

ツベルクリン反応に及ぼすコーチゾンの局所作用

第2編 コーチゾンの濃度とツベルクリン反応の強度

細田 裕・李 保文 彦
栗原 忠雄・小 高 稔

国鉄東京保健管理所 (所長 千葉保之)

受付 昭和 38 年 9 月 11 日

個体のツベルクリン感受性は変動があり、常に不変のものではなく¹⁾、諸文献によればツ反応の感受性の低下は結核以外の諸因子、すなわち麻疹等の急性伝染病やホジキン氏病さらに妊娠や内分泌等の影響によつても起こることが知られている²⁾。さらにサルコイドーゼスの場合にもツ反感受性の低下がしばしばみられている³⁾⁴⁾。さらにまた、近年臨床各科において広く用いられるようになったコーチゾン系薬剤がツ反を減弱させるという報告もみられている⁵⁾。

著者らはコーチゾン系薬剤がツ反に及ぼす影響について観察をすすめ、その一報として先に共同研究者の細田がコーチゾン原液の健康人ツ反に及ぼす影響を報告した⁶⁾。今回はさらに種々の濃度のコーチゾン液が健康人のツ反に及ぼす影響について観察しえたので、その成績を報告する。

研究対象

ツ反既陽性あるいは弱陽性、一部陰性者を含んだ健康成人男子 208 名を 6 群に分け、A 群 34 名、B 群 34 名、C 群 35 名、D 群 35 名、E 群 34 名および F 群 36 名として観察した。

研究方法

1) 注射液および注射部位

2,000 倍稀釈旧ツ液 (5 T. U.) 0.1 cc を一側前膊屈側に他側の同じ部位に次の各被検液を皮内注射した。対象者は各群をアトランダムに 2 群に分け、1 群には左側に旧ツ液 (以下 O. T. と略)、他群には右側に O. T. を注射し、ツ反の反覆注射による影響が偏るのを防いだ⁷⁾⁸⁾。

被検液は

A 群……Schering 製 hydrocortisone acetate 水懸液 (以下コ液と略) 0.05 cc (1.25 mg)。

B 群……2,000 倍 O. T. 0.1 cc + コ液 0.05 cc (1.25 mg)。計 0.15 cc。

C 群……2,000 倍 O. T. 0.1 cc + 2 倍コ液 0.05 cc (0.625 mg)。計 0.15 cc。

Table. The Relation Between the Tuberculin Reaction and the Concentration of Cortisone

Group	Persons examined	One side	The other side
A	34	0.1 cc of 1:2,000 OT	0.05 cc of cortisone (1.25 mg)
B	34	"	0.05 cc of cortisone (1.25 mg) and 0.1 cc of 1:2,000 OT
C	35	"	0.05 cc of cortisone (0.625 mg) and 0.1 cc of 1:2,000 OT
D	35	"	0.05 cc of cortisone (0.625 mg) and 0.1 cc of 1:2,000 OT
E	33	"	0.05 cc of Aqua dest. and 0.1 cc of 1:2,000 OT
F	36	"	0.1 cc of 1:2,000 OT

D 群……2,000 倍 O. T. 0.1 cc + 20 倍コ液 0.05 cc (0.0625 mg)。計 0.15 cc。

E 群……2,000 倍 O. T. 0.1 cc + Aqua dest., 0.05 cc。計 0.15 cc。

F 群……2,000 倍 O. T. 0.1 cc。の 6 群に分けて使用した。

2) 判定時間

被検液注射後 16, 24, 40, 48, 64 時間の 5 回および 7 日目に判定した。12 時間ごとに判定を行なわなかつた

のは夜間電灯下の判定をさけるためであつた。なお各群とも同一人が被検者に注射し判定を行ない、注射時の技術的な、また判定時の測定誤差を避けることに努めたが、7日目判定は多数個人による判定であつた。

3) 判定方法

i) 発赤による判定：通常の発赤の他に二重発赤のある場合には二重発赤の測定値も集計し、またごく薄い発赤の場合も発赤と認めたものはすべて集計した。

ii) 厚みによる判定：硬結を客観的に測定する一方方法として福田に従つて、反応部の皮膚のつまみ上げによつて厚みを測定した⁹⁾。この厚みの測定法を用いると、皮膚および皮下組織の膨化を測定することによつて触診による場合よりも客観的に硬結を示しうるものと思われる。

iii) 発赤，硬結総合判定法²⁾：

一 発赤 4 mm 以下

± 発赤 9 mm 以下

(+) 発赤 10 mm 以上で色調はなほだしく淡いもの(栗原による⁸⁾)

