

学童における結核抗体の研究(第2報)

とくに BCG 接種前後における数種濃度の PPD-s による皮内反応の推移について

樋 渡 喜 一・根 津 尙 光・永 山 公 平*
 進 藤 宙 二・金 子 康 男・檜 山 斌 男
 歌 橋 昭 和・芳 賀 邦 夫・糸 井 教 雄
 細 田 行 隆・矢 口 秀 男・中 西 精 作
 山 口 巖・内 藤 昭 三・丸 山 寛

*茨城県衛生研究所
 東京大学伝染病研究所

受付 昭和35年12月24日

緒 言

すでにわれわれは数回にわたってツベルクリン皮内反応も抗原抗体反応であるとの立場からいろいろの角度から検索を行い、とくに高稀釈域における反応について定量的考慮の必要であることを主張してきた^{1)~8)}。すなわち高稀釈域における反応はツベルクリンアレルギーの増強による反応域の増大によるものばかりでなく、感染初期(または増悪期)における反応(いわゆるアレルギー前期における反応)として診断上意義あるものと考えている。さらに前報⁵⁾ではOTによるBCG接種前後の定量的ツベルクリン反応の推移を調べ、高稀釈ツベルクリンに対する反応は、BCG接種の初期で2,000倍またはさらに濃厚なツベルクリン液に対する反応が発現する以前に、より強い反応を示し3~6ヵ月以後に2,000倍OTで陽性になる時期には高稀釈域の反応はかえって減弱することを認めた。またBCG接種前および接種後3~6ヵ月以後に高稀釈域に対して陽性反応を示したもののなかから発病者を認め、その他の例からは発病者のなかつたことを報告し、BCG陽転と自然感染の鑑別、結核の早期診断等に高稀釈ツベルクリンの意義のあることを主張してきた。

今回はPPD-sを用いてBCG接種前後の定量的ツベルクリン反応を経過を追って行い、同時にTA₂¹⁶⁾を抗原とした赤血球凝集反応および溶血反応を行って皮内反応と血中抗体の変動を追求した。(血中抗体の変動についての詳細は別に報告する。)

材料および方法

1) 検査対象：茨城県高萩市某小学校児童1,415名についてあらかじめ2,000倍OTにより検査し、その陰性および疑陽性者760名について検討した。

2) a) ツベルクリン反応：Pennsylvania大学の

Seibert教授から分与を受けたPPD-sを所定の磷酸緩衝液(Na₂HPO₄·12H₂O 4.774g, KH₂PO₄ 0.363g, NaCl 8.0gを1,000mlの蒸留水に溶解し、5% Phenol 100mlを混合したもの)で接種直前に0.1ml中に2%, 0.2%, 0.02%を含有するように稀釈し、0.02% (1st dose)と他の濃度の1つを組合わせた3群および別に対照群として予研浅見博士から分与を受けたOT原液を0.02%のPPD-sと等力価の10,000倍および500倍に稀釈した1群を設定した。各群について2種の濃度のツベルクリン液0.1mlずつを同時に左前膊屈側中央部に約3cm離して別々に皮内注射した。判定は濃度によつて判定基準を変えなければならないはずであるし、またOTおよびPPD-sによる反応を発赤の大きさおよび程度だけで質的考慮なしには比較できないけれども、一応0.02%のPPD-sおよび10,000倍OTについては直径6mm以上の硬結を陽性反応の基準としさらに2%, 0.2%, 0.002%については現行法のOTによる判定基準を参考とした。皮内反応の実施はBCG接種直前、1ヵ月後、3ヵ月後および6ヵ月後についてBCG接種による影響を考慮して経過を追って行った。

b) 血清反応：採血は前記皮内反応実施と同時に経過を追って行った。採取した血清はただちに凍結保存し検査時室温で融解して使用した。赤血球凝集反応の手技はMiddlebrook-Dubos法に従い、溶血反応は進藤・Middlebrook方式により補体量を4, 2, 1, 0.5, 0.25単位と減量して補体減量による溶血反応域を追及した。感作抗原は伝研試験製造部より分与を受けた精製ツベルクリンTA₂¹⁶⁾を従来使用してきたLederle Laboratories Divisionの製法によるFr. IIと等力価にあたる4,000倍に稀釈して使用した。

成 績

A)

