

ツベルクリン反応における遅発反応に関する研究

第 2 報 遅発反応の再現性と発現機序とについて

小林 啓

日本大学医学部公衆衛生学教室 (指導 野辺地慶三元教授)

日本大学医学部病院管理学教室 (指導 大久保正一教授)

受付 昭和 35 年 12 月 26 日

第 I 章 諸 言

ツベルクリン (以下ツと略称する) 反応判定基準による 48 時間目の観察時には陰性または疑陽性であつたものが 3 日以後になつて陽性反応を呈するようになる事例, すなわち遅発反応例はその発現頻度が現在わが国においては集団によつてはツ反応陰性および疑陽性例の実に 60~70 %にも及んでいる。したがつて速やかにその本態を究め, これに対応してツ反応実施上のその取扱い方を定めることが緊急課題となつてきた。

遅発反応は結核感染に由来するツ反応であるかどうかの問題については小林¹³⁾, Malmros u. Hedvall¹⁴⁾ および北本¹⁶⁾ はその報告によるにこの関係を肯定しているようにみえる。すなわち彼らは遅発反応はツ反応が普通より遅延して発現したものと解しているものごとくであつた。しかし岡田ら^{20)~22)}は遅発反応発現者の 4.2 % に結核感染を疑わしめる X線 陰影をみたが, その因果関係を確認するにはいたらなかつたといつている。さらにまた野辺地²³⁾, 橋本²⁴⁾ および村井²⁷⁾ は X線 所見がある群とない群との間に遅発反応発現頻度に有意差をみなかつたことを報じている。

遅発反応が BCG 接種に帰因するツ反応であるか否かについては古賀¹⁷⁾ および前田¹⁹⁾ はこの間の有意関係を肯定するに傾いていた。また岡田ら^{20)~22)}は BCG 接種回数と遅発反応発現頻度との間に有意相関が証明できなかつたが, 両者の関係は今後の観察にまつとして結論を留保している。本問題に関して野辺地²³⁾, 橋本²⁴⁾ 等は BCG 接種回数と遅発反応頻度との間に, また村井²⁷⁾ は BCG 接種の有無と遅発反応頻度との間に相関関係がないことを報告している。

遅発反応がはたして野辺地²³⁾, 橋本²⁴⁾, 村井²⁷⁾等の観察成績のごとく結核の自然感染または BCG 接種によるアレルギー反応でないならば, 現在内外におけるツ反応検査の実際のごとく, 遅発反応の発現の有無を全く無視して差し支えない。しかしながらも上記の 2, 3 の諸家の所見のごとく, 本反応が結核感染あるいは BCG 接種に由来するアレルギー反応であるか, あるいは

その疑いがあるならば, 遅発反応発現の有無を全く看過しているツ反応検査の現状ははなはだ妥当を欠く措置である。それゆゑに遅発反応の発現機序如何はさらに諸角度から検討を加えて, これに関する見解を決定する要があり, これが現在遅発反応研究の核心をなす緊急課題であらう。

そのような次第で著者は遅発反応の本態の研究を企てたが, まずその前提であつてかつ諸家の間に見解が分かれているところがある本現象の発現様式の観察を行ない, 第 1 報にその成績を報告した。この観察の 6 カ月後, 発現様式の観察対象の 2 校の 1 つにつき再びツ反応を施し, まだ前例をきかない遅発反応の再現性の観察を行ない, かつ遅発反応の発現様式を再試し, さらに同一対象の前後 2 回の ツ 反応検査成績の推移と遅発反応発現傾向との相関を観察し, 最後に以上の観察資料に基づいて遅発反応の発現機序について考察を試みたので本第 2 報に以上の所見を報告する次第である。

第 II 章 研究方法

第 1 節 研究対象および実験期日

神奈川県松田市 M 小学校生徒 1,150 名に対し, 昭和 32 年 5 月第 1 報に述べたように第 1 回目 (以下 T₁ と略称する) の遅発反応検査を行なつたが, 6 カ月後の同年 10 月さらに第 2 回目 (以下 T₂ と略称する) の検査を実施したのであつた。この第 2 回目の ツ 反応検査成績が陰性, 疑陽性および弱陽性 (発赤 10~12 mm のもの) であつたもの 594 名を本研究の対象に選んだ。弱陽性者も対象者に含めたのは野辺地³⁶⁾ の報告のごとくツ反応の判読誤差範囲が 3 mm 以下であることを考慮したためである。

両回の遅発反応検査の間には BCG 接種は行なわれなかつた。したがつて両回の遅発反応観察の間に対象群の BCG 陽転に基づく移動はほとんどなかつたものと考えられる。

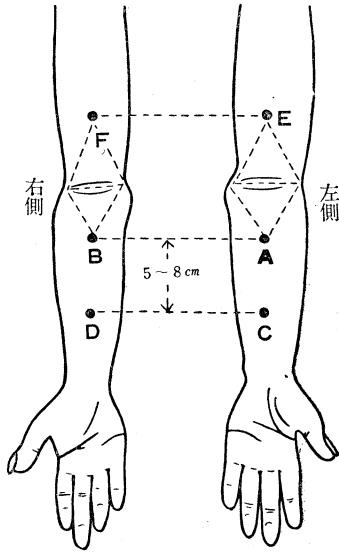
第 2 節 注射の部位および方法

1) 注射部位

注射部位は 6 カ月前にツ反応検査を行なつた, 図 1 に

示したような右上腕屈側面にある F 部位を反復部位と

図 1 「ツ」液注射部位の名称



し、また左上腕屈側面にある E 部位を初回部位とした。F 部位は 6 カ月前にツ反応を 1 回行なつただけの反復部位であり、E 部位は池上³⁾、松島⁴⁾ および村井^{6)~36)}の研究成績から図 1 に示すごとく他の 5 部位と等値を示す部位と認められている新初回部位である。なお昭和 32 年 5 月に行なつた著者の第 1 回のツ反応検査の場合は B 部位を(昭和 31 年 5 月ツ反応検査)ツ反応 1 回施行の反復部位とし、F 部位を初回部位として選んだのであつた。

