

精製ツベルクリン PPD-s の力価に関する再検討

第 1 報 Seibert の PPD および WHO の標準 PPD との比較

前田道明・浅見 望・室橋豊穂

国立予防衛生研究所結核部

受付 昭和 35 5 月 20 日

緒 言

浅見・細井¹⁾が旧ツ液から精製した PPD-s は Seibert の法に準じて製造されたものである。また WHO の標準 PPD は Seibert の PPD を基準として力価が確定されている²⁾。そこで予研製 PPD-s の使用濃度を定めるため、予研製 PPD-s と Seibert の PPD との比較および Seibert の PPD と WHO の PPD との力価の比較を行なった。

研究 方 法

精製ツはいずれも 1958 年 WHO および Seibert から分与されたものである。精製ツは溶液となつてからは常温保存では力価の低下が著しいので、使用 2~3 日前にいずれも磷酸塩緩衝液で溶解し氷室に保存した。またツ液の注射には各種類、各濃度ごとに別個の注射器を用い、注射器の目盛に従つて正確に 0.1 ml ずつ注射し、注射後 48 時間目に判定を行なった。

対象は毎年 1 回左右両側の前膊に同時に旧ツ液を注射されている小・中学生で、ツ液の頻回注射による影響の認められるものである。また約半数が BCG 陽性者であるが、ツ反応の左右差はきわめて少ないと思われる集団である。しかし対象により反応様相に変動があるので、約 3,000 名の小・中学生を年令、性を考慮して 4 群に大別し、同一条件下の対象について次の比較検討を行なうように考慮した。

研究 I : Seibert の PPD 0.02 γ /0.1 ml と予研 PPD-s 0.015, 0.03, 0.06 γ /0.1 ml との比較

研究 II : 予研 PPD-s 0.03 γ /0.1 ml と Seibert の PPD 0.01, 0.02, 0.04 γ /0.1 ml との比較

研究 III : Seibert の PPD 0.02 γ /0.1 ml と WHO の PPD 0.014, 0.028, 0.056 γ /0.1 ml との比較

研究 成 績

研究 I : Seibert の PPD 0.02 γ /0.1 ml と予研 PPD-s 0.015, 0.03, 0.06 γ /0.1 ml のいずれかとを同

表 1 Seibert の PPD 0.02 γ を基準にした場合の予研 PPD-s の Sign test, Ratio, 反応の大きさの差の比較

予 研 PPD-s Seibert-PPD	Sign test	発赤の大きさ		硬結の大きさ	
		Ratio	差 mm	Ratio	差 mm
予 研 0.015 γ /S. 0.02 γ	+ 0.011	0.992	- 0.62	0.996	- 0.40
予 研 0.03 γ /S. 0.02 γ	+ 0.342	1.031	+ 0.45	1.113	+ 1.41
予 研 0.045 γ /S. 0.02 γ	+ 0.912	1.325	+ 5.00	1.236	+ 4.06

表 2 Seibert の PPD 0.02 γ と予研 PPD-s 0.015, 0.03 γ との反応様相の比較

精 製 ツ 液	例 数	発 赤		硬結触知率	二重発赤形成率
		大きさの平均値	10 mm 以上の陽性率		
予研 PPD-s 0.015 γ	180	13.06mm	125 (69.4 %)	105 (58.3 %)	20 (11.1 %)
Seibert-PPD 0.02 γ	180	13.26mm	130 (72.2 %)	86 (47.8 %)	18 (10.0 %)
予研 PPD-s 0.03 γ	187	14.23mm	145 (77.5 %)	123 (65.8 %)	26 (13.9 %)
Seibert-PPD 0.02 γ	187	13.44mm	139 (74.3 %)	85 (45.4 %)	18 (9.6 %)

一対象の左・右前膊に注射した場合の比較成績

1) Sign test 値で比較すると表 1 のごとく、予研 PPD-s 0.015 γ が Seibert の PPD 0.02 γ とほぼ等力価であった。また反応の大きさの比の平均値 Ratio でみると (表 1), 発赤, 硬結いずれの Ratio でも予研 PPD-s 0.015 γ が Seibert の PPD 0.02 γ とほぼ等力価であった。

2) 反応の大きさの差の平均値で比較してみると (表 1), 発赤, 硬結いずれの差でも予研 PPD-s 0.015 γ は Seibert の PPD 0.02 γ よりもやや弱く, 両精製ツは等量ではほぼ等力価を示すことが推定された。また発赤の大きさの平均値で比較すると, 表 2 のごとく, Seibert の PPD 0.02 γ は予研 PPD-s 0.015 γ と 0.03 γ との間に等力価点があり, 0.015 γ のほうに近い濃度であることが考えられた。

