

ツベルクリンの力価試験に関する研究

第2報 人体の皮内反応による力価試験の検討に用い
る発赤の Ratio の計算方法

国立予防衛生研究所

柳 沢 謙・浅 見 望

(昭和 26 年 3 月 23 日受付)

I 緒 言

第1報¹⁾の動物の皮内反応による力価試験においては、硬結による比 (Ratio) をもつて比較しておるのに対し、人体においては発赤による比をもつて判定を行っている。しかしツベルクリン反応は、動物では割に単純であるが、人体では種々複雑な反応を呈する。従つて発赤による比の計算方法にも種々な方法が考えられる。そこでどのような方法によつて計算された比が本試験の検討上最も適当な方法であるかを見るため、以下述べる5種類の方法で比の計算を行つたので報告する。

II 実験方法

1. 供試品

動物実験の場合と同一試料を用いた。

2. 対象集団

この試験には次の3集団を用いた。

第1集団：新潟県高田近郊の小・中学校学童

第2集団：新潟県直江津町の小・中学校学童

この両集団は数年来、毎年春秋2回左右両側に、しかも同時にツベルクリン注射を行い、陰性者にはBCG接種を行つてきた集団である。故に少数の自然感染者と大多数のBCG接種後の種々な月数の経過者が含まれている。

第3集団：静岡県小山町の小・中学校学童

この集団は約2カ年間ツベルクリン及びBCG注射を行わず、本試験の6カ月前ツベルクリン反応を行い、陰性者にはBCG接種を行つた集団である。従つて自然感染者とBCG接種後6カ月経過者が含まれている。

3. 注射方法及び注射量

各試験液毎に約100名ずつを選び、基準に示された方法によつて、左右の前脚部に標準液と各試験液とを0.1ccずつ皮内注射した。

4. 判定方法及び時間

判定時間は第1及び第3集団では48時間のみ、第2集団では24及び48時間の2回判定した。判定方法は柳沢²⁾³⁾の報告した方法によつた。

5. Ratio の計算法

一般に Ratio は次式によつて求められる。

$$\text{Ratio} = \frac{\text{試験液による発赤の大きさの総計}}{\text{標準液による発赤の大きさの総計}}$$

併し今回はこの発赤の大きさについて次の5種類の方法で計算を行つた。

比の分類方法	標準液注射側の発赤の大きさ(mm)	試験液注射側の発赤の大きさ(mm)	強反応(二重発赤, 水泡)
第1法	全例	全例	含む
2 "	10mm以上	全例	含む
3 "	10mm以上	全例	一側にもこの反応のあるものは除く
4 "	10mm以上	10mm以上	同上
5 "	10—25mm	10—25mm	同上

III 実験成績

実験1 高田市附近の小・中学校学童について行つた試験

標準液に対し40%乃至400%の濃度の稀釈液のうち、11種類を用い、48時間後における発赤によるRatioを算出した成績は第1表及び第1図に示す如くである。

第1法では100%以下の場合、Ratioは0.86—0.94を示し、濃度(%)に差のある割にRatioの差は少ないが、110%以上では急に大きい値を示している。次に第2法及び第3法においては、100%以下では0.79—0.91というかなり広い範囲のRatioを示しており、200%で例外的に低い値を示しているものを除けば、110%以上においても大体において濃度とRatioとは比例している。しかるに第4法及び第5法による場合では図に示す如く、その曲線は全体として緩い傾斜を描き、Ratio 1.00に甚だ近くなつている。従つて濃度とRatioとの比例する範囲は甚だ狭いか、或は殆んど認められないといふ得る。

