

乱切接種用 BCG ワクチンの改良に関する研究

— 小児における観察 —

秋 元 義 巳

弘前大学医学部第二内科学教室 (主任 大池彌三郎教授)

受付 昭和 35 年 12 月 14 日

緒 言

BCG の接種には以前から皮内接種法が用いられているが、接種局所の副作用、注射技術の難しさのため、必ずしも満足すべき方法ではない。局所の副作用を少なくして、しかもツベルクリン反応 (ツ反応) の陽転率を高める目的で、塗擦法^{1)・11)}、紙やすり法⁸⁾¹¹⁾¹²⁾、貼附法²⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾、乱刺法¹⁵⁾¹⁶⁾、乱切法⁸⁾¹¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾等が研究されている。これらの経皮接種法では局所の副作用は比較的少ないが、しかしツ反応の陽転率は必ずしも満足するほどには高くない。

そこで私は、局所副作用を強めることなしにツ反応の陽転率を高める目的で、ピロカルピン、ヒアルロニダーゼ、カーボワックス、ラリノン、親水軟膏、生理的食塩水、蒸溜水等を用いて乱切用 BCG ワクチンを作り、それらを小児に乱切接種し、接種後のツ反応ならびに局所副作用を観察した。

実 験 I

1. 接種対象

小学校のツ反応陰性または疑陽性の小児約 1,000 名に BCG を初接種または再接種した。

2. BCG ワクチンの調製

次の 3 種のワクチンを作った。ワクチンは調製後速やかに使用された。

1) 2% ピロカルピン・1,000 単位ヒアルロニダーゼ・生理的食塩水・80 mg BCG (2 ビ・1,000 ヒ・生食・80 と略称する)。

瑪瑙乳鉢に乾燥 BCG 80 mg をとり、これに 80% ピロカルピン水溶液 0.25 cc を加えて混和し、次に 1,000 単位のヒアルロニダーゼを加え、さらに生理的食塩水 0.75 cc を加えて十分に混和してこのワクチンを作りあげた。

2) 2% ピロカルピン・500 単位ヒアルロニダーゼ・生理的食塩水・80 mg BCG (2 ヒ・500 ヒ・生食・80 と略称する)。

これには 500 単位のヒアルロニダーゼが入っている。

3) 生理的食塩水・80 mg BCG (生食・80 と略称

する)。

これはピロカルピンもヒアルロニダーゼも含まれていない。

3. 接種方法

左上腕外側上部を、アルコールで清拭滅菌乾燥したのち、種痘用ランセットで、長さ 1 cm の切創を 2 列に計 6 本作り、BCG ワクチンを塗つて接種した。切創の深さは軽く溢血する程度とし、接種局所は自然乾燥したのち衣服で被わせ、当日入浴および局所の日光直射を禁じた。

4. ツ反応

2,000 倍旧ツベルクリン液 0.1 cc を左前腕曲側中央部に皮内注射し、48 時間後にその発赤の大きさを測定して横径と縦径の平均値を出し、0~4 mm を陰性、5~9 mm を疑陽性、10 mm 以上を陽性とした。ツ反応は BCG 接種後 3 カ月、6 カ月、12 カ月の 3 回に検査された。

1) 初接種の場合 (表 1)

ツ反応陰性ないし疑陽性の小学校 1 年生に初接種した。BCG 接種 3 カ月後のツ反応陽転率は、表 1 にみられるように、2 ビ・1,000 ヒ・生食・80 群 72.4% (127/180)、2 ビ・500 ヒ・生食・80 群 45.8% (76/166)、生食・80 群 38.9% (65/167) であつた。6 カ月後のツ反応陽転率は、ワクチンの種類に従つてそれぞれ 85.6% (149/174)、59.0% (88/149)、50.3% (84/167) であつた。12 カ月後のツ反応陽転率は、それぞれ 80.4% (135/168)、40.0% (64/160)、44.5% (73/164) であつた。

2% ピロカルピンと 1,000 単位ヒアルロニダーゼとを BCG ワクチンに添加した群では、ツ反応の陽転率は全期間を通じて明らかに高まり ($\alpha < 0.00003$)、またヒアルロニダーゼを 500 単位添加しても時期によつて高まることがあつた ($\alpha < 0.05$)。

2) 再接種低学年の場合 (表 2)

