

# BCGによる肺臓免疫方法の比較に関する実験的研究

京都大学医学部外科学第2講座 (青柳安誠教授 指導)

講師 医学士 杉本雄三

## EXPERIMENTAL STUDIES ON THE LOCAL IMMUNIZATION IN THE LUNG BY BCG

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

by

YUZO SUGIMOTO

### Summary.

To determine the best method to immunize the lung locally by BCG, I performed experimental studies on guinea pigs. Each animal was injected with 1, 2 or 3 mg of BCG intracutaneously, intravenously or per trachea. 8 weeks after injection, tuberculous bacilli (typus humanus) were injected directly into the pulmonary parenchyma of the animals. They all died within 2—9 weeks. I recorded the changes of weight and the length of life after injection of tuberculous bacilli. After the animals died, I took out the lungs and performed the lung-float-test.

Since the specific gravity of the lung varies with pathological changes, I performed the lung-float-test to find out the degree of pathological changes. The solution used was distilled water, 60% alcohol and ether. I made 7 classifications based on the depth in which the lung floated or sank in each liquid.

The results were as follows :

Comparison of the group immunized by BCG intracutaneously and intravenously, and the group immunized by BCG per trachea, showed that the latter

- (1) had lower specific gravity of the lung, and had less serious pathological changes,
- (2) lived longer,
- (3) lost less weight,
- (4) had, before injection of tuberculous bacilli, greater increase in weight.

From these results, it is clear that the best method to obtain local immunity in the lung against tuberculosis is immunization per trachea.

### 緒 言

BCGを以て肺に局所免疫を附与するに当つて、経気道、経静脈、経皮内の三免疫方法のうち何れによるのが最善であるかを実験に匡して比較検討した。

### 予 備 実 験

感染実験に使用する生活人型結核菌の好適致死量の決定

#### 1. 実験材料

表 1

生 平 存 均 日 数 値	0.5 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.0 mg	6.0 mg	8.0 mg
	頭 数	1	1	2	2	3	4	3
平均日数	24日	18日	17.5日	22日	20日	27.2日	16.6日	6日

### 生活人型結核菌浮游液 (感染実験用)

京都大学結核研究所植田三郎教授から恵与された人型結核菌フランクフルト株\* 上坂友田培地に発育した4週間目の菌株を型の如く秤量し浮游液として使用したが、浮游液の用量は全て1疋とし、その中に必要菌量(疋)を含有せしめた。

#### 試 獣

健常モルモット300瓦前後のもの

#### 2. 実験方法

試獣の左右両肺実質内に直接前記浮游液を注入した。

#### 3. 実験成績及び考察

浮游液1疋の含菌量0.5疋, 1疋, 2疋, 3疋, 4疋, 6疋, 8疋を夫々左右へ0.5疋宛注射したところ、各試獣は表1の如き期間生存して斃死した。

尚、注入直後、痙攣を起して斃死し、剖検によつて肺実質、肋膜腔に多量出血を認め、注射による血管損傷と考えられたもの及び注入後3~4日遅くとも1週間以内に斃死し、剖検によつて全葉に亘り暗赤色肝様の浸潤、肋膜腔の暗赤色、汚穢濁濁の滲出液を認め、結核特有の変化とは考え難く、中毒或は急性肺炎によるものと考えられたものは全て除外した。

肺実質内感染実験での人型結核菌用量は、試獣が2週間前後生存し得る程度の用量でないとは不適当である。それは、もし用量が多くて、早く斃死するときは、肺の病的変化が余りにも強烈に過ぎ、又用量が少なくて長期生存に耐え得るときは病変が緩漫に失し、成績判定に困難であるからである。

かゝる意味で生存日数2週間を目標とするときは、浮游液1疋中7疋の含菌が適当である。

### 本 実 験

健常モルモットに一定量のBCGを以て夫々経皮内、経静脈、経気道的に免疫前処置を行い、各群を同一条件の下に飼育して、8週間後に曩の生活人型結核菌浮

游液(1疋中7疋含菌)を左右両肺実質内に注入し、斃死した試獣の生存日数、体重増減の推移、肺葉浮揚試験結果を指標として各免疫方法の優劣を比較検討した。

#### 1. 実験材料

##### BCG浮游液

京都大学結核研究所植田三郎教授より恵与されたBCG菌のサウトン液体培地培養4週間目のものを生活人型結核菌浮游液と同過程を経て作った。

#### 試 獣

健常海狸300瓦前後のもの。

感染用生活人型結核菌浮游液

予備実験用のものと同様のもの。

#### 2. 実験方法

##### a. 免疫前処置用BCGの好適用量

内外の基礎的実験成績を参考として、1疋中1, 2, 3疋の生BCG菌含有液を使用した。

b. 後天性自働免疫獲得程度の立証が可能となる時期

教室先入の業績から2ヶ月目であることが判明しているので、結核生菌感染時をBCG注入時から8週間目とした。

##### c. 肺葉浮揚試験

これは元來胎児の生産、死産の鑑別に用いられ、有気肺、無気肺の診断に利用されたもので、教室先人は静水中に於ける肺葉の浮沈、稽留を以て肺の罹患程度の判定の指標としたが、私は更に竿頭一步を進めて水、60%アルコール及び局方エーテルを用いて病変肺の比重を更に詳しく検査した。即ち斃死した海狸の肺を吸取紙で挟み、附着した血液等を除き、病変に応じて夫々の液に投じてその浮沈状態を検した。そして水に浮揚するものはアルコールで沈むか或は浮き、アルコールで浮揚するものはエーテルで沈むか浮くと云うように、それを整理すると表2で示すような7段階のあることを識つた。

\* 結核菌並にBCGを恵与された植田教授に対し、又本研究に際して種々便宜を与えられた同研究所に対し敬謝の意を表す。

表 2

水	沈下		稽留		浮揚		
	沈下	稽留	沈下	稽留	浮揚	浮揚	浮揚
60%アルコール							
エーテル							
浮揚指数	1	2	3	4	5	6	7

註 エーテルで浮揚したものを7、稽留したものを6とし、順次比重の大きい程、即ち沈下する程この数字は減減し、水で沈下するものを1として、之を浮揚指数と名づけた。

## 3. 実験 I

## 経皮内免疫前処置群に対する結核生菌感染実験

モルモット4頭を以て一群とする4群を作り、腹壁皮内に4分割して1群ではBCG浮游液1疋中含菌1疋、1群では同2疋、1群では同3疋、1群では対照として生理的食塩水1疋を一回限り夫々注射し、8週目に左右両肺実質内へ生活人型結核菌浮游液(1疋中7疋含菌)を夫々0.5疋宛(計1疋)注入して、斃死するのを待ち剖検して、肺葉浮揚試験を行った。此の際の生存日数、体重増減、肺葉浮揚試験成績は表3、4、5、6の通りである。

