

結核の素質に関する研究

第3報 BCG接種により惹起されたツベルクリンアレルギーの個人的差異から観察せる母子関係について

国立公衆衛生院衛生微生物学部

国立予防衛生研究所結核部

川村 達

(昭和27年3月29日受付)

緒言

著者は昭和23年に行つた実験成績から、① ツベルクリン（以下ツと略記）反応陰性もしくは疑陽性の乳児とその母親にBCG接種を行なうと、接種後2カ月のツ反応の強さは母子間に高い相似関係のあること、② 母親がツ反応既陽性である場合にはそのツ反応の強さも、乳児のBCG接種後2カ月のツ反応の強さと平行関係が認められ、且つ母親の胸部結核性所見は、その児のBCG接種後2カ月のツ反応が強い者程度であつたという関係を見出して、本研究の第1報として発表した。

その後一層多数の母子を対象として追試し、前記事実の中①の項の母子関係に対して行つたより詳細な検討は第2報として報告した。本報ではこれと同時に行つた観察成績のうち、前記②項の問題に関する追試成績を報告し、併せて本研究に関する総合的な考察を行い、未開拓に残されている、結核の素質という分野に興味を持たれる方々の御参考に供し度い。

研究方法

1) 対象は東京都内某区の生後1カ月より2年2カ月迄の乳幼児とその母親で、乳幼児はツ反応が陰性又は疑陽性であるが、母親は既陽性（発赤の直径10mm以上）の者であり、両者とも既往にBCG接種の経験のないことを確めたものである。

2) ツ反応の検査方法、反応の表示形式、並びにBCG接種に関する事項は第2報と殆んど同様である。

3) 胸部X線検査方法：母親全員に対し、35mmフィルムを用いて間接撮影を行ない、未治癒の結核症を疑わしめる所見を見出したものは直接撮影により再検査し、その他の者は間接撮影のフィルムによつて所見を判定した。その判定の結果を下記のように分類して集計した。

- ① 結核性所見のないもの
- ② 肋膜炎後胎像を有するもの
- ③ 完全な石灰化竈のみを発見するもの
- ④ 現在未治癒の慢性結核症のあるもの

なお、②の肋膜炎の後胎像は、その程度により著明なものと軽微なものとの区分した。又、②と③を併有するものは②に、未治癒の結核症を有するものはすべて④に含めた。

4) 実験経過の概要：第1回検診（昭和24年10月）の際、乳幼児にはBCGを接種し、母親はその時のツ反応の程度を計測記録し、且つ前記の間接撮影を行なつた。

乳幼児はその後2カ月（62日～65日）経過した時にツ反応を検査して計測記録した反応の強さを取り、その各々の母親（自然感染によるツ反応の強さ及び胸部X線検査による結核性所見）との関聯を観察したのである。

5) その他の諸検査、対象の選び方等の細部は第2報に記載したものと変らない。

実験成績

I 乳幼児のBCG接種後2カ月のツ反応の強さと、既陽性の母親の自然感染によるツ反応の強さとの関係

母親のツ反応の陽転時機は殆んど不明であるが検査時の強さの分布は、総数343名中210名（61.2%）は二重発赤を有する強反応（卍）であり、二重発赤のない比較的反応が弱い者は、（卍）47名（13.7%）、（卍）40名（11.7%）、（+）46名（13.4%）、計133名（38.8%）であつた。

第1表 BCGを接種した乳幼児の2カ月後のツ反応の強さと、その母親の自然陽性ツ反応の強さの相関々係（3群合計）

母 \ 子	- ±	+	卍	卍	計 (対総数%)
+	18	12	5	11	46 (13.4)
卍	12	12	7	9	40 (11.7)
卍	18	15	3	11	47 (13.7)
卍	64	41	41	64	210 (61.2)
計	112	80	56	95	343 (100.0)

: 附表

母 \ 子	弱	強	計
弱	87	46	133
強	105	105	210
計	192	151	343

$$X^2=7.85$$

$$P \approx 0.005$$

$$\gamma = 0.148$$

この母親のツ反応の強さと、その児のBCG接種後2カ月のツ反応の強さとの相関々係は第1表であつて、第1報同様、児の反応が弱い母親の方に、自然感染によるツ反応も弱い者が比較的多いという関係を認めることができる。附表の如く、児のツ反応は(一, 土, +)を弱反応, (井, 冊, 冊)を強反応とし、母親のツ反応(+, 井, 冊)を弱反応, (冊)のみを強反応としてまとめると、児のBCG接種後のツ反応が比較的弱い群の母親は105名中87名(45.3%)が弱反応であり、児のツ反応が比較的強い母親のそれは105名中46名(30.5%)で、その差は有意であると認められる。

