

原 著

抗酸菌症患者における非定型抗酸菌ツベルクリン反応

— PPDs, PPD-B, PPD-Y, PPD-F, PPD-C の検討 —

(非定型抗酸菌症研究協議会共同研究)

重 藤 えり子 (国立療養所広島病院)
 田 坂 博 信 (広島大学細菌学教室)
 山 本 正 彦 (名古屋市立大学第2内科)
 片 岡 哲 朗 (国立予防医学研究所細胞免疫)
 芳 賀 伸 治 (同)
 長 尾 貞 雄 (久我山病院)
 田 島 洋 (国立療養所中野病院)
 倉 島 篤 行 (国立療養所東京病院)
 青 柳 昭 雄 (国立療養所東埼玉病院)
 和 田 龍 蔵 (国立療養所天竜病院)
 矢 守 貞 昭 (国立療養所中部病院)
 松 永 俊 明 (愛知県厚生連愛北病院)
 鳥 羽 宏 和 (大阪府立羽曳野病院)
 喜 多 舒 彦 (国立療養所近畿中央病院)
 平 川 公 義 (国立療養所千石荘病院)
 久 世 文 幸 (京都大学胸部疾患研究所)
 松 島 敏 春 (川崎医科大学川崎病院第2内科)
 吉 本 静 雄 (国立療養所南岡山病院)
 石 田 浩 一 (国立療養所山陽荘病院)
 宮 崎 信 義 (国立療養所福岡東病院)
 吉 田 稔 (福岡大学第2内科)
 井 久 虎 夫 (国立療養所南福岡病院)
 篠 田 厚 (国立療養所大牟田病院)
 原 耕 平 (長崎大学第2内科)
 斎 藤 厚 (琉球大学第1内科)
 山木戸 道 郎 (広島大学第2内科)

受付 平成4年9月21日

TUBERCULIN SENSITIVITY TO PURIFIED PROTEIN DERIVATIVES FROM
 MYCOBACTERIUM OTHER THAN TUBERCULOSIS (PPD-B, PPD-Y,
 PPD-F AND PPD-C) AND PPDs AMONG PATIENTS
 WITH MYCOBACTERIOSIS

— Cooperative Study of the Research Committee for
 the Mycobacteriosis in Japan —

* From the National Hiroshima Hospital, 513 Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima City, 724 Japan.

Eriko SHIGETO*, Hiromichi TASAKA, Masahiko YAMAMOTO, Tetsuro KATAOKA,
 Sinji HAGA, Sadao NAGAO, Hiroshi TAJIMA, Atsuyuki KURASHIMA,
 Akio AOYAGI, Ryuzo WADA, Sadaaki YAMORI, Toshiaki MATSUNAGA
 Hirokazu TOBA, Nobuhiko KITA, Kimiyoshi HIRAKAWA,
 Humiyuki KUZE, Toshiharu MATSUSHIMA, Shizuo YOSHIMOTO,
 Koichi ISHIDA, Nobuyoshi MIYAZAKI, Minoru YOSHIDA,
 Torao INOUE, Atsushi SHINODA, Kohei HARA,
 Atsushi SAITOU and Michio YAMAKIDO

(Received for publication September 21, 1992)

Purified protein derivatives (PPDs) prepared from *M. intracellulare* (PPD-B), *M. kansasii* (PPD-Y), *M. fortuitum* (PPD-F), *M. chelonae* subsp. abscessus (PPD-C) and *M. tuberculosis* (PPDs) were simultaneously used in skin tests on patients diagnosed as having tuberculosis or atypical mycobacteriosis to reveal their specificity, clinical usefulness and immunological status of the patients. The mean diameter of reaction (redness) for patients with *M. tuberculosis* positive sputum (TB group, n=71; age, 20-90 yrs) was PPDs, 20.4 mm; PPD-B, 7.9 mm; PPD-Y, 11.7 mm; PPD-F, 0.8 mm; and PPD-C, 0.3 mm. For *M. avium* complex positive patients (MAC group, n=100; age, 31-89 yrs), the results were PPDs, 10.9; PPD-B, 16.9 mm; PPD-Y, 10.7 mm; PPD-F, 1.6 mm; and PPD-C, 0.3 mm. The *M. kansasii* positive patients (K group; n=8) showed results of PPDs, 12.6 mm; PPD-B, 10.7 mm; PPD-Y, 20.8 mm; PPD-F, 0.5 mm; PPD-C, 0.0 mm. The *M. fortuitum* positive patients (F group; n=5) had measurements of PPDs, 5.8 mm; PPD-B, 4.4 mm; PPD-Y, 9.8 mm; PPD-F, 17.8 mm; and PPD-C, 16.0 mm. The patients who were previously *M. tbc.* positive but presently negative patients (pre. TB group; n=50) showed the following results: PPDs, 16.6 mm; PPD-B, 7.4 mm; and PPD-Y, 10.9 mm. For the patients who were previously *M. avium* complex positive (previous MAC group; n=19), the results were PPDs, 10.4 mm; PPD-B, 9.9 mm; and PPD-Y, 7.7 mm. Also considering their frequency distribution curve, with exception of the previous MAC group, the patient groups showed specificity to the PPD of the bacilli detected. The previous MAC group recorded no significant difference in response to PPDs and PPD-B. Strong cross reactions were observed between PPD-F and PPD-C, and moderate reactions between PPDs, PPD-B and PPD-Y. Cross reactions were scarce between PPDs, PPD-B or PPD-Y and PPD-F or PPD-C. Though it is difficult to distinguish cross-reaction and multiple infections, majority of the patients (72-85%) showed greatest response to the PPD that corresponds with the species of bacilli detected. In conclusion, two or more PPDs applied simultaneously can be of aid in diagnosing mycobacteriosis especially in the early stages of the disease. Also, cross-reactions between atypical mycobacteria and PPDs should be taken into consideration when diagnosing infection caused by *M. tuberculosis*.

