

精製ツベルクリンについて

第2報 H画分と旧ツベルクリンの比較研究

新藤 三郎

東北大学抗酸菌病研究所 (指導 海老名敏明教授
菅野巖助教授)

受付 昭和35年2月26日

1報¹⁾で報告したH画分(以下H-fと略)は結核死菌流動パラフィンで感作したモルモットで30~10 γ の間にOT 1:2,000との等力価があることを知ったので、さらにH-fのツベルクリン・アレルギーを検討するため、肺結核患者を対象として、旧ツとH-fの稀釈度と陽性率との関係のみをみた。

実験方法と実験結果

◇実験に用いたOTは当研究所製ツベルクリン原液Lot 63である。

◇実験の対象となつた被検者はすべて当研究所に肺結核で入院中の患者のうち、ツ反既陽性のもので、3ヵ月以上ツ反を行なわないものである。

◇実験で行なつた皮内注射には2名があたり、被検者に対し5人ずつ左右交互に行なつた。

一方測定は被検者を一室に集め、別の2名があたり、同一人が同一側を測定するようにした。こうすることにより集計のさい、注射を行なう人の個人差、測定する人の個人差および被検者の左右差を少なくするよう努めた。なお測定を行なつた2名には何を注射し、何の実験を行なつたものであるかも知らさなかつた。

◇測定はすべて48時間後の発赤の長短径および硬結の長短径を計り、判定は発赤の長短径の平均値で行ない、10mm以上を陽性、10mmにみえないものをすべて陰性とした。また集計のときは平均値の小数点以下を切り捨てた。

◇OT原液Lot 63 1g (OT原液1ccを1gとみなす) およびH-f 1mgを生理的食塩水で10倍ずつ稀釈し、アンプルに封入、蒸気滅菌30分後氷室に保存し、その日のうちに皮内注射を終了した。

◇注射部位は左右両側前膊屈側中央部で、反覆注射による局所反応の影響をさけるため、前にツ反が行なわれたと思われる部位より5~10cm離すよう心掛けた。

被検者237名を5群に分け、1群46名、2群69名、3群47名、4群44名、5群31名とし、1群にはOT、H-fともに0.001 γ を、2群にはOT、

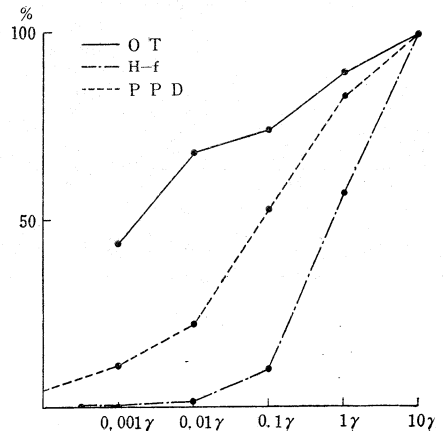
H-fともに0.01 γ を、3群にはOT、H-fともに0.1 γ を、4群にはOT、H-fともに1 γ を、5群にはOT、H-fともに10 γ を各被検者前膊の左右両側に交互に皮内注射し、48時間後の発赤および硬結を測定し、各群の陽性率を検べた。この結果が表1、図1である。すなわちOTの陽性率は43.4、68.0、74.4、90.9、100%と直線的な上昇傾向を示すのに対し、H-fの陽性率は0、2.8、10.6、56.8、100%と急上昇曲線を描き、稀釈度と陽性率との間にOTとは異なつた分布曲線を描くことが分かつた。

そこで稀釈度と力価との間にもこのような関係がある

表1 各群の陽性率(発赤による判定の場合)

| 稀 釈 度 | 被 検 者 数 | 陽 性 率 | | | |
|----------------|---------|-------|-------|-------|-------|
| | | O T | | H - f | |
| | | 陽性者数 | % | 陽性者数 | % |
| 0.001 γ | 46 | 20 | 43.4 | 0 | 0 |
| 0.01 γ | 69 | 47 | 68.0 | 2 | 2.8 |
| 0.1 γ | 47 | 35 | 74.4 | 5 | 10.6 |
| 1 γ | 44 | 40 | 90.9 | 25 | 56.8 |
| 10 γ | 31 | 31 | 100.0 | 31 | 100.0 |

