

獣医学者カミーユ・ゲランとBCGの発明

早崎峯夫[†] (CHD ラボ)

1 はじめに

「BCG」といえば結核予防ワクチンと誰もが知っている。BCG ワクチンは、ジェンナーの天然痘ワクチンやパストゥールの狂犬病ワクチンとともに、世界の3大ワクチンといえる。しかし、なぜBCGという名称であるか知っている人は少ないのではないか。BCGとはアルベール・カルメット (Albert Calmette, 1863～1933) とカミーユ・ゲラン (Camille Guérin, 1872～1961) という二人のフランス人科学者 (図1) が人工的に創りだした牛結核菌由来の非病原性結核菌株を指す。そのBCGを用いて創った、人の結核菌感染を予防するための人用ワクチンをBCGワクチンと呼ぶのだが、世間では両者をいっしょにしてBCGと通称している。世界は二人の功績を認めてこの牛結核菌由来無毒化菌株を「カルメットとゲランのパチルス (Bacille de Calmette et Guérin)」と呼んだ。これがBCGの由来である。今では人々は、そんな由来など気に留めずに、当然のように結核感染症予防ワクチン接種を受けている。科学と医学領域の研究ではよくあることだが、一度世に出るとあっという間に社会に定着し、誰が創ったかなど誰も気にならなくなるという典型的な事例である。それは研究者の名前が忘れられてしまうほど人類に貢献している偉大な研究であることの証しともいえる。

なお、上述のようにBCGはもともと自然界にあったものを“発見”したのではなく、それまで自然界にはなかった菌株を人工的に創りだしたことから“発明”と呼ぶ方がふさわしい。

2 BCG研究の始まり。BCG菌の発明とBCGワクチンの開発 [1, 2]

1900年、北フランスを代表する大都市リール市に設立されたリール・パストゥール研究所の若き初代所長である医学者のカルメットと、彼の右腕のアルフォール獣医学校 (現アルフォール獣医大学) 出身の若き獣医学者ゲランは、ロベルト・コッホ (Robert Koch) が1882年に発見し報告した結核菌に関する論文を繰り返し読んでいた。カルメットはこの脅威的な伝染病を「白ペスト」と呼んだ。彼らは、牛結核菌が無毒化できれば人の

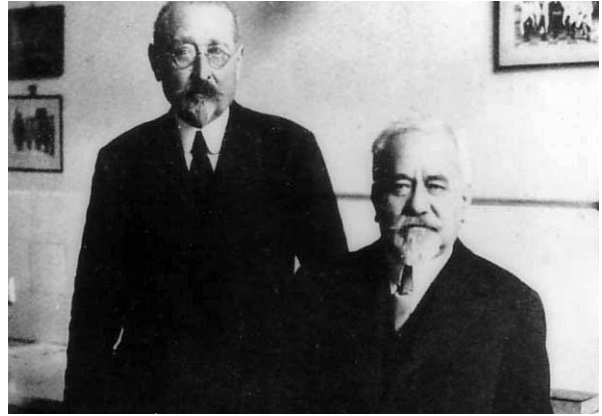


図1 カミーユ・ゲラン(左) とアルベール・カルメット

結核予防ワクチンとして応用できるのではないかと考えていた。1902年の初めには、消化器粘膜における結核菌の感染様式についての研究を始め、経口感染による実験感染に着手した。この時、カルメット37歳、ゲラン28歳だった。

彼らは、まず新生子牛の消化管を經由して侵入できる結核菌を作りだすための培地の研究から始めることにした。結核菌の培養条件はまだ確立してはおらず、当時の細菌学で考えられうるあらゆる培地による培養実験が試みられたが成功したものは全くなかった。当時、結核菌体内の脂質構成成分が菌コロニー形成を増殖させるための重要な役割を果たし、その欠如は菌の生命力を減少させることが知られていて、培養にはこの脂質構成成分を培地に加える必要があった。この脂質構成成分は、現在では、長鎖脂肪酸のミコール酸であることはよく知られている [3]。しかし、当時の乳鉢による磨砕と抽出技法による精製分離手法ではその脂質構成成分の十分量を分離採取するということが困難であった。この問題を解決したのが培地をいろいろ試作しているうちに偶然見つけた、胆汁を加えることだった。一滴の健康牛の胆汁を加えることで菌コロニーの良好な増殖が得られるようになった。同時に、この単純な方法の発見により、結核菌の生長力の維持が可能となり病原性を減弱させる可能性への期待が高まった。しかし、その後培養を繰り返し、しばしば病原性の確認のための子牛への感染実験も行われ

[†] 連絡責任者：早崎峯夫 (CHD ラボ)

〒190-0001 立川市若葉町2-26-8 ☎・FAX 042-535-4945 E-mail : tachikawa_hayasaki@yahoo.co.jp

たが、菌は相変わらず病原性を示し、無毒化へは何の変化も見られなかった。そこで、さらに最適な培養条件を探すために多くの培地が試作された。その結果、牛胆汁を5%に加えたグリセリン溶液のなかで刻んだジャガイモ片を70℃で煮て、その液体上清を、5%牛胆汁加グリセリン液の下層に沈降させ、これをオートクレーブで120℃に加熱滅菌した培地が作りだされた。この培地は面白い特徴があった。菌は初めはすぐに増殖せずしばらくしてから良好な増殖を示すのだった。そこで、良好な増殖が見られるようになるのを待って3週ごとに継体培養していくと、数カ月後には典型的な特徴あるコロニーが形成され、それが乾燥すると顆粒状（ラフ型）となり、その後粘性のあるすべすべした湿性でベージュ色（薄茶色）のコロニー（スムーズ型）に変わっていくのだった。

それと並行して、継体培養を続ける途中でしばしば病原性の変化を確認するために実験感染が繰り返された。その結果、面白いことに、菌の病原性は始め軽度の増強を示した後に、徐々にその病原性を数カ月かけて失っていったのだった。この病原性の変化はまず子牛への実験感染で証明され、次いで、モルモットへの実験感染でも証明された。その後、この培養菌の形態学的・病理学的特性が安定するのが確認され、1908年12月8日、牛結核菌由来の人工的無毒化菌株が完成した。

この菌株の発明は、アレキサンダー・フレミング（Alexander Fleming）のペニシリンのように偶然的観察とその応用研究が実を結んだ結果であった。すなわち、菌培養に適した培地づくりに試行錯誤を重ねていくうちに、牛胆汁加グリセリンバレイショ培地に培養したところ菌コロニーの形態が突然変化するという新事実を偶然発見することとなった。同時に、結核菌の毒性の減弱を伴うことを見だし、継体培養を続けた結果、病原性がなく免疫原性を持つ菌株を創りだすにいたったのだった。偶然的観察が新発見に繋がった。一つの観察が一大研究分野を生み出したのである。

