


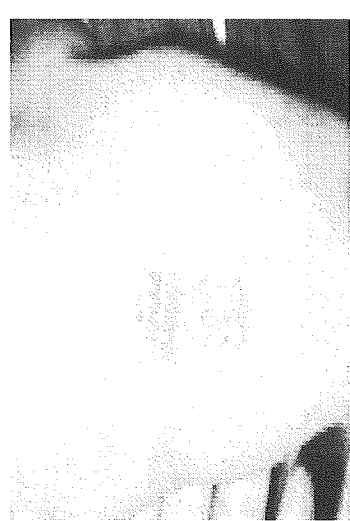
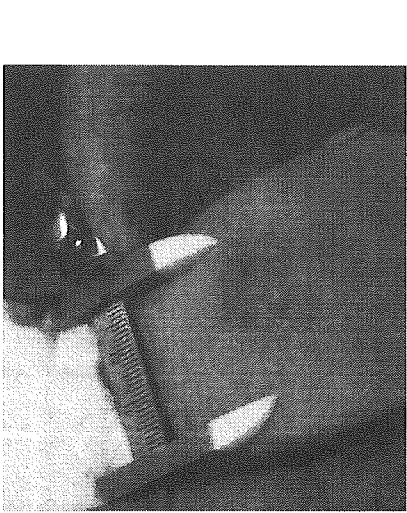






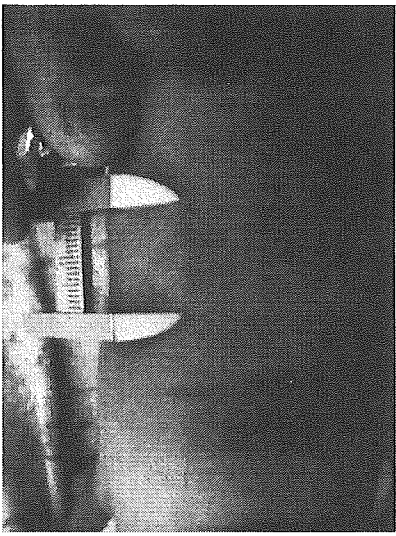
No.	月齡	性	接種月	ツ反応 (発赤径)	ツ反応 (硬結径)	局所反応	経過	措置	QFT	結核患者 と接触歴
1	4	男	05年4月	15	2	発赤、膿胞形成	二峰性	INHで化学予防 胸部X線異常なし		無し
2	4	男	05年4月	27	7	発赤、膿胞形成、 痂皮形成、浸出液	直後型	INHで化学予防 胸部X線異常なし	発見時(一) 4ヵ月(一)	無し
3	7	男	05年5月	26	8	発赤、膿胞形成	二峰性	INHで化学予防 胸部X線異常なし	3ヵ月(一)	無し
4	4	女	05年6月	4	0	発赤、膿胞形成	二峰性	不投薬 胸部X線異常なし	発見時(一) 6ヵ月(一)	無し
5	10	女	05年8月	31	15	発赤、膿胞形成	直後型	INHで化学予防 胸部X線異常なし		無し
6	3	男	05年9月	16	3	発赤、膿胞形成、 痂皮形成、浸出液	直後型	INHで化学予防 胸部X線異常なし		無し
7	4	女	05年11月	17	6	発赤、膿胞形成	直後型	INHで化学予防 胸部X線異常なし	発見時(一)	無し

表. コツホ現象を疑われた全7症例の要約一覧

症例2 BCGとツ反

		
<p>接種後 7 日</p>	<p>接種後 9 日</p>	<p>接種後 47 日</p>
		
<p>接種後 2 ヶ月 14 日</p>	<p>接種後 7 日目実施ツ反</p>	

症例6 BCGとツ反

		
<p>接種後 5 日</p>	<p>接種後 12 日</p>	<p>接種後 29 日</p>
		
<p>接種後 85 日</p>	<p>接種後 5 日実施ツ反</p>	

分担研究課題 小児結核の実態と臨床像に関する研究 資料(4)

大阪における結核予防法改正後のBCG直接接種の現状

田村嘉孝 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター（兼大阪府健康づくり感染症課）

A. 研究目的

結核予防法の一部改正が平成17年4月に実施され、BCG接種については接種対象年齢が生後6ヶ月に達するまでと短縮され、接種方法がツベルクリン反応検査（以下「ツ反」という）を省略した直接接種法へ変更された。大阪府では、府内市町村とともに、法改正の主旨である適正接種を普及すべく、平成16年度中から制度変更への対応を進めてきたが、改正法施行後の接種率の低下やKoch現象への対応などの課題も懸念されていた。そこで大阪府内市町村における法改正後のBCG接種状況を調査し、考察することにより、今後のBCGの適正接種の推進に寄与し、更なる結核予防対策の向上に資することを目的とする。

B. 研究方法

大阪府内の保健所設置市を除く市町村（計39自治体）を対象とし、調査票を用いたアンケート調査を実施した。調査内容は、1)平成16年度ツ反・BCG接種実績、2)平成17年度BCG接種の実施方法、3)四半期実績、4)平成18年度BCG接種実施方法とした。

さらに考察として、昨年度に実施した調査結果を併せて用いることにより、5)平成16年度のBCG接種者増加の状況、6)平成17年度のBCG接種四半期実績からみた法改正の影響、について分析した。加えて、7)調査対象時期に報告のあったKoch現象陽性事例の概要についても調査を行った。

C. 研究結果

【平成16年度ツ反・BCG接種実績】

表1に平成16年度ツ反・BCG接種実施件数及び年齢階級別BCG接種数を示す。再ツ反後のBCG接種者を含めた総BCG接種数は46,369人で、出生数を分母としBCG接種者数を分子として算出した比率（以下「出生数あたりのBCG接種率」という）は112.8%であった。年齢階級別接種者数をみると、6ヶ月未満で接種を受けた者は全体の62.6%であった。

【平成17年度BCG接種方法】

BCG接種の実施方法は、集団接種が29自治体、個別接種が4自治体、集団・個別併用が6自治体あり（表2）、平成16年度と比し個別接種が8自治体で導入されていた。表3に集団方式によるBCG接種の年間実施回数を階級別に示す。集団方式の自治体のうち31自治体（88.6%）で毎月1回以上の頻度で実施されており、年間実施回数の平均は18.3回であっ

た。平成 15 年度の 10.2 回に比し大きく回数の増加が認められた。集団方式における乳児健診と同時開催は 35 自治体のうち 45.7%にあたる 16 自治体で実施されており、平成 15 年度の 3 自治体に比し増加していた。個人通知や乳幼児健診時に案内をするものも、それぞれ 19 及び 30 自治体と平成 15 年度に比し増加していた。(表 4, 表 5)