第1表に集計した対象は居住地区により3群に分けたものの合計であるが、第1表の附表と同様な観察を各群別におこなつても、(第2表I, II及びIII)各々が統計的に有意にならぬにしても、いずれにも同傾向の母子相関々係のあることが認められる。

第2表 第1表と同様の関係各群別観察

I

母 \ 子	弱	強	計
弱	28	17	45
強	37	35	72
計	65	52	117

$$X^2=1.32$$

$$P \approx 0.25$$

$$\gamma = 0.107$$

II

母 \ 子	弱	強	計
弱	26	11	37
強	26	30	56
計	52	41	93

$$X^2=5.13$$

$$P \approx 0.023$$

$$\gamma = 0.235$$

III

母 \ 子	弱	強	計
弱	33	18	51
強	42	40	82
計	75	58	133

$$X^2=2.32$$

$$P \approx 0.129$$

$$\gamma = 0.133$$

II 乳幼児のBCG接種後2カ月のツ反応の強さと、その母親の胸部X線検査による結核性所見との関係

本項では、母親の胸部X線所見を確認ることのできた母子について、子のBCG接種後2カ月のツ反応の強さと、その母親の結核性所見との関係を述べる。

集計し得た母子312組の中異常所見を有する母親は118名(37.8%)で、その内訳は、肋膜炎後胎像104名(33.3%)、石灰化籠のみを認めるもの11名(3.5%)、現在未治癒の慢性結核症を有するもの3名(1.0%)である。

母親をその児のBCG接種後2カ月のツ反応の強さにより6群に分け、以上の結核性胸部所見を各群別に比較したのが第3表である。

各群の異常所見を有する者全体の割合はそれぞれ43.2%, 31.7%, 35.7%, 32.0%, 49.1%及び37.5%であつて、各群の間に児のツ反応の強さと関聯した系統的な差異は認められない。しかし異常所見の内容を見ると、①現在未治癒の慢性結核症を有する母親3名は2名がI群に、他の1名はIII群に含まれる者で、いずれもその児のBCG接種後2カ月のツ反応が比較的弱いといひ得る者であつた。②これに反して、完全な石灰化籠のみを発見する母親は11名中9名迄、その児のBCG接種後2カ月のツ反応が比較的強いIV, V及びVI群に属する者であつて、殊にVI群は4名(12.5%)に達する。③I, II, III群では肋膜炎後胎像を発見するもの約半数(合計59名中28名—47.5%)が著明な変化を胎すものであつたのに対し、IV, V, VI群では極く軽微な変化を認めるにすぎない者の方が明らかに多く(合計45名中33名, 73.3%)なつている。(この肋膜炎後胎像が、児のBCG接種後2カ月のツ反応の強い母親の方が軽度であるという傾向は第7表附表によつて X^2 検定を行うと $P \approx 0.05$ となり、有意と考え得る。)④有所見者中、著明な肋膜炎後胎像あるものと未治癒の結核症を有するものを合すると、I群10名(22.7%)、II群8名(12.7%)、III群13名(17.1%)、IV群6名(12.0%)、V群6名(11.2%)、VI群2名(6.3%)となる(第3表の附図)。

以上述べた第3表に示される成績はこれを要約するとBCG接種後のツ反応が強い児の母親程結核感染における治癒傾向も強い者が多く、反対にツ反応が陽性化せぬような児の母親は結核感染後に不良な経過を取るものが比較的多いといふことができる。

III 母親の胸部X線所見と、母親自身のツ反応の強さとの関係

前項の如く、その児のBCG接種後2カ月のツ反応の強さと興味ある関係を見出された母親の胸部結核性所見が、母親自身のツ反応(自然感染による既陽性者であるが、感染時期は考慮せず)と如何なる関係にあるかを観察した(第4表)。この場合における所見分布の偏りとして著しいことは、石灰化籠のみを発見する者10名の全てが、最も強いツ反応を呈する群に属することであるが他の所見(肋膜炎後胎像及びその軽重、未治癒結核)は殆んど全く平等に分布して各群間に系統的な差が存在しなかつた。

