

## 精製ツ PPD-s と旧ツとによる反応の年令差について

前田道明・浅見 望・室橋豊穂\*

高井 隼 二\*\*・柚木 角 正\*\*\*

\* 国立予防衛生研究所結核部

\*\* 結核予防会結核研究所

\*\*\* 鹿児島県衛生部予防課

受付 昭和 38 年 5 月 1 日

精製ツ PPD-s による反応と旧ツによる反応との間にはその性状に差異が認められるので、われわれは種々の観点からその比較を試みてきた。そして、旧ツ 2,000 倍稀釈液とはほぼ等しい発赤の大きさを示す PPD-s の濃度は、BCG 陽性の小・中学生では 0.055~0.06 $\gamma$ 、結核患者あるいは自然感染者では 0.04~0.05 $\gamma$  となり、調査対象のツ・アレルギーの強さによつて多少変動すること<sup>1)~5)</sup>、また旧ツ 2,000 倍稀釈液で発赤の大きさ 10~19mm の反応を示すものについては PPD-s による反応を比較すると、BCG 陽性者と自然感染者とでは反応性にやや差異のあること<sup>6)</sup> などを知つた。しかしこの二種のツ液による反応が年令群別にみて差異を有するか否かを検討する機会はこれまでなかつた。たまたま鹿児島県大島郡徳之島町において、あらゆる年令層を含む住民約 5,600 名について二種のツによる反応を比較する機会を得たので、年令別にみた反応の差異について報告する。

### 調査方法

使用ツ液は旧ツ 2,000 倍稀釈液と 2 種の予研製 PPD-s 0.05 $\gamma$ /0.1ml とである。2 種の PPD-s は、10ml 用の瓶中に PPD-s 5 $\gamma$  とアラビアゴム 4mg とを加えて凍結乾燥したもの (PPD-s-A と略称) と、アラビアゴム非添加のまま PPD-s 5 $\gamma$  のみを凍結乾燥したもの (PPD-s-B と略称) とである。これらの PPD-s は使用直前に磷酸塩緩衝液 10ml で溶解し、溶解後は力価の減弱を顧慮して、冷水中に瓶を保持して注射に用いた。

調査対象は徳之島町の一般住民で、数年前から小中学生のみ年 1 回 BCG 接種が行なわれていた。

ツ反応検査は同一人の左右両側前膊屈側の末梢 1/3 の部位で行ない、右側には旧ツ 2,000 倍稀釈液を、左側には PPD-s を、それぞれ異なる注射器を用いて 0.1ml

ずつ皮内へ注射し、注射後 48 時間目に型のごとく判定した。また PPD-s-A および -B はそれぞれ 2 人ずつの術者によつて注射および判定が行なわれた。

### 調査成績

二種のツによる反応の比較は、陽性率、硬結触知率および 2 重発赤形成率、発赤の大きさの相関、ならびに反応の大きさの度数分布曲線、発赤の大きさの平均値などの諸点について行なわれた。PPD-s による反応の判定基準については別に報告するが、その成績とさきに室橋・前田が報告した 0.06 $\gamma$ /0.1ml の場合との成績を参考にして、一応発赤の大きさ 10mm 以上を陽性とした。また反応の比較を行なつた年令群は、BCG 接種の影響を考慮に入れて 0~6 才、7~15 才 (小・中学生)、16~29、30~49、50~69、70 才以上の 6 群に分けた。

A) PPD-s-A と旧ツ 2,000 倍稀釈液とによる反応の比較

1) 被検者 2,880 名について二種ツ液による反応を比較すると、表 1 のごとく、ツ反応陽性率、硬結触知率、2 重発赤形成率のいずれにおいても PPD-s-A による反応の方が旧ツによるそれよりもやや高率であつた。

次にこれを年令群別にみると、ツ反応陽性率、硬結触知率、2 重発赤形成率のいずれで比較しても、表 1 のごとく、15 才以下のものでは二種のツ液による反応間に差異を認めえないが、16 才以上のものでは PPD-s-A による反応のほうが旧ツによるそれよりもやや高率であつた。

