

## 乳幼児におけるツベルクリン遅発反応について

伊 藤 雅 夫

名古屋大学医学部予防医学教室（指導 岡田 博 教授）

受付 昭和 32 年 12 月 3 日

## I 緒 言

ツベルクリン反応（以下ツと略）が結核予防と治療に果してきた重要性についてはいうまでもないことであるが、ツには現在なお種々の問題が存しているのである。その1つとして、ツ遅発反応、すなわち、48時間の反応が陰性または疑陽性であつて、72時間あるいはそれ以後数日たつてはじめて発赤を示したり、硬結を示す者のあることをわれわれはときどき経験しているが、かかる現象が年齢層、BCG接種回数、その他の条件により如何なる頻度に見られ、また、如何なる理由によつて起るか、ことに結核感染との関係についてはいままでほとんど報告されていない。僅かに Pirquet<sup>1)</sup>の報告があり、また、比企、羽生<sup>2)</sup>、は発赤が48時間10mm以下でも72時間または4~5日後に10mm以上となるものもあり、かかる時も陽性とみなすと記し、北本、粥川<sup>3)</sup>は旧制中学および看護婦を対象とし、0.8~9.5%に遅発反応者のあつたことを報告しているにすぎない。著者は岡田ら<sup>4)</sup>と共に、中学生の32.2%に発赤を、16.4%に硬結をみる者のあることを報告し、また、他の年齢層についても相等の高率に遅発反応者を認めたことを報告した<sup>5) 6)</sup>。また、岡田<sup>8)</sup>はP.P.D.Sを使用し遅発反応の調査を行い16.3~57.4%に認めたことを報告している。また、光永ら<sup>9)</sup>も成人層について調査し47%に認めている。その他、古賀、前田<sup>10)</sup>は小学生の6.4%に、中村<sup>11)</sup>は学童の皮厚測定で4.3%に、野辺地、橋本<sup>12) 13)</sup>も、小学生の22.1~39.2%に存在することを報告している。しかしながら乳幼児層については未だ報告を見ないのである。著者は1954年以來乳幼児層を対象とし調査し種々の知見を得たのでここに報告する。

## II 検 査 方 法

検査対象は豊橋市内所在の保育園、乳児院であり、その年齢構成は表1の如くである。検査方法は1954年5月、日本BCG会社製 Lot. No. 577 および1956年6~8月 No. 679のツ液を使用し、合計929人中341人の陰性、疑陽性者を得、これら陰性、疑陽性者に対しては、その後14日間すなわち、ツ注射後2日目（48時間）より15日目まで毎日、ほぼ同時刻に発赤、硬結を測定した。

表 1 検査対象年齢構成

年 令	ツ 注 射 人 員	陰 性 ・ 疑 陽 性
0 ~ 1	11	11
2	14	13
3	79	38
4	229	102
5	528	160
6	66	17
計	929	341

もちろん各集団とも著者自ら注射および判定を行った。

ツ注射は0.1ccを左前膊皮内に行い反応成績の正確を期するため注射部位を左前膊屈側、肘関節より末梢方向に前膊長のほぼ $\frac{2}{3}$ の部位とした。もちろん、注射筒と注射針は接合のもれのないものを選び、正確に0.1cc皮内接種を行うため、目盛の他、ツ注射によるほぼ8mmの丘隆の生ずる点も参考とし、かつ、注射筒および針は一度も、BCG接種に使用したことのないものを用いた。BCG接種回数、ツ注射回数については、予防接種手帳の記載によつた。これは豊橋市ではBCG接種台帳の他、市民に予防接種手帳を交付し、注射を受ける度にその事実、ツ反応であれば反応の結果を記入することになつており、幼稚園等でツ注射を行った時もその成績を記載しているので、可及的正確にとらえられたものと考えられる。

また、結核感染との関係を見るため、1956年施行の集団については、遅発反応を示した全員にX線直接撮影を行うと共に、遅発反応を示さなかつた群に対してもX線間接撮影（6×6判）を行った。

