



Title	實驗的結核症に及ぼすBCG並に結核死菌の影響：主として毒力菌と混合した場合
Author(s)	有馬, 純; ARIMA, Jun; 山本, 健一 他
Description	
Citation	結核の研究, 4, 32-52
Issue Date	1956-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26594
Type	departmental bulletin paper
File Information	4_P32-52.pdf



實驗的結核症に及ぼす BCG並に結核死菌の影響

主として毒力菌と混合した場合

有馬 純 山本 健一

(北海道大学結核研究所予防部)

森川 和雄

(北海道大学結核研究所病理部)

(受付 昭和31年2月29日)

緒 言

結核感染後、免疫が成立するまでの期間については、従来幾多の實驗が試みられているが未だ決定的な結論に到達しているとはいえない。これはこの種の實驗が多くの因子によつて左右され、それら因子の組合せ如何によつて区々な結果が得られる為であろう。併し結核の免疫に限らず、一般に生体が病原体の感染を受けて後、免疫成立までの期間は初めに生体内に入る病原体の量すなわち抗原の量によつて著しく影響される事はいうまでもない。すなわち抗原の量を除いた他の因子、例えば抗原の種類及び接種法、被接種動物の感受性と抗原接種時の生活状態、感染に用いる毒力菌の菌力、菌量及び感染経路等を一定にすれば、最初に体内に入る抗原の量が多い程速に免疫が成立するのである。この事は實驗的結核症においては免疫の成立にも、アレルギーのそれにも当てはまる事であつて、實際吾々はBCGの大量をモルモットの皮下に接種して僅か数日後にツベルクリン反応（以下「ツ」反応）の陽転する事を経験している。併し此處で吾々はアレルギーの問題から一応離れ結核免疫を感染防禦能の側からのみ眺め、抗原の大量接種によつて免疫成立までの期間がどの程度まで短縮され得るかを調べようとした。すなわちかかる問題は結核の免疫学の上からも、またBCGによる結核予防の点からも極めて興味ある問題と思われるからである。このような目的から著者の一人は先にBCGによる免疫の實驗¹⁾を試みたが、この實驗でBCG 5mgをモルモットの皮下に接種し、1週後にすでに著明な免疫の現われる事を認め、更に極端な實驗条件としてBCGを毒力菌と混ぜて接種したがこの場合にもある程度の病変の軽減を認め得たのである。

本實驗では以上の混合接種時に見られるBCGの効果が

果して早期に免疫が成立する事によるものかどうかを種々の角度から検討しようとしたのであるが、これと平行して結核加熱死菌の免疫効果についても追究した。これは従来、結核死菌によつてもある程度の免疫が成立する事が知られているからである。併し實際、本報で詳述するように結核死菌はBCGとは、少くとも毒力生菌と混合接種する限りは、明らかに全く相反する態度を示すのであつて、吾々はこの事実を通しBCGと結核死菌との抗原としての質的差違を究明したいと思つたのである。

實驗材料及び實驗方法

使用菌株並びに菌液調製法：BCGは数年来当研究所に保存の伝研株、最近予防衛生研究所より分与された予研株並びにフランス株の3株で、何れも5%グリセリン水馬鈴薯培地に継代培養したものからソートン培地に移植し、10日乃至2週間培養の發育良好の菌膜より型の如く水晶球入コルベンを用い、手振法によつて菌液を作つた。

感染に用いた毒力菌は強毒人型菌仲野株で、本實驗の大部分においては、モルモットに本菌株を接種して感染成立を待ち、その脾臓を1%酸性小川培地に接種し、かくして得られた1カ月内外の菌から菌液を調製した。その方法は瑪瑙乳鉢による手摺法は小型水晶球入コルベンによる手振法である。

死菌々液としては毒力菌の浮游液を70°Cの温浴上でよく振盪しながら1時間加熱して調製したものをを用い、調製の都度小川培地に0.1mlずつを培養し、生菌の混在していない事を確めた。

動物：体重400g前後の健康モルモットを用い、實驗開始前に「ツ」反応陰性なる事を確めた。

接種菌量は實驗によつてさまざまであるが感染に用いた

生菌は、0.01~0.001mg である。BCGと死菌の菌量については各々の実験に記載する。接種方法は殆ど総ての場合右下腹部皮下注射によつた。

接種後日を追つて接種局所と近接淋巴腺を肉眼的に観察し、体重を測定し、また「ツ」反応を検査し、かくして感染後1~2カ月に動物を撲殺、あるいはエーテルによる薬殺を行い剖検に供し、内臓々器、淋巴腺の肉眼所見を比較し、場合によつて組織学的検索を行つた。なお剖検時、各群の病変を比較する為、近接淋巴腺の容量を測定し、脾臓の重量を体重比で表し、また脾内生菌数を小川培地を用いて定量測定した。

実 験

I. 毒力菌との混合接種した場合に見られる BCG の免疫効果と結核死菌の病変増悪効果

実験 I 混合接種した場合に見られる BCG の効果と BCG と毒力菌との量的関係

使用した BCG は伝研株で毒力菌は既述の通り、両菌株共に生理的食塩水を以て浮遊菌液を作つた。

健康モルモットを各群6匹ずつ6群に分け、第1群から第4群迄は毒力菌 0.001 mg に BCG を夫々 5, 1, 0.1 及び 0.01 mg 混ぜて接種し、第5群に毒力菌 0.001 mg に加熱死菌を 5 mg 混ぜて、第6群は対照として毒力菌のみ 0.001 mg をそれぞれ接種した。接種部位は右下腹部皮下、注射液量は 0.2 ml である。接種後 40 日目に総ての動物を撲殺して剖検した。

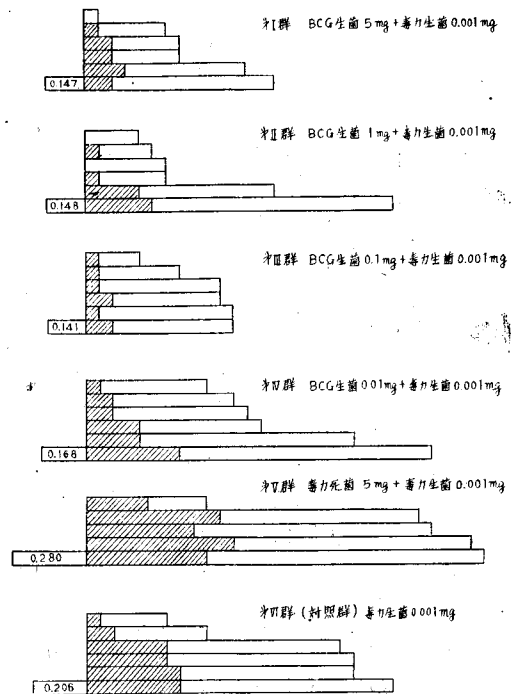
成績 1) 局所と近接淋巴腺 BCG 5 mg 及び 1 mg 混合群では接種後間もなく局所に硬結を生ずるが、これは 5 日目ころから発赤を伴い、2 週で膿瘍となつた。併し病変は凡そこの時期を頂点としてそれ以後悪化せず 20 日目ころからむしろ治癒し始める傾向が見られた。近接腺は局所の病変より数日遅れて腫脹を触れ得る様になり、小豆乃至大豆大迄腫脹するがこれも局所病変の経過に平行し 3 週以後は漸次縮少した。BCG 0.1 mg 混合群では、接種後数日で局所に軽微な硬結が現われるがそのまま暫時増悪せず経過し、次で、接種後 12 日目ころから増悪し始め、以後対照群とほぼ同様な経過を示した。淋巴腺の変化も対照群のそれと大差なかつた。

BCG 0.01 mg 混合群は対照群と全く同様な経過をとつた。即ち接種後 10~14 日目より局所に硬結が現われ漸次悪化して膿瘍となり、3 週以後は更に瘻及び潰瘍を生ずるもの多く見られた。近接腺は接種後 2 週より腫脹を触れる様になり漸次その度を強め 3 週ではソラ豆大に達した。最後に死菌 5 mg 混合群では、接種後 1 週ころに、恐らくは混合した大量の死菌によると思われる弱い(菌量

1 mg の BCG 生菌混合群に較べて遙かに弱い) 硬結が局所に現われたかその後暫くそのまま経過し、次いで接種後 2 週ころから局所病変は悪化し始め、その後対照と凡そ同様の経過を辿つた。只此処に注意すべき事は、死菌混合群の局所病変が接種後 3~4 週付近から著明に悪化し、その度合が対照を凌駕する事である。この事は局所に生じる潰瘍の程度によつて明瞭に認める事が出来た。近接腺の腫脹は対照と大差はなかつた。

2) 剖検所見と脾臓内生菌数 第 I 表及び第 I 図に剖検成績とそのヒストグラムを示した。これ等の図表から明かな様に、BCG 5 mg, 1 mg 及び 0.1 mg 混合群では臓器及び淋巴腺の病変は対照よりも明かに軽く、しかも 3 群の間に差違は認められなかつた。併し BCG 0.01 mg 混合群では対照と変らない所見が見られた。次に死菌 5 mg 混合群では局所の病変悪化を裏づけする様に、剖検所見は極めて重く殊に脾臓の病変悪化とその腫脹が著明であつた。次に病変を更に細く検討する為、近接淋巴腺の腫脹度を比較して見た。即ち右膝窩腺を取り出し、これを包む脂肪組織を可成り丁寧に除き、淋巴腺の容量をその排水量から測

第 I 図 BCG・毒力菌混合接種後 40 日目の剖検成績の比較



備考 // は臓器の病変, □ は淋巴腺の病変を示し、ヒストグラム中、左側の数字は脾重/体重をパーセントで表した。

第 1 表 BCG・毒力菌混合接種後 40 日目の剖検成績

実験群	動物番号	体重増減	局所	淋 巴 腺										臓 器					
				膝 髌		鼠 蹊		腋 窩		後腹膜	門 脈	気管支		後胸骨	肝	肺	脾	脾重 体重	
				右	左	右	左	右	左			右	左						
I	1	- 5	F+	+	*0.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.13	
	2	+ 35	-	⊕	0.38	-	-	-	-	+	-	-	⊕	-	-	+	+	0.10	
	3	+100	F#	⊕	0.45	-	+	-	-	-	-	⊕	-	-	-	-	-	0.11	
	4	± 0	F##	⊕	0.61	-	⊕	-	-	-	+	⊕	+	⊕	+	+	+	+	0.19
	5	+ 10	G##	⊕	0.63	-	⊕	-	-	-	+	⊕	-	+	-	+	+	+	0.23
	6	+ 15	-	⊕	0.31	-	⊕	-	-	-	+	⊕	-	-	-	+	+	+	0.11
II	7	+ 10	A+	⊕	0.64	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0.11	
	8	+ 85	F+	⊕	0.43	-	+	-	-	-	⊕	-	-	-	-	-	+	0.13	
	9	+ 10	G#	⊕	1.21	-	+	-	-	-	⊕	+	+	⊕	+	+	+	0.23	
	10	+ 35	F+	⊕	0.42	-	-	-	-	-	+	⊕	-	-	-	+	-	0.13	
	11	+ 70	F+	⊕	0.68	⊕	-	+	-	-	-	⊕	-	-	-	-	-	0.12	
	12	+ 75	F##	⊕	1.00	-	-	-	-	-	+	⊕	⊕	-	⊕	+	+	+	0.17
III	13	+ 60	F#	⊕	1.23	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	0.13	
	14	+ 50	F+	⊕	1.24	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	+	-	0.13	
	15	+ 90	F##	⊕	1.05	⊕	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	0.13	
	16	+ 90	F##	⊕	0.69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.19	
	17	+ 30	G##	⊕	1.47	-	-	-	-	-	+	⊕	-	⊕	-	-	+	0.16	
	18	+ 30	G##	⊕	1.55	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	+	0.14	
IV	19	+ 20	F##	⊕	1.75	-	⊕	-	⊕	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	⊕	0.26
	20	± 0	F##	⊕	0.98	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	-	+	0.11
	21	+ 90	G#	⊕	0.77	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	-	+	+	0.15
	22	+ 80	F#	⊕	1.91	-	+	-	+	-	+	⊕	-	-	⊕	-	+	+	0.17
	23	+ 15	G##	⊕	1.85	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	-	+	+	0.19
	24	+115	F#	⊕	1.08	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	+	+	0.13
V	25	+ 90	G##	⊕	1.46	-	+	-	-	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	0.22
	26	+ 80	G##	⊕	1.00	⊕	⊕	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	0.40
	27	+ 50	G##	⊕	0.79	⊕	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	0.28
	28	**																	
	29	+ 60	A##	⊕	0.93	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	⊕	±	-	+	0.17
	30	± 0	G##	⊕	1.37	⊕	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	0.33
VI	31	+ 10	G#	⊕	0.58	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	-	+	0.14
	32	- 30	G##	⊕	1.31	-	±	-	-	-	-	⊕	-	-	-	-	-	+	0.12
	33	+ 40	F#	⊕	1.12	-	+	-	⊕	-	+	⊕	⊕	-	-	⊕	⊕	+	0.22
	34	+ 55	G#	⊕	1.40	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	+	-	⊕	+	⊕	0.17
	35	- 5	A#	⊕	0.56	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	0.44
	36	- 15	G#	⊕	1.00	⊕	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	0.15

