

原 著

## 医薬系大学職員に対する二段階ツベルクリン反応検査と BCG 接種

舟田 久 安部 吉孝

富山医科薬科大学医学部感染予防医学講座,  
附属病院感染予防対策委員会TWO-STEP TUBERCULIN TESTING AND BCG VACCINATION IN THE PERSONNEL  
OF A MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

\*Hisashi FUNADA and Yoshitaka ABE

*\*Department of Infectious Prophylaxis, Faculty of Medicine, and Committee on Hospital  
Infection Control and Prevention, Toyama Medical and Pharmaceutical University*

In an attempt to cope with recent nosocomial spread of tuberculosis, the tuberculin test with a  $0.05\mu\text{g}$  of  $0.1\text{ml}$  intradermal dose of purified protein derivative was performed by a two-step procedure on the personnel of a medical and pharmaceutical university, followed by BCG vaccination for non-reactors in the second test. The second test was repeated after two weeks in all but those with erythema of 10 mm or more in diameter associated with double erythema, vesicle formation, and/or necrosis on the initial testing. The first test was done in a total of 935 participants (73% of all personnel) with a median age of 37 (range, 21-67) years. The rate of participation, by occupation, in the hospital personnel ranged from 63% (183/289) for doctors to 98% (351/358) for nurses. The size of erythema showed a unimodal distribution with a peak in the range of 10-19 mm, with a median of 20 mm (range, 0-102). Reactions below 9 mm, which are interpreted as negative, were found in 16% of all participants, and those above 30 mm in 35%. Among participants aged 20-49 years, especially among nurses, reactions tended to be larger with increasing age. Among 539 participants undergoing repeated testing, reactions between the first and second tests correlated well, showing a median increase in size of 10 mm (range, -43-+70) on retesting. Reactions above 30 mm associated with an increase in size larger than 20 mm, among those initially below 29 mm in diameter, were observed in 28% of those retested. Adverse reactions such as vesicle formation with or without hemorrhage, or lymphangitis occurred in 2.5% of all participants on the initial testing and in 1.5% on the retesting, with the highest frequency seen in those aged 30-39 years. BCG was administered to 26 of the 49 participants with a negative reaction on the second test. All vaccinees with a median age of 30 (range, 21-46) years showed tuberculin conversion after two months without developing Koch's phenomenon soon after the

\*〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

\* 2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-0194 Japan.  
(Received 13 Feb. 2001/ Accepted 10 May 2001)

vaccination. Incidentally, it is desirable that two-step tuberculin testing such as that in the present study should also be performed using the diameter of induration, particularly that measured transversely, since erythema is not used in any other country than Japan.

**Key words** : Two-step tuberculin testing, BCG vaccination, Medical and pharmaceutical university personnel, Booster effect, Adverse reactions to purified protein derivative

キーワーズ : 二段階ツベルクリン反応検査, BCG 接種, 医薬系大学職員, 回復効果, 副反応

## はじめに

近年, 我が国では新登録結核患者数の増加だけでなく, 結核の病院内集団発生の増加もみられる<sup>1)</sup>。富山医科薬科大学では, 結核対策の一環として, 全学の職員を対象にツベルクリン反応(ツ反)検査を二段階法で実施したので, その結果を報告するとともに, 医療従事者に対する二段階ツ反検査のあり方, ツ反結果の解釈と事後措置を中心に考察する。

## 対象および方法

### 1. ツ反受検者

富山医科薬科大学の職員総数1286名を対象に, 年齢制限を設けずにツ反検査の希望者を募った。956名がツ反検査を希望したが, ツ反強陽性の既往や高度のアトピー性皮膚炎のために問診で検査を中止した5名を除く951名にツ反検査が平成11年6月から9月にかけて施行された。ツ反の未判定者が16名あったので, 判定結果の得られた935名(職員総数の73%)をツ反受検者とした。受検者の年齢の中央値は37(範囲21~67)歳(平均値±標準偏差: 37±10歳)であった。問診票による自己申告では, 受検者の多くで過去のツ反結果やBCG接種歴が不明であった。ツ反結果は受検者の53%(495/935), BCG接種歴は26%(239/935)で不明であり, いずれか一方でも不明の受検者が61%(567/935)に達した。視診によるBCG接種後の管針痕の確認は原則として行わなかった。

