

ツベルクリン反応に関する研究

第 2 報 ツベルクリン反応の強度の経時的分布型に関する研究

伊 東 弘 祐

東京都葛飾北保健所 (野辺地慶三博士)
国立公衆衛生院疫学部 (指導 重松逸造博士)

受 付 昭 和 35 年 12 月 20 日

I 緒 言

生体の形質の測定値は一般に正規分布型をとるが、薬毒物あるいは病原体に対する生体の抵抗力等の生物反応の分布は対数正規分布型に従うことが多い。近時 Sartwell³⁵⁾ は感染発病の潜伏期の日次別の度数分布曲線も対数正規分布を示すことを諸病について証明し内外の研究者によつて承認されている。また最近中野³⁶⁾ らは流行性耳下腺炎についてその潜伏期のみならず、患者の症状の持続期間すなわち生物反応の経時的分布も対数正規分布をなすことを発見した。ツベルクリン(以下ツと略称する)反応は結核菌毒素によつて惹起された一種の病的症状と考えられるので、その反応発現までの潜伏期あるいは反応の持続期間等の経時的分布は流行性耳下腺炎等の場合と同様に対数正規分布をなすものではないかと想定される。しかしながらツ液による特異反応が出現しはじめるのは非特異反応の最高期であり、また消えるのは遅発反応の最盛期なので、前者の開始時と終止時を確認することができない。したがつてツ反応の潜伏期の測定は不能であり、また持続期間の測定も困難である。よつて著者はツ反応に関する経時的分布の観察対象に同反応の強度を選び、その経時的分布を観察し、ツ反応の強度の経時的分布もまた対数正規分布型を示すことを証しえたのでこの所見を報告する。

II 研究 方法

1) 研究対象

本研究の対象には千葉県下の某結核後療養施設の入所患者 75 名を選んだ。

2) 注射方法

左右両腕屈側中央やや上部に型のごとくツ反応検査を行なつた。両腕を用いたのは先に柳沢¹⁴⁾ が指摘し、ついで野辺地^{10)~13)} らがその重要性を強調しているごとく、左腕のツ反応常用部位のツ反応はツ液の反復注射によつて促進現象を呈するようになっていたので、この事実がツ反応強度の経時的分布型にも影響を与えているか

否かを知ろうとしたためである。

3) ツ液および実験器具

ツ液は結研製 Lot No. 620 を用いその 2,000 倍稀釈液 0.1 ml を注射した。実験器具の使用に関しては実験の正確を期するため前報と同様に意を用いた。

4) 判定示標

ツ反応の本態は組織学的には主体は膠原繊維の膨化にある。それゆゑにツ反応の示標として理論上は硬結がもつとも合理的なのである。しかしながら野辺地²⁾ の観察によれば硬結は測定者間の個人差が大であつて、実際にはツ反応の示標には不適當である。しかるに最近岡ら³⁷⁾ は発赤と同様測定者間の個人差が少ない硬結の新測定法すなわち皮厚測定法を提案した。ただ岡らは本法の判定基準は示さなかつたが野辺地・中村ら³²⁾³³⁾ は硬結の合理的な判定法である皮厚増加度測定法を案出したのであつた。よつて著者は今回の研究においては第一に皮厚増加度を、ついで発赤径を、最後に二重発赤の外径を示標として観察を行なつた。

5) 観察方法

ツ液注射後 12, 24, 36, 48, 72, 120 および 192 時間目に反応の大きさを計測し計測時別の反応の平均値の経時的変動を観察し、それが対数正規分布をなすか否かを推定し、さらに対数確率紙を用いて対数正規分布型であるか否かの検定を行なつた。