Key words : Tuberculin sensitivity, PPD-B, PPD-Y, PPD-F, PPD-C, Patients with mycobacteriosis

キーワード : ツベルクリン過敏性, PPD-B, PPD-Y, PPD-F, PPD-C, 非定型抗酸菌症患者

緒 言

結核の感染の検出方法としてのツベルクリン反応は臨床的にも、また公衆衛生対策上も依然重要な検査方法である。一方、結核菌以外の *Mycobacterium* による感染症（非定型抗酸菌症）は結核の減少とともに注目されるようになり、最近では全国的に抗酸菌症の1割以上を占める状態である¹⁾。この非定型抗酸菌の存在は、結核の診断、結核菌感染の診断に際しツベルクリン反応に無視できない影響を与え、その解釈を困難にする可能性がある。このような非定型抗酸菌感染を結核と鑑別し、また従来のツベルクリン反応への影響を知ることは今後ますます必要になるであろう。

米国等では現在までに大規模な疫学調査²⁾や臨床診断への応用などの報告³⁾がある。日本においては、1956年に武谷らがAM π を作製しそれを使用して、全国的に臨床的、疫学的調査が行われた^{4,5)}。しかし、H37Rv- π とPPDとの比較実験の結果PPDが採用になったため以後 π は使用されなくなった。一方、非定型抗酸菌PPD (PPD-AM) は最近まで製剤化ができず使用できなかった。

今回使用したAM-PPDは、芳賀らのモルモットを用いた生物学的力価測定でその特異性が確認され⁶⁾、また *M. intracellulare* (Battey 菌) から作製したPPD-Bについては重藤が結核患者と *Mycobacterium avium* complex (MAC) 排菌患者においてその特異性と臨床応用の可能性を示唆した⁷⁾。この非定型抗酸菌ツベルクリンに対する、MAC以外の菌種排菌者を含む多数の症例における反応を検討するため、非定型抗酸菌症研究協議会の参加施設において共同研究を行った。

研究方法

研究対象は、本研究参加者の所属する施設に在院、あるいは受診した抗酸菌症またはその疑いの患者で本研究参加に同意した者である。参加施設とその所在、症例数はTable 1, Fig. 1に示す。検査実施期間は1889年8月から1991年2月の間である。発病、入院からの期間は問わないが、できるだけ受診早期に検査を行うこととした。

精製ツベルクリン (PPD) は *M. intracellulare* ATCC 13950 株, *M. kansasii* ATCC 12478 株, *M. fortuitum* ATCC 6841 株, *M. chelonae* subsp.

Table 1 Participating Hospitals and the Number of Cases
(Location of No. 1 to 22 are indicated in Fig. 1)

| No. | name of the hospitals | case number |
|-----|-----------------------|-------------|
| 1. | 久我山病院 | 42 |
| 2. | 国療中野病院 | 14 |
| 3. | 国療東京病院 | 3 |
| 4. | 神奈川県立循環器呼吸器病センター | 1 |
| 5. | 国療東埼玉病院 | 15 |
| 6. | 国療天竜病院 | 19 |
| 7. | 国療中部病院 | 3 |
| 8. | 厚生連愛北病院 | 11 |
| 9. | 大阪府立羽曳野病院 | 49 |
| 10. | 国療近畿中央病院 | 16 |
| 11. | 国療千石荘病院 | 84 |
| 12. | 京都大学胸部疾患研究所 (感染炎症学) | 3 |
| 13. | 川崎医科大学川崎病院 (第二内科) | 4 |
| 14. | 国療南岡山病院 | 3 |
| 15. | 国療広島病院 | 23 |
| 16. | 国療山陽荘病院 | 7 |
| 17. | 国療福岡東病院 | 3 |
| 18. | 福岡大学 (第二内科) | 2 |
| 19. | 国療南福岡病院 | 3 |
| 20. | 国療大牟田病院 | 50 |
| 21. | 長崎大学 (第二内科) | 11 |
| 22. | 琉球大学 (第一内科) | 8 |
| | total | 374 |

