

原 著

医科大学生に対する二段階ツベルクリン反応検査の結果と
その後の措置での問題点

¹大崎 能伸 ²武井 明

¹旭川医科大学第一内科, ²保健管理センター

RESULTS OF TWO-STEP TUBERCULIN SKIN TEST AGAINST
MEDICAL AND NURSING SCHOOL STUDENTS AND TREATMENT
ACCORDING TO THE RESULTS OF THE TEST

¹Yoshinobu OHSAKI and ²Akira TAKEI

¹*First Department of Medicine, and ²Health Administration Center, Asahikawa Medical College

To assess the risk of tuberculosis infection in medical and nursing school students, tuberculin skin tests were carried out in the two-step manner. The second tuberculin skin test was repeated two weeks later excluding those who were strongly positive in the first test. BCG vaccination was done with the consent of students who showed negative reaction twice. Medical interview and reevaluation of prior routine chest radiogram were made on students who were strongly positive. Prophylactic INH medication was considered to those who are at high risk of tuberculosis.

Eight hundred thirty eight students underwent the two-step tuberculin skin test, and among them, 771 students showed the positive reaction on the first test (92.0%) which included 58 weakly positive (6.9%), 347 intermediately positive (41.4%) and 366 strongly positive (43.7%) and 2 not-measurable (0.2%), and 65 students were negative (7.8%). The average size of the erythema was 30.9 ± 18.8 mm on the first test and 37.9 ± 20.6 mm on the second test. Twenty one students were negative on the second tuberculin skin test, and among them, 15 received BCG vaccination. Out of eight students who were vaccinated with BCG in 1999 and were followed up in the next year, 6 (75.0%) converted to positive. Strongly positive reaction was seen in 28 students (3.3%) and one of them underwent prophylactic medication of INH according to her family history of exposure to tuberculosis.

Key words : Two-step tuberculin skin test, Medical and nursing school students, Tuberculosis prophylaxis

キーワードズ : 二段階ツベルクリン反応, 医科大学生, 結核予防

*〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2-1-1-1

* 2-1-1-1, Midorigaoka Higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8510 Japan.
(Received 27 Apr. 2001 / Accepted 20 Aug. 2001)

はじめに

医学・看護系の大学生は臨床実習の場で常に結核菌に曝露される危険性があり、結核感染の危険性が他の学部学生に比べて高い¹⁾。また、就職した後も含めて結核に感染して排菌する医療従事者は、院内感染の感染源になる危険性がある。このために日本結核病学会予防委員会では、「医療関係者養成施設の管理者は結核未感染者の増加に鑑み、医療機関などでの実習前にツベルクリン反応検査（ツ反）およびBCG接種などの必要な措置を講じなければならない」と勧告した¹⁾。

ツ反はブースター現象を考慮して、二段階検査が勧められている²⁾³⁾。しかし、医学・看護系学生の結核感染に対する予防対策は十分なものは少なく、医療従事者の感染対策に準じた二段階ツ反を実施している大学は少ない^{4)~6)}。欧米では潜在する結核感染者を発見する検査法としてツ反によるスクリーニングを取り入れる大学が増えている⁷⁾。スクリーニングとして用いる時は高リスクの対象をいかに選ぶかが重要とされている⁸⁾。医科大学での二段階ツ反では、将来就職した医療機関で結核患者が発生した時の職員の定期外検診や、採用時検診の結果による化学予防の対象を絞り込むために、比較の対象となるツ反のベースラインを得ることができると同時に、呼吸器感染症や細胞性免疫機構に関する理解が深まるなどの教育的な効果も大きいと考えられる。

医療機関に就職する前にツ反のベースラインを記録するために、旭川医科大学では1999年と2000年に医学科および看護学科の学生に対して、医療従事者の感染対策に準じた二段階ツ反を実施した。本論文ではその結果と、その後の措置に関する問題点について報告する。

対象と方法

旭川医科大学医学科学生および看護学科学生を対象として、1999年と2000年に二段階ツ反を実施した。1999年は280名、2000年は1999年に受けなかった学年の学生と新入学生の558名を対象とした。ツ反に際しては、自覚症状の有無、ツ反やBCGの既往などについて簡単な問診を行った上で、一般診断用精製ツベルクリン液0.1 mlを前腕屈側部に皮内注射した。注射の48時間後に発赤長径を測定して結核予防法施行規則第2条の基準に従って判定した。すなわち、発赤の長径が9 mm以下を陰性、10 mm以上で硬結のないものを弱陽性、10 mm以上で硬結のあるものを中等度陽性、10 mm以上で硬結に二重発赤、水泡、壊死などを伴うものを強陽性とした。

