

## 遅発ツベルクリン反応に関する研究

## 第2報 遅発ツベルクリン反応の成因および本態について

橋 本 一 郎

日本大学医学部公衆衛生学教室 (指導 野辺地慶三教授)

受付 昭和 51 年 10 月 16 日

遅発ツベルクリン反応(以下ツ反応と略)は Pirquet<sup>28)</sup>が夙に注目している現象であるが、その後は僅かに Wolff-Eisner<sup>29)</sup>, Malmros および Hedvall<sup>30)</sup>らが記載しているにすぎず、諸家に省みられることが少なくして今日に至っている。わが国においても本現象は比企ら<sup>31)</sup>, 岡<sup>32)</sup>, 小林(義)<sup>33)</sup>, 北本ら<sup>34),35)</sup>, 古賀・前田ら<sup>36),40)</sup>, 岡田・伊藤ら<sup>37)~39)</sup>および野辺地・中村<sup>17)</sup>がこれを紹介しないし報告しているにすぎない現状である。

岡田らおよび著者の観察によれば本現象は現在諸集団のツ反応検査に際して陰性あるいは疑陽性者の数10%にこれが認められるものである。しかるにツ反応成績の判定はわが国においては常法によつてツ液注射後48時間で、また諸外国においても24~72時間で行われ、それ以後の時間的経過の追求は行われない。したがってツ反応の遅発反応発現の事実はツ反応検査の実際において全く看過されているわけである。遅発反応がもし結核感染あるいはBCG陽転の事実に関係な事象ならば、今日の如くツ反応検査の実際において問題外に看過されていて差支えないのであるが、もし本現象が結核感染あるいはBCG注射に基くアレルギーの表現であるならば結核検診に際し現在の如く本現象を全く度外視しているのは甚だ当を欠く行為なわけである。したがって遅発反応の成因を究明しツ反応検査の実際においてこれを追求することの要否を決定することは緊急の要務である。よつて著者はツ反応の遅発反応の本態の究明を企図し、まずその前提として遅発反応の発現様式を観察し、次いでその本態の研究を行った。そして第1報においては遅発反応発現様式の法則性に関する所見を報告したのであるが、本報告においては遅発反応の成因およびその本態についての研究成績を報告する。

## 研究 方法

本研究においても第1報の場合と同様に埼玉県川越市内某小学校児童 1,261名をその対象とした。そして昭和29年12月全員に常法に従いツ反応を行い、左前膊のツ反応検査慣用部位(以下左腕と略)において発赤の48時間値が9 mm 以下のもの、すなわち陰性あるいは疑陽性者131名および右前膊における前記の左前膊の慣用部位の対称部位(以下右腕と略)において同様の反応を呈する

もの181名をえらび、その後12日間すなわちツ注射後14日間に亘り連日ツ反応検査を行い、72時間以後において10mm 以上の発赤を示すものを遅延反応例とした。そしてこのような遅延反応例について結核感染の有無およびBCG接種層と遅発反応発現頻度との相関ならびに遅発反応発現層とBCG副作用、ツ反応の強度および結核感染の有無との相関を観察した。

次いで前記の対象学童中から上述の昭和29年12月のツ反応検査の5ヵ月後の30年5月および1年後の12月の3回に亘り、ツ反応の日次変動を観察し得た下の如き4群の学童を選出した。

1. 初回観察の際右腕に遅発反応を示した52名(R)。
2. その対照例、すなわち初回観察時右腕の48時間値がR群と同等であつて、かつ72時間後遅発反応を示さなかつたもの52名(R')。
3. 初回観察の際左腕に遅発反応を示したものの17名(L)。
4. その対照例、すなわち初回観察の際左腕の48時間値がL群と同等であつてかつ72時間後遅発反応を示さなかつたもの17名(L')。

そして上記4群の学童を対象として遅発反応の有無とその後の促進反応発現傾向の観察を行った。これらの対象児童群は上記3回の他に昭和30年1月ツ反応検査を受け、かつその一部は1月および4月にBCG接種を受けている。