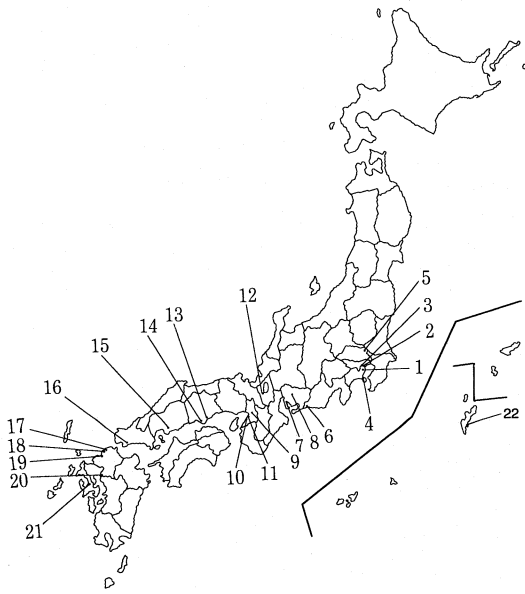


Fig. 1 Location of Participating Hospitals. Name of the Hospitals are Shown in Table 1.

abscessus ATCC 19977 株よりそれぞれ既報の方法⁸⁾で作製した PPD-B, PPD-Y, PPD-F, PPD-C と、日本 BCG 社の PPDs (以後本稿では PPD-S と表記する) である。PPD-B, PPD-Y, PPD-F, PPD-C はバイアルに分注後凍結乾燥したものを各施設に送り、使用時に溶解して 0.1 mcg/0.1 ml を使用した。PPD-S は 0.01 mcg/0.1 ml を使用した。注射部位は前腕屈側とし、各 PPD を 5 - 6 cm の間隔をあけ皮内に注射

し 48 時間後、また可能な限り 24 時間後にも反応を観察しその発赤、硬結の長短径を記録した。今回の分析には発赤の長径と短径の平均値を用いた。また、各患者について喀痰その他の検体の抗酸菌培養を行い、陽性の場合には菌種の同定を行った。

得られた数値はパーソナルコンピュータに入力して分析を行った。各群間の有意差検定には F 検定後に t 検定を用いた。表 (Table) 中の PPD に関する数値はすべて平均±標準偏差 (mean±SD, 単位 mm) で表す。

成 績

解析対象の検出菌種別、男女別、年齢別の数は Table 2 のとおりである。

1) 検出菌種別の患者集団における PPD の反応 (Table 3, Fig. 2, 3)

集団としては検出菌種に対応する PPD に対して最も強く反応していた。すなわち、*M. tuberculosis* 排菌者グループ (TB 群) の PPD-S, *M. avium* complex 排菌者グループ (MAC 群) の PPD-B, *M. kansasii* 排菌者グループ (K 群) の PPD-Y, *M. fortuitum* 排菌者グループ (F 群) の PPD-F は反応平均値で約 17~21 mm であり、それら以外の場合の平均値 (おおむね 10 mm 以下) を上回っていた。ただし、F 群での PPD-C は PPD-F との差がわずかであった。TB 群, MAC 群, Y 群では PPD-F, PPD-C に対する反応は極めて弱かった。

現在菌陰性であるが以前に *M. tuberculosis* が検出されている患者 (前 TB 群) と *M. avium* complex が検出されている患者 (前 MAC 群) では、いずれの PPD に対しても、現在排菌している TB 群, MAC 群

Table 2 Profiles of Patients Analyzed : Age and Sex Distribution, Species of Detected Mycobacterium

| Age yr | Detected Bacilli | | | | Presently Negative |
|-----------|------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|
| | <i>M. tuberculosis</i> | <i>M. avium</i> complex | <i>M. kansasii</i> | <i>M. fortuitum</i> | |
| ~19 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 20-29 | 6 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 30-39 | 8 | 3 | 0 | 0 | 1 |
| 40-49 | 8 | 3 | 2 | 0 | 6 |
| 50-59 | 21 | 13 | 0 | 0 | 7 |
| 60-69 | 12 | 39 | 5 | 1 | 22 |
| 70-79 | 10 | 25 | 1 | 2 | 18 |
| 80-89 | 5 | 17 | 0 | 1 | 13 |
| 90~ | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Total | 71 | 100 | 8 | 5 | 69 |
| Sex | M55 F16 | M49 F51 | M7 F1 | M3 F2 | M41 F28 |

Table 3 PPD Reaction (Diameter of Redness) in Various Groups of Patient (mean ±SD, mm)

| Organism | Presently Positive | | | | Presently Negative | |
|----------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | <i>M. tuberculosis</i> n=71 | <i>M. avium</i> complex n=100 | <i>M. kansasii</i> n=8 | <i>M. fortuitum</i> n=5 | <i>M. tuberculosis</i> n=50 | <i>M. avium</i> complex n=19 |
| mean age | 55.6±17.1 | 67.5±11.5 | 60.8± 9.0 | 65.2±23.8 | 67.2±14.0 | 70.6±12.0 |
| PPD-S | 20.4±10.0 | 10.9± 7.4 | 12.6± 7.1 | 5.8± 6.7 | 16.6±11.1 | 10.4± 7.4 |
| PPD-B | 7.9± 7.9 | 16.9± 8.5 | 10.7± 4.8 | 4.4± 3.6 | 7.4± 8.8 | 9.9± 7.2 |
| PPD-Y | 11.7± 9.8 | 10.7± 7.7 | 20.8±12.4 | 9.8± 7.5 | 10.9±10.6 | 7.7± 7.1 |
| PPD-F | 0.8± 2.3 | 1.6± 3.7 | 0.5± 1.5 | 17.8± 9.2 | 0.5± 1.6 | 0.4± 1.6 |
| PPD-C | 0.3± 1.1 | 0.3± 2.1 | 0.0± 0.0 | 16.0±15.8 | 0.4± 1.4 | 0.6± 2.3 |

Presently negative group includes the patients whose sputum were previously positive for *M. tuberculosis* or *M. avium* complex.

