精製ツベルクリン PPD-s の力価に関する再検討

第 2 報　WHO の PPD およびわが国の 2,000 倍稀釈旧ツ液との比較

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 年 5 月 20 日

緒　言

第 1 報において，Seibert の PPD は予研製 PPD-s とは同重量でほぼ等しい反応を示すが，WHO の PPD は Seibert の PPD よりも少量でほぼ等しい反応を示すことを述べた[1]。著者の 1 人前田は 1956 年分与を受けた WHO の PPD (PT) とわが国の標準 2,000 倍稀釈旧ツ液および予研製 PPD-s 0.06 γ/0.1 *ml* とによる比較試験を行なつた結果，発赤の大きさでは WHO の PPD 0.028 γ/0.1 *ml* はわが国の旧ツ液 2,000 倍 0.1 *ml* とほぼ等しく，PPD-s 0.06 γ よりはやや弱いことを報告した[2]。その後，国際標準精製ツ (WHOのPPD) に力価をあわせてあるWHO の 2,000 倍稀釈旧ツ液がわが国の 2,000 倍稀釈旧ツ液の約 3 倍の力価を有することを知つた[3]。そこで PPD-s の実用濃度を求めるため，再度 WHO の PPD との力価の比較を試み，さらにわが国の 2,000 倍稀釈旧ツ液との比較をも行なつた。

研究方法

使用精製ツ液，その取り扱い方，注射方法および反応の判定方法はすべて第 1 報と同じである。また調査対象も第 1 報と同じである。

研究成績

研究Ⅰ：予研 PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* と WHO の PPD 0.01, 0.02, 0.04 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) 予研 PPD-s 0.05 γ を基準とした場合の反応の大きさの Ratio の平均値で比較すると，WHOのPPD 0.04 γ では発赤の Ratio が 1.009，硬結の Ratio が 0.999 であつて，予研 PPD-s 0.05 γ とほぼ等力価を示す WHO の PPD の濃度は 0.04 γ であつた。

2) 反応の大きさの差の平均値で比較すると，予研 PPD-s 0.05 γ と WHO の PPD 0.04 γ との差は，発赤で 0.12 *mm*，硬結で 0.20 *mm* であつて，両精製ツ液間に大差は認められなかつた。また発赤の大きさの平均を比較すると，表 1 のごとく，予研 PPD-s 0.05 γ の 15.34 *mm* に対して，WHO の PPD 0.04 γ は 14.8 *mm* であつて，予研 PPD-s 0.05 γ のほうがやや高力価であつた。

表 1　予研 PPD-s 0.05 γ と WHO の PPD 0.04 γ とによるツ反応様相の比較

精製ツ	例数	発赤		硬結	二重発赤形成率
		10*mm* 以上の陽性率	大きさの平均値 *mm*	触知率	
予研 PPD-s 0.05 γ	215	181 (84.2%)	15.34	147 (68.4%)	33 (15.3%)
WHO-PPD 0.04 γ	215	171 (79.5%)	14.80	141 (65.6%)	28 (13.0%)

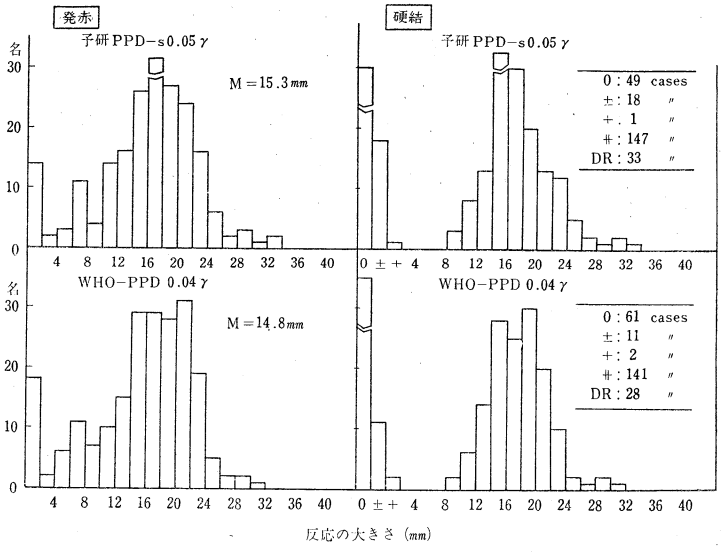
3) 予研 PPD-s 0.05 γ と WHO の PPD0.04 γ とによる反応の大きさの度数分布曲線を描くと，図 1 のごとくで，両者間に大差は認められていない。また両者による反応様相を比較すると，表 1 のごとくである。発赤の大きさ 10 *mm* 以上を示す陽性率を比べると，予研 PPD-s 0.05 γ のほうが WHO の PPD 0.04 γ より 4.7 % 高率であるが，硬結触知率および二重発赤形成率においては両者間に有意の差は認められなかつた。

