

結核菌発見 100 周年記念総説

BCG による結核予防接種

橋本達一郎

筑波大学基礎医学系

受付 昭和 57 年 5 月 13 日

BCG ワクチンの誕生は Koch が結核菌を発見してから 40 年近くも経つてからである (1921)。

この新しいミコバクテリア, *Mycobacterium bovis*, BCG は Calmette と Guérin の 13 年にわたる忍耐強い弱毒化継代培養の結果, 創られた人工産物で, Koch の結核菌発見について, 結核細菌学における第二の偉業であろう。しかし人工感染付与を目的とする Calmette の生菌ワクチンの着想は, Pasteur の弱毒生菌免疫論とその輝かしい成果に支えられたものである。

BCG ワクチンが誕生するまでの年月は決して短くなかつたが, この間ワクチン作製について数多くの試行錯誤が繰り返された。BCG の誕生はたまたま牛胆汁による結核菌の変異を観察した僥倖に基づくものであり, 現在でもその弱毒化の機序を明らかにすることはできないが, これによつてようやく対抗手段のなかつた結核の脅威と闘える武器を手に入れることができたのであつた。

しかし BCG ワクチンは誕生後平坦な途を歩まず波瀾にみちた試練をくりぬけて現在まで生存してきた。結核菌発見以来 100 年経つた今日でも, まだ BCG に代わる有効な免疫原を手にするができず, 有効な抗結核剤の相つぐ発見も, 結核の脅威にさらされている世界の途上国の多くの子供達には未だ充分な恩恵を与えるに至っていない。これらの子供達を結核から守る武器としては, 現在も依然として BCG に頼らざるをえない現況である。

この機会に, BCG 誕生以来約 60 年の間, ワクチンそのもの, その基礎をなす免疫学, 更に実際の BCG 予防接種が進んできた途を振り返り, BCG に関する研究の将来について考えてみるも無駄ではあるまい。わが国の BCG 研究の成果と将来の展望については昭和 50 年に結核病学会 50 年の歩みを記念する行事として, わが国の BCG 研究に貢献された研究者が集まつてシンポジウムが行なわれた¹²⁾。したがつてここでは視野を外に拡げ, BCG 誕生 60 年の世界における研究の歩みと将来について, WHO の BCG プロジェクトに参加した経験をふまえて私の考えるところを自由に述べることにしたい。

BCG ワクチンについて

BCG ワクチン自体の研究において最も目覚ましい進歩を示したのは, 凍結乾燥 BCG ワクチン (乾ワク) 製造のテクノロジーである。なかでもわが国の乾ワク製造技術は戦後著しい進歩を示し, その結果今に至るまで世界各国に BCG 乾ワクを輸出しているが, 日本の製造方式は今や全世界の途上国の主な BCG ラボラトリーにまで普及し, わが国の乾ワクと遜色のないものが生産されるようになってきた。

乾ワク研究に関するわが国の貢献は, 力価 (生菌数) の増大と保存乾ワクの安定性の 2 点であつた。わが国が戦後, まだ研究段階にあつた乾ワクを急いで全国民への強制接種にふみ切つた際には, ワクチンの生菌数は低く, したがつて接種後ツ反応陽転率も低かつた³⁾。液体ワクチンに比し凍結乾燥プロセスによつて 90% 以上の生菌が失われていた。この生残率が改善されたのは, BCG 培養の発育サイクルと凍結乾燥に対する抵抗性の関連が見出され⁴⁾、従来の定常期培養に代わつて対数期の若い培養菌が用いられるようになったことによる。この結果, 生残率は 30~50% に上昇させることができた。これが国際的の追試を受けて各国の BCG 菌株 (フランス株, デンマーク株などの代表的菌株) にも適用され, 乾ワクの力価が著しく改善されるようになったのは 1967 年以後である⁶⁾。対数期の BCG 培養を用いて製造された乾ワクは, 更に動物, ヒトにおいてツ・アレルギー惹起力の高いことも証明された⁷⁾。現在世界各地の BCG ラボラトリーで用いられている BCG 培養はすべて 7~9 日培養の対数期の若い BCG である。

