.0	0.5	冊	冊	42.0	36.0	2.3	1.3
		(46)		7.0	1.5		7.0	0.3	冊	93.0	9.0	冊	95.8	10.8
		(48)		12.3	2.5		2.5	0.3	冊	49	8.0	55.8	7.3	1.5
	XVII 週	(41)	8.0	0.3		12.3	0.3	-		冊	冊		4.8	0.5
斃 死	IV 週	(45)	冊	冊			174	17.8	冊	39.8		163.0	20.0	
	XI 週	(44)		0.8	-	20.8	6.3			冊	92.5	15.3	3.0	
	XII 週	(47)	110.0	13.0		36.5	1.8		冊	冊	106.8	冊	56.5	6.0
	XIII 週	(49)	18.0	1.0		冊	46.0			冊	185.5	30.0	冊	冊
	XIV 週	(49)	10.0	1.0		11.0	1.3			冊	135.8	72.8	11.0	

註：1) 聚落数中、-は菌の発育しなかつた事を示し、冊 冊 は聚落が多くて数えられない事を示す。

第2表で見ると脾では、4週で斃死したものを除けば何れも10<sup>-2</sup>に稀釈しても22.7ヶ~0.8である。随つて10<sup>-2</sup>稀釈で良い。又出来れば10<sup>-1</sup>も共に培養するようにすると完全である。次に肝では10<sup>-2</sup>稀釈の培養で、聚落数は4週で最も多くて174ヶであるが、その他の週では46ヶ~0.3ヶである。それで10<sup>-2</sup>を培養すればよい。又脾同様10<sup>-1</sup>も培養出来れば更によい。肺では10<sup>-2</sup>

では何れの時期のものでも数えることが出来ず、10<sup>-3</sup>稀釈では、数えることの出来るものは4例だけであつて、残りの6例は数えることが出来ない。10<sup>-4</sup>稀釈では数える事の出来ないものは、17週の1例だけであつて、その他は135.8ヶ~8.0ヶ迄であつて、何れも算えることが出来る。随つて10<sup>-4</sup>稀釈を植えれば大体数えることが出来るが10<sup>-5</sup>稀釈を植えることが出来れば更によい。最後に腎

では、 $10^{-2}$  で数える事の出来るものは 6 例だけであり、 $10^{-3}$  では、13 週の 1 例を除けば何れも聚落の計算が出来、95.8%~30.0%である。それで腎では  $10^{-3}$  稀釈の部分に植えればよい。又  $10^{-4}$  稀釈も同様に植える事が出来ると好都合である。

#### IV 総括及び考察

実験的結核症の家兎については臓器中の結核菌の消長は、先に述べたように既に Lurie(1928)が牛型、人型、鳥型の結核菌の種々の量を静脈に注射し、感染後、2日、1週間、2週間、4週間2ヶ月と各4匹宛、剖検して、その消長を見ている。今、人型菌を 0.1mg 接種した家兎の臓器の結核菌の消長の成績を見ると、先ず肺では2日、1週目は陰性を示し、2週、4週と共に増加し、60日では減少している。又脾では2日、1週、2週と次第に増加し2週で最高を示し4週になるに連れて次第に減少し60日では著明に減少している。肝は脾と大体同じ消長を示しているし、腎では4週まで次第に増して4週で最高を示し、60日で減つている。

我々の接種した菌量は 3.0mg であつて Lurie の 0.1mg 接種に比してかなり多い。又培養の方法にしても Lurie は  $1/15$  mol の第二磷酸曹達の一用量を用い、先ず臓器 1gm を乳鉢で摺りこれに対して1定量を加えて、臓器浮游液を作り、適当に稀釈して、その 1cc を直接 Dorset 氏培地に3本、Petroff 氏培地3本、合計6本の培地に植えると同時に Petroff の方法によつて、3%NaOH 水で処理して HCl で中和して培養している。定量的な培養であるが、我々の方法とはかなり違つている。それで我々の成績と比較することは困難であるが、脾・肝に於ては感染の初期に増菌して4週以後著明に減少して来る傾向は同じである。又肺では Lurie の場合では2週、4週と聚落が著明に増加し60日では減少しているが、我々の

