

小児結核アレルギーの研究

(第2報) 液体 B. C. G. ワクチンと乾燥 B. C. G.

ワクチンとの力価比較について

東京慈恵会医科大学小児科教室 (主任 高橋教授)

鈴木 庄三郎

(昭和 29 年 3 月 2 日受付)

(本研究は昭和 24 年文部省科学研究費による)

1 緒 言

さきに私は、1.0 cc 中菌量 0.4 mg 含有の液体 B. C. G. ワクチンを煮沸殺菌し、その 0.01 cc (菌量 0.004 mg) を皮内接種して、その際起るコッホ氏現象初期の発赤値により小児結核アレルギーの状態を研究した。その結果本法はツベルクリン液の代用に、鋭敏な診断液として用うるに足ることを報告したが、今回は乾燥 B. C. G. ワクチンを使用して第1報と同様の実験を行い、両者を比較することにより液体、乾燥両 B. C. G. ワクチンの力価を比較し、他方小児において液体 B. C. G. ワクチンと乾燥 B. C. G. ワクチンの陽転率を検し、間接にその力価の比較を試みたので、その結果を次に報告する。

2 実験方法

被検者は東京都下北多摩地区の慈恵医大附属第三病院の外来及び入院患者で満 10 才以下の小児である。

ツベルクリン液：伝研製旧ツベルクリン液の 2000 倍希釈液 (0.5% 石炭酸加生理的食塩水希釈液) 0.1 cc を皮内注射す。

乾燥 B. C. G. ワクチン：財団法人結核予防会結核研究所製乾燥 B. C. G. ワクチン (1.0 cc 中菌量 0.4 mg 含有) を 100°C 30 分煮沸殺菌した死乾燥 B. C. G. ワクチンの所定量を皮内接種し、そのコッホ氏現象の初期の発赤及び硬結を測定した。本法を死乾燥 B. C. G. 反応と仮称す。

注射方法：同側の前膊皮内にツベルクリン液及び死乾燥 B. C. G. ワクチンを約 5 cm の間隔を置いて並立して同時に実施した。

判定：接種後 48 時間後とし判定の規準は第1報の場合と同じくツベルクリン反応も死乾燥 B. C. G. 反応も陰陽の限界を直径 10 mm とし、5—9 mm を疑陽性、4 mm 以下を陰性とした。

3 実験成績

A) 0.01 cc (菌量 0.004 mg) 皮内接種の場合

小児において 0.01 cc 皮内注射はこれを正確に行うことはかなり難かしいが、第1報と同様に局所に生ずる血管性丘疹の直径 2—3 mm を目標として行う時は、比較的正確に 0.01 cc、菌量として 0.004 mg を注入することができる。

小児 218 名に就いて検査し、その発赤値を比較するため、相関表を作製すると第1表の如くなる。その両者の発赤の強さの算術平均値は

$$2000 \text{ 倍ツ反応 } M_{T_1} = 11.128 \pm 0.235 \text{ mm}$$

$$\text{死乾燥 B. C. G. 反応 } M_{B_1} = 8.996 \pm 0.378 \text{ mm}$$

であつて、その両者比較の有意義性は次の如くである。

$$\frac{M_{T_1} - M_{B_1}}{\sqrt{mt_1^2 + mb_1^2}} = 4.78$$

第1表 死乾燥 B. C. G. 反応とツベルクリン反応との発赤値の比較 (mm)

ツベルクリン \ 死 B. C. G.	0 4	5 9	10 14	15 19	20 24	25 29	合 計
0—4	36	8	3	5			52
5—9	14	38	2	2			56
10—14	6	9	19	5			39
15—19	3	4	11	16			34
20—24		3	9	8	3		23
25—29			8	5	1		14
合 計	59	62	52	41	4	0	218
	121		97				

すなわち両者の発赤度は推計学的にも有意義の差が認められ、死乾燥 B. C. G. ワクチン 0.01 cc (0.004 mg) 皮内接種によるコッホ氏現象は 2000 倍ツベルクリン反応より発赤は弱い。

B) 0.05 cc (菌量 0.02 mg) 皮内接種の場合

次に菌量を増量して 0.02 mg すなわち死乾燥 B. C. G. ワクチン 0.05 cc を皮内に接種した。この際は注射局所に生ずる丘疹の直径 6 mm 及び注射筒目盛の 0.05 cc を目標として実施した。

被検者は 271 名で 2000 倍ツベルクリン反応との発赤比較による相関表は第2表の如くである。その発赤の算術平均値を求めて見ると、

$$2000 \text{ 倍ツ反応 } M_{T_2} = 7.646 \pm 0.387 \text{ mm}$$

$$\text{死乾燥 B. C. G. 反応 } M_{B_2} = 9.491 \pm 0.393 \text{ mm}$$

であつて、両者間の差の有意義性は次の如くである。

$$\frac{M_{B_2} - M_{T_1}}{\sqrt{mb_2^2 + mt_1^2}} = 3.34$$

すなわち推計学的にも有意義の差を認めることができ、発赤を目標として比較する時は、死乾燥 B.C.G. ワクチン 0.02 mg 皮内接種は伝研製旧ツベルクリン 2000 倍 0.1 cc 皮内注射に勝る力価を示すものと考えられる。

