はしか生ワクチンについて

第 3 編 はしか生ワクチン接種時のツベルクリン・アレルギーの変動について

日本医科大学小児科学教室 (付属第 1 病院) (主任 村上勝美教授)

吉 田 豊 赤 松 洋
Yutaka Yoshida Hiroshi Akamatsu
山 本 博 章 雲 出 幸 子
Hiroaki Yamamoto Satiko Kumode
金 子 家 和
Iekazu Kaneko

A 緒 言

はしか罹患時のツベルクリン・アレルギー (ツ・アレルギーと略す) の変動については Pirquet がはじめてこれを報告して以来、わが国においても浅野¹⁾、その他多くの報告がある。その変動は一般的には発疹時に一時的に減弱、或いは陰性化を示し、その回復期に再びもとに復するといわれている。しかしその病初、特にその潜伏期の状態の時の変動については、この時期の把握が臨床的に困難を伴うので、まだ報告がないようであり、実際によく判つていない。この度、われわれは 37 年 10 月研究班による、はしか生ワクチン接種実験を行なつたので、その対象について接種から、接種後のいろいろな時期にツ反応の変動を検し、よつて潜伏期と思われる時期においても追求することを得たのでここに報告する。

B 対 象

はしか生ワクチン接種実験が行なわれた川崎市某集団住宅地内の生後 8 カ月から 5 年までの乳幼児、67 名の中、接種前にツ反応陽性児 38 名 (自然陽性者及び疑陽性者 23 名、BCG を接種した既往歴のある陽

表 1 対象年令別・性別

性 年	男	女	
～11月	1	0	1
1年	3	6	9
2	6	3	9
3	6	7	13
4	4	0	4
5	1	1	2
計	21	17	38

表 2 対照年令別・性別

性 年	男	女	
～11月	0	0	0
1年	1	1	2
2	3	3	6
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	1	1
計	4	5	9

性者 15 名) を対象とした。BCG 陽性の判定は、過去 1 年以内に BCG 接種をうけ、予防会判定を参考にして判定した。なお Placebo を接種した 9 名 (男 4, 女 5) を対照とした。年令と性別は表 1, 2 に示した。

C 方 法

昭和 37 年 10 月 12 日 (生ワクチン接種前) に一般身体検査を行ない、健康であることをたしかめてから左前膊上部にツ反応 (2,000×) を施行した。これによつて対象を選出した。

各対象に同年 10 月 24 日、25 日、26 日の 3 日間うちのいずれかの日にそれぞれはしか生ワクチン、或は Placebo を接種し、接種後 4, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16 日のうち、殆んどの症例において 2 回検し、3 例のみについて 1 回行なつた。ツ液は同一 Lot 番号のものを使用してツ反応を施行し、第 1 回めは右前膊下部、第 2 回めは右前膊上部に前回の部位から 3

表 3 生ワクチン接種数のツ反検査日と例数

	第 1 回						第 2 回					
(ワクチン接種後) ツ反検査日 例 数	4日	5	6	8	9	10	12	13	15	16	17	
	11	4	2	11	7	1	12	2	11	9	2	

38 例 72 回

cm 以上の間隔をおいて行ない、反覆注射による影響 (促進反応) を出来るだけ避けるようにした。又判定は同一例につき同一判定者によるようにした。

D 成 績

ツ反応の変動については、計測の誤差を充分に考慮に入れて、発赤の直径 (縦横径の平均値) 5 mm 以上

の増減の変動をそれぞれ増強、減弱とした。

はしか生ワクチン接種後、いずれかの時期にツ反応が減弱を示したものは 38 例中 21 例 (55.3%) であつた。その最高に減弱した症例では、発赤が -17 mm に及んだ。減弱を示す時期は、早いものは第 1 回の検査日であつた生ワクチン接種後 4 日めにはすでに減弱を示し、そのときの最高減弱例は発赤が -13 mm であつた。検査追求期間中ツ・アレルギーの減弱が続い

たものは 21 例中 7 例 (33.3%) で、再び回復しはじめたものは 9 例 (43%) で、他の 5 例は第 1 回めの検査時の減弱程度が殆んど同様な程度で続いた。(表 4)

5 mm 以上の変動とは関係なく $+$, $+$, $+$, $+$ 判定法によつて生ワクチン接種後 $(-)$ となつたものは 38 例中 12 例 (31.6%), $(\pm)$ となつたものは 6 例であつた。(表 5)