【平成 17 年度の実施方法別及び年齢階級別の四半期 (4~6 月) 実績】

表 6 に平成 17 年度の実施方法別及び年齢階級別の四半期 (4~6 月) 実績を示す。BCG 接種者数は 10,987 人であり、うち個別接種を受けた者は 1,656 人 (15.1%) であった。

法定接種は全体の 97.5%であり、残り 2.5%が法定外ではあるが自治体が提供する接種として 6 ヶ月以上の児に実施されていた。法定接種のうち生後 3 ヶ月未満の児に対する接種 (以下「3 ヶ月前接種」という) については、12 自治体で実施され、その割合は接種者全体の 1.2%であった。実施方法別にみると集団では 1.4%、個別では 0.1%の割合であった。6 ヶ月以上の児への接種について、実施方法別に接種者全体に占める割合をみると、集団で 0.7%、個別で 10.7%であった。法定接種を受けたもののうち 1 人が Koch 現象陽性であった (発生率 0.01%)。

【平成 18 年度 BCG 接種方法】

BCG 接種の実施方法は、集団接種方式の自治体のうち、変更を予定していると回答した自治体はなく、4 自治体が検討中又は未回答であった。

D. 考察

【平成 16 年度の BCG 接種者増加の状況】

図 1 に年度別の BCG 接種者数の推移と出生数あたりの BCG 接種率を示す。平成 13 年度から平成 15 年度まではほぼ出生数と匹敵する数の接種がされていたが、平成 16 年度は出生数を上回る BCG 接種者数であった。

出生数の変化等による影響を考慮して出生数規模が小さい (平成 16 年度の出生数が 200 未満) 8 自治体、及び未回答の 1 自治体を除いた 30 自治体を分析の対象とした。平成 16 年度の接種者数の変化分を対前年度比として算出したものを市町村別に図 2 に示す。28 自治体で増加しており、増加率の平均は 10.5% (レンジ-3.3%~25.2%) であった。

平成 15 年度及び 16 年度の接種者の年齢別割合を図 3 に示す。改正法施行後に対象外となる 6 ヶ月以上の児の接種割合が増加していた。接種実数で見ても、6 ヶ月未満では 958 人減少するが、6~12 ヶ月未満では 1,926 人、1 才以上では 862 人と増加とやはり 6 ヶ月以上の児の接種数が増加していた。

今回の法改正にあたっては、法定接種の期間を短縮するにも関わらず移行措置が一切考慮されなかったうえに、準備期間も十分に設けられていないとの意見もあったが、その中であっても府内の各自治体においては、改正法が施行されると法定接種の対象外となる児

に対する接種の推進に取り組んだ成果が平成 16 年度の接種率の増加に反映されたものと考えられた。

【平成 17 年度の四半期実績からみた法改正の影響】

平成 17 年度の四半期（4～6 月）に実施された BCG 接種数を 4 倍して、平成 17 年度の年間の BCG 接種数を推計した（表 7）。年間接種数は 43,380 人であり、平成 16 年度の出生数を母数として出生数あたりの接種率を試算すると 107.4%であった。実際には平成 17 年度の出生数は平成 16 年度より減じる可能性が高いことから、この試算は実際より低く見積もっている可能性が考えられる。今後も同様の接種状況が維持されると仮定すれば、法改正に伴う接種体制の変更により、府内における接種率は増加するものと予測された。

出生数規模が小さい自治体及び未回答の自治体を除く、30 自治体を対象として平成 17 年度の出生数あたりの接種率（平成 16 年度の出生数を用いて推計）を求め、平成 15 年度との変化率を市町村別に算出したものを図 4 に示す。平均で 3.1%の増加（レンジ-23.7%～38.4%）であり、懸念されたような接種率の低下は全体としては認められなかった。ただし、市町村別にはばらつきも認められており、10%以上の増加が 8 自治体、-10%以下の減少が 4 自治体と試算された（図 4）。接種率の低下が予想される自治体では、接種率が増加した自治体の取り組みを参考に、接種回数増加、集団・個別接種の併用、乳幼児健診との併設接種方式の採用、個人通知等による徹底した勧奨等の接種率を向上するために取り組むことが必要であろう。

平成 17 年度の接種数について、市町村別に年齢階級別の接種割合を算し図 5 に示す。自治体別の 3 ヶ月前接種率の最高値は 15.5%であったが、この自治体では保護者に確認を得たうえで 2 ヶ月越えて 3 ヶ月の直前の児でなければ対象としない等の工夫が行われていた。3 ヶ月前接種に関しては是非の議論があるものの、これまでも法定期間ではありながらも重篤な副反応を極力避けるという医学的見地から奨めてこられなかったことふまえて、今後もその接種対象については結核リスクを考えて個々に選定していくべきであろう。

【Koch 現象の報告（事例の概要）】

調査期間に府内市町村より報告された Koch 現象事例について、市町村及び保健所の協力を得て情報を把握し、概要をまとめた。

4 ヶ月女児：BCG 接種翌日より局所の発赤があり、接種 2 日後には局所の小膿胞（2 針痕部）が認められた。接種 8 日後に Koch 現象後の精密検査のため小児科を受診、ツ反 4×2mm（硬結なし）、胸部 X 線検査で異常を認めず、結核患者との濃厚接触歴はなかった。化学予防は実施せず、経過観察となっている。

従来までのツ反の判定と異なり、Koch 現象の陽性判定は保護者等による発見を端に発していることから、過少または過大な報告となる可能性がある。わが国における 4 - 5 ヶ月児の結核既感染率の推計 0.02%とは大きな差異はないものの、今後も注意深く報告の状況

を観察していく必要がある。

E. 結論

(1)平成 16 年度は出生数あたりの接種率が 112.8%と高い接種率であり，これは府内各自治体において，改正法が施行されると法定接種の対象外となる 6 ヶ月以上の児に対する接種推進の取り組みが反映されたものと考えられた。

(2)平成 17 年度の BCG 接種の実施方法は，集団接種が 29 自治体，個別接種が 4 自治体，集団・個別併用が 6 自治体あり，前年と比し個別接種が 8 自治体で導入されていた。集団方式による BCG 接種方法では，年間実施回数の平均は 18.3 回，乳児健診と同時開催は 16 自治体（45.7%）で実施されていた。