備考 * 数字は右膝髌腺の容量を ml で表したのもの

** 実験途中で斃死

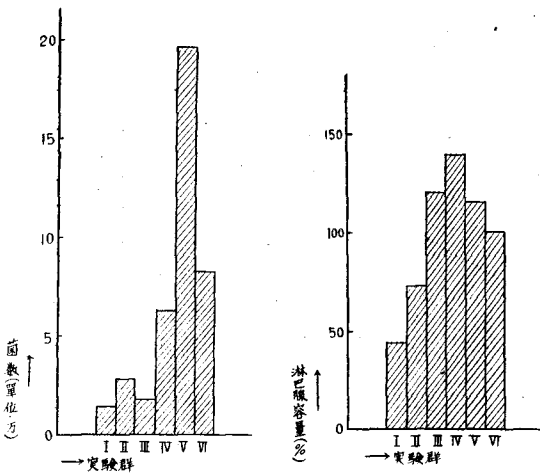
Aは膿瘍, Fは瘰, Gは潰瘍, ⊕印は乾酪化を示す。

- 第I群 BCG 5mg+毒力生菌 0.001mg
- 第II群 BCG 1mg+毒力生菌 0.001mg
- 第III群 BCG 0.1mg+毒力生菌 0.001mg

- 第IV群 BCG 0.01mg+毒力生菌 0.001mg
- 第V群 加熱死菌 5mg+毒力生菌 0.001mg
- 第VI群 毒力生菌 0.001mg (対照群)

定し、各群の平均値をとり、対照群の値を100として表わした(第2図)。これによるとBCG 5mg及び1mg混合群の淋巴腺は対照よりも明かに小さく、殊にBCG 5mg混合群に著明である。併しBCG 0.1, 0.01mg混合群及び死菌混合群では対照よりも却つて淋巴腺は腫脹していた。次に剖検時の脾臓内の総生菌数を第3図に示した。その計算値は第1群 14,000, 第2群 28,000, 第3群 18,000, 第4群 63,000, 第5群 197,000, 第6群(対照) 83,000で、この成績からBCG 0.1mg以上を混合した群では脾臓内の生菌数が対照より遙に少ない事と、これと反対に死菌混合群では生菌数が著しく多い事が判る。

第2図 脾臓内総生菌数 第3図 右側膝腺の容量



小括 以上の実験成績から2つの事実が要約される。即ち第1は、BCGを毒力菌に混ぜてモルモットの皮下に接種すると明かに病変の軽減が見られ、この事は毒力菌 0.001mg に対してBCG 0.1mg あるいはそれ以上で現われる事であり、第2は結核加熱死菌を毒力生菌に混ぜて接種すると病変が増悪する事である。

実験2 混合接種した場合に見られる死菌の病変増悪効果と死菌と生菌との量的関係

健康モルモット30匹を6匹ずつ5群に分け、第1群より第3群まで、毒力生菌 0.001mg に加熱死菌を夫々 10mg, 1mg 及び 0.1mg ずつ混合して接種し、第4群は毒力生菌 0.001mg 接種対照群、第5群は死菌 10mg 接種対照群とした。菌液は蒸留水を以て調製し、所要菌量を 0.4 ml に含有せしめ、動物の右下腹部皮下に注射した。接種後45日目に総ての動物を撲殺して剖検に供した。

成績 1) 局所と近接淋巴腺 死菌 10mg 混合群及び対照群の局所病変の経過は大体実験1の場合と同じである。即ち死菌 10mg 混合により接種後短時間で局所に先

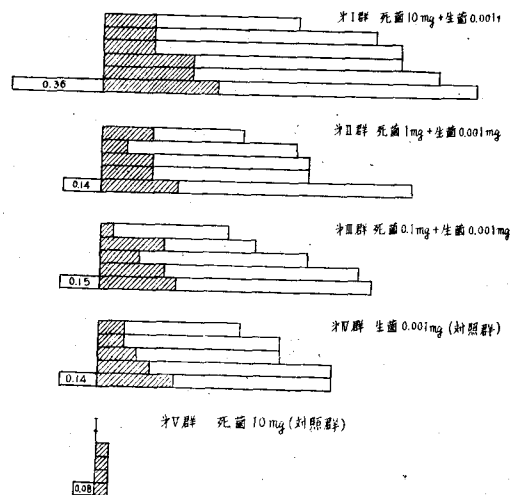
ず弱い硬結が現われ、暫時不変のまま経過し、接種後10~14日に対照とやや同様に悪化し始め、3~4週目から対照を凌駕して局所は強い潰瘍となつた。この局所所見の重篤さは死菌大量混合接種に必ず見られた。近接腺の腫脹も死菌 10mg 混合群では対照よりも強く現われた。死菌 1mg 及び 0.1mg 混合群の局所並に近接腺の病変は対照とはほぼ変りなかつた。只死菌 1mg 混合群では接種後1日目に局所に弱い弥漫性の硬結を見たがこれも数日で消失した。

死菌 10mg 対照群では接種後10日ころまでは死菌 10mg 混合群とはほぼ同様の経過を示し、硬結から膿瘍になるのを見たが、その後漸次治癒の傾向を示し、接種後3~4週では局所に殆ど痕跡を残さなくなる動物が多かつた。

2) 「ツ」反応 「ツ」反応検査に際しては30倍稀釈旧「ツ」の 0.1ml を動物の腹部皮下に注射し、24時間後に判定し、硬結を伴う発赤の縦横の直径を計測し、平均 10mm 以上の値を示すものを陽性とした。死菌 10mg 混合群では接種後1週で約半数に弱陽性の反応を認め、2週で反応は極めて強くなつた。死菌 1mg 及び 0.1mg 混合群では毒力生菌接種対照群と同様に接種後1週では反応陰性で2週で陽転し、反応の強さの上でも3群の間に差は認められなかつた。死菌 10mg 接種対照群では第1群同様に1週目に動物の約半数が弱陽性の反応を示した。併しその後も「ツ」アレルギーの昂進は認められなかつた。

3) 剖検所見と脾臓内生菌数 接種後45日の剖検成績とそのヒストグラムを第2表と第4図に示した。これ等の所見から明かな様に、死菌の病変増悪効果は 10mg 混合群においてのみ著明に見られ、死菌 1mg 及び 0.1mg 混合群では対照と変りない結果が得られた。この様な剖検所見は接

第4図 毒力死菌・毒力生菌混合接種後45日目の剖検成績の比較



第2表 毒力死菌・毒力生菌混合接種後45日目の剖検成績

実験群	動物番号	体重増減	局所	淋 巴 腺										臓 器						
				腺 裳		鼠 蹊		腋 窩		後 腹 膜	門 脈	気 管 支		後 胸 骨	肝	肺	脾	脾 重	脾 重 体 重	
				右	左	右	左	右	左			右	左							
I	1	+75	G卅	卅	0.7	-	卅	-	-	-	卅	卅	+	+	-	+	卅	+	0.5	0.11
	2	+40	G卅	卅	2.6	-	+	-	+	-	卅	卅	+	+	+	+	卅	+	1.3	0.30
	3	+10	G卅	卅	0.3	+	+	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1.4	0.32
	4	+15	G卅	卅	1.9	-	+	-	+	-	卅	卅	卅	卅	-	+	卅	卅	2.1	0.53
	5	-50	G卅	卅	1.6	卅	卅	-	-	+	卅	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	0.7	0.20
	6	-35	G卅	卅	1.1	-	+	-	+	+	卅	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	2.7	0.70
II	7	+30	A卅	卅	1.0	-	-	-	-	-	卅	卅	+	+	卅	+	-	+	0.5	0.10
	8	+10	A卅	卅	0.9	-	卅	-	+	-	卅	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	0.9	0.20
	9	+10	A卅	卅	0.6	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	卅	卅	0.6	0.10
	10*																			
	11	-130	A+	卅	1.0	+	+	-	-	+	+	+	+	卅	-	-	卅	卅	0.8	0.15
12	-190	A+	卅	1.2	-	+	-	-	-	+	卅	卅	+	-	+	+	卅	卅	0.7	0.17
III	13*																			
	14	+20	A卅	卅	1.0	-	卅	-	-	-	卅	卅	-	-	-	-	+	+	0.2	0.05
	15	+130	A卅	卅	0.5	-	卅	-	+	-	卅	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	0.9	0.19
	16	+100	A卅	卅	0.4	-	-	-	-	-	+	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	0.4	0.09
	17	+35	A卅	卅	0.9	+	+	-	+	+	卅	卅	卅	+	-	+	+	卅	1.1	0.27
18	+60	A+	卅	1.1	-	+	-	-	-	+	卅	卅	卅	+	-	卅	+	0.6	0.15	
IV	19*																			
	20	+90	-	卅	1.0	-	+	-	卅	-	+	+	+	+	+	+	-	+	0.3	0.05
	21	+80	G卅	卅	1.0	-	+	-	+	+	卅	卅	+	+	-	-	卅	卅	1.1	0.21
	22	-10	G卅	卅	0.95	-	+	-	-	-	卅	卅	+	+	-	-	+	+	0.5	0.12
	23	-80	A+	卅	0.9	-	-	-	-	-	+	卅	+	+	-	-	-	卅	卅	0.3
24	-60	A+	卅	1.0	+	+	-	-	+	卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	0.8	0.23	
V	25	-50	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0.5	0.14	
	26	-10	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0.4	0.10	
	27	+35	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0.4	0.10	
	28	+70	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	0.1	0.02	
	29	+20	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.02	
	30	-60	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.09	

* No. 10, No. 13 及び No. 19 実験開始後凡そ7日で斃死した。結核病変は認められなかつた。

第I群 死菌 10mg+生菌 0.001mg

第II群 死菌 1mg+生菌 0.001mg

第III群 死菌 0.1mg+生菌 0.001mg

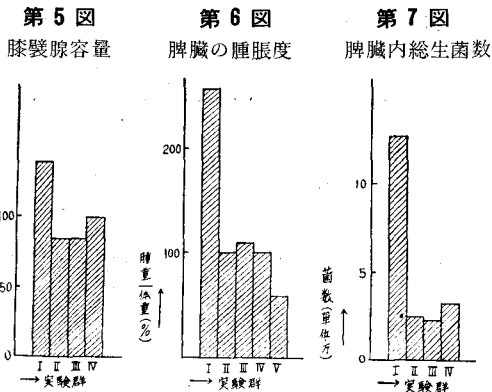
第IV群 生菌 0.001mg (対照群)

第V群 死菌 10mg (対照群)

種局所及び近接腺の所見と大体一致した。死菌 10mg 接種対照群では肺と肝に僅かに小結節を若干の動物に認めた外は全く正常と変りなかつた。次に第5図に近接淋巴腺の腫脹度を比較して示したが、死菌 10mg 混合群のみが対照よりも腫脹している事が判る。なお、図において第5群(死菌対照)の成績を欠いているのは淋巴腺の容量があまりに小さく測定出来なかつたためである。次に第6図に各群の動物の脾腫脹度を脾重と体重の比の平均値を以て表わして見た。図に明かな様に生菌対照群(第4群)の平均値を 100

とすると死菌 10mg 混合群(第1群)だけが250の値を示し、他の死菌混合の群は対照と差違がなかつた。脾臓内の総生菌数は第7図に示す様に第1群の値は対照の約4倍であり、死菌混合の他の2群と対照との間には差異は見られなかつた。

小括 以上の実験成績から、結核死菌を毒力生菌に混ぜてモルモットの皮下に接種すると著しく病変は悪化するが死菌のこの効果は生菌 0.001mg に対し死菌 10mg で現われ、死菌 1mg 以下では認め得ない事が判つた。