III 研究 成績

1. 注射部位別、計測時別ツ反応皮厚増加度平均値の経時的推移

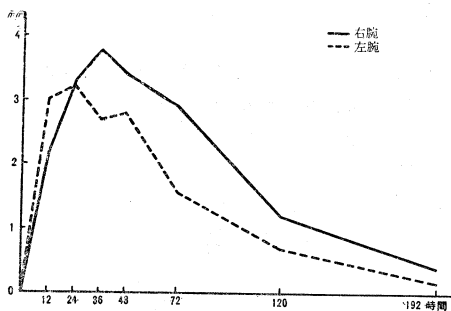
対象結核患者 75 名に対し研究方法に記載したごとく、両腕にツ液を注射し 12~192 時間の間に 7 回皮厚増加度を計測し、各計測時間別に計測値の平均値を算出し、その経時的推移を観察した。その成績は表 1 および図 1 に示すごとくであつた。すなわち各計測時間別の平均値は左腕の常用部位では促進現象のために右腕の初回部位に比較して早期に上昇し早期に下降していた。しかしながらその経時的分布は両腕ともに大体対数正規

表1 注射部位別、計測時別皮厚増加度平均値の経時的推移

時 間	右 腕			左 腕		
	mm	%	ϕ %	mm	%	ϕ %
12	2.2	12.8	12.8	3.0	21.2	21.5
24	3.3	19.2	31.7	3.2	22.8	44.0
36	3.8	22.0	54.0	2.7	19.1	63.1
48	3.4	19.8	74.0	2.8	19.7	82.8
72	2.9	16.9	90.6	1.6	11.0	93.8
120	1.2	7.0	97.8	0.7	5.1	98.9
192	0.4	2.3	100.0	0.2	1.1	99.9

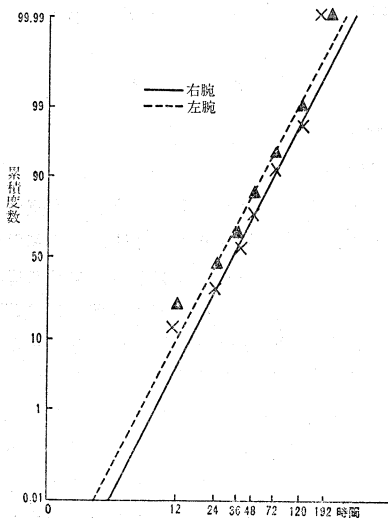
ϕ ……累積度数

図1 注射部位別、計測時別皮厚増加度平均値の経時的推移曲線



分布を思わせるような分布型を示していた。よつて対数確率紙を用いて分布型の検定を行なつてみたが 図2 に示すごとくであつた。すなわち右腕の場合は 12 時間値および 192 時間値が、また左腕の場合は 12 時間値が理論分布よりやや上方にずれていたが、その他すなわち

図2 注射部位別、計測時別皮厚増加度平均値の経時的推移の検定



24~120 時間の間では計測値の平均値はいずれもほとんど一直線上に乗つていた。

そして左右両腕における各計測時の皮厚増加度の経時的分布の中央値はそれぞれほぼ 26 時間目と 33 時間目であつた。すなわち左腕の皮厚増加度平均値の経時的分布は右腕より約 7 時間早く中央値に達したのがみられた。

2. 注射部位別、計測時別ツ反応発赤径平均値の経時的推移

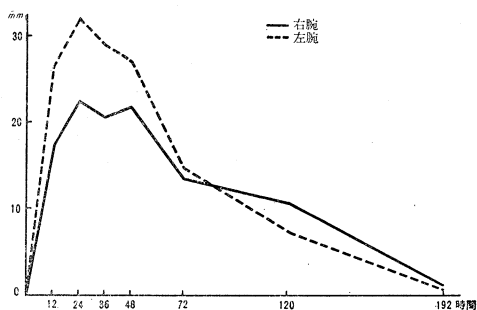
研究方法に述べたような実験を行なつた研究対象の左右両腕における計測時別の発赤径平均値の経時的推移の観察成績は 表2 および 図3 に示すごとくであつた。