検査対象 1,415 名 (前回の BCG 接種は 1 年前に行っている) 中 2,000 倍 OT で陰性および疑陽性の反応を示した 760 名 (うち PPD 群 467 名, OT 群 293 名) では表 1 に示すように, BCG 接種前に 0.02 γ の PPD-s による陽性者は 2,000 倍 OT 疑陽性者 144 名中 34 名 (23.6%), 2,000 倍 OT 陰性者 323 名中 29 名 (9.0%) であった。対照群すなわち 10,000 倍 OT では 2,000 倍 OT での疑陽性者 35 名中 7 名 (20%), 陰性者 158 名中 10 名 (6.3%) が陽性でともに疑陽性群の方に陽性率が高かった。また硬結を伴わない 6 mm 以上の発赤は OT 群に比して PPD 群に少なかった。血清反応を行った 297 名では赤血球凝集反応は PPD 群 170 名中 83 名 (48.8%), 対照群 127 名中 54 名 (42.5%) が陽性であった。また両群の 2,000 倍 OT による陰性者でもそれぞれ 43.3%, 45.3% が赤血球凝集反応が陽性であった。溶血反応でも PPD 群で 17.6%, OT 群で 8.7% が陽性であり, 2,000 倍 OT 陰性者でもそれぞれ 17.5%, 6.5% が溶血反応陽性であった。

B)

(1) 経過を追って行った定量的 ツベルクリン皮内反

図 1

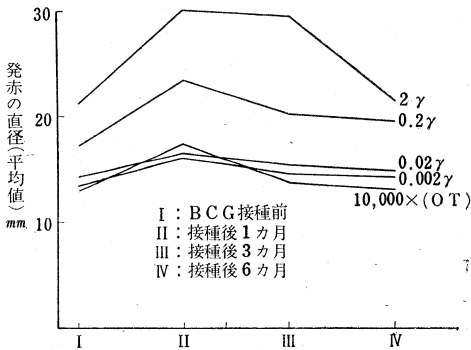
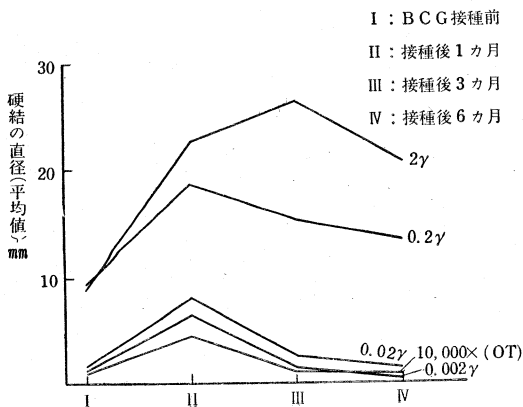


図 2



応における反応の強さの変動は図 1, 2 に示したように発赤の平均値では PPD-s 2 γ 使用群では 1 カ月, 3 カ月に最高の反応を示し, PPD-s 0.2 γ , 0.02 γ , 0.002 γ および OT 10,000 倍使用群ではいずれも 1 カ月後を最高とする反応様相を示した。硬結の平均値では PPD-s 2 γ の場合は 3 カ月後に最高の反応がみられ, ついで 1 カ月後に高度の反応がみられた。PPD-s 0.2 γ , 0.02 γ , 0.002 γ および OT 10,000 倍による硬結はいずれも 1 カ月後にもつとも強い反応がみられた。

(2) 個々の例についてみると BCG 接種後の皮内反応の推移は非常に複雑で種々の異なつた反応様相を示し

表 1

分類 OT 2,000 \times	ツベルクリン反応		血清反応				
	例数	PPD-s 0.02 γ	例数	赤血球凝集反応 溶血反応			
疑陽性	144	陽性 34(23.6%)	50	31(62.0%) 9(18.0%)			
		疑陽性 10(6.9%)					
		陰性 100(69.5%)					
陰性	323	陽性 29(9.0%)	120	52(43.3%) 21(17.5%)			
		疑陽性 21(6.5%)					
		陰性 273(84.5%)					
計	467		170	83(48.8%) 30(17.6%)			
OT 2,000 \times	OT 10,000 \times						
		対照群	疑陽性	35	陽性 7(20.0%)	32	15(46.9%) 5(15.3%)
					疑陽性 5(14.3%)		
陰性 23(65.7%)							
陰性	158	陽性 10(6.3%)	95	39(45.3%) 8(6.5%)			
		疑陽性 19(12.0%)					
		陰性 129(81.7%)					
計	293		127	54(42.5%) 11(8.7%)			

