

原 著

ツベルクリンの力価試験に関する研究

第3報 人体の皮内反応による力価試験

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⁾においては動物の皮内反応による力価試験について報告した。今回は現在検定に使用している学童の3集団を対象として用い、動物の場合と同様な方法によって人体の皮内反応による力価試験の研究を行ったのでここに報告する。

II 実験方法

この実験方法は第2報²⁾のところまで詳しく述べたので、ここでは簡略に記すこととする。

1 供試品

動物の場合と同一試験品を用いた。

2 対象集団

学童の3集団を対象として用いた。これら各集団の経歴及びツベルクリン反応の強さは第1表に示す如くである。すなわち標準液による陽性率は各集団とも大差なく75%内外であつた。しかし陽性者に対する硬結触知率は第1及び第2集団では20%前後であるが、第3集団では、約90%の高率を示しておるばかりでなく、二重発赤形成率においても他集団よりは多数発生しておる。従つて第3集団は他の2集団に比しツベルクリン・アレルギーが強く、しかもその程度が割に一定しているものと思われる。

3 注射及び判定方法

各試験液毎に約100名ずつを選び、左右前膊の一侧には標準液を、他側には試験液を、各0.1ccずつ皮内注射し、48時間後における諸反応を判定した。

4 計算

第2報で検討した結果、標準液側による発赤10mm以上のものはすべて計算した(但し強反応が一侧にでもあるものは除外した)ものによつて比(Ratio)を求めた。

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

5 本研究に当つた者の数

第1集団では3名、第2集団では4名の研究者によ

つて判定されたけれども、第3集団のみはたゞ1名によつて検査された。

第1表 各集団の経歴及びツベルクリン反応の強さ

集団別	稀釈液範囲		対 象	試験 年月	使用 人員	標準液による反応の程度		
	稀釈度	件数				陽性数	硬結数	二重発赤数
1	40-400	11	自然感染者及びBCG接種後の種々な月数の経過者	1949-5	1,206	886 (73.5)%	213 (24.6)%	39 (4.4)%
2	50-200	12	同 上	1950-2	2,177	1,667 (76.5)%	329 (19.9)%	24 (1.4)%
3	20-400	15	自然感染者及びBCG接種後6ヶ月経過者	1950-7	1,524	1,171 (77.0)%	1,044 (89.9)%	165 (14.6)%

III 実験成績

次の3集団を対象として標準液と各種稀釈液とを左右の前膊部に注射し、48時間後における発赤によるRatio並びに諸反応の成績を表示すれば第2,3及び4表の如くであり、これを図示すれば第1図のようである。

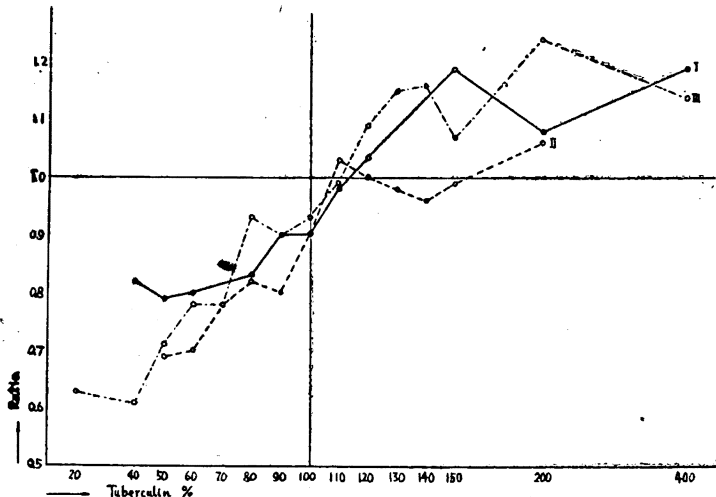
第1集団は40%から400%までを11種類の稀釈液に分つたものを注射したものである。すなわち40~60%及び80%のRatioは0.80前後を示し、各%とも殆んど同じ数値である。しかし90%にいたり急に0.90となり、以後漸次%(濃度)の増大するに従つてRatioも大きくなっていく。しかし200%の1.08は150%の1.19よりも低い値を示すような場合もある。これをグラフ上に図示して見るのに、70%以下は曲線であるが、80%から120%までは殆んど直線に近い線を呈し、150%以上はまた曲線を描いている。さらにRatio以外の諸反応(陽性率、硬結触知率及び二重発赤形成率等)について調べて見るのに、標準液に比べ試験液が弱い反応を呈しているのは40%と60%とである。またこれが強い反応を示しているのは200%と400%とであつた。この外の%のものは、両液間に著しい相違を認められなかつた。かくの如く、Ratioと諸反応とは大体において比例しているようである。