(3)38 自治体における平成 17 年度四半期実績では，BCG 接種者数は 10,987 人であった。法定接種は全体の 97.5%であり，残り 2.5%が法定外ではあるが自治体が提供する接種として 6 ヶ月以上の児に実施されていた。法定接種として 3 ヶ月前接種を行った自治体は 12 あり，3 ヶ月前接種を受けた者は全体の 1.2%であった。個別接種を受けた者の割合は 15.1%であった。

(4)法定接種を受けたもののうち 1 人が Koch 現象陽性（発生率 0.01%）であった。

(5)平成 17 年度の四半期から年間の BCG 接種数を推計すると，平成 16 年度の接種数を上回っており，今後も同様の接種状況が維持されると仮定すれば，法改正により接種率は増加するものと予測された。

(6)全体としては懸念されたような接種率の低下は認められなかったが，市町村別にはばらつきが認められ，10%以上の増加が 8 自治体，-10%以下の減少が 4 自治体と試算された。今後も接種率の変化については注意深く観察していく必要がある。

G. 研究発表

(1)田村嘉孝，高松 勇，永井仁美，高橋洋，土生川洋：結核予防法改正後の BCG 直接接種の現状。平成 17 年度大阪府医師会医学会総会（2005.11.13 大阪）。

(2)田村嘉孝，高松 勇，永井仁美，高橋 洋，土生川洋：結核予防法改正後の BCG 直接接種の現状。第 96 回日本結核病学会近畿地方会（2005.12.10 大阪）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

表 1 平成 16 年度のツ反応・BCG 接種実施件数、及び年齢階級別 BCG 接種数

		N=39		N=39		
平成 16 年度		件数 (人)		年齢階級	接種者数(人)	累積接種率(%)
初回検査	被注射者数①	47,855		～6ヶ月	29,227	62.6
	被判定者数②	47,214		～12ヶ月	12,601	89.6
	陽性者数③	370		1歳児	3,384	96.9
	BCG 接種者数④	46,262		2歳児	730	98.4
	陽性者率 (③/②)	0.78%		3歳児	538	99.6
	BCG 接種率 (④/②)	98.0%		不明	193	—
				総数	46,673	100.0
再検査	被注射者数⑤	296				
	被判定者数⑥	296				
	陽性者数⑦	185				
	BCG 接種者数⑧	107				
	陽性者率 (⑦/⑥)	62.5%				
	BCG 接種率 (⑧/⑥)	36.1%				
出生数⑨		41,108				

表 2 平成 17 年度の BCG 接種の実施方法 (N=39)

	集団	個別	集団・個別併用	合計
市町村数 (%)	29 (74.4)	4 (10.3)	6 (15.4)	39 (100.0)

表 3 平成 17 年度の BCG 接種の集団方式による実施回数 (N=35)

市町村数 (%)	1-5 回	6-11 回	12-23 回	24 回以上	合計
BCG 接種回数	0 (0.0)	4 (11.4)	18 (51.4)	13 (37.1)	35 (100.0)

表 4 平成 17 年度の集団方式における乳幼児健診との同時開催 (N=35)

	3～4ヶ月児健診 と同時開催	その他の幼児健 診と同時開催	開催なし	合計
市町村数 (%)	16 (45.7)	0 (0.0)	19 (54.3)	35 (100.0)

表5 平成17年度のBCG接種の勧奨方法 (N=39、複数回等可)

	個人通知	広報	乳幼児健診時ご案内	その他
市町村数 (%)	19 (48.7)	37 (94.9)	30 (76.9)	14 (35.9)

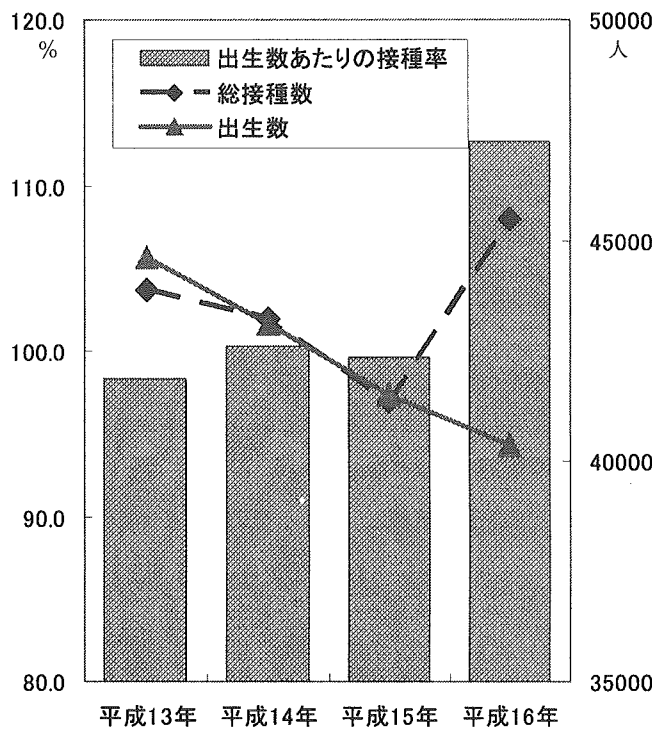
表6 平成17年度の実施方法別及び年齢階級別の四半期(4~6月実施分)の接種者数

N=39

(人) ()内は%	0~3ヶ月 未満	4~6ヶ月 未満	7~12ヶ月未満 [※]		1歳~ [※]	計
				うち法定接種数		
集団接種	135 (1.4)	9,118 (97.7)	69 (0.7)	(0)	9 (0.1)	9,331 (100.0)
個別接種	1 (0.1)	1,454 (87.8)	177 (10.7)	(0)	24 (1.4)	1,656 (100.0)
コッホ 陽性数*	0	1	0		0	1
総数	136 (1.2)	10,572 (96.2)	246 (2.2)	(0)	33 (0.3)	10,987 (100.0)