1909年から1912年の間、このワクチン用菌株の安定性を証明するために、その形態学的特徴と病原性不活化との関係や無病原性と感染予防効果との関係の研究が続いた。他の研究者も追試研究を繰り返し、学界では熱心な論争が繰り広げられた。その結果、非ワクチン接種対照群では病原性結核菌の実験感作により結核を発症したのに対して、ワクチン接種群では病原性結核菌の静注投与によっても結核を発症せず、獲得抵抗性が付与されたことが証明された。また短期試験においても長期試験においても副作用は見られなかったことも示された。これらの試験は1913年から家兎やモルモットにも行われて、同様の効果が証明された。

次いで、ゲランはサルへ抵抗性を誘導する研究に着手

した。この研究はウィベール（Wibert）との共同研究で行われた。ウィベールは、すでに、ワクチン用菌株の静注投与及び経口投与による感染抵抗性誘導の研究をしていて、5cg（=500mg）の1回注射あるいは8日置きに0.5cg（=50mg）を計5回注射した成獣のサルを結核感染サルと1年以上同居させる試験研究手法によってワクチン接種により十分な感染防御力を付与できることを証明する成果を上げていたのだった。

1915年8月、これら一連の動物への実験感染試験研究は次々と成功をおさめ、BCGワクチンの結核予防効果が実証できたことからゲランは動物実験研究を終了した。

3 リール・パストゥール研究所設立とカルメットとゲランの出会い

偉大な研究というもの、後世、その研究を始めなければならぬ状況を創りだしたその時代の大義名分とともに必ず語られる。その大義名分は、その時代の人々により創りだされてきたから研究が始まったのか、研究が成功した後に後世の伝記作家が歴史をさかのぼった時に誰もが納得できる大義名分をもっともらしく当てはめたから“公認”されたのかどうか分からない。物事は、分かっただけですべて“コロンブスの卵”であって、人々は何だそうだったのかとしたり顔でたいしたことない当たり前のことのように納得してしまうが、BCGの研究も、始めた当時であってはその時代の知識では海のものとも山のものとも予測のつかない研究としか見られなく、哲学的な大義名分など打ち上げているどころではなく、毎日死者の葬式を見ない日はないこの現実をどんな方法でもいいからとにかく止めてもらいたいというのが人々の切羽詰まった叫びであった。しかし、この偉大な研究も、実際は、その初めから終わりまで半世紀の間、その効果は、常に疑いをもって見続けられてきたと言っても過言ではない。こんな研究も珍しい。そこで、この研究が始まった当時のいきさつに少し触れてみたい。

パストゥール研究所はルイ・パストゥール（Louis Pasteur）によって1888年11月14日にパリ市内の南部の当時ウルム通り（rue d'Ulm）と呼ばれた通りに面した土地に開設された。現在のパリ15区のルー博士通り（rue du Docteur Roux）28番地である。彼が60歳にして始めた狂犬病ワクチンの研究の成功に世界は狂喜し、惜しみない賛辞と莫大な研究費が寄付された。この寄付金をもとに、ルイ・パストゥールは、行政の束縛を受けずに、研究者が自主独立して研究に取り組み社会医学の確立を目指すことのできる研究所を作り上げたのだった。このような研究所の設立を後押ししたのはまさに民衆のそれを待ち望む熱い要望と莫大な寄付行為だった。

その代わり、基礎的研究に終始するのではなく、直接的に社会に還元できる応用的研究を行うことをルイ・パストゥールは自らと研究所員に義務付けた [4-7]。ルイ・パストゥールの真摯な人柄と研究者哲学を如実に表わしている、有名なエピソードである。

若いカルメットは当時、パリ・パストゥール研究所の研究員として、パストゥール研究所の副所長でジフテリアの血清療法を発明したエミール・ルー (Emile Roux) の下で研究三昧の生活を送っていた。1891年、海外のパストゥール研究所第1号としてサイゴン市 (現ホーチミン市) に新設されたばかりのサイゴン・パストゥール研究所に派遣された。彼は、天然痘ワクチン、狂犬病ワクチンの接種普及事業の確立という重い任務を4年間で見事に果たし、名誉と栄光とともに1894年パリに戻った。こうして彼は若手研究者の逸材として早くからルイ・パストゥールの目に止まる存在となった。

1894年11月の寒い朝、リール市の議員団がルイ・パストゥールに会うために、パリ市Ulm通りのパストゥール研究所を訪ねた。彼らはパリのパストゥール研究所と同様の研究所をリール市に建てることを計画し、優秀な研究所長を捜していた。そして、彼らは、ルイ・パストゥールが若い頃、リール大学理学部の教授を務めていたという縁を頼りに訪ねてきたのだった。当時パストゥール研究所へのフランス国民の期待は絶大なものがあり、ルイ・パストゥールのもとに早く若い研究者が育つのを待ち望んでいたが、まだ若い優秀な研究者が不足していた。しかし、それでもパストゥールはこの申し出を受け入れ、ためらうことなくリール市長にカルメットを推薦した [1, 8-10]。

ここで、当時のリール市についてももう少し触れておきたい。リール市は北フランスでもっとも大きな都市で、ちょうど日本の札幌のような都市に当たる。ベルギー南西部とフランス北西部を合わせた地域は古くからフランドル地方と呼ばれ、ヨーロッパ経済の中心を担ってきた。リール市は当時ヨーロッパ有数のリール炭田を有し、19世紀後半から20世紀前半にかけて世界有数の紡績工業地帯として発展を続けた。地元のリール炭田から掘り出される良質の石炭をふんだんに使って蒸気エンジンは止まることなく紡績機を回し続け、工場の煙突からは煤煙が止むことなく放出され続けていた。もっとも現在では、その石炭はほとんど取り尽くされ、リール市郊外の炭田跡地地域には炭鉱産業の繁栄の名残りとも言うべきボタ山だけがむなしくそびえていて、今でもいくつも見る事ができる。

イギリスで始まった産業革命は18世紀後半から工業の爆発的發展で西ヨーロッパは空前の経済繁栄を迎え、19世紀後半には、なかでもフランドル地方は毛織物産業の一大中心地であった。この時期西ヨーロッパの農業

技術も格段に発展し食糧生産が飛躍的に伸びるとともに人口も飛躍的に増加した。のちにヨーロッパの農業革命、人口革命と呼ばれた時期である。しかし、その経済発展の裏側で、主要各国では、労働環境の過酷化と無秩序に排出される大量の工場煤煙や工場排水による環境汚染が広がり、空気は悪臭を含み空は常に灰色で、垂れ流しの工場排水で魚も死に絶えへドロは常に悪臭を放っていた。しかし、当時の統計学者は、「汚染物質の大気による拡散希釈と河川による無限大希釈」という机上の論理を盾に警鐘を鳴らすこともせず、政府もそのような学会の解釈を論拠に、他国との経済競争に力を入れて、環境汚染問題には一向に手が回らなかった。急速な経済発展は一部の富裕層と多数の貧困層を生み出し、医療費も払えない貧困労働者家庭を中心に都市に住む一般住民の健康を確実にむしばんでいった。このような世情を背景に、もともと世界各地で風土病のように根強く蔓延していた結核症であったが、この時期の西ヨーロッパで一気に蔓延の度を増した。しかし治療法とてまだ無く結核患者のいる家庭に生まれた新生児の死亡率はほぼ100%というありさまで、成人の発症患者も病床に在ってただただ死を待つだけであった [1, 10]。

