

## ツベルクリン反応陽性の個体に対する BCG の接種

## 第 2 報 人型菌感染によつてツベルクリン反応の陽性になつた海獺についての実験

山 中 豊 磨

弘前大学医学部第二内科学教室 (大池弥三郎教授, 水野成徳助教授)

受付 昭和 37 年 9 月 1 日

## 緒 言

従来、ツ反応陽性者に対する BCG 接種は、できるだけ避けるべきこととされてきた。これは一つには、現在の皮内接種では接種局所の副作用がツベルクリン反応陰性者におけるよりも強いことと、また一つにはツ反応を陽転させるために BCG を接種するのであつて、ツ反応陽性者に BCG をさらに接種することには意味がないと考えられてきたことのためである。

しかし、ここで BCG の免疫効果の面から考えると、BCG の接種によつてツ反応を絶え間なしに陽性に保っていることが望ましい。現在のように、一たん BCG の接種によつてツ反応が陽性になつた人びとにおいて、そのツ反応が陰性ないし疑陽性になつたときに、はじめてさらに BCG を接種するというのでは、その間に明らかにツ反応の陽性でない期間が存在することになる。したがつてできうればツ反応の陰性・疑陽性になる前にすなわちツ反応の陽性のうちに BCG を接種することが望ましい。

またもし BCG をツ反応陽性者にも接種してよいのであれば、ツ反応の検査を省略して BCG を接種してよいことになり、ツ反応検査の手数を省くことができる。

しかし実際には、自然陽転者を含めて、ツ反応陽性者に BCG を反復接種しても全身的、局所的に副作用のないことが必要である。

さきに齊藤<sup>1)</sup> はかような目的で次の実験を行なつた。すなわち BCG 接種法のうちで局所の副作用が比較的少ない経皮法 (乱切法<sup>2)</sup> および塗擦法<sup>3) 4)</sup> により、海獺に BCG を反復接種あるいは 1 回接種し、局所および全身の副作用を検した。その結果、1) BCG の接種によりツ反応の陽性になつたものに、さらに BCG を反復接種しても、局所の副作用は初回接種に比して増大す

ることなく軽微であり、2) BCG を反復接種しても、人型菌接種後の剖検所見は 1 回接種のそれと同程度であるから、3) ツ反応の陰陽にかかわらず、BCG を無選択的に接種することが許されると述べている。

齊藤の場合は、BCG を接種してツ反応が陽転した海獺にさらに BCG を接種したのであるが、私はこのたび人型菌を接種してツ反応がすでに陽転している海獺にさらに BCG を反復接種し、その局所的・全身的副作用について追求した。

## 実 験 方 法

## 1) 人型菌の接種

ツ反応 (1:10, 24 時間) 陰性の海獺 38 頭を 5 ないし 9 頭宛 5 群に分けた。第 1, 2, 3, 群の海獺 21 頭には、岡一片倉培地に 20 日間培養した有毒人型菌 (石田株) の 1/1,000 mg 浮游液 0.1 cc を右大腿部内側に皮下接種して、あらかじめツ反応を陽性にしておいた。第 4, 5 群の 17 頭には人型菌を接種せず、ツ反応陰性のままとした。

## 2) BCG ワクチンの調製

Sauton 培地に 20 日間培養の BCG を用いて次の 2 種類のワクチンを作つた。

## i. 塗擦用ワクチン

40% 白砂・500 単位ヒアルロニダーゼ・カーボワックス・80 mg BCG。

瑪瑙乳鉢に十分水分を除去した BCG をとり、これにヒアルロニダーゼの生理的食塩水溶液を加え、さらにカーボワックスを加えて全体をよく混和し、最後に白砂を加えて作つた。ここにいうカーボワックスとは、カーボワックス 4,000 とカーボワックス 1,500 とを 1:1 の割合に混じて、ある程度柔らかさを保たせたものである。

## ii. 乱切用ワクチン

500 単位ヒアルロニダーゼ・食塩水・80 mg BCG 瑪瑙乳鉢で BCG とヒアルロニダーゼの生理的食塩水溶液とを混和して作った。

### 3) BCG の接種

人型菌接種 10 週後に、第3群 (5頭) を除く全海狸に第1回 BCG 接種を行なった。第1群および第4群には乱切法により、第2群および第5群には塗擦法によりそれぞれ上記の BCG ワクチンを接種し、対照としての第3群には BCG を接種しなかつた。

