

結核の治療並びに発病防止に使用する結核死菌

免疫元の実験

北 里 研 究 所

桑 原 忠 実

(昭和 26 年 3 月 22 日 受付)

1 緒 言

「コッホ」氏結核菌発見以来ここに 70 余年の星霜を経、その間多種多様の療法は未だ確なる効なく、最近「スト」「パス」「チピオン」等盛んに宣伝され諸学者はもちろん余もまたこれを多数試したるも「スト」は特種結核の脳、喉頭、腸、腎に多少の効を現わすも肺結核はただ一時急性症状を減退するに過ぎず。使用中後は再発者多し。しかれどもこれ等の試用はわずか 2, 3 年のことなれば学者間にてその用法転換にて効を現わす時もあるかと推察すれども現在においては特効薬として推称でき難き所以はこの諸薬使用後結核菌消失せず、故に在来の薬品に勝る点は消炎剤なるのみ、発育阻止もまた顕著ならず。以上諸薬はもちろん人工気胸、外科手術も 10 年以上の経過観察後にあらざればその効力は論ぜられず。故に結核治療法は如何なる人の発表といえども充分考慮の上長期堅実なる研究の必要あることは言をまたず。余は数十年来種々免疫療法を主として実験し、その使用方法、分量、間隔、時期及び使用条件を考慮し種々の免疫元を試用せり。諸種の免疫元は大同小異にてその効を認め得ず「コッホ」氏の無蛋白「ツ」液を使用、一時予防治療に良好の如くに見えたれども 1 年位にて再発者多き故中止し、以来 20 数年来菌体「ワクチン」すなわち人型死菌「ワクチナル」使用中なり。これは周知の如く 30 年前発表当時の使用書によりて使用せるにその間また後に接種局部に化膿潰瘍現象のため中止の止むなきに至らんとせし時、2, 3 の肺結核患者はその現象と同時に自覚、他覚症状回復に向いつゝあることに注意し、深く研究の必要を感じ使用方法を研究考慮し、転換して目下使用する。

当時品川区保健所長石津義忠博士の応援により比較的多数の症例に接したり、患者は老若男女乳幼児、小児等 231 名の肺結核を無自覚、初期、中等症、三期、末期に分けまず「ツ」反応を検し、つぎに唼菌率、赤沈、「レ」線、臨床所見、喀痰、糞、尿の検査を接種前後に細密検査実験したり。無自覚性及び初期、中等症は「ツ」反応陽性、強陽性を示し（稀に陰性もあり）これ等の者に免疫元「ワクチナル」接種によつて接種局部に結節、化膿、潰瘍、並びにその接種周囲の発赤、腫脹圧痛等（自発痛

なし）甚しきもこの為症状の増悪、または刺戟瘡等なく「ツ」反応陰性は陽性強陽性に転じ、唼菌率の増加とともにまず臨床並びに諸症状減退消失を示し、「レ」線所見の陰影狭小なるものは接種中または接種終了直後減退するも陰影拡範囲の者は接種終了 1, 2 ヶ月あるいは半年以上 1, 2 ヶ年後に減退消失者多し。しかし 3 期患者の陽性強陽性者はその局部に形成あるも前者に比し周囲炎症、腫脹発赤少なく接種終了久しき後化膿潰瘍現わるとともに唼菌率増し、なお化膿潰瘍なき者も予後良好の者もあり、「ツ」反応陰性者の 3 期は接種局部の形成なく予後不良なり。末期患者もまた同じ。以上末期及び悪性進行性の重症にても幾数十回接種すといえども障害はなし。

この間健康猫は人型結核菌に感受せず牛型結核菌には感受性あり。この理由は人型結核菌に対し唼菌率大なる為の論拠により恐らく人も細状織内皮細胞系統の機能充進を促し唼菌率の高まることを検索の為死菌免疫元「ワクチナル」接種後細密なる検査の結果健康者及び発病

第 1 表 人体に対する各結核免疫元における唼菌率

	無蛋白ツベルクリン	注 射	前	12%
			後	80%
唼	ワクチナル		前	10%
			後	75%
菌	志賀結核ワクチン		前	9%
			後	35%
	鳥潟結核ワクチン		前	10%
			後	30%
率	コガシゲン		前	11%
			後	30%
	A O		前	11%
			後	29%
	B C G		前	11%
			後	10%

