

第72回総会教育講演

世界の結核予防における BCG ワクチン

橋本 達一郎

筑波大学名誉教授

The 72nd Annual Meeting Educational Lecture

BCG VACCINES FOR THE PREVENTION OF TUBERCULOSIS IN THE WORLD

Tatsuichiro HASHIMOTO*

The BCG vaccines will celebrate the 100th anniversary of their discovery in a decade at the beginning of the next century since Albert Calmette and Camille Guérin had presented it before the Academie des Sciences in 1908. At present tuberculosis kills more people than any other infectious disease about 3 million people a year, including almost 300,000 children under 15, and is producing over 7,000 deaths and over 24,000 new cases every day. Therefore, WHO declared a global health emergency in 1993. More worse, recently multi-drug resistant tubercle bacilli are emerging rapidly making TB patients incurable.

Under these situations we need a potent anti-tuberculosis vaccine. So first of all, we must check the century-old BCG before proceeding further.

At moment, the BCG vaccines are being used worldwide in the largest quantities in the world, but still most controvercial vaccines anywhere.

I would like to describe here their success and failure in the combat against the white plague.

1. The Expanded Programme on Immunization (EPI).

In 1974, when the EPI was launched by WHO, less than 5% of the world children were immunized against six infectious diseases including tuberculosis. In 1995 statistics, BCG gave the highest vaccination coverage, 87% higher than any other 5 vaccines of EPI for children. The BCG in EPI must have saved a lot of infants as the vaccine, has been proved to be most effective against the blood-born tuberculosis of child type.

2. The efficacy of BCG vaccination against tuberculosis.

Results of each 10 of randomized controlled trials (RCT) and Case-control studies (CCS) showed the protective efficacy against tuberculosis as uncertain, unpredictable, as protective efficacy varied from 80% to 0%.

More recently, a Meta-analysis of selected papers on BCG field trials which were so far collected. They recalculated vaccine protective effect separately for pulmonary TB and for meningeal/miliary TB in the trials.

As the result, it was found that protective effect against pulmonary TB could not be

別刷り請求先：
橋本 達一郎
筑波大学名誉教授
〒300-11 茨城県稲敷郡阿見町荒川沖1885-8

* From the University of Tsukuba, Tennodai 1-1-1,
Tsukuba-shi, Ibaraki 305 Japan.
(Received 25 Aug. 1997)

calculated, but protective effect against meningeal and miliary TB was calculated as 86%, 75% respectively, in RCT and CCS, being higher than against pulmonary TB.

3. The duration of BCG efficacy against tuberculosis was confirmed to continue for 15 years after vaccination. The incidence of every form of tuberculosis decreased steeply during the 15 years following vaccination.
4. BCG revaccination.

A WHO statement was issued in 1995 mentioning that there is no definitive evidence that repeated BCG vaccination confers additional protection against tuberculosis. Therefore WHO has not recommended to repeat BCG vaccination because of no scientific evidence to support this practice. Multiple BCG revaccinations are not indicated in any persons.

5. Complications with BCG

Second IUATLD study (1988) on complications induced by BCG was reviewed, especially following two points :

1-2) Regional suppurative lymphadenitis

3) Generalized lesions : fatal cases

1-2 Several African regions had experienced that the risk of outbreak of suppurative BCG lymphadenitis was low for vaccines with Glaxo and Japanese strains, but much higher for vaccines with Pasteur. This experience in nineteen eighties has led EPI to replace the Pasteur BCG vaccine with less reactogenic BCG, Japanese or Glaxo BCG to solve the outbreak of suppurative adenitis complication.

3 At moment, the only contra-indication of EPI BCG vaccination is symptomatic HIV infection (AIDS), but in the future asymptomatic HIV infection should be placed on alert, because fatal BCG generalized disseminations have already been experienced by HIV positive vaccinees although in a few cases in USA.

6. BCG seed lots for use of vaccination in the world.

Nearly 10 seed lots (BCG) are being used in the world at present. However, they are more or less different each other in various characteristics : morphological, biochemical, biophysical, immunological, vaccinological and so on. None of them is the same. In the worldwide, at moment the following strains (seed lots) are being used extensively. Tokyo 172 (Japanese strain), London 1077 (Glaxo or Pasteur-Merieux strain), Copenhagen 1331 (Danish strain), are in most extensive use.