接種方法は、まず乱切接種においては、海狸の腹部の毛を鋏で皮膚を傷つけないようになるべく短く刈りとり、この部位に上記乱切用ワクチンをつけ、ランセットで1切約 1 cm の長さに1カ所十字切りして接種した。また塗擦接種においては、乱切接種と同様に海狸の毛を刈りとり、この部位に上記塗擦用ワクチンを約 0.05 g 塗布し、これを直径約 2 cm の広さに実験者の指で 100 回あて皮膚に擦り込んで接種した。

第1回 BCG 接種の6週後に第2回 BCG 接種を行なったが、ツ反応の陰陽にかかわらず、第3群を除く全海狸に前回と同じ方法で同様なワクチンを接種した。

### 4) その後の推移

第2回 BCG 接種の6週後、すなわち人型菌接種 22 週後に全海狸を撲殺剖検した。

これらの期間中、BCG 接種局所の変化、ツ反応および体重の推移を観察した。ツ反応 (1:10, 24時間) および体重の測定は毎週1回行なわれた。また剖検後、肉眼的、病理組織学的に肺、肝臓、脾臓およびリンパ腺の変化・結核菌の有無を観察し、臓器の結核菌培養成績を加味して、各群の病変の程度を比較検討した。

## 実験成績

### 1. BCG 接種による局所の副作用、ツ反応の推移、体重の変化等について

#### 1) 局所の副作用

##### i. ツ反応陰性の海狸に BCG を接種した場合

乱切接種群 (第4群) では、接種局所にほとんど全例にはじめは軽度の発赤腫脹をみ、2週後には痂皮形式を認め、4週後では十字型の癬痕を認めた。塗擦接種群 (第5群) では、接種当初局所の発赤腫脹があり、2週後には薄い痂皮形成がみられたが、4週後にはほとんど痕跡を残さず治癒し、局所の副作用は乱切法に比し明らかに軽度であった。

##### ii. 人型菌接種によつてツ反応の陽転した海狸に BCG を接種した場合

乱切接種群 (第1群) においても、塗擦接種群 (第2群) においても、i の場合とほぼ同様の局所変化を示した。膿瘍、潰瘍の形成は、両群を通じて1例にも認められなかつた。

iii. また第2回 BCG 接種においても、局所反応は第1回と同様に軽微で、乱切法においても塗擦法においても、またツ反応陽性的の場合も陰性的の場合も、第1回接種のとき以上に増強することはなかつた。

### 2) ツ反応の推移

第1, 2, 3群においては、人型菌接種後2週ころよりツ反応は陽転し始め、4週後には全例陽転した。10週後に BCG を接種したが、その後のツ反応の大きさは表1のとおりで、どの群においても若干増大したが、各群の同時期のツ反応の大きさは、BCG 接種直前より撲殺までの全経過を通じて、互いに同程度で、その間に有意の差を認めなかつた。

第4群 (BCG 乱切接種のみの群) においては、BCG 接種2週後にツ反応は陽転し始め、4週後から6週後にかけて9例中の6例が陽転した。6週後に第2回の BCG 接種が行なわれたが、それから4週後すなわち初回接種 10 週後には全例が陽転した。

第5群 (BCG 塗擦接種のみの群) においては、BCG 接種4週後にツ反応は陽転し始め、6週後には7例中4例が陽転した。6週後に BCG の再接種が行なわれたが、その2週後には7例中5例が陽転し、6週後すなわち初回接種 12 週後には7例中6例が陽転した。1例のみは撲殺するまで疑陽性に留まつた。

ツ反応の大きさの平均値は表1のとおりである。第4群と第5群の同時期のツ・アレルギーを比較すると、BCG 接種直前、接種2週後および6週後には、両群の間に有意の差がないが、接種4週後では第4群のツ・アレルギーが強かつた。 $(F_0 = 6.65 > F_{14}^1 (0.05) = 4.60)$ 。また BCG 接種8週後では両群の間に有意の差がないが、10週後、12週後すなわち第2回 BCG 接種4週後、6週後では第4群のツ・アレルギーが強かつた。

