

日本における BCG 接種による重大な有害事象

¹戸井田一郎 ²中田志津子

要旨: 1951年の結核予防法大改正によって凍結乾燥 BCG ワクチンの接種が法制化されてから2004年までに結核予防法による BCG 接種者総数は2億1380万人に達している。そのなかで接種局所および/または所属リンパ節の範囲を超えて身体他部位に重大な副反応が発生した症例を検索し、39症例(接種10万件あたり0.0182件)が同定できた。ほかに、BCGとの関連に疑問があるが BCG 接種にひきつづいて起こった重大な有害事象症例として4症例の報告があった。39症例のうち19例では、慢性肉芽腫症(CGD)、重症複合型免疫不全(SCID)、Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD)などの先天性免疫不全を含め、何らかの細胞性免疫異常が報告されている。死亡の6例には全例に免疫異常が認められている。BCG 接種の唯一の機会を逃す子供が生じないように、それと同時に、生後3カ月までの接種を避けて先天性免疫不全児への BCG 接種の危険を回避することができるように、公費による BCG 接種の期間を最短でも生後1年まで延長することが望まれる。

キーワード: BCG, 予防接種, BCG 東京株, 有害事象, 免疫不全

I. はじめに

BCGは種々のワクチンのなかでも副反応の少ない安全性の高いワクチンとして定評がある。Lotte, et al.が1984年に発表した全世界的な文献調査¹⁾²⁾では、1977年までの約15億回の BCG 接種の間に10,371件の副反応が報告されており、うち7,000件余は過剰に発現した局所反応であるが、播種性 BCG 感染による死亡例35例も報告されている。同じく Lotte, et al.³⁾は、ヨーロッパ6カ国(当時のデンマーク、東ドイツ、ルーマニア、ハンガリー、西ドイツ、ユーゴスラヴィア)で1979~1981年に BCG 接種を受けた1歳以下の乳幼児2,562,500人と1歳以上の子供2,792,186人について1983年までの追跡調査を行ったが、接種局所、所属リンパ節、またはその両方に副反応がみられたのは1歳以下では776人、1歳以上では72人で、接種1,000件あたりそれぞれ0.387件、0.025件の頻度(原論文のママ)であった。より重大な播種性感染または過敏性反応を示したものは合計21人であった。また WHOは、Expanded Programme on Immunization (EPI)に含まれている各ワクチンの安全性

に関する論文⁴⁾で、BCG 接種の副反応のリスクは接種10万件あたり播種性感染<0.1件、骨炎・骨髄炎<0.1~30件、化膿性所属リンパ節炎0.1%~4.3%と計算し、新生児・乳児への BCG 接種の安全性を強調している。

このように BCGは全般的に安全なワクチンであるが、日本で BCG ワクチンの製造に用いられている BCG 東京172株は全世界のいろいろな BCG 亜株のなかでもとりわけ病原性が低く、製造技術の優秀さと相まって、日本製 BCG ワクチンの優れた安全性については WHOの市販後調査⁵⁾などによって国際的に広く認められている。しかし当然のことながら、日本製 BCG ワクチンによっても副反応は起こり、その大部分は他の BCG ワクチン製品の場合と同じく局所性の副反応、すなわち接種局所の潰瘍化・膿瘍形成または/および所属リンパ節(一般に接種と同側の腋窩リンパ節)の腫脹である。所属リンパ節が化膿して膿瘍や瘻孔の形成に至る率は他の BCG 亜株を用いて製造された BCG ワクチンに比較してはるかに低い。日本においても皮内接種が行われていた時代の BCG 接種による局所性副反応については島尾の包括的な総説があり⁶⁾⁷⁾、また、経皮接種に切り替わってか

らの所属リンパ節腫脹については森らの多数例についての観察結果が報告されており⁸⁾⁹⁾、これらの成績は多くの教科書や啓蒙的な文書（たとえば、徳地¹⁰⁾、森¹¹⁾）にも繰り返し引用されている。

さらに、日本製 BCG ワクチン接種による重大な副反応も稀ながら報告されている。しかし、「局所性の副反応」については上述のように多数観察例の報告や信頼に値する総説が発表されているのに対して、「重大な副反応」については松島による1980年代の2編の総説¹²⁾¹³⁾以後には信頼に値する総説はない。「BCGの副反応」を主題にしたもろもろの論説では「局所性の副反応」に重点がおかれ、「重大な副反応」に関しては松島の総説の孫引き、または松島の総説に準拠した青木¹⁴⁾の総説の曾孫引きが付随的に添えられているにすぎない。しかも、松島の総説の青木による引用にはいくらか不正確な点があり、それがそのまま再引用されて誤りが再生産されている。

このように、現在までの「日本における BCG 接種による重大な副反応」を総括した論説はない。結核予防法が感染症法に統括され、結核対策の後退が憂慮されている現在、BCG 接種の結核対策における意義の再検討も必要となるであろうし、そのためには BCG 接種の影の部分にあたる「重大な副反応」の正確な把握を避けて通ることはできない。この総説では、2006 年末までに公表されている「日本における BCG 接種による重大な副反応」のすべての症例を検索・検討することを試みた。

II. 日本における BCG 接種による重大な副反応症例

(1) 症例採択基準

「重大な副反応」については厚生労働省や WHO などが定めた定義があるが、ここではこれらの定義にこだわらず、「接種局所および所属リンパ節に限局されず、その他の部位にまで波及した有害事象」を「重大な副反応」の一次検討対象とした。たとえば、接種部位と同側の腋窩リンパ節以外のリンパ節病変は検討対象とした。検討対象に該当するすべての症例について原報告〔原著論文、症例報告、学会（地方会を含む）発表抄録、総説への引用など〕を入手して直接検討することを原則としたが、非公開の研究班などでの発表症例で原報告を入手できなかった場合は他の著者による引用をその旨を明記して再引用した。

該当する症例の報告を入手し、臨床経過・予後を検討し、「腋窩リンパ節以外のリンパ節病変が頸部または鎖骨上窩のリンパ節に限局して軽微かつ経過良好と報告されている症例」および「接種局所および所属リンパ節以外の病変が皮膚のみに限定されている症例」は今回の検討から除外した。皮膚病変のみの症例を除外したの

は「重大でない」と考えたからではなく、皮膚科領域からの報告には学会地方会での発表で終わっているものが比較的多く、学会発表の簡単な抄録によって「真の皮膚結核」と「結核疹」とを区別することが著者の能力では不可能だったからである。

(2) BCG 接種による重大な副反応の症例呈示

①森岡達治（東京都国民健康保険団体連合会福生病院内科）の報告症例¹⁵⁾：1951年6月生まれの男児。1952年10月 BCG 接種。1953年11月左環指腫脹、1954年秋左下腿腫脹があり、1954年10月初診。左上腕部皮膚結核、肺門周囲浸潤、左環指風棘、左脛骨・腓骨結核と診断。骨病変部の搔爬にて軽快。1955年4月左上腕部皮膚結核悪化、左下肢の骨 XP 所見増悪、1955年7月左腓骨切除・骨移植。1954年10月から1956年8月まで抗結核剤治療（INH, PAS, SM）。経過良好。切除した腓骨から抗酸菌を分離。PZA 耐性、ナイアシン反応陰性、モルモットに対して弱毒性などの性状から BCG と同定。

②松田健一郎ら（国立療養所福岡東病院小児科）¹⁶⁾および Watanabe Teruo, et al.（九州大学医学部病理学）¹⁷⁾の報告症例：1954年6月生まれの男児。3歳で BCG 接種。その後接種部位および右腋窩リンパ節の腫脹、リンパ節2回切開。接種の1年後右前胸部に腫脹。切開と INH-PAS 投与2年で病状安定。1961年6月左腋窩リンパ節の腫脹のため入院、6カ月後右前頸部が腫脹、切開と SM-INH で略治。以後、前胸部の病巣の再燃、瘻孔形成を繰り返し、そのたび抗結核剤治療。1965年1月右前胸部の手術部位が腫脹、瘻孔形成、胸部 XP で左肺上野に陰影出現。種々の抗結核剤の併用にもかかわらず肺病変は次第に増大、皮膚膿瘍・潰瘍・瘻孔も多発し、1967年1月頃から髄膜炎症状が現れ、4月からは下痢が続き、全身状態次第に悪化、7月16日13歳で死亡した。剖検で肺に空洞、脳に多発性結核性膿瘍、回腸に結核性潰瘍、肝臓に粟粒結核を認めた。皮膚病変や胃液から分離された抗酸菌は、ナイアシン反応陰性、Nicotinamidase 陰性、Urease 陰性、コード形成せず、マウスに対して弱毒性などの根拠から BCG と同定。

③藤原誠（神戸大学医学部整形外科）の報告症例¹⁸⁾：1942年8月生まれの男性。初診時20歳。1958年5月（15歳）BCG 接種。5カ月後局所の膿瘍を切開。7カ月後左腋窩の腫脹したリンパ節を摘出。1年後同リンパ節を再摘出。1963年1月左肘関節痛、局所プレドニゾン注入は効果なく、両肩関節・胸部・右手関節・右膝関節に次々に疼痛が起こり、38～39℃の発熱。多発性関節リウマチの診断でパラメサゾン・タンデリール・解熱剤・抗生剤を服用、2週間で解熱したが、前胸部、鎖骨にも疼痛が起こり、4月13日に整形外科受診。骨の XP で両鎖骨・胸骨・右橈骨・左橈骨・右舟状骨・右大腿骨

に骨吸収像を認め、多発性化膿性骨髓炎として右手関節および右大腿骨の病巣搔爬。抗生剤の強力投与で一時期軽快したが、6月中旬より38℃発熱、全身衰弱、骨病変増悪、さらに左胸鎖関節部に波動性の腫瘤形成。その腫瘤の穿刺液の塗抹・染色で抗酸菌(+)のため抗結核剤開始、症状改善。しかし、10月18日の右肘関節遊離体摘出術の際の滑液膜の病理所見がRheumatoid arthritisの像に一致したのでクロロキン・ブタゾリジン・金製剤・抗生剤で治療したが病状悪化、約3週間の輸血で危機を脱した。12月右第8肋骨に囊腫様陰影を認め、1964年1月肋骨切除。切除肋骨で抗酸菌塗抹・培養(+)。SM-INH-PASを2年継続、病状は次第に改善し機能障害を残さず治癒した。右第2中手骨病巣から分離した菌株の細菌学的、生化学的、免疫学的性状およびマウス・モルモット・ニワトリ・ウサギに対する病原性を*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. avium*, *M. intracellulare*などの抗酸菌種と比較検討しBCGと同定した。