当時、工業都市リール市の人口は22万人で、当時としては恐ろしいほどの人口過剰であった。貧困家庭、特に炭鉱と工場の労働者の家庭の栄養と保健衛生は最悪の状態にあった。結核患者数は6,000人 (罹患率2.7%) にのぼり、結核による死者は毎年1,000~1,200人を数えた、とある。単純な比較になるが、日本における2007年の新登録結核患者数は24,760人で、人口10万人あたり19.4人となり (罹患率0.019%) [3]、これと比較するといかに患者が多いかが分かる。当時のリール市では何人かが会議を開くとすると結核はあつという間に出席者の間に広がるほどだとささやかれるほどの蔓延状況であった。結核患者のいる家庭での幼児の死亡率は43%に達し、子供は成人に達することが難しかった。当時は治療法とて無く、家族の介護も患者の命を永らえることには効果なく、その上、この時代、社会救済は慈善の域を出なかった。患者は公共の慈善補助支援制度もないままに、恥辱のうちに街で施しを乞うしか生きるすべはなく、そのうちに結局は死の床につくしかなくなるといったありさまだった [1, 10]。

かくして、カルメットの栄転が決まり、1895年1月、弱冠32歳で、パリ・パストゥール研究所の地方初の支所であるリール・パストゥール研究所の所長としてリールに着任した。リール市での募金事業が始まり、数日のうちに市民から25万フランが集まった。リール市ももちろん募金に協力し、50万フラン以上のお金と、市内で有数の大通りであるルイ14世大通りに面した1ヘクタールの土地が提供された。調べると、この当時フラン

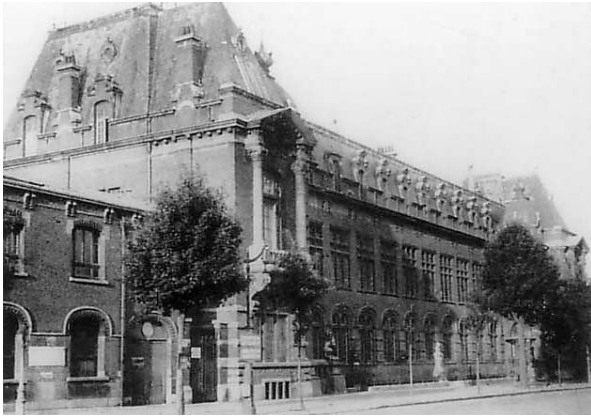


図2 リール・パストゥール研究所の本館建屋

スは完全金本体制をとって1フランは金9.31gとある。これは現在の金価格（平成23年10月）で換算すると50万フランは約195億円に相当する。しかし、彼にとっては大した額といえずこれだけでは不十分と考えた。彼には、米のアルコール発酵を実用化させた研究成果に対する感謝としてすでに工業会から30万フランが寄付されていたが、このへそくりもそのままそっくり研究所の工事代金用に充てられた。工事は1898年に完了した。開所式は1899年4月9日、ヴィジエとギレンというこの時代の農業大臣と植民地大臣の出席のもとに盛大に行われた。この開所式にはパストゥール夫人とその娘も招かれたがルイ・パストゥール本人は妻と娘の横にはいなかった。1895年11月20日リール・パストゥール研究所の礎石が打たれて建設工事が始まるその2カ月前の9月28日、長い病気の末ルイ・パストゥールは亡くなっていたのだった。開所式のこの日、新築の威風堂々とした研究所（図2）とともに、パストゥールの偉業を顕彰して造られた彼の胸像と立像が公開された。

現在、この胸像はリール・パストゥール研究所のルイ14世大通りに面した本館の前に建立され、立像は研究所の西2kmほどのところにあるフィリップ・ル・ボン（Philippe-le-Bon）広場で市民を温かなまなざしで見降ろしている。なお、リール・パストゥール研究所はフランス国鉄リール駅の南2kmほどのところにある。リール市はパリ市の北200kmほどに位置し、さらに北へ10kmほども行けばもうベルギー国境である。ちなみに、ルイ・パストゥールが生前に設立したパストゥール研究所は、既報 [6] のように、パリ市とリール市の二つだけである。この二つ以外に、現在フランス国内にはリヨン市にもリヨン・パストゥール研究所があり、さらに国外にはベトナム、モロッコなど旧フランス植民地を中心に世界各地に約20カ所ものパストゥール研究所（準研究施設を含む）があるが、それらはフランス政府が植民地政策の一環としてルイ・パストゥールの弟子たちの協力を得て次々と作り上げていったものである。これらの

研究所は、こんにちでもパリ・パストゥール研究所の支所的研究所として、パリ・パストゥール研究所と強い学術連携のもとに世界を代表する一大研究組織となっている [5, 6]。

1901年1月、リール市の援助のもと、カルメットはリール・パストゥール研究所の敷地内の南西部分に、狭いながらも世界で初めての結核症無料診療所を開設（いまでも保存されている）し、カルメットが尊敬する師の名を取って、エミール・ルー結核無料診療所と名付けた。その診療方式は現代でいう診療所とは大変異なるものであった。患者は施設内に入所することができ、闘病のための生活指導を受け、パンや飲み物、牛乳や卵などの栄養滋養食料の配給を受け、その他の生活物資やベッドまで分け与えられた。敷地内には洗濯工場まであった。記録によると、1903年には3,456kgの衣類が洗濯され、翌年の洗濯量は8トンにもなったとある。わずか2年で入所希望者は激増したのが分かる。施設には長い廊下が作られていて途中にはいくつかの長椅子も配置され、肺の動きを活発にして病気の回復を早めるために歩行運動場として使われていた。それはまさにこんにちでいう呼吸リハビリ訓練法そのものであった。この初めての結核症無料診療所は今でいう療養リハビリセンターのようなもので、現代医療のまさに原型そのものであった。これらはすべて、その重要性に賛同したたくさんの篤志家の援助があったればこそ実現できたのだった。

この無料診療所開所後、間もなくしてリール医師会が反対ののろしを上げ、リール・パストゥール研究所の所長カルメットを中傷した。1901年4月19日、ある外科医が、“リール・パストゥール研究所付属結核無料診療所では結核を治す薬を作りだして人々に施療しているというが、そんな薬はインチキだ。信用できないインチキ治療など許すわけにはいかない”，と中傷してきたと記録にある。しかしやがて、カルメットの始めたこの事業の必要性が広く世間に認められ、事業はますます充実していった。