II. 感染と同時に、部位別に接種せる場合の BCG 及び結核死菌の効果

実験 3 本実験では、BCG あるいは死菌を毒力生菌と別々に、同時に接種し、今までの実験に見られた様な BCG の病変軽減と死菌の増悪効果が現われるかどうかをしらべた。実験方法は前述の通りであるが、唯今回は BCG としては予研株を用いた。

モルモット 45 匹を各群 9 匹宛 5 群に分け、第 1 群は生菌 0.002 mg 接種の対照とし、第 2 群は右側下腹部皮下に生菌 0.002 mg、同じく左側に BCG 10 mg を同時に注射し第 3 群は第 2 群と同じ量の生菌と BCG を混合して右下腹部皮下に、第 4 群では右側に生菌を、左側に死菌を 10 mg 夫々下腹部皮下に同時に、第 5 群では第 4 群と同じ量の生菌と死菌を混合して右下腹部皮下に夫々接種した。接種後 2 カ月目に総ての動物を撲殺して剖検に供した。

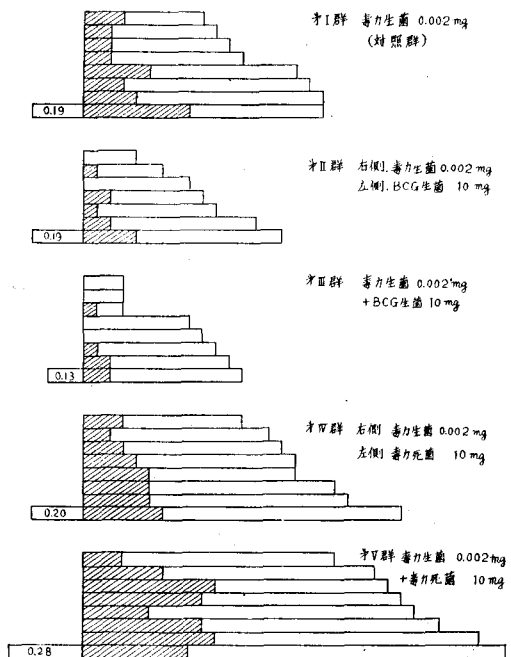
成績 1) 局所と近接リンパ腺 BCG を毒力菌と別々に同時に接種した第 2 群では、先ず BCG 接種局所が初めに膿瘍となつたが 2 週目を頂点として漸次治癒に傾き、4 週以後は硬結乃至痂皮となつた。一方毒力菌接種局所は 2 週後に発赤を伴う硬結を現し、3 乃至 4 週後には次第に膿瘍瘻あるいは潰瘍に移行したが一般に病変の程度は対照よりも軽度であり、7 週目に対照では全動物に潰瘍を認めたが第 2 群では半数に認め得たに過ぎなかつた。また近接リンパ腺の腫脹も対照より軽く、これらの所見から反対側、同時 BCG 接種によつても病変が軽減する傾向が窺われた。第 3 群 (BCG 混合群) の所見はすでに実験 I に記載した通りである。即ち接種後 2~3 週から病変は進行を停止し、更に治癒していく傾向が見られた。第 4 群では最初に死菌接種局所が膿瘍となり、中には更に潰瘍に転じたものもあつたが、何れにしてもその病変は弱く、次第に治癒し、35 日後には僅かに硬結を残すのみになつた。一方これと反対側の生菌接種局所は対照とはほぼ同様に悪化し、特に死菌同時接種による病変悪化の所見は認められなかつた。第 5 群の

局所並に近接腺の所見は実験 1 及び 2 の死菌混合実験の所見と一致し、明かに対照よりも病変の悪化する傾向が見られた。なお、近接リンパ腺の腫脹は一般に死菌接種群の方が対照よりも強かつた。

2) 「ツ」反応 接種後 1 週から 4 週までは週毎に 30 倍旧「ツ」を以て、更に 8 週目に 100 倍旧「ツ」を用いて反応を検した。BCG 接種群は 2 群共 1 週後に半数以上のものが弱陽性を示し、その後対照とはほぼ同様の経過を示したが 4 週目と 8 週目の反応は対照よりやや弱い傾向が認められた。一方、死菌接種群では 2 群とも 1 週後に半数近い動物が弱陽性の反応を示した。此処に注意すべき事は死菌混合群の反応が対照よりも著しく強く現われる事で、この傾向は接種 3 週ところから明瞭になり、中には反応局所に出血壊死を呈するものも若干見られた。併し死菌と生菌を別々に接種した場合には特に著明な反応の増強は見られなかつた。

3) 剖検所見と脾臓内生菌数 接種後 2 カ月目の剖検成績を第 3 表と第 8 図に示した。これによつて明らかに判る事は、BCG を接種した第 2、第 3 群は共に病変が軽く、これに反して第 5 群(死菌混合群)の病変が対照よりも著しく重い事である。併し死菌を生菌と別な部位に接種した群では僅かにリンパ腺の病変が悪化する傾向が見られたに過ぎ

第 8 図 毒力生菌と混合して、または同時に部位別に BCG 及び死菌を接種した場合の 2 カ月後の剖検成績の比較



第3表 毒力生菌と混合して、または同時に部位別にBCG及び死菌を接種した場合の2カ月後の剖検成績

実験群	動物番号	体重増減	局所	淋 巴 腺												臓 器					
				膝 髌		鼠 蹊		腋 窩		頸 部		後腹膜	門 脈	後胸骨	気管支		肝	肺	脾	脾重	脾重 体重
				右	左	右	左	右	左	右	左				右	左					
I	1	-75	G卅	⊕ 1.5g	⊕	⊕	+	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	0.8	0.21	
	2	-20	G卅	⊕ 2.3	-	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	0.6	0.13	
	3	-15	G卅	⊕ 1.4	-	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	0.5	0.11	
	4	+40	G卅	⊕ 1.3	-	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	1.0	0.20	
	5	+10	G卅	⊕ 1.7	-	+	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	0.7	0.17	
	7	-30	G卅	⊕ 3.0	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	1.0	0.30	
	8	+5	G卅	⊕ 1.7	-	⊕	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	1.1	0.27	
	9	-20	G卅	⊕ 1.2	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	0.7	0.20	
	II	10	+25	G卅	⊕ 1.6	-	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	+	+	-	+	0.7	0.18
11		+25	G+	⊕ 0.8	-	-	-	-	-	-	-	+	⊕	-	-	-	+	+	0.6	0.13	
13		+40	G+	⊕ 0.9	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0.4	0.11	
15		+60	G+	⊕ 1.0	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	-	0.9	0.18	
16		-30	G卅	⊕ 1.2	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	+	-	+	0.6	0.20	
17		-30	G卅	⊕ 1.1	⊕	⊕	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	+	+	+	1.3	0.35	
18		+60	G卅	⊕ 1.7	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	+	0.8	0.22	
III		20	+20	I+	⊕ 0.4	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0.5	0.15
	21	+30	G卅	⊕ 1.9	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	-	-	0.4	0.09	
	22	-25	I+	⊕ 0.4	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.12	
	23	-5	G卅	⊕ 3.7	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	+	-	+	-	-	-	0.6	0.14	
	24	+10	G+	⊕ 0.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0.5	0.12	
	25	+30	A卅	⊕ 1.1	⊕	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	-	0.5	0.13	
	26	-70	G+	⊕ 0.9	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	-	-	-	-	+	+	0.3	0.10	
	27	-30	G卅	⊕ 1.0	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	-	-	-	-	+	+	0.6	0.19	
IV	28	-40	G卅	⊕ 2.5	⊕	⊕	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	-	+	卅	0.8	0.25	
	29	-50	G卅	⊕ 1.4	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	-	+	卅	0.7	0.18	
	30	-10	G卅	⊕ 2.7	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	-	+	卅	0.7	0.16	
	31	+70	G卅	⊕ 2.7	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	-	+	卅	0.7	0.13	
	32	+20	G+	⊕ 2.3	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	-	+	卅	0.8	0.21	
	34	-10	G卅	⊕ 2.2	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	+	+	卅	0.7	0.23	
	35	-10	G卅	⊕ 0.9	-	⊕	-	⊕	⊕	-	-	⊕	⊕	-	-	-	+	+	0.5	0.14	
	36	-30	G卅	⊕ 1.5	⊕	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	+	-	+	+	1.1	0.33	
V	37	-40	G卅	⊕ 2.0	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	卅	卅	0.9	0.22	
	38	-60	G卅	⊕ 1.7	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	卅	卅	1.5	0.44	
	39	-20	G卅	⊕ 1.5	⊕	⊕	+	-	-	-	-	⊕	⊕	+	+	-	卅	卅	0.7	0.21	
	40	+15	G卅	⊕ 1.8	-	⊕	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	+	⊕	⊕	卅	卅	1.3	0.34	
	41	+30	G卅	⊕ 1.9	⊕	⊕	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕	卅	卅	0.7	0.21	
	42	-30	G卅	⊕ 1.3	⊕	⊕	+	⊕	-	⊕	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕	卅	卅	1.2	0.36	
	43	-25	G卅	⊕ 1.7	-	⊕	+	-	-	-	-	⊕	⊕	-	⊕	-	卅	卅	1.0	0.30	
	44	0	G卅	⊕ 1.8	-	⊕	-	⊕	⊕	-	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕	+	+	0.8	0.17	

第I群 毒力生菌 0.002 mg (対照群)

第II群 右側, 毒力生菌 0.002 mg
左側, BCG生菌 10 mg

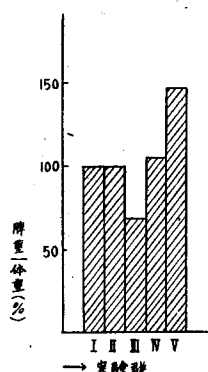
第III群 毒力生菌 0.002 mg + BCG生菌 10mg

第IV群 右側, 毒力生菌 0.002 mg

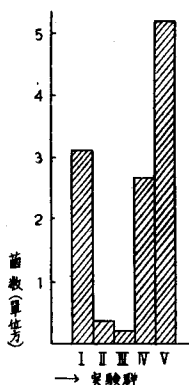
左側, 毒力死菌 10 mg

第V群 毒力生菌 0.002 mg + 毒力死菌 10 mg

第 9 図
脾臓の腫脹度



第 10 図
脾臓内総生菌数



ず、全体として見ると対照との差違が明瞭であるとはいえない。第9図は各群の脾臓の腫脹度を表わしたものであるが、BCG接種群では毒力生菌と混合した群(第3群)のみ対照より値が少く(68%)、また死菌接種群では死菌、生菌混合群(第5群)のみが対照より大きい値(147%)を示した。次に脾臓内の総生菌数を第10図に示し比較してみた。図から明かな様にBCG接種群では2群とも菌数が対照よりも遙に少く、これと反対に死菌混合群では菌数が多い事が判つた。

小括 以上の実験成績を纏めると、BCGはこれを毒力生菌と混合して接種してもまた接種部位を別にして同時に接種しても明瞭に病変は軽減する。これに反し死菌を生菌と混合し接種すると病変は著明に悪化する。併し両者を別々の部位に同時に接種する場合には病変の悪化はあまり著明ではない。唯淋巴腺の病変が幾らか強く現われる。

III 種々の菌型あるいは菌株の死菌について病変増悪効果の検討

実験 4 本実験では人型毒力菌仲野株、人型弱毒菌 H37 株* (予防衛生研究所より分与されたもの)、BCG (予研株) 及び非病原性抗酸性菌スメグマ菌 (当研究所保存) について死菌効果を比較した。

各々の菌株の培養条件と菌液調製法を述べると、人型菌仲野株は感染させたモルモットの脾臓から分離し、小川培地に2代継代、30日培養のものから瓊脂乳鉢を用いて手摺法で菌液を作り、BCGはソートン培地5日培養の菌から型の如く手振法で菌液を作つた。H37株は小川培地1ヵ月培養のものから水晶球入り小型コルベンを用いて手振法

で、スメグマ菌は小川培地6日培養のものから手摺法で、夫々菌液を調製した。菌液のメジウムは何れも生理的食塩水である。加熱死菌の調製法は前述したので略す。

健康雄性モルモット 42 匹を次の様な9群に分けた。即ち第1群から第5群まで各群6匹宛右下腹部皮下に毒力生菌(仲野株) 0.001 mg を接種したが、この中第1群は生菌接種の対照群とし第2群から第5群までは各種の菌株の加熱死菌 10 mg を毒力生菌と混合して接種した。即ち第2群は仲野株、第3群は人型弱毒菌 H37 株、第4群は BCG、第5群はスメグマ菌でそれ等の死菌夫々 10 mg を生菌と混合して接種した。この他第6群から第9群まで各3匹宛の動物には上記の4種類の加熱死菌を 10 mg づつ右下腹部皮下に接種し、各菌株の死菌対照群とした。