なお, 附属病院は612床を有する総合病院であるが, 結核病床はない。平成11年に経験した培養陽性の結核患者数は11名(外来7名, 入院4名)であった。腹水からの1名を除き, 他は喀痰(8名)と気管支洗浄液(2名)からの検出であった。塗抹陽性は5名で, 内訳は外来4名(喀痰3名, 気管支洗浄液1名), 入院1名(気管支洗浄液)であった。

### 2. 二段階ツ反検査

附属病院の内科医師が一般診断用ツベルクリン液

(0.05 $\mu$ g/0.1 ml)を前腕屈側に皮内注射し, 48時間後に発赤長径と随伴所見からみたツ反結果の判読を行った。発赤径9 mm以下を陰性, 発赤径10 mm以上で発赤のみを弱陽性, 硬結の存在を中等度陽性, 二重発赤や水疱・壊死の存在を強陽性と判定した。ツ反の判定は, 本来, 自然感染の有無を判定するものであり, BCG接種後のツ反の測定値について判定するものではない。しかし, BCG接種後のツ反検査でも, 便宜的に判定がなされているので, ここでも慣例に従った。強陽性と判定された職員を除いて, 2週間後に2回目のツ反検査が対側の前腕で同様に行われた<sup>2)</sup>。

### 3. BCG接種

2回目のツ反が陰性の希望者に検査後2週間以内に附属病院の小児科医師がBCG接種を行った。ツ反陽転の確認のためのツ反検査は接種後2カ月目に行った。

なお, 著者(H.F.)がツ反検査, 発赤径の測定, BCG接種の統轄責任医師を務めた。

## 成 績

### 1. ツ反受検者の概要

935名の受検者の内訳は男性職員367名, 女性職員は568名であった。両者の年齢の中央値はそれぞれ40(範囲24~67)歳と33(範囲21~64)歳で, 年齢分布に有意差がみられた(平均値±標準偏差: 男性41±9歳, 女性34±9歳)(t検定,  $p < 0.001$ )。部局別には, 附属病院611名, 事務局215名, 学部・研究所109名であった。年齢分布は20歳代279名, 30歳代289名, 40歳代261名, 50歳代95名, 60歳代11名であった。20歳代と30歳代の職員の71%(406/568)が女性であったが, 40~60歳代の職員では男女比がほぼ等しかった。

附属病院職員の主な職種別にみた受検率(受検数/総数)は医師63%(183/289), 看護婦98%(351/358), 薬剤部職員84%(26/31), 検査部職員96%(22/23), 放射線部職員90%(19/21)であった。

### 2. 1回目のツ反結果

#### (1) 発赤径の分布

発赤径の中央値が20 (範囲0~102) mm (平均値±標準偏差: 25±17 mm) で、性差はみられなかった (Fig. 1)。発赤径 9 mm 以下の職員が全体の16%, 発赤径 30 mm 以上の職員が35%であった。年齢別にみると、発赤径 9 mm 以下の職員の割合が30歳代 (33/289, 11%) よりも20歳代 (58/279, 21%) で有意に高かった ( $\chi^2$  検定,  $p<0.01$ ) (Table 1)。一方、発赤径 30 mm 以上の職員の割合は20歳代 (84/279, 30%) よりも40歳代 (103/261, 39%) で有意に高かった ( $\chi^2$  検定,  $p<0.05$ )。部局別にみた発赤径はほぼ同様の分布を示したが (Table 2)、附属病院職員の職種別にみると、発赤径 30 mm 以上の職員の割合が医師 (54/183, 30%) よりも看護婦 (138/351, 39%) で有意に高かった ( $\chi^2$  検定,

$p<0.05$ )。

(2) ツ反判定の分布

1回目のツ反検査の判定は陰性146名 (16%), 弱陽性319名 (34%), 中等度陽性216名 (23%), 強陽性254名 (27%) であった。発赤径 29 mm 以下の609名のうちの36名 (6%) が強陽性であったが、発赤径 30 mm 以上の326名のうちの218名 (67%) が強陽性であった ( $\chi^2$  検定,  $p<0.001$ )。強陽性の職員のうちで、発赤径 30 mm 以上を示したのは86% (218/254) であった。

