

総 説

HIV 感染・AIDS と BCG

戸井田 一 郎

日本 BCG 研究所
受付 平成4年11月4日

HIV-INFECTION, AIDS AND BCG VACCINATION

Ichiro TOIDA *

(Received for publication November 4, 1992)

Bacille Calmette-Guérin (BCG) has been widely used as a safe and effective vaccine for the protection of tuberculosis, but recent epidemic of human immunodeficiency virus (HIV) infection evoked serious concerns about the safety of BCG when vaccinated to HIV-infected persons: that is, because BCG is a live, though avirulent, bacterial vaccine, it might grow in immunocompromized host and might cause dissemination and/or exacerbated local adverse reactions. In fact, during the decade since the first report on AIDS in 1981, several reports were published on the adverse reactions, systemic or local, induced by BCG in HIV-infected persons. In this paper, the present author attempted to review such reports as comprehensively as possible.

From critical examinations of the literatures, it was concluded that:

1) None of the reports dealing with dissemination of BCG provided satisfactorily enough evidence to identify the isolated mycobacteria as *Mycobacterium bovis* BCG. In some cases, infection with wild strain of *M. bovis*, instead of BCG, should be considered as more plausible pathogen. Especially, two reports, which suggested the late reactivation and dissemination of BCG vaccinated 30 years ago, could not be accepted without more detailed description of the procedures and results of the identification tests. In some cases, application of BCG were considered to be inappropriate. According to the present author's judgement, when BCG was applied appropriately as an anti-tuberculosis vaccine, generalized infections were most plausively induced by BCG only in 4 cases during this decade.

2) As for the local adverse reactions, many reported cases of outbreak of local adverse reactions, such as local ulceration and suppurative lymphadenitis, were not related to HIV-infection at all, but were due to the usage of an inferior vaccine produced by a specified manufacturer (Pasteur Institute, Paris). Conclusion was that BCG could be safely vaccinated to children born from HIV-seropositive mothers, even if children themselves were also infected with HIV, so long as BCG vaccine of good quality was used.

3) Positive conversion rate of post-vaccination tuberculin skin-test seemed to be lower in HIV-infected children than in children born from HIV-seronegative mothers. But, about 30% of the HIV-infected children converted to tuberculin-positive after BCG vaccination suggesting the effectiveness of the vaccination for the considerable fraction of the babies at

* From Japan BCG Laboratory, Matsuyama, 3-1-5, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

the highest risk of tuberculosis infection. Positive conversion rate was much higher in HIV-noninfected children born from HIV-seropositive mothers.

From these considerations, recommendations from WHO, which recommended to vaccinate BCG to HIV-infected babies, babies born from HIV-seropositive mothers as well as babies born from HIV-seronegative mothers so long as babies are asymptomatic, are completely justified.

Key words : HIV infection, AIDS, BCG vaccination, Reverse reaction, Tuberculosis control program

キーワード : ヒト免疫不全ウイルス感染, エイズ, BCG 接種, 副反応, 結核対策

はじめに

AIDS問題は、アメリカ合衆国大都市の同性間性行為常習者男性（ホモ）の間での *Pneumocystis carinii* 肺炎（PCP）や Kaposi 肉腫（KS）の多発として始まったが、ほどなく特定の集団や地域の枠を越えて、全世界・

全人類の問題に発展した（図）。AIDSの流行が、結核問題がほぼ解決したように思われていた欧米諸国のみではなく、結核の浸透度の高い中南米、アフリカ、そして少し遅れてアジアにも及んでいることが明らかになったとき、結核問題にかかわる人々の間に深刻な懸念をひきおこしたのは BCG 接種の問題であった。

すなわち、BCGは弱毒とはいえ生菌であるため、HIV感染によって免疫能、とくに細胞性免疫能が低下しているヒトに接種した場合には好ましくない副反応、特に全身感染がocこりうるのではないかとこの憂慮と、結核菌感染に対する防御免疫の中心的役割をになう CD4⁺Tリンパ球の減少と機能低下をもたらす HIV 感染の状態での BCG 接種をおこなっても、結核菌感染に対する抵抗力の増強が望めるのだろうかという懸念である。

AIDSに関する最初の報告以来すでに10年以上が経過し、実際に HIV 感染と関連した BCG の副反応に関する報告もいくつか発表され^{1)~23)}、これらの報告に基づいた総説も発表されている^{7)8)10)17)19)24)~26)}。

しかし、これらの原報告には、のちに述べるように多くの問題点があり、総説のなかにも、原報告を批判的に検討することなく予見に基づいて書かれたのではないかと疑われるものも見受けられる。本論文では、現在までに報告された症例を批判的に紹介し、今後予想されるわが国での AIDS 流行への対応の参考に供したい。

BCGによる播種型感染の症例報告

1) Vilmerら（小児病，パリ）の症例¹⁾

生後4カ月のハイチ人男児。リンパ節腫脹・肝脾腫脹・PCP。出生時の BCG 接種後4カ月で *M. bovis* による播種型の感染、ついで大脳皮質萎縮による神経学的異常を起こす。HIVが活性化T細胞から分離された。HIV抗体は本人、両親、兄いずれも陽性で、本人の二卵性双生児の同胞（女）だけが陰性。母親は出産後 AIDS を発症した。

