

看護学生における繰り返しツベルクリン反応

— 在学3年間の変動 —

¹重藤 えり子 ¹前田 晃宏 ¹大岩 寛 ¹横崎 恭之
²村上 功

要旨：看護学生における3年間のツベルクリン反応の推移の観察，特に入学時と卒業時の反応の比較を行い，医療従事者の結核感染診断のために勧められている二段階ツベルクリン反応検査の意義と感染診断のための基準を検討した。入学時二段階法の基礎値からの変動の平均はわずかであった。一方入学時に1回のみ検査では卒業時に反応の増大がみられ，そのばらつきも大きかった。BCG接種を行った者では，接種後の反応からの減弱がみられた。発病者を除いた二段階法実施者における検査値の変動の[平均+2×標準偏差]は15.6 mmであった。日本における感染の診断基準である基礎値から10 mm以上の増大を示したのは，二段階法実施40名中4名であり，うち1名は発病者であった。感染の可能性が高い状況では10 mm以上，そうでない場合にも，二段階法から15 mm以上の反応の増大があれば強く感染を疑うべきである。

キーワード：繰り返しツベルクリン反応，二段階ツベルクリン検査，看護学生，結核感染診断，ブースター現象，ツベルクリン反応の減弱

はじめに

医療従事者において，空気感染である結核の感染を完璧に防止することは事実上不可能であり，感染の的確な診断と発病阻止も必要である。現在応用可能な診断技術のなかでツベルクリン反応検査は欠かせないものであるが，多くの問題も抱えている。特にBCG接種後の反応とその減弱，回復現象は，結核感染診断を困難にしている。日本においては，医療従事者にはこれらの事項を考慮して，ツベルクリン反応検査は二段階法による基礎値を得ておくことが勧められている¹⁾²⁾。国立療養所広島病院付属看護学校においては二段階法検査を1996年から一部の者に実施，1998年からは卒業時にも検査を行ってきた。この記録から，最近の若年看護学生におけるツベルクリン反応の変化を分析し，結核感染診断における二段階法の意義を改めて検討した。

検査対象・方法

1995年から98年の間に国立療養所広島病院付属看護学校に入学した者を検査対象とした。ツベルクリン反応検査はPPDs 0.05 μg/0.1 ml (日本BCG，一般診断用ツベルクリン液)を用いてMantoux法で行い，約48時間後に発赤径，硬結径，および副反応を観察，記録した。検査は医師1名が行った。2回目以降の検査に際しては前回実施した部位を避けて行った。95年は入学時1回検査(反応径T₁)で発赤径10 mm未満かつ硬結径5 mm未満の者にはBCG接種を行った。96年と97年は発赤径10 mm未満かつ硬結径5 mm未満の者には2週間後に再度検査(反応径T₂)を行い，2回目の検査でも発赤径10 mm未満かつ硬結径5 mm未満の者にBCG接種を行った。98年は，1回目が発赤径30 mm未満かつ硬結径20 mm未満の者には2週間後に再度検査(反応径T₂)を行った。2回とも発赤径10 mm未満かつ硬結径5 mm未満の者にはBCG接種を行った。いずれの年度もBCG接種

¹国立療養所広島病院呼吸器科，²廿日市野村病院

連絡先：重藤えり子，国立療養所広島病院呼吸器科，〒733-0041 広島県東広島市西条町寺家513 (E-mail: eriko@hirosima.hosp.go.jp)

(Received 20 May 2002/Accepted 31 Jul. 2002)

