

原 著

## 非定型抗酸菌ツベルクリンの臨床応用

— *Mycobacterium intracellulare* より作成した PPD-B と *M. tuberculosis*  
 青山 B 株よりの PPDs の皮内反応比較による鑑別診断 —

重 藤 えり子

国立療養所広島病院

受付 平成2年3月1日

PURIFIED PROTEIN DERIVATIVES PREPARED FROM *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* (PPDs) AND *M. INTRACELLULARE* (PPD-B) IN  
 DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MYCOBACTERIOSIS

Eriko SHIGETO \*

(Received for publication March 1, 1990)

To reveal the possibility of differentiating diseases caused by *M. tuberculosis* and *M. intracellulare*, simultaneous tuberculin testing by PPDs and PPD-B was carried out among X-ray suspects of tuberculosis and healthy persons. PPD-B was prepared by Dr. Tasaka (Department of Bacteriology, Hiroshima University) from *M. intracellulare* (ATCC 13950). For tuberculin testing, 0.05  $\mu$ g of PPDs from *M. tuberculosis* (Nihon BCG Co.) and 0.1  $\mu$ g of PPD-B were used.

The study included 61 patients with disease caused by *M. tuberculosis* (TB), 23 patients with that of *M. avium* complex (MAC) and 40 healthy persons with no roentgenological abnormality (H). Forty healthy persons had been vaccinated with BCG. Statistical analysis of the diameter of reaction (redness) in each antigen in each group has been done by Boxplotting method. The results were as follows : {75% upper quartile point, median, 25% lower quartile point / mean  $\pm$  S. D.} : PPDs in TB {41.8, 30.0, 19.0 / 32.0  $\pm$  17.7} ; PPD-B in TB {15.0, 10.5, 5.0 / 10.9  $\pm$  8.1} ; PPDs in MAC {26.0, 10.0, 7.0 / 16.4  $\pm$  13.9} ; PPD-B in MAC {20.5, 17.5, 12.5 / 19.1  $\pm$  11.4} ; PPDs in H {18.0, 12.0, 6.0 / 13.5  $\pm$  10.9} ; PPD-B in H {7.0, 2.8, 0.0 / 4.4  $\pm$  5.4}. Mean of PPDs in TB patients and PPD-B in MAC patients were significantly ( $P < 0.01$ ) larger than those in other groups. Significant differences of reaction by age distribution, previous history of mycobacteriosis or other diseases were not observed.

In each patient, larger skin test reaction correlated with the infected organism in 71 (85%) of the 84 cases. In 61 patients with *M. tuberculosis* infection, reaction to PPDs was larger than that of PPD-B in 58, and the reaction to PPD-B was larger than that of PPDs in only one subject, and the reaction to PPDs and PPD-B were smaller than 5mm in 2. In 23 patients with MAC infection, the reaction to PPD-B was larger than that of PPDs in 13, the reaction to PPDs was larger than that of PPD-B in 8 and the reaction to PPDs and

\* From the National Hiroshima Hospital, Jike 513, Higashihiroshima 724 Japan.

PPD-B were smaller than 5mm in 2.

It is concluded that simultaneous skin test with PPDs and PPD-B is useful in the differential diagnosis of mycobacterial disease due to *M. tuberculosis* and *M. avium* complex prior to bacteriologic confirmation by culture.

**Key Words** : PPDs, PPD-B, tuberculosis, mycobacteriosis, *M. avium* complex

**キーワード** : PPDs, PPD-B, 結核, 非定型抗酸菌症, *M. avium* complex

## はじめに

ツベルクリン反応は、日本では現在まで PPDs が広く使用され、結核菌感染者の検出、疫学的調査などに広く利用されてきた。また、非定型抗酸菌のツベルクリンは、米国における疫学調査<sup>1)</sup>、抗酸菌感染者の鑑別診断への応用などの報告<sup>2)-6)</sup>があり、Vandiviere, Palmer, Marmorstein らは鑑別の可能性を示している。しかし、反復検査による反応の変動などによる結果のばらつき<sup>4)</sup>、製品の標準化がされていない<sup>7)</sup>など追求すべき課題も示されている。