第 2 の進歩は乾ワクの生菌数 (力価) を製造後安定に保つ方法の開発であつた⁸⁾。含水量 3% 以下に乾燥した真空熔封ワクチンを遮光して保存した場合, その生菌数は保存温度が高く保存期間が長くなるほど低下してゆく⁹⁾。この場合も対数期の BCG が最も耐久力の強いことが認められた⁶⁾が, 30°C 以上の温度環境で生菌数の低下を大幅に防止するのに役立つのは, 乾燥菌にアジュ

パントとして添加されるグルタミン酸ソーダの保護効果である。この発見はアメリカで行なわれたが¹⁰⁾、直ちにわが国で実用化され成功を収めた¹¹⁾¹²⁾。新しいアジュパントの発見により、それまで世界各国で用いられていた糖類(サッカロース、ラクトース、グルコースなど)のアジュパントは相ついでグルタミン酸ソーダに切り替えられた。グルタミン酸ソーダ乾ワクはいわゆる“heat-stable”ワクチンとして特に30℃以上の温度下に暴露された場合の耐熱性が大きいために、輸送や冷蔵設備の不備な熱帯地方の途上国で使用できるワクチンとして優れた点が評価されている¹³⁾¹⁴⁾。耐熱性の高い乾ワクも長期間高温にさらされると生菌数の低下は免れないが、この温度に対する耐性にもBCG菌株による差異が、凍結乾燥に対する抵抗性におけると同様に存在することが見出だされている¹⁵⁾⁶⁾。この点において日本株はフランス、イギリス、デンマークなどの菌株に比べて最も抵抗性の強いことが分かった。

BCGはその毒力固定後種々の時期に母国フランスを離れて世界各国に送られ、種々の培地で継代培養が重ねられ変異を起こした。このため各国で保有する菌株は上記生物学的性状のみならず免疫学的性状にも変化を起こし、いわゆる「菌株差」が生じた。フランス株は日本株、イギリス株に比べると毒力が強く、したがって菌あたりの免疫力が強い^{16)~18)}。各国へ散つたBCGは、毒力に関する変異では、強くなる方向が認められず、弱化の一途をたどつたようである。毒力が弱化する事はワクチン菌株としては、副作用の軽減化につらなるので好ましいことであるが、その代わり免疫力が低下する。優れた免疫力と少ない副作用を伴うワクチンが理想的であるが、これらを満足する菌株は今のところ見当たらない。

菌あたりの免疫原性が高い点が評価されて現在ではフランス株が、世界中で最も広く使用されており¹⁹⁾、他の菌株はそれぞれいくつかの国々に限定して用いられている。しかしフランス株によるBCGワクチンはこれまで特に新生児、乳幼児にリンパ節障害を中心とする強い副作用を起こし¹⁹⁾²⁰⁾、ワクチン接種量の調節をやむなくされている。これに対し日本株は菌あたりの免疫力が低くても、同時に毒力も低いために、接種量(生菌数)をあげてもリンパ節障害を伴う副作用は極めて少ないために、十分に高いツ反応陽転率を与えることのできる乾ワクをつくるのが可能である。

事実、ツ反応を指標に各国の菌株による乾ワクを比較した場合、日本株乾ワクは常に最も強いツ反応を与えることが国際的に認められている²¹⁾²²⁾。このようにみえてみると、私は、乾ワクの製造に最も適した特質をもつ日本株が、副作用も少なく、ツ反応を指標とする力価も高いのであるから最適のワクチン菌株のように考えられる。実際台湾では3年前にワクチン菌株をフランス株から日

