

拡散因子を添加した B.C.G. の効果

信州大学医学部戸塚内科（指導 戸塚忠政教授）

矢 島 忠

（昭和 28 年 7 月 2 日受付）

緒 言

B.C.G. 接種方法に関して膿瘍形成を可及的に防止して、而も免疫附与の目的に沿うため現在種々の改良が工夫されている。1928 年 Duran-Reynals は^{1),2)}、牛痘ウィールス感染試験において、ウィールスに哺乳動物睪丸抽出物を加えて接種すると著しくその感染力が高まることを発見し、次で 1931 年 Mc.Clean³⁾ も同様の効果を認めた。この睪丸エキスの有効因子は拡散因子、Spreading-Factor と呼ばれ、かかる物質は睪丸以外に精虫、脾臓、或種の細菌、悪性腫瘍組織、蛇毒等にも存在することが明らかになった。1939 年 Chain & Duthie⁴⁾ は結締組織のムチンの多糖類に属するヒアルロン酸を加水分解するヒアルロニダーゼが、拡散因子と同一物質であることを明にした。B.C.G. に Duran-Reynals の拡散因子を添加して接種することにより、B.C.G. の感染効果を大ならしめる可能性が考えられるので、我々は数年前から本研究に着手したが、拡散因子を含む睪丸エキスを皮内接種に使用し得る迄に有効にして無菌的に抽出することが出来なかつた。最近ヒアルロニダーゼが発売せられるようになったので、之を用いて本研究を完成した。Bergquist⁵⁾ は、1950 年 B.C.G. に拡散因子を加えてモルモットに接種して、B.C.G. の効果を大ならしめることを報告し、更に 1951 年⁶⁾ ストックホルムの小学生に接種し 2 カ月間の観察ではあるが、ツ反応陽転の時期と程度の両方において効力を高め得たと報告している。我々も略々同様の成績を得た。

研究 方 法

ツ反応陰性の小学 1 年生から 6 年生迄の 6 才～11 才の、男 150 名、女 96 名計 246 名の学童に就いて行つた。うち 1 年生 70 名は B.C.G. 未接種で、残りの 176 名は本ツ反応検査 8 カ月前に行つた最終 B.C.G. 接種を含み、1～数回の B.C.G. 既接種である。

上記 246 名を非撰別的に 3 群に分ち、A 群 77 名には拡散因子 10 単位添加 B.C.G. を接種し、B 群 84 名には 0.5 単位添加 B.C.G. を接種し、C 群 85 名には対照として B.C.G. 単独を接種した。前記の B.C.G. 未接種ツ反応陰性者 70 名は、A 群 27 名、B 群 22 名、C 群 21 名で偶々略々平等に分布し、従つて B.C.G. 既接種ツ反応陰性者も A.B.C. の各群に略々平等に分布された。B.C.G. は結核予防会製の乾燥ワクチンを使用し、0.1cc (菌量 0.04mg) を左上膊皮内に接種した。拡

散因子は米国製 Alidase を用いた。本研究の当初、各群とも東組、中組、西組に分れているので、各学年を通じ西組を A 群（拡散因子 10 単位添加 B.C.G. 群）中組を B 群（拡散因子 0.5 単位添加 B.C.G. 群）東組を C 群（対照群）としたが途中で各学年とも学級の組替が行われた結果、B.C.G. 接種後 1 カ年に亘つてツ反応を検査し陽転時期・陽転率・陽性持続期間・ツ反応発赤径の大きさ・潰瘍の発生頻度・及びその大きさを測定するに當つて意識的なものが全く除外された。

成 績

ツ反応陽転時期並びに陽転率は、第 1 表に示す如く、16 日後において A 群は 81.8%、B 群は 67.9%、C 群は 60.0% で A 群は C 群より多く、差は有意である。16 日以後 43 日迄の陽転者は、A 群 15.6%、B 群 22.6%、C 群 12.9% で有意の差がない。43 日以後 79 日迄の陽転者は、A 群 0%、B 群 8.3%、C 群 18.8% で A、B 群は C 群より少なく、差は有意である。即ち A 群では早期に陽転するものが多く、B 群が之に次ぎ、C 群では陽転が遅れるものがあることが認められる。陽転率の総計は A 群 97.4%、B 群 98.8%、C 群 92.9% で A、B 群は対照群よりも僅に高いが有意の差がない。

