

原 著

看護学生と病院職員における二段階ツベルクリン反応検査

重藤えり子 横崎 恭之 村上 功

国立療養所広島病院呼吸器科

TWO-STEP TUBERCULIN SKIN TEST IN NURSE STUDENTS AND HOSPITAL EMPLOYEES

*Eriko SHIGETO, Yasuyuki YOKOSAKI, and Isao MURAKAMI

*Department of Respiratory Diseases, National Hiroshima Hospital

Booster phenomenon (recall effect) of tuberculin skin test, which disturbs diagnosis of tuberculous infection, is prevalent among BCG vaccinated population. We retested 34 nurse students whose initial tuberculin reaction was smaller than 30mm by erythema (Group A) and 53 hospital employees whose initial reaction was smaller than 20mm by erythema (Group B). Among the people whose diameter of erythema was less than 10mm by the first test, 88 percent (8/9) of group A and 43% (6/14) of group B showed reaction $10\text{mm} \leq$ by erythema and among those whose induration was $<10\text{mm}$, 54% (6/11) of group A and 48% (12/25) of group B showed reaction $10\text{mm} \leq$ in the second testing. Mean and standard deviation of [the difference between the diameter of the 2nd and the 1st testing] was $+7.3 \pm 11.8\text{mm}$ in group A, $+9.8 \pm 11.1\text{mm}$ in group B by erythema and $+2.6 \pm 5.9\text{mm}$ in group A, $+2.9 \pm 5.1\text{mm}$ in group B by induration. These results indicate that booster phenomenon is highly prevalent among the tested group and there can be no appropriate criteria to distinguish new infection and booster phenomenon. Though two-step tuberculin skin test is recommended to get rid of booster phenomenon. Only a little is known about the value of this test to diagnose new infection in Japanese population, majority of whom being BCG vaccinated. Further investigations are required to apply two-step tuberculin skin test for diagnosis of new infection among hospital employees and health care workers in Japan.

Key words : Tuberculin skin test, Two-step tuberculin skin test, Booster phenomenon, Recall effect, Health care worker

キーワード : ツベルクリン反応検査, 二段階ツベルクリン反応検査, ブースター現象, 回復効果, 医療従事者

*〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513

* 513, Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima-shi, Hiroshima 739-0041 Japan.

(Received 21 Jul. 1999/Accepted 27 Oct. 1999)

はじめに

結核の感染の診断のための検査は、現在ツベルクリン反応（以下ツ反応）検査が唯一実用的なものであり、多くの集団感染事例において感染者を選び出すのに有用であることが示されている。しかし、ツ反応検査は検査自体が被検者に影響を与え、短い間隔で検査を繰り返すと2回目の反応が強くなる、いわゆるブースター現象（その機序から回復効果ともいわれる）があることが知られている。これを考慮しないと、感染が起きていなくても2回目の検査で反応が強くなったために感染があったと見なされる誤りが起こり得る。

ツ反応のブースター現象については、欧米では多くの検討がされてきており、最近では Menzies が繰り返しツ反応の解釈について多くの文献からまとめている¹⁾。この中で、二段階ツ反応検査を行って2回目の反応が陽性になる率が高いのは、米国やカナダにおける外国出身者、高齢者、BCG 既接種集団であることが指摘されている。日本では、BCG 接種が広く行われており、また既感染者もかなりあるので、この現象が見られる率は実際非常に高い。

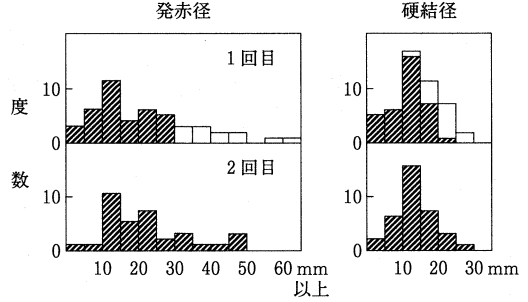
ブースター現象を除外して感染の有無を判断するために、二段階法が勧められている。米国では二段階法を行うべき対象は反応陰性者とされ²⁾、一度陽性となった場合にはその後の検査は意義がないとされている。しかし、日本においてはほとんどの者にBCG 接種が行われ、陽性の比率が高いので同じ判断基準は当てはめにくい。現在の日本の医療従事者において二段階検査は有用なのか、またその変動はどの程度起こるか、検査対象はどの範囲にすべきかなどについて検討する必要がある。限られた数であるが病院職員と看護学校学生に二段階ツ反応検査を行った経験を報告し、その必要性和利用価値について検討を加える。