これ以後、カルメットは結核ワクチン開発を研究の中心に据えることを決めた。この時、ゲランはすでにパリ市の東部、セヌ川とマルヌ川が合流するあたりのメゾンアルフォール地区に在るアルフォール獣医大学（Ecole National Vétérinaire d'Alfort）を優秀な成績で卒業し、1897年からリール・パストゥール研究所で蛇毒の血清療法開発の研究やMaurice Bretonとともに炭鉱夫の鉤虫感染対策の研究に従事していた。カルメットは、牛結核菌の無毒化と人用結核ワクチンの開発の研究には獣医学研究者の協力は欠かせないと判断し、ゲランの優秀さを見抜き共同研究者として白羽の矢を当てた。こうしてゲランとともに本格的に牛結核菌の無毒化の研究に乗り出したのだった。直ちに、ゲランは牛結核菌の



図3 リール・パストゥール研究所中庭にある獣医学研究棟



図4 獣医学研究棟内に展示されているBCG初代種菌株(固定標品)と初代ワクチン製品



図5 獣医学研究棟内の展示室の内部

無毒化のための考えられるあらゆる培地の試作を始めた。これ以降、ゲランは新たな培地を考案しては継体培養を試みるといった気の遠くなるような作業をほぼ一人で黙々と続けていくことになるのだった。

ちなみに、このリール・パストゥール研究所は、カルメット所長のもとで研究員の士気は高く、開所の8年後の1903年にNicolas Maurice ArthusとMaurice Bretonによる、こんにちアルチュス反応(仏語読み)と呼ぶ局所アナフィラキシー反応の発見されたことでも有名である [9, 11, 12]。

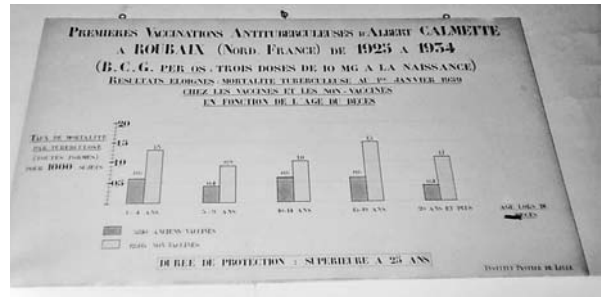


図6 表題「1925～1934年の間の、ルーベ地方(ノール県, フランス)におけるアルベル・カルメットによる抗結核菌ワクチン接種の第一回試験成績」

(新生児へのBCG経口投与, 1回10mgの3回投与による)

接種群と非接種群の接種後, 1939年1年間における死亡率の死亡年齢別比較成績

(1～4歳, 5～9歳, 10～14歳, 15～19歳, 20歳以上に分類して両群の死亡率を示してある)



図7 晩年のカミーユ・ゲラン

彼は亡くなる1年前まで実験室で研究を続けたと、欄外の説明にある

4 BCG ワクチンの人への応用

1921年, ウェイユーアレ (Weill-Hallé) はカルメットに質問状を送り, 動物実験で得られた成果がその通りに人でも効果を示すかどうかの判定のために, 死期の迫った乳児へのBCGワクチン接種の臨床試験を行う必要性を提案した。

この時こそ, それまで実験動物にのみ使われてきたBCGワクチンが人に初めて使われた時だった。そして, リール・パストゥール研究所内にBCG菌株を初めて持ち込むことが許された時でもあった。また同時に, ゲランが, それまでは人への感染の危険が常に付きまとうため, 周辺住民への二次感染を避けて人里離れた原野のよ

うな場所で、細菌研究に必要な最小限の無菌操作設備と消毒滅菌設備を備えた小屋のような細菌実験室と牛小屋、寝泊り用の居住小屋で続けてきた研究生生活を終える時でもあった。

これ以後、BCG 研究は、リール・パストゥール研究所の中庭に二階建ての一軒家として新造された、わずか4部屋の狭いBCG専用の実験室に数頭分飼育できる牛小屋を併設した研究棟で継続されることになり、研究効率は一段と向上した。

現在でもこの研究室はBCG博物館として、もともと同じ場所に永久保存され(図3)、BCGの元菌株の試験内培養標本(固定化済み標品)の実物(図4)や、ゲランの使った実験器具(図5)やゲランが学会発表するために作成したケント紙を用いた実験成果を図表にまとめて描画した全紙サイズのポスターの実物(現在のスライド発表と同じように使用するもの)(図6)、それに当時の実験しているところを記録した写真(図7)などが展示してある。

話を戻す。ウェイユ・アレの提案を受けて、BCGワクチンの人への応用の計画が、行政への入念な説明と併行して、着々と進められた。1921年7月、ある結核患者の母親が子供を出産した直後に亡くなった。その時生まれた一人の男の子に、生後3日目、5日目、7日目にBCGワクチンが投与された。その後この男の子は、結核患者の母親から生まれたにもかかわらず、結核の症状を示すことなく正常に発育できた。さらにある一定の観察期間を経て、ワクチンの副作用も見られないことも証明された。人用ワクチンとしての効果が証明されたのだ。

ここに至るまでに、1908年の無毒株の発明以来、研究所の記録によれば、実に231代の継体培養を行い、約300頭の牛を犠牲にし、13年間で費やされたという。

この報は直ちに医学関係者の間に伝わった。この臨床成果を受けて、パリのシャリテ(Charité)病院ではいち早く同様の投与日程による新生児へのBCGワクチン接種の臨床試験が企画された。この試験では、1921～1924年の間に317人の新生児にワクチン接種が行われた。そのうち、236人は健康な家庭の正常新生児で、また77人は結核患者の家庭の新生児であった。317人のうち14人が結核症を発症して死亡し、結核に感染していた1人は結核症を発症したが、残る新生児は正常に発育した。このすばらしい結果が、1924年6月24日にパリ医学アカデミーにて発表されると、直ちに、フランス国内のみならず外国からもワクチンの問い合わせが殺到した。1924年7月1日、国内外からの要望にこたえるために、パリ・パストゥール研究所内に世界初のBCG製造普及センターが設立された。

一方、リール・パストゥール研究所では、作業班を立

ち上げ、海外から研修生を呼び寄せてBCG接種法を教育した。この研修・教育事業は、ゲラン、ネグル(Négre)、ボケ(Boquet)により始められたが、研修希望者が次第に増えて彼らだけでは手いっぱいとなり、その後バルチ(Valtis)、センツ(Saenz)、クーラン(Couland)、リムザン(Limousin)、バンドゥアンス(Van Deirse)が加わる大規模なものになった。

5 BCG ワクチン効果への疑惑

1925～1927年、ゲランはクーランと共同で、BCGの接種後にあらわれ、数週間のうちに消失していく皮膚局所の炎症性反応生体現象(コッホ現象ともいわれる)の実態について病態生理学的免疫学的研究をすすめた。こんにちでいう抗原抗体反応の解析である。この動物実験はBCG 15mg(600×10⁶生菌)を静注投与し、その後の病理組織学的観察の変化や経過血清における抗体産生の推移などが検討された。