2) ツ液

使用した注射液は前回すなわち第 1 回目ツ反応検査時と同じく結研製 Lot No. 707, 2,000 倍稀釈旧ツ液であり、冷蔵庫(0° ~ 4°C)に 6 カ月間保存しておいたものであつた。

3) 注射量および方法

上記ツ液を前述の E および F 部位にそれぞれ 0.1 ml ずつ著者自身で正確に皮内注射した。注射筒は T₁の場合と同様本教室検定済みで全量 0.5 ml が 0.01 ml まで正確に読めるものであつた。器具の使用のさいには T₁ と全く同様の考慮をはらつた。

4) 観察方法

被検者全員についてツ液注射後 24 および 48 時間後初回および反復両部位におけるツ反応の判定を行なつた。そして両部位のいずれも発赤径が 12 mm 以下を示したも 594 名について、4 日目、7 日目、9 日目および 11 日目にツ反応検査を行ない遅発反応の発現様相を観察した。そして今回すなわち第 2 回目のツ反応検査時の成績と T₁ のそれとの同一個体および初回部位

における遅発反応の発現傾向すなわち再現性について比較観察を行なつた。

遅発反応の判定には村井²⁷⁾の提案した新法、すなわち常法の 48 時間目のツ反応判定値が陰性または疑陽性であつたものが 3 日以後の観察時にいたりその発赤径が 3 mm 以上大きくなつたものを 10 mm 線の上下にかかわらず遅発反応陽性例とした。

検査のさいの時刻および場所は T₁ と同じ条件にあるようにし、測定手技に基づく誤差をできるかぎり少なくするよう意を用いた。

記載は T₁ の場合の個人表をそのまま利用しその判定諸示標の数値の記載は全く同じであつた。

第三章 研究成績

第 1 節 T₁ および T₂ における遅発反応の発現率ならびに再現性

1) T₁ および T₂ における遅発反応発現率の比較
本研究の観察対象 594 名中の T₁ (昭和 32 年 5 月に行なつた第 1 回目のツ反応検査)ならびに T₂ (6 カ月後同年 10 月に行なつた第 2 回目のツ反応検査)における遅発反応例の発現率は表 1 に示すごとくであつ

表 1 T₁ および T₂ における遅発反応の発現率ならびにその一致率

T ₂	反 復 部 位			初 回 部 位		
	有	無	計	有	無	計
T ₁ 有	10 (10.9)	82 (89.1)	92 (100.0)	12 (10.9)	98 (89.1)	110 (100.0)
T ₁ 無	42 (8.4)	460 (91.6)	502 (100.0)	59 (12.2)	425 (87.8)	484 (100.0)
計	52 (8.8)	542 (91.2)	594 (100.0)	71 (11.9)	523 (88.1)	594 (100.0)

た。すなわち T₂ の初回および反復部位における遅発反応発現頻度はそれぞれ 71 名 (11.9%) および 52 名 (8.8%) であつて、6 カ月前の T₁ の場合の遅発反応発現率に比して両部位とも著明に低率であることが認められた。

また T₂ においても前報の T₁ における所見と同様に初回部位の遅発反応発現率は反復部位のそれに比較して明らかに高率なことが認められた。

2) T₁ および T₂ における遅発反応発現例の一致率
次に T₁ および T₂ における遅発反応発現例の一致率を観察すると、同じく表 1 に示すごとく T₁ における初回部位の遅発反応陽性者 110 名中 T₂ において再び遅発反応を示したものは 12 例 (10.9%) にすぎず、T₂ においてはなお T₁ の初回部位の遅発反応陰性者例 484 例中 59 例 (12.2%) の陽性者を観察しえた。したがつて T₂ の初回部位における遅発反応発現例は

T₁における遅発反応の陽性群と陰性群とから前回の遅発反応の陰陽に関係なくほぼ等率に発現するのが認められた。このことは反復部位においても全く同様であり、

T₁および T₂の両回ともに遅発反応陽性を示したものは10例にすぎず反復部位においても初回部位と等しく本反応の再発率は10.9%であつた。そして T₁における遅発反応発現の有無別に T₂における遅発反応発現率をみればそれぞれ10.9%および8.4%であつて初回部位と同様にはほぼ等率であることが認められた。

第2節 T₁ならびに T₂における遅発反応発現例の反応の強度について

1) T₁ならびに T₂における遅発反応の発赤径平均値の比較

T₁の遅発反応発赤径平均値は初回部位では9.4mmであり、反復部位では10.6mmを示したが、T₂のそれはそれぞれ12.3mmおよび9.2mmであつた。T₂においては初回部位の発赤径が反復部位のそれに比較し少数例のため有意差は認められなかつたが、やや大きい傾向を示していた。

2) T₁ならびに T₂における遅発反応の硬結触知率の比較

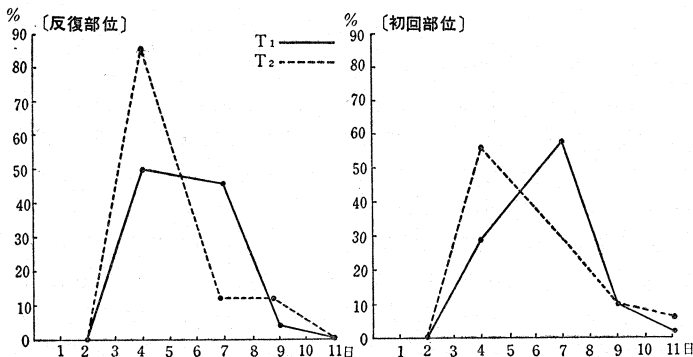
T₁における遅発反応の硬結触知率は初回部位では5.7% (11例)であり、反復部位では2.7% (7例)であつたが T₂においてはそれぞれ0% (0)および4.2% (3例)ときわめて低い硬結発現率を示しており、いずれの場合においても少数例であるので断定しえないが初回部位は反復部位に比較しやや硬結触知率の高い傾向にあることがうかがわれた。

