

〔第3部〕 化学療法部（主任 助教授 内藤益一）

（其1）「ツベルクリン」反應に関する研究

〔本研究は文部省科学研究費の補助を受けた。附記して謝意を表する。〕

BCG接種による「ツベルクリン」反應陽轉と人型菌感染 による「ツベルクリン」反應陽轉との鑑別に關する研究

〔本研究に關して京大医学部内野仙治教授より賜つた御指導に謝意を表する。〕

小 松 知 爾

掲題鑑別法の確立がBCGの予防効果をより一層大ならしめる事は多言を要しない。從來の該鑑別根拠としては「ツ」反應陽轉時の発赤の大きい事、硬結二重発赤形成等の所謂「ツ」反應強陽轉者を以て自然感染者と見做して居た。然しBCG陽轉者がすべて弱陽轉者だとの断定は必ずしも出来ないと同時に弱陽轉者に自然感染者なしと言切れない事はBCG使用以前の経験によつても明らかである。富士は旧「ツ」製法に従つた所謂BCG「ツ」と旧「ツ」とを併用し、又貝原は人型菌及BCG両「ツ」蛋白体を併用しBCG陽轉者はBCG「ツ」に強く反應し、自然感染者は人型菌「ツ」の方に強く反應する傾向を有して居ると述べて居る。余も富士、貝原等と同一方向を目指し数年來該鑑別法を系統的に試みて來た。

Sauton 液体培地に BCG を 2 ケ月培養したもの、濾液を濃縮せずに 200 倍したものと、旧「ツ」の2000倍液の各 0.1cc 宛を BCG「ツ」は右前膊に旧「ツ」は左前膊の皮内に注射し 48 時間後の発赤を調査した。其の結果大体富士の主張する如き傾向即ち BCG 接種者は BCG「ツ」の方に強く、非接種者は旧「ツ」の方に強く反應すると云ふ傾向を認めたが、逆の例もかなりあつて尙実用的價值は十分に満足されたものとは言へなかつた。

其処で人型菌及 BCG 両無蛋白「ツ」を併用して見た。即ち同一稀釋倍数である両「ツ」の 200 倍液を使用すると同時に、予め BCG 非接種者の皮内反應により両「ツ」液の力價を等しくしたもの即ち人型菌「ツ」の 200 倍液と BCG「ツ」の 140 倍液とを用ひて実験を試みた。尙同側前膊上下に「ツ」液を注射して発赤を調査する方が誤差の少い事が明かとなつたのでこの方法を用ひた。其の結果両「ツ」液の同一稀釋倍数を使用した時も、等力價とせるものを用ひた時も逆の成績即ち BCG 接種者にして人型菌「ツ」強きもの或は又非接種者にして BCG「ツ」強きものが相当高率に存在した。斯る成績は斯様な「ツ」或は稀釋法では尙鑑別の目的を達するに充分でない事が分つた。

次に「ツ」蛋白体を使用して該鑑別を試みた。即ち Schuberth の方法に従つて人型菌及び B. G. Sauton 培養濾液より各蛋白体の精製を試みた結果略々純白の乾燥した「ツ」蛋白体を精製する事に成功した。この人型菌「ツ」蛋白体は人体及び動物の皮内反應により其の約 0.00025 mg が旧「ツ」2000 倍液 0.1cc に匹適することが明かとなつた。更に又 BCG「ツ」蛋白体 0.00037mg が BCG 非接種者皮内に於て上記人型菌「ツ」蛋白体 0.00025mg と略々等力價を有して居る事が判つた。又 BCG が牛型菌に由來せるに鑑み今回は掲題鑑別に牛型菌「ツ」蛋白体をも使用して見た。此の牛型菌「ツ」蛋白体

はその0.00031mgが人型菌「ツ」蛋白体0.00025mgと略々等力價を有して居た。以上3種の「ツ」蛋白体により該鑑別を試みた。其の成績を第1表に示す。表中(+)とあるはBCG接種者ではBCG「ツ」蛋白体或は牛型菌「ツ」蛋白体の方に強く反應せるもので、BCG非接種者では人型菌「ツ」蛋白体の方が強く反應せるものである(但し第2群第4群では両反應等しき場合も含まれる)。(一)はBCG接種者では人型菌「ツ」蛋白体の方が強いもの(第2群、第4群では両反應等しき場合も含まれる)、非接種者に於てはBCG或は牛型菌「ツ」蛋白体の方が強く反應せるものである。(±)は第1群、第3群に於て両反應略々等しかつたものである。この成績より見て第1群即ち人型菌、BCG両「ツ」蛋白体各0.00025mg宛の等量を使用した場合の成績が一番優秀である。即ち本群に於ては少くともBCG非接種者にしてBCG「ツ」蛋白体の方が強く反應したと云ふ者は存在しなかつた。他群では可なり高率に斯様な逆の成績を示した者があつた。

