

BCG 接種群でのツベルクリン反応の「判定」について

東 義 國・森 亨

結核予防会結核研究所

受付 昭和 45 年 6 月 15 日

A FOLLOW-UP STUDY ON THE DISTRIBUTION BY SIZE OF
TUBERCULIN REACTIONS IN BCG-VACCINATED
SCHOOL CHILDREN*

Yoshikuni AZUMA and Toru MORI

(Received for publication June 15, 1970)

The distribution by size of tuberculin reactions was studied in previously BCG-vaccinated school children by three tuberculin examinations successively made with one year interval without giving re-vaccinations, to find that the distribution was always unimodal and symmetric, to be approximated by a normal distribution, and that each fraction of the distribution showed again a normal distribution in the next examination, spreading its skirts far beyond its initial range of size, reflecting a fairly large fluctuation of each individual's reaction size.

It is concluded from the findings that, tallying with findings reported from the WHO, the classification of tuberculin reactions by size into "positive" and "negative" cannot logically be applied in BCG-vaccinated populations, and that the post-vaccination allergy level is expressed best, not by the "positive conversion rate", but by the mean size and the standard deviation, indicating the overall distribution of tuberculin reactions. Considering the duration of BCG vaccination effect expressed by the tuberculin allergy level, which must be much longer than used to be estimated before by accumulating the number of "negative reverts", and also the illogicality of the present screening method for revaccination by the "positive"- "negative" classification of tuberculin reactions, a need for re-examining the method and the necessity of the BCG re-vaccination is stressed.

わが国では、BCG 非接種群での分類を便宜的に適用して、接種群でのツベルクリン（以下ツ）反応もそれぞれ発赤径 0~4, 5~9, 10+mm の陰性、疑陽性、陽性の 3 群に分けるのをならわしとしてきた。これは BCG 接種効果の判定に適用され、「BCG 陽転率」が BCG ワクチン、接種手技、方法等の評価のための示標として使われ、また再接種対象を選別するための基準としても用いられてきた。通常二峰性の分布をする非接種群でのツ反応の判定基準を、そのまま BCG 接種群に適用することの可否を再検討するのが、この研究の主題である。

対 象 集 団

埼玉県所沢市およびその周辺の、結核予防会結核研究所の結核管理対象校 9 小学校の男女小学生中、1964~66 年入学、1965 年以前に BCG 接種を受けた者につき、1966~68 年の間、BCG 再接種を行なうことなく、1 年間隔で 3 回のツ反応検査を行ないえた 1,710 名のツ反応径が分析の対象となった。

ツ 反 応 検 査

* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo 180-04 Japan.

Table 1. The Distribution of Tuberculin Reactions by Size in 1,710 BCG-vaccinated Children at Three Observation Times, 1966, 67 & 68

Reaction size	1966		1967		1968	
mm		%		%		%
0~4	149	8.7	182	10.6	112	6.5
5~9	312	18.2	341	19.9	341	19.9
10~14	571	33.4	569	33.3	582	34.0
15~19	370	21.6	420	24.6	410	24.0
20~24	224	13.1	168	9.8	213	12.5
25~	84	4.9	30	1.8	52	3.0
Total	1,710		1,710		1,710	
Mean	13.3 mm		12.4 mm		13.2 mm	
S. D.	6.4 mm		5.9 mm		5.9 mm	

PPD 適用以前の慣行どおり、2,000 倍希釈 OT 0.1 ml を左右いずれかの前膊屈側に、すでに使われたツ注射箇所をさけて、皮内注射、48 時間後の反応の発赤の長・短径が計測され、硬結、二重発赤についても同様の計測が行なわれた。計測の結果は既往 BCG 接種歴を記入した個人票に記録された。

