

市中病院職員の二段階ツベルクリン反応検査に おけるブースター現象について

伊万里市立市民病院¹⁾, 長崎大学附属病院第二内科²⁾

藤井 毅¹⁾ 中山 聖子¹⁾ 石田 保¹⁾
門田 淳一²⁾ 朝野 和典²⁾ 河野 茂²⁾

(平成 11 年 3 月 18 日受付)

(平成 11 年 6 月 14 日受理)

Key words : tuberculosis, booster phenomenon, two-step tuberculin test

要 旨

結核菌暴露後の接触者検診におけるツベルクリン反応(ツ反応)の解釈を困難にする要因の一つであるブースター現象が, 病院職員においてどの程度みられるかを明らかにすることを目的とした. 当院職員 75 名に対してツ反応検査を行い, 強陽性者と発赤径 30mm 以上の中等度陽性者を除いた 52 名に対して 2 週間後に 2 回目の検査を行った. この二段階ツ反応検査の結果, 著明なブースター現象が認められ, 新たに強陽性と判定された者が 16 名, 1 回目に陰性であった 8 名中 6 名が陽性となった. 52 名の発赤径の平均は 1 回目 14.7 ± 5.6 mm であったが 2 回目には 31.5 ± 15.5 mm と増大しており, 1 回目と 2 回目の発赤径の差, すなわちブースター現象による発赤径の増大が 20mm 以上であったものが 18 名 (34.6%) 存在した. ブースター現象と 1 回目の発赤径や年齢との間には有意な相関は認められず, また, 感染を受けやすいと考えられる職種とそうでない職種との比較でもブースター現象に有意な違いはみられなかったことから, 今回予想以上に著明なブースター現象が認められた要因を明らかにすることはできなかった. しかし, 今回の成績からも結核感染源との接触があつてツ反を行った場合, 真の感染者なのかどうかの判断は二段階ツ反応検査法によるデータがない場合には極めて困難であることが示唆され, 医療従事者に対する本法の普及が早急に必要であると考えられた.

[感染症誌 73: 766~771, 1999]

序 文

最近, 結核院内感染の報道が散見されるようになり, 医療従事者のみならず民間においても結核に対する関心が高まっている. わが国では看護婦, 臨床検査技師の結核罹患率は, 同年齢層の一般住民に比し著しく高いことから¹⁾, 医療従事者は結核の感染にさらされる危険が大きいことは明らかである. しかし, 排菌者との接触が明らかになっ

たときの感染の有無の判断は, 患者の排菌回数や患者との接触状況以外には, ツベルクリン反応(ツ反応)の結果に頼らざるを得ないもののその解釈は極めて難しく, また確立した判定基準もないのが現状である.

BCG 接種後のツ反応は時間の経過とともに減弱し, 減弱したときにツ反応検査を行うとこれが刺激となってツ反応性の回復(免疫記憶の増強)が起こり, その後の反応は最初の反応よりも強くなるということが知られている. これはブースター現象(回復効果)と呼ばれ, 初回の検査から 1~3 週間経過

別刷請求先: (〒848-0035) 佐賀県伊万里市二里町大里
2171

伊万里市立市民病院 藤井 毅

Table 1 Characteristics of the study participants in Imari municipal hospital

		number	sex		age				BCG vaccination			
			male	female	20~29	30~39	40~49	50~59	mean	yes	no	unknown
doctor	1st exam.	8	7	1	1	3	3	1	39.5	7	1	
	2nd exam.	6	5	1	1	1	3	1	41.3	5	1	
nurse	1st exam.	43	2	41	7	16	18	2	38.3	40	2	1
	2nd exam.	26	2	24	6	9	11		37.3	24	1	1
medical technologist	1st exam.	5	2	3	1	2	1	1	38.6	5		
	2nd exam.	3	1	2	1	1	1		36.0	3		
radiographer	1st exam.	1	1				1		43.0	1		
	2nd exam.	1	1				1		43.0	1		
pharmacist	1st exam.	4	1	3	1	2	1		34.0	4		
	2nd exam.	4	1	3	1	2	1		34.0	4		
nutritionist	1st exam.	7		7	2	1	4		37.3	7		
	2nd exam.	6		6	2	1	3		36.0	6		
clerical staff	1st exam.	7	7		2	1	2	2	42.1	6	1	
	2nd exam.	6	6		2	1	2	1	39.3	5	1	
TOTAL	1st exam.	75	20	55	14	25	30	6	38.5	70	4	1
	2nd exam.	52	16	36	13	15	22	2	37.4	48	3	1

