

乾燥BCG接種後のツ反応陽性率に関する研究

(その2) 接種後半年および1年後のツ反応の強度別、
接種局所の反応の強度別、生菌数別の観察

高 原 浩

結核予防会結核研究所 (結核研究所長 岩崎竜郎)
同付属療養所長 小池昌四郎

受付 昭和36年5月9日

その1においては学童におけるBCG初接種および再接種後のツ陽性率の持続状態について述べた。今回は初接種後のツ陽性率の持続を、接種後6カ月、1年目におけるツ反応の強さ別、接種局所の反応の大きさ別、BCG生菌数別に観察した。研究方法は前報と同一である。

5. BCG初接種後6カ月および1年目におけるツ反応の陽性の強さ別にみたツ陽性率の持続

BCG接種後のツ陽性には二重発赤、硬結を伴う強い陽性から、発赤のみの弱い陽性まで種々のものがあることは前報に述べたとおりである。そこでBCG接種後6カ月および1年目のツ陽性の強さ別にその後の陽性率の持続を検討してみた。

初接種後6カ月目のツ反応の強さ別にツ陽性率をみると表4、図10のごとくなる。6カ月目に(卍)を示したものは1年目に100%、5年目では83.7%の陽性率を維持し、(卅)では1年目に男子95.9%、女子96.6%、7年目では男子61.9%、女子68.8%で、(+)では1年目に男子81.2%、女子88.4%、7年目では男子32.4%、女子40.3%の陽性率であ

つて、強い陽性を呈したもののほどツ陽性率は長く持続している。

同様に1年目のツ陽性率の強さ別に観察すると表5、図11にみるとおりである。すなわち(卍)では2年目に97.1%、5年目においても88.3%の陽性率を保ち、(卅)では2年目に男子88.8%、女子93.7%、6年目では男子65.1%、女子71.8%で、(+)では2年目に男子72.7%、女子80.0%、7年目では男子37.2%、女子50.6%の陽性率を示した。これは全く6カ月目のツ陽性の強さ別にみた場合と同様の結果である。すなわち6カ月、1年目において強い陽性を示すものは陽性率の持続が長い。

6. BCG初接種後の接種局所の反応の大きさとツ陽性率の持続

昭和28年入学772(男413、女359)名について、BCG初接種後6カ月目に接種局所の癩痕の大きさを調査し、その大きさとツ陽性率の持続との関係を調べた。癩痕の大きさは縦横径の平均値で表わした。表6、図12にみるごとく接種後6カ月目におけるツ陽性率は癩痕4.5mm以下の群では男子73.6%、女子73.3

Table 4
Rate of Tuberculin Positive Reaction Observed by Degree of Tuberculin
Reaction at 6 Months after Primary Vaccination

Degree of TR	Sex	Number of examinees	Period of observation (year)									
			0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	
卍	♂	49	100%	100	91.8	91.8	89.8	83.7	83.7*	83.7*	83.7*	
	♀											
卅	♂	194	100	95.9	81.3	77.3	71.2	66.4	63.4	61.9	61.9*	
	♀	204	100	96.6	90.2	79.9	75.0	71.9	68.8	68.8	68.8*	
+	♂	709	100	81.2	65.8	47.9	39.3	34.1	32.9	32.4	32.4*	
	♀	597	100	88.4	68.3	56.5	49.9	45.3	42.5	40.3	39.0	

* Observed cases less than 25.

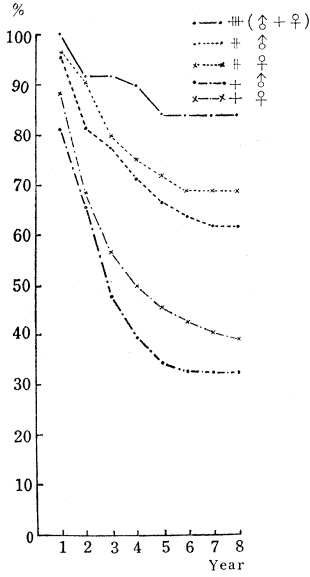


Fig. 10. Rate of tuberculin positive reaction observed by degree of tuberculin reaction at 6 months after primary vaccination.