第3節 T₁ならびに T₂における初回ならびに反復部位の遅発反応例の日次別度数分布

1) 発現日次別度数分布

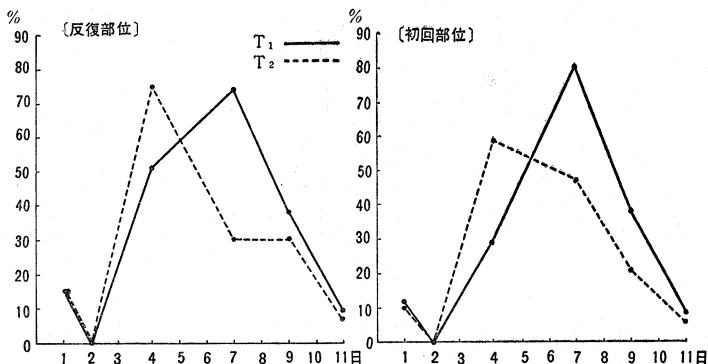
T₁ならびに T₂における初回ならびに反復部位の遅発反応の発現日次別の度数分布曲線は図2に示すごとく

図2 T₁および T₂における遅発反応の発現日次別の度数分布



とくであり、T₁の初回部位のその曲線は7日目を最高とする単峰曲線を示したが、T₂のそれは4日目を最高とし T₁のそれよりも早期に発現する傾向のあることがうかがわれた。次に反復部位のそれらについてみるといずれも4日目を峰とする単峰曲線を示したが、T₂のそれは T₁のそれに比較し4日目にはすでにやや多発する傾向を示していた。すなわち T₂における両部位の遅発反応は T₁における場合と比較し早期に多発することが知られた。

図3 T₁および T₂における遅発反応の観察日次別の度数分布



2) 観察日次別度数分布

T₂における遅発反応の観察日次別度数分布(図3)は初回および反復部位ともに4日目(ツ液注射後)に峰を有したが、T₁におけるそれらの曲線は7日目に峰を有する単峰曲線を示した。すなわち両部位のいずれの本反応の度数分布曲線も T₁の場合に比較し T₂の場合のほうが早期に経過することから、T₂における両部位の遅発反応発現例の経時的推移には多くの場合 T₁のそれらに比較し早期発現するのみでなく、速く消褪していく傾向のあることが知られた。しかしこの現象は前節に既述した発現日次別度数分布からみて当然のことと考えられる。

3) 最大発赤径を示した日の日次別度数分布

T₁ならびに T₂における初回ならびに反復部位の遅発反応発現例の最大発赤径を示した日の日次別度数分布曲線は図4に示すごとくであり、その所見は前節の観察日次別度数分布曲線とほとんど同型であつた。すなわち T₁の場合には両部位ともにそれらの曲線は7日目を最大とする単峰型を示したが、T₂の場合のそれら曲線は4日目を最大とする単峰型を示し、換言すれば T₂における両部位の遅発反応が最大を示す時期の経時的推移は、T₁における両部位のそれらの時期の経時的推移と比較し、早期に経過する傾向

図4 T₁ および T₂ における遅発反応の最大発赤径を示した日の日次別度数分布

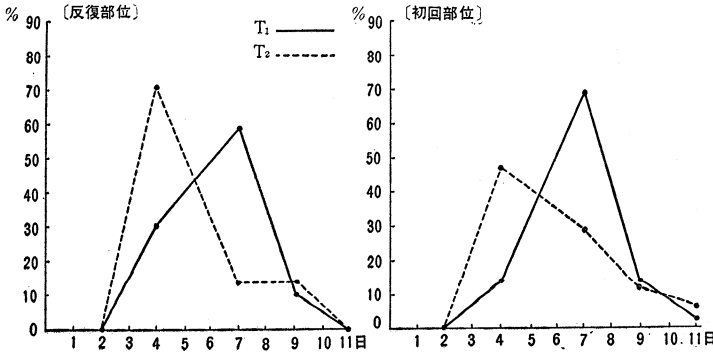
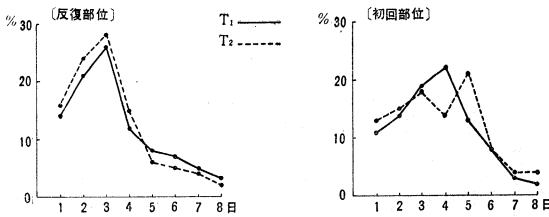


図5 T₁ および T₂ における遅発反応の持続日数別度数分布



にあることが観察された。

4) 反応持続日数別度数分布

T₁ ならびに T₂ における遅発反応発現例の反応持続日数別の度数分布は図5のごとき曲線を示した。すなわち T₁ ならびに T₂ の初回部位のそれらは3ないし5日を峰とし、反復部位のそれらは3日を峰とする単峰曲線を示し、T₁ および T₂ の両回における部位別の遅発反応の持続日数別の度数分布はきわめてよく一致して、両回とも反復部位における遅発反応は初回部位のそれに比較し早期に経過することが認められた。

第4節 T₁ および T₂ におけるツ反応検査成績とこれら両回における遅発反応発現率

1) T₂ におけるツ反応検査成績と T₁ における遅発反応発現率との関係

T₂ におけるツ反応検査成績の陰性、疑陽性または弱陽性別に T₁ における遅発反応発現率をみるに表2に示すごとき成績を得た。すなわち T₂ における陰性、疑陽性群の T₁ における遅発反応発現率は初回部位では15.7%、反復部位では16.4%であり、また陽性群のそれらがそれぞれ22.6%および14.8%であつて両群の間には差が認められなかつた。換言すればツ反応判定成績と6カ月前の遅発反応発現の有無との間には有意の相関を認めえなかつた。