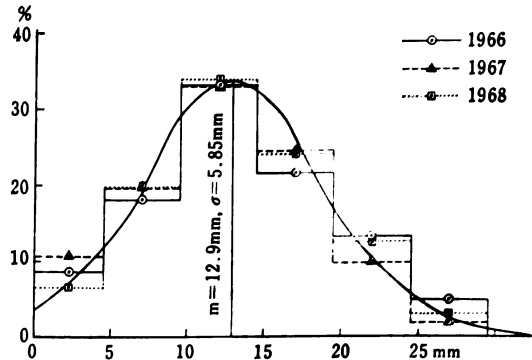
従来わが国で用いられた OT は PPD に比べると発赤は明瞭に現わすが硬結はそれほど明らかには現わさない傾向があり、また計測者の間には硬結は特異反応であるから発赤径 9 mm 以下の反応に伴うことは少ないと考える傾きもあり、さらにまた、発赤を判定基準として重視する慣行にも助けられ、実際の計測時には、国際慣行たとえば WHO の計測基準に比べると硬結を過小評価する傾向がわが国では強くみられる。実際には、わが国でのツ反応の発赤径と国際的に用いられている硬結径との差はほぼ一定なために、それぞれの径別の頻度分布の形はだいたい同様とみなしてよいので、この研究では、発赤の長・短径の平均値を分析の対象とした。

分析結果

表 1 に対象 1,710 名が 1966, 1967, 1968 年の各 6 月に示したツ反応の発赤径別の頻度分布を示す。いずれの年にも、10~14 mm に最大値をもつ単峰性の分布がみられ、平均値にも標準偏差にも大きな変化はみられない。図 1 に示すように、いずれの分布も平均値 12.9 mm, 標準偏差 5.85 mm の正規分布で近似される。全体としての分布は、この 3 年の間で著しい変化を示さなかつたといえよう。

表 2 は対象 1,710 名の、各年に示した 3 コの

Fig. 1. The Distribution of Tuberculin Reactions by Size in 1,710 BCG-vaccinated Children at Three Observation Times, 1966, 67 & 68



反応の径別の頻度分布を示す。1966 年の 5 mm とび発赤径別の各群（最左列）ごとの、1967 年の分布は横計（最右列）に、1968 年の分布は縦計（各群内最下行）に示されている。図 2 に 1966 年発赤径別の各群が 1967 年（実線）と 1968 年（破線）に示した分布を示す。1966 年

Fig. 2. The Distribution of Tuberculin Reactions by Size Shown in 1967 and 1968 by 6 Groups of Children, Grouped by Their Reaction Sizes of 1966

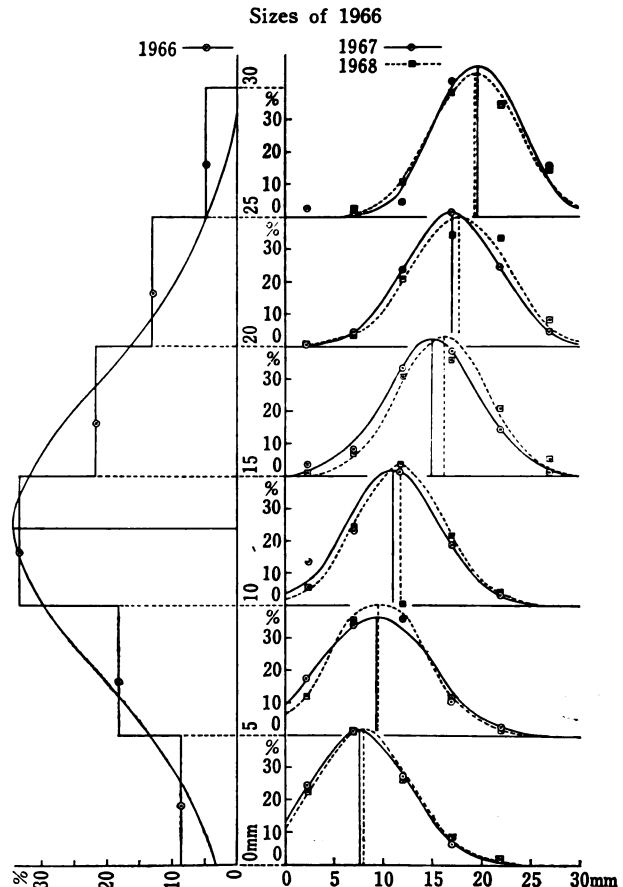


Table 2. Distribution of Tuberculin Reactions (Redness by OT) by Size at 1966, 1967 & 1968 in 1,710 Previously Vaccinated School Children

