

ツベルクリン反応に関する知見補遺

第3報 人体背面におけるツベルクリン反覆注射の実験的研究

寺 田 幾 藏

名古屋大学公衆衛生学教室—主任 野辺地慶三

受付 昭和31年1月13日

I 緒 言

人体皮膚を用いてツベルクリン（以下ツと略）反覆注射の影響を研究するためには、部位差の全くない皮膚面を選ぶのが理想的なことはいふまでもない。

これまでのツ反覆注射に関する諸家^{1)~9)}の業績をみると、ほとんど左右両腕のみが用いられており、著者も前2回の研究では、人体両腕の皮膚を用いてツ反覆注射の実験を行つて、これを報告した¹⁰⁾。

しかしながら、人体両腕の皮膚を実験に用いる場合には、縦に細長いという解剖学的な制限があるのみならず、部位によるツ反応性の変化も大きく、反覆注射本来の影響を正確に追究する上に理想的とはいえない。

今回は、かなり広い皮膚面を自由に使用できる点、また著しく離れない限り著明な部位差もないであろうと考えられる点などより、人体背面皮膚を用いてツ反覆注射に関する実験的研究を行つたので、その結果を報告する。

本実験においても、同一カ所に正確に注射が反覆されるように細心の注意を払うとともに、推計学的にみて客観性の高い実験方法を用い、またツ反応強度の比較には、サインテストを併用した。

II 実験方法

今回の実験は大阪市内某病院の看護婦および職員等20名をその対象とした。

まず全員の左右両腕に各1カ所ずつ計2カ所、通常の方法でツ反応検査を行い、両腕では左右差のあることを確めた。

次いでこの検査成績にもとづき、陽性者中、反応強度のほぼ同程度と思われる者12名を選び本実験に当て、残りの8名を予備実験に用いた。

注射部位は図1に示すようなA, B, C, Dの4カ所を選んだ。すなわちDとCは、第2腰椎棘突起の高さで、後正

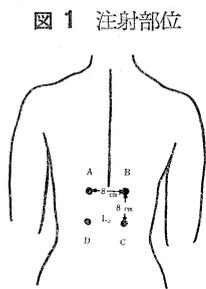


図1 注射部位

中線より左右へそれぞれ4cm離れた点であり、AとBはこれより上方それぞれ8cmの2点であつて、この4点は互に8cmずつ離れた定点である。

予備実験では上記4点とも2,000倍稀釈ツ液を注射したが、注射は時計針の廻転方向に、一人ずつ開始部位をずらすようにして、注射手技による偏りを避けることに注意した。

本実験では表1に示す如く対象12名を3名ずつ、a, b, c, dの4組に等分し、各組とも2,000倍ツ液、対照液、2,000倍ツ液、無処置の順序で、a組はA点から、b組は

表1 実験に用いた注射方法

	組 別				注 射 回 数	
	a	b	c	d	初回~6回	7回(終回)
注 射 部 位	A	B	C	D	2,000×ツ	2,000×ツ
	B	C	D	A	対 照 液	2,000×ツ
	C	D	A	B	2,000×ツ	2,000×ツ
	D	A	B	C	無 処 置	2,000×ツ

B点からというようにして時計針の回転方向に注射を行うことにより、4部位間の部位差を打消すようにするとともに、予備実験の場合同様、注射手技による偏りも避けるように努めた。各組とも10日間隔で、9回反覆注射を行い、7回目には、A, B, C, Dとも2,000倍ツ液を注射した。

注射は常に同一術者が行い、注射液は予研より分与された2,000倍標準ツ液および対照液（ソートン培養液を2,000倍に稀釈したもの）を用いた。

判定は同一術者がこれに当り、明るさの変化による測定の誤差を避けるため、暗室内で天然白色蛍光燈を用いて判定した。前回の実験と同様に、まずサインテストを行い、その成績を記載してから通常判定を行つた。サインテストは4カ所のうち主観的にみて反応の強いと思われる順に、1. 2. 3. 4., 1. 1. 2. 3., 1. 2. 2. 3.の如く順位を付し、反応の強さが同程度と思われるものには、1. 1. 1. 1.の如く同順位を与えた。

また予備実験では、注射後24, 48時間の2回判定を行い、本実験では、注射後4, 12, 24, 36, 48, 72時間の

6回判定を行つた。なお判定者はカードを全く見ずに判定を行い、判定終了後始めて被検者の所属する組がわかるようにし、検者の先入観介入による判定誤差を避けることに注意した。