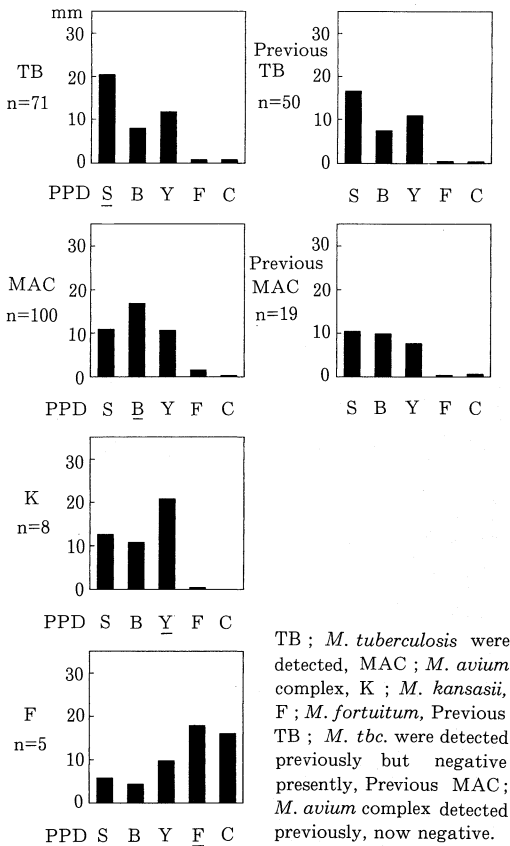


Fig. 2 Mean Skin Reaction to Five PPD-S in Each Group of Patients.

と比較して反応の平均値が低く、特に前MAC群ではPPD-BとPPD-Sの平均に差がなかった。

個々の例では *M. kansasii* と *M. fortuitum* に関して Fig. 3 で見るように対応する PPD に対する反応が最大であるとは限らず種々のパターンを示した。

2) TB 群と MAC 群における各 PPD の度数分布

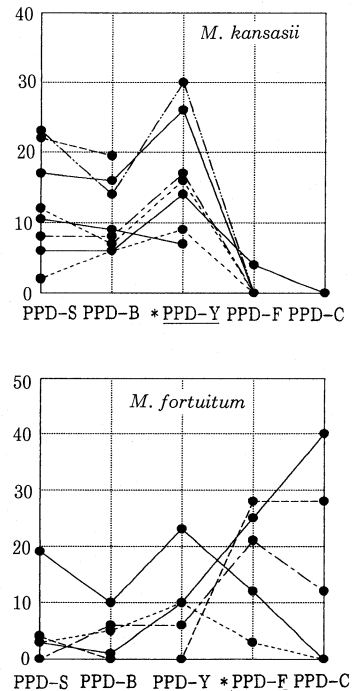


Fig. 3 Skin Reaction to Each PPD in Individual Subjects with *M. kansasii* (above), and with *M. fortuitum* (below). (Diameter of redness, mm)

(Fig. 4)

TB 群の PPD-S, MAC 群の PPD-B の分布はともに正規分布型であった。PPD-F と PPD-C はどちらの集団においても指数関数型であった。また MAC 群の PPD-S は左寄りの歪み強い正規分布型であった。TB 群の PPD-B, TB 群と MAC 群の PPD-Y では 10-15 mm にもピークがあるように見え、複合分布の可能性がある。