④ 正田博之ら(日本大学医学部小児科)の報告症例¹⁹⁾: 1970年10月生まれの女児。両親はいとこ同士。生後2カ月で右腋窩部の化膿性リンパ節炎を近医にて切開・排膿したが、治癒までに2カ月かかった。このときの胸部XPで粟粒陰影を認めたが放置。生後9カ月BCG接種。1歳2カ月で発熱、腹水貯留、胸部XPで右肺門部・右肺下野・左肺門部に異常陰影、両側鼠蹊部のリンパ節腫脹。多形核白血球のNBT還元試験(-)の結果で慢性肉芽腫症(CGD)と診断。1カ月後右腋窩リンパ節が拇指頭大に腫脹、生検で類上皮細胞性肉芽腫。培養で抗酸菌陽性、分離菌株はナイアシン反応陰性で、国立予防衛生研究所にてBCGと同定。INH投与。左頸部、続いて右頸部のリンパ節も腫脹。その後、扁桃腺炎、膿瘍などの感染を繰り返し、その都度抗生剤投与。報告時2歳2カ月。

(註: Kobayashi Y, et al.の論文²⁴⁾の表1には、この症例が「5歳で死亡」したと記載されている。)

⑤ 水谷宣美ら(社会保険中京病院呼吸器科)の報告症例²⁰⁾: 初診時15歳の女性。5歳でBCG接種後、局所に潰瘍形成、腋窩リンパ節腫脹。局所病変は次第に増大し、左上腕から肩にかけてケロイド形成。11歳で左前腕遠位部が腫脹、疼痛。13歳で急性増悪し、骨髓炎の診断で搔爬。抗酸菌(-)。1977年3月頸部痛、頸部後屈障害、発熱あり、整形外科に入院。入院時、左肩～上腕、左前腕遠位部および右踵部に癩痕性狼瘡形成あり、骨のXPで第4頸椎・左肩峰・両側第11肋骨・両側坐骨・左脛骨・左踵骨・左橈骨・左第2中手骨に透明打ち抜き像、囊腫様像、骨肥厚像を認めた。左橈骨部生検材料より抗酸菌培養陽性。ナイアシン反応陰性、硝酸塩還元反応陰性などの性状から*M. bovis*と同定。INH-RFP-EB投

与で症状および骨所見改善、報告時経過観察中。

⑥ 松島正視ら(群馬大学医学部小児科)の報告症例²¹⁾: 1969年6月生まれの男児。1歳3カ月までは発育正常であったがその後発育の遅れあり。1970年ツベルクリン反応陰性、この時BCG接種をしなかったと母親は主張するし接種痕も見あたらないが、接種を受けたと考えられる。1972年5月麻疹に罹患、その2～3週後左腋窩リンパ節が腫脹、切開したが治癒せず再び腫脹・自潰、続いて両側顎下および耳下リンパ節が腫脹・自潰、10月には胸部XPで左肺中野に帯状陰影、左傍気管リンパ節腫脹を認める。1973年3月群馬大学小児科入院。入院時、左腋窩・両側顎下・両側耳下・左鎖骨部胸壁・左前頭部・右下腿下部などに膿瘍あり、骨のXPで頭蓋骨・長管状骨に多数の打ち抜き陰影、胸部XPで左肺上中野にびまん性の陰影・右肺肺門部に陰影・両側に少量の胸水・右傍気管リンパ節腫脹を認めた。頸部の創傷、左前頭部と左下腿部の膿瘍、胃液で抗酸菌塗抹・培養(+)。抗結核剤開始。6月～7月にツベルクリン反応陽性の供血者から輸血4回、次第に病状改善し、1974年9月退院。分離菌株は細菌学的・生化学的性状およびモルモットに対する病原性でBCG東京株と一致した。リンパ節・皮膚・骨の病変の組織学的所見は組織球を主とする炎症性肉芽組織で、組織球中に多数の抗酸菌がみられた。発病初期に細胞性免疫の低下がみられたが一過性で、既知の先天性免疫不全症候群のいずれにも該当しなかった。

⑦ 山本健一ら(北海道大学免疫科学研究所)の報告症例²²⁾: 1977年11月江別市立総合病院に入院した2歳の女児。BCG接種後7カ月で右脛骨下端部に腫脹。培養で抗酸菌(+)。ナイアシン反応陰性、TCH感受性、サイクロセリン耐性などの細菌学的・生化学的性状およびマウスやヌード・マウスに対する病原性からBCGと同定。

⑧ 岩坪哲哉ら(聖路加病院小児科)の報告症例²³⁾: 1977年5月生まれの男児。生後4カ月でBCG接種。1978年8月右前胸部の腫瘤に気づき受診。XPで第7肋骨の骨破壊像を認める。10月開胸生検で巨細胞を含む肉芽組織を認め、INH開始。生検創傷部に瘻孔形成、そこからの膿で抗酸菌培養(+)。ナイアシン反応弱陽性、TCH感受性、その他の性状でBCGと一致。INH-EB開始。1979年2月第7肋骨の部分切除。経過良好で同年12月で抗結核剤終了。

⑨ Kobayashi Yohnosuke, et al. (広島大学医学部小児科)の報告症例²⁴⁾: 初診時2歳11カ月の男児。2歳3カ月でBCG接種。4カ月後左腋窩リンパ節腫脹・化膿。免疫グロブリン値正常、リンパ球subpopulation正常、mitogensに対するリンパ球増殖反応正常、多形核白血球の酸素消費欠損、NBT色素還元反応陰性、*Staphylococcus aureus*

に対する殺菌能の著明な低下などにより慢性肉芽腫症 (CGD) と診断された。母親・姉妹の一人・母方の祖母および叔母も CGD のキャリアー。腫大したリンパ節2個を摘出、類上皮細胞肉芽腫、乾酪化壊死を認める。INH-RFP と予防的 sulfamethoxazole-trimethoprim を投与して退院。

(註1: この症例は、松島正視が文献¹³⁾で引用している「臼井の症例: 臼井朋包, 小林正夫: 慢性肉芽腫症における BCG 感染。58 年度厚生省予防接種による副反応の発生要因及び診断・治療に関する研究会議, 1984-3」) と同一症例と思われる。この研究会議の報告書は未見。なお、この症例の BCG 接種による病変は左腋窩リンパ節腫脹・化膿のみで、この総説での「重大な副反応」の採択基準に該当しないが、CGD 症例でもあり、④正田症例や⑩Ishikawa 症例との関連もあり「重大な副反応」症例として採択した。)

(註2: この Kobayashi Y, et al. の論文²⁴⁾中に Personal communication としてこの症例の母方の従兄弟にあたる次の⑩Ishikawa 症例についての記載がある。)

⑩Ishikawa K の症例 (上記 Kobayashi Y, et al. の論文²⁴⁾中に Personal communication として引用): Kobayashi の症例⑨の母方の従兄弟にあたる男児。9カ月で BCG 接種。14カ月後に腋窩リンパ節腫脹、ついで化膿・穿孔。2歳4カ月で腋窩リンパ節摘除、SM-INH-RFP 投与により2カ月前から出現していた肺の浸潤は次第に消失したが、2歳6カ月のとき他の病院で死亡 (直接死因の記載なし)。この男児も CGD に罹患していたと思われるが白血球の機能検査は実施されていない。

⑪太田邦明ら (静岡県立こども病院感染・免疫・アレルギー科) の報告症例²⁵⁾: 性別記載なし。生後11カ月から CGD として経過観察されていた。6歳の定期検診で BCG 接種。肺 XP の粟粒陰影により播種性病変が推定された。BCG 接種局所と所属リンパ節から抗酸菌が証明された。

(註: この症例は、松島正視の文献¹³⁾で「平尾例」とされている症例である。)

⑫青木知ら (福岡市立こども病院・感染症センター) の報告症例²⁶⁾: 入院時1歳1カ月の男児。生後4カ月で BCG 接種。7カ月で発熱、体重増加不良、肺炎のため入院。数カ月前から暗紫色丘疹が接種局所、躯幹、四肢に出現。IgG 82 mg/dl, Tリンパ球1%, Bリンパ球29%と低下。皮疹の生検材料から多数の抗酸菌が証明され、ウシ型結核菌と同定された。入院11週で死亡。

(註1: 松島正視の文献¹³⁾により詳細な記載があり、それによると「4カ月で BCG 接種。6カ月までは健康。7カ月頃から発熱、感冒様症状の繰り返し。接種局所と体幹に皮疹。1歳1カ月で肺炎、骨の XP で右大腿骨・

左脛骨・右肘関節に骨融解像。肺炎はいったん軽快したが再発し入院。入院第11週で死亡。IgG 低値、皮膚反応陰性、Tリンパ球1%で、SCID の一亜型と思われる」とある。)

(註2: 筆頭著者名は「青木知信」が正しいようであるが、原著の「青木知」のママとした。)

⑬Minegishi Masayoshi, et al. (東北大学抗酸菌病研究所小児科) の報告症例²⁷⁾; Minegishi, et al. の報告²⁸⁾の第1症例: 1982年2月生まれの男児。難治性口内炎、慢性の咳、繰り返す中耳炎、発育不良で1982年8月受診。免疫学的検査所見から SCID with B cells と診断、ADA および Purine nucleotide phosphorylase 活性は正常。生後5カ月で BCG 接種、局所性および全身性の反応なし。9月25日組織不適合の母親から SBA-SRBC-分画骨髓細胞の移植を受ける。移植が成功しリンパ球の mitogens に対する反応が認められるようになった頃から、BCG 接種局所の炎症反応、硬結、膿瘍化、潰瘍化が始まり、INH-RFP 治療を開始したにもかかわらず潰瘍・膿瘍を伴う皮膚病変が頸部、胸部、腹部、脚部に進行性に拡がり、血尿が認められるようになった。塗抹で抗酸菌 (+)。Aspirate からの培養菌株は *M. bovis* BCG と同定された。SM-PZA 追加で臨床的に改善、血尿はすぐに止まり、皮膚病変は2カ月後に消失。移植後9カ月で無菌室から出て、生後12カ月で退院。骨髓移植後8年で完全に健康状態。

(註: BCG 接種による病変として確実なものは接種局所と皮膚の病変でこの総説の採択基準からは外れるが、血尿が BCG 接種による可能性も考えて対象症例に加えた。)

⑭中嶋義記ら (岐阜県立岐阜病院小児科) の報告症例²⁹⁾: 初診時1歳6カ月の女児。1985年4月 (1歳) BCG 接種、10日後に接種局所の発赤・腫脹、腋窩リンパ節腫脹。6月初旬に発熱と咳が続き、肺炎の診断で2週間入院。10月上旬右鎖骨上部に腫瘤、11月上旬右腋窩リンパ節の腫脹、接種局所から膿流出、発熱、ついで前頭部および側頭部に腫瘤を認め入院。入院時、Tリンパ球64%、PHA および ConA に対する増殖反応低下。頭部 XP で右前頭骨・左側頭骨に骨破壊像、骨シンチで前頭骨・左側頭骨・左頬骨・左第11および12肋骨に異常集積像。右頭部および右腋窩リンパ節の生検と前頭部腫瘤の穿刺で得られた膿の塗抹で抗酸菌 (+)、培養分離菌株はナイアシン反応陰性、硝酸塩還元反応陰性などの性状から *M. bovis* と同定、BCG と判断した。INH-RFP-SM で経過良好、治療終了後6カ月で健康。