The Paris 1173P2 seed lot has been used extensively until recently, however due to its strong reactogenicity, this was replaced with Pasteur-Merieux strain (Graxo 1077) of Inst. Pasteur Merieux, France. In some developing countries, Paris 1173P2 seed lot is still being used for vaccine production.

In the future, both Tokyo 172 and Glaxo 1077 will be used for vaccine production most extensively, but the efficacy of both vaccines has never been compared at the same time, in the same field.

Key words : Efficacy, Complications, Seed-lots

キーワードズ : 有効性, 副作用, シード・ロット

はじめに

Mycobacterium bovis BCG の発見から100年目を

祝う日が、後10年たつと来ることになる。Calmette と Guérin がはじめて、新しい結核菌株としてフランスの学士院に BCG を報告したのは、1908年であった。現在

BCGは唯一の結核ワクチンとして、世界中で最も多く用いられるワクチンとなっているが、一方その効果と副作用について、これほど常に論争の絶えないワクチンもない。世界の結核まん延状況は、結核発病の大きなリスクファクターであるHIV感染の拡大とともに悪化の傾向を示し、結核は現在、世界中で年に300万人の死亡、800万人の結核発病者を生じ、さらに最近は、化学療法剤に耐性を示す治療困難な結核の急速な増加がみられ、1993年、WHOはついに緊急事態宣言“TB as a global health emergency”を発表するにいたっている¹⁾²⁾。

このような結核をめぐる新たな世界情勢を迎えて、新しい、より強力な結核ワクチンの出現を待望する努力もおこりつつあるとき、100年に近い歴史をもつBCGワクチンの経験を見直すことは、複雑な自然史をもつ結核との今後の戦いにむだではないと信ずる。

1. WHO/UNICEFの予防接種拡大計画(EPI)におけるBCG接種の成果

1974年、世界保健機構(WHO)は、1990年までに世界のこどものすべてに6種の伝染病(結核、ジフテリア、百日咳、破傷風、ポリオ、ハシカ)の予防接種を1歳の誕生日までに実施することを目的とする予防接種拡大計画(Expanded Programme on Immunization, EPI)を開始した。

当時はこれらの伝染病に対する接種率は5%以下で、途上国の多くのこどもが予防接種を受けずに死亡していた。それから今日までの20年余で、毎年生まれる約1億3000万人(途上国)のこどもの約80%は、1歳の誕生日前に接種を受けている。

BCGワクチンはFig.1で、他の5種のワクチンより、常に高い接種率をWHOの6地域のどれにおいても示している(Fig.1のblack bar)。1995年9月の全世界

BCG接種率平均は87%に達した(Fig.1のGlobal)。BCG接種率をWHO各地域でみると³⁾、西太平洋(WPR)、東南アジア(SEAR)、およびアメリカ(AMR)の各途上国はそれぞれ93%、95%および91%と90%をこえている。これに対し、アフリカ(AFR)と東地中海(EMR)、ヨーロッパ(EUR)の各地域はそれぞれ69%、82%および85%である。

最初設定した1990年までに100%接種達成の目標には到達しなかったが、今後もその目標を続けてゆくことになる。今までの接種によっても結核をはじめとして、6種のこどもの伝染病から多数の命を救ったと思われる成果である。

このEPIにおけるBCG接種の効果については、すでに1974年前に行われたBCGの有効性についての無作為対照試験(人体接種)によって、こどもの結核の特徴である血行性の髄膜炎、粟粒結核などの重症結核をBCGがよく防御することが知られていた⁴⁾。これについては後述のBCGの有効性の章で詳細に述べる。こども結核の防御による救命に、EPIは大きな成果をあげたと思われる。

またBCGは、こどもの出生直後、新生児期などなるべく早期に生後1年以内の接種がすすめられており、他の5種のワクチンに先行して、こどもが出生後はじめて受けるワクチンとなっている。重大な副作用は決してあってはならないゆえである。

