

老年者結核に関する臨床的病理学的研究

第1報 老年者における Tuberculin Allergie

の推移と, Koch の現象について

東京大学医学部 冲中内科教室 浴風園 医局

原 沢 道 美 ・ 吉 田 清 一

(受付 昭和 29 年 10 月 12 日)

緒 言

近時, 国民寿命の延長とともに, 老年者結核が漸次増加し, 注目をあびつつある如くであるが, これに関する本邦における業績は必ずしも多くない¹⁾²⁾³⁾。

著者等は数年来, 老年者結核を観察する一環として, 浴風園在園者につき, Tuberculin Allergie の推移を検索しつつあるが, 漸く3年を経過し若干の知見を得たので, ここにその成績を報告する。

老年者における Tuberculin Allergie については, 既に幾つかの報告がみられるが, 一般に若年者に比し, Tuberculin Allergie が減弱しているという報告が多い。又当園局広瀬⁴⁾は, 老年者においては, 年齢の増加するに従いツベルクリン反応 (以下ツ反応と略) 陰性率の増加すること, 及び老年者ツ反応陰性者の中には曾て本反応陽性の時期があつたと推定される者が存在することを述べている。著者等は, 経過を追つてツ反応を観察した成績より, これをある程度確め得たと思うのでここに報告する。

被検者は, 総べて浴風園在園者で, 満 60 歳以上の老年者約 560 名である。性別は, 男子は約 150 名, 女子は約 400 名の割合である。同園は, 本人の希望により入園させ, 入園者はそれぞれ 10 寮に分かれて集団生活をしている。

附属病院を有し, 疾病に罹患した時は, そこで入院又は外来治療を受け, 治癒すれば退院して寮に戻り日常生活を営む。従つて, ほぼ普通の老人社会と同じ疾病構成と考えられる。

実 験 成 績

I ツ反応陽性率

ツ反応の術式: 結核研究所製, 2000 倍稀釈ツベルクリン液 0.1 cc を, 左側前膊皮内に接種し, 48 時間後判定した。

判 定: 発赤の直径平均 4 mm 以下を陰性, 5~9 mm を疑陽性, 10 mm 以上を陽性とした。

成 績: 昭和 27 年 28 年 29 年の各年度検査実数はそれぞれ 555 名, 555 名, 567 名でその3年間の性

第1表 性別・年齢別・年度別陽性率

(I: 昭和 27 年. II: 28 年. III: 29 年)

I							
性別 陽性率	男 子			女 子			合計 陽性率
	被検者	陽性数	陽性率 (%)	被検者	陽性数	陽性率 (%)	
年齢							
61~65	32	29	91.5	77	61	79.2	82.6
66~70	51	44	86.4	91	65	71.4	76.8
71~75	45	38	84.5	116	85	73.4	76.4
76~80	17	12	70.6	93	72	77.6	76.3
81~	7	6	85.7	26	18	69.3	72.8
合計	152	129	84.8	403	301	74.7	77.4

Ⅱ							
性別 陽性率	男 子			女 子			合計 陽性率 (%)
	被檢者	陽性数	陽性率 (%)	被檢者	陽性数	陽性率 (%)	
年齢							
61~65	34	27	79.3	77	64	83.2	81.9
66~70	50	41	81.9	91	69	75.8	77.9
71~75	43	33	76.7	109	83	76.1	76.4
76~80	19	16	84.3	91	68	74.7	76.3
81~	7	5	71.4	34	24	70.6	70.7
合計	153	122	79.4	402	308	76.6	77.4

Ⅲ							
性別 陽性率	男 子			女 子			合計 陽性率 (%)
	被検者	陽性数	陽性率 (%)	被検者	陽性数	陽性率 (%)	
年齢							
61～65	28	17	60.8	70	58	82.5	76.8
66～70	39	31	79.4	88	60	60.8	71.6
71～75	42	27	64.3	109	64	59.6	60.2
76～80	33	25	75.7	103	72	69.7	64.0
81～	11	9	81.7	44	34	75.0	78.3
合計	153	109	71.2	414	288	69.5	70.0

別、年齢別ツ反応陽性率を示すと、第1表の如くである。表にみる如く、その平均は昭和27年度77.4%、昭和28年度77.4%、昭和29年度70.0%であるが、各年度とも、男子の方が女子よりもやや陽性率が高い。又年齢がより高齢になるにつれて、陽性率は低下する傾向がある。すなわち、昭和27年度において、60~65歳ではツ反応陽性率が82.6%であるが、66~70歳では76.8%、71~75歳では76.4%、76~80歳では76.3%、80歳以上では72.8%の如くである。昭和28年度、昭和29年度でも同様な傾向が認められる。