III 実験成績

表 2 予備実験の成績 (検査人員 8 名)

測定時間	部位	サインテストの順位				発赤の平均値 mm	硬結の平均値 mm
		1	2	3	4		
24時間値	A	7		1		21.8	14.1
	B	8				20.3	12.9
	C	7	1			20.9	13.0
	D	8				19.1	13.4
48時間値	A	7	1			22.0	13.3
	B	8				21.8	13.5
	C	7	1			22.8	13.9
	D	8				22.4	12.9

A. 予備実験

表2に4部位に対し2,000倍ツを注射した場合のツ反応強度を比較した成績がサインテスト、発赤および硬結の平均値によつて示されている。サインテストでは、24時間値、48時間値ともほとんどが第1位にあり、第2位以下に落ちているのは、24、48時間値ともA、C両部位に各1例ずつあるだけで、4部位間のツ反応強度にはほとんど差が見られない。

発赤および硬結の大きさの平均値を比較してみても、発赤24時間値でD部位がA部位に対して示す2.7mmの差が最大で、その他は発赤、硬結の24、48時間値とも大部分がお互いに1mm以内の差を示すだけである。

すなわち今回の実験に用いた背面皮膚の4部位間におけるツ反応強度はほとんど差がなく、この種の実験を行うには両腕皮膚を用いるより遥かに適していることが確かめられた。

B. 本実験

1. サインテストによるツ反応強度の比較

表 3 サインテストによるツ反応強度の比較 本実験 (検査人員12名)

測定時間	順位	初 回 検 査				終 回 検 査			
		対 照 液	2,000×ツ	無処置	2,000×ツ	対照液6回注射後2,000×ツ	2,000×ツ6回注射後2,000×ツ	無処置6回後2,000×ツ	2,000×ツ6回注射後2,000×ツ
4時間値	1	11	11	—	12	3	12	3	12
	2	1	1	—		9		7	
	3			—				2	
	4			—					
12時間値	1	1	10	—	12	4	10	6	10
	2	7	2	—		7	2	3	2
	3	4		—		1		2	
	4			—				1	
24時間値	1	1	9	—	11	4	8	6	7
	2	4	3	—	1	6	4	5	4
	3	7		—		2		1	1
	4			—					
36時間値	1	1	9	—	10	4	7	5	5
	2	1	3	—	2	8	5	7	7
	3	10		—					
	4			—					
48時間値	1		10	—	9	6	6	8	6
	2	2	2	—	3	6	5	4	6
	3	10		—			1		
	4			—					
72時間値	1		9	—	10	7	11	12	11
	2	6	3	—	2	5	1		1
	3	6		—					
	4			—					

初回検査の成績を表3でみると、4時間値では、対照液、2,000倍ツ液ともほぼ同様の強さを示すが、12、24時間値となると、2,000倍ツ液間ではあまり差はなく、ほとんどが第1位にあるのに、対照液では12時間値で第2位に落ちたのが7例(58.3%)、第3位に4例(33.3%)、24時間値では第2位に4例、第3位に7例が落ちている。この傾向は時間の経過とともにますます著明にあらわれている。すなわち2,000倍ツ液間には時間の経過につれても反応強度に著明な差はないが、対照液の示す非特異性反応は、時間の経過とともに減弱を示している。

次に各部位毎に対照液2,000倍ツ液を6回反覆注射後、これまで無処置の部位とともに4カ所に2,000倍ツ液を注射した終回検査の成績で各部位間のツ反応強度を比較すると、表3に示す如く4時間値では、2,000倍ツ液反覆注射部位(以下2,000倍部位と略)のツ反応はことごとく第1位にあるのに比べ、対照液反覆注射部位(以下対照部位と略)および無処置部位でこれと同程度の反応を示したのは各3例(25.0%)ずつにすぎず、他は第2位以下に落ちている。無処置部位のツ反応強度は初回検査時の2,000倍ツ液注射部位の強さに相当するので、本表の成績から2,000倍ツ液の反覆注射により著明なツ反応強度の増強がうかがえる。12、24時間値についても、これと同様な傾向が認められるが、12時間値で2,000倍部位で各2例ずつ、24時間値で各4例ずつが、第2位に落ち、これと逆に無処置部位で6例(50.0%)が第1位に上つていることからみて、2,000倍部位ではツ反応は時間の経過とともに減弱を示し、他部位では次第に増強していることが考えられる。48時間値になると、両2,000倍部位で第1位にあるのが各12例中6例ずつ(50.0%)であるのに比べ、無処置部位では12例中8例(66.6%)、対照部位では12例中6例(50.0%)と、むしろ2,000倍部位の方が他部位より減弱する傾向を示し、いわゆる促進現象が認められた。