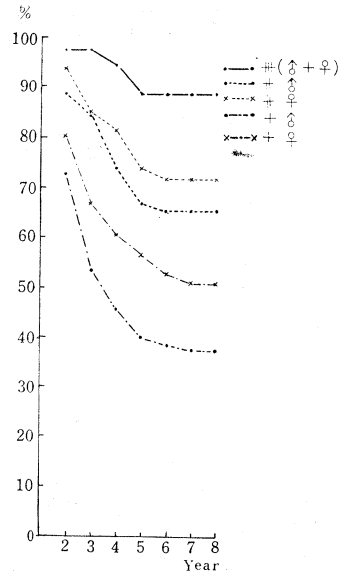


Fig. 11. Rate of tuberculin positive reaction observed by degree of tuberculin reaction at 12 months after primary vaccination.

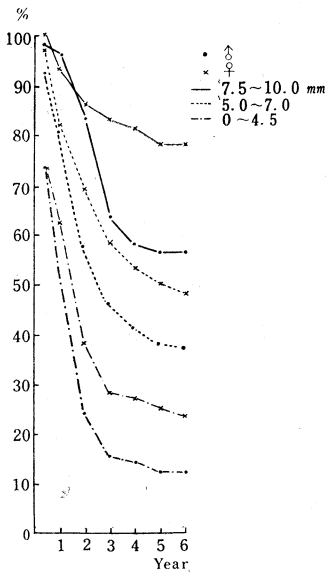


Fig. 12. Rate of tuberculin positive reaction observed by size of local scar after primary vaccination.

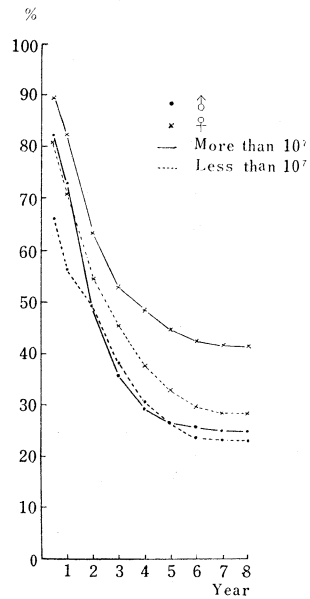


Fig. 13. Rate of tuberculin positive reaction observed by number of viable units of BCG vaccine after primary vaccination.

Table 5
Rate of Tuberculin Positive Reaction Observed by Degree of Tuberculin Reaction at 12 Months after Primary Vaccination

Degree of TR	Sex	Number of examinees	Period of observation (year)							
			1	2	3	4	5	6	7	8
+++	♂	34	100%	97.1	97.1	94.2	88.3	88.3*	88.3*	88.3*
	♀									
++	♂	71	100	88.8	84.4	73.9	66.5	65.1	65.1*	65.1*
	♀	79	100	93.7	84.8	81.1	73.6	71.8	71.8	71.8*
+	♂	721	100	72.7	53.6	45.1	39.9	38.1	37.2	37.2*
	♀	690	100	80.0	66.9	60.5	56.2	52.9	50.6	50.6

* Observed cases less than 25.

Table 6
Rate of Tuberculin Positive Reaction Observed by Size of Local Scar after Primary Vaccination

Size of scar	Sex	Number of examinees	Period of observation (year)							
			0.5	1	2	3	4	5	6	
0 } 4.5 mm	♂	121	73.6%	53.7	24.3	15.7	14.4*	12.3*	12.3*	
	♀	105	73.3	62.7	38.1	28.2	27.4	25.2	23.8*	
5.0 } 7.0 mm	♂	233	92.3	80.7	57.2	46.0	41.4	38.0	37.3	
	♀	195	97.4	82.0	69.1	58.5	53.2	50.3	48.6	
7.5 } 10.0 mm	♂	59	98.3	96.6	84.0	63.5	58.3	56.7	56.7*	
	♀	59	100	93.2	86.4	83.1	81.5	78.0	78.0*	

* Observed cases less than 25.