3) TB 群と MAC 群の PPD-S と PPD-B につ

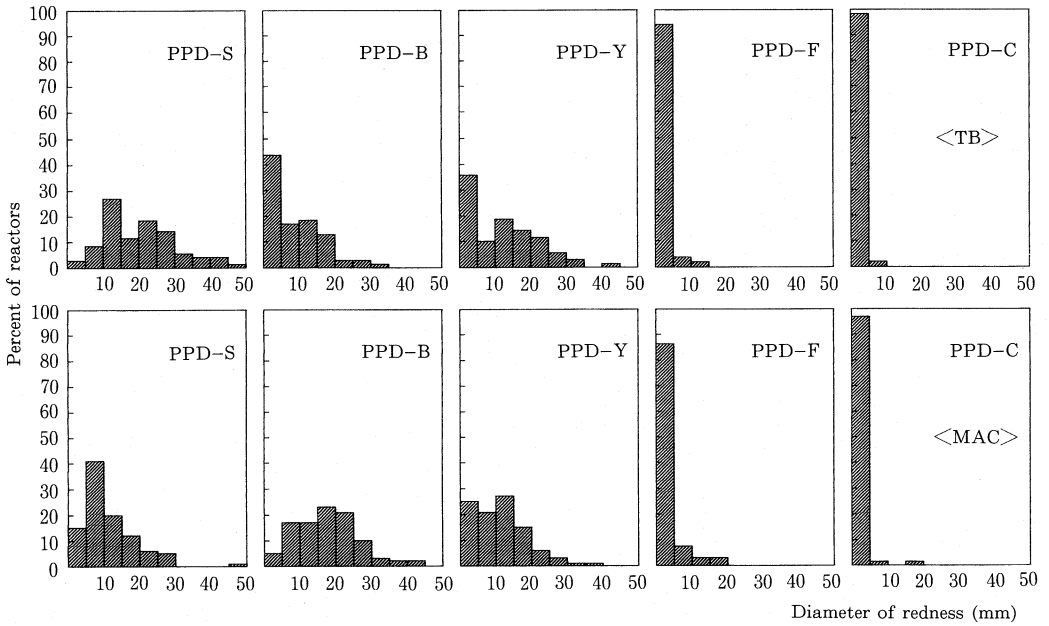


Fig. 4 Histogram of Skin Reaction to PPD-S, PPD-B, PPD-Y, PPD-F and PPD-C in Patients Group with *M. tuberculosis* (upper squares) and the Group with *M. avium* complex (lower squares).

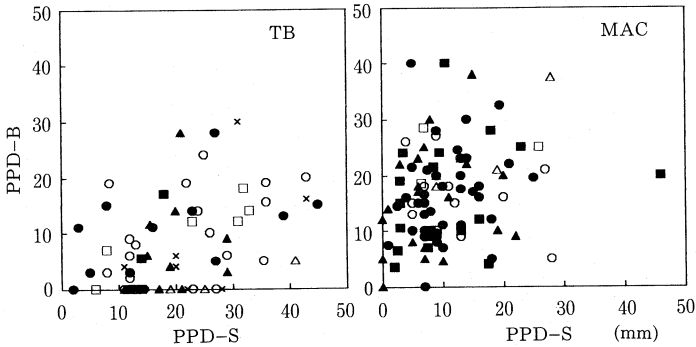


Fig. 5 Relationship between the Reaction to PPD-S (diameter of redness, mm) and the Reaction to PPD-B in the Patients with *M. tuberculosis* (left) and in the Patients with *M. avium* Complex (right).

×; 20-29yr, △; 30-39yr, □; 40-49yr,
○; 50-59yr, ●; 60-69yr, ▲; 70-79yr, ■; 80-91yr.

いての散布図 (Fig. 5)

両グループにおいてそれぞれ対応する PPD に対する反応が大である領域に位置しているものが大半であるが、そのばらつきは大きかった。

4) 年齢と PPD 反応性 (Table 4, Fig. 6)

分析対象数が多い TB 群と MAC 群について年齢によって PPD 反応性がどのように異なるか検討した。それぞれの対応抗原である TB 群における PPD-S, MAC 群における PPD-B はともに高齢者ほどその平均値が低かった。(TB 群の 20-39 歳と 70-90 歳では

Table 4 Differences of PPD Reactions (diameter of redness) by Age in Patients with *M. tuberculosis* or *M. avium* complex (mean±SD, mm)

| <i>M. tuberculosis</i> | | | | |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Age, yr | 20-39 n=14 | 40-59 n=29 | 60-69 n=12 | 70-90 n=16 |
| PPD-S | 23.6 ± 9.3 | 21.0 ± 10.2 | 19.2 ± 13.4 | 17.4 ± 5.3 |
| PPD-B | 5.6 ± 8.4 | 8.6 ± 7.4 | 11.0 ± 7.2 | 6.1 ± 7.8 |
| PPD-Y | 10.2 ± 7.7 | 13.8 ± 9.9 | 14.5 ± 11.3 | 6.9 ± 7.6 |
| <i>M. avium</i> complex | | | | |
| Age, yr | 31-59 n=19 | 60-69 n=39 | 70-89 n=42 | |
| PPD-S | 13.4 ± 8.2 | 10.6 ± 5.2 | 10.1 ± 8.5 | |
| PPD-B | 19.0 ± 7.4 | 16.5 ± 7.8 | 16.4 ± 9.4 | |
| PPD-Y | 12.5 ± 6.3 | 10.0 ± 7.0 | 10.4 ± 8.7 | |

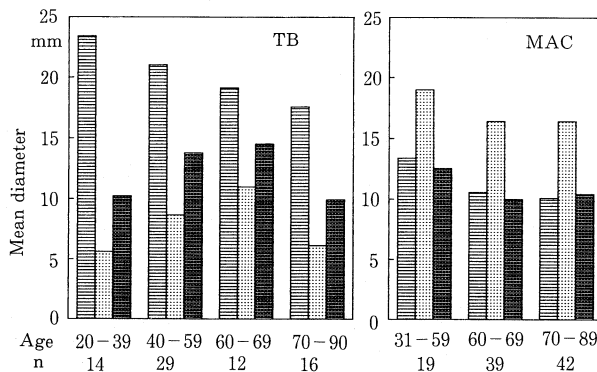


Fig. 6 Differences in PPD Reaction (mean diameter of redness, mm) by age.

