

所謂 BCG 難陽転者に関する研究

原沢道美・小山寛二郎・前田道明

国立予防衛生研究所・結核部 (部長 柳沢 謙)

進藤喜正

東京大学結核研究会 (会長 北本 治)

受付 昭和 31 年 7 月 15 日

I 緒言

近時 BCG ワクチンおよびその接種方法等に加えられた種々の改良により、BCG 接種後のツベルクリン反応 (以下ツ・反応と略) の陽転率およびツ反応陽性持続年数は著しく向上せられてきている。しかしながら、頻回の BCG 接種にもかかわらず、ツ・反応の陽転し難い個体 (いわゆる BCG 難陽転者) の存在することは、われわれの日常しばしば経験するところであり、これに関する 2, 3 の研究も既に報告せられているが^{1)~5)}、未だ必ずしも、その成績は一致していない。

一方、結核の感染過程においてかなりの個体差がみられること、すなわち、個体によつて結核に対する自然抵抗力、あるいは獲得性抵抗力が異なることは既に報告せられており^{6,7)}、著者ら⁸⁾もモルモットの実験的結核症において、年齢によつて自然抵抗力がおのおの異なること、またそれを左右するものは、年齢による免疫力発現能力の Capacity の差であることを明らかにした。それ故、人間においても、その結核に対する免疫力発現能力の Capacity には、かなりの個体差があることを推察しようが、その個体差を左右する原因については、なお明らかではない。

そこで著者らは、いわゆる BCG 難陽転者について、2, 3 の検索を行い、これを易陽転者のそれと比較することにより、これらの個体差の原因について観察を進めてみた。

II 実験方法と成績

1) 症例について

いわゆる BCG 難陽転者とは、一般に、BCG の反復接種にもかかわらず、ツ・反応が全く陽転しないか、または数回の接種後に一過性に弱陽転することもあるが、持続期間が短く短時日後に再び陰性化するものをいうのであるが、その定義の細部については一定していない。それは、BCG 接種後のツ・アレルギーの強度およびその持続期間には、個体によりかなりの幅がみられ、その観察間隔によりかなりの差が生ずるであろうこと、およびそのような幅を持つものに、一律に線を引くことの困

難な点等によつている。また、個体についての正確な BCG の接種生菌数等が不明である点も、それを一層困難にしていると思われる。

著者らは、3~6カ月の間隔で、5~7年間にわたつて検診を行つてきた学童 (年齢 12~16才) のうちから、BCG 接種後のツ反応の経過からみて両極端にあるもの、すなわち、頻回の BCG 接種を要した者と、これと反対に BCG 接種 1~2 回でツ反応の陽転した者から、おのおの 67 名を無選択的に選び出し、前者をいわゆる BCG 難陽転者、後者を易陽転者として、これらの症例をそれぞれ実験に使用した。

2) 本集団における、BCG 接種後のツ・反応に関する 2, 3 の観察

次に、本集団における、BCG 接種によるツ・反応推移の概略を示し、それより、これらの症例の本集団中に占める位置を明らかにしたいと思う。

ツ・反応の術式：予研製標準ツベルクリン 2,000 倍稀釈液 0.1cc を前膊皮内に接種し、48 時間後判定した。判定の方法は、発赤の直径平均 4mm 以下を陰性、5~9mm を疑陽性、10mm 以下を陽性とし、さらに陽性者を、弱陽性 (+)：発赤だけのもの、中等度陽性 (H)：発赤に硬結の明らかに認められるもの、強陽性 (H+)：発赤および硬結の他、二重発赤、水泡形成等の認められるもの、の 3 つに分類した。

BCG 接種の術式：ツ・反応の陰性および疑陽性者に、その都度 BCG を接種した。BCG の接種方法は、初めの 3 年間は皮内法により、後の 3 年間は乱刺法によつた。その術式は、皮内法：0.4mg/cc の BCG 生理的食塩水浮遊液を上膊外側皮内に 0.1cc ずつ注射した。乱刺法：80mg/cc の BCG 蒸溜水浮遊液を用い、直径 1cm 以内の円の中に初接種では 30~40 回、再接種では 15~20 回乱刺を行つた。