以上の成績から 1958 年に WHO から分与を受けた PPD 0.04 γ/0.1*ml* とほぼ等力価の予研 PPD-s の濃度は 0.05 γ/0.1 *ml* であると考えられる。

研究Ⅱ：わが国の 2,000 倍旧ツ液と等力価を示す予研 PPD-s の濃度

1) 作業療法中の結核患者について，左・右の前膊屈側に予研 PPD-s 0.02 γ/0.1 *ml* とわが国の 4,000倍稀釈旧ツ液とを同時に注射して比較した成績によると，4,000倍旧ツ液を基準とした発赤の大きさの比 Ratio では 0.934 であり，硬結の大きさの比 Ratio では 0.922 であつた。また反応の大きさの差の平均値をみると，発赤では 1.14 *mm*，硬結では 1.64 *mm*，旧ツ液のほうが大きかつた。したがつて予研 PPD-s 0.04 γ/0.1*ml* では結核患者においては 2,000 倍旧ツ液よりも低力価であることが判明した。

図 1 予研製 PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* と WHO-PPD 0.04 γ/0.1 *ml* とによる反応の比較
—— 発赤および硬結の大きさの度数分布 ——



2) BCG 陽性者を過半数とする小・中学生 732 名について，左・右前膊屈側に予研 PPD-s 0.04 γ/0.1 *ml* とわが国の 2,000 倍稀釈旧ツ液とを同時に注射して比較した成績によると，2,000 倍旧ツ液を基準とした発赤の大きさの比 Ratio では 0.884 であり，硬結の大きさの比 Ratio では 0.921 であつた。また反応の大きさの差の平均値をみると，発赤では 1.58 *mm*，硬結では 1.54*mm*，2,000 倍旧ツ液のほうが大きかつた。したがつて BCG 陽性者を過半数とする小・中学生においても，予研 PPD-s 0.04 γ/0.1 *ml* は 2,000 倍旧ツ液よりも低力価であることがわかる。

表 2 PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* と 2,000 倍旧ツ液とによるツ反応様相の比較

ツ液	被検者	発赤 10*mm* 以上の陽性率	硬結触知率	二重発赤形成率
2,000 倍旧ツ液	213	157(73.7%)	57(26.8%)	9(4.2%)
PPD-s 0.05 γ	213	165(77.5%)	48(22.5%)	11(5.2%)

3) BCG 陽性者を過半数とする小・中学生 213 名について，左・右の前膊屈側に予研 PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* とわが国の 2,000 倍稀釈旧ツ液とを同時に注射した成績によると，その反応の大きさの相関表は表 2 のごとくであつて，かなりの相関がみられる。また 2,000 倍旧ツ液を基準とした発赤の大きさの比 Ratio では 1.034 であり，硬結の大きさの比 Ratio でも 1.030 であつて，両ツ液はほぼ等力価と考えられた。また反応の大きさの差の平均値は発赤では −0.57 *mm* で，両ツ液間に差はなかつた。次に，両ツ液による反応様相をみる