日本では1956年に武谷らが AM $\pi$  を作製し、昭和30年代には非定型抗酸菌症の診断や疫学調査に役立てようと全国的な調査が行われた<sup>8)9)</sup>。しかし、H37Rv- $\pi$  と PPD との比較実験の結果、PPD が採用になったため  $\pi$  は以後使用されなくなった。PPD-AM は製剤化がうまくゆかなかったので、使用できなかった。

一方、結核菌以外の抗酸菌 (Nontuberculous mycobacteria, NTM) によって引き起こされるいわゆる非定型抗酸菌症は、日本においても漸増しており、結核の減少とあまって全抗酸菌症中に占める非定型抗酸菌症の比率は10%を超えるまでになっている<sup>10)11)</sup>。一方、非定型抗酸菌症はその感染性、抗結核剤に対する感受性の低さなどが結核と異なり、治療方針も異なったものにならざるをえない。しかし、非定型抗酸菌症と結核の鑑別には数週間から数カ月かかる培養、同定を必要とし、その間、不必要な入院、不適切な治療も行われているのが現状である。

この2者をより早期に鑑別する方法は、細菌学的にも研究されつつあるが<sup>12)13)</sup>、菌が培養されることが必要条件であり、やはり、数週間を要する。これに対し、免疫学的検査は迅速に結果が判明することが利点で、菌体成分を抗原とした ELISA 法による抗体の測定がされ有用性も指摘されている<sup>14)-16)</sup>。細胞性免疫の指標ともなるツベルクリン反応も、各々の菌種からの特異性の高い精製ツベルクリン (PPD) が得られれば感作されている抗酸菌の種類を知ることが可能なことが動物実験から確かめられている<sup>17)18)</sup>。

最近、田坂 (広島大, 細菌) によって製剤上の問題が解決され、数種の非定型抗酸菌 PPD が作られ、動物実験によりその特異性が確認された<sup>19)</sup>。今回は、これらのうち、*Mycobacterium intracellulare* の精製ツベルクリン (PPD-B) を用い、臨床的にヒト型菌感染と *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染がどの程度鑑別可能であるかを検討した。

## 対象と方法

対象者：1988年9月から1989年8月の間に国立療養所広島病院に肺結核または肺抗酸菌症のため入院中の患者を対象とした。検査は、おおむね入院後2週間以内におこなった。したがって、検査時には原因菌は同定されていない場合が大半である。ステロイド使用者、担癌患者、著しい衰弱者は対象から除外した。また、紹介患者で前医ですでにツベルクリン注射を受け、強い反応を呈した者も除外した。

PPD の注射を行い成績を判定できたのは152例であった。胸部レ線と異常がないことが確認されている健康者40名にも同様に検査を行った。肺抗酸菌症患者については、喀痰の塗抹、培養検査を3回以上行い、培養陽性の場合にはナイアシンテスト、硝酸塩還元能、PNB テストなどの生化学性状検査により同定した。

この結果、ナイアシンテスト陽性菌 (結核菌) 検出者61例、MAC 検出者23例、結核菌と MAC の同時検出1例、*M. kansasii* 2例、*M. chelonae* 1例、抗酸菌培養陰性64例であった。

注射液：PPDs は日本 BCG 社の一般診断用ツベルクリンの1人用または20人用を使用直前に溶解し、0.5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の濃度に調製した。PPD-B は田坂が *M. intracellulare* (ATCC 13950, R 型変異株) から作製し、バイアルに分注後凍結乾燥されたものを溶解し1  $\mu\text{g} / \text{ml}$  とした。溶解後は長時間振らないようにし、2時間以内に使用した。このようにして作製した PPDs, PPD-B のそれぞれ0.1ml を1ml のツ反用注射器に吸引し、原則として PPDs は右前腕屈側の、PPD-B は左前腕屈側の皮内に注射した。

判定は48時間後、および可能な限り24時間後にも行っ

た。測定に際しては、発赤、硬結、二重発赤の長短径を測り、水疱、壊死などがあれば記載した。なお、全症例で注射、測定は同一人がおこなった。

測定値の分析方法：分析は結核菌検出61例、MAC検出23例および健康者40例についておこなった。24時間、48時間の測定値のうち、48時間の値を使用した。24時間の測定が可能であった例の中で促進反応を示した者はなかった。また、日本においては一般的に硬結径より発赤径が成績判定に使用されており、硬結径の測定には熟練を要するとされているので、今回は発赤径を用いた。発赤径は一部に長径と短径が著しく異なる例があったので長径と短径の平均値を分析の対象とした。なお、成績の分析には分布の位置、散布度、歪み、Outlierなど種々の情報が理解しやすいBoxplot（幹葉図）を用いた。Boxplotは川西らによってFORTRAN言語にて作製されたプログラムを用いて作製した<sup>20)</sup>。