表 1 は、本集団の検診開始時および現在のツ・反応の状態を示している。すなわち、検診開始時のツ・反応は 22.6% の陽性率であるが、検診開始後 5~7 年を経過した現在のそれは、96.0% で、初回検診時の陰性者 2739 名中その 95.5% が陽性転化をきたしている訳である。

この中には、その間の自然感染者が含まれている訳で

表 1 初回検診時および現在のツ・反応の状態

性別	T.R				計	初回検診時 陽性	合計
	+	++	+++	±・-			
男	1215	145	14	89	1463	380	1843
女	1084	122	18	52	1276	448	1724
合計	2299	267	32	141	2739	828	3567
%	95.5		10.9			22.6	

あるが、ツ・反応のみでそれを区別することは困難である。しかし、中等度および強陽性者がこのうちの10.9%を占め、これらは数年を強反応で経過しているの、ほぼ自然感染者のみと考えてよからう。

次に、これらの陽性者がいつ陽性転化をきたしたかをみると、表2の如くで、3~4年前から陽性を示しているものが、過半数を占めていることが認められた。この知見は、さらに今年度陰性者 141名についての観察からも、ほぼ同様な成績が得られた(表3)。

表 2 ツ・反応陽転者の陽性持続年数とBCG接種回数

経過年数	BCG接種回数							合計	
	1	2	3	4	5	6	7	数	%
6	11							11	
5	55	23						78	3.0
4	407	336	79	21	2			845	32.5
3	154	403	290	169	33	4	1	1054	40.6
2	28	103	105	67	56	11		370	14.1
1	29	40	36	40	18	12	6	181	7.0
1年未満		23	18	14	1	3	0	59	2.2
合計	684	928	528	511	110	30	7	2598	
%	26.5	35.9	20.4	12.0					

表 3 BCG接種によるツ・反応の陽性持続年数(今年度ツ・反応陰性者についての観察)

経過年数	BCG接種回数							合計	
	1	2	3	4	5	6	7	数	%
5	1							1	
4	15	7		2				24	17.0
3	3	21	5	8	2			39	27.7
2	9	11	11	3	1	1		36	25.5
1	2			1	2	1		6	
1年未満	5	8	11	4	4	2	1	35	24.8
合計	35	47	27	18	9	4	1	141	
%	24.8	33.3	19.1	12.8	6.4				

次に、全症例についての本観察期間中におけるBCG接種回数をみると、表4の如くで、1~3回接種の者が約80%を占めていることがわかる。

表 4 BCG接種状況

BCG接種回数	数	%
1	719	26.2
2	975	35.6
3	555	20.3
4	329	12.0
5	119	4.3
6	34	1.3
7	8	
合計	2739	

以上より、本集団におけるBCG接種後のツ・反応は、1~3回の接種で持続的に陽性となる者が多く、また陽転したツ・反応は2~4年持続する者がそのほとんどであることが認められた。

なお著者らのいわゆる難陽転者の症例は、BCG接種回数の7回、6回および5回の者の中から、無選択的に選んだものである。

3) BCG難陽転者と血液型との関係

実験方法: 東大血清学教室より標準A型およびB型血清(Titer 128倍)の分譲を受け、型の如く行つた。

成績: 表5に示す如くで、両群に有意の差は認められなかつた。

表 5 血液型との関係

分類	難陽転者		易陽転者	
	例数	%	例数	%
血液型				
A	25	37.3	26	40.0
B	18	26.9	16	24.6
AB	7	10.4	3	4.6
O	17	25.4	20	30.8
合計	67		65	

4) BCG難陽転者と、精製痘苗による皮膚アレルギー反応との関係

実験方法: 東大伝染病研究所より譲渡された精製痘苗の0.3ccを上膊外側皮下に接種し、48時間後発赤の大きさを計測した。なお本集団は、1~2年前に種痘を受けていた。

成績: 両群における発赤の平均値をみると、表6の如くで、易陽転者のそれは76.5mmであるに対し、難陽転者のそれは68.6mmで、難陽転者の方が弱いことが認められた。これは推計学的に有意であつた。