図1 各群の陽性率(発赤による判定の場合)



かどうかをみるために、各群陽性者の最大値、平均値および各群陰性者の平均値、中央値を検べたのが図 2a, bである。すなわち陽性群の最大値にしても平均値にしても H-f は 0.1 γ あたりまでは OT より低値を示しているが、1 γ で同じくらい、10 γ では逆に高値を示している。一方陰性群では平均値、中央値いずれも OT より低い値を示している。これより力価と稀釈度の間にも陽性率と稀釈度の間と同様の H-f の特異性が知られた。

図 2a 各陽性群の最大および平均値 (発赤による判定の場合)

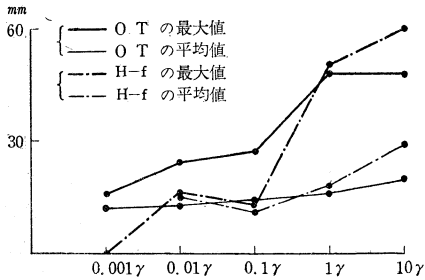
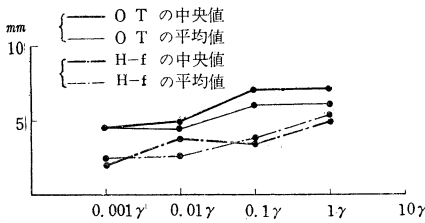
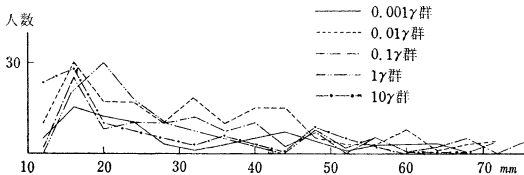


図 2b 各陰性群の平均および中央値



さらに被検者各群に対し、以上の実験後 1 週間目に OT 1:2,000 を前膊屈側に行ない、48 時間後測定し、各群ごとに発赤の大きさを度数曲線に示したのが図 3 である。これよりツベルクリン・アレルギーのとくに強い群や、とくに弱い群はなかつた。

図 3 2,000倍ツベルクリンによる皮内反応 (発赤) の大きさの度数分布曲線



以上の実験より OT と H-f の稀釈度と陽性率との間に違った曲線を描き、力価においても H-f は 0.1 γ では OT より低い値を示すが、1 γ , 10 γ では OT より高値を示した。

これらのことは硬結によつても同じことがいえる (表 2, 図 4, 5)。ただし硬結の場合、硬結長短径の平均値

が 5 mm 以上を陽性、5 mm にみないものを陰性とした。

なお図 1 および図 4 の破線で画いた曲線は Furcollow²⁾ が PPD について活動性結核成人を対象とし、全く私と同様の実験を行なつて得た曲線である。ただしこの場合 10^{-8} γ を全患者に注射し、それらの陰性者には 10^{-7} γ を、さらにそれらの陰性者には 10^{-6} γ ……と注射し、48 時間後の硬結 5 mm 以上を陽性としているが、反覆注射による局所アレルギーの変動は考えていない。

表 2

| 稀 釈 度 | 被検者数 | 陽 性 率 | | | |
|----------------|------|-------|------|-------|------|
| | | O T | | H - f | |
| | | 陽性者数 | % | 陽性者数 | % |
| 0.001 γ | 46 | 12 | 26.0 | 0 | 0 |
| 0.01 γ | 69 | 34 | 54.5 | 0 | 0 |
| 0.1 γ | 47 | 20 | 41.0 | 2 | 4.3 |
| 1 γ | 44 | 27 | 61.7 | 13 | 29.7 |
| 10 γ | 31 | 29 | 93.5 | 27 | 87.0 |

図 4 各群の陽性率 (硬結による判定の場合)

