HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | BCGの動物体内に於ける消長並びに分布について |
| Author(s) | 信太, 隆夫; 横井, 敏夫; 新明, 美仁 他 |
| Description | |
| Citation | 結核の研究, 2, 102-109 |
| Issue Date | 1955-03 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/26566 |
| Type | departmental bulletin paper |
| File Information | 2_P102-109.pdf |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# BCGの動物体内に於ける消長並びに分布について

信太隆夫　横井敏夫
新明美仁　荻田友雄
(北海道大學結核研究所細菌部　主任 大原達教授)

## 1. 緒　　言

結核の免疫は生菌を以てしなければ十分な効果が得られないと云う定説に従つて，これまで色々な無毒乃至弱毒生菌による結核免疫法が考えられて来た。BCGがその中最も優れたものである事は云う迄もない。今日その効果を疑う者は無いが，予防ワクチンの理想から云えば，結核の場合と雖もやはり死菌ワクチンを用いる事が望ましく，事実この方面の研究も非常に多くなされて居る。その中の2，3は既にある程度の効果を見ている様ではあるが，全般的には未だ実験の域を脱せず，BCG程広く普及されるに至つていない。ここで当然，一般に生菌免疫と死菌免疫との間には質的な差があるものであるか，或いは量的な差に過ぎないものか，と云う事が問題になつて来る。この問題は広い角度からの考究を必要とする難問であり，我々は未だ十分満足すべき解答に接していないが，同時に又免疫学上，予防医学上重要な問題である事は論を俟たないであろう。殊に結核に於てこの問題の一端を追究する事は，果して結核の免疫が生菌以外十分な効果をおさめられないものかどうか，を解決する上に必要になつて来る。死菌が体内で増殖しないに反し，生菌は多かれ少なかれ体内での増殖を考えに入れなければならない。従つてBCGを接種した場合，その優れた効果は菌の体内増殖による免疫力の量的な増強に原因を求むべきか，或いは死菌と生菌の間に本質的な差を認むべきであるか，に就いて我々は検討すべきであると考える。この意味でBCGの動物体内に於ける消長並びに分布を調べる事は大きな意義を持つ。故に我々は一定量のBCGを動物に接種して，これが生体内でどの程度まで増殖し得るかを観察すると共に，併せてその分布状態，臓器内菌数の推移等を調べて見た。かかる研究は勿論既に何人かの学者によつて行われて来たが，毒力結核菌の体内消長を調べた業績に較べればその数は決して多くない。而もその成績は概観的に見て大差ないとしても，細部に関しては必ずしも一致した成績を見ていない様である。例えば菌の生体内生存期間について見ると，Strenger[1]は5乃至100 mgのBCGを海猽の腹腔内に接種した場合，菌は5週以後培養によつて証明されなかつたと云い，Tunara[2]は同じく腹腔内接種によつて850日も菌が生存(骨髄内)して居たのを見ている。両者の中間に位するものとして加藤[3]は60日，Domingo et al[4]は90日以内，Boquet et al[5]は100日，Gernez-Rieux et al[6]は175日，Griffith[7]は7箇月，Birkhaug[8]は577日，と夫々の存続期間を報告して居る。又BCGの体内増殖について見ても，ある学者は一定期間の増殖を認めて居り，ある学者は極めて短期間の間に死滅すると唱えて意見の一致を見ない。勿論これ等の喰い違いに対しては，接種菌自身の条件及び被接種動物の条件が夫々異なつている事を念頭に置くべきであろう。然し原因はそれのみではなさそうである。BCGの体内分布及び消長は臓器によつて時期的，量的に異なつているから，菌の体内に於ける運命はその動物体全体の総菌数を以て判断すべきであろう。従来の報告は単に臓器的に消長を調べたのみで，かかる総括的な観点に立つて増殖するか否かを論じたものは少ない様に思われる。我々は総菌数から見てBCGは殆んど体内で増加する傾向のない事を知り得たのであるが，一面から考えればこの様に殆んど毒力のない菌がさほどの増殖能力を持たない事は当然かも知れない。このdataを基にして死菌免疫の効果を比較して見る事が，次に我々の追求すべき課題である。

## 2. 実験方法

1) 使用菌株：予研より分与を受けた予研株を用いた。

2) 接種菌液：BCGのソートン培養(ソートン移植2代目)10日目のものから菌膜を型の如く水晶玉入りコルベンにとり，手振り法でper cc夫々100 mg，1 mg及び0.01 mgの菌液を作つた。

3) 実験動物：350乃至500 gの健康海猽計64頭を3群に分け，第1群には100 mg/cc，第2群には1 mg/cc，第3群には0.01 mg/ccの菌液を何れも1 cc宛右下腹部皮下に注射した。用いた頭数は第1群6頭，第2群30頭，第3群28頭である。

