

第61回総会特別講演

BCG 接種の現状と問題点

橋本達一郎

筑波大学基礎医学系

受付 昭和61年11月28日

The 61th Annual Meeting Special Lecture

BCG VACCINATION IN THE WORLD TODAY

Tatsuichiro HASHIMOTO*

(Received for publication November 28, 1986)

BCG vaccination against tuberculosis has been carried out for more than half century since the birth of BCG vaccine. The progress and problems of BCG vaccination in the world were briefly reviewed here in two aspects, protective effectiveness and complications, especially during recent 10 years.

1. General status of BCG vaccination today

In most countries, intradermal injection with freeze-dried BCG vaccine is being performed in young children, particularly new-borns and infants in developing countries. Percutaneous BCG vaccination, now being conducted in a few countries, has less complications but varied effectiveness. The BCG strain, dosage and viability of the vaccine have carefully been selected in each country, especially for young children, as these factors were found to be closely related to the effectiveness and complications of the BCG vaccination.

2. Effectiveness of BCG vaccination

It is surprising that the efficacy of BCG vaccination has extensively been disputed up to the present, because the most reliable controlled trials carried out since 1930, had shown very much disparate results of protective effectiveness from none to some 80%. A well-designed large-scale controlled trial with the secured freeze-dried BCG vaccine was carried out recently in South Indian in order to verify the efficacy of BCG vaccination. However, the South Indian trial gave no protection against bacillary pulmonary tuberculosis in children and young adult throughout 15 years of follow up.

Explanations and hypothesis have been proposed so far for the unexpected results of the South Indian trial, and vaccine dose (viability), infectious with atypical mycobacteria and weak pathogenicity of infectious tubercle bacilli in local area were taken up for the possible causes. Although until present any hypothesis has not yet been confirmed, it can be said that the BCG vaccination may not always be effective in some area of the world.

As the South Indian trial gave no direct information on the efficacy of BCG vaccine in childhood type tuberculosis, a policy to continue BCG vaccination in young children was recommended. Also a number of the retrospective studies had shown the protective effect of BCG vaccine against

* From the Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba, Sakaramura Niiharigun, Ibaraki 305 Japan.

lharagi 305 Japan.

childhood tuberculosis. However, the controlled BCG trial in infants was desired in the future and recently the case-control study in children was carried out to prove the efficacy of BCG vaccination in tuberculosis contacts.

3. The complications of BCG vaccination

The BCG vaccine should be highly effective with less complications. However, the stronger the BCG strain used the more the complications in terms of the suppurative lymphadenitis in young children, as shown in the comparison of vaccine strains between French and Japanese in the field study. As a result, the vaccine of stronger strain which may be more immunogenic, had to be adjusted in the dosage to expect acceptable complications.

More serious complications such as disseminated BCG infectious had never been systematically determined on a world-wide scale. On behalf of IUAT, A. Lotte et al had the first time systematically calculated the incidence of serious complications of BCG vaccination on a world scale. The number of disseminated BCG infectious (non-fatal and fatal) and post-BCG diseases were disclosed in the comprehensive study. Although the incidence of the serious BCG complications was extremely low, this survey is very useful for decision of BCG vaccination policy in the future along with the protective effectiveness of BCG vaccination in the area.

はじめに

BCGの創始者 A. Calmette がはじめて BCGの人体接種を行ってから、既に65年の年月が経過し、全世界で14億人以上の人々が BCG による予防接種を受けた。しかし現在、開発途上国をはじめとして全世界の結核は制圧されておらず、地球上からの根絶に成功した痘瘡に比べて結核は今なお毎年300万人以上の死亡者を出し、途上国では大きな保健衛生上の問題になっている。2000年までに全世界の結核を制圧することは、われわれの悲願であるが、このため今日の BCG 接種の現状を確実に把握し、その問題点を明らかにして結核制圧に最も有効に役立てる方策をたてることが望まれる。

およそワクチンによる予防接種においては、有効性と副作用が根本問題であることは論をまたないが、BCG 予防接種ではこの二点について現在に至るまで半世紀以上にわたって論争が絶えず、現実には結核予防の武器として欠くことのできないものとみなされながら、最近まで BCG 人体接種の有効性と副作用に関して、問題を提起し続けているのが世界の現状である^{1)~3)}。ここに我が国と世界における今日の BCG 接種の現状、問題点を概説することにした。

1. BCG 接種状況 (ワクチン, 接種技術と対象)

今日世界で最も広く用いられている BCG 接種方法は、乾燥 BCG ワクチンを用いる皮内注射法である。これは接種の有効性と副作用を考慮した上での技術的な解決方

法であった。効果が保証され、かつ安定している BCG ワクチンを用いるという見地から、乾燥ワクチンの実用化は決定的に有利であり、現在液体 BCG ワクチンを部分的に使用している国は、技術的な困難がまだ克服できない僅かの国々に過ぎない。

