

BCG の歴史：過去の研究から何を学ぶべきか

日本 BCG 研究所学術顧問

戸井田一郎

注) 本稿に関しては、当時の名称・呼称をそのまま使用した

◆目次

A．世界の中の BCG

- 1) BCG の開発
- 2) 北欧への拡がり と 投与方法の変化
- 3) リューベックの悲劇
- 4) BCG の各国への普及
- 5) 第二次世界大戦後の混乱と BCG 接種キャンペーン
- 6) WHO と EPI
- 7) BCG の有用性の試験

B．日本における BCG

- 1) 日本への BCG の導入
- 2) 日本型「結核ワクチン」との比較：結核病学会での宿題報告
- 3) 日本学術振興会第八小（結核予防）委員会の成立と成果
- 4) BCG の有効性と有用性：今村らの看護婦での試験に関連して

- 5) 国の結核対策の一環としての BCG 接種の普及：凍結乾燥技術の開発
- 6) いわゆる“BCG 騒動”
- 7) 皮内接種から経皮接種へ
- 8) 接種の定期化と再接種の廃止
- 9) シード・ロット (Seed Lot) の確立

C．歴史から学ぶべき教訓

- 1) 結核の病理発生 (Pathogenesis) と結核予防ワクチン
- 2) BCG 接種が初感染群の病巣に及ぼす影響
- 3) ワクチン効果評価のための動物モデル
- 4) 死菌ワクチン、成分ワクチン

D．あとがき

A . 世界の中の BCG

1) BCG の開発

BCGを開発した当事者の一人、Camille Guérin は、「チームただ一人の生き残り」として BCG 開発の初期の歴史を、Rosenthal SR の著書『BCG Vaccine : Tuberculosis Cancer. PSG Publishing Co., (Littleton, Massachusetts): 35-36, 1978.』の中で、「いまや年老いた私にとって、郷愁の念なしにこの文章を綴ることはできない」としながら、次のように回想している。「Calmette は、1894 年、Pasteur 研究所の支所をリール市に開設した。Guérin は、この研究所に 1897 年に参加した。われわれは、2~3 年前に Alfort の Nocard (注 : Edmond Isidore Etienne Nocard : パリ郊外の Alfort の獣医学校教授、後に校長となる。細菌学者で、その名は彼が研究していた細菌の属名 *Nocardia* として残されている) が牝ウシの結核性乳腺炎から分離した非常に毒力の強いウシ型結核菌から出発して、結核菌の無毒化の実験を行っていた。いろいろな試みはすべて不成功で、絶望的であった。1908 年に、偶然の発見が一条の光を投げかけてくれた。結核菌は凝集しやすく、均一な菌液を作ることが困難であるが、たまたま一滴のウシ胆汁を加えると結核菌の凝集が簡単に分散して均一な菌液が得られることを発見したのである。この発見をヒントにして、5% のグリセリンを加えたウシ胆汁で 70 度で煮沸した馬鈴薯の一片を Roux の試験管に入れ、5% グリセリン加ウシ胆汁でこの馬鈴薯を浸したものを培地にして継代培養を繰り返した。最初は菌の発育は遅かったが、次第にこの培地に慣れ 3 週ごとに継代を重ねて数カ月すると、毒力は次第にしかし着実に低下していき、最初ウシに対し、次いでモルモットに対して毒力を失った。この継代培養はその後 13 年にわたって 231 代続けられ、第一次世界大戦の際のドイツ軍によ

るリール市占領下でも途絶えることはなかった。この努力は報いられ、結核菌は種々の動物に対して完全に無害になった。しかも抗原性状態は変化していなかった。1921 年、この菌はわれわれ自身によって、便宜上 BCG (Bacille Calmette Guérin) と名付けられた。この年、Calmette は「毒力は固定された (Virus fixé)」と宣言している。Calmette の著書の中では、この菌はしばしば Bacille bilies Calmette Guérin または単に Bacille bilies (胆汁菌) と書かれている。

同じ 1921 年、BCG は初めて人に投与された。このことに関連して Calmette は、著書『La Vaccination Preventive Contre la Tuberculose par le "BCG", Masson et Cie, 1927.』の中で、「小児教育学校の校長で病院長でもある Dr. B Weil Hallé が、われわれの研究の経過中にその成績を認めて、託児所に収容されている小児および慈善病院で生まれた小児に、その両親の許可を得て、BCG 接種を試みようとして申し出てこなかったならば、われわれはなお長いこと実験を行うことを恐らくためらったことであろう。この最初の乳児は (肺結核症の母から生まれ)、肺結核症の祖母との避けることのできない同居生活によって、極めて高度の (結核) 感染の危機に脅かされていたが、1921 年 7 月、生後第 3 日、第 5 日および第 7 日目の 3 回 2 mg ずつの BCG を経口的に投与された。合計 6 mg で、菌数にして 240 ミリオンに相当する。投与の結果、なんらの障害も起こらなかった。この小児は結核菌の沢山いる環境に生育したが、正常に発育した。現在 5 歳 6 カ月で全く健康である (() 内は筆者の注) (室橋豊穂の訳による『室橋豊穂 (訳): BCG を以てする結核予防接種・日本医事新報社、1985.』) と述べている。

