

ツベルクリン反応判定基準に及ぼす「ツ」反応の促進ならびに 遅発反応に関する研究

第2編 「ツ」遅発反応の意義ならびに発現機序に 関する疫学的考察

村 井 章 悟

日本大学医学部公衆衛生学教室 (主任 及川周教授)

受付 昭和35年1月30日

第 I 章 緒 言

第1編において促進反応ならびに遅発反応の発現様式について諸観点から観察を行ない、高等学校生徒においては「ツ」反応の常用部位では著明な促進反応が認められ、それにより、かなりの誤認率が生じてくることを確認した。また一方遅発反応が本対象においても既述の諸家の報告と同様に高率に発現し、その発現様式についても橋本⁴⁶⁾の小学生を対象とした観察成績とかなりよく一致する所見を示すことから遅発反応の発現様式に年齢による差異を認めないことを知った。橋本は遅発反応の成因およびその本態を遅発反応の発現様式ならびにその反応強度との関係から遅発反応が、結核に特異なアレルギー反応で「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れたものと推定し、さらに左右差の著しいことおよび次回「ツ」反応検査時の「ツ」反応所見から、促進反応と遅発反応は過去の結核感染の有無とは無関係であるがともに注射された「ツ」液によつて招来されるものであり、促進反応は遅発反応という段階を経て招来されるものであろうと推論している。しかるに著者および川北⁵²⁾は遅発反応発現率に左右差が認められないことを観察しており、他方松島ら^{16)~23)}は「ツ」反応陰性者における反復「ツ」注射局所の反応性には変動が認められず、促進反応が「ツ」液特異の免疫性に起因するのみでなく、反応時の皮膚局所の組織学的変化の現存することにも起因することを推論している。上述の遅発反応発現率の左右差の問題 および松島ら^{16)~23)}の報告からしても、促進反応が遅発反応から次第に変化したもので同一現象であるという橋本⁴⁶⁾の推論にはかなり疑義が生じてくる。また結核感染との関係の有無についても小学生よりも年令的に過去における結核感染の機会が多かつたと考えられる高等学校生徒について再検討を行なう必要がある。そこで第2編においては著者は遅発反応の発現条件および意義について諸観点から観察し検討を行なつた成績を報告する。

第 II 章 研究 方 法

第 1 節 研究対象

対象は第1編と同じ埼玉県立 K 高等学校女生徒であり、全被検者 1,071 名中両部位 (A および B 部位) の「ツ」反応の少なくともいずれかが陰性または疑陽性を示したもの 201 名である。

第 2 節 注射部位および方法

注射部位は第1編に報告したごとく、全校生徒 1,071 名に対し、左前腕の A 部位 (常用部位) および右前腕 B 部位 (初回部位) である。そして、遅発反応の最終判定日すなわち「ツ」注射後14日目に遅発反応観察対象者 (48時間目「ツ」反応陰性または疑陽性者) 201名中179名 (反対部位も弱反応であつたもの) に対し BCG を常法に従い左上腕外側中央に正確に皮内注射した。なお BCG 接種のさい前回 BCG 接種による潰瘍治癒の痕跡と認められる部位からできるだけ離して接種を行なつた。そしてさらに初回「ツ」反応検査時から3ヵ月後に174名 (179名中「ツ」反応検査時病欠5名除く) 全員に対し、再度「ツ」反応を行なつた。第2回目の「ツ」注射部位は常法部位と「ツ」反応性が等価を示し、かつ確実な初回部位とみなしうる右上腕 F 部位を採択した。