しかし BCG 乾燥ワクチンの製造技術にはかなりの困難が伴うため、WHO や UNICEF の援助によって全世界にまたがる WHO の 6 地域では各地域につき 2~3 の乾燥ワクチン製造所が建設され、国際的水準のワクチンの製造が行われてきたが、その歩みは遅い、多くの途上国は、輸入の乾燥ワクチンに依存しており、我が国からは世界の 50 カ国以上に皮内注射用の乾燥ワクチンを供給している。

BCG ワクチンの製造に用いる菌株としては、性状の異なるいくつかの変異株が使用されているが、最も多く用いられているのは免疫原性及びウイルレンスの強いことが動物実験によって証明されているフランス株である⁴⁾。

ワクチン使用菌株が、ワクチンの有効性と副作用に関与していると考えられるため、菌株の選択は重要な問題となっているが、後述するようにこの問題はワクチンの実用価値からみてまだ解決されていない。表 1 には動物におけるウイルレンスの強さと、小児でのツベルクリン感作力の強さから作製したスコアを BCG 菌株の「強さ」として並べたものであるが⁵⁾、各国ではそれぞれの菌株をその実用的見地から使用しているのが現状である。我が国で使用されている日本株は、スコアは大きくないが、人体接種後のツ反応陽転率は高く、副作用が少ないことが

表1 BCG菌株の強さの順位
—実験動物ウイレンス・小児ツベルクリン感作—

BCG 菌株	スコア(平均)
モロ株 (ブラジル)	4.8
フランス株 (1173P2)	4.3
デンマーク株 (1331)	4.0
ソ連株	4.0
スウェーデン株	3.8
マドラス株 (旧) (インド)	3.5
日本株 (トウキョウ172)	3.0
グラクソー株 (イギリス)	2.0
プラーグ株 (チェコスロバキア)	1.0

(Ladefoged 1976)

表2 各国の皮内接種用BCGワクチンの力価限界
(成人, 小児用ワクチン)*

	ワクチン菌株	生菌数(100万/ml)	
		下限	上限
日本	日本株	20	50
フランス	フランス株	1	10
オーストラリア	フランス株	7	15
オランダ	フランス株	1	10
フィリピン	フランス株	2	8
デンマーク	デンマーク株	3	7
ドイツ	デンマーク株	1	3
イギリス	グラクソー株	8	26
ソ連	ソ連株	10	30
ブラジル	モロ株	2	10

(WHO 1979, 橋本 1986)

* 乳幼児は 1/2~1/4 量接種を推奨

認められている。使用菌株が決定されると、いわゆる Seed-lot システムの採用でワクチン菌株の変異を防止し、ワクチン生菌数の上下の限界をきめて(表2)⁶⁾、各国それぞれに質、量ともに安定した乾燥ワクチンの供給をはかっている。

次にワクチン接種法としては、大多数の国、ことに途上国では皮内注射法が用いられており、経皮接種法は日本、アメリカが全国的に、フランス、中国では部分的に採用されており、その他少数の国々に使用が限定されている。BCG 経口投与は結核予防のためには現在殆ど用いられていない。皮内注射法の利点はワクチン接種量の確実性にあり、種痘用の二また針による経皮接種法との比較はこれを実証し⁷⁾、同一ワクチン使用の際、皮内注射法の方がより強いツベルクリン反応、即ち免疫効果を与えている。また我が国では金森によって島根県において、経皮接種の技術の改善が免疫効果を増大させることが示

次に BCG 接種対象についてみると、主として新生児から学童までに重点がおかれている。ことに途上国では年齢の低い子供が対象になっており、各国の予防接種拡充プログラム (EPI) では、0 歳児への BCG 接種が是認されている。1 歳以下の幼児に高い接種率で乾燥 BCG 皮内注射を行うことが多くの途上国では現在目標とされている。

表3 我が国のBCG接種者数の年次推移

	総数	定期			定期外
		乳幼児	小・中学校	その他	
	千人	千人	千人	千人	千人
昭和47年	4,489	1,734	2,183	544	28
48	4,039	1,591	1,908	516	24
49	2,430	1,306	931	165	29
50	1,703	1,033	593	49	27
51	1,888	1,080	767	18	23
52	2,027	1,101	897	3	26
53	2,226	1,204	992	7	23
54	2,489	1,215	1,251	—	19
55	2,842	1,357	1,471	—	14
56	2,856	1,360	1,481	5	11
57	3,127	1,375	1,741	1	10
58	2,810	1,366	1,434	2	8
59	2,846	1,394	1,444	—	8