同時に結核による乳幼児死亡率について流行病的調査も並行して行われた。その結果、両親が結核を発症している家庭では1歳以下の乳児の死亡率は100%であった。1歳以上に発育できた幼児のうち25～50%が結核感染者であったという恐るべき実態が今なお続いていることが再度確認されたのだ。

さらに、1927年2月、国の結核予防委員会の委員で統計学者のMoineに、BCGワクチンを接種された新たなグループ群の総勢21,200人の幼児について、個体間の異同判定の分析研究が依頼された。その結果、1～2歳の幼児の総死亡率は8.9%で、そのうち結核で死亡したことが確認された幼児はわずか0.8%であった。2歳以上では、結核以外の原因不特定で死亡したと判定された者がいたものの、結核で死亡したものは皆無であった。それに対して、結核患者のいる家庭で生まれ結核菌に曝されて育てられた1歳までの乳幼児は970人含まれていたが、その死亡率は3.9%であった。なお、彼は同時に、同じ条件下の幼児と生後1年間あまり結核菌に曝されて育ちかつワクチン未接種の幼児についても比較のために調査したが、その年間平均死亡率はさらに劣悪でフランス全土で24%、パリ市内で33%であった。また1929年、ノルウェーのHeinbeck [13]が、355人の看護修道女にBCGワクチン接種したところ予防効果が認められたと報告した。このような良好な予防結果が報告される一方で、予防効果の低い試験結果も報告されていた。Greenwood [14]はこれまでの報告の中には統計学的な対照試験を行っていないためBCGに効果ありとする結論を導き出す試験研究が少ないと主張し、Petroff [15]はBCGの接種試験では結核を発症するのがあらわれてくるがこれはBCG菌株の培養中に毒性株が再生しこれがワクチン使用液に“コンタミ”したの

が原因であろうと発表するなど、BCGの効果とその無害性に問題ありとする指摘も相次いだ。

1928年、彼は結核の大規模救済センター設立を提唱し、1931年創立された。この間に、1930年、北ドイツのバルト海沿岸の都市リューベック(Lübeck)で、ゲランとカルメットを悩ますつらい事件が起きた[16]。10人ほどの子供がBCGの接種により死んだのだった。のちにリューベックの悲劇と呼ばれるこのワクチン接種事故に対し、ドイツの細菌学者を中心とした事故調査委員会が結成され、直ちに、詳細な調査と原因解明のための徹底した分析実験が開始された。1932年2月6日、調査委員会は2年間かけた調査結果を公表した。この報告により、BCGの経口接種を受けた幼児250人のうち最終的に83%が結核症を発症するという大事故であったことが明らかにされた。このうち、27%は死亡し、56%は幸いに治療が功を奏して治癒した。残る17%はツベルクリン反応が陽転しただけで結核症状は全く見られなかった。一方、原因はこの時使用されたBCGワクチンの菌株に、ワクチン製造の過程で、*M. tuberculosis*の毒性株が“コンタミ”していたことが判明した。ただし、BCG菌株の一部が毒性を再生したとする事実は証明されなかった。委員会は“何らかの原因で”ワクチン製造の実験室内操作過程で毒性株が混入したもとの推察で結論を下さざるを得なかった。つまり、この事故は本来のBCGワクチンに原因したものではないと結論され、むしろ、BCGの元菌株を各国に分配し、それを各国が増菌してワクチン菌液を製造する過程で毒性株が“コンタミ”した人為的ミスと判断された。こうして、この間に次々と出された告げが無罪となった。この事件をきっかけに、彼らはその後さらに2年を要してBCG菌株の純化培養操作を含めた安全な基準接種方法を確立した。こうしてゲランとカルメットにとって悪夢ともいえるこの恐ろしい事件は終結したのだった。

その後、国際専門家会議が1928年にパリで、さらに1930年にノルウェーのオスロで開かれた。これらの会議でもこの事故が議題に取り上げられ検証されたが、BCGワクチンそのものについては問題なかったと結論された。それでもなお、BCGワクチンが世界各国で追試され、その結果、完全に無害であることが世界に公認されるには1948年まで待たなければならなかった。BCGが無害であるとの結論を得て、このワクチンの普及が、まずはヨーロッパ諸国へ、次いで世界へ強力に推進されていった。

6 BCGワクチンのその後

BCGワクチン発明以後の50年間にはいくつかの出来事があったが、50年を経てワクチンの菌株の毒性が戻るのではないかという議論はすっかり影をひそめ、忘れ

られていった。その一方で、その後の研究の進展がいくつかの問題点を解決し、またいくつかの問題点を明らかにしていった。

まず、病態の解析が進み結核症の新たな病態が明らかになった。米国を中心に指摘されるようになったのだが、それはツベルクリン陽性者が結核を発症すると進行性の結核症を引き起こし、一種の組織アレルギー性の病態を呈するということだった。つまり、BCGワクチンが危険なアレルギーを人工的に引き起こすというものだった[17]。しかし、この仮説はまだよく確認できてはいなかったのと、BCGの接種を広く実施している他の多くの国々でもツベルクリン反応との関連性を疑わせる状況は認められなかった。またワクチンの無害性を証明するための多くの試験研究でも確認されず、さらに、ツベルクリン陽性者に結核症の発症が増加しているといった状況も全く報告されてなかった。反面、BCGの研究者の間では、ワクチン接種を行っても治療・予防効果がなかなか表われない患者がしばしば存在することが認識されていたが、これらはその後、後述するように、1980年代になって、病態が徐々に解明されていくまでは分らないままとなっていた。

次に、ワクチン接種法と保存法の技術的改良が進んだことである。ゲランが推奨した初期のワクチン接種法である、新生児に対する経口投与と幼児に対する皮下接種法への1回注射法は、Wallgren[18]の提唱で、皮内注射法に変わり、それまでワクチン接種の副作用の大部分を占めていた皮下注射法による注射局所や注射周辺部に強い炎症を引き起こす注射事故は減少した。この方法はこんにちでも広く行われていて、WHOでも推奨されている。Rosenthal[19]は、新生児と2歳以下の乳幼児には特に多穿刺法と呼ぶ改良法を提唱し実用化させた。同様に、1947年、Négreら[20]は新生児と2歳以上の幼児に対して乱刺し法も有効であることを発表した。日本では1960年代から多穿刺法を発展させた管針法による接種法が行われるようになり、これはハンコ注射とかスタンプ注射と通称されるものである。