なお生ワクチン接種前のツ反応の発赤直径を 100 と

表 4 ツ・アレルギー減弱例

氏 名	前	生ワクチン接種数のツ反検査日									症 状	
		4 日	5	6	8	9	12	15	16	17	発 熱	発 疹
	$\frac{7 \times 7}{13 \times 14}$	$\frac{0}{6 \times 10}$					$\frac{0}{4 \times 4}$				+	+
	$\frac{15 \times 15}{22 \times 22}$		$\frac{9 \times 7}{16 \times 16}$				$\frac{8 \times 7}{17 \times 21}$				+	-
	$\frac{19 \times 19}{28 \times 31}$	$\frac{10 \times 11}{19 \times 14}$					$\frac{7 \times 7}{23 \times 20}$				+	+
	$\frac{15 \times 15}{22 \times 22}$	$\frac{0}{13 \times 10}$					$\frac{0}{7 \times 6}$				+	+
	$\frac{12 \times 12}{20 \times 20}$				$\frac{0}{7 \times 6}$			$\frac{0}{15 \times 17}$			+	-
	$\frac{0}{14 \times 14}$			$\frac{0}{5 \times 6}$				0			+	-
	$\frac{13 \times 13}{20 \times 23}$					$\frac{0}{12 \times 12}$			$\frac{5 \times 5}{12 \times 14}$		+	+
	$\frac{8 \times 8}{14 \times 14}$					$\frac{0}{5 \times 4}$			$\frac{0}{3 \times 4}$		+	+
	$\frac{0}{13 \times 13}$		$\frac{0}{4 \times 3}$							$\frac{0}{4 \times 3}$	+	-
	$\frac{14 \times 14}{20 \times 20}$					$\frac{4 \times 3}{13 \times 13}$			$\frac{0}{3 \times 3}$		+	+
	$\frac{14 \times 14}{20 \times 20}$				$\frac{0}{5 \times 6}$			$\frac{3 \times 2}{12 \times 11}$			+	+
	$\frac{0}{17 \times 12}$				$\frac{0}{4 \times 3}$			$\frac{0}{5 \times 4}$			+	+
	$\frac{0}{18 \times 18}$				$\frac{0}{3 \times 3}$					$\frac{0}{3 \times 3}$	+	+
	$\frac{0}{18 \times 18}$				$\frac{0}{4 \times 4}$			$\frac{0}{11 \times 12}$			+	-
	$\frac{0}{12 \times 12}$			$\frac{0}{3 \times 6}$				$\frac{0}{6 \times 4}$			+	+
	$\frac{0}{13 \times 13}$				$\frac{0}{3 \times 3}$			$\frac{0}{4 \times 4}$			+	+
	$\frac{0}{13 \times 13}$				$\frac{0}{3 \times 2}$			$\frac{0}{7 \times 6}$			+	+
	$\frac{0}{13 \times 13}$					$\frac{0}{4 \times 4}$			$\frac{0}{4 \times 3}$		+	+
	$\frac{0}{13 \times 13}$	$\frac{0}{4 \times 6}$					$\frac{0}{5 \times 4}$				+	+
	$\frac{0}{11 \times 11}$	$\frac{8 \times 7}{6 \times 5}$					$\frac{0}{4 \times 4}$				+	+
	$\frac{0}{14 \times 14}$	$\frac{11 \times 10}{11 \times 10}$					$\frac{0}{7 \times 8}$				+	+

症状の $+$, $+$, $+$ 等は持続日数をしめす。

表 5 生ワクチン接種後ツ反疑陽性・陰性となつた例

氏 名	ツ反検査日 (生ワクチン接種後)									
	前	4日	5	6	8	9	12	15	16	17
[Redacted]	++	±					-			
	++	+					±			
	++				±			+		
	++			±				+		
	++					±			-	
	++		-							-
	++					+				
	++				±			++		
	++				-			±		-
	++				-			+		
	++			±	-			±		
	++				-			-		
	++	±				-				
	++	±					±			
	++	±					±			

して減弱率をしらべると、例が数少なく、その分数が大であつて確実性には乏しいが、最高減弱期日は 16 日の 85%、次いで 8 日の 83.3% で、各ツ反応検査日の平均減弱率をみると、4 日後、5 日後と次第に減弱しだし、接種 8 日後は平均 74.9% と一つの谷をつくり、次第に回復し、16 日後、17 日後で又一つの谷をつくつていようである。(表 6)

われわれの対象の一般症状の出現、平均日数をみると発熱は 8.0 日で出現し、発疹は 11.1 日で出現した。

表 6 ツ・アレルギー減弱率

ツ反 施行日	生ワクチン接種後								
	4日	5	6	8	9	12	15	16	17
減弱率	40.6	48.2	57.8	74.9	53.5	49.7	42.0	66.6	76.3

表 7 ツ・アレルギー増強例

	ツ反検査日（生ワクチン接種後）						
氏名	前	4日	8	9	12	15	16
[REDACTED]	0	11×12			0		
	15×15	25×24			18×19		
	10×8			7×8			5×4
	12×14			23×18			11×14
	0		0			0	
	8×9		15×14			8×9	