者に接種後喰菌率の促進とともに健康者は予防に発病者は治癒転機を促すことを認識したり。もつとも結核菌による免疫元も多数あり現在発表されたる種類を大別すれば 1. 「ツベルクリン」及びその製剤, 2. 菌体製剤, 3. 部分免疫元, 4. 生菌免疫元, 5. 脱脂「ワクナール」とし, 人型結核菌に対する喰菌力を促す者は人型死菌を適当に配合処理し, その毒素の中和を最も合理的と信じたれば, それに適合する免疫元少なく, ただ北研「ワクナール」は人及び動物に接種すれば喰菌率増加を示す, 故に多数健康者及び結核患者に実験せし所以なり, 7, 8年前「ワクナール」接種者の健康及患者について喰菌率を調査するに接種終了直後と同様増加し, また「ツ」反応陰性は陽性, 強陽性を依然として保ちかつ, 何等刺戟症状もなくその当時の結核患者は今なお労務に堪える者多数あり, 故に余は最近この治療に益々興味を覚え深く研究を進めつゝあり。(第1表参照)

2 実験成績

a) 喰菌率: これは治療上結核菌に対する免疫をうかがい知る方法の一つなるはずで知らるといへども喰菌の本態を適確に把握することは未だ完全とはいえず, 余も数十年前より結核菌に対する喰菌力を研究継続せしも, 諸種の化学品及び最近の「スト」「パス」「チピオン」は喰菌力に關係なし。免疫元は種類によつて促進したりすなわち死菌免疫元は使用に易かつ長期喰菌力の促進とともに「ツ」反応陰性は陽性, 強陽性を保ち健康者は予防に患者は治癒を現したり。このことは 17, 8年前より実験研究し相当の成績を挙げ得たり。すなわち免疫元使用前の健康者は老若男女乳幼児とも 10% を示し, 初期中等症は 30 内外を示す。第3期末期は 10%—5% を示す。

b) 「ツベルクリン」反応: 治療を施行する際は必ず「ツ」反応の程度を細密に検し, 症状の進行状態及び症病の抵抗力を観察する要あり。「ツ」反応は結核の感染未感染を判定する参考なることは論なし。しかし患者の外見上臨床「レ」線等進行状態にて赤沈も下降を示す者にも「ツ」反応陽性強陽性を現わし無熱, 食欲普通の者は治療上案外良き経過を取り, 殊に死菌免疫元治療にては多数良き結果を得たり。また「ツ」反応の状況は陽性にて 15 mm 内外を示す者は未だ疾病に対する低下を示さず。なお強陽性にて 20 mm の者は他の所見は悪条件といへども一応種々の適応の治療を試みる要あり。以上の如く「ツ」反応陽性強陽性は初期中等症に多し, (3期患者にも稀に見ることあり) よつて治療を施す前には「ツ」反応検査の重大なる所以なり。殊に死菌免疫元治療においてはなお然り。「ツ」反応は初期, 中等症にても稀に陰性者あり, これは陰性「アレルギー」にてこれ等に BCG 接種は十分注意を要す。すなわち「ツ」反応陰性なる為

の症状の増悪しつゝある者も経験せり。また BCG 毎年 1 回あるいは 2, 3 年間に 4, 5 回以上接種するも遂に陽転せざるものに死菌免疫元接種 6, 7 回にて陽性, 強陽性に転じたる者も 2, 3 あり。なお BCG 接種は毎年 1 回ずつにしても 4, 5 回とすれば 4, 5 年間の日数を要し, なお陽転せざれば, 長期の期間その接種を望むも「ワクナール」は接種回数 7—10 回にわづか 1, 2 ヶ月の短期間にて陽転しかつ 4, 5 年間はこれを保つことを得, しかし BCG 陽転は弱陽性転化多く従つて 6 ヶ月内外にて消失す。よつて余は結核家族及び発病家族にはもちろん全身異ある者にて「ツ」反応, 陰陽性に係らずこの免疫元を接種施行せり。また結核菌の病原性は各自強弱の差あり, もし強毒菌を有する病原性強き患者に接する時は再感染し易し。よつて自然陽性強陽性者はもちろん BCG 接種後の陽転にてもともに患者の喀痰その他の消毒厳存せざる者に接することは注意を要す。患者は「ツ」反応すでに陽転化者に発病多し。また BCG 接種後陽転者にも相当多く, 殊に学童にそれを認めたり。故に BCG 接種後の発病も自然治癒を待たず, 死菌免疫元治療にて短期間に治癒せし例数多し。人型死菌免疫元接種後陽転は結核菌に対する喰菌力の増加の故かある程度予防も信せらるゝも BCG 接種はただ再感染を防ぐに過ぎず, 人型結核菌に対する喰菌力の増強には絶対關係なし。