2) Wintersら（カリフォルニア大，ロスアンゼルス）

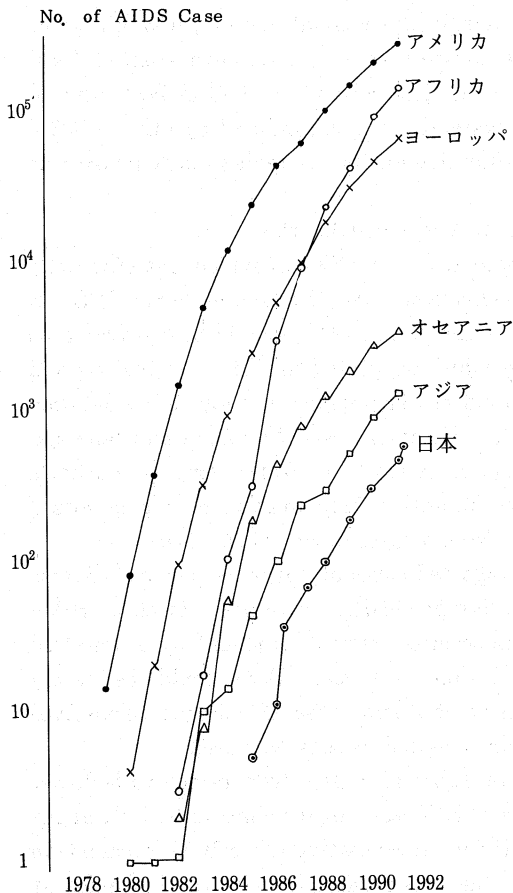


図 AIDS患者数の推移

（戸井田原図。WHOの年次公式発表にもとづいて作成した。）

ス)の症例²⁾

29歳,白人男性ホモ。1982年12月,カポジ肉腫でAIDSと診断。1984年2月AIDS治療の目的でメキシコでBCGを注射。局所はいったん2~3週内に正常に治癒したが,6月,発熱,悪寒,倦怠,頭痛,7月,左腕のBCG注射局所が潰瘍化,左腋下のともとも腫脹していたリンパ節がさらに腫脹し軟化。

6月28日の血液培養,7月16日の潰瘍部からの培養で*M. bovis* BCGが,7月23日の血液培養で*M. fortuitum*が培養された。7月末よりINH・EB毎日投与で急速に解熱,局所の潰瘍はゆっくりと治癒にむかい,リンパ節も縮小。

3) Noursbaumら(Morvan病,プレスト,仏)の症例³⁾

22歳男性。1982年以来,全身リンパ節腫脹。1984年4月,ツベルクリン反応陰性でBCG接種,数日後局所に膿瘍・瘻孔を生じ,膿鏡検で抗酸菌(+).INH・RFP開始。2カ月後培養でBCGと同定されたため治療中止。局所病変も軽快。1985年4月,発熱,呼吸困難で入院,重篤な肺炎を伴う*Varicella zoster*全身感染としてアシクロビルで治療。HIV抗体(+).

4) Blancheら(Necker小児病,パリ)の症例⁴⁾

生後4~24カ月でHIV感染が診断された連続18例の小児のうち,診断時にすでにリンパ球*in vitro*増殖反応が低下ないし消失していた8例では全例に日和見感染が発症し,そのうち3例は播種型のBCG感染であった。

5) Ninaneら(Saint-Luc大学病,ブルッセル,ベルギー)の症例⁵⁾

ザイールのAIDS関連症候群(ARC)の母親から生まれた男児。生後10日でBCG接種。生後1~2カ月の間,尿路感染,粘膜・皮膚カンジダ症,高熱の繰り返しがあり,生後4カ月で入院。高熱・衰弱・下痢・左腋下リンパ節腫脹・肝脾腫脹・血清HIV抗体および抗原(+).脳脊髄液および腫脹したリンパ節からの培養で抗酸菌(+),*M. bovis* BCGと同定された。血液,胃液の培養では(-).INH・RFP・EBで3日で解熱,リンパ節も縮小。生後5カ月でザイールに帰国,その2カ月後に細菌性肺炎のために死亡。

6) Houdeら(Laval大中央病,ラバル,カナダ)の症例⁶⁾

HIV抗体(+)で無症状の両親から生まれたAmerindianの女児。生後3週でBCG接種。2.5カ月でoral thrushと全身皮膚の小水泡,3.5カ月で嚥下困難と肝腫脹のために入院。BCG接種局所は痂皮を伴うoozing lesion。発熱・呼吸困難,胸部XPで両上葉にpatchy consolidationがみられ,開胸生検で*P. carinii*のシストが多数みられ,培養で細菌・ミコバク

テリア・真菌・ウイルス・レジオネラ(+).生後4カ月でHIV抗体は,ELISA(-)・Molt cell免疫蛍光法(-)・Radioimmunoprecipitation(+).

肺組織の培養で抗酸菌(+),RFP・INH静注開始。血液・胃液・気管吸引物・肺生検からの分離菌が,培養性状とファージ型わけで*M. bovis* BCGと同定された。治療開始2週で(-)となり,1年間の治療で病状改善。生後22カ月でPCPの再燃のため呼吸不全で死亡。

7) Griscelliらの症例(Clementsら⁷⁾, von Reynら⁸⁾からの引用)

フランスでPasteur研究所製のBCGを生後2カ月以内に接種したHIV感染児童5人に,生後4~15カ月で所属リンパ節炎が発生。全例ともHIV感染の臨床症状が発現したのちにリンパ節炎が起こった。うち1例では,非連続部位のもう一つのリンパ節からもBCGが培養されているので全身感染が示唆され,もう1例では所属リンパ節炎のほかに抗酸菌による肺臓炎がみられて全身感染が疑われたが,肺からは菌は培養できなかった。

8) Reynesら(Gui de Chauillac病,モンペリエ,仏)の症例⁹⁾

36歳男性ホモ。HIV抗体(+).1988年7月,倦怠・痩せ・両側頸部および腋下リンパ節腫脹・口腔カンジダ症・軟口蓋カポジ肉腫で入院。1988年7月左腋下リンパ節切除材料でカポジ肉腫の診断,それとともに2つのリンパ節impression標本で抗酸菌(+),Lowenstein-Jensen培地・Coletsos培地で培養(+),標準法でBCGと同定,Pasteur研究所のNational Reference Centre for Mycobacteriaで確認。血液・痰の培養では菌(-)。分離菌はPZA以外の抗結核薬に感受性で,INH・RFP・EB・PZA,ついでINH・RFPの治療で1989年1月までにBCG感染はコントロールされた。この患者は6歳のときにBCG接種を受けており,そのBCGのlater reactivationと考えられる。