+ 発赤 10 mm 以上で硬結を触れ難いもの

++ 発赤 10 mm 以上で硬結を伴うもの

+++ 発赤 10 mm 以上で著明な硬結，二重発赤を伴うもの

iv) サインテスト：6段階に分けて比較観察した。

① 2,000 倍 O.T. ≧ 被検液反応

② " > "

③ " = "

④ " ≦ "

⑤ " < "

⑥ " ? " (比較不能)

≧, ≦の記号はその差が明らかな場合

>, <はその差がやや見られる場合

研究成績

上記のごとく6回の観察を4種の判定法で行ない、発赤および硬結の測定値の集計においては長径・短径の算術平均値をとつた。

コーチゾン単独注射による発赤は色調もツ反の場合より淡く、発赤の中に正常皮膚の部分を察知できる程度に発赤の密度も疎であり、また辺縁も臍のことが多かつた。コーチゾンを混合した O.T. 液では、コーチゾン単独注射の場合に比べてこの傾向は著しく劣つていた。またコーチゾン群ではいずれも注射中心部に直径 2~3 mm の白色の硬結を生じ、あたかも中心性貧血を思惟させたが、この白色硬結が薬液そのものの固りか、薬液の反応によるものかを明らかにしえなかつた。なお、この現象は硬結と認めず、したがつて測定値の中に入れていないように努めた。

1. 発赤による判定 (図 1~2)

A群：コーチゾン単独群

コーチゾン単独注射の場合にはコーチゾンの影響は16時間、ついで24時間にわずかにみられるが40時間以後は O.T. の影響のみが残るようになり、コーチゾンの影響はコーチゾン接種部位にはわずかであつた。

B群：2,000 倍 O.T. (5 T.U.) 0.1 cc + コーチゾン

Fig. 1. Mean Size of Redness

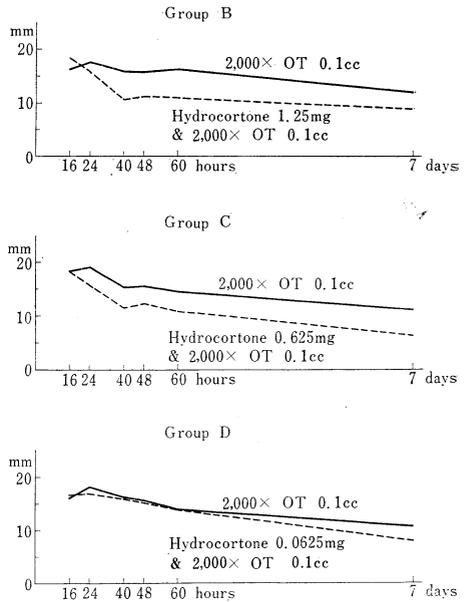
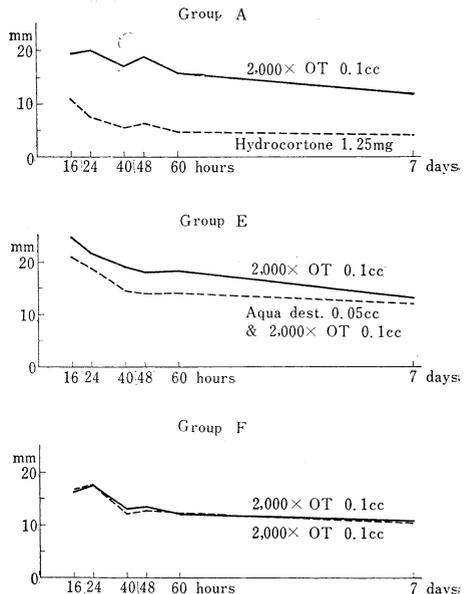


Fig. 2. Mean Size of Redness



0.05 cc (1.25 mg)

16時間では O.T. 単独側よりも O.T.+コーチゾン側の反応はかなり強く現われたが、時間とともに O.T. 単独側が強くなっていた。

C群: 2,000倍 O.T. (5 T.U.) 0.1 cc + 2倍コーチゾン 0.05 cc (0.625 mg)

