

# 近年における小児ツベルクリン反応発現様相の変貌について

## Ⅱ 判定区分に及ぼす影響とその対策

小 林 裕

京都大学結核研究所小児特異性研究部

受付 昭和 37 年 12 月 27 日

### 緒 言

前報<sup>1)</sup>において、陽性部位へのツベルクリン反応(以下「ツ」反応と略)反復によつて、反応の促進と増強および発赤色調の変化が起こることを報告したが、臨床問題になるのはこれらの変貌によつて生じる実際的影響である。そこで BCG 接種後の陽性率、硬結触知率、あるいは各個人における陰性、疑陽性、陽性の判定区分に対する部位差の影響について検討し、このような変貌による混乱を避けるために提出されている対策<sup>2)3)</sup>について批判を試みた。

### 材料および方法

前報<sup>1)</sup>と同じ材料および方法によつて得られた成績について以下の集計を行なつた。

### 成績および考按

#### 1) BCG 接種後の陽性率、硬結触知率の推移について

図 1, 2 は BCG 接種後の陽性率および硬結触知率の推移を示したものである。24 時間値では(図 1), 陽性率、硬結触知率ともに反復部位のほうが高いが、48 時間値では(図 2), 陽性率は反復部位のほうが高く、硬結触知率は逆に初回部位のほうが高く、その差はいずれも 3 カ月から 6 カ月にかけて増大し、以後ほぼ一定となり 20%前後である。これは反復による反応の促進と増強によつて起こつたものであるが、同時に増村<sup>4)</sup>の報告のごとく、促進現象においては発赤よりも硬結の減弱が早いということを示していると思われる。なおこの差が 3 カ月から 6 カ月にかけて増大し、以後ほぼ一定であることは、促進および増強の程度が反復第 1 回から第 2 回にかけて増加し、頂点に達したことを示唆しているものと思われる。図のごとく、反復部位の陽性率は非常に高く、BCG 接種後 2 年半になつてもほぼ 80%を維持して

おり、島尾ら<sup>5)</sup>の成績と同様である。最近 BCG の品質向上に関連して、BCG 陽性の持続期間が延長しているが、このような高陽性率の持続には反復による反応の増強も一つの原因になつていのではないかと考えられる。いずれにしても陽性率、硬結触知率ともに約 20%の部位差を生じていることは、これらを指標として BCG の効果を判定する場合「ツ」注射部位に対して考慮をばらうべきことを示しているといえる。硬結触知率も以前の成績<sup>6)</sup>より高率を長期間持続しており、硬結触知の有無による BCG 陽性と自然陽性の鑑別は、BCG 接種後以前よりも長期間を経ないといけないことになる。したがつて、BCG 既接種群における自然陽転者の早期発見には、BCG 接種後定期的に「ツ」反応を追跡する必要がより一そう重要となつてきた。図のごとく、硬結触知率は、いずれの判定時間、部位においても、BCG 接種後 2 年から 2 年半にかけて急に低下しているの、BCG 接種後 2 年半以上を経て明瞭な硬結を示すものは一応自然陽性と考へてよいと思われる。

#### 2) 「ツ」反応発現様相の変貌が実際の判定区分に及ぼす影響

「ツ」反応発現様相の変貌については、促進現象が非常に強調され、その結果として、陽性者を陰性または疑陽性と誤ることが多いといわれている。この率は 48 時間値で初回部位が陽性であるのに、反復部位が陰性または疑陽性のものの頻度によつて示される。この値は、表 1のごとく、最高 4.8%、最低 1.4%でそれほど高率ではなかつた。「L」反応のうちにはかなり見にくいものも含まれているから、雑な判定を行なつてこれらを見逃せば、もつと高率になるであろうが、「L」反応も特異的反応である以上でいねいに判定して見落とさぬようにしなければならぬことはいうまでもない。

表 2 はこれと逆の場合であつて、初回部位では各判定時間とも陰性または疑陽性であるのに、反復部位では 24 時間値陽性者の頻度を示したものである。表 2 の左半分