第1表

			(+)	(±)	(-)
第1群	人型菌「ツ」蛋白体 0.00025mg	BCG 接種者	12 (5)	0	9 (0)
	BCG「ツ」蛋白体 0.00025mg	非接種者	10	0	0
第2群	人型菌「ツ」蛋白体 0.00025mg	BCG 接種者	25		0
	BCG「ツ」蛋白体 0.00037mg	非接種者	13		3
第3群	人型菌「ツ」蛋白体 0.00025mg	BCG 接種者	11 (7)	0	7 (1)
	牛型菌「ツ」蛋白体 0.00025mg	非接種者	5	0	5
第4群	人型菌「ツ」蛋白体 0.00025mg	BCG 接種者	16 (9)		1 (0)
	牛型菌「ツ」蛋白体 0.00031mg	非接種者	4		8

〔備考 カッコ内の数字は4ヶ月前BCG接種を受けた者の成績。〕

上記の如く人型菌、BCG 両「ツ」蛋白体の等量を同側前膊上下に皮内注射し48時間後の発赤の大小を比較する方法はかなり誤差の少い秀れた鑑別方法である事が明かとなつたが、「ツ」蛋白体の力價が常に一定でなければ上述の如き成績を常に得るとは限らない故、Schuberth 法によつて得た「ツ」蛋白体の力價を検討して見るために次の実験を試みた。即ち人型菌を3箇の Sauton 培養液の中に於て同一條件の下に培養し、1箇を培養後3週間、次の1箇を6週後、残りの1箇を9週後に夫々の培養濾液より「ツ」蛋白体を精製した。其の結果培養3週後の濾液100ccよりは約3mgの「ツ」蛋白体を得た。同じく6週後のものよりは約20mg、9週後のものよりは約50mgの「ツ」蛋白体を得た。此等3種の「ツ」蛋白体の各0.1mg宛と3週間培養濾液、6週間培養濾液及び9週間培養濾液の各5倍稀釈液0.1cc宛の計6種の「ツ」を同時に9匹のモルモット腹部皮内に注射し48時間後の発赤を調査して見た。其の結果3種の「ツ」蛋白体の間には力價の差は殆んど見られなかつたが、培養濾液の方は培養日数の増加と共に次第に其の力價は増強して居た。即ち培養濾液の力價が異なるもそれより「ツ」蛋白体を精製すれば其の力價は略々一定して居る事が分つた。更に又精製「ツ」蛋白体の力價は精製後少くとも1ヶ年以内は略々不変である事も実験によつて確められた。以上の如き成績よりして人型菌BCG両「ツ」蛋白体の等量を使用すれば常に上述の如き良好なる鑑別成績を得る筈である。

次で動物に於て余の掲題鑑別法を検討して見た。即ちモルモットを3群に分ち、第1群には人型菌を、第2群には牛型菌を、第3群にはBCGを各々單獨に接種し、各群に人型菌、片型菌及BCG各「ツ」蛋白体の0.1mg宛を腹部皮内3ヶ所に注射し48時間後の発赤を調査した。其の成績を第2、第3、第4表

に示した。その結果人型菌接種モルモット群は明かに人型菌「ツ」蛋白体の方がBCG「ツ」蛋白体より強く反応し、BCG接種モルモット群ではBCG「ツ」蛋白体の方が人型菌「ツ」蛋白体より強く反応して居る。

第 2 表 人型菌接種モルモット群

モルモット番号	人型菌「ツ」蛋白体	牛型菌「ツ」蛋白体	BCG「ツ」蛋白体
1	37 × 13	25 × 15	18 × 9
2	21 × 12	16 × 10	10 × 6
3	13 × 7	6 × 4	4 × 4
4	15 × 14	12 × 7	11 × 7
5	29 × 13	27 × 13	19 × 9