2. BCGの結核防御効果

BCGが結核ワクチンとして評価される第1の点は、結核感染防御効果の有無、大小にある。その評価方法は少なくとも統計学的批判に耐えるものでなくてはならない。その方法として現在、主として次の2方法が使われている。(1)無作為対照試験(Randomized controlled trial)(RCT)および(2)症例-対照研究(Case-control

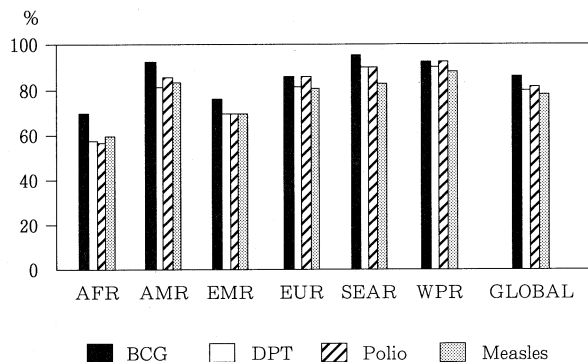


Fig. 1 Immunization Coverage of Children under One Year of Age by WHO Regions, 1995

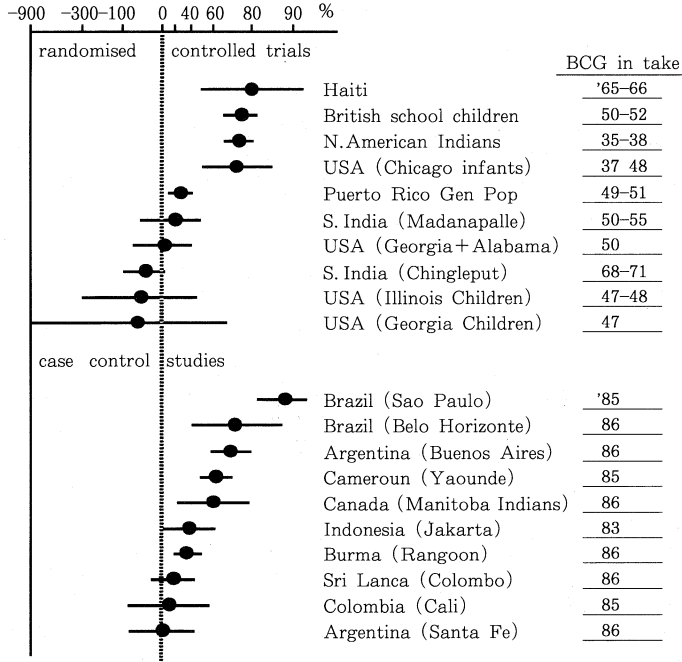


Fig. 2 Efficacy of BCG against Tuberculosis

study) (CCS) である。(1)の方法 (RCT) は、アメリカにおいて1930年代より用いられ、今日に及んでいるが、対象人数、費用、時間および労力が多大のため、より簡便な方法として1980年代から、(2)の方法 (CCS) が多く用いられるようになった。ここに示す BCG ワクチンの防御効果は、これら2つの方法を用いて、全世界にわたって結果をえたものである⁵⁾。

Fig. 2 は、RCT および CCS それぞれ10例をとり、有効率の高いものから、低いものを並べたものである。図の右側には、接種の場所、対象と、BCG の接種年が示してある。有効率はいずれも80~0%、90~0%に分布しており、いずれの方法で比較しても、BCG の効果は不定である。RCT では BCG 接種の年は1935年から1971年の36年間に分布しており、CCT では、10例すべて1983~86年の4年間で接種が行われている。どちらの方式で防御効果を判定しても、結果は有効から無効にわたって分布し、効果は不定で、予言することがむずかしい。RCT では Haiti と S. India (Chingleput) の2例が乾燥ワクチンで、他は液体ワクチンであるが、この2例の乾燥ワクチン接種対象は有効率が、それぞれ80~90% (高い有効率) と0% (無効) になっている。いずれにしてもこの20例の BCG 接種試験の結果は、BCG の結核感染防御効果は (この場合主として肺結核防御効果