⑮森本敦子ら (日本赤十字社医療センター)³⁰⁾および片岡正ら (日本赤十字社医療センター小児科) の報告症例³¹⁾: 初診時1歳3カ月の男児。1990年3月 (生後4カ

月) BCG接種。6月から接種局所の発赤・腫脹, 腋窩リンパ節の腫脹, 生後12カ月から左足背部腫瘍, 続いて胸骨部膨隆のために入院。胸部XPで両側肋骨に嚢胞状骨破壊像, 胸水貯留, 骨のXPで両側大腿骨・両側脛骨・左上腕骨・右尺骨・両側橈骨・左腸骨に多発性の嚢胞状骨破壊像, 骨シンチでこれら部位に異常集積像, MRIでL2~L4に骨変性を認めた。左脛骨の搔爬材料と左足背皮下結節の生検材料から抗酸菌培養(+), BCGと同定。液性および細胞性免疫の異常は認められなかった。INH-RFP 12カ月で経過良好。

⑯藤田秀隆ら(大阪大学医学部整形外科)の報告症例³²⁾: 初診時3歳の男児。生後9カ月でBCG接種。半年後に難治性のBCG接種後皮膚炎。1989年1月から背部痛, 立ち上がり困難。骨のXPで第1腰椎椎体の破壊像。骨シンチでそのほかに右第9肋骨・右肩胛骨頸部にも異常集積像。肋骨の生検では好酸球性肉芽腫症が最も疑われたが抗BCG抗体を用いた免疫染色で強陽性。培養の結果はすべて陰性であったがINH-RFP-SM開始。臨床症状および骨所見は速やかに改善。

⑰柘植郁哉ら(名古屋大学医学部小児科)の報告症例³³⁾: 男児。兄と母方のいところがSCIDと診断されている。生後4カ月頃までは易感染性を示さず, 4カ月でのBCG接種も正常に経過。生後8カ月で間質性肺炎を発症, このとき伴性遺伝型SCIDと診断された。HLAが一致している母親から骨髄移植を受けた。移植後13日からBCG接種部が発赤, 発熱, ついで排膿。31日から腰部・前胸部・後頭部に皮下腫瘍ができ, 生検で抗酸菌が認められた。INH-RFP-EB開始, 症状改善, 腫瘍縮小。骨髄移植48日後のツベルクリン反応は母親, 本人ともに陽性。

⑱沖本由里ら(千葉県こども病院)の報告症例³⁴⁾: 1990年10月生まれの男児。1991年9月BCG接種。1992年2月跛行のため受診, XPで左距骨に透亮像。1992年3月には両下顎骨・右第10肋骨・第3頸椎・第1および第2腰椎にも病変を認め, 好酸球性肉芽腫症を疑い化学療法と照射療法を行うが著効なし。距骨および皮膚から抗酸菌培養(+), PCRで*M. tuberculosis complex*と同定, さらに生化学的性状とMPB70産生能とからBCG東京株と同定した。INH-RFP→INH-RFP-KMで治療。

⑲栗飯原良造ら(徳島県立中央病院小児科)^{35) 36)}の報告症例: 1992年10月11日生まれの男児。生後7カ月でBCG接種。1カ月後の健康診断で頸部リンパ節腫脹。次いで前頸部, 前胸部に発疹, 発熱。入院時, 後頭部・腋窩部・鼠蹊部・鎖骨上窩部に拇指頭大までのリンパ節を累々と触知。発疹は頭部・軀幹・四肢と全身にわたり著明な紅丘疹。OKT4: 29.0%と低下, OKT8: 41.9%と上昇。ConAおよびPWMに対するリンパ球幼若化反応は

軽度低下。左鼠蹊部リンパ節および大腿と下腿の皮膚病変からの生検でリンパ節結核および結核疹と診断。INH-RFPで経過良好。リンパ節からの菌の培養は実施していない。

⑳篠原裕治ら(千葉県こども病院整形外科)の報告症例³⁷⁾: 初診時2歳3カ月の男児。生後11カ月でBCG接種。1歳1カ月XPで距骨・橈骨・肋骨・上顎骨・下顎骨・頸椎・腰椎に多発性の小さい骨透亮像。液性および細胞性免疫能に異常なし。ツベルクリン反応は強陽性。骨生検で類上皮細胞とラングハンス巨細胞を含む結核類似病変。培養で抗酸菌(+), 国立予防衛生研究所でPCRによりBCG東京株と同定。

㉑西順一郎ら(鹿児島大学医学部小児科)^{38) 39)}: 初診時1歳6カ月の女児。生後6カ月でBCG接種。1995年5月(1歳4カ月)頃から左前腕部痛, MRIで左前腕筋膜下膿瘍と診断, 膿瘍搔爬術。病理組織像から抗酸菌感染の疑い。骨XPで左橈骨近位部に透亮像。橈骨生検材料で結核菌特異的PCR(+), INH-RFPを開始。10月膿瘍・骨髄搔爬術。膿瘍および骨髄の培養で抗酸菌(+), 分離菌株のPCR-SSCP(Single strand conformation polymorphism)によりBCG東京株と同定した。SM2カ月を加えて1996年7月までINH-RFPを継続。経過良好で現在健康。

㉒「九大第3・越谷市病第1症例」。飯島恵ら(越谷市立病院小児科)の報告症例^{40) 41)}およびSasaki Y, et al. JID論文⁴²⁾の第3症例: 越谷市立病院小児科初診時2歳2カ月の男児。生後11カ月でツベルクリン反応陽性のためINH予防内服6カ月。予防内服終了時の再度のツベルクリン反応陰性のためBCG接種。接種9カ月後の1996年7月頃から左足の跛行, 頸部痛が出現, XP, MRIで第7頸椎の圧壊, 骨シンチで多発性の病変を認めた。右大腿骨の骨生検組織から1カ月後ナイアシン反応陽性の結核菌が培養され, INH-RFP-SM治療開始。経過良好で1998年7月治療終了。分離菌株は結核研究所でRFLPによりBCGと同定。IFN- γ 受容体1遺伝子の解析で, 患児のIFN- γ 受容体1遺伝子の818番目塩基に4塩基乏失(818del4)変異をヘテロ接合で認めた。

この症例の治療成績と予後について, 大日方薫らの報告⁵⁴⁾の第1症例として, INH-RFP-SM 1年8カ月で治療終了, その後再発なしと追加報告されている。

(註: この症例は, 佐々木由佳らの日本小児感染症学会総会演題発表⁴³⁾の第2症例, 大日方薫らによる別報⁴⁴⁾の第1症例としても報告されている。)

㉓明石都美ら(名古屋市衛生局保健医療部)⁴⁵⁾およびYamanaka Katsumi, et al. (Nagoya City General School of Nursing)⁴⁶⁾の報告症例: 初診時6歳の女児。生後3カ月でBCG初接種。1996年6月小学校でBCG再接種。7月

31日から発熱、下肢・顔面に発赤疹、白血球減少(1,500/ μ l)で入院。CD4/CD8比0.18, PHAおよびConAに対するリンパ球幼若化反応減弱など細胞性免疫不全が認められた。10月1日骨髓生検で類上皮細胞肉芽腫を認め、血液・喀痰・骨髓・胸水のPCRで結核菌群(+). 血液から抗酸菌培養(+), 分離菌株のRFLPおよびPulsed-field Gel Electrophoresisの結果が接種に用いられたのと同じロットのBCGワクチンと一致、さらにナイアシン反応弱陽性、PZA耐性、TCH感受性などの性状も一致し、BCGと同定した。INH-RFP-EB-SMで治療(1997年4月まで)。40℃前後の高熱が続き、肝機能障害を起こし、胸部XPで無気肺・すりガラス様陰影・右胸水貯留などがみられ、1997年1月心不全の症状悪化、12月頃から両肺野にびまん性陰影、呼吸困難が著明になり、1998年3月1日ブドウ球菌による肺膿瘍で死亡した。

㉔小沼正栄ら(仙台市立病院小児科)⁴⁷⁾による報告症例: 初診時2歳の女児。1997年9月生後4カ月でBCG接種。1999年6月から発熱を伴わない左膝関節腫脹、疼痛、跛行が出現。MRIで骨の変化なく、関節液の貯留と軟部組織の炎症を認め、単関節型の若年性関節リウマチとして9カ月間アスピリン療法。2000年1月、膝関節痛増強、アスピリン増量でも効果なくベタメサゾンで症状は軽快したが、MRIおよび骨XPで脛骨の慢性骨髓炎の所見あり、3月末骨生検および掻爬術を実施、病理組織学的検査でラングハンス巨細胞を含む類上皮細胞肉芽腫および壊死を認めた。抗酸菌染色は陰性、培養は実施しなかったが4月からINH-RFP投与、骨のX線所見は消失しつつあり、軽度の屈曲制限が持続するが経過順調。

㉕「九大第2・宮崎県病事例」。原寿郎ら(九州大学大学院医学系研究科成長発達医学)⁴⁹⁾および佐々木由佳ら(九州大学小児科)⁵⁰⁾の報告例; Sasaki et al.-JID論文⁴²⁾の第2症例: 1997年5月21日生まれの男児。1997年10月生後4カ月でBCG接種。12月頃からはしばしば発熱、1998年1月19日(生後8カ月)持続する37℃の発熱、左腋窩リンパ節腫脹、肝脾腫のため県立宮崎病院小児科に入院。INH内服9カ月で軽快。1999年11月右上腕骨および左踵骨に骨病変を認め、INHと抗生剤の併用で半年間治療。3歳で左鎖骨の骨髓炎、INH服用で治癒。どちらの時にも抗酸菌培養は行われていない。免疫学的検査でリンパ球サブセット正常、ツベルクリン反応強陽性、免疫グロブリン正常。IFN- γ 受容体1遺伝子の解析で、患児とその父親にIFN- γ 受容体1遺伝子の818番目の4塩基欠損(818del4)変異をヘテロ接合で認めた。この父親もミコプラズマ感染に高い感受性を示し、3歳で頸部リンパ節結核、23歳で両側の鼠蹊部リンパ節炎(肉芽腫性)、31歳で*M. avium*による肋骨骨髓炎の既

往歴がある。

(註: この症例は、佐々木らの学会報告⁴³⁾の第1症例としても報告されている。)