また対照部位と無処置部位とのツ反応は、各時間値を通じていずれも無処置部位の方が強い傾向が認められる。

2. 発赤の大きさによるツ反応強度の比較

発赤の平均値で4部位間のツ反応強度を比較すると、表4に示す初回検査の成績では、2,000倍ツ液は両部位とも36時間値(両部位18.7mm)ないし48時間値(19.1mmおよび17.0mm)が最大で、これに対し対照液は4時間値が6.6mmで2,000倍ツ液と同程度であるが、それ以後では次第に減弱を示し、いずれも5%以下の危険率を以て2,000倍ツ液より弱くなっている。すなわちサイレントテストの成績と同様で、2,000倍ツ液間には著しい強度差はなく、また36、48時間値において最大値をとっている。

4部位とも2,000倍ツ液を注射した終回検査の成績では、2,000倍部位のツ反応は4時間値で早くも最大となり、それぞれ20.3mm、17.0mmと著明な促進現象を示したが、対照部位、無処置部位では11.2mm、9.9mmを示すにすぎず、ともに5%以下の危険率を以て有意に小さくなっている。2,000倍部位のツ反応は以後時間の経過とともに次第に減弱し、48時間値ではそれぞれ10.8mm、11.6mmとなっているが、他部位のツ反応は次第に増強し、48時間値では逆に対照部位が10.8mm、無処置部位が12.4mmと2,000倍部位のツ反応を凌駕している。

さらにこの結果を注射回数別に図示すると、図2に示す如く、初回検査では2,000倍ツ液は注射後36ないし48時間後において最大値となっているが、第2回検査では早くも4時間値で2,000倍部位のツ反応はともに27.8mmと最大値を示し、以後時間の経過とともに減弱し、ぐらふは指数型を示している。このような傾向は各検査時毎に認められ、注射の反覆回数が増すに従い、全体的に反応は弱くなり、ぐらふは同じ形で低位になる傾向を示している。対照液についてもほぼ同様なことがいえるが、この変化は2,000倍ツ液ほど著しくない。

4部位とも2,000倍ツ液を注射した終回検査では、2,000倍部位が上述の如く時間の経過とともに減弱するのに対し、無処置および対照部位の2,000倍ツ液は初回検査時と同様に次第に増強し、48時間値では2,000倍部

表4 発赤の大きさによるツ反応強度の比較 本実験(検査人員12名)

測定時間	初 回 検 査				終 回 検 査			
	対 照 液	2,000×ツ	無処置	2,000×ツ	対照液6回注射後2,000×ツ	2,000×ツ6回注射後2,000×ツ	無 処 置 6 回 後 2,000×ツ	2,000×ツ6回注射後2,000×ツ
4時間値	6.6*	6.6	—	7.8	11.2*	20.3	9.9*	17.0
12時間値	7.0*	17.0	—	16.2	10.3*	19.9	10.8*	17.8
24時間値	5.3*	17.0	—	14.9	12.0	16.6	12.4	13.5
36時間値	6.2*	18.7	—	18.7	10.8*	16.6	10.8*	13.5
48時間値	4.1*	19.1	—	17.0	10.8	10.8	12.4	11.6
72時間値	4.1*	17.8	—	15.8	9.5	13.3	10.8	10.8

* 5%以下の危険率を以て有意なることを示す。

位のツ反応と同程度またはこれを凌駕している。ただこのときの対照部位および無処置部位のツ反応は、初回検査の2,000倍部位のツ反応と同程度の反応強度が期待される筈であるが、実際には上述の如く初回検査時とはほぼ同じ反応型を示しながらもその値は遥かに低く、36~48時間において著明な山型を示さなかつた。

図3は図2の成績を測定時間別に観察したものであるが、4, 12, 24, 36時間値についてはいずれも第2回検査が最大の値を示し、以後反覆注射の回数が増すに従い反応が減弱している。これに対し48・72時間値では第2回検査値は初回検査時の値と大差なく、3回以後はやはり次第に減弱の値向を示している。