対象と方法

対象集団 A：国立療養所広島病院付属看護学校の1998年入学生47名のうち、1998年4月に健康診断として行ったツ反応検査で、発赤径30mm未満であって水疱・壊死などの副反応がなかった者34名。年齢は18～19歳。ツ反応液はPPDs 0.05 μ g/0.1ml（日本BCG）を用い、前腕屈側にMantoux法で行った。注射・反応の計測は1名の医師が行った。2回目の注射は1回目の2週間後に対側前腕に行った。

対象集団 B：国立療養所広島病院職員で、1998年6月から7月にかけて健康管理のために、39歳以下の全員および40歳以上の希望者237名に行ったツ反応検査で、発赤径20mm未満であって水疱・壊死などの副反応が

A 看護学生



B 病院職員

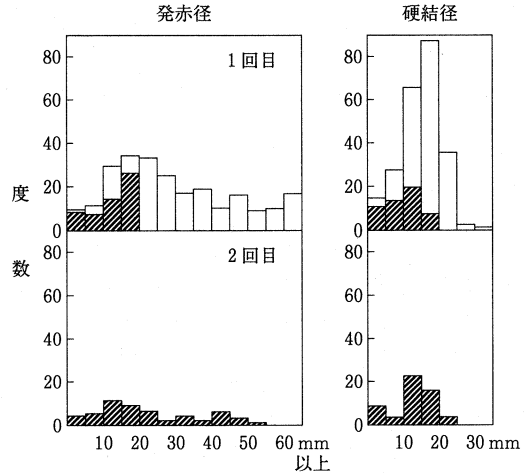


図1 発赤径と硬結径の1回目と2回目の分布
(\square 2回検査群, \square 1回検査群)

なかった78名中、再検査に同意し実施できた者53名。年齢は22～57歳。職種は看護婦37名、その他（医師、検査技師、薬剤師、栄養士、事務など）16名。検査方法はAと同様であり、注射は4名、計測は1名の医師が行った。2回目の注射は1回目の5週から7週後に行った。

結 果

A, Bにおける1回目と2回目の発赤径および硬結径の度数分布を図1に、1回目と2回目の発赤径の関係を図2-A, Bに示す。図2-Aに示す看護学生34名中、(2回目発赤径-1回目発赤径)が-10mm以上1名、 \pm 10mm未満26名、+10～19mm3名、+20～29mm2名、+30mm以上2名、最大44mmであった。1回目発赤径10mm未満であった9名中8名(89%)が2回目は10mm以上であった。10mm以上の増大があった7名中6名の反応は二重発赤であった。(2回目発赤径-1回目発赤径)の平均 \pm 標準偏差は+7.3 \pm 11.8mmで

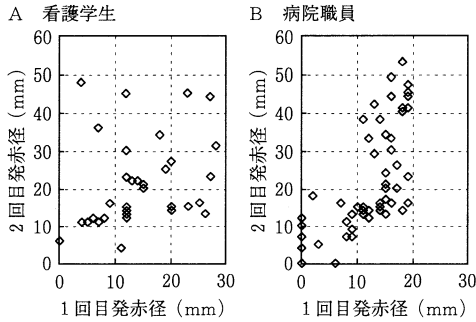


図2 二段階検査における発赤径の変動

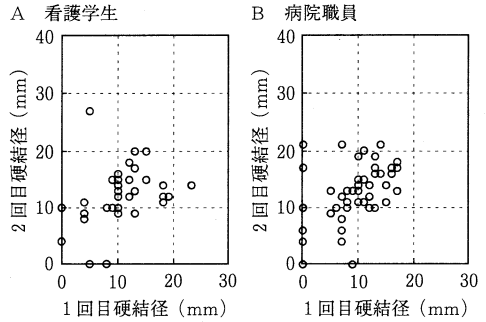


図3 二段階検査における硬結径の変動

表 二段階ツベルクリン反応検査における発赤径と硬結径の変化

検査数 n	二段階対象者の 1回目発赤径範囲 (mm)	2回目発赤径 - 1回目発赤径	
		平均±標準偏差 (mm)	平均±標準偏差 (mm)
看護学生 (A群)	34 0 ~ 29	+7.3 ± 11.8	+2.6 ± 5.9
病院職員 (B群)	53 0 ~ 19	+9.8 ± 11.1	+2.9 ± 5.1