㉖「九大第4・福岡こども病事例」。佐々木由佳ら(九州大学小児科)の報告症例⁵²⁾; Sasaki et al.-JID論文⁴²⁾の第4症例: 1997年12月13日生まれ、性別記載なし。1998年4月、生後4カ月でBCG接種。1999年5月、微熱、右膝関節痛が出現、徐々に歩行困難となる。CT、MRIで右大腿骨遠位端に骨融解像。穿刺液培養で*M. bovis*が分離された。免疫能には特に異常を認めず、IFN- γ 受容体1、IFN- γ 受容体2の遺伝子解析で変異を認めなかった。抗結核剤投与で軽快の傾向。

㉗「九大第1・越谷市病第2症例」。佐々木由佳ら(九州大学大学院医学系研究科成長発達医学分野)の報告⁴³⁾の第3症例; 大日方薫ら(越谷市立病院小児科)の報告⁴⁴⁾の第2症例; Sasaki et al.-JID論文⁴²⁾の第1症例: 初診時生後10カ月の女児。BCG接種の2カ月後、接種局所の化膿、腋窩リンパ節の腫脹、9カ月後には四肢と軀幹に皮膚膿瘍が多発、全身の骨XPおよび骨シンチで17カ所の骨に多発性骨病変が認められた。骨生検組織、胃液、皮膚膿瘍から結核菌群の菌が培養(+), RFLPでBCGと同定された。IFN- γ 受容体1遺伝子の解析で翻訳開始点から811番目に4塩基欠損(811del4)変異がヘテロで検出された。

この症例のその後の経過は、大日方薫らの追加報告⁴⁴⁾の第2症例として、INH-RFP-SM6カ月、次いでINH-RFPを継続していたが、1年6カ月後に右大腿骨に骨髓炎が再発、INH-RFP-EB毎日とIFN- γ 週3回投与を行い、6カ月後にRFPとEBを中止したところ、新たに椎体の多発性骨髓炎を認め、INH-EB-CAM-IFN- γ 治療を開始、学会発表時なお継続中とある。

(註: 佐々木らの学会発表⁴³⁾の第1症例は㉕「九大第2・宮崎県病事例」、同じく第2症例は㉔「九大第3・越谷市病第1症例」で、大日方らの発表⁴⁴⁾の第1症例は㉔「九大第3・越谷市病第1症例」にあたる。)

㉘田坂善彦ら(国立療養所福岡東病院整形外科)の報告⁵⁵⁾の第1症例: 初診時1歳6カ月の男児。1998年8月生後8カ月でBCG接種。1999年5月頃から右下肢痛。XPで大腿骨遠位骨端部に骨透亮像。IFN- γ 受容体1および2遺伝子は正常、免疫不全は否定された。大腿骨遠位骨端部の囊腫から採取した膿からウシ型結核菌が培養され、日本BCG中央研究所でBCGと同定。INH-RFP-EB投与、2000年6月なお治療中。

㉙「九大第5・国療福岡東病事例」。田坂善彦ら(国立療養所福岡東病院整形外科)の報告⁵⁵⁾の第2症例; Sasaki et al.-JID論文⁴²⁾の第5症例: 初診時1歳10カ月の男児。1997年8月生後3カ月でBCG接種。1年6カ月

後から左下肢痛、跛行と膝の腫脹。XPで左大腿骨と脛骨近位端部に骨透亮像を認める。病巣の掻爬で採取した膿からは菌は検出されなかったが、ラングハンス巨細胞、類上皮細胞、リンパ球からなる炎症性肉芽腫が認められ、結核性と診断、INH-RFP-EB治療開始。初発症状から9カ月後に同じ病変について受診、骨の掻爬組織の培養で*M. bovis*陽性。INH-RFP-EB治療で病変消失。IFN- γ 受容体1および2遺伝子の変異はみられなかった。

⑩坂志織ら（大分県立病院小児科）⁵⁶⁾⁵⁷⁾および山下倫徳ら（大分県立病院整形外科）⁵⁸⁾の報告症例：初診時2歳2カ月の男児。1999年7月（生後5カ月）BCG接種。2001年1月発熱と左肩の疼痛。XPで左上腕骨骨端と骨幹端に透亮像、腋窩リンパ節腫脹。抗生剤無効。3月肺炎で入院。4月上腕骨病変の掻爬術、掻爬試料で乾酪壊死を伴う類上皮細胞性肉芽腫、PCRおよび培養で結核菌群（+）。日本BCG中央研究所で細菌学的・生化学的性状およびMultiplex-PCRの結果からBCG東京株と同定。抗結核剤2剤併用で経過良好。2001年10月現在関節可動域良好。九州大学医学部小児科でサイトカインおよびサイトカイン・レセプター遺伝子の遺伝子解析を行い、異常は認められなかった。

⑪「九大第6症例」。Sasaki Yuka, et al.（九州大学大学院医学系小児科）の報告⁴²⁾の第6症例：男児。BCG接種の5カ月後、跛行、斜頸、下顎下の腫脹。骨のXPで4カ所の骨に多発性融解像。8カ月間Langerhans cell histiocytosisの治療を行うが効果なし。BCG接種後16カ月、数カ所の骨の融解像と皮膚病変が出現、骨と皮膚の生検標本から*M. bovis*培養（+）。INH-RFP-SM治療で経過良好。IFN- γ 受容体1および2遺伝子の変異はみられなかった。

（註：Sasaki et al.-JID論文⁴²⁾の症例1は本総説の⑦、症例2は⑨、症例3は②、症例4は⑥、症例5は⑨、症例6は⑩にあたる。）

⑫岡田文ら（九州大学医学部整形外科）の報告症例⁵⁹⁾：1999年4月生まれの男児。生後4カ月でBCG接種。2001年3月15日（1歳11カ月）転倒、その後右跛行出現。3月31日39℃の発熱、XPで右距骨の融解像、抗生剤投与で改善なく当科紹介。病巣掻爬術の結果、結核菌感染症と診断、分離菌株の遺伝子解析で*M. bovis* BCG Tokyoと同定。INH-RFP-SMで経過良好、手術後6カ月の骨XPで距骨の修復像を認めた。

⑬稲井郁子ら（聖路加国際病院小児科）の報告症例⁶⁰⁾：初診時1歳8カ月の女児。2000年11月（生後4カ月）BCG接種。リンパ節腫脹なし。2001年12月左前胸部に腫瘤、切開・排膿、抗生剤無効。2002年CTで胸骨破壊像、創部浸出液のPCRで結核菌群陽性。INH-RFP-PZA-SM

を2カ月、次いでINH-RFPで経過良好。膿培養による分離菌株のRFLPでBCGと同定。IFN- γ 受容体1および2、STAT-1遺伝子には異常を認めなかった。

⑭遠海重裕ら（東京都立清瀬小児病院呼吸器科）^{61)~63)}の報告症例：2001年10月9日生まれの男児。2002年2月14日（生後4カ月）BCG接種。生後9カ月から慢性炎症性腸炎（クローン病）疑いでステロイドおよび免疫抑制剤で治療中に不明熱が頻発、胸部XPで粟粒陰影、胃液の結核菌PCRで陽性。腫脹した右鼠蹊部リンパ節から抗酸菌を分離、日本BCG中央研究所でRFLPによりウシ型結核菌BCGと同定。INH-RFP-SMで治療、5カ月後には改善。

⑮大歳憲一ら（福島県立医大整形外科）の報告症例⁶⁴⁾：初診時4歳の男児。生後4カ月でBCG接種。1歳11カ月頃から左肩関節痛、同じ頃左拇指にも化膿創を認め、骨XPで上腕骨頸部に透亮像、抗生剤で軽快。3歳9カ月で左肩関節痛が再発、骨XPで骨破壊の進行はみられなかったが、左腋窩部後方に波動を伴う腫脹を認め、穿刺。黄白色の膿大量。乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫、染色で抗酸菌様の桿状構造（+）。培養およびPCRは陰性。BCGによる骨髄炎と考え、INH-RFP-PZA6カ月。論文発表時まで再発なし。

⑯細矢光亮ら（福島県立医科大学医学部小児科）の報告⁶⁵⁾3症例のうち第1症例：初診時1歳0カ月の男児。生後3カ月でBCG接種、局所の発赤は数日で消失、化膿なし。生後9カ月頃から全身に紅色丘疹が散在性に出現、接種局所も腫脹・化膿。11カ月で発熱。免疫グロブリン低値、TおよびNK細胞の活性なく、SCIDと診断された。接種局所と皮膚から培養とPCRで結核菌群が検出され、BCGと同定された。INH-RFP開始。皮膚病変改善せず、1歳2カ月で母親から同種骨髄移植を行ったが生着不全で、非血縁者間臍帯血移植を施行。このあと、皮疹は跡が残るのみとなり、接種局所も乾燥し、腫脹も消失した。しかし、緑膿菌による菌血症からHVSを発症、血液透析、血漿交換も効なく、脳出血により1歳7カ月で死亡。

（註：BCG接種による病変として記載されているのは接種局所と皮膚のみで、この総説の採択基準からは外れるが、SCIDの死亡例でもあり、検討対象に加えた。）

⑰吉松昌司ら（茨城西南医療センター病院小児科）の報告症例⁶⁶⁾：初診時生後9カ月の男児。3カ月時に頸部化膿性リンパ節炎で入院、抗生剤で治癒。生後4カ月でBCG接種。5カ月で肛門周囲炎。2004年9月38℃以上の発熱、顔面・四肢を中心に膿痂疹、BCG接種痕が化膿、両側頸部リンパ節腫脹、BCG接種側の腋窩リンパ節腫脹、肛門周囲膿瘍からの排膿があり入院。抗生剤の静脈内注射、ついで内服により次第に改善した。免疫不

全を疑い検査したところ、食細胞のNBT色素還元反応(−)、フローサイトメトリーで活性酸素産生の賦活化がみられず、CGDと診断した。遺伝子解析でXq21.1に位置するgp91遺伝子に1134C→Tのナンセンス変異がみられた。

(註：BCGの培養は実施されていないようで、多彩な病変のうちどれがBCGによるものかは不明であるが、CGD症例でもあり検討対象とした。)

⑧日高秀信ら(久留米大学医学部小児科)の報告症例⁶⁷⁾：初診時1歳2カ月の男児。2003年11月(生後4カ月)BCG接種。2004年8月発熱と歩行困難で受診、右股関節炎の疑いで股関節ドレナージを実施し、一般細菌陰性・結核菌PCR陽性のため久留米大学小児科に転院。INH-RFP-SMで治療を開始したが局所の排膿・骨病変の増悪を認めPZAを追加し、臨床症状・検査所見の改善が得られた。分離菌はRFLPパターンからBCG東京172株と同定された。免疫学的検索では、好中球機能、細胞性免疫能に異常なく、IFN- γ 受容体の遺伝子異常も認められなかった。