4) BCGの体内消長観察：第1群は大量の菌を接種した場合のBCG撒布速度を見るのが目的であるから5時間後及び24時間後の2回に夫々3頭宛屠殺し，接種局所，

膝蹉淋巴腺，これを除いた他の淋巴腺，肺，肝，脾，腎について定量培養を行い臓器1g当りの菌数を求めた。体内総菌数を数えるには，各臓器の重量（単位g）にかくして得た菌数を乗じ，その総和を求めれば良い。尙この群は接種菌量が多いので1つの臓器の菌が器具等により他の臓器に混入しない様細心の注意を払い，且つ各臓器毎に表面を蒸溜水で良く洗つてから培養を行つた。

第2群及び第3群は接種後1日，5日，10日，20日，30日，40日，50日の7回に亘つて各5頭宛（5日目迄は3頭宛）屠殺し，上記の臓器について定量培養を行つた。総菌数の求め方も全く同じである（尙第3群は1日目の観察を省略した）。

### 3. 実験成績

海猽64頭の各々に於ける臓器別集落数は第1表に示し通りである。第2表は各臓器の重量表で，この値を第1表の集落数に乗じた後，同一群の平均を取つたものが第3表の定量培養成績表である。第1群の5時間後の成績は同じく第4表に示した。第1図及び第2図は夫々第2群（1 mg接種）第3群（0.01 mg接種）に於けるBCGの消長を第3表によつて図に描いたものである。

第2群の接種局所について見ると，第1図の如くBCGは明らかに減少の一途を辿るのみで，接種後1日目に較べれば50日には殆んど1/1000にまで減少する。その代り局所に於ける菌は5日にして所属淋巴腺たる右膝蹉淋巴腺をはじめその他の淋巴腺，脾，等の淋巴腺組織に現われ，前2者に於ては10日目，脾に於ては20日目迄急激な増加を見せ以後次第に減少して行く。0.01 mg接種の第3群に於てもこれと全く同様で，局所に於て増加する傾向は見られなかつた。右膝蹉淋巴腺では10日目まで，その他の淋巴腺及び脾では20日目まで増加を続け，以後緩徐に減少している。

肺，肝，腎については両群共極めて不規則に菌の出現を見るのみで増殖の傾向はなく，殊に肺，腎に菌の出現をみる事は例外的と云つて良い。然し100 mg程度の大量を接種した場合は，5時間にして既に所属淋巴腺は勿論，その他の淋巴腺，脾，肝等に現われ，24時間後には肺にも菌が認められた。但し腎には何れの場合も菌を証明し得ていない。同じ時期の1 mg接種群と比較して見ると，この群は右膝蹉淋巴腺に菌の出現を見たのみで他のすべての臓器