II ツ反応の強さと年齢との関係

次に、ツ反応陽性者につき、反応の強さと、年齢との関係を検索した。

ツ反応記載方法：2000倍稀釈ツベルクリン液0.1cc、皮内注射後48時間の判定で、陽性者を次の如く分類記載した。弱陽性(+)：発赤だけのもの、中等度陽性(++)：発赤に硬結の明らかに認められるもの、強陽性(+++)：発赤及び硬結の他、二重発赤、水泡形成等の認められるもの。

成績：第2表にみる如く、ツ反応の強さは、年齢の増すにつれて弱くなる傾向が認められる。すなわち、昭和27年度において弱陽性者は、61~65歳では陽性者の17.8%、66~70歳では19.3%、71~75歳では28.4%、76歳以上では30.5%で年齢のより高齢になるにつれ増加する。これに反し強陽性者は、61~65歳では32.2%、66~70歳では22.0%、71~75歳では17.0%、76歳以上では14.8%で、年齢のより高齢になるにつれ減少する。この関係は、昭和28年、昭和29年度においても認められる。

第2表 ツ反応の強さと、年齢との関係

年齢	27 年			28 年			29 年		
	陽性者	+	++	陽性者	+	++	陽性者	+	++
61~65	90	17.8	32.2	91	25.3	20.9	75	20.0	26.8
66~70	109	19.3	22.0	110	28.2	15.4	91	32.0	14.3
71~75	123	28.4	17.0	116	32.9	17.2	91	39.6	17.6
76~	108	30.5	14.8	113	35.4	12.4	140	29.2	15.6
合 計	430	24.4	20.9	430	30.7	16.3	397	30.5	17.9

III ツ反応の陰転について

以上著者等は、年齢のより高齢になるにつれ、ツベルクリン・アレルギーの低下することを認めたが、さらに3か年間のツ反応の推移を検索し、特にその陰転状況を観察した。

昭和27年度から昭和28年度の間に於ける、ツ反応の陰転者は26名である。すなわち前年度陽性者430名に対し、60%の陰転率である。この内、陽性から疑陽性に転じたもの20例(4.7%)、陽性から陰性に転じた

ものは6例(1.4%)である。次にこれ等の陰転者の陽性時における反応の強さをみると第3表に示す如くで、陽性者から疑陽性者に転じた群では、弱陽性者から10名(弱陽性者の9.5%)、中等度陽性者から10名(中等度陽性者の4.2%)で、強陽性者からの陰転者は認められない。次に陽性者から陰性に転じた群では、弱陽性者から5例(弱陽性者の4.8%)、中等度陽性者から1例(中等度陽性者の0.4%)、強陽性からは0で、弱陽性者からの陰転が圧倒的に多い。なおこれ等の陰転者は昭和29年度も陰性又は疑陽性を示している。

第3表 ツ反応の強さと、陰転との関係

(1) ツ反応陽性→陰性群

年度 ツ反応	27~28年	28~29年
+ → -	5	14
++ → -	1	2
+++ → -	0	0
合 計	6	16

(2) ツ反応陽性→疑陽性群

年度 ツ反応	27~28年	28~29年
+ → ±	10	15
++ → ±	10	7
+++ → ±	0	0
合 計	20	22

次に昭和28年度と昭和29年の間においても、ほぼ同様な傾向が認められる。すなわち、同年間における陰転者は昭和28年度陽性者430例中38例(8.8%)で、この内陽性者から疑陽性者に転じたもの22例(5.1%)、陽性者から陰性者に転じたもの16例(3.7%)である。陰転者の陽性時の反応の強さは(第3表)、陽性から疑陽性に転じた群では、弱陽性から15例(弱陽性者の11.3%)、中等度陽性者から7例(中等度陽性者の3.0%)、強陽性者からは0である。又陽性者から陰性者に転じた群では、弱陽性者から14例(弱陽性者の10.6%)、中等度陽性者から2例(中等度陽性者の0.8%)、強陽性者からは0でやはり弱陽性者からの陰転が圧倒的に多い。