## 4. 実験 II

## 経静脈免疫前処置群に対する結核生菌感染実験

表 4

(皮内) 体重増加表 増加率:  $\frac{\text{増加体重}}{\text{前処置時体重}} \times 100$

						平 均
対 照	増 加 体 重	40瓦	120瓦	40瓦	260瓦	118.0 瓦
	増 加 率	40/280 14.29	120/280 42.86	40/280 14.29	260/200 130.00	50.36 (100)
1 mg	増 加 体 重	70瓦	170瓦	160瓦		133.3 瓦
	増 加 率	70/300 23.33	170/220 77.27	160/240 66.67		55.76 (110.7)
2 mg	増 加 体 重	110瓦	100瓦	100瓦	160瓦	117.5 瓦
	増 加 率	110/370 29.73	100/290 34.48	100/320 31.25	160/200 80.0	43.87 (87.11)
3 mg	増 加 体 重	110瓦	120瓦	170瓦	180瓦	145.0 瓦
	増 加 率	110/320 34.38	120/320 37.5	170/320 53.13	180/220 81.82	51.71 (102.7)

表 3 生存日数 (皮内)

日					平均日	生存率
対照	18	16	12	28	18.5日	100
1疋	19	35	30		28.0日	151.4
2疋	9	23	17	14	15.8日	85.4
3疋	22	20	11	18	17.8日	96.2

表 5 経皮内体重減少表

	対 照	1 mg	2 mg	3 mg
	90瓦	130瓦	200瓦	140瓦
	140瓦	160瓦	150瓦	170瓦
	120瓦	180瓦	170瓦	30瓦
	200瓦		130瓦	180瓦
平 均	137.5瓦	156.7瓦	162.5瓦	130瓦
1日減少量	7.43瓦	5.59瓦	10.28瓦	7.30瓦
100瓦 1日減少率	(1,981) 100	(1,446) 72.99	(2,492) 125.8	(1,659) 83.7

100瓦 1日減少率:  $\frac{\text{減少体重}}{\text{感染時体重} \times \text{生存日数}} \times 100$

実験 I 同様にして作成した4群のモルモットの右頸静脈から、BCG浮游液1疋中の含菌1, 2, 3疋のもの各1疋と対照群には生理的食塩水1疋を1回限り注入して、8週目に実験 I 同様生活人型結核菌を感染斃死せしめて表7, 8, 9, 10の如き結果を得た。

表 6 肺葉浮揚試験成績 (皮内)

		上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下	左右別浮揚率	全葉浮揚率
対照	左	エ稽		エ沈	エ浮		エ沈	エ沈		ア稽	エ沈		エ稽	43/56 0.7381 (100)	105/140  0.750 (100)
		6		5	7		5	5		4	5		6		
	右	エ浮	エ稽	エ沈	エ沈	エ沈	ア稽	エ浮	エ浮	エ沈	水沈	エ沈	エ沈	62/84 0.7679 (100)	
		7	6	5	5	5	4	7	7	5	1	5	5		
1mg	左	エ沈		エ沈	エ稽		エ稽	エ沈		エ浮			34/42 0.8095 (109.2)	82/105  0.7809 (104.1)	
		5		5	6		6	5		7					
	右	エ稽	エ浮	エ沈	水沈	ア稽	エ沈	エ浮	エ浮	エ稽			48/63 0.7619 (99.2)		
		6	7	5	1	4	5	7	7	6					
2mg	左	エ浮		エ浮	エ沈		ア稽	エ沈		エ沈	エ稽		エ沈	44/56 0.7857 (106.4)	110/140  0.7857 (104.8)
		7		7	5		4	5		5	6		5		
	右	エ沈	エ沈	ア稽	エ沈	エ沈	エ沈	エ浮	エ浮	エ沈	エ沈	エ稽	エ浮	66/84 0.7857 (102.3)	
		5	5	4	5	5	5	7	7	5	5	6	7		
3mg	左	エ稽		ア稽	エ浮		エ沈	水沈		水沈	エ稽		エ稽	36/56 0.6448 (87.4)	94/140  0.6714 (89.5)
		6		4	7		5	1		1	6		6		
	右	エ浮	エ浮	エ稽	エ浮	エ稽	エ沈	水沈	ア沈	ア稽	エ沈	ア稽	ア沈	58/84 0.6905 (89.9)	
		7	7	6	7	6	5	1	3	4	5	4	3		

エ浮 エーテル中浮揚    ア稽 アルコール中稽留    水沈 水中沈下

表 8 (経静脈) 体重増加表    増加率:  $\frac{\text{増加体重}}{\text{前処置時体重}} \times 100$

						平	均
対照	増加体重	120瓦	100瓦	270瓦	220瓦	177.5 瓦	
	増加率	120/280 42.86	100/280 35.71	270/200 135.0	220/300 73.33	71.73 (100)	
1mg	増加体重	80瓦	130瓦	110瓦		106.7 瓦	
	増加率	80/250 32.0	130/290 44.83	110/290 37.93		38.25 (53.3)	
2mg	増加体重	50瓦	120瓦	150瓦		106.7 瓦	
	増加率	50/350 14.29	120/230 52.17	150/260 57.69		41.38 (57.7)	
3mg	増加体重	120瓦	120瓦	70瓦		103.3 瓦	
	増加率	120/300 40.0	120/300 40.0	70/370 18.91		32.97 (45.9)	

表 7 生存日数 (経静脈)

日					平均日	生存率
対照	12	17	22	17	17.0日	100
1 mg	24	11	27		20.7日	121.8
2 mg	22	16	10	25	18.3日	107.6
3 mg	47	32	11	30	30日	176.5

表 9 (経静脈) 体重減少表

	対 照	1 mg	2 mg	3 mg
	150瓦	120瓦	120瓦	160瓦
	160瓦	130瓦	130瓦	130瓦
	230瓦	160瓦	60瓦	120瓦
	110瓦			
平 均	162.5瓦	136.7瓦	103.3瓦	136.7瓦
1日減少量	9.56瓦	6.60瓦	5.64瓦	4.56瓦
100瓦 1日減少率	(2.106)	(1.722)	(1.459)	(1.069)
	100	81.8	69.3	50.8

5. 実験 III

経気道免疫前処置群に対する結核生菌感染実験

実験 I 及び II 同様に作成した 4 群のモルモットに、BCG 浮游液 1 坵中の含菌 1, 2, 3 種のもの各 1 坵と対照群には生理的食塩水 1 坵を 1 回限り、前頸部の気管から彎曲針で気管分岐部を経て右肺気管支内に注入

$$100\text{瓦} 1\text{日減少率} = \frac{\text{減少体重}}{\text{感染時体重} \times \text{生存日数}} \times 100$$

し、8 週目に実験 I 及び II と同様に生活人型結核菌を感染斃死せしめ表 11, 12, 13, 14 の如き結果を得た。

表 10 肺葉浮揚試験成績 (経静脈)

