

精製ツベルクリンに関する研究

第9報 予研製 PPD-s と国際標準精製ツ (PT) との比較

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 35 年 1 月 14 日

緒 言

われわれは精製ツ液 PPD-s を用いる場合に、いかなる濃度を用いれば 2000 倍旧ツ液による反応に対比しうるかを知らうとして、人体皮膚反応において 2000 倍旧ツ液とほぼ同一の発赤の大きさを示す PPD-s の濃度を求めたところ、前報¹⁾ に述べたように、 $0.05 \sim 0.06 \gamma / 0.1 \text{ ml}$ がほぼそれに該当することを知った。しかしこれは発赤の大きさのみからみた成績であつて、硬結などの質的な反応面も加味して考えると、PPD-s $0.06 \gamma / 0.1 \text{ ml}$ は 2000 倍旧ツ液よりもその反応の様相がやや強いことも、前に報告^{2) 3)} した通りである。そこで、他の精製ツ液との比較を試みるために、まず Jensen ら⁴⁾ (1938) が Seibert の方法によつて分離した PT (Purified Tuberculin) すなわち国際標準精製ツと予研製 PPD-s との力価および反応様相の比較を、BCG 陽性者を大多数とする小中学生における皮膚反応によつて試みた。

調査方法

調査にはわが国の標準 2000 倍旧ツ液、予研製 PPD-s および PT の 3 種を用いた。予研製 PPD-s は凍結乾燥粉末 1 mg を磷酸塩緩衝液で $0.6 \gamma / \text{ml}$ の割合に溶解したものであり、PT はデンマーク国立血清研究所製の凍結乾燥粉末を所要濃度に磷酸塩緩衝液で溶解したものである。また両精製ツとも溶解後の力価の低下を考慮して、使用前日に溶解し、一夜氷室に保存して用いた。

調査対象は、毎年 1 ~ 2 回左右両側の前膊に同時に旧ツ液を注射されている小中学生で、ツ液の頻回注射による影響があると考えられる学童生徒である。また大多数が BCG 陽性者であるが、ツ反応の左右差は極めて少ないと思われる集団であつた。調査時には、性、年齢、左右差などの条件が加わらないように考慮して集団をほぼ同数ずつ 2 分し、両ツ液を左右両側の前膊屈側部に交互に注射した。

ツ液注射の術式および注射後 48 時間目の判定方法は、前報¹⁾ にしたがつて行つた。

調査成績

1) PT と旧ツ液との力価の比較

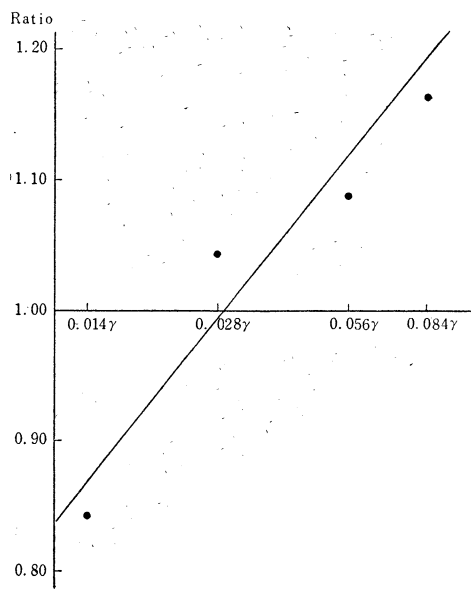
まず、2000 倍旧ツ液と等力価を示す PT の濃度を求めるために、 $0.14, 0.28, 0.56, 0.84 \gamma / \text{ml}$ ($1 \text{ TU} = 0.28 \gamma$) の PT の 4 稀釈液を作り、各濃度の PT と 2000 倍旧ツ液とを同一人の左右前膊屈側に 0.1 ml ずつ注射して、両ツ液による反応から力価の比較を試みた。その成績は表 1、図 1 に示すごとく、2000 倍旧ツ液を基準にした場合

表 1 PT の力価の検討

PT の濃度	Ratio の検討		Sign test の検討	
	調査例	Ratio	調査例	Sign test
$0.014 \gamma / 0.1 \text{ ml}$	107	0.845	123	- 0.756
$0.028 \gamma / 0.1 \text{ ml}$	115	1.045	121	+ 0.397
$0.056 \gamma / 0.1 \text{ ml}$	109	1.087	129	+ 0.806
$0.084 \gamma / 0.1 \text{ ml}$	105	1.162	121	+ 0.926

