

ツベルクリン反応の皮厚測定法の判定基準の研究

日本大学医学部公衆衛生学教室（主任 野辺地慶三）

中 村 義 一

（受付 昭和 30 年 10 月 1 日）

緒 言

ツベルクリン（以下ツと略称す）反応は結核の自然感染の事実を発見し、またBCG接種後の免疫獲得の有無を知る唯一の手技である。したがって本反応は結核予防上不可欠な羅針盤であり、また本病の疫学的研究に必須な指針となる。それ故本反応には合理的な判定基準がなくはないものである。本反応は元来結核菌による生体の特異的組織反応の表現であつて、病理組織学的には膠原繊維の膨化がその最も著明な特徴である。それ故ツ反応の判定は我国の現行法の如く発赤の大きさを基準とするよりも、硬結の大きさを標準とするのが合理的であつて、欧米諸国では本法の判定基準として硬結を採用しているところが多いのはこの故である。

しかしながら野辺地、柳沢^{1,2)}はツ反応の硬結の大きさの測定値は計測者間の個人差が著しいので、本反応の示標には個人差の小さい発赤を採るべきであることを指摘し、我国の現行法はこの所見にしたがつているのである。最近岡等³⁾はツ反応の硬結の正確な測定法として皮膚の厚み（以下皮厚と略称す）測定法を研究し、本法は簡単に測定が出来てかつその測定値の個人差はツ反応の発赤の測定値の個人差程度であつて、ツ反応の強度を表現する示標として提唱し得ると報告している。しかしながら皮厚測定法によるツ反応は如何なる判定基準によるべきであるか未だ研究されていない。

よつて著者等はこの判定標準を知る目的を以つて、中学生を対象としてまず正常の皮厚、ツ反応時の皮厚増加と発赤および硬結との相関、皮厚増加測定値の計測者間の個人差、ならびにツ液および対照液による皮厚を測定し、その測定値を比較検討して上記の問題に一応の解答を与え、さらに1、2の事例にこれを応用した所見を報告する。

実 験 方 法

本研究は某市の中学校男女生徒1,246名のツ反応検査

の機会を利用してこれを行つた。

上記生徒集団の内560名に対し左右前膊屈側中央部の正常の皮厚を測定し、次いで同部にツ液（北里研究所製診断用ツ2,000倍希釈液 Lot No. 216）を常法にしたがい0.1cc宛皮内注射し、他の686名に対してはツ活性物質を含まない対照液（ツ製造に用いるグリセリン・フイオンに結核菌を植えないで、ツ製造の場合と同様に $\frac{1}{10}$ に濃縮し、同じくツ液製造用の硼酸硼砂緩衝液を用いて2,000倍に希釈したもの）を注射し、共に注射後24時間、48時間、72時間、120時間および168時間の5回に亘り厚生省の判定基準^{4,5)}に則りツ反応の成績を判定し、同時に皮厚を測定した。

皮厚測定法は主として前膊の横軸の方向に皮膚の皺壁を作つて厚みを測定する方法を使用した。しかしながら正常皮厚測定の際は生徒285名に対し横軸測定の外に、岡等の方法に倣い前膊の皮膚の割線の方向すなわち前膊の長軸の方向に皮厚を測定して、両測定法を比較検討した。この横軸測定の際は被検者の前膊を肘関節において約45度、腕関節において僅に屈曲せしめて皮膚を弛緩させ、検者の左手にて横に皮膚の皺壁を作り、右手にスライディング・カリパーを持つて皮膚を測定した。

実験成績および考案

1) 皮厚の前膊の長軸および横軸両方向の両測定法の比較

生徒258名に対し前膊の長軸および横軸方向に正常の皮厚を測定して比較するに、第1表の如く長軸測定値は平均2.01mm、横軸は1.99mmでその差は0.02mmに過ぎず、両者の間に有意の差を認めなかつた。次に両測定法の測定上の便宜さを比較するに、検診時には被検者は検者の前に立つてその前膊を真直に差出すのが通例であるので、横軸測定の方が便宜である。これに反して岡等の原法による長軸測定の方法は被検者の前膊が検者の前に真直に差出された時は、検者は右手をかなり延ばしかつその腕関節を曲げて測定するか、または被検者の