図2 発赤の大きさによるツ反応強度の推移 (検査時別)

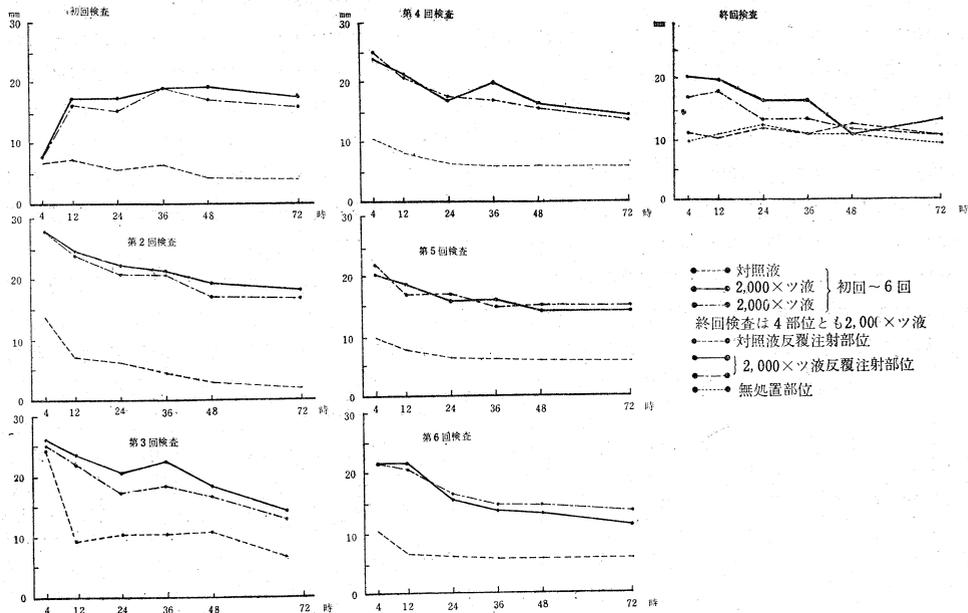
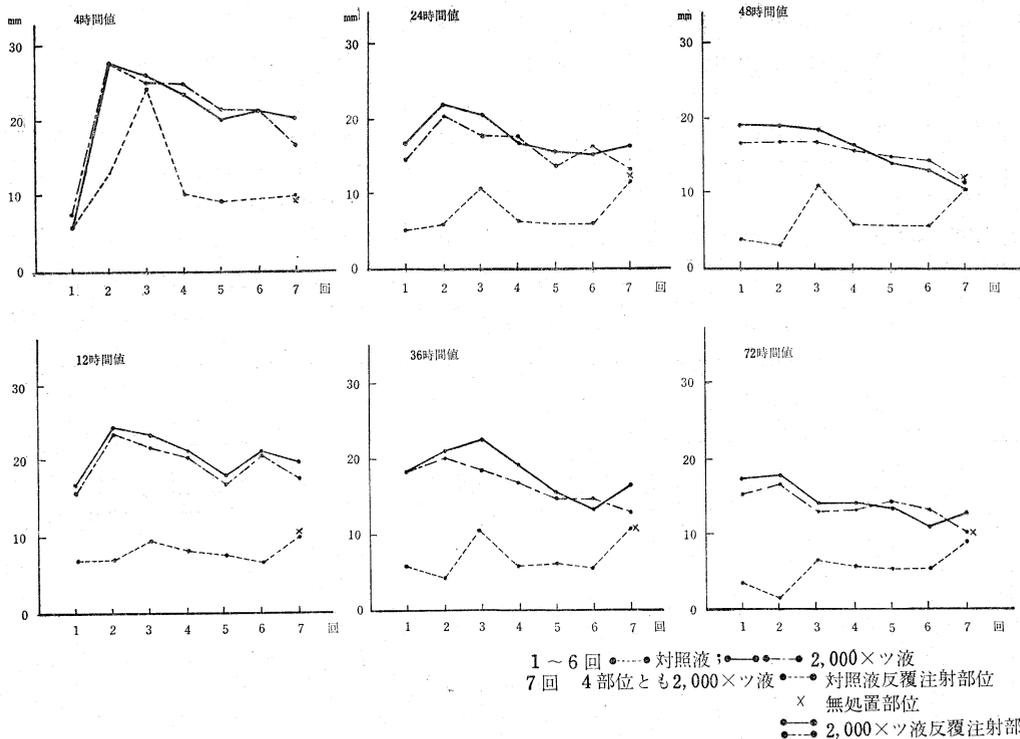


