

精製ツベルクリンに関する研究

第8報 PPD-sによる反応の判定時間と判定の指標とについて

(結核患者の反応様相)

前田道明・浅見望

田村昌敏

国立予防衛生研究所結核部

国立新潟療養所

受付昭和32年7月19日

緒言

WHOでは精製ツ液の判定を注射後72時間以後の硬結の大きさによつて行つている。そこでわれわれは結核患者のPPD-s 0.06 γ /0.1mlによる反応から、PPD-sによる反応の判定時間とその判定の指標として発赤と硬結のいずれが妥当であるかについて、検討を加えてみた。

またPPD-sの特徴としてその反応性状が自然感染者とBCG陽性者との間で差異のあるものであれば、PPD-sの意義は大きいものとなるであろう。われわれは前報¹⁾において、大多数がBCG陽性者である学童生徒におけるPPD-sの反応の様相について旧ツ液との差異を報告したが、ここに自然感染者のみである結核患者についてPPD-sによる反応の様相を検討したので、旧ツ液と比較して報告したいと考える。

調査方法

使用したツ液は、前報同様²⁾の2000倍旧ツ液およびPPD-s 0.06 γ /0.1mlであつて、PPD-sは保存温度による影響を考へて使用前日に溶解し、一夜氷室に保存したものであつた。

調査対象は国立新潟療養所に入所加療中の結核患者223名(男167名,女56名)で、重症者は除外した。またこれらの患者の約半数は約1年前にPPD-sおよび2000倍旧ツ液によるツ反応検査を受けたことがあるものであつた。ツ液注射に当つては、左右差の条件が加わらないようにほぼ同数ずつ2群にわけ、両ツ液を左右の前膊屈側に交互に注射した。

反応の判定は、注射後24, 48, 72時間目に行い、Sign test, 発赤の色調および大きさ, 硬結の程度および大きさ, 2重発赤の大きさをそれぞれ測定記載した。

調査成績および考案

1) PPD-s 0.06 γ の判定時間について

PPD-s 0.06 γ /0.1mlを用いた場合の判定には注射後48時間目が妥当であるか否かを検討するために、注射後24, 48, 72時間目の3回同一人が判定した成績について、発赤, 硬結の両面から検討を加えた。

まず、発赤の大きさ(2重発赤の場合にはその内径の大きさ)の平均値を比較すると、2000倍旧ツ液では24時間値 19.52 \pm 7.49mm, 48時間値 18.63 \pm 8.25mm, 72時間値 16.01 \pm 6.44mmであつたが、PPD-s 0.06 γ では24時間値 19.69 \pm 6.28mm, 48時間値 21.97 \pm 7.79mm, 72時間値 18.41 \pm 6.26mmであつた。すなわち、発赤の大きさの時間的経過は図1-aの如くで、旧ツ液では24時

