

ツベルクリン反応陰性転化に関する研究

第1報 各集団のツ反応陰転率と陽転率との関係及びツ反応強度別にみた陰転率について

国立公衆衛生院 疫 学 部 (部長 曾田長宗)
衛生微生物学部 (部長 染谷四郎)
重 松 逸 造

(本論文の要旨は第25回日本結核病学会及び第3,第4回日本公衆衛生学会に発表した。)

1 緒 言

ツベルクリン・アレルギーにおける所謂陽性アレルギーの問題については、Pirquet 以来多数の研究者の努力によつて実験的乃至は理論的にはほぼ説明せられていながら、人体における場合実際にツベルクリン反応(以下ツ反応と略)陽性の健康者が、陰性転化(以下陰転と略)することは従来から極めて稀な事実として、古くは、Hayek(1)よりHr. Koch(2) Selter(3) Nobel & Siedmann(4) Viethen(5)等によつて少数例が報告されているに過ぎず、わが国でも小林(6) 今村(7)等は陰転を稀な事実と主張しているが、近年集団検診の普及に伴つて陰転例の稀でないことが上田(8)、石田(9)、熊谷(10)、楠(11)、岡田(12)、中村(13)、楠井(14)、上村(15)、田島(16)、Dahlstrom(17)、Puffer(18)等によつて注目せられるに至つた。しかし乍らこれらの研究はいずれもその資料が不充分であると共に、ツ反応検査方法その他に不備の点のあつたことが、従来からも種々の異論の起り

得た所以であるが、ツ反応陰転の事実とその疫学的様相を把握することは、結核アレルギーに関する諸学説、殊に結核再感染の問題に対して再検討を加える一助となり得ると共に、現実の問題として今回の予防接種法施行に伴い、ツ反応も満30才以下の者に対しては毎年1回強制施行となつたわけであるが、ここに問題となるのは陽性者に対してもツ反応を毎年行う必要があるかどうかという点であつて、もし陽性者が陰転する可能性がありとすれば、その頻度、陽性を継続して示す年数やツ反応強度との関係或は陰転と再感染及び再感染発病との関係等早急に解答を与えらるべき問題が存在するわけである。著者は以上の点について農村及び都会の数集団を対象に、自然感染者におけるツ反応陰転の問題を研究したので、ここにその成績を報告する。

2 研究 方 法

(1) 対象集団と観察期間

次表に示す通りである。

対象	記号	集 団 名	観 察 期 間	検 査 の 時 期 と 回 数
農村 全村民	A	埼玉県富岡村	昭和 14~23 年 9 年間	昭和 14.15.16.18年 各 8 月 21年 3 月、23年 8 月 計 6 回
	B	埼玉県高坂村	昭和 22~23 年 1 年間	昭和 22.23 年各 10 月 計 2 回
農学校 小、生 中徒	C	埼玉県某村小学校	昭和 21~23 年 2 年間	昭和 21.22.23 年各 12 月計 3 回
	D	埼玉県某町中学校	昭和 21~22 年 1 年間	昭和 21.22 年各 5 月 計 2 回
都会 中学校 生徒	E	東京都内男子中高等学校	昭和 23 年 8 月間	昭和 23 年 2 月、10 月 計 2 回
	F	東京都内女子中高等学校	昭和 22~23 年 1 年間	昭和 22.23 年各 11 月 計 2 回

観察者中BCG 既接種者はできる限り厳重に除外した。又E. F 集団昭和 24 年度の成績も参考として第 1, 2 表に掲げてあるが、24 年度に用いたツ液は新しい国家検定によつたもので、上表の場合に用いたツ液と厳密には等力価ということとはできない。尙 A 集団については野辺地、柳沢等⁽¹⁹⁾、染谷、重松等⁽²⁰⁾、B 集団については染谷、重松等^{(21) (22)}が検診成績の一部を発表している。

