ツベルクリン反応の促進現象に関する研究

第3報 促進現象発現時間について

Studies on the Accelerated Phenomenon of Tuberculin Reaction

Report III. Observations pursuing the Time of Manifestation of the Accelerated Phenomenon

横浜市立大学医学部公衆衛生学教室（指導 宍戸昌夫助教授）

小 倉 行 雄

Yukio Ogura

Department of Public Health, Yokohama University School of Medicine

(Director: Ass. Prof. M. Shishido)

I. 緒 言

著者は第1報⁴⁷⁾において、前腕屈側と、上腕内側とがツベルクリン（以下「ツ」と略）に対してほぼ等しい反応を呈し、上腕内側を、前腕屈側と同様に「ツ」反応検査部位とすることができることを述べ、第2報⁴⁹⁾において上腕内側を対照として、左前腕反覆注射部位の「ツ」促進現象を、注射後48時間、24時間、6時間、3時間に検査して、常用部位の「ツ」反応は既に3時間で促進現象を呈しており、6時間、24時間時の反応は、初回注射部位の48時間時の反応および常用部位の48時間時の反応よりも強いことを報告した。

本報では「ツ」注射後の反応がどのように推移してゆくか、促進現象は何時間後に発現するかなどを検討したので報告する。

II. 研究方法

1) 対象集団および実施時期

昭和32年10月、神奈川県Y市某中学校1年生男子19名女子17名、計36名を対象とした。

同対象はいずれも主として左前腕屈側に、5～10回以上の「ツ」注射を受けているものである。BCG接種歴は明らかでないが、本研究実施の年およびその前年に接種を受けたものはない。

2) 使用「ツ」液

予研製標準「ツ」液を使用した。

3) 注射方法および判定方法

左前腕屈側の「ツ」検査常用部位と、左上腕内側の初

回注射部位に、各0.1mlずつ、第1報と同様な方法で注意深く皮内に注射した。

注射後15分、30分、1時間、2時間、3時間、6時間、24時間、48時間の8回にわたり第1報と同じ方法で判定した。

III. 研究成績

1) 発赤の大きさについて

i) 前腕（常用部位）と上腕（初回注射部位）（括弧内以下略）の比較

前腕と上腕の各判定時における発赤の大きさの撒点図を第1図に示す。

15分では各点は対角線上にあるが、1時間、2時間では対角線の右側に偏り、前腕の発赤が大きいくことを示している。3時間、6時間も同様な傾向であるが、24時間、48時間では各点は対角線の両側に分布している。

ii) 前腕と上腕の陽性率による比較

各判定時の前腕、上腕をかりに現行の判定法で判定し、発赤10mm以上をかりに陽性とする、その陽性者数および陽性率は、第1表に示すごとくである。

前腕の陽性率は各判定時ともに、上腕のそれより高いが、24時間、48時間および30分では各々に有意の差がない。

iii) 発赤の平均値による前腕、上腕の比較

各判定時の前腕、上腕の発赤の平均値を第2表に示す。

前腕の平均値が、各判定時とも上腕より大きく、1～6時間時では、有意の差が認められる。

第1図(1) 前腕(常用部位)と上腕の発赤の大きさの相関(15分, 30分, 1時間, 2時間)

第1表 各判定時における陽性者および陽性率

判定時間	部位		部位	
	前 腕		上 腕	
	人数	%	人数	%
15 分	31	86.1*	24	66.7*
30 分	21	58.3	14	38.9
1 時間	23	63.9*	12	33.3*
2 時間	26	72.2*	1	2.8*
3 時間	35	97.2*	6	16.7*
6 時間	36	100.0*	28	77.8*
24 時間	35	97.2	35	97.2
48 時間	35	97.2	34	94.4

* 5 % 以下の危険率で有意の差がある

第2表 各判定時における発赤の大きさの
平均値 (mm) による比較

判定時間	前 腕	上 腕	前腕, 上腕 の差 (前-上)
15 分	11.5	11.4	+0.1
30 分	12.1	11.1	+1.0
1 時間	11.6*	9.8*	+1.8
2 時間	11.6*	6.6*	+5.0
3 時間	16.9*	8.7*	+8.2
6 時間	21.3*	13.1*	+8.2
24 時間	21.5	19.3	+2.2
48 時間	17.5	18.8	-1.3