3. 2回目のツ反結果

(1) 受検者

2回目の受検者は539名で、その内訳は1回目の結果が発赤径 29 mm 以下で陰性~中等度陽性の459名と発

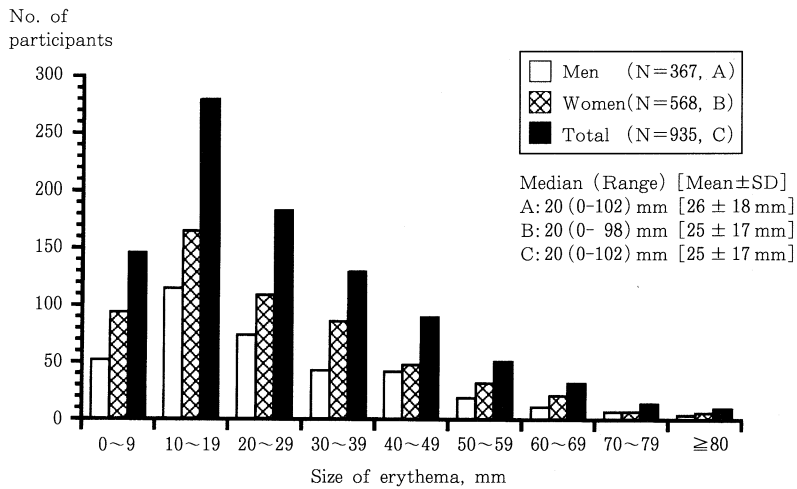


Fig. 1 Initial tuberculin testing profile for medical and pharmaceutical university personnel

Table 1 Distribution, by age group, of sizes of erythema on initial tuberculin testing

Age group, years	Size of erythema, mm			Total
	0-9	10-29	≥30	
20-29	58 (21) <sup>a</sup> **	137 (49)	84 (30) <sup>*</sup>	279
30-39	33 (11)	147 (51)	109 (38)	289
40-49	38 (15)	120 (46)	103 (39)	261
50-67	17 (16)	59 (56)	30 (28)	106
Total	146 (16)	463 (50)	326 (35)	935

<sup>a</sup> No. (%) of participants    \* $p<0.05$     \*\* $p<0.01$

Table 2 Distribution, by department or occupation, of sizes of erythema on initial tuberculin testing

Department or occupation	Size of erythema, mm			Total
	0-9	10-29	≥30	
Hospital	95 (16) <sup>a</sup>	299 (49)	217 (36)	611
Doctors	32 (17)	97 (53)	54 (30) <sup>*</sup>	183
Nurses	46 (13)	167 (48)	138 (39)	351
Others <sup>b</sup>	17 (22)	35 (45)	25 (32)	77
Secretariat	38 (18)	108 (50)	69 (32)	215
Schools and institutes	13 (12)	56 (51)	40 (37)	109
Total	146 (16)	463 (50)	326 (35)	935

<sup>a</sup> No. (%) of participants

<sup>b</sup> Paramedical personnel including pharmacists, laboratory technicians, and radiological engineers

\*  $p < 0.05$

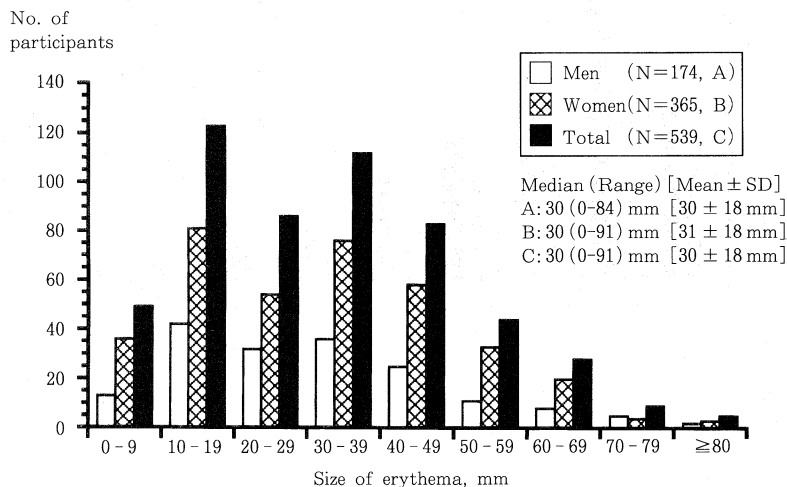


Fig. 2 Distribution of sizes of erythema among participants with repeated tuberculin testing