注：2000 倍旧ツ液を基準にした場合の Ratio および Sign test 値

図 1 PT の力価の検討



における発赤の大きさによる Ratio を求めてみると、PT 0.028 γ /0.1ml が2000倍旧ツ液とほぼ等力価であることが認められた。ただし、発赤の大きさに硬結を加味して判定する Sign test によつては、PT 0.028 γ /0.1ml の方が2000倍旧ツ液よりもやや高力価であつた。

次に、発赤の大きさをみて2000倍旧ツ液とほぼ等力価と認められたPT 0.028 γ /0.1ml と2000倍旧ツ液とを、BCG陽性者が大多数を占める小中学生 857 名（小学生 533名、中学生324名）の左右両側の前膊屈側に同時に 0.1ml ずつ注射して、その力価を比較してみた。発赤の大きさの比較を行ひえた745名における Ratio は1.024であつて、PT 0.028 γ /0.1ml と2000倍旧ツ液とは発赤の大きさを比較するとほぼ等力価であることが確認された。さらにこの Ratio を学年別にみてもと表 2のごとく

表 2 PT 0.028 γ /0.1ml と2000倍旧ツ液との Ratio および Sign test の学年別の差異

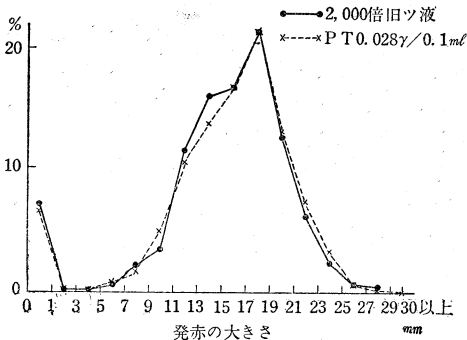
学年	Ratioの検討		Sign testの検討	
	調査例	Ratio	調査例	Sign test
小1～3年	256	1.048	261	+ 0.276
小4～6年	215	1.060	221	+ 0.104
中1～3年	274	1.021	285	+ 0.144
計	745	1.024	767	+ 0.176

注：RatioおよびSign testの値は2000倍旧ツ液を基準とした場合のもの

であつて、小学1～3年生では上級生に比し、PTの方が旧ツ液よりもやや強い反応を示す傾向がみられた。

また、小中学生 857 名について、両ツ液による発赤の大きさの度数分布曲線を描いてみると、図2のごとくであ

図 2 PT 0.028 γ /0.1ml と2000倍旧ツ液との発赤の大きさの度数分布曲線



つて、両者とも全く同一曲線を描いていることが認められた。したがつて、PT 0.028 γ /0.1ml は2000倍旧ツ液と

ほぼ同一の発赤の大きさを示すのみでなく、PTによるツ反応の発赤の現われ方は旧ツ液のそれと全く同様の分布状態であることが考えられた。

以上の成績から、BCG陽性者を主とする学童生徒の反応においては、その発赤の大きさを比較すると、PT 0.028 γ /0.1ml は2000倍旧ツ液とほぼ等力価であることが認められた。

2) PTとPPD-sとの力価の比較

発赤の大きさをみて2000倍旧ツ液とほぼ等力価と認められたPT 0.028 γ /0.1ml とPPD-s 0.06 γ /0.1mlとを比較するために、BCG陽性者を大多数とする小中学生 897 名（小学生570名、中学生327名）の左右両側の前膊屈側に同時に 0.1ml ずつ注射して、両者間の力価を検討した。発赤の大きさの比較を行ひえた674名における Ratio は、PTを基準とすると1.114であつて、PPD-s 0.06 γ の方がPT 0.028 γ よりもやや力価が高かつた。またこの Ratio を学年別にみると、表3のごとくで、学

表 3 PPD-s 0.06 γ と PT 0.028 γ との Ratio および Sign test の学年別の差異

学年	Ratioの検討		Sign test の検討	
	調査例	Ratio	調査例	Sign test
小1～3年	245	1.112	248	+ 0.544
小4～6年	144	1.058	146	+ 0.438
中1～3年	287	1.145	502	+ 0.649
計	674	1.114	696	+ 0.608

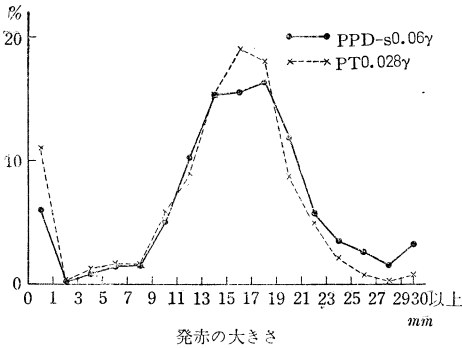
注：Ratio および Sign test の値はPTを基準とした場合のもの

年間に於ける力価の変動は年令と一定の関係は認められなかつた。さらに、発赤の大きさに硬結を加味して判定する Sign testによつて比較すると、両ツ液ともいづれも硬結を明瞭に示しているが、発赤による Ratio の場合と同様に、PPD-sの方がPTよりもやや高力価であつた。また、硬結を計測しえた中等度のツ反応を示したものの102名について、発赤および硬結の大きさによる Ratio を比較してみると、発赤での 1.189 に対し、硬結では 1.186 であつて、WHOなどで行つている硬結で比較してみても発赤でみた値と大差はなく、PPD-sの方がPTよりも高力価であつた。