第 3 表 牛型菌接種モルモット群

モルモット番号	牛型菌「ツ」蛋白体	人型菌「ツ」蛋白体	BCG「ツ」蛋白体
6	33 × 13	23 × 13	20 × 10
7	30 × 12	20 × 14	19 × 12
8	22 × 12	18 × 10	16 × 8
9	23 × 16	21 × 14	12 × 7
10	18 × 12	17 × 11	8 × 7

第 4 表 BCG接種モルモット群

モルモット番号	BCG「ツ」蛋白体	牛型菌「ツ」蛋白体	人型菌「ツ」蛋白体
11	12 × 9	9 × 5	6 × 5
12	25 × 20	17 × 13	15 × 11
13	16 × 11	12 × 6	10 × 5
14	5 × 5	3 × 1	5 × 2
15	9 × 9	6 × 4	6 × 5

又牛型菌接種モルモットと人型菌接種モルモットとの鑑別も牛型菌及人型菌両「ツ」蛋白体を併用すれば或程度可能な傾向を示した。又掲題鑑別に牛型菌「ツ」蛋白体は上述の人体に於ける成績と今回の動物実験の成績とより有効でない事が分つた。更に又BCG接種モルモットに人型菌の種々なる菌量を再接種し、人型菌及BCG「ツ」蛋白体による反応を再三繰返し両「ツ」反応の推移を観察して見たのが第5表である。即ち対照の第4群、第5群は常に前実験と同様の所期の成績を得たが、第1、第2、第3群に於てはBCG接種後人型菌を再接種すると時日の経過と共に再接種前BCG「ツ」蛋白体に強く反応したものが次第に人型菌「ツ」蛋白体の方に強く反応する様になつた。然し比較的弱感染である10番及び30番モルモットは再接種4週後に到るも尚両「ツ」蛋白体に略々等しく反応して居るが、有毒人型菌を再接種した以上更に時日を経過すれば人型菌「ツ」蛋白体の方が強くなることは当然予想せられる所である。

この動物に於ける実験の結果人体に於ても略々同様の成績を示すものと考へられる故、BCG接種者

第 5 表

	接 種 菌	モ 番 ル モ ツ ト 号	3 週 後 「ツ」 反 應		人型菌 再接種 菌 量	再接種 2 週後 「ツ」 反 應		再接種 3 週後 「ツ」 反 應		再接種 4 週後 「ツ」 反 應	
			人型菌 「ツ」	B C G 「ツ」		人型菌 「ツ」	B C G 「ツ」	人型菌 「ツ」	B C G 「ツ」	人型菌 「ツ」	B C G 「ツ」
第 1 群	B C G 1mg	28	4×5	7×8	F 株 0.1 mg	6×6	6×5	13×14	6×7	11×12	10×7
		46	2×2	7×8		7×7	7×6	20×21	6×5	26×23	6×5
		14	2×2	5×5		3×3	6×6	18×15	8×5	18×20	12×10
第 2 群	B C G 1mg	21	6×8	7×8	F 株 0.01mg	8×5	6×7	8×7	6×7	11×10	7×7
		10	4×3	7×4		3×2	5×5	10×8	8×8	9×8	8×8
		20	4×2	6×5		4×6	7×6	6×10	5×5	12×11	7×8
第 3 群	B C G 1mg	33	3×3	8×5	F 株 0.001mg	5×5	7×5	15×14	6×8	12×13	8×7
		30	4×4	5×6		4×6	7×6	8×8	8×6	8×9	8×8
		18	3×3	5×4		7×5	7×3	15×16	8×8	15×18	7×6
第 4 群(対照)	F 株 0.1mg	8	16×14	3×4		20×15	7×6	16×12	3×3	21×24	6×6
		23	19×13	4×4		16×13	3×3	25×17	6×6	19×20	9×7
		34	17×16	2×3		24×18	13×8	27×21	19×20	21×23	15×16
第 5 群(対照)	B C G 1mg	45	3×4	6×4		4×3	8×6	3×3	6×7	3×4	8×6
		42	3×3	5×4		4×4	7×6	4×5	6×8	5×6	8×9
		47	死亡								