9) Miceliの症例(ten Damの総説¹⁰⁾より引用)

HIV抗体(+)の両親から生まれたアルゼンチンの女児。出生時BCG接種。生後第2週より多様な感染を繰り返し,抗生剤無効。リンパ節腫脹あり。肝・脾・リンパ節・骨髄から抗酸菌が培養され,BCGと同定。生後8カ月で死亡。

10) Armbrusterら(呼吸器センター,ウィーン,オーストリア)の症例¹¹⁾

31歳男性AIDS患者。PCPで入院,TMP・SMXで治療したが熱持続,痩せ,下痢。便よりBCGが分離,BCG同定の根拠は,23°・37°・44°Cでのtypical growth,ナイアシン反応,硝酸塩還元反応,アミド代謝能,PZA耐性,RFP・INH・EB・SMに感受性。INH・RFP・EB,ついでINH・EB・SMで治療。2カ月後に血液・尿・便からBCG分離,3.5カ月後に痰

から BCG と *M. tuberculosis* が培養され、血液・尿・便の BCG は (-) となった。16 カ月間は無症状であったが、その後全身のリンパ節腫脹のため再入院、鼠蹊リンパ節の針生検標品から BCG を分離。INH・RFP・EB 4 カ月で無症状となる。30 年前に BCG 接種をうけたのみである。

11) Lumb ら (医学獣医学研, アデライデ, オーストラリア) の症例¹²⁾

34 歳白人男性。数年来、ホモの危険性行為を続けてきたが、4 カ月前に初めて検査を受け HIV 抗体 (+)。2 カ月来の腋下の腫瘍と痛み、2 週間におよぶ盗汗と左胸痛、左胸水あり。症状発現 9 カ月前に精神薄弱児施設の職員として就職するためツベルクリン反応を行ったところ (-) で、HIV 感染の危険行為を否定したため BCG 接種を受けた。腋下リンパ節の生検で壊死性肉芽腫炎症、抗酸菌 (+)、培養で *M. bovis* BCG と同定。INH・RFP・EB 9 カ月で治療に成功し、現在無症状。

12) Green ら (エジンバラ大, エジンバラ, 英) の症例¹³⁾

ザイールで過去 10 年間にただ 1 例だけ多分 BCG 播種型感染と思われる例を経験した。生後 5 カ月の男児で、生後 3 カ月で BCG 接種、化膿性の腋下リンパ節炎が発生、体重増加なく、胸部 XP で典型的な粟粒結核の症状を示した。短期化学療法によく反応した。母親が HIV 抗体 (+)、家族に結核患者はいない。

BCG 接種局所および所属リンパ節での副反応の頻度

13) Bregere (国際子どもセンター, パリ) の報告¹⁴⁾

105 人の HIV 抗体 (+) の子供のうち 67 人に BCG を生後 2 週~2 カ月で接種、7 例に接種後 4~15 カ月で BCG に関連した腋下リンパ節腫脹が発生し、5 例は無治療で、2 例はともに INH の治療で軽快したが、1 例を除いて AIDS を発病し、5 例は生後 17~31 カ月で死亡した。

14) Ray ら (ハラレ市保健局, ハラレ, ジンバブエ) の報告¹⁵⁾

1986 年 7 月から BCG 接種後の局所リンパ節腫脹の発生率が異常に高くなったので調査開始。1987 年 1 月の発生は 175 件で、この月の生存出生者 2,579 人の 6.8% にあたる。うち 46 人で膿瘍ないし潰瘍。以前は Merieux 社製の BCG ワクチンが使用されていたが、1985 年 6 月に Pasteur 研究所製品にきりかえ、Merieux ワクチンのストックがなくなった 1986 年の第 2-4 半期から Pasteur ワクチンを使用し始めている。1988 年 1 月より再び Merieux ワクチンに変更し、その後合併症は起こらなくなった。

15) Colebunders ら (公衆衛生局, キンシャサ, ザイール) の報告¹⁶⁾

1986 年 9 月~12 月の間に BCG 接種後の腋下リンパ節腫脹が多発したので、HIV 感染との関連を調査した。10, 11 月の間に腋下リンパ節腫脹のために Mama Yemo 病院を受診した生後 2~7 カ月の子供は 19 例で、全例が HIV 抗体 (-) であった。うち 18 例でリンパ節膿瘍を吸引して 16 例で膿 (+)、その内 12 例で抗酸菌染色 (+)、10 例で BCG が培養された。高い頻度の副反応は、Pasteur 研究所製の BCG ワクチンに替えたことが原因と考えられる。

(Guerin はその総説¹⁷⁾ のなかで、Colebunders らのこの文献¹⁶⁾ の引用としてザイールでの所属リンパ節炎の頻度は HIV 感染児で 4/152 (2.6%), HIV 非感染児で 6/328 (1.8%), 両群ともに髄膜炎などの重大な副反応はなかったとしているが、文献¹⁶⁾ にはこのような記載はない。)

16) Mvula らの報告¹⁸⁾ (Milstien らの総説¹⁹⁾ からの引用)

ザイールで、HIV 抗体 (+) の母親からの子供 470 人と age-parity をマッチさせた HIV 抗体 (-) の母親からの子供 600 人に BCG を含む Expanded Programme on Immunization (EPI) による予防接種を実施し、1 年以上追跡した。BCG による全身感染はいずれの群にもなく、所属リンパ節炎・瘻孔形成などの局所性副反応の頻度にも有意差なし。

ten Dam はその総説¹⁰⁾ のなかで、Mvula らのこの報告¹⁸⁾ の引用として、ザイールの 223 人の HIV 抗体 (+) の子供では 9% にリンパ節炎、2% に瘻孔形成がみられ、HIV 抗体 (-) の子供ではそれぞれ 5%, 1% であったとしている。

