HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	BCG連続投与の結核感染経過に及ぼす影響について
Author(s)	谷野, 政次
Description	
Citation	結核の研究, 13, 40-45
Issue Date	1960-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26701
Type	departmental bulletin paper
File Information	13_P40-45.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

BCG 連続投与の結核感染経過に及ぼす影響について

谷 野 政 次

(北海道大学結核研究所細菌部 主任 大原 達教授)

(昭和35年6月9日受付)

我が国の結核予防対策は，諸外国のそれに較べると些か趣を異にしている。すなわち，諸外国においては結核撲滅の手段として専ら病牀の増設による患者の隔離が励行されて来たのに対し，我が国の結核対策は集団検診を主軸とするもので，自然陽転者の発見（及びこれの健康管理）とツベルクリン反応（以下ツ反応）陰性者へのBCG接種にその重点が置かれている。従つて，ツ反応陰性者はワクチン接種を受けるべき事が法的に規制されている（結核予防法第13条）。このような対策上の相違は，主として我が国における結核の特殊事情に基づくものと思われる。すなわち，諸外国に較べて我が国の結核浸淫度は遙かに高いから，患者の完全隔離とこれに伴う病牀の増設は経済的に容易でなく，その結果必然的に叙上の如き方向へと進まざるを得なくなつたのであろう。それはとも角として，ワクチン接種の対象がツ反応陰性者（及び疑陽性者にして明らかに自然感染を否定し得る者）に限られているためか，ツ反応陽性者に対するBCG接種の影響については殆んど調べられていない。少なくとも現在の我が国においては，ツ反応陽性者に対してBCG接種を行なわないのが常識であるから，この点を積極的に追求せんとする努力が払われなかつたのも当然である。我が国の成書[1]によれば，BCG接種は原則としてツ反応検査の直後に行なわれる事が望ましく，接種までに2週間を経過したような場合には，再びツ反応を検査して陰性である事を確かめる必要があるとされている。しかしながら，ツ反応陽性者乃至結核感染者にBCGを接種する事は，かくも厳格に避けなければならない事であろうか？ 結論的に云えば，その必要は無いと云つてよかろう。これについての詳細な研究は主としてフランス[2)~8)]及び南米[9)~12)]の学者に負う所が多く，何れの学者もBCGはツ反応陽性者に用いて何等害のない事を一様に認めている。

これに関連して，最近南米では“vaccination concomitante”（同時ワクチン接種法）と呼ばれる特異なBCG接種法が行なわれていることを記載しておかなければならない。これはDe Assis ら[13)]によつて始められたもので，結核家族に生まれた嬰児を隔離する事なく感染に曝したまま，これに大量のBCGを反復経口投与して発症を免かれしめんとするものである。「同時」(concomitant) と云うのは「自然感染と同時の」と云う程の意味で，他の伝染病にanalogyを求めるならば狂犬病の予防接種と比較する事が出来るであろう。周知の如く狂犬病の予防接種は一種の免疫療法であつて，感染後でも潜伏期の長いことを利用して連日弱毒痘苗を接種すれば発症を阻止する事が出来る。De Assis らのBCG接種法はこれと同じ事を結核において行なつたものと見て差支えない。すなわち彼らは結核感染の濃厚な家庭に生まれた嬰児に対し，最初の2週間は30 mgづつのBCGを3回経口投与し，次いで毎月1回100 mgづつのBCGワクチン投与を続けて1年以上経過を観察した。この実験において，ワクチンを与えなかつた嬰児及び在来の方法 (Calmette) で免疫した嬰児は，絶えず伝染源に接していた結果としてすべて発症したが，De Assis の方法で免疫したものからは1名も発病したものが無かつたと云う。この方法によれば約1 gにも及ぶ大量のBCGが与えられたことになるが，特に興味深いのは，これら嬰児の大多数（85%）が1 mgから10 mgの大量のツベルクリンに対しても皮膚反応が陰性であつた事である。

このような特異なBCG接種法は，勿論未だ我が国では行なわれていない。ツ反応陽性者に対しBCG接種を行なうには若干の問題があるとは云え，ここに述べたDe Assis やSilveira[10)]，Rosemberg[11)12)]らがツ反応陽性者にBCGを用いて優れた成績を挙げている事から見て，少なくともこれまでのように無批判に，ツ反応陽性者をBCG接種の対象から除外する必要は無いように思う。本研究はかかる観点から企てられたもので，モルモットを用いて結核の感染経過に及ぼすBCGの影響を実験的に検討せんとしたものである。その結果BCGは毒力菌感染後に用いても結核を増悪せしむる事なく，むしろ良好な影響を与える事を知つたので，以下にその成績を報告したいと思う。