接種後2ヵ月目に総ての動物を撲殺し剖検に供した。

成績 1) 局所と近接淋巴腺 生菌対照群及び仲野株死菌混合群の局所病変並に近接腺腫脹の経過は今まで数回試みた実験所見とはほぼ一致し、強毒菌仲野株死菌の混合接種の場合病変は明かに悪化した。同様な傾向は弱毒菌 H37 株の死菌にも僅かに見られたが、BCGとスメグマの死菌では対照と変らぬ所見しか得られなかつた。近接腺の腫脹も、仲野株死菌の場合にだけ対照より増強する事が観察された。死菌接種の対照群では何れの群にても接種後数日で局所に硬結を生じ更にこれは膿瘍になつた。仲野株死菌群及びBCG死菌群では瘻及び潰瘍を生じた動物もあつたが何れにせよ接種後3乃至4週で治癒した。

2) 剖検所見と脾臓内生菌数 接種後2ヵ月の剖検所見を第4表と第11図に示した。図表に明かな様に、第2群(仲野株死菌混合)の病変は対照より著しく強く、同様の傾向は第3群(H37死菌混合)にも見られたが仲野株程顕著ではなかつた。BCG死菌及びスメグマ死菌を混合した群では何れも対照と変りない病変を示した。なお各菌株の死菌接種対照群では何れの群にも剖検上肉眼的変化を認め得なかつた。次に近接淋巴腺と脾臓の腫脹度を夫々第12図と第13図に表わし比較したが、何れの図においても対照群(第1群)に比して強毒菌仲野株死菌混合群(第2群)は高い値を示し、弱毒菌 H37 株の死菌の場合は僅かに対照を上廻る値を示す事が判る。他の2群では対照より却つて低い値を示している。第14図は脾臓内総生菌数を表わしたのであるが、仲野株死菌混合群の菌数は対照のその約8倍であつた。H37株死菌混合群の場合は対照と差違は認められず、その他の2群では却つて菌数は減少する成績が得られた。

* 本菌株は分与された時に Ra か Rv か不明であつた為当研究室でモルモットによる皮下接種実験を行つて菌力をしらべ、その弱毒菌なることを確めた。なお、そ

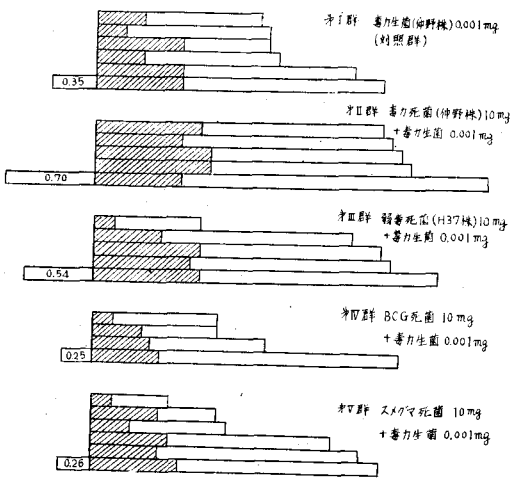
の後同じ研究所から分与された Ra 株は無毒菌であり吾々はこの2つの株は別々のものと考えている。

第 4 表 種々なる菌株の結核死菌と毒力生菌との混合接種後 2 カ月の剖検成績

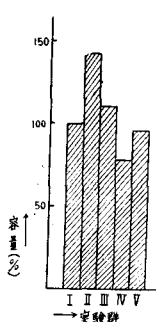
実験群	動物番号	体重増減	局所	淋 巴 腺												臓 器					
				膝 髌		鼠 蹯		腋 窩		頸 部		後 腹 膜	門 脈	気 管 支		後 胸 骨	肝	肺	脾	脾 重	脾 重 / 体重
				右	左	右	左	右	左	右	左			右	左						
I	1	+ 25	A 併	⊕ 1.7	-	-	-	⊕	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	0.7	0.12	
	2	- 45	A 併	⊕ 0.6	-	+	-	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.5	0.55	
	3	- 30	K 併	⊕ 2.3	-	⊕	-	-	⊕	-	-	⊕	⊕	+	⊕	-	-	+	1.0	0.19	
	4	- 45	F 併	⊕ 1.9	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.3	0.43	
	5	- 60	F 併	⊕ 2.6	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+	1.5	0.29	
	6	- 60	A 併	⊕ 0.3	⊕	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.3	0.52	
II	7	-135	A 併	⊕ 1.0	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.8	0.67	
	8	± 0	G 併	⊕ 4.6	⊕	⊕	-	⊕	⊕	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.2	0.35	
	10	+100	G 併	⊕ 2.1	⊕	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.9	0.65	
	11	-170	G 併	⊕ 1.6	⊕	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	4.5	1.36	
	12	+ 40	G 併	⊕ 3.5	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	2.6	0.48	
III	13	- 70	A 併	⊕ 1.4	-	⊕	-	-	⊕	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.7	0.72	
	14	- 45	G 併	⊕ 2.9	-	⊕	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	⊕	2.0	0.41	
	15	+ 85	A 併	⊕ 3.1	-	+	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	-	1.2	0.22	
	16	+ 40	G 併	⊕ 0.5	-	+	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.7	0.56	
	18	- 20	A 併	⊕ 2.1	⊕	⊕	⊕	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.7	0.77	
IV	19	- 20	G 併	⊕ 2.2	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.4	0.28	
	21	- 40	F 併	⊕ 0.6	-	⊕	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.3	0.25	
	22	± 0	A 併	⊕ 0.3	-	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.4	0.24	
	23	- 90	G 併	⊕ 2.5	+	-	-	⊕	-	-	-	+	⊕	⊕	⊕	-	+	-	1.3	0.24	
V	25	+ 90	K 併	⊕ 0.4	-	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.2	0.27	
	26	+220	K 併	⊕ 0.8	-	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.1	0.18	
	27	+ 80	A 併	⊕ 0.9	-	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	0.9	0.20	
	28	+ 20	G 併	⊕ 1.6	-	⊕	-	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-	⊕	1.0	0.23	
	29	+ 75	G 併	⊕ 3.6	+	+	⊕	⊕	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.3	0.24	
	30	+ 80	G 併	⊕ 1.8	⊕	⊕	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.1	0.46	

- 第 I 群 毒力生菌 (仲野株) 0.001 mg (群第群)
- 対 II 照 毒力死菌 (仲野株) 10 mg + 毒力生菌 0.001 mg
- 第 III 群 弱毒死菌 (H37株) 10 mg + 毒力生菌 0.001 mg
- 第 IV 群 B C G 死菌 10 mg + 毒力生菌 0.001 mg
- 第 V 群 スメグマ菌死菌 10 mg + 毒力生菌 0.001 mg

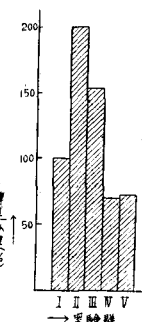
第 11 図 種々なる菌株の結核死菌と毒力生菌との混合接種後 2 カ月の剖検成績の比較



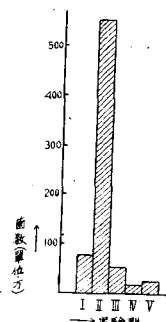
第 12 図 腺 臓 容 量



第 13 図 脾 臓 の 腫 脹 度



第 14 図 脾 臓 内 総 生 菌 数



小括 毒力生菌との混合接種時に見られる死菌の病変増悪効果を数種の菌型あるいは菌株について比較した。この結果、強毒人型菌に最も顕著な病変増悪効果が認められ、弱毒人型菌には僅かながら同様の効果を認め得た。

BCGと非病原性抗酸菌スメグマ菌には何らかかる効果を見出し得なかつた。使用した菌株の数が少かつたまた各実験群に用いた動物数が少いため、一応の傾向を窺い知るにすぎないが、一般に菌力の強い菌株に病変増悪効果が一層強く見られるようである。

実験5 BCG死菌効果の吟味

実験4では各種の結核菌の死菌の効果を比較したが、この中BCG死菌混合群では動物が実験途中に死亡したためその数が少く、対照と成績を比較するには不十分と思われたので本実験で再びBCGの死菌について前回同様の実験を繰返した。使用したBCGは当研究室保存の3つのSubstrain 即ちBCG予研株、伝研株及びフランス株で、何れもソートン培地10日培養の菌膜から型の如く手振法によつて菌液を作つた。感染に用いた毒力菌、死菌調製法は前回の実験通りである。

「ツ」反応陰性の健康モルモット32匹を各群8匹宛4群に分け、第1群より第3群まで、BCG予研株、伝研株及びフランス株の加熱死菌10mgをそれぞれ毒力生菌(人型仲野株)0.001mgと混合して接種し、第4群は毒力生菌0.001mg接種の対照とした。各群とも接種方法は右下腹部皮下である。なお接種した菌の生菌単位を小川培地を用いて定量的に測定したが感染菌では 3.6×10^3 、加熱死菌では実際に体内に入つた菌数は計算しなかつたが、加熱操作前の生菌単位は予研株で 7×10^7 、伝研株で 7.4×10^7 、フランス株で 2.9×10^7 であつた。動物は接種後35日目に撲殺して剖検に供した。

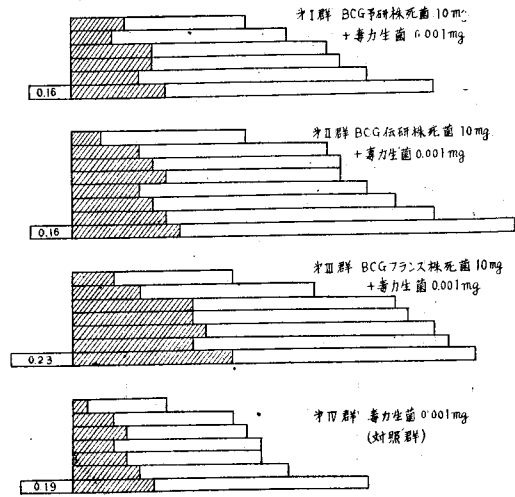
成績 1) 局所と近接淋巴腺 毒力生菌0.001mg接種の対照群の所見は今まで繰返し行われた実験のそれとはほぼ同一であるから此处では記載を省略する。BCGの加熱死菌混合の3群では何れも局所病変の増悪は著明で接種後2週ですでに約半数の動物に潰瘍が見られ、更に4週目にはそれは殆ど全部の動物に及んだ。これに較べて対照群では4週後に約半数が潰瘍を示したに過ぎない。近接腺も一般にBCG死菌混合群の方が強く腫脹する傾向が見られた。この様な局所と近接腺の病変の悪化は使用したBCGの菌株の中、フランス株に最も強く見られた。

2) 剖検所見と脾臓内生菌数 接種後35日に行つた剖検の肉眼的検査成績を第5表及び第15図に示したが、これによつて明かな様にBCGの菌株は何れの場合にも、死菌混合接種によつて病変が対照より軽減する事はなく、殊にフランス株と伝研株では病変が却つて悪化する傾向が認められた。次に第16図及び第17図に近接淋巴腺の容量と脾臓の腫脹度を表し比較してみた。これによるとBCG死菌混合群では何れも近接腺が対照よりも大きくなつて居り、一方脾臓は対照とあまり変らない事が判る。脾臓内の総生

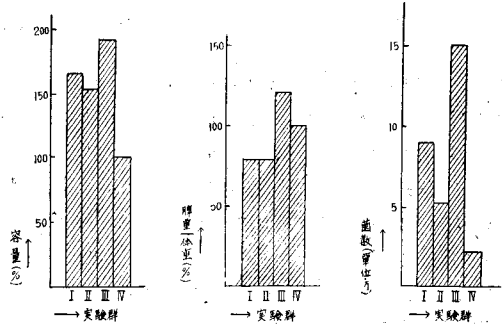
菌数を測定して第18図に表したが、BCG死菌混合の何れの群においても菌数が対照より多い成績を得た。殊にフランス株の群では対照の約7倍の菌数を示した事は注目すべき事と思われる。

小括 当研究室保存のBCGの3菌株から加熱死菌を作り、毒力生菌と混合接種した場合に見られる死菌の効果を検討し、何れの菌株の死菌にも病変悪化の効果を認めた。従つてBCGの生菌と死菌とは、少くとも毒力菌と混合接種する場合、全く相反する態度を示すと云える。