成績

対象者の背景：結核菌検出(TB)61例、MAC検出(MAC)23例および健康者(H)40例の臨床的背景は次のようであった(表1)。

平均年齢：TB55.4歳、MAC67.3歳、H18.1歳。

性別：TB男41、女20、MAC男11、女12、H女40。

抗酸菌症の既往の有無(初回治療か再治療か)：TB…初回治療50(平均年齢55.4歳)、再治療(継続治療を含む)11(同55.3歳)、MAC…初回治療7(同73.6歳)、再治療16(同64.6歳)。Hはすべて結核患者との接触の記録がない健康者であるが、全員がこれまでに定期ツベルクリン注射を受けており、陰性であればBCG接種を受けてきている。

グループごとのPPDsとPPD-B：各々の48時間後の発赤径の長径と短径の平均値の分布をBoxplotで

表1 検査対象者の背景

	<i>M.tuberculosis</i> 検出 (TB)	<i>M.avium complex</i> 検出 (MAC)	健康者 (H)
例数	61 男性41 女性20	23 男性11 女性12	40 女性40
平均年齢	55.4歳	67.3歳	18.1歳
治療	初回治療 50 再治療 11	初回治療 7 再治療 16	—

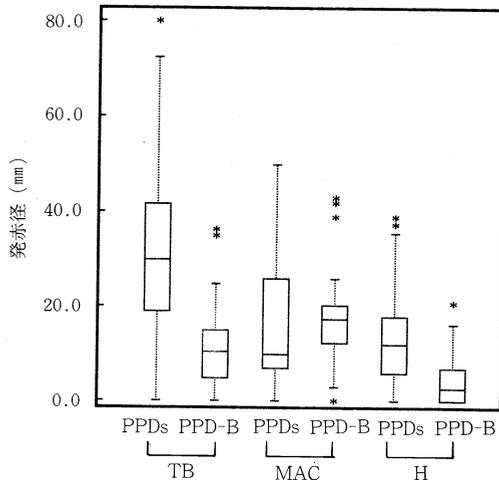


図1 *M.tuberculosis* 排菌者(TB), *M. avium Complex* 排菌者(MAC)および健康者(H)におけるPPDs, PPD-Bによる皮膚反応径の分布(Boxplot,\*は外測値)

表2 発赤径のグループ別統計データ

	TB		MAC		H	
	PPDs	PPD-B	PPDs	PPD-B	PPDs	PPD-B
75% upper hinge	41.8	15.0	26.0	20.5	18.0	7.0
median	30.0	10.5	10.0	17.5	12.0	2.8
25% lower hinge	19.0	5.0	7.0	12.5	6.0	0.0
mean ± S.D.	32.0 ± 17.7	10.9 ± 8.1	16.4 ± 13.9	19.1 ± 11.4	13.5 ± 10.9	4.4 ± 5.4

表3 各グループのPPD皮内反応陽性率

	TB	MAC	H
PPDs 10mm ≤	56/61(92%)	12/23(52%)	23/40(58%)
PPD-B 10mm ≤	32/61(52%)	19/23(83%)	8/40(20%)