場合は次第に増加して来ている。又腎では Lurie の場合は次第に増加して4週で最も多くなり、60日で多少減少しているが余等の場合は不定であつた。又肺や腎では菌数が多く、肝・脾では少いことは一致している。余等の成績は使用した動物数も少く、且つ又、斃死した動物の成績も参照してあるので、決定的な結論を出す事は無理であるが、その傾向だけは、推知することが出来ると思ふので、あえて此処に記した次第である。

#### V 結 論

人型結核菌、3.0mg を静脈に接種した家兎の実験的結核症を感染後4週~17週に亘つて屠殺或は斃死したものにつき臓器の結核菌の定量培養をやつて次のような結果を得た。

1) 肺では時日の経過と共に17週迄次第に増菌するが、脾と肝では反対に、次第に減少する傾向にあり、腎はその傾向はわからない。

2) 肺では菌数が最も多く、次いで腎が多い。肝・脾は大体同数であつて、肺・腎に比して著明に少い。

3) 聚落の計算の出来るような稀釈倍数は肺では、 $10^{-4}$ 、脾では  $10^{-2}$ 、肝では  $10^{-2}$ 、腎では  $10^{-3}$  である。尙上述の稀釈の部分に植えると共に、次のような稀釈の部分も植える事が出来れば更によい。

肺  $10^{-5}$ 、脾及び肝  $10^{-1}$ 、腎  $10^{-4}$ 。

付記：この実験は 1% NaOH 水を使用して 1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地に培養する方法以前の成績である。

付記：柳沢謙博士の御校閲を謝する。

#### 文 献

- 1) 小川、大島、鳴海：結核，24(3)，80，昭 24
- 2) Max. B. Lurie, M.D. : J. Exp. Med., 48, 135, 1923.
- 3) Max. B. Lurie M.D. : J. Exp. Med., 55, 31, 1932.

# 結核菌培養に於ける資材節約に関する研究

(第6報) 鶏卵培地の凝固滅菌に就いて

財團法人結核予防会結核研究所(所長 隈部英雄)

小川辰次・重信重雄  
岡本さかき・小木曾歌子

## I 緒論

今迄に発表されている凝固滅菌の仕方は、培地の種類によつて、かなり違つている。第1表は、

第1報 鶏卵培地の凝固の仕方一覽表

培地名	Petroff (1915)	Petragnani (1927)	Löwenstein				岡片倉 (昭・15)
			I (1930)	II (1931)	III (1932)	IV (1932)	
間歇滅菌							
第一日目	85°C 60'	80°C 20'	70°C 60'	80~85°C 60'	80°C 120'	85°C 40'	
第二日目	75°C 60'	75°C 15'	70°C 60'	80~85°C 60'	80°C 120'	80°C 40'	
第三日目	75°C 60'	75°C 15'	80°C 60'			80°C 40'	

之を集めて見たものである。即ち Löwenstein の培地は、II、III、IV は、2日に亘つて間歇滅菌を行い、夫以外の培地では、3日間に亘つて間歇滅菌をやつている。間歇滅菌の日数は違ふが、要するに、どの培地でも、間歇滅菌をやつてると云う事に一致している。之は<sup>(1)</sup>Robert Koch が丹念に、然も無菌的に血清を採取し、数日間に亘つて、滅菌凝固し、結核菌の培養に成功した歴史的事実以來、多くの諸先進によつて踏襲されたのではなからうか？我々は鶏卵と血清とでは、其の仍つて來る所も大変異なるし、又成分にしても違ふし、殊に培地の製作に當つては、鶏卵培地では色素が混入されると云う事などで、滅菌の点に關しては、血清培地や液体培地などと、同一に考える必要は無いのではないか？今迄、2日、3日と間歇滅菌していたものも、唯1回の滅菌ですむなら、済し度いと考えるのは、我々だけではないであろう。仍つて我々は、間歇滅菌は鶏卵培地を作る場合には、是非必要なものかどうか、検討して見る事にした。