c) 赤血球沈降速度: これは 1 時間平均速度は老若男女により差あり。また精神状態, 季節, 朝夕その他の状況もしかり。殊に女子の月経中及びその前後差の甚しきは周知のことなり。また結核初期, 中等症にても下降せず。わづか 2 mm 位の下降速度を最近一, 二の男子に見たり。また特異体質か健康体にも甚しき下降を見たり。殊に女子に多し, よつて如何なる治療にても赤沈下降のみの故にて治療効果の推定は誤なり。殊に死菌免疫元接種後その局所の化膿潰瘍形成の時は人により下降するものあり(殊に女子に多し)しかしその接種局所の治癒痕後正常なる者多し。よつて長期看視の結果を待つ, 赤沈は発病程度及び進行状況を予知する参考なればわづか 1, 2 回の検査にて治癒云々を断定でき難く, 免疫元接種中または接種終了後は多く, 3 期末期者は良好に向い難し。

3 免疫元接種局所の変化と全身症状の変移

免疫元接種後その接種局所の化膿潰瘍形成は結核感染者及び発病者にて「ツ」反応の陽性強陽性(又稀なる陰性)に現れる局所反応性炎にてその形成個数及び状況は結核感染または発病直前と思はるゝ時期並びに結核の程度により差あり, 所見上健康なるも接種後 1, 2 の形成はすでに発病中にて, この形成は「ツ」反応と大いに関係あり。すなわち乳幼児小児にて「ツ」反応陽性, 強陽性の場合父母いずれかに結核死または結核発病者にてその児童はすでに感染と思はる。しかる時は免疫元接種局所

の形成著し。なお感染病者及び中等症患者にて「ツ」反応陽性強陽性は9%内外化膿潰瘍形成す。また非形成者も免疫元接種回数を重るに従い結核に対する喰菌率増加とともに結核症状良好に向う。また健康者は10回位の接種にて予防となる。しかし「ツ」反応陰性の第3期、末期は数十回接種するも化膿潰瘍形成もなく従て喰菌率増加を認めず。健康者及び初期中等症にて「ツ」反応陰性者は接種後喰菌率増加し、接種後化膿潰瘍形成及び非形成者も「ツ」反応陰、陽性に係らず数回の接種にて喰菌率高まることは確實なり。接種局部形成すればなお一層喰菌率増加と治癒の状況をうかがい知ることを得、よつてこの喰菌率の増加は免疫元の数十回の接種により著明となり一般症状もまた好転す。しかしこの接種局部の形成個数は疾病の輕重によつて差あり、すなわち輕症者は形成数少し、しかし疾病の進行すなわち中等症にてはその形成数もまた多くその周囲炎症疼痛著明となり（自圧痛なし）喰菌率増加、諸症状良好転すること前者輕症と等し。

第3期となれば形成もなく喰菌率も増加せざることは前述の如く末期となれば論なし。よつて接種後その接種局部の形成数及びその状態にても喰菌率の増減を知り同時に疾病の輕重もまた判定し得るものなり、なおここにBCG接種と死菌免疫元接種とによる化膿潰瘍について少しく述べれば、BCGによる化膿潰瘍は牛型弱毒生菌に基き死菌免疫元は人型死菌の作用にていづれも良性限局性結核性潰瘍にしてその滲出物の膿汁はいづれも化膿菌及び雜菌はなく、死菌免疫元よりくる膿汁中には人型死菌を認む、BCG接種後は人牛型菌に対する喰菌力なきも人型死菌免疫元接種後人型結核生菌死菌に対し喰菌率増加す。かかる状態において人型死菌免疫元接種者は、発病者は治癒に健康者はその健康を保ち得て結核に対する抵抗力ある者多数証明し得たり。よつてBCG接種後「ツ」反応陰性者が陽性転化のみに依頼する予防は疑問視す。またBCG接種後の陽転化は100%ともいい難く、例え陽性転化するも弱陽性程度の者多し。これすなわち弱毒牛型生菌なれば強陽性転化せざるは当然ならん。なお乳幼児は陽転少し。故にBCG接種後の予防も10数年経過後の観察によらざれば確定的の断定は下し得ざるべし。