するとみられるようになる¹⁾。雇入れ時のツ反応検査の後、結核感染源との接触が疑われて再度検査を行った場合や、暴露直後のツ反応が強陽性以外で2カ月後に再検した場合などに、前回よりも強い反応がみられた場合には、新たに起こった感染によるものと解釈されやすいが、ブースター現象によることも大いにあり得る。このようなことを避けるために、最近、雇入れ時などには1~3週間の間隔をおいて2回ツ反応検査を行い、2回目の反応をその後の検査に対する対照として記録する、二段階ツベルクリン反応検査法が推奨されている²⁾。

当院は11床の結核病棟を有する市中病院であるが、看護婦においても雇入れ時のツ反応検査が施行されていなかったこともあり、今後の結核院内感染対策の一環として病院職員を対象に二段階ツベルクリン反応検査を行った。その結果みられたブースター現象について詳細に検討したので、考察を加え報告する。

対象と方法

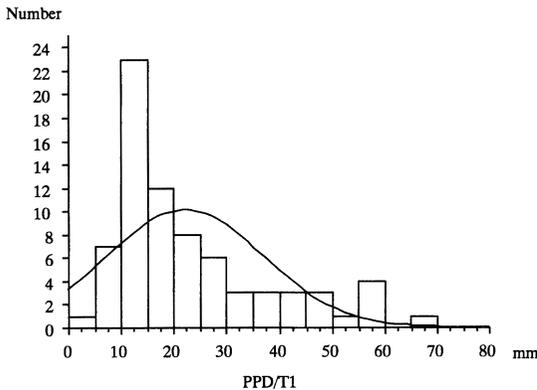
対象は、伊万里市立市民病院の全職員83名のう

ち、結核の既往があるものや過去のツ反応が明らかに強陽性であったもの、皮膚疾患などの理由によりツ反応検査を受けなかったものなどの8名を除いた75名である。職種別の内訳、性別、年齢分布およびBCG接種歴については、Table 1に示した。

方法は、問診ののち本人の同意を得て、呼吸器内科医2名によって、0.5µg/mlの濃度に溶解した精製ツベルクリン液0.1mlを前腕部に接種した。48時間後に同2名の医師によって発赤長径を計測し、硬結、二重発赤、水疱・壊死の有無を記載して、発赤径9mm以下を陰性、発赤径10mm以上で硬結を伴わないものを弱陽性、硬結を伴うものを中等度陽性、二重発赤や水疱・壊死を伴うものを強陽性と判定した。

この結果、強陽性者および中等度陽性ではあるが発赤径が30mm以上であった者19名と、2年以内にツ反応検査を受けていた1名、および2回目の検査に同意が得られなかった者3名の計23名を除いた52名(Table 1)に対して2週間後に、1回目と反対側の前腕部に同様の方法で2回目のツ

Fig. 1 Frequency distributions of size of the first tuberculin reaction (PPD/T1) in 75 study participants



反応検査を行った。なお、この52名のうちBCG接種歴が確かなものは48名であり、全例が中学生以前に接種を受けていた。

成 績

1) 1回目のツベルクリン反応検査結果

75名の病院職員に対して施行した1回目のツベルクリン反応検査の結果は、強陽性15名、中等度陽性51名、弱陽性1名、陰性8名であり、発赤径(PPD/T1)の平均値±標準偏差は 22.3 ± 14.8 mm、最小値4mm、最大値66mmであった。強陽性者の発赤径の平均は 45.1 ± 12.0 mm(29~66mm)、中等度陽性者は 18.2 ± 8.4 mm(10~45mm)、弱陽性の1名の発赤径は11mmで、陰性者では 7.0 ± 1.8 mm(4~9mm)であった。発赤径の分布をFig.1に示したが、10~15mmをピークとして、それよりも大きな反応にはぼなだらかに広がる正規分布である。なお、強陽性者については念のために胸部X線検査を行ったが、陈旧性の変化を含め結核性病変を疑わせる所見は認められなかった。

2) 2回目のツベルクリン反応検査結果とブースター現象

1回目に強陽性もしくは発赤径30mm以上の中等度陽性であったものなどを除いた52名に対して2週間後に行った2回目のツベルクリン反応検査の結果、新たに強陽性と判定されたものが16名あり、中等度陽性が34名(うち発赤径30mm以上が8名)、弱陽性者はなく、陰性は2名のみで1回目に陰性で

Fig. 2 Frequency distributions of size of the second tuberculin reaction (PPD/T2) in 52 study participants

