

表1 1949年製乾燥 BCG ワクチン皮内注射後
1年間のツベルクリン反応陽性率の推移
V.U./0.04mg 1×10^4

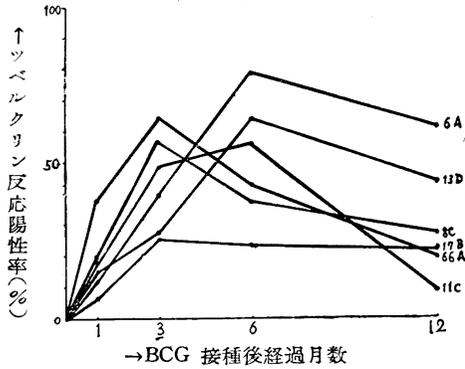
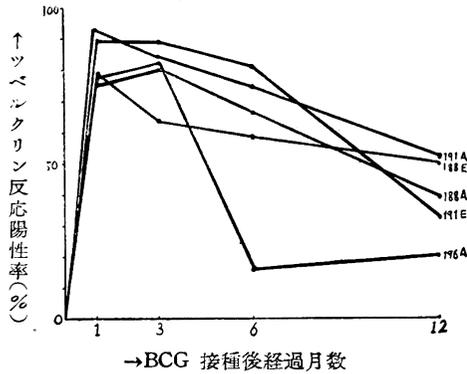


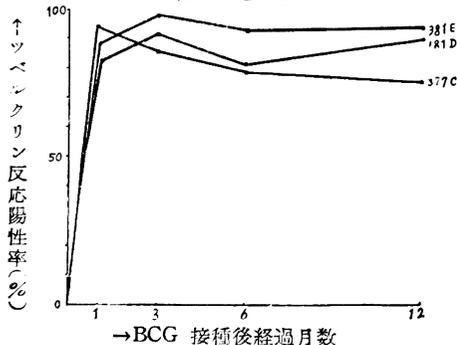
表2 1950年製乾燥 BCG ワクチン皮内注射後
1年間のツベルクリン反応陽性率の推移
V.U./0.04mg $\approx 1 \times 10^5$



実験Ⅲ 接種時の定量培養成績から考えて、一接種量中の全生菌単位数はおおよそ 600,000 個、すなわち 6×10^5 程度と推測される。

接種後1カ月目の陽転率はおよそ 83~94% で実験Ⅱと大差はないが、3カ月乃至12カ月目の陽性率はいずれも 80~94% 程度を維持し、前2実験におけるとは全く異なる形の陽性率曲線を示した(表3)。

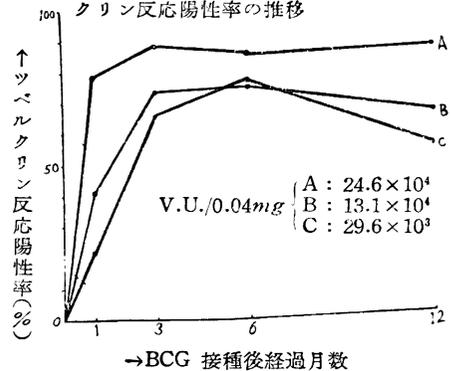
表3 1951年製乾燥 BCG ワクチン皮内注射後
1年間のツベルクリン反応陽性率の推移
V.U./0.04mg $\approx 6 \times 10^5$



実験Ⅳ 以上の実験で得られた成績を確認する為に、われわれの研究室で試作した乾燥ワクチンで、生菌単位数をそれぞれ前3実験に用いたものとはほぼ等しくした3ロットを用い、同様の実験を行った。これ等のワクチンの接種時一接種量中の全生菌単位数は、それぞれ、 24.6×10^4 (A)、 13.1×10^4 (B)及び 29.1×10^4 (C)であるから、生菌単位数の面のみから見れば、A、B、Cの与える成績は、それぞれ実験Ⅲ、Ⅱ、Ⅰに相当すると考えてよからうと思う。

C群におけるツ反応陽性率は、1カ月目の23%から、6カ月目の77%(最高)を経て、12カ月目には56%程度に下降し、B群においては、1カ月目の42%から3カ月目及び6カ月目のおよそ74%を頂点として、12カ月目には67%程度に下降する曲線を示したが、A群のみは、1カ月目の約80%以後、3カ月乃至12カ月に至る間、常に86~89%に終始し、B、C群の示した曲線とは明らかに異っていた。すなわち、ツ反応陽性率曲線から見ても、A、B、C群の成績は、それぞれ実験Ⅲ、Ⅱ、Ⅰにそれぞれ相応すると見ることが出来る(表4)。但し、A群の曲線を実験Ⅲのそれと比較すれば全経過を通じてやや低い、これは恐らく接種生菌単位数の絶対数の相違による影響と考えられる。