第 1 表 ツ反応陽転時期

	検査 人数	16日後	43日後	79日後	133日 後	疑陽性又 は陰性
A 群 (10単位添 加)	77	63※ (81.8%)	12 (15.6%)	0※	0	2 (2.6%)
B 群 (0.5単位添 加)	84	57 (67.9%)	19 (22.6%)	7※ (8.3%)	0	1 (1.2%)
C 群 (対 照)	85	51 (60.0%)	11 (12.9%)	16 (18.8%)	1 (1.2%)	6 (7.1%)

※印は差有意

ツ反応陽性持続期間は第 2 表に示す如く、9 カ月～12 カ月持続するものは A 群 2.6%、B 群 9.5%、C 群 5.9% で有意の差がない。6 カ月～9 カ月持続するものは A 群 41.6%、B 群 25.0%、C 群 25.9% で A 群は対照群より多く、差は有意である。3 カ月～6 カ月のものは A 群 18.2%、B 群 26.2%、C 群 17.6% で有意の差がなく、陽性持続期間 3 カ月以内のものは A 群 37.7%、B 群 39.3%、C 群 50.6% で有意の差がない。即ち A 群には対照群に比してツ反応陽性持続期間 6 カ月～9 カ月の比較的長期のものが明かに多いことが認められる。然し 9

カ月～12カ月の持続期間のものはA、B群と対照群との間に有意の差がない。

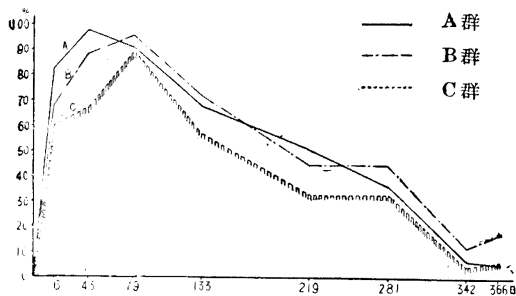
第2表 ツ反応陽性持続期間

	検査 人数	3カ月以 内	3カ月～ 6カ月	6カ月～ 9カ月	9カ月～ 12カ月
A 群 (10単位添加)	77	29 (37.7%)	14 (18.2%)	32* (41.6%)	2 (2.6%)
B 群 (0.5単位添加)	84	33 (39.3%)	22 (26.2%)	21 (25.0%)	8 (9.5%)
C 群 (対 照)	85	43 (50.6%)	15 (17.6%)	22 (25.9%)	5 (5.9%)

※印は差有意

各群において上記の如く一方ではツ反応が陽転し、他方では種々なる陽性持続期間を経てツ反応が陰転して行くが、ツ反応陽性率曲線を描いて見ると、第1図に示す如く、A群、B群のツ反応陽性率は対照群よりも毎回連続高値を示し、219日後(7カ月後)においてツ反応陽性率はA群 50.6%、B群 44.0%、C群 32.9% で差は有意であり、対照群は陽性者が $\frac{1}{3}$ であるが、A群は半数が陽性であった。即ち拡散因子の添加は B.C.G. によるツ反応陽性効果を大ならしめる事が認められた。

第1図 ツ反応陽性率曲線



ツ反応発赤径の大きさは第3表に示す如く、10～14mmのものはA群 27.3%、B群 27.4%、C群 31.8% で有意の差がなく、15～19mmのものもA群 53.2%、B群 53.6%、C群 41.2% で有意の差がなく、20mm以上のものもA群 16.9%、B群 17.9%、C群 20.0% で有意の差がない。

第3表 ツ反応発赤径の大きさ

	検査 人数	mm 0～4	5～9	10～14	15～19	20以上
A 群 (10単位添加)	77	0 (0.0%)	2 (2.6%)	21 (27.3%)	41 (53.2%)	13 (16.9%)
B 群 (0.5単位添加)	84	0 (0.0%)	1 (1.2%)	23 (27.4%)	45 (53.6%)	15 (17.9%)
C 群 (対 照)	85	2 (2.4%)	4 (4.7%)	27 (31.8%)	35 (41.2%)	17 (20.0%)

局所の潰瘍発生率は第4表に示す如く、16日目においてA群は 23.4%、B群 29.8%、C群は 14.1% でB群はC群より多く、差は有意であり、43日目においてA群

は 92.2%、B群 84.5%、C群 71.8% でA群はC群より多く、差は有意であつて、拡散因子添加 B.C.G. 群は対照群に比して潰瘍発生率が高い。79日目においてはA群 33.7%、B群 20.2%、C群 27.1% で有意の差なく、97日目においてはA群 3.9%、B群 2.4%、C群 1.2% で有意の差がなく殆んど全部が癒痕治癒した。