ツ反応は第1報と同様に左右前膊屈側において肘関節屈側の皺襞を底辺とする正三角形の頂点に当る部位に2,000倍稀釈ツベルクリン液 0.1ml ずつを型の如くに注射した。ツ液は初め結研製 Lot No. 617を用いたが、昭和30年5月および12月検査の際は Lot No. 617と同一原液No. 27から同一の方法で調製され、これと等力価を有するものと想定された Lot No. 627を用いた。

## 研究 成績

## I 結核感染の有無およびBCG接種層と遅発反応発現頻度

## (1) X線所見の有無と遅発反応発現頻度

X線検査の結果の所見の有無と遅発反応発現頻度との相関を観察するに表1の如くであつた。ここにX線所見

ありという5例はいずれも肋膜癒着 (VIII B 1, 2型), あるいは石灰沈着 (X型) の治癒所見であつて, 現症の結核患者はなかつた。対象が小学生であつたためX線有所見者の例数が少なかつたが, 左右両腕ともX線所見の有る群と無い群との間に遅発反応発現頻度に有意差が見られなかつた。

表 1 X線所見と遅発反応発現頻度との相関 (右)

遅発反応 \ X線所見	X線所見		計
	あり	なし	
あり	1 (33.3)	70 (39.3)	71 (39.2)
なし	2 (66.7)	108 (60.7)	110 (60.8)
計	3 (100.0)	178 (100.0)	181 (100.0)

(左)

遅発反応 \ X線所見	X線所見		計
	あり	なし	
あり	1 (50.0)	28 (21.8)	29 (22.2)
なし	1 (50.0)	101 (78.2)	102 (77.8)
計	2 (100.0)	129 (100.0)	131 (100.0)

X線検査有所見者 いずれも結核治癒像を示していた

表 2 BCG接種回数と遅発反応発現頻度との相関 (右)

遅発反応 \ BCG回数	BCG回数		計
	0 ~ 1	2 ~	
あり	45 (45.0)	28 (34.6)	71 (39.2)
なし	57 (57.0)	53 (65.4)	110 (60.8)
計	100 (100.0)	81 (100.0)	181 (100.0)

(左)

遅発反応 \ BCG回数	BCG回数		計
	0 ~ 1	2 ~	
あり	21 (25.6)	8 (17.6)	29 (22.2)
なし	61 (74.4)	41 (82.4)	102 (77.8)
計	82 (100.0)	49 (100.0)	131 (100.0)

(2) BCG接種回数と遅発反応発現頻度

BCG接種回数と遅発反応発現頻度との相関を観察するに表2の如くであつた。本実験に用いた集団においては, BCG接種は小学校入学後に限られていると見做して良いので, 最終BCG接種の時期は8カ月ないし5年前ということになる。BCG接種回数は1回以下と2回以上に大別した。

遅発反応発現頻度は左腕は右腕より低いことは第1報に述べた如くであるが, 両腕別に見ればBCG接種既往暦の少ないもの(1回以下)も, 多いもの(2回以上)も遅発反応の発現頻度には差が認められなかつた。

II 遅発反応発現暦とBCGの副作用, ツ反応の強度および結核感染の有無

(1) 遅発反応発現の有無とBCGの副作用の強弱

遅発反応検査後1カ月してから, 法に従い左腕に再びツ注射を行い, その発赤9mm以下のもの103名にBCG接種を施し, 先の遅発反応発現の有無とBCGの副作用を観察した。このBCGの副作用の症状の観察は接種1カ月後にこれを行つた。副作用は痂皮を形成して局所の治癒しかけているもの(K)と痂皮の下に膿のあるもの(KP), あるいは潰瘍になつているもの(G)との2群, すなわち Koch 現象の弱いものと強いものとに区別した。この場合痂皮ないし潰瘍の大きさはすべて直径9mm以下であつて, それほど強い反応はなかつた。そして先の

表 3 遅発反応の有無と1カ月後実施したBCGの副作用 (BCG接種後1カ月の局所変化)の強弱との相関 (右)

遅発反応 \ BCG局所	BCG局所		計
	K	KP・G	
あり	3 (27.3)	8 (72.7)	11 (100.0)
なし	19 (50.0)	19 (50.0)	38 (100.0)
計	22 (44.9)	27 (55.1)	49 (100.0)