実験方法

i) 動物の群別：体重 450 g 前後のモルモット計 135 頭(雌雄混合)を 6 群に分ち，第 1 群から第 3 群までは更に A, B の subgroup に分けた。このように群別された動物の頭数は，表 1 の如く，第 3 群までは subgroup ごとに，第 4 群以下は各群ごとにそれぞれ 15 頭づつとした。

ii) 感染方法：感染に用いた菌株は人型毒力菌仲野株で，モルモットを 3 代通過して菌力の安定した事を確めた後使用した。接種菌量は第 1，第 4 群 1 mg，第 2，第 5 群 1/10 mg，第 3，第 6 群 1/1000 mg である。

iii) BCG 接種法：仲野株を感染せしめた後，第 1 群から第 3 群までのモルモットには表 1 に記載した如き方法で BCG を接種し，これが結核感染経過に如何なる影響を与えるかを観察した。すなわち各 A 群には 1 回 100 mg の BCG を経口的に，各 B 群には 1 回 5 mg の BCG を皮下に投与し，これを 5 日の間隔で 8 回繰返した。第 1 回の BCG 接種は感染 24 時間後に行ない，第 4，第 5，第 6 群は対照群として BCG を接種せずに放置し，その生存日数を第 1，第 2，第 3 群のそれと比較した。

表 1. 実験計画の大要

感染菌量	群別	BCG 接種			頭数
		経路	1 回量	回数	
1 mg	1 群 A	経口	100 mg	8	15
	1 群 B	皮下	5 mg	8	15
	4 群 (対照)	—	—	0	15
1/10 mg	2 群 A	経口	100 mg	8	15
	2 群 B	皮下	5 mg	8	15
	5 群 (対照)	—	—	0	15
1/1000 mg	3 群 A	経口	100 mg	8	15
	3 群 B	皮下	5 mg	8	15
	6 群 (対照)	—	—	0	15

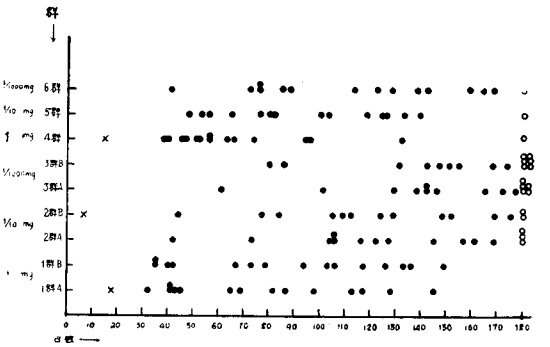
iv) 生存日数の観察：Litchfield[14] の方法に従つた。即ち各動物が斃死するごとにこれを記録し，対数正規確率紙上に累積死亡率を plot してこれより median survival time (ST_{50}) を求めた。

v) ツ反応の測定：感染後 60 日，120 日及び 180 日目の 3 回だけツ反応を検査した。被検ツベルクリン液は 10 倍及び 100 倍稀釈の 2 種である。

実験成績

1. 各群モルモットの生存日数について

第 1 群から第 6 群までのモルモットは最少 1/1000 mg，最大 1 mg の強毒結核菌を接種されているので，そのまま放置すれば遅かれ早かれ結核死する運命にあるが，これに対し，感染後に接種された BCG が生存日数を延長せしめる作用を有すか否かを知るために，全動物の生存日数を 1 つの図に plot してみた。図 1 はその結果を示すものである。但し生存日数の観察は 180 日をもつて打切つたので，この時期に生き残つていた動物が図の如く 19 頭みられた。そのうち 16 頭までは BCG 接種群に属するものである。



●斃死　×結核死か否か疑わしいもの
○ 180 日を過ぎても生存していたもの

図 1. 各群モルモットの死亡分布

次に図 1 から各群モルモットの ST_{50} を求めるために図 2 ～図 7 に示した如く，それぞれの累積死亡率を対数正規確率紙上に plot してみた。表 2 はこれらを綜括したものである。なお，感染後 19 日以内に斃死したものが図 1 の如く第 1 群 A，第 2 群 B，及び第 4 群に各 1 頭づつあつたが，剖検上結核死と認められるような所見を示さなかつたので，ST_{50} の測定に当つてはこれを除外した。