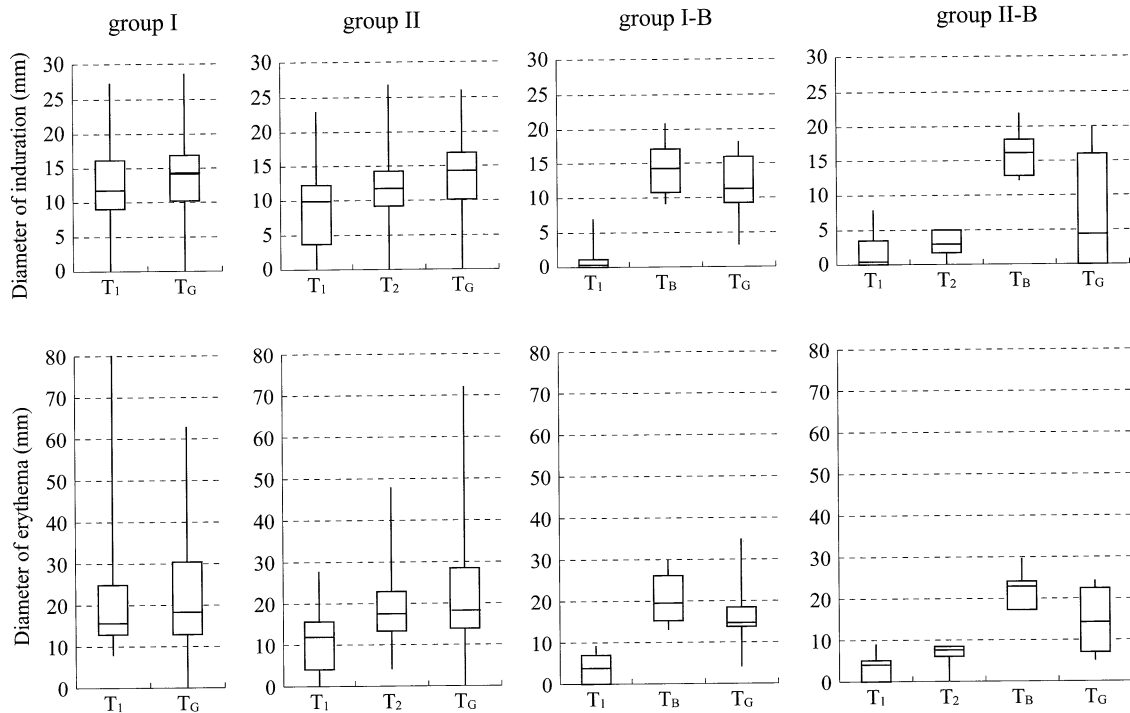


Fig. 1 Distribution of diameter of induration (upper boxes) and erythema (lower boxes) in four groups

T₁: first test T₂: second test in two-step method T_B: test after 2 to 4 months from BCG vaccination T_G: test before graduation

Each line shows max, 75 percentile, median, 25 percentile and min.

者は接種2~4カ月後にツ反応検査(反応径T_B)を行った。3年課程を終えた卒業時は、原則として入学時に水疱・壊死といった特に強い反応を示した者以外の全員を対象として実施した(反応径T_G)。

なお、在学中に一部の者は結核病棟実習を行っており、また、病棟実習以外でも病院構内において結核患者との接触は皆無とはいえない。

学生、卒業生、職員からの結核発病が今回検査対象の中からの1名を含めて5名あったので、そのツ反応径も検討の参考とした。

反応径の変化、群間の差の検定にはt検定を用いた。

結 果

1995年から98年の間に看護学校に入学し2001年3月までに卒業した者のうち、入学時と卒業時にツ反応検査を実施し、その記録が把握できたのは161名、年齢は18~23歳、男性3名、女性158名であった。2000年10月に1998年入学者の中から発病者が1名発見された。

入学時1回検査でBCG非接種99名(95年19名、96年および97年69名、98年11名)(I群)、入学時二段階法実施しBCG非接種40名(96年および97年10名、98年30名)(II群)、入学時1回検査でBCG接種12名(95年)(I-B群)、入学時二段階法の後BCG接種を行った10

名(96年および97年)(II-B群)の4群に分けて集計・分析した。各群の検査ごとの発赤径、硬結径の平均±標準偏差をTable 1に示す。I群では卒業時の反応が入学時よりも大きかった(発赤径 $p=0.001$ 、硬結径 $p=0.03$)。II群では1回目と比較して2回目の発赤径が平均8.5mm、硬結径が3.4mm増大、卒業時反応は2回目と大差なかった。BCG接種を行ったI-B群、II-B群ではいずれも接種2~4カ月後の反応の平均は発赤径20mm前後、硬結径15mm前後であり、I群の卒業時、II群の2回目および卒業時と同時になったが、卒業時には反応の減弱が明らかであった(発赤径、硬結径共に $p<0.01$)。I-B群よりII-B群のほうが、卒業時の減弱が大きい傾向にあった。