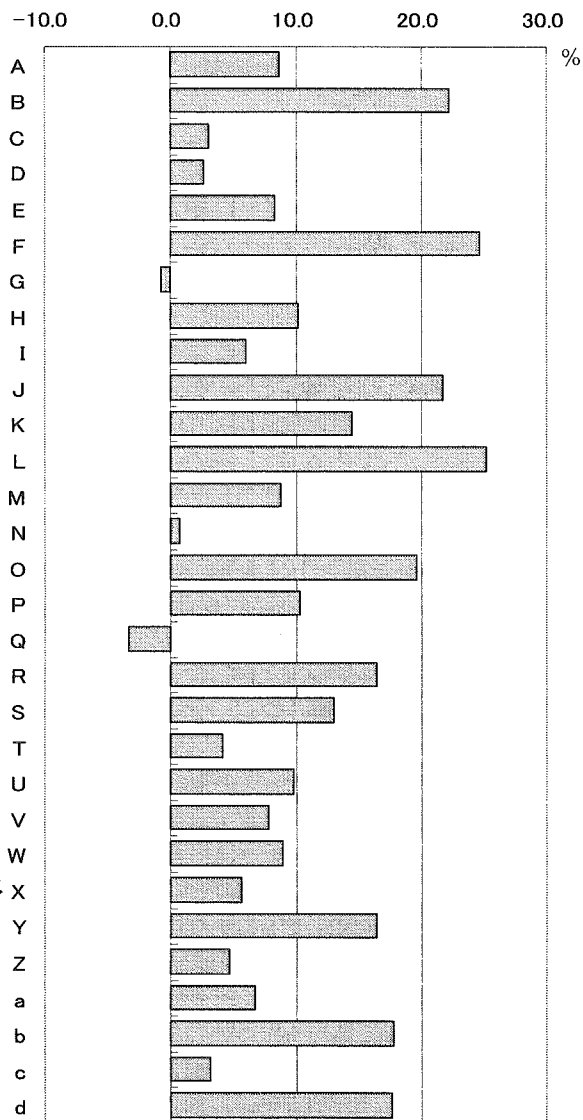
※ 行政措置接種・任意接種を含んだ接種数

* コッホ現象陽性として報告を行った件数



N=38 ※ 未回答の1自治体を除く

図1 年度別接種数と出生数あたりの接種率の推移



N=30

図2 自治体別接種数の変化率（対前年比）

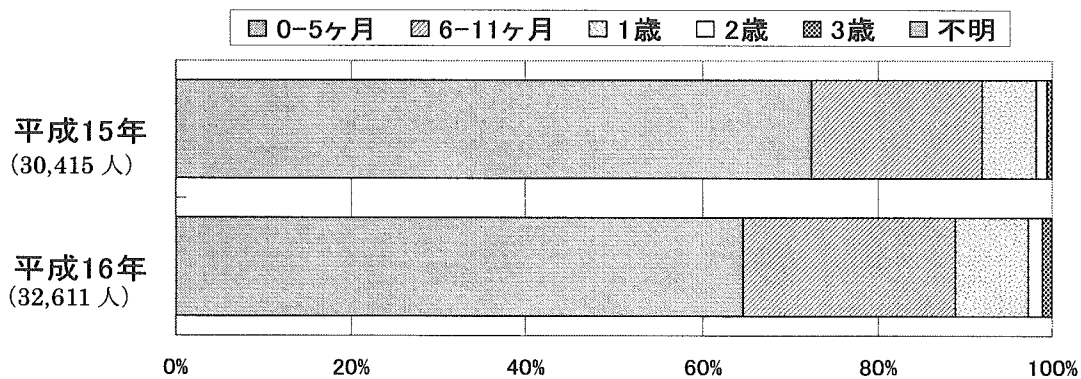


図3 平成15年度及び平成16年度別接種者の年齢別割合

N=30

表7 BCG 接種の年次比較 (平成 17 年度は四半期から推計)

N=38

	平成 13 年	平成 14 年	平成 15 年	平成 16 年	平成 17 年
BCG 接種数(人)	43,890	43,242	41,358	45,482	43,380
出生数(人)	44,633	43,133	41,527	40,375	40,375*
出生数あたり接種率(%)	98.3	100.3	99.6	112.6	107.4

※ 未回答の 1 自治体を除く

* 平成 16 年度出生数にて試算

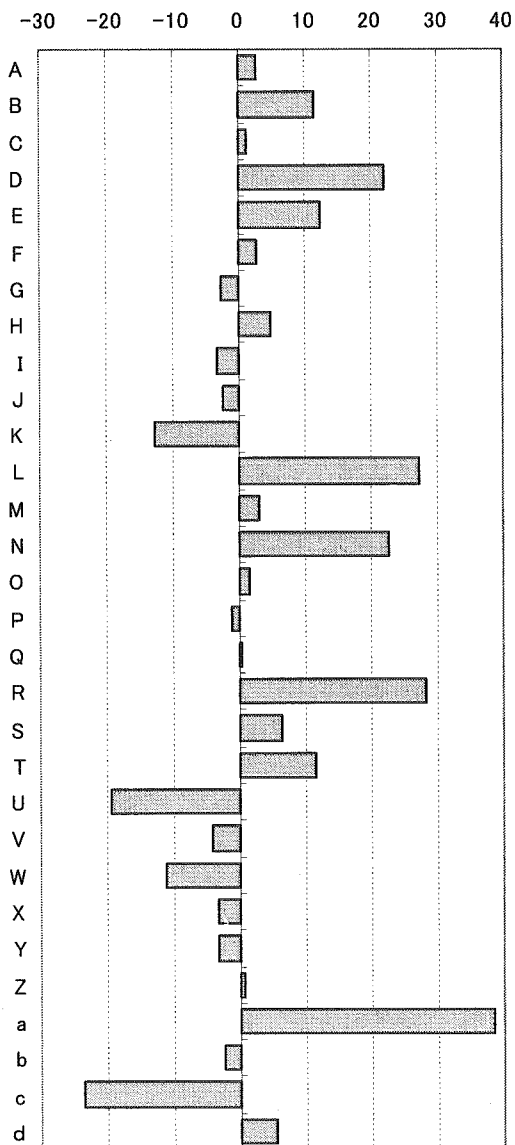


図 4. 平成 17 年度の自治体別にみた推計接種率の変化率 (対平成 15 年度比、N=30)