5) 難陽転者とチフス免疫との関係

実験方法: チフスワクチン(北研製 Lot No. 4471)の0.1ccを上膊外側部に皮内接種し、接種後1ヵ月、および3ヵ月目の抗体価の変動を、Widal反応を行つて検索

表6 精製痘苗による皮膚アレルギー反応との関係

皮膚反応 分類	例数	平均値	標準偏差	信頼限界
難陽転者	66	68.6	12.9	71.8>m>65.4
易陽転者	67	76.5	14.5	72.9>m>80.1

した。

成績：表7にみる如く、両群の間にその抗体価の変動に、有意の差は認められなかつた。

表7 Widal 価の変動との関係

前値との比較	接種後	難陽転者		易陽転者	
		1月	3月	1月	3月
×32		1			1
16		2	2	1	1
8		5	1	1	
4		20	17	5	10
2		21	26	9	23
0		12	13	20	20
-2		2	1	16	7
-4			3	2	
-8					
-16					
合計		65	65	62	62
mc-1		0.952	2.317	0.354	1.955

6) 兄弟間におけるBCG接種回数との相関について

検査方法：本集団の中から、兄弟姉妹の関係にあるものを選び出し、その中で、兄弟のいずれもがBCGを接種したことがあり、しかも現在のツ・反応が両者とも弱反応(+)を示す271組について、兄弟間における、BCG接種回数との相関関係を検索した。

成績：表8にみる如く、兄弟間のBCG接種回数には、軽度の相関が認められたが、明らかではなかつた。

表8 兄弟間におけるBCG接種回数との相関

BCG回数	0	1~2	3~4	5~6	計
0	49	39	15	1	104
1~2	77	117	49	9	252
3~4	22	62	17	7	108
5~6	5	6	4	0	15
計	153	224	85	17	479

III 総括ならびに考案

年令12~16才の学童約3,500名につき、3~6カ月の間隔で、5~7年間にわたって検診を行つたところ、初回検診時の陰性者2,739名中、その95.5%が、現在陽性

転化をきたしていることを認めた。そしてツ・反応からみたBCGの効果は、BCG1~3回の接種で持続的にツ・反応の陽性転化をきたす者が多く、また陽転したツ・反応は2~4年間持続する者がそのほとんどであることが認められた。

次に、このうちから、BCGを頻回に接種しなければならなかつた者67名、および1,2回の接種で陽性転化をきたした者67名をそれぞれ無選択的に選び、それらの者について、血液型、精製痘苗による皮膚アレルギー反応、チフスワクチン接種による抗体価の変動等を検索し、その値を両群について比較検討したところ、わずかに、精製痘苗による皮膚アレルギー反応のみに両群の間に差が認められ、前者では後者に比し、それがやや弱い成績が得られた。

既種痘者に皮下種痘すると、アレルギー反応が起り、同反応は注射48時間後に最大になり、しかも本アレルギー反応は、個体の免疫とかなり密接な関係にあることが既に知られている⁹⁾。この点、免疫の指標として皮膚反応を検索している結核症の場合と、かなり類似しており、BCG難陽転者と易陽転者との間に、本アレルギー反応の強さに差がみられたことは興味があると思われる。

それに対し、免疫の指標として血中抗体を観察しているチフス免疫の場合は、両群の間に有意の差は認められなかつた。この点は、塩田⁴⁾、庄田⁵⁾らの報告と一致している。

また、布目¹⁰⁾、古畑¹¹⁾らは、ツベルクリン液および結核菌にB型物質を証明し、これを抗原として免疫すると、動物にB抗体が増加すること、さらに同一型質抗原の作用により抗体産生に拮抗作用のみられることより、B型およびAB型の人にはBCG難陽転者が多いのではないかとしているが、著者らの成績では、難陽転者および易陽転者の間に、その血液型に大差は認められなかつた。

次に著者らは、BCG接種後のツ・反応の強弱に示される個体の反応性が、如何なる遺伝的關係にあるかを検討するため、本集団から兄弟姉妹の関係にある者を選び出し、兄弟間のBCG接種回数との相関関係を検索してみた。われわれの調査成績では、兄弟間のBCG接種回数には軽度の相関関係が推定されたが、かかる調査方法では明らかな遺伝的關係を検討するには不十分であつた。