ここに低学年というのは小学 2, 3 年のことであつてこれらの小児は以前に BCG の接種を受けたことがあるが、現在はツ反応が陰性、疑陽性のため今回 B

表1 実験I. 初接種
ツベルクリン反応

ワクチンの種類 ツベルクリン反応		2ピ		生食 80
		1,000ヒ 生食 80	500ヒ 生食 80	
3 カ 月 後	0 ~ 4	24	45	52
	5 ~ 9	25	47	50
	10 ~ 14	49	64	43
	15 ~ 19	52	8	14
	20 ~ 29	21	2	7
	30 ~	5	2	1
陽転者/被検者		127/180	76/166	65/167
陽転率 (%)		72.4	45.8	38.9
6 カ 月 後	0 ~ 4	9	28	45
	5 ~ 9	16	31	38
	10 ~ 14	28	40	36
	15 ~ 19	60	24	29
	20 ~ 29	57	22	18
	30 ~	4	2	1
陽転者/被検者		149/174	88/149	84/167
陽転率 (%)		85.6	59.0	50.3
12 カ 月 後	0 ~ 4	13	69	64
	5 ~ 9	20	29	27
	10 ~ 14	38	17	37
	15 ~ 19	56	29	29
	20 ~ 29	33	16	6
	30 ~	8	2	1
陽転者/被検者		135/168	64/160	73/164
陽転率 (%)		80.4	40.0	44.5

表2 実験I. 再接種低学年
ツベルクリン反応

ワクチンの種類 ツベルクリン反応		2ピ		生食 80
		1,000ヒ 生食 80	500ヒ 生食 80	
3 カ 月 後	0 ~ 4	30		23
	5 ~ 9	44		13
	10 ~ 14	78		66
	15 ~ 19	50		21
	20 ~ 29	11		3
	30 ~	2		0
陽転者/被検者		141/215		90/126
陽転率 (%)		65.6		71.4
6 カ 月 後	0 ~ 4	21		13
	5 ~ 9	31		25
	10 ~ 14	45		24
	15 ~ 19	59		31
	20 ~ 29	52		18
	30 ~	7		0
陽転者/被検者		163/215		83/128
陽転率 (%)		75.8		64.8
12 カ 月 後	0 ~ 4	81		55
	5 ~ 9	78		29
	10 ~ 14	21		26
	15 ~ 19	21		20
	20 ~ 29	8		15
	30 ~	2		0
陽転者/被検者		52/211		59/143
陽転率 (%)		24.0		41.3

CGの再接種を受けたのである。

BCG接種3カ月後のツ反応陽転率は2ピ・1,000ヒ・生食・80群 65.6% (141/215), 生食・80群 71.4% (90/126)であった。6カ月後のツ反応陽転率はワクチンの種類によつてそれぞれ 75.8% (136/215), 64.8% (83/128)であった。12カ月後には, それぞれ 24.0% (52/211), 41.3% (59/143)であった。

ピロカルピンとヒアルロニダーゼとをワクチンに添加した群では, ツ反応の陽転率はBCG接種6カ月後には高く ($\alpha = 0.02$), 12カ月後にはかえつて低かつた ($\alpha = 0.00075$)。

3) 再接種高学年の場合 (表3)

小学4, 5, 6学年のツ反応陰性, 疑陽性の小児に再接種した。用いたワクチンは生食, 80 ワクチンだけである。

ツ反応陽転率はBCG接種3カ月後には 45.0% (50/111)であり, 6カ月後には 47.4% (54/114), 12カ月後には 25.7% (30/117)であった。

5. BCG接種局所の副作用ならびに所属淋巴腺の変化
全群において, 全観察期間を通じて, 接種局所の副作

用は同程度にきわめて軽微であり, 潰瘍, 膿瘍, 痂皮形成等は全く認められず, わずかに乱切創の癒痕がかすかに残っているものがあるにすぎなかつた。所属淋巴腺の腫脹は全例に認められなかつた。

実 験 II

1. 接種対象

小学校のツ反応陰性または疑陽性の小児約 1,500名にBCGを初接種または再接種した。

2. BCG ワクチンの調製

次の5種のワクチンを作つた。

1) 2% ピロカルピン・1,000単位ヒアルロニダーゼ・カーボワックス・80mg BCG (2ピ・1,000ヒ・カ・80と略称する)。

瑪瑙乳鉢に乾燥BCG 80mgをとり, これに8%ピロカルピン水溶液 0.25ccを加えて混和し, 次に1,000単位ヒアルロニダーゼを加え, さらにカーボワックス 0.75gを加えて十分に混和してワクチンを作りあげた。ここにいうカーボワックスとは, カーボワックス 4,000

表3 実験 I. 再接種高学年
ツベルクリン反応

ワクチンの種類		生食
ツベルクリン反応		80
3 カ 月 後	0 ~ 4	33
	5 ~ 9	28
	10 ~ 14	28
	15 ~ 19	16
	20 ~ 29	6
	30 ~	0
陽転者/被検者		50/111
陽転率 (%)		45.0
6 カ 月 後	0 ~ 4	26
	5 ~ 9	34
	10 ~ 14	23
	15 ~ 19	15
	20 ~ 29	11
	30 ~	5
陽転者/被検者		54/114
陽転率 (%)		47.4
12 カ 月 後	0 ~ 4	46
	5 ~ 9	41
	10 ~ 14	18
	15 ~ 19	8
	20 ~ 29	4
	30 ~	0
陽転者/被検者		80/117
陽転率 (%)		25.7