3) 予研 PPD-s 0.015, 0.03 γ と Seibert の PPD 0.02 γ との反応様相を比較すると, 表 2 のごとくである。発赤の大きさ 10 mm 以上を示す陽性率を比べると, 予研 PPD 0.015 γ は Seibert の PPD

0.02 γ よりも 2.6 % 低率であり, 予研 PPD 0.03 γ では Seibert の PPD 0.02 γ よりも 3.2 % 高率となり, Seibert の PPD 0.02 γ と等力価を示す予研 PPD-s の濃度は 0.015 γ と 0.03 γ との間である。しかし, 硬結触知率で比較すると予研 PPD-s 0.03 γ ではもちろんのこと, 発赤および硬結の大きさでみるとやや低力価と思われる 0.015 γ でも, Seibert の PPD 0.02 γ よりも高率であり, 予研 PPD-s は Seibert の PPD よりも硬結を現わしやすいことがみられた。また二重発赤形成率で比較すると, 予研 PPD-s 0.015 γ が Seibert の PPD 0.02 γ とほぼ同率であった。

以上の成績から, Seibert の PPD 0.02 γ /0.1 ml とほぼ同じ反応の大きさを示す予研 PPD-s の濃度は 0.015 γ と 0.03 γ との間にあり, 両精製ツとも同量でほぼ同じ反応の大きさを示すものと考えられた。

研究 II : 予研 PPD-s 0.03 γ /0.1 ml と Seibert の PPD 0.01, 0.02, 0.04 γ /0.1 ml のいずれかをと同一対象の左・右前膊に注射した場合の比較成績

1) Sign test 値で比較すると, 表 3 のごとく, 予研

表 3 予研 PPD-s 0.03 γ を基準にした場合の Seibert-PPD の Sign test, Ratio, 反応の大きさの差の比較

Seibert-PPD 予研 PPD-s	Sign test	発赤の大きさ		硬結の大きさ	
		Ratio	差 mm	Ratio	差 mm
S. 0.01 γ / 予研 0.03 γ	- 0.456	0.907	- 1.81	0.880	- 2.63
S. 0.02 γ / 予研 0.03 γ	- 0.206	0.992	- 0.67	0.987	- 0.78
S. 0.04 γ / 予研 0.03 γ	+ 0.455	1.133	+ 1.14	1.091	+ 1.22

PPD-s 0.03 γ と等力価を示す Seibert の PPD の濃度は 0.02 γ と 0.04 γ との間であった。また反応の大きさの比 Ratio でみると (表 3), 発赤, 硬結いずれの Ratio でも予研 PPD-s 0.03 γ は Seibert の PPD 0.02 γ よりやや強いが, 0.02 γ にほぼ近い濃度に等力価点のあることが判明した。

2) 反応の大きさの差の平均値で比較すると (表 3),

発赤, 硬結いずれの差でも予研 PPD-s 0.03 γ は Seibert の PPD 0.02 γ よりも 0.7~0.8 mm 大きく, 0.04 γ よりも 1.1~1.2 mm 小さいことから, 予研 PPD-s 0.03 γ と等力価を示す Seibert の PPD の濃度は 0.025 γ と推定された。また発赤の大きさの平均値で比較すると, 表 4 のごとく, 予研 PPD-s 0.03 γ は Seibert の PPD 0.02 γ よりも 1.09 mm

表 4 予研 PPD-s 0.03 γ と Seibert の PPD 0.02, 0.04 γ との反応様相の比較

精製ツ液	例数	発赤		硬結触知率	二重発赤形成率
		大きさの平均値	10 mm 以上の陽性率		
Seibert-PPD 0.02 γ	189	15.04mm	151 (79.9 %)	91 (48.1 %)	9 (4.8 %)
予研 PPD-s 0.03 γ	189	16.15mm	164 (86.8 %)	109 (57.7 %)	15 (7.9 %)
Seibert-PPD 0.04 γ	187	15.99mm	161 (86.1 %)	117 (62.6 %)	25 (13.4 %)
予研 PPD-s 0.03 γ	187	13.61mm	142 (76.0 %)	100 (53.5 %)	19 (10.2 %)