第15図 BCG死菌と毒力菌との混合接種後35日の剖検成績の比較



第16図 第17図 第18図
 膝蓋腺容量 脾臓の腫脹度 脾臓内生菌数



IV 毒力生菌をBCGあるいは結核死菌と混合接種後の動物体内における毒力菌の消長と結核病変の組織学的所見について

実験6 BCG・結核生菌混合接種及び加熱死菌・結核生菌混合接種動物の細菌学的及び組織学的所見に関する実験 健康雄性モルモット72匹を各18匹宛4群に分け、第1

第 5 表 BCG 死菌と毒力菌との混合接種後 35 日の剖検成績

実験群	動物番号	体重増減	局所	淋 巴 腺										臓 器							
				腺 頸		鼠 蹊		腋 窩		頸 部		後 腹 膜	門 脈	後 胸 骨	気 管 支		肝	肺	脾	脾 重	脾 重 体 重
				右	左	右	左	右	左	右	左				右	左					
I	1	-90	G 卍	卍 2.8	+	-	-	+	-	-	-	卍	卍	-	卍	卍	+	+	卍	0.7	0.14
	3	-60	G 卍	卍 2.0	+	+	-	+	-	-	-	卍	卍	-	卍	-	-	卍	1.0	0.18	
	4	-20	G 卍	卍 2.1	+	+	+	-	-	-	-	卍	卍	-	卍	+	+	卍	0.7	0.15	
	5	-30	G 卍	卍 1.8	-	+	-	-	-	-	-	卍	卍	-	-	-	卍	-	卍	0.6	0.12
	7	-100	G 卍	卍 0.3	卍	卍	-	+	+	+	+	卍	卍	-	卍	卍	+	卍	卍	0.7	0.18
	8	-140	G 卍	卍 2.5	-	+	-	-	-	-	+	+	卍	卍	+	+	卍	+	卍	0.8	0.20
II	9	-20	G 卍	卍 1.4	-	卍	-	-	-	-	-	卍	卍	-	-	-	+	-	+	0.5	0.09
	10	-65	G 卍	卍 1.9	+	卍	-	+	-	-	+	卍	卍	-	卍	卍	+	+	卍	1.0	0.20
	11	-105	G 卍	卍 2.0	+	-	-	-	-	-	-	卍	卍	-	卍	卍	+	+	卍	0.7	0.16
	12	-50	G 卍	卍 1.4	+	+	+	-	-	-	-	卍	卍	-	卍	卍	+	卍	卍	0.8	0.15
	13	-10	G 卍	卍 2.9	+	+	-	+	+	+	+	卍	卍	-	卍	卍	+	+	卍	0.9	0.18
	14	-25	G 卍	卍 1.6	-	-	-	-	-	-	-	卍	卍	-	卍	卍	+	+	卍	0.7	0.15
	15	+5	G 卍	卍 1.8	-	+	-	+	-	-	-	卍	卍	-	卍	卍	+	+	卍	1.0	0.19
16	-5	G 卍	卍 1.5	+	+	-	+	+	+	+	卍	卍	-	卍	卍	+	+	卍	0.9	0.19	
III	17	-70	G 卍	卍 3.8	-	卍	-	-	+	-	-	卍	卍	-	卍	卍	卍	卍	卍	1.2	0.26
	18	-200	G 卍	卍 0.9	+	卍	-	-	+	+	-	卍	卍	+	卍	卍	卍	卍	卍	1.2	0.32
	19	+5	G 卍	卍 1.4	-	卍	-	-	+	-	-	卍	卍	-	-	-	+	+	+	0.5	0.09
	20	-150	G 卍	卍 1.9	-	+	-	-	-	-	-	卍	卍	-	卍	卍	卍	卍	卍	0.8	0.21
	21	-75	G 卍	卍 2.5	+	+	-	-	-	+	-	卍	卍	-	卍	卍	卍	卍	卍	1.3	0.27
	22	-80	G 卍	卍 1.5	+	+	-	-	+	-	-	卍	卍	-	卍	卍	卍	卍	卍	1.3	0.30
23	-35	G +	卍 2.6	-	-	-	-	-	+	-	卍	卍	-	卍	卍	卍	卍	卍	0.9	0.19	
IV	25	-75	G 卍	卍 0.8	-	-	-	-	+	-	-	卍	卍	-	+	+	+	+	卍	0.8	0.19
	26	-30	G +	卍 1.0	+	+	-	-	-	-	-	卍	卍	-	+	+	+	+	卍	0.6	0.13
	27	± 0	G 卍	卍 1.3	-	卍	-	-	-	-	-	卍	卍	-	+	+	+	+	卍	0.7	0.14
	28	+10	G 卍	卍 1.7	-	卍	-	-	-	-	-	卍	卍	-	-	-	+	+	+	0.8	0.15
	29	-50	G 卍	卍 4.7	+	+	-	-	+	-	-	卍	卍	-	卍	卍	+	+	卍	1.3	0.33
	30	-60	G 卍	卍 0.5	-	+	-	-	-	-	-	+	卍	-	-	-	+	-	-	0.6	0.13
31	-60	G +	卍 0.8	-	+	-	+	-	-	-	+	卍	-	-	-	+	+	卍	1.1	0.24	

- 第 I 群 BCG 予研株死菌 10 mg + 毒力生菌 0.001 mg
 第 II 群 BCG 傳研株死菌 10 mg + 毒力生菌 0.001 mg
 第 III 群 BCG フランス株死菌 10 mg + 毒力生菌 0.001 mg
 第 IV 群 毒力生菌 0.001 mg (対照群)

群は毒力菌仲野株の生菌 1/300 mg を、第 2 群は同量の生菌に同じく仲野株の加熱死菌 10mg を混じたものを、第 3 群は同量の生菌に BCG 5 mg を混じたものを、第 4 群は BCG 5 mg のみを夫々動物の右下腹部皮下に、量にして 0.5ml 注射した。接種後各群共 3 匹づつ 4, 8, 15, 22, 29 及び 60 日目にエーテルで殺し、局所、近接淋巴腺及び各臓器内の結核菌の消長を定量培養法によりしらべ、同時に病理組織学的検索を行った。

成績 1) 「ツ」反応 接種後 8 及び 15 日目に 30 倍目「ツ」を以つて、22, 29 及び 60 日に 100 倍目「ツ」を以つて反応を検し、成績を第 6 表に一括して示した。表に示す様に第 1 群 (対照) では接種後 15 日目に初めて全部の動物が陽性を示したが第 2 群 (生菌・死菌混合群) では 8 日後に約半数のものが陽性を示し且つその中の 2 匹におい

て反応局所に硬結を触れた。また接種後 3 週の成績では発赤の平均値が対照 12.4 cm であるの較べ、第 2 群では 19 cm で両群間に著明な開きが認められた。第 3 群 (生菌・BCG 混合群) では接種後 8 日目の反応は第 2 群より却つて強く、15 匹中 10 匹が陽性を示し、またその中 8 匹に硬結を触れた。併し 15 日目以後の反応は対照よりも弱い傾向を示した。BCG のみ接種の第 4 群では全群中最も早く且つ強く陽転し、8 日目に既に 15 匹中 12 匹が陽性を示し、この中 5 匹に硬結を認め得た。併し 15 日以後反応は明かに弱く、22 日目に、対照では発赤値が 12.4 cm であるのに対し 10.3 cm を示し、また硬結も対照では 7 匹中 6 匹に認め得たのに対し 7 匹中 1 匹に認めたに過ぎなかつた。以上より全体として「ツ」アレルギーの強さは第 2, 第 1, 第 3 第 4 群の順位であつた。

2) BCGと毒力菌の培地上菌集落の形態的差違 第3群においては毒力生菌とBCGが夫々1/300mgと5mg混合接種されているが、接種後局所及び近接腺から分離された菌集落の形態の上で両菌株間に明瞭な差違が認められ、このため両菌株の接種後の消長を比較的容易に區別しつつ測定する事が出来た。即ちBCGの集落は繊細な白味を帯びた、平板状の形状をしており、毒力菌のそれは中央部が盛り上り、周縁部が培地にしつかりと密着し、黄色味の幾分強い如何にも遅しい感じの形状を呈していた。

3) 局所、近接淋巴腺及び各種臓器内の生菌数と病理組

織学的所見

a) 局所と近接淋巴腺 先ず各群の局所における菌数の消長を第19図で比較すると、死菌・生菌混合群の菌数は接種後4日では対照の約8倍、8日では約2倍に達し、何れも死菌混合群の方が局所における菌数が多い事が判つた。併しその後は両群共大体同程度の菌数を示しており、これ等の事から死菌混合接種の場合には毒力菌が初期に局所の病巣内で対照よりも速に増殖し大体接種後15日で最高値に達し、その後は却つて漸次菌数の減少する事、これに対し毒力菌対照の場合にはやや増殖が遅れ、両群の間に

第6表 BCGあるいは毒力死菌と毒力生菌との混合接種後の「ツ」アレルギーの推移

第I群 毒力生菌 1/300 mg							第II群 毒力死菌 10 mg + 毒力生菌 1/300 mg						
動物番号	30倍「ツ」液			100倍「ツ」液			動物番号	30倍「ツ」液			100倍「ツ」液		
	接種後「ツ」反検査までの日数							接種後「ツ」反検査までの日数					
	0	8	15	22	23	60		0	8	15	22	29	60
1	-						19	-					
2	-						20	-					
3	-						21	-					
4	-	-					22	-	--				
5	-	-					23	-	-				
6	-	-					24	-	-				
7	-	-	+				25	-	±	+			
			14×18						15×16	13×21			
8	-	-	+				26	-	±	+			
			16×23						17×15	16×18			
9	-	-	+				27	-	-	+			
			15×17							12×17			
10	-	-	+	+			28	-	±	+	+		
			20×29	10×11					17×15	28×19	20×24		
11	-	-	+	+			29	-	±	+	+		
			24×29	13×16					13×12	23×16	13×16		
12	-	-	+	+			30	-	-	+	+		
			23×18	12×16						23×18	11×20		
13	-	-	±	±	+		31	-	-	+	+	+	
			19×13	14×12	21×21					24×16	17×16	15×13	
14	-	-	+	-	+		32	-	+	+	+	+	
			23×7		17×20				15×12	21×14	22×22	17×22	
15	-	-	+	+	+		33	-	±	+	+	+	
			23×18	21×17	13×14				16×14	25×16	16×15	13×12	
16	-	-	±	死亡			34	-	±	+	+	+	±
			15×15						16×15	26×17	23×18	17×17	10×11
17	-	-	±	+	+	+	35	-	+	+	+	+	+
			21×16	13×13	12×16	15×15			20×16	28×18	29×27	23×32	22×23
18	-	-	+	+	+	+	36	-	-	+	+	+	+
			16×14	14×17	16×20	23×23				22×15	18×15	18×20	25×25
平均	0	0	18.6	12.4	17.0	19.0	平均	-	8.1	19.4	19.0	18.3	19.3

第Ⅲ群 BCG生菌 5mg + 毒力生菌 1/300mg						第Ⅳ群 BCG生菌 5mg							
動物 番号	30倍「ツ」液			100倍「ツ」液			動物 番号	30倍「ツ」液			100倍「ツ」液		
	接種後「ツ」反検査までの日数							接種後「ツ」反検査までの日数					
	0	8	15	22	29	60		0	8	15	22	29	60
37	-						55	-					
38	-						56	-					
39	-						57	-					
40	-	+					58	-	-				
		13×14							9-8				
41	-	+					59	-	±				
		13×12							13×12				
42	-	-					60	-	-				
									9×11				
43	-	-	+				61	-	+	+			
			13×20						17×14	25×22			
44	-	-	+				62	-	±	+			
			13×21						16×13	16×14			
45	-	±	+				63	-	+	+			
		20×15	14×19						17×19	19×22			
46	-	±	死亡				64	-	-	+	-		
		10×9								20×18			
47	-	-	-	+			65	-	-	-	±		
				8×12							15+13		
48	-	-	+	±			66	-	+	±	±		
			29×17	10×14					16×14	22×15	14+15		
49	-	+	+	±			67	-	+	+	+	+	
		22×18	22×16	9×13					21×20	18×18	17×14	13×13	
50	-	+	+	+	+		68	-	±	-	+	+	
		14×11	24×15	17×13	14×13				20×20		12×12	17×18	
51	-	+	±	±	+		69	-	±	-	-	-	
		17×12	19×15	8×11	13×13				21×18	21×11			
52	-	+	-	-	+		70	-	+	+	+	±	
		21×17			12×11				19×17	19×14	12×14	11×12	17×15
53	-	+	+	+	+	+	71	-	±	±	±	-	-
		19×16	24×30	27×24	17×15	19×21			21×16	17×14	12×11	10×7	13×15
54	-	+	±	+	+	+	72	-	±	+	±	+	±
		14×14	18×18	19×17	14×16	22×19			18×14	15×16	14×11	10×13	16×16
平均	0	10	15.8	12.6	13.8	20.2	平均	-	13.7	14.8	10.3	10.2	15.3