赤径30 mm以上で弱陽性と中等度陽性の80名であった。1回目の受検者935名のうち、ツ反結果が強陽性であった254名を除く、681名を2回目の要受検者とする、未受検者は142名(21%)であった。他方、2回目の要受検者の基準として、1回目のツ反が陰性~中等度陽性で、かつ発赤径29 mm以下の職員に限れば、未受検者の割合は20%(114/573)であった。この基準による附属病院職員の職種別にみた要受検者に占める未受検者の割合は、医師が47%(56/118)で最も高く、看護婦が7

% (14/201)で最も低かった。

#### (2) 発赤径の分布

2回目の発赤径は中央値30(範囲0~91) mm(平均値±標準偏差: 30±18 mm)で、10~19 mmと30~39 mmにピークをもつ双峰性を示し、その分布に性差をみなかった(Fig. 2)。発赤径9 mm以下の職員が全体の9%、発赤径30 mm以上の職員が52%であった。

#### (3) ツ反判定の分布

2回目のツ反検査の判定は陰性49名(9%)、弱陽性

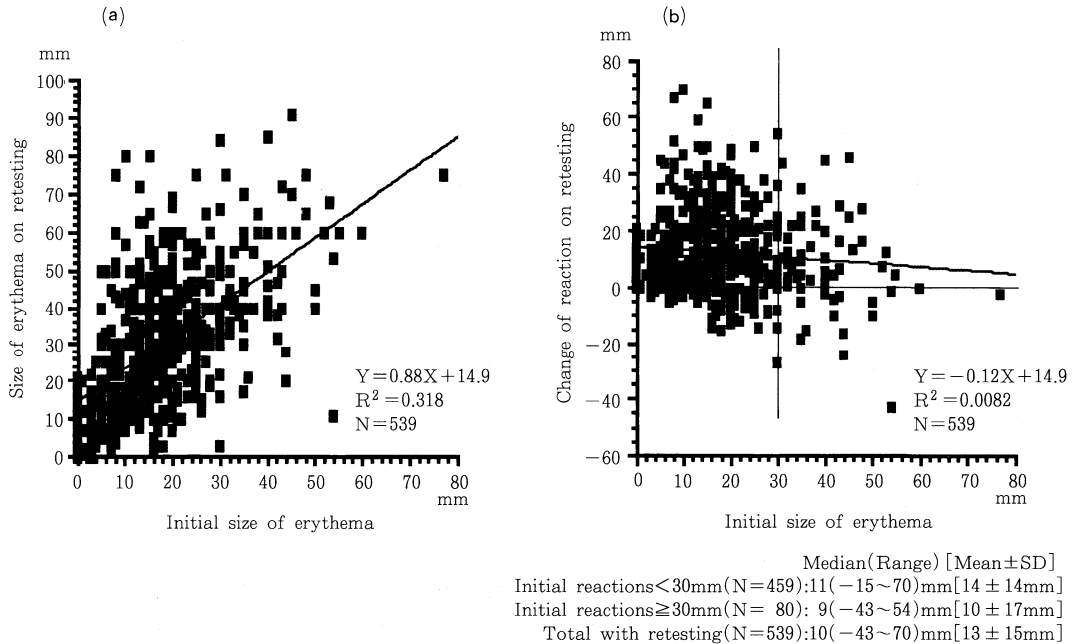


Fig. 3 Relationship of sizes of erythema between the first and second tuberculin tests

194名 (36%), 中等度陽性 156名 (29%), 強陽性 140名 (26%) であった。

陰性の職員の割合は 1 回目 (146/935, 16%) より 2 回目 (49/539, 9%) に有意に低下したが ( $\chi^2$  検定,  $p < 0.001$ ), 中等度陽性の職員の割合が 1 回目 (216/935, 23%) より 2 回目 (156/539, 29%) に有意に上昇した ( $\chi^2$  検定,  $p < 0.05$ )。