		上			中			下			左右別浮揚率	全葉浮揚率
		ア	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水		
対 照	左	ア	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水	39/56 0.6964 (100)	92/140  0.6571  (100)
		稽	浮	洗	稽	浮	洗	稽	浮	洗		
	右	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水	ア	53/84 0.6309 (100)	
		浮	稽	洗	浮	稽	洗	浮	稽	洗		
1 mg	左	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水	ア	35/42 0.8333 (119.7)	81/105  0.7714  (117.3)
		稽	浮	洗	稽	浮	洗	稽	浮	洗		
	右	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水	ア	46/63 0.7302 (115.7)	
		洗	稽	浮	洗	稽	浮	洗	稽	浮		
2 mg	左	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水	ア	29/56 0.5179 (74.7)	59/140  0.4214  (64.1)
		洗	稽	浮	洗	稽	浮	洗	稽	浮		
	右	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水	ア	30/84 0.3571 (56.6)	
		洗	稽	浮	洗	稽	浮	洗	稽	浮		
3 mg	左	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水	ア	29/42 0.6905 (99.2)	59/105  0.5619  (85.5)
		稽	浮	洗	稽	浮	洗	稽	浮	洗		
	右	ア	エ	水	ア	エ	水	ア	エ	水	30/63 0.4762 (75.5)	
		稽	浮	洗	稽	浮	洗	稽	浮	洗		

6. [附] 肺葉浮揚試験に対する対照実験

1) 正常モルモット肺葉浮揚試験; 健常モルモットを脱血死せしめて肺葉浮揚試験を行うと、左右全葉はエーテル中に浮揚した。

2) 生理的食塩水肺実質内注入モルモット肺葉浮揚試験; 生活人型結核菌浮游液基液である生理的食塩水を両側肺実質内へ0.5坵宛注入して、15,16日目に脱血死せしめ肺葉浮揚試験を行うと、左右全葉はエーテル中

表 12

(経気道) 体重増加表

増加率： $\frac{\text{増加体重}}{\text{前処置時体重}} \times 100$

平 均

対照	増加体重	80瓦	160瓦	130瓦	150瓦		130瓦
	増加率	80/300 26.67	160/300 53.33	130/290 44.83	150/340 44.15		42.24 (100)
1 mg	増加体重	110瓦	110瓦	230瓦			150瓦
	増加率	110/270 40.74	110/280 39.29	230/210 109.52			63.18 (149.6)
2 mg	増加体重	90瓦	130瓦	100瓦	200瓦		130瓦
	増加率	90/260 34.62	130/220 59.09	100/230 43.48	200/200 100.0		59.29 (140.4)
3 mg	増加体重	90瓦	100瓦	140瓦	240瓦	160瓦	146瓦
	増加率	90/330 27.27	100/350 28.57	140/220 63.64	240/200 120.0	160/260 61.54	60.20 (142.5)

表 14 肺葉浮揚試験成績 (経気道)

		上			中			下			上			中			下			左右別浮揚率	全葉浮揚率
対照	左	エ		エ	エ		エ	エ		エ	エ		エ	エ		エ	エ		エ		
		浮		沈	稽		沈	沈		沈	沈		沈	沈		沈	沈		沈		
対照	左	7		5	6		5	5		5	5		3							41/56 0.7321 (100)	91/140 0.650 (100)
	右	5	ア	水	エ	エ	エ	水	水	ア	エ	ア	エ							50/84 0.5952 (100)	
1 mg	左	5		ア	エ		エ	エ		エ										31/42 0.7381 (100.8)	77/105 0.733 (112.8)
	右	4	ア	ア	エ	エ	エ	エ	エ	エ										46/63 0.7302 (122.7)	
2 mg	左	7		エ	エ		エ	エ		エ			エ							50/56 0.8929 (121.9)	129/140 0.9214 (141.8)
	右	7	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ							79/84 0.9405 (158.0)	
3 mg	左	5		エ	エ		エ	エ		エ			エ			エ			エ	62/70 0.8857 (120.9)	153/175 0.8743 (134.5)
	右	7	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	エ	ア	エ					91/105 0.8666 (145.6)	

表 11 生存日数 (経気道)

日						平均日	生存率
対照	20	27	23	29		24.8日	100
1 mg	31	27	64			40.7日	164.1
2 mg	20	27	19	69		33.8日	136.3
3 mg	33	15	12	62	66	37.6日	151.6

表 13 経気道体重減少表

	対 照	1 mg	2 mg	3 mg
	120 瓦	170 瓦	130 瓦	130 瓦
	170 瓦	150 瓦	120 瓦	160 瓦
	140 瓦	210 瓦	110 瓦	140 瓦
	220 瓦		50 瓦	260 瓦
				180 瓦
平 均	162.5 瓦	176.7 瓦	136.7 瓦	174.0 瓦
100 瓦 1 日 減 少 率	(1.497)	(0.828)	(1.130)	(1.087)
	100	55.3	75.5	72.6
1 日減少量	6.55 瓦	3.34 瓦	4.04 瓦	4.63 瓦

$$100 \text{ 瓦 1 日減少率} = \frac{\text{減少体重}}{\text{感染時体重} \times \text{生存日数}} \times 100$$

に浮揚した。

3) 生理的食塩水経気道注入モルモット肺葉浮揚試験; BCG 生菌浮游液の基液である生理的食塩水 1 匹を経気道的に右肺に注入, 8 週目に脱血死せしめて肺葉浮揚試験を行うと, 左右全葉はエーテル中で浮揚した。

4) BCG 経気道注入モルモット肺葉浮揚試験; 実験 III 同様に BCG 浮游液 1 匹の含菌 1 匹, 2 匹の各々を夫々経気道的に右肺に注入し 8 週目に脱血死せしめ肺葉浮揚試験を行うと左右全葉はエーテル中で浮揚した。

## 考 察

### 1. 肺葉浮揚試験成績

1) 肺葉浮揚試験は未呼吸肺は水中で沈下し, 已呼吸肺は水に浮揚するとして, 新生児の生, 死産の鑑別に用いられて来た。成書によれば胎児肺の比重は 1.045 ~ 1.056 で, 一度呼吸を営んで膨大すると比重は軽くなり, 成人健康肺では 0.34 ~ 0.746 となる。併しもし呼吸肺でも比重 1.0 以上の変化 (例えば出血, 浮腫, 炎衝, 異物, 癥痕形成) が肺の大部或は一部にあれば, 仮令有気肺であつても, 全体の比重が水より大きくなり, 有気肺胞を着けた儘沈下する。

2) 私は教室の先人に倣つてまず水を用いて結核菌感染肺の浮沈を観たが, 水に浮揚するものがあまりに

も多いことを識つた。そこで此の間の更に詳しい段階を識るために, 局方エーテル, 60% アルコール及び水を用いて予備実験の如き 7 段階 (表 2), 浮揚指数を得たのである。そして 1 頭エーテルで浮揚した指数左 21, 右 14, 両側肺を一括, 一単位として 35 とし, 之に対する浮揚, 稽留, 沈下の夫々に応じた浮揚指数の和を浮揚率とした。又両側を一括一単位とした場合と右側左側を夫々別個に一単位とした場合の 3 つの浮揚率を観察した。