判定 { 陽性: 硬結 6mm 以上
疑陽性: 硬結を伴わない 6mm 以上の発赤
陰性: 硬結 6mm 以下

た。すなわちただちに反応が増強するもの, あるいは直後に陰性化して数ヵ月後に再び陽性化するもの等さまじまの様相であつて, そのうち主な例を示すと表 2 のようになる。表中 0.02 γ と 2 γ を使用した例 No. 19, No. 159 ではともに 2 γ の方が強い反応を示し, しかも 1 カ月後に最高の反応を示しているが, 0.02 γ と 0.2 γ 使用例では No. 31, No. 302 はともに BCG 接種前には 0.02 γ の方が 0.2 γ よりも強く反応しているが, 1 カ月後にはともに 0.2 γ に強い反応がみられ, No. 31 は 6 カ月後, No. 302 は 1 カ月後を最高とする反応様相であつた。0.02 γ と 0.002 γ 使用例では No. 378 は BCG 接種後 1 カ月が最高で 0.02 γ の方が 0.002 γ

表 2

番号	学年	性	ツ反応	分類	ツベルクリン 反 応			
					I	II	III	IV
19	1	♂	-	0.02 γ	$\frac{7 \times 9}{7 \times 9}$ H	$\frac{12 \times 13}{12 \times 13}$ H	$\frac{-}{8 \times 9}$ H	$\frac{+}{4 \times 4}$ H
				2 γ	$\frac{13 \times 16}{13 \times 16}$ H	$\frac{22 \times 22}{24 \times 24(33 \times 41)}$ H	$\frac{13 \times 15}{13 \times 18}$ H	$\frac{23 \times 27}{23 \times 27}$ H
159	3	♂	-	0.02 γ	$\frac{9 \times 9}{12 \times 13}$ H	$\frac{-}{0}$	$\frac{-}{0}$	$\frac{-}{0}$
				2 γ	$\frac{14 \times 17}{14 \times 17}$ H	$\frac{14 \times 19}{18 \times 22(28 \times 38)}$ H	$\frac{14 \times 18}{15 \times 20}$ H	$\frac{16 \times 21}{16 \times 21}$ H
31	1	♂	±	0.02 γ	$\frac{7 \times 7}{7 \times 7}$ H	$\frac{8 \times 8}{8 \times 8}$ H	$\frac{+}{8 \times 9}$ H	$\frac{9 \times 10}{11 \times 13}$ H
				0.2 γ	$\frac{-}{0}$	$\frac{12 \times 14}{12 \times 14}$ H	$\frac{13 \times 14}{13 \times 14}$ H	$\frac{13 \times 14}{19 \times 20}$ H
302	4	♂	-	0.02 γ	$\frac{8 \times 8}{10 \times 10}$ H	$\frac{-}{9 \times 9}$ H	$\frac{-}{0}$	$\frac{-}{0}$
				0.2 γ	$\frac{-}{0}$	$\frac{16 \times 17}{27 \times 32}$ H	$\frac{12 \times 13}{12 \times 13}$ H	$\frac{+}{11 \times 16}$ H
69	1	♂	±	0.02 γ	$\frac{11 \times 11}{11 \times 11}$ H	$\frac{-}{0}$	$\frac{-}{0}$	$\frac{11 \times 15}{11 \times 15}$ H
				0.002 γ	$\frac{-}{5 \times 6}$ H	$\frac{-}{6 \times 6}$ K	$\frac{+}{8 \times 9}$ H	$\frac{-}{6 \times 6}$ H
103	1	♀	-	0.02 γ	$\frac{-}{0}$	$\frac{-}{12 \times 13}$ H	$\frac{10 \times 10}{10 \times 10}$ H	$\frac{8 \times 8}{10 \times 11}$ H
				0.002 γ	$\frac{±}{4 \times 5}$ H	$\frac{11 \times 11}{11 \times 11}$ H	$\frac{-}{8 \times 8}$ H	$\frac{-}{0}$
355	5	♂	-	0.02 γ	$\frac{7 \times 8}{7 \times 8}$ H	$\frac{±}{11 \times 12}$ H	$\frac{11 \times 12}{11 \times 12}$ H	$\frac{13 \times 17}{13 \times 17}$ H
				0.002 γ	$\frac{-}{0}$	$\frac{10 \times 10}{14 \times 15}$ H	$\frac{-}{6 \times 7}$ H	$\frac{-}{0}$
378	5	♂	-	0.02 γ	$\frac{-}{8 \times 8}$ H	$\frac{12 \times 12}{12 \times 12}$ H	$\frac{15 \times 17}{15 \times 17}$ H	$\frac{11 \times 11}{11 \times 11}$ H
				0.002 γ	$\frac{-}{0}$	$\frac{5 \times 6}{5 \times 6}$ H	$\frac{-}{0}$	$\frac{-}{0}$
507	5	♂	±	0.02 γ	$\frac{-}{4 \times 5}$ H	$\frac{-}{0}$	$\frac{-}{6 \times 6}$ K	$\frac{+}{6 \times 6}$ H
				0.002 γ	$\frac{-}{0}$	$\frac{-}{0}$	$\frac{7 \times 8}{7 \times 8}$ H	$\frac{-}{0}$