**第1表**　各組織及び臓器別集落数（括弧内の数字は稀釋倍数を示す）

| 屠殺日時 | 接種量 | 動物番號 | 局所 | 膝蹉淋巴腺 | その他の淋巴腺 | 肺 | 脾 | 肝 | 腎 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5時 | 100 | 21 | 76.3 ($10^7$) | 12 ($10^3$) | 0 | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0.3 ($10^2$) | 0 |
| | | 22 | 89.7 ($10^7$) | 15.3 ($10^3$) | 1.7 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 23 | 53 ($10^7$) | 53 ($10^3$) | 6.3 ($10^2$) | 0 | 4.0 ($10^2$) | 4.0 ($10^2$) | 0 |
| 1日 | 1 | 101 | 120.7 ($10^5$) | 10.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 104 | 52 ($10^5$) | 10 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 106 | 46 ($10^5$) | 8 ($10^2$) | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 100 | 24 | 54.5 ($10^7$) | 51 ($10^4$) | 0 | 0 | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0 |
| | | 25 | 63 ($10^7$) | 220.5 ($10^4$) | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 |
| | | 26 | 2 ($10^7$) | 29.5 ($10^4$) | 0 | 41.7 ($10^2$) | 0.3 ($10^2$) | 1.3 ($10^2$) | 0 |
| 5日 | 1 | 27 | 12.7 ($10^5$) | 8.7 ($10^3$) | 0 | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | | 28 | 13.7 ($10^5$) | 17.3 ($10^3$) | 6.7 ($10^3$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 29 | 63 ($10^5$) | 4.7 ($10^3$) | 0 | 0 | 0.7 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | 0.01 | 111 | 2.7 ($10^3$) | 0.7 ($10^3$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 112 | 46.5 ($10^3$) | 7.7 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 113 | 19.3 ($10^3$) | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10日 | 1 | 30 | 99.3 ($10^5$) | 91.6 ($10^3$) | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0 |
| | | 31 | 44 ($10^5$) | 203.3 ($10^3$) | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 32 | 19.7 ($10^5$) | 58.6 ($10^3$) | 1 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 屠殺日時 | 接種量 | 動物番號 | 局所 | 膝窩淋巴腺 | その他の淋巴腺 | 肺 | 脾 | 肝 | 腎 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10日 | 1 | 42 | 115 ($10^4$) | 373.3 ($10^2$) | 1061.3 ($10^2$) | 0.3 ($10^3$) | 10 ($10^2$) | 0.5 ($10^2$) | 0 |
| | | 44 | 1293 ($10^4$) | 1235 ($10^2$) | 14 ($10^2$) | 0.3 ($10^3$) | 126.6 ($10^2$) | 2.6 ($10^2$) | 39.6 ($10^2$) |
| | 0.01 | 61 | 16.0 ($10^4$) | 151.7 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 72 | 243 ($10^4$) | 938.6 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 114 | 10.3 ($10^3$) | 23 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 115 | 18.5 ($10^3$) | 0 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 116 | 23.6 ($10^3$) | 11 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20日 | 1 | 33 | 7 ($10^5$) | 20 ($10^3$) | 14.3 ($10^2$) | 0 | 17 ($10^2$) | 0.3 ($10^2$) | 0 |
| | | 34 | 43 ($10^5$) | 180 ($10^2$) | 54.5 ($10^2$) | 0 | 19.4 ($10^2$) | 0 ($10^2$) | 0 |
| | | 35 | 28.5 ($10^5$) | 24.3 ($10^3$) | 45.7 ($10^2$) | 0 | 43 ($10^2$) | 0.6 ($10^2$) | 0 |
| | | 50 | 97.4 ($10^4$) | 52.6 ($10^4$) | 11.3 ($10^2$) | 0 | 124 ($10^2$) | 1.0 ($10^2$) | 0 |
| | | 60 | 32 ($10^4$) | 17.3 ($10^4$) | 19.6 ($10^2$) | 0 | 25 ($10^2$) | 0.3 ($10^2$) | 0 |
| | 0.01 | 1 | 20 ($10^3$) | 8 ($10^2$) | 57 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 6 | 0.3 ($10^3$) | 6.7 ($10^2$) | 61.5 ($10^2$) | 2.3 ($10^2$) | 0.6 ($10^2$) | 6.3 ($10^2$) | 0 |
| | | 9 | 11.3 ($10^3$) | 54.7 ($10^2$) | 40.2 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 71 | 3.3 ($10^4$) | 3.7 ($10^4$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 74 | 78.6 ($10^4$) | 1.9 ($10^4$) | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30日 | 1 | *2 | | | | | | | |
| | | 56 | 4.1 ($10^4$) | 13.3 ($10^3$) | 10.6 ($10^2$) | 0 | 9.0 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | | 57 | 28.3 ($10^4$) | 30 ($10^3$) | 4.6 ($10^2$) | 0 | 4.0 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | | 210 | 18.2 ($10^4$) | 16 ($10^3$) | 4 ($10^2$) | 4.7 ($10^2$) | 0 | 3 ($10^2$) | 0 |
| | | 110 | 13.3 ($10^4$) | 63.3 ($10^2$) | 4 ($10^2$) | 3.7 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 77 | 1.9 ($10^4$) | 3.9 ($13^3$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 78 | 5.8 ($10^4$) | 16.6 ($10^3$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | *301 | | | | | | | |
| | | °302 | | | | | | | |
| | | 303 | 3.3 ($10^4$) | 16 ($10^2$) | 5.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40日 | 1 | 58 | 0 | 2.6 ($10^3$) | 0.6 ($10^3$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 59 | 25.3 ($10^5$) | 36 ($10^4$) | 35.1 ($10^3$) | 0.3 ($10^2$) | 10.3 ($10^2$) | 1.0 ($10^2$) | 0 |
| | | 201 | 21.7 ($10^3$) | 0 | 0 ($10^2$) | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | | 205 | 1.3 ($10^3$) | 5.7 ($10^2$) | 11 ($10^2$) | 0 | 0 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | 0.01 | 63 | 22.3 ($10^4$) | 12.0 ($10^3$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 76 | 9.8 ($10^4$) | 0.7 ($10^3$) | 0.7 ($10^3$) | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | | 304 | 17.7 ($10^2$) | 6.3 ($10^2$) | 0 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 305 | 52.5 ($10^2$) | 0.3 ($10^2$) | 1.7 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 306 | 69.1 ($10^2$) | 50 ($10^2$) | 0 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 50日 | 1 | 41 | 0.7 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | | 43 | 2.7 ($10^3$) | 1.3 ($10^3$) | 0 | 0 | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 |

| 屠殺日時 | 接種量 | 動物番號 | 局所 | 膝襞淋巴腺 | その他の淋巴腺 | 肺 | 脾 | 肝 | 腎 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50日 | 1 | 202 | 155 ($10^2$) | 0.3 ($10^2$) | 0 | 0 | 1.3 ($10^2$) | 0 | 0 |
| | | 204 | 38 ($10^2$) | 0 | 1 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | °206 | | | | | | | |
| | 0.01 | 65 | 6.7 ($10^4$) | 34.3 ($10^3$) | 14.0 ($10^3$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 66 | 4.0 ($10^3$) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 307 | 0 | 2.7 ($10^2$) | 9.7 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 308 | 0.3 ($10^2$) | 0.3 ($10^2$) | 0.7 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 309 | 0 | 20.8 ($10^2$) | 3 ($10^2$) | 0 | 0 | 0 | 0 |

* 培地不良のため除外　　° 事故死.