表 8 対照群でツ・アレルギー減弱を示した例

氏 名	ツ反検査日 (生ワクチン接種後)				
	前	5日	9	13	16
[Redacted]	0		0		0
	24×24		13×19		27×16
	0	0		0	
	14×14	5×5		13×12	

今迄、はしかの一般症状の重症度とツ・アレルギーの減弱の程度とは関係があるといはれているが、われわれの経験ではツ・アレルギー減弱群の発熱持続日数は 2.4 日、発疹のそれは 2.6 日でツ・アレルギー不変群は 1.7 日と 1.4 日であり、総括的にはツ・アレルギー減弱群は一般症状のおかされ方の期間が、少し長い傾向が見られるようであるが、各々の症例では特にそのような感じはうけなかつた。ツ・アレルギーが逆に増強したものは表 7 の如くであり、そのうち 2 例は、15 日、16 日後にはもとの発赤の大きさにもどつており、一般症状は強くおかされていた。

自然陽性と BCG 陽性との間にはツ・アレルギーの変動の差は認められなかつた。

アグロブリンの投与はツ・アレルギーの変動に特に著しい影響を与えなかつた。

対照 9 例中、7 例のツ・アレルギーは実験群と同一期間中全く不変であり、2 例は表 8 の如く、減弱を示し、その中 1 例は接種 9 日後に減弱を示したが、その 2 日後に 38°~39°C の発熱が 4 日間持続した。他の 1 例 (BCG 陽性、この例は発熱はなかつたが) は 5 日後に 9 mm の減弱を示したが、13 日後には 1 mm の減弱を示したのみであつた。

E 考 按

Pirquet²⁾は、はしかの初期にツ・アレルギーが減弱し、治癒の場合は 1~2 週でもとにもどることを確認し、この一過性にアレルギー状態になることが、はしかの際の結核の発病、悪化と関係があるとした。その後 Debré³⁾、浅野¹⁾、吉田⁴⁾ら多くのものがはしか罹

患時に一時的にツ・アレルギーが減弱する事を報告し、この現象を否定するものはいないが、これをはしか特有のものであるとするのは異論があり、今村⁹⁾は非特異性と呼んでいる。

今回のわれわれの研究対象は、ワクチン接種によるもので野外株によるはしかとはやや異なる点もあるが、はしか生ワクチン接種例の経過からみて軽症、中等症のはしかと同様な臨床経過をとつたようであり、しかもワクチン接種ははしかにはないとされている他への感染と思われる例があることから、今迄報告されたはしか罹患時のツ・アレルギーの研究と充分に比較しうるものと考えられる。

ツ・反応研究初期の浅野の報告では 21 例中 17 例にツ・アレルギーの減弱・消失を、吉田は 72% の陰転率を報告したが、われわれの場合は、充分な注意の下に同一部位をさけ、発赤 5mm 以上の減弱を变化ありとして見たので、38 例中 21 例に減弱を経験し、その率は 55.3% であつた。又ツ・アレルギー減弱の時期については浅野、S. Helms⁹⁾らは早期のものは発病第 2 日、発疹 1 日前に初まるとし、Lerebonillet, Baize は 16 例中 9 例は発疹前の 24~36 時間に陰性になると報告している。そして多くの報告ではその最も減弱を来す時期ははしか発病の第 6~9 日、平均第 8 病日をあげ、ほぼ発疹時に一致して最低値を示すとされている。旧値に復する時期については Pirquet は 1~2 週でもとにもどるといい、Helms は 4 週後といい、浅野は第 12~16 病日であるとしている。この期間は大体はしかの経過期間に一致しているようである。われわれは幸い生ワクチンを使用し得たので、これらの状態を発病前のいわゆる潜伏期の時期から観察しえたのであるが、それは表 6 に示すように生ワクチン接種 4 日後(概ね発熱の 4~5 日前)には既に相当のツ・アレルギーの減弱を示し、接種 8 日後(発熱時)には最も減弱し、発疹期には既に回復しはじめていたのである。この成績によれば従来のはしかで不明であつた潜伏期の相当早い時期から減弱が起つていことがわかる。

われわれの成績は野外はしかによる浅野、吉田による減弱、陰転率より低い成績であつたが、この差異は何によるものであらうか、理由の(1)としては当時は頻回同一部位接種が行なわれていたので、それによる促進反応を考慮に入れなければならない、その(2)は、対象が真のはしかでなく生ワクチンによる実験的、はしかで大部分が軽症、ごく一部中等症であつたこと