(2) ツ反応検査方法

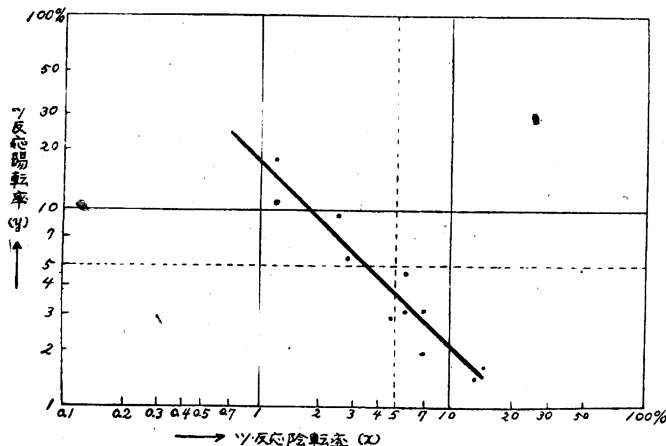
各集団共終始全く同一で、特に確実に等力価と検定せられた伝研製(A 集団 14, 15 年度のみ)及び結研製旧ツ原液を用い、これを 0.5% 石炭酸加生理的食塩水で 2000 倍に稀釈し、その 0.1cc を前膊皮内に注射、48 時間後に発赤の縦横径を測定し、その平均 4mm 以下を陰性(-) 5~9mm を疑陽性(±)、10mm 以上を陽性とし、陽性を強度別に発赤のみのもの(+), 硬結を触知するもの(++)、更に二重発赤、水泡形成等を伴うもの(+++)の 3 種に分類した。そして前回に陽性を示した者が、次回に陰性又は疑陽性となつた場合をツ反応陰転、この逆の場合をツ反応陽転とし、陽性者が検査時期により(+), (++) (++)の相互間を移動することを陽性強度の変動と呼ぶことにした。

尙、著者の場合、陽性アレルギーなる言葉を用いることをさけたが、その理由はこの言葉はツ・アレルギーに対する免疫血清学的の表現であつて、この意味でいうと著者のいうツ反応陰転はアレルギーとヒパエルギーの両者の場合を含んでいるからである。

3 研究成績

(1) 各集団のツ反応陽性率、同陽転率及び結核罹患率 (第 1, 2 表)

第 1 図 各集団 1 年間のツ反応陽転率と陰転率との関係(両対数グラフ)



本研究の如き問題を論ずる場合、対象とする集団の結核浸潤程度によりその結果も異なるものと予想せられるので、はじめに各集団のツ反応陽性率、陽転率、結核罹患率の 3 者を第 1, 2 表によつてみると、都会集団はツ反応陽性率、陽転率の両者共農村集団に比べて高く、又農村全村民では平均して A 集団の方が B 集団よりツ反応陽性率は低いが、陽転率は高くなつてゐる。結核罹患率は B 集団がやゝ高く、都会集団は健康管理が徹底したためか比較的低率を示している。

(2) 各集団のツ反応陰転率及びツ反応陽転率と陰転率との関係(第 2 表、第 1 図)

第 2 表によつて各集団の陰転率をみると、陰転率は集団により又同一集団でも検査時期によつてかなりまちまちな値を示しているが、一般に農村集団は高く都会集団は低い。いまこれらの陰転率を前節で述べた各集団の結核浸潤程度を来す 3 因子と比較してみると、この内ツ反応陽転率は陰転率の高い集団又は同一集団でも高い時期に低く、逆に陽転率が高い時は陰転率が低くなつてゐる傾向が認められる。この関係を図示したのが第 1 図であつて各集団訂正 1 年間の陰転率(x)と陽転率(y)の値(第 2 表註参照)を示す各点を両対数グラフ上に記入すると、ほぼ $xy=C$ 型の直線に近く散布しており、統計学的にも $\log x$ と $\log y$ とは有意の逆相関を示している($P < 0.001$)。尙ツ反応陽性率、結核罹患率と陰転率とを比べてみると、陽転率の場合程著明ではないが、やはり逆相関の傾向はやゝ認められるようである。

(3) 集団内を地区別にみた場合のツ反応陽性率、同陰転率、結核罹患率、同死亡率とツ反応陰転率との関係(第 3 表)

前節の成績を更に確めるために、集団内を地区別に観察した成績を A 集団の例についてみると、第 3 表は A 集団甲、乙、丙 3 地区の昭和 15 年度成績を示しているが、

この場合も前節同様陰転率の低い甲地区はツ反応陽転率が高いと共にツ反応陽性率、結核罹患率、同死亡率も高く、陰転率の高い丙地区はその逆となつてゐる傾向が認められる。又以上の成績からツ反応陰転率は陽転率と同様、集団の結核浸潤状況を知る上の一指標となり得ることが考えられる。

(4) 性別年齢別にみたツ反応陰転率と陽転率との関係(第 4 表)

A 集団昭和 14~15, 15~16 年各 1 年間合計の例についてみると第 4 表に示す如く年齢別には 19 才未満の陰転率が最も高く、20~29 才で最低に近くなつてゐる。30 才未

満と 30 才以上とに大別すると前者の方が陰転率の高い傾向が認められる。性別には各年令層で若干差はあるが、平均すると男女間に大差はない。これを性別年令別にツ反応陽転率と比較すると、陰転率とやゝ逆相関する傾向はあるようであるが、前述の場合の如く著明ではない。

(5) ツ反応強度別にみた各集団の陰転率(第 5 表)