I : BCG 接種前

II : 接種後1ヵ月

III : 接種後3ヵ月

IV : 接種後6ヵ月

ツ反応の成績は 2,000 倍 OT による

より強い反応を示したが、他の No.69, No. 103, No. 355, No. 507 はともに最初は 0.002 γ の方が 0.02 γ より強い反応を示し、ついで 0.02 γ が強く反応するという推移を示した。しかも 0.002 γ の最高反応時期が No. 103, No. 355 は 1 ヵ月後、No. 69, No. 507 は 3 ヵ月後となっている。

考 察

先に BCG 接種前後のツベルクリン皮内反応の推移を 2,000 倍、10,000 倍および 50,000 倍 OT による定量的ツベルクリン皮内反応を行って追及し、2,000 倍

OT については多くの報告のように BCG 接種後 3 ~ 4 ヵ月を最高とする反応の推移であつたが、1 ヵ月後では 2,000 倍 OT では陰性または疑陽性で、10,000 倍でそれより強い反応を示す例が圧倒的に多く、BCG 接種後 1 ヵ月ころは 3 ヵ月以後と逆な傾向にあり、また BCG 接種後 3 ヵ月、6 ヵ月または接種前に 2,000 倍 OT による皮内反応陰性または疑陽性で 10,000 倍 OT および 50,000 倍 OT による皮内反応がより強い場合があつた。このような例からの発病者がかなりあり、自然陽転者もみられた。そしてその他の例からはそのようなことはみられなかつたことから 10,000 倍またはさら

に高稀釈による皮内反応は BCG 接種初期、または感染初期の反応であり、BCG 陽転と自然感染の鑑別、BCG 潰瘍および発病の予防上意義あるものとして報告し⁵⁾ さらに感染初期の臨床例についても報告した⁶⁾。河盛らも 2,000 倍 OT とともに 10,000 倍 OT による皮内反応を併用することにより、自然感染と BCG 陽転を面然と鑑別することはできないが、要養護者の鑑別に意義があると考えている¹⁹⁾。

精製によるツベルクリン力価の安定度、陽性率、判定基準等については 2, 3 の問題は残されているが今回は OT に比較して特異性の高い標準精製 ツベルクリン (PPD-s) を使って、定量的ツベルクリン皮内反応、とくに高稀釈域における皮内反応の意義および感染初期のアレルギー状態の様相を血清反応を併用して追及した。

その結果表 1 に示したように BCG 接種前 2,000 倍 OT によつて陰性または疑陽性者でも約 50% 近くが赤血球凝集反応陽性であり、また約 10% が溶血反応陽性であったことは、いろいろのことを考えなければならぬであろうが、とにかく見逃すことのできない事実である。PPD-s 0.02 γ 、OT 10,000 倍による反応がほとんど同様の反応様相を示したが、ともに 2,000 倍 OT による疑陽性群に 20% 以上の陽性例がみられたことは血中抗体の陽性率とあわせて考えると 2,000 倍 OT だけの定性検査では不十分であることを示すものであり、とくに疑陽性対象については十分の注意を払わなければならないことである。なお硬結を伴わない 6 mm 以上の発赤を示すものが PPD-s 群では OT 群の約半数であったことは、比較的少数例の検査であるから断定できないとしてもおよそ診断液として PPD-s の方が優れている結果であろう。

経過を追つて行つた定量的ツベルクリン皮内反応については図 1, 2 に示したように 2 γ では発赤と硬結の反応様相が違い発赤は 1 カ月後および 3 カ月後、硬結は 3 カ月後を最高とする反応様相であつたが、0.2~0.002 γ における反応は発赤、硬結ともに 1 カ月後が最も強く反応した。これらの反応様相、とくに高稀釈液による陽性反応を示すものは感染初期の特異反応として診断的意義のあるものと考えられるのである。