3) 本実験 (附) の対照実験によれば実質内生理的食塩水注入肺。経気道生理的食塩水又は BCG 注入肺の変化は何れも軽微で正常に近く, 肺葉浮揚試験試験では各葉浮揚指数 7 (エーテル浮揚) を示した。即ち文献に照しても生理的食塩水によるものは異物作用ではあるが, 殆んど肺に変化を与えず, また BCG によるものは何れも良性的治癒傾向の強い変化で而も 2 ヶ月目には治癒消退して殆んど肺に変化を与えない。

故に浮揚指数 7 を示すものは殆んど正常肺と見做してよい。然らば浮揚指数 7 以下を示す変化は実験過程の何処から入つて来たものであろうか。

これは以上の対照実験成績よりして結核生菌感染によつて来たものと考えてよいのである。又同一条件で感染せしめたのであるから, 之を左右する要素はかゝつて免疫前処置によつて招来したと断定して差支えないものである。即ち肺葉浮揚率は一応免疫効果の判定に役立つ訳であるが併し浮揚率即免疫効果としてその判定の全面的指標としてよいものであろうか。換言すれば浮揚率の高いものは常に免疫効果が大きく, 浮揚率の低いものは常に免疫効果が小さいと断定してよいものであろうか。此の点に着目し乍ら実験成績を検討してみよう。

4) 全葉を一単位としてみた全葉浮揚率は表 15, 図 1 の通りである。

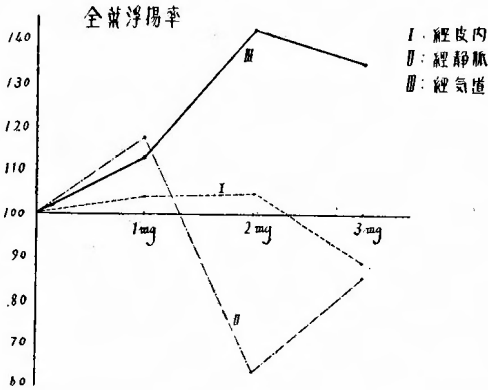
経気道は 1 匹群で経静脈に僅かに劣るが 2, 3 匹群では

表 15 肺葉浮揚試験成績

	対 照	1 mg	2 mg	3 mg
経皮内	(0.750) 100.0	(0.781) 104.1	(0.786) 104.8	(0.671) 89.5
経静脈	(0.657) 100.0	(0.771) 117.3	(0.421) 64.1	(0.562) 85.5
経気道	(0.650) 100.0	(0.733) 112.8	(0.921) 141.8	(0.874) 131.5



図 1



遙かに他を引離して秀れた値を示している。即ち肺の変化は他群に比して遙かに軽微である事を物語っている。又経静脈2, 3mg群経皮内3mg群の値は対照群より低く即ち肺の変化が対照群よりも強い事を示している。

之を剖検肺の肉眼的所見に於て観察すると

i) 生理的食塩水注入群 (対照)；各葉は細菌性に広く浸潤され多くは相融合して小葉性となり、甚しいものは暗赤色肝様時に灰白色に萎縮癆痕化している。又一方米粒大より小豆大の乾酪化した結節を認め、断面で中心壊死、膿汁を認め、長く生存に耐え得たもの程肋膜及び各葉相互間に繊維性癒着が著明である。概して浸潤は瓣蓋性に広範に垂り、健康部と病変部との境界は不鮮明で治癒傾向は免疫前処置群に比べて進行性の像を呈している。

ii) 経皮内、経静脈免疫前処置群；両群は本質的に同一方法であるから一括して考察し、又対照群よりも浮揚率の高い群と対照群よりも浮揚率の低い群の2つに分けて述べる。

前者に属するものの肺の変化は対照群と本質的に相違しないが、その程度は軽微で範囲も狭く、且周囲と比較的明瞭に境界されている。

後者に属するものは対照群よりも変化の程度が強く、且広範囲のものが多く、周囲との境界は不鮮明で且癒着が強固である。

iii) 経気道免疫前処置群；以上の各群とその変化は本質的な相違は認め難いが、その程度が軽微で範囲も極めて狭く、一見殆んど正常と異ならない。且他群と異なつて、極早期に斃死したものはなく、稍長生したものは乾酪化した結節を少数認め肋膜と2~3ヶ所で癒着

し各葉間も軽度癒着しているに過ぎない。此の群では他群の2倍に亘つて長期間生存したものがあり、葉間相互及肋膜間の癒着が強固で、3葉の区別が困難なものがある。然し他は病変部の境界が鮮明で結締織性に硬化癆痕化し、断面で中心壊死は認めない。即ち増殖性の変化が著明であつた。

5) BCGによる経皮内、経静脈、経気道免疫前置動物の結核生菌感染実験に就いて内外文献を通覧すると免疫前処置群も、対照群も本質的に判然とした差異はなく、程度の強弱範囲の大小、時間的経過の緩急に於て相違するに過ぎない。即ち対照初感染動物は乾酪性肺炎の像を呈し、層輪ある結節形成、中央乾酪酸性、融合拡大嚢形成、壊死と進行性の経過を辿るのに反して、免疫前処置動物では変化の程度が軽微で範囲狭く早期に反応し、仮令結節形成があつても層輪不完全又中央乾酪化の傾向に乏しく、治癒傾向の強い良性の像を呈する。然し以上は何れも結核生菌の感染量が長期生存に耐え得るほどの少量で、是等動物を一定期間生存せしめて屠殺した肺の所見である。私の場合は何れもその個体の有する免疫程度を凌駕する感染実験の斃死肺であるから、かゝる屠殺動物肺とは自らその所見を異にするのは当然と云わねばならない。即ち屠殺肺では獲得免疫に比して感染菌量が少い為、その反応は早期に高度且急激に誘発され、早期に治癒を嘗むと云う結核再感染実験に於て認められたコースを辿り、その考察はさ程困難ではないが、これに反し斃死肺では何れも死と云う最終段階に到達している為、その変化は頗る複雑で、その経過も亦迂路曲節に富むものと云わねばならない。

然らば私の実験と是等実験の間で異なる所見は何であろうか。それは著しい繊維形成と云う点である。即ち長期生存に耐えたものには肋膜及び葉間相互に著明な癒着癆痕形成をみた。文献によれば再感染の反応は初期では急性且滲出性で、後期に到つて増殖性となると云う。故に免疫前処置動物は滲出性より増殖性炎嚢に移行するものであるが、獲得免疫程度の大小に応じて、或ものは滲出性変化が著しく、結核菌を死滅せしめて治癒消退し後期増殖変化に移行し、或ものは滲出性変化は消退はするが増殖性変化が軽微であり、或ものは消退せぬ儘、一部増殖性変化に移行し、或ものは消退せぬ間に斃死し又或ものは滲出性変化が著明に現はれずして増殖性変化のみが現れると云う様な種々様々な複雑な経過を辿るのである。



