

BCG 接種に関する研究

(その1) BCG 接種の副作用について

今村久悦

岩手医科大学第一内科教室(指導 工藤祐三教授)

受付 昭和35年10月20日

第1章 まえがき

Pastuer 研究所の Calmette と Guérin が BCG を発見したのは 1921 年であつた。1922 年にははじめて幼児に対し BCG の人体接種が行なわれ、無害なことが確かめられた。1924 年 Calmette と Guérin は BCG は毒力の安定したものであり、無害のものだと称したのであつた。1927 年 Petroff¹⁾ は BCG の培養の中に有害な菌株のあることを発表し、1930 年には BCG を経口投与された幼児 251 名中 77 名が死亡するという大事件が Luebeck 市に起こり BCG に対し疑惑がもたれたのであつた。そのころより BCG の毒力復帰、安全性に関しては多数の学者の慎重な調査研究が行なわれたのであつた。その後、Luebeck 事件は有毒結核菌を BCG と誤られて接種されたことが判明している。現在において BCG は Calmette らのいうごとく毒力の安定したものではないことが認められている。しかしその性質に多少の変動があつたとしても、それは進行性の結核病変を起こさせるほどのものではなく、単に局所反応において多少の強弱の相違があるという程度であり、BCG は絶対的に安全であると Holm²⁾ も結論している。

最近にいたつて Vorwald³⁾ は珪肺の実験的研究において、BCG の接種群は対照群より病変の強いことを示し、Dubos⁴⁾ もまたこの事実を取り上げるとともに、さらに自身の実験より、栄養低下の状態に BCG を接種した場合に進行性の病変を起こすかもしれぬという危惧を表明した。また Hauduroy⁵⁾ はハムスターの実験において、BCG が進行性の病変を示すと述べた。しかし Dubos も Hauduroy も人体の結核予防の手段として BCG 接種を行なうことに反対しているのではない。

BCG の研究ならびに BCG 接種による結核予防はフランスならびにスカンジナビヤ諸国その他において古くから行なわれているが、わが国においても昭和 12 年以來組織的な研究が行なわれており、昭和 24 年 7 月より法律により 30 才以下のツベルクリン反応陰性者に BCG 接種をやることになつている。

BCG に対する各方面からの調査研究は、わが国においても数多くなされた。しかしその副作用に関しては局所反応に関するもののみが多く、全身反応に関するものはほとんどみられない。私は秋田県男鹿半島在住の結核未感染学童を対象とし、BCG 接種による全身反応および局所反応を調査し、いささか知見を得たので報告する。

第2章 副作用

イ. 接種材料

接種材料として日本ビーシージー製造株式会社製造国家検定済の乾燥 BCG ワクチン (Lot No. V-101A) を用いた。

ロ. 調査時期

昭和 31 年 6 月 3 日より昭和 31 年 8 月 15 日にいたる。

ハ. 調査対象

秋田県男鹿半島所在の船川第一小、鶴木小、野石小、鵜本第一小、北磯小の 2 年生より 5 年生にわたる児童のうち初回接種者 760 名、再接種者 773 名、計 1,533 名、いずれもツベルクリン反応陰性者である。

ニ. 調査方法ならびに調査事項

上記児童に上記乾燥 BCG ワクチン 0.1 cc (BCG 0.05 mg 含有) をそれぞれの上膊外側中央部に皮内接種し、接種後 2 週間目、5 週間目および 10 週間目と 3 回にわたり調査した。

全身反応としては次の事項を調査した。

(1) 自覚症状として、BCG 接種後の各期間における熱発、頭痛、腹痛、嘔気、倦怠感、胸痛、食欲不振、睡眠障害、便通異常について。

(2) 他覚症状として、聴診ならびに打診異常、眼、腋窩リンパ腺、および皮膚の異常について。

(3) 全員間接 35 ミリによるレントゲン検査を実施しレントゲン像上の異常所見の有無について。

(4) レントゲン像上の異常所見者について血沈検査を実施した。

局所反応としては、発赤、硬結、痂皮、膿疱、膿瘍、潰瘍、癬痕等について各期間における発生率、潰瘍の大きさ等について調査した。

第1節 全身反応(表1)

I) 自覚症状

表1 経過期間, 初回, 再回別よりみたBCG接種後の全身反応

(初接種 760名)
(再接種 773名)