IV ツ反応の成績と剖検時石灰化病巣との関係

上述の如く、著者等は、老年者においてツ反応の陰転するもののあることを認めたが、更にこれを明らかにするため、剖検時無選択的に選んだ39例につき、肺の石灰化病巣の有無を詳細に検索し、これと生前のツ反応とを比較検討した。

肺検索の方法は岡氏法⁵⁾によつた。なお生前のツ反応は健康時のもので、死亡前1ヵ月より1年間に付た成

績である。所謂 negative Anergie の状態をはつきり否定できる症例である。

その成績は第4表に示す如くである。肺石灰化病巣を有するものは、生前のツ反応陰性者では8例中5例、ツ反応疑陽性者では5例中3例で、すなわち、ツ反応陰性及び疑陽性者13例中8例(61.5%)に肺の石灰化病巣を認めた。なお生前ツ反応陽性者26例では19例(73.1%)に、肺石灰化病巣を認めた。なお同時に検索した肋膜癒着は全例に認められた。

第4表 ツ反応の成績と、剖検時石灰化病巣との関係

ツ反応	総数	石灰化	肋膜癒着	石灰化%
-	8	5	8	61.5
±	5	3	5	
+	24	17	24	73.1
++	2	2	2	
合計	39	27	39	69.2

第5表 老年者における Koch の反応

ツ反応	BCG例数	24時間後		膿栓・病皮・潰瘍形成						
		陽性	%	2週	3週	4週	5週	(陽性率)	2月	
+	14	12	85.2	6	8	10	12	85.2	2	
±	15	13	86.6	6	6	9	12	80.0	2	
陰転	15	13	86.6	12	14	14	15	100.0	2	
-	15	6	40.0	4	5	6	6	40.0	3	

V 老年者における Koch の現象について

以上より、老年者においては、より高齢になるにつれツ反応の減弱する傾向のあること、そしてそのうちのある者は、ツ反応の陰転することが認められた。

そこで、このツベルクリン・アレルギーの減弱現象と、結核免疫との関係をさらに検討する為、健康老人59名につき、Koch の反応を行い、興味ある知見を得た。

被検者：健康老人59名で、そのツ反応の内訳は、陰性者15名、疑陽性者15名、ツ反応陰転者15名(陰転後1年未満)、陽性者14名である。

実験方法：結核研究所製乾燥 B.C.G. ワクチンを使用し、その 0.04 mg を左上膊皮内に接種した。なお陽性者群のみは、0.02 mg を同様に接種し、接種局所の反応を2カ月間観察した。

判定：武田氏の方法⁹⁾により、24時間後の発赤直径 8 mm 以上を陽性とした。なお、その後の潰瘍形成、膿栓形成等の状況も観察し、判定の参考に資した。

実験成績：24時間後判定の陽性率、及び2~8週間の間における潰瘍発生者数を示すと、第5表の如くである。ツ反応陽性者群は、14例中12例(85.2%)陽性である。これに反し、ツ反応陰性者群は15例中6例

(40.0%)陽性で、前者に比すると明らかに陽性率は低い。しかしながら、ツ反応陰転群では、15例中13例(86.6%)陽性で、ツ反応陽性群と大差ない。又ツ反応疑陽性群も、15例中13例(86.6%)陽性で、同様な成績を示している。

なお、その後の潰瘍形成状況も、この成績とほぼ類似している。

すなわち、ツ反応陰転者及び疑陽性者共、Koch の現象より観察すると、ツ反応陽性者に近い陽性率を示すことが認められた。

総括並びに考按

著者等は、昭和27年より3カ年間にわたり、毎年60歳以上の老人約560名にツ反応を行い、それぞれ77.4%、77.4%、70.0%の同反応陽性率を得た。各年度とも男子の方が女子よりも陽性率は高く、又より老年になるにつれ陽性率は順次減少する傾向が認められる。次に陽性者の反応の強さと、年齢との関係を検索し、より老年になるにつれ、ツベルクリン・アレルギーの低下することを認めた。

さきに Müller-Deham⁷⁾ は、老年者においては若年者に比しツベルクリン・アレルギーが増強していることを報告しているが、Mayer⁸⁾、Kayser-Petersen⁹⁾、Kartagener¹⁰⁾、Myer¹¹⁾、近藤²⁾、石原³⁾、広瀬⁴⁾等はこれに反対し、老年者結核の中には、ツ反応陰性例のかなり多数存在すること、及び老年者においては若年者に比し、ツベルクリン・アレルギーの低下していることを報告している。著者等の成績もこれに一致している。

