

ツベルクリン皮内反応の遅発反応に関する臨床的実験的研究

(第1報) ことに老人における遅発反応について

勝 又 康 介

東京大学医学部冲中内科教室

受 付 昭 和 34 年 9 月 23 日

緒 言

ツベルクリン皮内反応(以下ツ反応と略)の結核症診断上の役割は今さらいうまでもなく大きい。現行の判定基準は野辺地、柳沢氏らの実験成績において、2,000倍の旧ツベルクリン液 0.1 cc を皮内注射するとき、発赤径の度数分布曲線が、48時間までに非特異反応とみられる第1峰と、特異反応とみられる第2峰を作ることから、48時間値において発赤径 4 mm 以下を陰性、5~9 mm を疑陽性、10 mm 以上を示すものを陽性ととりきめており、一般的にはこれが適切である。

しかし生物学的事象の多くがそうであるように例外があり、少数ではあるが48時間をこえたのちに反応が発現または最大に達する場合がようやく多くみられつつある。そしてこの現象に関してはまだ最終的結論には達していないようである。

岡田氏¹⁾は3才から25才において総被検者中31%に遅発反応が出現したと報じ、橋本氏²⁾は陰性者および疑陽性者に対して22.1%の出現率であると報告し、山口氏³⁾は学童のBCG接種群において19.4%、未接種群において9.7%が陰性者および疑陽性者中から遅発反応を起こしたと報告している。

わが国において、はじめてツ反応に遅発反応が存在す

ることを報告し問題を提起したのは北本ら⁴⁾である。著者⁵⁾は当時北本の指導のもとに遅発反応を観察し、昭和24年の日本結核病学会総会に該略を報告したが、当時の遅発反応出現率は現在ほど多くはなかつたこと、以後10年の間に被検者が死亡し、その剖見によつて結核性病変あるいは結核性病変の治癒した痕跡を確認したのも少なくない。

今回はこれら遅発反応に関する検索成績を動物実験成績とともに以下報告することとしたい。

研究対象および方法

表1に示す集団に対して、結核研究所製の旧ツ液 2,000倍稀釈液 0.1 cc を左前膊に皮内注射し、48時間後、72時間後および96時間後に発赤限界径を計測し、判定基準は型のごとく発赤両径平均値が0~4 mm のものを陰性、5~9 mm のものを疑陽性、10 mm 以上のものを陽性とした。

集団検診の技術上、学校生徒においては96時間をこえるものについては検索できなかつたし、確実にとらえて96時間値を測定できたものは、48時間値において陰性と判定されたものであり、疑陽性と判定されたものについては96時間値を追究できなかつたものもあつた。

表2に示す集団についても同様の検索を行なつたがこ

表 1. 一般集団における遅発反応

番号	集 団 名	総 数	陽 性	疑陽性	陰 性	遅 発 反 応			
						(I)	(II)	計	(III)
1	某高等学校 (女子)	851	415 (48.8%)	49 (5.7%)	387 (45.5%)	8 (1.9%)	8 (1.9%)	16 (3.8%)	5 (11.1%)
2	東京大学 厚生女学部	69	54 (78.3%)	6 (8.7%)	9 (13.0%)	2 (3.7%)	3 (5.5%)	5 (9.2%)	2 (33.3%)
3	同 上 (別学級)	104	44 (42.3%)	28 (26.9%)	32 (30.8%)	2 (4.5%)	2 (4.5%)	5 (9.0%)	2 (7.1%)
4	某 大 学 職 員	96	62 (64.6%)	26 (27.0%)	8 (8.4%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	1 (3.9%)

注：(I)…48時間値において陰性(発赤 4 mm 以下)でその後 10 mm 以上の値を示したもの、百分率は陽性者に対してとつた。
(II)…48時間値において疑陽性(発赤 5~9 mm)でその後 10 mm 以上の値を示したもの、百分率は陽性者に対してとつた。
(III)…48時間値において陰性でその後 5~9 mm の値を示したもの、百分率は疑陽性者に対してとつた。

れは老人の集団であり、養老院における集団生活者であるため、全対象者について逐日観察することができた。老人中には附属病棟に患者として収容されているものも

あつたがこれは対象から除き、一応健康と認められるものだけに限つた。

表 2 老人における遅発反応

集 団 名	総 数	陽 性	疑陽性	陰 性	遅 発 反 応			
					(I)	(II)	計	(III)
浴 風 園 (養 老 院)	500	403 (80.6%)	76 (15.2%)	21 (4.2%)	3 (0.7%)	5 (1.2%)	8 (1.9%)	4 (5.2%)