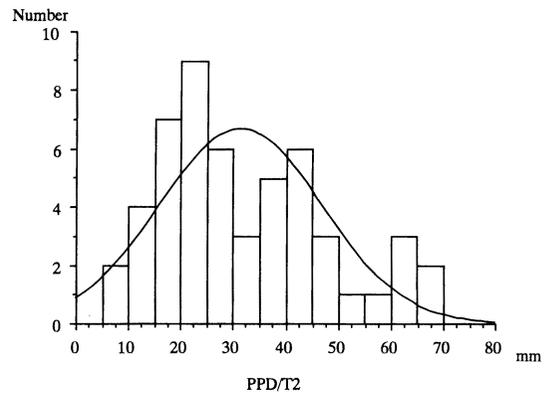
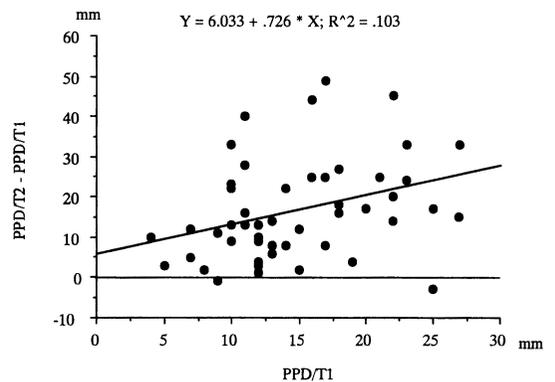


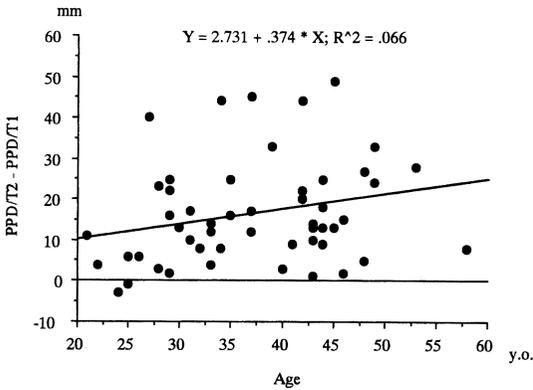
Fig. 3 Correlation between the size of the first tuberculin reaction (PPD/T1) and the size of reaction on booster effect (PPD/2-PPD/1) in 52 study participants



あった8名中6名は陽性と判定された。発赤径(PPD/T2)の分布では(Fig.2)、20~25mmをピークとしてやや不規則ではあるが正規分布で、全体の発赤径の平均値±標準偏差は 31.5 ± 15.5 mm(8~67mm)であった。この52名についての1回目の発赤径の平均は 14.7 ± 5.6 mm(4~27mm)であり、平均値でも16.8mmと著明なブースター現象を認めた。

次に、PPD/T1と、1回目と2回目の発赤径の差(PPD/T2-PPD/T1)、すなわち、ブースター現象との関連について検討した。Fig.3に示すように、統計学的には有意($p=0.020$)であるもののこの両者

Fig. 4 Correlation between the age and the size of reaction on booster effect (PPD/2-PPD/1) in 52 study participants



の相関関係は弱く ($r=0.321$), 1 回目のツ反応が大きいものほどブースター現象が著明に認められるとは断定できなかった。また, このグラフからも解るように, ブースター現象によると考えられる発赤径の変化が 40mm 以上あるものが 5 名, 30~39mm が 3 名, 20~29mm が 10 名存在しており, 20mm 以上のものの合計が 18 名, 34.6% であった。

3) 年齢とブースター現象との関連

二段階ツ反検査が施行された 52 名について, 年齢と PPD/T2-PPD/T1 との相関について検討した。年齢は 21 歳から 58 歳までで, Fig. 4 に示すように, この両因子の相関関係は極めて弱く (r