であるが)、不定であると結論される。

最近 (1993)、イギリスの Rodrigues らは、すべての BCG による予防接種研究論文を系統的に収集し、meta-Analysis の手法を用いて研究結果の包括的な分析を行った⁶⁾。その結果をここに述べることにする。

彼らは関連出版論文を集め、厳重な選別の後、それぞれ10の RCT (無作為対照トライアル) および CCS (case-control 研究) を分析対象として選出した。防御効果が各型3つ以上測定された部位は、髄膜炎/粟粒結核と、肺結核の2カ所であった。meta-Analysis を行った結果を Table 1 (1958~1976の RCT)、および Table 2 (1980~1991の CCS) に示す。分析対象は肺結核と、結核性髄膜炎-粟粒結核に分けて分析を行った。その結果、肺結核に対する BCG の効果については、Table 1 (RCT) では異質性 (heterogeneity) が高く、防御効果の計算が不能であったが、結核性髄膜炎および粟粒結核に対する総括防御効果は計算可能で、その値は86% (95%CI : 65, 95) と計算され、高度に有効とみなされた。

Table 2 はやはり10件の CCS (1980~91) を対象にしたが、肺結核に対する防御効果ではやはり RCT の結果と同様で、異質性が有意に高く、計算不能であった。しかし、結核性髄膜炎と粟粒結核に対しては総括防御効果

Table 1 Protective effect of BCG (95% confidence intervals) against pulmonary, meningial and miliary tuberculosis from RANDOMIZED COTROL TRIALS (1958~1976)

No.	Study	Pulmonary	Meningitis	Miliary	Meningitis and miliary
1	England 1963	79% (70, 85)	100% (8, 100)	100% (30, 100)	
2	Native American USA 1958	76% (35, 93)	72% (-3, 92)	93% (52, 100)	
3	Haiti 1973	67% (42, 81)			
4	Mandanap India 1973	19% (-28, 50)			
5	Chingleput India 1976	-2% (-23, 15)			
6	Georgia USA 1976	8% (-58, 45)			negative infinity
7	Illinois, USA 1964	-88% (-515, 35)		100% (-1533, 100)	
8	Chicago, USA 1961	72% (36, 88)			
9	Puerto Rico, USA 1974	31% (11, 46)			46% (-433, 95)
10	Georgia, USA 1969	-25% (-601, 76)			

Based on two cases only

Test for heterogeneity: pulmonary $p < 0.0001$; miliary and meningial $p > 0.20$ excluding No. 6, $p = 0.013$ including No. 6. Summary protective effect against miliary and meningial: 86% (95% CI: 65, 95) excluding No. 6, 81% (95% CI: 62, 91) including No. 6

Table 2 Protective effect of BCG (95% confidence intervals) against pulmonary, meningial and miliary tuberculosis from CASE-CONTROL STUDIES (1980~1991)

No.	Study	Pulmonary	Meningitis	Miliary	Meningitis and miliary
1	Buenos Aires, Argentina 1986	63% (13, 85)	100% (64, 100)	78% (-35, 100)	
2	Sao Paulo, Brazil 1990		84% (67, 93)		
3	Sao Paulo, Brazil 1990		80% (41, 93)		
4	England, 1991	76% (28, 99)			70% (-67, 98)
5	Cali, Colombia 1985	16% (-62, 57)			
6	Belo Horizonte Brazil 1988		66% (11, 87)		
7	Belo Horizonte Brazil 1988		80% (46, 93)		
8	Yaounde, Cameroon 1986	66% (53, 75)			
9	Papua New Guinea 1980	25% (-60, 65)	58% (-75, 88)	70% (-5, 91)	65% (8, 86)
10	Djakarta, Indonesia 1983	27% (-22, 56)		75% (5, 94)	

Test for heterogeneity: pulmonary $p < 0.02$; miliary and meningial $p > 0.15$;

Summary protective effect against miliary and meningial tuberculosis: 75% (95% CI: 61, 84)

Table 3 Incidence of tuberculosis in trial participants according to interval between entry and earliest radiographic or clinical manifestation

