

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2報) ことに非特異性アレルギー回復期および実験的結核の場合について

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

結 言

著者は第1報において、健康者の一般集団および老人の集団におけるツ反応の遅発反応出現の状況を報告するとともに、後者の集団について剖検所見を述べ、遅発反応が特異反応であろうと考察されること、弱アレルギーではあるが遅発反応で示した最大発赤径の値をもつて陽性あるいは疑陽性として取扱うべきであろうと考えたことを述べたが、以下第2報においてはさらに遅発反応の様相を観察する手段として、まず非結核性の患者における遅発反応を調べ、さらに非結核性の疾患によつて一時的のアレルギーの状態になつたものが、病状の回復により再びアレルギー顕性となる推移経過においてツ反応がどういふ反応状態を示すかをとくに遅発反応に注目して観察するため、高熱の持続する疾患で、結核とは関係の遠いものと一応考えられる腸チフスおよびパラチフス患者を選びツ反応を追究した。

またさらに動物実験においてはたしてツ反応に遅発反応が存在するかどうかを試みるとともにその本態を考究しようとしたのでこれを報告する。

研 究 方 法

(1) 一般患者における遅発反応

まず一般患者として、冲中内科外来患者および入院患者のツ反応を調べ、陰性者および疑陽性者と一応判定されたものを選び、患者の事情の許すかぎりツ反応の経時的推移を観察した。いずれもツ液は旧ツベルクリン2,000倍稀釈液を用い、左前膊屈側の常用部位に皮内注射したが、前回注射部位からは約3~4 cm離れた個所を選んだ。

しかしこれは集団を計画的観察する場合と異なり、外来患者においてはとくに患者の事情が観察を続行することを許さない場合が多かつたので、出現頻度を知ることができないのはいたし方なかつた。

遅発反応を示したものについては、病状および一般的の体質上の特異性の有無を臨床的に調べるようにしたが、精密な検査は不可能で、家族歴、既往歴、血圧および簡単な自律神経系機能検査の程度に止まつた。

(2) 腸チフス患者およびパラチフス患者における遅発反応

腸チフス菌またはパラチフス菌が血液中または尿中から分離培養できたか、あるいはウィダール反応で著明な値を示し、細菌学的あるいは血清学的に疑いもなく腸チフスまたはパラチフスと診定され、臨床的に結核の合併症がないとされた入院患者12例につき、有熱期、解熱期および回復期を通じツ反応を同様に行なつて遅発反応の有無とその様相を観察した。そして、退院後も可能なかぎりツ反応の状態を調べることにした。

(3) モルモットの実験的結核における遅発反応

あらかじめツ反応陰性であることを確かめた健康なモルモット20頭を各10頭に分け、第1の10頭には結核菌フランクフルト株を1 cc中1/100 mgを含む浮遊液を1 cc皮下注射し、第2の10頭には同様に菌1/5 mgを含む浮遊液1 ccを皮下注射して実験的の結核に感染せしめた。

これらについて、結核研究所製旧ツベルクリン原液を0.5%石炭酸生理的食塩水で10倍に稀釈したものを用いてツ反応を行なつた。注射は抜毛した腹部に0.2 cc皮内に行ない、24時間、48時間、72時間、96時間、および120時間後に反応を調べ主として発赤径を測定した。

第1の10頭、すなわち菌量の少なかつたものを5頭ずつに分けて第1群および第2群とし、第1群については菌液注射後、第4週、第5週、第6週以下斃死するまで毎週1回ツ液を注射、第2群については第4週、第5週に注射を行なつたのち、促進反応等の影響を考慮して、2週間の休止を入れ、第8週から再びツ反応を開始して隔週1回、斃死するまで継続した。

ツ液注射部位はなるべく同一個所を避けるように努力した。

斃死後は剖検して結核の拡がり方、強さ等を調べることにした。

成 績

(1) 一般患者における遅発反応

普通の集団検診時の調査と事情を異にするため、ツ反

応を計画的に追究しようとしても患者の事情で遂行できない場合が多く、遅発反応をとらえる機会が偶然によることも多く、その例数は少ない。すなわち外来患者にツ液を注射したとしても、約10年前の社会事情からいっても、被検者が検査のためひき続いて通院してくれる可能性が少なかったのはやむをえないことで、入院患者においては陽性者がきわめて多く、遅発反応としてはわずか7例をとらえたにすぎない。