* 5 % 以下の危険率で有意の差がある

第1図(2) 前腕(常用部位)と上腕の発赤の大きさの相関(3時間, 6時間, 24時間, 48時間)

殊に3時間時, 6時間時の両腕の差は著明である。

iv) 前腕, 上腕の発赤の大きさの各判定時における推移の比較

前腕は第1図にみるようにその発赤の大きさの各点は, 15分では10mm付近に集中して分布しているが, 30分, 1時間とやや分散し, 2時間ではまた集中した分布を示している。15分, 30分, 1時間に異常な大きさを示した例も, 2時間では6~17mmの範囲内に集ってくる。3時間以後は, 第2報に述べたような経過を示している。

上腕では15分では各点は10mm付近に集っているが,

30分, 1時間と分布が散り, 2時間では6~7mm付近に集ってくる。

3時間より発赤は次第に大きくなってゆき第2報と同じような経過を示すが, この対象では, 48時間値が, 24時間の大きさよりやや小さくなっている。

平均値をみると, 第2表および第2図に示すような経過を示し, 前腕では1時間, 2時間で浅い谷をつくり, 3時間, 6時間と急激に上昇し, 24時間値は僅かに6時間値より大きく, 48時間には下降し, 3時間値と6時間値の中間の大きさを示す。すなわち, 2峯性の曲線を描く。

上腕の平均値曲線も, 2時間で谷をつくり, 3時間か

ら上昇する2峯性の曲線となるが、この対象では48時間値が、24時間値よりやや低くなっている。

陽性率では、前腕は30分がもつとも低く、次第に高くなつてゆき、3時間以後はほとんどが陽性を示している。

上腕は2時間まで下降し、最低となり、徐々にその陽性率を増してゆく。

8回の各判定時に、最大の発赤を呈した人数ならびに百分率を、両腕について第3表に示した。

前腕、上腕とも30分で最大の発赤を示したものが数例あるが、これらは反応が異常に大きく、間もなく減少したものであるから、特異的なものではなく、非特異反応であろう。

第3表 各判定時において両部位において最大の発赤を示した人数ならびに陽性率

判定時間	前 腕		上 腕	
	人数	%	人数	%
15 分	0	—	0	—
30 分	2	5.57	3	8.33
1 時 間	0	—	0	—
2 時 間	0	—	0	—
3 時 間	1	2.78	0	—
6 時 間	14	38.88	0	—
24 時 間	15	41.66	19	52.77
48 時 間	4	11.11	14	38.90
計	36	100.0	36	100.0

上腕では24時間で最大のものが52.8%を占め、それ以前に最大値を示すものはないが、前腕では、24時間で41.7%、6時間で39.0%、そして3時間でも2.8%に最大値を示しており、48時間以前に最大値を示すものが、上腕に比べて多いことを示している。

2) 二重発赤について

二重発赤は、前腕24時間時に22.2%にみられたのみで48時間時にはみられなかった。

3) 硬結について

i) 前腕と上腕の比較

硬結を触知したものの数およびその率は、第4表に示すごとくである。

すなわち、15分では両腕とも100%に触知でき、1時間までは両腕の間の触知率に有意の差がないが、2時間、3時間、6時間時においては前腕に触知率が高く、24時間、48時間時においては、逆に低くなり、上腕との間にいずれも有意の差が認められる。

第2図 発赤の大きさの平均値

第4表 両部位における各判定時の硬結触知数ならびに率

判定時間	前 腕		上 腕	
	人数	%	人数	%
15 分	36	100.0	36	100.0
30 分	31	86.1	32	88.9
1 時 間	21	58.3	16	44.4
2 時 間	29	80.6*	10	27.8*
3 時 間	25	69.4*	5	13.9*
6 時 間	25	69.4*	7	19.4*
24 時 間	20	55.6*	30	83.3*
48 時 間	1	2.8*	27	75.0*