#### (4) 1 回目と 2 回目の発赤径の関係

2 回のツ反検査を受けた 539 名の 1 回目と 2 回目の発赤径の関係は、回帰式  $Y = 0.88X + 14.9$  ( $R^2 = 0.318$ ) で表され、2 回目の発赤径が増大の傾向を示した (Fig. 3a)。2 回目の発赤径の変化分の中央値が 10 (-43 ~ 70) mm (平均値 ± 標準偏差:  $13 \pm 15$  mm) であった (Fig. 3b)。1 回目の発赤径が 30 mm 以上の場合は、29 mm 以下の場合と比べて 2 回目の発赤径の増減のばらつきが有意に大きかった (F 検定,  $p < 0.05$ ; 等分散性のない場合の t 検定,  $p < 0.05$ )。この変化分と年齢には有意の関係がみられなかった。

なお、2 回目の受検者の 28% が、1 回目の発赤径 29 mm 以下から 2 回目に発赤径 30 mm 以上となり、しかもその増加分が 20 mm 以上を示した。

(5) 1 回目と 2 回目のツ反検査で得られた全体としてのベースラインのツ反の分布

1 回目の受検者 935 名のうち 254 名が強陽性であった

(発赤径 30 mm 以上の 218 名と発赤径 29 mm 以下の 36 名)。539 名が受検した 2 回目のツ反成績は、陰性 (発赤径 9 mm 以下) 49 名、弱陽性ないし中等度陽性 350 名 (発赤径 10 mm 以上で 29 mm 以下の 198 名と発赤径 30 mm 以上の 152 名)、強陽性 140 名 (発赤径 10 mm 以上で 29 mm 以下の 11 名と発赤径 30 mm 以上の 129 名) であった。それで、1 回目と 2 回目のツ反検査から得られた 793 名のベースラインのツ反の内訳は、陰性 ~ 中等度陽性で、かつ発赤径 29 mm 以下の 247 名 (31%) と強陽性ないし発赤径 30 mm 以上の 546 名 (69%) となった。

#### 4. 二段階ツ反検査にみられた副反応

副反応は 1 回目のツ反検査で 935 名のうちの 23 名 (2.5%) にみられた (水疱 17 名, 水疱・出血 4 名, リンパ管炎 2 名)。副反応の発生頻度は 30 歳代 (12/289, 4.2%) で最も高く、20 歳代 (1/279, 0.4%) と比べて有意に高かった (Fisher の直接確率計算法,  $p < 0.01$ )。2 回目のツ反検査では、539 名のうちの 8 名 (1.5%) に水疱がみられた。

#### 5. BCG 接種と接種後ツ反検査

2 回目のツ反検査が陰性であった 49 名のうちの 26 名 (53%) (男/女比: 3/23) が BCG 接種を希望した。年齢は中央値 30 (範囲 21 ~ 46) 歳 (平均値 ± 標準偏差:  $32 \pm 8$  歳) であった。接種者のうち、19 名 (73%) が

病院職員であった。接種後2カ月目のツ反検査では、すべてが陽転し〔中央値20(範囲10~95)mm; 平均値±標準偏差: 29±19mm〕, 8名が発赤径30mm以上を呈し, これを含む10名が強陽性であった。Koch現象はみられなかった。

なお, 問診票による申告では, BCG接種歴はツ反陰性だった49名中28名(57%), また今回BCG接種を受けた26名中18名(69%)に認められた。

#### 6. 事後措置としての内科受診の勧め

1回目のみならず2回目のツ反検査で, 発赤径30mm以上ないし強陽性を呈した職員すべてに呼吸器内科外来を受診するか, ツ反検査後2カ月以内に実施された定期職員健康診断(胸部写真撮影を含む)を受けるように勧めた。明確な塗抹陽性結核患者との接触歴, 自・他覚症状, 胸部写真の所見, さらに年齢なども考慮して, 化学予防が必要と判断された職員はいなかった。今回, ベースラインとなる先行ツ反成績がなかったことから, 化学予防の判断は困難であったが, 単にツ反発赤径の大きさ(たとえば発赤径80mm以上など)や強陽性だけから化学予防を判断することは避けた。しかし, 受診職員には, 今後の定期健康診断での胸部写真撮影による経過観察の重要性や有症状時の速やかな受診による喀痰検査と胸部写真撮影の必要性を強調した。