経過期間	2 週 後		5 週 後		10 週 後	
	初 (758 名)	再 (771 名)	初 (756 名)	再 (769 名)	初 (723 名)	再 (754 名)
自覚症状						
熱発 (KT 37° 5°C以上)	数 2 %	4 0.5	1 0.1	3 0.4	0 0	0 0
頭痛	2 0.3	0	1 0.1	0	0	0
腹痛	0	1 0.1	0	0	0	0
嘔気	0 0	0	0	0	0	0
倦怠	0 0	0	0	0	0	0
胸痛	0 0	0	0	0	0	0
食欲不振	0 0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0 0	0	0	0	0	0
便通異常	0 0	1 0.1	0	0	0	0
他覚症状						
聴診異常	3 0.4	5 0.7	1 0.1	2 0.3	0	0
打診異常	0 0	0	0	0	0	0
眼フリクテン	0 0	0	3 0.4	0	0	0
所属腋窩リンパ腺腫脹	数 18 %	14 1.8	21 2.8	19 2.5	0	0
皮膚発赤	0 0	0	0	0	0	0

BCG 接種後に微熱, 全身違和等があるといわれるが, 組織だつた研究報告は全くみられていない。私の調査したところでは各期間を通じ総体的にみて, 熱発 (37°5°C 以上) と頭痛のみがわずかにみられ, 他に腹痛と便通異常が各 1 名みられたにすぎなかつた。すなわち,

BCG 接種後に 37°5°C 以上の発熱をきたしたものは, 2 週間後においては, 初回接種 (以下初接という) 760 名中被検者 758 名に対しわずかに 2 名で对被検者数の 0.3% であつた。再接種 (以下再接という) については 773 名中被検者 771 名に対し 4 名で, これは被検者に対し 0.5% であつた。5 週間後になると初接 (初回接種者中の各週間後の被検者数を意味するものとする。再接において以下同様とする) 756 名中 1 名で 0.1%, 再接 769 名中 3 名で 0.4%, 10 週間後になると初接, 再接ともに 1 名もみられなかつた。

頭痛については 2 週間後, 5 週間後にいずれも初接においてそれぞれ 2 名, 0.3%, と 1 名, 0.1% みられたのみで, 10 週間後においては 1 名もみられなかつた。その他の自覚症状はほとんどみられないが腹痛と便通異常がいずれも 2 週間後において, しかも再接にのみ 1 名, 0.1% ずつみられたにすぎなかつた。

II) 他覚症状

各期間を通じ総体的にみて所属腋窩下リンパ腺腫脹がもつとも多く, ついで聴診異常としての呼吸音やや粗雑がみられたがこれとてもわずかの数にすぎなかつた。

聴診異常よりみると 2 週間後においては初接に 3 名, 0.4%, 再接 5 名で 0.7% であり, 5 週間後では, 初接 1 名, 0.1%, 再接 2 名 0.3% でありいずれも再接の場合にわずかに多くみられた, なお 10 週間後では, 初接, 再接ともに 1 名もみられなかつた。

所属腋窩下リンパ腺腫脹についてみると, 2 週後に, 初接 18 名, 2.4%, 再接 14 名, 1.8% にみられ, 5 週間後には初接 21 名, 2.8%, 再接 19 名, 2.5% にみられたが, これも 10 週間後には 1 名もみられなかつた。2 週後より 5 週間後になつてやや多くみられたがいずれも大豆大程度のもので, 化膿したものは 1 例もなかつた。

眼フリクテンについては 5 週後, 初接に 3 名, 0.4% みられたにすぎなかつた。

打診異常ならびに BCG 接種部位以外の他部皮膚発赤出現については初接, 再接ともにみられなかつた。

III) レントゲン検査 (間接 35 ミリ)

対象児童 1,533 名全員に対し BCG 接種時および接種後 5 週後に 35 ミリ間接撮影を実施した。異常所見者には 7 週後さらに実施した。その結果, 表 2 のごとく BCG 接種後 5 週目に浸潤像を呈したものが 2 名, 0.3% いた。また軽い肋膜炎を思わせるような横隔膜の水平像を呈したものが 1 名, 0.1% いたが, 7 週間にはすべて消失した。いずれも再接であつた。

レントゲン有所見者の場合の全身反応の現れ方の関係を見ると表 3 のごとくであつた。すなわち 2 週後, 5 週間後には 3 名ともに各種全身反応を示していた。そのうち発熱がもつとも多くみられた。局所反応としての発赤, 潰瘍は 3 名ともにみられた。しかしこれもごく軽