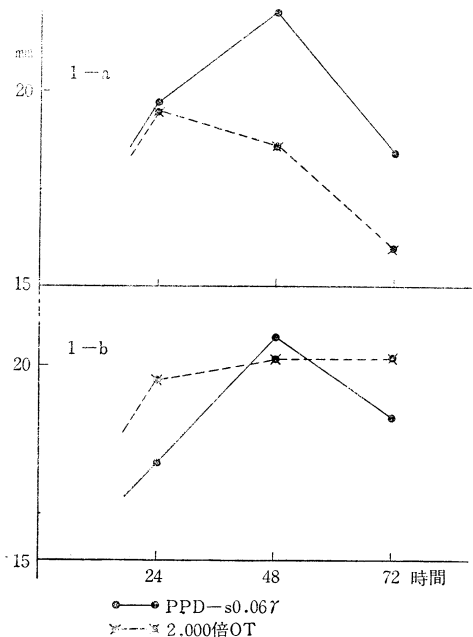


図1 PPD-s 0.06 γ と2000倍旧ツ液とによる反応の発赤の大きさの変動

間値が最大で、48時間値はやや小さくなり(ただし24時間値との間に有意の差は認められない)、72時間値はさ

らに小さくなっていた。これに反して、PPD-sでは48時間値が最大で、24時間値、72時間値の順に小さくなっていた。

また上述の調査前約1年前に同一療養所で初めてツ反応検査を行った時の患者222名について上述と同様に発赤の大きさの時間的経過を追及してみた。ただしこの際には用いたPPD-sは保存が不完全であつたために、2000倍旧ツ液を標準とした場合のRatioが0.927である位にその力価が低下しているものであつた。2000倍旧ツ液による発赤の大きさの平均値は、24時間値 19.61±5.67mm、48時間値 20.22±5.21mm、72時間値 20.17±5.23mmであつたのに対し、PPD-s 0.06γによる値は、24時間値 17.49±4.50mm、48時間値 20.67±4.46mm、72時間値 18.65±3.97mmであつた。すなわち、図1-bにみられる如く、PPD-sでは明らかに48時間値が最も大きく、旧ツ液の場合には48時間値および72時間値が24時間値よりも大きいことが認められた。

したがつて、これらの発赤の大きさの平均値による比較成績からみると、PPD-s 0.06γの場合にも2000倍旧ツ液の場合と同様に、発赤の大きさの最大値を示す注射後48時間目が判定には最適であると思われる。

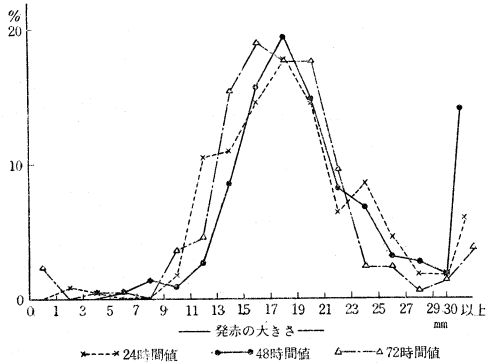


図2 各判定時間におけるPPD-s 0.06γの発赤の大きさの度数分布曲線

次に、各判定時間における発赤の大きさの度数分布曲線を描くと、図2の如く、いずれも平行関係にある正規分布型の曲線を示し、48時間値の発赤の大きさが最大であることが認められた。また患者223名中、2000倍旧ツ液で9mm以下のものは、24時間判定では13例、48時間判定では16例、72時間判定では18例であつたのに対し、PPD-s 0.06γで9mm以下のものは、24時間判定では3例、48時間判定では4例、72時間判定では7例であつた。すなわち、発赤の大きさの度数分布曲線からみても、PPD-s 0.06γでは注射後48時間目の判定値が最適であると考えられる。

また、旧ツ液とPPD-sとについて発赤の大きさの相関関係を各判定時間毎にしらべてみると、相関係数rは24時間判定では0.490、48時間判定では0.650、72時間判

定では0.583であつて、48時間判定が最も高い相関を示していた。もつともこの相関係数値も0.650では余り高い値とは言えないが、それはPPD-s 0.06γの方が2000倍旧ツ液より発赤の大きさが平均約2mmだけ大きいことによるのではなからうか。いずれにしても相関係数で比較しても注射後48時間目が判定時間として適当であるように考えられる。

以上の如く発赤の面から検討した結果では注射後48時間目が判定時間として最適であつたが、これを硬結の面から検討すると如何であろうか。まず各判定時間に5mm以上の硬結を計測しえた患者数を比較してみると、2000倍旧ツ液では24、48、72時間にそれぞれ91、146、128名であつたのに対し、PPD-s 0.06γでは109、196、183名であつた。すなわち、表1の如く、硬結触知率で比較す

表1 各判定時間における硬結の大きさの度数分布とその触知率および2重発赤の形成率の比較

ツ液判定	PPD-s 0.06γ			2000倍旧ツ液		
	24時間	48時間	72時間	24時間	48時間	72時間
硬結mm						
—	33	6	13	54	36	45
±	81	20	27	78	41	50
1~4	0	1	0	0	0	0
5~8	2	10	23	1	2	27
9~12	65	100	88	59	67	71
13~16	36	68	53	27	57	28
17~20	5	15	18	3	18	1
21~24	1	3	1	1	2	
25以上	0	0	0	0	0	0
計	223	223	223	223	223	223
硬結触知%	109	196	183	91	146	128
	48.9	87.9	82.1	40.8	65.5	57.4
2重発赤形成%	61	114	93	65	84	57
	27.4	51.1	41.7	28.2	37.7	25.6