### 考 察

1回目のツ反の受検率が医師で最も低く, さらに2回目のツ反検査の要受検者に占める受検者の割合でも医師が最も低かった。二段階ツ反検査の結果は医療従事者にとって結核の院内感染対策のためにその後のツ反検査に対するベースラインの反応となる<sup>2)</sup>。また, 医療従事者自身が自分の結核に対する免疫状態を知っていることも大切である。問診票で過去のツ反結果やBCG接種歴のいずれか一方でも不明と申告した受検者が61%に及んだ事実は, 図らずも病院関係者の結核に対する無防備や無関心を示したともいえる。この意味で, 医療従事者, 特に医師に対するツ反検査の教育・啓発は緊急の課題である。ちなみに, 過去のBCG接種の確認には, 1967年以降にBCG接種を受けておれば, 管針痕の視診が有用であることはいうまでもない。

二段階ツ反検査は1回目の結果が強陽性以外の受検者に勧められる<sup>2)</sup>。1回目のツ反検査で強陽性の職員の86%は発赤径30mm以上を示した。逆に発赤径30mm以上の職員の2/3が強陽性であった。また, 1回目が発赤径30mm以上の職員に施行された2回目の発赤径の増減の変化分のばらつきは, 1回目が発赤径29mm以下の職員よりも大きかった。こうした点から, 二段階ツ反検査では, 発赤径30mm以上を強陽性と判断して取り

扱うのが無難と考えられた。それで, 二段階ツ反検査は1回目に“強陽性”だったものを除くとするよりも<sup>2)</sup>, 1回目の結果が“強陽性ないし発赤径30mm以上”のものを除くとする表現のほうが適当ではないかと思われる。

1回目の発赤径は10~19mmにピークをもつ単峰性の正規分布を示し, 2回目は10~19mmと30~39mmにピークをもつ双峰性の分布に変化した。標準的な技術で行われたBCG接種の場合, 発赤径が正規分布を示し, 平均値が16~18mmとなる<sup>3)</sup>。他方, 菌陽性の結核患者のツ反の発赤径の分布は30mm近辺をピークとする正規分布を示す<sup>4)</sup>。こうした点から, 第1のピークは未感染者におけるBCG接種後の反応状態への回復効果(ブースター現象)<sup>4)5)</sup>を示した結果であり, 第2のピークは自然感染者(BCG接種後の強い反応を呈したものも含めて)を表現すると解釈してよいと思われる。ちなみに, 定期外検診で発赤径が双峰性の分布を示せば集団感染の可能性が大きいと考えられる<sup>6)</sup>。確かに, 1回目のツ反検査が双峰性の分布を示せば集団感染を示唆するが, 2回目のツ反検査でみられた双峰性の分布はBCG接種後のツ反陽性と自然感染後のツ反陽性を際立たせたにすぎないことに注意を要する。

1回目と2回目の発赤径の変化分の中央値が10(-43~70)mmで, 平均値±標準偏差でも13±15mmであった(Fig. 3)。通常, 定期外検診では, 前回のツ反(発赤径29mm以下)と今回の検診時のツ反の発赤径の大きさの差が20mm以上で, かつ今回30mm以上の発赤径を示すものは結核感染を受けた可能性が高いとされる<sup>6)</sup>。われわれの職員に対する二段階ツ反検査でこの基準を満たした職員が28%にみられた。しかし, この基準は小・中学生や一般成人(とくに29歳以下)を対象として, 最近の結核感染が強く疑われる集団に行く定期外検診のときに, 感染を否定できないものや感染の可能性の高いものをもれなく化学予防させるための基準である<sup>6)</sup>。それで, 集団感染を疑って行うわけでない医療従事者の定期的ないし採用時の健康診断に対して, この基準だけに注目してことさら感染の有無を論じる愚は避けなければならない。

1回目と2回目のツ反判定の分布を比較すると, 2回目には陰性の職員の割合の低下と中等度陽性の職員の割合の上昇がみられた。これも発赤径の分布の単峰性から双峰性への変化と関連したものと考えられる。

今回の二段階ツ反検査によって793名のベースラインのツ反が得られたが, 強陽性ないし発赤径30mm以上の職員が69%を占めた。これらの職員では, 事後措置として, ツ反検査よりも定期健康診断(胸部写真撮影を含む)を欠かさず, 有症状時の胸部写真撮影と喀痰塗抹・培養検査を受けることのほうが重視される。残りの31%