**第2表** 各組織及び臓器の重量表 (單位g)

| 屠殺日時 | 接種量 (mg) | 動物番號 | 動物重量 | 局所 | 膝襞淋巴腺 | その他の淋巴腺 | 肺 | 脾 | 肝 | 腎 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5時 | 100 | 21 | 450 | 5.3 | 0.3 | 0.3 | 4.0 | 4.8 | 19.5 | 4.3 |
| | | 22 | 360 | 2.9 | 0.3 | 0.5 | 4.2 | 0.7 | 16.2 | 3.3 |
| | | 23 | 305 | 1.8 | 0.3 | 0.4 | 2.5 | 0.3 | 12.4 | 2.6 |
| 1日 | 1 | 101 | 450 | 2.3 | 0.2 | 0.3 | 3.9 | 0.7 | 18.1 | 4.0 |
| | | 104 | 420 | 1.8 | 0.2 | 0.5 | 4.4 | 0.6 | 18.6 | 3.8 |
| | | 106 | 390 | 1.5 | 0.2 | 0.4 | 4.9 | 0.7 | 20.5 | 4.0 |
| | 100 | 24 | 410 | 3.8 | 0.2 | 0.4 | 2.4 | 0.7 | 21.7 | 3.9 |
| | | 25 | 390 | 3.3 | 0.2 | 0.4 | 4.2 | 0.6 | 19.5 | 4.1 |
| | | 26 | 440 | 5.8 | 0.3 | 0.4 | 6.9 | 1.0 | 20.1 | 6.1 |
| 5日 | 1 | 27 | 450 | 1.7 | 0.2 | 0.7 | 4.8 | 0.7 | 18.0 | 3.7 |
| | | 28 | 425 | 3.1 | 0.2 | 0.8 | 4.7 | 0.6 | 14.3 | 3.1 |
| | | 29 | 380 | 1.9 | 0.2 | 0.9 | 5.8 | 0.6 | 16.3 | 4.0 |
| | 0.01 | 111 | 375 | 0.5 | 0.1 | 0.4 | 4.2 | 0.4 | 16.9 | 3.6 |
| | | 112 | 425 | 1.0 | 0.2 | 0.6 | 3.5 | 0.5 | 21.3 | 4.1 |
| | | 113 | 415 | 0.8 | 0.2 | 0.6 | 4.0 | 0.5 | 17.5 | 4.0 |
| 10日 | 1 | 30 | 360 | 1.0 | 0.1 | 0.5 | 4.1 | 0.4 | 12.2 | 4.2 |
| | | 31 | 350 | 1.1 | 0.2 | 0.5 | 3.6 | 0.4 | 13.6 | 3.4 |
| | | 32 | 350 | 0.8 | 0.1 | 0.6 | 3.8 | 0.5 | 14.2 | 3.1 |
| | | 42 | 320 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 3.0 | 0.5 | 13.5 | 2.4 |
| | | 44 | 290 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 3.3 | 0.3 | 9.6 | 3.1 |
| | 0.01 | 61 | 390 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 3.2 | 0.5 | 14.5 | 3.6 |
| | | 72 | 290 | 0.1 | 0.1 | 0.4 | 4.4 | 0.3 | 11.2 | 4.4 |
| | | 114 | 370 | 0.5 | 0.1 | 0.4 | 3.2 | 0.4 | 14.1 | 3.3 |
| | | 115 | 400 | 0.8 | 0.1 | 0.4 | 3.4 | 0.4 | 15.2 | 3.3 |
| | | 116 | 415 | 1.1 | 0.2 | 0.5 | 4.3 | 0.4 | 15.9 | 3.6 |