図3 発赤の大きさによるツ反応強度の推移 (測定時間別)



3. 硬結の大きさによるツ反応強度の比較

硬結の大きさによりツ反応強度を比較すると、上述のサイテストおよび発赤の場合とほぼ同様の成績をえた。

表4で初回検査の成績をみると、発赤の場合と同様に2,000倍ツ液は、36~48時間ではほぼ最大となるが、対照液の非特異性反応は12時間値の6.6mmが最大で他は大体3mm以下である。

終回検査の成績では、2,000倍部位のツ反応は4時間値で早くも14.1, 13.7mmと著明な促進現象をみせ、以後時間の経過とともに著しく減弱し48時間値ではそれぞれ2.0, 2.8mmを示すにすぎず、初回検査の成績に比べその減弱は発赤の場合よりさらに顕著である。これに対し無処置部位および対照部位では、終始大きな変動はなく、48時間値でそれぞれ4.1, 6.1mmとなつて、2,000倍部位のツ反応を凌駕している。

さらに図4、図5で注射回数別にその時間的推移をみると、まず図4の初回検査の成績はほぼ正常のツ反応の

時間的推移の型を示すが、第2回検査以後は発赤の場合と同様な指数型の曲線となり、いずれの場合も4時間値が最大となつている。

4部位とも2,000倍ツ液を注射した終回検査の成績では、2,000倍部位のツ反応が発赤の場合よりも時間の経過による減弱がさらに著明なため48時間値では無処置および対照部位の硬結の方が強くなり、促進現象は硬結の方が発赤よりもさらに著しいようである。この場合無処置部位および対象部位の硬結は、発赤の場合と同様に理論的には初回検査時と同程度の強さを示す筈であるが、この場合も全体的に低い値を示し、36~48時間で著明な山型を作らなかつた。

また発赤の場合には著明ではなかつたが、無処置部位の方が対照部位よりも多少硬結は大きい傾向が認められた。

図5は発赤の場合と多少異なり、第2回検査で最大の値を示すために生ずるぐらふの山は、24時間値ですでにあまり明瞭ではない。そして反覆注射回数の増加にとも

表5 硬結の大きさによるツ反応強度の比較 本実験(検査人員12名)

測定時間	初 回 検 査				終 回 検 査			
	対 照 液	2,000×ツ	無処置	2,000×ツ	対 照 液 6 回注射後 2,000×ツ	2,000×ツ 6 回注射後 2,000×ツ	無 処 置 6 回 後 2,000×ツ	2,000×ツ 6 回注射後 2,000×ツ
4時間値	3.3	4.9	—	6.6	7.0	14.1	7.0	13.7
12 "	6.6*	11.6	—	14.1	6.6	9.3	6.6	9.1
24 "	2.4*	10.0	—	12.8	5.3	4.1	7.0	3.7
36 "	2.0*	12.4	—	14.1	5.3	3.3	7.4	2.8
48 "	2.0*	12.4	—	10.3	4.1	2.0	6.1	2.8
72 "	2.0*	4.5	—	5.3	2.8	2.0	2.5	2.4

図4 硬結の大きさによるツ反応強度の推移(検査時別)