1回目のツ反で強陽性とされた学生を除いた残りの学生に対して、2週間後に2回目のツ反を行った。2度の

ツ反で陰性であった学生に対しては、BCGの効果と副作用についてよく説明した上で、希望する者に対してBCGを接種した。また、1回目のツ反で発赤長径の大きかった学生については、定期健康診断時の胸部X線間接撮影フィルムの所見を再確認し、さらに、呼吸器科医が問診と診察をした後に、必要と思われる学生に対してINHを予防投薬することとした。

1回目と2回目のツ反の発赤径の変動の検定には、paired t検定を用いた。

結 果

1回目のツ反の受検者数は、医学科では1年生から6年生の583名で、看護学科では1年生から4年生の255名の合計838名であった。判定結果の内訳は陰性が65名(7.8%)、弱陽性が58名(6.9%)、中等度陽性が347名(41.4%)、強陽性が366名(43.7%)、判定不能が2名(0.2%)で、陽性率は92.0%であった。1回目の発赤長径の最大値は110 mm、最小値は0 mm、中央値は27 mm、発赤長径の平均値±標準偏差は30.9±18.8 mmであった(Fig.1)。2回目のツ反の受検対象者は陰性、弱陽性、中等度陽性と判定した472名(判定不明2名を含む)で、このうち460名(97.5%)が2回目のツ反を受けた。2回目の判定結果の内訳は、陰性が21名(4.6%)、弱陽性が62名(13.5%)、中等度陽性が114名(24.8%)、強陽性が263名(57.2%)であった。2回目の発赤長径の最大値は115 mm、最小値は0 mm、中央値は36 mm、発赤長径の平均値±標準偏差は37.9±20.6 mmであった。

次にツ反のブースター効果⁹⁾を検討するために、2度

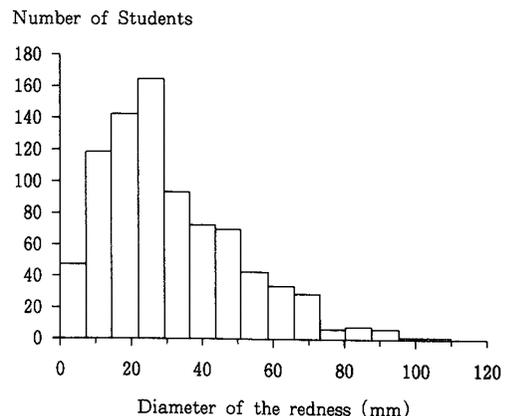


Fig.1 Results of the first test of the two-step tuberculin skin test against medical 858 students of Asahikawa Medical College

目のツ反を受けた460名のうち1回目に同部の出血と強く擦過したために判定不能とされた2名を除いた458名で、1回目と2回目における発赤長径の変化を1回目の判定結果が陰性、弱陽性、中等度陽性の3群に分けて検討した (Table, Fig. 2)。1回目が陰性の群では1回目の発赤長径の平均値±標準偏差は6.1±2.2 mm で2回目は16.4±9.2 mm ($p < 0.0001$)、弱陽性の群では1回目は18.6±8.4 mm で2回目は25.8±13.3 mm ($p = 0.0014$)、中等度陽性の群では1回目は20.6±6.2 mm で2回目は44.0±19.7 mm ($p < 0.0001$)であった。これらの結果から、2回目のツ反では3群とも発赤長径の平均値が1回目と比較して有意に増大しておりブースター効果を認めた (Fig. 3)。2回目と1回目の差の平均値±標準偏差は19.4±14.5 mm (中央値17 mm)であった。2回目に強陽性と判定されたものは261名いた。そのうちの1名でツ反部位の治療を必要としたが、他ではとくに重篤な合併症はなかった (Table)。弱陽性、中等度陽性から陰性になったものが3名いた。

1回目のツ反の発赤長径は、1999年の検査では平均値±標準偏差が26.2±16.8 mm、2000年の検査では33.3±9.3 mmであった。1999年の検査では280名の対象者で、1回目のツ反の発赤長径が40 mm以上あった者は53名 (18.9%)いた。全員年1回の胸部 X線健康診断を受診しているために、60 mm以上であった15名 (5.4%)に呼吸器科外来を受診するように指導して、問診と診察を行ったが異常はみられなかった。この15名全員とも1999年の定期健康診断を受けていた。その際に撮影された胸部 X線間接撮影フィルムを再確認したが、異常所見は認めなかった。しかし、そのうちの1名は問診の結果、中学校時代のツ反発赤径は10~20 mm程度であったが今回の発赤が70 mmと拡大していること、結核の家族歴があること、学生本人とその家族が予防投薬を希望したことなどから結核予防法に基づいてINH 300mgを6カ月間にわたって投薬した。2000年の検査では558名の対象者で、1回目のツ反の発赤長径が40 mm以上あった者は83名 (14.9%)、60 mm以上あった者は65名 (11.6%)存在した。1999年と同じ理由により受診者数を制限するために、平均値+2.5SDとして82 mm以上に属する13名 (2.3%)について、胸部 X線間接撮影フィルムの再確認と診察をしたが異常は認めなかった。