ると、いずれの判定時間においても旧ツ液よりPPD-sの方が高く、かつ両ツ液のいずれにおいても48時間目が最高であつた。なおかろうじて触知しうる程度の硬結(±)以上の硬結で比較してみても、注射後48時間目が最も高率であつた。また硬結を計測しえたもののみについてその大きさを比較してみると、48時間値が最大であつて12.70mmを示し、72時間値はそれより0.37mm小さく、24時間値は48時間値よりも1.84mmだけ小さかつた。したがつて、硬結の点からPPD-s 0.06γ/0.1mlの判定時間を検討すると、硬結の触知率および大きさのいずれでも48時間値が最大であり、注射後48時間目に判定するのが妥当であると思われた。

次に2重発赤の形成率によつて比較すると、表1の如

く、2000倍旧ツ液では48時間値が最高で、次いで24、72時間と減じているのに対し、PPD-s 0.06 γ では48時間値が最高で、次いで72、24時間と減じていた。したがって、2重発赤の形成率でみても最高率を示す注射後48時間目に判定するのが適切であると考ええる。

かくの如くPPD-s 0.06 γ による反応の判定時間を検討してくると、現在われわれが行ってきている判定方法に従えば、発赤、硬結および2重発赤のいずれでも注射後48時間目に判定するのが最適であると考ええる。

2) PPD-s 0.06 γ の判定の指標について

PPD-s注射後48時間目の判定には発赤、硬結のいずれを指標とするのが適当であろうか。

PPD-s 0.06 γ による反応の色調は、2000倍旧ツ液によるものよりも境界鮮明な鮮紅色を呈し、かつ明瞭な硬結を伴っている。もちろん多くの経験によれば、硬結程度の判別には判定者による個人差が大きく現われ易いが、PPD-sによる反応のように明瞭な硬結を示す場合には、発赤よりもむしろ硬結の方がその大きさを計測し易いし、また個人差も少ないと考えられる。事実旧ツ液およびPPD-sのいずれによっても硬結を計測しえた結核患者143例について、2000倍旧ツ液を標準とした場合の発赤および硬結の大きさによるRatioを求めると、それぞれ1.177および1.127であつて両者間に大差はなかつた。したがって、かかる反応の明瞭な例では、発赤、硬結のいずれによつて判定してもその結果においては大差はないであろう。

しかしWHOで行っている如く、硬結の大きさを判定するとすれば、われわれが現在行ってきている判定方法によると、次の如き矛盾がみられる。すなわち、結核患者であるからPPD-s 0.06 γ によつてはほとんど全例が陽性となるべきであるが、発赤は認められながら硬結を触知しえない6例と、土程度の硬結でその大きさを計測しえない20例とが認められ、硬結の大きさ5mm以上のものは223例中196例(87.9%)であつた。したがって硬結の大きさ5mm以上を陽性と仮定して判定すると、陽性であるべき患者27例(12.1%)が陰性ということになり、かかる観点からPPD-sの判定を硬結の大きさによつて行うのは無理であると考ええる。したがって、PPD-sによる反応の場合でも旧ツ液同様注射後48時間目の発赤の大きさの計測値によつて判定するのが妥当であろう。

3) 結核患者におけるPPD-s 0.06 γ と2000倍旧ツ液とのツ液反応様相の差異

まず注射後48時間目の発赤の大きさの度数分布およびその曲線をしらべると、表2、図3に示す如くであつた。すなわち、2000倍旧ツ液によると4mm以下のものがあるために2峰型の曲線となるが、PPD-sでは第2峰のみの1峰型の曲線を示していた。このPPD-sの曲線は旧ツ液のそれとほぼ平行関係にあつたが、その曲線