これらの図及び表からみて，BCG が結核モルモットの生存日数を延長せしめることは確実である。然しその効果は感染菌量が少ない場合顕著なのに反し，感染菌量が多い場合にはさ程著明でなかつた。即ち 1 mg の大量菌を感染せしめた後これに BCG を接種した場合，経口投与群 (第 1 群 A) の ST_{50} は 68 日，皮下接種群 (第 1 群 B) の ST_{50} は 77 日で，無処置対照群 (第 4 群) の 60 日に比し 8 日乃至 17 日の延長をみせてはいるものの，1/1000 mg 感染後における BCG が約 2 ヵ月も生存日数を延長 (経口投与群 58 日，皮下接種群 61 日の延長) せしめているのに較べればかなりの隔りがある。1/100 mg の

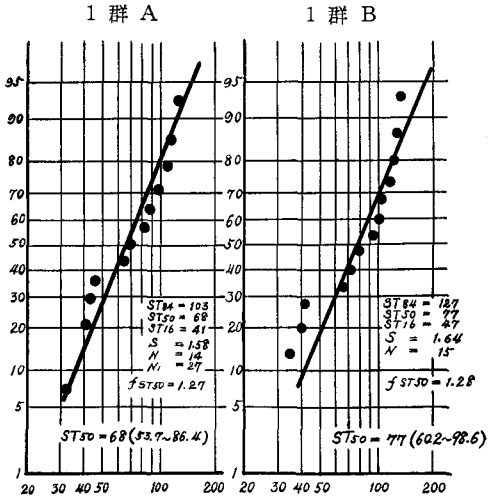


図2. 第1群モルモットの ST_{50}

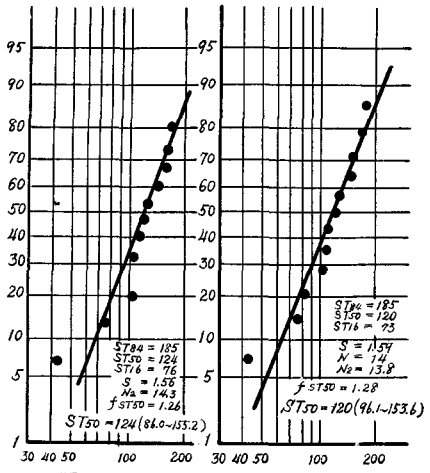


図3. 第3群モルモットの ST_{50}

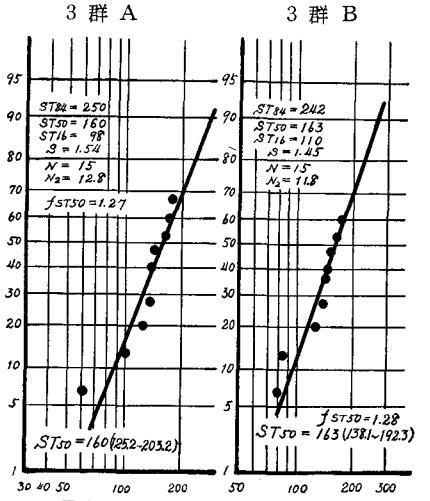


図4. 第3群モルモットの ST_{50}

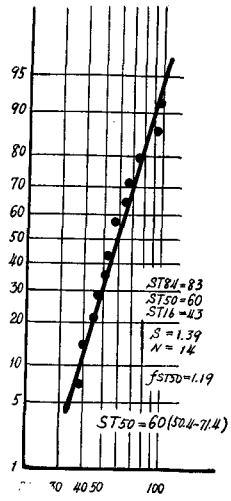


図5. 第4群モルモットの ST_{50}

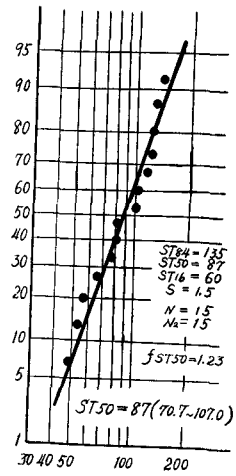


図6. 第5群モルモットの ST_{50}

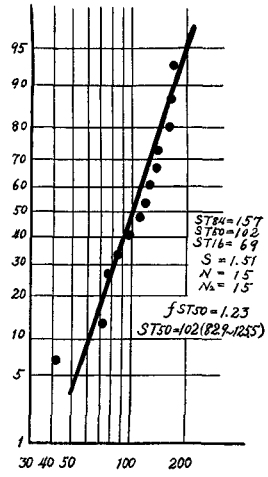


図7. 第6群モルモットの ST_{50}

表2. ST_{50} から見た接種効果の総括

群	感染菌量 (mg)	BCG 接種量 (mg)	ST_{50} (日)	95% 信頼限界	死亡率 (%)
1A	1	800	68	53.7～ 86.4	100
1B	1	40	77	60.2～ 98.6	100
4	1	0	60	50.4～ 71.4	100
2A	1/10	800	124	86.0～155.2	80
2B	1/10	40	120	96.1～153.6	86
5	1/10	0	87	70.7～107.0	93
3A	1/1000	800	160	125.2～203.2	66.6
3B	1/1000	40	163	138.1～192.3	60
6	1/1000	0	102	82.9～125.5	93

死亡率は感染後180日以内に斃死したものの率を示す。

菌を感染せしめた群における BCG の効果はこの中間に位し，無処置対照群の 87 日（第 5 群）に対し BCG 経口投与群は 124 日（第 2 群 A），皮下接種群は 120 日（第 2 群 B）と何れも約 1 カ月の延長を示した。BCG 接種ルートに関しては，上述の成績からみて殆んど優劣はないとみて差支えなかろう。但しこの場合，経口投与群と皮下接種群との間に接種菌量の相違がある事は，考慮に入れる必要がある。