16時間では O.T. 単独側と O.T.+コーチゾン側の反応は等しく現われたが、時間とともに O.T. 単独側が強くなった。しかしB群に比べるとその差はいく分少なかった。

D群: 2,000倍 O.T. (5 T.U.) 0.1 cc + 20倍コーチゾン 0.05 cc (0.625 mg)

16時間では O.T. 単独側よりも O.T.+コーチゾン側の反応がいく分強く現われたが、時間とともに O.T. 単独側がわずかではあるが強くなっていた。しかし16時間では両者の差は認められなかった。この群ではB群およびC群におけるほどの著明な差を O.T. 単独側と O.T.+コーチゾン側との間に認めなかった。

E群: 2,000倍 O.T. (5 T.U.) 0.1 cc + Aqua dest., 0.05 cc

本群では被検液注射後の判定時に常に O.T. 単独側がかなり強く現われた。本群は注射液容量が 0.1 cc から 0.15 cc に増加した場合の機械的影響を観察しようと試みたが、D群に比べて O.T. 側と O.T.+Aq. 側の差は大きく、むしろC群またはB群に近い反応をみた。

F群: 2,000倍 O.T. (5 T.U.) 0.1 cc

本群は被検者の両側前膊屈側部位に O.T. 液を注射し、

反覆々注射による左右側の差を除去するために、前群までと同一の方法をもつて集計し、集計方法による誤差をみようとした。本群では判定時間により両者の値が交叉し、その測定値の差も少なく本集計方法では反覆々注射の影響は除去したと考える。

2. 皮膚厚みによる判定 (図 3~4)

A群: コーチゾン側が O.T. 側に比べて著しく弱く、福田による前膊部正常皮膚の厚み 2 mm に近く⁹⁾、硬結は認められなかった。この傾向は最初の16時間目から7日目にいたるまで共通であつた。

B群: 本群ではA群に比べてコーチゾン側がいく分強く現われ、16時間では O.T.+コーチゾン側がやや強い例もあつたが、全体として O.T. 側が強く、24時間以降は O.T. 側との差が強くなっていた。

C群: 本群でも16時間では O.T.+コーチゾン側がやや強い例もあつたが、全体として O.T. 側が強く、24時間以降は O.T. 側との差が強くなっていた。しかしB群に比べると、その差は著明ではなかった。

D群: 本群では16時間および24時間では O.T.+コーチゾン側が強い例もあつたが、全体としては O.T. 側が強く、40時間以降は全例ともに O.T. 側が強くなっていたが、A、BまたはC群に比べてその差は著明ではなかったが、なお明確に O.T. 側との間に差を示していた。

E群: 発赤による判定の場合には本群はD群よりも差が強く、むしろC群またはB群に近い反応を示したが、厚みによる判定では2,000倍 O.T.+Aq. 側が O.T. 側

Fig. 3. Mean Size of Skin Thickness

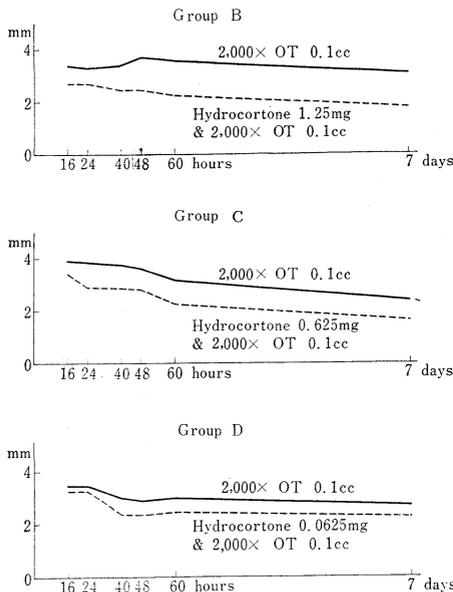
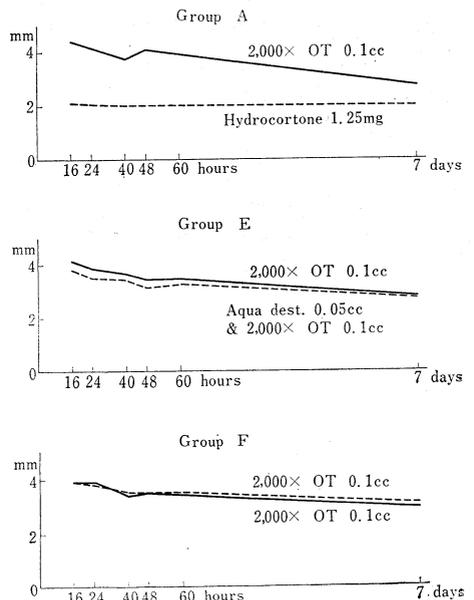