## II 実験方法

岡片倉培地の鶏卵基汁の混合液を中試験管に分注して、之と種々の温度と、種々の時間の組み合せて凝固滅菌し、喀痰を4% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水で処理し、

或いは純粹培養の菌株を用いて比較培養した。

## III 実験成績

A. 鶏卵培地の凝固の仕方の分離培養に及ぼす影響。

先づ第一に、我々は、次の様な滅菌を異にした三種の岡、片倉培地を作り比較して見た。

- (1) 90°C 1時間で1日だけ滅菌したもの。
- (2) 第1日目は90°C、1時間、第2日目は80°C、40分、を2日間に亘つて間歇滅菌したもの。
- (3) 第1日目は90°C、1時間、第2日目、第3日目は共に80°C、40分を、3日間に亘つて間歇滅菌したもの。

何故、岡片倉培地の処分の様に、第1日目を85°C、40分で滅菌凝固しなかつたかと云えば、我々の血清凝固器では、充分に固まらなかつたのである。

以上(1)(2)(3)の三つの培地を用いて、塗抹染色標本で、結核菌陽性のもの39個、陰性のもの41個、合計80個の喀痰につき、比較培養した。培地は1個の喀痰について、3本乃至4本宛使用した。其の成績は、第2表、第3表の様である。

第2表は80は構の喀痰の培養を集計したもので

第2表 培地凝固の仕方の分離培養に及ぼす影響(I)

塗抹標本	培地の種類	検査人員	培地数	陽性培地数 (陽性率)	雑菌侵入培地数 (侵入率)	聚落発育迄の日数平均 (最短~最長)
(+) (陽性)	(1)	39	140	140 (100%)	6 (4.2%)	12.3 (9~26)
	(2)			140 (100%)	7 (5.0%)	12.4 (9~26)
	(3)			140 (100%)	7 (5.0%)	12.3 (9~26)
(-) (陰性)	(1)	41	154	84 (54.5%)	6 (3.9%)	16.8 (9~43)
	(2)			87 (56.4%)	10 (6.4%)	16.5 (6~30)
	(3)			89 (57.7%)	7 (4.5%)	16.9 (9~27)

註：培地の種類 (1) 90°C 60' 1回だけの滅菌  
 (2) 90°C 60', 80°C 40' の2回滅菌  
 (3) 90°C 60', 80°C 40', 80°C 40' の3回滅菌

第3表 培地の凝固の仕方の分離培養に及ぼす影響(II)

患者名 培地	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト	チ	リ
(1)	-	+ 4 + 4 (15) + 3 + 4	+10 #16 (21) #13 + 2	#42 + 3 (20) + 5 + 6	+ 1 (22) - - -	# # (14) # #	# # (9) # #	# # (10) # #	# # (15) # #
(2)	-	+ 5 + 4 (15) + 2 + 5	#12 + 2 (21) + 5 + 3	#13 + 3 (20) + 1 + 9	+ 1 (30) - + 1 (22) + 2 (22)	# # (14) # #	# # (9) # #	# # (10) # #	# # (15) # #
(3)	+ 1 (27) - - -	+ 5 × + 6 + 1 (15) + 2	+ 9 + 2 (21) #30 + 5	+ 4 #14 (20) + 6 + 8	+ 2 + 1 (22) + 5 + 1	# # (14) # #	# # (9) # #	# # (10) # #	# # (15) # #
塗抹 標本検査	-	-	-	-	-	-	-	+ No. VIII	+ No. IV

註：1) 培地名は第二表と同様である。  
 2) 数は聚落数を示す。  
 3) ○の中の数字は聚落の発見された日を示す。  
 4) ×は雑菌の侵入を示す。  
 5) 塗抹標本検査でローマ数字をもつて示したのはガフキー番号である。