第4表 局所の潰瘍発生率

	検査 人数	16日後	43日後	79日後	97日後
A 群 (10単位添加)	77	18 (23.4%)	71* (92.2%)	26 (33.7%)	3 (3.9%)
B 群 (0.5単位添加)	84	25* (29.8%)	71 (84.5%)	17 (20.2%)	2 (2.4%)
C 群 (対 照)	85	12 (14.1%)	61 (71.8%)	23 (27.1%)	1 (1.2%)

※印は差有意

局所の潰瘍発生率を各群に就いて B.C.G. 初接種及び既接種者別に分けて見ると、第5表に示す如く、A群においては16日目に初接種者 22.2%、既接種者 24.0%、43日目に初接種者 100.0%、既接種者 88.0%、79日目に初接種者 25.9%、既接種者 38.0%、97日目に初接種者 11.0%、既接種者 0% であるが、何れの時期においても両者の間に有意の差は認められない。B群においては、16日目に初接種者 36.4%、既接種者 27.4% で有意の差なく、43日目に初接種者 95.5%、既接種者 80.6% で差は有意である。79日目に初接種者 40.9%、既接種者 12.9% で差は有意である。即ち43日目及び79日目においては初接種者に潰瘍発生率が高い。97日目は初接種者 4.5%、既接種者 1.6% で有意の差は認められない。C群においては、16日目は初接種者 4.8%、既接種者 17.2%、43日目は初接種者 62.0%、既接種者 75.0%、79日目は初接種者 14.3%、既接種者 31.2%、97日目は初接種者 0%、既接種者 1.6% で何れの時期においても両者の間に有意の差は認められない。

第5表 初接種及び既接種者別に見た局所の潰瘍発生率

		検査 人数	16日後	43日後	79日後	97日後
A 群 (10単位添加)	初接種者	27	6 (22.2%)	27 (100.0%)	7 (25.9%)	3 (11.1%)
	既接種者	50	12 (24.0%)	44 (88.0%)	19 (38.0%)	0
B 群 (0.5単位添加)	初接種者	22	8 (36.4%)	21* (95.5%)	9* (40.9%)	1 (4.5%)
	既接種者	62	17 (27.4%)	50 (80.6%)	8 (12.9%)	1 (1.6%)
C 群 (対 照)	初接種者	21	1 (4.8%)	13 (62.0%)	3 (14.3%)	0
	既接種者	64	11 (17.2%)	48 (75.0%)	20 (31.2%)	1 (1.6%)

※印は差有意

潰瘍の大きさは第6表に示す如く 10mm以上のものはA群にはなく、B群3例、C群はなく、潰瘍の大きさ9～5mmのものはA群に10例、B群12例、C群に5例

でB群はC群より多く、差は有意であり、潰瘍 4mm 以下のものはA群 61 例、B群 60 例、C群 64 例で有意の差がない。潰瘍発生したものを通算すると A 群 92.2 %、B群 89.3%、C 群 81.2% でA群はC群より多く、差は有意である。

第6表 潰瘍の大きさ

	検査 人数	10mm 以上	9mm~ 5mm	4mm 以下	潰瘍なし
A 群 (10単位添加)	77	0	10	61	6
		92.2%※			
B 群 (0.5単位添加)	84	3	12	60	9
		89.3%			
C 群 (対 照)	85	0	5	64	16
		81.2%			

※印は差有意

潰瘍の大きさを各群共 B.C.G. 初接種及び既接種者別に分けて見ると、第7表に示す如くA群においては10mm 以上のものは両者共なく、9~5mm のものは初接種者は 11.1%、既接種者は 14.0%、4mm 以下のものは初接種者は 88.9%、既接種者は 74.0% で何れの大きさにおいても両者の間に有意の差は認められない。B群においては10mm 以上のものは初接種者は 9.1%、既接種者は 1.6%、9~5mm のものは初接種者は 9.1%、既接種者は 16.1%、4mm 以下のものは初接種者は77.4%、既接種者は 69.4% で何れの大きさにおいても両者の間に有意の差は認められない。C群においては、10mm 以上のものは両者共なく、9~5mm のものは初接種者 4.8%、既接種者 6.3% で有意の差がない。4mm 以下のものは初接種者 57.1%、既接種者 81.2% で既接種者に多く差は有意である。潰瘍なき者は、初接種者38.1%、既接種者 12.5% で差は有意である。即ち初接種者には潰瘍の発生しない者が多い。