なお、Milstien らは同じ総説¹⁹⁾ のなかで Mercier からの私信として、ルワンダでも BCG リンパ節炎の発生頻度が HIV 抗体 (+) の子供でより高いというような証拠はなかったとしている。

17) Hira ら (ルサカ大教育病, ルサカ, ザンビア) の報告²⁰⁾

ルサカ大学教育病院で 1987 年 2 月~5 月の間に出産した 1954 連続例の調査。すべての子供が出生時に BCG 接種された。1,954 人の母親のうち 227 人が HIV 抗体 (+) で、そのうち 109 人が追跡できた。42 人が子供に HIV を感染させていた。BCG リンパ節炎は、HIV 感染児群で 1/42、母親 HIV (+)・児 HIV (-) 群で 3/67、母親 HIV (-) 群で 3/40 に認められた。

18) Lallemand-Le Coeur ら (クロード・ベルナル病, パリ) の報告²¹⁾

コンゴ、ブラザビル地区の妊婦を対象にして、HIV 抗体 (+) 1 人にたいして背景因子をマッチさせた HIV 抗体 (-) 2 人を選び、出産した子供に生後 1 カ月以内に BCG (Pasteur 研究所製) を皮内接種、局所と所属

リンパ節の変化、ツベルクリン反応、HIV抗体を調べた。追跡可能178人の子供を、①HIV感染児、②母親HIV(+)・児HIV不明、③母親HIV(+)・児HIV未感染、④母親HIV(-)の4群に分けて比較した。所属リンパ節炎は、それぞれ5/21, 1/4, 5/27, 23/127で、HIV抗体(+)母親群合計で11/52(21%)、抗体(-)母親群で23/127(18%)で差がなかった。全例自然治癒し、慢性ないし深い潰瘍形成および全身感染はどの群にもなかった。141人で生後6ないし9カ月でツベルクリン反応が検査でき、硬結>2mmはそれぞれ4/12, 0/1, 19/23, 88/105で、HIV(+)母親群合計で23/36(64%)、(-)母親群88/105(84%)で(+)母親群で有意に低く、特に①群で33%と低かった。

19) European Collaborative Study の報告²²⁾

1990年6月15日までにHIV-1抗体(+)の母親から生まれた600人の子供をヨーロッパの10センターで追跡。600人のうちHIV感染64(うちAIDS18, HIV関連死亡1)、生後18カ月以内に抗体消失353, 感染状況未定183で、AIDS18人のうち9人はすでに死亡。AIDSおよびHIV関連死亡の合計19例のAIDS指標疾患、その後の進展、最終観察日が一覧表に示されているが、そのうち症例4は生後3カ月でPCPを合併してAIDSとなったが、生後10カ月で“BCG-itis”(所属リンパ節腫脹)を起こし、最終観察日24カ月で生存中。

20) Msellati ら (ボルドー大, ボルドー, 仏) の報告²³⁾

キガリー, ルワンダで1988年11月から1989年6月の間に生後第1週にBCG(Evans Medical社製)の皮内接種を受けた422名の追跡調査。追跡可能404例を、①母親HIV(+)・児HIV感染の37例、②母親HIV(+)・児HIV非感染の140例、③母親HIV(-)・児HIV非感染の200例、④児の感染状況不明の4群に分け、④群を除く他の3群について結果をまとめた。BCGによる重大な副反応(全身感染・髄膜炎・骨髄炎・敗血症など)は1例もなく、接種局所膿瘍はそれぞれ1, 1, 3例で、所属リンパ節腫脹は①群に1例のみであった。生後6カ月でBCG接種部位瘻痕を調べることのできた361例での瘻痕(-)の率は、それぞれ3/33, 1/136, 3/192; 同時にツベルクリン反応をおこなった341例で48時間判定、硬結6mm以下の陰性率はそれぞれ73%, 43%, 30%, ①群で有意に高かった。

考 察

HIV感染・AIDSに関連したBCG副反応に関する報告のいくつかは、これまでに発表された総説^{7)8)10)17)19)24)~26)}にも部分的に紹介されているが、本論文では、1992年10月までに発表されたすべての報告を網羅的に紹介することを心がけた。以下、これらの原報

告について批判的な検討を加える。

重大な副反応の症例報告についてのコメント

12編の報告を通じて、“BCGによる重大な副反応”を主題にしているにもかかわらず、①接種に用いたBCGの由来(製造元)、接種量、接種経路についての記載がない、②分離された抗酸菌をBCGと同定した根拠が示されていない、という根本的な欠陥がみられる。①の点については次項で検討する。

BCG同定の根拠について少しでも言及しているのは、例6:“培養性状とファージ型わけ”、例8:“標準法で同定, Pasteur研究所のNational Reference Center for Mycobacteria が確認”、例10:“23°, 37°, 44°Cでの typical growth, ナイアシン反応, 硝酸塩還元能, いろいろなアミド代謝能, RFP・INH・EB・SMに感受性でPZAに耐性”の3報告のみで、これら3報告にしてもここに引用した記述がすべてであって、検査方法の記述(または関連文献の引用)も検査結果の具体的な記述もない。たとえば、例10にしても、“23°, 37°, 44°Cでの typical growth”とあるだけで、それぞれの温度で抗酸菌の発育があったのか、なかったのか明記されておらず、もし23°や44°Cで“typical growth”があったとすれば、むしろBCGでない可能性のほうが強い。

適切な培地を用いて臨床材料から分離された抗酸菌をBCGと同定するためには、原理的には:

①培養性状(発育速度、固型培地でのコロニーの性状、発色性、発育温度域など)、PNB培地やNAPP培地での発育能、細菌学および生化学的テスト、抗結核剤にたいする感受性、DNAプローブなどによってまず*M. tuberculosis complex*に属する菌種であることを証明し、

②ナイアシンテスト、硝酸塩還元反応、Thiophene-2-carboxylic acid hydrazide (TCH)感受性、PZA耐性、Pyrazinamide deamidase 反応、グリセロール含有培地での劣性発育、MPB70産性能、Restriction fragment length polymorphism (RFLP)、ファージ感受性、ミコール酸などの脂質パターンなどの方法によって*M. bovis*を*M. tuberculosis complex*の他の菌種から鑑別し、