次に、両ツ液による発赤の大きさの度数分布曲線を見ると、図3のごとく、ほぼ同一型の曲線を描いていた。したがつて、PPD-sの発赤の現われ方は、その大きさにおいてPTのそれと全く同様の分布を示すことが認められたが、その分布はPPD-sの方がPTよりも発赤の大きさの大きい方にややずれていた。

以上の成績から、BCG陽性者を主とする学童生徒の

図3 PPD-s 0.06γとPT0.028γとの発赤の大きさの度数分布曲線

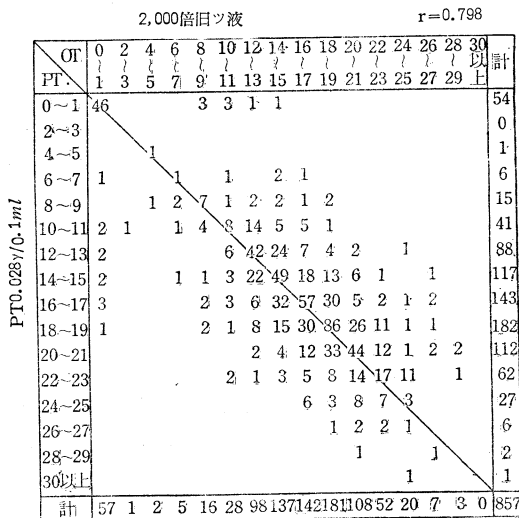


反応においては、発赤の大きさによる Ratio および度数

表4 PT 0.028γ/0.1ml と 2000倍旧ツ液との反応様相の比較

学年	ツ液 項 例 数	2000倍旧ツ液			PT 0.028γ / 0.1 ml			硬結触知比 PT/旧ツ液		
		発赤の 大きさ 10mm以上	硬結程度		発赤の 大きさ 10mm以上	硬結程度				
			±	+以上		±	+以上			
小学生	533例	484	19	45	2	492	13	110	10	2.44
%		90.8		8.4		92.3		20.6		
中学生	324例	292	40	47	11	290	41	74	23	1.57
%		90.1		14.5		89.5		22.8		
計	857例	776	59	92	13	782	54	184	33	2.00
%		90.5		10.7		91.2		21.5		

図4 PT0.028γ/0.1mlと2000倍旧ツ液との発赤の大きさの相関関係



分布曲線よりみて、PPD-s 0.06γ/0.1mlの方がPT 0.028γ/0.1mlよりもやや力価が高いものと考えられた。

3) PT 0.028γ/0.1mlと2000倍旧ツ液とによるツ反応様相の差異

同一人の両側前膊屈側に両ツ液を同時に注射した小中学生 857名について調査した。

PTによるツ反応の色調は、旧ツ液によるそれに比して明らかな鮮紅色を呈するものが多かった。したがって旧ツ液よりもコンパクトな反応を示すものが多かった。PT 0.028γ/0.1mlは発赤の大きさのみで2000倍旧ツ液とほぼ等力価であるので、PT 0.028γによる反応の場合にも、仮りに2000倍旧ツ液による反応の場合と同様に、発赤の大きさ10mm以上を陽性として両ツ液による反応の陽性率を比較してみると、表4のごとくであった。すなわち、旧ツ液では857例中776例(90.5%)陽

性、PTでは781例(91.1%)陽性であつて、両者による陽性率間には大差が認められなかつた。またこの陽性率を学年別に比較しても、表4のごとく著しい差異は認められなかつた。

次に、両ツ液による発赤の大きさの相関関係をみると、図4のごとくその相関係数rは0.798であつて、比較的高い相関を示していた。また、この相関図から両ツ液による陽性者の一致状況を検討してみると、両ツ液のいずれによつても陽性を示したものは857例中759例(88.5%)、陰性および疑陽性を示したものは59例(6.9%)であつて、一致しないものが39例(4.6%)認められた。この不一致例39例をさらに詳細に検討してみると、旧ツ液によつて陽性を示したものが17例(2.0%)あり、他の22例(2.6%)はPTによつて陽性を示したものであつた。すなわち、BCG陽性者が大多数を占めている小中学生にあつては、旧ツ液のみで陽性となるものよりも、PTのみによつて陽性となるものの方が5例