2) 被検者全員について二種のツ液による反応の発赤の大きさの相関をみると、表 2 のごとく、相関係数  $r=0.9072$  で、二種のツ液による反応の大きさに高い相関関係がみられたが、発赤および硬結のいずれでも、

Table 1. Comparison of the Reaction by OT in a Dilution of 1 : 2,000 and PPD-s-A in a Concentration of 0.05  $\gamma$  per 0.1 ml

Age-group (year)	Number of examinee	Positive reactor (%)		Reactor with palpable induration (%)		Reactor with double erythema (%)	
		OT	PPD-s-A	OT	PPD-s-A	OT	PPD-s-A
0~6	570	14(2.5)	12(2.1)	12(2.1)	11(1.9)	6(1.1)	5(0.9)
7~15	667	177(26.5)	173(25.9)	145(21.7)	152(22.8)	74(11.1)	91(13.6)
16~29	345	208(60.3)	215(62.3)	199(57.7)	208(60.3)	81(23.5)	113(32.8)
30~49	673	527(78.0)	551(81.9)	519(77.1)	542(80.5)	198(29.4)	268(39.8)
50~69	428	315(73.6)	342(79.9)	301(70.4)	327(76.4)	67(15.7)	123(28.7)
More than 70	197	131(66.5)	140(71.1)	123(62.5)	128(65.0)	24(12.2)	32(16.2)
Total (%)	2,880	1,372(47.7)	1,433(49.8)	1,299(45.1)	1,368(47.5)	450(15.6)	632(21.9)

Table 2. Correlation between the Size of the Reaction by OT and PPD-s-A

r = 0.9072

PPD OT	PPD-s-A (0.05 $\gamma$ )										Total	
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36		
0	1088	740	12	6	12	13	3	7	1	2	2	1193
4	26	8	10	1	2	1						48
8	63	4	23	8	3	8	3	5		1	1	120
12	34	1	13	5	6	10	9	5	4	1	2	91
16	14	4	1	5	6	5	7	5	2	4	1	56
20	16	5	2	5	17	27	21	15	10	8	6	135
24	6	2	3	2	8	17	28	24	23	20	6	156
28	3	2	1	7	12	17	30	32	26	15	5	172
32	1	1										217
36	1											155
Total	1253	98	31	95	137	217	155	82	35	15		2880

一般に PPD-s-A による反応のほうが旧ツによるそれよりもやや強かつた。

次に発赤および硬結による両種のツ液の相関を年齢群別にしらべると、6才以下のものでは陽性者がきわめて

少ないので比較が困難であるが、7才以上において、PPD-s-A の反応が旧ツのそれよりも強く現われた年齢群の順位は、30才以上にもつとも顕著であり、16~29才がこれに次ぎ、7~15才ではその差がやや少なかつた。

3) 反応の大きさの度数分布曲線を7才以上の年齢群別で比較すると、図1のごとく、いずれの年齢群でも、発赤のみならず硬結の大きさの分布曲線も、PPD-s-A による曲線のほうが旧ツによるそれよりも反応の大きさの大きいほうへ偏つていた。

この度数分布曲線の偏りの程度を年齢群別にみるために、両種のツ液による反応の発赤の大きさの平均値を比較すると、表3のごとくである。全被検者について発赤の大きさの平均値を各年齢群別に比較すると、15才以下のものでは両種のツ液による反応の間に差はみられないが、16~29才では 0.94mm、30~49才では 1.59mm、50~69才では 1.53mm、70才以上では 1.21mm だけ、いずれも PPD-s-A による反応のほうが旧ツによるものよりも大きかつた。また両種ツ液のいずれによつても 4mm 以上の反応を示したものについて発赤の大きさの平均値を年齢群別に比較しても、全被検者で示された成績とほぼ同様の傾向がみられた。