表2 結核患者についての度数分布

発赤の大きさ mm	PPD-s 0.06 γ		2000倍旧ツ液	
	例数 名	%	例数 名	%
0 ~ 1			6	2.7
2 ~ 3				
4 ~ 5				
6 ~ 7	1	0.5	3	1.4
8 ~ 9	3	1.4	7	3.1
10 ~ 11	2	0.9	8	3.6
12 ~ 13	6	2.7	27	12.1
14 ~ 15	19	8.5	35	15.7
16 ~ 17	35	15.7	32	14.4
18 ~ 19	43	19.3	23	10.3
20 ~ 21	33	14.8	31	13.9
22 ~ 23	18	8.1	9	4.0
24 ~ 25	15	6.7	9	4.0
26 ~ 27	7	3.1	7	3.1
28 ~ 29	6	2.7	5	2.2
30 ~ 31	4	1.8	2	0.9
32 ~ 33	1	0.5	1	0.5
34 ~ 35	5	2.2	1	0.5
36 ~ 37	4	1.8	2	0.9
38 ~ 39	1	0.5	1	0.5
40 以上	20	9.0	14	6.3
計	223	100.0	225	100.0

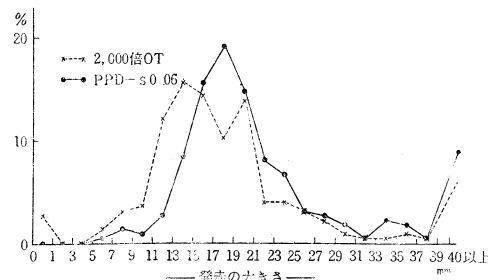


図3 結核患者におけるPPD-s 0.06 γ と2000倍旧ツ液との発赤の大きさの度数分布曲線

の山が約2mmだけ発赤の大きさの大きい方にずれていた。これはPPD-s 0.06 γ が2000倍旧ツ液よりも力価の高いことを示しており、この時のPPD-sの発赤の大きさのRatioは1.177であつた。いま、PPD-sはツベルクリン活性因子を主成分としているから、その濃度の多少の違いによつても非特異的反応は著しくは増減しないものと考えて、PPD-s 0.06 γ による反応の場合にも2000倍旧ツ液によるときに同様に発赤の大きさ10mm以上を陽性と仮定して、223例の両ツ液による陽性率を比較してみた。その結果、2000倍旧ツ液では207例(92.8%)、PPD-s 0.06 γ では219例(98.2%)が10mm以上を呈し、PPD-sでは旧ツ液によるより12例(5.4%)も陽

性者が多かつた。興味あることは、結核に罹患していることの明らかな患者であるにもかかわらず、確実に陰性と考えられる5mm以下の反応を呈したものが2000倍旧ツ液では6例(2.7%)あつたのに対し、PPD-s 0.06γでは1例も認められなかつたことであつた。この点はPPD-sの自然感染者にたいする特異性を思わせるが、この問題についてはPPD-sの濃度を低くしてさらに検討を加えなければ確実なことは言いえないであろう。

次にPPD-sと旧ツ液との発赤の大きさの相関関係(図4)から両ツ液に対する反応の差異をみると、いずれ

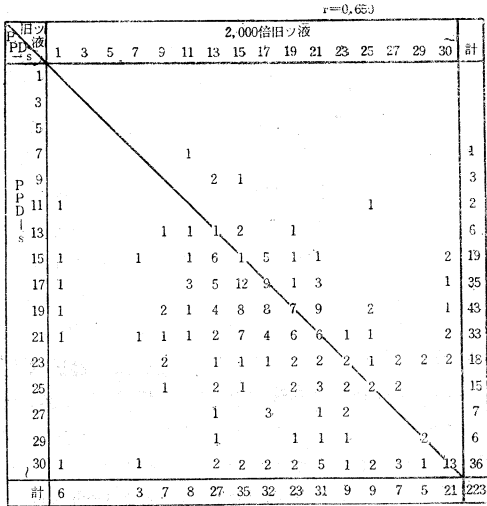


図4 PPD-s 0.06γと2000倍旧ツ液との相関関係(結核患者の場合)