(0.6%) 多かつたにすぎなかつた。

2重発赤の出現率を比較してみると、表4のごとく、旧ツ液では857例中13例(1.5%)であつたのに対し、PTでは33例(3.9%)であつて、PTによる反応の方が旧ツ液によるその約2.5倍を占めていた。

PTはPPD-sと同様に旧ツ液に比して明らかな硬結を示すものが極めて多かつた。そこで、確実に触知した硬結、すなわち(+)程度以上のものについて硬結触知率を両者間において比較すると、表4のごとくであつ

た。すなわち、旧ツ液では857例中92例(10.7%)、PTでは184例(21.5%)であつて、PTによる反応の方が旧ツ液の場合の約2倍の硬結触知率を示していた。

4) PT 0.028γ/0.1ml と PPD-s 0.06γ/0.1ml とによるツ反応様相の差異

両ツ液を同時に左右両側の前膊屈側に注射した小中学生897例について、その反応性状を比較すると、表5のごとくであつた。

精製ツによる反応では、まだ発赤の大きさによる陽性

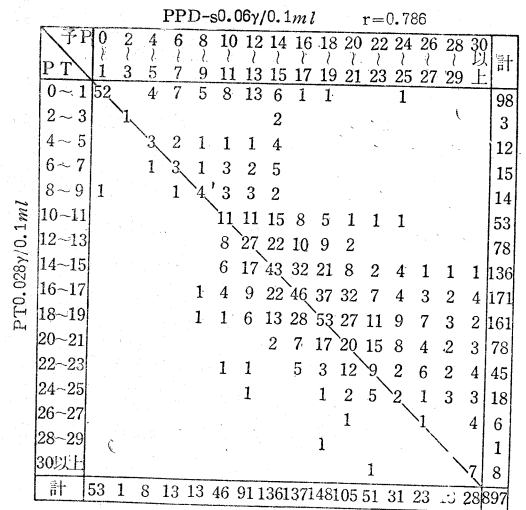
表5 PPD-s 0.06γ/0.1ml と PT 0.028γ/0.1ml との反応様相の比較

学年	ツ液 調査 例数	PPD-s 0.06γ / 0.1ml			PT 0.028γ / 0.1ml			硬結触知比 PT/PPD		
		発赤の 大きさ 10mm以上	硬結程度		二重 発赤	発赤の 大きさ 10mm以上	硬結程度			
			±	+以上			±		+以上	
小学生	570例	496	70	153	31	464	59	107	16	1.45
%		87.0		26.8		81.4		18.8		
中学生	327例	313	55	141	47	290	47	79	18	1.77
%		95.7		42.8		88.7		24.2		
計	897例	809	125	295	78	754	106	186	34	1.58
%		90.2		32.7		84.1		20.7		

限界が定められていないが、精製ツは主としてツベルクリン活性因子よりなるもので、その非特異反応は力価の多少の高低に左右されないものと考え、仮りにPT 0.028γ/0.1ml およびPPD-s 0.06γ/0.1mlによるいずれの反応においても、発赤の大きさ10mm以上のものを陽性として検討することにした。そこで、両ツ液による陽性率を比較すると、PTでは897例中755例(84.2%)陽性、PPD-sでは809例(90.2%)陽性であつて、明らかにPPD-sによる陽性率の方が高かつた。またこの両ツ液間の陽性率の差異は、小中学生間のいずれでも同様の傾向にあり、PPD-sによる陽性率の方が高率であつた。

また、両ツ液による反応の発赤の大きさの相関関係を見ると、図5のごとく、その相関係数rは0.786であつて、比較的高い相関を示していた。そこで、この相関図から両ツ液による陽性者の一致状況を検討すると、両ツ液のいずれによつても陽性を示したものは897例中753例(84.0%)、陰性および疑陽性を示したものは86例(9.6%)で、成績の一致しなかつたものが58例(6.4%)であつた。この不一致58例をさらに詳細に検討すると、PPD-sで陽性となつたものが56例(6.2%)あり、他の2例(0.2%)はPPD-sで陰性あるいは疑陽性であつてPTでは陽性を示したものであつた。すなわち、