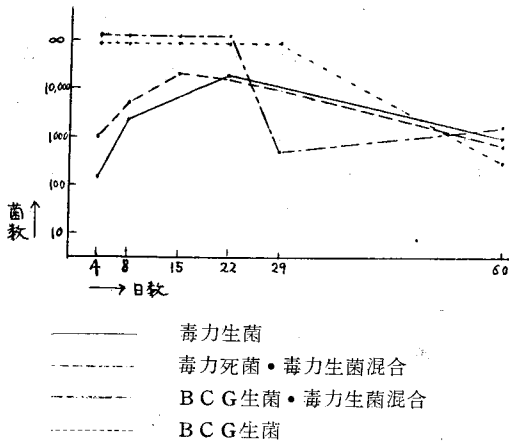
備考 表の最下欄は反応の発赤の大きさの平均値(mm)である。

Bt: 出血を示したもの。

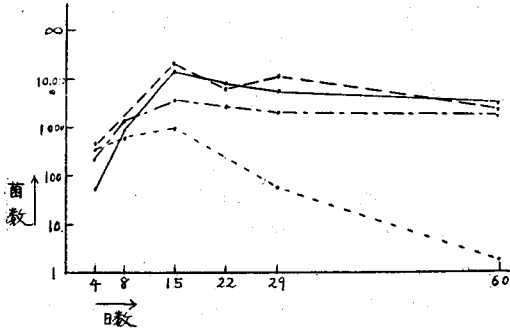
数日のずれがある事が窺われた。併し菌数の到達する最高値の上で、またその後の菌増殖曲線の上で両群間に差違は認め難い。次にBCG・毒力菌混合群とBCG単独群では接種した菌量が多かつたため、定量培養に失敗し、22日目までの値を知る事が出来なかつたが、22日以後BCG混合群では菌数が一時急激に減少しその後再び増殖している。而して培地上の菌集落の形状よりこの低下点を境として毒

力菌が急激に増加している事が判つたから吾々は29日目のこの低下点は、BCGが局所に成立した免疫のために急激に死滅し、一方毒力菌も免疫の影響を受けるが生残つたものが増殖し始める事を示す点ではないかと考えている。最後にBCG単独群では29日後に減少して行くが60日目でもなお相当数のBCGが生残っている事を知つた。次に近接淋巴腺における菌の消長(第20図)とその組織病変

第19図 局所における菌の消長



第20図 近接淋巴腺における菌の消長



(第7表)を検討すると接種後4日では対照が比較約少い菌数を示す他は大体相等しく、その後対照群と死菌混合群の菌数は他の2群を凌駕して増し15日目に最高値に達し以後漸減の傾向を示した。併し兩群の間に菌の消長の上で差違は認められなかつた。BCG混合群では8日目まで対照と変らぬ菌数を示したが15日目で対照より低い菌数の最高値を示し以後60日目まで同程度の菌数を維持し、BCG単独群では15日目まで弱い増殖をした後死滅の一途を辿る事が窺われた。次に組織所見では(第7表)接種後4日では対照(第1群)を除いて他の群に軽い病変、小結節が散見され、8日目以後第2群(死菌混合群)と第3群(BCG混合群)ではこの病変は大きくなつた。一方対照群の病変は15日になつて急に現われ、壊死、乾酪巣を生じ死菌混合群と等しい像が認められた。第3群では22日目から病変は対照より軽く、第4群(BCG単独群)では全く壊死乾酪巣は見られず29日から60日と経過するに従つて病変は治癒した。なお吾々はこの実験で組織内の菌数と組織学上の病変の現われとの間に一定の関係がある事を知つた。即ち菌数が組織10mg宛100ヶ以上に達した時病変と

第7表 近接淋巴腺の組織病変

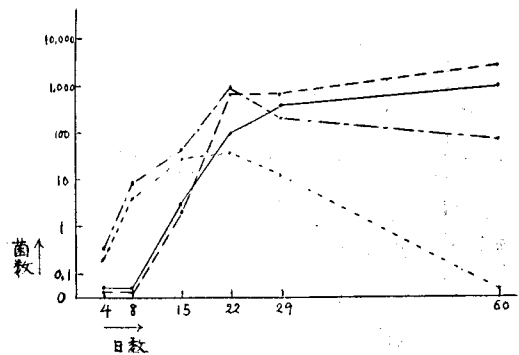
日数	群	I	II	III	IV
4		- (-)	+ (-)	+ (-)	+ (-)
8		± (-)	++ (-)	++ (-)	+ (-)
15		++ (++)	++ (++)	++ (+)	+ (-)
22		++ (++)	++ (++)	++ (++)	+ (-)
29		+++ (+++)	+++ (+++)	+++ (+++)	± (-)
60		+++ (+++)	+++ (+++)	+++ (+++)	- (-)

註：コラムの中括弧のないのは結節の程度を、括弧のあるのは乾酪化の程度を表す。

して認知し得るのであつて、この関係は菌の菌力の強弱に拘りない様に思われた。

b) 脾臓 第21図に生菌の消長を表わした。

第21図 脾臓における菌の消長



対照群及び死菌混合群では15日目に初めて少数の菌が見出され、その後1週間に対照では50倍、死菌混合群では300倍増殖し、兩群間に明かに差違を認め得た。この差違は20日目以後60日目まで常に維持された。BCG混合群では接種後4日にすでに少数の菌を検出し得たがこれは集落の性状から、またBCG単独群とその数が一致する点から、大量に混合接種されたBCGが先ず脾臓に達したものと考えられよう。その後菌は増殖し続け22日目には対照を上廻る値を示したがこの点を限度として一旦急に、以後漸次減少する傾向が見られた。BCG単独群では15日目まで増殖を示し、15~22日を頂点として可成急速に減少した。組織所見については第8表に示した様に15日目まで結核病変は見られず、22日目に第2群(死菌混合群)に中等度の類上皮細胞結節が現われ、29日目には更に乾酪変性が認められた。併し対照群及び第3群(BCG混合群)では第2群同様結節が出来るが乾酪化は見られなかつた。この様な差違は60日目になると一層著明になり、殊に第3群では29日目以後病変がむしろ軽快する傾向すら認められた。

第8表 脾臓の組織病変

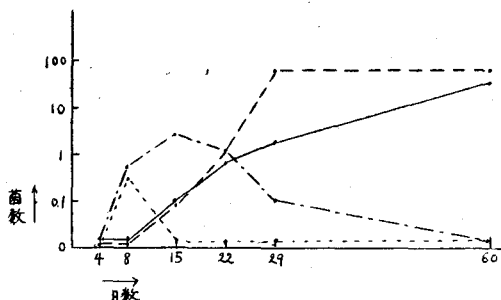
日数	群	I			II			III			IV		
		結節	乾酪化	反病変	結節	乾酪化	反病変	結節	乾酪化	反病変	結節	乾酪化	反病変
4		(-)	±	(-)	(-)	±	(-)	±	(-)	±	(-)	±	
8		(-)	±	(-)	(-)	+	(-)	±	(-)	±	(-)	+	
15		(-)	+	(-)	(-)	+	(-)	±	±	(-)	±	+	
22		(-)	±	(-)	(-)	±	(-)	+	(-)	±	(-)	+	
29		(-)	±	(+)	(+)	±	(-)	±	(-)	±	(-)	±	
60		(+)	±	(+)	(+)	±	(-)	+	(-)	±	(-)	±	

第9表 肺・肝の組織病変

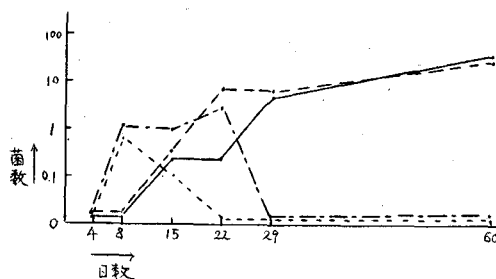
日数	群	肺				肝			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
4		-	-	-	-	-	-	-	-
8		±	±	-	-	-	-	-	-
15		±	±	±	-	-	-	-	-
22		+	±	±	-	±	+	±	-
29		+	+	+	-	+	±	+	-
60		+	±	+	-	±	±	+	-

c) 肺臓 第22図に示す様に、対照群と死菌混合群では15日目に極めて少数の、両群ほぼ同数の菌が見出され、22日目まで同様に増殖を続ける事が判つた。併し29日目の成績では死菌混合群の菌数は対照のそれより遙かに多く

第22図 肺臓における菌の消長



第23図 肝臓における菌の消長



菌は減少し始め、22日以後全く証明し得なかつた。肝病変の組織所見は第9表に示す様に極めて軽微で22日後に初めて第2群(死菌混合群)に病変が現れ、60日目では対照群よりも悪化の傾向が認められたがこの場合にも結節の乾酪化は見られなかつた。BCG混合群の病変は対照よりも弱く、BCG単独群では全く病変は見られなかつた。

凡そ脾臓の場合に一致する成績を示した。BCG混合群及び単独群でも脾臓の場合同様、前者にては8日、15日と菌は増殖して後減少し、後者にては8日後にのみ少数の菌を培養し得たが15日以後は全く検出出来なかつた。肺臓病変の組織学的所見は第9表に示す様に、極めて微々たるものである。これは肺に達する菌量が少いためであろう。接種後15日に第1群(対照)及び第2群(死菌混合群)に極めて少数の類上皮細胞結節が見られたがその後、質的悪化はあまり見られず、病巣の乾酪化も認めなかつた。第3群(BCG混合群)の病変は対照よりも更に軽度であり第4群(BCG単独群)では全く病変を認めなかつた。

4) 剖検所見 実験開始後4日目より60日目まで、日を追つて3匹づつ動物を剖検し得られた肉眼的所見をヒストグラムにして第24図に示した。これで見ると第2群においては第1群よりも早く、凡そ15日目頃から淋巴腺の病変が強く現われる事が判る。併し病変上の明瞭な相違の現われるのはやはり接種後22日以後といえる。一方BCG混合の第3群を対照と較べると22日以後29日目頃から病変の軽い事が明かに認められる。

d) 肝臓 第23図に示す様に、対照群と死菌混合群では15日後に極めて少数の菌を肝に見出し得た。その後22日目の成績では死菌混合群が対照より遙かに多い菌数を示したが29日以後は大体両群とも同じ経過を示した。BCG混合群では8日目に菌数は可成増加し、22日目を頂点として急激に減少し29日以後は全く菌を検出出来なかつた。BCG単独群では肺の所見に似た傾向を示し、8日を頂点として

最後に第4群(BCG単独群)では15日頃まで僅かに近接淋巴腺の腫脹が見られるにすぎず、60日目には全く正常の所見しか認められなかつた。

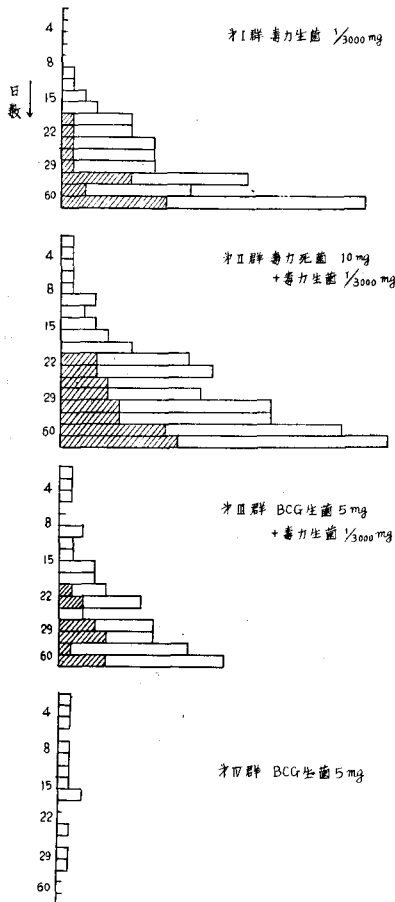
小括 以上の実験成績から次の事が要約される。

1) 「ツ」アレルギーは、死菌・生菌混合群では対照よりも強く、これに対しBCG・毒力生菌混合群では弱い。BCG単独群では「ツ」アレルギーは最も早期に現われかつ最も速に減弱する。