③実験動物に対する毒力(たとえば、モルモットへの脳内接種)、ファージ感受性、RFLP、脂質パターンなどによって、*M. bovis*に所属する特殊な菌株としてのBCGを同定する、

という手順が必要である。もちろん、BCG接種後に時間的にも部位的にもBCG接種によると考えるのが妥当な病的変化があり、そこから抗酸菌が分離された場合には、①および②の一部のテストによってBCGと同定

してもよいと考えられるが、例8や例10のように、30年前に接種したBCGが全身播種感染を起こしたというような主張をするのならば、分離した抗酸菌が確実にBCGであることを①②③のすべてのステップにわたって詳細なデータをそえて証明する義務があるだろう。例10の症例では“痰からBCGと*M. tuberculosis*が分離された”という記述もあるが、このような結論に達した根拠は何も示されていない。これでも科学論文といえるのかどうか疑問に感じる。

もしかりに30年も昔に接種されたBCGがHIV感染・AIDS発病を機会にして全身感染を起こし得るのならば、かつてBCG接種が徹底的に実施されたスウェーデンでどこよりも頻繁にこのような例がみられてもよいであろうに、むしろ逆にスウェーデンのAIDS患者ではミコバクテリア感染症の合併が剖検をも含めて10%程度にしかみられず、全国的なBCG接種がまったく行われなかったアメリカ合衆国のAIDS患者での*M. avium* complex (MAC) 感染症合併率が剖検まで含めれば50%以上、オランダのAIDS患者でのMACまたは*M. scrofulaceum* 感染症の合併率が50%以上であるのと比較して著しく低く、かつて接種したBCGがAIDS患者の結核症のみならず、非定型抗酸菌症を防御しているとしか考えられないと主張されている²⁷⁾。

同定の根拠が示されていないので議論を仮定の下に進めざるをえないが、とりわけ例8や例10の場合などでは、BCGではなく、野生株の*M. bovis* 感染の可能性をも考慮すべきではないだろうか？ 1930年代頃まではヒトの結核症の~30%が*M. bovis* 感染によるものであったが、その後牛乳の滅菌法の普及と牛に対する検疫の徹底化によって*M. bovis* による感染は希になったとされている²⁸⁾。

とはいえ1980年代になってもなお、特別に免疫異常のないヒトでの致死的な*M. bovis* 感染症の例が報告されており²⁹⁾、またヒトへの感染はなかったものの1つの牧場の122頭中109頭のウシが*M. bovis* の集団感染を受けたために屠殺された例が1990年に報告されている³⁰⁾。さらに1991年・1992年にも、カナダで飼育中のエルク (elk) に*M. bovis* による集団感染が起こり、接触者の間にも*M. bovis* によると思われる集団感染があり、そのうち診療に従事した獣医は発病し、痰から*M. bovis* が分離された、という事例が報告されている³⁰⁾³¹⁾。日本でも、観光シカ苑で17頭のうちの8頭に*M. bovis* による集団感染が起こった事例が、1992年に報告されている³²⁾。

このようなことを考慮すると、例8や例10で分離された菌がかりに*M. bovis* であったとして、それが30年前に接種されたBCGであると決め付ける根拠はなにもなく、むしろ野生株*M. bovis* 感染の可能性を考え

るほうがはるかに説得力があるだろう。

菌種同定以外の問題点として、例2ではAIDS治療のためにBCG注射を受けている、例3ではすでに2年以上リンパ節腫脹が持続していた例にツベルクリン反応陰性を根拠にしてBCG接種が行われた、例11では本人の虚偽の申し立てによるとはいえ、すでにHIV感染が進行している状態(9カ月後のCD4⁺Tリンパ球数は15/mm³)でのBCG接種であったなど、いずれも、免疫学の常識から考えても予防接種の一般的な注意事項に照らしあわせても、特異な、あるいは不適切なBCGの使用例であったといえる。例1, 3, 7は全身感染というよりはむしろ局所副反応の例であって次項であらためて触れる。

このように検討した結果、適切な結核予防のためのBCG接種が行われた場合で、BCGによる全身感染が起こった可能性が強いのは例5, 6, 9, 12の4事例のみであると著者は判断している。

なお、Hulinら(仏領コンゴ、カイエヌ島)³³⁾は、34歳、ハイチ系黒人独身男性で、BCGを接種した約2年後に左腋下リンパ節腫脹・高熱・意識障害を起こし、リンパ節、痰、尿から抗酸菌が分離され、INH・RFP・EBによる治療にもかかわらず最終的に死亡した症例がSIDA (Syndrome Immunodéficiente acquisé) 疑いで全身性の“bécégite” (BCG炎) であると報告しているが、HIV抗体の検査もされておらず、AIDS指標疾患は存在していないようであり、末梢血総リンパ球の数も1,000程度とそれほど著しい減少でない、などHIV感染者・AIDSとして扱うべきかどうか疑問に感じる。

局所副反応の頻度についてのコメント

ジンバブエ(例14)、ザイール(例15, 16)、ザンビア(例17)、コンゴ(例18)、ルワンダ(例20、文献19)などのアフリカ諸国で新生児・乳児に対するルーチンのBCG接種によって接種局所および所属リンパ節の潰瘍化、膿瘍形成、瘻孔形成などの副反応が多発し、HIV感染との関連が疑われた。しかし、対照群において比較調査が行われたすべての事例で、母親および/または子供のHIV抗体が陽性の群と陰性の群との間でBCG局所副反応の発生率に有意の差は認められなかった。対照をおいていない例15でも、リンパ節膿瘍を発生した19例の全例がHIV抗体(-)であった。

これらの調査の結果、HIV感染母親から生まれた子供にBCG接種を行った場合、子供自身がHIVに感染していても、していなくても、副反応の危険がとりわけて大きくはないことが証明された。なお、全報告を通して全身感染などの重大な副反応は1例もなかった。