さらに広瀬⁴⁾は、ツ反応陰性老年者71例のレ線像を詳細に検索し、その60例に、石灰沈着、索状の太き陰影、結節状又は斑点状陰影、横隔膜陰影不鮮明、天幕形成等がみられたことより、老年者ツ反応陰性者は、一度は本反応が陽性を示した時期のあつたことを予想し、老年者においてはツベルクリン・アレルギーの低下とともに、やがてツ反応は陰転するもののあることを暗示している。

著者等の成績は、これを明らかに示している。先ず、同一人につき3年間ツ反応を検索した結果、それぞれ1年間に陽性者の約6.0%、9.8%の陰転率で、ツ反応陰転者の存在することを認めたのである。なお、陰転者は、前年度ツ反応弱陽性者が圧倒的に多い。

又生前ツ反応を観察し得た89例につき、剖検時肺を精細に検索し、石灰化病巣の有無を検討した。この際、所謂陰性アレルギーの状態をはつきり否定し得る症例のみを選んだ。その結果、生前ツ反応陰性者又は疑陽性者13例中8例に、肺石灰化病巣が認められた。肺の石灰化病巣が本邦においては、殆んど結核に起因する以上、この成績は、老年者における陰性乃至疑陽性者の中には、

ツ反応陰転者が含まれていることを明示しているものと思われる。

ツ反応の陰転については、従来、いわゆる陰性アレルギーと陽性アレルギーの2つに大別されているが、ここで問題になるのは勿論、陽性アレルギーである。陽性アレルギーは、従来臨床上極めて稀とされていたが¹²⁾¹³⁾、近時熊谷¹⁴⁾、岡田¹⁵⁾、楠¹⁶⁾、中村¹⁷⁾、楠井¹⁸⁾、重松¹⁹⁾、大原²⁰⁾、Dahlstrom²¹⁾、Keller²²⁾等により、比較的多くみられることが報告せられている。特に重松は、ツ反応陰転は農村集団ではかなりみられ、陽転後比較的早期に多いこと、又ツ反応弱陽性者からの陰転が多いが、強陽性者でも観察期間が長くなると、陰転者及び弱陽性者に転ずる者の増加することを報告している。

かくの如く、ツ反応陰転は、従来考えられていた以上に認められる如くであるが、そのツ反応陰転の機構については、ツベルクリン・アレルギーの発現及び維持機構の不明な現在、必ずしも一定した見解はない。われわれの老年者集団においては、若年者に比し初感染後いずれも相当の年月を経過していること、又われわれの肺石灰化病巣を詳細に検索した症例では、少なくともその他に何等の結核性病変も認められないこと、さらに弱陽性者からの陰転が圧倒的に多いこと等より、老年者におけるツ反応の陰転は、Keller²²⁾等の主張する如く、結核の生物学的治癒と解するのが最も妥当と思われる。

次に問題となるのは、ツ反応陰転と免疫との関係である。ツベルクリン・アレルギーと免疫との関係については多数の研究があり、Rich²³⁾等の主として脱感作により、両者は平行しないことが明らかになった。

現在、臨床上簡単に免疫現象をみる方法として報告せられているのは Koch の反応である。武田⁶⁾は、Koch の反応はツベルクリン・アレルギーより敏感で、結核感染初期のアレルギー化の充分でない場合や結核の治療により陽性アレルギー化した場合、又抗体産生が微量で、ツベルクリンに反応し難い場合等の検索に優れていることを報告している。海老名²⁴⁾、根本²⁵⁾、笹本²⁶⁾等も、ほぼ同様の知見を報告している。

著者等は、武田氏の方法により老年者の Koch の反応を観察し、ツ反応陰転者群及び疑陽性者群は、ツ反応陽性者群とほぼ等しい同反応陽性率を得た。勿論この成績から直ちに老年者におけるツ反応陰転者は、なお免疫を保持していると結論することはできないにしても、Koch の反応から観察すると、ツ反応陰転者はツ反応陽性者と同様の反応を示していることが認められたのである。なお著者²⁷⁾等は、別に、老年者結核約 200 例を検索したが、再感染例と判断できる例は 1 例もなかったことも興味ある知見と思われる。