▨: PPD-S ▤: PPD-B ■: PPD-Y

$t = 2.02$, 危険率5%で有意差あり。)

MAC群ではその他のPPDに対しても平均値の低下がみられるが、TB群では60歳代でPPD-B、PPD-Yに対する反応平均が最大であった。ただし男女別に分析すると、女性では高齢者でPPD-B、PPD-YもPPD-Sと同様反応径平均値の低下がみられ、男性と異なっていた。

5) 居住歴、基礎疾患とその有無、胸部レ線分類によるPPD反応の差 (Table 5)

TB群のPPD-B、PPD-Yは都市生活者よりも農村部生活者でやや反応が強い傾向が認められたが、有意差はなかった ($t = 0.79, 0.60$)。その他の反応でも差は認められなかった。

TB群とMAC群のそれぞれにおいて、抗酸菌症を除いた主な基礎疾患または合併症は糖尿病、肝障害、肺気腫や塵肺などの肺疾患、悪性腫瘍 (術後) であり、

MAC群では気管支拡張症などの肺疾患が多い傾向にあった。基礎疾患または合併症の有無によりそれぞれのPPD反応平均に一定の差は認められなかったが、TB群では基礎疾患があるほうがいずれのPPDも反応が大であった。(PPD-Sについて $t = 1.54$, 有意差なし。PPD-B、PPD-Yについてはそれぞれ $t = 2.26, 2.24$, 危険率5%で有意差あり。)

胸部レ線所見の学会分類でI、II、IIIの集団別にみたPPD平均はどのPPDにおいても、TB群でII型でやや反応が強い傾向がみられ、MAC群ではIII型、II型、I型の順に強い反応を示したが、いずれも有意差はなかった。

考 案

1) 各PPDの特異性

今回分析したのは検出菌が *M. tuberculosis* (TB

Table 5 The Differences of PPD-S by History of Residence, with or without Complications, and Chest X-ray Findings in the Patients with *M. tuberculosis* or *M. avium* complex.

| residence | <i>M. tuberculosis</i> | | | <i>M. avium</i> complex | | |
|-----------------------------|------------------------|-------------|------------|-------------------------|------------|-------------|
| | urban | rural | | urban | rural | |
| n | 51 | 14 | | 73 | 23 | |
| mean age (year) | 55.0 | 57.4 | | 68.2 | 66.6 | |
| PPD-S | 20.7 ± 9.2 | 19.5 ± 11.7 | | 10.5 ± 7.5 | 11.9 ± 6.7 | |
| PPD-B | 7.0 ± 8.1 | 9.0 ± 7.8 | | 16.3 ± 8.7 | 17.9 ± 6.9 | |
| PPD-Y | 10.6 ± 9.1 | 12.3 ± 9.5 | | 10.8 ± 7.5 | 10.6 ± 8.3 | |
| complications ¹⁾ | one or more | none | | one or more | none | |
| n | 21 | 49 | | 27 | 72 | |
| mean age (year) | 53.5 | 56.4 | | 68.3 | 67.9 | |
| PPD-S | 24.0 ± 12.2 | 19.3 ± 8.2 | | 12.4 ± 8.0 | 10.3 ± 7.2 | |
| PPD-B | 11.1 ± 8.6 | 6.7 ± 7.2 | | 16.2 ± 8.3 | 17.2 ± 8.6 | |
| PPD-Y | 15.6 ± 11.1 | 10.2 ± 8.6 | | 12.7 ± 8.5 | 9.7 ± 7.0 | |
| X-P findings ²⁾ | I | II | III | I | II | III |
| n | 6 | 39 | 24 | 15 | 67 | 15 |
| mean age (year) | 55.5 | 55.6 | 54.3 | 65.0 | 67.9 | 67.8 |
| PPD-S | 19.0 ± 11.4 | 21.7 ± 11.2 | 19.2 ± 7.4 | 9.6 ± 6.6 | 10.5 ± 6.6 | 11.7 ± 6.2 |
| PPD-B | 4.6 ± 5.5 | 8.8 ± 7.6 | 7.1 ± 8.8 | 15.2 ± 7.1 | 16.9 ± 8.3 | 18.4 ± 10.3 |
| PPD-Y | 10.6 ± 6.5 | 13.6 ± 9.9 | 9.1 ± 9.8 | 8.9 ± 5.6 | 10.9 ± 8.3 | 10.5 ± 6.2 |

Values are mean diameter of redness ± SD, mm.

1) Complications include ; diabetes mellitus, liver diseases, lung disease other than mycobacteriosis and a few neoplasms.

2) Chest X-ray findings are classified according to the criteria by the Japanese Society For Tuberculosis. I : with cavity or cavities, extensive, II : with cavity or cavities, not extensive, III : with no cavity.