Fig. 1. The Percentage of Tuberculin Reaction in 24 Hour Readings after BCG Vaccination

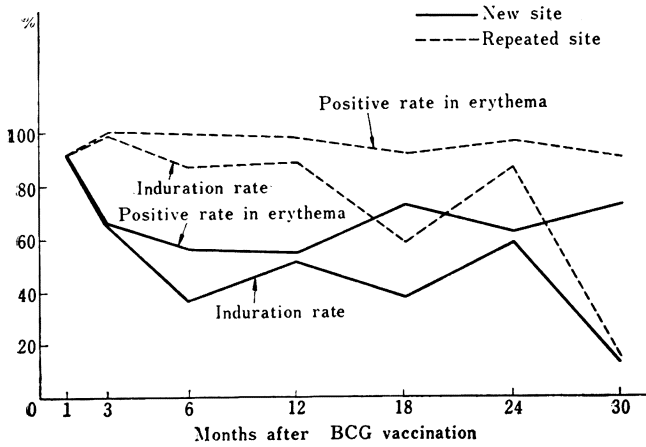
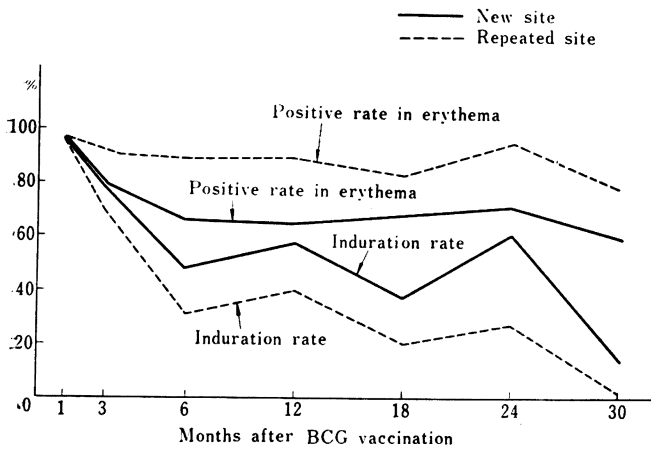


Fig. 2. The Percentage of Tuberculin Reaction in 48 Hour Readings after BCG Vaccination



は 48 時間値は陰性または疑陽性のもの、右半分は 48 時間値も陽性的のものであつて、右半分の 24, 48 時間値とも陽性的のもの頻度だけでも、表 1 の成績よりはるかに高い。初回部位を基準とすると、これらのものは判定誤差の中に入ってくるわけであるが、問題はその意義である。まず考えられるのは非特異反応ではないかということである。もし非特異反応ならば、反復によつて非特異反応の出現率が高まるのが前提となる。表 3 は 0.5% 石炭酸加 20 倍稀釈ソートン培地を用いて非特異反応の出現率を検討した成績である。左前膊屈側中央付近に頻回に「ツ」反応を受けている中学生の左右の前膊屈側中央にその 0.1 ml を皮内注射し、24, 48 時間に判定した。かなりの非特異反応出現率は認められるが、部位による差も判定時間による差も全く見だせなかつた。すなわち反復部位でも非特異反応出現率には変化がない。したがつてこれらの初回部位陰性または疑陽性、反復部位陽性者は非特異反応ではなく、初回部位で 2,000 倍「ツ」液では検出できない程度の弱アレルギーが、反復による反応の増強のために検出されたものと考えらるべきである。BCG 既接種群では、自然陽性者群よりもこのような弱アレルギー保持者が多く、上述のような初回部位陰性または疑陽性、反復部位陽性者が多いと考えられる。

ここで個人歴における「ツ」反応の動揺について考えてみると促進反応のために、反復部位では陰性または疑陽性的のものが、初回部位に注射されたとき陽性に出て動揺

Table 1. The Frequency of Positive in the New Site but Negative or Doubtful Positive in the Repeated Site in 48 Hour Readings (%)