⑨近藤直実ら(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)の報告症例⁶⁸⁾：初診時1歳5カ月の男児。生後4カ月でBCG接種。その10カ月後(2004年9月)、微熱、左足を曲げなくなる。化膿性骨髄炎として2回入院治療するも完治せず。発症3カ月で当院紹介。外科的搔爬、病理組織検査で乾酪壊死とはいえないが壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫。Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌(−)、PCRで抗酸菌(+), シークエンス解析とgyrB遺伝子解析により*M. bovis*と同定。手術後、INH-RFPを開始したが、微熱続き、膿が皮膚上に浸潤、再手術し局所にKMを浸透させたハイドロキシアパタイトを留置、PZA内服を追加。次第に軽快。6カ月後ハイドロキシアパタイト摘出、1年後の現在骨化傾向を認め経過順調。IFN- γ 受容体1遺伝子エクソン1領域の40番塩基にGTG→ATGのヘテロの変異があり、その結果14番目アミノ酸のvalineがmethionineに置換、IFN- γ に対する親和性の低下があった。

(3) BCG接種との関連に疑問があるが、BCG接種後に起こった重大な有害事象

①北山真次ら(呉共済病院小児科)の報告症例⁶⁹⁾：初診時生後10カ月の女児。BCG接種後急性心不全の症状をきたし、心臓腫瘍が発見された。蘇生後、抗不整脈剤投与等により一命をとりとめた。

(註：急性心不全症状とBCG接種との関連はこの学会演題抄録からはよくわからない。)

②仲西正憲ら(北海道大学医学部小児科)の報告症例⁷⁰⁾：1991年1月27日生まれの男児。生後5カ月でBCG接種。8カ月頃より咳が持続、体重減少、多呼吸、

低グロブリン血症があり生後11カ月で当科入院。免疫グロブリン値低下、末梢血リンパ球7%、CD3：14.1%、CD4：11.9%、CD8：7.6%、リンパ球芽球化反応減弱ないし消失、赤血球Adenosine deaminase (ADA)検出できず、などの結果からADA欠損症と診断。胸部XPでair-bronchogramを認め間質性肺炎と診断。生後14カ月からPEG-ADA酵素置換療法を開始。治療早期に血漿ADA活性の上昇、代謝蓄積物の正常化、体重増加、末梢血リンパ球数の増加がみられ間質性肺炎は1カ月で軽快したが、酵素置換療法開始の4週後からBCG接種側の左腋窩リンパ節腫脹。生検で抗酸菌(+), PCR(+), 培養(+), INH-RFP3カ月投与。

(註：原論文では「多呼吸などの呼吸器症状についてもBCG感染と関連している可能性が考えられるが、生検未施行のため確認できなかった」とあるが、この症例をモデルにしたと思われる中部博のノンフィクション小説『いのちの遺伝子—北海道大学遺伝子治療2000日』⁷¹⁾では「この経過から、子供を冒している間質性肺炎の原因が、BCG菌であることが判明した。やはり予防接種が原因だったのである」と根拠を示すことなく断定している。筆者は、BCGによる間質性肺炎の成因はほとんどの場合BCG菌体成分に対する遅延型過敏性反応であって生菌の感染であることは稀なことから、この患者の間質性肺炎はたとえば*Pneumocystis carinii*のような他の微生物の感染によるものであり、酵素置換療法が奏功してからのBCGによる局所性副反応はいわゆるImmune Reconstitution Disease (Syndrome)の現れであろうと推定している。)

③田中真介(京都大学)の報告症例⁷²⁾：常染色体第12番短腕部の部分過剰(テトラソミー12p+)によるPallister-Killian Mosaic Syndrome (PKMS)を示す1992年2月18日生まれの重度心身障害をもつ女児。1992年7月30日BCG接種。8月2日から38℃台の発熱、ついでてんかん発作が誘発され、その後てんかん発作を頻発しながら寝たきり生活となり、1994年1月18日急性呼吸不全で死亡。健康被害救済の申請は「BCGの全身播種が見られない」との理由で非認定とされた。

④上田育代ら(田辺中央病院小児科)の報告症例⁷³⁾：初診時生後6カ月の女児。生後5カ月でBCG接種、その39日後から下肢から全身に広がる赤色小丘疹、発熱、接種部位の発赤と腫脹。大腿部の皮疹の生検の結果から全身性の壊疽性丘疹状結核疹と診断。INH投与により結核疹の新生は止まったが発熱は持続。第22病日に心エコー検査で冠動脈瘤を認めた。川崎病の治療に準じてフルルビプロフェン(非ステロイド系抗炎症剤)の投与を開始、すみやかに解熱し、発疹は次第に癩痕化、冠動脈瘤も次第に縮小した。

(註：BCG接種と冠動脈瘤との関連は明らかにされていない。)

(4) BCG接種との関連が疑われたが、最終的には *M. tuberculosis* が原因菌と判定された症例の例示

① Kato Y, et al. (国立広島病院小児科) の報告症例⁷⁴⁾：初診時9カ月の男児。生後3カ月でBCG接種を受けているのに骨結核の発症を予防できなかった症例として報告されている。生後8カ月で発熱6日間、胸骨部に直径4cmの腫瘍ができ、胸骨下部に骨溶解性の病変を認めた。抗生剤効果なく、外科的搔爬。組織学的検査で乾酪化壊死、類上皮細胞およびラングハンス巨細胞の集積。抗酸菌染色(+)、PCRでミコバクテリア(+)。胃液から抗酸菌が培養された。BCGによる骨髄炎を疑ったが、分離菌株の Spoligotyping で *M. tuberculosis* と同定。INH-RFP 9カ月に治癒。

② 武田力男 (岩手医科大学医学部) の報告症例⁷⁵⁾：初診時7歳の男児。0歳の時(1990年7月)BCG接種。1996年5月ツベルクリン反応陰性のためBCG再接種(左上腕)、接種部位は同年12月頃まで治癒せず。翌年1月左鼠蹊部リンパ節腫脹に気づき、2月26日摘出。組織学的には乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫で Ziehl-Neelsen 染色で抗酸菌(+)。培養実施せず。摘出リンパ節のホルマリン固定パラフィン切片から抽出したDNAの nested PCRの結果から、BCGによるリンパ節炎ではなくヒト型結核菌によるリンパ節炎と判定された。同居の祖母が感染性の肺結核症であった。

Ⅲ. BCG接種による重大な副反応：まとめと問題点

(1) 「重大な副反応」症例の把握の状況

これまでに発生したBCG接種による「重大な副反応」症例は正確に把握されていなかった。その理由としては、副反応の届出制度が整備されていないこと、重大な副反応は接種後かなり長い日時が経ってから発生すること、しかも、接種担当医ではない整形外科、皮膚科、小児科などいろいろな診療科で診療され、症例の報告もそれぞれの分野の広い範囲の学会誌・専門誌に分散して掲載され把握が困難なこと、同一症例が複数の論文で(ときには異なる筆頭著者名で)取り上げられていたり、複数の症例が特定の視点からまとめられて一つの論文に含まれていたりして、症例の同定が容易でないことなどが挙げられる。副反応の届出に関しては、平成17年(2005年)1月27日厚生労働省健康局長通知「定期の予防接種実施要領」に基づく「予防接種後副反応報告制度」(平成6年の予防接種法改正に伴い平成8年10月1日以降実施)があり「報告基準」が定められている。この報告は、「医師が予防接種後の健康被害を診断した場合又は市町村が予防接種を受けた者若しくはその保護者等から

健康被害の報告を受けた場合に……厚生労働省に報告する」ように定めた制度であるが、「報告するかどうかの判断は報告者が行うため……ばらつきが大きく、副反応数の発生率などについてはこのデータからは分析できない」「本報告は、予防接種との因果関係の有無に関係なく予防接種後に健康状況の変化をきたした症例を集計したものであり……予防接種との因果関係がないと思われるもの……についても排除せず」と局長通知自体のなかで解説されているような性格のものであり、また、ワクチンごとの報告基準分類に従って一括集計されているために個々の症例の具体的な臨床状況は把握できず、公表までに3年近い時間がかかるなどの問題もあり、今回の「重大な副反応」の把握と医学的な分析にはほとんど役に立たなかった。

この総説では日本においてBCGワクチン接種後に発生した重大な副反応の症例を可能なかぎり網羅的に検索し、総括することを計画した。副反応が重大かどうかの基準には、上述の「予防接種後副反応報告制度の報告基準」のほかに厚生省薬務局の「医薬品等の副作用重篤度分類基準」⁷⁶⁾があるが、今回はこれら「厚生省基準」にこだわらず、BCG接種によるとされる有害事象が接種局所および所属リンパ節の範囲を超えた部位に発生したすべての例をとりあえず「重大な副反応候補症例」として網羅的に検索し、その原報告(原著、症例報告、地方会を含む学会発表抄録、総説への引用など)を入手し、臨床所見および経過・予後を検討し、①接種局所および所属リンパ節以外の病変が頸部および/または鎖骨上窩リンパ節に限局されていて臨床所見が軽微で、治療が容易で予後も良好のもの、②接種局所および所属リンパ節以外の病変が皮膚病変のみのもの、の2項目に該当する症例を今回の検討からは除外し、残った症例を「重大な副反応症例」として検討した。②に該当する症例にはたとえば狼瘡のように明らかに「重大な副反応」症例があり、皮膚科の専門家の協力を得たうえであらためて検討したい。BCGが結核予防接種以外の目的で用いられた場合(たとえば膀胱がん治療)の副反応、誤接種などの医療事故による有害事象は検討対象としなかった。

(2) 「重大な副反応」症例の背景と臨床像

上記の採択基準および除外基準に適合する症例としてIIの(2)に挙げた39症例が同定でき、さらに、BCGとの因果関係には疑問があるがBCG接種にひきつづいて起こった重大な有害事象症例としてIIの(3)に挙げた4症例があった。ほかに、最初はBCG接種との関連が疑われたが最終的に *M. tuberculosis* が原因菌と判定されたIIの(4)の2症例を参考症例として例示した。これら参考症例は真の結核症とBCG副反応との鑑別の困難さを示す例として挙げたもので、このような症例の存

在は、逆に、IIの(2)およびIIの(3)の項で挙げた症例のなかにBCGによるものではなく*M. tuberculosis*あるいは環境ミコバクテリアによる症例がまじっている可能性を示唆している。

BCGによる重大な副反応症例として挙げた39例をTable 1に示した。男性27例、女性10例、性別記載なし2例。BCG接種の時期は、生後3カ月：2例、4カ月～6カ月：16例、7カ月～1歳未満：10例、1歳～2歳未満：4例、2歳～5歳未満：3例、5歳以上：3例(うち1例は6歳での再接種)、記載なし：1例。日本では結核病学会や小児科関連学会のガイドラインによって生後3カ月までのBCG接種は原則として避けられてきたために3カ月までに接種した症例は例外的に少数であるが、接種月齢が低いほど副反応症例が多い傾向がみられる。報告の年次別(BCG接種または発症の年次別ではない)では、1960年代に2、70年代に5、80年代に7、90年代に8、2000年～2006年に17症例が報告されており、2000年1年間に5例の報告があったのが目立っている。