(左)

遅発反応 \ BCG局所	BCG局所		計
	K	KP・G	
あり	3 (27.3)	8 (72.7)	11 (100.0)
なし	24 (50.0)	24 (50.0)	48 (100.0)
計	27 (45.8)	32 (54.2)	59 (100.0)

注 1) 数字は例数(%)を示す

- 2) K : 痂皮を形成し治癒しかけているもの
- KP : 痂皮の下に膿のあるもの
- G : 潰瘍になつているもの

遅発反応発現の有無と、BCG接種局所がKの群およびKPまたはGの群の両群との相関を求めたところ表3の如くであった。すなわち左右両腕ともに遅発反応を発現しない者では副作用のKおよびKP・G群が同数であったが、遅発反応発現者ではK群よりKP・G群が著明に高率であった。すなわち遅発反応非発現者はBCGの副作用が軽重同数であったが、その発現者では強い副作用を示すものが断然多かつた。

(2) 遅発反応発現の有無と5ヵ月後のツ反応強度

先の遅発反応検査の5ヵ月後に左右両腕に再びツ反応を行い、先の遅発反応発現の有無と48時間後のツ反応判定成績との間の相関を観察したがその成績は表4の如くであった。上述の如く遅発反応検査の1ヵ月後に対象者にBCG接種が行われているため、対象の大部分のものはBCG陽転を起しているのツ反応陽性率が高かつた。5ヵ月前のツ反応検査の際遅発反応を見なかつたもののツ反応陽性率は全対象の陽性率と同様90%以下であったが、遅発反応を示した者の陽性率は左腕では95.8%、右腕では98.3%で遅発反応発現者の陽性率が非発現者より高い傾向が見られた。そして左腕は促進反応が強く偽陰性者が多いので、本問題も右腕の陽性率で評価すべきである。

表4 遅発反応の有無と5ヵ月後のツ反応強度との相関 (右)

遅発反応	5ヵ月後ツ反応		計
	9mm以下	10mm以上	
あり	1 (1.7)	56 (98.3)	57 (100.0)
なし	11 (10.2)	97 (89.8)	108 (100.0)
計	12 (7.3)	153 (92.7)	165 (100.0)

(左)

遅発反応	5ヵ月後ツ反応		計
	9mm以下	10mm以上	
あり	1 (4.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
なし	13 (13.0)	87 (87.0)	100 (100.0)
計	14 (11.3)	110 (88.7)	124 (100.0)