また、それらの患者の外来診療終了後あるいは退院後のツ反応の経過を調べることは上記の事情でおおきら困

難で所期の成績を得ることができなかつた。

表1に示すように著明な遅発反応を呈したものが7例あつたが、そのうち3例は健康診断の目的で来院したものでとくに疾病はなく、患者として分類するのは正しくないであろうが一応いずれかの自覚症状のあつたものもあるかもしれないので一応患者として取扱つた。

他は胃下垂、胃カタル、感冒等であつて、重症はいない。胃下垂の患者のみ、やや無力性体質と思われるが、他は体格、体質とも尋常で、アレルギーに関する特異性も既往になかつた。

表1 一般患者における遅発反応症例

例	病名	24時	48時	72時	96時	追究検査	備考
I	胃下垂	0×0	0×0	5×5	15×16	陽性	♀29才 やや虚弱体質
II	胃カタル	0×0	0×0	—	13×14	〃	♀26才 体格普通
III	感冒	0×0	0×0	4×5	12×13	〃	♂18才 体格体質普通
IV	健康診断	0×0	0×0	4×4	11×12	〃	♂23才 同上
V	感冒	0×0	0×0	13×14	11×12	〃	♀21才 同上
VI	健康診断	0×0	0×0	13×14	12×11	〃	♀34才 同上
VII	健康診断	0×0	0×0	3×3	11×12	〃	♂29才 同上

表2 腸チフス、パラチフス患者の回復期におけるツ反応と遅発反応

患者番号	性別	年齢	有熱期	下熱後第1週				下熱後第2週				下熱後第3週			以後
			24~120時	24時	48時	72時	96時	24時	48時	72時	96時	48時	72時	96時	
1	♀	36	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	5×5	5×5	10×5 ^{**}	13×12	13×12	11×10	陽性
2	♀	29	0×0	0×0	3×5	5×6	9×10 ^{**}	10×10	11×12	10×11	10×11	12×13	12×13	8×8	〃
3	♂	37	0×0	30×30	25×25	25×25	18×17	33×31	27×25	27×25	20×20	29×27	29 27	22×21	〃
4	♂	21	0×0	10×11	13×12	12×12	12×12	11×12	13×14	11×11	9×10	15×16	14×14	9×9	〃
5	♀	18	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	陰性
6	♀	26	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	4×4	4×4	0×0	4×5	4×4	0×0	不明
7	♂	20	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	10×11	12×13	12×13	10×10	14×12	13×11	10×10	陽性
8	♂	45	0×0	3×3	7×8	5×5	4×3	11×15	11×15	10×11	8×7	12×13	12×13	9×9	〃
9	♂	41	0×0	10×10	10×10	9×8	7×6	11×11	11×11	10×10	7×7	13×15	13×14	11×10	〃
10	♂	27	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	不明
11	♀	23	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	陰性
12	♂	27	12×10	18×18	13×14	13×14	10×10	20×20	17×18	17×17	14×14	19×21	19×20	18×17	陽性

** 遅発反応

遅発反応はいずれも発赤の増大のみで、硬結、二重発赤等の強度の反応はみられなかつた。またその後の検索では、ツ反応は尋常の陽性を示し、再び遅発反応を呈したものはなかつた。

なお各例ともBCGは既往において接種されていない。

(2) 腸チフス患者およびパラチフス患者における遅発反応

12例の患者の回復期にさいし、2例の遅発反応をみた。この全例についてのツ反応の大略は表2に示すとおりである。

12例の患者のうち、有熱期においてすでに陽性を示したものは1例のみで他は全部陰性で疑陽性はなかつた。遅発反応を示した2例は下熱後それぞれ第1週および第2週であつて、第3週以後に入つては遅発反応を示したものが無い。

もつとも、第6号、第10号の2例では退院時まで陰性で、既往のツ反応も不明であり、退院後は追究できなかつたので一応不明としたのであるがその後遅発反応を示したかどうかは分からない。第5号、第11号の2例では退院時まで陰性であつたがこれらは退院後の検査でも陰性であつたのでともとも陰性であつたものと認

