

原 著

*Mycobacterium avium* complex 症における PPD-B による  
ツベルクリン反応の診断的有用性に関する検討

原 田 泰 子 ・ 原 田 進 ・ 加 治 木 章  
北 原 義 也 ・ 高 本 正 祇 ・ 石 橋 凡 雄

国立療養所大牟田病院内科

DIAGNOSTIC USEFULNESS OF THE TUBERCULIN REACTION BY  
PPD-B IN *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE

Yasuko HARADA\*, Susumu HARADA, Akira KAJIKI,  
Yoshinari KITAHARA, Masahiro TAKAMOTO and Tsuneo ISHIBASHI

This study was carried out to clarify the diagnostic usefulness of the skin tests of purified protein derivatives from *M. intracellulare* (PPD-B) and *M. tuberculosis* (PPDs). Study subjects consisted of 41 patients with primary infection type of *M. avium* complex (MAC) disease, 36 patients with pulmonary tuberculosis (TB) and 29 patients with other bacterial respiratory infections including COPD (OB). The patients were sorted out to middle (50-69 y.o.) and old (70-89 y.o.) age groups of each disease. The size of skin redness elicited 48 hours after the PPD-B and PPDs intradermal injections were compared among them.

The results were as follows.

- 1) Both PPD-B and PPDs skin reactions were larger in the middle age group than in the old one for each disease.
- 2) In PPDs skin tests, the reaction of TB group was the largest among the three diseases. in PPD-B skin tests, that of MAC was the largest.
- 3) In TB group, PPDs skin reaction was significantly larger than that of PPD-B, while in MAC and OB groups there was no significant difference between the skin reactions of PPDs and PPD-B.
- 4) Defining significant positive reaction to PPD-B as PPD-B skin reaction exceeding 10mm and larger than that of PPDs skin reaction, the rate of significant positive reaction to PPD-B was significantly higher in MAC than TB in both age groups.

These results showed that the simultaneous skin tests of PPD-B and PPDs were a useful aid in the diagnosis of MAC infection disease when mycobacterial infection diseases were clinically suspected by bacteriological or chest radiographic examinations.

**Key words** : Tuberculin test, PPD-B, PPDs,  
*Mycobacterium avium* complex

**キーワード** : ツベルクリンテスト, PPD-B, PPDs,  
マイコバクテリウム アヴィウム コンプレックス

別刷り請求先 :

原田 泰子  
国立療養所大牟田病院内科  
〒837-0911 福岡県大牟田市大字橋1044-1

\* From the Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital, 1044-1, Tachibana, Ohumuta, Fukuoka 837-0911 Japan.

(Received 8 Sep. 1997 / Accepted 17 Dec. 1997)

肺結核症の罹患率の減少にひきかえ、非定型抗酸菌症は確実に増加<sup>1)</sup>している。われわれは非定型抗酸菌症の中の *Mycobacterium avium* complex (以下、MACと略) 症の臨床経過を長期に観察し、MAC 症は感受性抗菌薬が少ないため、慢性、持続性に悪化、進展する予後不良の疾患であることを報告<sup>2)</sup>した。このような難治性疾患である MAC 症では、早期に確定診断をつけることが重要と考えられるが、初期ほど菌の検出が困難であり、診断確定に苦慮する場合が多い。

今回、MAC 症の補助診断法の一つとしてあげられる PPD-B によるツベルクリン反応の有用性について検討を行ったので報告する。

## 対 象

1989年9月から96年10月の間に当院に入院した一次感染型 MAC 症、肺結核症、COPD を含む一般細菌呼吸器感染症患者を対象とし、加齢による影響を考慮して、50~69歳と70~89歳の2群に分けて検討した。

一次感染型 MAC 症群：国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準を満たす症例で、健常肺に発症したもの、あるいは既存の肺病変があっても、その病変が MAC 症の発症とは無関係と思われる症例を一次感染型 MAC 症群とした。

