

ツベルクリン反応判定基準に及ぼす「ツ」反応の促進ならびに 遅発反応に関する研究

第3編 遅発反応の現行観察法に関する計測誤差の検討

村 井 章 悟

日本大学医学部公衆衛生学教室 (主任 及川周教授)

受付 昭和35年1月30日

第1章 緒 言

「ツ」反応の判定のさい、その測定誤差による計測値の動揺は当然考慮すべき問題であるが、最近にいたるまで詳しく検討されたことがなかつた。しかるに、近時「ツ」反応の反復施行部位に促進反応が発現するために判定が非常に困難になつてきたこと、また他方では遅発反応に関しても測定誤差の面からも批判を加える必要が生じてきた。「ツ」反応反復注射局所が促進反応のために判定に誤りを生じやすくなつてきたといつてもその誤認率は「ツ」反応性の変調により本質的に生じたものと、そのために生じた弱反応者の測定のさいの手技に基づく計測誤差によるものとが考えられる。「ツ」反応検査成績の判定者個人間の測定誤差については32年9月に「ツ」反応協同研究委員会(以下委員会と略す)主催で「ツ」反応の判定熟練者9名を選抜し、同一実験対象を計測することによつて比較検討を行なつた。その結果、「ツ」反応初回部位では常法の48時間計測値の個人差は、ほぼ3mm以下として差し支えないとの所見を得ている。また予研の前田らは「ツ」反応を3回判定し、その発赤径の測定誤差は3mm以下であることを確認しており、さらに室橋ら⁴⁵⁾は発赤測定法は硬結測定法よりもはるかに優れた方法であることを述べている。また前田ら¹⁵⁾は「ツ」反応検査およびBCG接種を受けたことのない集団である奄美大島の住民を対象とした「ツ」反応成績から99.8%の信頼度をもつて現行の「ツ」反応判定基準が妥当であることを認めている。著者は第3編においては「ツ」遅発反応の計測誤差を観察し、本反応の意義に関する再検討を行なうことを主眼とする実験を行なつたのでその所見を報告する。

第II章 研究方法

第1節 研究対象

対象は神奈川県M市立幼稚園児童106名で年齢は4~6才であつた。なお本対象は全員右前腕B部位に昨年5月「ツ」反応を確実にこなつてゐるもののみで

ある。

第2節 注射の部位および方法

右前腕B(「ツ」反応反復部位)および右前腕F部位(「ツ」反応初回部位)の2カ所を選び「ツ」液を注射した。注射部位名は第1編図1の命名に従つた。B部位を常用部位とせず反復部位としたのは過去に1回しか「ツ」注射を行なつておらず、常用部位とはいいがたいためである。何回以上反復されている場合を常用とするかは委員会においても討議された問題であるが、明確な限界を定めることは無理であつて、一般的に「ツ」注射既往歴が1~3回程度の場合を反復部位とし、それ以上(回数以上)の場合を常用部位としても差し支えないというのが諸家の総合的意見であるので今回はそれに従つた次第である。なおA、B、CおよびD部位の「ツ」反応性が等しく、実用部位として用いて差し支えないことは池上¹²⁾および著者⁴⁹⁾らが報告している。

第3節 検査方法

i) ツベルクリン液(以下「ツ」液と略す)

委員会が昭和32年度協同研究用として採択した結研製 Lot. No. 750, 2,000倍稀釈旧ツ液を用いた。

ii) 注射量および方法

上記「ツ」液について第1編の注射量および方法に準拠して実験を行なつた。実験にさいしては第1編と全く同様に充分注意を払つた。

iii) 観察方法

被検者全員について第9日目の両部位の「ツ」反応を発赤径、発赤の濃度ならびに色調、発赤の境界、二重発赤および硬結の有無の諸示標について著者自身で2回「ツ」判定を行ない、総合的に検討を行なつた。なお本研究の観察日として第9日目を選定したのは児童における遅発反応発現率は第9日目に高くなることが一般に認められていることを考慮したためである。