Table 3. The Average and the Difference of Erythema Size between the Reaction by OT and PPD-s

Age group (year)	Average and difference of erythema size (mm)			
	PPD-s-A : OT		PPD-s-B : OT	
	Total examinee	Reactor with erythema of more than 4 mm	Total examinee	Reactor with erythema of more than 4 mm
0~6	1.89 : 1.90 (-0.01)	19.03 : 17.81 (+1.22)	1.89 : 2.02 (-0.13)	11.82 : 12.27 (-0.45)
7~15	6.45 : 6.25 (+0.20)	20.07 : 18.76 (+1.31)	6.62 : 7.18 (-0.56)	14.22 : 14.94 (-0.72)
16~29	14.95 : 14.01 (+0.94)	19.67 : 18.29 (+1.38)	13.43 : 14.05 (-0.62)	17.09 : 17.65 (-0.56)
30~49	18.33 : 16.74 (+1.59)	20.99 : 19.11 (+1.88)	15.31 : 15.71 (-0.40)	17.42 : 17.85 (-0.43)
50~69	16.79 : 15.26 (+1.53)	20.64 : 18.82 (+1.82)	14.64 : 15.74 (-1.10)	17.03 : 17.95 (-0.92)
More than 70	15.90 : 14.68 (+1.22)	20.08 : 18.64 (+1.44)	13.29 : 14.25 (-0.96)	17.10 : 18.05 (-0.95)

Note: Figures in parenthesis denote the difference of erythema size between PPD-s and OT.

すなわち、兩種のツ液による反応の大きさの差は、年齢群によつてやや異なり、強反応者の多い 30~69 才の年齢層では差がもつとも顕著であるが、70 才以上のもの、次いで 16~29 才のものとの反応差は順次減少していく傾向のあることが分かった。

B) PPD-s-B と旧ツ 2,000 倍稀釈液とによる反応の比較

1) 被検者 2,748 名について兩種のツ液による反応を比較すると、表 4 のごとく、ツ反応陽性率、硬結触知率、2 重発赤形成率のいずれにおいても、旧ツによる反応のほうが PPD-s-B によるそれよりもやや高率であった。

次にこれを年齢群別にみると、ツ反応陽性率、硬結触知率および 2 重発赤形成率のいずれも、旧ツによる反応のほうが PPD-s-B によるそれよりもいずれの年齢群でも高率であった。しかし、兩種のツ液による反応の差のくに顕著な年齢群は認められなかった。