表 2 病類別, 期間別レントゲン有所見発生数

病類別	経過期間	
	5 週 後 (769 名)	7 週 後
浸 潤 型	2 (0.26 %)	0
肋 膜 炎 型	1 (0.13 %)	0

写真別添 上記はいずれも BCG 再接種者であった。
% は再接種総被検者数に対するものとする。

表 3 レントゲン有所見者の全身ならびに局所反応の現れ方の関係

自覚症状	経過期間			
	2 週 後	5 週 後	7 週 後	10 週 後
熱発 (KT 37°5'C 以上)	3	2	0	0
局所発赤または潰瘍	3(発赤)	3(潰瘍)	0	0
リンパ腺腫脹	0	1	0	0
聴診異常	0	1	0	0

微なものであった。

IV) レントゲン有所見者血沈検査成績

表 4 のごとく BCG 接種より 5 週後のレントゲン 35 ミリ間接撮影で異常所見のあったもの浸潤型 2 名, 肋膜炎型 1 名に対し血沈検査を実施したところ, 浸潤型の A および B はそれぞれ 1 時間値 38 ミリ, 41 ミリであり, 2 時間値 65 ミリ, 95 ミリと高度に促進していた。肋膜炎型の 1 名については, 1 時間値 36 ミリ, 2 時間値 72 ミリであった。しかし, それより 2 週後の, BCG 接種より 7 週後の血沈検査では軽度促進の程度まで回復していた。

第 2 節 局所反応

BCG 接種による局所反応として, 初回接種, 再接種別, 経過期間別に発赤, 硬結, 痂皮, 膿疱, 膿瘍, 潰瘍, 癬痕等の発生状況を調査したのであるが, 実際に問題となるのは大きな潰瘍, 癬痕および膿瘍である。1922 年 BCG がはじめて人体に接種されて以来その接種方法もいく度か改善されたのであるが, 常に問題とされるのは接種局所の反応であり, BCG の受ける不評の大半もここにあった。

表 4 レントゲン有所見者の血沈検査成績

BCG 接種してより 5 週 後	時間値	浸 潤 型		肋膜炎型
		A	B	
同 上	1 時間値	38 ミリ	41 ミリ	36 ミリ
	2 時間値	65 ミリ	95 ミリ	72 ミリ
7 週 後	1 時間値	11 ミリ	14 ミリ	10 ミリ
	2 時間値	20 ミリ	21 ミリ	17 ミリ

I) BCG 接種後の局所反応 (表 5)

初回接種者 760 名, 再接種者 773 名について BCG 接種後の局所反応をみたところ 2 週間後には初回接種者中の被検者数 758 名中 653 名の有所見者があった。再接種者中の被検者数 771 名中よりは 726 名の有所見者があった。すなわち初回接種者中よりは 86.1 %, 再接種者中よりは 94.2 % の有所見者があり, 再接種のほうが多い。

同様にして 5 週間後には初接には 756 名中 666 名

表 5 BCG 接種後の局所反応

(初接種 760 名)
(再接種 773 名)

経過期間	所見 初回, 再接種別	被 検 者 数	有所見者数	局 所 反 応															
				なし	発赤	硬結	痂皮	膿疱	膿瘍	潰瘍	癬痕								
2 週 間 後	初	758	653 (86.1%)	数 105	365	192	58	15	0	23	0	% 13.9	48.2	25.3	7.7	2.0	0	3.0	0
	再	771	726 (94.2%)	数 45	281	271	121	18	0	33	2	% 5.8	36.4	35.2	15.7	2.3	0	4.3	0.3
5 週 間 後	初	756	666 (88.1%)	数 90	120	77	122	2	0	254	91	% 11.9	15.9	10.2	16.1	0.3	0	33.6	12.0
	再	769	726 (94.4%)	数 43	87	76	128	54	0	318	63	% 5.6	11.3	9.9	16.6	7.0	0	41.4	8.2
10 週 間 後	初	723	658 (91.0%)	数 65	0	12	0	0	0	18	628	% 9.0	0	1.7	0	0	2.5	88.9	
	再	754	715 (94.8%)	数 39	0	21	4	0	0	27	663	% 5.2	0	2.8	0.5	0	3.6	87.9	

% は対被検者とする。

(88.1%)、再接で769名中726名(94.4%)の有所見者があり、10週間後には初接で723名中658名(91%)、再接で754名中715名(94.8%)の有所見者があった。いずれも再接のほうに有所見者が多い。