これらの調査によってBCGによる副反応の多発は

HIV 感染と関連がないことが明らかになったと同時に、これら副反応の多発は、今まで使用されていた BCG ワクチンから Pasteur 研究所製の BCG ワクチンに替えた時期と一致して起こり、再び元のメーカーのワクチンに戻したらみられなくなったことも判明した。Pasteur 研究所製の BCG ワクチンが非常に副反応の強い製品であることは周知の事実で、“WHO の BCG 品質管理レポート”¹⁹⁾によると、近年 WHO に報告された BCG 接種後の所属リンパ節副反応の多発事件はすべて Pasteur 研究所製の BCG が原因であると指摘されている。例 1, 3, 7, 13 もフランスからの報告であり、Pasteur BCG が使われている可能性が高い。

現在世界各地で製造されている BCG はすべて、Calmette と Guérin によって作られ、Pasteur 研究所から分与された菌株に由来しているが、70 年近くの年月の間に継代方式の違いなどによって製造所ごとに BCG 菌株の性状に多少なりとも差異が生じている。細菌学的・生物学的な議論の場合には、これらすべてを画一的に *M. bovis* BCG として取り扱ってもかまわないだろうが、実際に使用されているワクチンを論ずる場合には、菌株自体の差異のほかに、ワクチン製造過程の各段階、特に培地の組成、静置培養か振盪培養か、菌液製造法、凍結乾燥技術の違いや品質管理の厳密さの違いによって、同じ BCG ワクチンといってもその力価・安定性・安全性は製品ごとに大きい差がある¹⁹⁾。実地での効果や副反応を論じる場合にはワクチンの製造元・ロット番号・使用量・投与経路などを明らかにしておくことが必要であろう。

このようにして、HIV 感染・AIDS との関連が疑われた BCG 接種後の副反応の多発は、結局のところ、HIV 感染とは関連がなく、劣悪な BCG ワクチン製品を使用したための偶発的な出来事であったと結論できる。

BCG の効果についてのコメント

HIV 感染者を BCG 接種群と非接種群とにわけて、結核予防に対する効果を調べた調査は今までのところ見当たらない。

新生児期に全員に BCG 接種を行い、母親および児の HIV 感染状態別に結核発病を追跡した調査で、Green ら¹³⁾ はザイールで、2 年間の追跡で HIV 感染児では 9/21 (うち 1 例は播種型)、母親 HIV 抗体 (+)・児非感染群では 4/21、母親 HIV 抗体 (-) 群では 8/21 に結核症が発生したと報告し、Hira ら²⁰⁾ はザンビアで、HIV 感染児では 3/42 に粟粒結核、母親 HIV 抗体 (+)・児非感染群では 1/67、母親 HIV 抗体 (-) 群では 0/42 に結核症が発生したと報告している。これらの調査は、HIV 感染児に対する BCG 接種の効果を調べるのが直接の目的ではないので、BCG 非接種対照群がおかれて

いない。これらの国々での HIV 感染母親は高い頻度で結核を合併しており、このような母親から生まれた子供は結核患者との家族内接触の機会が非常に大きいことを考慮に入れて比較すべき数字である。

HIV 抗体 (+) 母親と (-) 母親とからの子供について BCG 接種後のツベルクリン反応陽性転化率を比較して、Mvula ら¹⁸⁾ (ザイール) は差がない、Lallemant-Le Coeur ら²¹⁾ (コンゴ)、Msellati ら²³⁾ (ルワンダ) は HIV 抗体 (+) 母親群で有意に低い、特に母親 HIV 抗体 (+)・児 HIV 感染群で著しく低い、と食い違う結果を発表している。HIV 感染児の BCG 接種後のツベルクリン陽性率は、コンゴの例では 33% (BCG 後 6~9 カ月、硬結 2 mm 以上)、ルワンダの例では 27% (BCG 後 6 カ月、硬結 5 mm 以上) と低い値であった。HIV 感染がある程度進行すると、皮膚反応が一般的にアネルギー状態になることをも考慮して、今後の研究が望まれる。

まとめと WHO の勧告

BCG は弱毒化されているとはいえ生菌であり、免疫抑制状態の生体内では増殖し感染を起こし得るかも知れないという予見が、HIV 感染・AIDS の流行と結びついて、HIV 感染蔓延地域での BCG 接種に懸念が表明されている。そして、AIDS 問題の発端から 10 余年の間に、このような懸念を裏付けるかのように見える報告も発表されている。しかし、これらの原報告を詳細に検討してみると：

1) 全身感染などの重大な副反応に関する報告のほとんどすべてで、起因菌を BCG と同定する根拠が薄弱であり、まったく無理なこじつけとしか思えない報告も見受けられる。

また、他のいくつかの例では、BCG の使用そのものが不適切と判断される。著者の判断では、本来の結核予防ワクチンとして適切な接種が行われていて、しかも BCG による重大な副反応が起こった可能性の強いのは 4 事例にすぎない。

2) BCG 接種後の接種局所や所属リンパ節の局所性副反応の多発は HIV 感染と関連するものではなく、特定メーカー (Pasteur 研究所) 製の副反応の強い劣悪なワクチンの使用によるものであって、安全な製品を使用するかぎり、無症状の HIV 感染者に接種しても局所性の副反応の頻度が特別に高くなることはない。

3) HIV 感染者に対する BCG の結核予防効果を直接検討したデータはないが、接種後のツベルクリン反応陽性転化率で効果が判定できるとすれば、HIV 抗体 (+) の母親から生まれた HIV 感染児という最も不利な条件下でも、ほぼ 30% 程度の子供で BCG 接種の効果があつたことになる。

との結論がえられる。

WHOは、結核が蔓延しており、しかもHIV感染の危険も高い地域でのBCG接種に関して、以下のように勧告している³⁴⁾：

“HIV感染が問題と思われる国々では、標準方式にしたがってExpanded Programme on Immunization (EPI)を実施すべきである。”