あった。図2-Bに示す職員53名中、(2回目発赤径 - 1回目発赤径)が±10mm未満33名、+10~19mm 7名、+20~29mm 11名、+30mm以上2名、最大35mmであった。1回目発赤径10mm未満であった14名中6名(43%)が2回目は10mm以上であった。10mm以上の増大があった20名中9名の反応は二重発赤であった。(2回目発赤径 - 1回目発赤径)の平均±標準偏差は+9.8±11.1mmであった(表)。

同じ検査における硬結径の変動を図3-A, Bに示す。図3-Aの看護学生34名中、(2回目硬結径 - 1回目硬結径)が-5mm以上1名、±5mm未満17名、+5~9mm 10名、+10mm以上2名、最大22mmであった。1回目硬結径10mm未満であった11名中6名(55%)が2回目は10mm以上であった。(2回目硬結径 - 1回目硬結径)の平均±標準偏差は+2.6±5.9mmであった。図3-Bの職員53名中、(2回目硬結径 - 1回目硬結径)が-5~-9mm 1名、±5mm未満39名、+5~9mm 9名、+10mm以上4名、最大21mmであった。1回目硬結径10mm未満であった25名中12名(48%)が2回目は10mm以上であった。(2回目硬結径 - 1回目硬結径)の平均±標準偏差は+2.9±5.1mmであった(表)。

考 察

医療従事者における二段階ツ反応検査の必要性は日本

結核病学会予防委員会から示されている³⁾。大半がBCG既接種であり、既感染者も少なくない日本の医療従事者における二段階ツ反応検査の評価はまだ十分に検討されていない。今回の二段階ツ反検査の経験から①検査対象と検査時期、②二段階法による変動幅、③感染診断と二段階法について考察する。

(1) 二段階法の検査対象と検査時期

二段階検査の検査対象者は、米国では1回目が陰性の者とされている²⁾。しかし、日本においてはBCG既接種者が多く、1回のツ反応検査で陽性を示す者の割合が高いので、米国におけるように一度陽性であったらそれで既感染と見なすという考え方では感染診断はほとんどできないことになる。これまでの集団感染事例において、BCG既接種集団においても、感染がある場合には強反応者が多くなり、感染者の選別が可能であることが分かっている。陽性者においても前回より反応が増強していれば、感染と診断することが可能ははずである。今回の医療従事者における検査は、日本結核病学会予防委員会から提言された「結核の院内感染対策について」に述べられている「強反応者以外には二段階法で行う」とされた基準³⁾に従って、看護学生では検査対象を発赤径30mm未満とした。しかし、職員においては1回目の反応で30mm未満でもそう痒などの副反応を伴う例が多く、また、プースター現象も大きいと予想されたので、

今回は対象を絞り、発赤径20mm未満の者とした。将来の診断のためには対象を広くとって行っておくのが望ましいが、検査に際しての不快感副反応についても考慮が必要であると考えられる。

回復現象が最大限に見られる検査間隔は、文献によれば1週間から5週間であり⁴⁾⁵⁾、48時間以内では十分に回復が見られず⁶⁾、60日を過ぎると減弱が始まる⁷⁾とされている。感染による変動の可能性を除外するためにはできるだけ間隔は短い方がよいのであり、間隔は2週間で適切であると考えられる。今回の検査では学生は2週間後に行ったが、職員では検査の態勢、勤務の都合などにより2週間後に行うことができなかった。しかし、職員においても検査の間に感染を受けた可能性はごくわずかであり分析には支障がないと考えた。