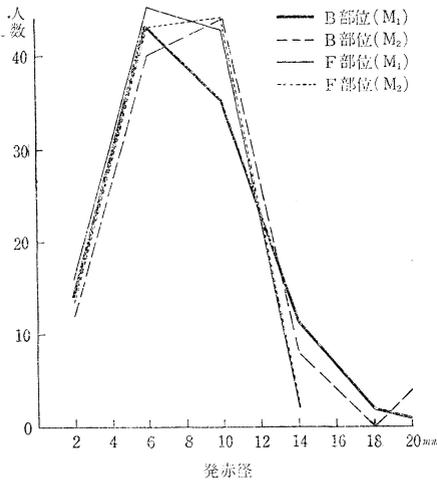
第III章 研究成績

第1節 B部位(反復部位)およびF部位(初回部位)の第9日目のM₁(第1回目の判定)およびM₂

(第 2 回目の判定) の「ツ」反応発赤径計測値の度数分布

図 1 に示すごとく、両部位の M_1 および M_2 の発赤径計測値の度数分布曲線はそれぞれ 6~10 mm を峰とする単峰曲線を描き 4 度数分布曲線はおおよそ 2~20 mm の間に分布されており、被検者全体として両部位の「ツ」反応性には差異を認めがたく、 M_1 および M_2 の発赤径計測値を比較すると M_2 のそのほうがやや大きい値を示す傾向がうかがわれたが有意差は認められなかった。すなわち両部位の 2 回判定による計測値のいずれもほぼ等しい成績を示していた。

図 1 「ツ」反応発赤径の度数分布 (第 9 日目測定値) (人員 106 名)



第 2 節 B および F 部位の M_1 および M_2 の「ツ」反応判定値の一致度

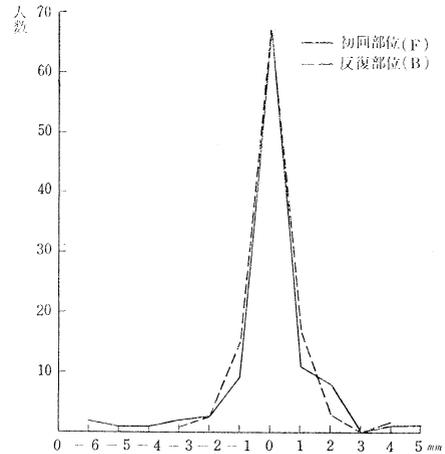
いま仮に現行判定基準により 9 日目の「ツ」反応計測値を陽性、疑陽性および陰性に分類し、 M_1 の判定値を標準として M_2 の一致率を観察してみたが M_1 より M_2 のほうがやや高い傾向にあつた。そして M_1 と M_2 の一致率は 9 日目の弱反応であつたにもかかわらず、かなりよい一致度を示した。

第 3 節 B 部位 (反復部位) および F 部位 (初回部位) の M_1 および M_2 の「ツ」反応発赤径計測値の差 ($M_2 - M_1$) の度数分布

初回部位および反復部位の M_1 および M_2 の発赤径計測値の差を求めその度数分布曲線を描くと図 2 のごとくになり、反復部位の分布は初回部位よりやや大きい傾向を示し、曲線は+のほうにわずかかたよつていことがうかがわれるが有意差は認めがたかつた。両部位の度数分布の標準偏差 σ を算出すると初回部位では 0.60 ± 0.02 mm, 反復部位では 0.67 ± 0.02 mm であつた。それゆえに両部位の「ツ」注射後 9 日目の「ツ」反応発赤径計測値の測定誤差を 2 mm 以上とすれば上述の度

数分布曲線の 3σ まで含むことになるが、現在の判定法では「ツ」反応発赤径の数値は mm 単位まで出し、以下 4 捨 5 入方式に従っているので今回の所見から 3 mm 以上の差は測定誤差以上とみなしても差し支えないことが知られた。