図5 PPD-s 0.06γ/0.1ml と PT 0.028γ/0.1ml との発赤の大きさの相関関係



PPD-sでは897例中78例(0.9%)であつたのに対し、PTでは34例(0.4%)であつて、PPD-sの場合にはPTの場合の約2倍の形成率が認められた。

さて、PTもPPD-sと同様に旧ツ液に比して明らかな硬結を示すものが極めて多かつた。そこで、確実に硬結として触知しえたものの触知率を両ツ液間で比較してみると、表5のごとく、PPD-sの場合には897例中293例(32.7%)、PTの場合には186例(20.7%)であつて、PPD-sによる反応の方がPTの場合の約1.5倍の硬結触知率を示していた。

考 案

PPD-sの実用化のために、われわれはその適当な濃度を求めんとし、PPD-sの力価を一応わが国で広く用いている2000倍旧ツ液にあわすことに努めた。しかし、PPD-sと旧ツ液とでは、質的に反応様相を異にする2種のツ液であるために、従来われわれが用いている旧ツ液間の力価確認試験法によつて比較するのは極めて困難なことであつた¹⁾。

PPD-sによるツ反応判定の指標としては、われわれの成績によると、1) 比較する両ツ液の発赤(2重発赤のものはその内径)の大きさの比の平均値(Ratio)と硬結の大きさの比の平均値とはほぼ同一の値を示すこと; 2) 硬結の大きさを計測しうるものは発赤の大きさ10mm以上を呈するものに比して例数が少ないこと; 3) 硬結の触知には個人差が大きいために、その大きさを計測しうるものと然らざるものとの間に個人差が大きいこと、などの諸点から考えて、旧ツ液の判定時と同様に発赤の大きさをを用いるのが良いと考えた²⁾。かかる観点から、精製ツの力価の比較を行う際にも、一応両ツ液による反応の発赤の大きさによつて合せることにした。

まず予研製のPPD-sと2000倍旧ツ液との力価を比較したところ、さきに述べたごとく¹⁾、発赤の大きさでみればPPD-s 0.06 γ /0.1mlは2000倍旧ツ液よりやや高力価であつた。また、PTと2000倍旧ツ液との力価を比較すると、発赤の大きさでみてPT 0.028 γ /0.1mlが2000倍旧ツ液とほぼ等しいことが認められた。そこでPT 0.028 γ /0.1mlとPPD-s 0.06 γ /0.1mlとを比較してみると、PPD-sの方がPTよりもやや高力価であつた。

次に、PPD-s、PTおよびわが国の旧ツ液の3者間のツ反応様相をその発赤の大きさがほぼ等しい濃度にお

いて比較してみると、PPD-sおよびPTはいずれも旧ツ液に比して明らかな鮮紅色の発赤を示し、かつ明確な硬結を触知しうるものが多く、その硬結触知率および2重発赤の形成率は旧ツ液の2倍以上を占めていた。すなわち、PPD-sおよびPTはその発赤の大きさが等しい反応を示す場合でも、その他のツ反応様相からみると旧ツ液によるよりも強反応であることが認められた。

以上のごとく、ツ反応の発赤の大きさからみてほぼ等力価と思われる日本の2000倍旧ツ液とPT 0.028 γ /0.1mlとを比較した成績から考えると、日本の2000倍旧ツ液は約ITUに該当することになった。したがつて国際標準2000倍旧ツ液は5TUであるとの記載にしたがうと、日本の2000倍旧ツ液と国際標準のそれとの力価が一致しないことになる。すなわち、国際標準2000倍旧ツ液は日本の標準2000倍旧ツ液よりもはるかに高力価であろうと考えられるが、この両旧ツ液間の差については目下検討中であるので、別に報告する予定である。

結 論

われわれは国際標準精製ツ(PT)とわが国の2000倍旧ツ液およびPPD-sとによるツ反応を学童生徒において比較し、次の成績を得た。

- 1) ツ反応の発赤の大きさで比較すると、PT 0.028 γ /0.1mlは2000倍旧ツ液0.1mlとほぼ等しく、PPD-s 0.06 γ /0.1mlよりやや弱いと見なされた。
- 2) PTによる反応は、PPD-sによる場合と同様に、旧ツ液による反応よりも明らかな鮮紅色を呈し、かつ明確な硬結を示すものが多かつた。
- 3) 発赤の大きさがほぼ等しい場合でも、その硬結触知率および2重発赤形成率はPTおよびPPD-sの方が旧ツ液よりも高率であり、またPTはPPD-sよりも低率であつた。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた柳沢部長に感謝する。

主 要 文 献

- 1) 前田道明他：結核(第6報)、32:699, 昭32.
- 2) 前田道明他：結核(第7報)、33:7, 昭33.
- 3) 前田道明他：結核(第8報)、33:88, 昭33.
- 4) Jensen, K.A. etc.: Tubercle, 19:385, 1938.