* 5%以下の危険率で有意の差がある

各判定時の硬結の平均値を第5表に示す。6時間までは前腕の硬結の平均値が、上腕より大きく、24時間、48時間時には逆に小さくなっている。1時間までは両腕の間に有意の差は認められない。

第5表 各判定時における硬結の大きさの平均値 (mm) による比較

判定時間	前 腕	上 腕	前腕、上腕の差 (前-上)
15 分	11.0	10.2	+0.8
30 分	8.8	8.3	+0.5
1 時 間	5.9	4.3	+1.6
2 時 間	8.5	2.3	+6.2*
3 時 間	10.3	1.7	+8.6*
6 時 間	12.4	3.2	+9.2*
24 時 間	8.9	11.7	-2.8*
48 時 間	0.4	10.8	-10.4*

* 5%以下の危険率で有意の差がある

ii) 前腕、上腕の硬結の各判定時における推移の比較

「ツ」注射後15分では、両腕とも浮腫状の硬結を100

%に触知し、その大きさは発赤の大きさよりやや小さい。

前腕は次第に触知率および大きさを減じてゆくが、2時間時に既に固有の硬結を触知できるようになり、3時間、6時間とその大きさを増し、6時間時に触知率、大きさともに最大となり、24時間時には既に減少し、48時間時には触知率は急激に減少している。

上腕では、3時間までは次第にその触知率、大きさに減少し、3時間時に最低となり、固有の硬結は6時間時にみられる。24時間時には急激に触知率、大きさに増大し、48時間時にはやや減少している。

各判定時の硬結の大きさの平均値を図示すると、第3図のようになる。

すなわち、前腕の曲線は1時間を谷とし、6時間を頂とする2峯性の曲線を描き、上腕のそれは3時間を谷と

第3図 硬結の大きさの平均値

し、次第に上昇する2峯性の曲線であり、両者は24時間付近で交又している。

すなわち、前腕では6時間でもつとも強い反応を現わしているのに反して、上腕では48時間で反応が最強となっており、前者の反応の出現が、時間的に促進して出現

第6表(1) 前腕、上腕の反応の強さの比較 (その1)

(15 分)

前	上	一	±	+	++	+++	計	%
上	前	一	±	+	++	+++	計	%
一	1							
±		1						
+			3	9			12	33.3
++			2	22			24	66.7
+++					1			
計			5	31			36	
%			13.9	86.1				100.0

(1 時間)

前	上	一	±	+	++	+++	計	%
上	前	一	±	+	++	+++	計	%
一	1				1		1	2.8
±		9	6	2			17	47.2
+		1	4	4			9	25.0
++					9		9	25.0
+++						1		
計		10	10	16			36	
%		27.8	27.8	44.4				100.0

(30 分)

前	上	一	±	+	++	+++	計	%
上	前	一	±	+	++	+++	計	%
一	1							
±		3	1				4	11.1
+		1	11	6			18	50.0
++				14			14	38.9
+++					1			
計		4	12	20			36	
%		11.1	33.3	55.6				100.0

(2 時間)

前	上	一	±	+	++	+++	計	%
上	前	一	±	+	++	+++	計	%
一	1	2	1	1			4	11.1
±		1	7	15			23	63.9
+		1	2	5			8	22.2
++				1			1	2.8
+++					1			
計		4	10	22			36	
%		11.1	27.8	61.1				100.0

第 6 表 (2) 前腕, 上腕の反応の強さの比較 (その 2)

(3 時間)

前 上	一	±	+	++	+++	計	%
一	1	6	1			8	22.2
±		4	16			20	55.6
+			1	4		5	13.9
++				3		3	8.3
+++							
計		1	11	24		36	
%		2.8	30.5	66.7			100.0

(24 時間)

前 上	一	±	+	++	+++	計	%
一							
±		1				1	2.8
+			3	2		5	13.9
++			12	10	8	30	83.3
+++							
計		1	15	12	8	36	
%		2.8	41.7	33.3	22.2		100.0

(6 時間)

前 上	一	±	+	++	+++	計	%
一							
±			2	6		8	22.2
+			6	13		19	52.8
++				9		9	25.0
+++							
計			8	28		36	
%			22.2	77.8			100.0