また、個々人の入学時の反応(二段階法の場合T₂またはT₁のどちらか大きいほう、大半がT₂、BCG接種者の場合T_B)を基礎値として、卒業時に発赤径で10mm以上、硬結径で6mm以上の変化があったか否かにより変動のパターンを分類しTable 2に示した。I群ではT_GがT₁より大きい者が発赤径、硬結径共に20%を上回った。特にT_GがT₁より発赤径で20mm以上大きくなった者が99名中11名(11%)あった。II群では、T_Gが基礎値より大きかったのは10%程度で、そのうちT_GがT₁より発赤径で20mm以上大きかった者は40名中2名(5%)、う

Table 1 Diameter (mean±S.D. mm) of repeated tuberculin skin tests in nurse students

	Number n		At entrance		After BCG vaccination T _B	Before graduation T _G
			First test T ₁	Second test T ₂		
Single test at entrance (group I)	99	induration	12.5±5.3	—	—	13.8±5.0
		erythema	19.8±11.3	—	—	23.6±14.3
Two-step test at entrance* (group II)	40	induration	8.6±6.1	12.0±5.1	—	13.4±5.4***
		erythema	11.9±7.8	20.4±10.6	—	22.1±13.5***
BCG vaccinated following single test** (group I-B)	12	induration	0.5±1.5	—	14.1±3.7	11.9±4.4
		erythema	4.0±3.5	—	19.8±5.8	16.3±7.6
BCG vaccinated following two-step test** (group II-B)	10	induration	1.7±2.7	3.2±1.8	16.0±3.2	7.5±7.8
		erythema	3.6±3.1	6.2±2.4	23.9±8.5	14.1±6.9

Tested with 0.05 µg of PPDs by Mantoux technique.

*Second tests were done only in the students with less than 30mm of erythema and/or 20mm of induration on the first test.

**BCG was vaccinated in whom the diameter was less than 10mm of erythema and/or less than 5mm of induration.

***If one who got tuberculosis is excluded, values are 13.1±5.0 and 20.7±11.2.

Table 2 Change of tuberculin skin reaction at graduation from entrance

		Number (percent) of student with or without increase or decrease of	
		10 mm or more in diameter of erythema *	6 mm or more in diameter of induration **
Single test at entrance (group I) n=99	T ₁ ≡ T _G	67 (67.7%)	65 (65.7%)
	T ₁ > T _G	8 (8.1)	12 (12.1)
	T ₁ < T _G	24 (24.2)	22 (22.2)
Two-step test at entrance (group II) n=40	T ₁ ≡ T ₂ ≡ T _G	22 (55.0)	21 (52.5)
	T ₁ < T ₂ ≡ T _G	8 (20.0)	7 (17.5)
	T ₁ < T ₂ > T _G	4 (10.0)	3 (7.5)
	T ₁ ≤ T ₂ < T _G	4 (10.0)	5 (12.5)
	Others	2 (5.0)	4 (10.0)
BCG vaccinated (group I-B and group II-B) n=22	T _B ≡ T _G	14 (63.6)	14 (63.6)
	T _B > T _G	7 (31.8)	8 (36.4)
	T _B < T _G	1 (4.5)	0 (0.0)

*Criteria by Committee for prevention of tuberculosis, the Japanese Society for Tuberculosis

**Suggestion by Menzies³⁾

ち 1 名は菌検査で確定した発病者であった。I-B 群と II-B 群では 1 名を除いて、T_Gが T_Bより大きかった者はなく、約 3 分の 1 は T_Gが T_Bより小さくなっていた。

発病した 1 名の硬結径/発赤径の推移は、T₁ 12/15 mm、T₂ 15/21 mm、T_G (発病時) 26/72 mm であった。なお、発病者に次いで反応径の増大が大きかった 1 名は発病者と行動を共にすることが多かった友人であり、感染を受けた可能性が高いと考えて化学予防を行った。反応径推移は T₁ 16/20 mm、T₂ 20/27 mm、T_G 20/50 mm であった。