とカーボワックス 1,500 とを 3 : 1 の割合に混和して、適当な軟らかさを保たせるようにしたものである。

2) ピロカルピン・1,000 単位ヒアルロニダーゼ・ラノリン・80 mg BCG (2 ビ・1,000 ヒ・ラ・80 と略称する)。

上記ワクチンのカーボワックスの代りに無水ラノリンを用いて作られた。

3) 2% ピロカルピン・1,000 単位ヒアルロニダーゼ・親水軟膏・80 mg BCG (2 ビ・1,000 ヒ・親・80 と略称する)。

カーボワックスの代りに親水軟膏が用いられた。

4) 2% ピロカルピン・1,000 単位ヒアルロニダーゼ・生理的食塩水・80 mg BCG (2 ビ・1,000 ヒ・生食・80 と略称する)。

この場合にはカーボワックス等の軟膏基剤を用いず、ただ単に生理的食塩水でワクチンを作った。

5) 生理的食塩水・80 mg BCG (生食・80 と略称する)。

乾燥 BCG 80 mg を生理的食塩水に浮遊させたも

のである。

3. 接種方法

実験 I と同様である。すなわち左上腕外側上部を、アルコールで清拭滅菌乾燥したのち、種痘用ランセットで、長さ 1 cm の切創を 2 列に計 6 本作り、BCG ワクチンを塗って接種した。切創の深さは軽く溢血する程度とし、接種局所は自然乾燥したのち衣服で被わせ、当日入浴および局所の日光浴直射を禁じた。

4. ツ反応

実験 I と同様である。すなわち 2,000 倍旧ツベルクリン液 0.1 cc を左前腕曲側中央部に皮内注射し、48 時間後にその発赤の大きさを測定して、横径と縦径の平均値を出し、0~4 mm を陰性、5~9 mm を疑陽性、10 mm 以上を陽性とした。ツ反応は BCG 接種後 3 カ月、6 カ月、12 カ月の 3 回に検査された。

1) 初接種の場合 (表 4)

ツ反応陰性ないし疑陽性の小学校 1 年生に初接種した。BCG 接種 3 カ月後のツ反応陽転率は、表 4 にみられるように、2 ビ・1,000 ヒ・カ・80 群 35.8% (54/151), 2 ビ・1,000 ヒ・ラ・80 群 20.3% (31/153), 2 ビ・1000 ヒ・親・80 群 15.2% (25/164), 生食・80 群 28.4% (25/88) であった。6 カ月後のツ反応陽転率は、ワクチンの種類に従ってそれぞれ 42.4% (64/151), 30.1% (46/153), 26.2% (43/164), 56.8% (50/88) であった。12 カ月後のツ反応陽転率は、それぞれ 54.9% (84/151), 35.3% (54/153), 18.3% (30/164), 45.4% (40/88) であった。

すなわちツ反応陽転率はカーボワックスワクチン群においては、ラノリンワクチン群あるいは親水軟膏ワクチン群に比して、全期間を通じて高かった ($0.02 < \alpha < 0.00003$) が、しかし生理的食塩水ワクチン群に比べては BCG 接種 6 カ月後にはやや劣っていた ($\alpha = 0.022$)。またラノリンワクチン群ではツ反応の陽転率は、親水軟膏ワクチン群に比して、接種 12 カ月後では高かった ($\alpha = 0.00048$)。

2) 再接種低学年の場合 (表 5)

ここに低学年というのは小学 2, 3 年のことであつて、これらの小児は以前に BCG の接種を受けたことがあるが、現在はツ反応が陰性・疑陽性のため今回 BCG の再接種を受けたのである。

BCG 接種 3 カ月後のツ反応陽転率は 2 ビ・1,000 ヒ・カ・80 群 55.7% (102/183), 2 ビ・1,000 ヒ・生食・80 群 42.2% (64/154), 生食・80 群 50.0% (52/104) であった。6 カ月後のツ反応陽転率はワクチンの種類によつてそれぞれ 61.2% (112/183), 57.1% (88/154), 67.3% (70/104) であった。12 カ月後には、それぞれ 83.6% (153/183), 55.8% (86/154), 71.2% (74/104) であった。