2) T₁ におけるツ反応検査成績と T₂ における遅発反応発現率との関係

次に前項の逆の関係についてすなわち T₁ における判定成績と6カ月後に行なつた T₂ における遅発反応発現の有無との相関の程度を観察したが、表3に示すごとく、T₁ における陰性、疑陽性群の T₂ における遅発反応発現率は初回部位においては陰性および疑陽性群では11.7%、陽性群では12.7%であり、反復部位においてのそれらはそれぞれ6.7%および10.3%であつた。すなわち T₁ の判定成績別の T₂ の遅発反応発現率は両部位ともに陰性、疑陽性群におけるそれらよりも陽性群におけ

表2 T₂ のツ反応判定値と T₁ の遅発反応発現の有無との関係

部位	T ₁ \ T ₂	遅 発 反 応		
		有	無	計
反復部位	陰・疑陽性	43 (16.4)	219 (85.6)	262 (100.0)
	陽 性	49 (14.8)	285 (85.2)	332 (100.0)
	合 計	92 (16.0)	502 (84.0)	594 (100.0)
初回部位	陰・疑陽性	55 (15.7)	296 (84.3)	351 (100.0)
	陽 性	55 (22.6)	188 (77.4)	243 (100.0)
	合 計	110 (18.5)	484 (81.5)	594 (100.0)

るそれらのほうがやや高い傾向を示したが有意差は認められなかつた。換言すれば T₁ における判定成績が陰性、疑陽性群か陽性群のいずれであつたかによつて6カ月後の遅発反応の発現しやすい傾向があるという所見は得られなかつた。

表3 T₁ のツ反応判定値と T₂ の遅発反応発現の有無との関係

部位	T ₂ \ T ₁	遅 発 反 応		
		有	無	計
反復部位	陰・疑陽性	17 (6.7)	237 (93.3)	254 (100.0)
	陽 性	35 (10.3)	305 (89.7)	340 (100.0)
	合 計	52 (8.8)	542 (91.2)	594 (100.0)
初回部位	陰・疑陽性	51 (11.7)	386 (88.3)	437 (100.0)
	陽 性	20 (12.7)	137 (87.3)	157 (100.0)
	合 計	71 (11.9)	523 (88.1)	594 (100.0)

3) T₁ と T₂ におけるツ反応検査成績と T₁ における遅発反応発現率との関係

前2項において著者は6カ月の間隔をおいて期を異にした観察方法を行なつた場合のツ反応検査成績と遅発反応発現頻度との関係について検討を行なつたのであつたが、本項では6カ月後の T₂ におけるツ反応の成績

別の T₁ におけるツ反応の陰性、疑陽性 および 陽性別に、T₁ における遅発反応の発現頻度について観察を行なつてみた。

その成績は表4に示すごとく、T₂ の陰性群でも疑陽性群でも T₁ の遅発反応発現率は両部位ともに T₁ の疑

表 4 T₂ における陰性または疑陽性例の T₁ におけるツ反応成績ならびにそのそれぞれの遅発反応発現率

T ₂	T ₁	T ₁ の遅発反応			T ₁ の遅発反応		
		反復部位			初回部位		
		有	無	計	有	無	計
陰性	陰性	3 (25.0)	9 (75.0)	12 (100.0)	2 (8.7)	21 (91.3)	23 (100.0)
	疑陽性	16 (33.4)	32 (66.6)	48 (100.0)	10 (13.0)	67 (87.0)	77 (100.0)
	陽性	0 (0.0)	30 (100.0)	30 (100.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
	計	19 (21.2)	71 (78.8)	90 (100.0)	12 (10.7)	100 (89.3)	112 (100.0)
	疑陽性	1 (4.5)	21 (95.5)	22 (100.0)	5 (11.9)	37 (88.1)	42 (100.0)
疑陽性	陰性	23 (35.4)	42 (64.6)	65 (100.0)	38 (25.0)	114 (75.0)	152 (100.0)
	疑陽性	0 (0.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	0 (0.0)	45 (100.0)	45 (100.0)
	陽性	0 (0.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	0 (0.0)	45 (100.0)	45 (100.0)
	計	24 (13.9)	148 (86.1)	172 (100.0)	43 (18.0)	196 (82.0)	239 (100.0)
	合計	43 (16.4)	219 (83.6)	262 (100.0)	55 (15.7)	296 (84.3)	351 (100.0)

陽性群、陰性群および陽性群（ただし弱陽性にして発赤径 12 mm 以下）の順序に低くなるのがみられた。すなわち T₂ の陰性群では初回部位ではそれぞれ 13.0 %、8.7 % および 0 %、また反復部位では 33.4 %、25.0 % および 0 % であつた。また T₂ の疑陽性群でも全く同様に T₁ の遅発反応発現率は上記の T₁ のツ反応別順に初回部位ではそれぞれ 25.0 %、11.9 % および 0 %、また反復部位では 35.4 %、4.5 % および 0 % と上述の陰性群の場合と等順序で低くなつている傾向にあることが知られた。

4) T₁ と T₂ におけるツ反応検査成績と T₂ における遅発反応発現率との関係

次に前項とは逆に 6 カ月前 (T₁) に行なつたツ反応検査成績の陰性または疑陽性別の T₂ のツ反応成績の陰性、疑陽性および陽性別に T₂ における遅発反応の発現頻度を観察したが表 5 に示すごとき成績が得られた。

すなわち T₂ の遅発反応発現率は T₁ における陰性群では T₂ 陰性例は初回部位 0 % および 反復部位 8.3 %、T₂ 疑陽性例はそれぞれ 32.4 % および 9.1 %、また T₂ 陽性例はともに 0 % であり、T₁ 疑陽性群では

T₂ 陰性例はそれぞれ 9.1 % および 8.3 %、T₂ 疑陽性例はそれぞれ 23.7 % および 15.4 %、T₂ 陽性例はともに 0 % であつた。すなわち T₁ におけるツ反応が陰性または疑陽性群のいずれであつても、T₂ の遅