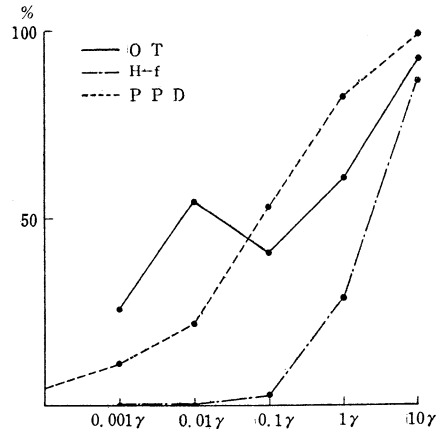
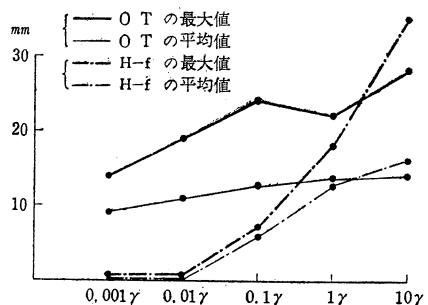


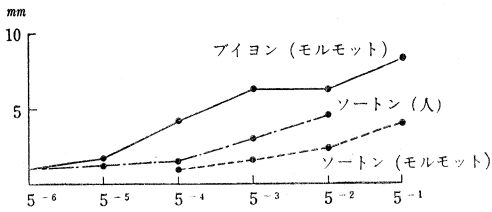
図 5 各陽性群の最大および平均値 (硬結による判定の場合)



考察ならびに小括

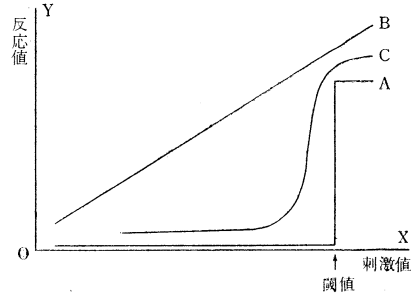
この実験で得た急上昇曲線の意義を考察する前に、私は非特異反応を示すと思われる Bouillon, Sauton 培地を各 1/5 に濃縮し、生理的食塩水で 5 倍稀釈し、非感作モルモット 15 匹の背部左右各 3 カ所に輪換置換法で 5^{-1} , 5^{-2} , 5^{-3} , 5^{-4} , 5^{-5} , 5^{-6} の各 Bouillon 稀釈液を、また非感作モルモット 10 匹の背部左右各 2 カ所に輪換置換法で、 5^{-1} , 5^{-2} , 5^{-3} , 5^{-4} の各 Sauton 培地稀釈液を、さらに結核患者 85 名を 5 群に分け、1 群には 5^{-2} , 2 群には 5^{-3} , 3 群には 5^{-4} , 4 群には 5^{-5} , 5 群には 5^{-6} Sauton 培地稀釈液を皮内注射し、24 時間後発赤の大きさの平均値を検べた (図 6)。この実験でみると 3 例ともほぼ直線的な上昇曲線を示した。

図 6 非特異反応例のグラフ



そこで刺激の強さを X 軸、その刺激によつて起きる反応の大きさを Y 軸ととり、刺激値と反応値の関係をグラフに画いた場合 (図 7)、特異反応は悉無法則のごとく刺激値が閾値に達しないうちは反応を示さず、刺激値が閾値に達すると急激に反応値が上昇して A 線のようになり、一方非特異反応は B 線のような直線を書くことは容易に想像しうるところである。そこで今生物反応の刺激値と反応値の関係をグラフに画いた場合、それが (C 線) A 線に近づけば近づくほど特異性の強いこと

図 7 反応値と閾値との関係



を意味し、B 線に近づけば近づくほど非特異性の強いことを意味すると思われるのである。

しかしこのことはまだまだ思考の域を出ず、広く実験し深く考察しなければならない問題である。

何はともあれ、特異反応を起こす抗原として、極微量でも反応を起こすということも、その抗原の優秀性を示す一性質であるが、上記のごとく急上昇曲線を書く性質を具備することも大切な要素であると思われる。

結 論

稀釈度とツ反陽性率との関係で、OTは直線的であるが、H-f は急上昇曲線を示した。かかる性質は抗原の優秀性を論ずる場合、具備されなければならない一性質と思われる。

文 献

- 1) 新藤三郎・村井勢：結核，35：352，昭35。
- 2) Furcolow, M.L. : Pub. Hlth Rep., 56：1082, 1941.