$(F_0 = 6.97 > F_{14}^1 (0.05) = 4.60, F_0 = 8.46 > F_{14}^1 (0.05) = 4.60)$ 。

### 3) 体重の変化

初回 BCG 接種より撲殺直前にかけての体重の増減は表2にみられるようであるが、平均体重は各群とも47~177 g 増加した。第1, 2, 3群の各群の間、また第4群と第5群の間には、推計学的に有意の差は認められなかつた。第1, 2, 3群と第4, 5群とを比べると、第4, 5群の体重増加は明らかに大であつて、第2群と第5群の組合せの他はいずれも有意の差を認めた (第1群と第5群,  $F_0 = 42.32 > F_{10}^1 (0.01) = 10.04$ ), (第2群と第4群,  $F_0 = 8.44 > F_{12}^1 (0.05) = 4.75$ ), (第3群と第5群,  $F_0 = 13.28 > F_7^1 (0.01) = 12.25$ )。

### 2. 剖検所見

#### 1) 剖検時の肉眼的変化

表6のM欄にみられるようである。

#### i. リンパ腺

Table 1. Tuberculin Reaction after BCG Vaccination

Animal group	Method of BCG vaccination	Before vaccination	After vaccination						
			2 weeks	4 weeks	6 weeks	8 weeks	10 weeks	12 weeks	
			Mean size of erythema of tuberculin reaction (mm)						
1	BCG vaccination after infection with virulent human tubercle bacilli	Scarification	20.0	21.7	23.3	24.0	23.4	22.9	24.0
2		Inunction	21.1	21.5	24.4	25.3	25.0	25.8	25.9
3	Infection with virulent human tubercle bacilli		21.1	21.4	21.6	23.8	23.5	27.3	27.3
4	BCG vaccination alone	Scarification	5.4	7.8	11.3	12.1	15.3	18.4	18.8
5		Inunction	5.4	7.0	8.0	10.6	12.4	11.9	12.8

(BCG re-vaccination 6 weeks after the primary vaccination with BCG)

Table 2. Body Weight after BCG Vaccination

Animal group	Method of BCG vaccination	Before vaccination	After vaccination						
			2 weeks	4 weeks	6 weeks	8 weeks	10 weeks	12 weeks	
			Mean body weight (g)						
1	BCG vaccination after infection with virulent human tubercle bacilli	Scarification	575	584	572	572	614	613	622
2		Inunction	572	588	582	600	681	688	678
3	Infection with virulent human tubercle bacilli		497	510	516	536	553	610	605
4	BCG vaccination alone	Scarification	663	691	722	758	782	823	840
5		Inunction	637	663	676	704	736	757	784

(BCG re-vaccination 6 weeks after the primary vaccination with BCG)

第1, 2, 3群では, 全例に小豆大から豌豆大の所属リンパ腺腫大を認めたが, 各群間に程度の差を認めなかった。第4, 5群では, 1例にもリンパ腺腫大を認めなかった。

#### ii. 肺, 肝臓および脾臓の肉眼的所見

第1, 2, 3群では, 全例において, 肺, 肝臓, 脾臓のすべてに結核結節を認めたが, 各群間に程度の差はみられなかった。第4, 5群の臓器には, 1例にも結核結節を認めなかった。

#### iii. 平均脾重量および脾体重比

表6にみられるように, 各群の平均脾重量および体重100gに対する脾重比は, 第1群 6.41g および 1.13, 第2群 5.22g および 0.87, 第3群 9.20g および 1.80, 第4群 1.20g および 0.14, 第5群 1.10g および 0.14 であった。

なお第1群において脾重 34.3g, 第2群において 23.8g を示したものは, Smirnoff の棄却検定法に従って除外してから平均値を算出した。

#### 2) 各臓器の病理組織学的変化

##### i. 肺

表3にみられるように, 結節, び慢性病巣, 中心壊死, び慢性壊死, リンパ球浸潤, 白血球浸潤, 結核菌の有無等について検索した。

第1, 2, 3群の結節, び慢性病巣, 中心壊死, び慢性壊死等の変化は, 第4, 5群のそれらに比べると明らかに強かったが, 第1, 2, 3群の各群間では, 明らかな差を認めなかった。また第4, 5群では, そのほとんど全例に結節を認めたが, その数は第1, 2, 3群より少なく, またび慢性病巣, 中心壊死, び慢性壊死はほとんどこれを認めなかった。この第4, 5群の結節は, 第

1, 2, 3群の結節とは異なっていて、結核結節としては定型的ではなく、また壊死などもみられず、血管周辺の白血球の集積であつた。第4, 5群の肝臓、脾臓においてみられた結節も同様なものであつた。また第4, 5群では、リンパ球浸潤、白血球浸潤も第1, 2, 3群よ