次に第2集団では50%-200%までを12種類に分つた稀釈液を注射した場合の成績である。すなわちグラフ上では50%から110%までは殆んど直線を描いている。し

かし120%から150%までのRatioは110%の1.03よりも低い値を示している。これを他の諸反応について見たのに、50—100%までは明らかに標準液が試験液よりも強い反応を呈している。しかしながら110—150%まで両者の間に殆んど差異を認められない。また200%では試験液が標準液よりも強い反応を示した。この場合においても諸反応は大体においてRatioに等しい傾向を示している。なお、この120%から150%までのRatioが低いのは如何なる理由によるかは詳かではないけれども同一方法で同じように実施しても、この試験のようなことが起る場合もあるのである。

以上2集団は一般にツベルクリン反応が弱く、且つ、その程度も不同であつた。しかしながら第3集団は割にツベルクリン反応の強い集団である。この場合において

第1図 人体による48時間後における発赤によるRatio



第2表 高田市附近の小・中学校学童(第1集団)に対し標準液と各濃度稀釈液とを注射し、48時間後における発赤のRatio並びに諸反応

%	稀釈倍数	検査人員	Ratio	陽性率		硬結触知数		二重発赤数	
				標*	試*	標	試	標	試
40	5,000	113	0.82	49.6%	42.5%	25	10	4	2
50	4,000	110	0.79	49.1	46.4	12	12	0	0
60	3,330	131	0.80	76.3	64.9	23	17	5	4
80	2,500	122	0.83	68.9	59.0	10	6	2	2
90	2,220	99	0.90	80.8	71.7	10	11	2	3
100	2,000	106	0.90	81.1	74.5	13	11	5	5
110	1,820	84	0.98	79.8	79.8	24	16	3	1
120	1,660	120	1.03	70.8	68.3	29	28	2	4
150	1,330	100	1.19	92.0	96.0	18	25	5	7
200	1,000	89	1.08	82.0	93.1	26	33	8	9
400	,500	132	1.19	82.6	87.1	24	26	3	6

註： * 標：標準液 * 試：試験液

は20—40%までを15種類に分つた稀釈液を注射した成績である。すなわちクラフ上では20%と40%とは殆んど等しい値を示し、次で漸次直線に近い線を描きつつ上昇して140%からは曲線をなしている。但し80%のみは稍々大きな数値を示した。ただ150%のRatioは1.07であつて140%の1.16よりも小さい値であつた。さらに400%も200%よりも小さな値を示している。また他の諸反応について見たのに20—90%までは明らかに標準液の方が試験液に比し強い反応を示している。また100%と110%とは両者間に殆んど差異を認められない。次で120%—140%までは試験液の方が標準液よりも強い反応を呈している。なおこの集団においてはRatioと諸反応とはかなりよく一致している例であつた。

N 小 括

以上の実験結果から次のことを總括することができる。

1 ツベルクリン・アレルギーの強さについて

以上3つの集団におけるRatioと濃度との関係を調べたのに、両者の比例する範囲の広いものと、狭いものと2つの型が認められる。すなわち第3集団は前者に属し、第1及び2集団は後者に属している。これら各集団のツベルクリン・アレルギーの強さについて、少しく検討を加えて見るのに、第1及び2集団は少数の自然感染者と大多数はBCG接種後の種々なる月数のものが含まれているため、そのツベルクリン・アレルギーの強さもまた種々まちまちであることが想像される。なおこの集団における発赤は、その色調の不鮮明なもの及び境界の明瞭でないもの等が屢々あつた。このようなツベルクリン・アレルギーの強さの不同の集団においては、濃度に僅かの相違のあるようなツベルクリンを人体の皮内に注射した場合、その反応だけをもつて濃度の相違を区別することは容易ではないように思われる。しかるに第3集団は自然感染者とBCG接種後6ヶ月経過の者とが含まれているため、ツベルクリン・アレルギーも相当強く、その程度もかなり一様であるものと想像される。このようにツベルクリン・アレルギーの強さの一様である集団においては濃