図 2 M_1 および M_2 の「ツ」反応発赤径計測値の差の度数分布



第 4 節 B 部位および F 部位の M_1 および M_2 の「ツ」反応発赤径計測値の相関

初回部位 (F 部位) と反復部位 (B 部位) といつても第 9 日目であるのでいずれも前述の弱反応を示すため計測困難な例が多かつたのであるが、両部位の M_1 と M_2 との発赤径計測値の相関を観察すると表 1 の 1 および 2 に示すごとく、初回部位では相関係数 0.99, 反復部位では 0.73 となり、初回部位では相関はきわめて強く、反復部位ではやや劣るがかなりよい相関を示していた。すなわち第 9 日目にいたつても初回部位のほうが計測値の一致率が高い傾向がうかがわれた。

以上は「ツ」反応を量的示標をもつて計測し、その誤認率を観察した次第であるが、以下質的示標による計測値の検討を行なつてみた。

第 5 節 B 部位および F 部位の M_1 および M_2 の「ツ」反応発赤の濃度に関する判定値の一致率

「ツ」反応の発赤の濃度の段階を表わす示標として、淡色およびやつと判読できる程度の弱色を 1, 中等度の色を 2, 明瞭に濃い色を 3 と設定し(ただし、反応の認められなかつたものは便宜上 0 とした), これによつて発赤濃度の一致率を観察した。表 2 に示すごとく両部位の発赤濃度は注射後 9 日目であるためすでに弱反応となつており、やや濃いものは血管性変化による充血に基づくものではなく、色素沈着によるものであるが、いずれにしても 3 に属するごとき濃い反応状態にあるものは 1 例もなかつた。しかし、この程度の弱反応に退色し

表1の1 M₁ および M₂ の「ツ」反応発赤径計測値の相関
—初回部位 (F)—

(人員 106 名)

M ₂ \ M ₁	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	計	
0	10																							10	
1																									
2																									
3					1	1																			2
4					9	1																			9
5	1				2	3		1																	7
6	1					2	5	2			1	1													12
7								10	1	1															14
8								2	16	3	5														26
9											1														1
10											7	1													8
11								1	1	1															3
12								1				1	1	4	1										7
13											1														1
14															1										1
15										1						1									2
16																1									1
17																									
18																									
19																					1				1
20																									
21																							1		1
計	12				12	8	5	15	19	6	16	3	4	1	1	2					1		1	106	

r = 0.99

表1の2 M₁ および M₂ の「ツ」反応発赤径計測値の相関
—反復 部位 (B)—

(人員 106 名)

M ₂ \ M ₁	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	計
0	14													14
1														
2														
3	1			1										2
4					3	3								6
5					1	6	3				1			11
6						1	11	1	2					15
7							1	9	3					13
8								3	12	2	1			18
9								1	7	2	2			12
10									1	1	3	2		7
11												5	1	6
12													2	2
計	15			1	4	10	15	14	25	5	7	7	3	106

r = 0.73

でも上記の濃度の分類法によれば、M₁ と M₂ との計測値の一致率はかなり高く、またその初回部位と反

復部位との一致率にはほとんど差が認められず、いずれも 90~100% の高率であった。

表 2 M₁ および M₂ の「ツ」反応発赤濃度判定値の一致率 (人員 106 名)

部位	M ₂		1	2	3	0	計
	M ₁						
反復部位 (B)	1		85 (97.7)			2 (2.3)	87 (100.0)
	2			9 (100.0)			9 (100.0)
	3						
	0					10 (100.0)	10 (100.0)
	計		85 (80.2)	9 (8.5)		12 (11.3)	106 (100.0)
初回部位 (F)	1		80 (97.6)	1 (1.2)		1 (1.2)	82 (100.0)
	2		1 (10.0)	9 (90.0)			10 (100.0)
	3						
	0					14 (100.0)	14 (100.0)
	計		81 (76.4)	10 (9.4)		15 (14.2)	106 (100.0)