Trial group (No. of participants)	No. of cases of tuberculosis								
	Total	Interval in years							
		0 ~ 2.5	~ 5	~ 7.5	~ 10	~ 12.5	~ 15	~ 17.5	~ 20
unvaccinated (12867)	248	68	92	41	26	11	5	2	3
BCG vaccinated (13598)	62	14	13	13	9	2	5	3	3
av. age of trial cohort (at beginning of interval)		14.7	17.2	19.7	22.2	24.7	27.2	29.7	32.2
av. calendar date		'51-9	'54-4	'56-9	'59-4	'61-9	'64-4	'66-9	'69-4

1977 MRC/UK

が計算出来、その有効率は高く、75% (95% CI: 61, 84)であった。

以上の18年間にまたがる数多くのRCTおよびCCSの総括判定は、BCG ワクチンの結核防御効果の判断に強い示唆を与えてくれるものである。まず第一にWHO/UNICEFのEPIの幼小児結核の防御は、これによって強い支持が明確にされた一方、疫学上最も重要な成人肺結核(感染性結核)の防御に対しては、BCGの効果は不確定であることが明らかにされた。

3. BCGの結核防御効果の持続

BCG接種によって与えられた結核防御力が、接種後どのくらいの期間持続するかという問題も重要であるが、長期間追跡できた信頼できるデータは極めて少ない。ここにはイギリスの青年期の対象を20年間、追跡調査したMRCの結果⁴⁾を示すことにする。Table 3は、BCG接種から20年後までの追跡成績である。BCGの結核発病阻止は、接種後15年以上は持続しないことが認められる。このことは成人期以後のBCG再接種を必要とするのであろうか。

4. BCGワクチンの再接種

前述のごとく、現在世界の途上国では、EPIによって大部分のBCG接種が行われており、出生直後から満1歳までの幼児がBCG接種を受けている。そして、ある国ではBCG再接種が学校入学時などに実施されている。特に東ヨーロッパのように、こども時代、思春期と再接種が行われているところもある。西ヨーロッパおよび北米の多くの工業国では、BCG接種が中断しているか、または全く消失してしまっている国もある。現在EPIによってBCG接種が行われている170余の途上国を除いては、結核予防におけるBCGの使用について、世界の国々はそれぞれ異なった結核対策をとっている。そして無作為対照試験によるBCG再接種の効果認められないために、WHOは現在入手している科学的証拠に基づいて、BCG再接種に関する声明を1995年8月に発表し、次のようなrecommendationを付した⁷⁾。

1. 結核の患者数が多く、結核発病率の高い国では、

BCG 予防接種を幼児に、出生後できるだけ早く実施すべきであり、少なくとも生後1歳以内に接種すべきである。

2. BCG 再接種の決定にツベルクリン反応を用いることは中止すべきである。

3. 以前にBCG接種を受けた人々に対し、反ぶくBCG接種をすることは、これを支持する科学的根拠がないので推薦しない。反ぶくBCG接種はいかなる人にも必要でない。

5. BCG接種の副作用およびHIV感染の影響

BCG接種の副作用に関する世界的調査には、多大の時間と費用をかけて行ったIUAT(国際結核予防連合)の結果が1980年に発表されたが、88年に再び第2回の調査結果が発表された⁸⁾(Table 4)。内容はほとんど同様であるが、次の2点で(Table 4中の→印)、異なるところが見られる。第1は1の異常初期変化群中の1.2所属リンパ節の化膿性炎症の発現である。EPIの基準では化膿性リンパ節炎の発現は1%をこえてはならない。しかし1980年代の半ば頃より、ことにアフリカのサハラ南部地域で、この基準をこえ10%に達する発生頻度の国、地域が出現し始めた。その特徴として従来使用された反応原性の弱いBCG菌株(日本株、Glaxo株)のワクチンに代わって、フランスのパスツール株を用いて製造したBCGワクチンの使用を開始したことと密接な関連があることが判明し、パスツール株ワクチンの使用を停止することで解決した。この事件は、初期変化群におこる副作用によって、危うく全EPIの予防接種が重大な影響を受けて停止するところであった⁹⁾。

第2の問題点は、Table 4の項目3. Generalized lesions: fatal casesに関することである。これはLotteらの調査では極めて稀な、先天性の免疫異常に関する副作用で、免疫機能の働かない個体に注射された生菌BCGが、人体中で増殖してその個体の死亡をおこすものである。このような先天的異常は極めて稀なため(1000万人につき2人の率)、第1回の調査では35例の報告があったが、世界のBCG接種に影響することはなかつ