第 5 表によつて各集団のツ反応強度別陰転率をみると、各集団とも (+) よりの陰転率は最も高く、(++)、(++) よりは低率であつて、殊に(++)よりは殆ど陰転していないが、A 集団の観察期間 2 年以上の場合や、C、D 集団の如く陰転率の高い場合には(++)よりの陰転者も増加し、(++)よりも少数乍ら陰転者がみられる。又都会集団は農村集団に比べて各陽性強度よりの陰転率が共に低くなつてゐる。いま表に示す如く (+) よりの陰転率と(++)、(++)合計よりの陰転率との比を計算すると、C 集団を除けばこの値は、観察期間 1 年の場合は約 12、2 年～2 年 7 月の場合は 5～6 位とはよゝ一定の値を示しており、このことは又観察期間が長いと陰転者中で(++)、(++)の占める割合が増加してくることを意味している。C 集団ではこの値が例外的に小さくなつてゐるが、これは例数の少いためか、或は C 集団の如く若年令者で陰転率の比較的高い場合には強陽性より陰転する者の占める割合が増加するの、そのいずれとも断定はできない。

(6) 各集団のツ反応陽性強度の変動状況(第 6 表)

第 6 表は第 5 表と同一時期の各集団ツ反応陽性強度の変動状況を示しているが、これによると、この場合の観察期間では前回と同一の陽性強度を持続しようとする傾向が認められる。即ち(+)、(++)、(++)の者は次回にもそれぞれ(+)、(++)、(++)を示す率が他の陽性強度に転ずる率に比べて最も高くなつてゐると共に、(++)が次回にも(++)を示す率は、(+)、(++)が次回に同一の強度を示す率より高くなつてゐることは、強陽性者程その強度を変動しにくいことを物語つてゐる、次に陽性者に対して結核再感染が行われ得た場合、その陽性強度を増強するものと予想して、(+)(++)に転ずる率と第 2 表にある同期間の各集団陽転率とを比較すると、両者の間に特別の相関関係を見出すことはできない。(++)が(+)へ転ずる率と陰転率についても同様である。尙(2)で述べた陽転率と陰転率が互に逆相関する事実をみると、一応ツ液力価の変動が影響しているのではないかと疑問が起り得るが、本表及び第 5 表でみる如く陰転率の高い時期に必ずしも弱陽性者が多くなく、又陰転率の低い時にも必ずしも強反応者が多くなつてゐない事実からも上の疑問は否定することができる。

4 総括並びに考按

農村全村民、農村小、中学校及び都会中、高等学校生徒各 2 計 6 集団を対象として、自然感染者におけるツ反応陰転の状況、殊にツ反応陰転率と陽転率の關係及びツ反応強度別にみた陰転率について研究した結果を総括並びに考按すると次の通りである。

(1) ツ反応陰転率は農村集団に高く、都会集団では低い。又各集団の陰転率と陽転率とは互に反比例して増減してゐた。1 集団内を地区別にみた場合も、各地区の陰転率は、陽転率の他にツ反応陽性率、結核罹患率、同死亡率とも逆相関する傾向が認められた。即ちこれらの事実は、Dahlstrom⁽¹⁷⁾、田島⁽¹⁶⁾、Holm⁽²³⁾等も観察方法は異なるが既に指摘しているように、感染頻度の大小に従つて陰転率が減増することを示している。

(2) 年令別には 19 才未満の陰転率が最も高く、20～29 才で最低になつてゐる。又 30 才以下と 30 才以上とでは前者の陰転率の方がやゝ高いようである。性別には大差はみられない。ツ反応陽転率とは性別、年令別にやゝ逆相関する傾向はあるようであるが有意ではない。むしろ高年令層では陽転率の高い割に陰転率は低くなつてゐなかつた。

(3) ツ反応強度別には各集団共(+)(++)よりの陰転率は最も高く、農村小中学校では 1 年間 50.5% にもなつてゐるが、(++)、(++)よりの陰転率は低い。しかし農村集団で観察期間の長い場合や陰転率の高い集団では(++)よりも 4.4～18.8%、(++)よりも 2.0～4.5% の陰転者がみられる。又都会集団では各陽性強度よりの陰転率がいずれも農村集団の場合より低くなつてゐた。

(4) この場合の観察期間(8 月～2 年 7 月)では各集団共(+)(++)、(++)の者はそれぞれ同一の強度を持続しようとする傾向が認められるが、特に強陽性者程その傾向が大であつた。そこで陽性強度が変動するのは、強度の増強する場合は再感染、減弱する場合はツ・アレルギーの低下によるのではないかと考えて、陽性強度の変動者とその時の陽転率又は陰転率とを比較してみたが、両者の間に特別の相関関係を認めることはできなかつた。