されている⁸⁾。

我が国では表3に示すように、最近毎年ほぼ280万人がBCG経皮接種を受けており、乳幼児と小・中学生がそれぞれ半数を占めている。我が国の乳幼児に対する接種率は昭和59年には平均90.5%の高率に達している⁹⁾。ことに昭和55年以来、毎年130万人以上の乳幼児がBCG接種を受けており、できるだけ早い年齢での接種が予防委員会によって勧告されている¹⁰⁾。

2. BCG 接種の有効性

以上述べたように BCG 接種は、ワクチン及び接種方法の改良によって技術的な面は進歩したが、最も重要な有効性について現在に至ってもなお疑問が残っているということは注目すべき事実である。BCG 接種の効果を人体接種によって最も科学的に厳密に評価する方法として、大規模な野外実験による controlled trial がとりあげられている。この方法では結核未感染の対象に無選択的に BCG ワクチンまたはプラシボの接種を行って BCG 接種群と非接種群をつくり、両群が同一条件下で感染に曝露され、かつ同一方法で結核発病が検出されねばならない。我が国ではかかる意味の controlled trial が行われたことがなく、発病判定時から振り返って過

表4 BCG接種の結核防御効果(8 controlled trials)

	接種対象	接種年	接種時 年 齢 (年)	接種法	追跡期間 (年)	BCG接種群		対 象 群		有効率 (%)
						総 数	結核症数	総 数	結核症数	
1	北米インディアン	1935~ 1938	0~20	皮内	9~11	1,551	64	1,457	320	80
2	シカゴ市幼児	1937~ 1948	~ 3カ月	多刺	12~23	1,716	17	1,665	223	75
3	ジョージア一般住民	1947	6~17	多刺	20	2,498	5	2,341	3	0
4	プエルトリコ一般住民	1949~ 1951	1~18	皮内	5.5~ 7.5	50,634	93	27,338	73	31
5	ジョージア・アラバマ 一般住民	1950	5 ~	多刺	14	16,913	26	17,854	32	14*
6	イギリス都市住民	1950~ 1952	14~15.5	皮内	15	13,598	56	12,699	240	78
7	南インド農村住民	1950~ 1955	全年齢	皮内	9~14	5,069	28	5,808	46	31
8	南インド農村住民	1968~ 1971	全年齢	皮内	12.5	**	133	**	137	0

* 有意差なし ** ほぼ同数

(英MRC 1972, 橋本 1986)

去のBCG接種の有無を分類する retrospective な評価方法が行われてきたため、controlled trial に比べて信頼性が劣るとされてきた。

厳密な controlled trial は対象人数、費用、時間、労力が尨大なものになるので、全世界でも今までに数えるほどしかない。表4は1930年代から現在までの半世紀の間に行われた大規模なBCG接種の有効性に関する controlled trial の代表例をまとめたものである¹¹⁾。

表4の controlled trial では種々の人種を対象とし、接種対象の年齢は幼児、学童、成人に広がっている。接種方法も皮内注射法と経皮接種(多刺接種)法がとられており、No.8の例が乾燥ワクチンを使用した以外、すべてにおいて液体BCGワクチンが用いられた。接種後、効果の判定までのフォローアップの期間は殆どが10年以上に及ぶ長期のものである。

さてこれら八つの controlled trial におけるBCG接種の有効率 [(対照群の発病率-接種群の発病率)/対照群の発病率] % はBCG非接種者発病者の何%がワクチン接種によって防護されたかを示すが、有効率は表4の右端に示すように0から80%の広範囲に広がっていて、高度に有効が3例、無効が3例、そして31%の低い有効率

が2例ある。この結果は世界で実施されるBCG接種はいかなる場合でも有効であるとは言えないことを示すものではなからうか。

この controlled trial の中、1950年代に接種が行われ、以後2.5年おきに15年後まで追跡されたNo.6のイギリスの Medical Research Council によるデータは最も信頼されるデータとして評価されたものであり、最終報告は1977年に出版されている¹²⁾。このイギリスの controlled trial は、表5に示すように、有効率は接種後5年までは87%と高く、10年後までにはこれが70%、68%と低下するが、15年後も56%とかなり高い有効率を保持し、BCGワクチンを一回確実に皮内注射すれば、再接種なしでもその有効性は長期間持続することが示された。

次にBCG皮内注射の効果は表6に示すように肺結核以外の、ことに血行性結核の防護に有効であることが認められた¹¹⁾。即ちBCG接種後15年間のフォローアップで、特に重篤な結核性髄膜炎及び粟粒肺結核はBCG接種によって全く0におさえられているのである。