り少なかつた。その他の所見では、1, 2, 3, 4, 5各群の間に明らかな差を認めなかつた。結核菌は第1, 2, 3群では全例に染色され、第4, 5群では1例にも染色されなかつた。

Table 3. Microscopic Findings of Lung

Animal group Method of vaccination No. of animal Findings	1								2								3					4										5									
	BCG vaccination after infection with virulent human tubercle bacilli																Infection with the bacilli alone					BCG vaccination alone																			
	Scarification								Inunction													Scarification										Inunction									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41			
Tubercle	+++++								+++++								++++					***** +++++										***** ++++±									
Diffuse lesion	+++++								-+++								+++					---±-±-										-----									
Central necrosis	-+-±-								-±+								---++					-----										-----									
Diffuse necrosis	±++++±								-+-+±+								++++					-----±-										-----									
Infiltration of lymphocytes	+++++								+++++								±++++					+±++++±±±										++++±++++±									
Infiltration of leucocytes	+++++								++++±++±								±++++					±-±+±±---										±±±±±±---									
Edema	+++++								+++++								++++					++++++										++++++									
Congestion	+++++								+++++								+++					++++++										++++++									
Hemorrhage	+±++++								++++±								+±++					-+±++++										++++++±									
Pneumonia	++++±								++-++								++++					-±±+-+±±										±±±-±±±±									
Thickening of vessel walls	+++++								+++++								++++					++++++										++++±++++									
Fibrous hyperplasia	+++++								+++++								+++±±±					+±±±±±±-										++++±++++±									
Tubercle bacilli	+++++								+++++								++++					-----										-----									

\* Star does not mean ordinary tuberculous tubercle, but focus of leucocytes.

ii. 肝 臓

表4にみられるように、結節、び慢性病巣、中心壊死、び慢性壊死、結核菌の有無等について検索した。

第1, 2, 3群の間では、第1群において結節がやや多く、第2群においてび慢性壊死がやや強かつた点を除いて、各群の所見はほぼ同程度であつた。第4, 5群の所見は第1, 2, 3群に比べて明らかに軽度で、第4群の1例に結節を認めたほか、中心壊死、び慢性病巣、び慢性壊死等はこれを認めなかつた。また以上のほか第4群と第5群の間には明らかな差を認めなかつた。結核菌は、第1, 2, 3群では全例に染色され、第4, 5群では1例にも染色されなかつた。

iii. 脾 臓

表5にみられるように、肝臓と同様の事項について検索した。

第1, 2, 3群の間では、第3群において結節がやや多く認められたほか、各群の所見はほぼ同程度で、その

間に明らかな差を認めなかつた。第4, 5群ではほとんど全例に結節およびび慢性病巣を認めた。び慢性病巣は第1, 2, 3群のそれより軽度であつたが、結節は第1, 2群のそれよりむしろ多かつた。中心壊死、び慢性壊死は第4, 5群にはみられなかつた。これらの所見について、第4群と第5群の間には有意の差はなかつた。結核菌は、第1, 2, 3群では全例に染色され、第4, 5群では1例にも染色されなかつた。

3) 結核菌分離培養成績

表6のC欄にみられるようであるが、各臓器からの結核菌の分離培養にさいしては、なるべく肉眼的に変化のみられた個所を無菌的に一定量を切りとり、磨碎の上硫酸処置を行ない、小川培地に定量培養し、約2カ月後に集落数を数えた。

i. 肺

第1群および第3群では全例において陽性、第2群では8例中6例陽性、第4群および第5群では全例陰性で

Table 4. Microscopic Findings of Liver

Animal group Method of vaccination No. of animal	1								2						3			4						5																								
	BCG vaccination after infection with virulent human tubercle bacilli														Infection with the bacilli alone			BCG vaccination alone																														
	Scarification				Inunction							Scarification			Inunction																																	
Findings	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41										
Tubercle	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	±	-	±	*	-	-	-	-	-	-	±	*	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Diffuse lesion	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	±	-	-				
Central necrosis	±	+	+	+	+	+	±	±	-	±	+	-	+	+	+	-	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Diffuse necrosis	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Edema	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Congestion	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hemorrhage	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	±	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Inflammation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	+	+	-	+	+	+	±	+	+	+	-	+	+	+	±	+	+	+	-		
Thickening of vessel walls	+	+	+	±	±	±	±	±	-	-	+	±	±	±	±	+	+	±	-	±	-	-	+	-	-	±	±	-	-	-	+	-	-	-	-	-	±	+	-	+	-	-	-	-	-	±	+	
Fibrous hyperplasia	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	±	±	+	±	-	±	±	-	-	±	±	-	±	±	±	-	-	±	±	-	±	±	±	±	±		
Tubercle bacilli	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

\* Star does not mean ordinary tuberculous tubercle, but focus of leucocytes.