表 3 PPD-s 0.05 γ と 2,000 倍旧ツ液とによる反応の大きさの相関

発赤 PPD-s 0.05γ ＼ 2,000倍旧ツ液	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	計
0																	
2			3	2	7	4	1										17
4		1	2	2	3	4											12
6			1	2	5	1											9
8			1		4	3	2		1								11
10		1		2	6	6	3	2				1					21
12				1	5	8	7	6	1								28
14		1		1	2	6	5	3	1								19
16				1	1	2	3	7	6	2		1	2				25
18						1	2	7	5	4	3	1					23
20								4	3	3	1	5				1	17
22					1	1	1		2	1	2	2	1	1		1	13
24						1				1		1	1		1		5
26															1		1
28																1	1
30				1			1				1	3		1		4	11
計		3	7	12	34	37	25	29	19	11	7	14	4	2	2	7	213

硬結 PPD-s 0.05γ ＼ 2,000倍旧ツ液	0～4	±	+	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	計
0～4	3	8	7													18
±	1	16	5													22
+	2	31	85	2	2	5	4	2	2	1						136
			1													1
8				1			1									2
10							3									3
12					2	2		4		1						9
14					1	2			1		2					6
16						2		1	2	1	1					7
18							2		1							3
20								1		1	1					3
22												1				1
24								1								1
26																
28																
30														1		1
計	6	55	97	4	5	11	10	9	6	4	1		1	1		213

と，表3のごとく発赤 10 *mm* 以上の陽性率では両者間に有意差はなく，硬結触知率にも大差はなかつた。したがつて，2,000 倍旧ツ液とほぼ等しい発赤の大きさを有する PPD-s の濃度は 0.05 γ/0.1 *ml* であると考えられ，一般の検診にはこの濃度が至適であると考えられる。

考　　案

精製ツ実用化のためにわれわれは，2,000 倍稀釈旧ツ液による反応と発赤の大きさがほぼ等しい反応を示す PPD-s の濃度を実用濃度と考え，わが国の一般検診が行なわれている 2,000 倍旧ツ液に力価を合わせる研究を行なつてきた。その結果，BCG 陽性者を大多数とする小・中学生では PPD-s 0.055～0.06 γ/0.1 *ml* が 2,000 倍旧ツ液とほぼ等力価と思われたが[4) 5)]，結核患者あるいは自然感染者について検討した成績では PPD-s 0.06 γ/0.1 *ml* は 2,000 倍旧ツ液よりもやや高力価であることが判明し[6) 7)]，旧ツ液間の力価の比較と異なり，質的に反応様相の異なる精製ツと旧ツ液との間の比較は，調査対象によつてその力価の一致する濃度の異なることが考えられた。その後大島[8)]は，結核患者について 8,000 倍稀釈旧ツ液とほぼ等しい反応を示す PPD-s の濃度を検討した結果，0.005 γ/0.1 *ml* がほぼこれに該当することから，2,000 倍旧ツ液と等力価を示す PPD-s の濃度は結核患者の場合には 0.02～0.015 γ/0.1 *ml* であろうと推論した。また山口[9)]は 2,000 倍旧ツ液と PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* とによる反応を比較し，BCG 接種既往歴のないものでは陽性率では両ツ液間に有意差はないが，発赤の大きさの算術平均値では有意差をもつて PPD-s 0.05 γ のほうが 2,000 倍旧ツ液よりも大きいことを報告している。