副反応病変の部位としては、骨・関節病変あり：27例(うち、多発性：15例、単発性：12例)、肺XPに異常所見あり：13例、皮膚病変(結核疹を含む。接種局所および所属リンパ節の病変は含まず)あり：17例、その他の部位または臓器に病変あり：8例。大部分の症例で複数の部位に病変がみられている。

病巣からの抗酸菌培養は、29例で陽性、4例で陰性、3例で培養せず、3例で培養に関する記載なし。分離菌株がBCGであることの証明として、初期の60年代、70年代の報告では細菌学的・生化学的試験と併せて動物に対する病原性試験が実施されており、1993年以降にはPCR、RFLP、SSCP、Sequencingなどの遺伝子解析が野生型の*M. bovis*とBCGとの鑑別、BCG亜株が東京172株であることの同定に应用されるようになってきている。この中間の時期には同定が*M. bovis*段階の同定にとどまり、不十分なし不適切と思われる例が比較的多くみられる。

(3)「重大な副反応」症例の免疫状態、特に先天性免疫不全との関連

患者の免疫状態については、慢性肉芽腫症(CGD)が5例、重症複合型免疫不全(SCID)が4例、IFN- γ 受容体1遺伝子の突然変異による先天性免疫不全が4例、クローン病に対してステロイド剤および免疫抑制剤使用が1例、CD4⁺Tリンパ球数の減少、マイトジェンなどに対する増殖反応低下、過敏性皮膚反応陰性などの細胞性免疫低下が5例、検査結果正常が8例で、免疫能についての記載なしが12例である。当然のことながら「検査結果正常」は症例発症時点で実施可能であった検

査の結果に異常が認められなかったということであり、初期の症例では、IFN- γ /IL-12 axisの遺伝子異常に由来するいわゆる“Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease”のような1990年代後半になって発見された免疫不全についての検査は行われていない。

死亡は、②松田-渡辺の症例、④疋田の症例、⑩石川の症例、⑫青木の症例、⑬明石-山中の症例、⑮細矢の症例の6例報告されている。②はツベルクリン反応(100倍OT)が陰性で細胞性免疫の異常が推定されており、④と⑩はCGD症例、⑫と⑮はSCID症例、⑬はリンパ球幼弱化反応減弱、CD4/CD8比0.18で細胞性免疫の低下が認められた症例で、死亡例全例になんらかの細胞性免疫異常があったことになる。一方、先天性免疫不全の型が確定診断されている例では、CGD5例のうち2例が死亡、SCID4例のうち骨髄細胞移植を受けた2例は生存、受けていない2例は死亡している。IFN- γ 受容体1遺伝子異常例4例には死亡例はなかった。このことはIFN- γ 受容体1遺伝子異常がヘテロ接合であったことによるのかもしれない。これら死亡例のうち、直接の死因がBCG感染であることを剖検まで含めて確実に証明しているのは②松田-渡辺症例のみで、CGDおよびSCIDの各2例例は免疫不全に関連した他の細菌感染による死亡の可能性が高い。⑬明石-山中症例はブドウ球菌による肺膿瘍、SCIDの⑮細矢症例は緑膿菌菌血症に由来する死亡とそれぞれ死因が特定されている。死亡例以外の経過・予後は、免疫不全が特定されている例をも含めて一般に良好で、骨・関節病変を伴った症例も深刻な機能障害の後遺症を残すことなく、抗結核剤治療で治癒している。

1995年までの文献に報告された世界における播種性BCG感染についてRomanus⁷⁾はTable 2のようにまとめている。播種性BCG感染の診断基準はわれわれの「重大な副反応」の採択基準よりもはるかに厳しく、血液・骨髄などからBCGが確実に証明されている症例に限られているので単純に比較はできないが、一応の参考として示した。この表でIdiopathicと分類されている症例には、最近Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease(MSMD)と総称されるようになったIFN- γ /IL-12 axisの遺伝子異常による免疫不全例が含まれている。日本でもIFN- γ 受容体1遺伝子異常の4例が報告されているが、この型の先天性免疫異常はBCGや環境ミコバクテリアのような比較的弱毒力の抗酸菌感染のみに(一部の症例ではnon-typhoid *Salmonella*感染にも)特異的に高い感受性を示し、その他の病原微生物に対する感受性は正常なので、一般細菌やウイルスに対する易感染性の既往歴問診によってBCG接種を回避することは困難である。BCGによる重大な副反応例や特殊な経過を示す結核症・

Table 1 Summary of severe adverse reactions due to Japanese BCG vaccine

Case No.	Code of Case	Reported in	Regional LN	Other LN	Bone/Joint	Lung	Skin	Other organs	Culture	Identification*	Immunity	Prognosis
1	Morioka	1960			Multiple	Hilar infiltr	Cutaneous TB		+	(BC, Vir) BCG		
2	Matsuda-Watanabe	1969	+	+	Multiple	Left upper lobe	Abscess, Ulcer	Brain, Ileum, Liver	+	(BC, Vir) BCG	Mantoux-	Dead
3	Fujihara	1970	+	+	Multiple			Hepatomegaly	+	(BC, Vir) BCG		
4	Hikita	1973	+	+	Multiple	Both hilus		Ascites, Hepatomegaly	+	(BC) BCG	CGD	Dead
5	Mizutani	1978	+	+	Multiple		Lupus		+	(BC) <i>M. bovis</i>		
6	Matsushima	1978	+	+	Multiple	Pleural exudate	Ulcer		+	(BC, Vir) BCG Tokyo	CMI ↓	Growth ↓
7	Yamamoto	1979			Single				+	(BC, Vir) BCG		
8	Iwatsubo	1980	-		Single		Fistraiton		+	(BC) BCG		
9	Kobayashi	1984	+	+		Normal			-		CGD	Dead
10	Ishikawa	1984	+	+		Lung infiltr			?		CGD	
11	Ohta	1984	+	+		Miliary TB			+		CGD	
12	Aoki	1984	+	+	Multiple	Pneumonia	Papules	Hematuria	+	<i>M. bovis</i>	SCID	Dead
13	Minegishi	1985			Multiple		Abscess, Ulcer		+	BCG	SCID	BMT**
14	Nakajima	1988	+	+	Multiple	Pneumonia			+	(BC) <i>M. bovis</i>	CMI ↓	
15	Morimoto-Kataoka	1991	+		Multiple	Pleural exudate	sc Nodules		+	BCG	Normal	
16	Fujita	1991			Multiple	XP normal	Dermatitis		+	BCG		
17	Tsuge	1992			Multiple	Interstitial pneu	sc Nodules		-		SCID	BMT**
18	Okimoto	1993			Multiple	XP normal	Papules		+	(PCR, MPB70) BCG Tokyo		
19	Aihara	1993	+	+	Multiple		Papules		+		CD4 ↓	
20	Shinohara	1994			Multiple	Normal			ND	(PCR) BCG Tokyo	Normal	
21	Nishi	1996			Single				+	(PCR-SSCP) BCG Tokyo		
22	Kyushu Univ No.3	1999	-		Multiple	XP, CT normal		Bone marrow	+	(RFLP) BCG	IFN-γ R1	
23	Akashi-Yamanaka	2000	-		Multiple	Diffuse shadow		Bone marrow, Blood	+	(RFLP, PFGE) BCG Tokyo	CMI ↓	Dead
24	Konuma	2000			Single		Erythema		ND			
25	Kyushu Univ No.2	2000	+		Multiple			Hepatosplenomegaly	ND	(BC) <i>M. bovis</i>	IFN-γ R1	
26	Kyushu Univ No.4	2000			Single				+	(RFLP) BCG	Normal	
27	Kyushu Univ No.1	2000	+		Multiple		Papules, Abscess		+	BCG Tokyo	IFN-γ R1	
28	Tasaka No.1	2001			Single	XP, CT normal			+	<i>M. bovis</i>	Normal	
29	Kyushu Univ No.5	2001	+		Multiple				+	(M-PCR) BCG Tokyo	Normal	
30	Saka-Yamashita	2001			Single	+			+	<i>M. bovis</i>	Normal	
31	Kyushu Univ No.6	2002			Multiple				+	(DNA) BCG Tokyo	Normal	
32	Okada	2002			Single				+	(RFLP) BCG	Normal	
33	Inai	2003	-		Single				+	(RFLP) BCG	Crohn Dis	
34	Enkai	2004		+	Single	Miliary shadow			-	(PCR) BCG	SCID	Dead
35	Ootoshi	2005			Single	XP normal	Papules		+		CGD	
36	Hosoya	2005			Single		Pustels	Perianal abscess	+	(RFLP) BCG Tokyo	Normal	
37	Yoshimatsu	2005	+	+	Single				+	(PCR, Sequencing) <i>M. bovis</i>	IFN-γ R1	
38	Hitaka	2005			Single				+			
39	Kondou	2006			Single				+			

*Methods for identification were shown in parentheses as follows: BC: Biochemical methods, Vir: Virulence to experimental animal(s)

PFGE: Pulse-Field Gel Electrophoresis, M-PCR: Multiplex-PCR

**Received bone-marrow transplantation

Table 2 Disseminated BCG diseases summarized in the reviews

Period	1951-1994	1974-1994	1980-1995
Region	Worldwide ⁷⁸⁾	in France ⁷⁸⁾	Worldwide ⁷⁹⁾
Total Number	108	30	28
AIDS	4	2	9
SCID	39	13	5
CGD	11	0	3
CDGS*	1	0	0
CMI**	0	0	7
Unknown/None	3	0	4
Idiopathic	50	15	0

CDGS*: Complete Di George Syndrome
CMI**: Cell-Mediated Immunity

非結核性抗酸菌症の患者で他の型の免疫不全がない場合には MSMD をも疑って専門機関に遺伝子解析を依頼することが勧められる。いままでのところ日本では AIDS および CDGS に関連した BCG 副反応例は報告されていない。

(4) 「重大な副反応」症例の頻度

1949年にそれまでの液体ワクチンから凍結乾燥ワクチンに切り替えられ1951年の改正結核予防法に組み込まれてから2004年までに結核予防法によって接種を受けた BCG 接種者数は合計で約213,800,000人になる。この間、接種法は皮内接種から経皮接種に替わり、接種が定期化され、さらには再接種が廃止されて乳幼児のみの接種になるなどいくつかの大きい変更があって全期間を一律に扱うのは問題であるが、ひとまず単純化して重大な副反応症例数39を接種者数合計でわり算してみると接種10万件あたり0.0182件となり、WHOの調査した全世界での頻度⁹⁾の下限値に相応している。同様に計算すると死亡は接種10万件あたり0.0028件、このうち剖検によって直接死亡原因がBCG感染であることが確認されているのは1例で、接種10万件あたり0.00047件にあたる。