表4 実験Ⅱ. 初接種
ツベルクリン反応

ワクチンの種類		2ピ 1,000ヒ カ 80	2ピ 1,000ヒ ラ 80	2ピ 1,000ヒ 親 80	生食 80
3 カ 月 後	0 ~ 4	46	85	83	29
	5 ~ 9	51	27	60	26
	10 ~ 14	23	18	16	19
	15 ~ 19	20	13	4	6
	20 ~ 29	1	0	1	0
	30 ~	0	0	0	0
陽転者/被検者		54/151	31/153	25/164	25/88
陽転率 (%)		35.8	20.3	15.2	28.4
6 カ 月 後	0 ~ 4	35	74	97	17
	5 ~ 9	52	33	24	21
	10 ~ 14	34	18	33	22
	15 ~ 19	24	26	9	24
	20 ~ 29	6	2	1	4
	30 ~	0	0	0	0
陽転者/被検者		64/151	46/153	43/164	50/88
陽転率 (%)		42.4	30.1	26.2	56.8
12 カ 月 後	0 ~ 4	10	64	56	21
	5 ~ 9	57	35	78	27
	10 ~ 14	47	33	22	10
	15 ~ 19	23	18	8	14
	20 ~ 29	10	3	0	15
	30 ~	4	0	0	1
陽転者/被検者		84/151	54/153	30/164	40/88
陽転率 (%)		54.9	35.3	18.3	45.4

表5 実験Ⅱ. 再接種低学年
ツベルクリン反応

ワクチンの種類		2ピ 1,000ヒ カ 80	2ピ 1,000ヒ 生食 80	生食 80
3 カ 月 後	0 ~ 4	35	45	15
	5 ~ 9	46	46	37
	10 ~ 14	53	35	25
	15 ~ 19	39	27	21
	20 ~ 29	10	3	6
	30 ~	0	0	0
陽転者/被検者		102/183	67/154	52/104
陽転率 (%)		55.7	42.2	50.0
6 カ 月 後	0 ~ 4	32	25	20
	5 ~ 9	39	41	14
	10 ~ 14	60	42	34
	15 ~ 19	40	41	32
	20 ~ 29	10	4	4
	30 ~	2	1	0
陽転者/被検者		112/183	88/154	70/104
陽転率 (%)		61.2	57.1	67.3
12 カ 月 後	0 ~ 4	8	22	12
	5 ~ 9	22	46	18
	10 ~ 14	79	33	30
	15 ~ 19	48	38	32
	20 ~ 29	18	9	9
	30 ~	8	6	3
陽転者/被検者		153/18	86/154	74/104
陽転率 (%)		83.6	55.8	71.2

すなわちツ反応の陽転率はピ・ヒ添加カーボワックスワクチン群では、BCG 接種 3 カ月後と 12 カ月後とは、ピ・ヒ添加生食ワクチン群に比べて明らかに高く ($\alpha = 0.0175$ および $\alpha < 0.00003$) 12カ月後には普通の生食ワクチン群に比べても高かった ($\alpha = 0.0095$)。

3) 再接種高学年の場合 (表 6)

小学 4, 5, 6 学年のツ反応陰性、疑陽性の小児に再接種した。

BCG 接種 3 カ月後のツ反応陽転率は 2 ピ・1,000 ヒ・カ・80 群 32.4% (24/74), 2 ピ・1,000 ヒ・ラ・80 群 39.4% (73/185), 生食・80 群 67.1% (92/137) であった。6 カ月後のツ反応陽転率はワクチンの種類によって、それぞれ 55.4% (41/74), 40.0% (74/185), 76.6% (105/137) であった。12 カ月後のツ反応は一部生徒の卒業等のため検査されなかつた。

すなわちツ反応の陽転率はカーボワックスワクチン群では、ラノリンワクチン群に比べて 6 カ月後には高かった ($\alpha = 0.012$) が、生食ワクチン群に比べると 3 カ月後にも 6 カ月後にも低かった ($\alpha < 0.00003$ および

$\alpha = 0.0126$)。

5. BCG 接種局所の副作用ならびに所属リン腺の変化
実験 I におけると同様に、局所副作用は同程度にきわめて軽微であり、所属リン腺の腫脹も全例に認められなかつた。

実 験 III

1. 接種対象

小学校のツ反応陰性または疑陽性の小児約 2,000 名に BCG を初接種または無接種した。

2. BCG ワクチンの調製

次の 6 種のワクチンを作つた。

1) 1,000 単位ヒアルロニダーゼ・カーボワックス・蒸溜水・80 mg BCG (1,000 ヒ・カ・80 と略称する)。

瑪瑙乳鉢に乾燥 BCG 80 mg をとり、これに蒸溜水 0.25 cc を加えて混和し、次に 1,000 単位ヒアルロニダーゼを加え、さらにカーボワックス 0.75 g を加えて十分に混和してワクチンを作りあげた。ここにいうカーボワックスとは、カーボワックス 4,000 とカーボワッ

表 6 実験 II. 再接種高学年
ツベルクリン反応

ワクチンの種類		2 ビ		生 食
		1,000 ヒ カ 80	1,000 ヒ ラ 80	
3 カ 月 後	0 ~ 4	20	45	18
	5 ~ 9	0	67	27
	10 ~ 14	20	42	38
	15 ~ 19	4	25	42
	20 ~ 29	0	6	12
	30 ~	0	0	0
陽転者/被検者 陽転率 (%)		24/74	73/185	92/137
		32.4	39.4	67.1
6 カ 月 後	0 ~ 4	13	20	4
	5 ~ 9	20	84	28
	10 ~ 14	33	45	50
	15 ~ 19	8	24	41
	20 ~ 29	0	4	11
	30 ~	0	1	3
陽転者/被検者 陽転率 (%)		41/74	74/185	105/137
		55.4	40.0	76.6