本株に切り替えた。

将来、結核感染防御力の randomized controlled study が、日本株をも加えて国際的検討が行なわれることを強く望む次第である。

次に乾ワクの製造に関して日本のみが成しえた技術上の貢献について言及してみた。BCGワクチンは凍結乾燥後保存する場合に、生菌数すなわち力価の低下をもたらす要因として、温度、日光、含水量を考慮せねばならぬが、更に乾燥生菌が真空の下に保存されない急速な生菌の死滅を招くことに注意せねばならない²⁴⁾。このためワクチンをアンプルに入れて真空熔封すればよいが、真空下で凍結乾燥したワクチンを常圧にもどし再びアンプルを真空熔封することはワクチン量産上大きな障害となる。限部はこのためにアンプルの自動真空熔封機を發明して、乾ワク製造の最終段階の最大の技術的難問を解決した。この独創的な機械は日本のみで生産され、1970年以降、世界各国に輸出され、途上国のBCGラボラトリーにおけるBCG乾ワクの量産に必須のものとして寄与している。WHOの世界にまたがる6地域での乾ワク生産は各地域に1~2の中心的BCGラボラトリーの建設によつて推進されてきたが、そのネットワークの完成は今一步のところきいている。私は世界の途上国がいつでも容易に良質のBCG乾ワクを手にして結核制圧に成功する日のくることを待ち望んでいる。

BCG 免疫学の基礎的研究

Kochは結核菌発見にひき続き、菌に由来する抗原としてツベルクリン(ツ)を得たが、結核死菌体およびその代謝産物はすべて免疫原としては失敗に帰した。すなわちこれらの抗原では細胞性免疫の感作が成立しなかつたためである。結核生菌はしかし、細胞性免疫の強力な抗原であるために、弱毒化結核生菌(BCG)によつて安全な人工的感染をまず与え、再感染結核を防御するという着想は合理的なものであつたと思われる。したがつて1960年代に始まつた細胞性免疫に関する免疫学の進歩は長い間不毛の地であつたBCG免疫学の基礎研究に推進の活力を与え、BCGワクチンおよびその予防接種に強固な理論的基盤を与えることになつた。

事実結核の感染防御に関する細胞性免疫学は、乾ワク製造のテクノロジーの進歩に伍してこの10年間に著しい発展を遂げた。結核の抗菌免疫は、BCG生菌感作によつて誘導された感作T-リンパ球が、感染結核菌に由来する抗原の免疫学的刺激によつて合成、放出するリンフォカインを介して生ずることがまず明らかにされた。更に感染防御力はリンフォカインによつて活性化されたマクロファージの抗菌作用に基づくことが分かつた。BCG免疫の本態が、細胞および物質レベルでようやく明らかにされようとしている現在である²⁵⁾。

BCG 免疫に伴って、長い間不明であり混乱のもとであつたツ遅延型アレルギーの抗菌免疫における役割も今や細胞性免疫の effector cell および化学的メディエーター(リンフォカイン)のレベルで解析が行なわれつつある。結核の抗菌免疫も遅延型ツ・アレルギーもインタクトの T-リンパ球によつて受身伝達されるが、両者の惹起に対応する化学的メディエーターとしてのリンフォカインは同一ではない可能性が明らかになつてきた²⁵⁾⁻²⁷⁾。最近の研究によると、抗菌力を発現するマクロファージの活性化には、マクロファージ活性化因子(MAF)が関与し、このリンフォカインはツ反応の発現に関連するとみなされる他のリンフォカイン: SRF (皮膚反応惹起因子), MCF (マクロファージ走化性因子), NCF (好中球走化性因子), および VPF (血管透過性因子) とは分離され化学的に別個のものであるという結果が得られている²⁶⁾⁻²⁸⁾。

活性化マクロファージによる結核菌に対する殺菌作用の発現は、したがつてツ・アレルギー惹起因子の存在を必要とせず、この意味で両者は分離しうるが、これらのリンフォカインが T-リンパ球から放出される調節機序についてはまだ不明である。ゆえに現象としてツ・アレルギーと抗菌免疫の平行、分離する条件を明確にすることはできず、ツ反応が感染防御力の指標として全く価値がなくなつたということとはできない。しかし MAF は試験管内でマクロファージの游走を阻止する MIF と同一かもしれないという結果が得られているので²⁸⁾、抗菌力の程度を MAF や MIF の測定によつて、より簡単に表現できる方法が見出だされればツ反応の測定よりは合理的であるかもしれない。