| 屠殺日時 | 接種量 (mg) | 動物番號 | 動物重量 | 局所 | 膝窩淋巴腺 | その他の淋巴腺 | 肺 | 脾 | 肝 | 腎 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20日 | 1 | 33 | 460 | 1.2 | 0.2 | 0.5 | 3.5 | 0.5 | 13.8 | 3.1 |
| | | 34 | 415 | 1.2 | 0.3 | 0.5 | 4.1 | 0.5 | 15.2 | 4.1 |
| | | 35 | 400 | 1.3 | 0.2 | 0.7 | 4.3 | 0.4 | 14.2 | 3.5 |
| | | 50 | 350 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 3.0 | 0.2 | 11.1 | 2.6 |
| | | 60 | 346 | 0.2 | 0.2 | 0.5 | 3.0 | 0.5 | 15.9 | 3.7 |
| | 0.01 | 1 | 460 | 1.6 | 0.1 | 0.4 | 3.4 | 0.5 | 17.1 | 4.2 |
| | | 6 | 460 | 1.1 | 0.2 | 0.6 | 4.2 | 0.5 | 18.1 | 4.6 |
| | | 9 | 570 | 1.7 | 0.3 | 1.0 | 4.8 | 0.7 | 23.7 | 5.2 |
| | | 71 | 335 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 2.3 | 0.5 | 19.3 | 3.5 |
| | | 74 | 360 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 2.7 | 0.3 | 19.1 | 2.9 |
| 30日 | 1 | 2 | 550 | 1.5 | 0.3 | 0.9 | 4.9 | 0.8 | 24.0 | 5.3 |
| | | 56 | 450 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 3.0 | 0.8 | 16.9 | 2.8 |
| | | 57 | 395 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 3.4 | 0.3 | 14.8 | 2.9 |
| | | 210 | 410 | 1.4 | 0.3 | 0.5 | 3.7 | 0.8 | 19.5 | 3.8 |
| | | 110 | 510 | 1.4 | 0.3 | 0.8 | 4.5 | 0.8 | 21.2 | 4.3 |
| | 0.01 | 77 | 375 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 2.9 | 0.5 | 16.1 | 3.6 |
| | | 78 | 470 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 3.3 | 0.6 | 19.6 | 3.6 |
| | | 301 | 675 | 0.7 | 0.2 | 0.8 | 6.4 | 0.7 | 30.0 | 5.4 |
| | | *302 | | | | | | | | |
| | | 303 | 560 | 0.5 | 0.2 | 0.9 | 3.9 | 1.1 | 25.5 | 4.2 |
| 40日 | 1 | 58 | 510 | 0.1 | 0.3 | 0.6 | 5.7 | 0.6 | 23.5 | 3.6 |
| | | 59 | 480 | 0.4 | 0.9 | 0.6 | 4.2 | 0.8 | 27.2 | 4.5 |
| | | 201 | 570 | 1.0 | 0.2 | 0.6 | 6.8 | 0.6 | 26.7 | 4.8 |
| | | 205 | 610 | 1.1 | 0.3 | 0.6 | 7.0 | 0.8 | 32.5 | 5.6 |
| | 0.01 | 63 | 510 | 0.1 | 0.4 | 0.6 | 4.6 | 0.7 | 26.5 | 4.2 |
| | | 76 | 430 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 4.8 | 0.6 | 30.2 | 4.5 |
| | | 304 | 450 | 0.6 | 0.3 | 0.5 | 4.4 | 0.5 | 23.2 | 4.2 |
| | | 305 | 510 | 0.6 | 0.2 | 0.5 | 5.8 | 0.5 | 28.8 | 4.5 |
| | | 306 | 475 | 0.7 | 0.2 | 0.5 | 4.2 | 0.4 | 28.8 | 4.1 |
| 50日 | 1 | 41 | 450 | 0.1 | 0.3 | 1.0 | 4.9 | 1.0 | 25.9 | 4.2 |
| | | 43 | 430 | 0.2 | 0.3 | 0.5 | 3.7 | 0.4 | 21.8 | 3.6 |
| | | 202 | 610 | 1.3 | 0.3 | 0.9 | 5.1 | 0.8 | 26.3 | 4.8 |
| | | 204 | 650 | 1.1 | 0.3 | 0.5 | 6.1 | 0.8 | 26.2 | 4.3 |
| | | *206 | | | | | | | | |
| | 0.01 | 65 | 400 | 0.1 | 0.4 | 0.6 | 3.2 | 0.5 | 21.9 | 3.4 |
| | | 66 | 470 | 0.1 | 0.2 | 0.8 | 3,8 | 0.7 | 24.2 | 4.1 |
| | | 307 | 390 | 0.3 | 0.1 | 0.4 | 4.0 | 0.5 | 16.3 | 4.0 |
| | | 308 | 470 | 0.7 | 0.2 | 0.7 | 4.1 | 0.8 | 21.7 | 4.2 |
| | | 309 | 420 | 0.4 | 0.1 | 0.6 | 4.3 | 0.5 | 19.7 | 3.8 |