さきに平山¹²⁾は、BCG接種後のツ・反応の個体差に顕著な同胞集積性を証明し、結核の体質問題を考察する際に、BCGに対する反応の個人差を追求することも一つの重要な研究方法であることを指摘し、また川村¹³⁾は、母子のBCG接種後のツ・反応が、強い相似性のあることを認め、これより、個体のBCG接種に対する反応性が、遺伝的素質に支配されているのではないかとし

ている。さらに Palmer¹⁴⁾、三上¹⁵⁾は、双生児法によるツ・反応の研究より、結核感染後のツ・アレルギーを発現させる個体の反応力は、遺伝的素因の関与を受けていることを明らかにしている。

著者らの成績では、これらの報告を裏付ける明らかな知見を得ることはできなかったが、いわゆるBCG難陽転者は遺伝的体質に支配されているのではないかとと思われるので、目下更に症例を増して検索を進めつつある。

また遠城寺¹⁶⁾は、BCG難陽転児は、体質傾向度低く、自律神経機能よりみて交感神経型を示すものが多いことを報告している。そこで著者らも、これらの者についてその体質傾向を検索するため、2、3の間診による調査を試みたが、両群の間に差が認められず、BCG難陽転者についての明らかな体質傾向を挙げることはできなかった。

IV 結 語

3～6カ月の間隔で、5～7年間にわたって検診を行ってきた学童3,500名(年齢12～16才)のうちから、BCG接種後のツ・反応の経過からみて両極端にあるもの、すなわち、頻回のBCG接種を要した者と、これと反対にBCG接種1～2回でツ・反応の陽転した者から、おのおの67名を無選択的に選び出し、前者をいわゆるBCG難陽転者、後者をこれに対し易陽転者として、これらの症例につき2、3の検索を行った。

なお本集団においては、BCG1～3回の接種後、持続的にツ・反応は陽性となる者が多く、また陽転したツ・反応は2～4年間持続する者が多い。

1) 難陽転者および易陽転者の間に、血液型の分布に有意の差は認められない。

2) 難陽転者では易陽転者に比し、精製痘苗による皮膚アレルギー反応が弱い。

3) しかし、チフスワクチン接種後の血中抗体価の変動は、両群の間に差が認められない。

4) 兄弟間のBCG接種回数には、軽度の相関関係が推定され、いわゆるBCG難陽転者は遺伝的体質に支配

されているのではないかとと思われる。

5) しかし、BCG難陽転者についての明らかな体質傾向を挙げることはできなかった。

柳沢部長、北本教授の御指導、御校閲、およびいろいろ御援助して戴いた小山町町医の諸氏に心から感謝します。

文 献

- 1) 木田文夫：日本臨床結核，7：369，昭23.
- 2) 田部英雄：結核，27：255，昭27.
- 3) 富士 山：日本臨床結核，12：207，昭28.
- 4) 塩田憲三他：結核，29：161，昭29.
- 5) 庄田 勲：金沢大学結核研究所年報，13(中)：83，昭30.
- 6) Rich, A.R. : The Pathogenesis of Tuberculosis. Blackwell. s.p. 1951.
- 7) Lurie, M.B. :
 - a) Am. Rev. Tbc., 59: 186, 1949.
 - b) Am. Rev. Tbc., 59: 168, 1949.
 - c) Am. Rev. Tbc., 59: 198, 1949.
 - d) Jour. of Immunology, 68: 369, 1952.
- 8) 原沢道美他：結核，31:
- 9) 矢追秀武：種痘，南条書店，昭22.
- 10) 布日常雄：総合医学，10：39，昭28.
- 11) 古畑種基：総合医学，10：2，昭28.
- 12) 平山 雄他：公衆衛生学雑誌，5：87，昭23.
- 13) 川村 達：
 - a) 結核，24：101，昭24.
 - b) 結核，27：664，昭27.
 - c) 結核，28：7，昭28.
- 14) Palmer, C.E. : Pub. Health Reports, 66: 259, 1951.
- 15) 三上理一郎：結核研究の進歩，14：133，昭31.
- 16) 遠城寺宗徳：日本小児科学会53回総会宿題報告，昭25.