STUDIES ON THE LEPRIMIN TEST

The Third Report. RELATION BETWEEN THE LEPRIMIN REACTION AND THE TUBERCULIN REACTION

Ken YANAGISAWA et al

(National Institute of Health)

Toshiyasu SAITO et al

(Sanitarium Section, Medical Affairs Division, Welfare Ministry)

Yoshinobu HAYASHI et al

(Tama Zenshoen)

Shigetaka TAKASHIMA et al

(Suruga-Leprosarium)

Ryoichi YAJIMA et al

(Kuryu Rakusenon)

Kensuke MITSUDA et al

(Nagashima Aiseien)

Ryoichi JINGU et al

(Oku Komyoen)

Taiji NOJIMA et al

(Oshima Seishoen)

In order to analyze the relation between the lepromin reaction and the tuberculin reaction, both animal experiments and investigations in human bodies were conducted.

The results were obtained as follows.

- 1) In the guinea pigs injected with tubercle bacilli or BCG the tuberculin and lepromin reactivity appeared at the same time.
- 2) In healthy human bodies which had ever received natural tuberculous infection or BCG vaccination, a high correlation was observed between the tuberculin and early lepromin reactions concerning the size of redness.
- 3) In leprous patints, however, such a correlation was scarcely observed regardless of the clinical type.

Lepromin 反応に関する研究 (第3報)

Lepromin 反応と Tuberculin 反応との関連性

柳沢 謙・浅見 望・前田道明

(国立予防衛生研究所)

齋藤俊保・曾根正陽

(厚生省医務局療養所課)

林 芳信・義江義雄・田尻 敢・稲葉俊雄・立川 昇

(多磨全生園)

高島重孝・石原重徳・馬場省二・中村喜和・小城英男

(駿河療養所)

矢嶋良一・後藤貞夫・小林茂信・本荘賢司・寺角正二・野上秀夫

(栗生楽泉園)

光田健輔・宮田唯夫・桜井方策・塩沼英之助・伊東正保・名和千嘉・永田まる・横田篤三

犀川一夫・鈴木正和・日比久子

(長島愛生園)

神宮良一・難波政士・戸田円二郎

(邑久光明園)

野島泰治・守屋睦夫・高橋竹代・尾崎嘉厚・宇都宮貞俊・井口己広・古賀敬一

(大島青松園)

(昭和30年9月1日 受稿)

緒 論

1939年 Fernandez⁽¹⁾ が Lepromin 反応と Tuberculin 反応との関連性について研究してから、多くの研究者^{(2)~(12)} がこれに関する研究を行つた。従来の研究成果を総合してみると、健康者及び癩を合併しない結核患者を対象とした場合には Lepromin 反応と Tuberculin 反応の間には密接な関係があつて、結核菌と癩菌の間には共通抗原があるかの如くみえる。これに反して、癩患者に於ける Lepromin 反応と Tuberculin 反応の間には病型の如何に拘らず、非癩者の如き密接な関係がなさそうである。

私達はこのような Lepromin 反応と Tuberculin 反応との関連性の重要なことに鑑み、これに関する動物実験並びに人体に於ける観察を詳細に行つた。

I 動物実験

実験方法

実験動物としては約300g~1000gのモルモットを使用し、その第I群は健康未感作モルモット6匹、第II群はBCG 30mgを筋肉内に接種して2カ月を経過したモルモット6匹、第III群は有毒結核菌青山B株死菌6mgを0.5ccの流動Paraffinに浮遊せしめたものを筋肉内に接種して10カ月を経過したモルモット6匹である。これらの

各モルモットの背部の毛を丁寧に抜き、光田抗原、Dharmendra 抗原（この両抗原は第1報に述べたものと同一のものである）Tuberculin 2,000倍希釈液（国立予防衛生研究所製標準Tuberculin）及び対照液として0.5%石炭酸加生理的食塩水の4種の液をそれぞれ0.1ccずつ皮内に注射する。即ち1匹のモルモットの背部正中線の左右に対象的に光田抗原と Dharmendra 抗原、Tuberculin 希釈液と対照液とを注射した。注射後4, 10, 24, 34, 48及び72時間、更に1週後及び2週後の各反応を観察計測する。モルモットでは発赤の大きさと硬結の大きさは略々等しいので、硬結の大きさ（短径と長径との算術平均値）を以て反応の大きさとした。なお各群6匹の平均値を以て各群を代表せしめた。