$=0.256$), 有意差も認められなかった。

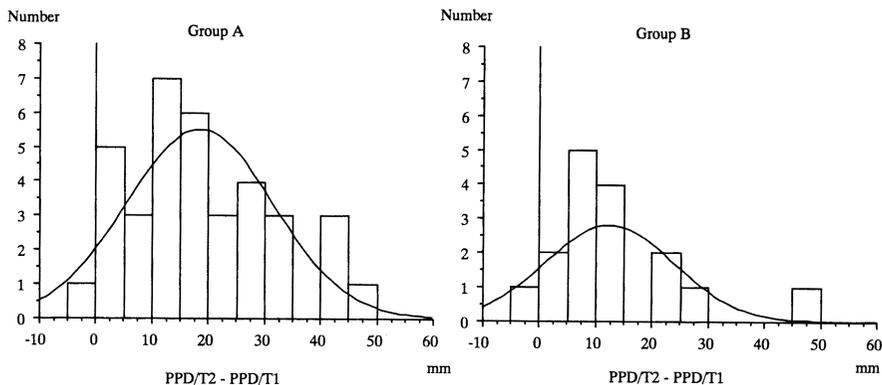
4) 職種によるブースター現象の相違

医師, 看護婦, 臨床検査技師および放射線技師のように患者や検体などとの接触が多いと考えられる職種 (A 群; 36 名) と, 事務職, 薬剤師, 栄養給食部のように接触があまりないと考えられる職種 (B 群; 16 名) との間で, ブースター現象の違いがあるかを検討した。Fig. 5 に各群の発赤径の差の分布を示したが, A 群の PPD/T2-PPD/T1 の平均は $18.6 \pm 13.0\text{mm}$, B 群は $12.6 \pm 11.4\text{mm}$ であり, この両者間に統計学的な有意差はみられなかった。

考 察

院内で排菌陽性の結核患者が予測外に発生した場合, 医療従事者に対して定期外接触者検診が行われ, 患者の感染危険度指数 (最大ガフキー号数 × 咳嗽の持続時間) や接触の密接度を考慮したうえで, ツ反検査を施行して感染の有無を判断し, 化学予防の適応などを決めることになる³⁾。ツ反応の実施方法としては①感染後に自然陽転する時期 (3~8 週) 以降にツ反応を行い, 以前の反応と比較する方法と, ②暴露直後のツ反応が強陽性以外のものに対して 2 カ月後に再ツ反応を行って 1 回目と比較する方法がある。①の場合, 以前のツ反応の大きさが不明の場合には感染の有無の診断は極めて困難であり, 反応が極めて顕著な場合に感染を疑うことになると思われる。採用時などに

Fig. 5 Comparison of the frequency distributions of the size of reaction on booster effect (PPD/2-PPD/1) between Group A (doctor, nurse, medical technologist and radiographer) and Group B (pharmacist, nutritionist and clerical staff)



ツ反応が1回のみ行われ、陰性でもBCGが接種されていない場合は、以前に比し20mm以上大きくなった場合には感染を疑い、②の場合も1回目より20mm以上大きくなっていれば感染を疑うという見解が、結核予防会で仮の判定基準案として示されている⁴⁾。これは、ブースター現象に関する過去の多くの検討^{5)~7)}から、20mm以上の発赤径の差はブースター現象のみではみられることが少ないという考えに基づいていると推測される。しかし、我々の検討結果では、予想以上に著明なブースター現象が認められ、発赤径の差(PPD/T2-PPD/T1)が20mm以上のものが52名中18名(34.6%)も存在しており、仮にこれらについて接触者検診としてツ反応検査が行われていた場合、ブースター現象を結核の感染によるものと誤認した恐れがあったと考えられる。

今回このように著明なブースター現象がみられた要因について考察する。まず、ツ反応検査手技および計測の精度については、全例を2名の医師によって同時に施行しており、特に問題はないと思われる。年齢に関しては、結果(Fig.4)で示したように、少なくとも20歳台から50歳台のいわゆる勤務年齢層では年齢とブースター現象には明らかな相関はみられず、年齢の高いものほどBCG接種より長い年月が経っていることや、過去に結核の感染を受けている可能性が高いことによる影響は明らかにならなかった。医療従事者という職種の特異性については、特に看護婦、検査技師および医師では知らぬうちに結核菌を吸入している可能性が高く、この場合はツ反応が増強されると考えられ、事実、1回目のツ反応検査でかなり強い反応を示したものも少なくなかった。しかし、このことがブースター現象を増強させる因子となるかどうかは、結核菌感染によるツベルクリン過敏性がどのくらいの年月で減衰してくるのかがよく解っていないため⁸⁾⁹⁾、不明である。すなわち、2回目の検査でみられた反応が、すべて小児期のBCG接種により獲得された過敏性反応なのか、一部は過去の結核感染によるものかを識別することは不可能であるが、特に2回目のツ反応で著明な強陽性を示したものの中には、かなり以前に感染