クス 1,500 とを 3 : 1 の割合に混和して、適当な軟らかさを保たせるようにしたものである。

2) 200 単位ヒアルロニダーゼ・カーボワックス・蒸溜水・80 mg BCG (200 ヒ・カ・80 と略称する)。

上記ワクチンのヒアルロニダーゼを 200 単位に減じて作った。

3) 1,000 単位ヒアルロニダーゼ・親水軟膏・蒸溜水・80 mg BCG (1,000 ヒ・親・80 と略称する)。

上記ワクチン 1) のカーボワックスの代りに親水軟膏を用いて作られた。

4) 200 単位ヒアルロニダーゼ・親水軟膏・蒸溜水・80 mg BCG (200 ヒ・親・80 と略称する)。

上記ワクチン 3) のヒアルロニダーゼを 200 単位に減じて作られた。

5) 1,000 単位ヒアルロニダーゼ・蒸溜水・80 mg BCG (1,000 ヒ・蒸・80 と略称する)。

瑪瑙乳鉢に乾燥 BCG 80 mg をとり、これに蒸溜水 1 cc を加えて混和し、次に 1,000 単位ヒアルロニダーゼを加えて十分に混和して作った。

6) 蒸溜水・80 mg BCG (蒸・80 と略称する)。

乾燥 BCG 80 mg を蒸溜水に浮遊させたものである。

3. 接種方法

実験 I, II と同様にして接種した。

4. ツ反応

実験 I, II と同様にして施行した。

1) 初接種の場合 (表 7)

ツ反応陰性ないし疑陽性の小学校1年生に初接種した。

BCG 接種 3 カ月後のツ反応陽転率は、表 7 にみられるように、1,000 ヒ・カ・80 群 45.1 % (125/277), 200 ヒ・カ・80 群 4.7 % (8/170), 1,000 ヒ・親・80 群 39.9 % (59/148), 200 ヒ・親・80 群 16.0 % (13/81), 1,000 ヒ・蒸・80 群 81.5 % (212/260), 蒸・80 群 60.6 % (60/99) であった。6 カ月後のツ反応陽転率は、ワクチンの種類に従ってそれぞれ 49.1 % (136/277), 15.3 % (26/170), 60.1 % (89/148), 17.3 % (14/81), 77.7 % (202/260), 53.5 % (53/99) であった。12 カ月後のツ反応陽転率は、それぞれ 42.6 % (118/277), 25.3 % (43/170), 31.8 % (46/148), 28.4 % (23/81), 70.4 % (183/260), 44.4 % (44/99) であった。

すなわち、蒸溜水 BCG ワクチンに 1,000 単位のヒアルロニダーゼを添加した群では、ただの蒸溜水ワクチンの群に比べても、その他ヒアルロニダーゼを 1,000 単位添加したカーボワックスあるいは親水軟膏の BCG ワクチン群に比べても、全期間を通じて常にツ反応の陽転率が高かった ($\alpha < 0.00003$)。

カーボワックスワクチン群では、親水軟膏ワクチン群に比べて、ツ反応の陽転率は、時期によつて高いときと低いときとがあつた ($0.026 \leq \alpha \leq 0.0026$)。

ヒアルロニダーゼ 1,000 単位添加ワクチン群では、200 単位添加ワクチン群に比べてツ反応の陽転率は常に高く ($0.00018 = \alpha < 0.00003$)、また蒸溜水ワクチン群に比べると 3 カ月後では劣つていた ($\alpha = 0.052$) が、6 カ月後、12 カ月後では同じであつた。

2) 再接種低学年の場合 (表 8)

ここに低学年というのは小学 2, 3 年のことであつて、これらの小児は以前に BCG の接種を受けたことがあるが、現在はツ反応が陰性、疑陽性のため今回 BCG の再接種を受けたのである。

BCG 接種 3 カ月後のツ反応陽転率は、1,000 ヒ・親・80 群 72.0 % (144/200), 1,000 ヒ・蒸・80 群 86.3 % (290/336), 蒸・80 群 79.8 % (119/149) であった。6 カ月後のツ反応陽転率はワクチンの種類によつてそれぞれ 83.0 % (166/200), 87.8 % (295/336), 80.5 % (120/149) であった。12 カ月後には、それぞれ 51.0 % (102/200), 80.6 % (271/336), 71.8 % (107/149) であった。

すなわち、ヒアルロニダーゼを 1,000 単位添加した蒸溜水ワクチン群では、ただの蒸溜水ワクチンおよびヒアルロニダーゼ 1,000 単位添加親水軟膏ワクチン群に比べて、ツ反応の陽転率はほとんど常に大であつた ($0.078 \leq \alpha < 0.00003$)。