実験成績及びその考察

第I群の未感作モルモットに於ける光田抗原、Dharmendra 抗原、Tuberculin 希釈液及び対照液の注射局所反応の経過は第1図に示す如く、いずれの抗原に於いても注射後10時間が最も反応が大きく以後次第に消退する。

但し、反応の最も大きいのは光田抗原であるけれども、8mmを超えず、非特異性反応と思われる。光田抗原による反応以外は48時間以内で消失、光田抗原と雖も1週間以内には消失する。これに反して、BCGで感作された第II群モルモットでは第2図に示すように、注射

第1図 未感作モルモットに対し光田及び Dharmendra 抗原、並びに Tuberculin 及び対照液注射後における反応の時間的推移

第2図 BCG 感作モルモットに対し光田及び Dharmendra 抗原, 並びに Tuberculin 及び対照液注射後における反応の時間的推移

第3図 人型結核菌感作モルモットに対し, 光田及び Dharmendra 抗原, 並びに Tuberculin 及び対照液注射後における反応の時間的推移

後10時間にして3抗原はいずれも反応の大きさ10mm前後になり, この大きさは34時間位まで続き以後は次第に小さくなり, Dharmendra 抗原及び Tuberculin は2週後には反応が殆んど消退する。しかし, 光田抗原ではなお小さい硬結をのこす。BCG 感作 モルモットでは光田抗原, Dharmendra 抗原及び Tuberculin 希釈液の注射

局所反応は注射後2週以内では, ほぼ同等の大きさで経過する点は Chaussinand⁽⁶⁾ 及び Castro⁽¹⁰⁾ のモルモットに於ける実験成績と軌を一にする。

更に, 有毒結核菌によつて感作した第Ⅲ群モルモットの成績は第3図に示すように, 光田, Dharmendra 抗原及び Tuberculin 希釈液に対して, 注射後24時間より34

時間に於いて強い反応を呈し、以後次第に消退してゆく。Tuberculin 希釈液と光田及び Dharmendra 抗原との反応を比較すれば BCG 感作の場合とちがい、Tuberculin 希釈液が遙かに強い反応を呈する。

第Ⅱ群及び第Ⅲ群に於ける Tuberculin 希釈液 及び 光田, Dharmendra 両抗原に対する反応はいずれも 特異性反応であつて、抗原抗体反応に属するアレルギー反応と考えられるものである。

Ⅱ 人体に於ける研究

Lepromin 反応と Tuberculin 反応との関連性をみるために人体を対象として行つた私達の研究を3つに分けて述べることにする。

その1つは無癩地域 (non-lepromatous area) に於ける健康者、即ち癩未感染者が対象であり、他の2つは癩患者が対象である。

A) 無癩地域に於ける健康者 (癩未感染者) について の研究

研究方法

1) 対象: 無癩地域と思われる某村小中学校生徒が主なる対象である。対象者245名は結核の自然感染者54名 (BCG 接種を受けたことなしに Tuberculin 反応が陽性

なものである。但しこのうちには結核患者は1人も含まれていない) と BCG 既接種者191名である。BCG 接種後自然感染を受けたものは191名中に含まれていても極めて少数と推定される。

2) Dharmendra 抗原希釈液: Dharmendra 抗原は第1報に述べたものと同一のものであるからここでは製法は省略する。但し、この健康者に注射した Dharmendra 抗原希釈液は原液を0.5% 石炭酸加生理的食塩水で3倍に希釈したものである。