かくのごとく 2,000 倍旧ツ液とほぼ等しい反応を示す PPD-s の濃度は調査者によつて異なつた成績となつているので，われわれはこの再検討の必要性を考え，作業療法を受けつつある結核患者について 4,000 倍稀釈旧ツ液と PPD-s 0.02 γ/0.1 *ml* との比較を試みた。その結果，4,000 倍旧ツ液のほうが PPD-s 0.02 γ よりも高力価であつたので，2,000 倍旧ツ液のほうが PPD-s 0.04 γ よりも高力価と考えられた。そこでさらに BCG 陽性者を過半数とする小・中学生について 2,000 倍旧ツ液と PPD-s 0.04 γ/0.1 *ml* との比較を試みた結果，結核患者の場合と同様に 2,000 倍旧ツ液のほうが PPD-s 0.04 γ よりも高力価であつた。そして PPD-s 0.04 γ と 2,000 倍旧ツ液から得られた発赤の Ratio 値と PPD-s 0.06 γ と 2,000 倍旧ツ液から得られた発赤の Ratio 値との比較成績から，2,000 倍旧ツ液とほぼ等力価を示す PPD-s の濃度は 0.04 γ と 0.06 γ とのほぼ中間にあることが推察された。そこで BCG 陽性者を過半数とする小・中学生について PPD-s 0.05 γ/ 0.1 *ml* と 2,000 倍稀釈旧ツ液との力価の比較を試みた結果，発赤の大きさでは両者間に大差はないことが認められ，またツベルクリン研究協議会（文部省）の成績でも同様の成績が得られている。なお田村[10)]は結核患者について 2,000 倍旧ツ液と等力価の反応を示す PPD-s の濃度を検討し，大島が報告している 0.02 γ/0.1 *ml* では弱いこと，また 10,000 倍旧ツ液では PPD-s 0.01 γ/0.1 *ml* よりもやや弱いこと，また 2,000 倍旧ツ液と PPD-s 0.04 γ，0.05 γ との比較を行ない，両者間に大差が認められないことから，結核患者では 2,000 倍旧ツ液とほぼ等しい発赤の大きさを示す PPD-s の濃度は 0.04～0.05 γ/0.1 *ml* であると報告している。

以上の成績から一般検診に用いうる PPD-s の濃度は 0.05 γ/0.1 *ml* といえるであろう。しかし 2,000 倍旧ツ液とほぼ等しい発赤の大きさを示す PPD-s の濃度を決めがたい原因を考えてみると，両ツ液は質的に異なる反応様相を示すし，また被検者のツ・アレルギーの強さの差によつて両ツ液による反応態度が多少異なるからである。いま調査対象を BCG 陽性者と自然感染者とに2分し，2,000 倍旧ツ液によつて示される発赤の大きさ 10～19 *mm* のもののみについて，2,000 倍旧ツ液による反応の大きさの平均値と PPD-s 0.06 γ/0.1 *ml* とによるそれとを比較すると，表4のごとくで，BCG 陽性者では両ツ液間に大差はないが，自然感染者では明らかに，PPD-s のほうが旧ツ液よりも大きい反応を示している。したがつて，旧ツ液では同程度の大きさを示す反応者で比較しても，PPD-s による反応は BCG 陽性者と自然感染者との間ではその反応性にやや差異のあることが推察され，上述の理由が明らかにされたと考える。

表 4　2,000倍旧ツ液で発赤 10～19 *mm* の反応を示したものの PPD-s および旧ツ液による反応の大きさの比較

調査地域	ツ液	BCG 陽性者		自然感染者	
		例数	発赤の大きさ	例数	発赤の大きさ
N地域	旧ツ液 2,000 倍	97	15.47 *mm*	261	15.99 *mm*
	PPD-s 0.06 γ	97	15.80 〃	261	18.65 〃
A地域	旧ツ液 2,000 倍	95	12.84 〃	173	15.65 〃
	PPD-s 0.06 γ	95	12.73 〃	173	19.96 〃

次に予研 PPD-s と外国の精製ツとの比較成績について検討してみよう。さきにわれわれは 1956 年に分与を受けた国際標準精製ツ（PT）0.028 γ/0.1 *ml*（1 TU）による反応はわが国の 2,000 倍旧ツ液とは発赤の