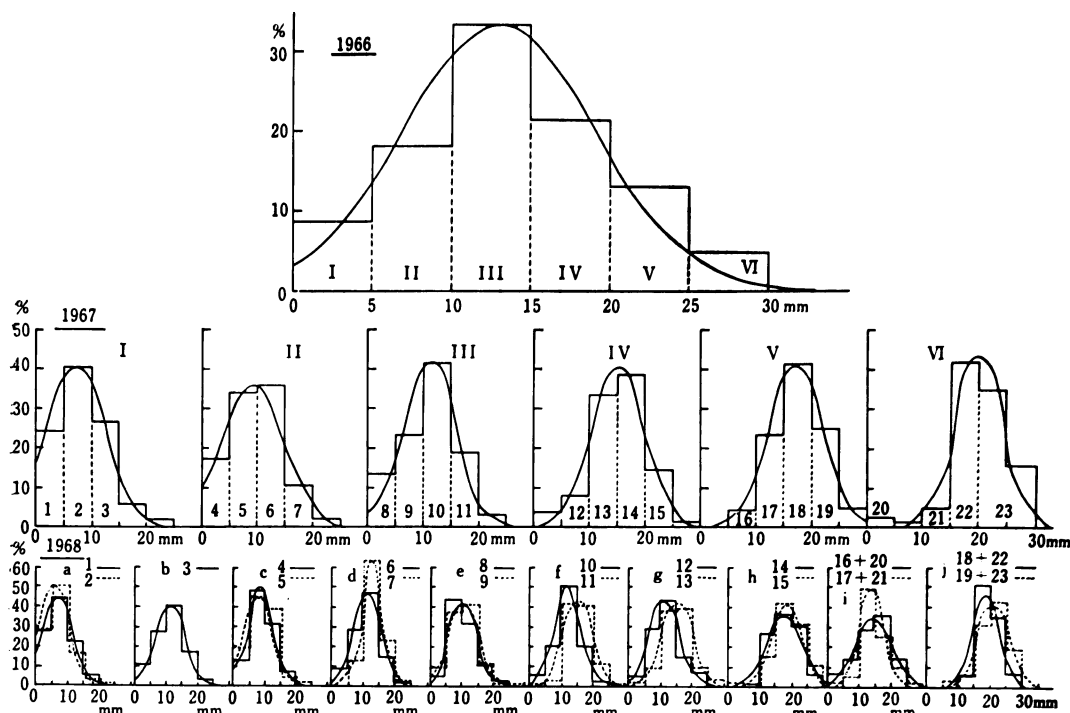
1966	1967	1968						Total
		0~4mm	5~9	10~14	15~19	20~24	25mm~	
0~4mm	0~4mm	10	16	8	2			36
	5~9	17	31	10	2	1		61
	10~14	6	10	16	7	1		40
	15~19		4	4		1		9
	20~24			1	2			3
	25mm~							—
	Total	33	61	39	13	3	—	149
5~9	0~4	7	26	17	4			54
	5~9	20	48	31	5	2		106
	10~14	10	32	52	16	2		112
	15~19		5	19	8	1		33
	20~24			6	1			7
	25mm~							—
	Total	37	111	125	34	5	—	312
10~14	0~4	8	33	24	8	2		75
	5~9	13	50	54	14	1	1	133
	10~14	14	48	119	48	7		236
	15~19	1	4	47	43	12	1	108
	20~24			6	9	3	1	19
	25mm~							—
	Total	36	135	250	122	25	3	571
15~19	0~4	2	5	7				14
	5~9		8	12	7	3		30
	10~14	1	11	47	48	12	5	124
	15~19		1	38	52	43	8	142
	20~24	1		9	23	15	6	54
	25mm~				2	4		6
	Total	4	25	113	132	77	19	370
20~24	0~4				1			1
	5~9	1	2	3	4			10
	10~14	1	3	26	12	10	1	53
	15~19			13	39	35	6	93
	20~24		2	4	20	23	7	56
	25mm~				1	6	4	11
	Total	2	7	46	77	74	18	224
25mm~	0~4					2		2
	5~9			1				1
	10~14			2	2			4
	15~19		1	4	17	10	3	35
	20~24		1		10	9	9	29
	25mm~			2	3	8		13
	Total	—	2	9	32	29	12	84