2) 死菌混合により毒力菌は局所で対照よりも速に増殖するが到達する最高菌数の点では対照と変りはない。また

内臓々器に菌が到達するまでの時間の上でも差違は見られない。一方BCG混合の場合毒力菌は対照より遅れて増殖し始める。

第24図 接種後60日までの肉眼的病変の比較



3) 臓器に達した菌は死菌混合群では接種後3~4週目で対照よりも多い生菌数を示し、これと平行して組織所見の悪化が見られる。

4) BCG混合接種の場合には接種された比較的大量のBCGが速に体内に拡がり、その後臓器に達した毒力菌は一旦増殖した後停止乃至減少し始める。これに伴って組織病変は対照よりも早期に現われるが増悪の傾向は弱く、むしろ治癒の傾向が強い。

5) 比較的大量のBCGを単独接種した場合には、菌は局所に可成り期間止るが、一方早期に臓器に達した菌は2乃至3週後に減少し始め、1カ月後には全く消失する。組織学的所見も凡そこれに平行して軽快する。

V 死菌接種の時期を種々に変えた場合の死菌の効果について

実験死7 死菌を感染前、感染時生菌と混合して、また感染後に接種し、各々の場合について死菌の効果を比較した。

モルモット54匹を各群9匹宛6群に分け、第1群と第2群には感染前に死菌を接種し、第3群には生菌のみ接種して対照とし、第4群には死菌を生菌と混合して接種し、第5群と第6群には感染後に死菌を接種した。感染は人型菌仲野株0.01 mgを動物の左下腹部皮下に接種して行い、死菌は同じく仲野株より加熱して作り、菌量10 mgを右下腹部に皮下接種した。死菌接種と感染間の間隔は第1群では感染前4, 2, 及び1週に死菌10 mg宛計3回、第2群では同じく感染前10, 5 及び1日の3回、また第5群では感染後1, 5, 及び10日の3回、第6群では同じく感染後1, 2 及び4週とした。「ツ」アレルギーの測定は感染後2, 4, 6, 及び8週目に100倍旧「ツ」を以て実施した。感染後60日目に総ての動物をエーテルで殺して剖検した。

成績 1) 局所と近接淋巴腺 大量の死菌を反覆同側皮下に注射した局所は毒力生菌接種の場合にはほぼ近い症状を呈し、硬結乃至膿潰瘍が見られた。毒力生菌注射局所は従来の実験同様の経過を示した。なお、反対側に予め大量の死菌を反覆注射する事により局所症状が対照よりも特に軽快する事も悪化する事もなかつた。唯、感染後1, 5, 10日に死菌接種の第5群では局所の症状が対照よりも弱い傾向が見られた。死菌混合群の接種局所が対照より増悪した事は従来の実験通りである。近接腺は第1群及び第2群では死菌接種側の淋巴腺が小豆大まで腫れたが、生菌接種後3週目より縮小し始めた。生菌接種側の腺は各群とも同程度まで腫脹し、その間に著差は見られなかつた。

2) 「ツ」反応 死菌接種群では一般に「ツ」アレルギーは早くかつ強く現われる傾向が見られた。即ち接種後2週の「ツ」反応検査では第5群を除く死菌接種群では9匹中7匹の動物が陽転しておりまたその反応も比較的強く、一方対照では陽転したのは9匹中5匹であり、その反応も弱かつた。比較的興味ある事は、感染後短期間に3回死菌を接種した群の「ツ」反応が感染後2週目では対照より明かに弱く表現された事である。即ちこの群では9匹中陽転したものは僅かに3匹で、この中反応局所に硬結を認めたのは1匹に過ぎなかつた。この事は恐らく感染後「ツ」反応の検査までに頻回に亘つて死菌を注射したために個体が脱感作されたためであろう。感染後4週以後の「ツ」アレルギーの強さは第1群(感染前4, 2, 1週に死菌接種)と第4群(死菌・生菌混合群)が最も強く、対照との間に著明な差を認める事が出来た。即ち対照では「ツ」反応部位に出血乃至壊死を見たものが4週目で9匹中1匹、8週目で5匹であり、これに対して第1群では4週目で8匹中5匹、8週目で6匹、また第4群でも4週目で8匹中7匹、8週

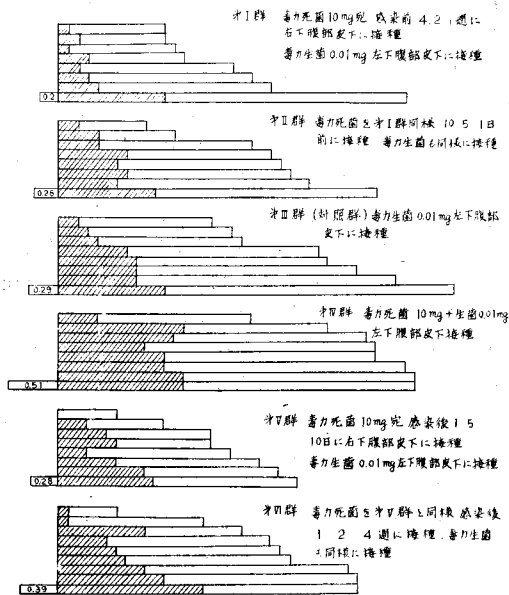
第 10 表 感染後 60 日の剖検成績

実験群	動物番号	体重増減	局所		淋 巴 腺										臓 器						
					膝 蓋		鼠 蹠		腋 窩		後 腹 膜		門 脈		後 胸 骨		気 管 支		肝	肺	脾
			右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左			
I	1	0	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.7	0.38	23×10 ⁴
	2	+80	A+	F+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	0.8	0.12	2×10 ²
	3	+70	-	F+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	1.2	0.22	72×10 ³
	4	0	A+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.9	0.16	7×10 ³
	5	+100	A+	A+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	1.0	0.19	13×10 ³
	6	+10	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.9	0.16	56×10 ³
	7	+50	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	0.16	9×10 ³
	8	+90	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	0.17	7×10 ³
II	11	-30	A+	A+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.8	0.32	22×10 ³
	12	+60	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.8	0.30	12×10 ³
	13	+10	-	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	0.17	16×10 ³
	14	+40	A+	A+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.1	0.20	33×10 ³
	15	+65	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.1	0.21	54×10 ³
	16	+30	A+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.0	0.38	21×10 ³
	17	+75	A+	A+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.6	0.25	18×10 ³
	18	0	A+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.2	0.26	6×10 ³
III	19	+70	G+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5	0.25	43×10 ³
	20	+115	A+	A+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.1	0.33	22×10 ³
	21	-170	G+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.6	0.74	77×10 ³
	22	+60	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.3	0.23	26×10 ³
	23	0	G+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	0.20	18×10 ³
	24	+25	F+	F+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.1	0.19	56×10 ³
	25	+90	G+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	0.17	2×10 ³
27	+90	G+	G+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	1.4	0.24	27×10 ³	
IV	28	+60	G+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3.0	0.48	28×10 ⁴
	29	+20	A+	A+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.8	0.56	13×10 ⁴
	31	+10	G+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.8	0.54	20×10 ⁴
	32	-80	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.9	0.21	23×10 ³
	33	-50	G+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.0	0.44	14×10 ⁴
	34	+10	G+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3.0	0.65	59×10 ³
	35	+15	G+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.3	0.44	33×10 ³
36	-20	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3.4	0.72	10×10 ⁴	
V	37	+40	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.6	0.30	80×10 ³
	38	+25	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.8	0.31	45×10 ³
	39	+50	-	A+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	0.18	43×10 ³
	40	-50	F+	F+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.3	0.28	22×10 ³
	41	0	G+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.3	0.25	20×10 ³
	42	+50	A+	K+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	0.17	0
	43	+50	A+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.2	0.49	13×10 ⁴
45	+110	G+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.3	0.23	23×10 ³	
VI	46	-10	A+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3.6	0.72	75×10 ³
	47	+70	A+	A+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.3	0.23	56×10 ³
	48	+10	A+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.3	0.23	0.7×10 ³
	49	+70	A+	A+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.2	0.21	16×10 ³
	50	+45	A+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.0	0.40	60×10 ³
	51	-60	F+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5	0.31	9×10 ³
	52	-30	A+	G+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	4.0	0.81	17×10 ⁴
	53	+35	G+	G+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5	0.30	13×10 ³
54	+85	A+	F+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.8	0.34	34×10 ³	

目で全動物に出血あるいは壊死を認めた。

3) 剖検所見と脾臓内生菌数 感染60日後の剖検成績並びに脾内総生菌数を第10表と第25図に示した。総括していえる事は、第1群の病変が対照よりも比較的軽く、また脾内生菌数も1匹を除いて一般に少い事と、第4群の病変が対照よりも明かに重く、また脾内の生菌数も著明に多い事である。第2、第5及び第6群の所見は対照と変りないが第5群の病変はやや対照に比して軽い様に見える。

第25図 剖検成績の比較



小括 本実験では死菌を感染の前、或いは後に頻回接種した場合と生菌と混合して接種した場合について死菌の影響をしらべたが、実験成績から次の様に要約される。

1) 死菌はこれを生菌に混ぜてモルモットの皮下に接種すると病変は悪化するが、感染前に適当な期間を置いて十分量接種すると病変は軽くなる。この場合「ツ」アレルギーは共に対照よりも強く発現する。

2) 死菌を感染前あるいは後の短期間に頻回接種しても病変の増悪は起らない。後者の場合、「ツ」アレルギーは一時弱化する。

考 察

以上の実験成績から主として2つの事実を指摘し得ると思う。その1つはBCGを毒力菌と混ぜてモルモットの皮下に接種すると結核病変が軽減する事であり、その2つは結核加熱死菌を同様にして接種すると却つて病変が悪化する事である。そこで吾々はBCGと死菌のこの2つの相異なる効果について考察を加えたいと思う。

BCGの免疫効果は、従来免疫学の常識に従い感染以前に一定の期間を置いて接種して初めて現われるものと考えられており、その多くは「ツ」アレルギーと免疫の関係を究めるべく行われている。BCGをも含めて、結核生菌接種より免疫発現までの期間に関しては従来幾多の業績が報ぜられているが、細沼²⁾はBCGの皮内あるいは皮下接種後2週目の、「ツ」アレルギー上昇の時期に免疫の成立を認めており、阿部³⁾は弱毒人型菌H37株の生菌による初感染後、同じくH37株のSM耐性株を以つて後感染を行いその免疫に要する期間は初感染後1週の「ツ」反応陽転前に認められる事を報じ、更に初感染直後に後感染を行う場合には免疫効果は認め難いと述べている。BCG接種を感染と同時に付したモルモットによる実験としては、古くは岩崎⁴⁾、赤木⁵⁾、菅野⁶⁾、また最近では金井⁷⁾、Yegian⁸⁾等の報告があるが、その多くは混合接種あるいは感染と部位別に接種した場合のBCGの病変軽減効果を認めている。ただ赤木と金井は否定的結果を述べているがこの事については後に論じようと思う。

さてBCG混合接種に見られる病変の軽減をBCGの免疫効果の表われと見做してよいかどうか少しく考察して見よう。この場合には菌量にして可成大量のBCGが組織内に入るのであるから、これが単なる異物としても当然強い細胞反応の起る事が考えられるのであつて接種直後に出現する細胞により、混入された比較的少量の毒力菌がある程度の障害を受け、その増殖を抑制される事も一応可能性のある事であろう。併し実験1に示した様に、BCGの菌量が毒力菌0.001mgに対して0.1mgという比較的少量の場合でもそのような効果の見られる事と、実験3に記載した様にBCGを毒力菌と反対側に同時に接種しても明瞭な病変軽減の起る事、更にまた非病原性抗酸菌をも含めて種々の結核菌の死菌を混合した場合には少しの病変軽減も見られず菌株によつては却つて病変が増悪する事などから、前述の一時的細胞反応による毒力菌増殖の阻止という解釈は一応考慮から除いてもよいであろう。

次に吾々は実験6における成績、即ち接種後のBCG並に毒力菌の生体内の消長と病変の組織学的所見、また「ツ」皮膚アレルギーの消長に基づいてBCGの効果をも吟味したい。毒力菌は先ず局所でBCGの混在により増殖を抑制され、BCGが減少する所(接種後4週)から増殖し始め対照に近づいて行く。この事は恐らく同時に大量に存在するBCGによつて局所組織に早期に免疫が成立し、毒力菌の増殖が一定期間抑えられるためと思われる。またBCGは量的に毒力菌よりも遙に多いから、速に(毒力菌の約10日前に)臓器に拡がり、一方後から臓器に達した毒力菌は暫時増殖を続けた後、接種後約4週頃から一時急激に、そ