6) 更に立場を変えて生存日数に注意を向けると次の3つの型に分類する事が出来る。

- i) 10~15日頃早期に斃死した彌蔓性滲出性炎画像の著しいもの。
- ii) 30~60日の長期生存に耐えたもので繊維形成が著明で、健康部と病変部の境界が鮮明なもの、即ち増殖性変化を呈するもの。
- iii) 15~30日の間に斃死したものでi,ii)の中間型とも云うべきもので種々な形で滲出性像と増殖性像が交錯しているもの。

7) 以上述べ来た事では免疫前処置動物の肺の変化は対照に比して軽微で浮揚率が高く就中經気道群に於て最も軽微で免疫獲得程度の大きい事を識つた。即ち肺葉浮揚試験の結果は一応免疫獲得度を識る指標となり得る事を識つたのであるが、こゝで浮揚率が対照よりも低い群即ち肺の変化が対照より著しい経皮内3疋、経静脈2,3疋群はどう解釈してよいであろうか。此の中でi)型に属する早期斃死の肺は、小葉肝様変性、肋膜腔の濃汁等があり、強い滲出性炎画像を示した。これは免疫力が獲得されてはいるが無免疫処置の対照よりもより早期に且つより急激に反応して起つた病変に抗し切れず斃死したものと考えられ、iii)型に属するものは対照よりも高度に且広範に反応し、それら滲出性炎画像の十分に消退しない間に斃死したものと考えてよいであろう。またii)型に属する長期生存に耐えたものは、増殖性炎画像を示し繊維形成が著しく、為めに比重を増し、また反面痼痕性に萎縮して無氣的となり更に高比重を呈したと考えられる。これらは免疫前処置動物全般に就て云い得る事であるが対照より浮揚率の低い群には特にそれが目立っていたもので、獲得免疫の不充分であつた事を物語つていると考えてよい。

以上の様な斃死動物の剖検肺では斃死時の各期によ

つて免疫獲得程度と浮揚率及生存日数とは必ずしも比例するとは云い難くて、浮揚率を以て直ちに免疫程度の一指標となす事は尙幾多研究すべき問題のある処ではあるが、唯以上の立証事実から次の事が云い得る。即ち浮揚率の高いものは変化が軽微で、而も之は免疫の獲得によつて招来されたものであるから、浮揚率の高いものの中には免疫獲得程度の低いものはなくて、免疫程度の高いもののみが存在するという事である。また浮揚率の低いものの中には免疫獲得程度の低いもの及び稍高いものの両者が混在して、従つて浮揚率の低いものを直ちに免疫程度が低いとは断言出来ないのである。換言すれば浮揚率の高いものみに於て免疫程度を計る一指標となし得るが、低いものに於ては上述の如き考査を必ず必要とするのである。かゝる批判の下に於て初めて肺葉浮揚試験は簡單で而も病変程度を数的に把握し得る一試験法であると云わなければならない。

9) 經気道免疫法で右側肺に BCG を注入し、之と非免疫左側肺の獲得免疫程度を知る為左右別肺葉浮揚率を測つてみると、その結果は表16、図2の通りである。

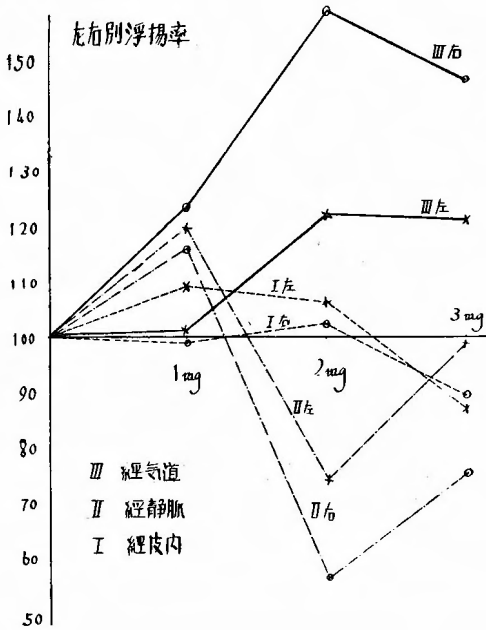
經気道では右側は非免疫左側よりも遙かに高い値を示した。之は免疫右側は非免疫左側よりも獲得免疫程度が遙かに大きい事を示したもので、当然の結果である。1疋免疫群では經気道右側が最も秀れ非免疫左側が他方よりも劣つているが、蠶の全葉浮揚率で經気道が経静脈より低い値を示した訳は、劣つた左側の値をも含めていた為他に他ならない。即ちこれは經気道法が断然他法より秀れていることを物語る証據となるものである。

2,3疋群で經気道非免疫左側の免疫獲得程度が他法より遙かに大きい事を知るのであるが、之は如何に解釈すべきであろうか。教室先人は菌体を含有しないコ

表 16 左右別肺葉浮揚試験成績

左右	対 照		1 mg		2 mg		3 mg	
	右	左	右	左	右	左	右	左
經 皮 内	(0.768) 100.0	(0.738) 100.0	(0.762) 99.2	(0.810) 109.2	(0.786) 102.3	(0.786) 106.4	(0.691) 89.9	(0.645) 87.1
經 静 脈	(0.631) 100.0	(0.696) 100.0	(0.730) 115.7	(0.833) 119.7	(0.357) 56.6	(0.518) 74.7	(0.476) 75.5	(0.691) 99.1
經 気 道	(0.595) 100.0	(0.732) 100.0	(0.730) 122.7	(0.738) 100.8	(0.911) 158.0	(0.893) 121.9	(0.867) 145.6	(0.886) 120.9

図 2



クチゲンにより一側肺局所免疫を附与するに當つて局所に発生した暫定抗体が血清内に入り、その随伴現象として非免疫他側肺にも所謂自家性他働免疫が獲得されることを立証した。もし然りとすれば経静脈、経皮内法によつて肺の獲得したものも亦血清内に増強された抗体の随伴現象に他ならないのだから、此の三者の間に著明な差異が起らなくてもよい筈であろう。然るにその差が斯くも著明に大きいという事実は如何なる理由によるものであろうか。

教室先人は BCG 生菌を以て肺の経気道免疫操作を行つと、該側肺に自働性免疫が発生するのみならず、免疫操作を行わなかつた反対側にも、その程度は低いが、やはり自働性免疫の発生する事を認めて、この間の事情を吟味した結果 BCG 菌が反対側にも移動している事を立証した。

経気道注入に際しては直接大量の生菌が反対側に入る事はあり得ないが、実験中及びその後咳嗽、噴嚏により、或は種々の経路からかなりの量の菌が反対側に入る事は考えられる。私も亦8週目の屠殺試験左肺からBCGを見出したのである。即ち右側より非免疫左側に侵入した BCG 生菌によつて該側にも自働性免疫が成立した為、他の二法よりも遙かに高い値を示したものと解釈されるのである。