この結果はBCG免疫の防御機構が菌血症の抑止に強く働くのであろうという考えを示唆している¹³⁾。これは

表5 BCG接種の結核発病予防効果の持続

		0~	2 ½~	5~	7 ½~	10~15年
年間発病率 (1,000対)	非接種群	2.12	2.89	1.30	0.83	0.26
	接種群	0.41	0.38	0.38	0.27	0.10
有効率(%)		81	87	70	68	56

(英 MR C)

表6 BCG接種後15年以内に発病した病型別結核症例数

	結核症例総数	肺結核	結核性肋膜炎	肺門リンパ節腫大	骨・関節結核	結核性髄膜炎	粟粒肺結核	結核性リンパ節炎	結核性肋膜炎	泌尿生殖器系結核他
BCG 非接種 12,867	243	163	51	2	3	5	5		14	
BCG 接種 13,598	56	40	8	1	2	0	0		5	

(英国 MRC 1972)

表7 ツベルクリン反応0~7mm者におけるBCG接種効果

BCG 接種 (皮内)	接種後フォローアップ時の結核発病 (菌2回陽性) 者数						BCG 有効率 (%)
	~2.5	~5.0	~7.5	~10	~12.5	0~12.5 年	
0.1 mg BCG	11	23	25	34	35	128	0
0.01 mg BCG	14	34	17	34	38	137	
Placebo	6	12	29	46	44	137	

(南インド農村 1985)

実際的にはBCG接種の乳幼児結核の防御における有効性を強く支持することになるであろう。イギリスの注意深く非常な忍耐をもって行われたこのBCG接種の結果はその臨床的評価に大きな信頼が寄せられ、既にいくつかのBCG接種に関する悲観的なデータが存在する中で、BCGワクチンの有効性に対する大きな楽観論を広める結果となった。この結果はWHOのBCG接種推進に関する世界政策や我が国におけるBCG定期接種の実施にも強い影響を与えたのである。

BCG接種の有効性に関してイギリスのcontrolled trialによって与えられた上述の楽観論は、1979年に第1報が発表された¹⁴⁾南インドの悲観的なBCG接種結果(接種後7.5年までの総括)によって大きな打撃を、ことに結核予防をBCG接種に頼っている途上国に深刻な影響を与えることになった。南インドのcontrolled trialの結果は現在までに15年間のフォローアップを終えたが^{15) 16)}、表7にその詳細を示すようにBCG接種の有効性は認められなかった。

イギリスのtrialがBCGデンマーク株の液体ワクチンを用いて行われたのに対し、南インドのtrialでは当時ようやく実用の段階に入ったばかりの乾燥BCGワクチ

ンを用いることにし、免疫原性の強いとされるフランス株とデンマーク株を選んで、菌量0.1mgと0.01mgの二通りの皮内注射が実施された。

野外実験の行われた場所は結核と癩の発生率の高い南インドの農村で、約25万人の全年齢の集団を対象に無選択接種が行われ、以後2.5年おきに表7の結果では12.5年まで結核発症例のフォローアップが行われた。結核発病の判定は客観的に細菌学的証明(喀痰中に菌陽性2回を発症とする)がなされた。接種時ツベルクリン反応が0~7mmの人々が表7の対象に選ばれているが、結果はBCG菌株、接種菌量の大小に関係なく、接種後どの時期においてもBCG接種の有効性が認められなかった。Tripathy¹⁶⁾は1986年11月に開催された国際結核連合の国際学会で接種後15年までの結果もBCG接種は無効であったという最終結論を述べている。即ち、ほぼ同数の接種、非接種者対象から発生した結核症例の数はほぼ同数で、その間に有意の差がなかったのである。

南インドにおけるcontrolled trial(表4のNo.8及び表7)はイギリスのtrialによるBCG接種の有効性を、菌株、用量を異にした乾燥ワクチンによって確認しようとする意図の下に行われた国際的な協力実験(インド政

府、アメリカ、WHO)であったため、接種効果が無効であったことが公表されるとともに国際的な調査団が組織され、原因の研究、説明が求められ、無効の理由としていくつかの仮説が提出され、その実験的検証が開始された¹⁷⁾。この結果はインド国内のみならず、国際的にも極めて大きな影響を与えたからである。いくつかの仮説を実験的に証明しようとする試みは1980年以來、多数に出版されている¹⁸⁾。