以上のように結核に対する感染防御力が、細胞、物質レベルで解析されるようになって MAF で活性化されたマクロファージの殺菌機構が研究されつつあるが、一方では MAF が悪性腫瘍に対して細胞障害作用を示すことが、マウス、モルモット、ヒトなどで明らかにされている²⁵⁾。BCG の抗癌作用はかなり古くから指摘され非特異的な RES 刺激作用とされたものが、1970年代に入り、アメリカの Zbar ら²⁹⁾によるモルモット同系腫瘍に対する画期的な抗癌免疫実験により、BCG 癌免疫療法の研究は一躍全世界に拡大され、先進国の一部では BCG に関する興味は結核に対するよりも癌に対する方が大きくなる有様となつた。ここでは BCG 免疫の抗腫瘍作用機序については別の総説にゆずり³⁰⁾、ふれないことにしたい。BCG の抗腫瘍活性について、生菌を置換する物質として BCG 細胞壁(CWS), N-アセチルムラミルダイペプチド(MDP)の方向へ研究が進められたが³⁰⁾、抗結核免疫に対してはこれらの物質がまだ BCG 生菌に代わつて使用されるには至っていない。

MAF/MIF に比べてツ反応の発現に関与するリン

フォカインの精製はまだ進展していないが、BCG 接種がツ・アレルギーを誘導するように働かず、かえつてサプレッサー T-細胞をつくつてツ・アレルギーの誘導を抑制するという興味ある知見に言及しておきたい。この研究は BCG による遅延型アレルギーの発現がマウスの系統によつて異なるという観察に始まり、低反応性マウスでは BCG 接種によつてサプレッサー T-細胞が発生し遅延型アレルギーの誘導を抑制することが分かつた³²⁾。このことはヒトの BCG によるツ反応難陽転者の場合も、サプレッサー T-細胞が関与している可能性を示唆している。BCG 高反応系マウスでは BCG による癌の免疫療法が成功し、低反応系マウスでは成功しなかつたという観察もあるので、このサプレッサー T-細胞の抑制作用は生体防御に関する細胞性免疫の誘導にまで影響しているかもしれない。今後の研究の進展が望まれるところである。

BCG 予防接種の実際と研究

BCG ワクチンが誕生した1921年、Weill-Halléによつて初めて新生児への BCG 経口投与が行なわれたが、これはむしろ BCG の有効性よりも、安全性の確認が第一であつたようである。以来、BCG 接種法は経口投与、皮下接種、皮内注射と変遷し、現在世界の大多数の国々では最も効果が確実で副作用の少ない接種法として皮内注射法が採用されている。更にわが国およびアメリカを初めとする少数の国々では皮内注射法に代わつて経皮接種法(主として Multiple puncture 法)が採用されるに至っている。

最初に試みられた BCG 経口投与はツ反応の陽転がみられなかつたので免疫効果が低いと批判をうけ、非経口的接種法へと進んできたのであるが、今度は接種局所副作用が問題となり、その軽減化の極限として経皮接種法に到達したのが現状である。経皮法についても最初のアメリカのディスク法³³⁾(ローゼンタール)、フランスの切皮法、わが国の管針法(朽木)³⁴⁾³⁵⁾など種々の方法が考案され、局所副作用軽減のために Rosenthal の創始(1939年)以来すでに半世紀近くの時が経過した。しかし人体に一定量の抗原(BCG 生菌)を入れるうえでの不確実性のために、経皮法が皮内注射法を駆逐するに至らず、途上国での集団接種にはもつぱら皮内注射法が用いられている。このように BCG 予防接種は有効性を前提としてもつぱら副作用軽減の接種技術について研究されてきたが、核心となる予防接種の有効性についてはどのような研究が進められてきたのであろうか。

わが国では液体 BCG ワクチンを用いて主として皮下注射法により昭和13年から18年にかけて学術振興会第8小委員会の全国的な研究組織が BCG ワクチンの安全性と効果に関する大規模な協同研究を行ない、BCG は結

表1 BCG 予防接種の結核感染防御効果
—厳密な対照を置いて実施した7実験—

接種対象	文献番号	接種時期	観察期間(年)	防御率* (%)
北米インディアン (1~18歳)	37	1935~38	9~11	80
シカゴ乳幼児	38	1937~48	12~23	75
プエルトリコ 一般住民(20歳以下)	44	1949~51	5.5~7.5	31
ジョージヤ・アラバマ 一般住民(5歳以上)	40	1950	14	14**
イギリス学童 (14~15.5歳)	39	1950~52	15	78
南インド マダナバル 一般住民(全年齢)	43	1950~55	2~7.5	60
南インド チンダルプット 一般住民(全年齢)	36	1968~71	7.5	0