(2) 二段階法の変動幅：発赤，硬結について

今回の検査でも、予想されたとおり2回目の反応が1回目と比較して大きいものが多く、発赤径変動の平均は集団Aで+7.3mm、集団Bで+9.8mmであった。また、そのばらつきは大きく、標準偏差はそれぞれ11.8mm、11.1mmであった。その集団の約95%が含まれるとされる平均±標準偏差×2の変動範囲は、それぞれ-16.3mm～+30.9mm、-12.4mm～+32.0mmである。反応の増強だけを問題にすれば、おおむね30mm以上の変動は感染が起こっていても2.3%程度の人に見られることになる。これは大きな変動であり、プースター現象があるような間隔で検査を行った場合に、この現象を考慮しないと判断を誤る可能性が高いことを示している。なお、この変動のうちには、統計学的な意味での集団としての分布の回帰現象も含まれているであろう。しかし、図1の2回目の反応の度数分布は、左の集団（弱反応の部分）が1回目より右寄りになっている傾向があることなどより、回帰だけではないことが示唆される。

硬結径について同様の分析を行うと、変動の平均±標準偏差は集団Aで+2.6±5.9mm、集団Bで+2.9±5.1mmであった。平均±標準偏差×2は、それぞれ-9.2mm～+14.4mm、-6.3mm～+13.1mmである。発赤径の変動と比較すると幅が小さく、大きな変動があった例もわずかである。

二段階法における硬結径の変動については、多くの報告がある。検査対象は1回目陰性であった者だけであるという条件下で、2回目の反応が1回目よりどれだけ大きくなったら「陽転 (conversion)」と呼ぶかについては6mm⁷⁾から10mm⁷⁾⁸⁾、12mm⁹⁾¹⁰⁾、15mm⁸⁾、18mm¹¹⁾まで多くの意見がある¹⁾。今回の著者の結果からはプースター現象による反応径の増大は標準偏差×2でおおむね14mm、標準偏差×3でおおむね20mm

と考えられたが、これは上記の報告と同様の結論であると考えられる。

ツ反応検査結果の変動要因としては注射・計測の技術的誤差が大きいことが指摘されており、その変動範囲（標準偏差×2）は生物学的変動を加えて硬結径で±6mmといわれる¹⁾。今回の二段階法による反応の変動幅（標準偏差×2）は11.8、10.2であり、この約2倍であった。プースター現象は皆に等しく起きるのではなく、変化が大きい者からほとんど見られない者までさまざまであることを示していると思われる。また、今回の検査では硬結径の変動に対し、発赤径の変動は非常に大きかったが、これには二重発赤の存在、また、二重発赤がある場合の計測誤差がかなり含まれていると思われる。2回目の反応でよく見られた薄い外発赤を認識するかどうか、計測するとして境界をどこにするか迷うことは少なくなかった。日本においては、ツ反応は発赤径を計測し種々の判断の基礎としている。硬結径の計測には熟練が必要であり、初心者にはその存在を認識することさえ難しいことが多い。しかし、2回の反応を比較する場合、反応も計測も不安定になりやすい発赤径だけでなく、硬結径も参考とする方が判断が容易であると考えられる。計測技術の問題は大きく、日本においても硬結径を採用すべきであると一概にはいえないが、今後二段階法検査で反応の比較をする場合には、発赤径だけでなく硬結径も記録しておき検討する必要があると考える。

(3) 結核感染診断と二段階ツベルクリン反応検査

個人のツ反応のプースター現象が除外できれば、6mm以上の硬結径の増大は感染を疑うことができるとされている¹⁾。発赤径に関しては、日本結核病学会予防委員会の提言では「おおむね10mm大きくなった場合には最近の感染の可能性が大きい」と記されている³⁾。プースター現象はこの変動幅を大きく超え、しかもそのばらつきの程度が大きい。繰り返し検査をした場合、感染が起こっていても20mm以上の反応増強は1～2割、30mm以上も数%に見られる。これは繰り返し検査による個々の感染診断は困難であることを示す。特に医療従事者は感染の機会が多く、また検査の機会も多いであろうことから、プースター現象を前もって除外できるように二段階検査を行っておく必要がある。また、反応径を一定の判定基準によって陽性、陰性とするだけでは感染診断にほとんど役立たないことはいうまでもない。反応径はmm単位で記録しておく必要がある。

