

1933. 12) Grabar, P. et De Loureiro, J. A.: Ann. Inst. Pasteur, 63, 159, 1939. 13) Seibert, Fl. B.: Amer. Rev. Tuberc., 17 : 394, 1928. 14) Dische, Z.: Mikrochem., 2, 4, 1930. 15) Seibert, Fl. B.:

Chem. Rev., 34 : 107, 1944. 16) Bevilacqua, E. B. & McCarter, J. R.: J. Exp. Med., 87 : 3, 229, 1948.

流動パラフィン結核加熱死菌ワクチンの研究

(第三報) 人体接種のツベルクリン反応陽転効果に就いて

国立予防衛生研究所結核部(部長 柳沢 謙)

金井 興美・橋本 達一郎・関 又 蔵

I 緒 言

我々は第一、第二報に於て流ベラ死菌ワクチンの安全性、免疫効果を動物実験の上から研究し、先人の観察を追試確認し得たのであるが、人体接種例に関しては Hensel (1) が奇形児にラノリン混入の結核死菌を注射して、ツベルクリンアレルギーの惹起と局所の膿瘍を観察した以外最近迄報告がなかつたので我々は先ず此のワクチンの陽転効果に関して研究を行つた。第一報、第二報の成績にみる如く、乱切法、乱刺法接種では局所障害は少なく免疫効果が得られる事を考え、更に慎重を期する為、菌株は BCG を用いた。その後、岡(2) の報告も見聞するに及んで殆ど同一成績を得た事を知つた。

II 研究 方法

A) 研究対象

新潟県下某小学校に翌年入学すべき 6~7 歳の児童のうち 2000 倍旧ツベルクリン稀釈液の 0.1cc 皮内接種後 48 時間判定で発赤 4mm 以下を示す者を選び、このうちから更に以前に BCG ワクチンの接種を受けた事のある者を除外した。これらの対象を約 50~60 人ずつの三群 A, B, C に分割した。

B) 接種用ワクチンの製法

① A 群接種用ワクチン。結核予防会製 80mg/cc の濃厚 BCG 液体ワクチン。

② B 群接種用ワクチン。ソートン合成液体培地上 37°C で 15 日発育の BCG 菌膜を濾斗上の濾紙に集め 20 枚の濾紙を重ねた中央に入れて吸湿したのち秤量し、100 個の 9mm 直径の水晶球を入れた 1 立の硬質平底丸型コルベンに入れて手振法により、媒液として落花生油を少量加えつつ 80mg/cc の濃厚ワクチンを調製した。以上はすべて滅菌器具を用い、無菌操作によつた。出来上つたワクチンは 100°C 1 時間で加熱滅菌した。

③ C 群接種用ワクチン。B 群接種用ワクチンと同一菌を用い、全く同方法で調製した。但し媒液として流動パラフィンを用いた。

C) 接種方法

乱切法を用いた。即ち左右両側の上膊外側に夫々 2 個の 8mm×8mm の十字を乱切した。方法は種痘の場合と同じく、まずワクチンをランセットで乱切部位に塗布してから乱切し、あとで再びワクチンを塗布した。

D) ツベルクリンアレルギーの追求

各ワクチン接種後惹起するツベルクリンアレルギーの検査を接種後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月目の 4 回にわたつて行つた。2000 倍稀釈旧ツベルクリンを 0.1cc 左前膊内側皮内に注射し 48 時間後の判定に依つた。猶 1 ヶ月、3 ヶ月目には同時に他側の前膊に 100 倍稀釈旧ツベルクリンによつても同方法で検査した。

E) 反応の判定

48 時間後発赤の長短径を mm で測定しその算術平均を以て発赤の大きさとなした。二重発赤の場合はその外側の発赤の長短径を測定した。又反応の強弱を更に明確に記載するため発赤に伴う浮腫についても同方法で検査した。

III 研究 成績

a) 局所変化

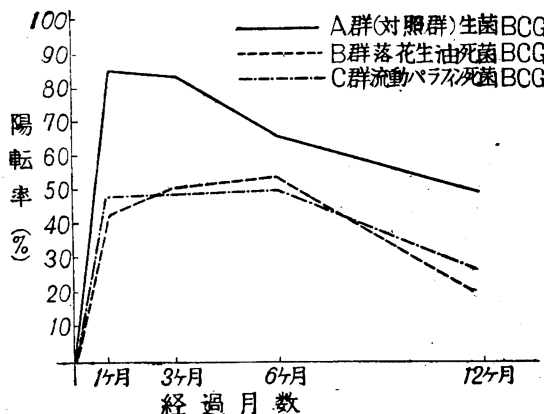
1 ヶ月後の接種局所は A 群に於ては乱切線上に僅の痂皮形成を発見し、時に膿を示すものがあつたが、膿瘍、潰瘍を発見することはなかつた。B 群、C 群に於ては障害は更に少なく、多くの者は乱切線上に白色の痕跡をみる程度であつた。3 ヶ月後には各群の被検者はすべて完全に治癒して跡を発見するのも困難であつた。