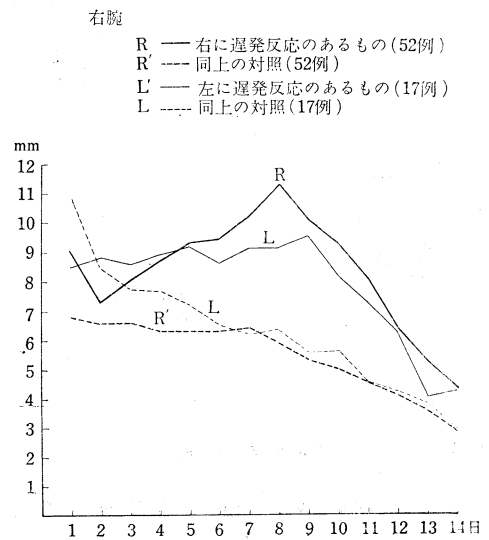
注 数字は例数(%)を示す

発見できなかつた。すなわち遅発反応発現者から発病者が多いという現象は見られなかつた。

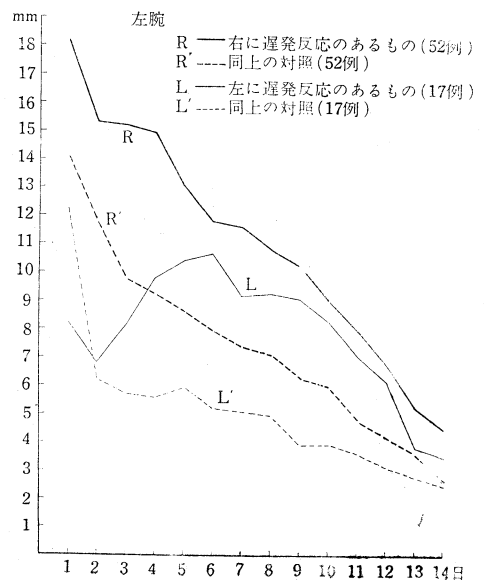
III 遅発反応発現の有無とその後の促進反応発現傾向との関係

第1報の昭和29年12月の遅発反応観察の際その対象とした学童の中から、研究方法の項に述べたように、5ヵ月後の昭和30年5月および1ヵ年後の昭和30年12月の前後3回に亘りツ反応の日次変動を観察することのできたR, R', LおよびL'の4群の学童を観察対象にえらんだ。そして上記4群の学童を観察対象にえらんだ。そして上記4群の学童について下の如き観察を行った。

(1) 初回および第2回観察時のツ反応平均発赤径の日次変動 (その1)



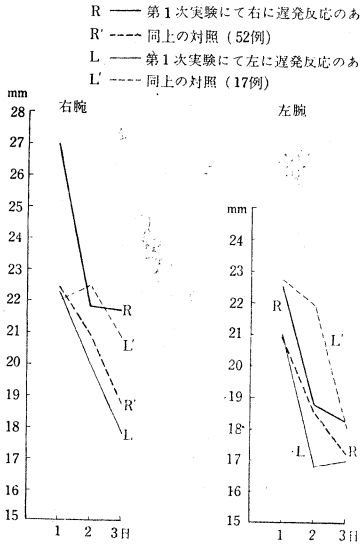
(b) 初回ツ反応検査時の発赤平均径の日次変動(その2)



(3) 遅発反応発現の有無とその後5ヵ月間の新発生X線有所見者

遅発反応検査の5ヵ月後に再び全員にX線間接撮影を行ったが、遅発反応の有無にかかわらず、新有所見者は

図2 第2回ツ反応検診時の発赤平均値の日次変動



次変動の比較観察

初回および第2回観察時におけるツ反応の平均発赤の日次変動を図示すれば図1および2の如くである。初回観察時の成績(図1)について見るに、右腕ではR群が、また左腕ではL群が72時間以後においてツ反応発赤平均値曲線に明らかな峰、すなわち遅発反応を示している。その頂点はそれぞれ8日目および6日目であつて、第1報に述べた遅発反応例の日次別頻度の曲線の頂点と一致している。この2群以外では右腕においてL群および低位ではあるがR'群が同様の傾向を示している。また左腕においてL'群にも遅発反応発現傾向が見られる。しかしながら両腕のその他の各群の曲線は下降の一直線を辿つていて遅発反応は見られなかつた。

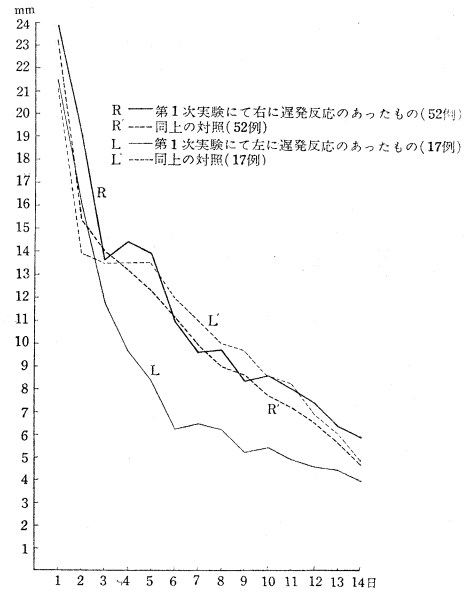
第2回観察時における成績(図2)について見れば、右腕においては前回の観察時に著明な遅発反応を示したR群の第1日目の平均発赤径は前回に比し18mm大となり著しい促進反応を示し、また同じく右腕において前回遅発反応傾向を示したL群およびR'群の発赤径は前回に比してそれぞれ14mmおよび15mm大となり、同程度の促進反応を呈していた。そして遅発反応傾向が見られなかつたL'群では促進反応は不明であつた。左腕においては前回は著明な遅発反応を示したL群の第1日の発赤径は前回に比し13mm、また前回遅発反応傾向を示したL'群は10mm大となり、ともに明らかな促進現象を呈している。しかるに両腕において前回遅発反応が見られなかつたRおよびR'群の第1日の発赤径の上昇は僅かに4ないし5mmにとどまり促進現象が明らかでなかつた。左腕の促進反応の強度が右腕より小さいのは、左腕では初回検査時に既に促進反応が相当起つておつたためである。したがつて本現象も右腕の数値をもつて評価すべきである。