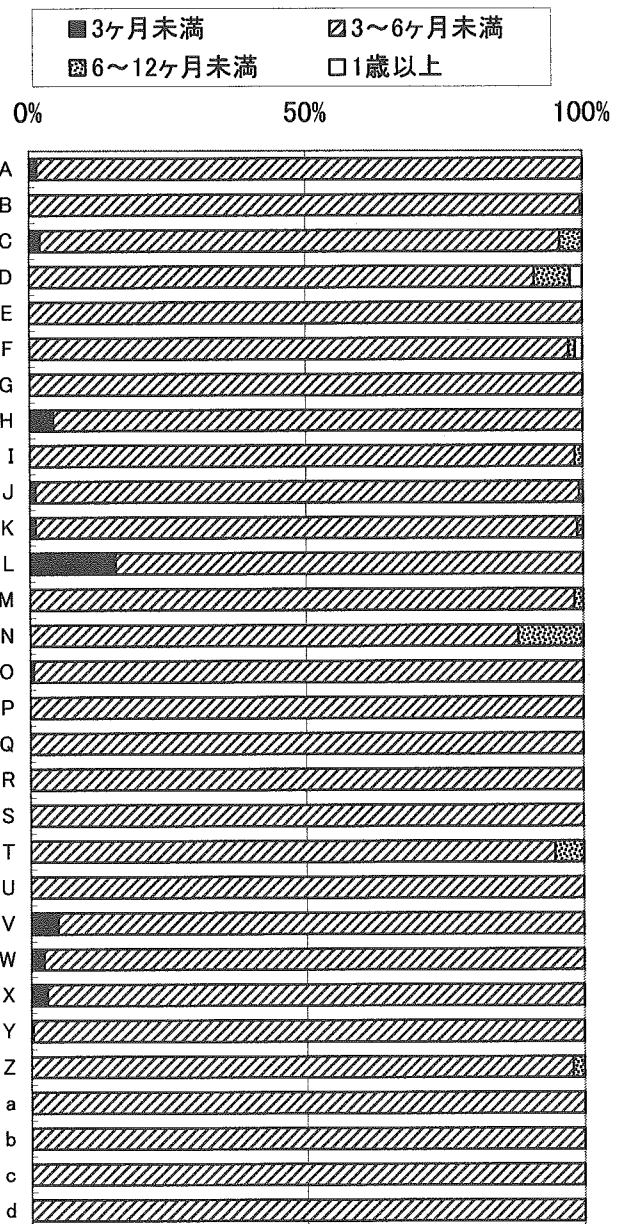


図 5. 自治体別の平成 17 年度の推計接種年齢別割合 (N=30)

分担研究課題 小児結核の実態と臨床像に関する研究 資料 (5)

BCG 乳児接種副作用の文献レビューに関する研究

柳 元和	東大阪大学短期大学部教授
伊集院真知子	小児科医師
入江 紀夫	入江診療所院長
林 敬次	高槻赤十字病院小児科・リハビリ科部長
山本 英彦	大阪赤十字病院小児科・救急部

<要旨>

医学情報データベースの Embase を用いて, " 'bcg'/exp AND (adverse AND (reaction* OR event*) OR 'side effect') AND [humans]/lim AND [newborn]/lim" をキーワードに検索を行い 174 件がヒットした。これらの要約情報から、副作用の具体的記述が少しでもあると思われる関連文献を 25 件選出し、1 次選出文献一覧とした。これらの文献を分担してチェックし、副作用情報を抽出した。また論文中の引用文献を参照して 2 次選出文献一覧を作成し、それらの文献を再度分担してチェック、2 次選出文献の副作用情報とした。

今回の我々の検討では、重篤な全身性または致死性の副作用については、100 万接種あたり、1.5-3.4 であり、従来言われてきた第 2 回 IUATLD 研究の結果 (1 歳未満で 100 万接種あたりで全身病変 (致死例) が 1.56) 1.5 よりは大きいとみるべきと考えられた。一方で、第 2 回 IUATLD 研究の報告によれば 1 歳以上接種群の致死的全身病変は 100 万接種当り 0.72 であるが、新生児期の BCG 接種を延期することで致死的全身病変の発生は、少なくとも半減させられると期待できる。

新生児期接種は BCG 接種による重篤な副反応発生の危険性が高い時期であり、安全な BCG 接種に際してはこの時期の接種を回避するよう勧告するべきである。

A. 研究目的

2005 年 4 月から結核予防法の 50 年ぶりの改正に伴い、BCG 接種体制が「ツベルクリン反応を廃止して直接接種する方式」に変更された。同時に、定期接種期間が生後 6 ヶ月までと短縮され、生後 3 ヶ月前接種が容認されたことから現場は大混乱を呈した。

わが国では従来から、初回 BCG 接種においては、免疫不全児に接種することを避けるため「接種時期は新生児期を避け集団接種では生後 3 か月から接種することを原則」としてきた。これは BCG 接種を安全に実施するために必要な条件であった。さらに、このことは小児科学会や結核病学会を始めとした専門団体も支持し、保護者向けに広く配布されてきた「予防接種と子どもの健康」(財団法人予防接種リサーチセンター発行) などにもその旨が明記され、国も承知で運用してきた。このような BCG 接種の歴史があつたにもかかわらず、厚生労働省は、今回、接種開始時期に関し原則として「BCG 接種は生後直後より接種可能

である」と明言し、BCG接種上の基本を変更させた。このことによって重篤な副反応が増える危険性があり、予防接種を安全に実施する上で大きな問題であると考えます。筆者らは、すでに小児結核患者での治療成績についてEBMの流れから総括的検討を行う作業を実施・報告しているが、今回BCG乳児接種についても、同様の方法を用いて副作用情報について詳しい医学情報データベースを検索し総括的検討を行うこととした。

B. 研究方法

医学情報データベースの中でも副作用情報について定評のあるEmbaseを用いて、”'bcg'/exp AND (adverse AND (reaction* OR event*) OR 'side effect') AND [humans]/lim AND [newborn]/lim”をキーワードに検索を行なった(2004年12月)。検索結果の要約情報から、副作用の具体的記述が少しでもあると思われる関連文献を筆者の一人が選出し、それを他の一人が再度チェックした。この1次選出文献一覧の論文を筆者全員で検討して、副作用情報を抽出した。また1次選出文献に引用されている文献で副作用情報を含むと考えられるものを選出し、2次選出文献一覧を作成した。2次選出文献についても同様の作業を行った。

また2005年10月に同じキーワードを用いて2005年以降の文献に限って再検索を行い、同じ作業を行った。

なお今回の分析は、一部のドイツ語文献を除き、主として英語文献のみで実施した。

C. 研究結果

1) 一次選出文献

初回検索の結果、25件の一次選出文献を得た。その一覧を表1に示す。検討の結果、関連する文献は10件、参考となる文献が1件と判定された。その要約を以下に示す。

R2. ガザでのBCG副反応多発に対する制御(イスラエル):パリ、パスツール株を接種した6,145人の新生児を調査。BCG副反応は1,000接種に対し36.61%の率で225人の新生児に発生した。区域リンパ節炎138人(61.33%)、局所膿瘍48人(21.33%)、局所潰瘍26人(11.56%)、ケロイド癬痕12人(5.33%)で、播種性疾患で死亡した1人(0.44%)は重症複合型免疫不全症であった。