2. 各群モルモットのツ反応について（図表省略）

結核モルモットのツ反応が BCG 接種によつてどのように変化し，結核の進展に伴つてどのように推移するかを詳しく追求することは，それ自体興味ある問題であるが，今回のツ反応検査は最少限に止めた。何となれば，本実験の目的は結核の感染経過に及ぼす BCG の影響のみを純粋な形で調べることにあり，ツベルクリンの頻回接種はこれに好悪両面から多大の影響を与えるからである。ツ反応実施にラテン方格法を用いなかつたのも同じ理由によるものである。また結核の進展とツ反応との関係，換言すれば結核に対する個体の抵抗力とツベルクリンアレルギーとの関係をみるには，ツ反応を検査した後動物を殺して体内の生菌数及び病理学的所見を調べ，これと屠殺直前のツ反応成績とを比較対照すればよいが，これも survival time を求める目的のため為し得なかつた。

今回のツ反応検査は感染後 60 日目，即ち BCG 最終接種後約 3 週を経て第 1 回目を行なつたので，これ以前に斃死したものについての成績はわからない。感染後60日目及び 120 日目に行なつた成績では，第 4 群以下の BCG を接種しない対照群が 10 倍及び 100 倍稀釈ツベルクリンの両者に対して全例陽性反応を呈したのに反し，BCG 接種群は少数のものを除き大多数が陰性であつた（但しこの中には 100 倍陰性，10 倍陽性のものを若干含む）。しかも興味深いことは，陽性成績を示したものがその後余り時を経ずして斃死していることである。感染 180 日後に行なつたツ反応は，生き残つた 19 頭のみについてであるが，そのうち BCG 接種の 16 頭は 100 倍ツベルクリンに全く反応せず，10 倍ツベルクリンに対しても殆んどが陰性または疑陽性であつた。これに反し対照群の 3 頭は何れも陽性であつたが，反応の程度は余り強いものではなかつた。

考　　察

BCG は結核菌感染後に投与しても優れた免疫効果乃至治療効果を発揮する。このことは今回の実験及び先に述べた南米学派[9)~13)]の成績が明らかに示すところである。然し De Assis ら[13)]が人間において，この方法により 1 名も発病者を出さなかつたという驚くべき好成績（対照群は殆んどが発病又は死亡している）を挙げ得たのに較べれば，今回の成績は多少期待はずれの感を免かれないかも知れない。BCG の効果は確かに認められ，生存日数を著明に延長してはいるものの，発症を阻止する程の強い作用は示されていないからである。しかしこの差は実験結核症と自然感染との相異に基づくものであり，今回の実験に用いられた感染菌量が非常な大量であることを考えれば，むしろ当然の成績というべきであろう。