以上の如く前回の検診時に著明な遅発反応を起した群ほど第2回の検診時に著しい促進反応を示したが、前回遅発反応の見られなかつた群では第2回に促進反応が明らかでなかつた。

(2) 第3回観察時のツ反応平均発赤径の日次変動

昭和30年12月すなわち初回の検診時より1年後の第3回の検診時には、前2回同様の対象R, R', LおよびL'の4群に対し、右腕においてツベルクリン反応検査を行つた。そしてその平均発赤径の日次変動を観察したが、これを図示するに図3の如くであつた。すなわち各

図3 第3回ツ反応検診時の発赤平均値の日次変動



群とも一様に著しい促進現象を示し、その間に差異が見られなかつた。これは昭和29年12月、30年1月および5月の前3回のツ液反復注射によりツ反応検査部位の促進反応が一様に強化された結果と解される。

考 察

1. 遅発反応は結核感染あるいはBCG接種に由来するアレルギー反応であるか

Malmros および Hedvall<sup>30)</sup> は2例の遅発反応例を記載しているが、その1例はツ反応注射の16日後に現われ、77日後X線で結核感染像を発見したと述べている。小林(義)<sup>33)</sup>はツ注射後8日目に陽転し、その後肋膜炎に罹患した症例を記述している。北本・勝又<sup>35)</sup>は諸集団の集団検診において発見した陽性者中3~4%は遅発性であつたこと、また感染モルモット10匹中5匹は遅発反応を呈したことを報じている。岡田ら<sup>37)~39)</sup>は小・中学生の集団検診において遅発反応発現者の4.2%に結核感染を疑はしめるX線陰影を見たが、その因果関係を確認するには至らなかつたといつている。以上4報告中前3者

は遅発反応は結核感染に由来するものとしていると解される。

岡田ら<sup>37)~39)</sup>はまた遅発反応接種回数と遅発反応発現頻度との間に有意相関が証明できなかつたが、両者の関係は今後の観察にまつとして結論を留保しているが、古賀・前田<sup>35)</sup>はこの間の有意関係を肯定することに傾いている。

遅発反応が結核の自然感染あるいは弱毒菌であるBCGの人工感染に由来するアレルギー反応でないならば、現在各国におけるツ反応の実際におけるが如く遅発反応発現の事実を全く無視して差支えない。しかしながらも上記の2, 3の諸家の所見の如く、本反応が結核感染あるいはBCG接種に由来するアレルギー反応であるならば、これを全く看過しているツ反応検査の現状は甚だしく妥当を欠く措置である。このような次第で遅発反応の成因如何の問題は本反応に関する最大でかつ緊急に究明を要する課題である。

よつて著者は本論文の第1実験において第一にこの問題を探り上げたのである。そして(1)項においては結核の自然感染と遅発反応との相関を観察したのであるが、対象が有病率の低い小学生であつたので、有所見者の例数が少なく決定的な結論は出し難かつたが、少なくとも両群の遅発反応発現頻度の間に有意差が認められなかつた。

第1実験の(2)項においてはBCG感染と遅発反応との関係の観察を行つた。すなわちBCG接種回数1回以下の群と2回以上の群との間の遅発反応発現頻度を比較したのであるが、両群の頻度の間に差異が認められなかつた。