二段階ツ反で陰性とした者は21名で、受検者全体における割合は2.5%であった。1999年には陰性者は8名で全員がBCG接種を希望したので接種した。BCG接種の2カ月後におけるツ反で陽性化した者は8名中6名 (75.0%)であった。2000年には13名が陰性とされ7名がBCG接種を希望した。

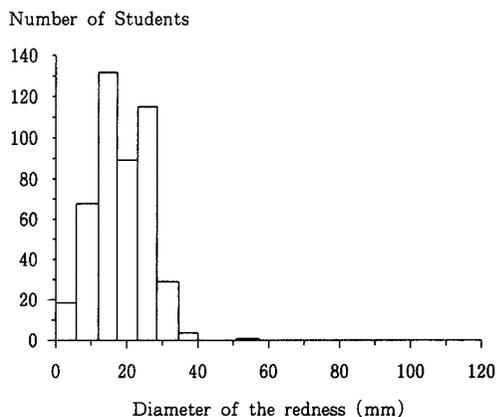


Fig. 2 Distribution of the first test results in 458 students who underwent both of the two-step tuberculin skin test

Table Correlation between the first and the second test results

1 st \ 2 nd	(-)	(+)	(++)	(+++)	total
(-)	18	18	25	4	65
(+)	2	32	10	13	57
(++)	1	12	79	244	336
total	21	62	114	261	458

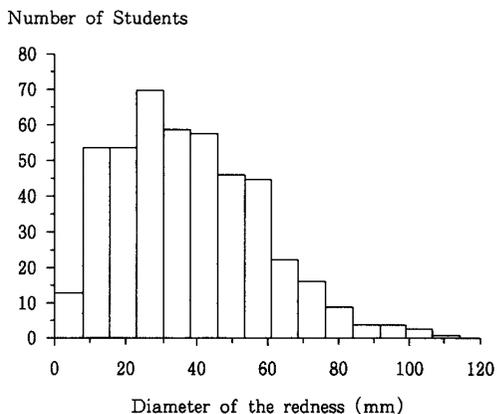


Fig. 3 Distribution of the second test results in 458 students who underwent both of the two-step tuberculin skin test

考 察

医療関係者養成施設の学生にツ反を行う臨床的な意義は、二段階ツ反によって得られたベースライン値を将来感染源に曝露された後に行ったツ反の結果と比較することによって、結核感染が疑われる者をより正確に選び出して化学予防を行うことと考えられる。ベースライン値を得るためには1回目のツ反陽性者についても、強陽性者を除いて二段階検査をすることが勧められている²⁾³⁾。本検討では強陽性の者を除いて二段階検査を行ってベースライン値とした。中等度陽性者の2回目のツ反では1例で皮膚の発熱を伴う強い発赤を認めたが、その他には潰瘍形成などの重篤な副作用はなかった。

旭川医科大学の成績は、東北大学の成績に比べ陽性率はほぼ等しいが、反応強度の分布は強い者が多かった¹⁰⁾。わが国ではBCG接種率は高いが、30歳未満の人口の90%以上が結核に未感染であると報告されている³⁾。BCG接種後のツ反は時間の経過とともに減弱すると報告されている¹¹⁾¹²⁾。われわれの対象は日本国内や北海道内のさまざまな地域から集まった者が多く、今回の検討で発赤長径が大きく反応強度が強かったことが地域的な特徴を表しているとは考えられない。また、ツ反をくり返して検査していた者、結核の既往のある者や治療の必要のある結核患者も学生、職員を含めて存在しなかった。ツ反の二相性の分布によって結核の集団感染が疑われることがあるが、健康な集団を対象にした場合でも強陽性者が多い場合もあることを念頭に入れる必要がある。

今回の検討ではベースライン値を測定して学内の保健管理センターに記録を残すことを目的の1つとしたために、日本結核病学会予防委員会の推奨通りに二段階検査を行った。ツ反の結果、1回目が陰性であった65名のうち47名(72.3%)が2回目の検査で陽性になった。また、1回目が陰性、弱陽性、中等度陽性の3群に分けて検討した結果では有意に2回目の反応が強かった。発赤長径の平均値は2回目には有意に増大し、ブースター効果を認めた。

ツ反の結果に基づいた化学予防の適応に関しては、「30歳未満の者であって、入学時または採用時の胸部X線検査で陳旧性結核の所見を認めかつ治療歴もしくは化学予防歴のない場合、及びツ反の発赤径が40 mm以上あり、かつ最近の結核感染が強く疑われる場合には必要により化学予防を行う」とされている¹³⁾。今回の検討では、1999年に1回目ツ反で40 mm以上のものは53名であった。2次検診は60 mm以上の者15名を対象とした。2000年は全体に対する比率には大差はなかったが、反応の強い者の実数が多く、40 mm以上のものは83名