3) Tuberculin 希釈液: Tuberculin 原液を0.5% 石炭酸加生理的食塩水で2,000倍に希釈したものである。

4) 注射方法及判定方法: 右側前膊屈側には Tuberculin 希釈液を、左側前膊屈側には Dharmendra 抗原希釈液を各々0.1cc ずつ皮内注射し、注射後4, 24, 48 及び72時間に於いて反応の大きさを計測した。反応は発赤の大きさと硬結の大きさを区別して計測したが、硬結の大きさの計測の困難な場合もあつたので、専ら発赤の大きさを検討した。

研究成績及びその考察

癩未感染健康者を結核自然感染者と BCG 既接種者に分けて、注射後4, 24, 48 及び72時間に於ける発赤の大きさの平均値を追跡すると第4図の如くなる。

第4図 癩未感染者に於ける Tuberculin (OTI: 2000) 反応及び Dharmendra の時間的推移

第1表 癩未感染者における Tuberculin 及び Dharmendra 抗原注射後48時間発赤値の相関表

即ち、両群とも注射後24時間に於いて最高値を示し、漸次消退する。また、自然感染者群はBCG既接種者群よりも、Lepromin反応においても、Tuberculin反応においても、判定時の如何を問わず大きな反応を呈し、且つ両反応は大体において平行的に消長するようである。

更に、両反応の関連性を精細に観察するため、非特異性の殆んど消退したと思われる注射後38時間に於ける両反応の発赤の大きさの相関表を作ってみると、第1表を如く、Lepromin反応はTuberculin反応よりも発赤は総体的に小さいけれども、可成りよく相関することがわかる。即ち、相関係数を算出するに $r=0.753$ となる。

以上のことから結核菌又はBCGによつて感作された人体においてはLepromin反応もその個体のTuberculin反応の大きさに相応して発現するように思われる。また両反応は、その硬結の触知、二重発赤の有無、色調の濃

淡などあらゆる点で極めて類似した様相を呈する。即ち、人体に於いても、モルモットに於けると同様に、結核個体に於けるLepromin反応及びTuberculin反応は48時間を中心とする早期反応では、濃度の異つた同一抗原による反応と云つてもよい位である。この点については既に多くの研究者が認めているところであつて、私達は両反応の関連性をやや扱い方をかえて観察したに過ぎない。

B) 癩患者についての研究(1)

研究方法

1) 対象：Lepromin反応とTuberculin反応との比較対象は癩患者2912名（結節型2119名、神斑型793名）である。

2) 光田抗原及びDharmendra抗原：第1報に述べたところと同一のものであるからここでは製法は省略す

第2表 結節型癩患者に於ける光田抗原による Lepromin 早期反応と Tuberculin 反応 (1:2000) との相関

発赤の大きさ (mm)

$$\gamma = 0,399$$

発赤の大きさ
(mm)

T	M																			42~ 43	Total
	0~1	2~3	4~5	6~7	8~9	10~ 11	12~ 13	14~ 15	16~ 17	18~ 19	20~ 21	22~ 23	24~ 25	26~ 27	28~ 29	30~ 31	32~ 33	34~ 35			
0~1																					
2~3	1	11	7	5	1		1					1		1							28
4~5	4	4	23	5																	36
6~7	6	12	14	7	2		1		1					3							46
8~9	3	3	21	6	1	1	1				2										38
10~11	18	33	42	22	8	3	3	2		2	3			1							137
12~13	30	52	70	43	9	8	5	3	5	2	3	1	3								234
14~15	54	60	112	55	17	4	7	5	4	2		3		1	1			1			326
16~17	47	42	109	57	24	10	7	7	2	3	1	2	1		1	2					315
18~19	43	44	78	51	20	6	8	2	5	7	2		2	1							269
20~21	35	27	88	56	25	13	13	10	8	6	5	4	1								291
22~23	22	17	49	27	12	6	6	5	3	2	2	1	1	1	2						156
24~25	15	11	16	16	7	6	4	3	4	2	1						1		1	84	
26~27	5	7	14	4	9	2	1		2	2	1	1									48
28~29	4	2	4	2	2	3	2	2	1				1								23
30~31	4	6	2	2	1	1				1											17
32~33	1	4	1	1	1	1				1	1										11
34~35	2	2	1	4			1	1		1	1										13
36~37	1							1													2
38~39			2		1		1				1										5
40~41		2	1	2			2			1	2										10
42~43	1		2	1						1	1		1								7
44~45	1		1				1		1	1											5
46~47		1				1						1									3
48~49		1	1				1														3
50~51	1																				1
52~53				1						1											2
54~55										1											1
56~57							1														1
58~59																					0
60~61	1			1		1		1	2				1								7
Total	296	341	658	368	140	66	66	42	38	36	26	14	11	8	4	2	1	1		1	2119