第3表 直江津町の小・中学校学童(第2集団)に対し標準液と各濃度稀釈液とを注射し、48時間後における発赤の Ratio 並びに諸反応

%	稀釈倍数	検査人員	Ratio	陽性率		硬結触知数		二重発赤数	
				標	試	標	試	標	試
50	4,000	213	0.69	61.5%	46.0%	37	29	0	0
60	3,330	164	0.70	82.3	69.0	11	17	3	2
70	2,850	219	0.78	89.5	73.5	33	29	7	6
80	2,500	211	0.82	82.0	68.7	45	24	3	1
90	2,220	180	0.80	74.4	62.8	27	18	1	0
100	2,000	200	0.90	73.0	65.0	32	32	0	0
110	1,820	166	1.03	88.0	95.2	32	39	1	2
120	1,660	161	1.00	92.6	93.8	21	18	0	0
130	1,540	168	0.98	60.7	66.1	25	24	4	4
140	1,430	171	0.96	93.7	90.5	25	22	2	1
150	1,330	184	0.99	67.4	69.0	37	34	1	2
200	1,000	140	1.06	74.3	89.3	14	18	2	1

註：第2表と同じ

第4表 小山町の小・中学校学童(第3集団)に対し、標準液と各濃度稀釈液とを注射し、48時間後における発赤の Ratio 並びに諸反応

%	稀釈倍数	検査人員	Ratio	陽性率		硬結触知数		二重発赤数	
				標	試	標	試	標	試
20	10,000	95	0.63	83.1%	52.6%	70	38	10	0
40	5,000	111	0.61	66.7	36.0	85	42	17	3
50	4,000	110	0.71	53.6	31.8	57	31	4	0
60	3,330	125	0.78	68.8	54.4	72	48	0	0
70	2,850	116	0.78	82.8	68.1	97	86	36	27
80	2,500	93	0.93	94.6	91.4	62	58	9	4
90	2,220	93	0.90	90.3	82.8	100	94	8	5
100	2,000	148	0.93	68.9	63.5	58	58	10	10
110	1,820	72	0.99	54.2	56.9	39	34	4	3
120	1,660	99	1.09	85.9	83.8	72	80	7	10
130	1,540	118	1.15	91.5	93.2	90	99	19	17
140	1,430	93	1.16	87.1	90.3	68	72	15	16
150	1,330	101	1.07	77.2	85.1	68	76	16	17
200	1,000	97	1.24	73.2	93.8	65	76	7	14
400	,500	53	1.14	79.2	90.4	41	45	3	4

註：第2表と同じ

度と反応との比例する範囲が相当広くなってくるのである。

2 反応と濃度との比例する範囲について

各集団によつて濃度と Ratio とは幾分ずつ違つてはいるけれども、三者とも図上では大体同一傾向の◇線を描いている。しかし標準液 2,000 倍を 100% とした際においては、濃度と Ratio との比例する範囲は、第

1 集団では 60—120%, 第 2 集団では 50—110%, 第 3 集団では 50—130% であつた。以上いずれの集団にも共通する範囲は一般に 60—120% である。しかしこの範囲以外の場合(すなわち、濃度のうすい場合及び濃い場合)においては濃度と反応とが比例するものは割に少くなつてゐる。しかし一般に濃度と反応との比例する範囲は濃度の濃い場合よりもうすい場合の方がよく現われてくるようである。

なお、今回は発赤の大きさによる Ratio についてのみ調べ硬結の計測を正確には行わなかつたので、動物におけるように、硬結による Ratio の変動については調べることができなかつたのは残念である。