有所見者についてさらに細かにみると、発赤、硬結については2週間後にはなほだ多くそれぞれ初接48.2%、再接36.4%、初接25.3%、再接35.2%となっているが5週間後になると発赤については初接15.9%、再接11.3%となり、硬結については初接10.2%、再接9.9%となり2週間後に比し大いに減少している。2週間後において発赤については初接に多く、硬結については再接に多いという現象を呈している。ところが痂皮ならびに潰瘍についてみると2週間後に比し5週間後が多くなっている。ことに潰瘍については5週間後にはなほだ多くなっている。すなわち痂皮については2週間後の初接7.7%、再接15.7%が、5週間後になると、初接16.1%、再接16.6%となり、潰瘍については、2週間後の初接3.0%、再接4.3%が5週間後には初接33.6%、再接41.4%と約11倍に急増しているのが目立つ。痂皮については、2週間後には、初接に比し再接のほうか約2倍多くなっていることもまた目立つものであった。10週間後には癩痕のみが断然多くなっているのは当然のことである。なお今回の調査では潰瘍はきわめて小なるものが多くほとんど1~3mmくらいであった。10週間後に癩痕が多いのもそのためと考えられる。

II) 経過期間別潰瘍発生状況(表6)

BCG接種後の潰瘍の発生状況を、その大きさの角度から経過を追って調査してみた。すなわち2週間後にはすでに初接に23名(3%)、再接に33名(4.3%)の潰瘍がみられた。しかしこれはすべて1~4mm、ことに1~2mm程度の潰瘍であった。5週間後になると初接254名、再接318名となり2週間後の約11倍に増加している。これも細かにみると1~4mmの小潰瘍が大部分であった。すなわち5週間後には1~4mmのものが初接に237名(31.3%)、再接に275名(35.8%)となり、5~9mmのものが初接17名(2.2%)、再接43名(5.6%)でほとんどが小潰瘍であった。10週間後になると治癒癩痕が多くなるがそれでも初接に18名、再接に27名の潰瘍が残っていた。すなわち1~4mmのものが初接に14名(1.9%)、再接に21名(2.8%)あり、5~9mmが初接に4名(0.6%)、再接に6名(0.8%)みられた。

今回の調査で10mm以上のものは各経過期間を通じて1名もみられなかった。

第3章 総括ならびに考案

結核予防の目的でBCG接種が行なわれて以来これ

表6 経過期間別潰瘍発生状況

経過期間 初再接別		2週間後		5週間後		10週間後	
		被検者数 (初758名 再771名)	被検者数 (初756名 再769名)	被検者数 (初723名 再754名)	被検者数 (初723名 再754名)	被検者数 (初723名 再754名)	被検者数 (初723名 再754名)
大きさ	1~4 mm	初	数 23 % 3.0	数 237 % 31.3	数 14 % 1.9	数 14 % 1.9	数 14 % 1.9
		再	数 33 % 4.3	数 275 % 35.8	数 21 % 2.8	数 21 % 2.8	数 21 % 2.8
5~9 mm	初	数 0 % 0	数 17 % 2.2	数 4 % 0.6	数 4 % 0.6	数 4 % 0.6	
	再	数 0 % 0	数 43 % 5.6	数 6 % 0.8	数 6 % 0.8	数 6 % 0.8	
10mm以上	初	数 0 % 0					
	再	数 0 % 0					
計	初	数 23 % 3.0	数 254 % 31.3	数 14 % 1.9	数 14 % 1.9	数 14 % 1.9	
	再	数 33 % 4.3	数 318 % 39.6	数 21 % 2.8	数 21 % 2.8	数 21 % 2.8	

% は对被検者を示す。

を有効とするもの、また無効とするもの等数々の意見があった。しかし現在BCG接種の有効なることは諸家の認めるところでありなれば疑うところはない。それにもかかわらず未だに一抹の不安を抱かせるのは、誤報とはいいいながらBCG以外のワクチンとBCGを誤り接種したり、不注意から有毒人型結核菌を混入したために起きた数々の不幸な事件があったことによるものと思う。すなわちUstvedt⁶⁾はBCG以外のワクチン注射により接種結核が生じ、これが、一時は間違つて、BCGによるものとされたと報じているし、Wasz-Höckertは百日咳ワクチン注射後の、結核性脳膜炎発病を報告しているが、わが国においても兵庫県道場村事件、秋田県松ヶ崎事件、宮城県岩ヶ崎事件等報告されている。しかしいずれも後の調査により、BCGとは無関係であることが確認されている。しかるにかかわらず、BCG接種による全身的副作用については、なら組織だつた研究報告はない。