R3. 能動的予防接種モニタリング計画IMPACT:ワクチン安全性の能動的調査モデル:カナダでは子どもでのBCG接種は結核罹患率の高いアメリカインディアンの指定保留地のみで慣習的に施行されている。今日までに、5人の播種性症例(4人は先天性免疫疾患、1人はHIV感染である)が、アメリカインディアンの年次出生児コホートである約7,500人の子どもから発見されてきている。播種感染の概算発生率(すなわち、13,463接種に1人)は100万接種に1人の予想率よりずっと高い。

R6. BCG接種後副反応についての全国調査(オーストラリア):918人の対象者(生後1日目から54歳)でBCG副反応の14ヶ月にわたる前方視的全国調査を実施、45人の被接種者(5%)が53件の副反応を報告。注射部位膿瘍23、重篤な局所反応14、リンパ節炎10、

その他の反応 6. 副反応、特にリンパ節炎は訓練を受けた投与者に接種された 6 ヶ月未満の乳児で有意に少なかった。(参考: 初回接種率は 6 ヶ月未満が 413/414、6 ヶ月以上が 492/504。投与量は 6 ヶ月未満 0.05 mL、6 ヶ月以上 0.1 mL。)

- R9. ダーバン (南アフリカ) における新生児に対するコペンハーゲン 1331BCG 皮内接種の安全性: 1997 年 7 月から 1999 年 6 月までの 2 年間を前方視的に調査した。皮内接種を受けた新生児全員を、接種 6 週間後に評価、あるいは副反応が起こればそれ以前に評価した。総計 9,763 名の新生児を調査し 3.1% に副反応がみられた。滲出性皮膚炎 109 例、リンパ節炎 54 例、注射部位膿瘍 123 例、他 (腫脹、発赤、ケロイド形成、潰瘍) 20 例。
- R27. 新生児における BCG 過量接種事故後の局所有害反応: 1994 年の 7 月から 11 月の間、総計 857 名の新生児が経皮 BCG (Evans E4981A and E4946B) を偶発的に皮内に接種された。この内の 556 名が副反応検査を受けた。接種時年齢の中央値は生後 10 日 (1~403 日)、接種後の受診は 65 日目 (7~139 日目)、総計 61 名の新生児 (11.0%) に局所副反応を認めた; 48 名 (8.6%) で腋下リンパ節腫脹を、直径 10mm 以上の潰瘍を他の 6 名に認めた。1 名の新生児で接種場所の膿瘍が穿刺にて吸引された。6 週目に接種された新生児 1 名は 4 ヶ月目に重症複合免疫不全 (Omenn 症候群) を呈した。
- R47. デンマーク製 BCG ワクチン、コペンハーゲン 1331 株を 6 歳以下の健康児、免疫不全児に接種した際の副反応: スウェーデンのワクチン政策についての提言: 1979 年から 1991 年までに接種した 6 歳以下の小児 13 万 9 千人の後ろ向き調査 (retrospective) の分析。ワクチン接種児 1,000 人あたり 1.9 人の頻度。領域リンパ節の腫脹や膿瘍は最も多く、1,000 人対 1.4 人。重篤な播種性 BCG 感染が新生児期に接種した 4 名に認められた (101,000 接種中)。そのうち 3 例は重症複合型免疫不全症で、ワクチン接種時は診断できていなかった。結核に曝露される危険性の高い乳児への選択的 BCG 接種は、免疫不全症乳児への接種を避けるため、生後 6 ヶ月以降に延期するよう勧告する。
- R48. HIV 感染児に接種した後の BCG 感染 (フランス): HIV と診断される前に、68 例の HIV 患児に BCG を接種し、9 例にワクチン関連の合併症が発生した: 7 例は大きな所属リンパ節腫大で、瘻孔を伴うこともあった。残り 2 例は播種性 BCG 感染で、所属節を越えていた (1 例は脾、腸管膜、縦隔リンパ節病変、あと 1 例は肝、肺病変であった。) 子ども達は生後すぐワクチンを接種された。そのとき特別問題はなく、合併症は 3 から 35 ヶ月後に出現した。HIV 感染小児へのワクチン接種のリスク/効果比を分析する際は、局所ないし播種性 BCG 感染が、遅れて出現する事を考慮しなければならない。ワクチン接種を考える際は、HIV 感染の経過も計算しなければならない。
- R55. 新生児 BCG 接種: 新生児に BCG がルーチンに接種されているチリでは 30 万児に 1 人播種性 BCG が見られる。これらの児は先天性免疫不全であると考えられている。英国在住者では重度の複合免疫不全は 6 万人に 1 人の頻度と考えられている。R55-1) Gonzalez B, Morena S, Burdach et al. Clinical presentations of Bacillus Calmette-Guerin infections in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr Infect Dis T* 1989;8:201-6 を

参照のこと。

R57. BCG 接種：オーストリアでは 1990 年 1 月 1 日に新生児へのルーチンな接種は中止された。Tbc 感染のハイリスク者のみに実施。●遅延反応：非常にまれなリンパ節炎性腸間膜炎や一般的リンパ節炎のほか、BCG 骨髄炎がある。これは予防接種後 12-18 ヶ月、長管骨骨幹端領域で、接種側でおこった。頻度は、非常にさまざま示されていて、1:80,000 から 0.6:1,000,000 接種者である。オーストリアでは一般の新生児接種の導入(1963)から約 220 万接種者中、今まで 6 例公表されている。●全身性反応：BCG 敗血症はたいへい重篤な免疫不全状態の際（例えば重篤な合併した免疫不全、重度 T-cell 欠損、ネーゼルオフ症候群など）恐れる必要がある。ほとんど致死的に経過する。その頻度は非常にさまざま、Eibl によれば 1:5,000 そして Stickel によれば 2 百万接種者のうち 1 人といわれている。オーストリアでは上記と同様の期間、約 220 万接種者中 BCG 敗血症は 5 例、そのうち 4 人が死亡した。

（謝辞：ドイツ語翻訳にご協力いただいた、高槻赤十字病院 薬剤部 穴見恵子氏に感謝します。）

R74. 皮内 BCG 接種によって惹起される合併症に関する第 2 回 IUATLD 研究：Table 6「1979 年から 1981 年に接種された人々における持続性または播種性 BCG 感染と過敏反応」より。GDR（ドイツ民主共和国）では 1 歳未満群と 1 歳以上群で、全患者数が百万接種あたり、それぞれ 5.59、13.60 だったが、全身病変（致死例）は、それぞれ 4.19、0。ルーマニアでは全患者数が、それぞれ 3.46、0.98 で、全身病変はなし。●Table 8、1 歳未満 6 カ国合算より。百万接種あたりに換算。レトロスペクティブ研究 1955-1974 では全患者で 1.79、全身病変は 0.19。プロスペクティブ研究 1979-1981 では全患者で 4.29、全身病変は 1.56。●Table 9、1 歳以上 3 カ国合算より。百万接種あたりに換算。レトロスペクティブ研究では全患者で 1.96、全身病変は 0.06。プロスペクティブ研究では全患者で 3.58、全身病変は 0.72。

