

新生児モルモットにおける経口接種後の BCG の運命

台湾血清疫菌製造所(所長 嚴智鐘教授)

許 書 刀

(受付 昭和 30 年 12 月 24 日)

1 緒 論

消化管系統から結核感染を起すことは古く Von Behring¹⁾ によつて唱えられ、また Calmette の研究室では Vansteenberghe and Greysez (1906)²⁾ の実験によつて幼児における結核菌侵入門戸として腸管が重要な役割をもつことを確認している。Lübeck 事件³⁾ も腸管が結核菌感染の門戸の一つであることを証明したものである。したがつて BCG 接種も経口接種によつて始められたものであるが一方経口投与されたワクチンが大部分腸管を素通りして充分体内に取りあげられない疑念もある。すなわち Ørskov⁴⁾ は新生児モルモットに 20~75mg の BCG を経口接種したが、動物体内よりの培養では、頸部淋巴腺に少数の菌を認めたのみで、腸管膜淋巴腺よりは菌を分離し得なかつたことを報告し、戸田等⁴⁾ は接種 3 週間後脾および腸間膜淋巴腺に少量の菌を見つけている。Park⁵⁾ は経口接種したモルモットにツベルクリンの陽転を見ていないし、戸田等⁴⁾ も非常に少数例だが接種 8 週後より陽転するものを見つけている程度である。

乳児、幼児に対する人体経口接種の実験成績では、戸田⁴⁾、沢田⁴⁾、室橋³⁾等はツベルクリン陽転の不良なることを報告しているが、他方 Alindo de Assis⁶⁾ は非常に好成績を挙げたことを報告している。

私は新生児モルモットに BCG の経口接種をして後、それを定期的に屠殺し、定量培養することによつて菌の定着および増殖状況を調べたのでここに報告する。

2 実験方法

a) 新生児モルモット、各 2 または 3 匹を一組とし、計 7 組に、経口接種を生後即日または翌日行つた。動物の体重は 50g より 80g 迄であつた。

b) ワクチンおよび接種量

本製造室のワクチン No. 152 が用いられ、濃度は 100 mg/ml で、各動物に 0.5 ml 宛、注射筒で一滴づつ飲ませた。ワクチンの生菌単位数は 1 mg につき 9×10^6 であつた。

c) 解剖および定量培養

各組のモルモットはそれぞれ 24 時間、1 週、2 週、4 週、8 週、10 週および 12 週後に屠殺され、その腸管膜淋巴腺、頸部淋巴腺および脾を磁製乳鉢で磨砕し 1% NaOH を加えて 10 mg/ml の乳濁液をつくつた。2) 0.1 ml 宛を 3 本の Löwenstein-Jensen 培地に接種し、37.5°C に 1 カ月間培養してから集落数を計算した。

d) ツベルクリン反応

4 週後より 2 週間毎に 100T.U. の PPD で検査した。

3 実験成績

A. 体内における菌の消長 (表 1)

a) 腸管膜淋巴腺

解剖所見では肉眼的に著明な肥大または変化を認めうるものはなかつた。経口的に与えられたワクチンの大部分はやはり排泄される模様で、24 時間後腸管膜淋巴腺よりの培養は悉く陰性に終つている。1 週後には 3 例中 2 例に少数の菌を見つけているが、2 週後の培養は陰性になつている。2 週後迄の菌の増殖は顕著でないと思われる。4 週後になると全例共著るしく菌の増殖を見ているが、8 週後には減少または消失を来し始め、10 週以後は大部分が陰性化している。しかし 12 週以後でも菌の完全消失を示さず、一部に少数菌の存在を見ている。

B. 頸部淋巴腺

8 週後の剖見で 1 例に著明な肥大かつ充血を見たが、乾酪化はしていない。その他は正常であつた。頸部淋巴腺における菌の出現は早くも 1 週後で起つているが、少数菌であり、かつ大部分の動物にては 2 週後迄陰性であつた。4 週後も 3 例中 1 例に菌の多少の増殖を認めたのみであるが、8~10 週後に至つて全例に顕著な菌増殖を見ている。12 週後では菌の減少または消失を来しているが、腸管膜淋巴腺に比して未だかなり多数である。一般に頸部淋巴腺での菌増殖は腸間膜淋巴腺のそれに比して遅れているが、増殖の程度は同等である。

Table 1 Number of viable units recovered from every 1 mg of lymphnodes and spleen of guinea pigs inoculated orally with 50 mg of BCG.