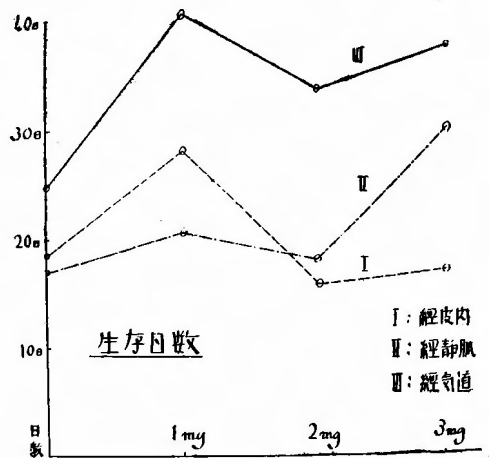
2. 生存日数

各群の生存日数、生存率は表17、図3の通りである。

表 17 生存日数

		対 照	1 mg	2 mg	3 mg
経皮内	生存日数	18.5日	28.0日	15.8日	17.8日
	生存率	100.0	151.4	85.4	96.2
経静脈	生存日数	17.0日	20.7日	18.3日	30.0日
	生存率	100.0	121.8	107.6	176.5
経気道	生存日数	24.8日	40.7日	33.8日	37.6日
	生存率	100.0	164.1	136.3	151.6

図 3



経気道では生存日数は何れも各群より大であつた。曩に私は生存日数と肺葉浮揚率とは必ずしも平行しないと述べたが、生存日数も亦免疫獲得程度と必ずしも比例しないのを識つた。結核生菌の感染用量が獲得免疫の限界を越えた大量である為、生存に耐え得る日数は、一応その免疫獲得程度によると考えるのは妥当であろう。然らば対照群よりも生存日数の少い経皮内、2、3 鹿群は如何ように解釈すべきであらうか。結核再感染の反応は早期且急激である事は曩に述べたが、免疫獲得程度の不十分な動物は侵入した結核菌に対して早期且急激に反応して、早期に斃死する事は当然考えてよい。故に此の群は対照群より抵抗力がないのではなくて、抵抗力があつても不十分な為早期に斃死したものと解釈出来るのである。即ち、生存日数の短かいものの中にもある程度の免疫を獲得したものが存在し得るのであるが、併し長期生存に耐え得ると云う事はやはり免疫獲得程度が大きい為であるから、生存日数の長

いものの中には免疫獲得程度の小さいものの存在は宥されない。かく考えて初めて生存日数も亦免疫獲得程度を識る一指標としての有力な意義を有することになる。

3. 体重減少

免疫, 非免疫, 何れの動物も生菌感染以降は一様に瘦せて斃死した。獲得免疫程度の限界内で微量感染をなし, 一定時日後, 之を屠殺してその体重減少を比較する事は有意義である。併し大量感染で斃死時の体重を以て甲乙同格に論ずる事は矛盾と云わねばならない。早期且急激に反応して早期に斃死したものは削瘦の程度が少く, 長期生存に耐えたものは極度に削瘦する結果となる。故に免疫獲得程度を識る為には斃死時の体重減少即ち最後の結果を比較するよりも, 此の結果に到達した減少の進行度を比較すべきであらう。そこで私は生菌感染から斃死に至るまで1日の減少量と, 体重100瓦の減少率を観察した。その結果は表18, 図4, 5の通りである。

表 18 体重減少表

		対 照	1 mg	2 mg	3 mg
経皮内	1日減少量	7.43瓦	5.59瓦	10.28瓦	7.30瓦
	100瓦1日減少率	(1,981) 100	(1,446) 72.99	(2,492) 125.8	(1,659) 83.7
経静脈	1日減少量	9.56瓦	6.60瓦	5.64瓦	4.56瓦
	100瓦1日減少率	(2,106) 100	(1,722) 81.8	(1,459) 69.3	(1,069) 50.8
経気道	1日減少量	6.55瓦	3.34瓦	4.04瓦	4.63瓦
	100瓦1日減少率	(1,497) 100	(828) 55.3	(1,130) 75.5	(1,087) 72.6

図 4

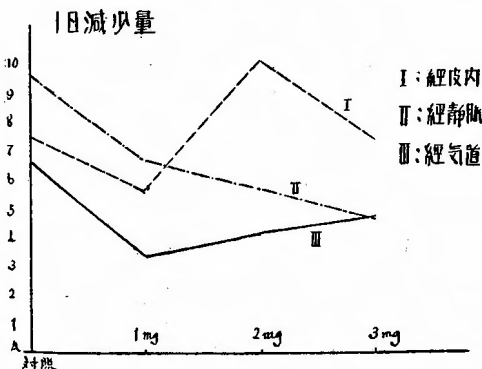
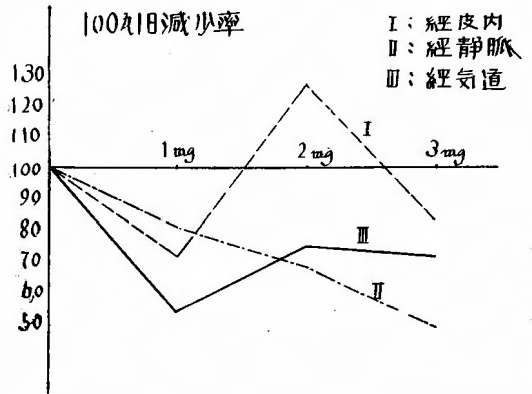


図 5



1日減少量及び100瓦1日減少率の両曲線は各群夫々略々平行して、経気道では経静脈2, 3匹に比べて僅かに劣るが、各群よりも低く、感染より斃死迄の削瘦の進行度が最も少い事を示した。たゞこの際経静脈2, 3匹群が異常に低い減少率を示したのは、対照群の値が高かつた為である。経皮内2匹群のように免疫操作を行つたものが、何等操作を行わない対照群よりも減少量及び減少率の高いのは免疫獲得程度が不十分で、感染により急激に招来された反応の為削瘦の進行程度が大きくなつたものと考えて差支えないであらう。減少量及び減少率の低いと云う事は削瘦の進行程度が少く、一応免疫獲得程度の大きい事を意味するが、両者の大きい事即ち削瘦の進行程度の大い事は必ずしも免疫獲得程度の小さい事のみを意味するものではなく、免疫力はあつても不十分な場合をも意味する事がある。

4. 体重増加

前処置より感染まで8週間後の各群の体重増加量及100瓦当の増加率を観ると表19, 図6, 7の通りである。

各群は対照群も含めて一様に体重を増加した。増加量では経気道が他群より多く増加し、増加率でも他群より遙かに高い。併し経静脈, 経皮内2匹群は対照群より低い値を示した。之は経気道免疫前処置を行つた時は無処置で放置した場合よりも体重の増加度が常に多く、経皮内の時は無処置時よりも、或時は多く或時は少く、経静脈ではかえつて少くなると云う事である。即ち経気道ではBCGは非特異刺激として動物の生長に好影響を与え、経静脈では寧ろ悪影響を及ぼすものと言える。これは己に内外のBCG基礎実験で証明されている処であるが、同一抗原であり乍らかゝる