第 3 節 検査方法

i) 「ツ」液および予防接種用 BCG 液

第2回「ツ」反応検査時にも第1編と同じの、結研製 Lot No. 707 2,000 倍稀釈旧「ツ」液を用いた。BCG は日本 BCG 製造株式会社製の予防接種用 BCG 液である。

ii) 注射量および方法

既述のごとく、第1回目「ツ」反応検査時は、A および B 部位に、また第2回目「ツ」反応検査時には、F 部位に常法に従い 0.1 ml ずつ正確に皮内注射した。

注射筒、注射針およびシンメルプッシュについては第1編と全く同様の考慮を払い、とくに「ツ」反応用と

BCG 用との器具を厳重に区別して使用した。

第4節 観察方法

遅発反応の発現の有無およびその発現様式について「ツ」注射後 14 日目にわたって観察を行なった第 1 編の成績と既往の BCG 接種歴、今回の BCG 接種による局所の副作用 (Koch 現象) による皮膚の変化および 6×6 cm 間接 X 線フィルムによる胸部所見との関係を比較検討した。なお、BCG 接種局所の Koch 現象については、4 日、2 週、1 カ月および 2 カ月後の 4 回にわたって観察を行ない局所の皮膚の変化を経時的に観察し、上述の検討はその成績について行なった。そしてさらに 3 カ月後の第 2 回目「ツ」反応検査を 24 および 48 時間値についてのみ行ない、遅発反応の有無と促進反応の有無との関係、「ツ」反応の陽転との関係、および過去の結核感染の有無との関係について観察を行なった。なお「ツ」反応検査時における判定時刻および場所については、第 1 編と全く等しい条件で行ない、同様の考慮を払った。

第三章 研究成績

1. 促進反応の有無と遅発反応の発現率

A (常用) 部位および B (初回) 部位の遅発反応の有無が促進反応の有無とどのような関係にあるか観察を行なった。表 1 に示すごとく、両部位ともに遅発反応発現率は先行する促進反応の発現の有無に関係がなく、いずれも約 50% 程度の遅発反応が認められ、初回部位と常用部位との間にはほとんど差が認められなかつた。

表 1 促進反応の有無と遅発反応の発現頻度 (人員 201 名)

B 部位				A 部位			
促進反応		遅発反応		促進反応		遅発反応	
有	90 (62.5)	有	50 (55.6)	有	92 (90.2)	有	49 (53.3)
		無	40 (44.4)			無	43 (46.7)
無	54 (37.5)	有	29 (53.7)	無	10 (9.8)	有	5 (50.0)
		無	25 (46.3)			無	5 (50.0)

2. 初回および常用部位の 48 時間目「ツ」反応判定値に対する遅発反応発現の有無とそれぞれの反対部位の遅発反応発現の有無との関係

常用部位では促進反応による陰性および疑陽性者があるため、48 時間判定値についてのみでなく、参考として 24 時間値が陰性または疑陽性を呈した被検者につい

ても 3 日以後の陽性となつたものについてその一致率の観察を試みた。24 時間では初回部位の一致率は 38.9% で常用部位の 41.0% よりわずかに低く、48 時間値のそれは前者では 50.6%、後者では 45.3% と逆の比率を示す傾向にあつた。すなわち 48 時間値が陰性または疑陽性を示したものの両部位の遅発反応の一致率は約 50% で、同一被検者では同一時における検査のさい遅発反応が部位を異にしてもやや発現しやすい傾向があることが知られた。

3. 結核症既往歴の有無と遅発反応発現頻度との関係
当然のことではあるが遅発反応の観察対象者は 48 時間値が陰性または疑陽性であるので結核症の既往歴のあるものはわずか 1 例であり、今回の X 線検査 (6×6 cm 間接撮影フィルム) によつて発見された有所見者を加えて 5 例にすぎず、そのいずれも石灰化治癒像 (X 型) であつた。そして、有所見者 5 例の遅発反応の発現状態を観察してみると 2 例は遅発反応陽性で、他 3 例は陰性であつた。

4. BCG 接種の有無と遅発反応発現頻度との関係
BCG 接種の有無により遅発反応発現率に差異が認められるどうか観察したが、表 2 に示すごとく、初回および常用部位ともに遅発反応は BCG 接種の有無にかかわらずほとんど等しい発現率を示した。すなわち、この観察法では遅発反応と過去の BCG 人工感染によるアレルギーの間に著明な関係は認められなかつた。

