

新しいツベルクリン軟膏を用いる貼附反応の実用化について

室橋 豊穂・池田 絹子・浅見 望
三 浦 馨

国立予防衛生研究所結核部（部長 室橋豊穂）

受付 昭和 35 年 7 月 27 日

緒 言

前報告¹⁾において、貼附用 ツベルクリン軟膏の処方について検討し、親水軟膏を基剤とする場合に、感作モルモットにおいて 2,000 倍稀釈旧ツベルクリン皮内注射に匹敵する反応を呈せしめうることを知った。そこで、われわれのこの新しい ツベルクリン軟膏を人体に試用し、反応の様態を調べることとした。

本報告における実験は、人体への実用化の可能性を検討する目的から予備的に行なわれたもので、対象数もあまり多くなく、かつ軟膏自体の検討もまだ十分とはいえないが、皮内反応との関連において、われわれの貼附反応の精度を知ることは可能であり、それに基づいて、貼附反応の判定基準も暫定的ながら定めうと思われる。

研究対象ならびに方法

1. 対象

性質を異にする 3 集団を選んだ。

(1) 東京 S 小学校学童。1~6 年生の 597 名。男女比ほぼ 1:2。毎年 1 回ツ反応検査を行なっており、2 年前 BCG 接種を受けた 122 名を含む。

(2) N 病院、T 病院および I 学園の入院あるいは入園中の結核患児 90 名。年齢は 1~18 才 (0~10 才 48 名, 11~18 才 32 名) で、男女ほぼ同数のそれぞれ 47 名および 43 名である。病名は、肺結核および肋膜炎 72 名、骨結核 15 名、粟粒結核 3 名である。

(3) O 療養所入所中の成人結核患者 113 名。年齢は 16~75 才。うち 73 名は 20~40 才である。性別は、男 70 名、女 43 名。病名はすべて肺結核である。

2. 貼附軟膏および検査術式

a) ツベルクリン軟膏：前報告に述べた親水軟膏基剤に旧ツベルクリン原液を 33% に含ませたものを用いた。前報告における動物実験の成績によれば、6.6% に ツベルクリンを含む軟膏が 2,000 倍稀釈液皮内注射にほぼ匹敵する反応を呈したが、動物実験においては局所皮膚清拭直前に十分毛を抜去するという機械的条件が加わることを考慮すれば、機械的刺激ないしは損傷を与えずに、この軟膏のみをもつて人体において確実な反応を得る目的に対しては、混和すべきツベルクリン量をこれよ

り多少増す必要があるように思われる。一方、デンマークの Tuberculin Jelly 中にはツベルクリンを約 64% に含むが、前報告で述べたようにわれわれの軟膏では Tuberculin Jelly よりも明らかに反応が強いので、過度に強い反応をきたすことをおそれ、ほぼその半量に近い 33% 軟膏を一応用いることとし、適切な濃度についてはあらためて検討することにした。

対照として、一部の小児にはデンマーク製 Tuberculin Jelly (有効期限 1960 年 1 月) を用いた。また小児全例に対してツベルクリンを含まない基礎軟膏のみをも貼附し、基礎剤によつては非特異性反応の起こらないことを確かめた。

b) 貼附法：約 30 mm の角絆創膏の中央に、直径 15 mm 円形のフランネル布を貼りつけたものを用意。貼附直前にチューブから軟膏を出して平等に塗布。貼附部位には動きの少なく平坦部の広い鎖骨下部を選び、はじめアルコール綿、ついでアセトン綿でていねいに清拭、脂垢を十分除いた。

c) 剝離：貼附翌朝すなわち 18~20 時間貼附しておいたのちに、患者の場合は看護婦、学童の場合は担任教師に剝いで貰うようにした。

d) 判定時間：貼附 48 時間後。

3. 皮内反応

予研標準ツベルクリン 2,000 倍稀釈液を小児には用いたが、結核患児の一部および成人には 10,000 倍稀釈液を用いた。常用部位における反覆注射の影響を避けるために、一部では右上腕中央部で反応を調べた。