（以下、参考）

R13. BCG ワクチン接種後のツベルクリン陽転：ミャンマーにおける妊娠期間と年齢毎の比較： PPD の硬結と BCG 痕は満期産児が未熟児よりも有意に大きく、一方で満期産児の接種時期が生下時か、3 ヶ月時かでの有意の差はなかった。ツ反陽性をきたす免疫反応が満期産児では出生時と 3 ヶ月時で同等なのに対し、未熟児では不十分であることがこの研究からわかった。

2) 二次選出文献

一次選出文献に引用されている文献で副作用情報を含むと考えられるものを選出し、二次選出文献一覧を作成した。それを表 2 に示す。2 次選出文献についても 1 次選出文献と同様の作業を行った。検討の結果、関連する文献は 4 件、参考となる文献が 2 件と判定された。なお R3 の関連文献として PubMed から"IMPACT"をキーワードに R3-1 が検出されたので表 2

の最後に記載しておく。以下それらの要約を示す。

R31-1-1. 新生児へのコペンハーゲン 1331 株による BCG 接種に関する研究： 1979 年の 10 月 1 日から 1981 年 9 月 30 日まで、ドゥイスブルグ、エッセンとムルハイム市、BCG の副作用の前方視的研究。23,390 人の出生のうち 21,294 人 (89%) の乳児が、Behringwerke によって生産されたコペンハーゲン 1331 株の BCG を接種された。化膿性局所リンパ節炎は 66 症例であり、0.3%の副作用発生率であった。ワクチンの濃度が高いと陽転率は増加し、ワクチン部の潰瘍の数も増加した。

R31-1-2. BCG ワクチン接種にける力価単位の意義： パスツール株から作られた Lyophilized ワクチンが使われた。全部で 51,000 人の子どもがこの研究に参加した。30,000 人の新生児のグループが、1 注射当たり 2×10^5 の 5 乗 viable units (VU) を含む BCG ロットで接種された。他のグループは 21,000 人の新生児の 1 注射当たり 0.5×10^5 の 5 乗の VU を含む BCG が使われた。ワクチンをされた乳児千人当たりの化膿性リンパ節炎の頻度は二つのグループでそれぞれ 6.84 と 0.87 であった。

R31-3. HIV-1-血清陽性の母親から出生した乳児での BCG 接種(ブラザビル、コンゴ) : HIV-1 陽性と HIV-1 陰性の母親から出生したベビー (それぞれ 64 人と 130 人) は WHO の予防接種拡大計画(EPI)勧告にしたがって生後 1 ヶ月で BCG 接種を受けた。HIV-1 感染グループでの BCG リンパ節炎の頻度(24%)は未感染のグループの頻度(19%;フィッシャーテスト:P=0.73)と有意には違わなかった。対照的に、ツベルクリンテストへの反応陽性は HIV-1 感染のグループ(33%)では未感染のグループ(83%;フィッシャーテストP=0.007)より低頻度であった。BCG ワクチンは周産期に感染した乳児に接種されたときでも安全と思われるので、特に HIV 感染の合併症としての結核が増えつつあるのを考慮しても、EPI での BCG 接種政策の継続は正しいことである。

R55-1. 免疫不全症候群患者における BCG 感染症の臨床像： 免疫不全症候群を有する小児で持続性または播種性 BCG 感染症を生下時 BCG 接種後に発症した者が、チリ、サンチアゴで 10 年間に 9 例観察された (新生児 100 万接種当たり 3.4 人。接種者数 2,604,678 新生児/10 年。) これは重症複合免疫不全症候群(SCID)、細胞性免疫不全症候群(CID)および慢性肉芽腫性疾患(CGD)のこの地域の発生頻度と密接に関連している可能性がある。●SCID の 2 例は皮膚結節を伴ったが BCG ワクチン接種を受けた局所には何の反応も見られなかった。両者とも生後 1 年以内に播種性 BCG 感染症で亡くなった。CID の 4 例は局所の治療抵抗性リンパ節炎を生後 5 ヶ月以降に発症した。このうち 3 例はツベルクリンに特異的な不応答を示し、5 ないし 6 年間生存した。X 連鎖 (伴性) CGD の 2 男児は生後 3 ヶ月以内に局所リンパ節炎を発症した。常染色体劣性 CGD の女児は生後 18 ヶ月で局所リンパ節炎を発症した。●致死的な播種性 BCG 感染症が免疫不全症の明らかな徴候を示さない小児において観察されたことも事実である。9 例中 8 例は健康な第 1 子として出生した。したがって BCG 接種は陽性家族歴の聴取によっては回避できなかったと言える。何人かの研究者によって推奨されるように、BCG 接種を生後 3-9 ヶ月に延期する方法は、基礎疾患

の発見を可能にし、我々が経験した SCID や X 連鎖 CGD への BCG 接種を回避させるかもしれない。

(以下、参考)

R31-1. BCG ワクチン変更後の新生児での化膿性リンパ節炎： BCG ワクチン（パスツール・イントラデルマール,P,R5520）は病原性のより高い株を含んでいた。数病院で、1 単位約 0.5ml のこの新しいワクチンが 1990 年 8 月から使用されたが、化膿性リンパ節炎の報告が突然増加したため 11 月 28 日健康省により使用禁止とされた。今までのところではチロルから 77 人の子どもが化膿性リンパ節炎の外科的治療のために入院した。入院した時 33%の子どもがイソニアジドを投与されていた。この治療は明らかに非効果的で、外科的切除が選ぶべき治療であった。●男児 38 人、女児 39 人で、腋下(61%)、鎖骨上(30%)、項部(3%)、頸部(3%)、肩甲部(2%)そして上腕部(1%)のリンパ節炎を呈した。76%は一箇所だけの罹患で、残りは1つ以上のリンパ節が腫れた。局所は典型的に発赤し、11%で自壊を呈した。接種から手術までの期間は驚くほど長く、3-27 週間(平均 13.8 週間)であった。全ての幼児で化膿したリンパ節は外科的に切開後は乾酪壊死を示した。●インスブルック大学病院で接種を受けた 659 人の子どものなかで、35 人が重篤なリンパ節炎の外科的治療のため入院した。合併率は 5.3%であった。この発生率はパスツールワクチンでかつて報告された 20 万有効単位では 0.68%、5 万有効単位では 0.09%の率とは著しく対照的である。