(48 時間)

前 上	一	±	+	++	+++	計	%
一		1				1	2.8
±			1			1	2.8
+			7			7	19.4
++			26	1		27	75.0
+++							
計		1	34	1		36	
%		2.8	94.4	2.8			100.0

していることがわかる。

4) 反応の色調について

反応の色調についてみると, 前腕では注射後 1 時間まで, 上腕では 6 時間まで, U 反応 (うすい色調) がみられた。

前腕では 2 時間時より全員に H 反応 (バラ赤色) を呈するようになるが, 上腕で全員が H 反応を呈するようになるのは 24 時間時であり, 前者が時間的に非常に早く「ツ」固有の反応色調を呈するようになることが知られる。

前腕では, 24 時間時, 48 時間時と, 漸次 H 反応が減じその代りに K 反応 (朽葉色) が増加してくることは, 第 2 報に述べたと同様である。

5) 反応の強さについて

各判定時の前腕, 上腕の反応の強さを図示すれば, 第 6 表および第 4 図のようになる。

すなわち, 15 分, 30 分では, 両腕の反応の強さはほぼ等しいが, 1 時間, 2 時間時においては次第に前腕の反応が強くなり, 3 時間, 6 時間時において差はますます著明になる。24 時間時には逆にやや上腕の反応の方が強くなり, 48 時間時には明らかに上腕の反応が強い。

すなわち, 上腕では 2 ~ 3 時間までは反応の強さを減じ, 6 時間から急速に反応の強さを増してゆくが, 前腕では 2 時間から反応の強さを増し 6 ~ 24 時間の間に最強となり, 48 時間時には急速に反応は弱まっている。

すなわち, 反応の強さにおいても, 前腕の反応が, 時間的に促進していることがわかる。

IV. 考 案

「ツ」反応が, 反覆注射部位において, 促進現象を呈することは, 諸家の報告するところであり, 著者はこの促進現象を時間的に考察し, 常用部位の反応は, 時間的に著しく促進して 24 時間, もしくはそれ以前 6 時間頃に

第4図(1) 前腕(常用部位)と上腕の反応の強さの比較

もつとも強い反応を現わし、かつ初回注射部位に比べて、反応強度を増強することを、第2報において述べた。

しかし、「ツ」注射後早期の反応が、いかなる変化を現わすかについては、僅かに松島等⁴¹⁾の報告をみるのみで、早期における促進現象出現の様相は解明されていない。

著者は「ツ」反応の発赤、硬結、反応の色調、反応の強さなどについて、「ツ」注射後15分より観察し、早期の反応の推移を検討した。

発赤の大きさの平均値の推移を追求した曲線を第2図に示したが、6時間以内の成績を模式化したのが第5図である。

この曲線は双峯曲線を描いているが、これを分析して、第1峯、第2峯とすると、第1峯は注射後早期に出

現する機械的刺激や、「ツ」中に含まれる非特異物質による非特異反応によるものと考えられ、第2峯は特異反応によるものと考えられる。この両者が合せてきた双峯曲線が、「ツ」反応曲線であると解される。

以上の考えから、初回注射部位の「ツ」反応の推移を考察すると、非特異反応は注射直後から発現し、3時間過ぎまで現われ、特異反応は1時間過ぎから発現し、両者の曲線が2時間付近で交叉している。すなわち、1時間過ぎから3時間過ぎまでは、特異、非特異の混じったものが「ツ」反応曲線を形づくっていると考えられ、特異反応は4時間頃から観察されると思われる。

これに対して常用部位では、非特異反応は既に1時間以前から発現し、両者の混じったものは1時間前から2時間半位まで、以後の反応は特異反応と考えられ、反覆

第4 図 (2) 臺前腕(常用部位)と上腕の反応の強さの比較

注射部位では、初回注射部位に比べて特異反応の出現が時間的に早まっていることがわかる。

すなわち、この考えをもつてすると、先に述べた1時間以内に出現する異常に大きな発赤が、非特異反応によるものであること、色調の薄いU反応が存在する時間的な相違なども理解できる。