表4 同一菌量中の生菌数が異なる試験製造乾燥 BCG ワクチン皮内注射後1年間のツベルクリン反応陽性率の推移



総括考按

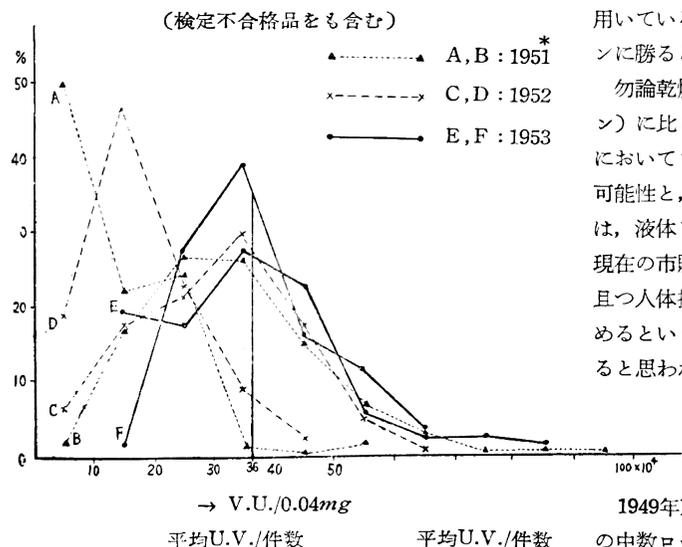
BCG ワクチンの力価が、その内に含まれる生菌単位数によつて直接決定されることは、生菌ワクチンである以上当然であり、従つて、人体に対するアレルギー乃至免疫賦与力も、生菌単位数と一定の相関に立つことはいふ迄もない。従来接種量を表わすのに多くの人々によつて用い慣らされている菌の湿重量(mg)を以つてする方式は、たとえ液体ワクチンの場合においても、例えば BCG 菌膜の培養日数の異なるに従つて単位重量中の生菌単位数が異なるという事実を照すならば、明らかに不合理である。まして乾燥ワクチンの場合には、凍結乾燥過程において菌の何割かが傷害を受け或いは死滅を免れないという実験事実に基づく限り、湿重量を以つて力価を云々

することは一層無意味である。人体における接種効果は、一接種量中に含まれる生菌単位数との関連において検討されなくてはならない。前述の実験成績は、明瞭にこのことを示していると思う。

このことは、さらに、生体に接種された BCG の辿る運命を知ることによつて一層明確になるであろう。接種された BCG は、細沼⁷⁾、R.J. Dubos 等⁸⁾、M. Lurie 等⁹⁾ の示すように、或(免疫力の発生する迄の)期間、接種局所、局所々属淋巴腺並びに散布された臓器内で分裂増殖する。然しその程度は、極めて限られた、程度の弱いものにすぎず、やがて発生する免疫力の為に停止せしめられ、次で急速に消滅排除されるのである。この免疫力の強さは、接種生菌単位数の高い程強いが、それでもなお一部の BCG は臓器或いは淋巴腺内に定着して、弱いながら分裂増殖を続け、その存続する間は、アレルギーや免疫の持続に関与すると考えることができる。BCG の生体内生存期間について、マウス或いは天竺鼠を用いて、A. S. Griffith¹⁰⁾ は 109 日後、K. Birkhaug¹¹⁾ は 577 日後、K. Birkhaug 等¹²⁾ は約 6 カ月、C. Levaditi 等¹³⁾ は 219 日後においてもなお BCG を証明しえたと述べているが、生体内における BCG のこのような運命を考えるならば、接種時所定量中に含まれる生菌単位数の高さ如何が、ワクチンの効果を直接支配する最も重要な因子であることを理解しうるのである。

以上の理由に基いて、1949年以來なるべく高い生菌単位数を含む乾燥ワクチンを製造しうる為の製造条件の検討が協同研究によつて進められたが、その成果に基くワ

表5 市販乾燥ワクチン1接種量(0.04mg)中の生菌単位数(V.U.)の年度別分布



年度	平均U.V./件数
A: 1951(上半)	12.8/62
B: 1951(下半)	32.1/238
C: 1952(上半)	29.8/117
D: 1952(下半)	17.4/125
E: 1953(上半)	36.0/136
F: 1953(下半)	36.2/54