Fig. 4. Mean Size of Skin Thickness



に比べていく分強い例もあつたが、全体としては O.T. 側が強く経過し、D 群に比べると被検液側と O.T. 側との発赤の差は少なかつた。

F 群：本群では発赤による判定の場合と同様に、皮膚厚みによる場合も両者に有意な差を認めなかつた。

次にコーチゾンの濃度を種々に変えた B, C および D 群についてツ反判定時間として一般に利用されている 24 時間および 48 時間値について調べる。

発赤の場合は O.T. 側と O.T.+コーチゾン側の各群における測定値の比を比較すると、24 時間値では C 群, B 群, D 群の順に両者の間隔が少なくなり、48 時間値では B 群, C 群, D 群とコーチゾンの濃度差の順に従って両者の間隔が接近していたが、D 群においてもなお O.T. 側に比べてコーチゾン側のほうが弱かつた。皮膚厚みによる場合を各群についてみると、発赤の場合と同様に 24 時間値では C 群, B 群, D 群の順に両者の間隔が接近し、48 時間値では B 群, C 群, D 群と発赤の場合と同様にコーチゾンの濃度差の順に両者の間隔が接近していたが、D 群においてもなお O.T. 側と O.T.+コーチゾン側に明確な差が認められ、O.T.+コーチゾン側が弱かつた。

3. 発赤硬結総合判定法

この判定法は発赤および硬結触知の総合判定であり、上記の 2 つの判定法と同様な傾向が認められ、16 時間以降漸次 O.T. 側が各群ともに被検液側に比べて強い値を示していた。

4. サインテスト法

この判定法においても上述の傾向が認められた。

考 案

ハイドロコーチゾン水懸液の皮内注射による発赤の色調は淡く、膨化も弱いことを確かめたあとで、種々の濃度のハイドロコーチゾンを 2,000 倍 O.T. 液と混合注射し O.T. 単独群と比較した。

ツ反判定法として一般に用いられている発赤測定法と、硬結測定にさいして客観的測定の容易な福田による皮膚厚み測定法の場合とを比較すると、判定法により結果が異なり、発赤のみをとるとハイドロコーチゾン濃度の濃淡にかかわらず、注射後初期には O.T.+コーチゾン群のほうが強い傾向が認められ、時間とともに O.T.+コーチゾン群では発赤の程度が減少傾向を示すのに反し、O.T. 単独群では強さを増し、24 時間におけるよりも 48 時間でコーチゾン濃度による差を明確に示した。一方、硬結の一指標と思われる注射部皮膚の厚みをみると、終始 O.T. 単独群が O.T.+コーチゾン群よりまさっていた。しかもコーチゾン濃度による厚みの差は発赤測定法の場合と同様に、24 時間値よりも 48 時間値のほうが明確であつた。

さらにコーチゾン濃度のもつとも低い 0.0625 mg コーチゾン含有 O.T. 液の局所反応を等量に滅菌蒸溜水を加えた場合の O.T. 液の反応と比較した。発赤についてみると、コーチゾン O.T. 側のほうが Aq.+O.T. 側より反応が強く現われた。これはコーチゾンと O.T. との局所作用の相加によるものと考えられる。一方、皮膚厚み測定法でみると反対に Aq.+O.T. 側のほうが終始コーチゾン O.T. 側より強い反応を示していた。また 0.0625 mg コーチゾン含有 O.T. 液群の局所反応を両側 O.T. 群の場合と比較すると、0.0625 mg 程度のコーチゾンの場合には、発赤は 24 時間または 48 時間判定では有意な差を認めなかつたが、皮膚厚み測定による硬結反応においては両側 O.T. 群の場合に比べて相当程度に減弱していた。このことから 0.0625 mg という低濃度のハイドロコーチゾンでも O.T. 液と混合注射すると、局所に対して影響を強く与えることがわかつた。