注：(I)，(II)，(III)の分類は表1と同様である，
(I)，(III)の各例は全部死亡，(II)のうち3例は生存，2例死亡

成 績

(I) 一般集団における遅発反応出現率

表1に示すように、遅発反応を示したもので、48時間値において陰性像を示しその後発赤径が10 mm以上を示したものを(I)類、疑陽性像から同様に発赤径の増大したものを(II)類とし、一応(III)類として陰性像から疑陽性像まで発赤増大をみたものも調べたのであるが、第1集団では(I)類、(II)類とも8例で陽性者数415名に対してそれぞれ1.9%、合計すると3.8%であつた。なお(III)類は5例で疑陽性者数49名に対して11.1%を示したのである。

なお、この集団および以下の集団において陽性者数の中にはこの遅発反応(I)および(II)の数を含み、疑陽性者数には(III)の数を含ませたがこの理由については後述する。

この第1集団で注意すべきことは、遅発反応を示したものはいずれも既往においてツ反応が完全に陰性であることが把握されていてしかも(I)、(II)類の16例中11例はBCG接種を1カ年以内にうけていることである。

第2、第3集団においての遅発反応は表に示すごとく、(I)類はそれぞれ2例ずつで3.7%および4.5%、(II)類は3例および2例ずつでそれぞれ5.5%および4.5%で合計においてそれぞれ9.2%および9.0%を示している。

この2つの集団は第1集団と大体年齢が等しい女子であるが遅発反応例のものについて第2、第3集団ではBCG接種の経験を全くもっていないのである。ただ既往においてツ反応が完全に陰性であつたということは条件を一つにしている。

第4集団はほとんどが男子で年齢も25才から60才であるが遅発反応例は(I)類2例、(II)類1例でそれぞれ3.2%および1.6%、計4.8%であつたが3例中2例は既往においてツ反応が陽性、他の1例の既往は不明で、いずれもBCGを接種された経験はない。

遅発反応はいずれも硬結をみず、2重発赤、水泡形成等

の強烈的な反応を示さず、疼痛、痒痒等も自覚していない。

しかし、遅発反応をいま陽性の中に含めるとすると、第1集団、第2集団および第3集団の例では既往に陰性であつたものが多いのでこの遅発反応をもつて陽転として取扱えばBCG接種者に比し、しからざるもの遅発反応が強い傾向にあり、遅発発赤の増大が著しい傾きがあつた。もちろんこれをもつて遅発反応の中で自然陽転とBCG陽転とを区別できるというほどのものではない。そしていずれも後の検索では再び遅発反応を呈することはなかつた。

以上要するに、(I)類のみでは1.9%~4.5%、(I)(II)類合計では3.8%~9.2%において陽性者中に遅発反応がみられ、(III)類では3.3%~11.1%という数が得られたのである。

(II) 老人集団における遅発反応出現率

表2に示したものはとくに老人を対象として検索したものである。

この集団は養老院浴風園の老人で、集団生活者で管理も容易で逐日の観察が可能であつた。

この集団の成績で特異なことは403名の陽性者に対し(I)類がわずか3例で0.7%、(II)類が5例で1.2%、合計しても1.9%にすぎず、(III)類も4例ではなほ少ないことである。

しかし、陽性者の中で48時間以後において発赤径がさらに増大したものが12例あつたことは観察しているがとくには分類して表示はしなかつた。

この集団においては既往のツ反応は不明か、実施されていないものが多いが年令的にいつてもほとんどが結核感染者であろうと推定されることは後述する剖見記録からもうなづけることであるがツ反応の結果は陽性が約80%、疑陽性が約15%、陰性が4.2%を示していた。