第1表 前膊の長軸および横軸方向に測定した
正常皮厚の度数分布

測定 方向	厚 み mm	男 子		女 子		男 女 合 計	
		左前膊	右前膊	左前膊	右前膊	実数	%
長 軸 測 定	1.5	58	30	36	16	140	25.0
	2.0	68	79	58	63	268	51.9
	2.5	16	27	12	17	72	13.9
	3.0	2	8	8	18	36	7.0
	計	144	144	114	114	516	100.0
	厚み 平均					2.01	
横 軸 測 定	1.5	63	38	44	23	168	32.6
	2.0	69	82	55	62	268	51.9
	2.5	10	20	10	16	56	10.8
	3.0	2	4	5	13	24	4.7
	計	144	144	114	114	516	100.0
	厚み 平均					1.99	

前膊を検者の横から平行に差出さしめて測定することになり測定上不便と考えられる。

2) 性別、部位別正常皮厚の比較

生徒560名に対し正常皮厚を左右前膊屈側中央部にて測定するに、第2表の如く1.5~3.0mmの範囲にあつて被検者間に相当の個人差を示し、その平均値は1.70mmであつた。

左右前膊別の皮厚は左前膊の平均値は1.65mm、右は1.76mmであつて、その差は 0.11 ± 0.02 で有意であつた。

第2表 正常皮厚の性別、部位別の度数分布

部 位	厚 み <i>mm</i>	男子	女子	男 女 合 計		男女部 位總計	
		実数	実数	実数	%	実数	%
左 前 膊	1.5	210	189	399	71.1	675	60.3
	2.0	70	86	156	27.9	425	37.9
	2.5	2	2	4	0.8	16	1.5
	3.0	0	1	1	0.2	3	0.3
	計	282	278	560	100.0	1120	100.0
	厚み 平均	1.63	1.67	1.65		1.70	
右 前 膊	1.5	154	122	274	49.3		
	2.0	124	145	268	48.1		
	2.5	3	10	13	2.1		
	3.0	1	1	2	0.5		
	計	282	278	560	100.0		
	厚み 平均	1.73	1.80	1.76			
左右厚み平均		1.68	1.74				

また同一人における左右前膊の皮厚の比較では左右前膊の等しいもの73.2%、右前膊が左より大なるもの25.3%、逆に左前膊が右より大なるもの1.5%で右前膊の大なるものが多くなっている。これは右利の多い事実と関係があるものではないかと考えられる。そして左利生徒を調査した結果560名中8名(1.4%)を見出した。その出現率は上記の左>右例とほとんど等率であるが、これらの左利生徒はいずれも幼時より両親から努めて右腕を使用するよう訓練を受けている為純粋な左利とは云い難い。その正常皮厚は左右前膊の等しいもの5名、右前膊の左より大なるもの2名、左前膊の右より大なるものは1名であつた。

また男女別の正常皮厚の平均値は第2表の如く女子は1.74mm、男子は1.68mmであつて、その差は 0.06 ± 0.02 で有意であつた。これは女子は皮下脂肪に富んで皮膚の緊満した者が多いためと考えられる。

ツ反応の判定に発赤を以つてする方法では元来皮膚の発赤の無い所に発赤が生ずるので、その測定した大きさに判定の基準を求め得るが、皮厚を以つてツ反応を測定する方法では上述の如く正常皮膚に一定の厚さがあるので、ツ反応実施前後の皮厚の差すなわち皮厚増加度をもつて反応の強度を表わすのが適当と考えられる。それ故に岡等は単に皮層の厚みを測定することをすすめたが、著者は皮厚増加度を測定することを提唱するのである。

3) 皮厚増加度とツ反応の発赤および硬結の大きさとの 相関々係

前項の560名の生徒のツ反応の皮厚増加度と発赤及び硬結の大きさとの相関々係を見るに、第3表の如く左右部位および各判定時間共にそれぞれ強い相関性が見られた。ただし左右の相関係数を比較すれば右前膊が高く、左前膊が低いこれは前項に述べたような理由によるものと解される。今右前膊におけるツ反応の常用判定時間である48時間の皮厚増加の値の相関係数を見るに、発赤とは 0.87 ± 0.01 、硬結とは 0.92 ± 0.01 であつた。すなわち皮厚増加の相関性は発赤との間より硬結との間が強く、後者は完全相関に近接しておつた。すなわち皮厚増加度測定法は硬結の測定法として好適な方法であることが知られた。

第3表 ツ反応の発赤および硬結の大きさと皮厚
増加との相関係数表

部位 時間	発赤の大きさと皮厚 増加との相関係数		硬結の大きさと皮厚 増加との相関係数	
	左 前 膊	右 前 膊	左 前 膊	右 前 膊
	24時間	48時間	72時間	
24時間	0.77 ± 0.02	0.78 ± 0.02	0.83 ± 0.01	0.90 ± 0.01
48時間	0.71 ± 0.03	0.87 ± 0.01	0.71 ± 0.02	0.92 ± 0.01
72時間	0.69 ± 0.02	0.96 ± 0.01	0.72 ± 0.02	0.85 ± 0.01