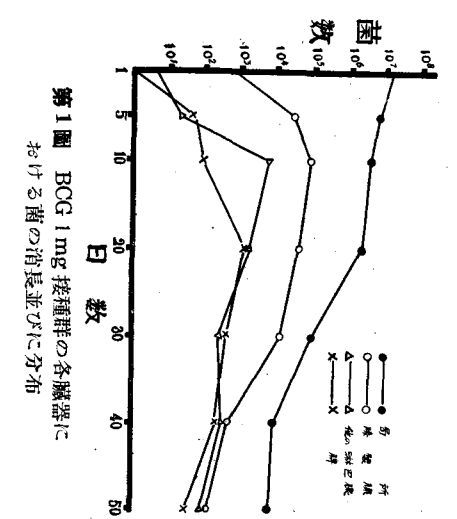
* 事故死

## 第 3 表　定 量 培 養 成 績 表

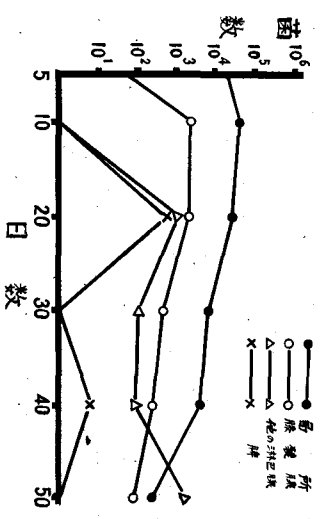
| 日数 | 1 | | 5 | | 10 | | 20 | | 30 | | 40 | | 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器 | 接種菌量 (mg) | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 100 | 1 | 0.01 | 1 | 0.01 | 1 | 0.01 | 1 | 0.01 | 1 | 0.01 | 1 | 0.01 |
| 局所 | $1.41\times10^{7}$ | $1.42\times10^{9}$ | $6.13\times10^{6}$ | $2.11\times10^{4}$ | $3.57\times10^{6}$ | $3.83\times10^{4}$ | $1.99\times10^{6}$ | $2.65\times10^{4}$ | $7.36\times10^{4}$ | $6.35\times10^{3}$ | $7.71\times10^{3}$ | $4.02\times10^{3}$ | $6.22\times10^{3}$ | $2.37\times10^{2}$ |
| 膝窩腺 | $1.72\times10^{2}$ | $1.31\times10^{5}$ | $2.58\times10^{4}$ | $7.50\times10^{1}$ | $7.59\times10^{4}$ | $2.35\times10^{3}$ | $3.60\times10^{4}$ | $2.10\times10^{3}$ | $1.17\times10^{4}$ | $5.14\times10^{2}$ | $4.26\times10^{2}$ | $2.61\times10^{2}$ | $9.80\times10^{1}$ | $8.10\times10^{1}$ |
| 他の淋巴腺 | 4 | 0 | $2.00\times10^{1}$ | 0 | $5.41\times10^{3}$ | 0 | $1.55\times10^{3}$ | $1.14\times10^{3}$ | $2.38\times10^{2}$ | $1.59\times10^{2}$ | $3.61\times10^{2}$ | $9.20\times10^{2}$ | $1.09\times10^{2}$ | $1.80\times10^{3}$ |
| 肺 | 0 | $1.36\times10^{4}$ | 0 | 0 | $4.15\times10^{2}$ | 0 | 0 | $1.93\times10^{2}$ | $8.51\times10^{2}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脾 | 0 | $1.10\times10^{1}$ | $2.10\times10^{1}$ | 0 | $8.00\times10^{2}$ | 0 | $1.40\times10^{3}$ | $8.60\times10^{2}$ | $2.76\times10^{2}$ | 0 | $2.20\times10^{2}$ | 8 | $3.70\times10^{1}$ | 0 |
| 肝 | 0 | $1.13\times10^{9}$ | 0 | 0 | $7.15\times10^{2}$ | 0 | $1.21\times10^{3}$ | $2.28\times10^{3}$ | $1.62\times10^{3}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎 | 0 | 0 | 0 | 0 | $2.46\times10^{3}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 總菌数 | $1.41\times10^{7}$ | $1.42\times10^{9}$ | $6.15\times10^{6}$ | $2.12\times10^{4}$ | $3.65\times10^{6}$ | $4.06\times10^{4}$ | $2.03\times10^{6}$ | $3.30\times10^{4}$ | $8.82\times10^{4}$ | $7.02\times10^{3}$ | $8.73\times10^{3}$ | $4.38\times10^{3}$ | $6.47\times10^{3}$ | $2.12\times10^{3}$ |

**第 4 表**　100 mg 接種群 5 時間後の定量培養成績表

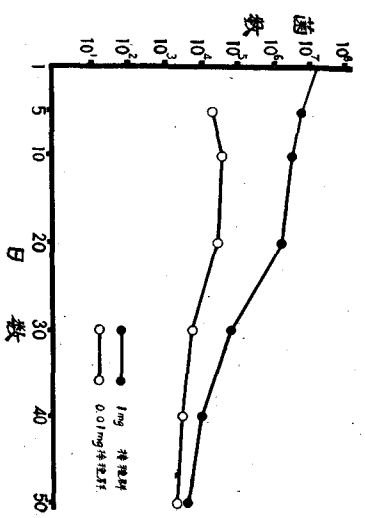
| 局所 | 膝窩淋巴腺 | 其他の淋巴腺 | 肺 | 脾 | 肝 | 腎 | 總菌数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $2.53\times10^{9}$ | $5.13\times10^{3}$ | $9.9\times10$ | 0 | $9.2\times10$ | $1.87\times10^{3}$ | 0 | $2.53\times10^{9}$ |




**第 1 圖**　BCG 1 mg 接種群の各臓器における菌の消長並びに分布




**第 2 圖**　BCG 0.01 mg 接種群の各臓器における菌の消長並びに分布




**第 3 圖**　生体内總菌數の消長

に菌は陰性であるから，菌の撒布速度は接種菌量に直接関係するものと考えられる。

以上の消長を要約するに，1 mg，0.01 mg 接種の何れの場合も接種後24時間では未だ殆んどの菌が局所に止つているが，その後少数の菌が膝髄淋巴腺，其の他の淋巴腺及び脾に現われて来る。その時期は1 mg 接種群では5日，0.01 mg 接種群では10日以後であつた。これ等は10～20日まで急激に増えるが，これを頂点として以後次第に減少する。肝に於ける出現は不規則で，肺，腎には50日の実験経過中殆んど菌を認めなかつた。