第 6 節 B 部位および F 部位の M₁ および M₂ の「ツ」反応発赤の色調に関する判定値の一致率

前項と同様手技をもって「ツ」反応発赤の色調を H は鮮紅色, D は暗赤色~紫紅色, P は紫青色~紫黒色 および K は黄褐色 (ただし, 反応の認められなかったものは 0 とする) の 4 段階に分類し, その一致率を比較検討した。表 3 に示すごとく, 初回および反復部位のいずれにおいてもすでに H を示す反応はほとんど認められず D を示すものが大部分を占めていた。両部位の M₁ および M₂ の H の一致率は少数であるので論じがたいが, D の一致率は非常に高く, ほとんど M₁ と M₂ の判定値間に誤判定がないことが認められた。

第 7 節 B 部位および F 部位の M₁ および M₂ の「ツ」反応発赤境界の明瞭度の一致率

以上述べたごとく, 9 日目の「ツ」反応はかなり弱くなっており, その発赤もはなはだ不明瞭なものが多くなり, 発赤を計測する場合どこまで計つたらよいのか判定に困難を感じる例が相当数に上る。そこで発赤境界が一見ただけで比較的明瞭に指摘しうるものと不明瞭で判

表 3 M₁ および M₂ の「ツ」反応発赤色調の一致率

(人員 106 名)

部位	M ₂		H	D	P	K	0	計
	M ₁							
反復部位 (B)	H		3 (60.0)	1 (20.0)			1 (20.0)	5 (100.0)
	D		1 (1.1)	89 (97.8)			1 (1.1)	91 (100.0)
	P							
	K							
	0						10 (100.0)	10 (100.0)
計		4 (3.7)	90 (84.9)			12 (11.3)	106 (100.0)	
初回部位 (F)	H		7 (87.5)	1 (12.5)				8 (100.0)
	D			83 (98.8)			1 (1.2)	84 (100.0)
	P							
	K							
	0						14 (100.0)	14 (100.0)
計		7 (6.6)	84 (79.2)			15 (14.2)	106 (100.0)	

定しにくい反応を示したものについて発赤境界の明瞭の度合が計測時の条件によつて変化するものかどうか, また発赤が明瞭であるか否かの主観的な判定にどの程度の「ツ」反応性の質的面からみた判定示標の 1 つとして客観的価値があるものかを上述諸示標の補助的意味として加え, その一致率検討を行なつてみた次第である。便宜

上, 発赤境界の明瞭なものを S とし, 不明瞭なものを u とすると表 4 に示すごとく, 両部位ともに S および u の一致率はかなり高かつた。そして S と u または u と 0 (反応を示さなかつたもの) との間には誤判定が認められるが M₁ または M₂ で S と判定したものは 0 と判定することなく, その逆もまた同様であ

つた。すなわち、明瞭な反応が判定手技上の誤りによって全く見落とされるということは注射後9日目のような「ツ」反応が弱体化した場合でもありえないことを証しした。

表4 M₁ および M₂ の「ツ」反応発赤境界判定値の一致率 (人員106名)

部位	M ₂	S	U	0	計
	M ₁				
反復部位 (B)	S	18 (94.7)	1 (5.5)		19 (100.0)
	U	1 (1.3)	74 (96.1)	2 (2.6)	77 (100.0)
	0			10 (100.0)	10 (100.0)
	計	19 (17.9)	75 (70.8)	12 (11.3)	106 (100.0)
初回部位 (F)	S	16 (88.9)	2 (11.1)		18 (100.0)
	U	4 (5.4)	69 (93.2)	1 (1.4)	74 (100.0)
	0			14 (100.0)	14 (100.0)
	計	20 (18.9)	71 (67.0)	15 (14.1)	106 (100.0)

第IV章 総括および考察

M 幼稚園児童106名を研究対象とし、B(反復)部位およびF(初回)部位に型のごとく「ツ」反応を行ない、児童の年齢層では遅発反応のもつとも高率に発現する注射後第9日目を選んで「ツ」反応の諸示標について同一判定者が2回くり返し「ツ」判定を行ない、その成績を従来の量的示標に質的示標による観察を加え、「ツ」反応判定時の計測手技上の誤差について考察し次のごとき結果を得た。