る。

3) Tuberculin 希釈液: A) において述べたものと同様である。

4) 注射方法と判定方法

光田抗原及び Dharmendra 抗原は右側及び左側前膊屈側
に、Tuberculin 希釈液は上膊内側に注射し、注射後

48時間に於ける発赤の大きさを比較の対象とした。

研究成績及びその考察

1) 結節型癩患者に於ける 光田抗原による Lepromin 早期反応と Tuberculin 反応との相関

第2表にみる如く相関々係は極めて低く、その相関係

第4表 結節型癩患者に於ける Dharmendra 抗原による Lepromin 早期反応と Tuberculin 反応 (1:2000) との相関

発赤の大きさ (mm)

r = 0.141

D T	0~1	2~3	4~5	6~7	8~9	10~11	12~13	14~15	16~17	18~19	20~21	22~23	24~25	26~27	28~29	30~31	32~33	34~35	Total
0~1																			
2~3	5	9	6	4			1			1				1		1			28
4~5	11	15	5	3	2														36
6~7	13	7	17	3	2				1			1	1				1		46
8~9	9	8	13	3	2	1		1			1								38
10~11	43	46	26	4	3	3	4	3	2	1	2								137
12~13	55	74	56	17	8	3	6	4	4	1	3	2	1						234
14~15	93	93	65	33	8	5	5	9	5	4	3	2			1				326
16~17	82	70	73	39	12	7	12	6	7	2		2	1	1			1		315
18~19	69	66	56	28	16	9	6	7	2	6	1	1	2						269
20~21	71	52	77	27	20	8	9	11	4	4	2	1	2	1	1	1			291
22~23	46	21	35	15	11	4	7	8	1	2	1	1		1		2		1	156
24~25	20	14	12	13	7	5	4	4	1	1			1		1		1		84
26~27	12	9	9	4	3	4	1			3	2	1							48
28~29	5	3	6	1	3	1			1	1		2							23
30~31	6	2	3	2		1	2	1											17
32~33	1	2	3	4						1									11
34~35	3	3	1	2	2	1					1								13
36~37	1							1											2
38~39	1		3									1							5
40~41	3	1	3		1		2												10
42~43		1			2	1			1	1						1			7
44~45	2	1	1	1															5
46~47					2							1							3
48~49	1		2																3
50~51	1																		1
52~53						2													2
54~55									1										1
56~57								1											1
58~59																			
60~61	2			1		2		1					1						7
Total	555	497	427	204	104	57	59	57	29	29	16	15	9	4	3	5	3	1	2119

lin 反応との相関も極めて低いことは、第1報でのべた光田抗原による早期反応と晩期反応との高い相関から推知されよう。

3) 結節型癩患者に於ける Dharmendra 抗原による Lepromin 早期反応と Tuberculin 反応との相関

第4表に示す如く、相関係数は0.141で低い相関と云わ

ねばならない。

4) 神経型癩患者に於ける Dharmendra 抗原による Lepromin 早期反応と Tuberculin 反応との相関

第5表に示す如く、相関係数は0.164で相関は極めて低い。

更に、両型に属する癩患者中 Lepromin 反応も Tuber-

第5表 神経型癩患者に於ける Dharmendra 抗原による Lepromin 早期反応と Tuberculin 反応 (1:2000) との相関

発赤の大きさ (mm)

