

精製ツベルクリンに関する研究

第6報 人体皮膚反応によるPPD-sの力価の検討

前田道明・浅見望・細井正春

国立予防衛生研究所結核部

受付 昭和32年7月9日

緒言

さきにわれわれは人体の皮膚反応によるツ液の力価測定法について^{2, 3}の検討を加えた結果、同一製法によるツ液を比較する際には、個々の発赤の大きさの比の平均値、すなわち Ratio 法よりも、ツ反応の発赤の色調および大きさ、ならびに硬結の程度を加味して判定する Sign test 法の方が、ツ液の濃度を鑑別するには優れていることを報告した¹⁾²⁾³⁾。しかし、製法の異なる精製ツ液と旧ツ液とを比較する場合には、発赤の大きさは等しくても硬結の程度などの反応の質的な面において差を生ずることが考えられ、従来われわれが行ってきた力価の比較法によつて判定することは無理なように考えられる。また精製ツ液を広く用いているWHOでは注射72時間以後の硬結を計測しているが、硬結で比較を試みんとすると、野辺地ら⁴⁾の報告にもある如く、わが国で現在行っている判定方法によれば硬結触知の個人差が極めて大きいことはしばしばわれわれも経験してきている。したがつてわれわれの作成したPPD-sの力価を検討するに当つては、一まず旧ツ液の場合と同様に、判定の指標として発赤の大きさに主眼点を置き、2000倍旧ツ液の発赤の大きさとほぼ等しい発赤の大きさを示すPPD-sの濃度を等力価のもとと仮定して、検討を加えることにした。すなわち、ここでは両ツ液による反応の発赤の大きさの比の平均値、すなわち Ratio 法によつて専ら比較を試み、Sign test 法は参考程度にとどめた。

調査方法

使用ツ液：旧ツ液は予研製標準ツ液である。また試験に用いた PPD-s は、さきに第3報⁵⁾で報告したもので、これを磷酸塩緩衝液で所要濃度に溶解して用いた。

調査対象：毎年2回左右前膊屈側に同時に旧ツ液を注射してきている小中学生で、その多くはBCG陽性者であった。

注射方法：注射器の取り扱い方、注射量および注射術式などは、さきに報告したと全く同様の方法にしたがった¹⁾。注射にあつては、年齢、性、左右差などの条件が加わらないように、各濃度の PPD-s についてほぼ同数ずつの対象を選び、2000倍旧ツ液および PPD-s を左

右対称部位に交互に注射して左右差をなくすと共に、各人について左右両側の反応の比較ができるようにした。

判定方法：注射後48時間目に判定を行つた。まずさきに報告した¹⁾と同様に Sign test を行つた後、発赤の色調および大きさを、次いで硬結の有無、程度および大きさを記載した。2重発赤を認めたものは集計時にはその内径の大きさを比較した。

調査成績および考案

1) 2000倍旧ツ液と等力価の PPD-s の濃度

調査開始のころには、PPD-s の力価の安定性について不明であつたために、溶解後20°C内外(4~5月の室温)に3~4日放置して用いたが(調査I)、その後は前日溶解したものを一夜氷室に保存して用いた(調査II)。

(調査I) 溶解後3~4日室温に放置したもの

a) PPD-s 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 γ /0.1ml の4種の溶液を、4月下旬の室温に4日放置後試験した成績は表1の如くであつた。すなわち、Ratio法でも Sign test 法でも2000倍旧ツ液との等力価点は0.05 γ と0.1 γ との間にあつた。

表1 調査Iの成績(その1)

PPD-s濃度	対象人員	Ratio	Sign test 値
0.05 γ	90人	0.965	- 0.222
0.1 "	90	1.042	+ 0.511
0.2 "	90	1.209	+ 1.233
0.4 "	90	1.326	+ 1.266

昭30.4.20. 調査

表2 調査Iの成績(その2)

PPD-s濃度	対象人員	Ratio	Sign test 値
0.02 γ	150人	0.950	- 0.693
0.04 "	150	0.985	- 0.263
0.06 "	150	1.001	- 0.033
0.08 "	150	1.040	+ 0.213
0.10 "	150	1.069	+ 0.547

昭30.5.20. 調査

b) PPD-s 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.10 γ /0.1ml の5種の溶液を、5月中旬の室温に3日放置後試験した

成績は表2の如くであつた。すなわち、図1、図2の如く、Ratio法でもSign test法でも0.06 γ /0.1mlが2000倍旧ツ液とほぼ等力価と考えられた。

図1 PPD-s各濃度のRatio値(調査例別)