De Assis の報告において特に注目すべきことは，先に述べた如く，BCG 接種を受けたものが発病しなかつたばかりでなく，殆んど大部分がツ反応陰性であつたことである。同様な報告は Chaussinand[15)] によつてもなされている。即ち彼は，結核患者を持つ 16 の家庭に生まれた計 41 名の嬰児について，その中 30 名は生まれると直ぐ BCG の経口投与を行ない，あとの 11 名はそのまま対照に残してその後の経過を比較した。対照の 11 名は絶えず伝染源に接触していたため間もなくツ反応が陽転し，同時に何れも結核に罹患した。しかるに BCG 投与を受けた 30 名の子供達は，悉くツ反応陰性のままに止まり，しかも結核に罹つた者は 1 名も無かつたと云う。後者の場合，常識的に考えれば当然ツ反応は陽転しなければならない。何となれば，もし BCG の効果があつたとすれば，それだけで陽転する筈であり（現在我が国ではツ反応陽転をもつて BCG の効果を判定している），効果が無かつたとしても，感染源に長い間接触していた当然の結果として，同じく陽転する筈だからである。Brun et Planchu[22)] の報告もこれと軌を一にするもので，結核病棟に勤務する多数の看護婦のうち，BCG 接種を受けたものはツ反応陰性，受けなかつたものは陽性であつたのを観察し，同様にツ反応陰性者において十分な免疫効果を認めている。これらの成績は一見奇異に感ぜられるが，同じ事実は，今回の著者の実験によつて確かめられた。この事実は如何に考えるべきであろうか？

さて，われわれの教室においては予ねてから結核アレルギーと免疫の関係を解析的に追及し，強度に免疫された個体はツ反応を現わさない事を屢次に亘つて報告して来た[16~21)]。すなわち，教室の実験によればツ反応が現われない場合は 2 つある。1 つは結核菌の感染を全く受けたことがない場合（ノルメルギー）であり，他の 1 つは菌によつて強度に感作（免疫）された場合である。結論に至る過程を詳しく説明する余裕を持たないが，我々の教室では，現象論的にみてアレルギーは免疫の前段階であると考えている。この意味においてアレルギーは不完全な

免疫の状態であり，生体の示す反応過程は，アレルギーを経過することによつてはじめて完全な免疫へと進む。このことを念頭に置けば叙上の事実は何ら不思議な事ではない。結核感染によつて当然陽性を示すべきツ反応が現われないのは，個体の免疫がアレルギーを示さない程高度な段階にあることを意味するものであり，その故にこそ，かかる陰性者は発症を免かれるのである。而して個体にこのような抵抗を与えたものは，BCG 連続接種と云う強度の免疫操作に外ならない。

かかる解釈の当否は暫く措き，翻つて実際面について考察してみるに，わが国では前述の如く，ツ反応陽性者に対する BCG 接種は避くべきであると考えられている。恐らくこれは BCG による結核の誘発又はアレルギーの関与による症状の悪化を慮つての事であろう。然しこのような危惧は単なる臆測に基づくもので，確固たる実験的根拠を持つたものではない。既に人体実験を行なつている南米の諸学者は，これが杞憂に過ぎないことを示している。次に彼らの観察を 2，3 挙げてみよう。Silveira et Medeiros[9] は，1948 年にツ反応陽性の成人 57 名に 100 mg から 500 mg の BCG を経口投与し，5～17 カ月間の観察において BCG の無害有益なることを実証した。翌年同じく Silveira[10] は，15 歳から 40 歳までのツ反応陽性者に総量 200 mg 乃至 1 g に及ぶ大量の BCG を反復経口投与して，優れた免疫効果とツ反応の消失を報じている。Rosemberg[11][12] が発表した成績もこれと同じであるが，彼は更に大量の BCG を用いた。即ち，彼は皮膚アレルギーを示すもの 12 名に BCG を反復投与したが，3 g の大量を用いてもこれによつて結核が誘発されたと云う例は全く無いと述べ，更に，被検 212 名中 113 名は確実な開放性患者を家族に持つものであつたにも拘らず，1 名の発病者も見なかつた事から，かかる BCG 接種法の優秀性を強調している。一方，動物についても同様な報告を多数挙げ得る。Radossavlievitch[3] は，ウサギに毒力菌を接種した直後，5 日目，28 日目，及び 70 日目に 100 万～400 万個の BCG を接種し，Nègre et Bretey[4] は結核モルモットに乱切法によつて 5 日目毎に大量の BCG を反復接種したが，何れの場合にも症状の悪化，増進を認めず，Levitant ら[2] もウサギについて BCG 接種群における生存日数の延長と病巣のフィブリン化の傾向を観察している。Coulaud[5][6]，Balanesco[7]，Nedelkovitch[8] らの data もこれと全く同じである。