表 5 T₁ における陰性または疑陽性例の T₂ におけるツ反応成績ならびにそのそれぞれの遅発反応発現率

T ₂	T ₁	T ₂ の遅発反応			T ₂ の遅発反応		
		反復部位			初回部位		
		有	無	計	有	無	計
陰性	陰性	1 (8.3)	11 (91.7)	12 (100.0)	0 (0.0)	23 (100.0)	23 (100.0)
	疑陽性	2 (9.1)	20 (90.9)	22 (100.0)	14 (32.4)	28 (67.6)	42 (100.0)
	陽性	0 (0.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	0 (0.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
	計	3 (6.0)	47 (94.0)	50 (100.0)	14 (16.5)	71 (83.5)	85 (100.0)
	疑陽性	4 (8.3)	44 (91.7)	48 (100.0)	7 (9.1)	70 (90.9)	77 (100.0)
疑陽性	陰性	10 (15.4)	55 (84.6)	65 (100.0)	36 (23.7)	116 (76.3)	152 (100.0)
	疑陽性	0 (0.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	0 (0.0)	123 (100.0)	123 (100.0)
	陽性	0 (0.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	0 (0.0)	123 (100.0)	123 (100.0)
	計	14 (6.9)	190 (93.1)	204 (100.0)	45 (12.2)	309 (87.8)	352 (100.0)
	合計	17 (6.7)	237 (93.3)	254 (100.0)	57 (13.0)	380 (87.0)	437 (100.0)

発反応発現率は T₂ の疑陽性、陰性および陽性群の順序に低いことが観察された。

第 IV 章 考 察

第 1 報に報告した前回の遅発反応研究の主目標はその発現頻度と発現様式の検討にあつたが、今回の研究のそれは今日まで全く未知である本反応の再現性とその本態の究明にあつた。しかしながら今回もまた本態の検討の前提資料となる発現様式の観察をも重ね行なつて、本態講究に資した。

I. 遅発反応の再現性について

前回 (T₁) においては K および M 2 校を観察対象としたが、今回 (T₂) は M 校 1 校について観察を行なつた。また T₁ においては発赤径の 48 時間値が 9 mm 以下のものが 3 日以後 10 mm 以上を示すものを遅発反応とする旧法と、10 mm 線の上下にかかわらず

3 日以後発赤径が判読誤差範囲³⁵⁾の 3 mm 以上の増大を示すものを本反応とする新法とを併用したが、T₂ においては T₁ の経験に基づいて新法だけを用いた。それゆえに遅発反応の再現性についての研究は T₁ における M 校の新法による観察成績と T₂ におけるそれとを

比較観察してこれを行なったのである。

先に述べたごとく遅発反応の発現率については多数の諸家の報告があるが、高低区々であつた。しかしながらこれは観察対象が異なり、また観察方法も違う結果と考えられた。著者の T_2 における観察は研究方法の項で述べてあるごとく、 T_1 の場合と同じ対象について前回と全く等しい観察方法でこれを行なったものである。それゆえに著者の遅発反応研究の場合は T_2 においても T_1 の場合と近似する発現率をみるであろうことを予想していたのであつた。

T_2 の観察対象 594 名では、 T_1 における初回部位と反復部位の遅発反応発現率はそれぞれ 18.5% と 15.5% であつた。しかるに T_2 におけるその発現率はそれぞれ 11.9% と 8.8% であつて、予想に反して前回に比し著しく低率であつた。すなわち遅発反応の発現率は安定したのではなく、動揺するものであり、換言すれば集団的にみた遅発反応すなわちその発現率は再現性が悪いことが知られた。

次に T_2 においてみられた各遅発反応発現例の T_1 におけるそれとの一致度は、初回および反復部位ともに 10.9% であり、また逆に T_1 の本反応発現例で T_2 にも本反応を呈したものととの一致度をみるに、初回および反復部位においてそれぞれ 12.2% および 8.8% であつた。すなわち T_1 とわずか 6 カ月後の T_2 における遅発反応発現例はわずか 10% 内外は同じ症例であるが、大部分は別人であつて、集団の構成員別にみれば、遅発反応の再現性はさらに不良であることが知られた。各個体別の本反応の再現性がこのように不良であるのでは上述の集団の遅発反応発現率が動揺するのは当然である。

II. 遅発反応の発現様式について

1) 遅発反応の部位差

昭和 32 年の野辺地らのツベルクリン懇話会協同研究報告³⁵⁾ においては初回部位と常用部位との遅発反応発現率には統計学的に有意差がないという結論に達した。これは旧法による遅発反応についての研究報告であるが、旧法による遅発反応の場合は大部分は疑陽性反応の誤読範囲内にあるので上記のような結論が出るのはやむをえないことである。しかしながらその場合も OT ではそれぞれ 32.3% と 25.5%、PPD-S では 47.8% と 37.3% で初回部位が高値を示す傾向が明らかであつた。この傾向は大小の差はあるが野辺地、橋本ら^{23) 24)}、中村²⁵⁾、村井²⁷⁾ の各報告例を通じて看取されたが、さらに著者の第 1 報および本報に記載している 5 観察例においても同様の現象がみられた。そして判読誤差を考慮した新法によれば旧法によるよりも著しい部位差を確認することができた。以上のような系統的傾向から考察するに、ツベルクリン懇話会の否定結論にもかか