私は秋田県男鹿半島在住の学童、労働者、ならびに一般民を対象とし、昭和31年より昭和33年にわたり、BCGに関し、その接種後の全身ならびに局所的副作用について調査し、次の知見を得ることができた。

第1節 副作用について

BCG接種後の副作用についてこれを全身反応(さらに自覚症状と他覚症状とに分かつ)と局所反応とに分

かち、初回接種者 760 名、再接種者 773 名について、それぞれ BCG 接種より 2 週間後、5 週間後、10 週間後の 3 回にわたり調査研究をした。

(1) 全身反応

まず自覚症状についてはわずか 0.3~0.5% 程度に発熱、頭痛等がみられた。2 週間後に多くしかも再接にわずかに多いが有意の差とはいいがたい。Radossa-Vlievitch および Gernez-Rieux は治療の目的で BCG を接種したところ発熱、腹痛、関節痛等があつたといっているが、これは結核患者に接種した場合であり多少意味が違うものと考えられる。高橋⁷⁾ は全身反応は風邪くらいであり、少ないと述べているが詳細なる報告はない。また Quaiser⁸⁾ は局所反応以外の全身反応は全くないとしている。私の調査では自覚症状は以上のごとくわずかながらあるとはいえ、ほとんど平常人と変わりなく、したがって著明なる自覚症状はまずないといつてもよいと考える。

他覚症状については所属腋窩リンパ腺の腫脹が 2.5% 前後にみられた。再接に比し初接のほうがやや多いが、これとても有意の差というほどではなかつた。聴診異常(呼吸音粗糙)が 0.6~0.1% 前後みられた。2 週間後の調査に多かつたが、呼吸音粗糙は気管枝壁粘膜の腫脹、分泌増加によるとされているが、これが BCG アレルギーによる病変のためかどうかはなお今後の検討を要するものと思う。5 週間後の調査で初接に 3 名 (0.4%) のフリクテンがみられた。またこの時期に 3 名のレントゲン異常所見者(浸潤型 2 名、肋膜炎型 1 名)をみている。

BCG 接種により所属腋窩リンパ腺が腫脹することは外国では多くの報告がみられる。わが国ではまれであるとされている。私の調査したところでは初接に 18 名 (2.4%)、再接に 14 名 (1.8%) みられ、全身反応中の他覚症状ではもつとも多かつた。しかしいずれも大豆大のもので化膿したものは 1 例もなかつた。

BCG 接種に関係して結節性紅斑が発生するという報告が Imerslund⁹⁾、Kristenson¹⁰⁾ らの外国文献にはみられるがわが国では左様な報告はない。私の調査でも 1 名もなかつた。

Paalsson¹¹⁾ は BCG 被接種者が陽転時に、フリクテンを伴うことが多いという報告をしている。しかし詳細な報告はない。私の調査では上述のように初接の 5 週間後に 3 名 (0.4%) がみられた。要するに BCG 接

種による全身反応としての他覚症状は所属腋窩リンパ腺腫脹がやや多くみられるのみでは他はさして問題とするほどではないといえる。

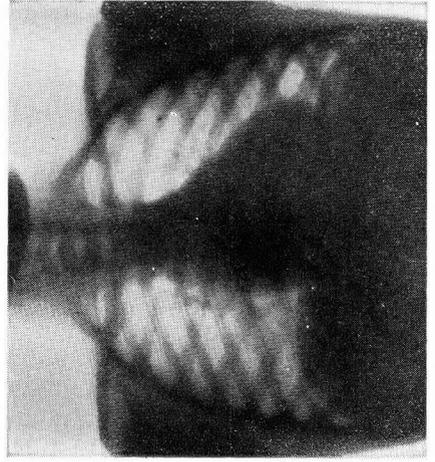
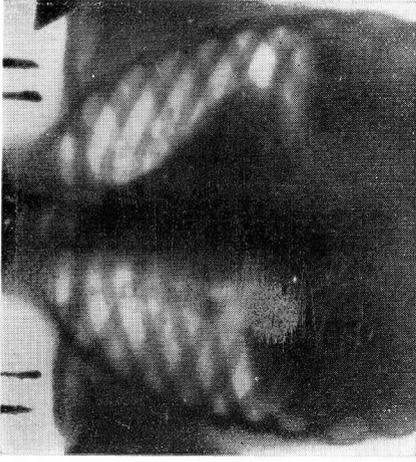
Wail-Hallé および Turpin¹²⁾ が BCG 被接種者に偶発した非結核性肺病変が誤診の原因となることを指摘して以来 Birke¹²⁾、Wallgren、Cassar からも注意すべき各種の非結核性肺疾患、すなわち異型肺炎、胸腺肥大、気管枝拡張症等をあげている。今回経験したものはなんら原因となるべき疾患も認められず、表 3 のように軽微なる発熱と局所発赤およびリンパ腺腫脹とを認めるほかは平常となんら変りない点より考えると、該浸潤は非結核性とはいえ、BCG 接種が刺激となり誘発されたものとも考えられる。