表3 モルモット実験的結核におけるツ皮内反応と遅発反応

時期	第1群 (菌 1/5 mg 注射)															第2群 (菌 1/100 mg 注射)														
	分類	番号	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X								
感染 前	最大値	0×0	3×3	1×2	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0							
	その時間		48時	48時																										
	24時間後	25×37	21×34	18×25	21×40	18×21	18×32	25×34	23×25	5×7	15×17	0×0	0×0	0×0	4×3	2×3	5×6	25×22	9×4	6×5	4×2	6×5	4×2							
第4週	48 "	21×31	18×29	20×26	20×38	18×19	18×26	20×28	15×20	5×7	16×18	0 0	0×0	5×6	2×2	5×6	8×6	9×8	6×5	4×2	5×5	5×5	5×5							
	72 "											0×0	0×0	0×0	2×2	5×4	8×6	7×7	9×8	8×6**	2×2	2×2	2×2							
	96 "											0×0	0×0	0×0	0×0	5×4	6×6	7 7	6×7	6×6	0×0	0×0	0×0							
第5週	24 "				24×44						7×15	0×0	15×13	2×2	5×7	6×6														
	48 "				18×34					7×14	0×0	15×13	0×0	6×6	4×6															
	72 "										0×0	9×10	0×0	3×3	4 6															
	96 "										0×0	8×8	0×0	2×2	4×6															
	120 "										0×0	3×4	0×0	2×2	4×6															
第6週	24 "											5×7	17×18	0×0	0×0	0×0	14×14	10×10	0×0	0×0	2×2	2×2	2×2							
	48 "											7×10	16×17	2×2	5×5	0×0	8×8	12×12	7×4	9×9	4×4	4×4								
	72 "											7×10	10×12	5×5**	6×6	4×4**	8×8	6×6	6×5	10×10	2 2	2 2								
	96 "											4×4	6×5	0×0	5×4	0×0	7×5	4×5	5×5	7×7	0×0	0×0								
	120 "											4×4	6×5	0×0	5×4	0×0	4×5	4 5	5×5	6×6	0×0	0×0								
以後												陽性	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"							
菌接種より斃死までの日数		35	51	34	61	31	42	45	36	42	48	82	82	82	70	82	107	107	55	52	107	107	107							

反応数値は mm ** は遅発反応

めた。

他の第3号、第4号、第7~9号および第12号の6例は第3週までに陽性を示したのち、遅発反応はみられなかつた。遅発反応を呈した2例については、その後の検査では再び遅発反応を示さなかつた。

また遅発反応は前述の健康者、患者の場合と同様に強反応像は示さず、発赤の増大のみをみただけであつた。

(3) モルモットの実験的結核における遅発反応

モルモットの場合のツベルクリン皮内反応の陽性限界は必ずしも諸家の一致をみていないが、モルモットに結核を実験的に感染させた場合のツ反応の状況などからみて、人体の場合の10 mm 以上という必要はないようであり、諸家も多くは4 mm より小さい限界をとつているようである。著者は発赤径4 mm 以上をモルモットにおける陽性境界として取扱うことにした。

さて表3に示すごとく、感染せしめた結核菌1/5mg浮游液1 ccを用いた10頭はいずれも陽性を完全に示したに反し、同じく菌1/100 mg 浮游液1 ccを用いた10頭 No. I~X の中において3例の遅発反応をみたのである。

すなわち No. III は第6週において、48時間後発赤径2×2 (mm) であつたものが72時間後では5×5を示し、No. V は第6週で48時間後0×0であつたものが72時間後に4×4、No. IX は第4週では48時間後4×2、72時間後にいたり8×6をそれぞれ示したのである。

なおこのほか、広義に解釈して、発赤径の最大が48時間後よりも72時間後にあるものをとれば No. IV が第6週で5×5から6×6に、No. VII が第4週で6×5から9×8に、No. IX が第6週で9×9から10×10に進んだものがある。

しかしながら、これらは No. VIII の第4週に示したもののほかはその増大差が小さいので大きな重点をおくことは差控える。

また菌感染より斃死するまでの日数は No. III が82日、No. V も同じく82日、No. IX は52日でもつとも短く、他のものに比しがいして日数が短い。しかし1/5 mg の菌を接種した組は日数が短かつた。

なおモルモットのツ反応像は発赤と硬結があり、遅発反応を示したものも、大体において発赤径に近い大きさの硬結を示したが遅発反応は発赤径によつて観察した。

考 案

(1) 一般患者でとらえた遅発反応は4例で胃下垂、胃カタル各1例、感冒2例であつて疾病そのものはいずれも重症ではない。他に健康診断を求めてきて疾病のなかつたもの3例に遅発反応をみたが全7例ともその既往において格別の疾病も経験せず、アレルギーに関す

る特異性もない模様であつた。また、アッシュネル等の簡単な臨床的自律神経系機能検査や血圧測定でも格別の体質的特徴は各例についてとらえることもなく、ただ胃下垂の1例のみが無力性体質であつただけであるがとり立てていふべきほどのものではない。