Table 5. Microscopic Findings of Spleen

Animal group Method of vaccination No. of animal	1								2						3			4						5																										
	BCG vaccination after infection with virulent human tubercle bacilli														Infection with the bacilli alone			BCG vaccination alone																																
	Scarification				Inunction							Scarification			Inunction																																			
Findings	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41												
Tubercle	+	+	±	±	-	+	+	±	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	±	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	+	+	+	+	+	+	+	+					
Diffuse lesion	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	+	+	+	+	+	±	+	±	+	+	+	+	±	±			
Central necrosis	±	+	+	±	-	+	+	+	±	+	±	+	±	±	±	+	-	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Diffuse necrosis	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Edema	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	±	+	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+			
Congestion	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Hemorrhage	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	
Inflammation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Thickening of vessel walls	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	-	-	+	±	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	±			
Fibrous hyperplasia	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Tubercle bacilli	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\* Star does not mean ordinary tuberculous tubercle, but focus of leucocytes.

Table 6. Summary of Autopsy Findings

Animal group Method of vaccination No. of animal	1								2								3								4								5														
	BCG vaccination after infection with virulent human Tubercle bacilli								Inunction								Infection with the bacilli alone								Scarification								BCG vaccination alone								Inunction						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41									
Lung	M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+										
	m	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+										
	C	109	∞	1	∞	∞	62	1	∞	0	200	66	0	∞	∞	∞	21	∞	34	∞	∞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Liver	M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+										
	m	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+										
	C	0	133	25	31	53	14	8	1	13	4	2	0	∞	7	200	3	∞	107	3	180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Spleen	M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+										
	m	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+										
	C	26	∞	54	14	∞	36	1	20	3	∞	0	2	∞	∞	42	180	27	∞	143	4	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
Lymph node		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+										
Spleen weight		5.2	6.0	3.3	10.8	34.3	4.2	2.0	13.4	3.0	6.9	3.0	1.5	23.8	6.9	3.5	11.8	8.5	8.1	17.0	1.5	10.8	1.0	1.2	1.0	1.1	1.8	1.1	1.5	1.2	1.0	1.2	1.0	1.0	1.2	1.1	1.0	1.5	0.9								
Average of spleen weight																																															
Ratio of spleen weight to body weight 100g																																															

M : Macroscopic findings, classified mainly according to the number of tubercles.  
 m : Microscopic findings, classified mainly according to tubercles, diffuse lesions and necroses.  
 C : Number of colonies of tubercle bacilli.

Lungs, lymph nodes and spleens

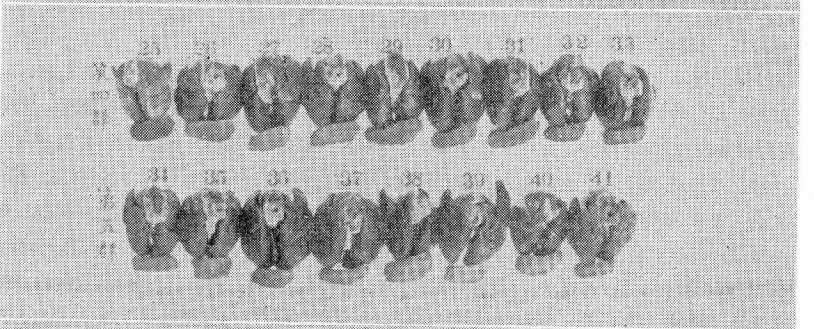
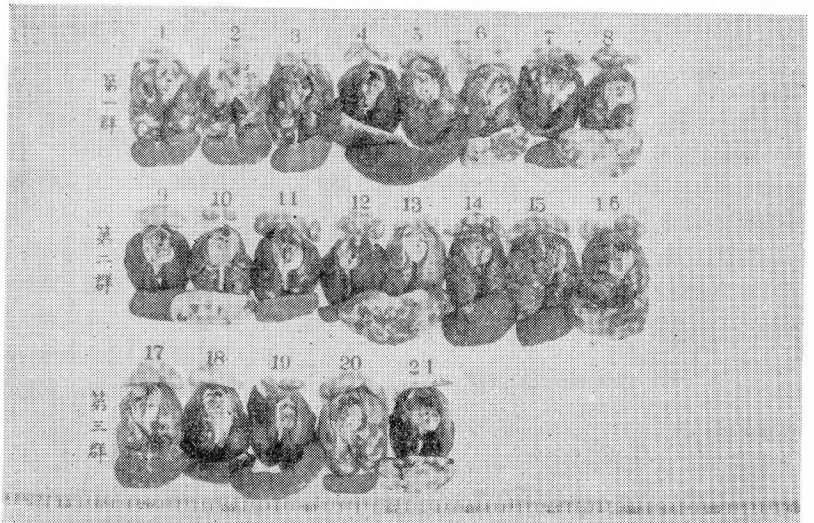
Group 1