があげられる。しかし(2)の点については症状の軽重はあまり関係がないという成績であるが、或いは両者の本質的な差異であるかもしれない。

ツ・アレルギーの減弱ははしか以外に、他の急性伝染性疾患罹患時においてもみとめられる。(吉田⁷⁾, Mitchell⁸⁾, Bloomfield⁹⁾) これは真の脱感作ではなくて、皮膚毛細血管の反応性の非特異的の変調であるとしている。Pilcher¹⁰⁾ は非特異的の刺激に対する皮膚反応性の低下ははしかの経過中のツ・アレルギーと平行することを暗示している。Rich¹¹⁾ は、はしかの経過中に非特異的、化学的、機械的の刺激に対する皮膚反応は同様に抑圧されるのでツに対する皮膚反応性の低下はただ皮膚毛細血管の反応性の变化にすぎないといつてゐる。また Feldman¹²⁾ は、これを実験的に証明している。

はしかにおけるツ・アレルギーの減弱が特異的であるか、非特異的であるかをはずきりと区別することは困難なことであるが、はしか生ワクチンの接種によつてこの解明に近づくことが可能ではあるまいか。たとえば接種 4 日めのツ・アレルギー減弱は接種はしかのウイルス増殖が起り初めた時期と考えられ、7~8 日めに最盛になる時期であらう。又逆にツ・アレルギーの増強した症例もあり、皮膚毛細血管の刺激に対する反応が生ワクチン接種により反応能力が高まつたのであるのか、或は偶然に生ワクチン以外の他の因子が個体の生理的状态を一時的に変化させて逆に増加という現象を呈したのかも知れない。しかし、今後更に接種はしかについて平行して、ことにその潜伏期に、いろいろの皮膚アレルギー反応を検することが重要であらう。われわれの対象のすべてに結核病巣の出現は見られなかつたが、もし結核活動性病変がある場合に接種はしかによる結核悪化現象があるかどうかという事も、大切な問題とならう。

F 結 論

1) われわれは集団住宅地の生後 8 カ月から 5 年までの男 21 例、女 17 例、計 38 例にはしか生ワクチンを接種し、そのときのツ・アレルギーの変動を検した。

2) ツ・アレルギーの減弱を来したものは 38 例中 21 例(55.3%)、増強は 3 例、不変は 14 例であつた。

3) ツ・アレルギーははしか生ワクチン接種 4 日後には減弱しはじめ 8 日後(発熱期)には最高度に減弱し、その後、次第に回復する傾向が認められたが、16, 17 日後には再び減弱した例があつた。

4) ツ・アレルギー減弱群は不変群に比して発熱、発疹の持続期間がやや長い、すなわち、病勢の強いものに多い傾向がみとめられた。

5) はしか生ワクチン接種時のツ・アレルギーの変動を自然はしかの場合との比較及びその変動の理由についても考按した。

文 献

- 1) 浅野秀二、菊島助野：麻疹罹患時における「ツ」反応の消長；小児科雑誌、**46**, 824~831 (昭 24)
 - 2) Pirquet, C.E. : Allergy, Arch. Int. Med., **7**, 259, 383 (1911)
 - 3) Debré, R. et. : Recherches sur la disparition de la cutireaction positive à la tuberculine pendant la rougeole; Ann. de Méd. **19**, 576 (1926)
 - 4) 吉田 久：ツベルクリン反応に関する諸問題；治療，**36**, 761~765 (昭 29)
 - 5) 今村荒男：ツベルクリン反応について；日本臨床結核 **1**, 38~50 (昭 15)
 - 6) Helms, S. : Tuberculin sensitivity during measles ; Acta tuberc. scand. **35**, 166 (1958)
 - 7) 吉田 久：ツベルクリン (2) 臨床，小児結核，浅野，大坪編診断と治療社，(昭 31)
 - 8) Mitchell, A.G. et. : Nonspecific factors influencing the reaction of the skin to tuberculin; Am. Jour. Dis. Child. **36**, 720 (1928)
 - 9) Bloomfield, A.L. et. : Changes in skin sensitive-ness to tuberculin during epidemic influenza; Am. Rev. Tuberc. **3**, 166 (1919)
 - 10) Pilcher, J.D. : Diminution in the circulation of the skin a factor in decreasing the cutaneous tuberculin reaction; Am. Rev. Tuberc. **21**, 669 (1930)
 - 11) Rich, A.R. : The pathogenesis of tuberculosis Thomas (1951)
 - 12) Feldman, W.H. et. : Specific cytotoxic action of tuberculin; Am. Rev. Tuberc. **54**, 312 (1946)
- 本稿脱稿後 William J.M. et al Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine; J. Lab & Clin. Med. **61**, 453 (1963) の報告があった。
(受付：1963 年 10 月 31 日)