大きさでほぼ等しいが，PPD-s 0.06 γ/0.1 *ml* よりはやや弱いことを報告した[2]。そこで再度われわれは同一 Batch の Tween の加わらぬ WHO の PPD と予研 PPD-s との比較を行ない，発赤および硬結の大きさの比 Ratio，反応の大きさの差の平均値，発赤の大きさ 10 *mm* 以上の陽性率，硬結触知率，二重発赤形成率で比較検討した結果，WHO の PPD 0.04 γ/0.1 *ml* が PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* とほぼ等力価であることを知つた。しかるに，大林[11] らは同一 Lot の WHO の PPD の Stock Solution の 0.1 γ/0.1 *ml*（5 TU）がわが国の 2,000 倍旧ツ液とほぼ等力価であるとの成績を報告したが，これによるとわが国の 2,000 倍旧ツ液は 5 TU ということになり，上述のわれわれの成績および 2,000 倍旧ツ液に関する WHO とわが国との比較成績[3] と著しく異なるのである。そこでわれわれと同一期日に大林らによつて溶解された WHO の Stock Solution 0.1 γ/0.1 *ml* とわれわれによつて溶解された PPD-s 0.06 γ/0.1 *ml* とについて，BCG陽性者が過半数である小・中学生について比較を試みた。その結果，PPD-s を基準にした発赤の大きさの比 Ratio では 1.174，硬結の大きさの比 Ratio では 1.079 であり，反応の大きさの差の平均値では Stock Solution のほうが発赤では 3.09 *mm*，硬結では 1.05 *mm* PPD-s よりも大きく，明らかに Stock Solution 0.1 γ/0.1 *ml* は予研 PPD-s 0.06 γ/0.1 *ml* よりも高力価であることを示した。大林らの成績との差についての理由は明らかではないが，われわれの数回の調査成績から考えて WHO の PPD 0.04 γ/0.1 *ml* は，PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* とほぼ等力価を示し，かつ，2,000 倍旧ツ液ともほぼ等しい発赤の大きさを示すものと考えられる。

またわれわれは第 1 報に述べたごとく[1]，予研 PPD-s と Seibert の PPD とはほぼ同量で等力価を示し，また Seibert の PPD 0.02 γ/ 0.1 *ml* は WHO の PPD 0.014 γ/0.1 *ml* よりやや強く，0.017 γ/0.1 *ml* がほぼ等力価であることから，これら 3 種の精製ツ間の濃度には予研：Seibert：WHO＝0.05 γ：0.05 γ：0.04 γ という関係が成立すると考えられる。WHO の PPD 0.028 γ/0.1 *ml* が 1 TU であるから，わが国の 2,000 倍旧ツ液とほぼ等しい反応を示す予研 PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* は 40/28 ≒ 1.4 TU ということになり，わが国の 2,000 倍旧ツ液が WHO の 2,000 倍旧ツ液（5 TU）の約 1/3 の力価を有するという，さきのわれわれの成績[3] ともほぼ一致する。

結　　論

われわれは予研 PPD-s と WHO の PPD との力価の比較を試みた結果，WHO の PPD 0.04 γ/0.1 *ml* が予研 PPD-s 0.05 γ/0.1 *ml* とほぼ等力価であつた。またさらに予研 PPD-s が 2,000 倍旧ツ液とほぼ等しい発赤の大きさを示す濃度を検討した。その値は調査対象のツ・アレルギーによつて多少変動するが，集団検診時には 2,000 倍旧ツ液とほぼ等力価と考えられる予研 PPD-s は 0.05 γ/0.1 *ml* を用いてよいことを明らかにした。

主 要 文 献

1） 前田道明 他：結核，35：14，昭35.
2） 前田道明・浅見望 他：結核，33：430，昭33.
3） 柳沢謙・前田道明 他：結核，34：556，昭34.
4） 前田道明・浅見望 他：結核，32：699，昭32.
5） 前田道明・細井正春 他：結核，33：7，昭33.
6） 前田道明・浅見望 他：結核，33：88，昭33.
7） 前田道明・室橋豊穂 他：結核，33：264，昭33.
8） 大島登輝夫：微生物，2：117，124，昭34.
9） 山口たか子：東京女医大誌，27：689，昭32；28：162，昭33；29：34，163，昭34.
10） 田村昌敏：胸部疾患，3：999，昭34；4：564，昭35.
11） 大林容二 他：結核，34(特別号)：31，昭34.