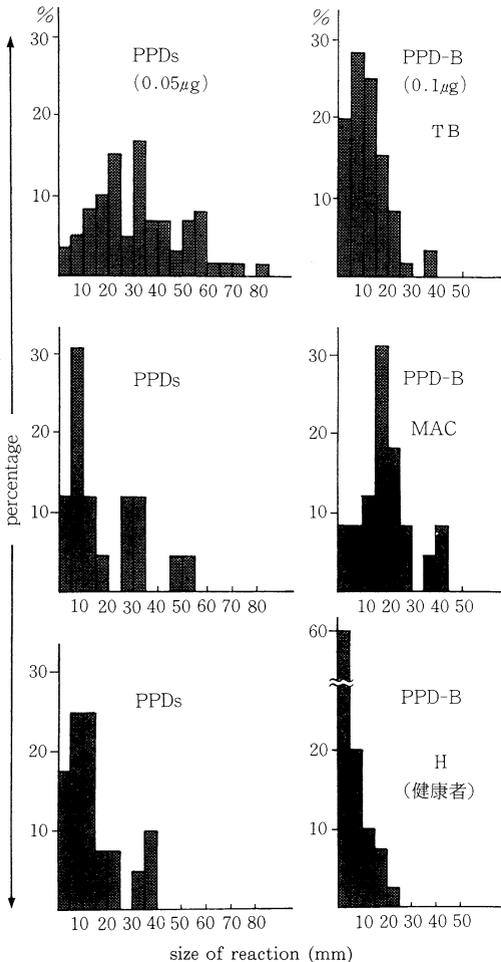


図2 PPDs PPD-Bの皮膚反応径分布(ヒストグラム) 上段: *M. tuberculosis* 排菌者 (TB), 中段: *M. avium* Complex 排菌者 (MAC), 下段: 健康者 (H)

図1に示す。また、各々の中央値、75%タイル値、25%タイル値、平均値および標準偏差を表2に示す。PPDsの反応平均値はTBとMAC、TBとH間で有意の差 ( $P < 0.01$ ) があるが、MACと健康者間では差がなかった。しかし、平均値は  $MAC > H$  であるが、中央値は  $H > MAC$  であり、MACは低値の者が多いばらつきの大きい分布を示している。

PPD-Bの平均値は  $MAC > TB > H$  であり、各グループ間で有意差 ( $P < 0.01$ ) が認められた。Hの分布は0に偏り10mm以上を示したのは8例(20%)であった。また、10mm以上はMAC 19例(83%)、TB 32例(52%)である(表3)。

度数分布図(図2)ではTBのPPDsとMACのPPD-Bは正規分布に近い形をしており、その他は頂点が0または0に近い分布を示している。

各個人のPPDsとPPD-Bの比較: 各症例のPPDsを横軸に、PPD-Bを縦軸にとり、その分布を示したのが図3である。図3上図で仮に  $PPD-B = PPDs$  の線をひいてみると、 $PPD-B > PPDs$  である範囲にはTB 1、MAC 13、 $PPD-B \leq PPDs$  である範囲にはTB 58、MAC 8がある(表4)。さらに  $PPD-B \leq PPDs$  の範囲を2分すると、 $1/2 \cdot PPDs < PPD-B \leq PPDs$  の範囲にはTB 15、MAC 8、 $PPD-B \leq 1/2 \cdot PPDs$  である範囲にはTB 45でMACはなかった。Hの分布(図3下図)は感染者よりも分布の範囲が小さく縦軸、横軸方向共に約1/2になっている。

年齢による差: TBとMACの年齢分布の差を除くためTBの45歳以下を除外して同様の分布を示したのが図4である。45歳以下を除外した場合の平均年齢はTB 67.8歳、MAC 67.3歳である(表5)。TBの45歳以下と46歳以上の皮膚反応の平均値は各々、PPDs; 32.0mm、