3. 南インドの BCG 接種無効に対する仮説

およそ予防接種の有効性は、ワクチン、被接種者、病原菌の三者によって規定されるものと考えられる。次にこの三者について接種効果の変動に関係する仮説を見てみよう。

(1) ワクチン

BCG ワクチンは弱毒生菌ワクチンであるので、免疫原性の変動に関与する BCG 菌株とワクチンの一接種量中に含まれる生菌の数がまずワクチンの有効性に関与することは疑われない。表4の8 trials の中、アメリカ南部の trial で接種効果が殆ど無効の例には、ワクチンの接種生菌量が少なかったか、免疫原性の低い BCG 菌株がワクチンに使用された疑いがある。No.8 の南インドの trial も著者が既に指摘しているように³⁾、乾燥ワクチンの力価の不安定性または接種操作の不適切で接種生菌数の低下が生じた疑いがある。最終的に人体に接種された BCG 生菌数が少なければ、有効性を期待することができず、極めて単純で明快な接種無効の理由である。乾燥ワクチンは優れた長所をもつワクチンであるが、その反面、接種には液体ワクチンよりも注意が必要である。

(2) BCG 被接種者の感受性が、人種的、栄養上の理由などから異なっている可能性があり、接種後の抵抗力が弱いことが考え得る。しかしこの可能性は実験的に検討された限りでは余り明瞭でなかった。それよりも、環境因子の影響で接種対象の免疫学的応答が著しく変化している可能性が重視される。なかでも環境ミコプラズマとも言われる非定型抗酸菌による自然感染の影響が、被接種者の結核抵抗性の大きな変動因として考えられている¹⁹⁾。

非定型抗酸菌による感染が蔓延しているアメリカ南部や南インドにおいては、特にこのことが BCG 接種効果の低下をもたらしているのかもしれない。その機序としては非定型抗酸菌感染による BCG 免疫力の進展の阻止、または BCG 非接種対象にも感染によって BCG 接種程度の抗結核免疫を付与する可能性が考え得る。事実南インドの trial では PPD-B による皮膚反応検査によって、その地域では非定型抗酸菌による感作が極めて高率に起こり、殆どすべての子供が10歳までに感作されている事が見出されている¹⁵⁾。

(3) 感染結核菌の病原性

南インドの地域で患者から分離される結核菌のウイレンスが低いことは既に動物実験で証明されており²⁰⁾、かかる弱毒結核菌による感染においては、菌血症の段階で特に抑止力を示す BCG 免疫が有効でないという可能性も考え得る。因みに南インドの trial では感染と発病の間隔が特に長いという特殊な疫学的パターンが観察されており、この理由として感染結核菌のウイレンスが弱いためとも考え得る。BCG による免疫は感染にすぐひき続いて発病する様式の結核に最も有効であることはよく知られている事実である²¹⁾。

これらの仮説のうち、はたしていずれが南インドの BCG 接種無効を説明し得る妥当なものか現在のところはまだ結論をくだすことはできない。いずれにしても BCG 接種は全世界のどの地域でも、常に高い有効性を示すとは限らないことが明らかになったと考えられ、各地域で人体接種の有効性を検証することが必要であると思われる。

4. 乳幼児に対する BCG 接種の効果

上述の南インドの controlled trial は、全年齢の地域住民を接種対象にしたが、結核発病の検出は喀痰に菌陽性2回を指標としたためこの検査ができない乳幼児結核は検出されず、乳幼児への BCG 接種の効果は検討されなかった。これまでの controlled trial でも思春期及び成人に対する BCG 接種の効果は多数検討されたが、乳幼児に対する BCG ワクチンの controlled trial は極めて少なく、多くは retrospective なデータである。BCG 接種無効例に対する仮説のうちで有力な非定型抗酸菌による感作については、乳幼児は比較的その影響をこうむることが少ないと考えられるが、現在までに集積された乳幼児に対する BCG 接種の retrospective な評価はいずれも高い有効率を示し、年長者を対象にした controlled trial が示しているような BCG 接種無効例は見当たらない²²⁾。

近年得られた乳幼児 BCG 接種有効の retrospective な評価は次の如くである^{18) 22)}。マンチェスター及びハンブルグでは新生児に対する BCG 接種が非常に有効であることが報告されており、ドイツでは新生児への BCG 接種の中断が小児結核の速やかな増加を起こしたという報告が見られる。また台湾では新生児への BCG 接種が結核性髄膜炎に対し90%の防御率を示したこと、マレーシアでも子供の髄膜炎の予防に BCG が80%以上の防御を、シンガポールでは新生児期 BCG 接種が、小学校では85%以上、中学校ではほぼ73%の有効率を示したことが報告されている。更に韓国では大病院で治療された子供の結核の調査から BCG 接種による結核防御効果が90%を超えるものであったとしている。

年少児のBCG接種においては、以上の如く有効性を認める結果が多いが、年少児では結核発病が感染後比較的速やかに起こること、血行性結核の特長をもつこと、非定型抗酸菌による感染や、病原結核菌の反復感染の機会が少ないことなどが、BCG接種の有効性が、より多く期待できる理由であると考えられている²³⁾。