4. 反応の様態および区分

欧米では小丘疹 3 コ以上を陽性としている。しかし、判定基準を定めるに先立つて、反応の様態をはつきり掴む必要があるので少数例に対して貼附を行ない、次のような区分を作り判定に資することにした。

貼附反応の場合は、前報告にも述べたように、貼附面積内に種々の程度に赤い小丘疹を生ずるので、通常皮内反応において習熟している反応の大きさを計測する方法では反応の様態を表わすことができない。反応の強い場合には、貼附面全体が猩紅熱発疹部位のごとき鮮紅色を呈し、うすい平板状の硬結を触れ、粟粒大の小丘疹を無数密集して生じ、時にはその先端に汗泡様の微小な水泡

を生ずる。反応の弱い場合には貼附面の潮紅および硬結は全くなく、赤い小丘疹がわずかに散在する。この2つの反応程度の間には種々の段階をみる事ができる。

われわれは、皮内反応の程度との相関をみる目的から、便宜上6段階に反応を区分してみたが、ある程度反応に見極めがつけば、区分をもつと少なくすることも可能であろう。

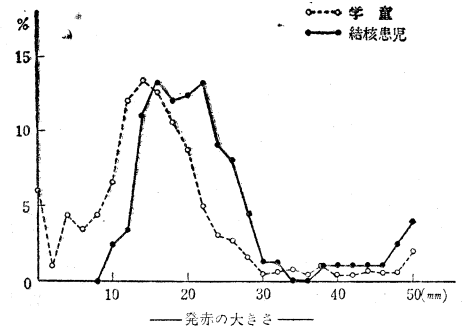
動物実験ならびに少数ながら人体における反応様態からみて、貼附反応の程度は、皮内反応における硬結の有無、程度とほぼ相関するようと思われるので、皮内反応のほうも硬結を目安にして6段階に分け、貼附反応との比較を容易ならしめようと考えた。

研究成績

1. 学童における貼附反応の成績

2,000倍稀釈液による皮内反応の発赤の度数分布曲線は図1のごとくで、発赤の平均値は11.8mmであつた。この対象はBCG接種後2年を経たものを中心に、かつ1年生はBCG接種の既往歴の明らかでないものが多く、したがって、一般に皮内反応の弱いものが多くみられた。

図1 学童および結核患児の皮内反応における発赤の度数分布曲線(48時間値) [ツ液:2,000倍稀釈]



| 貼附反応 | 反応の区分 | 皮内反応 |
|-----------------------|-------|---------------------|
| 全く反応のないもの | - | 発赤0~4mm |
| 点状小丘疹2~3コのもの | ± | 発赤5~9mm |
| 点状小丘疹数以上のもの | + | 発赤のみ10mm以上 |
| 点状小丘疹が一部融合するもの | # | 発赤10mm以上で硬結を触知しうるもの |
| 点状小丘疹が融合し、全面鮮紅色を呈するもの | ## | 発赤10mm以上で硬結を計測しうるもの |
| ##で小水泡、壊死、二重発赤等を伴うもの | ### | ##で二重発赤、水泡壊死等を伴うもの |

表1 学童における皮内反応と貼附反応との相関

a) 全例

| 貼附 皮内 | - | ± | + | # | ## | ### | 計 |
|----------|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|
| - | 53 | 1 | | | | | 54 |
| ± | 43 | 16 | 5 | | | | 64 |
| + | 52 | 41 | 74 | 22 | 9 | | 198 |
| # | | 2 | 30 | 21 | 11 | 1 | 65 |
| ## | | | 8 | 71 | 49 | 34 | 162 |
| ### | | | | 5 | 7 | 41 | 53 |
| 計 | 148 | 60 | 117 | 119 | 76 | 76 | 596 |

b) 硬結なき弱反応者

| 貼附反応 皮内反応 | | 反応の程度 | | | | | | 計 |
|--------------|-------|-------|----|----|----|----|-----|-----|
| | | - | ± | + | # | ## | ### | |
| 発赤の 大きさ | 10~14 | 24 | 23 | 33 | 4 | 1 | | 85 |
| | 15~19 | 22 | 14 | 29 | 14 | 7 | | 86 |
| | 20~24 | 6 | 4 | 12 | 4 | | | 26 |
| | 25~29 | | | | | 1 | | 1 |
| | 30~ | | | | | | | |
| | 計 | 52 | 41 | 74 | 22 | 9 | | 198 |