群), *M. avium* complex (MAC 群), *M. kansasii* (K 群), *M. fortuitum* (F 群) であった。これら 4 群はそれぞれ対応する抗原である PPD に対して最も強く反応し, ヒトにおける特異性が確認された。対応する PPD 以外に対する反応は, F 群で PPD-C に対し PPD-F と同程度であることと, F 群以外で PPD-F, PPD-C に対する反応が著しく低いことが指摘できる。F 群以外では *M. fortuitum* に感作された者は非常に少なく, また交差反応もほとんど認められないと考えられる。

一方, PPD-F と PPD-C の間には強い交差反応性がある。他の 3 者間でも互にかなりの交差反応性が考えられるが, 重複感染も相当の比率で含まれているであろうから, ここでその程度は論じることはできない。しかし, 以上の反応はそれぞれの菌の感作モルモットにおける反応パターンとよく類似していることから, 交差反応はかなりの部分を占めると考えられる。

2) 交差反応と重複感染

モルモットにおける交差反応性は PPD-S, PPD-B, PPD-Y の間では明らかに存在し今回の TB 群, MAC 群における PPD 反応においても交差反応は大きいと思

われる。しかしヒトの場合度数分布を詳細に検討すると (Fig. 4), TB 群の PPD-B と PPD-Y, MAC 群の PPD-Y の反応分布は 2 峰性の複合型のように見え, 特異反応群が存在する可能性が高いと考えられる。中国地方の 18 歳から 53 歳の健康者における著者らの分析⁹⁾でも, PPD-B の反応分布は 30 歳代以上では 2 峰性であり, MAC 感染者が相当数あると考えられた。TB 患者でも MAC の重複感染者が相当数あるとしても今回の結果と矛盾しない。

MAC 群はほとんどが 50 歳以上の年齢層で占められている。日本における結核既感染率は大森の推算によれば¹⁰⁾ 60 歳で約 70%, 70 歳で約 80% である。したがって MAC 群の大半は *M. tuberculosis* にも感作された状態であると考えられる。PPD-S の反応分布が 2 峰性ではなく, 右寄りの歪みは強いが正規分布型となっていることもこれを裏付けるものであろう。

このように, 2 つの菌に重複感作されていると考えられるにもかかわらず, 集団としては現在感染状態にある MAC の PPD に明らかに強く反応している。重感染状態における PPD 反応性については 1980 年の Vandi-

viereらの動物実験での報告¹¹⁾があり、後から感染させた菌種に対するPPDの反応が優位になるとされている。本研究でのMAC群でのPPD-B優位はこれと同様の現象であろう。このことは、PPDによる現在の感染菌種推定を容易にするもので、重複感染でもPPDの有用性がある可能性を示している。

PPD-Yの反応分布は既に述べたようにTB群でもMAC群でも2峰性のようであり、重複感染者の存在の可能性が示されている。中国地方の健康者でも特異反応群は存在すると考えられたが、PPD-Bに対するよりもはるかに少ないと思われ、反応径平均もPPD-Yが小さかった。しかし今回の患者における成績では、TB群での平均反応径はPPD-YがPPD-Bを上回っており、またMAC群ではPPD-SとPPD-Yのそれは同等であった。

このような差が出た原因としては次のような可能性が挙げられる。第1には日本における*M. kansasii*の分布の差である。すなわち広島県内では*M. kansasii*症は少なく関東、近畿地方で多いので、*M. kansasii*による感作率も全国的には広島県内よりも高いであろう。第2は、排菌状態にあるような患者では健康者におけるよりもPPD-S、PPD-B、PPD-Yの間での交差反応が強いことである。しかし、全国的にも*M. kansasii*感染症はMAC感染症よりもはるかに少数であり、第1の理由よりも、第2の理由である交差反応性の強さが関与する割合が高いように思われる。他の方法等により今後検討が必要であろう。

3) MACの免疫状態

次に現在菌陰性者のPPD反応性が現排菌者と異なることに注目したい。以前*M. tuberculosis*が検出されたが現在は菌陰性である群(前TB群)と前MAC群は、いずれもそれぞれTB群、MAC群よりも平均年齢が高く同じ背景での比較はできないが、各PPDの反応パターンは前TB群とTB群では似通っている。

これに対し前MAC群ではPPD-Bの反応強度はPPD-Sに対する反応と差がなく、MAC群でPPD-Bの反応が強かったことと考えあわせると、2群間でその免疫状態は異なっていると考えられる。すなわち、MAC症が活動性(ここでは排菌がある状態と考える)の時は対応抗原であるPPD-Bに反応が強かった者が、その活動性が低下して時間を経るとその反応性が大きく低下していたということで、MAC感染によって獲得されたPPD-B過敏性は時間の経過とともに失われる程度が高いことが示唆される。

この現象はBCG接種後のPPD-S反応性についても観察されている¹²⁾ことであり、MAC感染の場合も同様の現象がおこっているのかもしれない。MAC症患者におけるPPD過敏性を経時的に観察することができ

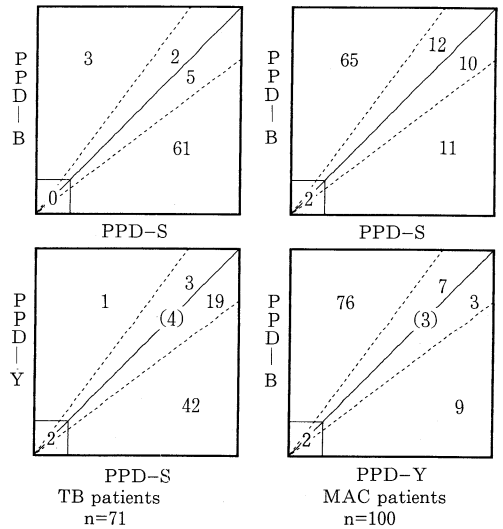


Fig. 7 Distribution of Reaction to Two PPDs in Individual Patient. Dashed lines are $y=1.25x$ and $y=0.75x$. Small squares at left lower in each box indicate the number of patients in whom both of the PPD-S are less than 5mm.