硬結の平均値曲線第3図を模式化した第6図をみると、発赤の場合と同様に、双峯曲線となる。

これを発赤の場合と同様な考えて分析すると、初回注射部位では非特異反応が注射直後から5時間付近まで発現し、特異反応は2時間過ぎから発現する。この両者の混じたものが2時間過ぎから5時間付近までの「ツ」反応曲線を形づくっていると考えられ、特異反応は、発赤

の場合より遅れて、5～6時間から観察される。

常用部位では、非特異反応は2時間以前に消失し、特異反応は既に30分で発現しており、2時間では特異反応が観察され、発赤の場合よりも一層促進現象が著明である。

第5, 6図を通じてみると、初回注射部位では、3時間では未だ非特異反応を混じた反応であり、特異反応は5～6時間から観察されと考えられるが、常用部位では、3時間時には「ツ」固有の反応がみられ、しかもかなり強い反応を現わしている。

すなわち、促進現象とは、最強の反応が、「ツ」注射後48時間以前に起り、48時間時には弱まった反応を示すのみでなく、固有の反応の発現が、初回注射部位に比べて

第5図 発赤平均値曲線の分析

I. 特異反応曲線	——	} 前腕
II. 非特異反応曲線	- - - -	
III. ツベルクリン反応曲線		
		} 上腕

第6図 硬結平均値曲線の分析

I. 特異反応曲線	——	} 前腕
II. 非特異反応曲線	- - - -	
III. ツベルクリン反応曲線		
		} 上腕

早く起り、速やかに強度が増大してゆくものであることがわかる。

6時間時の反応は、両者ともに特異反応であるが、常用部位では非常に強い反応であり、初回注射部位では特異反応が出現した直後の時期であることから、両者の著しい反応の相違も理解できる。

6時間以後の経過については、第2報に述べたと同様である。

松島等⁽⁴⁾は反覆注射部位では、3～4時間で反応が現われ、12時間で最強になり、初回注射部位では、12時間頃から反応が現われると述べているが、著者は上述したように、より早い時期に反応が出現し、6時間時には両

部位ともに特異反応を呈していると考える。

以上著者の研究は例数が少なく、BCGの影響を考慮しなかつたものであるが、「ツ」促進現象の発現時期、推移等を説明しえたものと考える。

V. 結 論

中学生36名の左前腕屈側の「ツ」常用部位と、左上腕内側の初回注射部位に、「ツ」反応検査を行い、「ツ」注射後15分、30分、1時間、2時間、3時間、6時間、24時間、48時間の8回に判定し、早期における「ツ」反応の様相、促進現象発現の時期、推移等を研究して、次の結果を得た。

1) 初回注射部位において、「ツ」はその固有の反応を2時間前後から発現しはじめ、時間とともにその反応強度を増し、48時間で最大となる。2時間以前の反応は非特異反応であり、5時間までの反応は特異反応と、非特異反応の混じたものである。「ツ」の特異反応は5～6時間より観察される。

2) 反覆注射部位においては、固有の反応は30分～1時間で発現しはじめ、急速にその反応強度を増し、6～24時間で最強となり、48時間時には減弱する。

すなわち、注射後1時間以前の反応は非特異反応であり、特異反応と、非特異反応の混じたものは2時間半位までで、3時間時には特異反応が観察される。

3) 促進現象とは、最大の反応が48時間より以前に出現するというのみでなく、固有の反応の発現が、初回注射部位に比べて早く発現し、かつ速やかに強度が増大してゆくものであることが明らかにされた。

すなわち、促進現象を論ずる際には、48時間時、24時間時の反応を検討するのみでなく、6時間、もしくはそれ以前の反応に注目して考察しなければならない。

本報の要旨は第28回日本衛生学会に報告する予定である。

終りに本研究に対し、御指導、御校閲を賜わった尖戸昌夫助教授、予研結核部長柳沢謙博士、御校閲を賜わった萩原兼文教授に衷心より感謝の意を捧げる。

文 献

- 1) 室橋豊穂：結核の臨牀，2，322，1955.
- 2) 厚生省告示300号：ツベルクリン基準，1951.
- 3) 野辺地慶三他：厚生科学，1，16，1940.
- 4) 野辺地慶三他：厚生科学，2，41，1941.
- 5) 柳沢 謙：公衆衛生，2輯，498，1948.
- 6) 柳沢 謙：BCGとツベルクリン，日本臨牀社，