そしてこの集団で注目される他の事実は、遅発反応が起こつてもその発赤増大が他の集団に比して小で、ことに(I)類の出現率が他の集団よりも小さいことである。

(III) 遅発反応を呈したものの剖検所見

上述の老人集団において遅発反応を示したものの(I)(III)類はその後全部死亡し、(II)類のうち3例は生存

表3 老年遅発反応者の死後剖検記録

番号	氏名	遅発反応 48時時 72時時 96時時	検査時 年令	死亡 年令	死因	解剖所見 (呼吸器)
1	■	0×0 0×0 11×11	81	81	大葉性肺炎	両側性肋膜癒着 肺炎
2	■	4×4 4×3 11×10	74	79	気管支肺炎	両側性肋膜癒着 左気管支肺炎
3	■	4×4 4×5 11×12	64	71	気管支肺炎	気管支肺炎
4	■	6×6 7×7 10×10	69	71	狭心症	老人性肺気腫
5	■	5×5 5 5 10×10	67	68	脳軟化	限局性肺炎
6	■	0×0 0×0 5×5	68	68	胃 癌	右石灰化初期変化群 纖維性肋膜癒着
7	■	0×0 0×0 5 5	68	68	敗血症	右肺門淋巴腺石灰化 右肋膜癒着, 老人性肺気腫
8	■	0×0 0×0 4×5	72	72	腎 炎	左慢性硬化性肺結核 両側肺尖部肋膜癒着, 肺水腫
9	■	3×3 7×7 7×6	71	74	気管支肺炎	気管支肺炎

2例が死亡した。そこで剖検記録を参照したのが表3である。

剖検例の番号1～3は(I)類で3例中2例, 1および2は明瞭な両側性肋膜癒着が広範に認められ, 病理学的に結核性の病変を経過したことを示している。

剖検例4および5は(II)類に属し, 6～9は(III)類であるが, 5, 6および7は明瞭な結核性の病変を経過している。

そして2, 4, 5および9の各例についても, とくに記載はなかつたが, とくに微細な結核性病変を追究する目的の剖検ではないので, 記載がなくても結核性病変または治療痕跡の存在を否定することはできない。

要するに9例中過半数の5例に明瞭な結核性変化の所見があつたのである。

考 案

集団検診の観察により, 遅発反応が陽性者に対して, 48時間値において陰性像を示したものからは0.7%～

4.5%, 老人を除けば1.9%～4.5%, 48時間値において疑陽性像を示したものからは1.2%～5.5%, 老人を除けば1.9%～5.5%で両者の合計したものは1.9%～9.2%存在することをみたのである。

近來の諸家の報告とその出現率および反応の強さにおいてこの成績に差があるようであり, 山口氏⁵⁾の成績にはやや似たものがある。しかしこの差は何によるものであろうか。

ツ液そのものの力価という点については柳沢氏⁶⁾によれば実際問題としては差がみられないとのことである。諸家の報告^{7)～10)}のごとく, 反復注射による促進反応その他のツ反応変調による要因と, 岡田氏¹⁾のいうごとく遅発反応が判定者によつてあるいは強く, あるいは弱く観察されて, 報告者によつてその数値にかなり大きな差があるのかもしれない。またBCGの力価の増大も考える必要はなからうか。

著者は主として老人における成績から遅発反応の性格を考察してみると, まず老人の集団において表3に示す

ごとく、ツ反応検査時と死亡時期が割合に接近していて、しかも病理学的変化はツ反応検査時期以前に少なくとも結核感染を起しているとしか考えられないものが多い。それはいわゆる自然陰転を起しているものか、または陰転まではいなくても、アレルギーがきわめて弱化し、アレルギー状態に近くなっているのか、皮膚の非特異的反応力の低下によるものかは暫くおいても、本来は陽性反応を示すべき性質のものが現われにくい状態になっていると解釈できるのである。

遅発反応が老人において他の若年者に比して出現頻度が小さいということが、いずれにせよ反応能力の低下のためであるとすれば Pirquet¹¹⁾ のいうごとく、遅発反応は抗体が刺激閾に達するほど十分でないとき、少量のツ液注射により抗体が漸増して、やがて反応を呈してくるという考えを裏付けることになる。

Max Fourestier¹²⁾ らによれば老人の遅発反応を60~69才の者に17%を観察し、70才以上は出現頻度が年令とともに減ずるといふ。そして彼は皮膚および全身の状態に遅発反応は左右されると考えている。

老年者に遅発反応頻度が小であることは一方他に安定した陽性者が多いことによとも考えられる。

また逆に老人には陰性者、疑陽性者が多かつたのは石原氏¹³⁾ のいうごとく反応力の低下でツ反応が顕現せずアレルギーの状態にあつたとして怪しむにたりず、前述の剖検記録とあわせ考えれば、この実験が夏期行なわれ、冬期よりも条件が整い、原沢氏¹⁴⁾ ¹⁵⁾ が同老人集団に対して行なつた実験からは陽性率がいい時季なるにかかわらず陽性者は総数の80%にすぎず、潜在的陽性者ともいふべきものが少なからず存在すると考えられるが、その割合に遅発反応を明瞭に示したものが少かつた。