クチン力価の向上は、前述の実験に用いた各ロットの示す生菌単位数並びに、国家検定における年度別分布曲線(表5)から明瞭に認めることができる。1952年以來、力価検定の最低基準¹⁴⁾が、一接種量中に生菌単位数120,000を含むべきことを規定しているが、この基準の最低限界は、前述した実験Ⅱのワクチン(生菌単位数: 1×10^5)にはほぼ相当するのである。この程度のワクチンを用いる場合には、接種後4~6週目における陽転率のみを以つてすれば甚だ良好な如くに見受けられるが、陽性反応の持続という面からは必ずしも良好とは云えない。これに対して、実験Ⅲに用いたワクチン及び、製造条件を異にはするが実験Ⅳ—Aに用いたワクチンの与える陽性率が、接種1年後においても高いという成績からみるならば、接種全生菌単位数が 3×10^5 或いはそれを凌駕するという条件が極めて重要な意味を持つことは明らかである。この点から、1953年に市販されたワクチン(表5)を眺めると、全ロットの平均値が 3.6×10^5 個の生菌単位数を示しているの、これ等は少なく共接種後1年間は高い陽性率を保持せしめうる力価を持つと考えることができるのである。

この観点からすれば、過去に用いられた液体ワクチンの力価は、恐らく甚だ低いものを混じていたと考えざるをえない。接種後4~6週目の陽転率が70~80%、1年目には50%前後の陽性率を示したという成績からは、接種された生菌単位数が 1×10^5 或いはそれ以下であつたことを想像せしめるのである。当時、ワクチン製造に用いる菌膜の培養日数と生菌単位数との関連に就いては充分な検討に欠けていたことを考えれば、これは当然と云いうるであろう。この意味において現在われわれの用いている乾燥ワクチンは、過去における液体ワクチンに勝ると考えて少しも差支えないと思う。

勿論乾燥ワクチンが、乾燥直前の菌液(液体ワクチン)に比して、生菌単位数においても、菌自体の活力においても劣ることは否めない。しかし長期間保存の可能性と、従つて使用前充分な検討を加えうる利点とは、液体ワクチンには求め得られぬ勝れた特性である。現在の市販乾燥ワクチンは、製造後1年は保存に耐え、且つ人体接種に対して1年後も高い陽性率を維持せしめるといふ意味で、予防接種の目的にはよく適していると思われるが、今後更にBCGの生残率を高め、保存期間を延長せしめうる為の製造条件の研究が進めらるべきものとする。

結 論

1949年乃至1951年に市販された乾燥BCGワクチンの中数ロット宛に就いて、一接種量中に含まれる生菌単位数と、接種後のツ反応陽性率の推移との関係を追求した。

年度の進む毎に、ワクチンの一接種量中に含まれる

生菌単位数が上昇しており、これに伴つて、ツ反応の陽性率の明らかな上昇が見られる。

1951年のワクチン(3ロット)は、平均 $6 \times 10^6 / 0.04$ mg 個の生菌単位数を含み、接種対象の陽性率も、1年後はほぼ90%を示した。この成績は、一接種量中に充分高い生菌単位数を含むワクチンが既に一般に広く使用されていること、並びに、この3年間に、ワクチンの製造条件に飛躍的な改良が行われたことを示している。

本研究は文部省科学研究費及び厚生省厚生科学研究費の補助によつて行われ、総合研究結核研究班及び第29回日本結核病学会総会において報告された。

謝辭に臨み御校閲を戴いた柳沢部長に謝意を表す。

文 献

- 1) Studies on dried BCG Vaccine: Japan BCG Research Council, Nov., 1952.
- 2) Recent Investigations on BCG Vaccine: Research Committee on Tuberculosis, Japan, March, 1954.
- 3) 張仲鏗: 結核予防会研究業績 1 (1), 89~95, 1951.
- 4) T. MUROHASHI: Acta Tuberc. Scandinav., 27, 235~243, 1952.
- 5) 橋本達一郎: 医学と生物学, 25 (5), 232~235, 1952.
- 6) 橋本達一郎: 結核, 28(8), 368~373, 1953.
- 7) 細沼一恵: 結核, 22(7~8), 1~12, 1947.
- 8) R. J. Dubos, C. H. Pierce & W. B. Schaefer: J. Exp. Med. 97, 207~220, 1953.
- 9) M. B. Lurie: Journ. Exp. Med. 60, 163~178, 1934.
- 10) A. S. Griffith: Lancet, 222, 303~308, 1932.
- 11) K. Birkhaug: Am. Rev. Tuberc., 27, 6~31, 1933.
- 12) K. Birkhaug, Mc Glynn, D. & Clark, M. E.: Proce. Soc. Exp. Biol. & Med., 80, 64~66, 1952.
- 13) C. Levaditi, Vaisman, A. & Lévy C.: C. R. Soc. Biol., 143, 357~359, 1949.
- 14) 生物学的製剤基準: 9~15, 厚生省編, 1954.