このように、日本においてBCG接種による「重大な副反応」の頻度が低い理由は、病原性の弱いBCG東京172株がワクチン製造に使用されており、また、日本のBCGワクチン製造技術が優れているというワクチンの側の要因とともに、これまでは小児科関連・結核病関連の諸学会の指針により生後3カ月までの新生児への接種が避けられてきたという接種方式が重要な要因として挙げられる⁸⁰⁾。

IV. まとめと提言

1951年の結核予防法大改正によって凍結乾燥BCGワクチンの接種が法制化されてから2004年までに結核予防法によるBCG接種者総数は2億1380万人に達してい

る。そのなかで接種局所および/または所属リンパ節の範囲を超えて他部位に重大な副反応が発生した症例39症例(接種10万件あたり0.0182件)が同定でき、さらに、BCGとの関連に疑問があるがBCG接種にひきつづいて起こった重大な有害事象症例として4症例があった。

免疫学的な検査方法が現在ほど進歩していなかった時代の症例をも含めた今回の39症例のうち19例で何らかの細胞性免疫異常が報告されている。死亡の6例には全例に免疫異常が認められている。先天性の細胞免疫異常を生後の早い時期に発見・診断するのは事実上不可能であり、ほとんどすべての場合生後1年前後の間の易感染性を契機として医療機関を受診し、種々の検査の結果診断に至るのである^{81)~83)}。

医療担当者の強い反対にもかかわらず公費によるBCG接種を生後6カ月に達するまでという短い期間に制限した行政措置によって、3カ月未満の新生児への接種を避けるように勧告してきた諸学会のガイドラインの実行に困難が生じ、先天性免疫異常をもつ子供が免疫異常の診断を受けないうちにBCG接種を受ける機会が増え、重大な副反応のリスクが高まることが憂慮されている⁸⁰⁾⁸⁴⁾。また、今回の分析の対象外とした接種局所の膿瘍化や所属リンパ節の化膿性リンパ節炎についても生後3カ月未満の乳児では発生頻度も高く、重大化の危険も大きいことは周知の事実である。公費によるBCG接種の期限がせめても1年に延長されることによって、3カ月未満の乳児への接種を回避でき、かつ、BCG接種のただ1回の機会を逃す子供が生じないような施策が採られることを切望する。

謝 辞

九州大学大学院医学研究科成長発達医学教室・福岡県済生会福岡総合病院小児科 佐々木由佳先生には、インターフェロン・ガンマ受容体1遺伝子欠損症関連の症例について懇切なご教示を頂きました。厚く御礼申し上げます。

ます。

文 献

- 1) Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, et al.: BCG complication—Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res.* 1984; 21: 107-193.
- 2) Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, et al.: A bibliography of the complications of BCG vaccination. *Adv Tuberc Res.* 1984; 21: 194-245.
- 3) Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, et al.: Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull IUATLD.* 1988; 63: 47-59.
- 4) WHO: Expanded Programme on Immunization (EPI)—Indications and contraindications for vaccines used in the EPI. *Weekly Epidemiol Record.* 1984; 59: 13-15.
- 5) Milstien JB, Gibson JJ: Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine efficacy and safety. *Bull WHO.* 1990; 68: 93-108.
- 6) 島尾忠男: 予防接種の副作用とその対策—BCG. 第18回日本医学会総会誌. 1971, 1446-1449.
- 7) Shimao, T: Side-effects of BCG vaccination. *Rep Med Res Problem. Japan Anti-Tuberculosis Association.* 1972; 20: 7-20.
- 8) 森 亨, 山田祐子, 青木正和, 他: 最近のBCG接種によるリンパ節腫大. *日本医事新報.* 1987; 3288: 45-50.
- 9) Mori T, Yamauchi Y, Shiozawa K: Lymph node swelling due to bacille Calmette-Guérin vaccination with multipuncture method. *Tubercle Lung Dis.* 1996; 77: 269-273.
- 10) 徳地清六著, 森亨監修: 「新BCG接種の理論と実際」一部改訂版, 結核予防会, 東京, 2002.
- 11) 森 亨: ワクチンの問題点とそれに対する考え方—4. BCG接種の副反応. *小児科.* 2002; 43: 569-578.
- 12) 松島正視: BCG骨炎—BCG接種の副作用. *小児科.* 1981; 22: 217-226.
- 13) 松島正視: 小児科疾患—予防と治療—BCG. *小児内科.* 1984; 16: 1613-1619.
- 14) 青木正和: 予防接種—異常反応と対策—BCG. *アレルギーの臨床.* 1985; 5: 356-359.
- 15) 森岡達治: BCG接種後発生した骨結核病巣より分離した抗酸性菌について. *結核.* 1960; 35: 331-337.
- 16) 松田健一郎, 田中 一, 萩原義郎, 他: BCG接種にひきつづきあらわれた全身結核の1剖検例. *小児科臨床.* 1969; 22: 318-322.
- 17) Watanabe T, Tanaka K, Hagiwara Y: Generalized tuberculosis after BCG vaccination. Report of an autopsy case. *Acta Pathol Jap.* 1969; 19: 395-407.
- 18) 藤原 誠: BCG接種による多発性偽嚢腫性骨結核の臨床的観察と細菌学的研究. *神戸大学医学部紀要.* 1970; 32: 170-210.
- 19) 疋田博之, 脇田寿美子, 大国真彦, 他: 慢性肉芽腫症の女児例—リンパ節よりStaph., BCG, Klebsiellaが分離された1例. *臨床免疫.* 1973; 15: 653-659.
- 20) 水谷宣美, 鈴木清允, 岩倉 盈, 他: BCG接種後に発生した皮膚および多発性骨結核の1例. *結核.* 1978; 53: 236-237.
- 21) 松島正視, 増村雄二郎, 木村利定, 他: 特異な組織球性組織反応を呈したBCG全身感染と思われる1例. *結核.* 1978; 53: 575-588.
- 22) 山本健一, 加藤一之, 酒井一郎, 他: BCG接種に続発した病巣より分離された抗酸性菌の細菌学的生物学的研究, 特にヌードマウス接種について. *北海道大学免疫科学研究所紀要.* 1979; 39: 24-28.
- 23) 岩坪哲哉, 永楽清人, 西村昂三: BCG接種に続発した肋骨骨髓炎の1小児例. *日本感染症学会雑誌.* 1980; 54: 89.
- 24) Kobayashi Y, Komazawa Y, Kobayashi M, et al.: Presumed BCG infection in a boy with chronic granulomatous disease. A report of a case and a review of the literatures. *Clinical Pediatrics.* 1984; 23: 586-589.
- 25) 太田邦明, 河盛勇造, 三宅 健, 他: BCG全身感染をきたしたと考えられる慢性肉芽腫症の1例. *日本小児科学会雑誌.* 1984; 88: 1602.
- 26) 青木 知, 森安真文, 合屋長英, 他: 免疫不全に伴うBCG感染症の一例. *日本小児科学会雑誌.* 1984; 88: 1602.
- 27) Minegishi M, Tsuchiya S, Imaizumi M, et al.: Successful transplantation of soy bean agglutinin-fractionated, histoincompatible, maternal marrow in a patient with severe combined immunodeficiency and BCG infection. *Eur J Pediatr.* 1985; 143: 291-294.
- 28) Minegishi M, Tsuchiya S, Yamaguchi Y, et al.: A Japanese family pedigree of patients with severe combined immunodeficiency disease with X-linked inheritance. *Jap J Human Genet.* 1991; 36: 137-142.
- 29) 中嶋義記, 久野保夫, 田中 浩: BCG接種後の所属リンパ節結核の5例—多発性骨結核 (BCG骨炎) の1例を中心に. *日本小児科学会雑誌.* 1988; 92: 117-123.
- 30) 森本敦子, 山田尚士, 杉本 清, 他: 画像診断ライブラリー: BCG骨炎. *日本医事新報.* 1991; 3530: 79-82.
- 31) 片岡 正, 佐々木淳子, 土屋恵司, 他: 骨炎を伴ったBCG全身感染の1例. *小児科.* 1993; 34: 195-198.
- 32) 藤田秀隆, 細野 昇, 米延策雄, 他: 小児多発性骨結核 (BCG骨髓炎) の1例. *臨床整形外科.* 1991; 26: 207-211.
- 33) 柘植郁哉, 堀部敬三, 中島圭子, 他: 播種性BCG感染症を併発した重症複合免疫不全症の一例. *小児感染免疫.* 1992; 5: 91.
- 34) 沖本由里, 衣川直子, 恒松由記子, 他: 発症1年後, 骨と皮膚よりBCG株を培養しBCG結核と確定診断した一例. *小児感染免疫.* 1993; 6: 97.
- 35) 栗飯原良造, 島川清司, 湯浅安人, 他: BCG接種後全身性リンパ節結核と結核疹を発症した9カ月の男児例. *日本小児科学会雑誌.* 1993; 97: 475.
- 36) 栗飯原良造, 島川清司, 湯浅安人, 他: BCG接種後全身性リンパ節結核と結核疹を発症した9カ月の男児例. *日本小児科学会雑誌.* 1993; 97: 1490-1495.

