

PPD-s(精製ツベルクリン)によるツ反応検査方法について

第 1 報 各種濃度の PPD-s によるツ反応の非特異的反応について

松 本 幸 久

国立予防衛生研究所結核部 (指導 柳沢 謙)

受 付 昭和 33 年 10 月 4 日

緒 言

大八木¹⁾は結核未感染, BCG 未接種乳幼児の 2,000 倍, 500 倍および 100 倍希釈旧ツベルクリン液 (以下旧ツ液と略) による非特異的反応を観察し, 使用する旧ツ液が濃くなればそれにつれて, 非特異的反応も大きくなることを認めている。また前田²⁾も報告しているごとく, 旧ツ液による反応の陰, 陽性判定の限界には不明瞭な場合が相当の率にみられる。これらは旧ツ液がツベルクリン活性物質以外に種々の不純物を含有することによる現象であると推察される。これに対して, ツベルクリン活性物質を主成分とすると考えられる PPD-s (精製ツベルクリン) を用いれば, 非特異的反応の部分と特異的反応の部分とを, 旧ツ液によるよりもさらに明らかに分けうる可能性が考えられる。然りとすれば PPD-s を用いることによりいわゆる疑陽性の範囲のものは, 旧ツ液の場合よりもはるかに減少するであろう。ツ反応の発赤の大きさの度数分布曲線からみると, 疑陽性者にぞくする部分を減ずるためには, 次の点を考慮すべきであろう。

1) もし PPD-s がツベルクリン活性物質のみからなる程度にまで精製されたものであるならば, 非特異的反応の部分は旧ツ液のそれよりも明らかに狭い範囲となり, 濃度を増加しても大きくは変動しないであろう。

2) もし非特異的反応の部分が濃度の増加によつてもほとんど変動しないとするならば, ある程度までその濃度をあげれば特異的反応を非特異的反応からさらに明確に分離できるかもしれない。

かかる観点から, われわれ³⁾は PPD-s による反応の特異性について検討を加えた。すなわち, ツ反応検査および BCG 接種を行ったことのない鹿児島県大島郡住用村の住民および比較的検診を行っていない静岡県 K 地域の小・中学生以外の住民を対象とし, 2,000 倍旧ツ液と PPD-s 0.06 γ /0.1 ml, また 2,000 倍旧ツ液と PPD-s 0.12 γ /0.1 ml とをそれぞれ同一人に注射して, それらの成績からツ反応の陽性限界値を規定する非特異的反応曲線は, PPD-s の濃度が高くなつても, 0.12 γ 程度までではほとんど変動せず, 2,000

倍旧ツ液のそれと大差がないことをみとめた。またツ反応検査および BCG 接種の既往のほとんどない静岡県 K 地域の未就学乳幼児に対して, 各被検者の両側の前膊屈側部にそれぞれ PPD-s 0.06 γ /0.1 ml, および PPD-s 0.02, 0.04, 0.06, 0.10 γ /0.1 ml を注射して, これら 4 群について反応の大きさの度数分布を調べ, PPD-s による反応の非特異的反応は 0.04~0.10 γ /0.1 ml の濃度間では相互に大差はないが, 0.02 γ になると 0.06 γ の場合よりも少なかつたし, さらに結核検診の処女地である奄美大島での検診成績から PPD-s の濃度が 0.12 γ /0.1 ml となつても非特異的反応の出現率は 0.06 γ の場合と大差がなく, 以上の成績から PPD-s は旧ツ液に比してかなり精製されたツ液であるといっていると報告した。私は前報と同様な観点からまず最初に 2 才未満の健康な結核未感染, BCG 未接種の乳幼児を対象として PPD-s の人体における非特異的反応をしらべたので, ここに報告したいと考える。

研究 方 法

使用 PPD-s 液: PPD-s は予研製の Lot No. 15 4) の凍結乾燥粉末を 磷酸塩緩衝液で 0.03, 0.06, 0.1₂ および 0.24 γ /0.1 ml に溶解し, 溶解後は冷蔵保存して 1 週間以内に使用した。

対象: ツ反応検査および BCG 接種を行ったことのない東京都杉並区内在住の健康な 2 才未満の乳幼児である。

ツ反応注射術式: ツ反応の注射術式は 1.0 cc 容量のツベルクリン用皮内注射器と皮内針を用い, 注射器の目盛に従つて 0.1 cc ずつ正確に初回部位である前膊屈側中央部の皮内に注射した。このさい確実に皮内注射が行われなるときには, 注射部位をその上下に変えて再度実施した。器具の消毒は乾熱滅菌により, PPD-s の各濃度ごとに専用注射器および専用針を用いた。