第3表 BCGを接種した乳幼児の2カ月後のツ反応の強さから既陽性の母親をI-VI群に分け、各群について母親の胸部X線所見を比較す

母親の群別		I	II	III	IV	V	VI	計 (総数に対する%)	
その児のBCG接種後2カ月のツ反応の強さ		-	±	+	++	+++	###		
母親のX線所見	異常所見のないもの (1)	25	43	45	34	27	20	194(62.2)	
	肋膜炎後胎像のみ発見するもの	軽微(2)	8	11	12	10	17	6	64(20.5)
		著明(3)	8	8	12	4	6	2	40(12.8)
	完全な石灰化竈のみを認めるもの	1	1	0	2	3	4	11(3.5)	
	現在要注意以上の結核症あるもの	2	0	1	0	0	0	3(1.0)	
	異常所見あるもの計	19 (43.2)	20 (31.7)	25 (35.7)	16 (32.0)	26 (49.1)	12 (37.5)	118(37.8)	
総数	44	63	70	50	53	32	312(100.0)		

註：()内はそれぞれの行の総数に対する%

第3表附表：第3表中肋膜炎後胎像発見者の軽重とその児のツ反応の強さの関係

母親の群別		I+II+III	IV+V+VI	計
その児のBCG接種2カ月のツ反応の強さ		弱 (-±+)	強 (++###)	
肋膜炎後胎像のみ発見するもの	軽 (2)	31	33	64
	重 (3)	28	12	40
計		59	45	104

$X^2=3.83$

$P=0.05$

(Yatesの補正を加う)

第4表 既感染者(本報対象の母親)におけるツ反応の強さと胸部X線所見との関係

母親の自然感染のツ反応		+	++	###	### (弱)	### (強)	計
異常所見のないもの		28	23	22	23	93	189
肋膜炎後胎像のみ発見するもの	軽	8	8	3	11	32	62
	重	5	5	6	6	18	40
完全な石灰化竈のみを認めるもの		0	0	0	0	10	10
現に要注意以上の結核症あるもの		0	0	1	1	1	3
計		41	36	32	41	154	304

註：本表では###のものを発赤の外径(縦、横の平均)が34mm以下のものを###(弱)、35mm以上のものを###(強)に分けた

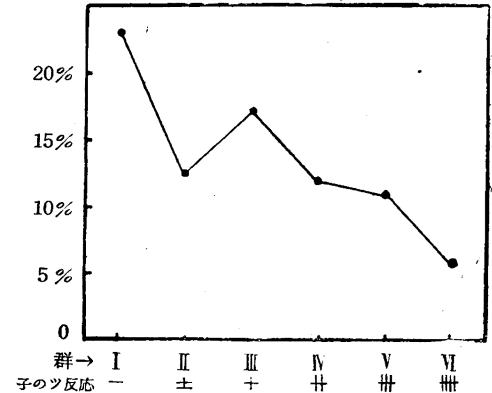
綜括並びに考察

BCG接種によつて惹き起されるツ・アレルギーの強さに甚しい個体差があることは日常経験されるところであるが、その原因について深い考察を加え得る研究は見出し得なかつた。著者は結核未感染と考えられる母子にBCGを接種した後のツ反応の観察成績から、このよう

な個体差を左右する重要な因子として、従来は殆んど無視されていた「遺伝的素質による個体の反応性」があることを、本研究の第1報¹⁾及び第2報²⁾に報告した。

本報においては、出産後1カ月から2年2カ月までの母子の中で、児はツ反応の発赤が9mm以下であるが、母はツ反応の発赤が10mm以上で、母子ともに既往にBCG接種を受けたことのない者を対象とし、乳幼児はBCG初接種後2カ月のツ反応の強さを、母親は自然感染によると考えられる陽性ツ反応の強さと胸部X線所見

第3表附図：第3表中母親の所見(3)と(5)の群別発見率



を検査して、それ等の成績から母子関係を観察したところを報告した。以下その大要を綜括し考察を加える。

1) 乳幼児の初接種後2カ月のツ反応の強さと、母親の結核自然感染による陽性ツ反応の強さとは集団的に見れば平行関係があることを認めた。

2) 母親の胸部X線検査による結核性所見は、その児のBCG初接種後2カ月のツ反応の強さから見ると、BCG接種後のツ反応が強い児の母親程、結核感染後の経過が、軽微又は良好であるといひ得る傾向を認めた。

3) この母親の胸部X線所見は母親自身の自然感染によるツ反応の強さとの関係では、石灰化竈のみを発見するものが、すべて最も強度の反応を呈するものであつたことその他、前項のような、明瞭な関連を示さなかつた。