表2 注射部位別、計測時別発赤径平均値の経時的推移

時 間	右 腕			左 腕		
	mm	%	ϕ %	mm	%	ϕ %
12	17.1	15.9	15.9	25.4	18.6	18.6
24	22.5	21.5	37.4	32.1	23.5	42.1
36	20.5	19.1	56.5	29.2	21.3	63.4
48	21.4	20.0	76.5	26.9	19.7	83.1
72	13.5	12.5	89.0	14.8	10.8	93.9
120	10.8	10.0	99.0	7.5	5.5	99.4
192	1.1	1.0	100.0	0.8	0.6	100.0

ϕ ……累積度数

図3 注射部位別、計測時別発赤径平均値の経時的推移曲線



すなわち両腕とも 24 時間値を頂点とする分布を示していたが、左腕(常用部位)のそれは右腕(初回部位)のそれに比して早期に経過する様相を呈していた。そして発赤を示標としても皮厚増加度の場合と同様にツ反応の強度の平均値の経時的分布は対数正規分布を思わせる分布型を示した。よつて皮厚増加度の観察のさいと同様の方法をもつて確率紙による正規分布型の検定を行なつてみたところ 図4 に示すような結果がみられた。すなわち左右両腕の 12 時間値および 192 時間値は上述の皮厚増加度のそれと同様に理論直線からやや上方にずれてい

図4 注射部位別、計測時別発赤外径平均値の経時的推移の検定

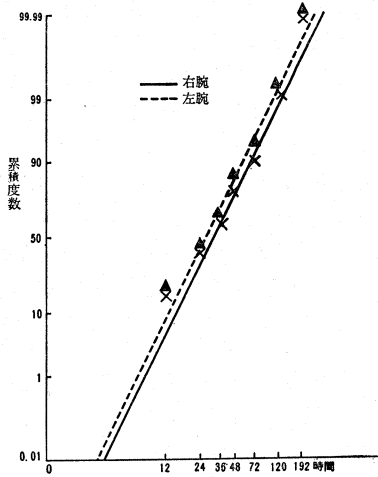
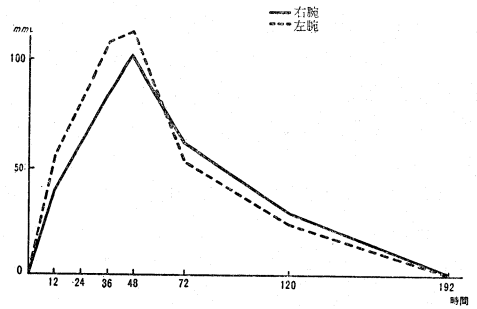
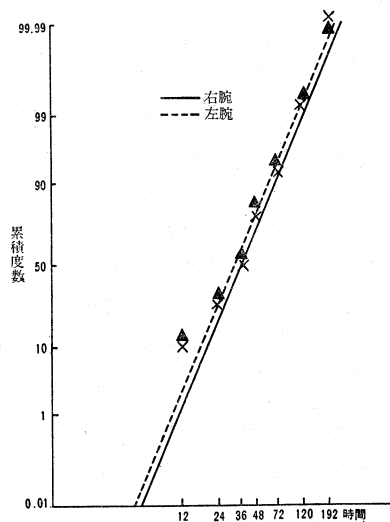


図5 注射部位別、計測時別発赤外径平均値の経時的推移曲線



想定どおり両腕の分布とも対数正規分布型であることが証明された。そして左右両腕の分布の中央値はそれぞれ32時間および36時間であつて左腕のほうが右腕より4時間早期に中央値に達していた。

図6 注射部位別、計測時別発赤外径平均値の経時的推移の検定



たが、24時間値から5日目値までの各計測時における数値は両腕ともほとんど直線上に乗っていた。そして左右両腕における発赤外径平均値の経時的分布の中央値はそれぞれ27時間および31時間であつて、左腕では右腕より4時間促進されていた。