を受けていて1回目の検査時にはツベルクリン過敏性が減弱していたものが存在している可能性は否定できないのではないと思われる。集団感染などで結核感染時期が明らかで、かつBCG接種歴のある群でのツ反応の大きさの年次推移などが、今後明らかになることが望まれる。また、非定型抗酸菌の感染によっても結核菌ツベルクリン反応が陽転し、その皮膚過敏性は比較的急速に減弱することが知られており¹⁰⁾、非定型抗酸菌の暴露による影響なども考慮する必要があるのかもしれない。今回、病院職員のなかで感染暴露を受けやすいと考えられる職員とそれ以外の職種によるブースター現象の比較を行ったところ両群間に有意差は認めなかったが、n数が少なかったこともあり、今後、医療機関以外での成績との比較ができれば極めて興味深いと思われる。

結核蔓延状況が改善してきた現在こそ、若年者の大部分が結核未感染であるために、逆に集団感染の危険性は高くなっていると考えられる。感染予防対策が大切であることは当然であるが、予期せず結核菌の暴露を受けた場合の対応は、発病者を抑制しさらなる感染の拡大を防止するうえでも極めて重要である。海外での報告と同様に¹¹⁾、今回の検討結果からも、結核感染源との接触があったツ反応を行った場合、真の感染者なのかどうかの判断は二段階ツベルクリン反応検査法によるデータがない場合には極めて困難であることが示唆された。前述の感染源に暴露後のツ反応解釈についての仮の判定基準案でも、前もって二段階法でツ反応検査が行われている場合、2回目の結果が陰性のときは今回陽性、2回目の結果が10mm以上なら今回10mm以上大きくなっていれば感染を疑う、と提案されている。今後、すべての医療機関において、少なくとも新規採用者に対しては二段階ツベルクリン反応検査を採用する必要があると考えられる。

文 献

- 1) 日本結核学会予防委員会：結核の院内感染対策について。結核 1998；73：95-100。
- 2) 青木正和：結核の院内感染。JATAブックスNo. 12, 財団法人結核予防会, 1998；76-79。

- 3) 厚生省地方医務局長協議会：結核院内感染防止—国立病院・療養所 結核院内感染防止のための指針—, 財団法人厚生共済会, 1998; 14-18.
- 4) 青本正和：ヴィジュアルノート結核—院内感染防止ガイドライン—, 財団法人結核予防会, 1998; 60-61.
- 5) 泉 淳, 横田英夫, 熊谷美津子, 他：BCG 既接種者におけるツ反検査のブースター効果. 日本医事新報 1983; 3102: 43-49.
- 6) Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, Germain YS : The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994; 120 : 190-198.
- 7) Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RU : The influence of Calmette-Guérin Bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142 : 24-28.
- 8) 森 享：ツベルクリン反応検査. JATA ブックス No. 5, 財団法人結核予防会, 1996; 35-41.
- 9) 横田英夫, 熊谷美津子, 泉 淳, 他：高齢者のツベルクリン反応成績—特にブースター現象について. 日本医事新報 1985; 3201: 29-34.
- 10) ten Dam HG, Hitze KL : Dose BCG vaccination protect the newborn and young infants?. *Bull World Health Organ* 1980; 58 : 37-41.
- 11) de March-Ayuela P : Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 : 815-820.

The Booster Phenomenon in Two-Step Tuberculin Testing of Employees in a Community Hospital

Takeshi FUJII¹⁾, Seiko NAKAYAMA¹⁾, Tamotsu ISHIDA¹⁾, Jun-ichi KADOTA²⁾, Kazunori TOMONO²⁾ & Shigeru KOHNO²⁾

¹⁾Imari Municipal Hospital

²⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

A study was made to clarify to what degree the booster phenomenon was present when the employees in a community hospital in Japan received two-step tuberculin testing (PPD). Of the seventy-five employees, most of all BCG-vaccinated subjects, twenty-three showed strongly positive of more than 30 mm of induration at the first test (PPD/T1), and the remaining fifty-two subjects received a second (PPD/T2) after 2 weeks. The second PPD showed a marked increase in reactivity, sixteen subjects newly became strongly positive and six of eight who were initially PPD negative (<10 mm) were converted positive, and the mean reaction size changed from 14.7 ± 5.6 mm (PPD/T1) to 31.5 ± 15.5 mm (PPD/T2). The degree of boosting, measured by the change in millimeters induration size between PPD/T1 and PPD/T2 (PPD/T2-PPD/T1), was correlated with neither the size of PPD/T1 nor the age of the study participants, and was not associated with the difference of the position in the hospital. Thus, we could not explain the factor why such a marked boosting was observed in this study. However, these results indicated that the two-step tuberculin testing is an essential means of distinguishing new tuberculous infection from booster phenomenon. We agree with the current recommendation for routine two-step testing of new employees in the hospital.