統計的吟味は、危険率5%で有意差を検定した。

## III 検 査 成 績

a) 48時間のツ反応が陰性、疑陽性であつて、72時間またはそれ以後に発赤の縦径と横径の平均が10mm以上となるか、または硬結の縦径と横径の平均が5mm以上となる者を遅発反応者と称すと（以下、硬結の有無にかかわらず発赤10mm以上のものを発赤と、また、発赤の有無にかかわらず硬結5mm以上の者を硬結と記す。）遅発反応者は表2の如く26.6%であつた。これを反応の

表2 年令別遅発反応出現率

年令	陰疑陽 性性	遅発反応者					
		(実数)				(反応の種類)	
		計	発赤のみをみるもの	硬結のみをみるもの	発赤および硬結をみるもの	発赤	硬結
0~1	11	0	0	0	0	0	0
2	15	1	1	0	0	1	0
3	38	5	4	1	0	4	1
4	102	23	19	0	4	23	4
5	160	57	45	0	12	57	12
6	17	5	5	0	0	5	0
計	341	91 (26.6)	74 (21.6)	1 (0.3)	16 (4.7)	90 (23.4)	17 (4.9)

( )は陰性、疑陽性に対する%

種類別にみると発赤26.4%、硬結4.9%となっていた。すなわち発赤のみを認めたもの21.6%、硬結のみを認めたもの0.3%、発赤および硬結を認めたもの4.7%であった。

b) 年令別にみると表2の如く、概ね年令の増加と共に遅発反応出現率も高くなっている。反応別にみると発赤は年令の増加と共に高くなっているが、硬結では著しい傾向を示すには到らなかった。また、1才以下では遅発反応者は発見されなかった。

c) 性別出現率は表3の如く男26.5%、女26.9%で性

表3 性別遅発反応出現率

性	陰疑陽 性性	遅発反応		
		実数	反応の種類別	
			発赤	硬結
男	170	45(26.5)	44(25.9)	10(5.8)
女	171	46(26.9)	46(26.9)	7(4.0)

( )は陰性、疑陽性に対する%

による差を示さなかった。反応の種類別にみても、発赤、硬結とも性別による差は示さなかった。

d) 遅発反応は48時間ツ陰性群と、疑陽性群のいずれ

表4 48時間ツ陰性、疑陽性別遅発反応出現率

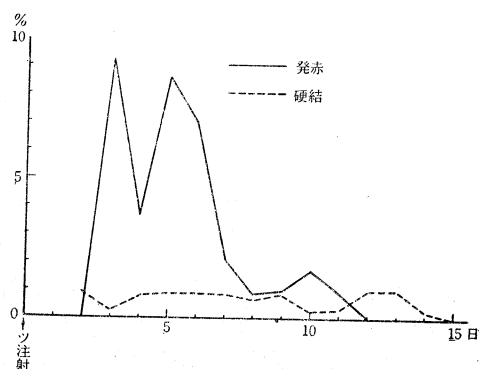
48時間 のツ反	陰疑陽 性性	遅発反応			
		実数	反応の種類別		
			発赤	硬結	
陰性	150	16(10.6)	16(10.6)	2(1.3)	
疑陽性	191	75(39.3)	74(38.8)	15(7.8)	

( )は陰性、疑陽性それぞれに対する%

に多いかをみると、表4の如く、陰性群からは10.6%、疑陽性群からは39.3%で後者の方により多くの遅発反応者を認めた。反応の種類別にみても発赤、硬結、いずれの場合も疑陽性群に多く認めた。

e) 遅発反応の日別経過をみると、遅発反応を初めて認める日は図1の如く、発赤は3日目が高く以後概

図1 初発日別遅発反応出現率



ね日時の経過と共に減少し、12日目以後は初めて遅発反応を示すものは認められなかった。なお4日目が低いのはこの日が日曜に当たった集団が多いため、検診人員が少なかった故と思われる。また、硬結は全観察日とも認めたが平坦な曲線を示した。