あるが、之によると、塗抹標本の陰性であると陽性であるとかかわらず、陽性率に於ても、聚落を発見する迄の日数に於ても、又、雑菌の侵入率に於ても、この凝固の条件の異なる三者の培地の間には、全然差が無い。

又聚落の数にしても、其の後の発育の状態にしても殆んど差が無い。第3表は、第2表に集計されたものの一部を、其の儘もつて来たもので、之は1個の喀痰につき、各4本宛の培地を使用して培養し、後培養4週目の成績であつて、塗抹標本

の欄で(-)と記してあるのは、結核菌の陰性のもの、ローマ数字で示したのは Gaffky 番号を示す。欄内で数字に○を示したのは、聚落の発育する迄に要した日数である。そして

- は陰性。
- +は聚落の数が 10 個以内のもの
- #は聚落の数が 11個~50 個迄
- ##は 50 構以上で数える事の出来るもの
- ###は聚落は数えられないが、培地の半に達しないもの。

卍は培地全面に聚落が発育したものである。尙其の脚に記した数字は、脇落の数である。又×は雑菌の侵入を示した。

此の第3表の成績に於ても、三者の培地の間には、著明の差が無いと云う事が出来る。

以上の実験成績から、岡片倉培地の製作に当つては、唯1回の滅菌で充分であつて、間歇滅菌は不要である事は明である。即ち、唯1回充分に固めれば、使用出来る培地が出来る事がわかる。我々はそれ以来1回だけ滅菌した培地を使用しているが、余等の経験は、此の実験成績を裏書している。

我々の実験は、岡片倉氏培地を使用したのであるが、他の鶏卵培地でも、恐らくは、唯1回の滅菌で、充分に使用出来る培地が出来るであろうと思われる。

B. 鶏卵培地の凝固試験

第1表で見る様に、凝固の温度及び時間は、培地によつて、全く区々である。此の相違は勿論、培地の組成、凝固器の性能等によつて、來たものもあらうと思われるが、又一方習慣的に前人のものを、其の儘、模倣したものが多いではなからうか？

それで我々は、立派な培養基を作るのには、ど

んな温度で、何分凝固すればよいかと云う事を、岡片倉培地につき実験した。我々の使用した血清凝固器は、柳沢博士考案のものであつて、電熱を使用している。培地は5段に入る様になつており、各段 15~16 本宛の培地が入る。此の凝固器は、自分の目的の温度を、隨時調節出来、一度目温的の度に達すれば、自動的に何時迄も、其の温度を保持する事が出来る様になつてゐる。随つて、温度や時間の関係を実験するには、最も理想的な凝固器である。それで我々は、岡片倉培地を一度に沢山作り、血清凝固器内に入れ、先づ最初に温度を 80°C に保ち、10 分、20 分、30 分と、10 分毎に、各段より培地を取り出し、100分迄之を継続して、其の都度培地の凝固の状態を検査した。同様にして温度を更に高めて、85°C、90°C、95°C 等の温度に於て、凝固と時間との関係を見た。其の成績は第4表の様である。

先づ、80°C から見ると、10 分より 30 分迄の間は全然固らない。取り出すとすぐ崩れる状態である。40分になると漸く形をなして来るが、非常に軟である。50 分では、多少、前者よりは、固つて来るが、それでも軟で使用に堪えない。60分で漸く使用出来る程度に固つて来るが、それでも多少軟い。70 分で本当に使用出来る立派な培地

第4表 培地の凝固試験

時間 \ 温度	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'
80°C	×	×	×	×	×	△	○	○	○	○
85°C	×	×	×	△	○	○	○	○	○	○
90°C	×	×	△	△	○	○	○	○	○	○
95°C	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○

註 { ×は使用不能  
△は使用可能であるが軟い  
○は良好

が出来ると。70 分より更に 80 分、90 分、100分と経過を見ると、70 分の場合と殆んど同様である。次に 85°C では、30 分迄は固らない。40 分になると、多少軟いが使用し得る程度となり、0 分で5立派な培地が出来る。