Vollmer の成績⁹⁾ではツ液に混じたコーチゾンの量はわれわれの B 群の場合に一致するが、これよりはるかに低い濃度のコーチゾンを混じた今回の成績においても類似の成績が得られ、コーチゾンの影響は硬結において、より強くみられていた。

一方、Silver¹⁰⁾によれば、ツ液皮内注射 24 時間後にハイドロコーチゾン軟膏を注射部位に塗布マッサージを行ない、24 時間値と 48 時間値の成績を比較し、ハイドロコーチゾンの影響は認められず、48 時間後にハイドロコーチゾン琥珀酸ナトリウムをツ液注射部位に注入し、5.0~7.5 mg の場合に一時的な発赤の減少をみている。このことはツ液注射部位におけるハイドロコーチゾンの濃度は軟膏から吸収されうる程度の低濃度では影響はないことを示している。

また Allison¹¹⁾によれば、コーチゾンは傷害局所の血管を長期にわたり貧血に止め、浮腫および出血を阻止し、白血球の血管壁固着を防ぎ、さらに白血球の游走を防ぐという。この成績からみると、コーチゾンはツ液の局所における非特異反応に抑制的に作用するのではないかと思われる。さらにまた、O.T. 単独のものと O.T.+コーチゾンのものを比較すると、注射後初期にはコーチゾンの traumatic effect のためか O.T. 単独のものより O.T.+コーチゾンのほうが強く発赤反応を示したものと思われる。その時期をすぎると O.T. がコーチゾンによつて反応低下を来たすことが考えられる。しかしこの現象を解明するには動物実験の成績によつて発表する機会をまちたい。

Pyke および Scadding¹²⁾によれば、サルコイドーシスのさいにツ反感受性が低下し陰性となつていたものが、コーチゾン療法中に一過性にツ反が陽性を示すことを報告している。しかし健康人のコーチゾン含有ツ液の局所作用の場合には、コーチゾン 0.0625 mg 程度でもなお

ツ反を減弱させていた。

結 論

健康成人男子について O. T. ツ反に対する種々の濃度のコーチゾンの局所作用をみた。ツ反常用非常用部位による反覆注射の影響因子が当然考えられるので、その集計にさいして反覆注射の影響を除去することに努めた。われわれの成績ではハイドロコーチゾン 0.0625 mg という低濃度のハイドロコーチゾン液をツ液と混注した場合にもツ反ことに硬結現象に強い影響を与え、これを減弱させることを知った。またコーチゾンの影響は24時間目よりも48時間目のほうが強くしかも明確に現われることを知った。

なお本論文の要旨は18回日本公衆衛生学会総会において発表した。

文 献

- 1) 木内：東鉄保健管理所報，5：109，昭34.
- 2) 柳沢：ツベルクリン反応，金原発行，昭30.
- 3) 千葉・細田：37回日本結核病学会総会，昭37.
- 4) H. H. Walter：Tbk.arzt，14：12，1960.
- 5) H. Vollmer：J. Pediat.，39：22，1951.
- 6) 細田：東鉄保健管理所報，8：83，昭37.
- 7) 益子：東鉄保健管理所報，1：79，昭26.
- 8) 栗原：同 上 5：33，昭34.
- 9) 福田：同 上 2：29，昭30.
- 10) C. P. Silver：Tubercle，42：40，1961.
- 11) F. Allison：J. exp. med.，102：655，1955.
- 12) Pyke and Scadding：Brit. Med. J.，II：1126，1952.

The Local Effect of Cortisone on Tuberculin Reaction. Report 2.

The local effect of cortisone on tuberculin reaction of healthy men was observed by the same method used in the previous report. Old tuberculin in dilution of 1:2,000 was injected intracutaneously into the flexor surface of one forearm. On the other side, various concentration of saline suspended crystalline cortisone (1.25 mg cortisone acetate) mixed in old tuberculin was injected intracutaneously as shown in the table. The reactions were read at 16, 24, 40, 48, 64 hours and 7 days after injection. Erythema was measured in diame-

teres and induration was measured in the pinch-up thickness of the injected site.

The following results were obtained:

The tuberculin reactions were diminished by cortisone in most of the cases, even by adding 0.05 cc of 1:20 cortisone (0.0625 mg) to old tuberculin. The induration was effected more strongly than the redness. And the reactions at 48 hours were effected more clearly than those at 24 hours.

(The results of the study was reported at the 18th Annual Meeting of Japanese Society for Public Health in 1962).