すなわちこれら5種類の内Ratioと濃度とが割によく比例し、その範囲も広いのは第2法及び第3法で、この場合図上では比較的傾斜の急な曲線を描くが、第4法及

び第5法では余りよく比例せず傾斜の緩い曲線を描いている。第1法はこの両者の中間に位している。

実験2. 直江津町の小・中学校学童について行つた試験

標準液に対し50%乃至200%の稀釈液の内の12種類を用いて、24時間及び48時間の2回に亘り判定した発赤によるRatioを求めたが、その成績は第2表、第2図及び第3図に示す如くである。

a) 24時間判定の場合

これを図によつて見れば、前述5種類の方法によつて算出されたRatioの差は甚だ少なかつた。ただ60%、120%及び130%においてのみ各方法による差が幾分か認められるが、その差異もRatio 0.10以内であつた。このように24時間判定の場合、5種類の方法によつて算出されたRatioの差異は割に少なかつた。

b) 48時間判定の場合

第1法による場合、50—70%までのRatioは殆んど同一であるが、80%よりは漸次値を増し110%にいたり最高を示した。しかし120%よりは他の方法のものよりも低いRatioを示している。第3法では50—110%までのRatioは割に濃度に比例しているが120%よりは第1法と第2法との中間を走つている。第4法及び第5法による場合、100%以下におけるRatioは0.85—0.95で、その範囲は狭い。しかし110%以上において

は第3法による場合と殆んど等しい値を示した。かくの如くこの集団においては、濃度とRatioとが割に広い範囲において比例しているのは第3法であつて、100%以下では割に傾斜の急な曲線を描いている。しかし110%以上においては各方法による差異は少なかつた。

実験3. 小山町の小・中学校学童について行つた試験
標準液に対し20%から400%までの稀釈液の内の15種類を用いて、48時間後における発赤によるRatioを計算した成績は第3表及び第4図に示す如くである。

第1法、第2法及び第3法による場合、各方法の間に殆んど著しい差異はなく、大体において平行した曲線を描いている。これら3種の方法による場合、40%から140%までRatio 0.60—1.16の広い範囲であつて、図上ではかなり直線に近い急な傾斜の線を描いているが、150%以上では計算の方法によつて幾分差は認められ、第1法によるものが最も大きな値を示し、第2法と第3法とは殆んど等しい値をもつて、第1法よりは幾分か小さくなつている。しかるに第4法及び第5法では20—90%のRatio 0.81—0.95の狭い範囲であつたが、100%にいたり急にRatio 1.12となり、110%以上では幾分か波状を描いている。この集団において、濃度とRatioとが割に広い範囲において比例しているのは第1法、第2法及び第3法であつて、第4法及び第5法では、この範囲は狭かつた。

第1表 新潟県高田市附近の小・中学校学童に対し、標準液と各稀釈液とを注射し、48時間後における発赤を各方法によつて算出したRatioの各計算方法

方法 例及び比 %	I *		II		III		IV		V	
	例数	比	例数	比	例数	比	例数	比	例数	比
40	108	0.88	56	0.80	52	0.82	36	1.00	35	1.01
50	108	0.93	54	0.79	54	0.79	39	0.94	36	1.00
60	130	0.86	101	0.79	94	0.80	67	1.02	62	0.97
80	105	0.87	86	0.82	85	0.83	64	0.99	54	0.97
90	90	0.94	80	0.91	76	0.90	62	0.97	57	1.00
100	101	0.94	85	0.90	79	0.90	68	1.00	59	0.97
110	80	1.00	69	0.97	66	0.98	62	0.97	54	1.00
120	111	1.07	86	1.04	82	1.03	71	1.08	66	1.11
150	100	1.20	93	1.18	86	1.19	83	1.10	73	1.11
200	87	1.20	73	1.10	63	1.08	63	1.11	47	1.06
400	126	1.25	109	1.23	103	1.19	100	1.17	86	1.15