以上の如く著者の実験においては遅発反応は結核の自然感染あるいはBCG感染に由来するアレルギー反応ではないという結果になつたが、従前の両者の関係を肯定する2, 3の説は大部分対照観察を欠く不備なものであるので、恐らくは常に対照と比較観察した著者の所見の方が正しいものと思われる。したがつてツ反応検査は現行規定通りに48時間で観察を打ち切つて遅発反応はこれを顧慮しないで差支えないものと認められる。

## 2. 遅発反応は特異反応であるか

以上の如く遅発反応はその発現に先行する結核感染あるいはBCG接種に由来するアレルギー反応ではないとするのが正しいと解されるが、次の問題は本反応は果して結核菌に無関係な非特異反応であるか、あるいは発現の時期はツ反応よりは遅延しているが、やはり結核菌に由来する特異反応であるかということである。

よつて著者はその第II実験においては遅発反応の特異性の検討を行つたのである。すなわち本実験においては遅発反応発現群と非発現群との間のBCG副作用、ツ反応強度および結核のX線発病の有無を比較観察したので

ある。最後の結核のX線有所見者の新発生の観察では、対象が小学生であつたのと観察期間が5カ月の短期間であつたため、両群ともに患者の発生を見なかつたのでなんらの結論も得られなかつた。しかしながらBCGの副作用すなわちKoch現象は遅発反応発現者の方が非発現者より強かつた。また遅発反応検査の5カ月後のツ反応検査において遅発反応発現者の方が強い反応を現わす傾向が見られた。

以上の如く遅発反応発現者群が非発現者群に比してBCGの副作用が著しく強く、ツ反応強度は5カ月後には前群が後群より強い傾向が見られたことは、遅発反応が特異反応であることの証左と思われる。

## 3. 遅発反応の成因ならびにその促進反応の関係

以上の如く遅発反応それ自身の本態は結核に特異なアレルギー反応の如くに見えるが、その成因は発現に先行する結核感染あるいはBCG注射に由来するものではないと解される。しからば本現象発現の機序は如何なるものであろうか。著者はこれは注射されたツ液によつて新たに生起されたツベルクリン・アレルギー反応と解するのである。ツベルクリンはハプテンであるので、従前は免疫作用がないと考えられたが、その反復注射に由来する促進反応は免疫現象と考えられるので、本物質は免疫元性があるものと考えなくてはならない。ただし促進反応は一般免疫反応と異なり局所に限局した反応であるので、ツベルクリンの免疫性は極めて微弱なものと考えなくてはならない。遅発反応も第1報に述べた如く発赤径からしても、硬結発生率からしても甚だ弱い反応である。このような遅発反応の性格は本反応は免疫元性が弱いハプテンであるツベルクリンに由来する免疫反応であるとの推定を裏書する事実である。

以上の如く促進反応と遅発反応とはともに注射されたツベルクリンに由来する弱いアレルギー反応と解される。よつて著者は第III実験において両反応の相関を検討したのであつた。その結果初回検査時に遅発反応の著明であつた児童群ほど5カ月後の促進反応が大であることを知つた。この事実は促進反応は注射されたツベルクリンにより遅発反応という段階を経て招来されるものであろうという推定に導くものである。

## 結 論

1. X線所見の有無およびBCG接種回数と遅発反応発現頻度との相関を観察して、遅発反応は先行する結核感染あるいはBCG接種に由来するアレルギー現象ではないものと考えられる結果を得た。したがつてツ反応の実際において現行法の如く観察時間を48時間で打ち切り、遅発反応の有無はこれを顧慮しないで差支えないものと認められる。

2. 遅発反応発現時と事後のBCGの副作用、ツ反応

の強度および結核感染の有無との相関を観察した結果、遅発反応それ自身は結核に特異なアレルギー反応と解される。そして遅発反応は促進反応と同様にツ反応検査の目的で注射されたツ液によつて、新たに惹起させられるものと推定される。

3. 最初の遅発反応検査時と次の5ヵ月後のツ反応再検時との本反応の発赤の平均径の日次変動曲線を比較観察した結果、遅発反応は一種の免疫反応であつて、その初期の状態である遅発反応に引続いて発現するもので、ともに注射されたツ液によつて招来されるものと推定される。