Table 7
Rate of Tuberculin Positive Reaction Observed by Number of Viable Units of BCG Vaccine after Primary Vaccination

Viable units	Sex	Number of examinees	Period of observation (year)								
			0.5	1	2	3	4	5	6	7	8
More than 10 ⁷	♂	496	82.1%	73.0	48.8	35.3	29.8	26.8	25.7	25.0	25.0*
	♀	402	89.1	82.3	63.8	52.4	48.2	44.5	42.3	41.4	41.4*
Less than 10 ⁷	♂	176	65.9	56.1	49.0	38.1	30.5	26.5	23.9	23.2	23.2*
	♀	159	81.1	71.0	54.9	45.6	37.9	32.7	29.8	28.1	28.1*

* Observed cases less than 25.

%, 5.0~7.0 mm の群では男子 92.3 %, 女子 97.4 %, 7.5~10.0 mm の群では男子 98.3 %, 女子 100 %で, 癬痕形成が大きいかほど陽性率は最初から高く, 持続も長い。癬痕の大きさが同じ場合の男女差をみる

と, 6 カ月目の陽性率には大きな差はみられないが, 年次の推移とともに漸次女子のほうが男子よりも高率を保つようになる。

7. BCG の生菌数別にみた陽性率

BCG 初接種後のツ陽性率は既報の 1. で述べたように、入学年度により異なることから BCG ワクチンの生菌数に差があるものと予想される。そこで接種した BCG の製造時生菌数が明らかなものにつき、生菌数別にツ陽性率を調査した。ツ陽性率の変動は表 7, 図 13 に示すとおりである。log (1 mg 中の生菌数) が 7.0 以上の群では、接種後 6 カ月目に男子 82.1 %, 女子 89.1 %, 7.0 以下の群では男子 65.9 %, 女子 81.1 % の陽性率を示し、生菌数の多い群が陽性率は高い。女子においては両群の陽性率の差は 7 年目においても生菌数の多い群に高率となっているが、男子においては 2 年目から両群に差を認めなくなっている。

IV 考 案

ここに検討を加えた対象は、昭和 26 ~ 28 年に小学校へ入学した児童で、入学以前に BCG を接種したことのないものである。入学前に BCG 接種の有無の判断は問診と局所の癩痕の有無によつた。BCG の接種方法はすべて皮内接種で、使用ワクチンは乾燥ワクチンである。BCG 接種およびツ反応検査はすべて当所職員によつて行なわれた。

集計方法について一言述べると、ここに集められた対象の観察期間は集団によつても入学年度によつても一定でなく、またこの間に転校などの種々の理由で途中から脱落したものもあつたが、いずれの場合も成績が明らかな範囲ですべて集計に加えてある。集計の容易さからいへば観察期間も一定で、しかもその間の成績がすべて漏れなく揃つているもののみに限定したほうが便利であろう。しかし実際の field trial ではこのような条件はなかなか望めるものではない。

さて、BCG 初接種後のツ反応の陽性率をみると、昭和 27・28 年度入学と昭和 26 年度入学とでは明らかに前者の陽転率、陽性率持続期間が優れており、これは結局乾燥 BCG ワクチンの力価が 26 年度と 27・28 年度に差があるものと推定される。当所における乾燥 BCG の実際の使用は昭和 25 年から始められたが、乾燥 BCG の単位重量中の生菌数は次第に増加し、それに伴つてツ陽性率の明らかな上昇がみられている¹⁾。室橋ら²⁾の市販乾燥 BCG についての調査でも昭和 24 ~ 26 年に BCG 接種量中の生菌数は飛躍的に増加し、ツ陽性率もそれにつれて上昇したことを認め、26 ~ 28 年における BCG 接種量中の生菌数も年度が進むにつれて増加していると述べている。今回の調査でも製造時の生菌数は $2.8 \times 10^5 \sim 6.1 \times 10^7 / \text{mg}$ で、生菌数は年度の推移につれて増加しており、生菌数別にみたツ陽性率は 1 mg 中の生菌数 10^7 を境に 2 群に分けてみると、女子では明らかに生菌数の多いほうに陽性率は高く、その持続も長い。男子では 2 年以後の陽性率に