わらず、遅発反応は初回部位では反復部位より高いものと認めるのが妥当であろう。

2) 遅発反応の強度について

遅発反応は弱反応であることに諸家の見解が一致しているが、この問題は重要条件であるので、前回に引き続き今回も観察を重ね諸家の記載を裏書きする所見を得た。

3) 遅発反応の日次別度数分布

a) 単峰型か双峰型か

後に述べるように遅発反応の日次別度数分布の型は本現象の本態論上重要事項であるが、この問題に関しては宇留野¹⁸⁾、野辺地ら²³⁾、橋本²⁴⁾、山口²⁹⁾、川北³⁰⁾、河盛³¹⁾ および村井²⁷⁾ 等の諸家は 7 日前後を頂点とする単峰曲線をなすと報告している。しかるに岡田ら^{20)~22)} および同門の伊藤²¹⁾、光永²⁸⁾ 等はこれは 5 日ころと 10 日ころと 2 回頻発する双峰曲線をなすと異説を唱えている。それゆえに著者はその 2 説の当否を知ろうとして T_1 においては K、M 2 校別に、新旧両法により初回部位と反復部位において遅発反応の観察日次別、発現日次別ならびに最大発赤径出現日次別の 3 種の度数分布の組合せ観察例を検討したが、これら多数の例がいずれも 4 ないし 8 日を頂点とする単峰曲線を示し、岡田らが主張するような双峰型分布は 1 例もみられなかつた。 T_2 においても M 校について新観察法により、同様の観察を重ねたが全く同所見を得たのであつた。このように遅発反応の日次別度数分布は大多数の先人の報告例および著者の前後 2 回の遅発反応観察時における多数の観察例が一様に単峰曲線を呈している事実は本反応の日次別度数分布は単峰型を呈するものであることを示すものと思われる。したがつて岡田らのみた双峰型分布はおそらくは標本誤差であつたのではないかと思われる。

b) 遅発反応の促進反応

著者の今回の遅発反応の日次別度数分布の観察成績においては、上述のような 3 種の日次別度数分布がともに、反復部位のみならず初回部位においても一様に 4 日を頂点とする単峰型分布を示した。このうち反復部位における様相は先人および著者の T_1 における所見と一致するところであり、野辺地、橋本らがはじめに指摘したごとく遅発反応もまた反復部位においては促進反応を示すことによる事象と考えられる。しかしながら初回部位における遅発反応の日次別度数分布は大多数の先人および著者の T_1 の場合は 7 日を頂点とする単峰曲線を示したのに、 T_2 における観察例では初回部位においても遅発反応の 3 種の日次別度数分布ともに 4 日を頂点としていたことは異常所見であつた。これは T_2 における初回部位すなわち E 部位ではなんらかの原因によつて促進反応が起こつていたことに帰因するものと解さざ

るをえない。

M校は結核管理のよい学校で毎年BCG接種が行なわれている。そしてBCGは普通左上腕に行なわれているのであるが、BCG接種部位は鈴木³⁷⁾ 38)が指摘しているごとく促進反応を起しているものである。この条件を考慮すれば上記の異常現象はE部位に近接してBCG接種が行なわれ、これによつて促進反応が誘発されていると考えるのがもつとも自然な推定と思われる。池上²⁶⁾は「上腕は内転しているのでその屈側面は内面にある。そしてその前面は伸側面に属し、反応が小さい。それゆえにE、F両部位は2頭腕筋の内側面にこれを選ぶべきである」と注意している。EおよびF部位の決定にあつてはこの池上の注意のほか、上述のBCG接種による促進反応の影響にも留意すべきである。もつともBCGによる促進反応は鈴木³⁷⁾ 38)によればBCG癩痕の範囲内に限局されているとのことである。

c) 遅発反応の持続日数別度数分布

T₁においてM校生について新法によつて観察した遅発反応の持続日数別度数分布は初回部位では4日を、反復部位では3日を頂点とする単峰曲線を示したが、T₂における観察からもほとんどこれと一致する成績が得られた。すなわち遅発反応は一般に短期間に経過するものであるが、ことに反復部位においては促進反応により経過が早いことが知られた。

4) ツ反応と遅発反応との関係

T₁におけるツ反応の強さとT₂の遅発反応頻度と、また逆にT₂におけるツ反応の強さとT₁の遅発反応頻度とは無関係であつた。

次にT₁の観察では新法による遅発反応頻度はT₁のツ反応の疑陽性群よりは陰性群からのほうが大であつた。しかるにT₁とT₂の間の個体のツ反応強度の変動とT₁とT₂の遅発反応頻度との関係を観察したところ、T₁あるいはT₂の遅発反応頻度は疑陽性・疑陽性群が最高で、陰性・疑陽性あるいは疑陽性・陰性群がこれに次ぎ、陰性・陰性群は低率であつた。陰性・陰性群には難陽転者が集まつているので本反応の頻度が低かつたのであらうと思われる。

III. 遅発反応の発現機序について

1) 遅発反応は先行した結核感染またはBCG接種に由来するか

小林¹³⁾、Malmoros^ら14) および北本^ら16) は、その記載内容によれば遅発反応は結核感染によるものであつて、これはツ反応の発現が遅れたものとみているようである。岡田^ら20)~22) は対象小中学生の遅発反応発現者中相当高率に結核感染を思わせるX線像をみたが、はたして結核感染によるか否かは確認できなかつたと述べている。

野辺地、橋本^ら23) 24) および村井²⁷⁾ はその対象群中のX線有所見者と無所見者との間に遅発反応頻度に有意差がなかつた事実をみているが、何分ツ反応陰性または疑陽性者が観察対象であつて、かつ結核罹病率が低い小学生と高校生を対象とした観察だけに、X線有所見者の数が少ないので上記の所見だけで本反応と結核感染との関係を否定しざることをひかえた。

しかしながら岡田^ら20)~22) はBCG接種回数と遅発反応発現率との間に有意関係を証明できなかつた。また野辺地、橋本^ら23) 24) は遅発反応とBCG接種回数との間、また村井²⁷⁾ は本反応とBCG接種歴の有無との間に有意関係がないことを証明した。すなわち岡田^ら、野辺地^らおよび村井^らは一樣に弱毒ではあるが結核菌であるBCG菌の人工感染の回数あるいはその有無別の遅発反応発現率に有意差がないことを実証したので、遅発反応はおそらくは結核の自然感染とも無関係であらうと推定される。