次に各臓器に於ける生菌数の total を取つて動物体全体に於ける BCG の消長を眺めて見ると第3図の如くなる。この図から明らかな如く，定量培養によつて調べた限りに於ては体内に入つた BCG が増加すると云う傾向は全く見られず，時日の経過と共に菌は減少の一途を辿るのみであつた。尙50日目の総菌数を数えて見ると1 mg 接種群に於ては最初の約1/1000，0.01 mg 接種群では同じく約1/100となつている。

## 4. 総括並びに考按

BCG が結核予防ワクチンとして優れているのは，死菌と本質的に違つたものを持つているためであろうか，それとも生菌として当然有する生体内増殖能のためであろうか？ この問題を更に一般的に云えば，生菌免疫と死菌免疫の相違は質的なものか量的なものか，と云う免疫学上の大きな問題に帰着するのであるが，既に述べた如く現在までの所これに対する明確な解答は得られて居ない。これを追究するには色々の実験的な困難さを伴なうからである。常識的には，生菌の方が強い免疫を与えるであろうと漠然と考えられているが，これには理論的な裏付けが必要であり，特に結核の如き伝染病に於て然りであると考えられる。何となれば結核の予防ワクチンとして専ら用いられている BCG が，可及的完全に生菌でなければ予防効果は少ないと考えられている一方に於て，死菌でも可なりの予防効果を持つ事が証明されつつあるからである。若し予防ワクチンとしての効果に於て，BCG と死菌ワクチンとの差が単なる量的なものに過ぎないならば，取扱いに甚だ不便な BCG を殊更に用いる必要はない訳である。この様な実際的な目的から我々は上述の問題を取り上げて見度いと思い，その基礎実験として BCG の生体内に於ける運命を追求した。

我々の得た成績から見れば体内に入つた BCG は総菌数に於て少しも増えない。最初注射された菌はそのまま増殖する事なく次第に破壊され遂には消失する。これは毒力のない菌として，一応肯かれる所ではあるが，この事から BCG の運命を死菌の場合と大差ないものと考え，BCG の効果が死菌よりも優れているとすればそれは質的なものであつて，菌数が増加した事によるものではない，と直ちに考えるのは早計と云うべきであろう。これには実験方法自体に於ける避けられない誤差があるからである。第1に定量培養法は生菌しか捕え得ない。一方体内に浸入した菌は単純に増殖又は死滅するのではなく，この2つの過程を同時に伴ないながら生成死滅を繰り返して行くものと考えられる。従つて定量培養法によつて数えた菌数が減つたからと云つて増殖が全然起らなかつたと考えることは出来ない。BCG を生体に接種した場合恐らくこの様な生菌プラス死菌の総和が免疫原として仂くものと想像されるが，定量培養法によつて証明されるのは前者のみで，後者の数がどの程度であるかは知る事が出来ない。第2に仮令 BCG は増殖しないものとしても，破壊の速度が死菌よりも遅いならば，抗原刺戟を与える期間がそれだけ長い事となり，より強い免疫を与える結果となる。この点については死菌の生体内消長に関する適確な data がこれまで欠けて居り，破壊の速度に差があるかどうかはつきりした判断は下せない。かく考えて来ると，BCG の体内に於ける消長，分布，総菌数を調べても，それだけでは未だ死菌免疫の効果と比較研究することは困難と云わなければならない。然しながら兎も角も，BCG が体内で増殖するか否かを調べることは，問題の解決に一歩踏み出す事になるであろう。この点に関して既に Kalbfleisch[9]，Schilling[10] は，静脈内に注射した BCG が海猿の肺内に菌塊を作るのを観察して BCG 増殖の証拠なりとし，Ninni[11] も BCG は可なり長期間生体内に生存し且つ増殖すると述べて居る。Lurie[12][13] も幾分かは増殖すると考えている様であるが，以上は何れも個々の organ について見たもので，生体内の総菌数についての結論は与えられて居ない。我々は各 organ を秤量して動物体内全体の総菌数を計算し，これが接種当初に較べて少しも増加し得ないことを知り得た。然し個々の organ について見ればその消長は必ずしも一様でない。以下先人の業績と比較しつつ我々の成績を簡単に眺めて見よう。先づ局所に於ける菌は細沼[14]によると，1週乃至3週の間接種した場所に於て増殖すると云うが，我々の実験に於ては1 mg 並びに 0.01 mg 接種の何れの場合に於ても増殖の傾向は認められず，漸進性に減少するのみであつた。これに反し，淋巴腺及び脾に入つた菌はここで比較的急激にその数を増加する。然しその増殖も10乃至20日の短期間に限られ，これ以後はやはり時日と共に次第に減少して行く。淋巴腺に於て BCG の増殖することは Ninni[11]，Lurie[12][13]，Calmette[15] 等も認めて居り，我々の data も亦同様であるが，厳密に云えば此処で増殖したものか或いは接種局所からの移動に過ぎないものか，その判定は中々困難であろう。