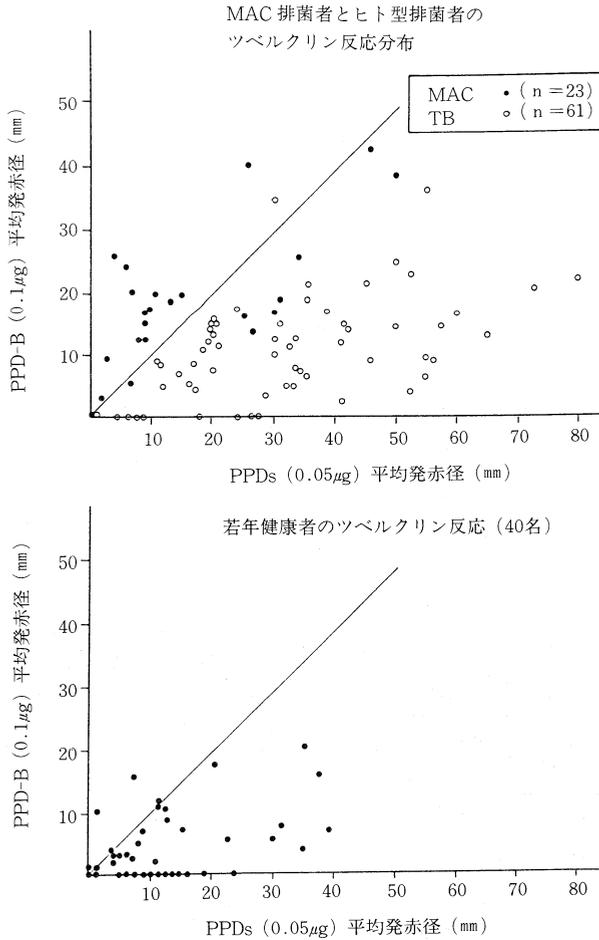


図3 *M.tuberculosis* 排菌者 (TB), *M.avium* complex 排菌者 (MAC) および健康者 (H) における PPDs と PPD-B 反応の相関

表4 各個人の PPDs と PPD-B の反応の比較(例数)

	TB	MAC	計
PPDs < PPD-B	1	13	14
PPDs $\geq$ PPD-B	58	8	66
共に 5 mm 以下	2	2	4
計	61	23	84

31.9mm, PPD-B ; 9.1mm, 11.6mm で年齢による差は明らかでない。

初回治療と再治療 : TB と MAC の分布を初回治療と再治療に分けて前記と同様に示したのが図5である。PPDs, PPD-B とも初回治療の方が再治療よりも反応が大きい傾向がみられる。特に PPD-B では TB の初回治療の平均 12.4mm, 再治療の平均 6.0mm, MAC

の初回治療 24.6mm, 再治療 16.2mm とかなりの差を認める。PPDs は TB 初回 31.8mm, 再 31.3mm, MAC 初回 18.3mm, 再 14.8mm と大差なかった (表6)。

考 察

(1) 鑑別診断への応用

今回使用した PPD-B は PPDs と併用し 2 者を比較

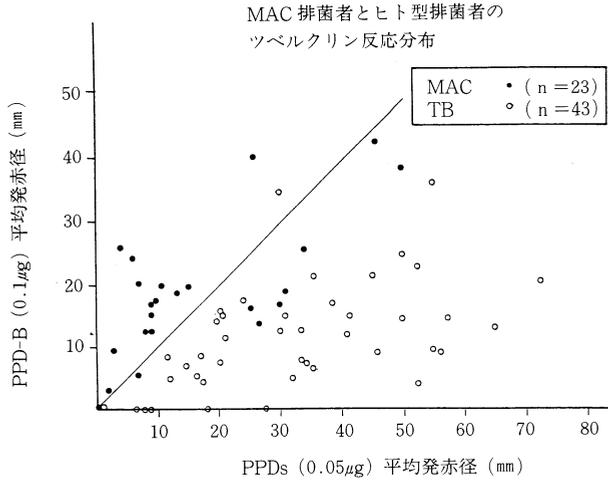


図4 *M.tuberculosis* 排菌者 (TB) と *M.avium complex* 排菌者 (MAC) の PPDs, PPD-B 反応 (TB の45歳以下を除く)

表5 年齢層別 PPD 反応径平均(mm)

	TB		MAC
	45歳以下	46歳以上 (平均67.8歳)	46歳以上 (平均67.3歳)
PPDs	32.0	31.9	10.0
PPD-B	9.1	11.6	17.5

することにより、抗酸菌感染症における原因菌種の推定がかなり可能であることが示された。例えば、初回治療で原因菌の鑑別をする場合を考えると、他菌種を考えなければ表1に示すようにTBとMACの比は50：7であった。この発生率のもとでは、表4に示す分布より、PPDs<PPD-Bであるものの83%がMAC、PPD-B≤PPDsであるものの94%がTBと推定される。1/2 PPDs<PPD-B≤PPDsを判定保留域とすればさらに診断の特異性は増し、高い信頼性を得ることができるであろう。

また、双方の菌に感作されている場合は当然鑑別は困難であり、分離菌の同定を待たなければならないと考えられる。しかし、Vandiviere, Melvinらは動物実験で2種の抗酸菌の重感染を起こさせると後から感染させた菌種に対しての反応が優位になることを報告しており<sup>2)</sup>、人においても同様であると推定される。実際、今回検査をおこなったうち、*M. tuberculosis*が確実に検出された既往があるMAC排菌例2例はともにPPDs<PPD-Bであった。したがって、重感染であっても現在の起炎菌に対する反応が強く現れ、鑑別も可能であった。