親水軟膏ワクチン群では、ただの蒸溜水ワクチンに比べては 12 カ月後にだけ劣つていた ($\alpha < 0.00003$)。

3) 再接種高学年の場合 (表 9)

表7 実験Ⅲ. 初接種
ツベルクリン反応

ワクチンの種類		1,000 ヒ	200 ヒ	1,000 ヒ	200 ヒ	1,000 ヒ	蒸
		カ	カ	親	親	蒸	80
ツベルクリン反応		80	80	80	80	80	
3 カ 月 後	0 ~ 4	56	105	14	10	4	10
	5 ~ 9	87	57	75	58	44	29
	10 ~ 14	83	8	34	10	94	27
	15 ~ 19	39	0	19	3	80	30
	20 ~ 29	2	0	5	0	25	2
	30 ~	1	0	1	0	3	1
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	175/277 45.1	8/170 4.7	59/148 39.9	13/81 16.0	212/260 81.5	60/99 60.6
6 カ 月 後	0 ~ 4	38	81	4	4	13	11
	5 ~ 9	103	63	55	63	45	35
	10 ~ 14	87	22	34	14	90	17
	15 ~ 19	37	4	36	0	89	30
	20 ~ 29	12	0	18	0	25	5
	30 ~	0	0	1	0	8	1
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	136/277 49.1	26/170 15.3	89/148 60.1	14/81 17.3	202/260 77.7	53/99 53.5
12 カ 月 後	0 ~ 4	30	80	64	13	26	24
	5 ~ 9	129	47	38	45	51	31
	10 ~ 14	44	25	25	17	53	11
	15 ~ 19	54	13	12	5	86	13
	20 ~ 29	19	3	6	1	40	17
	30 ~	1	2	5	0	4	3
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	118/277 42.6	43/170 25.3	46/148 31.8	23/81 28.4	183/260 70.4	44/99 44.4

小学 4, 5, 6 学年の ツ反応陰性, 疑陽性の小児に再接種した。

ツ反応陽転率は BCG 接種 3 カ月後には, 1,000 ヒ・親・80 群 72.6 % (53/73), 1,000 ヒ・蒸・80 群 83.3 % (60/72), 蒸・80 群 88.5 % (100/113) であった。6 カ月後の ツ反応陽転率はワクチンの種類によつてそれぞれ, 89.0 % (65/73), 84.7 % (61/72), 87.6 % (99/113) であった。12 カ月後には, それぞれ 76.3 % (45/59), 80.0 % (48/60), 80.2 % (65/81) であった。

すなわち, ただの蒸溜水ワクチン群においてはツ反応の陽転率は, 3 カ月後ではヒアルロニダーゼ 1,000 単位添加親水軟膏ワクチンに比べて高かつた ($\alpha=0.045$)。このほかでは, 3 種のワクチン群間に差は見当たらなかつた。

5. BCG 接種局所の副作用ならびに所属淋巴腺の変化
実験 I, II におけると同様に局所副作用はさきめて軽微であり, 所属淋巴腺は触知されなかつた。

総括ならびに考察

接種局所の副作用が少ない経皮接種法のうちでは, ツ反応の陽転率が大きいことならびにツ・アレルギーの陽性持続期間が長いことの 2 点において, 乱切法は塗擦法^{1)~11)}, 紙やすり法⁸⁾¹¹⁾¹²⁾, 貼附法²⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾, 乱刺法¹⁵⁾¹⁶⁾等に勝っているであろう。しかしその乱切法においても, 以上の 2 点においては, 現行の皮内接種法に劣っているであろう。

そこで私は, この 2 点を改善する目的で, 蒸溜水, 生理的食塩水, 種々の軟膏を用いて乱切用のワクチンを作り, あるいは乱切用のワクチンにピロカルピン, ヒアルロニダーゼを加えて, これらを約 4,500 名の小児に乱切接種し, 1 カ年間にわたつてツ反応ならびに接種局所の副作用を検した。

1. BCG ワクチンの基剤の選択について

私の実験の結果では, 乱切用 BCG ワクチンを作るのには蒸溜水を用いるのがもつともよく, 次にはカーボワックスであり, 次にはランリンであり, 親水軟膏はもつとも劣つていた。食塩水はカーボワックスよりも劣つていた。

乾燥 BCG を蒸溜水に懸濁させてこれを培養するとき

表 8 実験 III. 再接種低学年
ツベルクリン反応

ワクチンの種類		1,000 親 80	1,000 蒸 80	蒸 80
3 カ 月 後	0 ~ 4	11	11	5
	5 ~ 9	45	35	25
	10 ~ 14	68	110	45
	15 ~ 19	66	137	65
	20 ~ 29	9	37	9
	30 ~	1	6	0
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	144/200 72.0	290/336 86.3	119/149 79.8
6 カ 月 後	0 ~ 4	6	9	3
	5 ~ 9	28	32	26
	10 ~ 14	47	105	32
	15 ~ 19	76	140	72
	20 ~ 29	42	47	15
	30 ~	1	3	1
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	166/200 83.0	295/336 87.8	120/149 80.5
12 カ 月 後	0 ~ 4	54	18	17
	5 ~ 9	44	47	25
	10 ~ 14	55	83	19
	15 ~ 19	36	100	54
	20 ~ 29	10	78	33
	30 ~	1	10	1
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	102/100 51.0	271/336 80.6	107/149 71.8