考 案

ツベルクリン反応の変動については多くの報告があり、特に繰り返し検査による硬結径の変動については Menzies が詳細なまとめ³⁾を行っている。また、日本における二段階法の経験については、著者らのものも含め多くの報告⁴⁾⁵⁾がある。いずれも、繰り返し検査における回

復現象が大きいことを報告しており、二段階法の意義を示唆している。しかし、日本において二段階法が行われるようになったのは、1998年の結核病学会予防委員会の提言¹⁾および1999年の厚生省研究班による結核院内(施設内)感染予防の手引き²⁾の発表以後のことであり、二段階法後の反応の推移の観察や、感染事例や発病者におけるツ反応についてのまとまった報告はほとんどない。今回の観察結果から、個人と集団におけるツ反応の変動を分析し、二段階法の意義、感染診断のための判断基準について検討する。

(1) プースター現象(回復現象)とその持続

二段階法により 2 回目の反応が大きくなることは広く知られるようになった。今回の検査対象でも、入学時検査で二段階法 (II 群) 1 回目の反応 T₁ に対して 2 回目反応 T₂ は発赤径で平均 8.5 mm、硬結径は平均 3.4 mm 大きく、明らかに回復現象があると考えられた。この回復現

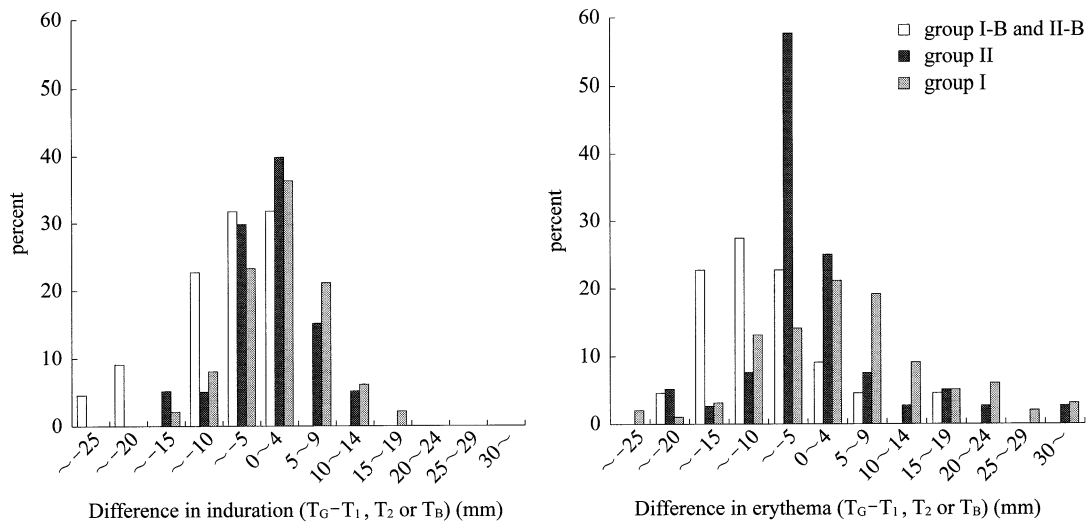


Fig. 2 Distribution of differences of diameter between the test before graduation and at entrance

Mean \pm S.D (mm) of group I : erythema $+3.8 \pm 11.4$ and induration $+1.6 \pm 5.8$
 group II : $+0.7 \pm 11.4$ and $+0.4 \pm 5.6$, group I-B and II-B : -6.1 ± 9.9 and -5.0 ± 6.5

象が数年間残ることは既に報告されている³⁾。I群の T_1 と T_G の比較では T_G のほうが発赤径で3.8 mm、硬結径で1.3 mm大きく、2年9カ月余りの間隔があっても回復現象が残っており、その割合は直後(T_1 から T_2 の変化)と単純に比較すれば、最大時の40%前後となる。また、発赤径で+10 mm以上の変化は集団の24%にみられた。 $T_G - T_1$ の分布は+4 mm付近を中心とする正規分布で、反応が強いほうにシフトしていることを示している(Fig. 2)。感染診断のために検査を行った場合、前回からの間隔が3年近くあっても回復現象は残っていると考えられる。