しかし乳幼児に対するBCG接種は重要な問題であるので、バイアスの入りやすいretrospectiveな研究のみでは不十分であり、今後できるだけ速やかに乳幼児BCG接種の有効性を科学的に検討するtrialの増加が望まれる。それでも従来の如き大規模なcontrolled trialを乳幼児について試みることは極めて困難になってきている。そこで菌陽性の結核患者に接触した子供達のフォローアップをretrospectiveに試みて、子供の接触者におけるBCG接種の有効性を判定する方法が、case-control studyとして推奨されている²⁴⁾。これはより少ない対象人数と労力、より短い期間でBCG接種の有効性を検定できる長所がある。最近、WHOと協同でタイで実施されたcase-control studyの結果によると²⁵⁾、新たに発見された菌陽性の肺結核患者に接触した1,506人の子供の中から3カ月後に218人の結核発病が認められたが、生後BCG接種を受けた子供からの発病は、BCG非接種の子供達からの発病の約1/2であった。この結果はバンコックにおけるBCG接種プログラムは子供の結核予防に著しい効果をあげたことを示すと結論している。WHOの研究グループは、南インドの悲観的な結果にもかかわらず、BCG接種は幼児に対して継続すべきことを助言したが²³⁾、その正当性がこのタイのcase-control studyによってまず裏付けられたと言えるであろう。我が国では乾燥BCGワクチンの導入以来、また経皮接種法の実施以来、BCG接種の効果についてはcontrolled studyが行われたことはない。現在、我が

国の乳幼児に対するBCG接種率が90%を超える高率となっているが、将来case-control studyの方法によって、接種効果を科学的に評価する必要があると思われる。最近の小児結核性髄膜炎研究会の報告によると²⁶⁾、昭和54年に全国で43例の結核性髄膜炎の発生が見られたが、その中70%の30例は0~4歳の小児で、この中BCG接種を受けたものは3名に過ぎなかったので、高いBCG接種率から考えるとBCG接種が相当数の乳幼児を結核性髄膜炎から防御していると思われる。

5. BCG接種の副作用

BCG接種の実施を決定する因子として、有効性とならぶ重要性をもつ副作用についての現状を述べる。予防接種に用いるワクチンとして理想的なものは、有効性が高く、副作用の低いものであることは言うまでもないが、両者のバランスの上に実際の予防接種が成り立っている。しかしまだ理想的なBCGワクチンは得られていない。既に述べたように表1にはワクチンの「強さ」が実験動物におけるウイレンス（菌の生体内増殖力）に平行するものとして示されており、それが有効性（小児のツベルクリンアレルギー感作程度）とも比例するとされているが、これはまた副作用の強さの順を示唆するものとみなされる。有効性の高い強いワクチンは副作用も強いということになるが、実際に人体接種でどこまでこれが確実に証明できるかは分からない。表1のフランス株は現在世界で最も多く使用されている菌株であるが、強さのスコアの低い日本株に比べると確かに副作用が強い。

表8のフィリピンで実施された野外実験の結果は、副作用として重要な所属リンパ節炎の発現には、BCG菌株、菌量及び被接種者の年齢が関与していることを示している²⁷⁾。まず乳幼児と学童を比較すると、菌株の別なく、乳幼児では接種菌量を半分にしても、リンパ節病変、

表8 各菌株のBCG乾燥ワクチンを皮内注射後の所属リンパ節病変

()は%

ワクチン	菌 株	ワクチン 生菌数 ×10 ⁶ /mg	乳幼児** (0.05mg)				小学校入学生* (0.1mg)			
			人数	所属リンパ節			人数	所属リンパ節		
				全病変***	化膿	穿孔		全病変**	化膿	穿孔
A	フランス株	10.4	1,053	316 (30.0)	51 (4.8)	42 (4.0)	151	0	0	0
B	フランス株	5.2	1,208	233 (19.3)	19 (1.6)	10 (0.8)	162	0	0	0
C	日本株	41.1	1,181	151 (12.8)	4 (0.3)	1 (0.1)	140	0	0	0
D	デンマーク株	3.3	1,039	147 (14.1)	10 (1.0)	4 (0.4)	157	0	0	0

* ワクチン量:1.0 mg/mlの0.1 ml

(フィリピン・セブ市 1977)