なお著者等の成績では、ツ反応陰性者群における Koch の反応陽性率は 40.0% で、若年者に比してかな

り高率である。これは、この症例の中にここ数年間における陰転者が含まれているためではないかと思われる。

以上、ツ反応は陰転しても、なお Koch の反応は陽性を示すことを認めたが、これもやがて陰性化するであろうことは、この実験におけるツ反応陰性者が、若年者のツ反応陰性者より Koch の反応陽性率が高いとしても、ツ反応陽性群より明らかに低いことから充分予想されるところである。なおツ反応陰性者のその後の経過は引続き目下検索中である。

又この成績は、見方をかえれば、ツベルクリン・アレルギーと、所謂免疫現象とは必ずしも一致しないことを示していると思われる。

結 語

著者等は、浴風園在園中の 60 歳以上の老人約 560 名につき、ツ反応を 3 年間経過を追って観察し、次の成績を得た。

1) ツ反応陽性率は、それぞれ 77.4%、77.4%、70% で、各年度とも男子の方が女子よりも陽性率はやや高く、より老年になるにつれ陽性率は減少する傾向がある。又より老年になるにつれ、弱陽性者が増加し、これと反対に強陽性者は減少する。

2) 又ツ反応陽性者中、その 6.0~9.8% が 1 年間に陰転する。この場合弱陽性者からの陰転が圧倒的に多く、強陽性者からの陰転は認められない。

3) 生前ツ反応を観察し得た 39 例につき、剖検時肺を詳細に検索し、石灰化病巣の有無とツ反応とを比較検討し、ツ反応陰性者又は疑陽性者群 13 例中 8 例、ツ反応陽性者群 26 例中 19 例に、肺石灰化病巣を認めた。なお肋膜癒着は全例に認められた。

4) 健康老人 59 名の Koch の反応を観察し、ツ反応陽性者群、85.2%、ツ反応疑陽性者群、86.6%、ツ反応陰転群 86.6%、ツ反応陰性者群 40.0% の同反応陽性率を得た。

5) 以上より、老年者においては漸次、ツベルクリン・アレルギーは減少する傾向があり、終にはツ反応の陰転するもののあることを認めた。しかし、Koch の反応よりみた免疫現象は、ツ反応が陰転しても、なお残る傾向がある。

本論文の要旨は、第 29 回結核病学会総会に報告した。

終りに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜った沖中教授、尼子医長、北本教授、村上教授、及び種々御援助を戴いた西川、関、長沢、本間の諸博士、ツベルクリン液を恵与下さった結研沢田博士に深く感謝する。

文 献

- 1) 太田他：結核，12:884，昭 9.
- 2) 近藤：成医会雑誌，66:32，昭 26.
- 3) 石原：日本臨床結核，11:718，昭 27.
- 4) 広瀬：浴風会調査研究紀要，16:29，昭 16.
- 5) 岡：東京医学会雑誌，43:208，昭 4.
- 6) 武田他：結核，22:12，昭 22.
- 7) Müller-Deham, A.: Wien. Klin. Wschr, 49: 1510, 1930.
- 8) Mayer, R.: Z. Tbk., 68:60, 1933.
- 9) Kayser-Petersen, J. E.: Erg. ges. Tbk. Forsch. IV:115, 1932.
- 10) Kartagener, M.: Schw. med. Wschr, 26:598, 1934.
- 11) Myer, J. A.: Geriatrics, 7:324, 1952.
- 12) 小林：結核，9:1291，昭 6.
- 13) 今村：日本医事新報，836:3225，昭 13.
- 14) 熊谷：結核，17:787，昭 14.
- 15) 岡田他：結核，18:451，昭 15.
- 16) 楠他：結核，18:407，昭 15.
- 17) 中村他：結核，18:407，昭 15.
- 18) 楠井他：日本臨床結核，5:49, 127，昭 19.
- 19) 重松：結核，26:346, 393，昭 26.
- 20) 大原他：東京医事新誌，68:12, 5, 1951.
- 21) Dahlstrom, A. W.: Am. Rev. Tbc. 42:471, 1940.
- 22) Keller, et al: Zschr. Tbc 97:163, 1951.
- 23) Rich, A. R.: The Pathogenesis of Tuberculosis. 1951.
- 24) 海老名：日本臨床，4:676，昭 21.
- 25) 根本：臨床内科小児科，3:191，昭 23.
- 26) 笹本他：臨床医報，2:3, 71，昭 23.
- 27) 原沢・吉田：結核に発表予定，老年者結核の臨床病理学的研究（第3報）。