日別出現率では図2の如く発赤は3日目以後高くなり7日目に最高となり以後減少する一峰性の曲線を示した。硬結もまた7日目~9日目に高く認める一峰性の曲線を示した。

図2 日別遅発反応出現率

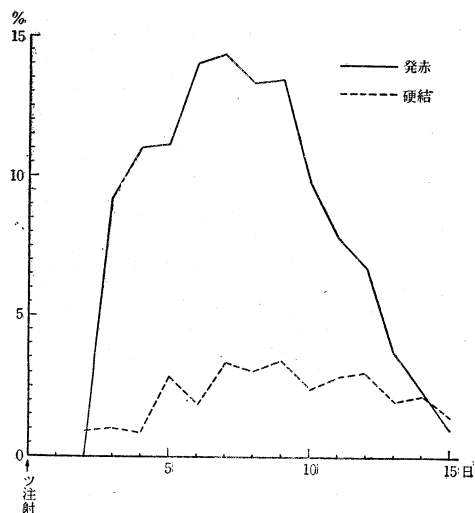
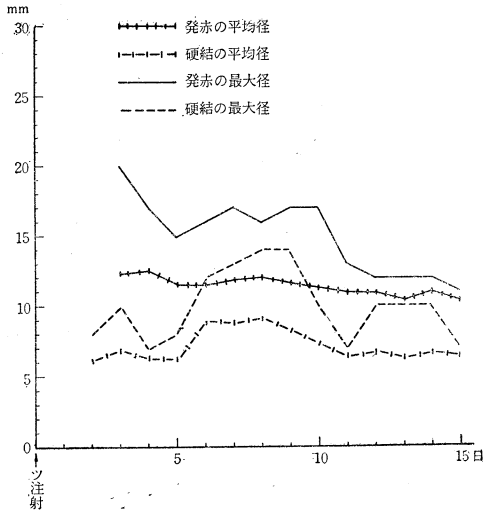


図3 遅発反応の大きさ



f) 遅発反応の大きさをみると図3の如く、発赤、および硬結の平均値曲線には全期間を通じ著るしい起伏を示さなかつた。また最大となる日は発赤では3日目、硬結では8日目および9日目であつた。すなわち最大となる日は、発赤と硬結で時期にずれが認められた。なお発赤の平均径は $11.5 \pm 0.2 \text{ mm}$ 、硬結の平均径は $7.6 \pm 0.4 \text{ mm}$ であつた。

g) BCG接種回数との関係は発赤は未接種21.2%既接種32.9%で既接種者に多かつた。また図4の如く発赤のみで接種回数の多いほど、遅発反応出現率も増加する如き傾向を認めた。硬結では未接種2.1%、既接種8.5%で既接種者に多く認めたが、接種回数と硬結出現率には著るしい傾向を示すには到らなかつた。

図4 BCG接種回数別遅発反応出現率

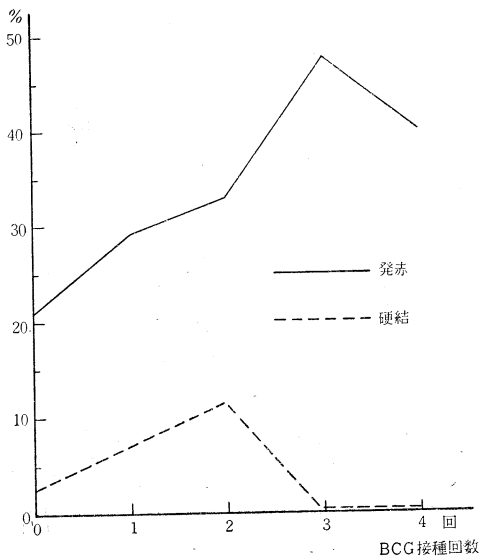
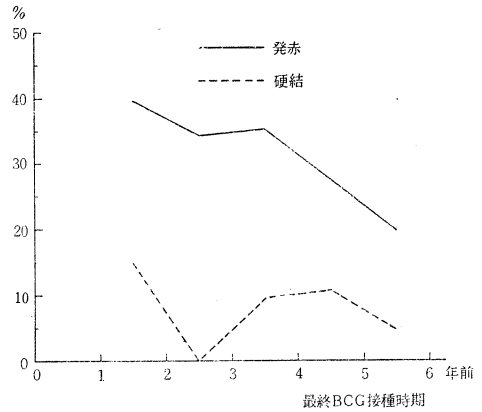