4) 検査者による計測個人差

右前膊中央部におけるツ反応の平均皮厚増加度が第4表の如く 2.7, 4.0, 6.2, 7.8 及び 9.8 と互に相当

第4表 皮厚増加度測定の見査者による
計測個人差 (単位 mm)

被検査者 検査者	I	II	III	IV	V	
1	3	4	6.5	6.5	8	
2	3	5	6	6	10	
3	3	4	6	8	9.5	
4	3	3.5	5	8.5	9	
5	3	4	6	8	10	
6	2.5	4	6	7.5	9	
7	3	4	7	6.5	8	
8	3.5	5	6	7	10	
9	3	3	8	7	11	
10	2	4	7	9	10	
11	2	3	8	6	10	
12	2	4	9	9	10	
13	3	4	6	7	8	
14	3	5	6	7.5	9	
15	3	4	6.5	7	10	
16	2.5	4	6	8	10	
17	3	4	5	7.5	8	
18	2.5	4.5	6	7	7	
19	2.5	3	6	8	11	
20	2.5	3	5	8	7	
21	2	4	7	7	8	
22	3	3	6	8	10	
23	2.5	4	4	6	10	
24	3	4	6	8	7	
25	2	4	8	7	11	
26	3	5	5	9	8	
27	2	4	7	7	8	
28	3	3	6	8	10	
29	3	4.5	5	7	7	
30	2.5	4.5	6	9	8	
M	2.7	4.0	6.2	7.8	9.8	平均
σ	0.42	0.61	1.04	0.92	1.43	0.89
V	1.6	15.2	16.7	11.8	14.6	11.9

M: 平均値 σ : 標準偏差 V: 変異係数

ツ反応の発赤, 硬結, 浮腫大きさおよび皮厚増加度測定の見査者による計測個人差比較 (一部野辺地, 柳沢等による)

	発赤	硬結	浮腫	皮厚
σ	1.2	5.1	8.8	0.89
V	15.9	57.3	77.7	11.9

の差異のある5例の対象を選出し, 30名の検査者をしてその皮厚増加度を測定せしめ, 検査者による計測個人差を観察した。検査者としては皮厚測定法を練習させた某

国立病院の看護婦を用いた。その成績は第4表に見られる如くで, 各検査者の測定値が非常に近似しておつた。そして5例の皮厚増加測定値の標準偏差の平均は 0.89 で, その変異係数の平均は 11.9であつて, 野辺地等のツ反応判定標準の検討の際の同様のツ反応の発赤, 硬結および浮腫の計測値の変異係数と比較するにこれが最小の発赤の場合の 15.9 よりもなお小さく, 著者の皮厚測定値の個人差は野辺地等の硬結ならびに浮腫より著しく小さく, 発赤よりもなお小であつた。

野辺地等は発赤の値は硬結及び浮腫に比し検査者間の個人差が著しく小さいので, 発赤をツ反応の示標とすることを提唱したのであつたが, 皮厚増加度はツ反応の本態である硬結の測定法であるのみならず, 検査者間の個人差が発赤よりもなお小であるので, ツ反応判定の最適の示標と考えられる。

5) 対照液による皮厚増加の度数分布

ツ反応による皮厚増加はツは活性物質以外の物質をも含んでいるので, 発赤を判定基準とする場合と同じく非特異的なものによつても反応が生ずる事が考えられる。よつて野辺地等がツ反応判定標準の検討の際に行つた如く, 生徒 686 名に対しツ基準に則り研究方法に記載してあるような対照液をツ反応と同じように皮内注射した。この場合さきに鈴木⁶⁾, 小池⁷⁾等が指摘し, 最近野辺地等^{8,9)}が強調している如く, ツ反応常用部位である左前膊ではツ反応が変調を来たしているので, これが正常に保たれている右前膊に注射を行つた。そしてこれによる皮厚を測定するに, 第5表の如くであつた。これによれば対照液による皮厚増加すなわち非特異反応は野辺地等^{1,2)}が発赤を示標として観察した場合と同様 24 時間の平均値は 1.12 mm で最も高く, 48 時間は 0.79 mm, 72時間は 0.58 mm と時間の経過と共に減少している。そしてツ反応の常用判定時間である 48 時間値の度数分布はその 94.3% %すなわち約 2 σ は 2 mm 未満の範囲に含まれている。それ故に 48時間値の皮厚増加度 2 mm 未満は非特異反応域すなわち陰性域として扱うのが妥当と考えられる。