もし遅発反応例が小林、Malmoros^らあるいは北本^らが以前に考えたごとく、結核の自然感染に帰因するか、あるいは古賀¹⁷⁾ および前田¹⁸⁾ が肯定したごとく

BCG接種に由来するツ反応であつて、ただその発現が遅延したものであるものと仮定するならば、その日次別度数分布は48時間前後を頂点とするツ反応の度数分布曲線の峰から滑らかに引き続いて一路下降する度数分布曲線を描くべきであらう。しかるに現実に遅発反応の度数分布曲線は3日目から上昇しはじめ、初回部位では7日前後を、また反復部位でも4日目を頂点とする単峰曲線を描くものであつて、48時間前後を頂点として下降するツ反応の度数分布曲線からは全く独立した別の分布型をとつている。

もしまた上記の仮定を許すならば遅発反応例の強度にも強弱種々あるべきはずであるが、事實は遅発反応例は例外なく発赤径は13mm以下で、硬結触知率も低い弱反応だけである。

このように遅発反応の日次別度数分布あるいはその強度等の発現様相から考えても、遅発反応は結核感染あるいはBCG接種に由来するツ反応とは異質のものとして解される次第である。

2) 遅発反応の本態について

以上のごとく遅発反応はツ反応とは異質のものであるならば、その本態は何であらうか。

野辺地、橋本^らは初回部位における遅発反応の日次別度数分布は、少量の抗原を生体に注射した場合の抗体の消長曲線に相似し、7日ころを頂点とする単峰曲線を描いて消長することと、本反応の強度が常に弱く、ハプテンであるツベルクリンによる免疫現象にふさわしいことから、遅発反応の発現はツ液の注射局所に残留するツ抗原と3日ころから形成されはじめ7日ころ最盛期に達

し、14日ころまでに消失するツ抗体との間に起こる細胞内抗原・抗体反応すなわちツ・アレルギー反応であると推定した。村井もこれに賛しているが、著者は本説の成立には遅発反応の日次別度数分布が初回部位においては7日目ころを頂点とする単峰曲線型であることがその前提条件であると考えた。よつて岡田およびその同門諸家の主張する双峰説を検討する必要を覚え、上述のごとく多数例の遅発反応の日次別度数分布の観察を行なつた。その結果大多数の先人の所見と同様に、野辺地、橋本らがはじめて指摘したような7日を頂点とする単峰曲線だけがみられ、岡田らの主張するような双峰曲線例は1例もみながつた。このようにして著者は野辺地らの遅発反応の本態についての上述の推定が成立することを確かめ、本説はきわめて当を得たものと思ふものである。

次に著者は野辺地らが指摘したごとく反復部位では遅発反応は促進反応を呈することを確認したが、このように遅発反応がツ反応と同様に反復部位においては促進反応を呈することは本反応が弱反応ではあるが本質的にはツ・アレルギー反応であることの一証左であると解される。

3) 遅発反応発現の誘因

野辺地、橋本ら^{23) 24)}はその対象群の遅発反応発現群は非発現群に比して直後のBCG接種によるKoch現象が強く、また5ヵ月後のツ反応再施にさいしてのツ反応の強度が大であつて、前群は後群に比して、ツ液注射およびBCG接種に対して強く反応する状態にあることを報告している。村井²⁷⁾もこれを再試して全く同様の所見を得た。

村井はさらに橋本の小学生についての遅発反応観察成績と彼の高校生についての観察成績から初回部位における学年別の本反応の発現頻度を比較し、結核の常在流行地においては本反応発現率は学年の進むとともに上昇することを知つたが、他方室橋ら³³⁾のツ歴もBCG歴もない奄美大島では全住民を通じ遅発反応がきわめて低率であるという所見とを対比較した結果、ツ反応は陰性または疑陽性で陽転するにはいたらぬ程度の弱度の結核感作を受け、軽い結核アレルギー状態を得ていることが遅発反応発現の誘因をなすものであることを推定した。著者もこれは妥当な推定と考えこれを肯定する。なお村井が指摘したごとく上記のように結核の常任地においては年齢が進むに伴い遅発反応発現率が通増する事実は、ツベルクリン懇話会報告³⁵⁾および岡田ら³⁹⁾の幼児から成人にいたるまでの連続観察成績がさらによくこれを示している。

前述の著者の観察成績のごとく集団の遅発反応発現率は恒常性を欠いて動揺し、個体の遅発反応発現性には再現傾向がみられない。著者は遅発反応のこのような浮動

性の主因は遅発反応の誘因をなす個体あるいは集団の結核感作度の動揺にあるのではないかと思考する。個体のツ・アレルギー状態はIckert⁴⁰⁾が述べているごとく動揺するものであり、また集団のツ反応は時としては年間陰転率が20%をこすことも重松^{41)~43)}、岡田⁴⁴⁾等によつて報ぜられているが、遅発反応発現の素地をなす弱感作度にいたつてはその動揺の度が相当著しいものがあるであろう。

第V章 結 言

第1報に報告した遅発反応検査の6ヵ月後、前回の観察対象校2校のうち1校M小学校の学童中、ツ反応が陰性、疑陽性および弱陽性(発赤径10~20mm)のもの594名を対象に選んでツ反応検査を行ない、新観察方法すなわち3日後の発赤径が48時間値に比し3mm(計測誤差範囲)以上増大するものを遅発反応とする方法を用いて、再び初回部位と反復部位における遅発反応を検査した。そして本反応の再現性を検討し、発現様式を再検討したのち、前回の観察成績を参照して遅発反応の生因ならびにその本態についての考察を行なつた。その結果大要下のような所見を得た。