一方、二段階法の場合、 $T_G - T_{2or1}$ の分布は-1 mm付近を中心とする正規分布である(Fig. 2)。発病した1名を除外すればその変動は発赤径 -0.6 ± 8.1 mm、硬結径 $+0.2 \pm 5.4$ mmであった。これまでの報告から、二段階法によって回復した反応も数年で再び減弱する³⁾と考えていたが、3年弱の間隔で行われた今回の観察では減弱する傾向はあまりみられなかった。検査間隔が今回より長ければ減弱は認められると考えられる。

(2) BCG 接種後の反応

今回はBCG接種2~4カ月後という、接種後の反応の減弱がないとされる時期にツ反応検査を行った。この時点での反応径 T_B の平均値は発赤径、硬結径のいずれもII群の T_2 およびI群、II群の T_G と同様であったが、その反応は3年後の卒業時には小さくなっていた。すなわち、入学時陰性者は、BCG接種後数カ月間は他の群の最大時と同等の皮膚反応性を示すが、その後の反応の減弱が大きいことが考えられた。この変化は接種対象とならなかったI群、II群の者において2~3年の間に減

弱がみられなかったことと著しい違いである。BCG接種対象となった者も、その大半は過去に接種を受けていたと考えられる。BCG既接種である時点でツ反応陰性である集団は、ツ反応の減弱速度も程度も大きく、回復もしにくい素因をもっているのかもしれない。免疫学的に感染防御能と遅延型過敏症反応であるツ反応は必ずしも一致しない⁶⁾ことも考えあわせ、興味深い結果である。

(3) 二段階法基礎値と感染診断

二段階法による基礎値をもつ医療従事者の感染診断に際し、「基礎値から発赤径で10 mm以上の増大を感染とみなす」という基準¹⁾²⁾がある。個々の例における変動パターンに関するTable 2の集計は、発赤径は予防委員会による提言¹⁾の10 mm以上、硬結径についてはMenzies³⁾が計測誤差を含む検査上の変動は6 mmより小さいとしたことを参考にして行った。発赤径、硬結径双方についてそれぞれの集計値はよく一致している。発赤径の10 mmは硬結径の6 mmにほぼ相当するものと考えてよからう。しかし、個々のレベルでは発赤径と硬結径の変動パターンは必ずしも一致していなかった。また、実際に日本において発赤径により、「10 mm以上」という基準でどの程度の精度で感染診断が可能であるのか、その経験は報告されていない。

今回の観察対象の中からの発病者は1名である。しかし、この1名のほか平成7年から13年の間に看護学校卒業生または広島病院看護師の中から4名の発病者があった。いずれも女性で、年齢は22~27歳であった。1名は結核病棟勤務2年目に発病(培養陽性)、1名は卒業後一般病院勤務2年目に発病(抗酸菌塗抹陽性、培養陽性)、

Table 3 Tuberculin reaction in nurses who got tuberculosis

Patient profile				Diameter (induration/erythema) of reaction previously tested (mm)	Diameter (induration/erythema) of reaction on diagnosis (mm)	Interval between two tests (months)
Age	Sex	Workplace	Bacteria			
22	F	general hospital	+	?/24	?/68 with blisters	51
26	F	general ward	-	“moderately positive”	20/80 with blisters	79
27	F	general ward	-	12/15	25/105 with blisters	16
22	F	tuberculosis ward	+	15/18	19/49	62
21	F	student	+	15/21*	26/72 with blisters	30

*by two-step test

1名は一般病棟勤務4年目に発病(菌陰性)、1名は他の看護学校卒業後広島病院一般病棟勤務3年目に発病(菌陰性)した。計5名の発病者の反応径の変化をTable 3に示す。いずれも発赤径で30 mm以上の増大を示していた。しかし、他の報告⁷⁾では、発病者の発赤径増大は必ずしも30 mm以上ではない。より見逃しが少ない基準値の設定、二段階法基礎値からの変動基準値の設定が必要である。