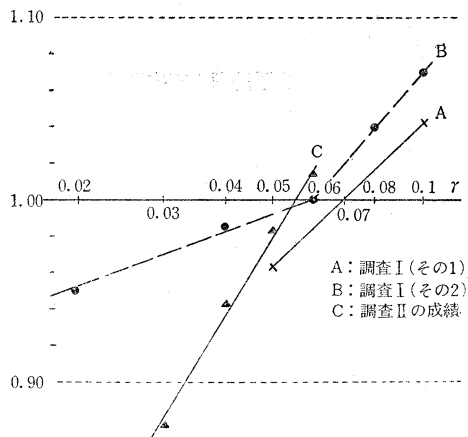
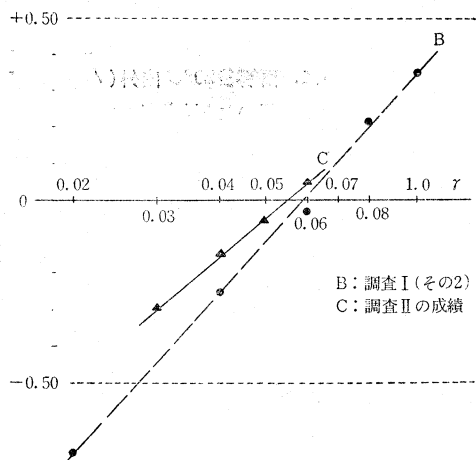


図2 PPD-s各濃度のSign test値(調査例別)



〔調査II〕 溶解後一夜氷室に保存したもの

PPD-s 0.03, 0.04, 0.05, 0.06 γ /0.1mlの4種の濃度の溶液を、溶解稀釈後氷室に保存した後用いた成績は表3の如くであつた。すなわち、図1、2に示すよう

表3 調査IIの成績

PPD-s濃度	対象人員	Ratio	Sign test 値
0.03 γ	221 人	0.876	- 0.297
0.04 "	223	0.942	- 0.147
0.05 "	224	0.983	- 0.058
0.06 "	246	1.014	+ 0.046

昭31.5.21. 調査

に、Ratio法でもSign test法でも2000倍旧ツ液との等力価点は0.05 γ と0.06 γ との間にあることを示していた。

以上の2つの調査成績から、反応の発赤の大きさがほ

ぼ2000倍旧ツ液のそれと等しいPPD-sの濃度は0.055~0.06 γ /0.1mlであろうと推察される。しかしRatio法によつた成績で2000倍旧ツ液とほぼ等しいPPD-sの濃度が試験毎に異なるのは、調査対象の多くがBCG接種後種々の時期にあるために起る反応性の差に基づくことも考慮されるが、そうだとすれば2000倍旧ツ液と等力価を示すPPD-sの濃度を確実にきめること自体困難と考えられる。この点を確かめるためにPPD-s 0.06 γ /0.1mlと2000倍旧ツ液を数校の学童に注射し、PPD-sの等力価の濃度について再検討を試みた。

2) PPD-s 0.06 γ の検討(特にその発赤の大きさについて)

2000倍旧ツ液とPPD-s 0.06 γ /0.1mlとを左右の前膊屈側にそれぞれ交互に注射して比較した。

まず発赤の大きさを両反応を比較するために、B, C, D, Eの4集団についてそれらのRatioを求めると、表4の如くであつた。すなわち、小学生と中学生との間で

表4 調査集団別のRatioの比較

学年 項 集団	小学生		中学生		計		調査 年月
	調査例 数	Ratio	調査例 数	Ratio	調査例 数	Ratio	
B	169	1.060	110	1.086	279	1.071	30.9
C	280	1.216	130	1.166	410	1.200	30.11
D	154	0.955	92	1.113	246	1.014	31.5
E	496	0.994	271	0.991	769	0.993	31.6

は一部のものに差が認められたが、その間に一定の傾向は認められなかつた。しかし実施時期によつてRatioに差が認められた。すなわち、昭和30年秋に実施したB, C集団では昭和31年春に実施したD, E集団に比していづれもRatio値が大きかつた。さきにわれわれは旧ツ液の等力価点の許容限界をRatio値について検討した際に、上述の如き調査方法によると、80名のツ反応陽性者について検査した場合には、0.95~1.05のRatio値を示すものは2000倍旧ツ液と等力価とみなしてよいと述べた。この許容限界のもとに表4のPPD-sのRatio値を眺めると、B, C集団の値はその発赤の大きさが2000倍旧ツ液のそれよりも明らかに大きいことを示しており、D, E集団の値は0.95~1.05の間にあるので、発赤の大きさが2000倍旧ツ液のそれとほぼ等しいことを示していた。

次に、このRatio値より考えて全集団を2分し、昭和30年に実施したA, B, C3集団を一緒にした1070名と、昭和31年に実施したD, E2集団を一緒にした1129名とについて、発赤の大きさの度数分布曲線によつて両ツ液の比較を試みた。図3、4の度数分布曲線で見られる如く、PPD-s 0.06 γ による発赤の大きさの度数分布曲線は2000倍旧ツ液の場合のそれとほぼ平行する正規分布曲