表 9 実験 III. 再接種高学年
ツベルクリン反応

ワクチンの種類		1,000 親 80	1,000 蒸 80	蒸 80
3 カ 月 後	0 ~ 4	7	1	2
	5 ~ 9	13	11	11
	10 ~ 14	27	29	46
	15 ~ 19	22	27	50
	20 ~ 29	4	4	4
	30 ~	0	0	0
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	53/73 72.6	60/72 83.3	100/113 88.5
6 カ 月 後	0 ~ 4	0	1	2
	5 ~ 9	8	10	12
	10 ~ 14	13	22	30
	15 ~ 19	32	32	56
	20 ~ 29	19	7	12
	30 ~	1	0	1
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	65/73 89.0	61/72 84.7	99/113 87.6
12 カ 月 後	0 ~ 4	4	4	2
	5 ~ 9	10	8	14
	10 ~ 14	17	13	21
	15 ~ 19	23	20	31
	20 ~ 29	4	14	8
	30 ~	1	1	0
	陽転者/被検者 陽転率 (%)	45/59 76.3	48/60 80.0	65/81 80.2

は、生理的食塩水に懸濁させたときよりも、BCGの集落数が多いという¹⁹⁾。私の実験において、蒸溜水が食塩水に優れていたのはこれによつても説明できるであろう。

カーボワックスは Polyethylene Glycol の重合体であつて、水に溶けやすい性質をもっている。私の用いたものはカーボワックス 4,000 と 1,500 とを 3 : 1 の割合に混じて適當の軟らかさを保たせたものである。

ラノリンが水に親和性を有することは、一般に知られている。

親水軟膏の 1,000 g 中には、パラオキシ安息香酸メチル 0.25 g, パラオキシ安息香酸プロピル 0.15 g, ラウリル硫酸ソーダ 10 g, グリセリン 120 g, ステアリアルアルコール 250 g, 白色リセリン 250 g, 蒸溜水 370 g が混和、含有されていて、皮膚よりの吸収がよいといわれている。

カーボワックス, ラノリン, 親水軟膏はともに水に親和性を有する点において相一致しておるが、皮膚よりの吸収は、親水軟膏がもつとも容易であり、次にはカーボワックスであつて、ラノリンはさらにその次であるという²⁰⁾。したがつて、これらの軟膏に含有されている BCG

は、この順序に皮膚から吸収されやすいと考えられる。

藤木⁷⁾によれば、小児に種々の BCG 軟膏ワクチンを塗擦接種した場合のツ反応陽転率は、カーボワックスワクチンにおけるほうが親水軟膏, ラノリンの各ワクチンにおけるよりも高いという。この場合のカーボワックスは、4,000 と 1,500 とを 3 : 1 の割合に混和したものである。また梅村⁹⁾¹⁰⁾によれば、海猿に BCG を塗擦接種した場合、ラノリンワクチンは親水軟膏ワクチンに勝るといい、また 4,000 と 1,500 とを等量に混和したカーボワックスワクチンとラノリンワクチンとの間には優劣がないという。松井¹³⁾は、小児に貼附接種した場合のツ反応陽転率については、カーボワックスワクチンがラノリン, 親水軟膏の各ワクチンに勝るといふ。この場合のカーボワックスは 4,000 と 1,500 とを 3 : 1 の割合に混和したものである。これらの報告は、いずれも塗擦接種あるいは貼附接種についてのものであつて乱切接種についてのものではないが、BCG ワクチンの基剤としてはカーボワックスがもつとも優れ、次にはラノリンであり、親水軟膏はやや劣つているという私の成績と大体において一致している。

松井¹⁴⁾の海猿に貼附接種した実験では、ラノリンワクチンがカーボワックスワクチンより勝り、カーボワックスワクチンと親水軟膏ワクチンは同程度の陽転率を示したという。この場合のカーボワックスも4,000と1,500とを3:1の割合に混合したものである。私のこの乱切法における成績とはやや趣を異にしている。

2. ビロカルピン・ヒアルロニダーゼの添加について

ビロカルピンは副交感神経の末端を興奮させ、血管を拡張させるので局所に充血を起こす。

ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸を加水分解してその粘稠度を減じ、その結果、組織の透過性を高め諸物質の組織内通過を容易にさせる作用をもっている。したがってこの両薬剤をBCGワクチンに添加するならば、ツ反応の陽転率が高まるように思える。しかし私の成績では、この両薬剤を添加してもツ反応の陽転率はほとんど常に高まることなく、予期に反した結果であつた。