であったため発赤長径の平均値プラス2.5SDとして、13名を2次検診の対象とした。強反応者については胸部X線間接撮影フィルムの再読影と問診、診察を行ったが、結核感染を疑わせるような所見は認めなかった。医療機関の採用時健康診断の指針の中では、「30歳未満の者でツ反の発赤径が40 mm以上で最近の結核感染が強く疑われる場合には化学予防を考える」とされている¹⁴⁾。患者が発生した場合は39歳程度あるいは40歳を超えた医療従事者にもツ反を行い、発赤径が30 mm以上でベースラインより10 mm以上大きくなった時に感染があった危険性を考えたとされている。化学予防には欧米ではINHを9カ月間あるいは6カ月間、RFP/PZAを2カ月間、RFPを4カ月間などが推奨されている¹⁵⁾。わが国ではINHを上限300 mgとして6カ月間内服することが多い。INHは頻度は低いが時に重篤な肝障害を起こすことがよく知られている。われわれの成績からは、健康な集団でもツ反の発赤径が40 mmを超える者が多い場合があり、ツ反の結果をもとにした化学予防の適応は極めて慎重に決定すべきといえる。

今回の検討では2.5%がツ反陰性とされた。1999年には二段階ツ反の陰性者全員がBCG接種を希望し、その75%が2カ月後の再検査で陽性となった。ツ反陰性者はほぼ確実に結核未感染と考えられること、陽性者に比べてBCG接種後免疫が弱いこと、過去の接種による免疫が残存している個体への追加接種の効果は皆無ではないと考えられていることなどからBCG接種が推奨されている³⁾。しかし、成人のツ反陰性者に対するBCG再接種の効果については研究が十分に行われているとはいえず、ツ反陰性者にBCGを接種する明確な根拠が示されているとはいえない。BCG接種を予防的治療として行うことに反対する意見もあったために、今回の検討ではこのことと副作用について説明したうえで対象者に接種するかしないか選択させた。BCG接種は保険外診療となるために、希望者には自費で接種とその後のツ反を行った。BCG接種後に75%が陽転したために、発病の危険性に対するBCG接種の意義はあるのかもしれない。しかし、結核感染の危険性が他の学部の学生に比べて高いとはいえ発病者の実数は少なく、このような予防行為をすすめるためには理論的な根拠と経済的な支援が必要である。

謝 辞

旭川医科大学保健管理センターの藤尾美登世氏、玉川憲子氏のご協力に心から感謝いたします。また、結核予防会北海道支部の方々のご指導、ご協力に感謝いたします。

文 献

- 1) 日本結核病学会予防委員会：医療関係者の結核予防対策について。結核。1993；68：731-733.
- 2) 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.
- 3) 青木正和：「結核の院内感染」，改訂版，結核予防会，東京，1998.
- 4) 鈴木早苗，山本亜紀子，坂恵里子：医療従事者養成学部・学校新入生に対する二段階ツベルクリン検査。CAMPUS HEALTH. 2000；36：180-183.
- 5) 重藤えり子，横崎恭之，村上 功：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。結核。2000；75：27-31.
- 6) 藤野忠彦，阿部良行，宮田篤志，他：看護学生におけるツベルクリン反応成績の検討。結核。1999；74：493-497.
- 7) Hennessey KA, Schulte JM, Cook L, et al.: Tuberculin skin test screening practices among US colleges and universities. JAMA. 1998；280：2008-2012.
- 8) Ozuah PO, Ozuah TP, Stein REK, et al.: Evaluation of a risk assessment questionnaire used to target tuberculin skin testing in children. JAMA. 2001；285：451-453.
- 9) Johnston RN, Ritchie RT, Murray IHF: Declining tuberculin sensitivity with advancing age. Brit Med J. 1963；2：720-724.
- 10) 野城孝夫，佐藤 研，佐藤 博，他：青年期におけるツベルクリン反応の実態。結核。2000；75：363-368.
- 11) Wilson LM: Reversal of the tuberculin reaction: Its significance in case finding by tuberculin testing. Am Rev Respir Dis. 1970；102：282-284.
- 12) American Thoracic Society: The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis. 1981；124：356-363.
- 13) 厚生省：初感染結核に対するINHの投与について。結核感染症対策室長通達，1993.
- 14) 厚生省保健医療局結核感染症対策室監修：「命令入所と初感染結核の取り扱いとその解説」。結核予防会，東京，1989.
- 15) American Thoracic Society Centers for Disease Control and Prevention: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis. Am J Resp Crit Care. 2000；161：part 2 of 2 parts.