又更に 60 分、70 分と、100 分迄実験して見たが、85°C の場合も、80°C の場合と同様であつ

て、50 分以上滅菌しても、何等 50 分の場合と差が無い。90°C では 20 分迄は固らないが、30 分、40 分になると、多少軟いが使用出来る程度の培地が出来る。

50 分で漸く立派な培地が出来る様になる。50 分以上滅菌しても、何等影響の無い事は、80°C、85°C の場合と同様である。

95°Cに於ては、10分、20分は固らないが、30分になると急に固り、使用出来る立派な培地が出来る。更に40分、50分と滅菌しても影響の無い事は、前三者の場合と同様である。

以上の実験の結果を総合して見ると、培地が立派に固る温度と時間との関係は、80°Cでは70分、85°Cでは50分、90°Cでも50分、95°Cでは30分であつて、之以上の時間は不必要である。尙この際注意を要する事は、我々の血清凝固器の様に縦に長いものは、中に入っている温湯が十分に攪拌されないと、上段の方が充分に固つても、下

段の方が同一条件に同時に凝固しても、軟い培地が出来る事がある故、中の温湯を充分に攪拌器で攪拌して、温度を均一にする事が必要である。以上の実験により、立派に固め得る温度と時間との関係を明にし得たが、果して前述の様にして、温度と時間との条件を種々に変えて作った培地は、結核菌の発育に対して、差があるかどうかを検査する爲に、之等種々の培地について、2人宛の患者の喀痰を使用して比較して見た。其の成績は、第5表の様である。

表中、塗抹標本の欄で、一としたのは、結核菌

第5表 凝固条件を異にした培地の結核菌分離培養成績

患者名 時間	80°C		85°C		90°C		95°C	
	藤 ○	藪 ○	榎 ○	荒 ○	港 ○	鈴 ○	荒 ○	榎 ○
30'					## ##	### ###	## ##	## ##
40'			× ##	## ##	## ##	### ###	## ## ×	## ##
50'			## ##	## ##	## ##	### ###	## ## ×	## ##
60'	## ## (12)	## ## × (12)	## ## (14)	## ## (14)	## ## (20)	### ### (9)	## ## (13)	## ## (12)
70'	## ##	## ##	## ##	## ##	## ##	### ###	## ##	## ##
80'	## ## ×	## ##	## ##	## ##	## ##	### ###	## ##	## ##
90'	## ##	## ##	## ##	## ##	## ##	### ###	## ##	## ##
106'	## ##	## ##	## ##	## ##	## ##	### ###	## ##	## ##
塗抹標本	-	(+) Ⅲ	-	-	-	(+) Ⅳ	-	(+) Ⅱ

註：第三表と同じである。

○の中の数字は聚落の発見された日を示すが同一の患者のものは同一の日数を示した。

陰性を示し、ローマ数字は Gaffky 番号を示す。×は雑菌の侵入を、数字に○を付したのは、聚落の発見する迄の期間を示している。又## ## ##等は前述の様に聚落の多少を示している。其の成績は表で見る様に、如何なる温度の場合でも、時間的に著明の差が無い。次に H<sub>2</sub> と称する人型結核菌の純粹培養の菌株の菌浮游液を滅菌蒸溜水

で作り、85°Cに於て、30分、40分と、10分毎に、70分迄して固めた培地に培養して見た。菌浮游液は、初め、1cc中1mg含むものを作り、之を原液として、之を滅菌蒸溜水で、順次稀釈して、10<sup>-4</sup>倍稀釈のものを作り、更に10<sup>-5</sup>倍のものを作り、其の0.1cc宛を、メスピベットで各10本宛培養した。又一方、滅菌蒸溜水で10<sup>-3</sup>倍