にして人型菌「ツ」蛋白体に強く反應する者は人型菌による自然感染者と思われる。又両「ツ」蛋白体に略々等しく反應せる者は人型菌による自然感染を受けた可能性があり、感染後尙日の浅き事が一應考へられる。更に又「ツ」蛋白体の力價は常に略々一定である事は既述せるも更に該鑑別の慎重を期するため予め動物に於て両「ツ」蛋白体が鑑別に適するや否を檢定して置くならば掲題鑑別の完璧を期することが出来ると思われる。

次に以上の如き成績を基礎として集團檢診に於て余の鑑別法を検討した結果について述べる。第6表は京都市内高女に於ける成績で、本校に於ては人型菌及 BCG 両「ツ」蛋白体の各 0.00025mg 宛使用した。表 (+) は BCG 接種者は BCG「ツ」蛋白体に強く反應せる者で、非接種者では人型菌「ツ」蛋白体の方が強く反應せる者である。(一) は BCG 接種者では人型菌「ツ」蛋白体の方が強く反應せるもので自然感染者と見做されるものである。又非接種者に於ては BCG「ツ」蛋白体の方が強く反應せるもので余の鑑別法では甚だ不合理な成績を示した者である。(±) は両発赤が略々 1 割以内の差にとどまつた者で、BCG 接種者に於ては自然感染の疑のあるものである。

第 6 表

使用「ツ」	BCG 接種	検査人員	(+)	(±)	(一)	「ツ」 陰性者	自 然 陽轉率
{ 人型菌「ツ」 0.00025mg B C G「ツ」 0.00025mg	1ヶ年前接種	96	23	0	10	63	10.4 %
	4ヶ月前接種	75	32	2	4	37	5.3 %
	非 接 種	133	127	6	0		

尙成績には何れか一方の発赤 10 mm 以上の者を取上げた。表によつて明かなる如く 1ヶ年前に BCG接種を受けた者の中自然陽轉者は 10 名で 10.4% に當つて居る。又 4ヶ月前 BCG を接種せるものの中 4 名は自然陽轉し 5.3% に當つて居る。非接種者にして (±) を示した者が 6 名存在したが、之は多数例に実施せるための手技の誤りと考へられる。次は某小学校に於ける成績で実施方法は前校と同様である。其の成績を第 7 表に示した。

第 7 表

使用「ツ」	BCG接種	検査人員	(+)	(±)	(-)	「ツ」 陰性者	自 然 陽轉率
{ 人型菌「ツ」 0.00025mg BCG「ツ」 0.00025mg }	10ヶ月前接種	304	110	9	52	133	17.1%
	非 接 種	75	72	2	1		

本校に於ける 10ヶ月間の自然陽轉率 17.1% は高い様であるが、本校に於ける前年度及前々年度の自然陽轉率は（其の年度以前に於ては本校は BCG 接種を実施して居ない）20.6% 及 20.9% で前記 10ヶ月間の自然陽轉率 17.1% は決して高率ではない。之は本校が京都市内有数の非衛生的環境地帯にある故と考へられる。又從來 BCG接種が結核感染防禦能力を有すると考へられて來たが、これは今迄の鑑別根拠が後記の如く不確實なためと考へられ、今回の余の成績より見れば BCG接種が結核感染防禦能力を有するとは思われなかつた。従つて將來斯る問題は掲題鑑別法を確立して後充分慎重に検討すべきものと思われる。

更に又某小学校に於ける検診の際は両「ツ」蛋白体量を今迄の倍量即ち 0.0005mg宛を使用した。其の成績を第 8 表に示す。本校に於ける成績も前 2 校と同様略々満足すべきものであつた。

第 8 表

使用「ツ」	BCG接種	検査人員	(+)	(±)	(-)	「ツ」 陰性者	自 然 陽轉率
{ 人型菌「ツ」 0.0005mg BCG「ツ」 0.0005mg }	9ヶ月前接種	388	68	6	22	292	5.6%
	非 接 種	95	93	2	0		

又前記の如く人型菌、BCG 両「ツ」蛋白体を等力價になる如く稀釈したものを用いた成績は充分ではなかつたが、今回は両蛋白体等量使用との中間値をとり人型菌「ツ」蛋白体 0.0005mg と BCG「ツ」蛋白体 0.0003mg宛とを使用して某小学校に於て実施した成績を第 9 表に示した。