Months after BCG vaccination	3		6		12		18		24		30	
Repeated site	-*	±	-	±	-	±	-	±	-	±	-	±
New site												
+	0	0	0.4	2.0	0	0	2.6	0.5	0.7	0	0.7	0.7
±	0.4	2.8	0.8	1.6	0	2.4	0	1.6	0	0.7	0	0
Total	3.2		4.8		2.4		4.7		1.4		1.4	

\* Reading and interpretation of tuberculin reaction.  
 - Negative: Erythema of less than 5 mm in diameter.  
 ± Doubtful positive: Erythema of 5~9 mm in diameter.  
 + Weak positive: Erythema of 10 mm and over, with no induration and no double erythema.  
 ± Medium positive: Erythema of 10 mm and over, with induration.  
 ±± Strong positive: Erythema of 10 mm and over, with induration and double erythema.

Table 2. The Frequency of Negative or Doubtful Positive in the New Site at Both 24 and 48 Hours but Positive in the Repeated Site in 24 Hour Readings (%)

Months after BCG vaccination	Tuberculin reaction at 48 hours in the repeated site						Total
	-	±	Sum	+	+	Sum	
3	1.1	5.6	6.7	5.6	5.6	11.2	17.9
6	2.0	2.8	4.8	16.7	7.6	24.3	29.1
12	1.5	4.9	6.4	8.4	10.3	18.7	25.1
18	2.6	2.1	4.7	12.0	1.1	13.1	17.8
24	0.7	2.0	2.7	19.9	2.6	22.5	25.2
30	3.3	2.6	5.9	7.9	0	7.9	13.8

Table 3. The Reaction Tested Intracutaneously Using 0.1 ml of 20 Times Diluted Sauton's Synthetic Liquid Medium with Physiological Saline Solution Added with 0.5% Phenol on 494 Cases

Hours	Injection site	Diameter of erythema				
		<5 mm	5 to 9 mm		>10 mm	
			Without induction	With induction	Without induction	With induction
24	New site (%)	261 (52.8)	191 (38.7)	4 (0.8)	38 (7.7)	0 (0)
	Repeated Site (%)	256 (51.8)	196 (39.7)	3 (0.6)	34 (6.9)	5 (1.0)
48	New site (%)	282 (57.1)	170 (34.4)	2 (0.4)	38 (7.7)	2 (0.4)
	Repeated site (%)	278 (56.3)	175 (35.4)	1 (0.2)	39 (7.9)	1 (0.2)

する場合ももちろんあるであろうが、逆に反復部位に注射されて反応の増強のため陽性に出ているものが初回部位に注射されたとき陰性または疑陽性となつて動揺するほうが、とくに BCG 接種後時日を経過したときには多いと考えられる。したがつてこれらの動揺の場合が自然陽転と考えられないのももちろんである。

以上のように「ツ」反応反復が実際の判定におよぼす影響としては、反応の促進よりもむしろ増強に由来するところが大きいと考えられる。

### 3) 「ツ」反応発現様相の変貌による判定の混乱に対する対策についての考察

精製「ツ」の使用は、反復によつてやはり反応の変貌が起こるので、この対策としてはあまり意味がない。したがつて現在のところでは「ツ」注射部位の変更に判定時間の変更がとり上げられる。

部位の変更については、同一部位に反復することによつて変化が起こるのであるから、確実に毎回部位を変えることができ、それによつて結核の管理に支障をきたさなければもつとも正しい方法といえるであろう。しかし

諸氏の研究<sup>2)7)8)</sup>から、前回の影響を避けるためには注射部位を少なくとも 4 cm 以上離さなければならぬし、また同一部位では 4~6 年以上の間隔をおかねばならない。とすると、普通の集団検診では小児では左右上前膊で合計 6 カ所以上行なうことはまず困難であつて、6 カ月間隔で行なつたとしても 3 年未満しか追求できない。BCG 陽性の持続期間が延長しているの、この方法では自然陽転の早期発見に支障をきたし、適正な管理が行なえなくなるおそれがある。しかも生長しつつある小児で、部位を長期間規定して変えていくことは実際にはきわめて困難であるから、むしろいつもほぼ同じ場所に行なうようにして確実な初回部位を残しておき、疑わしい個人について初回部位を使つて検査するほうがよいと考える。もちろん反応の変貌が起こるが、集団検診における「ツ」反応の具体的な目的である BCG 接種、間接撮影対象の選択、自然陽転者の選出などには、注意深く判定すればほとんど支障は起こらないと考えている。

