

# BCG 菌株に関する研究

## 第2報 日本株、アメリカ(R)株及びフランス株の毒力について

国立予防衛生研究所結核部 (部長 柳 沢 謙)

室橋豊穂・関 又蔵・吉田幸之助

(昭和 27 年 2 月 27 日受付)

### 1 緒 言

日本、フランス及びアメリカ (Rosenthal) においてそれぞれワクチン用に保存され或いは分与されている BCG 菌株の培養上並びに形態学上の性状の異同については、すでに第1報りに述べたが、そのような差異がいずれに基くか、又生物学的に如何なる意義をもつかは未だ明らかではない。しかしながら生体に対する毒力乃至は免疫賦与の能力において、それ等菌株相互の間にもし差異があるとするならば、第1報に述べたような性状の異同が本質的な影響を持つものであるかも知れない。このことは、各国において広く BCG 接種が行われている現在、甚だ重要な且つ興味深い問題であろう。本報告においては天竺鼠について行つた毒力実験の成績を述べようと思ふ。

### 2 実験方法

実験 I 乾燥 BCG ワクチン検定規準に規定せられている安全試験の方法に従い、各菌株 30 mg 宛を天竺鼠皮下に接種し、接種局所変化、ツベルクリン反応 (100 倍旧ツベルクリン) 並びに接種後 3 カ月目の剖検所見の比較を行つた。組織学的検索、臓器の定量培養等は行わなかつた。

接種に用いた菌は、いずれも Sauton 馬鈴薯初代の 14 日培養から取り、手振法によりの 30 mg/cc の菌液を調製し、その 1 cc 宛を天竺鼠の左下腹部に接種した。

実験 II 各菌株間の微細な毒力の差を検索する目的から Jensen 法にならい、0.1~0.001 mg 宛を天竺鼠の皮内に接種し、接種局所の変化を日を逐うて比較観察した。菌はすべて Sauton 馬鈴薯 2 代の 14 日培養で、実験 I と同様手振法により菌液を調製した。

使用した天竺鼠はすべて使用前 Römer 反応陰性のものである。

### 3 実験成績

実験 I 成績は第1表に示す如くである。

体重：日本株接種群の体重増加の程度は他の群に比してやや少なかつたが、著しい差異は認められず、全群共順調な増加を示した。

ツベルクリン反応：接種後 3 カ月目 (剖検直前) の反応は 3 群共すべて 10 mm 以上を呈した。反応の大きさの

1 頭宛平均値は、日本株群 14.7 mm、アメリカ (R) 株群 14.7 mm、フランス株群 16.2 mm で、フランス株群が最も大きい値を示したが、特筆すべき差異とは考えられなかつた。

接種局所の変化：剖検時における接種局所の膿瘍、潰瘍の形成率は、日本株群  $\frac{2}{6}$ (正)、アメリカ (R) 株群  $\frac{3}{6}$ (正)、フランス株群  $\frac{5}{10}$ (正) で、フランス株群が最も頻度高く、日本株群が最も低かつた。

剖検所見 (肉眼的)：3 群共内臓に結核結節を肉眼的に認めたものは 1 頭もない。淋巴腺の腫脹も米粒大程度で、乾酪化を認めたものは勿論 1 頭もなく、脾重もまた尋常であつた。

実験 II 各菌株の 0.1、0.01 及び 0.001 mg を天竺鼠皮内に接種して、接種後 14 日目まで局所変化を比較観察した成績は第2表の如くである。それぞれの菌株については、0.1 mg と 0.01 乃至 0.001 mg との間に明らかな差異を見ることができ、0.01 mg と 0.001 mg との間の差異は余り明らかでない。又接種菌量毎に各菌株を比較するに、特に著しい差異があるとは思われない。

### 4 総括考按

嘗て Jensen<sup>2)</sup> や Holm<sup>3)</sup> は、デンマーク保存株と Pasteur 研究所保存株とが、動物や人体の接種局所変化に差異を呈することから、両者の間に毒力の差があるであろうと述べたが、これに対して Birkhaug<sup>4)</sup> は、Jensen 法による Test は tuberculogenic potency の差を見るには適しているが毒力の差異をこれによつて知ることはできないとの見解を表明し、F. van Deirse<sup>5)</sup> は、両国における長年月にわたる継代培養方法の差異が、菌株の Vitality を異ならしめたことに基くであろうと結論している。多くの菌株を比較したものとしては Böe<sup>6)</sup> 及び Aronson の報告があり、Böe はスエーデン・デンマーク・ノールウエー及び Pasteur 研究所にそれぞれ保存されている 4 菌株を、又 Aronson はスエーデン・デンマーク・ノールウエー及びアメリカ (3 株) のも菌株をそれぞれ比較し、毒力の検査はともに Jensen 法に基いて行つているが、菌株による差異は少しも認められていない。

われわれもまた日本、アメリカ (R) 及びフランスの

Table 1. Comparison of Autopsy findings 3 months after inoculation with 30 mg of BCG.