第 9 表

使用「ツ」	BCG接種	検査人員	(+)	(±)	(-)	「ツ」 陰性者	自 然 陽轉率
{ 人型菌「ツ」 0.00025mg BCG「ツ」 0.0003mg }	6ヶ月前接種	377	76	4	12	285	3.1%
	非 接 種	73	64	5	4		

本校に於ては BCG 非接種者 73 名中 (一) の成績を示した者 4 名が存在した。其処で本校に於ける BCG 非接種者に於ける成績と両「ツ」蛋白体等量使用の場合の BCG 非接種者に於ける成績とを比較したのが第 10 表である。本表によると明かに両「ツ」蛋白体の等量を使用した方が誤差の少い事が分る。

第 10 表

	使用「ツ」量	検査人員	(+)	(±)	(-)	成績陰性率
B C G 非接種者	兩「ツ」蛋白体等量	303	292	10	1	0.33%
	人型菌「ツ」0.00025mg BCG「ツ」0.0003mg	73	64	5	4	5.4%

次に両「ツ」蛋白体の等量即ち各 0.00025 mg 宛を使用した際の BCG 陽轉者と思われる者の人型菌「ツ」反應の発赤の大きさを調査したのが第 11 表である。本表によつて BCG 陽轉者の大部分は所謂弱陽轉者なるも尙少数に於て比較的強陽轉を示す者も存在することが分る。又 BCG 接種者にして自然感染者と思われる者の人型菌「ツ」蛋白体による発赤の大きさを調査せるものが第 12 表である。

第 11 表

発 赤	実 数	%
0~9mm	102	61.8%
10~19mm	59	35.8%
20~29mm	2	1.2%
30mm →	2	1.2%

第 12 表

発 赤	実 数	%
10~19mm	37	56.1%
20~29mm	9	13.6%
30mm →	20	30.3%

本表によつて自然感染者の中過半数は 10~19mm の比較的弱陽轉者なる事が明かとなつた。以上の成績よりして BCG 陽轉者と自然感染による陽轉者との鑑別基点を従來の如く発赤の大きさ、硬結、二重発赤形成等の所謂強陽轉を以て自然感染者と見做すのは甚だ誤差の大なる方法と云わざるを得ない。

結核の病竈反應に關する研究

前 川 暢 夫

結核罹患個体に対して、外から加へた諸種の侵襲の影響を、生体の病竈其者の上で直接觀察しようとしたのが本研究の主旨である。而も出來得る限り少い資材でよりの確に、より簡単に証明せんとし、それには先づ生体で而も余り多くの時間を要せず或程度組織の微細な変化をも認め得るものでありたいと言ふ考から、対象として実験的前眼部結核症を選んだのである。

文献に依れば 1931 年 Samojloff は実験的片側前眼部結核症を有する家兎に就いて各濃度の旧「ツ」稀釈液 0.1cc を皮下に注射して、著明な眼内圧の下降と体温（直腸内溫度）の上昇を認めた事を報告して居る。

我々の実験の手技及び觀察の方法は凡そ次の如くである。

実験動物としては成熟せる健康な家兎を用ひ、予め Römer 氏反應陰性なる事を確かめた後、有毒性人型結核菌浮游液 0.1cc（菌量 0.01mg）を背側皮下に感作接種し 3 週間後再び Römer 氏反應を試み陽轉を認めた後に、家兎の右眼前房内に結核菌再接種を行ふ。使用菌株はすべて本研究所に於て継代培養せるフランクフルト株である。前房内結核菌接種には、家兎を固定台に固定し、右眼に 0.3% ナルカイン液を数滴点眼して局所麻酔を行ひ、開瞼器を装着する。別に型の如く調製せる結核菌浮游液（含有菌量 1cc 中 0.01mg）を「ツベルクリン」用注射器中に吸引し置き之を更に他の同型滅菌「ツ」用注射器と並列固定し 2 本の注射針間隔を 5mm 以内となる如くせるものを用ひ、眼球固定用攝子を用ひて眼球を固定せる後、靜に前房を角膜縁部に近い位置にて成る可く眼瞼に直角の方向に穿刺し、先づ中空の滅菌「ツ」注射筒内に前房水を正確に 0.1cc 吸引し次いで結核菌浮游液を予め吸引し置きたる注射筒より徐々に 0.1cc（菌量 0.001mg）の菌浮游液を注入する。注入を終れば直ちに注射針を拔去し