Table 4 BCG complications classification system

Categories of complications (simple side-effects are excluded)	
1. Abnormal BCG primary complex	1.1 Ulcer, abscess, Koch phenomenon → 1.2 Regional suppurative lymphadenitis
2,3. Disseminated BCG infection	
2. Generalized	2.1 Otitis
or localized	2.2 Retro-pharyngeal abscesses
lesions :	Specific tuberculous-like 2.3 Lupus
non fatal	cutaneous lesions 2.4 Others
cases	2.5 Metastatic subcutaneous or intra muscular abscesses
	2.6 Lesions of bones and joints including synovial lesions
	2.7 Renal and urogenital lesions
	2.8 Pulmonary or hilar lesions
	2.9 Mesenteric adenitis
	2.10 Multiple adenitis and/or hepatosplenomegaly and other localizations
→ 3. Generalized lesions : fatal cases	
4. Post-BCG syndromes or diseases clinically associated with vaccination	4.1 Local chronic cutaneous lesions (keloids, histiocytoma) 4.2 Acute cutaneous eruptions (erythema nodosum, rashes) 4.3 Ocular lesions Other 4.4 Non-fatal cases syndromes 4.5 Fatal cases

IUATLD, 1988

た。しかし、HIV 感染の世界的拡大は今後ますます増大する傾向にあり、これに伴って HIV 感染者に接種された生菌 BCG が全身の播種性拡散をおこし、さらに死亡をおこす頻度が高くなることが予想される。

最近アメリカの K. M. Edwards および D. S. Kernodle¹⁰⁾ (Vanderbilt 大学メディカルセンター) は 8 例の HIV 感染のこどもに、播種性 BCG 感染がおきた例を報告している。現在、EPI のこどもの BCG 接種に対する唯一の禁忌は AIDS 発病者であって無症状の HIV 感染者は除外されているが、将来 HIV 感染者への BCG 接種には十分の注意が必要であろう。

6. 世界の結核予防に使用される BCG ワクチン

1921年 Calmette は、自らはじめた BCG の人体接種を行い、人に対する安全性を確かめた後、BCG 菌株の外国への分与を開始した。

1925年、BCG は Pasteur 研究所から日本に分与され、1928年までの間に、さらにロシア、スウェーデン、ルーマニアおよびブラジルへ BCG が分与され、人体接種ワクチンの製造が始まった。フランスの Pasteur 研究所から分与された BCG は、各国で1960年代から凍結乾燥によって変異を固定し、WHO の指導により、それぞれに Seed-lot 制をとることになった¹¹⁾。Seed-lot は、多数の凍結乾燥アンプルから成り、低温 (-30℃) で保存し、ワクチン生産のたびごとに少数のアンプルを取り出して培養しワクチンの製造に用いる。ワクチン製造に

はアンプルから取り出した菌を培地継代12代までワクチン製造に使用し、それ以上は継代せずに破棄する。このようにして培地継代による菌の変異をできるだけ少なくして、常に一定の性質をもつ BCG 「生菌ワクチン」をつくることを目的とするものである。このワクチン生産における Seed-lot 制の採用で、世界の乾燥 BCG ワクチンは、菌の変異によって生ずる大きな混乱から救われたのである。Table 5 は、現在世界で使用されている最も主要な 4 種の Seed-lot ワクチンの性状の比較である。

中でも Tokyo 172 (日本株) と、London 1077 (Graxo 株) が最も多く使用され、次いでデンマーク株の Copenhagen 1331 がデンマークはもちろん、インド、メキシコでワクチン生産に使用されている。Paris 1173 P2 (Pasteur 株) はフランスの最も伝統的な Seed-lot であるが、副作用の章で述べたように、乳幼児に惹起した化膿性所属リンパ節炎の高い頻度のために、フランスは使用を停止し、Table 6 に示すようにフランスのワクチン製造会社 Pasteur-Merieux は、Glaxo 株 (London 1077) を Pasteur-Merieux 株の名称で使用している。Table 5 の化膿性 Lymphadenitis の項目で見ると、Glaxo 株 (London 1077) は、Tokyo-172 と並んで、この副作用の最も少ない菌株だからである。さらに、日本の Tokyo 172 とフランスの London 1077 との間では、結核感染防御力上の差異も不明である。