(Sutherland, 1966に追補)

* 防御率(%) = $\frac{\text{対照群の結核発病率} - \text{BCG 群結核発病率}}{\text{対照群の結核発病率}} \times 100$

** 統計学的に対照群と BCG 群との間に有意差なし。

結核死亡率を1/2に、結核罹患率を1/8~1/9に減少することができたと決論し、BCGが安全で有効なワクチンであることを明らかにした²⁾。接種対象は看護婦、兵士、工場労働者、生徒などであった。これ以後、BCGの感染防御効果はツ反陽転率のみで評価され、乾ワクに切り替えられてから現在に至るまで、BCG予防接種の感染防御力に関する randomized controlled study はなかつた。しかし世界に目を転ずると、表1に示すように1935年にアメリカで開始された BCG 接種効果の研究から最近の南インドのフィールド実験に至るまで、厳密な対照を置いた比較研究として実施されたものは7例あり、その有効性に関する結論は全く無効から防御率80%に至るまで一定の結論が得られず、むしろ混乱している現状である。殊に1968~1971にわたって世界で初めての乾ワクを投与した南インドのフィールド実験は、BCGの効果なしと判定された最も新しいデータである³⁶⁾だけに、インド全国は勿論、世界の国々に深刻な影響を与えつつある。

1978年までに世界中で BCG 接種を受けた人口は約5億人に達し、64カ国で強制接種が奨められている現状をみると、BCG 接種に費やされてきた費用や労力は莫大なものである。前述のごとく WHO/UNICEF の協力で WHO の各地域には BCG ラボラトリーが確立され、その他自国でそれぞれの BCG ラボラトリーを運営しているところはかなり多い。もし BCG 乾ワクによる予防接種の効果が全くないとすれば今までの莫大な努力の結集に何と答えられるであろうか？

表1についてみると、北米³⁷⁾³⁸⁾およびイギリス³⁹⁾では

75~80%の結核防御率が液体 BCG ワクチンの接種で得られた一方、アメリカ南部で実施された BCG 接種の効果はほとんど無効であった⁴⁰⁾。この効果の大きな変動としては従来次の3つの要因が最も大きな可能性をもつとしてあげられている。(1)非定型抗酸菌による感染。特にアメリカ南部や南インドに多い非定型抗酸菌による感染は BCG の免疫効果判定に干渉を起こして防御率を低下させる。(2)力価の低いワクチンの使用。これは最も明白な説明であるが、液体ワクチンにしてもアメリカ南部で用いられた BCG はシカゴの Tice ラボラトリーが供給したもので、その免疫原性がかなり低い変異株であったことが疑われる。私が1949年 Tice ラボラトリーから分与された BCG 菌株は異常に毒力の低下した変異株であった⁴¹⁾。(3)環境の結核発病率の低下。Sutherland⁴²⁾は BCG 未接種の対照群における結核発病率(%)が接種群の結核防御率と平行することを見出だしている。すなわち BCG の結核防御効果は結核発生の高い地域では高いが、それが低下すると BCG 有効性の発現も低下するという観察である。以上の3因子について総括してみると、結核発病の高い地域で力価の高い BCG ワクチンを用いて予防接種を行えば、ほぼ80%に近い有効性を得るが、非定型抗酸菌の感染が拡がっている地域では南インドやアメリカ南部のようにそれは50~60%に低下し⁴³⁾⁴⁴⁾、更に結核発病の減少、ワクチン力価の低下に伴うならば BCG の感染防御効果はなおいつそうの著しい低下を免れぬであろう。