貼附反応と皮内反応との比較は表1-aのごとくで、貼附反応は皮内反応よりもやや弱く現われている。すなわち、

反応(+)以上を陽性とする、皮内法では陽性率80.2%、貼附法では64.9%で、貼附法は明らかに低い。しかし貼附法の(±)以上を陽性とする75.3%となり、ほぼ近似する。この点からみると、小丘疹2~3コのものも、陽性反応と考えてよいのかもしれない。

これらのうち、皮内反応で弱い反応(+)を呈した198名は、貼附法では約半数の93名(46.9%)が(-)あるいは(±)となつた。

これに対して、皮内反応で計測しうる明瞭な硬結を伴う(+)以上を呈した280名についてみると、貼附法

で(-)あるいは(±)となつたものは2名(0.7%)にすぎない。

すなわち、2,000倍稀釈ツベルクリンの皮内注射によつていわゆる弱反応を呈するものの中には、約半数が貼附法で(-)あるいは(±)となるが、皮内法で明瞭な硬結を伴う反応を示すものでは、ほとんどすべてが明瞭な反応を貼附法でも呈することがこの成績では明らかに示されている。

皮内法で硬結を伴わない弱反応(+)を呈するものの反応の大きさ、貼附反応の程度との関係を調べると、表1-bのごとくである。すなわち、発赤10~14mmのみのものも弱い反応を呈するものは198名中85名(42.9%)で、そのうち貼附法で(-)あるいは(±)

と判定されたものは 47 名 (55%) である。また、発赤 10~19 mm のものは 198 名中 191 名 (96.9%) で全例の大部分を意味するが、そのうち貼附法で (-) あるいは (±) となつたものは 83 名 (43.4%) で半数を占めている。しかし発赤 20 mm 以上のものを調べると、27 名中 10 名 (37%) が貼附法で (-) あるいは (±) であつた。

次に、皮内反応において (+) 以上の 280 名についてみると、278 名 (99.2%) が貼附法でも (+) 以上の反応を示した。

以上の成績からみると、貼附による反応は、皮内反応における硬結の有無、程度とよく相関することがわかる。元来、発赤のみを呈するものの中には、アレルギー程度のきわめて弱いもの、とくに K 反応を示すものも含まれていると考えられるから、軟膏中に含まれるツベルクリンの濃度如何によつては、皮内反応で強反応を呈するもののみを貼附反応によつて選り出すことも可能と推察される。

2. 結核患児における貼附反応の成績

表 2 結核患児における皮内反応と貼附反応との相関

| a) 2,000倍 | | b) 10,000倍 | | | | | | | | | |
|-----------|----------|------------|----------|----|----|---|---|---|----|---|----|
| 貼附 皮内 | 貼附 皮内 | 貼附 皮内 | 貼附 皮内 | | | | | | | | |
| - | ± | + | ≠ | ≡ | 計 | - | ± | + | ≠ | ≡ | 計 |
| - | | | | | | - | | | 1* | | 1 |
| ± | | | | | | ± | | | 1* | | 1 |
| + | | 2 | | | 2 | + | | 2 | 1 | 1 | 4 |
| ≠ | | | 4 | | 6 | ≠ | | | | 2 | 2 |
| ≡ | | | | 4 | 24 | ≡ | | 1 | 4 | 4 | 10 |
| ≡ | | | | | 58 | ≡ | | | 1 | 1 | 6 |
| 計 | | 10 | 14 | 34 | 90 | 計 | | 3 | 8 | 8 | 16 |

