

BCG 接種局所反応および接種後のツベルクリン反応の強さと 接種ワクチン中の生菌単位数との相関について

第 2 報 接種局所反応について

大 林 容 二・沢 田 哲 治・朽 木 五 郎 作
張 伸 鑲・川 崎 二 郎・井 上 豊
太 田 淳

結核予防会結核研究所 (所長 隈部英雄)

受 付 昭 和 34 年 6 月 18 日

緒 言

BCG 接種局所の反応は接種後に発現するツベルクリンアレルギーとともに、生体がワクチン接種に対して示す主要な反応とみなされている。他の予防接種、たとえば種痘などでは、接種局所の反応は免疫獲得の主要な表現とみなされ、一定程度以上の局所反応を示せば種痘は「善感」であり目的を達したものとみられている。BCG 接種の場合でも、實際上接種局所の反応はある程度同じような意味をもつものとして取扱われているが、これには後述のように、なお問題とすべきものがある。

著者らは前報に引続き、接種 BCG ワクチン中の生菌単位数と接種局所の反応との関係、および接種局所の反応と接種後のツベルクリン反応との関係を調べたのでその成績を報告する。

実 験 方 法

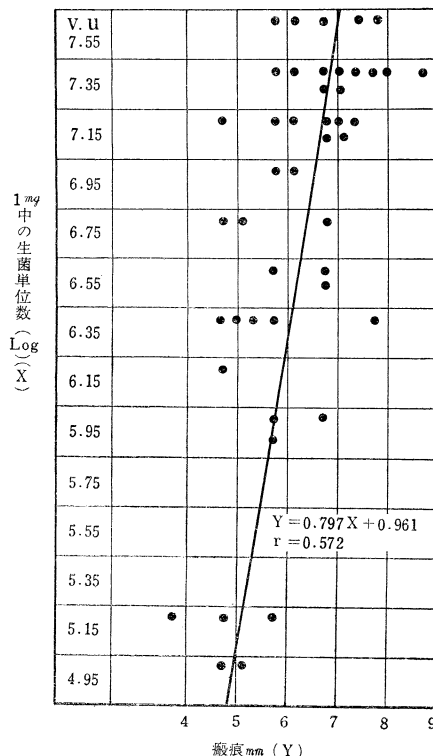
この解析を行なうに用いた材料は前報告¹⁾における実験 2 の集団の成績である。接種 4 カ月後に局所にみられる癰痕の径を計測してこれを局所反応の強さの指標とし、この数値と接種ワクチン中の生菌単位数との相関およびツベルクリン反応の大きさとの相関を求めた。なお局所反応は全集団について 2 人の検査者が計測した。

成 績

図 1 は前報告におけると同様に、45 の集団に接種されたワクチンの生菌単位数とこれらの集団の接種局所の癰痕の大きさの平均値との相関を示したものである。相関係数 $r=0.572$ で、両者の間には明らかな正の相関が認められた。

表 1, 2 にはこれら 45 種類のワクチンを接種された各集団ごとに局所反応とツベルクリン反応との相関を示した。ツベルクリン反応の指標としては旧ツベルクリンによる発赤径のみを用い、PPD によるものは省略し

図 1 BCG ワクチン中の生菌単位数と接種局所の癰痕の大きさとの相関



た。表にみられるように相関係数は 0.432 (4 カ月後の反応) および 0.385 (12 カ月後の反応) で、ワクチン別にみた局所反応とツベルクリン反応との間には有意の相関が認められた。

次にこれらの集団を構成する個々の学童について接種局所反応と接種後のツベルクリン反応との相関を求めた。その成績は表 3, 4 のとおりで、4 カ月後のツベルクリン反応との相関は $r=0.316$, 12 カ月後の反応との相関は $r=0.289$ で、いずれも有意ではあるが、相関度はかなり低い。

表 1 ワクチン別被接種集団の局所の癰痕の大きさと接種4ヵ月後のツベルクリン反応との相関

		癰 痕 平 均 値 mm					
		4	5	6	7	8	9
ツ反 ベ応 ル発 ク赤 平均 リ値 ン値	12	1	4	1			
	13		1	2	2		
	14		2	2	3		
	15			3	2	2	
	16		1		5	3	
	17		1	5			1
	18				1	1	
	19			1			
	20				1		
	mm						