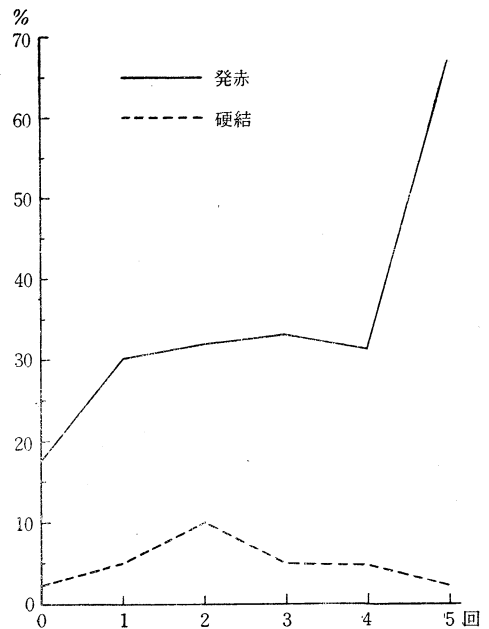
図5 最終BCG接種時期別遅発反応出現率



h) 最終BCG接種時期との関係は図5の如く、発赤ではBCG接種歴の古いほど概ね遅発反応出現率は低くなる傾向を認めた。しかしながら硬結では著るしい傾向を示すには到らなかつた。

i) ツ注射との関係は発赤では未注射者は17.9%、既注射者33.1%で既注射者に多かつた。注射回数別にみると図6の如く著るしい傾向を示すには到らなかつた。

図6 ツ注射回数別遅発反応出現率



結でも未注射者1.9%、既注射者7.3%で既注射者に多く認めたが注射回数別では同様著るしい傾向を示すには到らなかつた。

j) X線所見との関係は表5の如くである。すなわち遅発反応者の5.1%に結核感染を経過したと思われる陰

表5 ツ陰性、疑陽性者のX線所見

遅発反応	X線撮影者	結核感染を經過したと思われる陰影を有する者				
		計	IA	IBa	XAB	VIII <sub>1</sub>
認め	78	4(5.1)	1	1	1	1
認めず	77	0(0.0)	0	0	0	0

( )はX線撮影者に対する

影——例えば肺門部陳旧性双極像，肺門リンパ腺腫脹，肺門石灰沈着，肋膜癒着像——を認めた。そして遅発反応を示さなかつた者からは1名もかかる陰影を有する者を認めなかつた。しかしながら例数の少ないため，両者の関係については未だ確言できない。

#### IV 総括および考察

ツ・アレルギーがDelayd typeであることはすでに知られているところであつて比企<sup>2)</sup>はツ過敏性は，Anaphylaxieの場合のように急激に起るのではなく，18時間から48時間後にして初めて出血，壊死に到る炎症が起きる遅延性の反応であるといっている。Rich<sup>14)</sup>もツ反応は遅延性の炎症反応であるといひ，進藤<sup>15)</sup>もツ皮膚反応は24～48時間の後，遅延性の細胞浸潤を伴つて起る反応で，典型的反応では特に硬結を示す点をあげている。かくの如く Delayd type のアレルギー反応であるツ反応はその発現が48時間前後において最も著しいことは，従来多くの著者<sup>2) 16)</sup>により記されたところであつて，わが国においては野辺地ら<sup>16)</sup>の研究により現在の如く，2000倍稀釈ツ液 0.1cc 皮内注射後48時間で判定する如く定められている。