肺結核症群：入院時、喀痰より結核菌が検出された症例で、糖尿病や慢性肝疾患等の免疫能の低下をきたすような基礎疾患や合併症を有しない症例を選択した。

一般細菌呼吸器感染症群：疾患の内訳は慢性気管支炎9例、慢性肺気腫6例、気管支拡張症5例、肺炎2例、びまん性汎細気管支炎2例、気管支喘息2例、中葉症候群2例、膿胸1例であり、肺結核症や非定型抗酸菌症の既往歴がなく、また免疫能の低下をきたすような基礎疾患や合併症を有しない症例を対象とした。

皮内反応は、各種感染症における急性期では、ツベルクリン反応の一過性減弱が認められるとの鈴山の報告<sup>3)</sup>があるので、一次感染型 MAC 症群、肺結核症群においては治療により急性症状がなくなった時期に、一般細

菌呼吸器感染症群では抗生剤による治療後、感染症が改善して病態が安定した時期に行った。対象疾患群の平均年齢および症例数は表1に示した。

## 方 法

PPD-B は *M. intracellulare* ATCC 13950 株から作製された凍結乾燥品で田坂<sup>4)</sup>、重藤により供与を受けた。PPDs は日本 BCG 社製の強反応者用ツベルクリン反応液を用いた。両者とも使用直前に添付の溶解液で溶解し、PPD-B は 0.1  $\mu$ g/0.1ml、PPDs は 0.01  $\mu$ g/0.1ml を、それぞれ左右の前腕屈側に皮内注射した。皮内反応の判定は24時間後、48時間後に行ったが、今回の成績は48時間後に測定した発赤の長径と短径の平均値を用いた。

統計処理：ツベルクリン反応の発赤径の群間の比較は、Wilcoxon 検定および一元配置分散分析における Bonferroni の方法によって行った。PPDs と PPD-B の皮内反応の発赤径が10mm 以上を示した皮内反応陽性率の有意差は  $\chi^2$  検定によって行った。

## 結 果

1) PPDs と PPD-B の皮内反応の各疾患群別散布図：PPD-B 皮内反応の発赤径を X 軸に、PPDs 皮内反応の発赤径を Y 軸にとり、各疾患群別に散布図を作成した(図)。一次感染型 MAC 症群は PPD-B に、肺結核症群は PPDs に対して強い反応を示す傾向が見られ、一般細菌呼吸器感染症群では両抗原に対しほぼ同等の強さの反応を示した。

2) 各疾患群の年齢別皮内反応の平均値：50~69歳と70~89歳に分けて、各疾患群の PPDs と PPD-B に対する48時間後の発赤径を比較した(表2)。PPDs、PPD-B 両反応とも、各疾患群において70~89歳群は50~69歳群より低い値を示し、特に PPDs では Wilcoxon 検定(対応なし)により、すべての疾患群において5%以下の有意差が見られた。また各疾患群の中で PPDs と PPD-B による皮内反応を、Wilcoxon 検定(対応

表1 対象疾患群

疾 患 群	50~69歳 平均年齢(例数)	70~89歳 平均年齢(例数)	計
一次感染型 MAC 症	61.8 ± 5.9 (12)	77.0 ± 5.6 (29)	41例
肺結核症	61.8 ± 5.1 (19)	77.4 ± 4.8 (17)	36
一般細菌呼吸器感染症	63.4 ± 4.1 (14)	77.5 ± 4.5 (15)	29