註：* I 標準液及び各試験液の両側とも全例数について算出したもの

II 標準液側 10mm 以上、各試験液側全例、について算出したもの

III 第2法から強反応(二重発赤、水泡)が一侧にでもあるものを除いた場合について算出したもの

IV 標準液及び各試験液の両側とも 10mm 以上であつて強反応が一侧にでもあるものを除いた場合について算出したもの

V 標準液及び各試験液の両側とも 10—25mm であつて強反応が一侧にでもあるものを除いた場合について算出したもの

第2表 新潟県直江津町の小・中学校学童に対し標準液と各種積液とを注射し、
24及び48時間後における発赤を各方法によつて算出した Ratio

判時 定間	方法 例及び比 %	I		II		III		IV		V	
		例数	比	例数	比	例数	比	例数	比	例数	比
		24	50	213	0.87	189	0.86	187	0.86	169	0.87
	60	156	0.85	141	0.83	136	0.80	118	0.88	87	0.91
	70	218	0.81	207	0.81	207	0.81	181	0.83	136	0.81
	80	205	0.92	177	0.90	174	0.89	155	0.90	106	0.93
	90	182	0.86	171	0.86	169	0.86	148	0.86	102	0.94
	100	178	0.91	162	0.90	146	0.90	140	0.93	109	0.97
	110	169	1.06	161	1.07	161	1.07	157	1.09	92	1.05
	120	150	1.09	141	1.06	139	1.06	117	1.10	76	1.09
	130	158	1.05	143	1.01	138	1.00	131	1.01	103	1.01
	140	165	1.01	158	0.99	157	0.99	157	0.99	97	1.00
	150	177	0.97	165	0.95	159	0.95	157	1.00	110	1.00
	200	145	1.30	136	1.24	124	1.24	120	1.20	62	1.20
48	50	166	0.79	131	0.69	131	0.69	84	0.94	74	0.94
	60	138	0.78	132	0.78	129	0.70	112	0.83	90	0.91
	70	204	0.78	199	0.78	192	0.78	156	0.85	135	0.86
	80	187	0.87	171	0.86	168	0.82	142	0.93	120	0.90
	90	154	0.83	137	0.83	135	0.80	110	0.91	93	0.88
	100	172	0.92	149	0.90	147	0.90	127	0.96	115	0.98
	110	160	1.08	148	1.04	147	1.03	145	1.05	119	1.04
	120	139	1.05	124	1.00	124	1.00	103	1.03	102	1.03
	130	134	1.02	101	0.95	96	0.98	90	1.00	74	1.02
	140	150	0.97	139	0.93	135	0.96	132	0.98	105	0.98
	150	153	1.01	125	0.95	124	0.99	110	1.00	98	0.96
	200	132	1.13	105	1.08	103	1.06	100	1.10	92	1.05