*2,000倍稀釈液では陽性。

表 3 結核患児における新貼附軟膏とデンマークの Jelly との相関

| 新貼附 | Den. Jel. | - | ± | + | ≠ | ≡ | 計 |
|-----|-----------|---|---|---|---|----|----|
| - | - | | | | | | |
| ± | - | | | | | | |
| + | - | | 2 | 1 | | | 3 |
| ≠ | - | 2 | 2 | 2 | 2 | | 8 |
| ≡ | - | | 1 | 3 | 2 | 1 | 7 |
| ≡ | - | | | 3 | 3 | 10 | 17 |
| 計 | - | 2 | 5 | 9 | 7 | 11 | 35 |

2,000 倍稀釈液による皮内反応の発赤の度数分布曲線は図 1のごとくで、全例 10 mm 以上を呈し、反応の平均値は 22.7 mm, 90 名中 88 名は硬結を、また 58 名は二重発赤あるいは水泡を伴う強反応を呈した。貼附反応においても全例が (+) 以上の反応を呈したが、皮内反応に比すれば、前述の反応区分を用いるかぎり、いく分反応程度の弱いものが多い傾向が表 2-a の相関関係からうかがわれる。

このうち 35 名に対しては 10,000 倍稀釈液の皮内反応も行なつた。表 2-b に示すように、貼附法では全例 (+) 以上の反応を示したが、皮内法では 10 mm 以下のものが 2 名 (5%) あつた。また弱反応 (+) についてみると、貼附法 3 名、皮内法 4 名、強反応についてみると、前者 16 名、後者 8 名である。この成績からみると、貼附反応において小丘疹数 2 以上を生ずる場合を仮に陽性と定めるとすれば、10,000 倍稀釈液皮内反応は、33% 軟膏による貼附反応よりいく分反応の出現程度が弱いということになる。

この 35 名については、さらに、われわれの貼附軟膏

とデンマーク製 Tuberculin Jelly との比較も行なつた。成績は表 3のごとくである。Tuberculin Jelly では一般に反応が弱く、35 名中 7 名 (1/5) が (-) あるいは (±) となり、われわれの軟膏によつて全例 (+) 以上の反応を呈したのと著しい対照をなした。この相違は、前報告における動物実験の場合と全く同一の傾向である。

3. 成人結核患者における貼附反応成績

成人結核患者では一般に 2,000 倍稀釈液でははなはだ強い反応を呈するものが多いので、皮内注射には 10,000 倍稀釈液のみを用いた。発赤の度数分布曲線は図 2のごとくで、10 mm 以下のもの 8 名 (7.1%), 反応の平

図 2 成人結核患者の皮内反応における発赤の度数分布曲線 (48 時間値) [ツ液: 10,000 倍稀釈液]

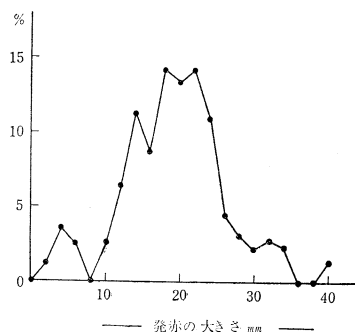


表4 成人結核患者における皮内反応と貼附反応との相関
(ツ液: 10,000 倍稀釈液)

| 貼附 皮内 | - | ± | + | # | ## | ### | 計 |
|----------|---|---|---|----|----|-----|-----|
| - | | | | 1 | 1 | 1 | 3* |
| ± | | 2 | | 1 | 2 | | 5* |
| + | | | 3 | 6 | 2 | 1 | 12 |
| # | 2 | 1 | 1 | 5 | 1 | | 10 |
| ## | | | 2 | 20 | 10 | 19 | 51 |
| ### | | | | 1 | 9 | 22 | 32 |
| 計 | 2 | 3 | 6 | 34 | 25 | 43 | 113 |