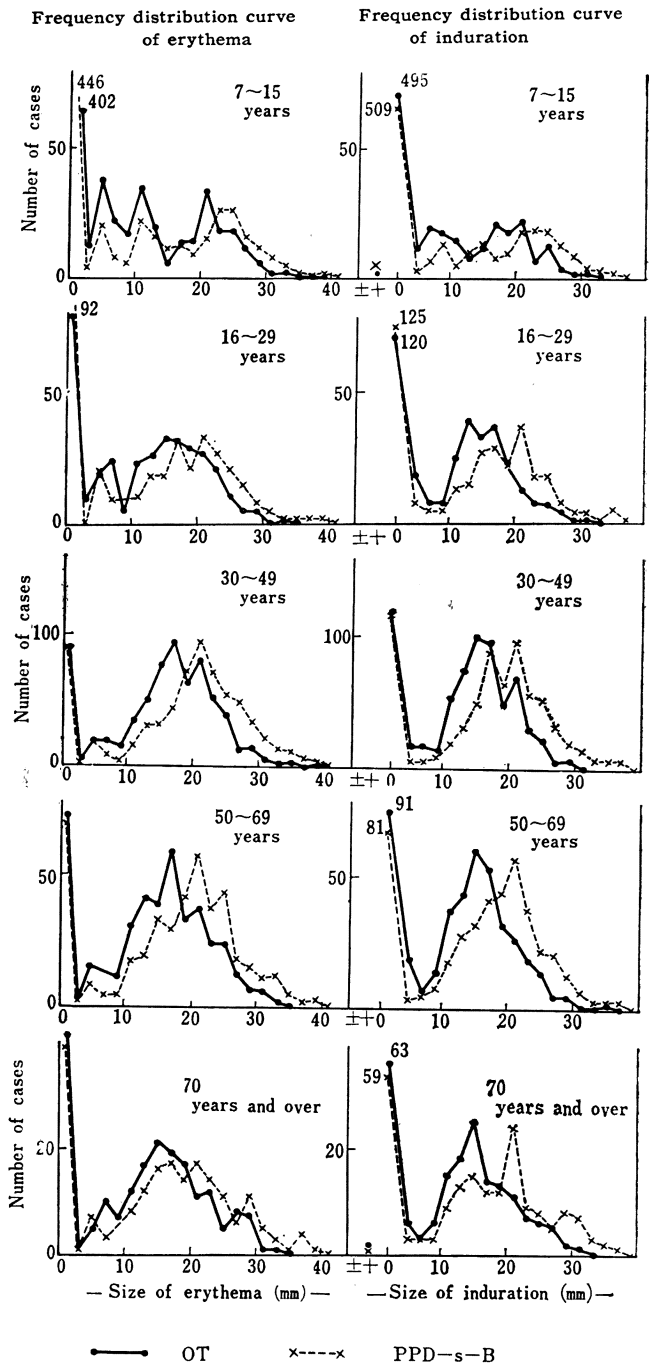
2) 被検者全員について兩種のツ液による反応(発赤)の大きさの相関をしらべると、表 5 のごとく、相関係数  $r=0.8956$  で、兩種のツ液による反応の大きさに高い相関がみられた。そして発赤あるいは硬結のいずれでも兩種ツ液による反応の強さはほぼ等しいと認めることができる。

しかし、発赤および硬結の大きさによる兩種ツ液間の相関を年齢群別にみると、6 才以下のものでは陽性者がきわめて少ないので比較が困難であるが、7 才以上のものでは年齢群によつて相関の偏り方が異なっていた。49 才以下のものでは、兩種のツ液による反応の強さはほぼ等しいが、50 才以上になると旧ツ液による反応のほうが PPD-s-B によるそれよりもやや強く現われていた。

3) 反応の大きさの度数分布曲線を 7 才以上のものについて年齢群別に比較すると、図 2 のごとくであった。49 才以下のものでは、発赤・硬結いずれの曲線においてもほぼ兩種のツ液は同じ分布を示したが、50 才以上のものでは、旧ツによる曲線のほうが PPD-s-B によるそれよりも反応の大きさの大きいほうへ多少偏っていた。