次のことも重要である。BCG菌株の保存法として凍結乾燥法が、1956年Griffithsら[21]により発表され、1962年Unger[22]とその一派により実用化された。これを機会に、ワクチン製造に必要な菌株の継体培養の過程で生じる可能性のある抗原性の変性を防ぐために、それまでの継体・増菌培養された菌株は廃棄され、大切に保存してあったBCGの種菌株を改めて用いることに切り換え、これを初代ロットとして凍結乾燥保存し、その一部を増菌培養して第二ロットとし、これを小分けしたものを凍結乾燥保存してワクチン接種に使用する菌株として供給されるようになった。同時に、ワクチン製造法の標準化が図られ、WHOの推奨(1966)によ

り、ほぼすべてのワクチン製造研究所で同一のワクチン製造法と品質管理法が取り入れられるようになった。

これにより、さらに多くの国にBCGワクチン製造と接種が普及した。1948年から、UNICEF、WHOの支援計画のもと、BCG接種が多くの国で実施され始め、1951～1961年の間に8億人が予防接種を受けた。また、41カ国の国々で計3億4千5百万人がツベルクリン注射を受け、そのうち1億8千万人がBCGを注射されたとも記録されている。WHOの結核症研究部がコペンハーゲンに置かれ、研究情報センターとして多くの国々への普及活動に当たることとなった。これ以降、このセンターが中心になって結核撲滅戦略プログラムが作成され、これに沿って、世界中の国々にBCGワクチン接種が行われていった。実際このワクチンが、5大陸の約3/4に当たる国々で実施され、アジア・アフリカの開発途上の諸国のほとんどで実施された。それは68カ国、118地域で推進された。この普及活動により、世界の新生児と乳幼児、そして特に就学年齢の児童の接種人口が格段に増えた。

特筆すべきは、これによりBCGワクチン接種普及事業がさらに推進され、それによって個人レベルでの結核に対する免疫力が向上したことと、集団レベルでの結核症発症患者数が格段に減少したことである。それに伴って、ワクチン効果判定の追試研究が世界各地で報告されるようになった。20世紀前半における米国の新生児と乳幼児の研究についてはTem-Damら[23]のWHOの報告書に見られるが、それによれば、Lévinがニューヨークで行った、1926～1933年と1933～1944年の二つの疫学調査研究、Ferguson-Simesがカナダ南部中央部のサスカチュワンのアメリカ先住民を対象に行った1933～1944年の調査研究、Rosenthal一派がシカゴで行った、1937年の研究成果を紹介し、これらを比較すると防御率は70～80%であったと報告している。ただ一つの例外は、Lévinの2度目の調査では、全く効果が認められなかったと報告していることである。この例外的なデータは、使用されたワクチン菌株が異なることに原因して効果に違いが生じたものと結論付けられている。西ドイツ(当時)のEhregutは、1972年、BCGの獲得抵抗性について文献調査的研究を行い、BCGは総合的にみて一定の感染防御効果は有していることは認められたが、1975年からBCGの新たな菌株を使用したことにより地域によっては0～1歳児にBCG接種による結核症発症患者が出てくるようになったとして西ドイツ全体におけるワクチンの中止を提唱している。

また、インドのBaily[24]は、高齢者で構成される個別の9グループで行われたBCG集団接種について、その防御効果は0～80%と様々であったと報告した。これら集団接種におけるワクチン効果の不安定な実態が

明らかになるにつれて、BCGのワクチン効果への懐疑論がさらに強まり、同時に理論上の、あるいは技術上の、さらには病態生理学上の様々な学説が提唱され、混乱を招く結果となった。そのうちの主要な二つの仮説はすでに1960年代より出てきていたもので、一つは、用いられたBCGワクチン菌株は、世界に分配されたワクチン用元菌株から継体培養した複数の第二菌株いわゆる娘菌株たちであり、その培養過程で免疫原性が変異してしまった可能性があるとする説[25]と、他は、ワクチン接種に使用する前の保存中に結核菌に変異が生じたとする説[26]である。後者は、インドのチングルプット(Chingleput)で行われた集団接種試験で、7歳以上の児童の半数が全く無効の結果に終わった事例から生じた説である。この試験では、パストゥール1732-P2とコペンハーゲン1331の二つの菌株が用いられ、それぞれ0.1mgと0.01mgの投与量におけるワクチン効果が統計学的に比較検討された。この二つの菌株は動物実験により高い免疫原性と感染抵抗性が認められ、すでに試験的集団接種でその感染防御能が証明されていた菌株であったにもかかわらず、チングルプットの集団接種では低い結果に終わったのだ。そのため、ワクチン菌株の保存法を液体ワクチンから凍結乾燥ワクチンに切り替えたことが関係しているのではないかという説までも出てきたが、それでもなお、この二つのワクチン菌株の間の効果に全く差異はなかったという動物実験での結果が常に強調され続けていた。しかしこのような長年にわたる混乱は、その原因を追究してきたWHO専門家委員会により、1980年、ワクチン効果に“ばらつき”をもたらす一つの大きな原因として個人間の遺伝的要因による免疫応答の差異が大きく関与していると結論付けた[27]ことで決着を迎えた。

さらに興味深いことは、BCGワクチンが結核菌と同じ抗酸菌群であるハンセン病菌にワクチン効果を有する可能性が指摘されるようになったことである。これはBCGワクチンの集団接種が世界的に普及していくようになってから分かってきたもので、インドを中心にBCGがハンセン病にもワクチン効果を示したとする結果が多数報告されるようになった[28]。このことからBCGワクチン療法のハンセン病治療効果とBCG菌とハンセン病菌の抗原交差反応性を持つものかどうかの大きな期待を担って検討されたが、その結果すべての検討が終わってみるとその効果は20～80%と“ばらつき”が多いことが分かってきて、BCGのワクチン特性の有効性と限界性が数々の追試研究により次第に明確になっていった[29]。これらの問題に対しても、1980年、WHOの専門家委員会第二部会は検討を重ね、BCGを結核予防ワクチンとしての推奨を継続するが抗ハンセン病効果ありと判定することはできなかったと結論するに

いたった [30] ことで収束に向かった。

このような経緯を経て、個人の間でBCG効果に幅広い差異が見られることは個人の結核菌に対する免疫応答に差異があることに由来するという、それまでの天然痘ワクチンや狂犬病ワクチンそのほか破傷風ワクチンや炭疽ワクチンなどでは観察されなかったような特異的な抗原特性が、BCG ワクチンには存在することが広く認識されようになっていった。

結核症患者は、2000年代に入った現在、世界に1,500万人から2,000万人いると見積もられている。これに対して、BCG接種者総数は不明である。一説には、2,000万人以上がワクチン接種を受け、そのうち約200症例に、明らかに使用ワクチン株が病原性を回復して結核症を発症させたと考えられる散発性発症が観察されているとされるが、しかし統計学的には証明されていない。

これらの混乱が原因となりBCGワクチンへの疑惑は常に付きまとった。このような結核菌への免疫応答の個体差とその下に横たわるメカニズムについては、その後WHOのIMMTUB研究グループなどが中心となって人への試験と動物実験が進められ、こんにち、結核菌、BCG菌さらには同属菌種である非結核性抗酸菌との抗原特性の比較研究並びにこれら *Mycobacterium* 属菌に対する生体の体液性免疫応答や細胞性免疫応答の免疫病理学的研究は更なる進展を見せている。