の5mmとびの6群のすべては、1967年、1968年ともに、最初の反応径の範囲をはるかにこえて左右に裾をひいた単峰性の分布を示し、各群内では兩年ともにほとんど同様の正規分布で近似される。これは、ある水準のツ・アレルギーの現わすツ反応が、常にある狭い範囲に固定した値をとるものではなくて、ある時間をおいてくり返しみるとときには、(この場合には、1年後でも2年後でも同様に)、常に比較的広い範囲の変動を示すものであることを物語っている。

1966年の発赤径別の各群内で1967年にある範囲の値をとった小群と1968年のそれとが必ずしも同じ者達を

含むものではないことは、表2の1966年の各群内での1967年と1968年の相関表中、対角線の両側に広がって分布する数字からも分かるが、これを1966年の各群の1967年における分布をさらに分割した各小群の1968年における分布として、図示したのが図3である。図の最上段の1966年の分布を5mmとびの発赤径別の群I~Ⅵの6群に分け、その各群が1967年に示した分布を中段に示してある。さらに1967年の分布を再び5mmとびの発赤径別の小群1~23に分け、そのおのおのが1968年に示した分布を最下段に示す(1967年の小群中、人数の少ないものは隣接小群とまとめてあり、たとえばI

Fig. 3. The Trend of Tuberculin Reactions in BCG-vaccinated School Children. The distribution of reactions observed by the previous year's reaction size group



The figures I~VI in 1967 and 1~23 in 1968 correspond to the previous years' reaction size groups numbered with the same figures respectively.

群中の 10~14, 15~19, 20~24 mm の 3 コの小群はまとめて合計 52 名の小群 3 とした)。最下段 1968 年の分布は作図面積の都合から、小群 3 を除き、2 小群ずつを実線と破線で区別して重ねて描いてある。

図 3 に示すように、最初の発赤径別の分布のある範囲部分をとって再びツ反応をみれば、2 回目には最初の範囲をこえて広がる単峰性の分布が得られ、さらに同様の選択をくり返しても、3 回目にも同様に広い裾をひいた単峰性の分布が得られる。

したがって図 4 のように、全対象 1,710 名を、従来の慣行に従って 1966 年のツ反応発赤径 10 mm 以上の「陽性」群 1,249 名と、9 mm 以下の非「陽性」群 461 名とに分けると、非「陽性」群（上図の実線部 I）は 1967 年には曲線 II で示すように 10 mm をこえて裾を広くひいた分布をなし、さらに II の中の 10 mm 垂直線の左側の非「陽性」群をとつてみても 1968 年には再び 10 mm をこえる分布 III を示す。あたかも全分布は砂山で、その一部を垂直に切り離すと、崩れて裾をひく小山になってしまうのに似ている。図 4 の下図は、同一対象中の「陽性」群についても同様のことが起こるのを示している。BCG 接種群で、ある時点でのツ反応径が 10 mm 以上（何 mm 以上でも同じ）のものを「陽性」と呼び、それより小さいものを「陰性」、「疑陽性」と呼ぶことに