さて表1の上から第7番目の最も新しい南インドでの BCG 乾ワク予防接種はデンマークおよびインド製の BCG 乾ワク(フランス株およびデンマーク株)を用いて1968~1971の間に206の村にわたる36万人の住民を対象としたものである。この地域は非定型抗酸菌およびレプラが極めて流行するところである。実験群の設定、randomization、フォローアップの実施にはコンピューターの助けを借りて万全を期し、使用ワクチンは国際的検定を受け、ワクチンの使用法についても誤りがなかつたという。結核発病の判定は、細菌学的に菌の証明が少なくとも2回陽性のものに限定された。また10歳以下の年齢層は BCG の効果判定からは除外された。実験結果についての第1報は1979⁴⁵⁾に、詳細は1980に発表されたので、BCG 接種が無効であった要因について現在までに多くの討論が行なわれ、無効を説明するための仮説がいくつか提出されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

これらの要因や仮説を要約すると、まず第1にこの実験地区に疫学的に異常な現象が認められたという。それは感染性結核の有病率が高いにもかかわらず、観察期間中の結核発病率が極めて低かつたことである。元来この南インド地区で分離された結核菌の毒力が低いことはすでによく知られた事実であつたが、かかる結核菌による

感染流行地では結核発病の様相、住民の感作状態が他と異なつた条件をつくり出しているのかもしれない。第2に認められたことは BCG 接種後のツ・アレルギーの消退が速やかに起こつたことである。これは地区住民の免疫学的応答に特異なものを考えしめるという。この実験地区はレプラ、非定型抗酸菌の感染が広く拡がっているところであるが、BCG 接種が無効であつた原因としては種々の要因が重なる中で、とりわけこの地区に流行する結核の病原性の特異性に焦点が当てられているようである⁴⁸⁾。

私は以上のごとき憶測に対して、前述の BCG の感染防御力低下に関する要因の中でとりあげられているワクチンの力価の低下、および乾ワク接種操作の不手際による BCG 生菌接種量の低下をとりあげたい。すでに液体 BCG ワクチンについて D'Arcy Hart⁴⁹⁾ はワクチン力価の低下が BCG の有効性を低下せしめる最大原因であることを指摘している。私はインドのこのフィールド実験が、乾ワクを用いて行なつた初めての controlled study であつたことを重視したい。したがつてこの実験結果は「乾燥 BCG ワクチン」の感染防御力が認められなかつたとするべきであろう。

BCG 接種の無効を説明しようとするいくつかの仮説には、不幸にして乾ワクそのもの、または乾ワク接種量中の生菌数の低下に大きな疑いを提出しているものはない。私はまず、乾ワクを用いてかかる大規模なフィールド実験をするには1968年は「時期尚早」であつたことを懸念する。私はこの実験のために乾ワクを提供した2つの BCG ラボラトリーに、コペンハーゲンには1967年⁶⁾、インドのマドラスには⁴⁹⁾1970年に乾ワク製造の助言者として訪問し、当時それぞれのラボラトリーでつくつていた乾ワクがいかにか低質、不安定のものであつたかを知っている。また実験当時乾ワクが高温のフィールドで適切に溶解され、予期した生菌数が皮内注射されたであろうかという心配も払拭できない。この実験では接種場所、または接種後に使用ワクチンが検査されていないからである。ワクチンの力価の低下に非定型抗酸菌の感染、結核発病率の低下が加われれば、インドの最近のトライアル以前に得られた6つのフィールド実験例からみても、BCG の防御効果は対照と有意の差がないまでに低下するであろう。

南インドの BCG 予防効果の発表により実際に打撃をこうむるのは、無防備で結核の脅威にさらされる途上国の幼・小児である。しかし幸いにも WHO が召集した結核専門家の検討グループは、南インドのデータにかかわらず、乳・幼児には BCG の接種を継続してゆくことを勧告している⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁵¹⁾。乳・幼児に対する BCG 予防接種の controlled study はほとんどないが、これまでに得られたいくつかの retrospective study または散発的な小

規模の経験例では、例外なく BCG が幼・小児の結核防御に有効であつたことを示している⁵²⁾。殊に結核有病率のまだ高い地域では、生後なるべく早い時期に（少なくとも乳児期に）、確実な BCG 接種を行なつて子供達を重篤な血行性結核から防御すべきであろう。私は将来、日本株をも含めたいくつかの代表的 BCG 乾ワクを用いて幼・小児を対象に randomized controlled study の行なわれることを心から願っている。