7 「泥くさい研究」とは

研究には、やればそれなりの成果の得られる研究とやってみなければ成功するか失敗するか分からない研究とがある。「泥くさい研究」と呼ばれる研究は後者のタイプに入る。後者の中でも、いつ成果にたどり着くとも分からぬ研究テーマを掲げて愚鈍なまでに黙々と一途に行った実験が成果を挙げた時、あるいはどう見ても達成するとも思えぬ研究が周囲の予想に反して目的を達成した時、他の研究者は敬意を表してこう呼ぶ。こういった研究は、端的に表現すると、汗と涙と体力と気力と意地が99.9%を占める。大体は、研究手法は単純で特に高度な技術を使いこなすわけではない場合が多い。研究の発想と目標も実に単純明快な場合がほとんどである。ただ、1年で終わるのか5年かかるのか、吉と出るか凶と出るのか分からない。「泥くさい」とはこういった“硬派”タイプの研究を指す。

ここに書いてきたゲランの研究がまさにそれである。1908年、胆汁を加えた培地で結核菌の無毒化に成功してから動物実験を経て人への応用が許可される1921年まで実に13年間をかけた。さらに、その後いろいろなワクチン接種問題を経て、BCGワクチン自体は完全に無害であることが世界に認定され、UNICEFやWHOが支援を決めた1948年まで、実に27年間待たなければ



図8 アルフォール獣医大学（パリ南部メゾン・アルフォール地区）のキャンパス内に顕彰されているカミユ・ゲランのレリーフ記念碑

ならなかったことになる。彼らがコッホの結核菌の研究論文を読むことから始めた1900年頃から数えて半世紀をかけたわけである [31, 32]。1948年のこの時ゲランは76歳、一方カルメットはその15年前に70歳で生涯をとじていた。

ゲランもカルメットも、当初は多分、牛結核菌から創りだすワクチンは、ジェンナーの天然痘ワクチンやパスルーツの狂犬病ワクチンあるいはパストゥールの炭疽菌ワクチンや家禽コレラワクチンのように、無毒化に成功しさえすればワクチンは“すなおに”その素晴らしい予防効果を発揮してくれるものと思っていたのだろう。ところがなかなか手ごわい暴れ馬のような性質を隠しもっていた。初めはうまくいっていたと思っていた集団接種の効果がその後徐々にうまくいなくなり初めて、彼の苦悩が始まるのだった。BCGワクチンがたどった紆余曲折はここに述べた通りで、世界各地での追試研究結果が報告されていくに従い、結核菌（抗酸菌も含めて）は実に複雑な免疫原性を持ち、しかもそれに加えて接種される個人の免疫応答能力次第で予防効果に“ばらつき”が出るのが分かってきた。世界で結核が猛威をふるっていた時代は多数の死者が出るのがワクチンで食い止められるのであれば、少数のワクチン犠牲者が出るのは仕方がないと世論が受け容れていたが、結核患者が激減した今の時代は少数といえどもワクチン犠牲者が出ることは許されなくなったことから、BCG接種を中止した国も多い。なお、わが国では感染症法に基づいて特定年齢での一律接種が義務付けられている。昨今わが国の結核患者数がやや増加に傾いていることを考えれば、まだ

中止するわけにはいかない。

今では、カルメットはリール・パストゥール研究所の中庭で白い大理石の胸像となって研究所の繁栄を見守っている。ゲランはアルフォール獣医大学の構内の、大学出身の偉人を顕彰するための整備された芝生の上で、横顔のブロンズ円形レリーフとなって若い学生たちの成長を温かく見守っている（図8）。

もう一つ、泥くさい研究の別の有名な例に触れておきたい。エドワード・ジェンナーの種痘法の発明もこのタイプに入る。中世以来天然痘は世界で猛威をふるっていた。18世紀イギリスの田舎町パークリーの開業医だった彼は、二十歳前の若い頃に乳しぼりの農婦から聞いた、自分は牛痘にかかったことがあるから天然痘にはかからないという言葉がいつも脳裏を離れなかった。当時の医学では、両者は別の病気とはいってものよく似た症状を示すことは分かっていた。臨床医としての30年の間に、たくさんの天然痘発症患者を診察し、その詳細な症例観察に基づいて、天然痘にかかった人が耐過するとその後天然痘に二度とかからなくなり牛痘にもかからなくなるということと、牛痘にかかった人はその後牛痘に二度とかからなくなり天然痘にもかからなくなるということを見いだしていた。彼は45歳頃から本格的に天然痘に取り組み始めた。牛痘にかかったことのある農夫に天然痘の膿を植えてみたり、天然痘の病人と同居させてみたりして、天然痘を確かに発症しないことを確認するなどして、再三再四にわたって慎重に試行を繰り返した。また、牛痘を人に移し、さらに人から人へ移し植えるうちに天然痘のような病原性を変異させるかもしれないという懸念に対しても、当時だからできたことであるが、子供に牛痘を植えて牛痘の皮疹ができるとその膿をまた別の子供に植えることで5人の子供に植え継いでみて牛痘の病原性は変異しないことも確認していた。

こうして、彼は23症例の臨床症例の観察記録を簡潔に論文にまとめあげて学士院に提出した。ただし、彼は科学論文を書くという訓練を受けてこなかったからであろうか、それは科学論文というよりは症例報告集といったものだった。ところが編集委員会はこの報告ははなはだ不可解な議論であるとしてリジェクトした。そこで、仕方なく彼は75ページの小冊子として自費出版した。この時、印刷社もまた、学士院に一蹴された論文を出版するのは会社の名誉にかかわるとして、この小冊子の扉に、これは著者の依頼を受けてやむを得ず出版したものであると、わざわざただし書きを勝手に加えたほどであった。これはよく知られたエピソードである。1798年、彼が50歳の時であった。この小冊子が、学士院のお墨付きは得られなかったものの、活字となって世に出たこ

とでこの臨床的事実が多くの医学者の知るところとなった。理由は分からないものの、牛痘にかかった牛の皮膚のでき物の膿を人の皮膚に植えつけると、その後とにかくも天然痘にかからなくなるという臨床的事実は当時の医学界を二分した。牛の膿を人に植えつるなどということとはとても容認できないインチキなことだとする非難派も多数にのぼった反面、その方法で確かに天然痘が予防できるならば画期的な医療だと高く評価する医学者たちは彼の手法をまねて早くも人への接種を試み始め、それは忽ちヨーロッパ全域に受け容れられたのだった。なおこの時代、病気というものは大気中の何か目に見えない揮発性の物質などが関係して引き起こされるものだと信じられていた。感染症がウイルスや細菌により引き起こされることが明らかにされるまでには19世紀まで待たなければならなかった。このような医学の未発達な時代にあつて、ジェンナーが30年をかけた根気強い臨床観察に基づいて種痘法を発明したことは驚異的なことで、わずか75ページの自費出版の臨床報告集が、180年後の20世紀後半に世界の天然痘の根絶に繋がったわけである。