6) ツ液による皮厚増加の度数分布

第2項の 560 名の生徒の正常皮厚を測定した後これにツ反応を施した。そして前項に述べた理由

第5表 対照液による皮厚増加の度数分布

厚み増加 mm	24 時 間		48 時 間		72 時 間	
	実数	%	実数	%	実数	%
0 — 1	456	66.5	541	78.8	641	93.5
1 — 2	130	19.0	106	15.5	39	5.7
2 — 3	45	6.5	26	3.8	5	0.7
3 — 4	28	4.1	11	1.6	1	0.1
4 — 5	15	2.2	2	0.3		
5 — 6	10	1.4				
6 — 7	2	0.3				
計	686	100.0	686	100.0	686	100.0
厚み増加平均	1.12		0.79		0.58	

により、右前膊における発赤の大きさによるツ反応陰性者および疑陽性者につき、同じく右前膊における皮厚増加度の 48 時間値の度数分布を見るに第 6 表の如くであった。

すなわち両群共に全例その数値は 4 mm 未満に分布しているが、陰性者は 2 mm 未満にその 90.3% が分布し、残りの 9.7% は本法では陽性と判定される。また疑陽性者は 2 mm 未満に 72.9% が分布し、残りの 27.1% が本法では陽性となる。発赤の大きさの度数分布曲線の疑陽性域では特異反応曲線と非特異反応曲線とが交叉しており、また陰性域には特異反応曲線の左端が入り込んでいるので上記の不一致は期待される現象である。

次に発赤の大きさによるツ反応陽性者につき、上述の理由により右前膊における皮厚増加度 48 時間値の度数分布を見るに、2 mm 未満は 11.4% で、これだけは本法では陰性と判定されることになる。これは硬結を伴わない発赤を示すものと解される。

以上の事実から皮厚測定法によるツ反応の判定方法はツ液注射前および 48 時間後の皮厚の差すなわち皮厚増加度を測定し、その 2 mm 未満を陰性、2 mm 以上を陽性と見なすのが妥当と考えられる。

7) 促進反応の皮厚増加

本実験において上述の如く先に鈴木⁸⁾、小池⁹⁾等が指摘し、最近野辺地等^{8,9)}が高調しているツ反応常用部位における同法の反覆注射による反応性の変動すなわち促進反応を呈するものを撰び出して見たところ、560 名中 83 名 (14.8%) 見られた。その内左前膊 48 時間の陰性者の皮厚増加平均値は 2.03 mm、疑陽性者は 2.10 mm であるが、陰性者の 41.5% と疑陽性者の 46.7% が 2 mm 以上の陽性域に分布していて、これ等は陽性者と誤診される結果を示した。すなわち前項の右前膊における成績と対比するに、左前膊すなわち常用部位においては皮厚増加度においても発赤と同様に明らかに促進反

第6表 ツ液による皮厚増加の度数分布

厚み mm	強度	—		±		+	
		実数	%	実数	%	実数	%
0 — 1		49	59.8	12	25.0	7	1.6
1 — 2		25	30.5	23	47.9	42	9.8
2 — 3		5	6.1	9	18.8	63	14.7
3 — 4		3	3.6	4	8.3	52	12.1
4 — 5						38	8.9
5 — 6						60	13.9
6 — 7						43	10.0
7 — 8						30	7.0
8 — 9						22	5.1
9 — 10						13	3.0
10 — 11						21	4.9
11 — 12						15	3.5
12 — 13						6	1.4
13 — 14						5	1.1
14 — 15						6	1.4
15 — 16						2	0.5
16 — 17						2	0.5
17 — 18						1	0.2
18 — 19						0	0
19 — 20						0	0
20 — 21						0	0
21 — 22						1	0.2
22 — 23						1	0.2
計		82	100.0	48	100.0	430	100.0

応がツ反応の判定に著しい誤差を来たしていることが知られた。

8) 遅発反応と皮厚増加

Pirquet, 北本, 古賀等が報告しているツ反応の 72 時間以後陽性反応を呈するものを遅発反応とすれば、本実験において遅発反応を呈するものは 560 名の対象中右前膊に 19 例、左前膊に 5 例計 24 例 (4.3%) であつて、右が左より多くなっている。また時間別では 72 時間が 18 例で最も多く以後時間の経過と共に減少している。またツ反応の強度別では弱陽性者が 18 例、中等度陽性者が 6 例で、強陽性者は 1 例も認められなかつた。遅発反応者の皮厚増加を見るに、9~10 mm の 1 例を除いて他は何れも 4 mm 未満の弱反応域に分布していた。