文 献

- 1) 染谷四郎・橋本達一郎: 第1部 BCG. II. 結核臨床50年, その歩みと今日の問題点, 結核, 50: 327, 1975.
- 2) 染谷四郎・橋本達一郎: BCG, 結核, 50: 423, 1975.
- 3) 室橋豊穂他: 市販乾燥 BCG ワクチンの力価について, 結核, 29: 423, 1954.
- 4) 橋本達一郎他: BCG 乾燥ワクチンの製造条件に関する研究. 第1報. 凍結乾燥に対する抵抗性と Growth cycle との関連, 医学と生物学, 20: 187, 1951.
- 5) 橋本達一郎: BCG の凍結乾燥に対する抵抗性と growth cycle との関連について, 日細誌, 7: 43, 1952.
- 6) Hashimoto, T. et al.: Resistance to freeze-drying and heat stability after freeze-drying of some BCG strains, WHO document, WHO/BS/69, 956, Add. 1: 1, 1969.
- 7) 橋本達一郎: 乾燥 BCG ワクチンの皮内接種について, 結核, 28: 368, 1953.
- 8) 橋本達一郎: 市販乾燥 BCG ワクチンの保護物質について, 根井外喜男編, 凍結・乾燥と保護物質, p. 114, 東大出版会, 1972.
- 9) 橋本達一郎・高野袈裟男: BCG の生存に及ぼす保存環境の影響について, 医学と生物学, 30: 230, 1954.
- 10) Miller, R. and Goodner, K.: Studies on the stability of lyophilized BCG vaccine, Yale J Biol Med, 25: 262, 1953.
- 11) Cho, C. and Obayashi, Y.: Effect of adjuvant on preservability of dried BCG vaccine at 37°C, Bull WHO, 14: 657, 1956.
- 12) 橋本達一郎・関根 修: 37°C 保存乾燥 BCG ワクチンの生菌数に及ぼす浮游媒液の影響について, 医学と生物学, 42: 39, 1957.
- 13) WHO Tuberculosis Research Office and Research Institute of the Japan Anti-Tuberculosis Association: A field trial of freeze-dried glutamate BCG vaccine, Preliminary report, Bull WHO, 17: 289, 1957.
- 14) Geser, A. and Azuma, Y.: Further studies on the heat-stability of freeze-dried glutamate BCG vaccine, Bull WHO, 22: 171, 1960.
- 15) Bunch-Christensen, K.: The thermostability of different BCG products, WHO document, WHO/TB/81, 118, 1981.
- 16) Bunch-Christensen, K. et al.: The virulence of