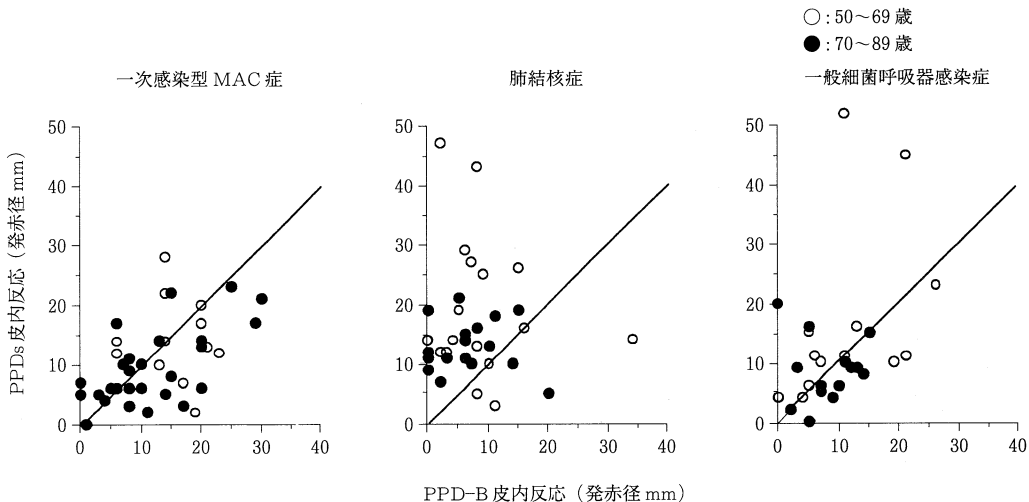


図 PPDs と PPD-B の皮内反応の散布図

表2 疾患群別，年齢群別 PPDs，PPD-B の皮内反応（48時間後の発赤径）の比較

疾患群	50~69歳		70~89歳	
	PPDs	PPD-B	PPDs	PPD-B
一次感染型 MAC 症	14.2 ± 6.6 (12)	15.3 ± 5.4 (12) ]	9.2 ± 6.0 (29) *	11.7 ± 8.0 (29) ]
肺結核症	18.7 ± 11.1 (19) **	8.5 ± 7.1 (19) ] #	12.9 ± 4.2 (17) ] ** #	6.6 ± 5.7 (17) ] #
一般細菌呼吸器感染症	16.0 ± 14.2 (14)	10.6 ± 7.7 (14)	8.1 ± 5.2 (15) ] #	7.9 ± 4.3 (15)

平均値 ± 標準偏差 (mm) ( ) 内は症例数を示す  
 Wilcoxon 検定 (対応あり) による PPDs と PPD-B の有意差: \* : p < 0.05 \*\* : p < 0.01  
 一元配置分散分析における Bonferroni の方法による疾患群間の有意差: # : p < 0.05

あり) によって比較すると，肺結核症群では両年齢群共に PPDs が PPD-B より有意に高い値を示した。一方，一次感染型 MAC 症群においては 70~89 歳群においてのみ PPD-B が PPDs に比べ有意に高い値を示した。

次に，年齢層別に PPDs，PPD-B 反応各々に対する疾患群間の比較を，一元配置分散分析の Bonferroni の方法によって行った。その結果，PPDs に対する反応は肺結核症群が両年齢群とも最も強い反応を示し，70~89 歳群では一般細菌呼吸器感染症群との間に有意な差が認められた。PPD-B に対する反応は，一次感染型 MAC 症群が両年齢群とも最も強い反応を示し，肺結核症群とは両年齢群において有意差が認められたが，一般細菌呼吸器感染症群との間には有意差は認められなかった。

3) PPDs，PPD-B 皮内反応の陽性率の比較: PPDs，

PPD-B 皮内反応の発赤径が 10mm 以上を示した例を陽性とし，各疾患群における症例数とその割合を年齢別に比較した。

表 3 に示すごとく PPDs 皮内反応の陽性率は，50~69 歳群においては，肺結核症群が最も高く，ついで一次感染型 MAC 症群であったが，各群間に有意な差は認めなかった。一方 70~89 歳の高齢者群においては，肺結核症群の約 8 割が陽性であったのに対し，他の疾患群の陽性率は有意に低かった。

PPD-B 皮内反応の陽性率は，両年齢群とも一次感染型 MAC 症群が最も高率で，50~69 歳群 83.3%，70~89 歳群 51.7% であり，ついで一般細菌呼吸器感染症群で，それぞれ 50.0%，40.0% であった。