b) ツベルクリンアレルギーの経過

第 1 表に示されたところは発赤の大きさによつて各群夫々の人員を分類しその百分率を出したものである。

第 1 図は第 1 表により発赤の大きさ 10mm 以上をツベルクリン反応陽性とし、2000 倍稀釈旧ツベルクリンを使用した際の各群の陽転率の経過を 1 年間にわたつて図示したものである。第 1 表をみると、A 群即ち生菌 BCG ワクチンの乱切法による陽転率は第 1 ヶ月目に最高であつて 87.1% を示し、その後次第に下降したが 6 ヶ月後も 65.8% であり、1 年後には約 50% となつた。それ

第1図 BCG加熱死菌の流動パラフィン又は落花生油を媒液としてつくったワクチンの乱切接種によるツベルクリン反応陽転率の経過



第1表 BCG加熱死菌の流動パラフィン又は落花生油を媒液としてつくったワクチンの乱切接種によるツベルクリンアレルギーの経過(反応発赤)

		使用 ツ ベ ル ク リ ン 稀 釈 度					
		1 : 2000			1 : 100		
経月 過数	ワクチン 接種群 発赤 の大きさ	A	B	C	A	B	C
一 ヶ 月	0~4mm	0	12(22.4 %)	17(31.54%)	0	2(3.8 %)	2(3.7%)
	5~9mm	7(12.1%)	18(34.2 %)	13(24.1 %)	0	2(3.8 %)	2(3.7%)
	10mm	51(87.1%)	23(43.4 %)	24(49.4 %)	58(100 %)	49(92.4 %)	50(90.6%)
	二重発赤	3(5.2%)	1(1.80%)	0	49(69 %)	16(30.24%)	18(23.3%)
三 ヶ 月	0~4mm	4(7%)	8(17.7 %)	16(27.1 %)	0	1(2.1 %)	0
	5~9mm	5(8.6%)	15(31.25%)	14(23.9 %)	0	4(8.3 %)	0
	10mm →	48(84.4%)	25(51.04%)	29(49.2 %)	57(100 %)	43(89.6 %)	59(100 %)
	二重発赤	0	0	0	5(8.8%)	3(6.3 %)	3(5.1%)
六 ヶ 月	0~4mm	10(26.3%)	18(42.9 %)	13(34.4 %)	に於て生菌BCGワクチンに及ばなかつた。 この成績は岡等 ⁽²⁾ の報告と殆ど同じであつて、動物実験程の成績は得られなかつた。この点更に接種方法やワクチン製法に工夫が必要に思われる。しかし接種局所が軽くて、しかも50%程の陽転率を得た事は再び死菌を以てする結核予防ワクチンの可能性を暗示するものと思われる。又使用菌株に関してもBCGよりもむしろ毒力のつよい有毒人型菌が適当であると、岡 ⁽³⁾ 等の実験は示している。		
	5~9mm	3(9.1%)	1(2.9 %)	3(9.1 %)			
	10mm →	25(65.8%)	23(54.2%)	17(51.5 %)			
	二重発赤	0	0	0			
一 ヶ 年	0~4mm	21(42.2%)	49 (83 %)	26 (65 %)	V 総 括		
	5~9mm	5(9.8%)	0	4 (10 %)			
	10mm →	25(49%)	10 (19 %)	10 (25 %)			
	二重発赤	0	0	0			

法接種により局所の障害も軽減せしめる事を得るを知つたのであるが、人体接種に応用した成績はその陽転効果

に反してB群、C群即ち加熱死菌BCGの落花生油又は流パラ浮游ワクチン接種群は共に殆ど同一傾向を示し、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月目は大体同程度の陽転率即ち50%前後を維持し、1ヶ年後は夫々19%、25%に減じた。他方100倍稀釈旧ツベルクリンを用いて検査した場合は1ヶ月、3ヶ月目に於ては、各群とも90~100%の陽転率を示している。

浮腫に関する第2表を見るに、A群の浮腫反応者が第1ヶ月目と第3ヶ月目とでは発赤の成績以上の大なる差をみせているのはツベルクリン反応の強さが質的には陽転率の差以上の下降を示していることを明示している。100倍ツベルクリンを用いた場合の成績でも全く同様の事がA、B、Cの各群に就いて云えるのである。