表 19 体重増加表

		対 照	1 mg	2 mg	3 mg
経皮内	増加量	118.0瓦	133.3瓦	117.5瓦	145.0瓦
	100瓦増加率	(50.36) 100	(55.76) 110.7	(43.87) 87.11	(51.71) 102.7
経静脈	増加量	177.5瓦	106.7瓦	106.7瓦	103.3瓦
	100瓦増加率	(71.73) 100	(38.25) 53.3	(41.38) 57.7	(32.97) 45.9
経気道	増加量	130瓦	150瓦	130瓦	146瓦
	100瓦増加率	(42.24) 100	(63.18) 149.6	(59.29) 140.4	(60.20) 142.5

図 6

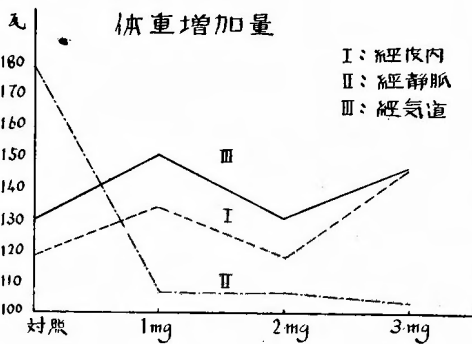
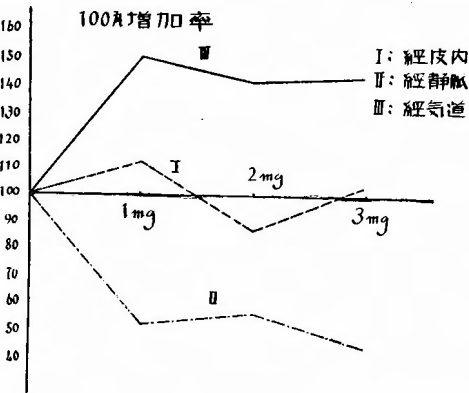


図 7



相反する結果となるのは、免疫操作と云う侵襲、或は免疫方法の差違によつて来るものと考えられる。経静脈では対照群の値があまりにも高かつたのでこれを幾らか修正して観ると、経皮内と略一致した傾向となり、両者の免疫学的意義が本質的に同一である事が解る。侵襲と云う点で3方法を比較すると侵襲の大小は殆ん

ど同じと云つてよろしく、むしろ直接血行内へ抗元を注入すると云う事が試獣の發育に好ましからぬ影響を及ぼすのではあるまいか。即ち経気道では主として肺に変化を及ぼすのに反して、経皮内、経静脈では全身結核の形をとる為であるまいか。併し之は尙検討を要する問題である。

### 結 論

鳥瀧名誉教授は「局所性の免疫を獲得せんとするときは抗元を局所に用うべし」と云われたが、初期肺結核は経気道感染による肺臓の限局性疾患であるから、もしも肺結核の發生を免疫学的に予防しようとするならば、やはり感染局所である肺臓自身に局所性免疫を獲得せしめるように努力しなければならない。而して問題は如何なる方法によつた方が効果的であるか、と云うことにある。教室先人は此の目的の爲には経気道免疫法が最も優秀であることを立証しているが、私はBCGを抗元として用い、肺葉浮揚試験、生存日数、体重の増減を指標としてこの間の吟味を行い、下述の如き結果を得た。

1) 健常モルモットにBCGを1匹、2匹、3匹とそれぞれを経皮内、経静脈、経気道的に投与して免疫前処置を行い、8週後強力人型結核生菌を直接肺実質内へ注入感染せしめて、斃死した動物に就き肺葉浮揚試験、生存日数、体重減少、体重増加を観察し、之等を指標として後天性局所性免疫獲得程度を綜合判定し、上述三免疫方法の優劣を比較検討した。

2) 肺葉浮揚試験に際して水の他に60%アルコール、局方エーテルを用い、夫々の液中に於ける浮揚、稽留、沈下の状態を綜合整理して、肺の比重即ち病変程度を7段階に區別することができ、数量的に病変程度を識り得る方法を創案した。

3) 肺葉浮揚試験に於ては、無免疫処置肺に直接生菌感染を行えば、肺が急激に反応して強い病変を示すのに拘はらず、予め経気道性に免疫前処置を行つてあれば、経皮内、経静脈性に免疫前処置を行つてある際よりも肺の病変程度が輕微であつた。

4) 生存日数に於ては経気道免疫動物は他の免疫前処置二群よりも長く生存した。

5) 体重減少に於ても亦経気道免疫動物は他の免疫前処置二群より消瘦の進行程度が僅少であつた。

6) 免疫前処置後感染試験迄の体重増加も、経気道的にBCGを注入した動物群は他の二方法による各群

よりも大であつた。

7) 以上 3,4,5,6, の四事実からして、経気道免疫法は肺の後天性局所性免疫を獲得せしむるには最優秀の効果を示したと言ひ得る。

8) 肺葉浮揚試験、生存日数、体重増減の個々それのみを以ては免疫獲得程度を計る指標とはなし得ないが免疫動物の生菌感染に対する反応の仕方を考慮に入れ三者を綜合判定する事によつて初めてその価値を生ずる。

9) 就中肺葉浮揚試験は簡単で而も数量的に肺の病変程度を把握し得る秀れた試験法である。

(尙本研究は文部省科学研究費の援助を仰いだ。此処に併記して感謝の意を表す)

### 主要文献

1) 荒木千里：結核菌「コクテゲン」の一般的抵抗増進作用に就て。日本外科宝函、第8巻、第6号、984頁、昭和6年。2) 荒木松実：免疫元の静脈内注射による産生特殊「オプソニン」の組織内推移。日本外科宝函、第15巻、第2号、169頁、昭和13年。3) Besredca; Allgemeine Immunität durch lokale Immunisierung. Zentbl. f. d. ges. Tbk-forsch. Bd. 20, S. 214. 1923. 4) Calmette; Die Tuberkuloseinfektion u. d. Immunisierung gegen d. Tuberkulose durch d. Verdauungswege. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 1 S. 283. 1909. 5) Fickel; Aktive Immunisierung u. Herstellung von Antigen. Handbuch d. Pathogenen Mikroorganismen, Von W. Kolle, R. Kraus u. P. Uhlenhuth III. Aufl. Bd. II S. 84, 1929. 6) 華岡陽之助：肺臓の異物。金沢医科大学十全会雑誌、第37巻、第3号、589頁、昭和7年。7) 裕文雄：結核免疫特に経口免疫に関する実験的研究。日本外科宝函第17巻、第1号、46頁、昭和15年。8) 姫井淑：胸腔免疫の研究。日本外科宝函、第16巻、第6号、1150頁、昭和14年。9) 平尾猛：人型結核菌に対する全身性免疫獲得を指標とせるBCG生、煮両抗原の比較。日本外科宝函、第16巻、第4号、86頁、昭和8年。10) 平川実：肺炎並肋膜炎の初期発生機轉に就て。長崎医学会雑誌、第8巻、第3号、384頁、昭和5年。11) 弘重充：軟膏免疫局所皮膚の全身性作用。日本外科宝函、第16巻、第6号、1147頁、昭和14年。12) 藤原紫郎：BCG生菌とBCG「コクテゲン」との免疫効果の比較。日本外科宝函、第17巻、第4号、843頁、昭