4 結核菌

他の雜菌に比し抵抗力強き為人体の内、外、にても容易に殺菌できざることは論を待たず、この病原性も強弱の差ありて毒素の中和も（人体内においての中和も）未だ得られざれば従来伝えられたる物はもちろん余もまた最近種々なる殺菌性物質について日々実験研究に従事するも未だ目的を達し得ず、よつて現在にては喰菌細胞を適度に刺戟し喰菌作用を高め煙滅現象により結核菌を間接に死滅を計るものをなお一層探索し発病防止及び治療をはかる外なし、また人工気胸、外科手術後においても

なお結核菌の活動状況にある者また2,3あり。もつともこれ等の治療といえども結核菌を殺菌せざることは当然なるもこれまた完全に治癒する者僅少なり。一時の治癒状態にても、1,2年後に再発する者多数あるはやむを得ぬことなるべし。もつとも免疫元治療にても体内にて直接殺菌消滅せざるも接種後咳嗽、喀痰、減少の為か結核菌検出困難の者多く、治療後は喰菌作用の為一層しかり、いづれにせよ、如何なる優秀なる治療後にも体内の結核菌は容易に消失し難きが如し。

5 喰菌率と「ツ」反応及び赤沈と結核発病各期との関係

健康者は「ツ」反応陰性者多く、喰菌率もそれに依りて健康率を保つも「ツ」反応陽性強陽性の時は多少高まる。赤沈も「ツ」反応とともに健康状なるも全身変化と時期により「ツ」反応陰、陽、強陽性に関せず下降するものあり、殊に女子に関係なく下降する者あり。喰菌率は「ツ」反応の程度及び各期疾病に依りて高まる赤沈も多くは同様なるも稀に男女とも下降の大小ありて疾病進行状態を示す者あり。よつて「ツ」反応と喰菌率は多くは健康、あるいは疾病各期に順ずるも赤沈はこれに関せず下降甚しきもあり。またしからざるもあり。ために結核疾病進行状態に誤診すること往々あり。故に以上の三者と結核各期の臨床との比較検査は診断上必要と信ず。

6 「レントゲン」所見について

肺の陰影は總ての治療後にも短期間に減し難し、しかし肺尖肺門の狭少は免疫元治療中その接種局部の化膿潰瘍形成とともに案外短期間に減ることあり。しかし拡張範圍の陰影はたやすく減せず。あるいは癰瘻状態とも称すべきか、免疫元接種後においてもしかり。また臨床所見の他覚、自覚症状は治癒状態にありても陰影は長期にあり、殊に老人結核において屢々これを見る。

7 臨床所見について

これも「レ」線陰影とともに輕症は容易に減ずるも中等症以上は遲速あり、しかして免疫元接種局部の化膿潰瘍形成現わるゝとともに全身倦怠、微熱、咳嗽、喀痰肺症状は輕くなり、また咯血、血痰は第3期、末期を除き疾病の進行状態を云々する必要なく、もつとも1回位の血線または少量の血痰にても輕率は禁すべきも適當の処置にて回復す、故に驚くに足らず。

以上臨床「レ」線所見に述べし如く免疫元接種局部の化膿潰瘍形成後喰菌率増加とともに輕症、中等症者は好転するもなお対症療法を施すことはもちろんなり。結核の治療は多種多様、いづれをもつて最高とするかは疑問にして、現下人工気胸、外科手術、また化学治療法としては「スト」「バス」「チビオン」等盛んに宣伝するゝも、いづれも使用適応困難なるもあり使用中悪条件を伴うもあり免疫元は使用適応に何等副作用なく接種後の局部化膿潰瘍は却つて肺結核の如きは一層好転を示すパロメーター

となるなり。すでに 20 數年に亘り數千余人に及び殆んど好結果を得た。よつて「ワクナール」をもつて合理的の免疫元と信ず。今後これ以上の良き免疫元の創製を期待して止まず。