現在、国療広島病院では非定型抗酸菌種と考えられる患者から検出されるNTMの90%以上が*M. avium complex*であり、次いで*M. kansasii*、その他の菌種は年1～2例程度である。したがって、現在の所*M. intracellulare*の精製ツベルクリンであるPPD-B、さらに*M. kansasii*のPPD-Yを併用すれば大半の場合に有用であるといえる。しかし今後、菌種がさらに多様化した場合には交差反応等の問題がより重大になるであろうから詳細な検討が必要と思われる。

当然のことであるが、PPDによって確定診断がされるわけではない。菌を分離培養し同定が必ずなされるべきであることを銘記し、PPDによる診断の限界をわきまえた使い方をしなければならない。Chapararasも指摘しているように<sup>7)</sup>、複数のPPDの併用による感染菌種の推定が有用であるのは、菌の同定以前で当座の治療方針決定(入院の要否など)を迫られる時、また抗酸菌症が強く疑われるが菌陰性の場合の治療方針決定時などであろう。

ツ反応に際しては測定者間での測定値のばらつきが大きいことが問題になるが<sup>21)</sup>、今回のような2種同時検査であれば、同一検査者が注射、測定を行うのであるから、この2種のツ反応を比較する限りにおいては、注射と測定の技術による不安定さは最小限になると考えられ、利点のひとつである。ただし、このような一定の条件下でも硬結径で一致率が67.5%であったという研究<sup>22)</sup>もあり、注射、測定を熟練した者が注意深く行うべきであることとともに、判定に際してはこのような避けられない測定値の変動を十分に考慮すべきであることが強調されなければならない。

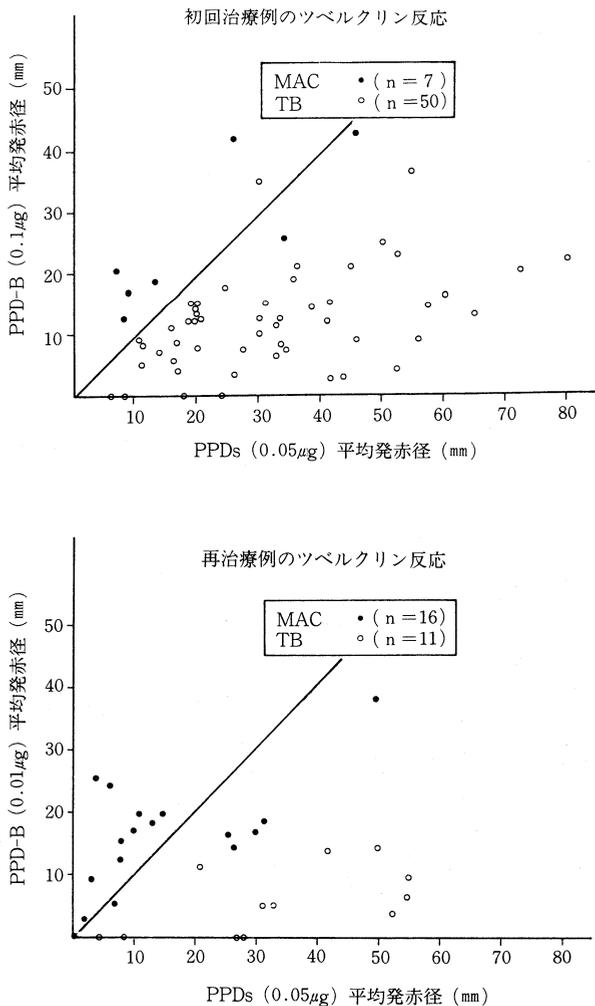


図5 初回治療例と再治療例のツベルクリン反応比較

表6 初回治療と再治療のPPD反応径(平均値mm)

	TB		MAC	
	初回治療	再治療	初回治療	再治療
平均年齢(歳)	55.4	55.3	73.6	64.6
PPDs	31.8	31.3	18.3	14.8
PPD-B	12.4	6.0	24.6	16.2