昨今、このような硬派タイプの研究が少なくなった。現代のような競争的研究資金獲得制度のもとではなおさらこういった硬派タイプの研究課題は一蹴される。意表を突くような研究課題はやってみなければどのような研究成果にたどり着くか分からないものである。研究資金獲得の申請書類に予想される研究経過や研究成果など文章で理路整然と作文することなどできるものではない。そもそも先端的研究であればあるほどその細部の専門性が少しでも違えば同じ専門分野の研究者といえどもその研究の意義を理解することは難しい。したがって申請課題を審査する審査員がそのような研究課題を理解するには力量不足である時、結局こういった研究課題が日の目を見ることはまずない。反面、安上がりで先が読めて安易でその時代のブームに乗った研究ばかりがもてはやされ、研究資金を容易に獲得していく現状に繋がっていくのであろう。

科学者にとって温故知新は重要な言葉といえる。先人に学ぶ謙虚な姿勢はむしろ自らの研究の新境地を開いてくれるエネルギーとなることを先人たちは教えてくれている。

引用・参考文献

- [1] Samaille J : Albert Calmette, *In* Emile Roux, Albert Calmette, Commémoration du 50^e Anniversaire de Leur Disparition Dec. 16 1983, Bulletin de l'Institut Pasteur, 82, 29-39 (1984)
(註：エミール・ルー、アルベール・カルメット没後50周年追悼記念特集号、パストゥール研究所紀要第82巻)

- [2] Lagrange PH : Le Bacille Bilié de Calmette et Guérin (BCG), *In* Emile Roux, Albert Calmette, Commémoration du 50^e Anniversaire de Leur Disparition 16 Dec 1983, Bulletin de l'Institut Pasteur, 82, 53-65 (1984) (註: エミール・ルー, アルベール・カルメット没後50周年追悼記念特集号, パストゥール研究所紀要第82巻)
- [3] 後藤義孝: 23. 結核, 改訂版人獣共通感染症, 木村 哲・喜田 宏編, 331-336, 医薬ジャーナル社, 東京 (2011)
- [4] Institut Pasteur -Louis Pasteur- : Commémoratives du cent cinquantième de l'Institut Pasteur, 1-24, ed. Institut Pasteur, Paris (1973) (註: ルイ・パストゥール生誕150周年記念特集号, パリ・パストゥール研究所刊行)
- [5] L'Institut Pasteur : 1-31, ed. Institut Pasteur, Imprimerie STIPA, Paris, Juin (1982) (註: パリ・パストゥール研究所発刊のパストゥール研究所の歴史と研究の解説広報冊子, 1982年版)
- [6] 早崎峯夫: パストゥール研究所と獣医学, 日獣会誌, 40, 131-135 (1987)
- [7] Jacques Cassabois : Monsieur PASTEUR, 1-125, Editions Messidor/La Frandole, Paris, Dépôt légal Octobre (1989) (註: ルイ・パストゥールの偉人伝, 単行本)
- [8] L'Institut Pasteur de Lille : 1-10, ed. Institut Pasteur de Lille, Imprimerie Blanchard, Paris (1956) (註: リール・パストゥール研究所刊行のリール・パストゥール研究所の歴史と研究の解説広報冊子, 1956年版)
- [9] Institut Pasteur de Lille : 1-32, ed. Institut Pasteur de Lille, Imprimerie Inst. Pasteur de Lille, Lille (1977) (註: リール・パストゥール研究所刊行のリール・パストゥール研究所の歴史と研究の解説広報冊子, 1977年版)
- [10] Bachorz B : Albert Calmette -Un Savant dans Son Siecle, NPN Médecine, 4, No. 61, 43-48 (1984) (註: アルベール・カルメットの生涯と研究の総説)
- [11] Arthus M : Infections répétées de sérum de cheval chez le lapin, Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de Ses Filiales, Paris, 55, 817-820 (1903)
- [12] Arthus M, Breton M : Lésions cutanées produites par les injections de serum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum, Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de Ses Filiales, Paris, 55, 1478-1480 (1903)
- [13] Heinbeck J : Ann Inst Pasteur, 43, 1229 (1929)
- [14] Greenwood N : Brit Med J, 1, 793 (1928)
- [15] Petroff AS, Brand A, Steinken W : Proc Soc Exp Biol (N.Y.), 25, 14 (1927)
- [16] The Lübeck trial, Lancet, I, 365 (1932)
- [17] Myers JA : Advanc Tuberc Res, 8, 273 (1957)
- [18] Wallgren A : Acta Tuberc Scand, 28, 155 (1953)
- [19] Rosenthal SR : Amer Rev Tuberc, 35, 678 (1937)
- [20] Nègre L, Bretey J : Vaccination par le BCG par scarifications cutanées, Masson, Paris (1947)
- [21] Griffiths M, Gaisford W : Brit Med J, ii, 565 (1956)
- [22] Ungar J, Muggreton PN, Dudley JAR, Griffiths M : Brit Med J, ii, 1086 (1962)
- [23] Ten Dam AG, Hitze KL : BCG vaccination of the new born and young infants, Org Mond Santé/TRI/ScG, 79, 12 (1979)
- [24] Baily GVS : Indian J Med Res, 72, 1-74 (1980)
- [25] Guld J : BCG, an immunity agent, in Status of immunization in tuberculin in 1971, 8, 149-156, Dhew Publ (NIH), Bethesda (1972)
- [26] Palmer CE, Long MW : Amer Rev Resp Dis, 94, 533-568 (1966)
- [27] WHO : La Vaccination Antituberculeuse, Org Mond Santé (Sér Papp Techn), No. 651, 7-23 (1980) (註: WHO 紀要第651号, 抗結核ワクチンの報告)
- [28] Lagrange PH : Bull Soc Path Exot, 76, 236 (1983)
- [29] Lagrange PH, Hurtrel B, Brandely M, Thichohim PM : Bull Europ Physiopath Resp, 19, 163-172 (1983)
- [30] WHO : Les Politiques de Vaccinations par le BCG, Org Mond Santé (Sér Papp Techn), No. 652, 5-19 (1980) (註: WHO 紀要第652号, BCG ワクチンの薬事行政についての報告)
- [31] Calmette A : La vaccination preventive contre la tuberculose par le BCG, Masson, Paris (1927) (註: A. カルメット著, BCG を用いた結核予防ワクチンについて)
- [32] Guérin C : The history of BCG, *in* BCG vaccine : tuberculosis and cancer, ed. Rosenthal SR, 35-43, P. S. G. Publ Co, Littleton, Massachusetts (1980) (註: C. ゲラン著, BCG の歴史について)