Effect of BCG-vaccination upon the Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the Foot-pads of Mice

MICHIAKI MAEDA and KAZUNARI NAKAMURA

(National Institute for Leprosy Research)

HIROO KATAYAMA

(Tokyo Medical and Dental University)

The transmission of *M. leprae* into the foot-pads of mice met with success in our laboratory since 1965, and the effect of BCG-vaccination upon the multiplication of *M. leprae* was studied in the foot-pads of mice.

BCG was injected subcutaneously, intramuscularly, intraperitoneally and intravenously with the suspension in saline solution or with mixture in Adjuvant. 4 strains of *M. leprae* used for the infection of leprosy were injected subcutaneously into the foot-pads of mice.

The results obtained were as follows:

1) Living or heat-killed BCG with incomplete Adjuvant were injected intramuscularly into mice, and *M. leprae* was injected at one month after the vaccination or after the infection of leprosy. In these experiments, the effect of BCG-vaccination was found in one case, but this could not be seen in the other cases.

2) The vaccination of BCG into mice was more effective on the subcutaneous injection into the foot-pads or the intravenous injection than on the intramuscular or intraperitoneal injection.

3) The effect of vaccination with BCG mixed in Adjuvant was more remarkable than that with the suspension of BCG in saline solution.

4) BCG-vaccination was most effective from one month before the infection to one month after the infection.

If the experiment in mice was tried under the condition described above, it was indicated that BCG-vaccination was effective upon the multiplication of *M. leprae* in the foot-pads of mice. This result obtained in animal experiment might be equal to the effect of BCG-vaccination obtained in the epidemiological investigation, as reported already by several researchers. Therefore, BCG-vaccination was effective upon the protection against leprosy.

マウス足底部での *M. leprae* 増殖 に対する BCG 接種の影響

前 田 道 明・中 村 一 成

(国立多摩研究所)

片 山 博 雄

(東京医科歯科大学)

(受付 1967年12月28日)

BCG接種が一般住民におけるらいの予防に有効であるか否かに関しては従来諸家の報告があるが、らいの発病には *M. leprae* による感染以外に諸因子が加味されるため、被検対象の発病率を検討する疫学的調査成績からその効果を確実に結論づけうる段階には至っていない。

従来らい感染に関する動物実験は成功していなかったために、BCGの予防効果に関する基礎的研究は不可能であったが、1960年 Shepard がマウス足底部における *M. leprae* の移植累代に成功^{1,2)}してからは、これを検討する緒口を見出しえたと言うことが出来よう。われわれの研究室でも1964年以来マウスへの *M. leprae* 移植に関する研究を続け、その成果については1965年以後報告してきた³⁻⁶⁾。動物移植の研究と併行してわれわれは、日本の患者から分離した *M. leprae* を用いてマウス足底部での *M. leprae* の発育に対する BCG 接種の影響について検討を加えたので、その成果について報告する。

実 験 方 法

免疫に使用したBCGは、日本BCG研究所より分与をうけた凍結乾燥BCGおよびこれを Sauton 培地で増殖させたものである。免疫時には生菌のままか或は加熱死菌を生食水浮遊液或は Adjuvant 加浮遊液として用いた。BCG接種はマウスの左下肢大腿部の筋肉内、足底部皮下、腹腔内或は尾静脈内注射によって行なった。

感染に用いた *M. leprae* は、われわれが日本のらい患者より分離した藤井株、鈴木株、浦島株および米国 Shepard 博士より分与をうけたSH株であった。これらの *M. leprae* はいずれもマウス足底部で累代されているものである。らいの感染はマウス足底部への皮下注射

によって行なわれ、その免疫効果はマウス足底部組織内の菌数の多寡によって判定した。また菌数の計算はさきに報告した乳棒法⁶⁾によって行なった。

実 験 成 績

1) マウス筋肉内BCG接種

a) 実験Ⅰ：BCG生菌或は加熱死菌を不完全 Adjuvant と共にマウス左下肢の大腿部筋肉内へ注射し、BCG接種後1カ月目に *M. leprae* 鈴木株或は藤井株を右足底部皮下へ注射して感染した。BCGの接種生菌数は 5×10^5 コ/マウスであり、感染 *M. leprae* の菌数は両菌株いずれとも 5×10^4 コ/マウスであった。