第2表 死乾燥 B.C.G. 反応 (0.02 mg) とツベルクリン反応との発赤値の比較 (mm)

死B.C.G.	0	5	10	15	20	25	30	35	40	合計
ツベルクリン	4	9	14	19	24	29	34	39	44	
0—4	106	19	4	1						130
5—9	1	32	8	9	2			1		53
10—14		5	25	8	6	1	1			46
15—19		1	8	4	4	2	4			23
20—24			3		1	2	1	1	1	9
25—29			1	1		2		2	1	7
30—34			1							1
35—39							1			1
40—								1		1
合計	107	57	50	23	13	7	7	5	2	271
	164				107					

以上死乾燥 B.C.G. ワクチンの結核診断液としての力価を2000倍ツベルクリン反応と比較する時は菌量 0.004 mg では推計学的に劣るが、0.02 mg では力価は推計学的に勝ることを知った。

しかしながら第1報において死液体 B.C.G. ワクチンの 0.01 cc (菌量 0.004 mg) 皮内接種による初期のコッホ氏現象の発赤度は2000倍ツベルクリン反応とよく相関し、且つ又より鋭敏なことを報告したが、死 B.C.G. ワクチンの菌量 0.004 mg 皮内接種の発赤度は液体 B.C.G. ワクチンの方が乾燥 B.C.G. ワクチンより勝ることを知る。従つて診断液としての液体 B.C.G. ワクチンの方が乾燥 B.C.G. ワクチンよりも力価が強いことが了解される。

次に第2表において陰陽の一致しないものが271例中31例あつたが、この不一致の場合に就いて精査して見ると次のようである。

- 1) B.C.G. 反応陽性でツ反応陰性又は疑陽性のもの本項に該当するものが31例中に25例あり、
 - (i) 17例は既往に乾燥 B.C.G. ワクチン 0.04 mg を予防接種した者である。
 - (ii) 2例は局所反応が強くて48時間後には小膿瘍の形成を来し、典型的なコッホ氏現象を呈したもので結核菌又は B.C.G. 既感染者と考えるべきであると

思う。

(iii) 2例はX線像で初感染を認めた。

(iv) 2例は活動性小児結核症 (肺浸潤・粟粒結核) であつた。

(v) 1例は100倍 0.1 cc ツベルクリン反応施行したところ、48時間後判定で、発赤値 24×27 mm、硬結 11×11 mm で既感染者と思われる。

(vi) 1例に予防接種として乾燥 B.C.G. ワクチン 0.04 mg 接種したるに1週間後には膿瘍形成を見、明らかにこの1例も既感染者と考えられる。

以上25例は総て2000倍ツベルクリン 0.1 cc 皮内注射では反応は陰性乃至疑陽性であるが死乾燥 B.C.G. 0.02 mg 皮内接種では陽性反応を示したものである。

2) B.C.G. 反応疑陽性でツ反応陽性の者

上記項目に該当する者は6例であつて、

(i) 3例は既往に乾燥 B.C.G. ワクチンの予防接種を受けたものである。

(ii) 1例は B.C.G. 反応の発赤値は疑陽性であつたが硬結は 8×8 mm でコッホ氏現象は陽性と考えられることできる。

(iii) 2例はツベルクリン反応の非特異性反応と考えられるもので、レントゲン像にも結核感染を思わせる陰影を認めることができなかった。

今回の検索ではツベルクリン反応陽性者においてはコッホ氏現象は必ず疑陽性以上の反応を示して全く陰性とはならなかつた。

以上の如く、陰陽の一致しなかつた大多数の場合、結核又は B.C.G. アレルギーに関しては2000倍ツベルクリン 0.1 cc 皮内注射よりも死乾燥 B.C.G. ワクチン 0.05 cc (菌量 0.02 mg) 接種によるコッホ氏現象がより鋭敏に反応するように思われる。

C) 陽転率より見たる両ワクチンの力価差

上述の如く結核アレルギー診断液として乾燥 B.C.G. ワクチンと液体 B.C.G. ワクチンとの間に差異があり、液体 B.C.G. ワクチンの方が力価が強いことを知つたが、予防接種材として両者間に差異が存するや否やを接種後1カ月の陽転率から研究したいと思う。

被検者はすべて学童以下の小児のみで、液体 B.C.G. ワクチンは昭和22年から23年に実施し、乾燥 B.C.G. ワクチンは昭和25年から27年に検査した者である。

接種菌量は両者とも 0.04 mg で左上膊皮内に接種し、接種後1カ月目に2000倍 0.1 cc のツベルクリン皮内反応を施行し48時間後の判定で発赤値 10 mm 以上を陽転者とした。両 B.C.G. ワクチンの陽転率は第3表に示せる如く液体 B.C.G. ワクチンの陽転率が 77.4% なるに反して、乾燥 B.C.G. ワクチンのそれは 54.6% であつた。この差は推計学的に検討して有意義の差を認め