の後次第に菌数を減じ、また病変の組織所見も軽減して行く。この時期はまた「ツ」皮膚アレルギーが漸次強まり最高に達する時期に一致する。即ち吾々は毒力菌に先行して臓器に達したBCGがそこで一定期間増殖し、毒力菌の達する前にすでにある程度の免疫を成立せしめ、このため後から達した毒力菌が死滅、減少していくものと考え度い。なおまた、菌の急激に減少する時期が「ツ」アレルギーの強さの最高に達する時期に一致している事から臓器におけるアレルギーが菌の処理に関与する事も考慮しなければならないと思う。とも角吾々の成績では免疫の上昇とアレルギーのそれと平行する事が窺われた。なお、第21回図の脾臓内の菌数を表わした成績で、接種後15日目にBCG単独接種群の菌数がすでに頭打ちになっているのに反し、BCG混合群の菌数がそのまま増加し3週目に初めて減少しているが、この事は先行したBCGによる免疫が毒力菌の増殖を未だ抑えるに至らずその増殖をある程度許す事と、この様にして毒力菌が更に増殖する結果免疫が更に増強され、遂に菌力の死滅が始まるものと解釈されよう。これと同様な事は肺臓にも肝臓にも認め得る。即ち以上挙げた事実から吾々はBCGの同時感染に見られる病変軽減をBCGの免疫効果の表現と考えるのが妥当と思う。なお、先に触れた様に赤木⁵⁾の実験成績が吾々のそれと相反するのは毒力菌に対するBCGの量が少な過ぎたためではないかと考えられ、また金井⁷⁾の成績でBCGの効果を認め得なかつたのは、金井自身述べている様に、その接種方法が吾々と異り静脈内注射によつていたため、脾臓においては感染と発症が同時に生じ、BCGによる免疫が毒力菌の増殖抑制に間に合なかつたのかも知れない。併し吾々の実験で、たとえ最初に菌の落つく組織が脾臓ではなく皮下であるにもせよ、そこでは感染と発症が同時になされたのであり、しかも吾々の場合毒力菌の増殖が暫時局所で抑制されている事は明かに金井の成績と一致しない。この点については感染に用いた毒力菌が彼我の実験で異なる点や免疫成立と菌増殖の場が互に異なる点を考慮する必要がある。

次に死菌の問題について考察を進めよう。結核死菌についての従来の見解からすれば、死菌にもある程度の免疫賦与力があり、ただ死菌による獲得免疫がBCGの如き生菌ワクチンに比して弱いのは死菌ワクチン調製上の操作、例えば加熱とか消毒剤による処理により菌体抗原が変性するためであり、もし何等かの方法でこれを防ぎ得れば死菌ワクチンにも生菌ワクチンに劣らぬ効果を期待し得るのではないかと考えられている。また一般に両種ワクチン間の免疫効果上の差違を主として抗原の量的差違によるものと見做す傾向が強い様である。この間の事情を窺うために、吾々はBCGの代りに大量の加熱死菌を用いて混合接種を試

みたのであるが、事実は案に相違して病変の著明な悪化を見たのである。この現象は死菌について次の効果を考えると理解し易い様に思う。その1つは、死菌が生体組織を障碍し、この結果毒力菌の体内での増殖が促進されると考えるものであり、その2つは、死菌が感染菌に影響を与えて直接あるいは間接に菌の侵襲力を昂めると考えるものである。先ず第1の場合についてその妥当性を考えて見よう。この考え方を進めて少しく穿つた解釈を下すと次の様になる。即ち死菌のもつ毒性物質によつて生体側組織が障碍、破壊を来し、その結果生じた物質が生菌の増殖を促すものである。さて死菌の毒性についてはRist⁹⁾、Saenz¹⁰⁾、Dubos¹¹⁾が報じているし、またChoncroun¹²⁾は死菌を流動パラフィンで処理して強い毒性物質を抽出し、これを菌体糖脂質と考え、吾国でも金井¹³⁾が同様の事を確めている。死菌の毒性に関聯すると考えられるのは生菌菌体からの毒性物質の抽出で、Bloch¹⁴⁾は所謂「Cord factor」を抽出し、これを菌体表面にある一種の毒性物質と見做しているし、更に最近Asselineau及びBloch¹⁵⁾Spitznagel及びDubos¹⁶⁾等は生菌から極めて強い毒性物質を抽出している事も注目に値する。この様な諸家の知見を基礎として吾々の実験成績を検討してみると、第1に重要な事は、死菌による病変の悪化が生菌との混合接種時のみ著明に現われる事で、これを生菌と別々に接種する時は、それが同時に行われる時でもまた生菌注射前後の比較的短期間に反覆して行われる時でも死菌の病変悪化作用は見られないのである。これ等の事から死菌が生体の全身状態を悪化させ、その結果、生菌の増殖を促すという考え方はあまり有利でない様に思われる。第2に気付く事は死菌混合接種によつて局所の病変が著しく悪化する事であつて、またこれに伴い近接淋巴腺の悪化も見られるのである。しかもこの所見は接種局所における菌の増殖促進という事実により裏づけられるのであつて、実験6に示された図表から毒力菌が死菌混合により接種後早期に局所で増殖を促進される事が判る。以上の実験成績から死菌のもつ毒性物質により先ず局所の組織が障碍を受け、そのために生菌の増殖が促され結果としては全身的に病変が悪化すると考える事も一応妥当かと思う。またこの仮説は実験7の成績を解釈する上にも都合がよい様に思われる。即ちこの実験では、死菌を生菌と混じて接種した場合には従来通り病変は悪化したが、死菌を感染前に、適当な期間を置いて十分量反覆接種すると病変は明かに軽減したのであつて、この事は前述の死菌の毒性因子という点を考慮に入れると次の様に説明されよう。即ち死菌の菌体成分の中に毒性を表わす因子と免疫賦与力をもつ因子があり、死菌混合接種時には前者が強く表現され後者はこれに覆われ、逆に感染前に死菌を接種する

時は後者の効果が強く、前者の効果は覆われ、結果としては免疫として表現されると考えるのである。事実、結核菌々々体成分の生物学的性状に関する最近の研究から、その菌体因子中に免疫に関与する因子と感作能を有する因子と更に毒性に関与する因子とが夫々別々に存在する事が次第に究明されて来ている。即ち Nègre et Boquet¹⁷⁾は防禦抗原 (Protective antigen) をメタノール抽出により得、これをいわゆる「メタノール抗原」と称し、それ自体には毒性も感作能も欠く事を確めており、Choucroun¹⁸⁾は死菌の流動パラフィン抽出物からモルモットに対して感作能をもつ蛋白因子を得ており、更に Dubos¹⁹⁾はモノクロロベゼン抽出によりそれ自体感作能をもたぬ毒性物質を取り出している。この様に結核菌体から夫々独立した生物学的性状をもつ因子が抽出されつつある事は、上述の様な吾々の説明が強ち無理でない事を示唆するものであろう。

次に死菌の毒性効果を説明する第2の考え方についてその論拠を求めて見よう。死菌が生菌に何等かの影響を与えその侵襲力を昂進する場合についてもいろいろの機作が考えられるが、その中一応可能性のある2つについて述べて見よう。その1つは死菌が生菌に対して aggressin 効果をもつという考え方で、この事について金光等¹⁹⁾は結核菌の核蛋白、殊にその中の脱核酸蛋白に aggressin 作用を認めている。吾々の実験でこの仮説の裏づけになるのは実験6における所見で、この中臓器中の菌の消長に見られると思う。例えば第21図の脾臓における死菌混合群と対照群との菌の増殖状態を比較してみると、局所における菌の増殖は死菌混合により促進されるとはいえ、実際には接種後15日目に脾臓に達する菌数は両群とも大体同じであつて寧ろ両群間の菌の増殖速度の相違は脾臓に菌が達してから1乃至2週目に見られるのである。同様の傾向は他の臓器にも見られるのであつて、これ等の事から、死菌混合の場合には生菌は臓器に達した後に対照よりも速に増殖するという事になろう。しかも前述したように、死菌接種による全身的抵抗の減弱があまり著明でないとするれば、寧ろこの現象を死菌による直接の菌侵襲力の増強と考える方が妥当かと思う。

最後に、菌の侵襲力を昂める第2の考え方は、死菌が生菌に対して一種の adjuvant として働き、生体の防衛作用からこれを保護し、間接的に菌の侵襲性を強めるという考え方で、この仮説については吾々は現在、何等実験的論拠をもたないが、ただ吾々の共同研究者の一人山本²⁰⁾が鶏卵の卵黄も混合接種時には結核病変を増強させ得る事を確めこの様な現象に対する意味づけとして卵黄が生体の防衛作用から菌を保護するとも考えている点をつけ加えて置く。

総 括

BCGを毒力結核菌と混合してモルモットの皮下に接種し病変が著明に軽減する事を確めた。この現象はBCGの菌量が毒力菌の約100倍以上で現われ、またBCGを毒力菌と別な部位に同時に接種しても同様に認められた。

BCG混合接種後、局所では毒力菌の増殖は暫時抑制され、一方体内の各臓器においては早期にBCGが達し、毒力菌は一時増殖した後菌数を減じた。また組織学的にも病変の軽減する事を認めた。以上の事からBCGの混合接種による病変軽減は免疫現象に基づくものと考えた。

結核加熱死菌をBCGの代りに大量混合して接種すると病変は却つて悪化した。この事は死菌の量が生菌の約10,000倍で現われ、また使用する菌の菌力にも多少関聯性のある事が窺われた。死菌による病変悪化は生菌との混合接種時にのみ著明に見られ、両者を別々の部位に同時に接種しても、また感染前後の比較的短期間に反覆接種しても殆ど認められなかつた。

死菌混合により毒力菌は局所では対照よりも速に増殖したが臓器に菌が達する時間と菌量の上では対照と差違を認めなかつた。一方臓器に達した菌は対照よりも強い増殖性を示した。

死菌を感染前に適当な期間を置いて十分量反覆接種しある程度の免疫の現われる事を知つた。この事から死菌は接種方法により免疫効果と病変増悪効果を別々に表現するものと考えた。なお本報において死菌による病変増悪の機作について若干の考察を加えた。

稿を閉ずるに当り御指導と御校閲を頂いた高橋義夫教授に深甚の謝意を表す。なお、本研究の概要は第26回、第27回、第30回日本結核病学会及び第3回、第8回、第9回日本細菌学会北海道支部会に夫々分割して発表した。

文 献

- 1) 有馬 純：(抄録) 結核, 25, 465, 1950
- 2) 細沼栄一：結核, 22 (7, 8), 1, 1947
- 3) 阿部逸夫：結核, 28, 780, 1953
- 4) 岩崎彌一郎：結核, 10, 82, 1932
- 5) 赤木武夫：海軍軍医雑誌, 31, 228, 1942
- 6) 菅野 巖：東北医誌, 35, 148, 1944
- 7) 金井興美：日本細菌学雑誌, 10, 427, 1955
- 8) Yegian, D. and Budd, V. : Am. Rev. Tuberc., 72, 539, 1955
- 9) Rist, N., Ann. Inst. Pasteur, 61, 121, 1938
- 10) Saenz, A., Ann. Inst. Pasteur, 65, 13, 1940
- 11) Weiss, D. W. and Dubos, R. J. : J. Exp. Med., 101, 313, 1955

- 12) Choucroun, N. : Am. Rev. Tuberc., 56, 203, 1947
- 13) 金井興美: 結核, 27, 124, 1952
- 14) Bloch, H. : J. Exp. Med., 91, 197, 1950
- 15) Asselineau, J., Bloch, H., and Lederer, E., Am. Rev. Tuberc., 67, 853, 1953
- 16) Spitznagel, J. K. and Dubos. R. J. : J. Exp. Med., 101, 291, 1955,
- 17) Nègre, L., and Boquet, A. : Ann. Inst. Pasteur, 39, 101, 1925
- 18) Nègre, L. : Les Lipoides dans les bacilles tuberculeux et la tuberculose, Paris, Masson & Cie, 1950
- 19) 金光正次, 中川駿一郎: 結核, 25, 221, 1950
- 20) 山本健一, 森川和雄: 結核の研究, 第3集に投稿中