3. 注射部位別、計測時別のツ反応二重発赤外径平均値の経時的推移

二重発赤外径を示標として研究方法の項に述べたような実験による両腕のツ反応の計測時別平均値の経時的推移を観察したところ表3および図5に示すような成績が得られた。すなわち両腕ともに48時間値を頂点とする近似した分布を示したが、左腕の分布のほうが右腕のそれよりも早期に経過する傾向を示していた。そして両腕の分布ともに対数正規分布を思わせる分布型を示していた。よつて前2者の場合と同様にこれを対数確率紙を用いて検定してみたところ図6に示すごとくであつた。すなわち左右両腕の12時間値および右腕の192時間値を除き他の数値はほとんど直線上に乗つていて、

表3 注射部位別、計測時別発赤外径平均値の経時的推移

時 間	右 腕			左 腕		
	mm	%	φ %	mm	%	φ %
12	37.9	10.1	10.1	53.8	12.4	12.4
24	60.8	16.1	26.2	79.1	18.3	30.7
36	83.3	22.1	48.3	107.9	24.8	55.5
48	102.5	27.1	75.4	113.4	26.2	81.7
72	61.3	16.3	91.7	53.4	12.3	94.0
120	29.1	7.7	99.4	23.9	5.5	99.5
192	2.1	0.6	100.0	1.6	0.4	99.9

φ……累積度数

IV 考 察

1. 観察方法

a) 観察事象

毒薬物とそれによる中毒あるいは死亡との関係、または病原体とこれによる発病あるいは死亡との関係等の生物現象においては諸現象の分布は対数正規分布型を呈することが多く、感染症ではその潜伏期³⁵⁾および症状の持続期間³⁶⁾の経時的分布もこの分布型を示すことが証明されている。ツ反応は結核菌毒素による症状の一つであるので、その潜伏期あるいは反応持続期間の経時的分布も対数正規分布をなすのでないかと推定される。しかしながらツ液による特異反応が出現しはじめるのは非特異反応がもつとも高い時期内であるので、特異反応の出

はじめの時間を確認することが不可能である。したがってツ反応の場合は潜伏期の経時的分布を観察することはほとんど不能であり、また反応持続期間の分布もこれを研究することは容易でない。よつて著者はツ反応の持続期間の分布型の代りに、観察対象群の各構成人員のツ反応の強度を経時的に計測し、各計測時ごとにその平均値を算出し、その経時的分布の検討を試みたのであつた。

b) 観察示標

ツ反応は病理組織学的には膠原繊維の膨化が主体であるので硬結が本反応の強度のもつとも合理的な示標である。しかしながら野辺地ら²⁾の報告のごとく硬結を直接測定することは計測個人差が大きくて妥当を欠くので、本研究においてはツ反応の示標として硬結を採用したけれども、硬結の合理的な間接測定法として野辺地³²⁾³³⁾らが提唱した皮厚増加度測定法を用いてその計測を行なつた。ついでツ反応検査の常法に採用されている発赤径を示標とする観察を行なつたが、なお参考までに二重発赤外径を示標とする観察をも試みた。

c) 観察時間

ツ反応の測定時間はツ液注射後 12, 24, 36, 48, 72, 120 および 192 時間の 7 回とした。このうち 12 時間目は非特異反応のもつとも著しい時期であり、また 192 時間目は遅発反応の峰に当たるので、ツ反応の特異反応の正常分布型がみられないかもしれない。しかし 24 時間目から 120 時間目までの計測値は主として特異反応によるものであるので、この間の推移から特異反応の分布の動向が知られることが予想された。

d) 観察部位

本研究においては左前腕の常用部位と初回部位として右前腕における対称部位とにおいてツ反応の分布型を観察したが、これは常用部位におけるツ反応の促進現象がその分布型を本質的に修飾するか否かをみる目的のためである。なお本研究においては確率紙により両腕のツ反応の分布が中央値に達する時間を比較して、常用部位におけるツ反応の分布が初回部位に比しどれだけ促進現象を示しているかを観察した。