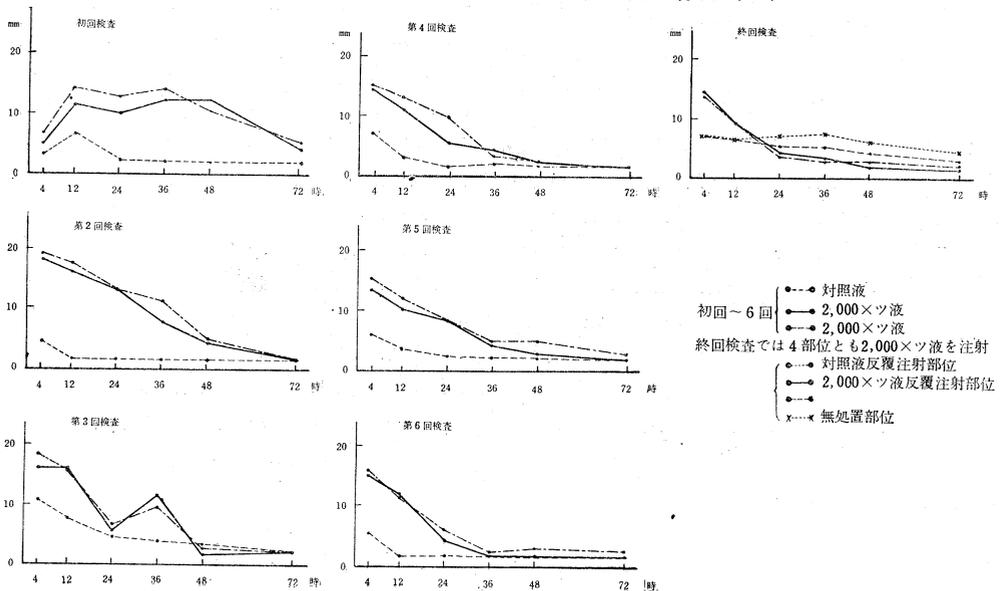
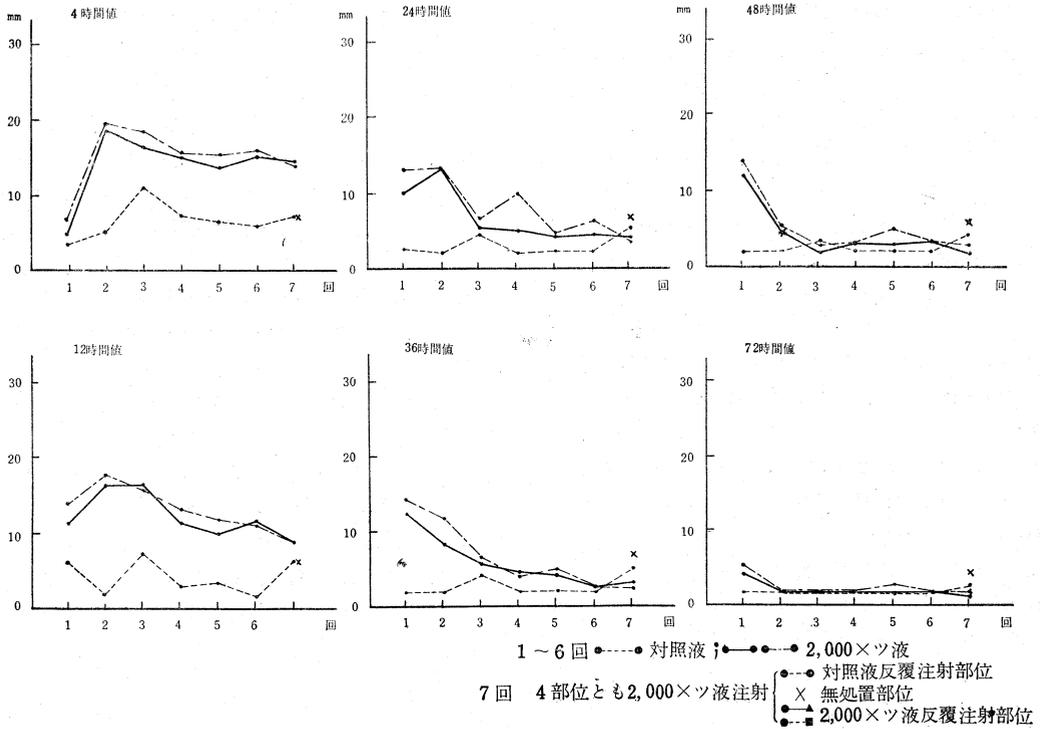


図5 硬結の大きさによるツ反応強度の推移 (測定時間別)



なう硬結の減弱は、測定時間の経過とともに著明であり、36. 48時間値ではこれが明らかに示されている。72時間値では各注射回数を通じて硬結の大きさにほとんど変化が認められない。

さらに終回検査の値が初回検査の値より大きいのは4時間値のみであり、12時間値ではほぼ同程度、24時間以降では明かに減少している。

これによつても硬結が発赤より顕著な促進現象を示すことが明瞭である。

IV 考 案

(1) 予備実験の成績は、サインテスト、発赤および硬結の平均値のいずれの場合もほぼ同様の成績を示し、今回の実験の対象とした背面皮膚の4部位間には、両腕皮膚におけるほどの著しい部位差は認められない。