ればさらに詳細が明らかになるものと思われる。

4) 個々の例での診断への応用の可能性

TB群とMAC群それぞれについて2つのPPDの相関図はすでに示したが、さらに2者の関係をFig. 7に便宜的に4つの領域に分けた分布数で示した。判定の限界は岡田ら⁵⁾にならって、対応するPPDに対する反応と他の1つのPPDに対する反応を比較する時、2者が±25%以内の場合とそれ以外の場合とした。±25%以内を判定保留または重複感染疑い域とすると、2つのPPD比較で強い方のPPDと検出菌が一致する率はTB群でPPD-SとPPD-Bの比較で86%、PPD-Yと比較で59%、MAC群でPPD-BとPPD-Sの比較で65%、PPD-Yと比較で76%である。逆に誤った菌種を示す割合はTB群で1-3%であり、MAC群では9-11%であった。

PPD反応性は本来、集団での特異性や再現性は高いが個体レベルでの変動は大きいものであるから、個々の例での診断に際しては重んじられない傾向があった。しかし、感染菌種の推定という場面では、この程度の一致率があれば補助診断法としては有用であり、従来の様にPPD-Sのみを使用する場合よりもPPD-S自体の診断的価値も高まると考えられる。ただし前MAC群でのPPD-Bに対する反応性の低さを考えると、菌陰性者での感染菌種判別にはそれほど役に立たないと思われる。菌陰性の場合にはPPDの他にも決め手となるような診断法がなく、新たな方法の応用、開発が望まれる。

ま と め

非定型抗酸菌のうち *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* からそれぞれ作製した PPD と従来使用されてきた *M. tuberculosis* 由来の PPD-S を用い、それぞれの菌が検出された患者における PPD 過敏性を検討し次のような結果を得た。

1) PPD-S, PPD-B, PPD-Y, PPD-F はそれぞれ *M. tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. kansasii*, *M. fortuitum* が検出された患者集団において高い特異性が認められた。

2) PPD-F と PPD-C の間には高い交差反応性が認められた。PPD-S, PPD-B, PPD-Y 間にも相互に交差反応性があると考えられるが、重複感染を除外したの分析は困難であった。

3) 個々の例においては、検出菌と今回使用した5種のうち最大の反応を示した PPD の種類が一致する割合は *M. tuberculosis* 排菌者で 85% (60/71), MAC 排菌者で 72% (72/100) であった。

4) MAC 排菌者においては *M. tuberculosis* 排菌者と比較して感染後の経時的な反応性低下が大きいことが疑われた。

謝 辞

本研究に際し、被験者になって下さった皆様、また PPD-B, PPD-Y, PPD-F, PPD-C の分注、凍結乾燥に便宜を図って下さった塩野義製薬(株)製造部杭瀬工場 梅田庄司・稲津邦平・鷺見 裕の諸氏ならびに PPDs を提供して下さった日本 BCG 研究所 工藤祐生先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 東村道雄, 喜多舒彦, 下出久雄, 他: 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国療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. 1988; 63: 493-499.

- 2) Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, et al.: An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. Am Rev Respir Dis. 1969; 99: Suppl. 1-132.
- 3) Vandiviere HM, Dillon M, Melvin IG, et al.: Atypical mycobacteria causing pulmonary disease: rapid diagnosis using skin test profiles. South Med J. 1987; 80: 5-9.
- 4) 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. 1962; 2007: 22-29.
- 5) 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. 1964; 2074: 13-24.
- 6) 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. 1985; 60: 213.
- 7) 重藤えり子: 非定型抗酸菌ツベルクリンの臨床応用—*Mycobacterium intracellulare* より作製した PPD-B と *M. tuberculosis* 青山 B 株よりの PPDs の反応比較による鑑別診断—, 結核. 1988; 63: 93-99.
- 8) 田坂博信: PPD-B による皮内反応, 投稿中.
- 9) 重藤えり子, 田坂博信: 健康者における非定型抗酸菌ツベルクリン—PPD-B, PPD-Y, PPD-F—, 結核. 1993; 68, 283-291.
- 10) 大森正子: わが国における結核の根絶年の予測, 結核. 1991; 66: 819-828.
- 11) Vandiviere HM, Melvin IG, Narain R: Profiles of skin test reactivity to antigens of various mycobacterial species in a human population and in experimental infections. Tubercle. 1980; 61: 245-257.
- 12) 徳地清六, 森 亨: BCG 接種後のツベルクリン過敏性の推移と繰り返シツ反の影響, 結核. 1983; 58: 395-400.