9) 故意による発赤と皮厚増加

中学生は BCG 接種が疼痛があつて潰瘍を作ることが多いため、これを回避しようとしてツ反応判定時に陰性または疑陽性と判定されないように故意に注射部位を摩擦したり、また赤インキ等を塗布したりして人工的発赤を作つて受診することがあり、そのため誤診することがある。この誤診を防ぐには発赤の形状ならびにその色調

を精査し、疑わしい場合は 30 分位そのまま放置して再検査をすれば鑑別出来るといわれているが、集団検診の場合には実行し難いものである。この鑑別法には皮厚測定法が適当ではないかと考えられたので、皮膚を摩擦させて人工的発赤を作らせて皮厚増加度を測定したところ、発赤の大きさは増加したが、皮厚の増加したものは 1 例も認められなかった。すなわち皮厚測定法を併用すればツ反応と人工的発赤との鑑別に応用出来るものと考えられる。

総 括

ツ反応の硬結の測定法である皮厚測定法の実際上の意義とその判定標準を知る目的を以て、中学生 1,246 名を対象として正常皮厚および対照液ならびにツ液注射による皮厚を測定し、これを分析観察して大要下のような所見を得た。

1) 皮厚を前膊の長軸および横軸両方向に測定するに、その測定値は両者の間に有意の差がなく、横軸測定の方が測定上便宜である。

2) 左右前膊中央の正常皮厚は 1.5~3.0 mm の範囲にあつて相当の個人差を示す。そして右前膊の測定値は左よりやや大であり、また男女別では女子は男子より大である。それ故ツ反応の皮厚を測定するにはツ液注射前後の皮厚の差すなわち皮厚増加度を以てこれを表わすべきである。

3) ツ反応の皮厚増加度と発赤および硬結との相関関係を見るに、発赤より硬結との間に相関度が高く、後者は完全相関に近接している。それ故皮厚増加度はツ反応の本態である硬結の測定法として好適である。

4) 検査者によるツ反応の計測個人差は著者の皮厚増加度の測定の成績では野辺地等の硬結および浮腫の測定の成績より著しく小さく、また発赤の測定の成績よりも小かつた。この点から見ても皮厚増加度はツ反応の最適の示標と考えられる。

5) ツ反応が正常に保たれている右前膊における対照液による皮厚増加の 48 時間値の度数分布を見るに、その 34.3% すなわち約 2σ が 2 mm 未満の範囲にある。それ故ツ反応の皮厚増加度の 48 時間値の 2 mm 未満

を非特異反応域と見なすのが適当と考えられる。

6) 同じく右前膊におけるツ反応の発赤による陰性者、疑陽性者および陽性者の皮厚増加度の度数分布の観察の結果、皮厚測定法によるツ反応の判定は 48 時間後の皮厚増加度を測定し、2 mm 未満を陰性、2 mm 以上を陽性とするのが妥当と考えられる。

7) ツ反応常用部位すなわち左前膊において促進反応を呈するものは対象中学生 560 名中 83 名 (14.8%) あつた。そして陰性者の 41.5% および疑陽性者の 46.7% はその 48 時間の皮厚増加度が 2 mm 以上であつて陽性と誤診された。

8) 遅発反応を呈するものは 560 名の対象中 24 例 (4.3%) あつて、その皮厚増加度は 1 例を除いても 4 mm 未満の弱反応域に分布している。

9) 皮膚の摩擦により生じた人工的発赤部位の皮厚増加は認められなかった。すなわち皮厚測定法を併用すればツ反応とツ反応受診忌避者の人工的発赤の鑑別に役立つものと考えられる。

終りに臨み日本大学野辺地慶三教授の御懇篤な御指導と御鞭撻に対し衷心より感謝の意を捧げる。

(本論文の要旨は第 9 回日本公衆衛生学会総会および第 83 回日本大学医学部例会において発表した。)

文 献

- 1) 野辺地慶三・柳沢謙：厚生科学，1：16，昭 15. および 2：41，昭 16.
- 2) 野辺地慶三：日本臨床結核，3：18，昭 17.
- 3) 岡治道・千葉保之：文部省科学研究費結核研究班発病研究科会誌，昭 27. および 昭 28.
- 4) 柳沢謙；BCG とツベルクリン，日本臨床社，大阪，昭 23.
- 5) 厚生省告示，300 号，昭 26.
- 6) 鈴木寛：結核，23：43，昭 23.
- 7) 小池昌四郎：結核，23：44，昭 23.
- 8) 野辺地慶三；前田健次・土屋高夫：文部省科学研究費結核研究班発病研究科会誌，昭 28.
- 9) 前田健次：結核研究の進歩，7：221，昭 29.