のツ液に対しても陽性のものは203例(91.0%)あるが、陰性あるいは疑陽性のものは1例もなく、両ツ液に対する陽性反応の一致しないものは20例(9.0%)であつた。この20例のうち、旧ツ液で9mm以下、PPD-sで10mm以上のものは16例(7.2%)、逆にPPD-sで9mm以下、旧ツ液で10mm以上のものは4例(1.8%)であつた。この点をさきに報告¹⁾したBCG陽性者を大多数とする学童生徒の場合の成績と比較すると、学童生徒1129例においては、旧ツ液で9mm以下、PPD-sで10mm以上を呈するものよりも、PPD-sで9mm以下、旧ツ液で10mm以上を呈するものの方が31例(2.7%)多く、結核患者の場合とはその傾向が逆の関係にあつた。これは検査した対象が学童生徒と結核患者とであるのでそのツ・アレルギーの程度に差のあることおよび学童生徒の場合にはツ液の頻回注射の影響があることなどに因るものと考えられ、この関係をもつて直ちにPPD-sの自然感染者に対する特異性を論ずることは困難と考える。

次に硬結程度に従つてPPD-sと旧ツ液との関係を見ると、表3の如くPPD-sの方が旧ツ液よりも硬結程度が強かつた。すなわち、硬結触知率はPPD-sでは196例(87.9%)、旧ツ液では146例(65.5%)であり、結核患

表3 注射後48時間判定におけるPPD-s 0.06γと2000倍旧ツ液とによる硬結程度の相関

ツ液	硬結程度	2000倍旧ツ液			
		-	±	+	計
PPD-s	-	6	0	0	6
	±	8	10	3	21
	+	22	51	145	196
	計	36	41	146	223

者でもPPD-sの方が高く、かつ旧ツ液で硬結を触知したほとんどすべてのものにPPD-sでも硬結を触知することができた。また2重発赤の形成率も旧ツ液の場合の84例(37.7%)に対してPPD-sでは114例(51.1%)であつて、PPD-sによる反応の方が高率であつた。興味あることは、2重発赤の現われ方が注射後24時間目では両ツ液間に大差はないのに対し、48および72時間になるとPPD-sによる方が旧ツ液によるものの約1.4あるいは1.6倍を示したことである。この点はPPD-s 0.06γが2000倍旧ツ液よりもやや力価が強いためのみでなく、PPD-sの反応性が旧ツ液と異なるためではなからうか。

結論

われわれは結核患者におけるPPD-s 0.06γ/0.1mlと2000倍旧ツ液とによる反応成績から、PPD-sの判定時間および判定の指標を検討し、併せて両ツ液による反応様相の差異を比較し、次の成績を得た。

- 1) PPD-s 0.06γによる反応の判定時間は、発赤の大きさおよびその度数分布曲線、硬結の触知率および大きさ、2重発赤の形成率のいずれでも、最高値を示す注射後48時間目が適当であると考えられる。
- 2) PPD-s 0.06γによる反応の48時間判定の指標としては、従来われわれが行つている判定方法に従うと、硬結の大きさによると矛盾を生ずるので、硬結よりも発赤の大きさを主にするのが適当であると思われる。
- 3) 結核患者において9mm以下の発赤の大きさを示したものは2000倍旧ツ液では7.2%であつたのに対し、PPD-s 0.06γ/0.1mlでは1.8%であつた。特に5mm以下のものは、2000倍旧ツ液では2.7%であつたが、PPD-s 0.06γでは1例も認められなかつた。次に硬結触知率および2重発赤の形成率を両ツ液間で比較した結果、いずれもPPD-sによる方が旧ツ液によるそれよりも高率であつた。

主要文献

- 1) 前田道明他：結核，33：7，1958.
- 2) 細井正春他：結核，32：175，1957.
- 3) 前田道明他：結核，32：699，1957.