$r = 0.432$

表 2 ワクチン別被接種集団の局所の癰痕の大きさと接種12ヵ月後のツベルクリン反応との相関

		癰 痕 平 均 値 mm					
		4	5	6	7	8	9
ツ反 ベ応 ル発 ク赤 平均 リ値 ン値	13		1				
	14	1	1				
	15		1	1	1		
	16		2	1	1		
	17		1	4	6		
	18		1	1	3	1	
	19		1	2		2	
	20			2		2	1
	21			2	2	1	
	22		1	1	1		

$r = 0.385$

表 3 局所の癰痕の大きさと接種4ヵ月後のツベルクリン反応との相関

		ツ ベ ル ク リ ン 反 応 発 赤 mm													
		0	1.5	3.5	5.5	7.5	9.5	11.5	13.5	15.5	17.5	19.5	21.5	23.5	25.5
局 所 反 応 癰 痕 mm	0						1								
	2			1						1					
	3	1	5	7	3	3	6	5	8	4	5	4			2
	4	3	4	6	11	11	9	16	16	15	17	5	4	2	
	5	2		5	6	7	12	24	31	22	21	10	10	2	1
	6	5	1	11	10	11	8	44	37	52	50	24	16	7	4
	7	1		8	1	6	5	28	40	62	34	24	19	9	6
	8	1	1	6	2	5	3	7	36	38	27	24	11	10	10
	9					1	3	1	12	14	15	16	10	1	3
	10						3		3	2	3	2	1	1	2
	11									2	2	1	2		
	12										1				
	13											1			

$r = 0.316$

考 察

このような観察を行なうにあたって第1に問題となるのは、BCG接種局所反応の強さをどのように数値として表現するかという点である。局所反応の経過については Ustvedt²⁾ や Holm³⁾ の報告、また BCG接種による Koch の現象の経過については大八木⁴⁾、田部⁵⁾、朽木⁶⁾ の報告がある。これらの報告では大体硬結、膿疱、潰瘍、痂皮、癰痕等の発生率やその大きさをもつて局所反応の強さを表わしている。朽木の成績にもみられるように、これらの変化はそれぞれある一定のずれをもつて推移するのであるから、集団等における断面調査の場合はその調査時期により、主としてどのような変化を計測の対象とするかを決定せねばならぬ。また初接種と

再接種では反応の経過が異なるから、計測の対象となる変化と計測時期との関係も異なるのは当然である。この意味で、初接種後3～4週では硬結の大きさを採り、それ以後ならばさらに膿疱、潰瘍、痂皮等の大きさをもあわせて採り、3～4ヵ月以後ならば癰痕の大きさを採るのが適当であろう。WHOの集団的BCG接種についての Edwards らの報告⁷⁾でも、局所反応として早い時期には硬結を、遅い時期には癰痕を計測している。

今回の接種後第1回の調査時期は4ヵ月後であつたので、癰痕の大きさを計測したが、このようにして表現された局所反応の強さと接種ワクチンの生菌単位数との間には明らかな相関が認められた。このことは従来常識的にも考えられていたところであるが、ワクチンの含有生菌量が多く力価の高いワクチンであれば、接種局所の反

表 4 局所の癰疽の大きさと接種12カ月後のツベルクリン反応との相関

		ツベルクリン反応発赤 mm													
		0	1.5	3.5	5.5	7.5	9.5	11.5	13.5	15.5	17.5	19.5	21.5	23.5	25.5
局 所 反 応 癰 疽 mm	0									1					
	2			1								1			
	3	2		6	3	4		2	1	7	5	6	3	1	6
	4	4	3	4	5	11	4	7	5	9	19	9	15	10	6
	5	2		5	6	3	2	5	19	15	27	21	17	13	5
	6	2		8	3	7	5	8	17	24	50	50	40	29	23
	7				2	4	2	2	9	29	50	55	30	25	19
	8	1		1	1	1	2	2	5	23	46	28	32	12	15
	9								3	2	11	19	17	9	11
	10					1			1			2	6	3	2
	11										1	1	1	1	3
	12													1	
	13							1							

r = 0.289

応もそれに応じてある程度強化されるのはやむをえぬことを示している。これについてはかつて、張⁸⁾も含有生菌量の異なる数種のワクチンを用いて生菌量の多いほど局所反応も強いことを認めている。