しかるにこの反応が数日後になつて出現するものがあるということは，古くは Pirquet<sup>1)</sup>，Wolff-Eisner<sup>17)</sup>，Malmros u Hedvall<sup>18)</sup> らの報告があり，わが国においては，岡<sup>19)</sup>，小林<sup>20)</sup> らの記載があるが，いずれも簡単な記載であつて，僅かに北本，柳川<sup>3)</sup>がやや詳細な観察例を報告しているが，出現率も低く斯界の注目をひくに到らなかつたのである。ところが近年岡田ら<sup>4)</sup>がこの現象を取上げそれが32.2%の高率に存在することを発表して以来ようやく世人の注目を浴びるに到り，野辺地ら<sup>12) 13)</sup>もこの反応を確認し，相当の頻度に認められたことを発表したのである。

著者は岡田ら<sup>4)</sup>と共に先に中学生の陰性，疑陽性者を10日間観察し32.2%の遅発反応者の存在することを報告した他，小学生，中学生等にも広範な調査を行い，いずれも相当の高率に遅発反応者の存在することを認めた(未発表)。また，光永ら<sup>9)</sup>も成人についての調査において47%に認め，野辺地ら<sup>12)</sup>も22.1～39.2%に遅発反応者の存在することを発表しているのである。しかるに乳幼児においては未だ遅発反応の存在についての報告がな

かつたのであるが，著者の研究により初めて26.6%に存在することを認めたのである。さらに注意すべき点は著者らの調査した，他の年齢層におけるものと同様に，乳幼児層においても遅発反応者中に硬結を示すものが4.9%存在することである。これは，ツ反応は病理学的には膠原繊維の膨れが特長であるので硬結により反応の測定を行うのが合理的であるといわれていることから考え遅発反応者の硬結を示す者と結核感染とに何等かの関係があるのかも知れないと考えられる。

ツ陰性群と，疑陽性群とにおいて遅発反応出現率は，発赤，硬結とも疑陽性群に多かつた。この成績は岡田ら<sup>5)</sup>の小，中学生を対象とした成績，および野辺地ら<sup>12) 13)</sup>の右腕での成績と同様な結果であつた。

B C G接種との関係においてB C G接種者は未接種者よりも遅発反応を示す者が多く，しかも接種回数が多いほど，遅発反応出現率も高くなる如き傾向を認めたが，小，中学生を対象とした岡田ら<sup>5)</sup>および小学生を対象とした野辺地ら<sup>12) 13)</sup>の成績では，かかる傾向を認めていない。須永ら<sup>21)</sup>はB C G接種回数が多いほどツ反応は強くあらわれる傾向があると言ひ，柳沢<sup>22)</sup>，前田<sup>23)</sup>はB C G接種者の局所反応は再接種者は初回接種者よりも潰瘍発生率も高く，期間も早いと記している。古賀<sup>10)</sup>はB C G接種により，ツ・アレルギーが次第に高まれば，自然感染者に似通つた様相をおびてくるのではないかといつている。B C G接種者に遅発反応者を多く認めたことは現今の如きB C Gの普及した結果過敏性が増大してゆくものとも考えられるが，前述の如く，小学生以上ではB C G接種回数と遅発反応とは一定の関係を見出しえないのでこの点についてさらに追究を必要とする。また，接種歴の新しいほど，遅発反応出現率は高く，古いほど低くなる傾向を認めたが，小学生以上を対象とした岡田ら<sup>5)</sup>の成績ではこのような傾向を認めていないので，この理由についても未だ何とも確言できない。