** 乳幼児は小学生の半量接種

*** 全病変は腫大、化膿、穿孔を含む

表9 BCG接種の副作用

	例	数
1. BCG初期変化群の異常		
(イ) 接種局所の皮膚病変 (潰瘍, 膿瘍, コッホ現象)		1,349
(ロ) 化膿性所属リンパ節炎		6,000
2. 持続性及び播種性BCG感染(非死亡例)		
(イ) 中耳炎・咽後膿瘍		305
(ロ) 狼瘡, 他の皮膚病変		254
(ハ) 膿瘍(皮下, 筋肉)		23
(ニ) 骨・関節病変		272
(ホ) 多発性リンパ節炎など		31
(ヘ) 腎, 肺, 肺門, その他の病変		208
3. 播種性BCG感染		
全身性病変: 死亡例		35
4. BCG接種続発病変		
(イ) ケロイド, 他		1,354
(ロ) 急性皮膚発疹, 眼病変, その他		540
全	例	10,371

(全世界, 1977年12月まで, IUAT予防委員会, 1984)

即ち腫脹, 化膿, 穿孔の発現が増大している。フランス株(A)と日本株(C)の比較では乳幼児のリンパ節副作用はフランス株の方が生菌数が少ないにもかかわらず, 圧倒的に強い。またフランス株の接種では接種生菌数の低下はリンパ節病変の出現頻度を低下させている(AとBの比較)。表8では副作用(リンパ節病変)の強さの順はフランス株>デンマーク株>日本株のように見えるが, これは表1のワクチンの強さの順位にほぼ相応している。フィリピンではこの野外実験の結果に基づいてフランス株乾燥BCGワクチンの標準接種菌量は1用量0.075mgに減らし, 乳幼児では更にこの半量とし, ワクチンの生菌数の上限は1mlにつき800万個を超えないことが決定されて, 予防接種による副作用の軽減がはかられた。

Lotte及びWasz-Höckertらは国際結核連合(IUAT)のために, 1982年までの文献を調査し, かつ103カ国にアンケートを送って全世界におけるBCG接種の副作用の現状をまとめた(表9)。これはそれぞれ条件を異にするBCG接種の副作用として如何なることがどんな頻度で発生しているのかを広く全世界的に調べた貴重なデータである^{28) 29)}。これには約1万件にのぼる副作用が記録されているが, 1949年から1974年までの25年間に世界187カ国ではほぼ14億人がBCG接種を受けているので, 副作用発現のおよその頻度が推定されるが, 実際はこれよりも多いと思われる。死亡にいたる最も重篤な全身性病変は世界中で35例が報告されているが, この頻度はおよそ1,000万人につき2人の率であり, 極めて稀で

あると言える。

最も多い副作用は表9に示されるように, BCG初期変化群の異常であり, 接種局所の病変と所属リンパ節炎から成っているが, かなり過大な反応のみが報告されており, 実際はかなりの数にのぼるものと推定されている。

この中, 特に所属リンパ節の化膿は最も多いが, この成績ではその頻度は10万人につき4人ないし5人の程度に過ぎない。接種局所外に発生する播種性のBCG病変の中, 骨炎, 膿瘍は約300例が報告されている。骨炎は北欧諸国で多発してBCG接種が中断されたりしたが, 世界的には100万人につき2~3人の頻度で, 多い副作用ではない。即ち化膿性リンパ節炎を除いては, 重い副作用は稀であり, この意味ではBCGワクチンは世界で最も安全なワクチンの一つであると言える。

最後に我が国におけるBCG経皮接種による副作用の現状についてみると, 皮内注射による副作用より, BCG初期変化群の異常ははるかに少ないが, 第61回日本結核病学会総会(1986)において報告されたように最近数年間, 乳幼児の腋窩リンパ節腫脹が発見されている^{30) 31)}。これによるとリンパ節腫脹は接種後約1%にのぼるとされるが, 6,700人の乳幼児フォローアップの結果, リンパ節化膿性病変は認められていない。

我が国ではこの外, 更に重篤な播種性BCG病変として, 骨炎, 狼瘡などはそれぞれ5例及び14例が報告されており^{32) 33)}, 更に最も重篤な播種による全身感染死亡例は現在までに2例が報告されている^{34) 35)}。しかし昭

和29年以來のBCG接種者1億4千万人に対してその発生頻度は極めて小さい。以上の如き副作用の存在は接種の不利益として、結核防御の有効性の科学的検討とともに今後の各地域でのBCG接種を進めてゆく上で重要である。

以上、今日のBCG接種について、接種の一般的状況、有効性及び副作用に関し世界の現状を述べ、ことにこの10年間のBCG接種研究の成果と問題点の概観を試みた。終りに第61回日本結核学会総会において、この主題による教育講演の機会を与えられた会長篠田厚博士に深甚なる敬意と謝意を表したい。