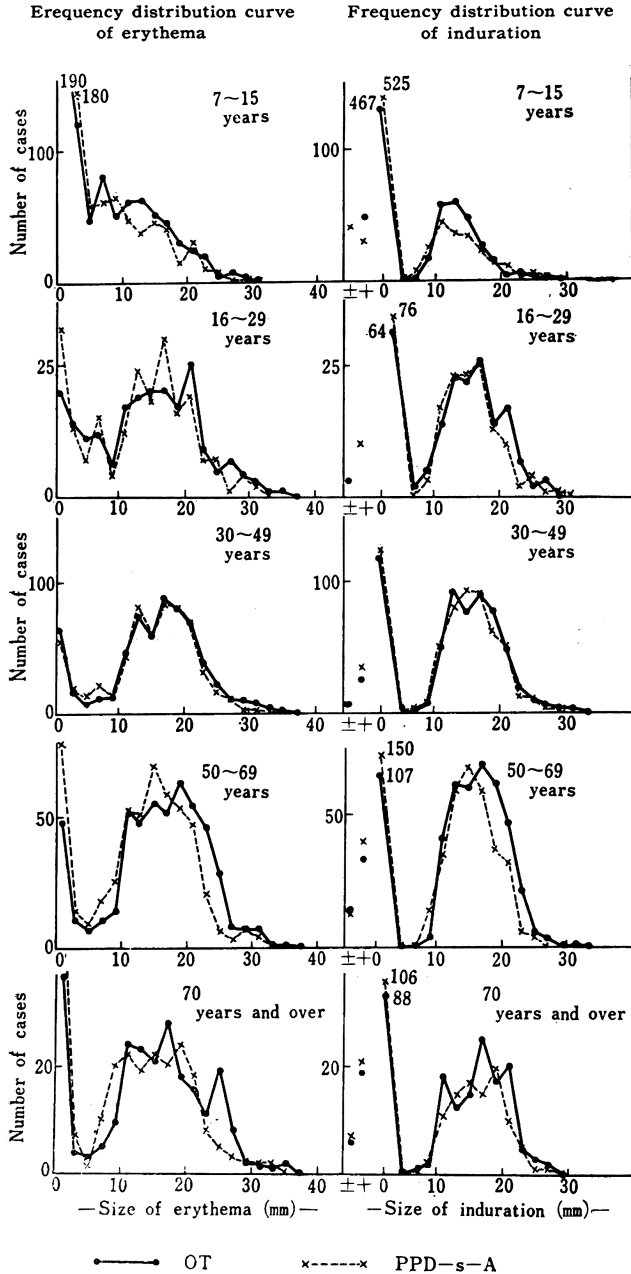
この度数分布曲線の偏りを年齢群別に比較するために、兩種のツ液による反応の発赤の大きさの平均値を求めると、表 3 (右欄) のごとくである。全被検者について発赤の大きさの平均値を年齢群別に比較すると、49 才以

Fig.1 Comparison of the Reaction by OT in a Dilution of 1:2,000 and PPD-s-A in a Concentration of 0.05  $\gamma$  per 0.1 ml Observed by Age Group



下のものでは兩種ツ液による反応間には 0.4~0.6mm の差があるすぎぬが、50 才以上のものでは 0.96~1.10 mm だけ旧ツによる反応のほうが PPD-s-B によるものよりも大きかった。また兩種のツ液のいずれによつても 4 mm 以上の反応を示したのもののみについて発赤の大き

Fig. 2 Comparison of the Reaction by OT in a Dilution of 1 : 2,000 and PPD-s-B in a Concentration of 0.05  $\gamma$  per 0.1ml Observed by Age Group



—●— OT      ×-----× PPD-s-A

さの平均値で比較しても、表3のごとく、全被検者で認められた成績とほぼ同様の傾向であつた。

すなわち、兩種のツ液による反応の大きさの差は、49才以下のものよりも50才以上のものにおいて顕著に認められた。

考 案

さきに著者らのうち前田・室橋は、結核検診の初回地

域である奄美住用村におけるツ反応成績を報告したさいに、年齢群別にツ反応の大きさの度数分布曲線を描いて比較した。それによると、旧ツ2,000倍稀釈液による反応の場合のみでなく精製ツ PPD-s 0.06  $\gamma$ /0.1 ml による反応の場合においても、非特異反応と特異反応との境界部分の度数分布には年齢群によって差異がみられ、これらの各度数分布曲線を解析して得られるツ反応の陰・陽性の限界値は年齢群によつてわずかずつではあるが変動することを述べた<sup>9)</sup>。しかし、同一人に旧ツ液と PPD-s とを注射した場合に、年齢群間において兩種のツ液による反応の出現様相に差があるか否かについては、奄美住用村での成績では対象例数が少なかつたので、明らかにすることができなかつた。