2. ツ反応強度の経時的推移の分布型

a) 初回部位におけるツ反応の場合

ツ反応の反応性が正常に保たれている初回部位においては同反応の合理的な示標である硬結の強度を皮厚増加度測定法によつて測定し、各測定時ごとの平均値を算出し、その経時的分布曲線を描いて観察した結果、対数正規曲線様の曲線が得られた。よつて対数確率紙を用いてその分布型を測定してみたところ、24 時間値から 120 時間値まですなわち主として特異反応から成るものと予想した部分の観察値はほとんど理論直線上に乗っていた。すなわち上記曲線の主要部分是对数正規分布をなすものであることが知られた。12 時間値と 120 時間値はこの直線からやや上方にずれていたが、前者は非特異反応の最盛時であり、後者は遅発反応の峰に当たるのでこれらの反応が特異反応に加わっているためこのような事象を示したものと考えられる。もしこの両端の観察値か

ら非特異反応と遅発反応による部分を除去するならば残りの特異反応による部分は中央部の対数正規分布の延長を形成していたものと推定される。

初回部位において発赤径および二重発赤外径を示標として行なつた観測値の場合も分布曲線の形状はそれぞれ異なっていたが、硬結を示標として行なつた観測の場合と相似の成績がみられた。

b) 常用部位におけるツ反応の場合

本研究の対象集団は某結核後療養施設の収容員であつたので、その左腕のツ反応常用部位にはすでに数次にわたつてツ反応が実施されているものと想定された。したがつて本集団の左腕の常用部位のツ反応は相当の促進現象を示すものと予想されたが、予想どおりの観察成績が得られた。すなわち皮厚増加度測定法による硬結を示標としての観測時ごとの平均計測値の経時的分布曲線は右腕の初回部位の場合には 36 時間目を峰としていたが、左腕の常用部位の場合には 24 時間目を頂点として前者よりも早期に分布し、曲線の形状も前者とは大分異なつていた。

しかしながら対数確率紙を用いて後者の場合の分布型を検定した成績によると、12 時間目すなわち非特異反応の最盛期の値が上方にずれているだけで、他の 6 観測時の計測平均値はいずれも大体理論分布直線上に乗つていて、その分布は右腕の初回部位の場合と同様に対数正規分布型をとることには変りがないことが知られたのであつた。

そして両部位における分布の理論分布直線から分布の中央値に当たる時間を比較するに、右腕の初回部位の場合には 33 時間であつたが、左腕の常用部位では 26 時間であつて、後者の分布は前者より 7 時間促進されていることが知られた。

発赤および二重発赤外径を示標とした観察成績も上述の硬結を示標とした場合と全く同様の所見が得られた。そして理論分布直線から分布の中央値に当たる時間をみるに、発赤径を示標とした場合は右腕は 31 時間目、左腕は 27 時間目で常用部位は初回部位より分布が 4 時間促進されていた。また示標に二重発赤径をとつた場合の分布の中央値がみられる時間は右腕では 36 時間目、左腕では 32 時間目で、常用部位における分布は初回部位より 4 時間促進していることが知られた。

V 結 言

1) 某結核後療養施設の収容員 75 名のツ反応の強度の経時的分布は強度の示標に硬結、発赤径あるいは二重発赤外径のいずれをとつても、また右腕の初回部位でも左腕の常用部位でも対数正規分布型を呈していた。

2) 対数確率紙上の理論分布直線から分布の中央値を示す時間を比較するに、左腕の常用部位のツ反応は右腕の初回部位のそれより発赤では 4 時間、硬結では 7 時間促進されていた。

(参考文献は第 3 報の終りに一括掲載する。)

本文の要旨は第 1 回関東甲信越静公衆衛生学会(昭和 30 年)に報告した。