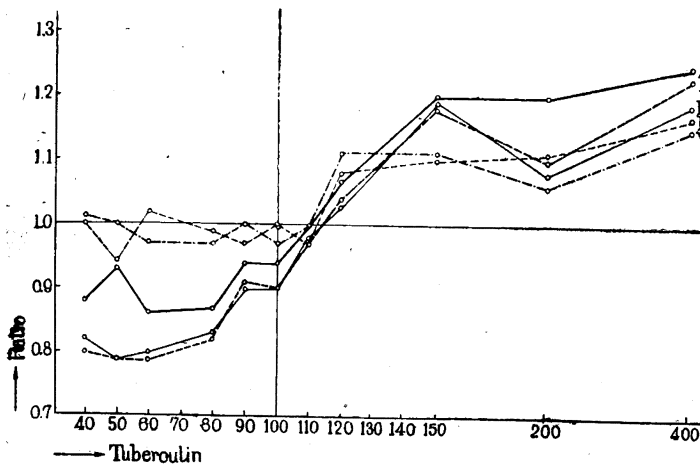
註：各方法は第1表註に同じ

第3表 新潟県小山町の小・中学校学童に対し、標準液と各種積液とを注射し、
48時間後における発赤を各方法によつて算出した Ratio

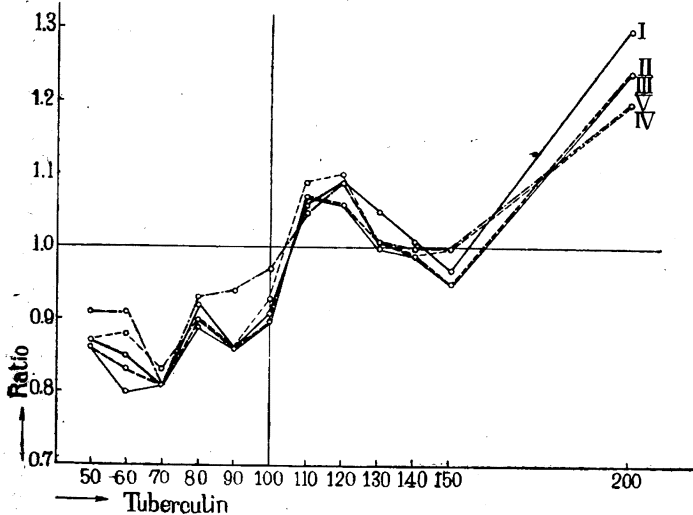
判時 定間	方法 例及び比 %	I		II		III		IV		V	
		例数	比	例数	比	例数	比	例数	比	例数	比
		20	90	0.58	79	0.56	69	0.63	40	0.83	40
40	102	0.57	75	0.61	59	0.61	25	0.81	25	0.81	
50	84	0.62	59	0.71	55	0.71	33	0.85	33	0.85	
60	107	0.72	86	0.78	86	0.78	69	0.83	63	0.84	
70	101	0.78	85	0.79	63	0.78	45	0.89	38	0.94	
80	91	0.93	88	0.92	81	0.93	77	0.95	71	0.95	
90	88	0.90	85	0.90	80	0.90	74	0.95	66	0.93	
100	119	0.96	98	0.93	83	0.93	77	1.12	73	1.13	
110	61	1.01	39	0.99	39	0.99	37	1.02	30	1.04	
120	89	1.07	84	1.07	73	1.09	69	1.11	62	1.10	
130	112	1.09	108	1.09	88	1.15	88	1.15	70	1.06	
140	87	1.14	83	1.12	68	1.16	67	1.18	58	1.16	
150	90	1.16	77	1.09	58	1.07	56	1.08	49	1.00	
200	93	1.35	73	1.26	61	1.24	60	1.25	47	1.18	
400	52	1.14	45	1.14	45	1.14	41	1.07	29	1.04	