そこで、一部の小中学生に BCG 接種の既往のある徳之島町の住民 5,628 名について、同一人に旧ツ 2,000 倍稀釈液と PPD-s 0.05  $\gamma$ /0.1 ml とを注射し、それらによる反応の分析を行なつた。年齢群の区分は、BCG 接種の既往を考慮し、0~6才(乳幼児)、7~15才(小中学生)、16~29才、30~49才、50~69才、70才以上の6群とした。そして各年齢群におけるツ反応の様相の差異を検討するためには、陽性率、硬結触知率、2重発赤形成率、発赤および硬結の大きさの相関、反応の大きさの度数分布曲線および発赤の大きさの平均値などの比較によつた。その結果、兩種のツ液による反応の現れ方の違いは年齢群によつてやや異なり、発赤の大きさの差は強反応者を多く含む 30~69 才の年齢層では顕著であるが、低年齢層あるいは高年齢層ではその差があまり明らかではないことを知つた。したがつて旧ツ 2,000 倍稀釈液による反応の発赤の大きさとほぼ等しい大きさを呈せしめる PPD-s の濃度は、年齢群によつてやや異なることが分かる。

さて、旧ツ 2,000 倍稀釈液と PPD-s とによるツ反応の様相あるいはその力価を比較したわれわれの従前の成績を総括すると、BCG 陽性者と自然感染者との間にはやや差異がみられ、また調査対象のツ・アレルギーの強さによつても多少の変動のみられることが知られている<sup>1)~6)</sup>。そこで、徳之島町で得たツ反応の強さを年齢群別に分析したところ、さきに報告したごとく、硬結触知率および2重発赤形成率の頻度から明らかのように、40才前後においてもつとも高率であつて、30才未満あるいは60才以上のものでは低率になつていた<sup>10)</sup>。

Table 4. Comparison of the Reaction by OT and PPD-s-B

Age-group (year)	Number of examinee	Positive reactor (%)		Reactor with palpable induration (%)		Reactor with double erythema (%)	
		OT	PPD-s-B	OT	PPD-s-B	OT	PPD-s-B
0~6	373	21(5.6)	13(3.5)	11(3.0)	12(3.2)	2(0.5)	2(0.5)
7~15	790	303(38.4)	231(29.2)	261(33.1)	193(24.5)	72(9.1)	68(8.6)
16~29	211	148(70.2)	140(66.4)	134(63.5)	126(59.8)	66(31.3)	60(28.5)
30~49	623	509(81.5)	492(79.0)	490(78.6)	475(76.2)	209(33.6)	190(30.5)
50~69	518	420(81.0)	372(71.7)	381(73.5)	332(64.1)	85(16.4)	75(14.5)
More than 70	233	175(75.2)	148(63.5)	131(56.2)	110(47.2)	19(8.2)	24(10.3)
Total	2,748	1,576(57.3)	1,396(50.7)	1,408(51.3)	1,248(45.5)	453(16.5)	419(15.2)

Table 5. Correlation between the Size of Reactions by OT and PPD-s-B

r=0.8956

OT (1 : 2,000)	PPD-s-B (0.05%)										Total
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	
0	590	53	19	6	4	2	1	1	1		677
4	67	99	10	6	4	1	1				188
8	19	23	17	11	4	3					77
12	29	32	24	20	19	4	3	1			132
16	24	18	4	21	12	10	7	1	1	1	99
20	8	11	12	36	38	53	28	15	5	2	211
24	6	4	6	16	20	44	53	41	20	12	231
28	5	2	3	5	14	18	45	51	41	11	208
32	2	3	5	5	20	36	49	57	33	16	233
36	1	1	1	4	13	21	42	46	40	13	208
Total	754	95	127	215	238	183	41	17	4	1	2749

考えられるので、PPD-s を凍結乾燥する場合には、飛散による力価の低下を防ぐ意味で、適切な Adjuvant を用いる必要があるといえよう。

結 論

精製ツ PPD-s 0.05% / 0.1 ml による反応と旧ツ 2,000 倍稀釈液による反応とを年齢群別に比較した。その結果、ツ反応陽性率、硬結触知率、2重発赤形成率、および発赤の大きさの相関表、度数分布曲線のいずれの点からみても、30~69 才の強反応者の多い年齢層では顕著な差がみられたが、この差は 70 才以上のもの、次いで 16~29 才のものとは減ずる傾向が認められた。したがって両種のツ液による反応を比較して等力価点を求めようとする場合には、ツ・アレルギーの強さ、とくに被検者の年齢層に注意すべきであると考えられる。