以上のように本反応が元来存在していたのにもかかわらず，見出されなかつたのであるか，またはB C Gの普及によりわが国民のツ・アレルギーの状態の変化をきたした結果生じたものであるかは，今後の研究にまたねばならない。遅発反応を示した者の5.1%に結核感染を經過したと思われる陰影を有するものを発見したが，遅発反応を認めなかつた者からは1名もかかる者を認めなかつた。しかしながら，結核感染との関係は例数少なく未だ確言できない。

#### V 結 論

豊橋市内の保育園，乳児院の乳幼児(0～6才)929人中341人の48時間ツ反応陰性，疑陽性者に対し，14日間，毎日，発赤，硬結を測定し，また，遅発反応を示した78人，示さなかつた者のうち77人にX線直接撮影およ

び6×6判間接撮影を行い、次の結果を得た。

- (1) 遅発反応を示したものは26.6% (発赤のみを示すもの21.6%, 硬結のみを示すもの0.3%発赤ならびに硬結を示すもの4.7%)であつた。
- (2) 年令別では年令の増加と共に遅発反応出現率も増大する傾向を認めた。
- (3) 48時間ツ疑陽性群は陰性群より遅発反応出現率は高かつた。
- (4) 遅発反応を初めて認める日は3日目が高くと、以後日時の経過と共に減少を示した。日別出現率では6~7日目に高い一峰性の曲線を示した。
- (5) BCG既接種者は未接種者よりも遅発反応出現率は高かつた。
- (6) X線撮影により遅発反応者の5.1%に結核感染を経過したと思われる陰影を有する者を発見したが、遅発反応を示さなかつた者からは、かかる者は1名も発見しなかつた。しかし、遅発反応と結核感染との関係については今後の研究を必要とする。

終りに終始御懇切な御指導を賜つた岡田博教授に厚く感謝すると共に教室の諸兄の御援助と豊橋保健所職員、特に越川、鈴木両X線技師の御協力に厚く感謝する。

#### 主要文献

- 1) V. Pirquet : Allergie, 1910.
- 2) 比企能達他 : 結核とアレルギー, 1950.
- 3) 北本 治他 : 診断と治療, 34 : 4, 8, 1946.
- 4) 岡田 博他 : 結核の臨牀, 2 : 10, 786, 1954.
- 5) 岡田 博他 : 結核, 31 : 特別号, 24, 1956.
- 6) 伊藤雅夫他 : 結核, 29 : 12, 521, 1954.
- 7) 伊藤雅夫他 : 日本公衆衛生学雑誌, 2 : 2, 435, 1955.
- 8) 岡田 博 : 日本臨牀結核, 16 : 10, 767, 1957.
- 9) 光永一郎他 : 日本公衆衛生学雑誌, 3 : 11, 増刊号, 368, 1956.
- 10) 古賀 孝他 : 臨牀内科小児科, 9 : 5, 261, 1954.
- 11) 中村義一 : 結核, 31 : 1, 46, 1956.
- 12) 野辺地慶三他 : 結核, 31 : 6, 387, 1956.
- 13) 橋本一郎 : 結核, 32 : 1, 41, 32 : 4, 184, 1957.
- 14) A.R.Rich : The Pathogenesis of Tuberculosis, 1951.
- 15) 進藤宙二 : ツベルクリン皮内反応の血清学的検討, 1953.
- 16) 野辺地慶三他 : 厚生科学, 1 : 1, 16, 1940, 2 : 1, 41, 1941.
- 17) Wolff-Eisner : Z. Immunitätsforsch, 35 : 3, 215, 1923.
- 18) Malmros u. Hedvall : Jbk. Bibliothek, 1938.
- 19) 岡 治道 : 日本医師会雑誌, 19 : 1291, 1943.
- 20) 小林義雄 : 結核, 9 : 10, 1291, 1931.
- 21) 須永 寛他 : 名古屋医学, 66 : 5, 313, 1952.
- 22) 柳沢 謙 : 公衆衛生学〔II〕, 1948.
- 23) 前田鍵次他 : 日本臨牀結核, 8 : 4, 291, 1954.