ツ反応判定方法: ツ反応の判定は型のごとく注射後 48 時間目に行い, 従来通り発赤, 硬結, 2 重発赤の有無およびその大きさを計測記載した。なお注射および判定は同一人が行った。

研究成績

非特異的反応の検討方法として従来の対照液は用いず、全く未感染と思われるBCG未接種の健康な乳幼児に対してPPD-s 0.03, 0.06, 0.12 および 0.24 γ /0.1 ml をそれぞれ前記術式に従つて注射、判定した。非特異的反応の出現頻度を検討するために、これらの4群について反応の大きさの度数分布をしらべた成績は表1のごとくである。各群の対象数は0.03 γ 群では550

表1 東京都杉並区内の結核未感染BCG未接種の2才未満の乳幼児における4種のPPD-s (0.03, 0.06, 0.12 および 0.24 γ /0.1ml) の発赤の大きさの度数分布(実測値と理論値)

PPD-s 発赤の 大きさ mm	0.03 γ / 0.1ml		0.06 γ / 0.1ml		0.12 γ / 0.1ml		0.24 γ / 0.1ml	
	実測 値例	理論 値例	実測 値例	理論 値例	実測 値例	理論 値例	実測 値例	理論 値例
～0.4	16	8.1	3	2.7	0		0	
0.5～1.4	20	29.4	12	15.0	0	1.0	1	3.6
1.5～2.4	31	64.5	39	54.3	3	8.8	2	13.1
2.5～3.4	135	110.1	125	115.5	43	35.5	44	31.0
3.5～4.4	191	131.4	200	144.9	82	68.3	71	48.3
4.5～5.4	70	109.8	65	107.1	48	62.8	41	49.6
5.5～6.4	36	64.2	31	46.6	23	27.5	21	33.6
6.5～7.4	29	26.3	15	12.0	8	5.8	8	15.0
7.5～8.4	20	7.5	7	2.3	3		7	4.4
8.5～9.4	2	1.5	3		0		3	
9.5～10.4	0		0		0		0	
10.5～11.4	0		0		0		2	
計	550	552.8	500	500.4	210	209.7	20	198.6
平均値	3.946mm		3.878mm		4.336mm		4.515mm	
標準偏差	1.67032mm		1.37472mm		1.16189mm		1.54596mm	

調査期間：昭和31年11月～32年12月

名、0.06 γ 群では500名、0.12 γ 群では210名、0.24 γ 群では200名であつた。実測値による発赤の大きさの度数分布曲線を描いてみると、図1, 2, 3および4に示したごとく、いずれの群も正規分布型とみなしうるので、 $y = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \cdot e^{-\frac{(x-m)^2}{2\sigma^2}}$ なる式に従つて解析を試みた。

まず各群の発赤の大きさの平均値は、0.03 γ 群では3.946 mm、0.06 γ 群では3.878 mm、0.12 γ 群では4.336 mm、0.24 γ 群では4.515 mmで各群ともおおむね3.9～4.5 mmの間であつた。ついでこれらの曲線の巾を示す標準偏差は0.03 γ 群では1.67032 mm、0.06 γ 群では1.37472 mm、0.12 γ 群では1.16189 mm、0.24 γ 群では1.54596 mmで、4群間に大差はみられ

図1 東京都杉並区内の結核未感染BCG未接種の2才未満の乳幼児(550名)におけるPPD-s 0.03 γ /0.1 mlの発赤の大きさの度数分布曲線(実測値と理論値)

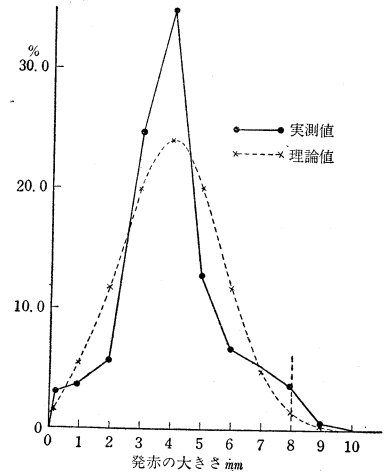
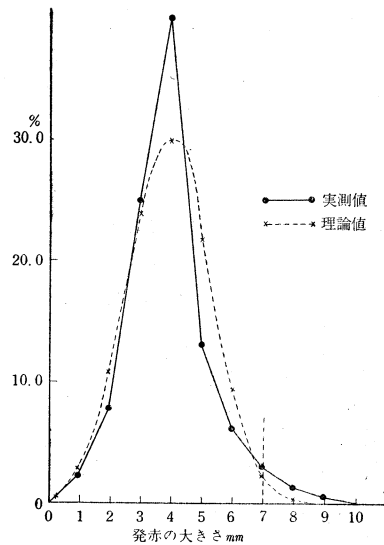