まず「ツ」反応計測値の量的示標に関する検討を行なった。初回および反復部位の「ツ」反応発赤径のM₁(第1回目判定)およびM₂(第2回目判定)の測定誤差による計測値の動揺は同一被検者を2回判定して得た計測値の差(M₂-M₁)の度数分布からその標準偏差を算出したところ初回部位では $\sigma = 0.6 \text{ mm}$ 、反復部位では $\sigma = 0.67 \text{ mm}$ となつた。

測定誤差の危険率1%を許容するとすれば初回部位で1.80 mm、反復部位では2.01 mmとなり、「ツ」注射後9日目の弱反応では実際の判定のさい3 mm以下は測定による誤差範囲内とみなし、それ以上(3 mmを含む)は確実に差があるものとして差し支えないことを知つた。そしてその動揺が判定値に及ぼす影響は、仮に現行判定基準を適用してみれば、陽性と疑陽性または疑陽性と陰性との間では反応判読誤差は数%~10数%となるが、陽性を陰性またはその逆とする誤判定は1例も認められなかつた。

なおM₁およびM₂の「ツ」反応発赤径計測値の相

関は初回部位では $r = 0.99$ 、反復部位では $r = 0.73$ となり、初回部位のほうが9日目にいたつても一致率のよい傾向にあり、上述の標準偏差においても同様の傾向が認められた遅発反応を観察する場合でも判定誤差による誤判定が比較的避けられるので初回部位を使用したほうがよいことが推察された。

以上その測定誤差に関して述べてきたが、他方現行の「ツ」反応判定基準には10 mmをもつて陰陽の境界としている。これは昭和16年の野辺地・柳沢ら²⁾の報告が基礎となつており、前田ら¹⁵⁾は自然感染群(「ツ」反、BCG既往歴なし)を対象とした成績から現在なお99.8%の信頼度をもつてその判定基準が適用しうることを再検討し、いささかも変更の必要のないことを報告している。

一般に皮内反応の強度とその抗原抗体反応の有無または量的関係を論ずる場合、陽性限界閾をはるかにこえた強度のところでは反応の量的面からみて測定値に有意差を認めても特異性の量的関係は比較しえない。

「ツ」反応についても15 mm以上の強反応においてはその計測諸示標の数量的差異が被検個体の結核アレルギー状態の量的関係を示さないことは諸家によつて認められている。そして、大林は結核初感染時の臨床的病状とその時期における「ツ」反応の陽転時の反応性の強度とはかなり併行することを述べている。以上の点を考慮すれば「ツ」遅発反応は、常法の判定時に陰性または疑陽性であつたものがその後に行ったその発赤径が3 mm以上大きくなつた場合を確実な「ツ」遅発反応陽性例とすべきであることが導かれる。

次に、「ツ」反応計測値の量的示標の補助的な観点から、「ツ」反応計測値の質的示標による所見を検討した次第であるが、第1に、発赤の濃度を既述の3段階(1, 2および3)に分類して観察した成績から両部位ともに90~100%の高い一致率を示すことが知られた。第2には、発赤の色調についても濃度の場合と同様に既述の4段階(H, D, PおよびK)の中でその大部分を占めるDにおいてはかなりよい一致率が認められた。なお反応の明瞭度を発赤の境界の状態によつて比較した所見では同様にかなりよい一致率を示すことが認められた。

第V章 結 論

現在慣用されている48時間目「ツ」反応判定値が陰性または疑陽性(9 mm以下)のものが3日以後に発赤径10 mm以上となつた場合遅発反応陽性とする定義は便宜上のものであつたが、48時間値が陰性または疑陽性のものがその後に行つた発赤径が3 mm以上となつたものをすべて遅発反応陽性例とみなしたほうが妥当であるとの所見を得た。

(文献は一括して第4編に掲げる。)

本論文の要旨は第27回日本衛生学会総会に報告した。