以上の成績は著者が第1報¹⁾で報告したところと殆んど一致する傾向を示したものであつた。母子ともにBC

Gを接種した後のツ反応の強さは、強い相似性(相関係数0.5前後)を示したことを第2報に記載したが、この場合の母親のツ反応の強さと、その児のBCG接種後2カ月のツ反応の強さの間には、そのように強い平行関係が存在しない理由としては、母親の自然感染の経過期間・感染菌量・感染反覆の程度・病箇の所在・性質及び軽重などが、BCG接種の時のような一定の条件ではなく、各種の因子が複雑に影響し合っていることが考えられる。しかしなお或る程度の平行関係が認められることは、遺伝的素質による個体の反応性が、母親の自然感染によるツ反応の強さを左右する因子としても無視できぬことを示すものと思われる。

このようにBCG接種の場合のみではなく、自然感染の際にも、ツ・アレルギーの強さに影響を与えていると考えられる「個体の遺伝的な反応性」は結核症の経過自体に対して、如何なる関係を有するものであろうか。

ツ・アレルギーと結核免疫の関係については、なお、異同、平行等の意見が区々ではあるが^{6) 20)} BCG接種による場合には、脱感作などの特殊な操作を加えなければ両者が大体平行して消長することを細沼³⁾が報告し、武田⁴⁾は結核症の経過とツ・アレルギー消長の緊密な連繋を主張し、結核感染の際のツ・アレルギー発現が慢性微弱のものは病変が徐々に悪化するけれども、急性高度のものは予後が却つて良好であることを示している。

Lewis⁵⁾は海獣で、Lurie^{6) 7)}は家兎を用いた近親繁殖によつて、結核に対する抵抗性を左右する遺伝的因子が存在することを実証したが、Lurie^{6) 7)}は更に、抵抗の強い系統の家兎は、弱い系統の家兎に比し、結核菌加熱死菌又はBCGを接種された場合に、ツ・アレルギーの発現が早く、且つ強いことを報告している。

従来行われている、人についての結核症に対する体質学的研究でも、Pearson⁸⁾ Walf & Ciocco¹⁰⁾ Puffer¹¹⁾、慶松¹²⁾ 荒谷^{13) 14)}等は家系的調査で、Diehl & Verschur^{15) 16)}、Uehlinger & Kunsch¹⁷⁾、Kallman & Reisner¹⁸⁾等は双生児についての研究で、それぞれ遺伝因子の重要なものであること又は無視できぬものであることを述べているが、これ等はいずれも、生活様式、感染様式等の因子を分離して考え得る客観的裏付けを持たないという欠陥を有し、必ずしも定説とはなつていなかった¹⁹⁾。

著者が以上の3報を通じて報告した成績は、人においても結核症の経過を左右する因子として、遺伝的要素も存在することを、結核症と緊密な関連にある、ツ・アレルギー発現の程度に示される個体の反応性の如何を通して、実験的に証明したものであるということができ、この点では、Lurieの家兎についての観察と共通するものである。しかしLurieは、人工的に作った家系間の差異を述べているのに対し、著者は一般的に存在する自然の遺伝関係を把握したものであつて、今後、この2種類の観

察方法は平行して進められなければならないものと思う。同時にLewisやLurieが行つていような他種の抗体産生能力^{21) 22)}又は反応性^{23) 26)}との関連や、それらを支配する因子としてのHormon^{24) 25) 26)}などに関する実験も興味深いものである。

Klare²⁷⁾ 刈部²⁸⁾ 遠城寺²⁹⁾ 木田³⁰⁾等が過敏性体質のもの結核症が比較的予後良好であることを報告していることも無関係ではないと考えられるが、個体の先天的抵抗性(素質)と後天的抵抗性(免疫)との間に特異的な面における交流が見出されたことは、現在のBCG、ツベルクリンの普及度からすれば、結核対策の実際にも、個人の素質を取り上げることが可能になつてきたことを示唆するものである。

結核のみならず他の疾患に関する素質でも、特異的な抵抗産生能力がどの程度の影響を有するかは、興味ある問題であるし、諸種疾患に関しての、このような観察が総合されることから、更に次の段階への進歩を期待し得るものと考えられる。

結 論

本報を含む著者の一連の研究成績は、従来から論議されていた、「結核感染に対する個体の遺伝的素質による抵抗性乃至脆弱性」と重要な関連のある因子として、「BCG接種後のツ・アレルギーの強さ」に示される特異的、機能的反応性があることを実験的に見出し、いわゆる、結核素質の本態を一步を進め、且つ、汎く普及しつつあるツ反応及びBCG接種の上に、結核感染前に個体の結核に対する抵抗性の強弱を、或程度予知し得るといふ、新たな予防的価値を加えたものであると考える。