は差を認めないが、6 カ月、1 年目では陽性率が生菌数の多いほうに高率となつている。

次に再接種後のツ陽性率をみると、再接種群にはかなりの難陽転者の混入が予想されるにもかかわらず、一番陽転率の低い昭和 26 年入学においてさえも初接種においては最高の 28 年入学のツ陽性率と同様な推移を示している。再接種に用いた BCG ワクチンは昭和 26 ~ 34 年の種々の年度の乾ワクであつて、その力価はこれらの平均的なものと考えてよからう。再接種が初接種よりもツ陽性率は高く、持続も長いことは多くの研究者^{3)~6)}の認めるところであり、これは初接種に用いた BCG よりも製造年次が新しく、したがつて再接種に用いられた接種生菌数が初接種よりも多いことも影響があるであろう。

難陽転の程度を明らかにする目的で初接種から再接種までの期間別にみたツ陽性率では、その期間が短いほどツ陽性率は低く、持続も短いことが明らかであり、初接種後 1 年以内で陰転するものの中にはいわゆる難陽転者がかかなり含まれているものと考えられる。

ついで、BCG 接種後のツ陽性の強さは、初接種については強度陽性および中等度陽性の率が観察期間の経過とともに急激に減少しているが、反復部位を避けてツ反応検査を行なうようになった時期から強度陽性および中等度陽性の率は増加している。また男女差については 1 年目までは女子が男子よりも強い反応を示すが、それ以後では差を認めない。BCG 接種後の観察期間の経過とともに強い反応が減少するのは、BCG の免疫効果の減弱化とツ反応検査の反復による影響が考えられる。再接種の場合においては反復部位を避けて検査を行なつた時期を明確に指摘できないが、大体において初接種と同様の傾向が認められる。

それでは BCG 接種後のツ反応が強度および中等度陽性を示した例はどのようなツ陽性率の推移を示すかという、6 カ月、1 年目のツ陽性の強さ別のツ陽性率はたしかに強い反応を呈したもののほど陽性率の持続は長い。従来、1 年目の (卅) は自然陽性であるということが経験的に述べられているが、たしかにそれからの陰転化は少ない。

次に、BCG 初接種後の局所反応を 6 カ月目の癩痕の大きさで表わし、これとツ陽性率との関係⁷⁾をみると、4.5 mm 以下の癩痕しか残さなかつたものは明らかに陽性率は低く、しかも急速に低下し、7.5 ~ 10.0 mm では陽性率は高く、持続も相当に長期である。癩痕の大きさは接種後の潰瘍の大きさに比例するものと一応考えられ、潰瘍形成の大きさは接種菌量^{8) 9)}、菌量が一定の場合には含まれる生菌量⁹⁾、接種手技⁵⁾および被接種者側の個体の条件¹⁰⁾によるものであつて一概には論ぜられないが、この場合には接種量中の生菌数と

個体側の条件が一番問題になるものと考えられる。

BCG 陽性者から BCG 接種後に加わる自然感染の影響を除外して BCG 接種後のツ陽性率を論ずることは困難であるが、BCG 初接種後に再接種を受けていない 727 (男 314, 女 413) 名について、ツ反応の経過から BCG 陽性者に加わる自然陽性率を推定すると、この集団においては年間約 2~5% である。なおその判定には初回部位における反応が強く、一時減弱したツ・アレルギーが再び増強し、数回にわたり強い反応(卅, 卅)を示したものを自然陽性とし、弱陽性の持続しているものを BCG 陽性とした。

BCG 接種後のツ陽性率は接種後 5~6 年目までは大体一定の割合で低下しているが、その後は低下がゆるやかになり、陽性率は一定値に近づく。これは柳沢⁴⁾も早くから指摘しているところで、その値からその集団の自然感染率を知ることができると述べている。しかしながら BCG の力価が高まるにつれて陽性率の低下はゆるやかになり、この一定値を早急に知ることは困難となりつつある。

またツ反応検査と平行して行なつた、年 2 回の 35 mm SP および直接 X 線撮影による精密検査によれば、BCG 初接種後 3 カ月、1 年、6 年目にそれぞれ 1 例の初感染発達の石灰沈着を発見 (いずれも 27 年入学者) したが、他には結核性所見を見出さなかつた。同地区の学童の結核累積発生率は、高井¹¹⁾によれば 26 年入学は 7 年目で 1.12%, 27 年入学は 6 年目で 0.62%, 28 年入学は 5 年目で 0.38% であつた。これに比べると、BCG 接種群からの発病はほとんど無視してよいと考えられる。