表 2 BCG 接種の有無と遅発反応発現頻度との相関 (人員 201 名)

ツ反応 BCG 接種 遅発反応	B 部位			A 部位		
	有	無	計	有	無	計
有	72 (54.5)	7 (58.3)	79 (54.9)	47 (50.5)	7 (77.8)	54 (52.9)
無	60 (45.5)	5 (41.7)	65 (45.1)	46 (49.5)	2 (22.2)	48 (47.1)
計	132 (100.0)	12 (100.0)	144 (100.0)	93 (100.0)	9 (100.0)	102 (100.0)

5. 遅発反応の有無と BCG 接種後の Koch 現象の強弱との関係

遅発反応の有無と BCG 接種後の局所の変化すなわち Koch 現象の強弱との間にどの程度の相関があるかを、4 日目、2 週間目、1 カ月目および 2 カ月目に BCG 接種局所の皮膚の変化について観察し以下のごとき成績を得た。

i) 表 3 は 4 日目の BCG 接種局所の変化を硬結を示標として観察した成績である。初回部位では遅発反応発現者のほうが硬結の発現率が低い傾向にあり、常用

部位ではわずかに逆の比率を示したが初回および常用部位のいずれも遅発反応の有無と硬結の有無との間に著明な相関は認められなかった。

表3 BCG 接種局所の硬結(接種後4日目)の有無と遅発反応発現の有無との関係

部位 遅発反応	初回部位			常用部位		
	有	無	計	有	無	計
硬結						
有	35 (50.0)	81 (74.3)	116 (67.6)	34 (69.4)	82 (63.1)	116 (67.6)
無	35 (50.0)	28 (25.7)	63 (32.4)	15 (30.6)	48 (36.9)	63 (32.4)
計	70 (100.0)	109 (100.0)	179 (100.0)	49 (100.0)	130 (100.0)	179 (100.0)

ii) 表4は2週間目の所見であるが、遅発反応発現の有無によるBCG接種局所の潰瘍の発現率にはとくに差異が認められずほとんど等しい比率を示した。

表4 BCG 接種局所の潰瘍(接種後2週間目)の有無と遅発反応発現の有無との関係

部位 遅発反応	初回部位			常用部位		
	有	無	計	有	無	計
潰瘍						
有	28 (40.0)	42 (38.5)	70 (39.1)	22 (44.9)	48 (36.9)	70 (39.1)
無	42 (60.0)	67 (61.5)	109 (60.9)	27 (55.1)	82 (63.1)	109 (60.9)
計	70 (100.0)	109 (100.0)	179 (100.0)	49 (100.0)	130 (100.0)	179 (100.0)

iii) 次に1ヵ月目の所見であるが、これは表5に示すごとくであり、初回および常用部位ともに遅発反応発現者に潰瘍発現者が多く、とくに初回部位では有意差を示した。

表5 BCG 接種局所の潰瘍(接種後1ヵ月目)の有無と遅発反応発現の有無との関係

部位 遅発反応	初回部位			常用部位		
	有	無	計	有	無	計
潰瘍						
有	60 (85.7)	65 (59.6)	125 (69.8)	39 (79.6)	86 (66.2)	125 (69.8)
無	10 (14.3)	44 (40.4)	54 (30.2)	10 (20.4)	44 (33.8)	54 (30.2)
計	70 (100.0)	109 (100.0)	179 (100.0)	49 (100.0)	130 (100.0)	179 (100.0)

iv) 最後に表6は2ヵ月目の所見であるが、1ヵ月目とはほぼ同様の傾向を示し、初回部位では遅発反応発現者に潰瘍を示すものが多く、常用部位でもわずかながら同様の傾向が認められた。