- some strains of BCG for golden hamsters, Bull WHO, 39: 821, 1968.
- 17) Ladefoged, A. et al.: The protective effect in Bank Voles of some strains of BCG, Bull WHO, 43: 71, 1970.
 - 18) Sawada, T. and Hashimoto, T.: Study on BCG strain, Sympo Ser immunobiol Standard, 17: 109, 1971.
 - 19) International Symposium on BCG vaccine, symposia series in immunobiological standardization, 17: 10, 1971.
 - 20) 許書刀: 乳幼児に対する BCG 経口接種, 結核, 30: 730, 1955.
 - 21) National Institute of Tuberculosis, Philippines: Report on field assessment of BCG freeze-dried vaccines from Alabang Serum and Vaccine Laboratories, 1980.
 - 22) Hashimoto, T.: BCG, The Vaccination, Theory and Practice, 5 Rep. Ser.: 39, 1975, International Medical Foundation of Japan.
 - 23) Vallishayee, R.S. et al.: Tuberculin sensitivity and skin lesions in children after vaccination with 11 different BCG strains, Bull WHO, 51: 489, 1974.
 - 24) 橋本達一郎: BCG 乾燥ワクチンの製造条件に関する研究. 第V報. 凍結乾燥 BCG に対する空気の影響, 医学と生物学, 22: 71, 1952.
 - 25) 小野崎菊夫・橋本達一郎: マクロファージを活性化するリンフォカイン——MIF の精製から細胞性免疫の発現まで——, 蛋白質・核酸・酵素, 26: 1910, 1981.
 - 26) Onozaki, K. et al.: Production of an antibody against guinea pig MIF, I. Specificity of the anti-MIF antibody, Cell Immunol, 48: 258, 1979.
 - 27) Onozaki, K. et al.: Production of an antibody against guinea pig MIF. II. Analysis of the antibody-reacting material using radiolabeled lymphokines, Cell Immunol, 55: 465, 1980.
 - 28) Onozaki, K. et al.: Production of an antibody against guinea pig MIF. III. Biological activity of MIF recovered from immunoadsorbent column chromatography, Cell Immunol, 61: 165, 1981.
 - 29) Zbar, B. et al.: Tumor immunity produced by the intradermal inoculation of living tumor cells and living Mycobacterium bovis (Strain BCG), Science, 170: 1217, 1970.
 - 30) Zbar, B. et al.: Tumor suppression by cell walls of Mycobacterium bovis attached to oil droplets, J Nat Cancer Inst, 48: 831, 1972.
 - 31) 徳永 徹: BCG の抗腫瘍作用の機序, 結核, 55: 351, 1980.
 - 32) Nakamura, R.M. and Tokunaga, T.: Induction of suppressor T cells in delayed-type hypersensitivity to Mycobacterium bovis BCG in low-responder mice. Infect Immun, 28: 331, 1980.
 - 33) Rosenthal, S.R.: BCG vaccine: Tuberculosis-cancer, 1980, PSG Publishing Co. Inc., USA.
 - 34) 橋本達一郎: 新しい経皮接種法による BCG 接種, 日本医師会雑誌, 60: 287, 1968.
 - 35) Sawada, T.: BCG vaccination by multiple puncture method employed in Japan, Symp Ser immunobiol Standard, 17: 295, 1971.
 - 36) Tuberculosis Prevention Trial, Madras: Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention, Indian J Med Res, 72 (Suppl.): 1, 1980.
 - 37) Aronson, J.D.: Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination, Amer Rev Tuberc, 58: 255, 1948.
 - 38) Rosenthal, S.R. et al.: BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analysed, Pediatrics, 28: 622, 1961.
 - 39) Medical Research Council: BCG and Vole Bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life, Bull WHO, 46: 371, 1972.
 - 40) Comstock, G.W. and Palmer, C.E.: Long-term results of BCG vaccination in the Southern United States, Amer Rev Resp Dis, 93: 171, 1966.
 - 41) 橋本達一郎・山口 登: BCG 菌株間の菌力の差異について, 医学と生物学, 31: 239, 1954.
 - 42) Sutherland, I.: State of the art in immunoprophylaxis in tuberculosis, Proc. Conference on immunization in tuberculosis, Oct., 1971.
 - 43) Frimodt-Møller, J. et al.: Observations on the protective effect of BCG vaccination in a south Indian rural population, Bull WHO, 30: 545, 1964.
 - 44) Palmer, C.E.: et al. Community trial of BCG vaccination, Amer Rev Tuberc pulm Dis, 77: 877, 1958.
 - 45) Tuberculosis Prevention Trial: Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention: first report, Bull WHO, 57: 819, 1979.
 - 46) Report of a ICMR/WHO Scientific Group on Vaccination against Tuberculosis, WHO Technical Report Series, No. 651, 1980.
 - 47) Report of a WHO Study Group on BCG vaccination policies, WHO Technical Report Series, No. 652, 1980.
 - 48) Ten Dam, H.G. and Pio, A.: Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination, WHO working document, WHO/TB/80. 114, 1980.
 - 49) Hart, P.D.: Efficacy and applicability of mass BCG vaccination in tuberculosis control, Brit Med J, 1: 587, 1967.
 - 50) Hashimoto, T.: WHO assignment report on freeze-dried BCG vaccine production in India, SEA/vaccine/41, 1971.
 - 51) Report of a joint IUAT/WHO study group on Tuberculosis control, WHO Technical Report Series, 671, 1982.
 - 52) Ten Dam, H.G. and Hitze, K.L.: Does BCG vaccination protect the newborn and young infants?, Bull WHO, 58: 37, 1980.