V 結 論

その 1 とその 2 の結果を総括すると次のようになる。

1) BCG 初接種後のツ陽性率は女子は男子より高く、年次別には年次の推移とともに高くなり、長く持続している。これは主として BCG ワクチンの生菌数の

増加によるものと考えられる。

2) 初接種と再接種では再接種のほうが陽性率は高く、長く持続している。

3) 初接種後 6 カ月および 1 年目に強い陽性を示すものほど陽性率は高く、長く持続している。

4) 初接種後の局所反応(癩痕形成)の大きいほど陽性率は高く、長く持続している。

5) BCG の生菌数別にみたツ陽性率は、女子においては生菌数の多い群に最初から陽性率は高率となつてゐる。男子においては 2 年以後は陽性率に差を認めないが、6 カ月、1 年目では生菌数の多い群に高率となつてゐる。

終りに、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜つた島尾疫学科長、御校閲を賜つた岩崎所長、大林副所長、小池付属療養所長、BCG の生菌数成績について御配慮賜つた沢田 BCG 研究所長、御援助を賜つた高井集検科長、塩沢(活)先生、集検室保健婦諸嬢、高原芳子氏に心から感謝いたします。

本報告の要旨は第 36 回日本結核病学会総会(昭和 36 年 4 月)において報告した。

文 献

- 1) 小林容二他: Bull. Wld Hlth Org., 20: 1151, 1959.
- 2) 室橋豊穂他: 結核, 29: 423, 昭29.
- 3) 染谷四郎他: 日結, 7: 372, 昭23.
- 4) 柳沢謙: 結核, 24: 93, 昭24.
- 5) BCG 接種研究協議会: 日本医事新報, 1572: 2423, 昭29.
- 6) 前田道明他: 胸部疾患, 4: 42, 昭35.
- 7) 大林容二他: 結核, 35: 16, 昭35.
- 8) Edwards, L. B.: Bull. Wld Hlth Org., 3: 279, 昭25.
- 9) 張: 結核予防会業績, 1: 89, 昭21.
- 10) 大林容二: BCG 接種の理論と実際, 昭27.
- 11) 高井録二: Jap. J. Tbc., 8: 7, 1959.

A Study on the Duration of Tuberculin Allergy after Dried BCG Vaccination. Report 2. Hiroshi TAKAHARA (Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Pupils of first year class of primary schools in the suburbs of Tokyo who had no previous history of BCG vaccination were selected for the study.

A dose of 5 TU OT was injected intracutaneously, and 2 days later, the tuberculin reaction

was read and BCG vaccination was carried out on the individuals who presented erythema less than 9 mm in diameter. The post-vaccination examination was followed up for eight years at longest and the rate of tuberculin positive reaction was calculated by life table method.

In the previous report, the author described as follows:-

- 1) The duration of tuberculin positive reaction

after the primary BCG vaccination was improving with the year from 1951 to 1953, and better results were obtained in females than in males.

2) The booster vaccination was made on those who became either negative or doubtfully positive to tuberculin after the primary BCG vaccination, revealing higher rate of tuberculin positive conversion and longer duration of tuberculin allergy compared with that in primary vaccination group.

Following the previous report, the author described the results of analysis on the relation between the duration of tuberculin allergy after the primary vaccination of dried BCG vaccine and tuberculin sensitivity at 6 and 12 months after vaccination, the size of local scar and the number of viable units of the vaccine.

Tuberculin sensitivity at 6 and 12 months after the primary BCG vaccination was classified into three groups, such as, strongly positive, medium

positive and weakly positive by the presence of induration and double erythema, and the duration of tuberculin allergy was calculated in each group. It was found that the stronger the tuberculin sensitivity at 6 and 12 months after vaccination, the higher the rate of tuberculin positive reaction, and the longer the duration of tuberculin allergy throughout the observation period.

As to the relation between the size of local scar and the duration of tuberculin allergy, it was revealed that the larger the scar, the longer the duration of tuberculin allergy.

A comparison was made on the duration of tuberculin allergy by viable units of BCG vaccine; in female, the larger the viable units, the longer the duration throughout the observation period, and in male, the difference by viable units was found within two years after vaccination