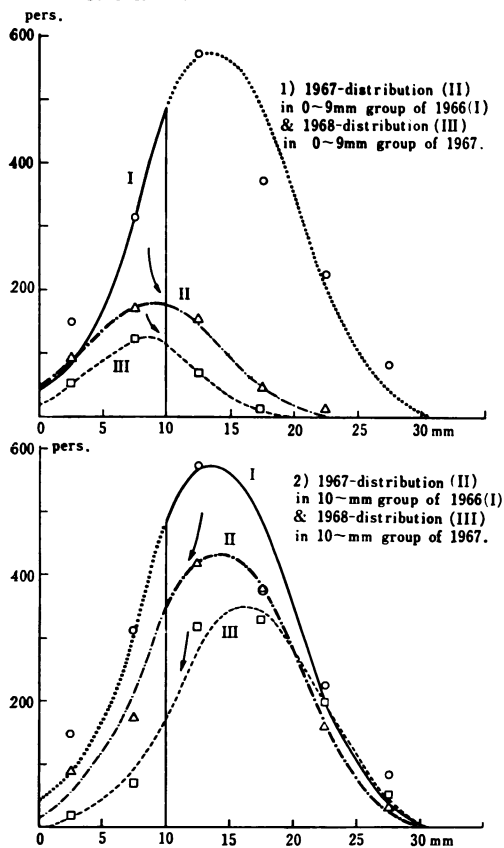
は意義のないことを、これらの図は明瞭に示している。

考 案

いまさういまでもなく、BCG 非接種集団でツ反応径による「陰性」、「陽性」の 2 分類、またはその中間に「疑陽性」を入れた 3 分類を行なうことの根拠は、このような集団では通常、適当な力価のツベルクリンにより、ツ反応の径別頻度分布が二峰性を示すことにあり、2 コの峰で示される大小 2 群間の分離を示す極小点により 2 群を分かつ基準は異なりうる。したがって、このような群間分離のみられない単峰性分布の場合に上の基準を適用するならば、その分類は恣意的または便宜的な区分にすぎない。

すでに 1955 年に WHO Tuberculosis Research Office²⁾ は、6 カ国の小学生 BCG 接種集団でのツ反応の研究から、接種群でのツ反応は「陽性」、「陰性」に分けることのできない単峰性分布を示し、個々のツ反応径はくり返し検査により大きく変動するものであり、BCG 接種により生じるアレルギーはツ反応の平均値と標準偏差をもつて現わしうる全分布で示すのが最もよいこと、さらに接種後 5 年間ではこのようにみたツ・アレルギーの水準の低下は認められないこと等を報告している。Guld³⁾ は 1957 年に、デンマークの成人 BCG 接種群につ

Fig. 4. The Fluctuation of Tuberculin Reaction Size in BCG-vaccinated Children



いて、そのツ反応を非接種群でのように「陽性」、「陰性」に分けることは不可能であり、また接種後の個々のツ反応はくり返し検査により大きな変動を示すものであり、結核菌感染によるツ反応と接種によるツ反応を鑑別することは不可能であると報告している。

わが国では、BCG 接種の評価には発赤径 10 mm 以上をとって「BCG 陽転率」を用いる慣行があり、接種後「陽転」しないもの間では接種効果はないか、または弱いものとの仮定が暗々裡に認められてきた。そして実際にこの仮定が正しいのならば、たとえ全体の分布が単峰性であつても、それらの示す「陰性」のツ・アレルギーの水準はある程度狭い範囲に止まっているはずだから、くり返し検査を行なつても「陰性」にとどまる者が多いはずである。だが、すでにみたように、1966 年 0~4 mm の 149 名中 1967 年にも 0~4 mm に止まつたのは 36 名 (24.2%) にすぎず、1967, 1968 両年ともに 0~4 mm に止まつた者にいたつてはわずか 10 名 (6.7%) にすぎず、範囲を 0~9 mm に広げても、1966 年の 461 名中 257 名 (55.7%) が 1967 年も同じ範囲に止まり、44.3% は範囲の外へ広がってしまった。これら「陰性」、「疑陽性」の減少は、とうてい結核菌感染による「自然