- 37) 篠原裕治, 亀ヶ谷真琴: BCG接種による骨結核の1例. 関東整形災害外科. 1994; 25: 624.
- 38) 西順一郎, 亀之園明, 茂幾明彦, 他: PCR-SSCP法を用いて診断したBCG骨髄炎の幼児例. 第28回日本小児感染症学会, 1996, 演題C-29.
- 39) Nishi J-I, Kamenosono A, Sarker KP, et al.: Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 332-333.
- 40) 飯島 恵, 保坂篤人, 大日方薫: BCG接種により骨結核を発症した2歳男児例. 日本小児感染症学会, 1999, 演題D-11.
- 41) 飯島 恵, 保坂篤人, 大日方薫: BCG接種により骨結核を発症した2歳男児例. 小児感染免疫. 2000; 12: 442-443.
- 42) Sasaki Y, Nomura A, Kushihara K, et al.: Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guérin osteomyelitis in Japan: Identification of dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency as a predominant type. *J Infect Dis*. 2002; 185: 706-709.
- 43) 佐々木由佳, 野村明彦, 中尾 太, 他: 播種性BCG副反応例にみられたインターフェロン(IFN)- γ 受容体1の遺伝子異常. 第32回日本小児感染症学会, 2000, 演題C-18.
- 44) 大日方薫, 佐々木由佳: BCG接種後に多発性骨結核を発症したインターフェロン(IFN)- γ 受容体1遺伝子異常症の2例. 結核. 2001; 76: 151.
- 45) 明石都美, 石井睦夫, 山中克己, 他: 遺伝子診断によりBCGによる播種性病変と診断された1症例. 公衆衛生. 2000; 64: 65-69.
- 46) Yamanaka K, Ishii M, Akashi T, et al.: Severe disseminated BCG infection in an 8-year-old girl. *Nagoya J Med Sci*. 2000; 61: 123-128.
- 47) 小沼正栄, 大竹正俊: 若年性関節リウマチとして治療されてきた慢性骨髄炎の1例—BCG骨炎か? 日本小児科学会雑誌. 2000; 104: 120.
- 48) 小沼正栄, 大竹正俊, 黒沢寛史, 他: 若年性関節リウマチとして治療されてきたBCG骨炎の疑われる1例. 仙台市立病院医誌. 2001; 21: 49-53.
- 49) 原 寿郎, 佐々木由佳, 野村明彦, 他: T細胞/Th1細胞の分化・機能障害をきたすサイトカイン・サイトカインレセプター欠損症. 日本臨床免疫学会誌. 2000; 23: 173-180.
- 50) 佐々木由佳, 中尾 太, 楠原浩一, 他: BCG副反応例とその父親にみられたインターフェロン(IFN)- γ レセプター1遺伝子異常. 予防接種の効果と副反応に関する総合的研究・研究班総会資料. 厚生省予防接種副反応研究班・予防接種リサーチセンター, 2000, 300.
- 51) 佐々木由佳, 中尾 太, 楠原浩一, 他: BCG副反応例とその父親にみられたインターフェロン(IFN)- γ レセプター1遺伝子異常. 予防接種制度に関する文献集(30)—予防接種副反応を中心として. (助)予防接種リサーチセンター, 2000, 327.
- 52) 佐々木由佳, 中尾 太, 楠原浩一, 他: BCG菌による大腿骨骨髄炎の一例. 予防接種の効果と副反応に関する総合的研究・研究班総会資料. 厚生省予防接種副反応研究班・予防接種リサーチセンター, 2000, 299.
- 53) 佐々木由佳, 中尾 太, 楠原浩一, 他: BCG菌による大腿骨骨髄炎の一例. 予防接種制度に関する文献集(30)—予防接種副反応を中心として. (助)予防接種リサーチセンター, 2000, 326.
- 54) 大日方薫, 榊原オト, 田所里枝子, 他: BCG骨髄炎を発症したインターフェロン- γ 受容体1遺伝子異常症2例の治療経験. 日本小児科学会雑誌. 2003; 107: 239.
- 55) 川坂善彦, 松元信輔, 三尾母英幸, 他: 幼児に発症した結核性膝関節炎(骨髄炎)2例. 整形外科と災害外科. 2001; 50: 516-520.
- 56) 坂 志織, 金城唯宗, 長倉智和, 他: BCG菌(*M. bovis* BCG Tokyo株)による左上腕骨骨髄炎の2歳男児例. 第55回日本小児科学会大分地方会, 2001.
- 57) 坂 志織, 金城唯宗, 長倉智和, 他: BCG菌(*M. bovis* BCG Tokyo株)による左上腕骨骨髄炎の2歳男児例. 日本小児科学会雑誌. 2002; 106: 542.
- 58) 山下倫徳, 木寺健一, 井上博文, 他: ウシ型結核菌(BCG)による骨結核の1例. 整形外科と災害外科. 2002; 51: 653-658.
- 59) 岡田 文, 窪田秀明, 野口康男, 他: 右距骨に生じたBCG骨髄炎の1例. 日本小児整形外科学会雑誌. 2002; 11: 206.
- 60) 稲井郁子, 森本 克, 細谷亮太, 他: 免疫不全を認めなかったBCG菌による胸骨骨髄炎の1例. 日本小児科学会雑誌. 2003; 107: 345.
- 61) 遠海重裕, 伊藤真樹, 近藤信哉, 他: 炎症性腸疾患を治療中にBCG結核を発症した1例. 日本小児科学会雑誌. 2005; 109: 903.
- 62) 遠海重裕, 真鹿島千賀子, 宮川知士, 他: 慢性炎症性腸疾患児に生じたBCG粟粒結核. 第147回日本結核病学会関東支部会・第164回日本呼吸器学会関東地方会・合同学会, 2005.
- 63) 遠海重裕, 宮川知士, 近藤信哉, 他: 慢性炎症性腸疾患児に生じたBCG粟粒結核. 結核. 2005; 80: 547.
- 64) 大歳憲一, 菊地臣一, 紺野慎一, 他: ウシ型結核菌(BCG)が原因と考えられた幼児の左上腕骨結核性骨髄炎の1例. 臨床整形外科. 2005; 40: 717-721.
- 65) 細矢光亮, 鈴木 仁, 長澤克俊: BCG接種後に皮膚結核様病変を呈した3例. 「ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究・研究班資料」. 厚生労働科学研究医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, (助)予防接種リサーチセンター, 2005, 121-124.
- 66) 吉松昌司, 中尾 厚, 金本伸子, 他: 慢性肉芽腫症の1例. 茨農医誌. 2005; 18: 75-77.
- 67) 日高秀信, 池永昌昭, 升永憲治, 他: BCG菌による骨・関節炎の1例. 第37回日本小児感染症学会学術集会抄録集. 2005, 168.
- 68) 近藤直実, 船戸道徳, 磯貝光治, 他: 左脛骨に発症したBCG骨髄炎の一例—IFN- γ 経路の解析を含めて—予防接種に関する文献集(36)(研究報告). (助)予防接種リサーチセンター, 2006, 106-107.

- 69) 北山真次, 永田充生, 川崎圭一郎, 他: BCG接種後に急性心不全症状を来し発見された心臓腫瘍の1例. 日本小児科学会雑誌. 1994; 98: 1281.
- 70) 仲西正憲, 多米 淳, 古田博文, 他: アデノシンデアミナーゼ欠損症に対する polyethylene glycol-modified adenosine deaminase による酵素置換療法. 日本小児科学会雑誌. 1994; 98: 1738-1746.
- 71) 中部 博: いのちの遺伝子—北海道大学遺伝子治療2000日. 集英社, 東京, 1998.
- 72) 田中真介: 重度心身障害児へのBCG接種による健康被害と療育生活. 障害者問題研究. 1999; 26: 335-349.
- 73) 上田育代, 坂田耕一, 村田美由紀, 他: BCG接種後高熱と結核疹を認め冠動脈瘤を合併した1乳児例. 日本小児科学会雑誌. 2003; 107: 1628-1630.
- 74) Kato Y, Horikawa Y, Nishimura Y, et al.: Sternal tuberculosis in a 9-month-old infant after BCG vaccination. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 1495-1499.
- 75) 武田力男, 佐藤 孝, 前沢千早, 他: 遺伝子解析によりBCG炎との鑑別が可能であった小児の結核性リンパ節炎. 岩手医誌. 1999; 51: 151-156.
- 76) 厚生省薬務局安全課長通達: 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (薬安第80号) 1992年6月29日, 各都道府県衛生主管部 (局) 長宛.
- 77) Romanus V: BCG-vaccination— To do or not to do? *Lotta contro la Tuberc e Malattie Polm.* 1998; 68: 41-50.
- 78) Casanova J-L, Jouanguy E, Lamhamedi S, et al.: Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet.* 1995; 346: 581.
- 79) Talbot E, Perkins MD, Silva SFM, et al.: Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: Case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1139-1146.
- 80) 布井博幸: 結核予防法改正による免疫不全症患者への影響は? 小児感染免疫. 2006; 18: 415-419.
- 81) 松本脩三: 日本における重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency) の実状. 臨床免疫. 1972; 4: 1203-1216.
- 82) 早川 浩, 矢田純一, 小林 登: わが国における原発性免疫不全症候群の調査成績. 日本小児科学会雑誌. 1979; 83: 1510-1528.
- 83) 高田英俊, 保科隆之, 佐々木由佳, 他: IFN- γ /IL-12経路障害による免疫不全症の全国アンケート調査結果: BCG副反応を中心に. 予防接種に関する文献集 (36) (研究報告), (財)予防接種リサーチセンター, 2006, 110.
- 84) Kawashima H, Hasegawa D, Nakamura M, et al.: Hazard of early BCG vaccination: BCGitis in a patient with chronic granulomatous disease. *Pediatr Internatl.* 2007; 49: 418-419.

Review Article

SEVERE ADVERSE REACTIONS AFTER VACCINATION WITH
JAPANESE BCG VACCINE: A REVIEW

Ichiro TOIDA and Shizuko NAKATA

Abstract Japanese BCG vaccine has been admitted by the quality control of World Health Organization (WHO) as the safest BCG vaccine in the world. Even though, BCG, as a live bacterial vaccine, inevitably causes dissemination beyond vaccination site and regional lymph-nodes to various part of the body under certain special conditions.

We tried to review the clinical features and immunological status of the cases in which "severe" adverse reactions had developed after vaccination with Japanese freeze-dried BCG vaccine prepared from BCG substrain Tokyo. "Severe" adverse reaction was arbitrarily defined as the adverse reactions of clinical significance developed beyond vaccination site and regional ipsilateral axillary lymph-nodes. By the extensive search of the literatures, 39 cases were identified since 1951 when vaccination with freeze-dried BCG vaccine became compulsory by the Tuberculosis Prevention Law in Japan. Incidence rate was calculated as 0.0182 cases per 100,000 vaccinations.

Clinical manifestations of bone and joint were reported in 27 cases (multiple sites: 15 cases, single site: 12 cases), abnormalities in chest X-ray in 13 cases, skin manifestations in 17 cases, diseases in other sites or organs in 8 cases. Most of the cases had lesions in multiple organs.

Among these 39 cases, 13 had been diagnosed to have some types of primary immunodeficiency (5 cases: chronic granulomatous disease (CGD); 4 cases: severe combined immunodeficiency (SCID); 4 cases: IFN- γ receptor 1 defi-

ciency). Further, unidentified defects in cellular immunity were reported in other 6 cases. Death was reported in 6 cases, but in two cases the causes of death were the infections due to different pathogens, namely, pulmonary abscess due to *Staphylococcus sp.* and bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa*, respectively, and in only one case death was evidenced as due to disseminated BCG infection by autopsy. All of 6 death cases had some type of immunodeficiency.

Apart from fatal cases, outcome of "severe" adverse events were generally favorable and they were successfully treated by anti-tuberculosis therapy with or without surgical treatment for bone and joint lesions.

Because the risk of "severe" adverse reactions is high among those of primary immunodeficiency, so it is advisable to avoid BCG vaccination during the first three months after birth when the detection of immunodeficiency is practically impossible.

Key words: BCG vaccination, BCG substrain Tokyo, Adverse reactions, Immunodeficiency

Japan BCG Laboratory

Correspondence to: Ichiro Toida, 660-52, Mizuno, Sayama-shi, Saitama 350-1317 Japan.

(E-mail: kanematsu@tbg.t-com.ne.jp)