稿を終るにあたり、御指導、御鞭撻又は御校閲を賜つた下記の方々に対し、衷心より感謝の意を表す。

名大野辺地慶三教授、東大岡治道教授、予研柳沢謙部長、公衆衛生院染谷四郎部長、公衆衛生院衛生統計部長川上理一博士

引用文献

- 1) 川村 達：結核，24，4：101～105，昭24。
- 2) 川村 達：第25回結核病学会総会，昭25。
- 3) 細沼榮一：結核22，7～8：1～12，昭22。
- 4) 武田勝彦：結核とアレルギー：昭21。
- 5) Wright, S' & Lewis, P.A.: Am. Naturelist, 55: 20～, 1921.
- 6) Lurie, M. B.: Am. Rev. Tuberc., 44, 3: Supplement 1～125, 1941.
- 7) Lurie, M.B: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 69: 531～537, 1948.
- 8) Long, E.R.: Am. Rev. Tuberc., 62, 1～13: 3～12, 1950.

- 9) Pearson, K: Tuberculosis, Heredity and Environment: Camb, Univ. Press., 1912.
- 10) Walf, G. & Ciocco, A.: Am. Rev. Tuberc. 46: 142~163, 1942.
- 11) Puffer, R.R., Stewart, H.C. & Gloss, R.S.: Am. Rev. Tuberc., : 295~311, 1945.
- 12) 慶松洋三: 同仁会医学雑誌, 18: 660~673, 730~738, 793~799, 841~847, 昭19.
- 13) 荒谷寿治: 慶応医学, 19, 1: 43~57, 昭14.
- 14) 荒谷寿治: 慶応医学, 19, 8: 1009~1023, 昭14.
- 15) Diehl, K. u. Verschuier, O.: Zwillings tuberkulose, Tena, 1932.
- 16) Diehl. K.u. Verschuier, O: Der Erbeinfluss bei der Tuberkulose, Tena, 1936.
- 17) Uehlinger, E. & Künsch, M: Beitr. z, Klin, d. Tuberk, 92, 275~370, 1938.
- 18) Kallman, F. T.& Reisner, D: Am. Rev. Tuberc, 47: 549~574, 1943.
- 19) Topley and Wilsons Principles of Bact & Imm. Vol II: III Edition, 1948.
- 20) Pattenger, F. M: Am. Rev. Tuberc, 45, 6: 651~659, 1942.
- 21) Lewis, P.A. & Loomis, D: J. Exper. Med., 41: 327~335, 1952.
- 22) Lewis, P.A. & Loomis, D: J. Exper. Med., 47; 437~448, 1928.
- 23) Lewis, P.A. & Loomis, D: J. Exper. Med., 47; 449~468, 1928.
- 24) Lurie, M. B, Abramson, S. & Allison, M. J: Am, Rev. Tuberc, 59: 168~185, 1949.
- 25) Lurie, M. B., Harris, M,J: Am. Rev. Tuberc., 59; 186~197, 1949.
- 26) Lurie, M.B., Abramson, S, Heppelston, A.G. & Allison, M, J: Am. Rev. Tuberc., 59; 198~218, 1949.
- 27) Klare, K: Konstitution und Lungeninfiltrierungen, 1930.
- 28) 苅部一衛: 結核 19: 507~511, 昭16.
- 29) 遠城寺宗徳: 日本小児科学会第53回総会宿題報告, 昭25.
- 30) 木田文夫: 体質医学: 昭21.

結核医のための

結核文献の抄録速報

こんな便利な雑誌のあることを御存知でしょうか? 毎月どんな文献が発表され, 世界の研究がどのようなか, 又一つのテーマで過去の文献に逆つて調べる必要のある時, 本誌はあなたに貴重な時間の節約を齎し, 労力の煩しさをはぶく, いわば助手の役割を果すでしょう。又毎月1編の資料速報は, 世界で今日, 最も注目されなければならない結核のトピック・ニュースを速報いたしております。是非御利用下さい。

抄録雑誌	国内	外国
	一四五誌	三七誌

6ヵ月 900円

1ヵ年 1800円

(〒 共)

財団法人結核予防会

東京都千代田区神田三崎町1の2の4
電話(25) 0089, 0629, 3223, 振替東京3320