反応の変動の要因のひとつとしてツ反応の繰り返しによるブースター現象があげられる<sup>23)</sup>。少数例ではあるが、繰り返し注射を行った結果を図6に示す。第1回目に比較的低反応を示した例に、1~4カ月後に再検査をおこなったもので、TB 2例はPPDsのみの増強、MAC

2例のうち1例は不変、1例はPPD-Bに対してのみの増強を示した。治療に伴う免疫力の回復を考慮しても、感染菌種のPPDに対してのみ反応が増強する傾向が強いことは、鑑別診断上有利であっても診断を困難にするものではなかった。

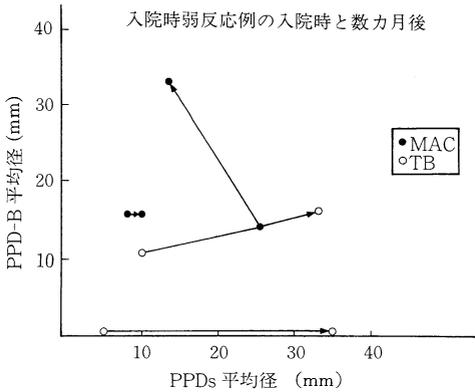


図6 くり返し検査によるツベルクリン反応の変化

## (2) 各集団のツ反応の検討

図1, 図2でみるように, 感染菌種に各々対応する抗原であるPPDに対する集団の反応(TBのPPDs, MACのPPD-B)はほぼ正規分布を示し, これまで積み重ねられた膨大な研究結果と一致している。

TBのPPD-Bの分布はMACと健康者HのPPD-B分布と比較すると, H(主として未感染者と考えられる)とMAC(既感染者)の混合ではなく, Hの分布が少し右にずれた形である。すなわち, TBのPPD-B分布は*M. tuberculosis*感染による交差反応を示していると考えられる。これに対し, MACのPPDs分布はTBのPPD-B分布と異なり種々のグループの混合であることを示唆している(図2中段)。

MACのPPDs分布が既感染者グループを含むであろうことは日本における結核既感染率, MAC感染症の先行疾患として結核が過半数にあることから当然と考えられる。しかし, 初回治療と既感染者がより多いと考えられる再治療とを比較しても, MACのPPDs分布はほとんど差がない。さらにTBのPPD-B, MACのPPDs共初回治療よりも再治療の方が有意に弱い反応を呈した( $P < 0.05$ )。したがって, 結核病棟入院歴がある場合に互感染が起きているとはいえない。また, 互感染が起っていないともいえない。この点に関してはさらに注意深い観察が必要であろう。

MACにおいては再治療と初回治療は年齢分布に差があるが, 年齢による感染率の変化はAM $\pi$ を使用した研究ではみられなかった<sup>9)</sup>ということなので, 初回治療と再治療の反応の差はその他の原因を考慮したい。MACではPPD-Bも再治療例のほうが反応が弱いことから, 再治療例は初回治療例よりも免疫力が低下しているものが多いと考えられないこともない。興味ある傾向であるが, 症例数が少ないので今後の検討を要する。

## まとめ

今回使用したPPD-Bは, 従来使用されてきたPPDsと併用することにより人型菌による結核と*M. intracellulare*による非定型抗酸菌症を鑑別する際の補助的手段としては十分に有用であるといえる。すなわち, 菌が同定されるまでの治療方針決定の参考, また, 培養陰性であっても抗酸菌症が疑われる場合の補助診断法のひとつとして利用できる。さらに, 非定型抗酸菌症の免疫状態, 感染性, 疫学などを知る上で助けになると考えられる。

## 謝辞

この研究にあたってご指導いただきました広島大学医学部第二内科 山木戸道郎教授, ご指導およびPPD-Bを提供していただきました広島大学細菌学 田坂博信助教授, またご助言賜りました国立療養所広島病院名誉院長 望月孝二先生, 同現院長 井上圭太郎先生に深謝致します。