r = 0.164

D T	0 1	2 3	4 5	6 7	8 9	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29	30 31	32 33	34 35	36 37	38 39	40 41	42 43	44 45	46 47	Total
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47	
0~1	2	4	5	3	3	2	2	7	2	10	8	3	1	1	2										55
2~3	2		2					1	1	1		1			1										9
4~5			2	2				1			1	2	1		1	1							1		12
6~7	1	2		1			1	1	4	2	2														14
8~9	4	1	1	1		2		1	3	2	3	1	2	1		1									23
10~11	2	3	2		1	1	1	5	5	5	6	2	5	3	2						1				44
12~13	7	1	7		1		4	3	9	12	18	10	6	2	2	1									83
14~15	7	8	4	7		2	6	6	4	11	15	10	10	4	2	1		1							98
16~17	4	4	6	2	2	4	5	5	12	9	16	12	8	9	1	2	3				1				105
18~19	4	4	8	2	1	2	7	6	7	11	15	16	5	8	7	3	1	3							110
20~21	1	2	10	5	5	6	7	3	3	13	13	10	10	7	5	1		1							102
22~23	2	2	3	2	1	1	2	9	5	7	7	7	5	5	3	2				1					64
24~25	1	3	2		2			3	4	3	2	5	2	3	2		1	1							34
26~27								1	1	2	1	2	1		1										9
28~29								1				1	2	1		1									6
30~31			1						2		1	3		1					1			1			10
32~33									1					1		1									3
34~35									1		3			1	1										6
36~37									1																1
38~39														1											1
40~41							1					1					1								3
60~61							1																		1
Total	37	34	53	25	16	20	37	53	65	88	112	87	57	47	31	13	6	6	1	1	2	1		1	793

culin 反応も陽性のものについての 両反応の 相関係数を算出すると 0.046 である。

以上から明かなように Dharmendra 抗原による場合も 光田抗原による場合と同様に, Lepromin 反応と Tuberculin 反応との相関は殆んどないと云つてもよい程である。

また, 結節癩患者の Tuberculin 陽性率は 85.0% 神経

型患者のそれは 83.1% で両型間には有意の差がない。

然し, 癩患者の Tuberculin 反応陽性者の 大多数は二重発赤と硬結とを有する強反応を呈する点は, 現在無癩地域の反応の集団の検査では見られないところである。これは結核の濃厚頻回感染のためか, 或いは結核と癩との合併感染によるためか, 或いは癩の発症するような素質のものには結核感染により特に強いアレルギーが発生

第6表 癩患者に於ける Dharmendra 抗原による Lepromin 早期反応と Tuberculin 反応 (1:20000) との相関

発赤の大きさ (mm)

$r=0.292$

D	0~1	2~3	4~5	6~7	8~9	10~11	12~13	14~15	16~17	18~19	20~21	22~23	24~25	26~27	28~29	30~31	32~33	34~35	36~37	Total
T	0~1	16	19	15	1		2	2	3	3	3	1	2							67
2~3		10	10	2				1	1	1	1	3				1				30
4~5	1	4	8	1	1							2	1			1				19
6~7			4	2	1				1											8
8~9		1	2	1								2		1						7
10~11		3	3	4				1										1		12
12~13	1	5	7	2	1	1	1	2	4	1		1	1	1		1				29
14~15	2	11	5	3		1	1	3		1	4		2						1	34
16~17	1	2	4	2								1								10
18~19		2	2	4				1												9
20~21		1	1	3		1						1								7
22~23			1	1								1								3
24~25																				
26~27																	1			1
28~29																				
30~31																				
32~33																				
34~35			1																	1
Total	21	58	63	26	3	5	4	11	9	6	6	13	4	2		3	1	1	1	237

するものであろうか、直ちには決定し難い。今後の研究に俟たねばならない。

C) 癩患者についての研究(2)