図2 東京都杉並区内の結核未感染BCG未接種の2才未満の乳幼児(500名)におけるPPD-s 0.06 γ /0.1 mlの発赤の大きさの度数分布曲線(実測値と理論値)



ない。これらを解析してえられた理論値の度数分布およびその曲線は表1、図1, 2, 3および4に示されたごとくである。

さてツ反応の判定基準を求める方法としては、さきに前田⁵⁾がのべているごとく、累積度数による方法と面積による検討法との2法が考えられるが、ここでは後者に従つて検討することにした。すなわちツ反応の信頼度をP%とした場合の判定基準を求めるには、非特異的反応を表現している4群の度数分布曲線がそれぞれかこむ面積のP%を占めるときの発赤の大きさを陽性者の

図 3 東京都杉並区内の結核未感染 BCG 未接種の 2 才未満の乳幼児 (210 名) における PPD-s 0.12 γ /0.1 ml の発赤の大きさの度数分布曲線 (実測値と理論値)

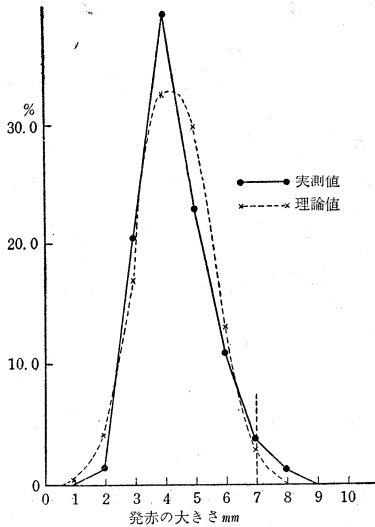
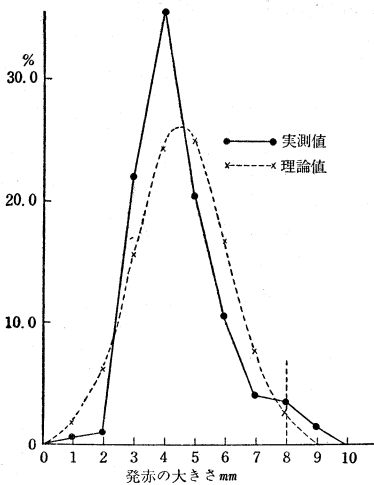


図 4 東京都杉並区内の結核未感染 BCG 未接種の 2 才未満の乳幼児 (200 名) における PPD-s 0.24 γ /0.1 ml の発赤の大きさの度数分布曲線 (実測値と理論値)



限界値とすればよいわけである。

ツ反応の信頼度を 99 % とすると陽性と疑陽性との境は 0.03 γ 群では $7.835 \approx 8 \text{ mm}$, 0.06 γ 群では $7.078 \approx 7 \text{ mm}$, 0.12 γ 群では $7.041 \approx 7 \text{ mm}$, 0.24 γ 群では $7.914 \approx 8 \text{ mm}$ で、陽性と疑陽性との境は濃度が異なる 4 群の間でも 7~8 mm の間であることがわかった。さらに非特異的の反応を表現している 4 群の実測度数分布およびその理論度数分布の曲線を重ねて描いてみると、図 5, 6 のごとく、曲線の右側部分が X 軸

図 5 東京都杉並区内の結核未感染 BCG 未接種の 2 才未満の乳幼児における 4 種の PPD-s (0.03, 0.06, 0.12 および 0.24 γ /0.1 ml) の発赤の大きさの度数分布曲線 (実測値) の比較