表6 BCG 接種局所の潰瘍(接種後2ヵ月目)の有無と遅発反応発現の有無との関係

部位 遅発反応	初回部位			常用部位		
	有	無	計	有	無	計
潰瘍						
有	31 (44.3)	26 (23.9)	57 (31.3)	17 (34.7)	40 (30.8)	57 (31.3)
無	39 (55.7)	83 (76.1)	122 (68.7)	32 (65.3)	90 (69.2)	122 (68.7)
計	70 (100.0)	109 (100.0)	179 (100.0)	49 (100.0)	130 (100.0)	179 (100.0)

以上BCG接種局所の変化を4回にわたって観察したわけであるが、遅発反応発現者は非発現者に比較して局所のKoch現象がかなり強く現われる傾向にあるという所見を得た。

6. 遅発反応発現の有無と3ヵ月後のツ反応強度との関係

本実験では遅発反応観察後BCG接種を行ない、比較的陽転率が高率を示す3ヵ月目を選んで「ツ」反応検査を行ない遅発反応発現の有無と陽転率との関係を観察した。

その所見は表7に示すごとくであり、初回および常用部位のいずれにおいても遅発反応発現の有無による3ヵ月後の「ツ」反応陽転率には差異が認めがたかった。

以上のごとくその陽転率には差異を認めがたかったが、その陽性者の発赤径平均値は遅発反応発現者では16.2mmであり、非発現者では13.0mmであり、かなりの差が認められた。

表7 遅発反応と3ヵ月後に施行した「ツ」反応との相関(人員174名)

発赤径	B部位			A部位		
	9mm以下	10mm以上	計	9mm以下	10mm以上	計
遅発反応						
有	19 (30.2)	44 (69.8)	63 (100.0)	10 (21.7)	36 (78.3)	46 (100.0)
無	27 (24.3)	84 (75.7)	111 (100.0)	36 (28.1)	92 (71.9)	128 (100.0)
計	46 (26.4)	128 (73.5)	174 (100.0)	46 (26.4)	128 (73.6)	174 (100.0)

第1節 促進反応と遅発反応との関係

今回の所見は促進反応が発現したものにもさらに遅発反応が発現し、しかも促進反応が発現しなかつた場合とその発現率はほとんど等しく、促進反応は遅発反応という経過を経て招来するという橋本の推論と相容れないものである。しかし橋本は、遅発反応観察後 BCG 人工感染による感作後 5 ヶ月目の「ツ」反応結果から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を論じ、遅発反応が発現したもののみ促進反応の強く現われるという所見から推論しているものであり、当を得ない観察法であつたといえる。

第2節 遅発反応の発現傾向の有無

同一個体の異なつた部位に同時に「ツ」反応を行なつた場合遅発反応の発現がどの程度一致するかということは、遅発反応の発現順序について考察していくさい問題となることである。今回の所見では約 50% 程度の一致率を示し、同一被検個体では部位を異にしてもある程度の遅発反応の発現しやすい傾向性があることが知られた。換言すれば、促進反応が「ツ」注射反復部位のみに限局する局所的な現象であるのに反して、遅発反応の発現には遅発反応発現順備状態とでも呼ぶべきかと考えられるが、そのような傾向を有する全身的な感作状態もその一要因として考える必要があることを推定させるものである。

第3節 遅発反応と結核自然感染との関係

過去においては Malmros & Hedvall³³⁾、小林³⁵⁾ および北本ら^{32) 33)} の結核自然感染由来説があり、最近でも古賀³⁴⁾、前田³⁶⁾ はこれを肯定する傾向にあつたが、橋本⁴⁶⁾ は過去の結核感染あるいは BCG 接種に由来するアレルギー反応ではないと述べている。そして結核自然感染と BCG 接種による結核アレルギーとを同一に取り扱っているが、その「ツ」反応性を示標とした強度においては区別すべきであると考えられる。少数例であるので結論的考案はさしひかえるが少なくとも結核症既往歴を有する個体は「ツ」反応が常法で陰性または疑陽性であつても、遅発反応が陽性となる傾向があるという推定は下しがたい。すなわち、被検者に有所見者の少ないことおよびその遅発反応陽性頻度から、遅発反応が過去の結核感染によるものではないであろうと推定される。この所見は橋本の小学校学童を対象とした成績によく一致するものであり、遅発反応が過去の結核感染に基づくアレルギーによる「ツ」反応陽性と同程度のアレルギーによつて惹起されるものではないということが推定される。