8 「ワクナール」について

これは人型結核菌を殺したる人型結核死菌免疫元なり、これを皮下に接種後その接種局部に良性限局性結核の結節化膿潰瘍を形成しそれに基づき疾病の治癒機転を促し予防、治療効果を顕す。この使用方法は簡單にして禁忌なく結核患者及び健康者の「ツ」反応・陽性・強陽性に必ず用うるものなり。しかし以上の患者にして陰性を示す者にもしかり。これがため陰菌率増加とともに治療を促し陰性は陽性強陽性に転じ疾病に向て抵抗力を増す、なお「ツ」反応陰の健康者も接種後陽転して予防となる。健康者の陰性よりの陽転程度は強陽性にて長期間これを保つ。

a) 「ワクナール」接種による副作用、患者及び健康者に使用するも何等の副作用なく、接種後局部結節、化膿、潰瘍をきたすは却つて抵抗増加し結核を輕快にし、肋膜肺炎及び咯血・発熱・倦怠等は絶対に起さず、稀に経過中

以上の合併症を見るものは結核の特質にして免疫元接種の故ならず、よつてその有無に係らず中止することなく続行すれば合併症もともに治癒す。なお「ワクナール」治療直後所見上治癒状態にても完全とは云い難ければ 1, 2, 2 年は過勞を避く。これを嚴守すれば必ず完全治癒に至る。この化膿は自然吸収か自閉を待つのみにて切開、消毒の必要なし。すなわち雜菌、化膿菌にあらざれば入浴、海水浴も禁止せず(この潰瘍の BCG 接種後と同様なり)なお自発痛なく周圍炎及び圧痛等あるもこれ等著明なる程治癒機転の早期良好を示し精神状態及び一般症状好転を自覺す。潰瘍面は約 2, 3 ヶ月後自然治癒す。もつとも潰瘍面の治癒遅き者程疾病の治癒を促す者多く、動作不能等絶対になし。なお潰瘍面治癒後にも膿汁を長期間排出することあるも、これまた疾病治癒長期間効果を示すものなれば数ヶ月に亘り肉芽面を残すも特別の治療を要せず、4, 5 ヶ月後瘻痕を作り自然治癒に至る。以上の現象は輕、中等症の者程顯著に治癒の早期を見たり。治療後 1, 2 年間静養をしたる者は再発者少きこと前述の如し。(第 2 表参照)

第 2 表 「ワクナール」接種による臨床所見の変化

初期 第 1 期				
臨床所見	注射前の主症状	千倍液 10 回注射後 結節形成後	百倍液 20 回～30 回 注射後結節形成後	化膿形成後
		微熱、肩凝、時に盜汗あり 血痰、全身倦怠、食慾不振 等にて、肺尖及び肺門部に 呼氣の鋭利、並びに呼吸音 不整を聴く。	注射前に比し結節形成現 るに從い、その主症状漸 次減退するを認む。	無熱となり、肩凝、盜汗、 血痰等消失、食慾増進、全 諸症状良好に転ず。
第 2 期				
臨床所見	注射前の主症状	千倍液 10 回注射後 結節形成後	百倍液 20 回～30 回 注射後結節形成後	化膿形成後
		高熱、貧血消瘦、咳嗽頻発 胸部ラッセル(卅)、食慾不 振、体重減少、菌(G)ⅤⅡ あるいは無數時に咯血あ り。	注射前の諸症状、稍々減退 結節形成すると同時に 一層良好なるを認む。	益々諸症状減退、あるいは 消失す。
重症 第 3 期				
臨床所見	注射前の主症状	千倍液 10 回注射後 結節僅少	百倍液 20 回～30 回 注射後	化膿形成後
		高熱断続し、貧血甚しく、 咳嗽頻発、胸部にラッセル (卅)食慾欠除菌 G 無數	結節形成し難く諸症状も た変化なし。	結節わずかに現われ同時に 症状も稍々減退す。
末期患者				
臨床所見	注射前の主症状	千倍液注射後	百倍液注射後	
		消耗消瘦し、咳嗽咯痰頻発 して呼吸困難甚し。	結節も現わさず変化なし。	同、変化なし、また化膿を 起さず。

b) 使用方法 発病後 1 号 10 回 2 号 20 回以上 30 回位使用す、間隔は 2, 3 日間とす、接種局部の無數形

成するもこれに考慮せず継続す、健康者は予防として1号5回2号5回以上とす。接種局部位は上膊かまたは大腿上外側に接種するを望む、その使用分量は免疫元発表当時の使用書を北研において余の使用方法に改め現今の使用書による。