以上のように個人レベルでの感染診断は、検査による誤差、回帰現象を含む個体の生物学的変動、そしてプースター現象のため非常に難しいと考えられる。一方、集団のツ反応を考えると、繰り返し検査において発赤径で30mm以上の増強があった者の割合が2.3%を大きく超

えていれば、その集団には感染が起きた可能性が高いと考えるとよいように思われる。ただしその集団の年齢構成やBCG接種者の割合、感染機会と感染危険度（感染源の排菌と咳の程度、接触状況、環境など）も考え併せ判断する必要がある。

実際に感染が起きた場合に、個々の例でどの程度の変動（増強）があるのかについてのまとまった報告はない。著者の経験した3例では、看護学校入学時と発病時を比較すると、発病時の方がそれぞれ50mm以上、44mm、31mm大きくなっていった。入学時検査は二段階法ではなく、また検査間隔は4年以上での記録である。これに限られた経験から考えれば、ブースター現象があっても発赤径30mm以上の反応増大はたかだか2～3%であるので、検査間隔が2年以上でありブースター現象がほとんどないような状態で、以前と比較して30mmを超えた増強があれば感染の可能性が高いとしてよいと考えられる。しかし、感染危険度が高い場合、対象が若年者の場合等は、この判断基準では見逃しが多くなるであろう。多くの文献でも述べられていることであるが、どのような基準であっても、診断に際しての誤り、過不足は避けられないので感染危険度などその他の条件によって「判定基準」は変えるべきである。

前回二段階検査を行っていた場合に、どの程度の反応径の増大があれば感染が起きた可能性が高いと考えるべきかも今後の課題である。学会提言のように「発赤径が10mm以上大きくなった場合」に感染したと見なしてよいかどうか確認してゆく必要がある。まず、二段階法を行っていた者からの発病があった場合、そのツ反応の記録を集積してゆくことも参考になろう。

ま と め

医療従事者において二段階ツ反応検査を行い、次の結果を得た。

- ①二段階検査による2回目の反応増強は、2つの集団についてそれぞれ、発赤径で $+7.3 \pm 11.8\text{mm}$ 、 $9.8 \pm 11.1\text{mm}$ 、硬結径で $+2.6 \pm 5.9\text{mm}$ 、 $+2.9 \pm 5.1\text{mm}$ であった。集団の約95%が含まれる範囲は、発赤径で $-16.3 \sim +30.9\text{mm}$ 、 $-12.4 \sim +32.0\text{mm}$ 、硬結径で $-9.2 \sim +14.4\text{mm}$ 、 $-6.3 \sim +13.1\text{mm}$ であった。
- ②二段階ツ反応検査による反応の変動は個体差が大きく、個人の感染診断のためにはベースラインの反応として二段階法による検査の記録があることが望まれる。ツ反応は多くの要因によって変動する。反応の減弱と

ブースター現象（回復効果）もそのうちの1つである。これらについて、BCG接種者が少なくツ反応陽性者も少ない欧米での報告は多い。しかし、大半の人がBCG既接種である日本においては状況は異なる。今回の報告は、限られた集団の少数例の分析であり、今後もさらに経験を集積・分析してゆく必要がある。

文 献

- 1) Menzies D: Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 15-21.
- 2) American Thoracic Society: THE TUBERCULIN SKIN TEST. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 124: 356-363.
- 3) 日本結核病学会予防委員会: 結核の院内感染対策について. *結核.* 1998; 73: 95-100.
- 4) Cauthen GM, Snider DE, Ontario IM: Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am Rev Respir Dis.* 1994; 149: 1597-1600.
- 5) Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res.* 1969; 17: 28-106.
- 6) Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE, et al.: The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 119: 587-597.
- 7) Canadian Thoracic Society: Canadian Tuberculosis Standards. *Canadian Lung Association, Ottawa,* 1996.
- 8) American Thoracic Society: Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 725-735.
- 9) Stead WW, To T, Harrison RW, et al.: Benefit-risk consideration in preventive treatment for tuberculosis in elderly person. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 843-845.
- 10) Stead WW, To T: The significance of the tuberculin skin test in elderly person. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 837-842.
- 11) March-Ayuela PD: Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 815-820.