ることができた。

すなわち、液体 B.C.G. ワクチンの方が乾燥 B.C.G. ワクチンより陽転率が大きい。このことから見ても乾燥 B.C.G. ワクチンの力価は液体 B.C.G. ワクチンに劣るものと考えられる。

第3表 両 B.C.G. ワクチンの1ヵ月後の
陽性転化率の比較

種 類	被 検 者 数	陰 性 者 数	疑陽性 者 数	陽 性 者 数	陽 転 率
液体ワ クチン	315	19	52	244	77.4
乾燥ワ クチン	395	61	117	217	54.6

D) 副作用に就いて

死乾燥 B.C.G. ワクチンが結核診断用として用いられることができることは上述の通りであるが、本ワクチン内には菌体が含まれているので早きものは3日頃よりコッホ氏現象の典型像として小潰瘍を生じて来、1ヵ月以内には治癒するが、この小潰瘍の発現頻度に就いて調査して見るに菌量 0.004 mg, 0.02 mg の両者において陰性の場合には1例にも小潰瘍を見なかつたが、陽性者の場合において、菌量 0.004 mg では調査できた 96 例中僅か 12 例すなわち 12.5% において軽微な小潰瘍の発現を認めたが、菌量 5 倍量の 0.02 mg において調査できた 101 例中 23 例すなわち 22.7% において小潰瘍の発生を認めた。しかしながらこれ等の小潰瘍は1ヵ月内外で完全に治癒したのを知つた。

4 考 按

私は第1報で生菌液体 B.C.G. ワクチン、次で同ワクチンの死 B.C.G. ワクチン 0.01 cc (菌量 0.0004 mg) の皮内接種によるコッホ氏現象が小児の結核アレルギーの診断液としてかなり鋭敏であり又死 B.C.G. ワクチンを使用する場合は局所の副作用たる小膿瘍等の発現率が 46.2% より 26.7% にすなわち略々半減することを述べたが、今回は同じような実験を、副作用の少ない点を考慮に入れて乾燥 B.C.G. ワクチンの煮沸殺菌した死乾燥ワクチンを用いて行つた。すなわち小膿瘍・小潰瘍等の発現率は死乾燥 B.C.G. ワクチン 0.01 cc (菌量 0.0004 mg) の場合は 12.5% で、0.05cc (菌量 0.02 mg) の場合は 22.7% で死液体 B.C.G. ワクチンより副作用が少ないことを知つた。

しかし乾燥 B.C.G. ワクチンは液体 B.C.G. ワクチンよりも、その発赤発現力の弱いことを知つたので、乾燥 B.C.G. ワクチンの接種量を増加して、1回量を 0.05 cc (菌量 0.02 mg) とする時は、鋭敏度を増して 2000 倍 0.1 cc ツベルクリン皮内注射に勝る結核診断液として使用することができることを知つた。

次に結核予防接種材としても、接種後1ヵ月の陽転率において両ワクチン間に有意義の差が認められ乾燥 B.C.G. ワクチンの力価は液体 B.C.G. ワクチンに比較して劣るものと考えられる。これを諸家の成績と比較して見ると、柳沢氏²⁾は液体 B.C.G. ワクチンの学童における1ヵ月後の陽転率は 97.3%、乾燥 B.C.G. ワクチンのそれは 77.7% と、戸田氏³⁾は3ヵ月後液体 B.C.G. ワクチンの陽転率は 68.7%、乾燥 B.C.G. ワクチンのそれは 31.5% と述べており、いずれも両ワクチンの間に差異のあるのは私の成績と一致している。ただ私の成績と柳沢氏の成績とを比較して陽転率が私の方が低いのは被検者の大部分が乳児であつたためと思われる。

5 結 論

1) 液体 B.C.G. ワクチン及び乾燥 B.C.G. ワクチンを煮沸殺菌し、その菌量 0.004 mg を皮内接種し、これによつて起るコッホ氏現象の発赤値及び鋭敏度を比較して液体 B.C.G. ワクチンのそれ等は乾燥 B.C.G. ワクチンに勝ることを知つた。

2) 死乾燥 B.C.G. ワクチンの更に大量すなわち菌量 0.02 mg 皮内接種する時は、2000 倍ツベルクリン液 0.1 cc 皮内注射の反応より更に鋭敏な結核アレルギー診断液として小児に用いることができる。

3) 小児におけるツベルクリン反応陽転率は液体 B.C.G. ワクチン接種1ヵ月後 77.4%、乾燥 B.C.G. ワクチンのそれは 54.6% であつた。この差より見るも乾燥 B.C.G. ワクチンの力価は液体 B.C.G. ワクチンに劣るものと考えられる。

終に臨み故高橋教授並びに国分助教授の御懇篤な御指導と御校閲に深謝す。又御援助下された日比、滝田両先生に感謝す。

文 献

- 1) 鈴木：結核，24 巻，5 号 (24.5) 1949.
- 2) 柳沢：日本医事新報，No.1440 (26.12.1) 1951.
- 3) 戸田：日本医事新報，No.1439 (26.11.24) 1951.