9 「スト」「パス」「チピオン」人工気胸、 外科的手術、及び人型死菌「ワクナール」の治療応用の比較

外科的手術は適応条件最も必要にてその撰択を誤れば死の転帰あり。故に「レ」線陰影の拡範囲及び狭小にてもその場所により技術困難なり、しかし外科医もまた技術研究中のことなれば完全治癒の時期も近きことを信ず。未だ現今においてはその域に達せず、人工気胸も適応症を撰ぶ事相当困難にて、さまでの効果なきが如し。なお腔洞の大小とも閉鎖困難なり。以上治療の甲は手術後、乙は治療に相当の長期間を要し、殊に老人、小児は絶対不可能なり。「スト」「パス」「チピオン」は使用容易なるも「スト」は長期使用に耐性結核菌株を作りその効現われずまた多量長期間使用者は稀に他人に感染し易き時もあり、「パス」「チピオン」は胃腸障害ある故に万全の注意を要す、「ワクナール」は使用し易く何等適応もなく「ツ」反応陽性強陽性はもちろん陰性にも使用し得、青年男女老幼を問わず最適にして殊に小児は接種後その局所の化膿潰瘍形成するも圧痛に対し苦痛少く敏感ならず。

結 論

結核死菌免疫元は結核の主として「ツ」反応陽性、強陽性に接種してその局所に硬結、化膿潰瘍形成と同時に結核菌に対する喰菌率増加とともに短期間に治癒機転を促す。また健康者に対し「ツ」反応陰性、陽性、強陽性に係らず接種してその局所の化膿潰瘍形成非形成者も結核菌に対し喰菌高まるとともに予防を認むる一つの原則とす。なお発病者にして初期、中等症、及び稀なる「ツ」反応陰性者も接種後局所の化膿潰瘍形成、非形成者も上記結核患者の接種後と同様なり。以上いずれも接種後「ツ」反応は陽性、強陽性に転じ治癒予防を長期保ち得

る事確実なり。また接種局所の化膿潰瘍の早期形成すなわち接種中及び接種終了直後治癒機転を示しておくて形成するものは接種終了後約2ヶ月以上4、5ヶ月内外にて良好に向うものあり。また所見上軽症状態にても発病後長期経過の者は接種局所の長期に現れたる後良好の者多し。よつて接種局所の形成の遅速によりても疾病軽重はもちろん治癒の確実を判定し得、同時に発病時期も多少推定し得、なお「ツ」反応程度とともに照し合せてこれの診断も容易となり、また結核は早期治療することは定評なるも、この早期治療は肺の「カタル」期また遅くも浸潤期がこの免疫元の最も適応時期なり。長期経過の患者にて拡範囲の「レ」線陰影の者にして「ツ」反応陽性、強陽性を示す者は接種後約1ヶ年内外にて陰影の徐徐に狭小とともに症状の良好なる者を見たり。なお免疫元は可及的早期に使用し各諸症状に対して他の種の対症療法と併行施行す。以上記述せし如くこの「ワクナール」は接種も容易に何等禁忌症なし、結核患者の軽症、中等症はもちろん重症者にも幾数十回施行するも悪性の副作用なき故諸賢の追試実験研究を望む。なお北海道荒木将俊氏も「ワクナール」を数千人の結核に治療予防に使用して良好の成績を報告せり。

摺筆に当り御校閲を賜りたる北里研究所名誉部長渡辺義政博士に深甚の謝意を表す。

文 献

- (1) 渡辺義政 結核の細菌及免疫学
- (2) 荒木将俊 日本医事新報 昭和25年10月21日発行
- (3) 桑原 結核 14巻：15巻3号：15巻12号：19巻7号：21巻4号：23巻5、6号合併号：23巻9、10合併号：24巻7、8合併号：25巻9、10、11合併号
- (4) 桑原、中村 結核 19巻7号
- (5) 桑原 臨床結核 1948年11号
- (6) 桑原 細菌学雑誌 508号、520号
- (7) 桑原 結核第5回関東地方学会