## 文献

- 1) Edwards, L.B., Acquaviva, F.A., Livesay, V.T. et al. : An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States, *Am Rev Respir Dis*, 99 : Suppl. 1-132, 1969.
- 2) Vandiviere, H.M., Melvin, I.G., Narain, R. et al. : Profiles of skin test reactivity to antigens of various mycobacterial species in a human population and in experimental infections, *Tubercle*, 61 : 245-257, 1980.
- 3) Palmer, C.E., Edwards, L.B., Hopwood, L. et al. : Experimental and epidemiologic basis for the interpretation of tuberculin sensitivity, *J Ped*, 54 : 413-429, 1959.
- 4) Houk, V.N., Kent, D.C., Baker, J.H. et al. : Comparison of paired tuberculin, *Arch Environ Health*, 16 : 36-45, 1968.
- 5) Hyde, L., Hyde, C.I. : Skin testing with multiple PPD antigens in the differential diagnosis of mycobacterial disease, *Chest*, 66 : 108-109, 1974.
- 6) Marmorstein, B.L., Scheinhorn, D.J. : The role of nontuberculous mycobacterial skin test antigens in the diagnosis of mycobacterial infections, *Chest*, 67 : 320-324, 1975.
- 7) Chaparas, S.D. : The immunology of mycobacterial infections. *Crit Rev Microbiol*,

- 9 : 139-197, 1982.
- 8) 岡田 博 : 日本における非定型抗酸菌感染の疫学的研究, 日本医事新報, 2007 : 22~29, 1962.
  - 9) 岡田 博他 : 本邦における非定型抗酸菌感染の疫学, 日本医事新報, 2074 : 13~24, 1964.
  - 10) 日本における非定型抗酸菌症の研究 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 1986 年度報告) —非定型抗酸菌症は年々増加しつつある—, 結核, 62 : 319~327, 1987.
  - 11) Tukamura, M., Kita, N., Shimoide, H. et al. : Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan, Am Rev Respir Dis, 137 : 1280-1284, 1988.
  - 12) Musial, C.E., Tice, L.S., Stockman, L. et al. : Identification of Mycobacteria from culture by using the Gen-Probe Rapid Diagnostic System for *Mycobacterium tuberculosis* complex, J Clin Microbiol, 26 : 2120-2123, 1988.
  - 13) Ellner P.D., Kiehn T.E., Cammarata R. et al. : Rapid detection and identification of pathogenic mycobacteria by combining radiometric and nucleic acid probe methods, J Clin Microbiol, 26 : 1349-1352, 1988.
  - 14) 草野展周 : ELISA 法を用いた活動性結核患者の血清中の PPD と  $\alpha$  抗原に対する IgG 抗体測定の診断的有用性の検討, 結核, 62 : 211~227, 1987.
  - 15) 山本節子, 田端一彦, 戸井田一郎他 : 結核症及び非定型抗酸菌症患者の特異的抗体価の測定, 結核, 62 : 549~557, 1987.
  - 16) Daniel, T.M., Debanne, S.M. : The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzymelinked immunosorbent assay, Am Rev Respir Dis, 135 : 1137-1151, 1987.
  - 17) Affronti, L.W. : Purified protein derivatives (PPD) and other antigens prepared from atypical acid-fast bacilli and *Nocardia asteroides*, Am Rev Respir Dis, 79 : 284-295, 1959.
  - 18) Chaparas, S.D., Maloney, C.J., Hedrick, S. R. : Specificity of tuberculin and antigens from various species of mycobacteria, Am Rev Respir Dis, 101 : 74-83, 1970.
  - 19) 芳賀伸治, 木ノ本雅道, 高橋 宏他 : PPD-B, PPD-Y, および PPD-S ツベルクリンの感作モルモットに対する皮膚反応特異性, 結核, 60 : 213, 1985.
  - 20) 川西昌弘, 平岡政隆, 中元敦子他 : 医学分野における新しいデータ解析手法の応用, 第1報, Boxplot の結核集団発生事例への適用, 広島医学, 42 : 1319~1321, 1989.
  - 21) 森 亨, 高井暉二 : ツベルクリン反応検査に伴ういくつかの誤差要因の分析, 結核, 48 : 337~342, 1973.
  - 22) Chaparas, S.D., Vandiviere, H.M., Becker, C. : Tuberculin test. Variability with the Mantoux procedure, Am Rev Respir Dis, 132 : 175-177, 1985.
  - 23) Thompson, N.J., Glassroth, J.L., Snider, D.E. Jr. et al. : The booster phenomenon in serial tuberculin testing, Am Rev Respir Dis, 119 : 587-597, 1979.