ノールウェー、デンマーク^{13)~16)} で BCG 接種より腋窩リンパ腺の化膿を起こしそれが骨、関節の結核を起こし、あるいは全身のリンパ腺結核を起こし、死にいたらしめたということがあるが今日の進歩改善された BCG 接種からは到底考えられぬことである。

(2) 局所反応

局所反応については、2 週間後には初接、再接ともに発赤 (36~48%)、硬結 (35~25%) が多い。潰瘍はわずか (4~3%) で直径 1~4 mm のごく小さいもののみであつた。5 週目で初接、再接ともに潰瘍が急増 (33~41%) している。私の調査成績を他のほぼ同条件の調査成績に比較してみると、朽木¹⁷⁾ は初接 3.5%、再接 8.1% となり抗研では初接 40~85%、再接 92% ないし 100%、室橋¹⁸⁾ は直径 5 mm 以下は 4%、10 mm 以上はわずかに 0~0.56% としており、報告者によりまた報告年代により区々であるが、私の調査では、朽木、室橋よりははるかに多いものであり、抗研の調査よりは少ないものであつた。朽木、室橋でも直径 1 mm の潰瘍でも潰瘍として数えるならば、少なくとも私の調査成績くらいにはなるものと考えられる。10 週後の調査では初接、再接ともにほとんど癩痕 (87~86%) となり治癒していた。膿瘍は、初接、再接ともにいずれの時期においてもみられなかつた。要するに現在結核予防法に定められている BCG 接種方法により実施した場合(私もこれによる)では、結核未感染者に接種するかぎり、初接でも、再接でも潰瘍発生はかなり (33~41%) 認められるが小潰瘍がほとんど大多数を占めている。しかし混合感染の機会は相当にあると思われるので BCG 接種の実施上注意を要することはいうまでもない。

肋膜炎

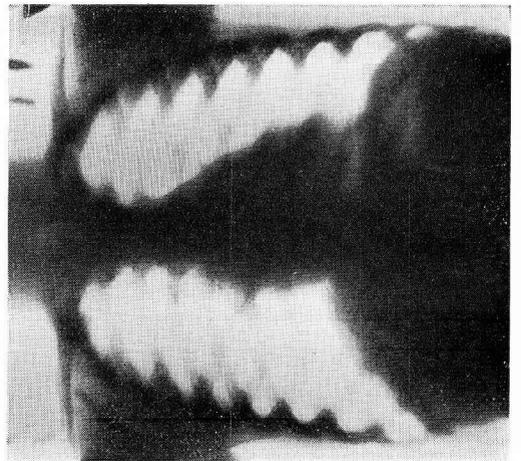
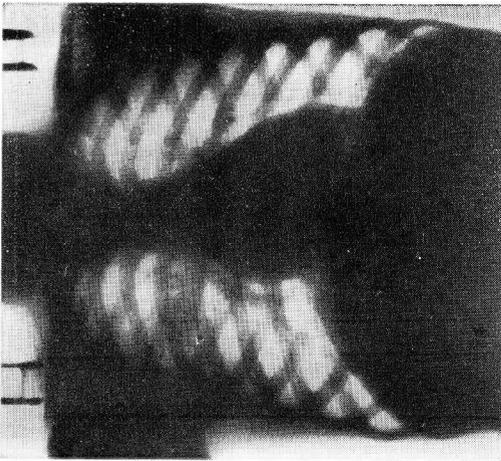


5 週間後

7 週間後

潤浸型

A



B