大きく, 0.04 γ よりも 2.38 mm 小さいので, 予研 PPD-s 0.03 γ と等力価を示す Seibert の PPD の

濃度は 0.025 γ と推定された。

3) Seibert の PPD 0.02, 0.04 γ と予研 PPD-s

0.03 γ との反応様相を比較すると、表 4 のごとくである。発赤の大きさ 10 mm 以上を示す陽性率を比べると、予研 PPD-s 0.03 γ は Seibert の PPD 0.02 γ よりも 6.8 % 高率であり、0.04 γ よりも 10.1 % 低率であつて、予研 PPD-s 0.03 γ と等力価を示す Seibert の PPD の濃度は 0.02 γ と 0.04 γ との間であつた。次に硬結触知率で比較すると、予研 PPD-s 0.03 γ は Seibert の PPD 0.02 γ よりも 9.6 % 高率であり、0.04 γ よりも 9.1 % 低率であつて、二重発赤形成率の比較成績でもみられるように、予研

PPD-s 0.03 γ と等力価を示す Seibert の PPD の濃度は 0.02 γ と 0.04 γ との間にあるといえよう。

以上の成績から、予研 PPD-s 0.03 γ とほぼ同じ反応を示す Seibert の PPD の濃度は 0.02 γ と 0.04 γ との間にあり、両精製ツとも同量ではほぼ同じ反応を示すものと考えられた。

研究 III : Seibert の PPD 0.02 γ /0.1 ml と WHO の PPD 0.014, 0.028, 0.056 γ /0.1 ml のいずれかとを同一対象の左・右前膊に注射した場合の比較成績

1) Sign test 値および発赤、硬結いずれの大きさの比

表 5 Seibert の PPD 0.02 γ を基準にした場合の WHO-PPD の Sign test, Ratio, 反応の大きさの差の比較

WHO-PPD Seibert-PPD	Sign test	発赤の大きさ		硬結の大きさ	
		Ratio	差 mm	Ratio	差 mm
WHO-0.014 γ /S. 0.02 γ	- 0.106	0.980	- 0.43	0.981	- 0.39
WHO-0.028 γ /S. 0.02 γ	+ 0.270	1.078	+ 1.10	1.061	+ 1.36
WHO-0.056 γ /S. 0.02 γ	+ 1.054	1.277	+ 4.36	1.218	+ 2.89

の平均値 Ratio で比較しても、表 5 に示すごとく Seibert の PPD 0.02 γ とほぼ等しい反応を示す WHO の PPD の濃度は 0.014 γ と 0.028 γ との間で、0.014 γ に近い濃度であつた。

2) 反応の大きさの差の平均値で比較すると (表 5),

発赤、硬結いずれの差でも Seibert の PPD 0.02 γ は WHO の PPD 0.014 γ よりも 0.4 mm 大きく、0.028 γ よりも 1.1~1.4 mm 小さいことから、Seibert の PPD 0.02 γ と等力価を示す WHO の濃度は 0.017 γ と推定された。また発赤の大きさの平均値で比

表 6 Seibert の PPD 0.02 γ と WHO の PPD 0.014, 0.028 γ との反応様相の比較

精製ツ液	例数	発赤		硬結触知率	二重発赤形成率
		大きさの平均値	10 mm 以上の陽性率		
WHO-PPD 0.014 γ	170	13.28mm	129 (75.9 %)	69 (40.6 %)	17 (10.0 %)
Seibert-PPD 0.02 γ	170	13.65mm	127 (74.7 %)	67 (39.4 %)	14 (8.2 %)
WHO-PPD 0.028 γ	187	15.30mm	143 (76.5 %)	115 (61.5 %)	25 (13.4 %)
Seibert-PPD 0.02 γ	187	14.56mm	146 (78.1 %)	95 (50.8 %)	24 (12.8 %)

較すると、表 6 のごとく、Seibert の PPD 0.02 γ は WHO の PPD 0.014 γ よりも 0.37 mm 大きく、0.028 γ よりも 0.74 mm 小さいことから、Seibert の PPD 0.02 γ と等力価を示す WHO の PPD の濃度は 0.014 γ と 0.02 γ との間にあるものと推定された。

3) WHO の PPD 0.014, 0.028 γ と Seibert の PPD 0.02 γ との反応様相を比較すると、表 6 のごとくである。発赤の大きさ 10 mm 以上を示す陽性率を比較すると、Seibert の PPD 0.02 γ は WHO の PPD 0.014 γ よりも 1.2 % 高率であり、0.028 γ よりも 1.6 % 低率であつて、Seibert の PPD 0.02 γ と等力価を示す WHO の PPD の濃度は 0.014 γ と