註：各方法は第1表註に同じ

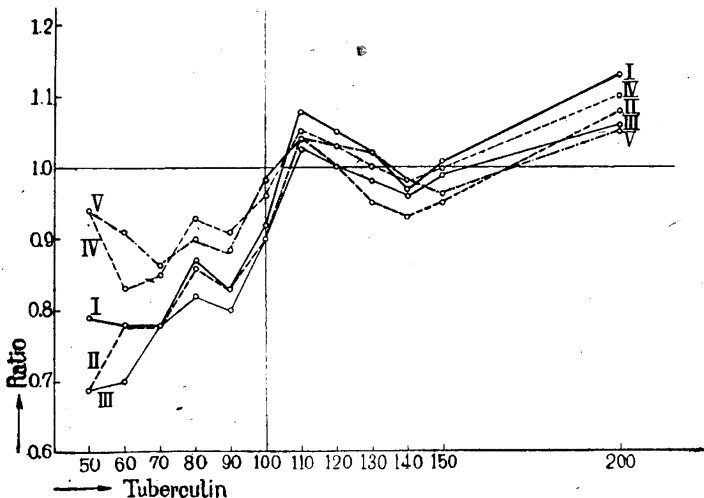
第1図 高田市附近の学童における48時間後の発赤によるRatio



第2図 直江津町の学童における24時間後の発赤によるRatio



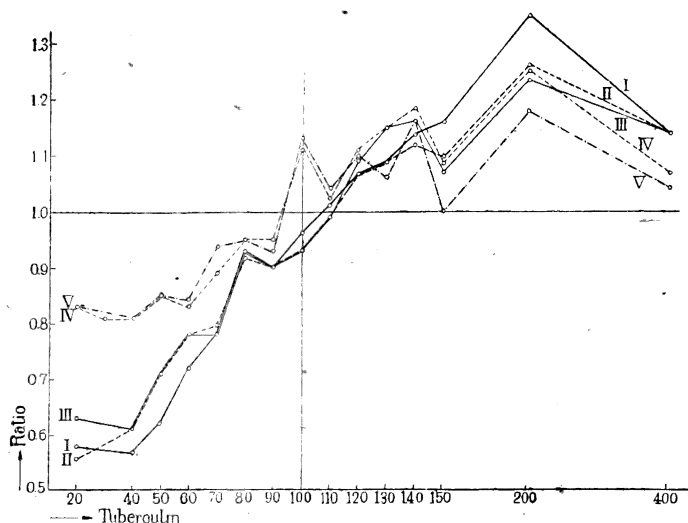
第3図 直江津町の学童における48時間後の発赤によるRatio



IV 総括及び考察

現行のツベルクリンの力価検定法の比の計算法においては、動物では硬結をもつてするのに対し、人体においては発赤によつてゐる。しかしながら動物では感作方法が一定であるほか、感作後一定の反応(10—20mm)を呈するもののみを使用しているので、そのアレルギーはかなり一様であると想像される。しかし人体においては実験対象のアレルギーは必ずしも一様であるとは限らない。すなわち発赤のみの者、硬結を伴う者、更に二重発赤、水泡を伴う者等あるほかに左右の反応上の相違や判定者の相違等によつて、ツベルクリン反応も種々まちまちである。このような反応によつて求められた発赤によるRatioの計算方法にもまた種々な方法が考えられる。今回は性質を異にした3集団について、一側には標準液を、他側対称部には各試験液を注射し、24及48時間後におけるツベルクリン反応から、次の5種類の方法によつてRatioを算出してみた。その結果、濃度とRatioとが割によく比例しているのは、第1集団では第2及び3法、第2集団では第3法、第3集団では第1、2及び3法であつた。この3集団に共通したRatioの計算法は第3法のみである。この方法は実験法のところで記した如く、標準液側が10mm以上で、試験液側の全例(但し強反応が一側にあるものは除外)について計算したものである。次に濃度とRatioとが殆んど比例していないのは、各集団とも第4及び5法(但し第2集団における100%以上の場合は別である)によつて計算したものである。この方法は、標準液及び試験液の両側とも第4法では10mm以上の全例数について、第5法では10—25mmのものについて計算したものである(但しこの場合にも強反応が一側にあるものは除外)。さらに第1及び2法によつて計算されたものは、大体において第3法と第4、5法の中間の数値を示したものが多かつた。これらの関係を図によつて見るのに、100%を中心軸として描かれる曲線のうち、傾斜の急なのは第3法であり、また傾斜の緩やかなのは第4、5法であつた。しかして大体において第1

第4図 小山町の学童における48時間後の発赤によるRatio



及び2法はこの中間を走っているものが多かつた。従つてツベルクリンの力価試験の検討を試みる場合には第3法によつて計算されたものが適切であると思われる。

また第2集団について、24及び48時間の2回判定を行つた結果、24時間では各方法による差は少なかつたが、48時間では各方法による相違はかなり大きく現れている。すなわち24時間後においては、いまだツベルクリン反応の特異性は充分発現していないが、48時間後において初めてその特異性が発現してきたためと思われる。

V 結 論

以上の性質を異にした3つの学童の集団を対象として、標準液(2,000倍稀釈ツベルクリン液を100%とする)と各濃度稀釈液(20~400%)とを左右の両側に注射し、48時間後における発赤によるRatioの計算方法を5種類に分けて行つた結果次のことを結論する。

1. 第1法及び第2法(前者は両側全例について、後者は標準液側、10mm以上のものについて)によつて、計算されたものでは、一般に濃度の高い場合はRatioと濃度とが割に広い範囲で比例するけれども濃度の低い場合にはこの範囲は狭くなつてゐる。

2. 第4法及び第5法(前者は両側とも10mm以上について、後者は両側とも10~25mm以上について、但し一侧にでも強反応のあるものは除外する)によつて計算されたものでは一般に濃度とRatioとの比例する範囲は甚だ狭かつた。

3. 第3法(標準液側10mm以上について試験液側全例について、但し一侧にでも強反応のあるものは除外する)によつて計算されたものでは、一般に濃度とRatioとの比例する範囲は広かつたので本試験の検討を試みる場合には適切な方法であると思われる。

終りに臨み、人体試験に御協力された同僚川村達、橋本達一郎、高野袈裟男、吉田孝之助及び伊東恒夫等の諸氏、並びに煩雑な計算を援助された中森綾子氏等の御好意を感謝する。

なお、この研究の一端は総合研究、結核研究委員会の援助によるものであつてここに謝意を表する。

文 献

1. 柳沢謙, 浅見望, 土屋院司: 結核 27, 21, 昭27
2. 野辺地慶三, 柳沢謙外: 厚生科学, 1, 16 (1940)
3. 同上: 厚生科学, 2, 41 (1941)
4. 厚生省業務局細菌製剤課: 診断用ツベルクリン稀釈液基準(暫定)