次に判定時間については、促進現象により反応が早期に出現すること、48 時間では判定しにくい反応が増加することから、24 時間判定がとり上げられている<sup>9)</sup>。表 4 は初回部位、反復部位おのおのにおける陰性、疑陽性と陽性との間の 24 時間値と 48 時間値の不一致率を示し

Table 4. The Frequency of the Discrepancies of the Positiveness between 24 and 48 Hours Readings (%)

24 hr.	Positive	Negative or doubtful positive
48 hr.	Negative or doubtful positive	Positive
New site	1.2	10.4
Repeated site	9.1	0.8

Note: Total number of tests in each site, 906.

たものであるが、反復部位では 24 時間陰性または疑陽性で、48 時間陽性のものはほとんどなく、また非特異反応出現率も、表 3 のごとく 24、48 時間値の間に差がないから、反復部位であることが確実ならば 24 時間判定は一応合理的と思われる。しかし初回部位では 24 時間陰性または疑陽性、48 時間陽性者が約 10% あり、これらはいずれも特異的反応と考えられるから、もし初回部位が混入すると陽性を陰性と誤る可能性を生じる。反復部位 24 時間陽性、48 時間陰性または疑陽性者は 9.1% であるが、表 1 の成績から考えて、その半数以上は初回部位も陰性または疑陽性者であるから、初回部位の混入の程度によつては、必ずしも 48 時間判定のほうが誤差が多いとはいえない。確実に同一部位に反復することもまたむづかしいことを考えると、24 時間判定と 48 時間判定はいずれも一長一短がある。

Table 5. The Grade of Tuberculin Reactions which were Positive in the Repeated Site in 24 Hour Readings but Negative or Doubtful Positive in the New Site at Both 24 and 48 Hours

(a) 3 months after BCG vaccination (from 251 cases)					(b) 6 months after BCG vaccination (from 251 cases)					(c) 12 months after BCG vaccination (from 203 cases)				
24 hr. 48 hr.	+	⊕	⊞	Total	24 hr. 48 hr.	+	⊕	⊞	Total	24 hr. 48 hr.	+	⊕	⊞	Total
—	0	2	1	3	—	3	2	0	5	—	2	1	0	3
±	2	10	2	14	±	5	2	0	7	±	1	9	0	10
+	0	14	0	14	+	12	29	1	42	+	5	12	0	17
⊕	0	13	1	14	⊕	1	18	0	19	⊕	1	19	1	21
Total	2	39	4	45	Total	21	51	1	73	Total	9	41	1	51

(d) 18 months after BCG vaccination (from 191 cases)					(e) 24 months after BCG vaccination (from 151 cases)					(f) 30 months after BCG vaccination (from 151 cases)				
24 hr. 48 hr.	+	⊕	⊞	Total	24 hr. 48 hr.	+	⊕	⊞	Total	24 hr. 48 hr.	+	⊕	⊞	Total
—	5	0	0	5	—	1	0	0	1	—	5	0	0	5
±	3	1	0	4	±	3	0	0	3	±	3	1	0	4
+	12	11	0	23	+	5	25	0	30	+	10	2	0	12
⊕	0	2	0	2	⊕	0	4	0	4	⊕	0	0	0	0
Total	20	14	0	34	Total	9	29	0	38	Total	18	3	0	21

表5は初回部位各判定時間とも陰性または疑陽性で、反復部位24時間陽性者の反応強度を示したものである。前述のごとく、これらは弱アレルギーが反応の増強によつて検出されたものと考えられるのに、24時間値では強反応がかなり多く認められる。このことは自然陽転選出にさいして障害となるおそれがあり、初期結核症の比率が高く、自然陽転時期の早期確認が診断と治療に重要な意義をもつ小児では24時間判定は有利とはいえない。以上の理由から、判定時間は1回だけとすれば、48時間判定をとり、できれば24時間判定を併用することが望ましい。