今回の結果から二段階法を行ったII群において、発病者を除外した発赤径変動の[平均+標準偏差×2]は15.6 mmと計算される。これ以上の増大があった場合には通常の変動の範囲を超えており、感染を受けている可能性が高いと考えたい。同様に硬結径は二段階法基礎値から11.0 mm以上の場合となる。ただし、今回検査の集団の中には少数の感染者が含まれている可能性が十分に考えられ、以上の数値は最大値と考えて良からう。すなわち特に濃厚な感染を受けたことが確認できなくても、基礎値から発赤径15 mm以上の増大があれば、感染を受けた可能性を検討すべきであると考ええる。

一方では、感染者を見逃す可能性も考慮しなければならない。今回検査において発赤径10 mm以上の増大がみられたのはII群で発病1名を含め4名(10%)であった。発病者があったことよりこの中に感染者が含まれている可能性は高い。感染を受ける可能性が高い状況にあった者では「二段階法基礎値から10 mm以上の発赤径の増大」という判断基準が妥当であると考ええる。

前値が二段階法によらない場合には、これよりはるかに大きな変化を採用すべきであり、変化のばらつきも大きいので診断の精度は低くならざるを得ない。しかし、これまでの二段階法検査時の反応の変化⁴⁾、今回の結果と発病者の変化を考えあわせ、前値から概ね30 mm以上の発赤径の増加がみられた場合には感染を受けた可能性が高いと考えるべきであろう。

BCG接種を行った場合には、接種2カ月後に1回ツ反応検査を行っておけば、二段階法による基礎値と同等に扱ってよいと考える。

ま と め

看護学生におけるツベルクリン反応の3年間の観察から、①繰り返し検査による回復現象(ブースター現象)、②3年後の回復現象の残存、③BCG接種後の反応の減弱が認められた。また、これらの観察より、二段階法基礎値からの有意な変動は発赤径15.6 mm、硬結径11.0 mm程度を超える場合と推定された。

今回の分析では、二段階法基礎値と卒業時の反応値の変化は予想していたよりも小さく、二段階法を行わなかった場合の変化のばらつきと大きな差があった。二段階法を行っておくことにより、感染機会があった場合に過剰診断となることを抑えられたという例も報告⁸⁾されており、意義は大きい。今回少数例ではあるが、ツ反応の経時の変化を分析することにより、感染診断の適切なカットオフ値推定を試みた。

文 献

- 1) 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。
- 2) 厚生省新興再興感染症研究事業 積極的疫学調査緊急研究班：結核院内(施設内)感染予防の手引き。1999。
- 3) Menzies, D: Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. Am J Respir Crit Care Med. 1999；159：15-21。
- 4) 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。
- 5) 矢野修一, 宍戸真司, 三上真顕, 他：当院職員における二段階ツベルクリン反応検査成績の検討。結核。2000；75：493-498。
- 6) Schluger NW, Rom WN: The Host Immune Response to Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998；157：679-691。
- 7) 川辺芳子：医療従事者の院内感染におけるツベルクリン反応分析から。保健婦の結核展望。1998；72：11-16。
- 8) 矢野修一, 宍戸真司, 小林賀奈子, 他：院内結核感染事例における二段階ツベルクリン反応の有用性。結核。2001；76：615-618。

Original Article

REPEATED TUBERCULIN SKIN TESTS IN NURSE STUDENTS

—Observation for 3 Years—

¹Eriko SHIGETOH, ¹Akihiro MAEDA, ¹Hiroshi OIWA,¹Yasuyuki YOKOSAKI, and ²Isao MURAKAMI