感染後5カ月目における右足底部組織内の平均菌数は、表1に示す通りである。非免疫マウスにおける菌数の指数と免疫マウスにおける菌数の指数との差を求めて両群を比較すると、BCG生菌免疫の場合も死菌免疫の場合と同じく指数は1以下であった。従って、BCGの生菌・死菌間における免疫効果に差は認められず、BCGの *M. leprae* 増殖に対する抑制効果は明らかではなかった。

b) 実験Ⅱ：BCG生菌或は加熱死菌0.1mgずつを不完全 Adjuvant と共にマウス左下肢の大腿部筋肉内へ注射し、BCG接種後1カ月目に *M. leprae* 浦島株を右足底部皮下へ注射して感染した。接種されたBCGの生菌数は 1×10^6 コ/マウスであり、感染した *M. leprae* の菌数は 1×10^5 コ/マウスであった。

感染後7～10カ月目における右足底部組織内の平均菌数は、表2に示す通りである。足底部における *M. leprae* の増殖抑制効果を免疫マウスにおける菌数の指数と非免疫マウスにおける菌数の指数との差によって表現すると、感染後7, 8, 9カ月目における指数の差はBCG

Table 1. Effect of BCG in Mice Vaccinated Intramuscularly (Experiment I)

M. leprae challenged	Group of mice	No. of mice	Bacillary count in average	Difference (Log.)
Suzuki-strain	Vaccinated with living BCG	3	42.75×10^4	0.57
	Vaccinated with killed BCG	3	15.54×10^4	1.01
	Non-vaccinated	2	15.82×10^5	0
Fujii-strain	Vaccinated with living BCG	4	45.76×10^5	0.24
	Vaccinated with killed BCG	4	29.73×10^5	0.42
	Non-vaccinated	2	79.06×10^5	0

Table 2. Effect of BCG in Mice Vaccinated Intramuscularly (Experiment II)

Time of autopsy	Group of mice	No. of mice	Bacillary count in average	Difference (Log.)
7 month	Vaccinated with living BCG	4	3.34×10^4	0.82
	Vaccinated with killed BCG	4	18.52×10^4	0.08
	Non-vaccinated	4	22.00×10^4	0
8 month	Vaccinated with living BCG	4	2.74×10^4	1.08
	Vaccinated with killed BCG	4	22.00×10^4	0.17
	Non-vaccinated	4	32.90×10^4	0
9 month	Vaccinated with living BCG	3	3.42×10^4	1.04
	Vaccinated with killed BCG	4	25.49×10^4	0.17
	Non-vaccinated	4	37.38×10^4	0

生菌免疫群では0.8~1.1であったのに対しBCG死菌免疫群では0.1~0.2にすぎなかった。この実験では、BCG生菌による免疫ではらい発病に対する防禦能は僅かながら認められたが、BCG死菌による免疫ではその防禦能は認められなかった。

c) 実験Ⅲ: *M. leprae* 鈴木株をマウス右足底部皮下へ注射して感染し、感染と同時に或は感染後1, 2, 3カ月目に感染マウスの左下肢大腿部筋肉内へBCG生菌0.5mgずつを注射した。免疫に用いたBCGの接種生菌

数はそれぞれ $8 \times 10^6 \sim 4 \times 10^7$ コ/マウスであり、感染に用いた *M. leprae* の菌数は 2×10^4 コ/マウスであった。

感染後5カ月および6.5カ月目における右足底部組織内の平均菌数は、表3に示す通りである。各免疫マウス群における菌数の指数と非免疫マウスにおける菌数の指数との差によって菌増殖抑制能を比較すると、感染後5カ月目における成績ではらい感染後2および3カ月目にBCGを接種した場合の方が感染後1カ月以内にBCG

Table 3. Effect of BCG in Mice Vaccinated Intramuscularly (Experiment III)

Time of autopsy	Time of vaccination	No. of mice	Bacillary count in average	Difference (Log.)
5 month	at same time as challenge	3	3.97×10^4	0.42
	1 month after challenge	3	3.61×10^4	0.46
	2 months after challenge	3	less than 10^4	more than 1.00
	3 months after challenge	3	less than 10^4	more than 1.00
	Non-vaccinated	3	10.40×10^4	0
6.5 month	at same time as challenge	4	40.56×10^4	0.09
	1 month after challenge	3	58.40×10^4	-0.07
	2 months after challenge	3	91.48×10^4	-0.26
	3 months after challenge	3	136.90×10^4	-0.44
	Non-Vaccinated	3	50.00×10^4	0