(5) 以上の成績から、結核再感染の問題を考えてみると、感染頻度の大小に従つて陰転率の減増する事実だけから田島⁽¹⁶⁾、内藤⁽²⁴⁾等の言う如く外来性再感染ありと考えてよいであろうか。この場合注意すべきことは陽転時ツ反応強度が農村では弱陽性者多

く、都会の如く感染頻度の大きい場合は強陽性者の多いことで例えばA集団昭和14~16年2年間の陽転者352名中(+)、(卅)は63.6±2.56%を占めるのに対し、E集団23年度8月間の陽転者45名中では(+)、(卅)が91.1±4.70%となつている。強陽性者は変動しにくく、又陰転率も低いことは前述の通りで、このために都会集団の陰転率が低いことも考える必要があるが、都会では上述の如く各陽性強度特に(+)よりの陰転率も農村より低いことは再感染も関与しているためと考える方が妥当のようである。しかし(4)で述べた如く、陽性者がその強度を変動する状況からは、再感染と結びつけ得るような特別の意義を見出すことはできなかつた。

5 結 論

- (1) 感染頻度の大小と反比例してツ反応陰転率は減増する。
- (2) ツ反応陰転率は若年令者で高く、青年層では低い。
- (3) ツ反応弱陽性者は陰転率高く、強陽性者程陰転率も低いと共にその強度を変動しにくい。
- (4) 結核の外来性再感染は行われ得るものと推定した。終りに東京大学 岡治道教授、公衆衛生院 染谷四郎、曾田長宗両部長の御指導と、名古屋大学 野辺地慶三教授、予研 柳沢謙部長並びに研究室同僚各位の御援助を感謝する。

文 献

- (1) Hayek, H. : *Ergebn. d. Hyg.*, 3 : 113-163, 1919.
- (2) Koch, H. : *Zeitschr. f. Kinderhik.*, 43 : 185-187. 1927.
- (3) Selter, H. : *Münch. Med. Wschr.*, 74 : 625-627. 1927.

- (4) Nobel, E. & Siedmann, R. ; *Zeitschr. f. Kinderhik.* 48 : 226-229, 1929.
- (5) Viethen, A. : *Beitr. Z. Klinik. d. Tbk.*, 85 : 50-56, 1934.
- (6) 小林義雄 : *治療及処方*, 10 : 1816-1826, 昭 4. *東京医事新誌*(2664) : 507-515. 昭 5. (2737) : 1780-1785, 昭 6.
- (7) 今村荒男 : *結核殊に肺結核*, 655-670, 昭 8. *日本医事新報*(836) : 3225-3227, 昭 13.
- (8) 上田春治郎 : *東京医事新誌*, (2668) : 789-792 昭 5.
- (9) 石田吉治 : *東北医学雑誌*, 21 : 375-389, 昭 12
- (10) 熊谷岱蔵 : 第 10 会日本医学学会誌 : 63-146, 昭 13. *結核* 17 : 787-808, 昭 14.
- (11) 楠信男他 7 名 : *結核*, 18 : 467-486, 昭 15.
- (12) 岡田泰術他 3 名 : *結核*, 18 : 451-466, 昭 15.
- (13) 中村隆他 6 名 : *結核*, 18 : 407-422, 昭 15.
- (14) 楠井賢造他 3 名 : *日本臨牀結核*, 5 : 49-60, 127-132, 昭 19.
- (15) 上村博 : *日新医学*, 32 : 947-951, 昭 18.
- (16) 田島邦彦 : *結核研究*, 2 : 93-118, 昭 19.
- (17) Dahlstrom, A. W. : *Am. Rev. Tuberc.* 42 : 471-487, 1940.
- (18) Puffer, R. R. et al : *Am. Rev. Tuberc.* 54 : 541-552, 1946.
- (19) 野辺地慶三、柳沢謙他 8 名 : *厚生科学*, 3 : 69-85, 昭 17.
- (20) 染谷四郎、重松逸造他 6 名 : *公衆衛生学雑誌*, 7 : 4-12, 昭 25.
- (21) 同上 : 同誌, 4 : 269-279, 昭 23.
- (22) 同上 : 第 25 回日本結核病学会総会演説
- (23) Holm, J. : *P. H. Report.* 61 (40) : 1426-1443, 1946.
- (24) 内藤益一 : *肺結核の進展と病型*, 昭 25.

第 1 表 各集団のツ反応陽性率と結核罹患率

集 団	調査時期	検査人員	ツ 反 応 陽 性 者 (%)	結 核 患 者 (%)
農 村 全	14年 8 月	3364	522(15.5±0.62)	×
	15年 8 月	3956	711(18.0±0.61)	8(0.2±0.07)
	16年 8 月	3808	863(22.6±0.68)	12(0.3±0.09)
	18年 8 月	2347	454(19.3±0.81)	7(0.3±0.11)