第7表 初接種及び既接種者別に見た潰瘍の大きさ

	検査 人数	10mm 以上	9mm~ 5mm	4mm 以下	潰瘍 なし
A 群 (10単位添加)	初接種者	27	0	3 (11.1%)	24 (88.9%)
	既接種者	50	0	7 (14.0%)	37 (74.0%)
B 群 (0.5単位添加)	初接種者	22	2 (9.1%)	2 (9.1%)	17 (77.4%)
	既接種者	62	1 (1.6%)	10 (16.1%)	43 (69.4%)
C 群 (対 照)	初接種者	21	0	1 (4.8%)	12※ (57.1%)
	既接種者	64	0	4 (6.3%)	52 (81.2%)

※印は差有意

総括並びに考按

拡散因子添加 B.C.G. 接種群では対照群に比して、ツ反応が早期に陽転するものが多く、ツ反応陽性持続期間間は6ヵ月~9ヵ月の比較的長期のものが明かに多い。

然しツ反応陽性持続期間9ヵ月~12ヵ月のものは両群の間に有意の差がなく、B.C.G. によつて惹起される人体のツベルクリンアレルギーの持続期間の Maximum は拡散因子添加によつて特に延長されないと解せられる。陽転者率の総計は両群に有意の差がない。

ツ反応発赤径の大きさは両群に有意の差がない。局所の潰瘍発生率は拡散因子添加群に高い。然し97日目においては殆んど全部が瘡痕治癒して特に困難を感じなかつた。初接種及び既接種者別に見た潰瘍の大きさは拡散因子添加群では有意の差は認められなかつたが対照群では既接種者に潰瘍が大で初接種者には潰瘍の発生しないものが多かつた。潰瘍が比較的長く存続した3例にはパス粉末を局所に撒布して繃帯を施したのみで3日後には乾燥し、1週間後には治癒した。潰瘍からの困難が斯くの如く処理し得るならば、結核免疫力を増大し而も膿瘍形成を可及的に防止することを同時に満足させなくても、拡散因子添加 B.C.G. 接種は結核免疫力附与効果を大ならしめることがツ反応陽転効果から明らかに推定されるので、役に立つ方法と思われる。之は拡散因子を添加することによつて B.C.G. の感染が効果的に行われたと解せられ、その際拡散因子添加 B.C.G. が対照 B.C.G. の場合よりも身体の深部に到達するという如き B.C.G. の菌の性格の変化は考えられないが、この点は動物実験で明らかにしたいと思う。拡散因子添加量は B.C.G. 0.1cc (0.04mg) に対し 10 単位の場合は 0.5 単位の場合より僅に効果が大きであつたが殆んど有意の差はなかつた。

結 論

- 1) 拡散因子添加 B.C.G. 接種群では対照群に比しツ反応が早期に陽転するものが多く、ツ反応陽性持続期間が長く、B.C.G. のツ反応陽性効果を大ならしめることが認められる。
- 2) ツ反応発赤径の大きさは有意の差がなかつた。
- 3) 局所の潰瘍発生率は拡散因子添加群に多く認められたがいずれも大なる困難なく瘡痕治癒した。
- 4) 潰瘍の大きさは拡散因子添加群に大で、これを B.C.G. 初接種及び既接種者別に見ると、拡散因子添加群では差はないが、対照群では既接種者に潰瘍が大であつた。
- 5) 拡散因子添加量は B.C.G. 0.1cc (0.04mg) に対し 10 単位の場合は 0.5 単位の場合より僅に効果が大きであつたが殆んど有意の差がなかつた。

拙筆に当り終始御懇篤なる御指導御校閲を賜つた戸塚教授、並びに多大の御理解と御協力をいただいた、長野県東筑摩郡島内村小学校教職員、及び P.T.A. 各位に深甚なる謝意を表する。

文 献

- 1) Duran-Reynals, F.; Compt. rend. soc. biol.; 99 : 6, 1928.
- 2) Duran-Reynals, F.; J. Exp. Med.; 50 : 327, 1928.
- 3) Mo. Clean, D.; J. Path. Bact.; 34 : 459, 1931.
- 4) Chain, E. and Duthie, E.S.; Nature; 144 : 977, 1939.
- 5) Bergquist. S.; Nord. Med.; 43 : 955, 1950.
- 6) Bergquist. S.; Am. R. tbc.; 64 : 442, 1951.