接種を行なった場合よりも *M. leprae* の増殖を抑制していた。しかし、感染後 6.5 カ月目における成績では、らい感染後 1 カ月以内に BCG 免疫をうけたマウス群では非免疫マウス群とほぼ同じ菌数を示しているのに、らい感染後 2 或は 3 カ月目に BCG 接種をうけたマウスでは BCG 非接種マウスよりも菌数が多くなっている傾向がみられた。

BCG 生菌を筋肉内へ注射して免疫した場合のこれらの成績から、BCG 免疫の効果を感染した *M. leprae* の足底部組織内における菌数の差からみると、BCG 接種時期による免疫効果の差異は明らかに認められなかった。

2) BCG 接種方法に対する検討

マウスでの実験的結核症において BCG の効果を検討する場合には、BCG の接種方法が問題となる。上述の BCG 生菌或は死菌をマウス筋肉内に接種した場合の免疫効果を比較してみると、BCG の投与時期には関係なく、明確な成績が得られなかったのは、BCG の投与方法に問題があるためと考えられた。そこで BCG 生菌の投与方法を次の 4 群にわけて検討を加えた。

i) BCG 生菌を腹腔内へ注射した後 24 日目に *M. leprae* で感染した群 (BCG 生菌腹腔群)

ii) BCG 生菌を静脈内へ注射した後 29 日目に *M.*

leprae で感染した群 (BCG 生菌静注群)

iii) BCG 生菌を左足底部皮下へ注射した後 51 日目に *M. leprae* で感染した群 (BCG 生菌足底群)

iv) Drackeol No. 6 を Adjuvant とした BCG 生菌を左足底部皮下へ注射した後 51 日目に *M. leprae* で感染した群 (Adjuvant 加 BCG 生菌足底群)

使用した BCG の接種生菌数は各マウス当り $2.0 \times 10^7 \sim 4.0 \times 10^6$ コであり、また感染に用いた *M. leprae* 米国株は右足底部皮下へ注射され、その菌数は 8.0×10^4 コ/マウスであった。

感染後 5 カ月目における各群のマウス足底部組織内の菌数は、表 4 に示す通りである。BCG 生菌腹腔群は非免疫群と大差のない菌数であり、BCG 生菌の腹腔内注射によってはマウスの免疫効果は認められないと考えられた。しかし、BCG 生菌静注群および BCG 生菌足底群では非免疫群よりも菌数が少く、特に後者の免疫マウスでは非免疫群との差が顕著であった。さらに Adjuvant 加 BCG 生菌足底群でも非免疫群よりも菌数が少く、明らかに BCG の免疫効果が認められた。

これらの成績から、BCG 生菌のマウスに対する免疫付与方法としては、足底部皮下注射法か或は静脈内注射法が極めて有効であることを知りえた。

3) マウス足底部皮下 BCG 接種

Table 4. Investigation on Method of BCG-administration

Kind of BCG	Method of administration	Period after vaccination	No. of mice	Bacillary count in average	Difference (Log.)
Living BCG	intraperitoneal	24 days	4	33.8×10^6	-0.40
"	intravenous	29 days	6	4.26×10^6	0.50
"	subcutaneous in foot-pad	51 days	2	4.03×10^5	1.52
Living BCG with Drackeol	subcutaneous in foot-pad	51 days	4	1.17×10^6	1.06
Non-vaccinated			4	13.46×10^6	0

BCG接種はすべてマウスの左側足底部皮下注射によって行なわれたが、使用したBCGによって次の4群にわけて比較検討した。

i) BCG生菌生食水浮遊液接種後35日目に*M. leprae*で感染した群 (BCG生菌群)

ii) BCG加熱死菌生食水浮遊液接種後35日目に *M. leprae* で感染した群 (BCG死菌群)

iii) Drackeol No. 6 を Adjuvant とした BCG生菌浮遊液 接種後 27 日目に *M. leprae* で感染した群 (Adjuvant 加 BCG生菌群)

iv) Drackeol No. 6 を Adjuvant とした BCG 加熱死菌浮遊液接種後27日目に *M. leprae* で感染した群 (Adjuvant 加 BCG死菌群)

使用したBCGの接種生菌数は 8.0×10^6 コ/マウスであり、また右側足底部皮下注射によって感染した *M. leprae* 米国株の菌数は 1.0×10^4 コ/マウスであった。