第4節 遅発反応と BCG 接種に由来するアレルギーとの関係

橋本⁴⁶⁾ は BCG 接種回数と遅発反応発現頻度との関係を報告しているが、BCG 人工感染に基づく結核

アレルギーとの関係について論ずる場合 1 回以下と 2 回以上に分けて比較する方法は当を得ていないものと考えられる。現在のごとき社会環境にあつては高等学校生徒程度の年齢層においてなお陰性または疑陽性を示しているものの大部分は「ツ」反応難陽転者であり、結核未感染者はまれであると考えられる。今回の被検者全体の過去の BCG 接種歴からみてもこのような「ツ」反応難陽転者を多く含むと推定される対象から遅発反応の発現状態を観察することによつて、遅発反応が BCG 接種による弱アレルギーによつて惹起されるものであるか否かが推定しうるのではなからうかと考え、先に述べた成績を検討した次第であるが、遅発反応発現の有無と過去の BCG 接種の有無の間には密接な関係は見だせなかつた。

そこで次に遅発反応発現者と非発現者との間に BCG を接種した場合 Koch 現象の強度に差異が認められるか否かを観察した次第であるが、明らかに遅発反応発現者は非発現者に比較し Koch 現象が著明に発現するものが多かつた。この所見は遅発反応発現者が非発現者と異なり「ツ」反応は陽性を示さないがなお感作された状態にあることを推定させるものである。また、岡田ら³⁶⁾ の幼児を対象とした遅発反応発現率についての観察、前田・室橋ら¹⁵⁾ の奄美大島住民についてのその観察および橋本⁴⁶⁾ の小学生についての観察成績に今回の著者の所見を加えて総合的にその発現率の年齢的推移を観察すると、年齢の推移に伴いその発現率は増加する傾向にあり、また「ツ」反応検査および BCG 接種を行なつたことのない集団においてはその発現率がきわめて低いことから、遅発反応発現の条件として、個体の感作状態を無視することはできない。少なくとも遅発反応が発現するためには被検個体が前もつて感作されたことがあることが必要であると推定される。

さらに個体の被感作状態を BCG 再接種による陽転率によつて推察した次第であるが、予期に反して初回および常用部位のいずれにおいても遅発反応発現者と非発現者の間に著差は認められなかつた。しかしこの所見から両者の間の被感作状態に差異が認められないと推定するのは早計である。何となれば本実験対象のごとき難陽転者ではこの程度の陽転率が限界であることが考えられるので、陽転率による比較は意義が少ないものと考えられる。

よつて次にその発赤径について観察した次第であるが遅発反応発現者は非発現者に比較し強反応を示すものが多く、両者の平均値から観察すれば明らかに発現者のほうが大きい値を示していた。このことから遅発反応発現者は弱結核アレルギーを有するものと解される。

K 女子高校の生徒 1,000 余名を対象として促進ならびに遅発反応を同時に観察した結果、促進反応は遅発反応という段階を経て漸次促進されて招来されたものとは認められなかった。すなわち、両反応は同一発現機序に基づく反応の異相ではなく、その発現機序を異にするものであることを知った。

次に遅発反応発現様相を諸観点から考察した結果、遅発反応が発現する条件としては現在「ツ」反応陽性を示さないが過去において被検個体が BCG 人工感染によ

り弱感作を受けていることを必要とすることが推論される。

以上の結果から「ツ」によつて発現する特異反応にはいわゆる「ツ」型の「ツ」注射後 48 時間前後に最大を示す反応と、遅発反応とよばれる 7 日目ごろに頻発する反応が存在することが認められ、促進反応はこの両反応に発現することが推定された。

(文献は一括して第 4 編に掲げる。)

本論文の要旨は第 27 回日本衛生学会総会に報告した。