にしたものを、4%の硫酸水で、更に10倍に稀釈して、 $10^{-4}$ 倍とし、之を更に硫酸水で、10倍に稀釈して、 $10^{-5}$ 倍のものを作つて、30分室温に放置して、同様に0.1cc宛培養した。同様にして、4%の苛性曹達水で $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 倍稀釈のものを作り、30分室温に放置して、0.1cc宛培養した。

之等の培養しおえた培地は、直ちに斜面として孵卵器に放置し、液の乾燥するのを俟つて、普通の様に封蠟して、孵卵器に放置し、5週間に亘つて、聚落の数及び、聚落の發育する迄の期間について観察して見た。其の成績は、第6表の様である。

第6表 凝固時間を異にした種々の培地に於ける  $H_2$  株の培養試験

(イ) 聚落数

菌量	凝固時間	30'	40'	50'	60'	70'
	処理法					
$1mg \times 10^{-5}$	H <sub>2</sub> O	55(32~72)	49(30~88)	79(46~120)	96(48~182)	75(46~98)
	4% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.4(1~2)	1.3(1~4)	3.6(1~8)	5.3(1~9)	3.2(1~7)
	4% NaOH	0	0	0	0	0
$1mg \times 10^{-6}$	H <sub>2</sub> O	6(1~13)	8(1~15)	10(6~14)	15(8~33)	10(6~14)
	4% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.1	0	0.2	0.3	0.3
	4% NaOH	0	0	0	0	0

註：数字は聚落数を示す

( ) の中は最少と最多とを、外は平均値を示す。

(ロ) 聚落發育迄の期間

凝固時間	処理方法 菌量 かんまつ日(週)	蒸 溜 水								4%硫酸水				
		$1mg \times 10^{-5}$				$1mg \times 10^{-6}$				$1mg \times 10^{-6}$				
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	V
30'		0	7	3	0	0	2	4	4	0	0	0	0	3
40'		0	6	4	0	0	1	8	1	0	0	0	5	1
50'		0	7	3	0	0	4	6	0	0	2	3	5	0
60'		0	9	1	0	0	5	5	0	0	4	3	2	1
70'		0	8	2	0	0	3	5	2	0	2	4	4	0

註：数字は聚落の發育した培地数を示す。

(イ)は、第4週目の聚落の数であつて、培地10本の平均値である。( )の中は、10本中の聚落の最も多いものと、最も少ないものを表わしている。みると、 $10^{-4}$ 倍稀釈に於ては、苛性曹達水で前処理した場合は、皆陰性を示したので不明であるが、滅菌蒸溜水で、うすめた場合、及び4%硫酸水で処理した場合は、50分、60分、70分、血清凝固器で固めた培地は、30分、40分のものに

比して、聚落の数が多い。 $10^{-5}$ 倍稀釈では、聚落の数が余りに少ないので、著明な差は無いが、それでも滅菌蒸溜水でうすめたものは、 $10^{-4}$ 倍と同様に、50分、60分、70分のは、30分、40分のものに比較して、聚落数が多少多い次に聚落の發育する迄の日数を見たのが(ロ)である。滅菌蒸溜水で、うすめたものは $10^{-4}$ 倍、 $10^{-5}$ 倍、共に培地の凝固時間に依る差異は無いが、硫酸水で



処理したものは、 $10^{-4}$ 倍では、2週目に聚落の發育したものは50分で2本、60分で4本、70分で2本である。

又3週目で發育したものは、50分で3本、60分で3本、70分で4本であつて、30分、40分では、2週目、3週目に於ては全然發育していない。第4週目になつて、40分が漸く5本發育したが30分は4週目でも、尙發育しない。5週目で初めて3本發育した。又培養陽性の培地数を見ると、30分で3本、40分で6本、50分、60分、70分は、何れも10本で100%の陽性率である。以上(イ)(ロ)の成績から、充分に固つておらない培地は、良く固つた培地に比べると、結核菌の發育が悪いと云う事が出来る。