しかし、(II)類、(III)類および陽性者からさらに発赤径の増大をみたものがかなりあつたということは、微弱なアレルギーの存在を裏付けるものとも考えられるのである。

さらに老若を問わず、遅発反応を呈したものについてさらに1~2週後においてツ反応を行なつた場合、全例において尋常の陽性を48時間において示したことからツ反応の反復実施のための促進反応の要素を考慮にいれても、前記の Pirquet の想定をますます裏付けたいと考えるのである。

そこで、諸家の一致した意見である48時間以後において非特異反応性の反応はないという結論等から遅発反応を陽性と判定(著者の(I)(II)類反応)して差支えないと考えるものである。

よつて、その出現頻度を百分率で示す場合も、それを含めた陽性者中の頻度をとつたほうが妥当と考え、前述の数値の取扱ひもそれを採つたのである。

なお遅発反応を示した各例については体質的特徴を内科学的にとくに把握することはできなかつた。もちろん対象について精査することが困難な事情にあつたので既往歴、家族歴、血圧、簡単な自律神経機能検査および理学的所見の範囲に止まつた。

遅発反応がどんな機転で起こるかは今後の研究にまたなければならぬが、それが特異反応であり、微弱ながら最終的の最大反応値をもつて判定することが妥当と考えられるものである。

すなわち48時間以後において示した最大値が陽性像なら陽性、疑陽性なら疑陽性と判定すべきものと考えられる。

結 論

1) 昭和23年前後において健康者の集団についてツ反応を行ない一般集団においては48時間値に陰性像を示し以後発赤径10mm以上を示したものの1.9%~4.5%同じく疑陽性像からのもの1.9%~5.5%、合計3.8%~9.2%の遅発反応をみた。

2) 老人の集団においては同じく、0.7%、1.2%、合計1.9%の遅発反応をみた。

3) 遅発反応はすべて微弱な反応像を示し、硬結、2重発赤、水泡形成等をみなかつた。

4) 遅発反応を呈したものにつき、その反応像の消退後1週以上経てツ反応を行なつたが遅発反応を繰返さず尋常の陽性を48時間で示した。

5) 老人における遅発反応はがいて低率でかつ若年者より弱い。すなわち発赤増大度が小である。

6) 老人の遅発反応を呈したものの過半数は剖検により結核性変化を認めた。少なくとも老人のツ遅発反応が反応力の低下の状態にあることを考えさせる。

7) 遅発反応を示した各例にとくに体質的の特徴等は証明できなかつた。

3) 遅発反応は上記の点より特異反応であり48時間後示した最大発赤径をもつてツ反応の判定をするのが妥当である。

最後にこの研究に終始御指導を賜つた沖中教授、北本教授、浴風会尼子博士、ならびに大津教授(病理)に深謝し、また研究に便宜を賜つた沖中内科教室員および浴風会医局員の諸氏に謝意を表します。

文 献

- 1) 岡田：日本臨牀結核，16：767，昭32。
- 2) 橋本：結核，32：41，184，昭32。
- 3) 山口：小児科診療，21：242，昭33。
- 4) 北本：診断と治療，34(4)：8，昭21。
- 5) 北本・勝又：第24回日本結核病学会総会(昭24)；

- 結核, 24 : 253, 昭24.
- 6) 柳沢 : 結核, 34 : 556, 昭34.
 - 7) 岡田 : 日本臨牀結核, 17 : 833, 昭33.
 - 8) 岡田 : 日本臨牀結核, 18 : 555, 昭34.
 - 9) 前田 : 日本臨牀結核, 16 : 290, 昭32.
 - 10) 寺田 : 結核, 31 : 290, 昭31.
 - 11) Pirquet : Allergie, 50, 1910.
 - 12) Max Fourestier : Revue de la tbc., 8 (10~12) : 168, 1943.
 - 13) 石原 : 日本臨牀結核, 16 : 287, 昭32.
 - 14) 原沢 : 結核, 30 : 132, 昭30.
 - 15) 原沢 : 結核, 31 : 658, 昭31.