V 総括及び考案

1 以上の動物並びに人体について行つた実験成績を総括して考案するにツベルクリンの濃度と Ratio とが同率で比例する範囲すなわちこれをグラフで図示すれば直線を示す範囲は動物では 50—150%, 人体では 60—120% の間であつて、人体よりも動物を用うる方が広い範囲の検定が可能であることが明らかである。これは動物では一定のアレルギーを獲得したものを使用することができ、るのに反して、人体においては種々なる強さのアレルギーが含まれた集団を使つた為である。従つてこの範囲は動物でも人体でもアレルギーが強ければ強い程薄いツベルクリン濃度で検するのに適し、アレルギーが弱ければ濃いツベルクリン濃度で検することが可能であることは明らかである。

2 現在基準に示されている

Ratio の合格範囲は 0.90—1.10 である。この範囲に入る濃度を今回の実験群及び集団について調べると第 5 表に示す如くである。動物についてこれを見るのに現在検定に使用している第 I 群では 24 時間後においては 70—130%, 48 時間後のものでは 90—130% が Ratio 0.90—1.10 の範囲に入る。またこの他の II, III 及び IV 群は、現在検定に使用している以外の感作モルモットではあるが、これらのモルモットにおいても上述のよう

に各群とも一定の方法で感作されているからアレルギーの強さには多少の変動はあるけれども、ほとんどの第1群と同じ範囲が Ratio 0.90—1.10 に入る。

また人体における 48 時間のものでは各集団とも各々アレルギーの強さが違っている上に、同一集団のなかにも、自然感染によるものあり、BCG接種によるものがある。従つて48時間後における判定で Ratio 0.90—1.10 に入る範囲は第1集団では多くは 90—120% ながらも場合によつては 200% においてもこの範囲の Ratio を示すこともある。第2集団においては 100—200%、第3集団では 80—150% の間が Ratio 0.90—1.10 の範囲に含まれている。かくの如くして比較するときには人体における成績よりもモルモットによる成績の方が正確なように見える。しかしながら実際においてはモルモットによつて正確に力価を合わせたツベルクリンでも、人体に使用した場合明らかに標準ツベルクリンと力価の差の存するのは如何なる理由によるか今後の研究に待たねばならない。我々の想像ではモルモットにおいては硬結をもつてツベルクリン反応の計測の目安となし、人体においては発赤の計測をもつて反応の目安としている点が動物による場合と人体による場合との相違が存するのではないかと思われる。

しかし米国又はスカンジナビヤ諸国においては、ツベ
第5表 動物及び人体において Ratio 0.90—
1.10 を示す範囲の稀釈濃度 (%)

種別	群別	判定時間		反応
		24 時間	48 時間	
動物	I	70—130%	90—130%	硬 結
	II	80—130%	90—120%	
	III	60,110,120,400%	90—130,400%	
	IV	80—110,200%	100,120%	
人体	1	/	90—120,200%	発 赤
	2		100—200%	
	3		80—120,150%	

ルクリン反応の検査方法は我国と異り、人体においても硬結又は浮腫を目安として判定することになっている。このような場合には動物で力価を検定したものを人体に用いても我国における如く動物と人体との反応上の相違が表われないと思われる。

VI 結 言

1) 我々はモルモットと人体を用いてツベルクリンの力価の検定に資する比較研究を行つた。

2) 現今モルモットにおいては現行の感作方法—死菌結核菌体の流動パラフィン浮游液 6mg 筋肉内注射—によつて感作させた場合においてはツベルクリンの 2,000 倍稀釈液を 100% とすれば 50—150% までの範囲において力価の検定が可能である。

3) 人体においては我国の如く自然感染者と BCG 接種者とが含まれている小、中学校学童を対象として行われた力価の検定によつては 60—120% までの範囲において力価の検定が可能である。

4) 以上の成績を比較すると現行のモルモットをもつてする検定方法が我国において一般に用いられている人体による検定方法に比すれば広い範囲の検定ができるように思われる。

5) モルモットではツベルクリン反応の計測の目安は硬結であるのに対し、人体においては発赤であるという点が、今後ツベルクリンの力価検定方法並びにツベルクリン反応の検査方法について研究する点が残されているように思われる。

終りに臨み、人体の皮内反応試験に御協力下さつた、同僚川村達、橋本達一郎、高野袈裟男、吉田孝之助、伊東恒夫等の諸君の御援助を感謝する。

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 巻，1号，21，昭 27.
2. 柳沢謙・浅見望：結核 27 巻，1号，62，昭 27.