- 大阪, 1946.
- 7) 小池昌四郎: 結核, 23(9), 44, 1948.
 - 8) 鈴木 寛: 結核, 23(9), 43, 1948.
 - 9) 後藤正彦: 長崎医学雑誌, 25, 268, 1950.
 - 10) 益子健一: 東鉄結核管理資料, 79, 1951.
 - 11) 小池昌四郎: 結核予防会研究業績, I, 77, 1951.
 - 12) 鈴木 寛: 新潟医学会雑誌, 65, 165, 227, 1951.
 - 13) 野辺地慶三他: 結核, 28, 608, 1953.
 - 14) 野辺地慶三他: 結核, 29(増刊), 160, 1954.
 - 15) 野辺地慶三他: 日本公衆衛生学雑誌, 2(増刊), 436, 1955.
 - 16) 野辺地慶三他: 結核, 31, 51, 1956.
 - 17) 野辺地慶三他: 結核, 31, 309, 1956.
 - 18) 野辺地慶三他: 結核, 31, 387, 1956.
 - 19) 池上宗直: 結核, 31, 338, 404, 459, 531, 1956.
 - 20) 寺田幾蔵: 結核, 31, 290, 333, 397, 1956.
 - 21) L. S. Arany: J. A. M. A., 152, 491, 1953.
 - 22) 前田鍵次: 結核研究の進歩, 7, 221, 1954.
 - 23) 前田鍵次: 結核診療, 8, 101, 1955.
 - 24) 塩田憲三他: 結核, 30, 229, 1955.
 - 25) WHO Tuberculosis Research Office: Bull. World Health Org., 12, 197, 1955.
 - 26) 榎本 彰: 医学研究, 25, 1645, 1955.
 - 27) 斎藤 齊: 日本公衆衛生学雑誌, 2(増刊), 432, 1955.
 - 28) 柳沢 謙他: ツベルクリン反応, 金原出版, 東京 1955.
 - 29) Kunt Magnus: Lancet-CCLXIX-6891, 643, 1955.
 - 30) 佐川一郎他: 綜合臨牀, 4, 1316, 1955.
 - 31) 前田鍵次他: 日本公衆衛生学雑誌, 3(増刊), 367, 1956.
 - 32) 池上宗直他: 日本公衆衛生学雑誌, 3(増刊), 367, 1956.
 - 33) 小倉行雄他: 日本衛生学雑誌, 11, 275, 1956.
 - 34) 野辺地慶三他: 日本衛生学雑誌, 12, 77, 1957.
 - 35) 斎藤 齊他: 京大結核紀要, 5, 230, 1957.
 - 36) G. Heim: Brit. Klin. Tbc., 116, 417, 1957.
 - 37) 高井鏑二: ツベルクリン懇話会報告, 東京, 1957.
 - 38) 大八木重郎: ツベルクリン懇話会報告, 東京, 1957.
 - 39) 小倉行雄他: 日本衛生学雑誌, 12, 375, 1958.
 - 40) ツベルクリン懇話会: 日本公衆衛生学会報告, 大阪, 1957.
 - 41) 鳥谷虎一郎他: 日本公衆衛生学会報告, 大阪, 1957.
 - 42) 松島正視他: 結核, 36(増刊), 237, 1957.
 - 43) 伊東恒夫他: 結核, 29, 211, 1954.
 - 44) 渡部光雄: 日本小児科学会雑誌, 60, 95, 1956.
 - 45) S. Gillis: Tubercle, 38, 27, 1957.
 - 46) 須永 寛他: 名古屋医学, 66, 313, 1952.
 - 47) 小倉行雄: 日本衛生学雑誌, 13, 228, 1958.
 - 48) 里見正義: 日本医事新報, 1756, 23, 1957.
 - 49) 小倉行雄: 日本衛生学雑誌, 13, 234, 1958.

(受付: 1957年12月22日)