本研究に御協力下さった鹿児島県衛生部の各位に感謝する。

文 献

- 1) 前田道明・浅見望 他：結核，32：699，昭32。
- 2) 前田道明・細井正春 他：結核，33：7，昭33。
- 3) 前田道明・浅見望 他：結核，33：88，昭33。
- 4) 前田道明・室橋豊穂 他：結核，33：264，昭33。
- 5) 田村昌敏：胸部疾患，4：564，4：570，昭35。
- 6) 前田道明・室橋豊穂：医学生物学最近の展望（第1集），203頁，昭35。
- 7) 室橋豊穂・前田道明 他：結核，33：639，昭33。
- 8) 前田道明・室橋豊穂 他：胸部疾患，2：265，昭33。
- 9) 前田道明・室橋豊穂 他：結核，33：671，昭33。
- 10) 前田道明・石原重徳 他：結核，36：681，昭36。
- 11) 浅見望・片岡哲朗 他：日本細菌学雑誌，16：1017，昭36。

このことから、上述の年齢群別に観察した場合に認められた両種のツ液による反応様相の差異は、対象のツ・アレルギーの強さの差を意味するものと推察される。

なお、この調査では2種の PPD-s を用いたが、その両 PPD-s の力価を旧ツ 2,000 倍稀釈液を基準にして比較すると、相関表において明らかごとく、PPD-s-A は旧ツ 2,000 倍稀釈液よりもやや強く、PPD-s-B は旧ツ 2,000 倍稀釈液よりもやや弱かつた。すなわち、アラビヤゴム添加の PPD-s-A のほうが、非添加の PPD-s-B よりも高力価を示した。この理由としては、アラビヤゴム添加が非特異的に反応を修飾する可能性を全く否定し去るわけにはいかないが、一方、非添加の場合には、凍結乾燥の過程において PPD の一部が飛散によつて失われ、一人当たりの注射量中の活性因子量が減ずる可能性が十分考えられる。従来の実験成績によると、可能性としてはむしろ後者のほうが大きく関与するのではないかと

### Tuberculin Reaction by PPD-s and OT in Different Age Groups.

Tuberculin reaction by PPD-s in a concentration of 0.05 $\gamma$  per 0.1ml was compared with that of Old Tuberculin in a dilution of 1: 2,000 in different age groups. Two sorts of PPD-s, freeze-dried with and without gum arabic, were used for the experiment. Both PPD-s and OT were injected intradermally on the flexor surface of both forearms alternately, and the reaction was read 48 hours after the injection.

Comparison was made between the tuberculin reaction by PPD-s and OT on the rate of positive reactors, that of the reactors with palpable induration and double erythema, and the size of the reaction.

The results were the following :

1) The reaction by PPD-s-A, freeze-dried with gum arabic, was stronger than that by OT. Observing by the age group, the difference was most

marked in age group 30~69, where reactors with stronger reaction were most frequently found, next in age group 70 years and over, and then in age group 16~29. No significant difference was found between the reaction by PPD-s-A and OT in age group under 15 years.

2) The reaction by PPD-s-B, freeze-dried without gum arabic, was weaker than that by OT. Observing by the age group, the difference was marked in age group 50 years and over, and no significant difference was found in age group under 49 years. Thus, the potency of PPD-s-A is assumed to be stronger than that of PPD-s-B, and it is suggested to add certain adequate adjuvant, when PPD-s is freeze-dried.

3) The above-mentioned results suggest it necessary to take into account the difference of degree of tuberculin allergy by age group, when the assay is made on the potency of different kinds of tuberculins.