この研究は前述の癩患者に於いて Tuberculin 反応が余りに強く出現したので、そのために Lepromin 反応との相関が低くなつたのではないかを疑い、この研究では癩患者237名を対象として左側前膊屈側には Dharmendra 抗原を、右側前膊屈側には Tuberculin 20000 倍希釈液を注射し、注射後48時間に於ける両反応の発赤の大きさの相関をみるに、第6表に示すように、矢張り低い相関々係があるに過ぎず、相関係数は0.292であつた。

上に述べた動物実験及び人体研究に於いて健康動物又は人体は結核菌で感作することによつて Lepromin 反応が陽転する場合が多く、且つ、Tuberculin 反応の大きさと反応の大きさととはよく相関するに反し、癩患者の場合には Lepromin 反応と Tuberculin 反応とは殆んど無関係の如く生起することを確め得た。この機序については全く不明であるが癩のアレルギーと免疫とを論ずる上には極めて興味ある事実であつて、今後の研究を期待すべき

である。

結 論

1) 結核菌又は BCG を接種した モルモット では Tuberculin 反応が陽転すると同時に Lepromin 早期反応も陽転する。

2) 結核の自然感染又は BCG 接種を受けた健康者に於いても Tuberculin 反応の大きさ Lepromin と早期反応の大きさとの間には高い相関々係がある。

3) しかしに、癩患者に於いては、その病型の如何を問わず、Tuberculin 反応の大きさと Lepromin 反応の大きさとの間には殆んど関係がないようである。

稿を終るにあたり、多額の研究費を御贈与下さいました藤楓協会に深甚なる謝意を表します。なお、終始、熱心なる御激励を研究現場においてお与下さいました同協会浜野常務理事に対し深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Fernandez, J. M. M. : Estudio comparativo de la

- reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculinicas
Rev. argentina Dermatosif, **23**, 21 (1939)
- 2) 前田テイ: BCG注射の小児Mantoux及び光田反応に及ぼす影響。レブラ, **11**, 104, (1940)
- 3) Fernandez, J. M. M.: Influence del factor tuberculosis sobre la reaccion a la lepromina, Rev. Argentina-norteamericana Cien. Méd, **1**, 592 (1943)
- 4) Gines, A. R. and Poletti, J. G.: La reaccion de Mitsuda en los vacunados con BCG (Posibilidades de la vacunacio BCG en la profilaxia de la lepra), Hoja Tisiol, **5**, 284 (1945); also An. Fac. Cien. Med. Asuncion, **5**, 101 (1945)
- 5) Chaussinand, R.: Para-allergies bacteriennes dans la tuberculose, Ann. Inst. Pasteur, **73**, 814 (1947)
- 6) Chaussinand, R.: La reaction de Mitsuda, indice de l'immunité relative antilepreuse, Mem. V Congr. Internac. Lepra, Havana 1948; Havana 1949, 595.
- 7) Azulay, R. D.: A ação do B. C. G. Sobre a reação leprominica. Mem. V. Congr. Internac. Lepra, Havana, 1948; Havana, 1949, 1142
- 8) Floch, H. and Destombes, P.: Allergie et para-allergie dans la lépre. Reaction de Mitsuda; Allergie lèpreuse et allergie tuberculoide; Vaccination par le B. C. G., Internat. J. Leprosy, **18**, 177 (1950)
- 9) Rosemberg, J., Souza Campos, N. and Aun, J. N.: Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. I. ação positivante do B. C. G. sobre a lepromino-reação. Rev. brasileira Leprol, **18**, 3 (1950)
- 10) Olmos Castro, N.: Sensitization to lepromin induced experimentally with B. C. G., Internat. J. Leprosy, **20**, 221 (1952)
- 11) Convit, J. and Rassi, E.: Lepromin and tuberculin test in venezuelan leprosy foci, induction of lepromin, reactivity by B. C. G. vaccination, Internat. J. Leprosy, **22**, 303 (1954)
- 12) Guinto, R. S., Doull, J. A. and Maralay, E. B.: Tuberculization and reactivity to lepromin. association between lepromin and tuberculin reactions in school children in Cordova and Opon Cebu, Philippines Internat. J. Leprosy, **23**, 32 (1955)