BCG Strains inoculated		Japanese				American (R)				French																			
Guinea-pig No.		182	183	184	186	187	188	190	191	162	163	164	165	166	167	168	169	171	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	
T.R. before inoculation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T.R. after 3 Months		19	13	16	11	19	12	14	14	11	15	19	15	15	16	14	15	13	15	12	19	22	15	19	13	16	15	16	
Body weight		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Local site		-	-	A	-	-	-	-	U	-	-	A	A	A	-	-	-	U	A	-	-	A	-	U	-	A	-		
Lymphnodes	Kneefold	L	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+		
	"	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Inguinal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Axillary		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Retroperitoneal	L	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+		
	"	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Portal		-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+		
	Tracheal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Retrosternal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Viscera	Lung	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
"		R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Liver			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Spleen			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Kidney			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Spleen weight (g)			1.3	0.8	0.5	0.7	1.1	1.1	1.1	0.7	1.3	0.7	0.9	0.9	0.7	1.1	1.1	0.8	1.0	0.5	0.8	1.3	1.1	0.8	0.9	0.8	1.0	0.9	0.8

Table 2. Comparison of the intradermal inoculated site.  
(The table indicates diameter of local reaction (Induration) in m.m.)

Dosis inoculated (mg.)	Guinea-pig No.	Strains																	
		Japanese						American(R)						French					
		(days)						(days)						(days)					
I	II	III	IV	V	XIV	I	II	III	IV	V	XIV	I	II	III	IV	V	XIV		
0.1	302	7mm	7	5	8	7	5(U)	10	8	7	8	7	6	10	7	7	7	5	5
	304	9	8	6	7	6	4	9	7	6	5	5	5	9	7	6	6	5	5
	305	9	8	7	5	5	4	10	7	6	5	5	4	10	7	6	6	5	5
	306	9	7	6	5	4	-	9	8	7	5	5	-	10	9	7	7	5	-
	307	5	+	-	-	-	-	6	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
0.01	308	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	309	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	310	8	7	5	5	-	-	6	6	4	-	-	-	7	6	4	-	-	-
	311	6	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-
	312	7	7	+	-	-	-	8	6	-	-	-	-	7	4	-	-	-	-
0.001	313	5	5	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	314	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	315	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	316	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: U means Ulcer.

+ means unmeasurable Induration.

3菌株について比較を行ったが、特にはつきりした差異をつかむことはできなかつた。30 mg 皮下接種した場合に、フランス株群ではツ反応の大きさの平均値が最も大きく、又接種局所潰瘍の形成率がやや多かつた点に小ささか相違を見たにすぎない。Jensen 法にならつて  $10^{-1}$  ~  $10^{-3}$  mg を皮内接種した実験では、各菌株毎に、10倍の接種菌量差に相当する局所変化の差異は見られたが、同一菌量においては菌株間に全く差異を認めることができなかった。接種された菌の接種局所及び体内における増殖及び散布の状態を追求しないこれ等の方法のみを以てして、毒力に差異なしと断定することはできないが、このような実験条件の下においては、菌株間に特に明らかな差異が存在するとは思われず、第1報において形態学的な差異のあることを述べたが、これは長年月にわたる培養条件の差に基くもので、毒力の程度は Calmette のいうように Virus fixe と考えて差支えないと考えるのである。

### 5 結 論

日本株、アメリカ(R)株及びフランス株の3菌株について、天竺鼠に対する毒力の比較実験を行った。

各菌株 30 mg を皮下接種した場合も、Jensen 法に従つて  $10^{-1}$  ~  $10^{-3}$  mg を皮内接種した場合も、ともに明らかな差異を認め得なかつた。

従つてこれ等の BCG 菌株の間には菌力に差異がないと考えられる。

摺筆に臨み柳沢部長の御校閲を謝す。

本研究は文部省科学研究費補助によつてなされ、総合研究結核研究委員会及び予研伝研集談会においてそれぞれ報告された。委員長今村博士、細菌科会長戸田博士に謝意を表す。

### 文 献

- 1) 室橋豊穂・関又蔵・高野袈裟男・吉田幸之助：結核、27巻、6号300~305, 1952.
- 2) Jensen, K. A.: Acta tuberculosa Scandinavia, 20, 1, 1946.
- 3) Holm, J.: Pub. Health Rep. 61, 1298, 1946.
- 4) Birkhaug, K: Am. Rev. Tbc. 59, 567-588, 1949.
- 5) F. van Deinse and Françoise Sénéchol: Bull. World Health Org. 2, 347-354, 1950.
- 6) Bøe, J.: Acta tuberculosa Scandinavia, 22, 125, 1948.
- 7) Aronson J. D. and P. Schneider: Am. Journ. public Health, 40, 533-544, 1950.