EPIのうちBCGに関しては：

“無症状のHIV感染者については——結核の危険の高いところでは、出生時またはできるだけ早い時期に、HIV非感染児と同様に標準方式で、BCG接種を行うべきである。

症状の現れているHIV感染者については——BCG接種を行うべきではない。”

このWHOの勧告のほか、アメリカ合衆国ではAdvisory Committee of Immunization Practice (ACIP)³⁵⁾が、イギリスではSubcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society³⁶⁾が、それぞれ自国向けの勧告をだしているが、これらの勧告ではHIV感染またはその疑いのあるものに対するBCG接種については消極的である。また、WHO勧告に反対する意見も散見されるが³⁷⁾³⁸⁾、これらは、HIV感染者ではBCGの副反応、特に重大な全身感染がしばしば見られるという考えに基づくものであり、この考への論拠になっている原論文については、この総説で批判したところである。現実に結核感染とHIV感染の二重感染に悩まされながら結核対策に従事しているアフリカ諸国の担当者からは、一部にBCG接種時期を生後1年まで遅らせたかどうかという修正提案³⁹⁾があるほかは、おおむねこのWHOの勧告に賛成の意見が寄せられている¹³⁾。

このような判断は、HIV感染母親から子供への母子垂直感染の頻度が当初考えられていたほど高くなく、たかだか20%前後であって、HIV感染母親から生まれる子供の大多数はHIV未感染であること、HIV感染母親から生まれた子供はHIV抗体を母親から受け身移入されているために、生後12-16カ月の間はHIV感染を受けているのかどうかを鑑別する方法がないこと、HIVが流行している開発途上地域ではHIV感染者の結核合併率は非常に高く、HIV感染母親から生まれた子供は結核感染の高い危険に暴露されていること、BCGが結核初感染後の血行性散布の防止には非常に有効であること、などの知識を背景にしたものであり、この総説でも明らかにしたように、HIV感染者に対するBCGの副反応が危惧されたほどのものでないこととあわせると、WHOの勧告は妥当なものと考えられる。

幸い、わが国では今のところHIVの母子感染はそれほど大きい問題ではないが、近い将来の問題になること

は恐らく避けられないだろう。対策が手遅れにならないように、アフリカをはじめとする国々の経験から、学ぶべき点を十分に学んで、わが国なりの方針を早急に検討すべきであろう。

謝 辞

文献の調査にあたって、財団法人結核予防会・結核研究所 図書室総括主任 風見嘉子さんの絶大なご協力を頂きました。深く感謝申し上げます。

追 記

この論文の投稿後、関連文献3編を探索できたので追記する。

1) Carswellの報告⁴⁰⁾：ウガンダで、HIV抗体(+)の母親から生まれた89人の子供のうち54人が生後まもなくBCG接種を受け、局所潰瘍・所属リンパ節腫脹・全身散布は1例もなかった。

2) Boudesらの報告⁴¹⁾：32歳、アルジェリア人。12歳からフランスに在住。1988年4月、慢性下痢で受診、クローン病の疑いでprednine 1 mg/kg + metronidazole 1.5 g 毎日投与、1988年11月よりprednine 5 mg/dayにへらす。このとき両側の*P. carinii*肺炎発症・HIV抗体(+)・CD4⁺Tリンパ球数<10/ μ lで、sulfamethoxazole-trimethoprim投与。1週後、左腋下に炎症性リンパ節腫脹、ついで瘻孔形成、膿より抗酸菌検出、培養で*M. bovis* BCGと同定。胸部XPで新しい浸潤影があり、脾腫ありで、全身性BCG感染と診断し、INH・RFP・EBで治療。病歴の再調査によって、1987年1月、同11月、1988年4月の3回、いずれもPPD反応陰性でBCGを接種していたことが判明した。

3) Smithらの報告⁴²⁾：28歳男性。*P. carinii*肺炎で重篤な状態で入院。HIV抗体(+)。Sulfamethoxazole + trimethoprim, zidovudineなどで治療。1カ月後に左腋下リンパ節腫脹、次第に腫大・軟化し、切開した。*M. tuberculosis*様のコロニーが分離され、*M. bovis* BCGと同定された。INH・RFP・EBで治療した。BCG全身感染はなかった。病歴の再調査の結果、この患者は子供の時にBCGを接種しており、さらに2年前に屠殺場に就職するためにBCGを接種していたことが判明した。

文 献

- 1) Vilmer E, Fischer A, Griscelli C, et al. : Possible transmission of a human lymphotropic retrovirus (LAV) from mother to infant with AIDS. Lancet. 1984 ; 2, 229-230.
- 2) Winters RE, Hanh LQ and Chin J : Disse-