Abstract In Japan, two-step tuberculin skin test (two-step TST) is recommended for health care workers (HCWs) if the diameter of erythema in the first test is less than 30 mm, and to detect new infection if there is 10 mm or more increase from the base-line diameter. We observed TST in nurse students from the entrance to the graduation for 3 years, and analyzed the change of TST reaction to discuss the usefulness of two-step TST and the criteria for detecting new tuberculous infection among BCG vaccinated HCWs. Mean \pm S.D. (mm) in erythema and induration in each occasion were: in a group with single TST at entrance (T_1) and before graduation (T_G) ($n=99$, group I); $T_1=19.8 \pm 11.3$, $T_G=23.6 \pm 14.3$ for erythema and $T_1=12.5 \pm 5.3$, $T_G=13.8 \pm 5.0$ for induration: in a group with two-step TST at entrance (T_1 and T_2) ($n=40$, group II); $T_1=11.9 \pm 7.8$, $T_2=20.4 \pm 10.6$, $T_G=22.1 \pm 13.5$ for erythema and $T_1=8.6 \pm 6.1$, $T_2=12.0 \pm 5.1$, $T_G=13.4 \pm 5.4$ for induration: in a group BCG vaccinated after single negative TST (less than 10 mm of erythema and/or less than 5 mm of induration) ($n=12$, group I-B); $T_1=4.0 \pm 3.5$, $T_B=19.8 \pm 5.8$, $T_G=16.3 \pm 7.6$ for erythema and $T_1=0.5 \pm 1.5$, $T_B=14.1 \pm 3.7$, $T_G=11.9 \pm 4.4$ for induration: in a group BCG vaccinated after two negative TST ($n=10$, group II-B); $T_1=3.6 \pm 3.1$, $T_2=6.2 \pm 2.4$, $T_B=23.9 \pm 8.5$, $T_G=14.1 \pm 6.9$ for erythema and $T_1=1.7 \pm 2.7$, $T_2=3.2 \pm 1.8$, $T_B=16.0 \pm 3.2$, $T_G=7.5 \pm 7.8$ for induration. One student in the group II was diagnosed as tuberculosis before the graduation. If we exclude this case from the group II, mean \pm S.D. (mm) of T_G in group II were 20.7 ± 11.2 for erythema and 13.1 ± 5.0 for induration. Booster phenomenon was significant on two-step TST. There was moderate booster phenomenon even after 34 months from the previous single TST. There was also significant waning of reaction 27 to 31 months after BCG vaccination. But there were no significant waning nor booster after two-step TST.

Concerning the difference between the reaction before graduation and at entrance, mean \pm S.D. (mm) in erythema and induration, [$T_G - T_1$] in the group I were $+3.8 \pm 11.4$ and $+1.6 \pm 5.8$, respectively, [$T_G - T_{2\text{or}1}$] in the group II were $+$

0.7 ± 11.4 and $+0.4 \pm 5.6$, respectively, [$T_G - T_B$] in the group I-B and II-B were -6.4 ± 9.9 and -5.0 ± 6.5 . If we exclude one case who got tuberculosis from the group II, mean \pm S.D. (mm) in erythema and induration of [$T_G - T_2$] in group II were -0.6 ± 8.1 and $+0.2 \pm 5.4$, respectively.

According to the criteria in Japan of more than 10 mm increase in erythema and more than 6 mm increase in induration, recommended by Menzies, significant values of [$T_G - (T_1, T_2 \text{ or } T_B)$] was observed in 24 (24%) by erythema and 22 (22%) by induration in the group I, while in the group II only in 4 (10%) by erythema and 5 (12.5%) by induration, which included case diagnosed as active tuberculosis. The criterion of 10 mm increase in erythema seems to correspond to that of 6 mm increase in induration. 95% confidential limit in the differences between two tests were 15.6 mm (mean plus 2 standard deviation) in erythema and 11.0 mm in induration in the group II. Considering that these data may include some newly infected persons, appropriate criteria for detecting new tuberculosis infection is estimated to be between 10 to 15 mm increase in erythema and 6 to 11 mm increase in induration from the baseline by two-step TST. Among BCG vaccinated, TST two months after vaccination is useful as the base line. As there is moderate booster phenomenon even after three years from the previous single test and variation is more common, the detection of new tuberculous infection can be made more accurately with the two-step TST in HCWs.

Key words: Repeated tuberculin test, Two-step tuberculin test, Nurse student, Diagnosis of tuberculosis infection, Booster phenomenon, Wane of tuberculin reaction

¹Respiratory Division, National Hiroshima Hospital, ²Hatsukaichi Nomura Hospital

Correspondence to: Eriko Shigetoh, Respiratory Division, National Hiroshima Hospital, 513 Jike, Saijo-cho, Higashi-hiroshima-shi, Hiroshima 733-0041 Japan. (E-mail: eriko@hirosima.hosp.go.jp)