R52-3. 英国の BCG： 広範囲の経験から、BCG ワクチンは、合併症として注射部位の潰瘍と皮下膿瘍が遷延し、ときとしてリンパ節から排膿するが、もっとも安全なワクチンの一つである。こういった合併症は新生児と乳児に多く、接種量と株に関係する。播種感染はまれである。

R3-1. カナダにおける BCG ワクチンに伴う重篤な有害事象： 背景：目標を絞った BCG ワクチン接種がカナダのいくつかの第一国民(First Nation)とイヌイト(Inuit)共同体(FNI コミュニティ)の新生児に実施されている。BCG 接種に伴う重篤な有害事象に促されて因果関係を評価するレビューを行なった。●結果：IMPACT は 21 の小児症例を同定した；19 例はカナダ生まれで、その上 18 例は FNI であった。播種性 BCG の症例は 6 つが同定された；5 例は FNI の新生児で致死性であった。全例で免疫不全と感染症の合併が認められた。他の有害事象としては 2 例の骨髄炎、8 例の BCG 膿瘍と 4 例のリンパ節炎、1 例の蜂窩織炎が認められた。●結論：FNI 小児に播種性病変が見られる頻度は文献に報告されている率から予想されるものよりも大きい。

3) 2005 年文献の検討

新規検索の結果、11 件の候補文献を得た。その一覧を表 3 に示す。これらの文献は現在分析中である。

D. 考察

重篤な全身性または致死性の副作用については、追跡対象者数が 100 万人を超える R55-1、

R57に注目すると、100万接種あたり、それぞれ3.4、2.2となる。これとR74の第2回IUATLD研究の結果（1歳未満6カ国合算より100万接種あたりプロスペクティブ研究1979-1981では全身病変（致死例）は1.56）を比較すると、前者の方が全般的に高い値を示しているが、総じて1.5よりは大きいとみるべきである。またワクチン株によっても発生頻度は異なると予想されるが、R3の報告からは7.4、R47からは39.6と計算される。新生児期接種はBCG接種による重篤な副反応発生の危険性が高い時期であり、安全なBCG接種に際してはこの時期の接種を回避することが必要である。

R74の報告によれば1歳以上接種群の致死的全身病変は100万接種当たり0.72であり、新生児期のBCG接種を延期することで致死的全身病変の発生は、少なくとも1/2から場合によっては数十分の1にまで減少させられる可能性がある。

以上の諸点から新生児期接種はBCG接種による重篤な副反応発生の危険性が高い時期であると結論付けられる。したがって安全なBCG接種に際しては、この時期の接種を回避するよう勧告すべきである。

局所反応については、ワクチン株等によって報告にかなりの違いがある。R2、R9、R47の報告は、それぞれ3.6%、3.1%、0.14%である。R47は後ろ向き研究であり、そのためR2、R9より頻度が低いのもかもしれない。総じて皮内接種による局所反応は3%程度を見込んでおくべきである。これは第2回IUATLD研究の報告よりかなり高い値となっている。またワクチンの濃度が高いほど陽転率の増加とともに局所反応の率も増加する（R27、R31-1、R31-1-1、R31-1-2）と思われる。

HIV患児へのBCG接種については議論があり、今回のレビューだけからは結論を導き出すまでには至っていない。ただしHIV患児のツベルクリン反応陽転率は低く（R31-3）、合併症の頻度が高い可能性（R48）があるので、接種には慎重にならざるを得ない。この点からも接種時期を新生児期以降に延期することは有利であると考えられる。

E. 結論

新生児期にBCG接種を行う危険性を現存するデータから総括することを試みた。BCG接種時期を新生児期以降に延期することで、重篤な副作用を少なくとも半減させられると期待でき、新生児期の接種は避けるように勧告すべきである。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

表 1. Embase 検索結果一覧

No.	N Title	Author(s)	Source	関連性	訳タイトル	要旨	担当
1	Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans	McShane H. Pathan A.A. Sander C.R. Keating S.M. Gilbert S.C. Huygen K. Fletcher H.A. Hill A.V.S.	Nature Medicine (2004) 10:11 (1240-1244)	×		開発に関する論文	伊集院
2	Control of an outbreak of BCG complications in Gaza	Daoud W. Hill A.V.S.	Respirology (2003) 8:3 (376-378)	○	ガザでの BCG 副反応多発に対する制御 (イスマエル)	<p>目的：ガザでの BCG 副反応を二つの研究（一つは多発している期間中、もう一つは今回の多発に寄与したと考えられる要因を制御した後のもの）で記述する。</p> <p>方法論：第一の研究は、2001 年 7 月から 10 月までにガザの 21 のプライマリーケアセンターで BCG 接種を受けた 6,145 人の新生児を対象としている。BCG 株はパリ パスツール株でロット番号は 5,122 である。研究は 2001 年 11 月から 12 月まで、BCG ワクチンを変更に 63 人の看護師を訓練したあとと繰り返された。訓練計画は BCG と結核についての理論的講義と正確な皮内注射の実地訓練を含む。二番目の研究は 2002 年 1 月から 4 月に BCG ワクチン(ロット番号 101,023, デンマーク)を接種された 6,877 人の新生児を対象とした。</p> <p>結果：多発期間中、BCG 副反応は 1,000 接種に対し 36.61 の率で 225 人の新生児に発生した。最もよくみられた副反応は、区域リンパ節炎 138 人(61.33%)、局所膿瘍 48 人(21.33%)、局所潰瘍 26 人(11.56%)、ケロイド癬痕 12 人(5.33%)で、播種性疾患で死亡した 1 人(0.44%)は重症複合型免疫不全症であった。追跡調査では、BCG 副反応は 43 人の新生児で 1,000 接種に対し 6.25 の率で発生した。その合併率は、始めの多発期間中より有意に低い。(P<0.001)</p> <p>結論：BCG 副反応の頻度を最小にするためには、病原性のより低いワクチンと看護師の訓練は維持されるべきであり、また免疫不全の子どもへの接種を避けるために、被接種者の適切な選択を考慮するべきである。</p>	伊集院
#	Immunization	Scheifele	Semina	○	能動的予防	カナダでは 1993 年以来、予防接種後副反応の報告を受ける国家的システムは、10～12	伊