また各疾患群における PPDs と PPD-B 皮内反応の陽性率を比較すると，肺結核症群では PPDs 皮内反応

表3 PPDs, PPD-B 皮内反応における発赤径10mm以上を示した症例の割合

疾患群	50~69歳		70~89歳	
	PPDs	PPD-B	PPDs	PPD-B
一次感染型 MAC 症	9/12 (75.0)	10/12 (83.3)	12/29 (41.4)	15/29 (51.7)
肺結核症	17/19 (89.5)	5/19 (26.3)	14/17 (82.4)	5/17 (29.4)
一般細菌呼吸器感染症	9/14 (64.3)	7/14 (50.0)	4/15 (26.7)	6/15 (40.0)

$\chi^2$  検定による各群間の有意差: \*\*:  $p < 0.01$

( ) 内は%

表4 PPD-B 皮内反応における発赤径が10mm以上で, PPD-B $\geq$ PPDs を示した症例の割合

疾患群	50~69歳	70~89歳	計
一次感染型 MAC 症	8/12 (66.7)	14/29 (48.3)	22/41 (53.7)
肺結核症	3/19 (15.8)	2/17 (11.8)	5/36 (13.9)
一般細菌呼吸器感染症	4/14 (28.6)	6/15 (40.0)	10/29 (34.5)

$\chi^2$  検定による各群間の有意差: \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

( ) 内は%

の陽性率が有意に高かった。一次感染型 MAC 症群では PPD-B 皮内反応の陽性率が PPDs のそれより高いものの、有意差は認められなかった。

次に PPD-B 皮内反応が陽性を示し、かつ PPD-B $\geq$ PPDs であった症例の割合を検討した。表4に示すごとく、両年齢群共に一次感染型 MAC 症群が高い頻度を示し、肺結核症群に比べ有意な差が認められた。しかし、一般細菌呼吸器感染症群との間には有意な差は認められなかった。

### 考案

非定型抗酸菌の感染を診断するために、各種の非定型抗酸菌の PPD 抗原による皮内反応を行う試みは、米国では1950年代から Affronti<sup>5)</sup> や Palmer<sup>6)</sup> によって行われている。彼らは動物実験を行い、各種の抗酸菌から作製された PPD 抗原は、同一菌種の抗酸菌による感染動物に対して最も強い反応を示すが、他の菌種に対しても交差反応が見られることを報告している。Vandiviere<sup>7)</sup> は多種の抗酸菌の PPD 抗原による皮内反応を同時に行い、その大きさを比較することは、非定型抗酸菌感染の疫学的研究や臨床診断に有用であると報告している。

わが国においては田坂や重藤<sup>8)9)</sup> の研究があり、MAC 症に対する PPD 抗原 PPD-B、*M. kansasii* 症に対する PPD 抗原 PPD-Y が、補助診断として有用

であると報告している。当院における非定型抗酸菌症は、80%以上が MAC 症であるため、PPDs と PPD-B についてのみ検討を行った。

図に示すように、肺結核症群や MAC 症群において、それぞれの菌種に対応する PPD 抗原に対して強い反応を示す傾向が認められ、平均値による比較(表2)においても同様の結果を示した。しかし、その標準偏差は大きく、PPD-B 皮内反応の陽性率においても、一次感染型 MAC 症群で高値を示すが、50~69歳群の肺結核症群との間に有意差を認めるのみで、それ以外の他の群との間に有意差は認められなかった(表3)。このように PPD-B 皮内反応単独では、診断的価値は低いと考えられた。その理由として、第1に、わが国においては60歳以上の健常人の70%以上が結核菌の既感染者であり、PPDs と PPD-B との間の交差反応の影響が考えられること、第2に、MAC 菌は土壌や水中など広く環境に存在するため、健常人においても MAC 菌の感染率は16~30%であり、高齢になるほどその感染率が高くなるとの重藤<sup>8)</sup> らの報告があること、第3には、MAC 症の進行に伴い、宿主の細胞性免疫能が低下<sup>10)</sup> し、PPDs、PPD-B 共に特異的免疫反応が減弱する可能性があること等が考えられる。

そこで、PPD-B と PPDs による皮内反応を同時に行い、両者の反応の強さを比較することが重要と考えられる。田坂<sup>4)</sup> は、PPD-B 皮内反応の発赤径が10mm 以上