Group 2

Group 3

Group 4

Group 5



Livers

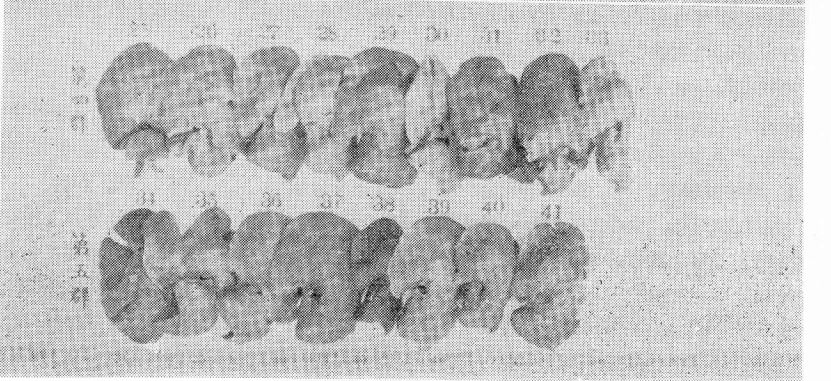
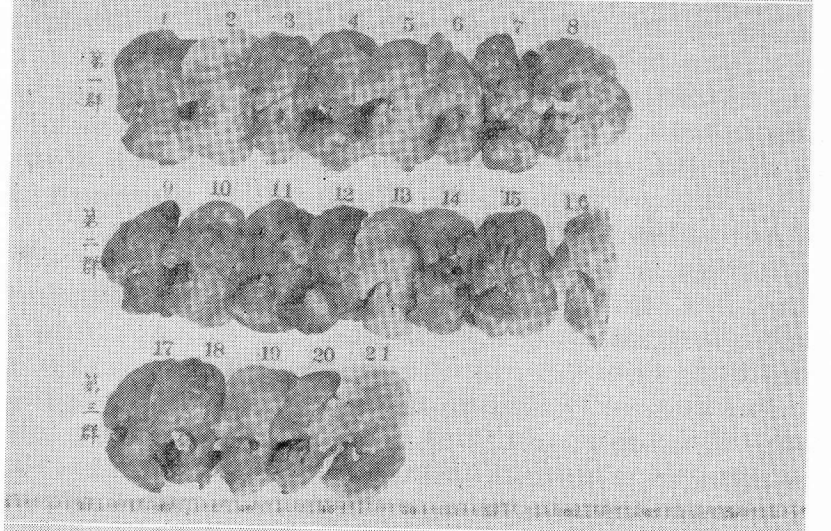
Group 1

Group 2

Group 3

Group 4

Group 5



あつた。

## ii. 肝 臓

第 1 群および第 2 群では、いずれも 8 例中 7 例陽性、第 3 群では全例陽性であつた。第 4 群および第 5 群では全例陰性であつた。

## iii. 脾 臓

第 1 群および第 3 群では全例陽性、第 2 群では 8 例中 7 例陽性、第 4 群および第 5 群では全例陰性であつた。

### 総括ならびに考案

斉藤<sup>1)</sup>は、BCG の接種によりツ反応の陽転した海狸にさらに BCG を経皮接種したが、私は、人型菌接種によりツ反応の陽転した海狸に BCG を経皮接種した。いわば、斉藤の実験は BCG 陽転者についての実験であり、私のは自然陽転者についての実験である。