の職員で、塗抹陽性結核患者が発生したときの定期外検診にこのベースラインのツ反が役立つことになる。この場合、二段階ツ反検査の成績が職員の1/3弱にしか有用でないようにみえるが、化学予防の範囲を決めることの困難を考えればその判断の有力な根拠となりうる点で意義が大きい。

発赤径9mm以下(陰性)の職員の割合は20歳代よりも30歳代で低く、副反応の発生頻度も20歳代より30歳代で高かった。発赤径30mm以上の職員の割合は20歳代よりも40歳代で高く、職種別には医師よりも看護婦が高かった。しかも、20歳代と30歳代の受検者の71%を女性が占めた。こうした点を考えると、病棟などで患者との接触の機会が多い、若い看護婦に結核感染の危険の高いことが示唆された。他方、上述のように、今回の問診票から、過去のツ反結果やBCG接種歴などの自己の結核に対する免疫の有無に無関心な医療従事者の多いことも判明した。

このように、医療従事者の結核への関心と迅速な診断への努力を喚起する教育・啓発の活動が院内結核対策講習会などを通して一層必要である。今回得られた二段階検査のツ反をベースラインのツ反として記録に残し、今後毎年施行するツ反との比較から感染者を発見して、潜在的な院内感染の存在や化学予防の必要性を明らかにしたり、あるいは塗抹陽性結核への曝露の場合、定期外検診による感染者の発見、ひいては化学予防の必要性の判断に利用していくことが大切である。また、結核感染の疑われた職員には、検診や定期健康診断での胸部写真撮影による経過観察の重要性、有症状時の速やかな受診による喀痰塗抹・培養検査と胸部写真撮影の必要性も啓発していく必要がある。

ちなみに、今回のツ反の判定は結核予防法に従って発赤径の測定を行ったが、外国では硬結径、とくに横径が採用されている。確かに、ツ反の特異的な所見として発赤と硬結、あるいは二重発赤の内径と外径のいずれを重視するかについては組織学的に明確に判断できないといわれる<sup>4)</sup>。しかし、結核研究の成果の普遍化と予防対策の推進からすれば、世界的に統一された基準で論じることが望まれる。こうした点で、今後は発赤径と硬結径の両者の検討を行っていく必要がある。

#### ま と め

医薬系大学職員に実施した二段階ツ反検査・BCG接

種の結果を報告した。1回目のツ反が強陽性以外の職員に2回目のツ反検査を行った。1回目の受検者は935名(職員総数の73%;年齢の中央値37歳、範囲21~67歳)で、附属病院職員では看護婦の98%が受検し、医師は63%であった。発赤径は単峰性に分布し(中央値20mm、範囲0~102mm)、9mm以下(陰性)が16%、30mm以上が35%であった。20~49歳の職員、特に看護婦では、発赤径が加齢とともに増大する傾向にあった。2回目の受検者(539名)の発赤径は1回目のものと相関を示し、2回目の増加分の中央値が10(範囲-43~70)mmであった。2回目の受検者の28%が、1回目の発赤径29mm以下から2回目に発赤径30mm以上となり、しかも20mm以上の増加を示した。ツ反の副反応(水疱、水疱・出血やリンパ管炎)は1回目の受検者の2.5%、2回目の1.5%にみられ、30歳代が最も高頻度であった。BCG接種は2回目のツ反が陰性の49名中の26名(年齢の中央値30歳、範囲21~46歳)に行われ、接種者すべてがKoch現象をみずに陽転した。

#### 謝 辞

ツ反検査、BCG接種にご協力いただいた本学附属病院の内科、小児科、看護部、事務局庶務課に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 長谷川慧重, 瀬上清貴, 宇都宮啓, 他(編集):「国民衛生の動向 2000年」, 財団法人厚生統計協会, 東京, 2000, 149-153.
- 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) 徳地清六:「新BCG接種の理論と実際」, 第1版, 財団法人結核予防会, 東京, 1996, 96-99.
- 4) 森 享:「ツベルクリン反応検査」, 第1版, 財団法人結核予防会, 東京, 1995, 21-48.
- 5) Menzies D: Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 15-21.
- 6) 森 享(編):「保健所における結核対策強化の手引きとその解説」, 第1版, 財団法人結核予防会, 東京, 2000, 16-52.