和15年。13) 福富八作：肺臓中に産生せられたる抗結核菌抗体の研究。日本外科宝函、第14巻、第2号、307頁、第3号、637頁、昭和12年。14) 市川博信：代償性機能を営む肺臓の抗体産生に関する實驗的研究。日本外科宝函、第18巻、第4号、632頁、昭和16年。15) 飯塚直彦：結核菌に対する肺臓の局所免疫に就て。京都市立医科大学雑誌、第1巻、第21頁、昭和12年。16) 今牧嘉雄：結核菌肉汁培養煮沸元によるモルモット一側肺臓の局所免疫。結核、第4巻、第1号、大正15年。17) 今村荒男、高橋三千彦：BCGを以てせる免疫試験。結核、第6巻、第4号、411頁、昭和3年。18) 伊藤種次郎：BCGによるモルモットの病理解剖。結核、第7巻、第9号、766頁、昭和4年。第8巻、第1号、1頁、昭和5年。19) 伊藤種次郎：BCG予防接種6ヶ月に於ける免疫実験。結核、第8巻、第2号、255頁、昭和5年。20) 岩崎彌一郎：BCGと毒力結核菌との同時接種による實驗的研究。結核、第10巻、第2号、82頁、昭和7年。21) 河田幸一郎：抗結核活性化免疫の獲得に於けるAOと結核菌「コクテゲン」の効力の比較。結核、第14巻、第16号、1071頁、昭和11年。22) 木村忠司：BCGを以てする肺の免疫に関する實驗的研究。結核研究、第3巻、第2号、昭和22年。23) 清野博、東田一夫：結核菌気管内注射による肺臓初感染及再感染の病變に就て。結核、第6巻、第11号、1255頁、昭和3年。24) Koch; Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutch. Med. Wochschr. Nr. 46a. S. 1029, 1890. 25) 小亀正雄：肺臓實質内の抗体産生に及ぼす神経作用に就て。日本外科宝函、第18巻、第6号、987頁、昭和16年。26) 三木利一、山田克己：結核の感染経路及局所免疫に関する動物實驗的研究。結核、第3巻、第3号、375頁、大正14年。27) 光岡善雄：胸腔免疫に関する實驗的研究。愛知医学雑誌第32巻、第2号、1頁、大正14年、第31巻、第11号、1575頁、昭和2年。28) 森力：BCGを以てする経気道及皮内接種兩免疫法の比較。未発表。29) 永井亮二：血中動員抗体量に立脚する後天性獲得全身自動免疫程度の立証並抗陽「チフ」軟膏免疫と皮下注射免疫の比較。日本外科宝函、第17巻、第6号、1453頁、昭和15年。30) 西尾英美：結核感染に抗する肺の直接免疫の研究。日本外科宝函、第16巻、第6号、1005頁、昭和14年。31) 奥村吉文：BCGの免疫学的研究。結核

第14巻, 第5号, 333頁, 6号, 507頁, 昭和11年.  
 32) 小野寺剛: BCG『アレルギー』に関する実験的研究. 北海道医学雑誌, 第21年, 第1号, 1頁, 昭和18年. 33) Ornstein and Steinbach: The local immunization of guinea pigs against tuberculosis by intracutaneous injection with tubercule bacilli of low virulence. American Rev. of T b c. vol. 17. P. 93, 1928. 34) 芋坂直彦: 経気道の本態に関する実験的研究. 日本外科宝函, 第19巻, 第4号, 591頁, 昭和17年. 35) 小津茂: 経皮全身免疫の実験的研究. 日本外科宝函, 第12巻, 第6号, 1479頁, 昭和10年. 36) 斎藤実: 生死鑑別に就て. 京都医学雑誌, 第27巻, 981頁, 1052頁, 1105頁, 昭和5年. 第28巻, 56頁, 162頁, 昭和6年. 37) 武田勝男, 新保幸太郎: 肺結核に於ける結核「アレルギー」の意義. 結核, 第20巻, 第4号, 208頁, 第5巻, 275頁, 第9巻, 472頁, 昭和17年. 38) 戸田忠雄, 箭頭正男: 弱毒結核菌の免疫に関する研究. 結核, 第11巻, 第11号, 806頁, 昭和8年. 39) 徳岡俊次: 肺免疫法の実験的比較研究. 結核研究第6巻, 第1—3号合併号, 83頁, 昭和25年. 40) 富田正來: 黄色葡萄狀球菌煮沸元による家兎一測胸膜腔の局所免疫. 日本外科宝函, 第8巻, 第2号, 192頁, 昭和6年. 41) 鳥湯隆三: 結核菌の理想的免疫元と免疫法との研究に就て. 東京医事新誌, 2283号, 1223頁, 第2284号, 1286頁, 第2285号, 1326頁, 大正11年. 42) 鳥湯隆三: 免疫概論. 日本医書出版會社, 昭和

22年発行. 43) 鳥湯高城: 経肛免疫の研究. 日本外科宝函第18巻, 第2号, 267頁, 昭和16年. 44) 辻井敏: 経気道免疫法による肺の後天性免疫獲得に関する実験的研究. 未発表. 45) 東田一夫: 結核に於ける経気道の免疫に関する実験. 結核, 第11巻, 第3号, 151頁, 第7号, 756頁, 昭和8年. 46) 梅谷秀雄: モルモットを以てせる BCG 毒力試験並免疫力に関する実験的研究. 結核, 第17巻, 第5号, 571頁, 昭和14年. 47) 宇野亮: 肺の後天性獲得最大自働免疫程度に立脚するBCGと結核菌「コクチゲン」との比較 (未発表). 48) 若岡吉雄: 呼吸器内に於ける塵埃或異物の転歸と組織の變化. 第一篇, 第二篇, 日本微生物学会雑誌, 第21巻, 第12号, 2765頁, 第14号, 3263頁, 昭和2年第三篇, 京都医学雑誌, 第24巻, 第11号, 997頁, 昭和2年. 49) 渡邊義政: BCG「ワクチン」を以てせる結核免疫試験. 第一報, 二報, 結核第7巻, 第7号, 496頁, 昭和4年. 第8巻, 第9号, 1174頁, 昭和5年. 50) Wassermann u. Citron: Die lokale Immunität der Gewebe u. ihre praktische Wichtigkeit. Deutsch. med. Wschrft. No. 15. S. 573, 1905. 51) Wasserman U. Citron: Über die Bildungsstätten der Typhusimmunkörper. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 56 S 331, 1905. 52) 山田静吉: Locus minoris resistentiae の抗感染力を指標とする局所性免疫と全身性免疫との差別及兩者の關係に就ての研究. 日本外科宝函, 第18巻, 第1号, 81頁, 昭和16年.