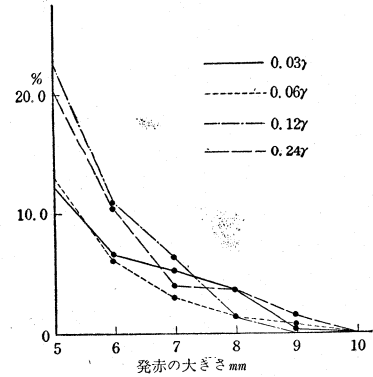
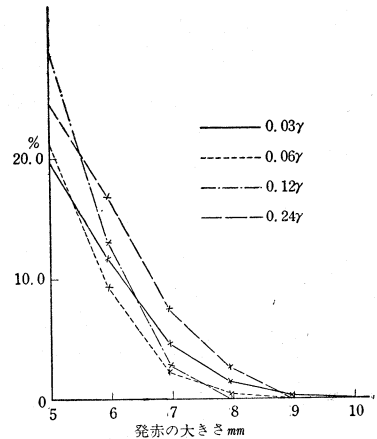


図 6 東京都杉並区内の結核未感染 BCG 未接種の 2 才未満の乳幼児における 4 種の PPD-s (0.03, 0.06, 0.12 および 0.24 γ /0.1 ml) の発赤の大きさの度数分布曲線 (理論値) の比較



におちてゆくところはほとんど同一の発赤の大きさであることがわかる。したがって 0.24 γ まで濃度が高くなるにつれて陽性限界値が高くなる傾向は認められなかった。換言すると、非特異的の反応の出現率は旧ツ液の場合と異なり、PPD-s の場合には実際に用いられる濃度の範囲では PPD-s の濃度とは関係のないことが明らかとなった。なお 10 mm を陽性と疑陽性との境としたときのツ反応の信頼度を計算してみると、各群とも 99.9 % 以上になった。

考 案

さきに細井ら⁶⁾は結核未感染動物 (モルモット) における PPD-s の非特異的の反応を調べて、PPD-s 100

γ までは対照液とほぼ同程度の非特異的反応を示すにすぎないことを報告している。この動物試験成績に対比して、人体における非特異的反応を調べたわれわれの成績によると、PPD-s 0.04~0.12 γ/0.1 ml では非特異的反応に大差がなかった。PPD-s がツベルクリン活性因子を主成分とするものである以上、精製度が高いほど人体に用いる程度の PPD-s の濃度においては、非特異的反応の出現頻度には各種濃度の PPD-s 間には大差を示さないはずである。私は、非特異的反応の検討として従来の対照液を用いず、全く結核未感染と思われる BCG 接種の既往のない健康な乳幼児に PPD-s 0.03, 0.06, 0.12 およびさらに 0.24 γ/0.1 ml の 4 種類の濃度の PPD-s を注射したものについて、48 時間判定時の発赤の大きさの度数分布をしらべて、それを非特異的反応の分布としてその度数分布曲線の解析を試みた。その結果ツ反応の信頼度を 99 % とすると陽性限界値は、0.03 γ 群では 8 mm, 0.06 γ 群では 7 mm, 0.12 γ 群では 7 mm, 0.24 γ 群では 8 mm で各群とも 7~8 mm の間におさまっている。濃度のもつとも低い 0.03 γ 群ともつとも高い 0.24 γ 群が 8 mm で、その間の 0.06 γ 群と 0.12 γ 群が 7 mm であるが、これらの差異は誤差範囲にぞくするものと考えてよからう。さらに陽性限界値を 10 mm とすると、ツ反応の信頼度はいずれの濃度においても 99.9 % 以上となる。

以上の成績から PPD-s の濃度が増加しても、それらの非特異的反応の出現率は 0.03~0.24 γ/0.1 ml の

間では相互に大差がないということがわかった。

結 論

私は PPD-s の 2 才未満の健康な結核未感染、BCG 未接種の乳幼児を対象として、非特異的反応の出現頻度を検討し、次の成績をえた。

PPD-s による反応の非特異的反応は 0.03, 0.06, 0.12 および 0.24 γ/0.1 ml の濃度間では相互に大差がなく、その陽性限界値は 99 % の信頼度で 7~8 mm であつた。陽性限界値を 10 mm とするとこれら 4 群とも信頼度は 99.9% 以上になつた。

終りに臨み御校閲、御指導を賜つた柳沢部長に感謝する。

文 献

- 1) 大八木重郎・柳沢謙他：ツベルクリン反応，金原出版株式会社，昭30.
- 2) 前田道明・室橋豊穂他：胸部疾患，2：223，昭33.
- 3) 前田道明・室橋豊穂他：胸部疾患，2：412，昭33.
- 4) 細井正春他：結核，32：176，昭32.
- 5) 前田道明：胸部疾患，1：2，昭32.
- 6) 細井正春他：結核，32：233，昭32.