1) 前回の観察の6ヵ月後前回と同一対象について、前回と全く等しい条件で行なつた遅発反応検査成績を前回のそれと対比較検討し、本反応の再現性を観察したところ、全対象群の今回の遅発反応発現率は前回に比して著しく低率であり、また各個体別に両回の遅発反応発現の有無の一致度をみるに、今回の遅発反応発現例は前回の陽性群からも陰性群からも同様に約10%の頻度で発生しているのがみられた。すなわち遅発反応は集団的にみても、各個体別にみても再現性がはなはだ低いものであることが知られたが、これは本反応の発現機序の考察上重要な新発見である。

2) 今回の遅発反応再施の機会を利用し、本反応の発現様式すなわちその発現の法則性を重ねて観察した。そして遅発反応は初回部位では反復部位よりもその発現頻度が高く、その日次別度数分布は単峰型であり、また本反応は例外なく弱反応であり、かつその持続期間は短いことを再確認した。

3) 文献と自検成績とを考察した結果、遅発反応はこれに先行する結核感染あるいはBCG接種に基づくツ・アレルギー状態によつて起こり、これを表示するツ反応とは別個の反応であつて、このような状態の標識にはならないという野辺地、橋本説が肯定される。

4) 文献を考察し、かつ自己の観察成績を検討した結果、遅発反応はツ反応検査の目的で注射されたツ液によつて、局所に形成された抗体と、局所に残留するツ液中のツ抗原との間に起こつた細胞内抗原・抗体反応の表現であつてツ反応とは異相のものであるという野辺地・橋

本説が肯定される。

5) 文献考察の結果、遅発反応発現者はツ反応は陰性または疑陽性であるが、ツ液注射またはBCG接種に対して非発現者よりは強く反応する軽度の結核感作状態にあることが、本反応発現の素地をなすという野辺地・橋本・村井説が肯定される。

6) 文献考察の結果、遅発反応発現性はその発現が動揺し、再現性が低いという著者の発見した新事実はツ・アレルギー状態あるいはツ反応陽性率が相当に動揺する事実と同様に、遅発反応の誘因をなす弱い結核感作状態も動揺することに帰因するものと推定される。

7) 遅発反応の発現は以上列举したような発現機序によるものと考えられるので、ツ反応判定にあたっては観察を48時間で打ち切り、遅発反応の発現の有無を看過する現在の慣例が当を欠かないものと思われる。

稿を終わるにのぞみ御懇篤な御指導と御校閲の労を賜わった野辺地慶三元教授と大久保正一教授に衷心から感謝の意を捧げ、終始御協力頂いた村井章悟、小川喜薫両博士ならびに種々御配慮を賜わった教員各位に深謝する。

本第2報の要旨は第13回日本公衆衛生学会総会(昭和33年11月)に報告した。

文 献

- 1) 野辺地慶三他：厚生科学，2：41，昭16.
- 2) 野辺地慶三・土屋高夫・前田鍵次：結核，28：608，昭28.
- 3) 池上宗直：結核，31：338，404，459，531，昭31.
- 4) 松島松祝他：小児科臨床，10：13，昭32.
- 5) 本沢繁二郎：日本小児学会雑誌，63：140，昭34.
- 6) 村井章悟・小林啓：結核，35：463，昭35.
- 7) 土屋高夫：日本公衛誌，3(増刊号)：368，昭31.
- 8) 池上宗直：日本公衛誌，3(増刊号)：367，昭31.
- 9) Pirquet, C. von: Allergie August Hirschwald, Berlin, 1910.
- 10) Wolff-Eisner: Z. Immunitätsforsch, 35: 219, 1923.
- 11) 比企能達・羽生順一：結核とアレルギー，南山堂，東京，昭18.
- 12) 岡治道：日本医師会雑誌，19：1291，昭18.
- 13) 小林義雄：結核，9：1291，昭6.
- 14) Malmros u. Hedvall: Tbk, Bibliotek, T.A. Barth, Leipzig, 25: 1923.
- 15) 北本治他：診断と治療，34：8，昭21.
- 16) 北本治他：結核，24：253，昭24.
- 17) 古賀孝他：臨床内科小児科，9：261，昭29.
- 18) 宇留野勝正他：東京都衛生局学会誌，14：92，昭29.
- 19) 前田正美他：鹿児島医学雑誌，28：132，昭30.
- 20) 前田博他：結核の臨床，2：52，昭29.
日本臨牀結核，16：767，昭32.
- 21) 伊藤雅夫他：日本公衛誌，2：435，昭30.
- 22) 岡田博他：結核，31(増刊号)：175，昭31.
- 23) 野辺地慶三・橋本一郎：結核，31：387，昭31.
- 24) 橋本一郎：結核，32：41，184，昭32.
- 25) 中村義一：結核，31：46，昭31.
- 26) 池上初美：統計的疫学雑誌，2：55，昭33.
- 27) 村井章悟：結核，35：537，611，663，733，827，昭35.
- 28) 光永一郎他：日本公衛誌，3：368，昭31.
結核，33：220，昭33.
- 29) 山口正司：小児科診療，20：1145，昭32；21：242，昭33.
- 30) 川北浩三郎：名古屋医学，74：233，昭32.
- 31) 河盛勇造他：結核，33：220，昭33.
- 32) 伊藤雅夫：結核，33：358，昭33.
- 33) 室橋豊穂他：結核，33：203，昭33.
- 34) 西川量夫：日本細菌学会雑誌，13：466，昭33.
- 35) 野辺地慶三他：昭和32年度ツベルクリン懇話会協同研究成績，昭32.
- 36) 村井章悟・小林啓：結核，35：393，昭35.
- 37) 鈴木寛：日本臨牀結核，7：497，昭23.
- 38) 鈴木寛：新潟医学会雑誌，65：165，227，昭26.
- 39) 岡田博他：日本臨床結核，18：555，635，昭34.
- 40) Ickert: "Allergie u. Tuberkulose," G. Thieme, Leipzig, 1940.
- 41) 重松逸造：結核，26：346，昭26.
- 42) 重松逸造：臨床，4：41，昭26.
- 43) 重松逸造：結核診療室，1：22，昭26.
- 44) 岡田博：日本臨床，9：22，昭26.