Time after inoculation	G. P. No	Mesenteric glands	Cervical glands	Spleen
24 hrs	1	0	0	0
	2	0	0	0
1 Week	3	1.5	2.0	0
	4	3.0	0	0
	5	0	0	0
2 Weeks	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0
4	9	10.0	0	0
	10	430.0	0	0
	11	7.0	11.0	0
8	12	17.0	47.0	0
	13	3.0	4.0	0
	14	0	11.0	0
10	15	0	110.0	0
	16	0	41.0	0
12	17	0	20.0	0
	18	1.3	0	0

Table 2 Tuberculin allergy with 100 TU PPD. (induration in mm)

G. P.No	Weeks after inoculation				
	4	6	8	10	12
9	0				
10	0	/	/	/	/
11	0				
12	2	13	10		
13	2	6	6	/	/
14	0	5	10		
15	0	0	0	0	
16	0	7	5	14	/
17	0	0	5	5	10
18	0	8	4	4	9
Number tested	10	7	7	4	2
average size (mm)	0.4	7.0	5.7	5.8	9.5

c) 脾

肉眼的に著変がなく、重量から見ても明かな肥大はな

かった。脾よりの定量培養では臓器 1 mg の接種量で菌の存在を見つげることが出来なかつた。

d) ツベルクリン反応 (表 2)

100T.U. PPD に対する反応は、4 週迄全部 5 mm 以下で陰性であつた。6 週以後には 10 mm を僅かに越すものが 7 例中に 1 例、8 週後には 7 例中に 2 例、10 週後には 4 例中に 1 例、12 週後には 2 例中に 1 例あつた。硬結の程度よりみれば、Palmer 等のいう I, II 型に属するものはなく、悉く III および IV 型に属していた。

4 考 察

以上の成績より見て、経口接種では菌が第一に腸管より附近のリンパ腺に入り、さらに遠隔のリンパ腺にも行きわたることが菌の消長より推察される。頸部リンパ腺における菌の出現は、1 週後にでも見られるが、その率は少く且菌数も少ない。4 週後迄は常に菌の出現率及び量よりみて頸部リンパ腺は腸管膜リンパ腺に比して少ない。菌増殖の最高峯も時間的に頸部リンパ腺の方が遅れており消失の時期も従つて遅い。2 週後迄は菌の増殖はあまりみられず培養陽性であつてもその数は遙かに少ないものである。4 週後になればかなり増殖をするが、個体差はまぬかれることが出来ず、増殖の程度はかなり違ふようである。この差は菌消失の時期にも著しい。それにもかかわらず菌増殖の略々一定した時期があるのは興味のあることである。ツベルクリン反応の陽転は非常に悪く、硬結の程度が弱いが、体内にははつきりした菌の増殖があるので、より長期の観察または接種菌量の増加、ワクチン内の生菌数を高めることによつて好転する可能性があるように思う。

5 総 括

BCG 50 mg を経口接種された新生児モルモットではまず腸管膜リンパ腺に菌の増殖が見られる。1 週後少量の菌を培養し得たものもあるが、一般には菌の検出をなし得ない。4 週後には一定した菌の増殖を見、8 週でも菌がかなり多数発見されるが一部には菌の消失を見ている。10 週以後は菌が急激に減少し、大部分が陰性になるが、12 週以後においても少数菌を見つげることがある。

頸部リンパ腺では 1 週後にも少数の菌を発見しうるが、2 週後迄は大部分が陰性である。頸部リンパ腺での増殖は腸管膜リンパ腺のそれより遅れ、8~10 週後になつて菌の増殖が最高になる。12 週後では不定で一部にはなおかなりの菌が存在するが、一部のものでは菌が消失し始めている。脾よりの菌の証明は出来なかつた。

ツベルクリン反応の出現は遅く、4 週迄は全部陰性、6 週以後、少数が陽転したのみである。その反応も硬結の程度は III, IV 型で弱いものであつた。

References (文献)

- 1) Oral Vaccines, Thomson and Thomson. 1948, Williams and Wilkins.
- 2) Studies on dried BCG vaccine, The Japan BCG Research Council, 1952
- 3) Acta Paediatrica Japonica, Vol. LII, Fasc. 1. 20. 3. 1948
- 4) Kekkaku, Vol. 30, 1955. Page 114.
- 5) Present status of oral BCG Vaccination, Ali-ndo de Assis, Report submitted to the WHO Expert Committee on vaccination against Tuberculosis, 1953.