總菌数に於て増していない事から見れば10乃至20日の間局所から淋巴腺へと次第に菌が移行したものと考えられない事もない。尙加藤[3]は家兎皮下に0.5 mgのBCGを接種し，局所淋巴腺に菌は2週後現われるが，ここで増殖はしないと述べて居る。淋巴腺，脾等にBCGが出現する時期は接種菌量の多少に関係し Lurie[13]も認めている如く接種菌量の多い程体内撒布速度も早い。Boquet et al[5]はBCGを海猽の趾に接種し，既に60分にして菌を膝膕淋巴腺及び膝襞淋巴腺に証明したが，我々もBCG 100 mgを接種した場合5時間後に菌を淋巴腺，脾及び肝に認め，24時間後には肺にもこれが現われた。接種菌量が少なければこの時期は遙かに遅れ1 mg接種群に於て淋巴腺，脾に菌が現われたのは概ね5日頃，0.01 mg接種群に於ては概ね10日頃であつた。皮下接種の場合肝，腎，肺等に菌が出現するのは諸家の成績を見ても甚だ不規則で，而も増殖の傾向は認められないようである。但し静脈内に接種すれば肺に現われる事はDomingo et al[4]，Lurie[13,14]，菅野[16]等が報告して居る。腎のみは我々の実験に於てすべての群に菌を認めなかつたが，Klein[17]の報告も同様で，20 mgのBCGを海猽の睾丸内に注射した場合，菌はすべてのorganに撒布されるに拘らず腎及び副腎には証明されなかつたと述べて居る。以上のorganに菌の出現する時期，及び菌数の最高に達する時期は，organによつて異なり又接種菌量にも左右されるが，何れにしても増殖（或いは増加）する期間はさして長いものではなく，我々の実験に於ては20日目頃まで大体可なりの菌数を保つているが，その後は比較的急激に減少する。勿論接種菌の全部が破壊され排泄されるまでには更に若干の期間が必要であろうが，以後の菌は単に生存していると云うだけに止まり，免疫原としてどれだけの役割を演じて居るかは疑問と云えよう。

以上我々のここに述べたdataはBCGの増殖能について若干の検討を加えたものであるが，BCG免疫と死菌免疫の効果を比較するためには尙研究すべき点が甚だ多い。結核の如き罹患者数の極めて多い伝染病に於ては，これ等を検討して行くことが我々に残された大きな課題の1つであろう。

## 5. 結　　論

海猽の下腹部皮下にBCG生菌を注射し，各臓器（局所，膝襞及びその他の淋巴腺，肺臓，脾臓，肝臓，腎臓）に於けるBCGの消長と分布を日を追つて小川培地による定量培養により調べ，次の如き結果を得た。

1) 定量培養法によつて調べた限りに於ては，体内に入つたBCGは時日の経過と共に減少の一途を辿るのみで総菌数において増加の傾向は全く見られなかつた。

2) 生体内に注射されたBCGは，減少しつつも10乃至20日目頃まで可なりの数を保つているが，その後は急激に減少する。

3) 接種局所における生菌数は時間と共に減少するが膝襞及びその他の淋巴腺，脾等に入つた菌はここで一時増加する。然しその期間は10乃至20日の短期間に限られ，それ以後は漸次減少して行く。

4) 皮下接種によつては菌量1 mg，0.01 mgの何れの場合にも，BCGは肺臓及び腎臓内に殆んど現われなかつた。

5) かなり大量のBCG（100 mg）を皮下接種した場合には，注射後5時間にして既に淋巴腺，脾臓及び肝臓に現われた。即ち菌の体内拡散速度は接種菌量に関係する。

稿を終るに臨み，御指導並びに御校閲を賜つた恩師大原教授に深謝する。尙本論文の要旨は第5回日本結核病學會北海道地方學會に於て發表した。

## 引用文献


1) Strenger, K.O.: C. r. Soc. Biol. 132, 390, 1939.
2) Tunara, C.: C. r. Soc. Biol. 127, 740, 1938.
3) 加藤：結核. 20 (2), 104, 昭17.
4) Domingo, P. et Cullel, J.: C. r. Soc. Biol. 114, 767, 1933.
5) Boquet, A. et Béquignon, R.: C. r. Soc. Biol. 131, 578, 1939.
6) Gernez-Rieux, ch. Sévin, A. et Verschoote, G.: Ann. Inst. Past. de Lille. 3, 103, 1950.
7) Griffith, A.S.: Great Britain Med. Research Council, Special Rep. Series. No. 152, 1931.
8) Birkhaug, K.E.: Am. Rev. Tuberc. 27, 6, 1933.
9) Kalbfleisch, H.A. & Nohten, A: Zentr. ges. Tuberkuloseforschg. 31, 433, 1929.
10) Schilling, C.: Virchows Arch. path. Anat. 278, 462, 1930.
11) Ninni, C.: C. r. Soc. Biol. 109, 705, 1932.
12) Lurie, M.B.: J. Exper. med. 55, 31, 1932.
13) Lurie, M.B.: J. Exper. Med. 60, 163, 1934.
14) 細沼：結核. 22 (7-8), 1, 昭19.
15) Calmette, A.: Ann. Inst. Past. 41, 201, 1927.
16) 菅野：東北醫學雜誌. 31 (2), 217, 昭17.
17) Klein, F.: Bratislav, lék. Listy. 82, 1932.