感染後4.5~5.0カ月目および6.0~6.5カ月目における各マウス群の足底部組織内の平均菌数は、表5に示す通りである。非免疫群における菌数の指数と免疫群における菌数の指数との差によって各群間のBCG接種効果を比較してみると、最も顕著な効果を示したのは Adjuvant 加 BCG生菌群であり、次いでBCG生菌群、Adjuvant 加 BCG死菌群の順にいずれも*M. leprae* の発育を抑制していたが、加熱BCG死菌群のみは全く効果を認めえなかった。

これらの成績から、BCG生菌をらい感染1カ月前に接種すると、マウス足底部組織内における*M. leprae* の発育は抑制され、且つ Adjuvant 加BCG生菌接種が最も抑制力が大きいことを確認することが出来た。

4) マウス尾静脈内BCG接種

Shepard より分与された *M. leprae* (US株) をマウスの右足底部皮下へ注射して感染し、感染と同時および

Table 5. Effect of BCG in Mice Injected Subcutaneously into Foot-pads (Experiment IV)

Kind of BCG	Period after vaccination	No. of mice	Bacillary count in average	
			4, 2~5.0months	6, 0~6.5months
Living BCG	35 days	3	4.2×10^5 (1.30)*	1.5×10^7 (0.66)*
Heat-killed BCG	35 days	3	9.2×10^6 (-0.05)*	6.9×10^7 (-0.51)*
Living BCG with Drackeol	27 days	3	less than 10^5 (More than 1.2)*	less than 10^5 (More than 2.2)*
Heat-killed BCG with Drackeol	27 days	3	3.7×10^6 (0.35)*	7.5×10^6 (0.45)*
Non-vaccinated		3	8.3×10^6 (0)	2.1×10^7 (0)

() * shows the difference (Log.)

感染後 1, 2, 3 カ月目に BCG 生菌 0.25mg ずつを尾静脈内へ注射した。免疫に用いた BCG の接種生菌数は 8×10^6 コ/マウスであり、感染に用いた *M. leprae* の菌数は 8.0×10^4 コ/マウスであった。

感染後 4 カ月目および 5 カ月目における右足底部組織内の平均菌数をしらべると、表 6 に示す通りである。免疫マウスにおける菌数の指数と非免疫マウスにおける菌数の指数との差を各免疫群間で比較すると、感染後いずれの検査時期における成績でも感染と同時にまたは感染後 1 カ月目に BCG 接種を行なった群の方が感染後 2 或は 3 カ月目に BCG 接種を行なった群よりも *M. leprae* の発育を阻止していることが認められた。従って BCG 投与は感染後 1 カ月以内に行なうのが最も有効であると言える。

考 察

M. leprae の動物移植が可能でなかった頃は、らい発病に対する BCG の予防効果について実験的検討を加えることが不可能であった。従って、らい発生地域の住民について疫学的に BCG 接種の既往歴やツベルクリン反応の成績をしらべ、BCG 接種群におけるらい発病率と非接種群におけるそれとの比較を行ない、BCG のらい発病阻止について検討を重ねてきた。現在までに報告されている主な成績を要約すると、表 7 に示す如くである。柳沢ら⁷⁾がわが国のらい患者接触児童についてらい発病前のツ反応成績および BCG 接種の有無とらい発病率との関係を調査した成績によると、ツ反応既陽性者からのらい発病は 79 名中 4 名 (5.1%)、ツ反応陰性のため

Table 6. Effect of BCG in Mice Vaccinated Intravenously

Time of autopsy	Time of vaccination	No. of mice	Bacillary count in average	Difference (Log.)
4 months	at same time as challenge	4	3.54×10^4	1.13
	1 month after challenge	4	1.58×10^4	1.48
	2 months after challenge	3	25.00×10^4	0.28
	3 months after challenge	2	20.92×10^4	0.36
	Non-vaccinated	4	48.14×10^4	0
5 months	at same time as challenge	4	15.95×10^5	0.86
	1 month after challenge	7	20.39×10^5	0.75
	2 months after challenge	6	41.56×10^5	0.44
	3 months after challenge	5	125.9×10^5	-0.04
	Non-vaccinated	6	114.7×10^5	0

Table 7. Effect of BCG-vaccination upon the Outbreak of Leprosy among Inhabitants