* 8例は2, 倍稀釈液では陽性。

表5 成人結核患者における年齢別両反応の相関

a) 16~29才

| 貼附 皮内 | - | ± | + | # | ## | ### | 計 |
|----------|---|---|---|---|----|-----|----|
| - | | | | 1 | 1 | | 2 |
| ± | | 2 | | 1 | 1 | | 4 |
| + | | | 3 | 1 | 1 | | 5 |
| # | | | 1 | 1 | 1 | | 3 |
| ## | | | | 3 | 2 | 8 | 13 |
| ### | | | | | | 10 | 10 |
| 計 | | 2 | 1 | 9 | 6 | 19 | 37 |

b) 30~49才

| 貼附 皮内 | - | ± | + | # | ## | ### | 計 |
|----------|---|---|----|----|----|-----|----|
| - | | | | | 1 | 1 | 2 |
| ± | | | | | 1 | | 1 |
| + | | 2 | 1 | 1 | | | 4 |
| # | | | 2 | | | | 2 |
| ## | | | | 12 | 4 | 9 | 25 |
| ### | | | | 1 | 9 | 10 | 20 |
| 計 | | 2 | 16 | 15 | 20 | | 53 |

c) 50才以上

| 貼附 皮内 | - | ± | + | # | ## | ### | 計 |
|----------|---|---|---|---|----|-----|----|
| - | | | | | | | |
| ± | | | | | | | |
| + | | | 1 | 2 | | | 3 |
| # | 2 | 1 | | 2 | | | 5 |
| ## | | | 2 | 5 | 4 | 2 | 13 |
| ### | | | | | | 2 | 2 |
| 計 | 2 | 1 | 3 | 9 | 4 | 4 | 23 |

均値は 19.6 mm であった。皮内反応と貼附反応との相関は表4のごとくで、(+)以上を呈したものは、皮内法 105名、貼附法 108名でほぼ等しい。このうち、10 mm 以下の反応を呈した8名は、2,000倍稀釈液ではいずれも陽性であった。

このように、成人においても小児におけるとほとんど同様に貼附軟膏によつて反応を呈せしめえたことはま

とに興味深く、われわれの改良した新しい軟膏を用いれば、従来ほとんど不可能視されていた検査方法が成人に対しても広く応用されることを示唆している。

皮内、貼附両反応とも、性別による差は全く認められなかつたが、年齢別にみると、いく分違いがあるようである。表5に示したように、16~29才では貼附法のほうがやや強く、30~49才では両者ほぼ等しいが、50才以上になると皮内法のほうがやや強く現われる傾向がみられる。これはおそらく、年齢による皮膚性状の変化に強く影響されることを意味するものであろう。

総括・考案

Blumenau²⁾, Grozin³⁾, Vollmer⁴⁾, 野津・大坪ら⁵⁾は Moro の貼附反応を Pirquet 反応と比較して、両者がほぼ等しい陽性率を与えると報告したが、Gray⁶⁾, Hiltz⁷⁾, Waegel⁸⁾, Ustvedt⁹⁾は、貼附反応は皮内反応より劣ると述べている。とくに、Ustvedt はポーランドで行なわれた ITC の検診成績に基づいて、10才以下の小児では貼附反応は 1 TU・PPD (ツベルクリン 10,000倍稀釈液相当)を用いる皮内反応とほぼ同程度の陽性率を与えるが、15才以上になると貼附反応は鋭敏度を著しく減ずることを述べている。しかし現在でも欧米では、鋭敏度においては明らかに皮内法に劣るが、疼痛を与えない検査法として、好んで小児に対しスクリーニング・テストに用いている。

このように、多くの研究者や実地医家によつて貼附反応は欧米において慣用されてきたが、反応の機序に関する研究や、反応を一層鋭敏化しようとする改良への努力は全くなされていない。前報告に述べたように、われわれは貼附反応に著しい個体差や年齢差のあることに着目し、貼附軟膏基剤に検討を加えることによつて、感作モルモットに 2,000倍稀釈ツベルクリン皮内反応にほぼ匹敵する反応を呈せしめうるような貼附軟膏を新たに作る事ができた。動物実験において示された反応の状態からす