本研究に当り不断の御指導御鞭撻を賜つた恩師野辺地慶三教授に深甚なる感謝を捧げるとともに、またツ反応の実施に際し御助力を得た東大小児科教室の平山宏文学士の労を謝します。

本論文の要旨は日本結核病学会第34回関東地方学会(昭和30年11月12日)においてこれを発表した。

#### 文 献

- 1) 野辺地慶三・柳沢 謙他：厚生医学，1：16，昭15；2：41，昭16.
- 2) 野辺地慶三：日本臨牀結核，3：18，昭17.
- 3) 柳沢 謙：「ツベルクリン反応」，金原出版，東京，昭30.
- 4) 小池昌四郎：結核予防会研究業績，1：77，昭26.
- 5) 後藤正彦：長崎医学会雑誌，25，昭25.
- 6) 鈴木 寛：新潟医学会雑誌，65：165，227，昭26.
- 7) 益子健一：東鉄結核管理資料，79，昭26.
- 8) Halkjær-Lassen, L. et Gohansen, B.: Bull. WHO, 12: 197, 1955.
- 9) 齊藤 齊：日本公衛誌，2：(増刊号)，432，昭30.
- 10) 榎本 彰：医学研究，25：1645，昭30.
- 11) 野辺地慶三・前田鍵次・土屋高夫：文部省科学研究費結核研究班，発病研究科会，昭和27年度第3回分科会報，20，昭28.
- 12) 野辺地慶三・前田鍵次・土屋高夫：文部省科学研究費結核研究班，発病研究科会，昭和28年度第2回分科会報，3，昭28.
- 13) 野辺地慶三・前田鍵次・土屋高夫：文部省科学研究費結核研究班，発病研究科会，昭和28年度第3回分科会報，17，昭28.
- 14) 野辺地慶三・前田鍵次・土屋高夫：結核，28：608，昭28.
- 15) 野辺地慶三・前田鍵次・土屋高夫：結核，29：(増刊号)，160，昭29.
- 16) 野辺地慶三・寺田幾造：日本公衛誌，2：(増刊号)，436，昭30.
- 17) 野辺地慶三・中村義一：日本公衛誌，2：(増刊号)，435，昭30.
- 18) 野辺地慶三・中村義一・橋本一郎：結核，31：51，昭31.
- 19) 野辺地慶三・池上宗直：結核，31：309，昭31.
- 20) 野辺地慶三・橋本一郎：結核，31：387，昭31.
- 21) 前田鍵次：結核研究の進歩，7号，221，昭29.
- 22) 前田鍵次：日本臨牀結核，14：352，昭30.
- 23) 土屋高夫：未発表.
- 24) 中村義一：結核，31：46，昭31.
- 25) 寺田幾造：結核，31：290，333，397，昭31.
- 26) 池上宗直：結核，31：338，404，459，531，昭31.
- 27) 伊東弘祐：東京衛生局事務報告書，17：37，昭31.
- 28) Pirquet, C. von: "Allergie", August Hirschwald, Berlin, 1910.
- 29) Wolff-Eisner: Z. Immunitätsforsch., 35: 215, 1923.
- 30) Malmoros u. Hedvall: Tbk. Bibliothek, T.A. Barth, Leipzig, 25, 1938.
- 31) 比企能達・羽生順一：「結核とアレルギー」，南山堂，東京，155，157，昭18.
- 32) 岡 治道：日本医師会雑誌，19：1291，昭18.
- 33) 小林義雄：結核，9：1291，昭6.
- 34) 北本 治・粥川専齊：診断と治療，34：8，昭21.
- 35) 北本 治・勝又康介：結核，24：253，昭24.
- 36) 古賀 孝・前田正美：臨牀内科小児科，9：261，昭29.
- 37) 岡田 博・樋口俊次他：結核の臨牀，2：52，昭29.
- 38) 伊藤雅夫・樋口俊次：日本公衛誌，2：(増刊号)，435，昭30.
- 39) 伊藤雅夫・樋口俊次・岡田 博：結核，31：(特別号)，24，昭31.
- 40) 前田正美：鹿児島医学雑誌，28：132，昭30.