IV 考 察

第一、二報に於て我々はモルモットに於ける流パラ死菌ワクチンの免疫効果に就いて観察し、且つ乱切、乱刺

1) 流動パラフィン又は落花生油を媒液としたBCG加熱死菌の80mg/ccのワクチンをつくり、生菌BCGワ

第2表 BCG加熱死菌の流動パラフィン又は落花生油を媒液としてつくつたワクチンの
乱切接種によるツベルクリンアレルギーの経過(反応浮腫)

		使用 ツベルクリン 稀 釈 度					
		1 : 2000			1 : 100		
経月 過数	ワクチン 接種群 浮腫 の大きさ	A	B	C	A	B	C
一 ヶ 月	0~4mm	22(37.9 %)	44(82.9 %)	45(83.35%)	2(3.46%)	18(34.2 %)	20(37.0 %)
	5~9mm	1(1.72%)	0	0	0	0	0
	10~19mm	29(50.0 %)	9(19.1 %)	8(14.8 %)	3(5.2 %)	3(5.2 %)	7(12.95%)
	20mm →	6(10.32%)	0	1(1.85%)	53(91.34%)	32(60.0 %)	29(50.05%)
三 ヶ 月	0~4mm	57(100 %)	48(100 %)	59(100 %)	46(80.7 %)	44(91.6 %)	52(88 %)
	5~9mm	0	0	0	0	0	1(1.9 %)
	10~19mm	0	0	0	4(7 %)	1(2.1 %)	0
	20mm →	0	0	0	7(12.3 %)	3(6.3 %)	6(10.2 %)

クチン 80mg/cc を対照として乱切法によつて夫々 50~60 名の 6~7 才の児童に接種した。

2) ツベルクリンアレルギーの惹起及び経過を 1, 3, 6, 及び 12 ケ月目に 2000 倍及び 100 倍稀釈旧ツベルクリンを用いて追求した。

3) 油死菌ワクチンに依る陽転効果は生菌BCG接種に及ばず 1~6 ケ月間は 40~50% を維持し、12 ケ月目には 19~25% におちた。

4) 各群の接種局所は極めて軽い障害にとどまつた。

5) ワクチンの製法、菌株の選択、接種方法に今後の

工夫研究が必要に思われる。

参 考 文 献

- ① Hensel : Beitr. Klin. Tbk., 96, 81, 1941.
- ② 岡拾己, 山田俊一郎, 新津泰考, 庄司真, 菅原康雄 : 抗酸菌病研究雑誌, 6 巻, 1 号, 22~25, 昭 25.
- ③ 岡拾己 : 日本臨床結核, 8, 6.

稿を終るに臨み、御指導を賜つた柳沢部長に謹んで謝意を表す。

結核菌の発育環に関する研究 (第2報)

国立松山病院 東 村 道 雄

1 緒 言

結核菌に非抗酸性型があることは Marmorek⁽¹⁾ 以来知られており, Bezançon, Philibert et Hauduroy⁽²⁾, Kahn & Nonidez⁽³⁾, Thüringer & Butler⁽⁴⁾ 等によつて非抗酸性顆粒, 非抗酸性桿菌の存在が認められ, 此等から抗酸性桿菌への発育過程が考察されたが, 最近植田⁽⁵⁾ は結核菌の発育環に就いて注目すべき研究を行つて非抗酸性顆粒から非抗酸性糸状型, 更に非抗酸性桿菌へと変化する過程を発育環とし, 抗酸性桿菌は変性して発育能力をもたぬものであると述べた。

結核菌の発育環の研究に当つては種々の方法が取られており, 例えば中村等⁽⁶⁾ によるフィルム培地による方

法又は懸滴標本による方法等が生菌観察に用いられ, 抗酸性, 非抗酸性の見地からの観察には菌膜又は菌集落の切片標本の観察が行われた。著者は第1報で述べた様に, 結核菌浮游液を作つて予め其の一部を鏡検して形態を観た後に, 他の培地に移植して其の形態の変化を観察する方法によつて結核菌発育環に就いて研究し, (1)非抗酸性桿菌から非抗酸性桿菌を生じる過程, (2)非抗酸性桿菌が抗酸性桿菌に変化する過程, (3)抗酸性桿菌から非抗酸性桿菌が生じる過程の存在を確め, 此の3つの過程の連続を主発育環と考えた。又著者は結核菌のピクリン酸変作用⁽⁷⁾ に就いて研究した際に鳥型結核菌が Sørensen の磷酸塩緩衝液に少量の Glycerinbouillon を加えた液