文 献

- 1) 染谷四郎・橋本達一郎：II. 結核臨床50年 その歩みと今日の問題点, 第1部 BCG, 結核, 50:327, 1975.
- 2) 染谷四郎・橋本達一郎: BCG, 結核, 50:423, 1975.
- 3) 橋本達一郎: BCGによる結核予防接種, 結核, 57:329, 1982.
- 4) International Symposium on BCG Vaccine. Symposia Series in Immunobiological Standardization, 17:4, Karger, Basel, 1971.
- 5) Ladefoged, A., Bunch-Christensen, K. et al.: Tuberculin sensitivity in guinea pigs after vaccination with varying doses of BCG of 12 different strains, Bull World Health Organ, 53:435, 1976.
- 6) WHO Expert Committee on Biological Standardization: Revised Requirements for Dried BCG Vaccine, World Health Organ, Tech Rep Ser, No. 638:121, 1979.
- 7) Darmanger, A. M., Nekzad, S. M. et al.: BCG vaccination by bifurcated needle in a pilot vaccination programme, Bull World Health Organ, 55:49, 1977.
- 8) 金森熙隆: 乳幼児期BCG接種のツベルクリン過敏症の低下と接種技術水準の影響, 島根医学, 7:451, 1986.
- 9) 厚生省保健医療局結核難病課編: 結核の統計—1985, p. 33, 結核予防会, 1985.
- 10) 予防委員会中間報告: BCG初回接種年齢について, 結核, 57:318, 1982.
- 11) Fourth Report to the Medical Research Council by its Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee: BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life, Bull Wld Hlth Org, 46:371, 1972.
- 12) Hart, P. D. and Sutherland, I.: BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early life. Final report to the Medical Research Council, Brit med J, 2:293, 1977.
- 13) Smith, D. W.: Protective effect of BCG in experimental tuberculosis. Advances in tuberculosis research, 22:1, 1985.
- 14) Tuberculosis prevention trial: Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report, Bull Wld Hlth Org, 57:819, 1979.
- 15) Tuberculosis prevention trial, Madras: Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention, Ind J med Res, 72:Suppl., 1, 1980.
- 16) Tripathy, S. P.: 15 years follow-up of the Indian BCG prevention trial. 26th IUAT World Conference on Tuberculosis and Respiratory Diseases, Singapore, 1986.
- 17) Report of an ICMR/WHO Scientific Group: Vaccination against tuberculosis. Technical Report Series 651:7, Wld Hlth Org, Geneva, 1980.
- 18) Ten Dam, H. G.: Research on BCG vaccination. Advances Tuberculosis Research, 21:79, Karger, Basel, 1984.
- 19) Grange, J. M.: Environmental Mycobacteria and BCG vaccination, Tubercle, 67:1, 1986.
- 20) Mitchison, D. A.: The virulence of tubercle bacilli from patients with pulmonary tuberculosis in India and other countries, Bull Int Un Tuberc, 35:287, 1964.
- 21) Ten Dam, H. G. and Pio, A.: Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination, Tubercle, 63:225, 1982.
- 22) Ten Dam, H. G. and Hitze, K.: Does BCG vaccination protect the newborn and young infants?, Bull Wld Hlth Org, 58:37, 1980.
- 23) Report of a WHO study group: BCG vaccination policies. Technical Report Series 652, Wld Hlth Org, Geneva, 1980.
- 24) Smith, P. G.: Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method, Tubercle, 62:23, 1982.
- 25) Padungchan, S., Konjanart, S. et al.: The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Ban-

- gkok, Bull Wld Hlth Org, 64:247, 1986.
- 26) 小児結核性髄膜炎研究会: 結核登録からみた最近の小児結核性髄膜炎, 結核, 57: 15, 1982.
- 27) Report on Field assessment of freeze-dried vaccine (BCG) from Alabang Serum and Vaccine Laboratories, Manila, Philippines, 1977.
- 28) Lotte, A., Wasz-Hoeckert, O. et al.: Complications induced by BCG vaccination: A retrospective study, Bull int Un Tuberc, 55: 55, 1980.
- 29) Lotte, A., Wasz-Hoeckert, O. et al.: BCG complications—Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics, Adv Tuberc Res, 21: 107, 1984.
- 30) 松島正視: BCG 接種後の腋窩リンパ節炎, 小児科, 27: 1001, 1986.
- 31) 森 亨他: BCG 接種によるリンパ節腫脹に関する観察, 結核, 61: 134, 1986 (第61回日本結核病学会総会, 1986)
- 32) 松島正視: BCG 骨炎—BCG 接種の副作用—, 小児科, 22: 217, 1981.
- 33) 早苗信隆他: BCG 接種により発症した尋常性狼瘡 (BCG 狼瘡) の1例, 臨床小児医学, 31: 215, 1983.
- 34) 松田健一郎他: BCG 接種にひきつづきあらわれた全身結核症の1剖検例, 小児科臨床, 22: 318, 1969.
- 35) 青木知信他: 免疫不全に伴う BCG 感染症の一例, 日小会誌, 88: 1602, 1984.