梅村⁹⁾が小児に乱切接種した成績も、齊藤¹¹⁾が小児に乱切接種、紙やすり接種した成績も、私と同様である。

松井¹³⁾¹⁴⁾によれば、小児および海猿にBCGを貼附接種するにあつては、両薬剤をワクチンに添加することは有益であるという。私の乱切接種の成績では、ある一部において例外的にこれと同様な結果であつた。

ビロカルピンだけに関しては、小堀⁸⁾は、海猿にBCGを塗擦あるいは貼附接種した場合、ワクチンにビロカルピンを加えることは有利であるという。しかし齊藤¹¹⁾が小児にBCGを乱切接種、紙やすり接種した成績では、ワクチンにビロカルピンを加えるとかえつてツ反応の陽転率が低下するという。

後述のように、ヒアルロニダーゼをワクチンに加えることは、ツ反応の高い陽転率を得るためには有利である。しかし上述のようにビロカルピンとヒアルロニダーゼとを同時にワクチンに加えるときは、必ずしもツ反応の陽転率が高まるものではない。したがってビロカルピンを添加することはこのことから有利であるとはいえない。前述の松井¹³⁾¹⁴⁾の成績では、両薬剤の添加は有利であつたというが、この場合はヒアルロニダーゼの有利な作用が強くおし出されてビロカルピンの不利の作用が蔽いかくされたのであろう。

上に引用した種々の論文では、必ずしも乱切接種法が用いられているわけではないので、私のこの論文とただちには比較することは全くは合理的ではない。しかし、これらの接種法はすべて経皮接種法としては一括されるべきであるので、一応引用して比較、検討した。

私の実験では、ヒアルロニダーゼをワクチンに加えると、ツ反応の陽転率が高まり、またツ・アレルギーの持続期間が延長して、有利であつた。ヒアルロニダーゼを1,000単位宛ワクチンに添加することは、それよりも少ない単位を添加するよりも有利であつた。

齊藤¹¹⁾はBCGの紙やすり、乱切接種を行ない、藤田¹²⁾は紙やすり接種を行ない、矢島²¹⁾は皮内接種を行なつて、やはり同様にヒアルロニダーゼの有利性を認めている。

3. 局所その他の副作用

乱切接種局所の副作用は、いずれのワクチンにおいても、軽度の白色線状の癬痕を認める程度であり、皮内法のとくにみられることのある膿瘍、潰瘍、痂皮形成等は1例にもみられなかつた。所属淋巴腺の腫脹も全く認められなかつた。

結 論

1) 乱切接種用のBCGワクチンを作るのには、蒸溜水を用いたがよく、生理的食塩水を用いるのは不利である。

2) 軟膏を用いて乱切ワクチンを作るのであればカーボワックスを用いるがよく、ラノリン、親水軟膏はこの順に劣つてゆく。カーボワックスは生理的食塩水よりもワクチンを作るのには有利である。

3) 乱切ワクチン1gには少なくとも1,000単位のヒアルロニダーゼを添加するのがよい。

4) ビロカルピンをワクチンに添加するのはかえつて不利であることが推測される。

5) このようなBCGワクチンを乱切接種しても、接種局所および所属淋巴腺に特別な副作用を認めない。

文 献

- 1) 大池彌三郎他：抗酸菌病研誌，7：108，昭26.
- 2) 大池彌三郎他：抗酸菌病研誌，7：243，昭26.
- 3) 大池彌三郎他：結核，26：461，昭26.
- 4) 小堀崧：弘前医学，5：56，昭29.
- 5) 小堀崧：弘前医学，5：61，昭29.
- 6) 小堀崧：弘前医学，5：239，昭29.
- 7) 藤木健治：弘前医学，7：564，昭31.
- 8) 梅村芳宏：弘前医学，9：1，昭33.
- 9) 梅村芳宏他：弘前医学，9：596，昭33.
- 10) 梅村芳宏他：弘前医学，10：657，昭34.
- 11) 齊藤秀夫：弘前医学投稿中.
- 12) 藤田広：弘前医学，7：317，昭31.
- 13) 松井省五：弘前医学投稿予定.
- 14) 松井省五：弘前医学投稿予定.
- 15) Rosenthal, S.R. : Am. Rev. Tbc., 39 : 128, 1939.
- 16) 佐藤守他：抗酸菌病研誌，5(2)：114，昭23.
- 17) Negre, Bretey : Ann. Inst. Pasteur, 64 : 189, 1940.
- 18) 朽木五郎作：結核，23(11~12)：18，昭23.
- 19) 海老名敏明他：結核，31(増刊号)：168，昭31.
- 20) 高野広英：日皮会誌，67：125，昭33.
- 21) 矢島忠：結核，28：785，昭28.