上を示し、かつ PPD-B $\geq$ PPDs であった者を有意陽性者とし、MAC 菌による感染を強く疑っている。われわれの成績 (表 4) でも、有意陽性者の頻度は、肺結核症群と比較すると一次感染型 MAC 症群で有意に高率に認められ、診断的有用性が認められた。しかし、COPD を含む一般細菌呼吸器感染症群においても、PPD-B 皮内反応の有意陽性者は、70歳以上の群で高率であった。母集団の数が小さく、さらに検討する必要があるが、COPD など肺に既存の病変を有する患者においては、30~40%の頻度で MAC 菌の感染が起っており、高齢化するほどその頻度も高くなることが示唆された。

以上の結果から、PPD-B 皮内反応が強陽性であっても MAC 症とは診断できないが、肺病変があり喀痰から抗酸菌が証明されたが菌種が同定できない場合や、喀痰検査で抗酸菌は検出されていないが、胸部 CT 所見において一次感染型 MAC 症の特徴像<sup>11)</sup>を示し、MAC 症の発症を強く疑わせる症例においては、PPD-B と PPDs の同時皮内反応は有用な補助診断法の一つと考えられた。

この際解決されねばならない問題点として、同時に施行する PPDs の濃度の問題がある。今回は重藤らの報告<sup>8)9)</sup>に準じ、0.01 $\mu$ g/0.1ml の強反応者用のツベルクリン反応液を用いたが、一般用のツベルクリン反応液を用いた場合との比較検討が必要である。また一人用の PPD-B 反応液が利用できることが望ましく、さらに公的機関における PPD-B の供給が必要と考える。また、Edwards ら<sup>12)</sup>は、米国における大規模な疫学調査によって、MAC 菌の感染頻度が米国内の地域によって大きく異なっていることを報告している。わが国においても、健常人における MAC 菌の感染率の地域差、年齢差、また健常人と COPD などの肺に既存病変を有する人との比較等、PPD-B 皮内反応の広範な疫学的調査が今後必要であろう。

最後に、PPD-B、その他の非定型抗酸菌種に対するツベルクリン反応液を快くご提供下さった田坂博信博士、重藤えり子博士に心より感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) 坂谷光則: 非定型抗酸菌症の疫学と臨床. 結核. 1994; 69: 119-124.
- 2) 原田 進: *M. avium* complex (MAC) 症の治療の現状. 結核. 1996; 71: 540-544.
- 3) 鈴山洋司: 細菌性肺炎, ウィルス・マイコプラズマ肺炎における細胞性免疫能とツベルクリン反応. 結核. 1983; 58: 549-552.
- 4) 田坂博信: PPD-B による皮内反応. 結核. 1993; 68: 47-50.
- 5) Affronti LF: Purified protein derivatives (PPD) and other antigens prepared from atypical acid-fast bacilli and *Nocardia Asteroides*. Am Rev Tuberc. 1959; 79: 284-295.
- 6) Palmer CE, Edwards LB, Hopwood L, et al.: Experimental and epidemiologic basis for the interpretation of tuberculin sensitivity. J Pediatrics. 1959; 55: 413-429.
- 7) Vandiviere HM, Melvin IG, Narain R, et al.: Profiles of skin test reactivity to antigens of various mycobacterial species in a human population and in experimental infections. Tubercle. 1980; 61: 245-257.
- 8) 重藤えり子, 田坂博信: 健康者有志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.
- 9) 重藤えり子, 田坂博信, 他 (非定型抗酸菌症研究協議会共同研究): 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 の検討一. 結核. 1993; 68: 351-360.
- 10) 原田泰子, 原田 進, 加治木章, 他: *M. avium* Complex 感染症の臨床免疫学的側面. 結核. 1992; 67: 71-81.
- 11) 原田泰子, 原田 進, 北原義也, 他: *Mycobacterium avium* complex 症の臨床研究—原発性肺感染症における画像診断を中心とした検討一. 医療. 1996; 50: 607-615.
- 12) Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, et al.: An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. Am Rev Resp Dis. 1969; 99: 1-132.