れば、この新しい軟膏は、欧米で用いられているものとは異なり、おそらくは人体の場合にも、小児のみならず成人にもツベルクリン検査の目的に用いられるように推察された。

そこで、研究成績に述べたように、一般学童、結核患児および成人結核患者の3集団に対して貼附を行ない、2,000倍あるいは10,000倍稀釈ツベルクリン液による

皮内反応と対照しつつ反応の様相や出現率を調べたところ、一般学童におけるいわゆる弱反応者を除けば、硬結を伴う皮内反応とははなはだよく一致することが確かめられた。研究成績に述べた反応の区分は、反応の様態を知るためのものにすぎず、判定基準はしたがって別個に定められる必要があるが、軟膏基剤単独ではなんらの反応をも生じないこと、ならびに一般学童では小丘疹2〜3コ以上のものを陽性とみなせば皮内反応に近似した陽性率を示すこと、などの点からみれば、小丘疹さえ生じれば、欧米のように陽性としてよいのかもしれない。しかし、一方においてわが国では皮内反応の判定基準はつきり定められていることであるから、皮内反応との関連において基準を定めるのがもつとも合理的であろう。

貼附反応の様態についてはすでに述べたが、貼附局所に限定して生ずる反応は小丘疹と扁平な硬結を伴う発赤とで構成されており、皮内反応の場合のように増強に伴って大きさや腫脹の増す反応とは本質的に相違する。したがって、判定のさいに大きさの計測を必要としない点は、実際的には便利であろう。

成人結核患者における反応の様態は、一般成人に対してもこの貼附反応の用いうることを示唆するが、年令的に50才以上の場合には鋭敏度をやや減ずる傾向がみられる。これは、皮膚性状が若年者とは異なることを意味するものであろう。

本報告に述べた成績からすれば、われわれの作った新しい貼附軟膏は皮内法のごとく定量的ではないとしても、十分検診の実際に役立てうるものと推察される。軟膏に混和すべき適切なツベルクリン量や反応の判定基準については、さらに検討を重ねて報告したいと思う。

結 論

われわれによつて新たに考案試作されたツベルクリン

軟膏を、一般学童および結核患者に試用し、反応の様態を観察するとともに、鋭敏度を皮内反応と比較した。その結果、10,000倍稀釈液による皮内反応よりやや強く、2,000倍稀釈液による皮内反応にほぼ匹敵する反応を示すことが分かった。とくに硬結を伴う皮内反応とはよく一致する。したがって、小児のみならず成人に対しても、この軟膏を貼附してツベルクリン反応を検査することは可能であると思う。

本稿の要旨は第55回日本結核病学会関東地方会において報告された。

摺筆にのぞみ御援助、御協力を頂いた中鉢不二郎・浅野秀二・山口正司（国立東京第一病院）、水野幸治（国立習志野病院）、会田謙吉（国立小千谷療養所）、中神清一諸博士に謝意を表する。

文 献

- 1) 室橋豊徳・池田絹子・浅見望・三浦馨：結核，35：794，昭35.
- 2) Blumenau, N. : Ztschr. f. Tuberk., 22 : 157, 1914.
- 3) Grozin, M. : Am. Rev. Tuberc., 48 : 241, 1943 ((9)より引用).
- 4) Vollmer, H. : Am. J. Dis. Child., 54 : 1019, 1937.
- 5) 野津謙・大坪佑二：児科雑誌，423：1105，昭10.
- 6) Gray, C.W. : Dis. Chest, 35 : 155, 1959.
- 7) Hiltz, E.J. : Canad. Med. Assoc. J., 76 : 718, 1957.
- 8) Waegele, C. V. : Dis. Chest, 31 : 634, 1957.
- 9) Ustvedt, H.J. : Bull. World Hlth Org., 2 : 398, 1950.