B C G も接種を受けていず、反復頻回のツ反応検査を繰返されたものもなかつたし、遅発反応検索のために反復同一部位にツ液注射を繰返したわけでもない。

疾病そのものも軽度で全身の反応力、アレルギーを変化させうほどの状況も考えにくいので、第1報に示した健康者の場合と同様に単に弱アレルギーの状態になつてかかる遅発反応が出現したのと考えたい。

反応像も強くはなく、しかも遅発反応を起こしたのちにおけるツ反応がいずれも尋常な陽性を示したことから、特異反応と非特異反応の混在または境界にある疑陽性像とは異なり、遅発反応は弱反応ながら特異反応であることの一つの裏づけとみたいのである。

(2) 一般の軽症患者に対して、高熱が持続し、全身にわたる疾病であつて全身の生物学的反応力にも影響があるであろうと思われる疾病の場合に、一時的にツ・アレルギーがアレルギーの状態に入り、疾病の回復につれて再びアレルギーが通常の状態に戻る経過の途中におけるツ反応の消長は興味深いものがあり、そのなかには明らかな遅発反応がみられたのである。

12例の腸チフス、パラチフス患者中に2例の存在であつたが、12例中2例は本来陰性であることが明らかであり、2例は不明であるので最終的に陽性であることが明瞭な8例中2例に遅発反応をみたこと、しかも、下熱後第1週~第2週という時期に出現したことは疾病の回復状態からあわせ考えて遅発反応がアレルギーの強さをとり戻す途中に当たつていることを示すものと考えたい。しかも数日後にはアレルギーはもともとの強さに戻り、ツ反応もまた本来の陽性反応を示すものと考えられるものである。

この場合の遅発反応はいいかえれば数日ののちには尋常の陽性が示されることを約束しているものとしてもいいくらいである。

(3) さらに動物実験においても、モルモットの結核初感染、ことに弱感染にさいして10例中3例ではあるが遅発反応と認むべき所見をとらえたことは興味があり、この3例の場合弱感染の初感染時であるがこれは要するにアレルギーの比較的微弱な時期に出現しやすいことを裏付けるものと考えられる。

第1報においては初感染によるツ反応陽転時期のものと、逆に老人における反応力の低下した場合とについて遅発反応の様相を考察したが、腸チフス回復期の遅発反応の出現状態ともあわせ考え、さらに動物実験からうかがわれるアレルギーの状態を総合して、遅発反応は特異

反応であり、遅発反応において示した最大の反応像値をもつてツ反応の判定を行なうことが妥当であり、48時間値をもつて切捨てることは危険であると考えられる。

もちろん、集団検診時において48時間以上追究することは實際上困難を伴うが、個々の診断にあたって本質的に無視してしまうことは十分とはいえないであろう。

結 論

第1報に続きツ反応における遅発反応に関する検索を行なつた。

1) 一般患者においてもツ遅発反応例を観察することができた。

2) 非特異性アレルギーが回復する時期における遅発反応の出現状況について腸チフス、パラチフス患者12例のツ反応を経過をおつて観察し、非特異性一時的アレルギーを呈した7例の回復期に2例(本来陽性と考えられる例8例中2例)の遅発反応を認めた。この点からみても遅発反応が陽性反応の質的に弱い現れ方ということが考えやすい。

3) モルモットの実験的結核についてみると、強感染を起こさせた組からは1例も遅発反応を認めないに反し、弱感染を起こさせた組の10頭からは遅発反応を3

例に認めた。

4) 第1報に報告した集団における遅発反応の出現状況、ことに老人の各例、本報告の上述の結果から、遅発反応は弱アレルギーの状態にあるときに出現しやすいものと考えられ、これは特異反応であると認めたい。

5) したがつて48時間値が陰性または疑陽性であっても、遅発反応において陽性を示した場合は陽性と判定するのが妥当であると考ええる。

この稿を終るにあつて、この研究に終始懇篤なる御指導を賜つた沖中教授、北本教授、浴風会尼子博士、大津助教授(病理)に深甚の謝意を表し、またいろいろと御便宜を賜つた沖中内科教室員ならびに浴風会医局員の各位に深謝いたします。

文 献

- 1) 寺田：結核，31：290，329，397，昭31.
- 2) 池上(宗)：結核，31：338，404，459，531，昭31.
- 3) 池上(初)：結核，33：553，昭33.
- 4) 野辺地：結核，33：560，昭33.
- 5) 三浦：結核，32：146，178，237，287，昭32.
- 6) 前沢：結核，34：364，昭34.
- 7) 宮崎：結核，34：537，昭34.