陽転」のためとは考えられず、全く偶然の変動としか考えられない。

従来は、「BCG 陽性」からの「陰性転化」が起こると、それを BCG 効果のうすれた指標として再接種が行なわれた。このようにして、ツ反応検査のくり返しのたびに、偶然の変動により 9 mm 以下の反応を示した者を永続的な「陰性転化」者であるかのように累計していったために、BCG 効果の持続期間の過小評価が行なわれてきた。「陰性転化」が起こつても再接種を行なわずに観察を続ければ、BCG 効果の持続期間は、従来の推定よりはるかに永くなることは、既述の成績からもうかがえよう。すなわち表 2 で、従来のように「陰性転化」したものを次々に「陽性」数から減じて、1,710 名中の「陽性率」の推移をみるならば、1966 年の陽性 1,249 名 (73%) は 1967 年に 1,249-266=983 名 (58%) となり、1968 年には 983-89=894 名 (53%) にまで減少するに反し、実は「陰性」、「陽性」の出入りは単なる偶然の変動であるために、これらの 3 年の「陽性率」はそれぞれ 1,249 (73%), 1,187 (70%), 1,257 (74%) と、ほとんど同一に止まっていることがみられる。このことから、「陽性」、「陰性」の概念を BCG 接種群で適用することの非論理性は明らかであろう。実際に、この観察期間内には全体でみたツ・アレルギーの水準はほとんど変化していないと推定して差し支えないことは、表 1 の平均値の推移からも分かる。

Guld らりは 1968 年に、デンマークの小学生 BCG 接種群のツ反応の 5 年間の追跡結果の分析を行ない、ツ反応検査のくり返しによりツ反応平均径が、くり返さない場合より大きく保たれることを報告している。しかし中間にツ反応検査を行なわなかつた群でも、そのツ反応平均径には 5 年間になんらの減弱もみえていない。したがって上述の BCG 効果の持続に関しては、本研究の対象が受けたくり返しツ反応検査が本質的な影響を与えたとは考えがたい。

既述の分析結果は、上にあげた諸報告とも一致して、BCG 接種群でのツ反応の径別の頻度分布は単峰性であり、くり返し検査により個々の示すツ反応径は大きな範囲にわたる偶然変動を行なうことを明らかに示している。ゆえに固定的な「陰性」、「疑陽性」、「陽性」の概念を BCG 接種群に適用することは非論理的であり、BCG 接種効果のツ反応による評価は、各個体のツ反応個々についてではなくて、接種群全体のツ反応の径別分布について行なうべきであると考えられる。すなわち、それは「BCG 陽転率」、「BCG 陽性率」等によるのではなく、全群のツ反応平均径 (と標準偏差) を指標として行なうべきであり、このような評価によれば、BCG 効果の持続は従来考えられていたよりもはるかに長いはずであると推定される。

「陽性」、「陰性」という質的な分類をBCG接種群には適用できないこと、またツ・アレルギーで現わされる接種効果の持続が従来考えられていたよりもはるかに長いと推定されること、の2点を考慮するとき、再接種の方法と必要度についての再検討をなさねばならぬことが強調される。同時に、以上により初接種の重要性は以前に比べはるかに大きく考えねばならず、不必要にしばしばくり返される再接種の仕事に投入されてきた努力は、初接種をより確実、有効、広範に行なうことにふり向けねばならないと考えられる。

総 括

1,710名のBCG既接種小学生群について、再接種をせずに1966～68年の間に1年間隔で行なつた3回のツ反検査による追跡の結果を分析して、BCG接種群ではツ反応は単峰性の径別頻度分布を示し、群内の各個体に

ついてはツ反応径は大きな範囲にわたる変動を示すものであり、したがつて接種群でのツ反応には「陽性」、「陰性」の質的分类を適用しえず、BCG接種後のアレルギー水準はツ反応全分布の示標としての平均径と標準偏差で最もよく表わすことができ、このような評価によれば、接種後従来考えられてきたより長期間にわたりツ・アレルギー水準の減弱はみられないはずであること等が論じられ、これらの事実より、BCG再接種の必要度とその方法の再検討が必要となつたことが結論された。

文 献

- 1) 野辺地 他：厚生科学，2：41，昭 16.
- 2) WHO Tuberculosis Research Office：Bull. Wld Hlth Org., 12：123, 1955.
- 3) Guld, J.：Bull. Wld Hlth Org., 17：225, 1957.
- 4) Guld, J. et al.：Bull. Wld Hlth Org., 39：829, 1968.