図3 A, B, C集団におけるPPD-s 0.06 γ と2000倍旧ツ液との発赤の度数分布曲線(昭30年調査)

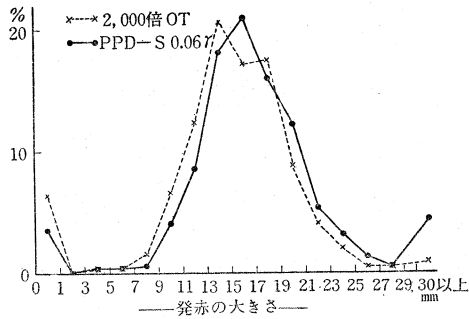
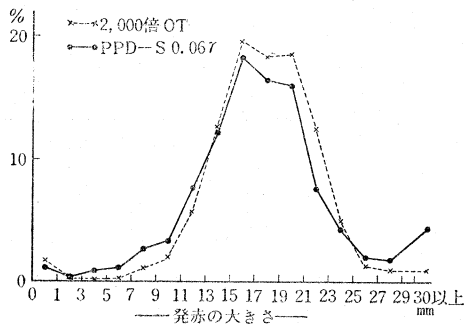


図4 D, E集団におけるPPD-s 0.06 γ と2000倍旧ツ液との発赤の度数分布曲線(昭31年調査)



線を示し、かつ度数分布曲線のずれからみて、A, B, C 集団ではPPD-sの方が旧ツ液の場合よりも発赤の大きさがやや大きく、またD, E集団では発赤の大きさが両者共ほぼ等しいと考えてよいと思われた。すなわち、発赤の大きさの度数分布曲線によってもRatio値の変動と同一の傾向が認められた。

さて上述の力価の比較を試みた集団はいずれも既往の種々な時期にBCGを接種された陽性者を大多数含んでいるので、Ratio値の変動が考えられる。そこでほとんど自然陽性者の集団とみなしうる結核療養所に入所中の患者223名について調査したところ、その詳細な成績は次報に述べる予定であるが、Ratio値は1.177であった。この成績からみると、前述A, B, C集団でえた成績と同様に、発赤の大きさを指標とすればPPD-s 0.06 γ /0.1 mlは2000倍旧ツ液よりもやや強いと考えざるをえなかった。

かくの如く発赤の大きさを指標として2000倍旧ツ液と等力価を示すPPD-sの濃度を数回にわたって検討して

みると、同一製造ロットのPPD-s 0.06 γ /0.1mlによる発赤の大きさは昭和30年と31年とでその成績が異なり、31年調査の場合には2000倍旧ツ液のそれにほぼ等しかった。また結核患者の場合にはPPD-sの方が旧ツ液の場合よりも発赤の大きさが大きかった。この原因は製造から使用までの間に力価減弱の方向に働く多くの因子のあることを想像させるが、その反面、比較に用いた調査対象のアレルギーが必ずしも平等でなかったこともその1つと考えなければならぬであろう。WHOではPPDの力価の変動についてVolume effectを問題としているが、われわれが検査したPPD-sでは溶液の各瓶毎に力価の差は認められなかったため、われわれの場合には調査時期によるPPD-sの力価変動の原因からこれを除外して考えてよいであろう。

以上の如く考察してみると、PPD-sと旧ツ液とを発赤の大きさのみで力価を合わせようとしても、調査時毎に同一成績をうることは困難であるが、大略PPD-s 0.055~0.06 γ と2000倍旧ツ液0.1mlとはその発赤の大きさからみてほぼ等しいと考えてよからう。

結 論

われわれは精製ツ液PPD-sの力価を検討するにあたり、一まず旧ツ液の場合と同様に反応の発赤の大きさ(2重発赤の場合にはその内径の大きさ)を指標とし、2000倍旧ツ液とその発赤の大きさが等しいものを等力価のPPD-sと仮定して、小中学生および結核患者を対象として比較検討した。

その結果、数種の濃度のPPD-sと2000倍旧ツ液とを比較したところ、その発赤の大きさの平均値、Ratio値ならびに度数分布曲線からみて等力価と考えられるPPD-sの濃度は0.055~0.06 γ /0.1mlと推定された。

(終りに臨み御校閲、御指導を賜った柳沢部長に感謝する)

主要文献

- 1) 柳沢謙他：結核の臨床，3：303，昭30。
- 2) 前田道明他：結核の臨床，3：368，昭30。
- 3) 前田道明他：結核の臨床，3：435，昭30。
- 4) 野辺地慶三他；厚生科学，1：16，昭15。
- 5) 細井正春他：結核，32：175，昭32。