これらの諸家が一致してツ反応陽性者に対する BCG 接種の無害と有用性を報じている点からみて，わが国の如く予防接種に当つてツ反応を検査する必要は少しもなく，ツ反応陽性者に接種を躊躇する必要はさらに無いと云わなければならない。寧ろ陽性者こそ危険な状態にあり，適当な方法で予防接種が行なわれるべきものと著者は考えている。

なお本実験において，BCG の経口投与と皮下接種との間には効果の上から差を認めなかつた。この成績から云えば，経口投与は BCG の接種法としてもつと広く利用されて然るべきであろう。ただこの方法はかなり大量の BCG を必要とする点で経済的な短所をもつが，方法の簡単なこと及び潰瘍形成等の副作用を伴わないことはこの欠点を補つて余りあると云うべきではなかろうか？ともあれ本研究はツ反応陽性者への BCG 接種が可能である事を実験的に示したもので，従来の BCG 接種法に再考の余地を与えたものと考える。

結　　論

1) BCG は結核菌感染後に投与しても優れた免疫効果を示す。即ち，感染後 BCG 接種を受けた群は然らざる群に較べて著明に生存日数が延長する。

2) この際の BCG の効果は，感染菌量が余り多いと著明でないが，感染菌量が少ない場合には極めて顕著に認められる。この意味において，感染菌量が一般にさほど多くないと考えられる自然感染においては，特に良好な効果を期待し得るものと思われる。

3) BCG は結核症の経過に対してアレルギー性の悪影響を与えることなく，ツ反応は BCG の連続接種によつてむしろ陰転することが多い。

4) BCG の皮下接種と経口投与との間には，免疫効果において差を認めなかつた。

引 用 文 献

1) 隈部英雄篇：結核集団検診の実際，財団法人結核予防会篇，143 頁，昭 26.
2) Levitant, Lokhoff et Kosmode-Mianski: Ann. Inst. Past., 45, 741, 1930.
3) Radossalvlievitch, A.: Ann. Inst. Past., 45, 741, 1930.
4) Nègre, L. et Bretey, J.: Rev. de la Tuberc., 10, 694, 1946.
5) Coulaud, E.: Rev. de la Tuberc., 5, 1234, 1939–40.
6) Coulaud, E.: Rev. de la Tuberc., 8–9, 241, 1943.
7) Balanesco, I, Veber et Gasper, I.: Rev. de la Tuberc., 1, 1024, 1935.
8) Nedelkovitch, Y.: Congrés Internat. du BCG, 291, 1948.
9) Silveira, J. et Medeiros, S.: Arg. do Inst. Brazil

P. Invest. da Tuberc., 7, 58, 1948.
10) Silveira, J.: Poder Protetor do BCG nos Alergicos Tip Beneditina, L. T. D. A., 364 pages, 1949.
11) Rosemberg, J.: O. Hospital, 35, 35, 1949.
12) Rosemberg, J.: Rev. de la Tuberc., 14, 490, 1950.
13) Assis, A. De: Presse méd., 60 (31), 669, 1952. より引用
14) Litchfield, J. T. Jr.: J. Pharmacol. & Exp. Therap., 97 (4), 399, 1949.
15) Chaussinand, R. R.: Rev. de la Tuberc., 5, 1234, 1939–40.
16) 大原　達・中川駿一郎：東京医事新誌 68 (12), 5, 昭 26.
17) 大原　達：結核の臨牀, 3 (9), 528, 1955.
18) 大原　達：臨牀の日本, 2 (4), 279, 1956.
19) 大原　達：最新医学, 11 (7), 1518, 1956.
20) 大原　達：アレルギー, 5 (1), 30, 1956.
21) 大原　達：日本の医学の 1959 年, III, 451, 1959.
22) Brun, I. et Planchu, M.: Rev. de la Tuberc., 5–6, 361, 1947.