全体としての変動は上記の通りであるが個々の例については表 2 に示したようにツベルクリンの濃度によつても異なり、複雑であつて、BCG 接種後ただちに増強されたり、あるいは直後に陰性化して数カ月後に再び陽性化したり、また経過を追つて観察すると濃度によつて最高反応を示す時期に相違が起つたりしている。これは図 1, 2 の結果とあわせ考えると奇異とも思われる反応様相であるが、ツベルクリン皮内反応が抗原抗体反応であり、最適比によると考えることによつて十分理解できることである。以上のことからツベルクリン皮内反応を

行う場合、現行法による陰性、疑陽性者に対してはとくに定量的検査の必要性が痛感される。

結 論

農村児童について BCG 接種前後のツベルクリン皮内反応の変動を数種濃度の PPD-s を使って検査し、同時に血清反応をも行つて次のような結果を得た。

1) BCG 接種前の 2,000 倍 OT 陰性または疑陽性者でも血中抗体の証明率が比較的高く赤血球凝集反応でそれぞれ 42.5%, 48.8%, 溶血反応でそれぞれ 8.7%, 17.6% であつた。PPD-s 0.02 γ および OT 10,000 倍 (対照) による皮内反応では 2,000 倍 OT による陰性者でも 9.0~6.3% の陽性率であつたが、疑陽性者では 23.6~20% の陽性率であつた。

2) PPD-s 0.2~0.002 γ では発赤硬結ともに BCG 接種の初期すなわち 1 カ月後に最高となる反応様相であり、2 γ では発赤は 1~3 カ月後、硬結は 3 カ月後に最高の反応を示した。個々の反応様相について考えると複雑な結果であるがツベルクリン皮内反応も抗原抗体反応であり最適比によると考えることによつて理解できる事柄である。

3) 以上の結果から PPD-s についても高稀釈域における陽性反応は感染初期の特異反応であり、同時に高稀釈域における定量的ツベルクリン皮内反応を経過を追つて行うことは結核の早期診断上意義あるものとする。

擲筆するにあたり、ツベルクリンの分与を受けた Prof. F.B. Seibert および予研浅見望博士の御厚意に謝意を表します。

本論文の要旨は昭和 33 年 10 月第 6 回日本アレルギー学会総会において発表した。

文 献

- 1) 進藤宙二・金子康男・若倉和美・羽生順一：結核研究の進歩，-1，219，昭28。
- 2) 進藤宙二・金子康男：臨床内科小児科，7：541，昭27。
- 3) 金子康男：アレルギー，2：325，昭29。
- 4) 金子康男・椎名富蔵・常泉与惣治：結核診療，9：465，昭30。
- 5) 金子康男：アレルギー，6：195，昭32。
- 6) 金子康男：アレルギー，6：403，昭33。
- 7) 進藤宙二：血清学の新しい見方と考え方，総合医学新書。
- 8) 進藤宙二：ツベルクリン皮内反応の血清学的検討，総合医学新書。
- 9) 柳沢謙 他：ツベルクリン反応，昭30。
- 10) Recent Investigations on Purified Tuberculin : Compiled by Research Committee of Tubercu-

- losis Japan, 1955.
- 11) The Conference on European BCG Programs :
Copenhagen Denmark 8-12th Sep. 1949,
issued by the International Tuberculosis
Campaign.
 - 12) F.B. Seibert & J.T. Glenn : Am. Rev.
Tuberc., 44 : 9, 1941.
 - 13) J.D. Aronson : Am. Rev. Tuberc., 30 : 727,
1934.
 - 14) J.D. Aronson : Am. Rev. Tuberc., 63 : 121,
1951.
 - 15) Report on the 5th Session : Expert Committee
on Tuberculosis, WHO Technical Report
Series, No. 32, 10, 1951.
 - 16) 武田徳晴 他 : 日本細菌学雑誌, 6 : 369, 昭26.
 - 17) T. Sindo, G. Middlebrook & R. Oestreicher :
Jap. J. Tuberc., 2 : 345, 1954.
 - 18) T. Sindo, R. Oestreicher & G. Middlebrook :
Jap. J. Tuberc., 3 : 54, 1955.
 - 19) 河盛勇造 他 : 臨床, 12 : 49, 昭29.
 - 20) 進藤宙二 : アレルギー, 5 : 361, 昭32.
 - 21) 進藤宙二 : 内科の領域, 5 : 35, 昭32.
 - 22) 進藤宙二 : 臨床内科小児科, 13 : 103, 昭33.