人型菌接種によつてツ反応の陽転した海狸に BCG を接種したときには、その BCG 接種局所の副作用は、乱切法においても塗擦法においてもきわめて軽微であつた。またその程度は、ツ反応陰性海狸に BCG を接種した場合と同程度であつて、それ以上に増強することにはなかつた。ことに塗擦法では、はじめに発赤腫脹をみるだけで癢痕を残すこともなく、局所の副作用は乱切法よりもさらに軽微であつた。これは斉藤の場合と同様である。元来、乱切法および塗擦法は局所反応の軽微な接種法として知られており、従来の諸家<sup>5)~13)</sup>の実験においても接種後の膿瘍、潰瘍の発生は報告されていない。また朽木<sup>14)</sup>によれば、ツ反応陽性者に乱切接種を行なつても、1 例にも膿瘍、潰瘍を認めなかつたという。したがつて、私の実験においてツ反応陽性海狸に BCG を乱切あるいは塗擦接種しても、皮内接種におけるようには局所反応が増強しなかつたことは一応首肯できる。

次に、ツ反応の推移については、人型菌接種・BCG 接種群も、人型菌接種・BCG 非接種群も、BCG 接種後の同時期のツ反応の大きさは常に同程度であつたから、ツ反応陽性者、とくに自然陽転者に BCG を経皮接種しても、ツ反応の大きさはほとんど影響を受けないものと推測される。なお対照として人型菌を接種せず、BCG のみ接種した群では、乱切群のツ反応陽転が塗擦群のそれよりも早く、またツ・アレルギーも強かつた。これは斉藤の実験<sup>1)</sup>の場合と同様であつた。

次に剖検所見を総括すると、肺、肝臓および脾臓の病理組織学的所見において多少の差が認められたが全体としては、人型菌接種・BCG 接種群と人型菌接種・BCG 非接種群との間に病変の程度の明らかな差を見出だしなかつた。このことは、結核海狸に BCG を経皮接種しても、BCG は海狸の臓器の既存病変を悪化させないことを示唆する。もしこのことが人体にもあてはまるならば、ツ反応自然陽転者はもちろん結核患者に

この程度の量の BCG を経皮接種して差支えないことになる。

しかし一方において私の実験では、対照として人型菌を接種せず、BCG 接種後そのまま撲殺剖検した第 4、5 群の臓器において、若干の病変を認めた。すなわち肺においては巣状白血球浸潤（結節）を、脾臓においては巣状白血球浸潤（結節）とび慢性病巣とをほとんど全例に認めた。ここにいう巣状白血球浸潤（結節）とは血管周辺における白血球の集積であつて、一般の結核結節のように巨大細胞、類上皮細胞、壊死等を示さないものであつた。

柳沢<sup>5)</sup>によれば、BCG の国家検定において、海狸に大量の BCG (30 mg) を皮下あるいは筋肉内接種すると、まれに (3.8%) 臓器に結核性病変を認める場合があるが、これらはすべて非進行性であつて進行性結核病変を認めることはないという。

私の実験の場合、BCG 接種のみの 17 頭のうち撲殺前に死亡したものは 1 頭のみで、これは飼育箱より墜落したものであつた。他の 16 頭の海狸においては、撲殺直前まで体重の増加は著明で、かつ剖検所見では結核菌は染色においても培養においても証明されず、また脾重量および脾体重比も正常値を示していた。またその病変は壊死性ではなく、またその巣状白血球浸潤（結節）は定型的な結核性の結節ではなく、また壊死性結節でもなかつた。したがつてこれらの病変はたとえ結核性病変であるとしても非進行性のものであつた。

それにしても、BCG の経皮接種が海狸の臓器にある程度の病変を惹き起こしうるものと考えざるをえない。このことは今後さらに追求すべきことと思われる。

### 結 論

結核菌の感染によつてツ反応のすでに陽転している海狸に、さらに BCG を反復経皮接種しても、BCG の接種局所にも全身的にもとくに副作用を認めない。したがつてツ反応の陰陽にかかわらず、BCG を無選択的に反復経皮接種することが許されてよいであろう。

このことにより、BCG 陽転者のツ反応を絶え間なしに陽性に保つことができ、また BCG 接種のさいのツ反応検査の手数を省略することができるであろう。

### 文 献

- 1) 斉藤秀夫：結核，35：29，昭35.
- 2) Nègre, L. et Bretey, J. : Ann. Inst. Pasteur, 64 : 189, 1940.
- 3) 大池弥三郎他：抗研誌，7：108，昭26.
- 4) 大池弥三郎他：抗研誌，7：234，昭26.
- 5) 小堀崧：弘前医学，5：56，昭29.
- 6) 小堀崧：弘前医学，5：61，昭29.