第2に局所反応と接種後のツベルクリンアレルギーとの関係については、接種ワクチン別の各集団の局所反応平均値とツベルクリン反応平均値との間には有意の相関が見出されたが、その値はかといって生菌単位数とツベルクリン反応または局所反応との相関度よりも低かった。ワクチンの力価が高ければ被接種集団の局所反応もツベルクリン反応も強いという事実からすれば、このように集団別に観察した場合、局所反応とツベルクリン反応とが相関することはむしろ当然であろう。したがってこの問題はさらに個々の児童について、局所反応とツベルクリン反応が相関するかどうかという面から検討されねばならぬ。その結果は既述のように、両者の間に有意の相関はみられるが、その相関度は比較的低いものであった。この問題については Edwards らの調査でも、 $r = 0.2$ と有意ではあつても低い値を示している。

著者らの実験の成績を総合すれば、ワクチンの力価が高ければ接種局所の反応も接種後のツベルクリン反応も強くなるという一般的な結論が得られた一方、個々の人体については、接種局所の反応と接種後のツベルクリンアレルギーの強さとの因果関係はそれほど密接なものではない、ということになる。後者については個体間で潜在性のアレルギーやアレルギー発現能力が相違することも問題となるし、また接種の技術ことに接種の深さが必ずしも均一でないこともその理由となりうるであろう。接種の深さについては Edwards らは、ツベルクリンアレルギーの賦与にはあまり影響がないが、局所反応の強

弱は接種の深さによつて左右されることが多いと述べている。

元来 BCG 接種に対する生体の反応中、われわれがもつとも知りたいことは接種によりどの程度の免疫が得られたかという点である。これはもとより本研究の範囲外であり、これについては動物実験の成績によらねばならぬが、従来のこの方面の研究、ことに WHO で行なつた、生菌含有量の異なる BCG のいろいろな量を接種したモルモット群についての成績⁹⁾で、獲得免疫性と併行するものは BCG 接種後のツベルクリン反応の大きさであつて、局所反応の大きさではないという事実は注視すべきである。また同じ一連の実験中で¹⁰⁾、個々の動物については、接種後のツベルクリン反応の大きさと獲得免疫の強さとの間の相関はきわめて低いことを述べ、したがって BCG 接種後の免疫獲得を論ずる場合、個々の生体が獲得したツベルクリンアレルギーの強さよりは、集団が接種後に獲得するアレルギーの水準を問題とし、そのアレルギーの程度が接種されたワクチンの免疫力を示すことを重視すべきだと述べている点も注目に値する。今回の著者らの研究においても、ワクチンの生菌単位数ともつともよく相関するものは接種後のツベルクリン反応の大きさであり、次に接種局所反応の大きさであつた。また各集団間の局所反応とツベルクリン反応の大きさの相関度はこれよりも低く、さらに各個人における局所反応とツベルクリン反応の大きさの相関度ももつとも低かつた。

以上のような成績に基づけば、BCG を接種された集団のツベルクリン反応の平均値が高いことは接種されたワクチンの力価(免疫力)も高いことを示し、したがってその集団の免疫獲得の程度も高いという意味に理解

すべきものと思われる。接種局所の反応についても、このような意味で、ある程度集団の免疫獲得の程度を示すということは考えられるが、その信頼度はツベルクリン反応よりは低いとみてよいであろう。

結 論

BCG ワクチン中の生菌単位数と接種局所反応の大きさとの間には明らかな正の相関が認められる。

接種ワクチン別にみた集団の局所反応平均値とツベルクリン反応平均値との間にも正の相関が認められるが、その相関度は生菌単位数との相関よりも低かつた。

個々の人体についての接種局所反応の大きさとツベルクリン反応の大きさの間の相関も有意ではあるが、その相関度は以上のうちもつとも低かつた。

文 献

- 1) 大林 他：結核，34：866，昭34.
- 2) Ustvedt, H.J. : The conference on European

BCG programmes, 225, 1949.

- 3) Holm, J. : Publ. Hlth Rep., 61 : 1298, 1946.
- 4) 大八木：公衆衛生学雑誌，3：290，昭23.
- 5) 田部：結核，24：5，昭24.
- 6) 朽木：未発表.
大林：BCG接種の理論と実際，保健同人社，(昭27) より引用.
- 7) Edwards, L.B., Palmer, C.E. & Magnus, K. : BCG Vaccination : Studies by the WHO Tuberculosis Research Office, Copenhagen, Geneva, (World Health Organization : Monograph Series, No. 12)
- 8) 張：結核予防会研究業績，1：89，昭26.
- 9) Tuberculosis Program, Public Health Service, U.S.A. : Bull. Wld Hlth Org., 12 : 31, 1955.
- 10) Tuberculosis Program, U.S. Public Health Service : Amer. J. Hyg., 62 : 185, 1955.