## 結 論

前報に引続き、「ツ」反応反復による反応発現様相の変貌が判定区分におよぼす影響を検討し、以下の結論を得た。

1) BCG接種後の「ツ」反応陽性率、硬結触知率は、以前の成績より高率を長く持続する。初回部位と反復部位を比較すると、48時間判定では陽性率は反復部位のほうが高く、硬結触知率は逆に初回部位のほうが高く、その差はいずれも反復第1回から第2回にかけて増大し、以後はほぼ一定で約20%である。

2) 促進現象の影響と考えられる、48時間判定で初回部位陽性、反復部位陰性または疑陽性者の頻度は1.4~4.8%であった。これに対して、反応の増強の影響と

考えられる、各判定時間とも初回部位陰性または疑陽性、反復部位陽性者の頻度は7.9~24.3%で、はるかに高率である。すなわち反応の促進よりもむしろ増強の影響のほうが大きい。

3) 反応発現様相の変貌による判定の混乱に対する対策として、現状では「ツ」反応は毎回ほぼ同じ場所に行ない、48時間判定を主体として色調の変化したのものをもていねいに判定し、できれば24時間判定を併用することが望ましい。疑わしい個人についてのみ、初回部位を用いて再検査するほうが合理的である。

本研究は第25回日本結核病学会近畿地方会特別講演にて発表した。

## 文 献

- 1) 小林裕：結核，38：253，昭38。
- 2) 本沢繁二郎：日本小児科学会誌，63：140，989，994，昭34。
- 3) 岡田博・浅野元康：日結，18：555，635，昭34。
- 4) 増村雄二郎：アレルギー，9：208，昭35。
- 5) 島尾忠男・高原浩：結核，36：591，昭36。（会報）
- 6) 土居康徳他：京都大学結核研究所紀要，1：126，昭28。
- 7) 前田鍵次：結核研究の進歩，7：221，昭29。
- 8) 池上宗直：結核，31：338，404，459，531，昭31。

**Studies on the Recent Change of the Aspect of Tuberculin Reaction in Children. 2. The influence of this change on the practical reading (positive or negative) and its counterplan.**

Following the previous report, the influence of the changes in tuberculin reaction caused by the repetition of testings in the same site, upon the practical determination of positive or negative was investigated.

1) In 48 hour readings, the positive rate in erythema was lower while the induration rate was higher in the new site than in the repeated site both by approximately 20%, from the second repetition onward.

2) At the 48 hour readings the frequency of positive in the new site but negative or doubtful positive in the repeated site — the percentage of positive reactors who might be mistaken for negative by acceleration — was 1.4 to 4.8%. On the other hand, the frequency of negative or doubtful positive in the new site but positive in the repeated site at both 24 and 48 hours was 7.9 to 24.3%, and this is considered to be caused by the weak tuberculin allergy which may not be detected in the new site by 2,000 times diluted old tuberculin

but appears positive by the augmentation in the repeated site.

3) In order to overcome these difficulties in the practical reading of tuberculin reactions caused by the above mentioned phenomenon, some authors recommend to change the injection sites every time and others advocate to carry out the reading after 24 hours instead of after 48 hours.

But, from the present author's results, it is difficult to change the exact site of injection in children during a long period as the length of the arm of the children extends by their growth. Concerning the 24 hour readings, although the failure of reading may become smaller at 24 hours than at 48 hours in the repeated site, the mistake may be greater in the new sites in 24 hour readings as the negative cases at 24 hours but positive at 48 hours were about 10% in the new site. And it is almost impossible to test in the repeated site exactly.

Therefore, the author proposes that the tuberculin test should be done in about the same site as possible every time and read at 48 hours carefully; and, if possible, the 24 hour readings should be used as well. It is also advisable in cases of doubtful results to re-test in the new site.