- minated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. MMWR. 1985 ; 34, 227-228.
- 3) Nousbaum JB, Garre M, Boles JM, et al. : Deux manifestation inhabituelles d'une infection par le virus LAV-HTLV III : BCG-ite et varicelle pulmonaire. Rev Pneumol Clin. 1986 ; 42, 310-311.
 - 4) Blanche S, Le Deist F, Fischer A, et al. : Longitudinal study of 18 children with perinatal LAV/HTLV III infection : Attempt at prognostic evaluation. J Pediatr. 1986 ; 109, 965-970.
 - 5) Ninane J, Grymonprez A, Burtonboy G, et al. : Disseminated BCG in HIV infection. Arch Dis in Childhood. 1988 ; 63, 1268-1269.
 - 6) Houde C and Dery P : *Mycobacterium bovis* sepsis in an infant with human immunodeficiency virus infection. Pediatr Inf Dis J. 1988 ; 7, 810-812.
 - 7) Clements CJ, von Reyn CF and Mann JM : HIV infection and routine childhood immunization : a review. Bull WHO. 1987 ; 65, 905-911.
 - 8) von Reyn CF, Clements CJ and Mann JM : Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunisation. Lancet. 1987 ; 2, 669-672.
 - 9) Reynes J, Perez C, Lamaury I, et al. : Bacille Calmette-Guérin adenitis 30 years after immunization in a patient with AIDS. J Infect Dis. 1989 ; 160, 727.
 - 10) ten Dam HG : BCG vaccination and HIV infection. Bull IUATLD. 1990 ; 65 (2/3), 38-39.
 - 11) Armbruster C, Junker W, Vetter N, et al. : Disseminated Bacille Calmette-Guérin infection in an AIDS patient 30 years after BCG vaccination. J Infect Dis. 1990 ; 162, 1216.
 - 12) Lumb R and Shaw D : *Mycobacterium bovis* (BCG) vaccination. Progressive disease in a patient asymptotically infected with human immunodeficiency virus. Med J Australia. 1992 ; 156, 286-287.
 - 13) Green SDR, Nganga A, Cutting WAM, et al. : BCG vaccination in children born to HIV-positive mothers. Lancet. 1992 ; 340, 799-800.
 - 14) Bregere P : BCG vaccination and AIDS. Bull IUATLD. 1988 ; 63 (4), 40-41.
 - 15) Ray CS, Pringle D, Legg W, et al. : Lymphadenitis associated with BCG vaccination : A report of an outbreak in Harare, Zimbabwe. Central African J Med. 1988 ; 34, 281-286.
 - 16) Colebunders RL, Izaley L, Musampu M, et al. : BCG vaccine abscesses are unrelated to HIV infection. JAMA. 1988 ; 259, 352.
 - 17) Guerin N : BCG in subjects infected with HIV. Bull IUATLD. 1990/1991 ; 66 (Suppl), 31.
 - 18) Mvula M, Ryder RW, Manzila T, et al. : Response to childhood vaccination in African children with HIV infection. Abstract from Fourth International Conference on AIDS, 1988 ; Stockholm, Abst. No. 5107.
 - 19) Milstien JB and Gibson JJ : Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull WHO. 1990 ; 68, 93-108.
 - 20) Hira SK, Kamanga J, Bhat GJ, et al. : Perinatal transmission of HIV-1 in Zambia. BMJ. 1989 ; 299, 1250-1252.
 - 21) Lallemand-Le Coeur S, Lallemand M, Cheynier D, et al. : Bacillus Calmette-Guérin immunization in infants born to HIV-1 seropositive mothers. AIDS. 1991 ; 5, 195-199.
 - 22) European Collaborative Study : Children born to women with HIV-1 infection : Natural history and risk of transmission. Lancet. 1991 ; 337, 253-260.
 - 23) Msellati P, Dabis F, Lepage P, et al. : BCG vaccination and pediatric HIV infection—Rwanda, 1988-1990. MMWR. 1991 ; 40, 833-836.
 - 24) Reichman LB : HIV infection—A new face of tuberculosis. Bull IUATLD. 1988 ; 63 (3), 19-26.
 - 25) Quinn TC : Interactions of the human immunodeficiency virus and tuberculosis and the implications for BCG vaccination. Rev Infect Dis. 1989 ; 11, 379-384.
 - 26) FitzGerald JM, Grzybowski S and Allen E

- A : The impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis and its control. *Chest*. 1991 ; 100, 191-200.
- 27) Källenius G, Hoffner SE and Svenson SB : Dose vaccination with Bacille Calmette-Guérin protect against AIDS? *Rev Infect Dis*. 1989 ; 11, 349-351.
- 28) Yoxheimer R and Tavis D : Bovine tuberculosis—Pennsylvania. *MMWR*, 1990 ; 39, 201-203.
- 29) Jones PG and Silva J Jr : *Mycobacterium bovis* meningitis. *JAMA*. 1982 ; 247, 2270-2271.
- 30) Fanning A and Edwards S : *Mycobacterium bovis* infection in human beings in contact with elk (*Cervus elaphus*) in Alberta, Canada. *Lancet*. 1991 ; 338, 1253-1255.
- 31) Fanning A, Edwards S and Paul C : *Mycobacterium bovis* infection in humans exposed to elk, Alberta, Canada. *Am Rev Respir Dis*. 1992 ; 145, A101.
- 32) Itoh R, Kagabu Y and Itoh F : *Mycobacterium bovis* infection in a herd of Japanese shika deer (*Cervus nippon*). *J Vet Med Sci*. 1992 ; 54, 803-804.
- 33) Hulin A, Lefevre P, Rieux D, et al. : A propos d'un cas de "bécégite" généralisée mortelle chez un adulte suspect de déficit immunitaire acquis (S.I.D.A.). *Med d'Afrique Noire*. 1986 ; 33, 293-300.
- 34) WHO : Special programme on AIDS and expanded programme on immunization. Joint statement. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. *Weekly Epidem Record*. 1987 ; 40, 297-304.
- 35) CDC : General recommendation on immunization. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*. 1989 ; 38, 205-227.
- 36) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society : Guidelines on the management of tuberculosis and HIV infection in the United Kingdom. *BMJ*. 1992 ; 304, 1231-1233.
- 37) Reichman LB and Lee B : Why hasn't BCG proved dangerous in HIV-infected patients? *JAMA*. 1989 ; 261, 3246.
- 38) Watson JM and Gill ON : HIV infection and tuberculosis. Consider tuberculosis in patients with AIDS. *BMJ*. 1990 ; 300, 63-65.
- 39) Athales UH, Luo-Mutti C and Chintu C : How safe is BCG vaccination in children born to HIV-positive mothers? *Lancet*. 1992 ; 340, 434-435.
- 40) Carswell M : BCG immunization in the children of HIV-positive mothers. *AIDS*. 1987 ; 1, 258.
- 41) Boudes P, Sobel A, Deforges L et al : Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination and HIV infection. *JAMA*. 1989 ; 262, 2386.
- 42) Smith E, Thybo S and Bennedsen J : Infection with *Mycobacterium bovis* in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis*. 1992 ; 24, 109-110.