Reporter	BCG-vaccinated group		Non-vaccinated group	
	Examinees	Leprosy (%)	Examinees	Leprosy (%)
Convit (Venezuela)	584	5 (0.86)	522	29 (5.56)
Fernandez (Argentina)	28	9 (32.1)	55	23 (41.8)
Chatterjee (India)	678	5 (0.74)	1,651	283 (17.14)
Yanagisawa (Japan)	133	2 (1.5)	36	17 (42.2)
Kinnear Brown (England)	8,091	18 (0.22)	8,071	89 (1.10)

BCG接種を受けたものからのらい発病は133名中2名(1.5%)であったのに対し、ツ反応陰性でありながらBCG接種を受けなかったものからのらい発病は36名中17名(42.2%)であって、BCG接種がらい発病阻止に効果的であることを示唆するものであった。また Convit, Fernandez, Chatterjee の成績も、BCG接種者におけるらい発病率が非接種者におけるそれよりも低いことを示していた。

しかし、疫学的調査によってBCGの効果を検査する場合には、らい発病に関係のある *M. leprae* 感染以外の宿主側の諸条件を考慮に入れなければならないので、その効果判定は極めてむずかしいと言えよう。最近 Kinneer Brown ら⁸⁾は Uganda の住民についてツ反応陰性者および弱陽性者を二分し、一群にはBCGを接種し、他の群はBCGを接種しない対照群として、両群におけるらい発病率を比較した。研究開始後2年半の間のらい発病率をみると、BCG接種者では8,091名中18名(0.22%)であったのに対しBCG非接種者では8,071名中89名(1.10%)であって、前者の発病率の方が低かった。その後さらに観察を続けた成績によると、BCG接種者群での発病率は非接種者群におけるその7.5分の1にすぎず、明らかにBCG接種がらい発病阻止に有効であることを示していた。また一方われわれが感作モルモットおよび一般住民について皮内反応の面からBCGと *M. leprae* との関連性をしらべた成績^{9,10)}においても、*M. leprae* は結核菌よりもBCGにより多い類似抗原を有していることが認められており、抗原的にみてもBCGがらい発病阻止について大きな役割を有していることが示されていた。

さて1960年 Shepard^{1,2)} がマウス足底部で *M. leprae* が発育可能であることを発見して以来、1965年われわれもこれを確認したので³⁻⁶⁾、らいに関する実験的研究の緒口を開くことが出来た。そこで Shepard から分与を受けた *M. leprae* のみでなく、われわれが日本の患者から分離した *M. leprae* をも用いて、マウス足底部組織内で発育する *M. leprae* に対するBCGの影響について検討を加えた。まずBCG生菌或は加熱死菌の生食水浮遊液を筋肉内に注射した免疫マウス、更にBCG生菌或は死菌を Drackeol No. 6 (Adjuvant) に浮遊したものを筋肉内に注射した免疫マウスについて、足底部に感染した *M. leprae* の増殖状態を非免疫対照マウスの場合と比較した結果、或るときには *M. leprae* の増殖抑制がみられたが、また或る場合にはその増殖抑制がみられなかった。そして、かかる成績はBCGの接種

時期とは余り関係のないものであった。従って、筋肉内注射によってBCGで免疫した場合には、BCGの顕著な *M. leprae* の増殖抑制効果を認めることは出来なかった。

実験的結核症に対するBCGの効果をしらべる場合には、実験動物としてはマウスを用いるよりもモルモットを用いた方がより明確な成績を得ることが出来ることは、すでに諸家が認めていることである。しかしマウスを用いて検討しなければならない場合には、静脈内注射によるBCGの免疫方法を用い、静脈内注射によって感染された結核菌のマウス臓器内における増殖抑制を検討する方法が一般に用いられている。従って、筋肉内注射による免疫法よりもより強力にマウスを免疫しうする方法について検討を加えた結果、BCG生菌生食水浮遊液による免疫は足底部への皮下注射か或は静脈内注射がより効果的であり、またBCGの生食水浮遊液による免疫よりも Drackeol No. 6 の如き Adjuvant に浮遊したBCG生菌で免疫する方がより有効であることが明らかとなった。