人体皮膚を用いてこの種の実験を行う場合、これまでの諸家の研究は^{1)~10)}、ほとんどすべて両腕が研究の対象とされており、著者も前2回の報告では、両腕皮膚を用いて実験を行った。

しかしながら、人体背面皮膚を用いる場合には、広い皮膚面が自由に使用できる点、またツ反応検査の既往歴にも関係されない点などから考え、この種の実験には極めて適しているといえることができる。

(2) 背面皮膚において、2,000倍ツ液による反応強度の推移をみると、注射後36ないし48時間でツ反応は最強を

示し、野辺地、柳沢¹¹⁾らが前腕屈側において報告したのと全く同様の成績を示している。また対照液注射による非特異性反応が10mm以下を示し、時間の経過とともに減弱しているのも、すでに報告されている通りであつて、背面皮膚においてもツ反応性は、前腕屈側と異なる。

(3) サインテスト、発赤および硬結のいずれの場合においても、ツ反応は第2回目の反覆注射から強度の促進現象を示し、早くも4時間値において反応は最大となり、以後時間の経過とともに減弱を示しているが、反覆注射の回数が増すに従い、ツ反応強度の推移は同型を示しながらも、低い値を取る傾向をみせている。これは反覆注射回数の増加によつて、促進現象がさらに著明となり、本実験におけるようなほぼ10日間隔の反覆注射では、反応の最高点は、4時間値あるいはそれ以前のさらに早い時期に存在するようになったのではないかと思われる。

なお対照液に関してもその反覆注射によつて、極めて軽度ながら、2,000倍ツ液の場合と同様な傾向が認められたが、その変化は各検査時ともほぼ同様であり、促進現象というほどの変化は示していない。

(4) 反覆注射終了後、4部位とも2,000倍ツ液を注射した成績において、2,000倍ツ液の反覆注射部位では、ツ反応は強度の促進現象を示し、初回検査時の48時間値に比べ、その反応は著しい減弱をみせている。これに対

し、無処置部位および対照液反覆注射部位では、これまで2,000倍ツ液の注射は全く行っていないのであるから当然初回検査時の場合と同様、36ないし48時間値で反応が最大を示すものと予想されたが、事実は36~48時間においても、著しい増強を示さなかつた。その理由として考えられることは、本実験では、4カ所の注射部位は互に8cmずつ離れていたわけであるが、このうち2カ所に行つたツ液の反覆注射が他の部位に影響を及ぼし、上述の如き成績を示したのではないかということである。

V 結 論

(1) 今回の実験に使用した範囲では、人体背面皮膚には、両腕皮膚におけるほどの部位差はなく、この種の実験を行うのに適している。

(2) 2,000倍ツ液初回注射の場合には、背面皮膚においても、前膊屈側皮膚と同様に、36時間ないし48時間測定値においてツ反応強度は最大となる。

(3) ほぼ10日間隔で同一部位に正確に2,000倍ツ液を反覆注射すると、ツ反応は強度の促進現象を示し、注射後4時間あるいはさらに早期の測定値が最強となる。

終りに本研究に対して御懇篤なる御指導、御校閲を賜

つた野辺地慶三教授および御援助、御協力をいただいた国立公衆衛生院重松逸造博士、東大阿部昭治、内田幸男、平山宗宏三学士ならびに教室の同僚各位に感謝する。

文 献

- 1) 柳沢 謙：公衆衛生学，第2輯，498，1948.
- 2) 小池昌四郎：結核予防会研究業績，I：77，1951.
- 3) 鈴木 寛：新潟医学会雑誌，65(3)：165，65(4)：227，1951.
- 4) 益子健一：東鉄結核管理資料，79，1951.
- 5) 後藤正彦：長崎医学会雑誌，25(5,6)：268，1950.
- 6) 野辺地慶三：文部省科学研究費結核研究班報告，1953.
- 7) 重松逸造：公衆衛生，14(6)：78，1953.
- 8) 前田鍵三：結核研究の進歩，7：221，1954.
- 9) 塩田憲三：結核，30(5)：229，1955.
- 10) 寺田幾蔵：結核，31(5,6)：290；333，1956.
- 11) 野辺地慶三：厚生科学，1：16，1940，2：41，1941.