- 7) 小堀崧：弘前医学，5：239，昭29.
- 8) 藤木健治：弘前医学，6：265，昭30.
- 9) 藤木健治：弘前医学，7：564，昭31.
- 10) 梅村芳宏：弘前医学，8：640，昭32.
- 11) 梅村芳宏：弘前医学，9：1，昭33.
- 12) 梅村芳宏他：弘前医学，9：596，昭33.
- 13) 秋元義己：結核，36：162，昭36.
- 14) 朽木五郎作：結核，23(11~12)：18，昭23.
- 15) 柳沢謙：結核，28：475，昭28.

**BCG Revaccination to Tuberculin-"Positive" Individuals. Report 2. Animal Experiment on Tuberculin-"Positive" Guinea Pigs Infected with Virulent Human Tubercle Bacilli.**

BCG vaccination to tuberculin-positive individuals has hitherto been considered as a contraindication. One reason for this is that in the case of the present intracutaneous vaccination, the local reaction at the site of vaccination is stronger with these individuals than with tuberculin-negative ones. The other reason is that, because BCG vaccination is carried out in order to make positive the tuberculin reaction of the vaccinated, the vaccination to already positive individuals is not necessary.

However, from the point of furnishing a sufficient immunity, it is desirable to keep the tuberculin reaction induced by BCG vaccination always positive. With the booster vaccination system of BCG to the individuals only when their reactions have reduced to the negative level, as seen in the routine vaccination in Japan, there may be left a certain period of time during which the tuberculin reaction will remain as negative. Therefore it is desirable to vaccinate BCG, if possible, before the reaction converts into negative, which means the vaccination to tuberculin-positive individuals. Furthermore, if BCG can be inoculated to tuberculin positive-individuals, this will greatly facilitate the routine vaccination procedure, because it may be carried out without the preexamination of tuberculin reaction.

But all these alterations may become possible only when repeated vaccinations with BCG to tuberculin-positive individuals, including naturally infected ones, cause no untoward reaction, either locally or systemically.

In view of these circumstances an animal experiment was carried out in the following way :

Thirty-eight tuberculin-negative guinea pigs

were used. Twenty-one of them were infected with virulent human tubercle bacilli. Ten weeks after the infection with tubercle bacilli when their tuberculin reaction converted into positive, 16 of the 21 guinea pigs were vaccinated with BCG by means of scarification method or of inunction method. The remaining 5 of the 21 were not vaccinated with BCG, and were reserved as the control.

The other 17 of the 38 tuberculin-negative guinea pigs were vaccinated with BCG by means of scarification method or of inunction method, without infection with virulent tubercle bacilli.

All the guinea pigs except the 5 control ones were re-vaccinated with BCG by the same way as mentioned above, 6 weeks after the primary vaccination with BCG.

The local complications at the vaccination sites, tuberculin reaction and body weight were followed until the autopsy was performed 6 weeks after the re-vaccination with BCG.

The lungs, liver, lymph nodes and spleen were investigated both macroscopically and microscopically, and by staining and cultivating tubercle bacilli in these tissues.

The results and conclusions obtained are as follows :

1) The local complications at the vaccination sites of BCG are very slight and there are no abscesses and ulcers, even when BCG are administered, by means of scarification method or inunction method, to the guinea pigs whose tuberculin reaction has already converted into positive by the infection with virulent tubercle bacilli. These local complications are the same in grade as those found when BCG is vaccinated to the guinea pigs having negative tuberculin reaction.

2) The autopsy findings are the same in grade

in the guinea pigs being only infected with virulent tubercle bacilli as in those being infected with virulent tubercle bacilli and thereafter vaccinated with BCG.

3) It is concluded that neither local nor systemic complications are not seen, even when BCG is administered, transcutaneously or epicutaneously, to the guinea pigs having positive

tuberculin reaction, furthermore to the guinea pigs suffering from tuberculosis. Therefore, BCG can be administered trans- or epicutaneously to all the individuals, irrespective of the state of their tuberculin allergy.

4) Thus, it is possible to keep the tuberculin reaction always positive and to omit tuberculin test prior to BCG vaccination.