第2表に於て、軟い培地も、固い培地も、結核菌の發育の点に於ては、著明な差が無かつたのは、一つの培地に發育した聚落の数が多くて数えられず、正確な比較が出来なかつた事と、又一つは喀痰中の結核菌は、永年保存した  $H_2$  菌株などに比較すれば、其の性状が異なり、随つて、其の間に著明な差が出なかつたものと思われる。

以上の実験により、我々は充分に固つた培地を使用すべきである。そして凝固滅菌は一回で充分であつて、間歇滅菌は不用であるとする事が出来る。我々の研究所では、岡片倉培地を作る時は、 $85^{\circ}\text{C}$ — $90^{\circ}\text{C}$  で60分で固めている。 $85^{\circ}\text{C}$ — $90^{\circ}\text{C}$  では、50分で充分に固るのであるが、充分に固めると云う意味で10分を追加している。そして唯1回かためただけであつて、間歇滅菌はやつていない。

尙  $95^{\circ}\text{C}$  は早く凝固して、時間的には都合よいのであるが、 $95^{\circ}\text{C}$  にする爲には、どうしても中の湯を沸騰させる迄にしなければならぬ。随つて血清凝固器をこわす危険があるので、使用しない事としてある。兎に角、実際に血清凝固器を使用するに當つては、先づ血清凝固器の性能をよく研究して、充分に固る部分を探してやるべきであつて、文献の上の記録を其のまま信用しては、思わぬ失敗を招く事がある。培地は前述の様に、充分に固めさえすればよいのであつて、結局血清凝固器と云う様な機械が無くとも、充分に凝固させるものであれば、何であつてもかまわない。我

々の所では、時々コッホ釜を利用して固める事がある。コッホ釜は蒸氣でもつて固めるのであるから、培地を其のまま入れると、綿栓の中に蒸氣が滲み込み、更に培地の中に滲み込む場合もある。培地の中に滲みこんだものは勿論使用出来ないし、綿栓の中に滲みこんだものは、雑菌の侵入の危険がある。それ故必ず、綿栓の部分を硫酸紙或いは油紙で包んで、中に水分の入らない様にする事が肝要である。又一晩孵卵器に入れて綿栓の部分を乾燥させる事が必要である。次に培地をコッホ釜に入れて固める場合であるが、我々の実験によれば、蒸氣を充分に出して、急に固める場合は、斜面に凹凸が出来て、使用出来ない培地が出来た故、培地をコッホ釜に入れたら、徐々に少量宛蒸氣を出す事が必要である。かくすると5分位で  $85^{\circ}\text{C}$  位となる。 $85^{\circ}\text{C}$  になつたら、蒸氣を其のままにしておく。此の様な状態であれば、20分で充分に固まつた立派な培地が出来た。尙時間を更に延長して、30分、40分にして固めても、20分の場合と全然差が無い故、無駄である。コッホ釜で固めた培地は凝固水も豊富であり、又マラヒット緑の色も奇麗である。コッホ釜で固めた培地と普通の血清凝固器で固めた培地とを比較すると、兩者の間には殆んど差が無い。寧ろコッホ釜の方が發育がよい位である。我々はコッホ釜でかためても充分使用出来る培地が出来た事を知つた。

#### IV 結 論

1) 岡片倉培地に於ける凝固滅菌は、間歇滅菌は不用であつて、單に1回だけでよい。

間歇滅菌した培地と、1回滅菌した培地を比較しても、差が無い。

2) 我々の凝固器では、 $80^{\circ}\text{C}$  では70分、 $85^{\circ}\text{C}$  |  $90^{\circ}\text{C}$  では50分、 $95^{\circ}\text{C}$  では30分で充分に固つた培地が出来た。又コッホ釜では、 $85^{\circ}\text{C}$  で20分で充分に固る。

3) 軟い培地は多少發育が悪い。しかし充分に固つた培地は、温度や時間の如何にかかわらず結核菌の發育に差が無い。

#### 主要文献

- 1) R. Koeh: Ber. Klin. Wschr., 19:221, 1882