0.028 γ との間であつた。次に硬結触知率で比較すると、Seibert の PPD 0.02 γ は WHO の PPD 0.014 γ とほぼ同率であり、0.028 γ よりも 10.7 % 低率であつた。また二重発赤形成率は WHO の PPD 0.014, 0.028 γ のいずれも Seibert の PPD 0.02 γ と大差はみられなかつた。

以上の成績から、Seibert の PPD 0.02 γ とほぼ同じ反応を示す WHO の PPD の濃度は 0.014 γ と 0.02 γ との間にあることが明らかとなつた。

総括ならびに考案

精製ツのツベルクリン活性程度を他の精製ツと比較することは、その精製ツの特性を知るうえにきわめて重要

なことである。そこで予研製 PPD-s の特色を検討するために予研製 PPD-s と同じ程度の反応を示す他の精製ツの濃度を求めることにした。比較に用いたものは現在世界で広く用いられつつある WHO の標準 PPD および Seibert の PPD である。

精製ツ同志の力価の比較を行なう場合には、ツ反応として認めうるすべての事項について検討する必要があることはいうまでもない。そこでわれわれは Sign test, 発赤および硬結の大きさの比の平均値 Ratio, 発赤および硬結の大きさの差あるいは発赤の大きさの平均値の比較, 発赤の大きさ 10 mm 以上の陽性率, 硬結触知率, 二重発赤形成率による比較等の各項目の総合的判定によつて力価の比較を試みた。

まず Seibert の PPD と予研 PPD-s との比較成績をみると、研究 I において Seibert の PPD 0.02 γ とほぼ同じ反応の大きさを示す予研 PPD-s の濃度は 0.015 γ と 0.03 γ との間にあり、また研究 II において予研 PPD-s 0.03 γ とほぼ同じ反応の大きさを示す Seibert の PPD の濃度は 0.02 γ と 0.04 γ との間にあり、この両成績からみて予研 PPD-s と Seibert の PPD とは同量ではほぼ同じ反応の大きさを示すものと考えられた。

次に、予研 PPD-s と WHO の PPD との再比較を試みる前に、Seibert の PPD と WHO の PPD との比較を試みた。その結果、Seibert の PPD 0.02 γ とほぼ同じ反応を示す WHO の PPD の濃度は、0.014 γ と 0.02 γ との間にあることが明らかとなった。

以上の比較成績から、同じ程度の反応を示すこれら 3 種の精製ツの濃度の関係は、予研 PPD-s : Seibert の PPD : WHO の PPD = 0.02 γ : 0.02 γ : 0.017 γ と表わすことができよう。

さて、異なる種類の精製ツの力価を比較する場合には、その使用結核菌株、製造法の差などを考慮する必要がある。

ここで比較に用いた 3 種の精製ツはいずれも製造法はほぼ同じであるが、用いてある菌株は違っている。予研 PPD-s は人型結核菌青山 B 株から、Seibert の PPD は人型結核菌 DT 株からほぼ同一方法に従つて作られたものであり、また WHO の標準 PPD は 4 株の人型結核菌を用いて、Copenhagen の Statens Serum Institute で作られた PT である。かくのごとくいずれも人型結核菌のみからほぼ同一方法で作られている 3 精製ツ間の比較成績をみると、WHO の PPD が他の 2 種の精製ツよりもやや力価が強いことが認められた。われわれは製造法がほぼ同じである限り、用いる菌株が多少違つていても、人型菌であれば実際的にはほとんど差がないものと考えている。したがつて Seibert の PPD と予研 PPD-s との差のないことはもちろんであるが、WHO のもののみがやや強力価であるのは 4 株の菌株中にやや異なる性状のものが加わつているのか、この点についてはさらに検討の必要がある。

結 論

予研 PPD-s と Seibert の PPD との力価の比較、および WHO の標準 PPD と Seibert の PPD との力価の比較を同一条件のもとで行なつた。この 3 精製ツがほぼ等しい反応を示す濃度の間には、予研 PPD-s : Seibert-PPD : WHO-PPD = 0.02 γ : 0.02 γ : 0.017 γ の関係がみられた。

主 要 文 献

- 1) 浅見望・細井正春：結核，29：482，昭29；32：129，昭32。
- 2) Guld, J. & Bentzon, M.W. et al. : Bull. Wld Hlth Org., 19：845, 1958.
- 3) Magnusson, M. & Bentzon, M.W. : Bull. Wld Hlth Org., 19：829, 1958.