Table 5 Comparison of Seed-lot

Seed-lot	Colony morpho.	Proteins secreted***	Lipids**	Viability		Heat-stability (%)	Mantoux* induration (school children) (mm)	Lympha-denitis suppur. (newborns) (%)
				x 10 ⁶ /mg	% survival at F.D.			
Tokyo 172	S	++	+	63.4	68	60	18.6	0
London 1077	NS	+	-	8.8	54	33	16.7	0
Copenhagen 1331	S	-	-	7.7	35	26	15.0	0.3
Paris 1173P2	S	-	-	6.3	33	36	15.3	5.5

* CIE, Paris RT23, 2TU
 ** Mycolates, Mycoside-B
 *** MPB 70, 46 KD-dimer

Table 6 BCG Seed-lots (Strains) & Vaccine-producers (1997)

SEED-LOT	VAC-PRODUCERS
1 TOKYO-172	----- JAPAN BCG (JAPAN)
2 LONDON 1077 GLAXO PASTEUR-MERIEUX	----- PASTEUR-MERIEUX (FRANCE)
3 COPENHAGEN 1331	----- STATENS SERUM INSTITUT (DENMARK) BEHRING WERKE (GERMANY)
4 PARIS 1173P2	----- PASTEUR INST (FRANCE) BIO-FARMA (INDONESIA) IVAC (VIET NAM)
5 MOSCOW (BCG-1)	----- INTERVAX (BULGARIA)
6 MONTREAL	----- CONNAUGHT (CANADA)

また両者はワクチン製造上の菌の培養法（液体培地表面菌膜培養と液体培地深部分散培養）や、ワクチン容器（真空アンプル熔封とガラスバイアルのゴム封栓）などの差異があり、ワクチンの質への影響も検討の要があるであろう。ワクチン製造技術は将来ますます進歩が考えられ、現在のBCGワクチンの欠点を克服する新しい結核ワクチンを創造する試みも進んでいる。いずれにせよ今後ますます困難になる結核まんえんの様相を眼前にして、一刻も早く結核根絶に導くワクチンの出現を待望しつつ筆をおくことにする。

この主題による教育講演の機会を与えられた会長・東市郎博士に深甚なる敬意と謝意を表したい。

文 献

- 1) WHO/UNICEF: State of the world's vaccines and immunization. Geneva, 1996.
- 2) A Kochi: Tuberculosis as a global emergency. 結核. 1996; 71: 319-327.
- 3) WHO/GPV (H. Doi): Expanded Programme on Immunization coverage. WHO/Geneva, 1977-1995.
- 4) 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. WHO. 1972; 46: 371-385.
- 5) PEM Fine: BCG vaccination against tuberculosis. Brit Med Bulletin. 1988; 44: 691-703.
- 6) LC Rodrigues, VK Diwan & JG Wheeler: Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: A Meta-Analysis. International J Epidem. 1993; 22: 1154-1158.

- 7) Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines, WHO: Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. WHO Weekly Epidemiological Record. 11 August 1995; 70: 229-236.
- 8) A Lotte, O Wasz-Hockert, N Poisson and other coordinators for Denmark, German Democratic Republic, Federal Republic of Germany, Hungary, Romania and Yugoslavia: Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. Bull. I.U.A.T.L.D. 1988; 63: 47-59.
- 9) A report from the Maputo City Health Directorate and the Maputo Institute of Health Science: Lymphadenitis associated with BCG immunization. WHO Weekly Epidem Record. 1988; 63 (No.50): 381-388.
- 10) KM Edwards and Douglas S Kernodle: Possible hazards of routine Bacillus Calmette-Guérin immunization in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatric Infect Dis J. 1996; 15: 836-838.
- 11) J Guld: Use of the seed-lot system. Symp. Series immunobiol. Standard, Karger Basel. 1971; 17: 143-146.