らいの如き感染から発病までにかかりの年月を必要とする疾患では、BCGの免疫力持続期間を考慮すると、その接種時期が問題である。足底部皮下注射によってBCG接種を受けたマウスにおける *M. leprae* の発育阻止効果をみると、感染1カ月前にBCG接種を行なっても有効であった。また感染と同時に或は感染後1～3カ月目に静脈内注射によってBCG接種を行なったマウス足底部での *M. leprae* の発育阻止効果では、感染と同時に或は感染後1カ月目にBCGを接種したものにその効果が認められた。従って、BCG接種の時期は *M. leprae* の増殖速度とBCGの免疫持続期間から考えて、感染1カ月前から感染後1カ月目までの間に行なうのが最適と言えよう。われわれがマウスにおいて得たこれらの成績から人体におけるらいを考えてみると、らいの潜伏期間を考慮に入れて感染後1年以内にBCG接種が行なわれているならば、発病阻止効果を有することが推察される。

さて、マウスにおいて実験的に得た上述の如きBCGの *M. leprae* 増殖に対する阻止効果に関する成績は、Shepard が報告した成績^{11,12)} とほぼ類似するものであった。いずれの成績をみても、BCGの投与部位によって成果に差がみられ、またBCGのマウス足底部内における *M. leprae* 増殖阻止力は余り顕著なものではなかった。この原因は、1つは免疫力の多寡を感染局所の菌数によって判定することによるものと思われ、他の1つ

はらいの場合にBCG免疫を附与し難いマウスを実験動物に用いなければならぬことに由るものと推察される。前者については他の細菌の場合について目下検討中であるが、後者については今後動物において実験的らい症とも言えるような病変を全身に作りうる時がくるならば解決されるものと考ええる。いずれも今後さらに検討すべき課題であろう。

結 論

マウス足底部組織内における *M. leprae* の増殖に対するBCGの影響について検討を加え、次の成績をえた。

- 1) BCGのマウスにおける免疫の強さは、足底部皮下注射法或は静脈内注射法によって附与するのが最も強力であった。
- 2) BCGは生食水生菌浮遊液として使用するよりもAdjuvant 加生菌浮遊液として用いた方がより強力な免疫力を附与することが出来た。
- 3) BCG接種の時期は感染1カ月前から感染後1カ月目までの間に行なうのが最適であった。

以上の諸条件を考慮して行なった動物実験によると、BCGはマウス足底部内における *M. leprae* の増殖を或る程度阻止することが認められた。従って、一般住民における疫学的調査成績から得られた諸家の成績は動物試験においても確認することが出来た。

(稿を終るにあたり、BCGを分与下された日本BCG研究所川崎二郎博士に深謝する)

主 要 文 献

- 1) Shepard, C. C. : The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J. Exper. Med.* 112 : 445-454 (1960)
- 2) Shepard, C. C. : Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse. *Internat. J. Leprosy.* 30 : 291-306 (1962)
- 3) 丸山孝士 : 足趾に接種したらい菌に対するマウスの組織反応の特徴, 国立多摩研究所研究業績集—創立10周年記念号, 37頁 (1965)
- 4) 中村一成・他2名 : マウス足趾への人らい菌接種, レブラ, 35 (2) : 111-112 (1966), 第39回日本癩学会総会
- 5) 中村一成・他2名 : マウス足底への人癩菌接種, レブラ, 36 (2) : 86 (1967), 第40回日本癩学会総会
- 6) 前田道明・他3名 : マウス足底部における *M. leprae* の増殖, レブラ, 投稿中
- 7) らい研究協議会 : らい患者接触児童のらい発病に関する疫学的観察, 日本医事新報, 1838号 : 6-13 (1959)
- 8) Kinnear Brown et al. : BCG vaccination of children against leprosy : First reports of a trial in Uganda. *Brit. Med. J.* 1 : 7-13 (1966)
- 9) 前田道明, 中村一成 : 皮内反応からみたらい菌とBCGとの関連性 (第1報) 感作モルモットにおける反応, レブラ, 34 : 294-299 (1965)
- 10) 前田道明・他5名 : 皮内反応からみたらい菌とBCGとの関連性 (第2報) 人体における反応の比較, レブラ, 35 : 1-7 (1966)
- 11) Shepard, C. C. : Vaccination against experimental infection with *Mycobacterium leprae*. *Amer. J. Epidemiology.* 81 : 150-163 (1965)
- 12) Shepard, C. C. : Vaccination against human leprosy bacillus infection of mice : Protection by BCG given during the incubation period. *J. Immunology.* 96 : 279-283 (1966)