2) 北欧への拡がり と投与法の変化

上述したように、BCGの最初の投与法は経口投与であった。Calmetteは、結核感染は腸管経路で起こると考えていた。消毒していない牛乳からのウシ型結核菌の感染を想定していたと思われる。生後間もない乳児では、腸管からの結核菌の侵入は比較的容易に起こりうるので、その侵入門戸であるパイエル板や腸間膜リンパ節を、あらかじめ、病気に進展する心配のない弱毒菌で占有させておけば、その後の毒力の強い結核菌の侵入を防ぐことができるというのがCalmetteのBCG経口投与の理論的根拠であった。しかし、やや年長の幼児に対しては、1923年、Calmetteの協力者のWeil Halléらも経口法ではなく皮下注射による投与を試みているが、難治性の膿瘍や潰瘍がほぼ全例に発生した。しかし、投与量を減らして0.02mgずつ2カ所に分注することで潰瘍の発生を避けることができ、しかも確実にツ反応を陽性化することができたという(『室橋豊穂：BCGワクチン考。財団法人日本公衆衛生協会、1982』より引用)。

しかし、BCGが新生児だけではなく、若年成人に対しても結核予防効果があることを証明し、かつ、現在広く行われている皮内注射による接種法を開発したのは、北欧諸国の学者の功績である。すなわち、ノルウェーのHeimbeckらは、オス口の結核病院の看護婦(現在は看護師)に0.05mg BCGを皮下注射して、著明な結核予防効果を得ることができた〔Heimbeck J et al : Le reaction tuberculique et la vaccine BCG chez les adults. Experiences faites a l'hospital Ullevål d Oslo (Norvège). Bull Acad Med 99 : 44, 1928. 『室橋豊穂：BCGワクチン考』より引用〕。しかし、皮下注射では、減量によってもなお膿瘍や潰瘍の発生が避けがたかったので、スウェーデンのWallgrenは1928年皮内注射法を開発した(Wallgren A : Intrad-

ermal vaccination with BCG virus : Preliminary note. JAMA 91 : 1876 1881, 1928.)。Johannes Heimbeck および Olaf Scheel らのノルウェー学派の結核病学への貢献について、最近 Bjartveit K は、IUATLD の機関誌に論説を發表している (Bjartveit K : Olaf Scheel and Johannes Heimbeck : their contribution to understanding the pathogenesis and prevention of tuberculosis. International J Tuberc Lung Dis 7 : 306 311, 2003.)。これによると、Heimbeck らの業績として、(1)オス口の看護学校に入学する学生の 52 % がツ反応陰性であって、当時信じられていた“ほとんどすべての人が乳児・幼児期に結核初感染を受けており、成人の結核は成人になってからの再感染によって起こる”という再感染学説が誤りであり、半数以上の若年成人が結核未感染であることを明らかにしたこと、(2)ツ反応陰性で入学した看護学生のほぼ全員が在学中に結核感染を受け、高率に発病することを証明したこと、(3)このような成人での結核は初感染からの早い時期に、初感染病変(肺内初感染原発巣または肺門リンパ節病変)から直接的に進展した発病であることを明らかにして、“初感染学説”の基礎を築いたこと、(4)ツ反応陰性で入学した看護学生に入学時に皮下注射で BCG を接種することによって、結核の発病者を著明に減少させることを実証したことが挙げられている。この論文の中で Bjartveit も慨嘆しているように、“Evidence Based Medicine”の理念そのものはなんら異存の呈し様もない正当すぎるくらい正当な理念であるが、その概念を矮小化して Evidence = Randomized Trial、すなわち、「Randomized Trial でない試験や観察は“Evidence”として採用できない」というような愚かな最近の風潮によって、いい加減な Randomized Trial よりもはるかに証拠能力の高い Heimbeck らの貴重なデータや、後で述べるわが国での今村荒男らの初期の BCG に関するデータが無視されてい

るのは遺憾なことである。

皮下注射から皮内注射への転換によって、BCG 接種による局所の副作用は著明に軽減されたが、なお潰瘍や膿瘍の発生は避けられず、特に未熟な技術で少しでも深く皮下に接種されたりすると副作用の発現率は高くなった。このためにさらに安全な接種法として取り上げられたのが経皮接種法である。経皮接種には、大別して、種痘の場合の接種法と類似の乱切法（Scarification）と、それぞれの研究者が独自に開発した特殊な器具を用いる乱刺法（Multi Puncture）との二つの方式に分けられる。乱刺法には、Rosenthal SR（Am Rev Tuberc 30：128 134, 1939.）や Birkhaug K（Am J Clin Path 19：492 495, 1947.）などの発表した方法があり、日本で現在実施されている朽木五郎作らが開発した 9 本針の管針を用いる方式は、乱刺法のうちで特に洗練された方式である。筆者の知る限りでは、現在わが国のほかに、米国では Rosenthal の器具（大根おろし器の突起のような金属の刺がある）用の BCG ワクチンが Organon Technika 社で Tice 株 BCG を用いて製造・市販されており、英国では Bignal 社の 20 本の金属針（昔の蓄音機の針のような、いけ花の剣山のような、かなり太い針）をもつ接種用器具と Evans 株 BCG との組み合わせが、ハイリスクの乳幼児の接種に限って承認されている（英国では 12～13 歳の小学校卒業時に全員接種が本来の BCG 接種プログラムであり、この場合は皮内接種）。乱切法の手順と接種部位の変化については、『Comité National de Défense contre la Tuberculose : Tuberculino Réactions et B.C.G. Masson et Cie, 1953 .』に豊富な写真で図示されているし、英国式の接種器具の図とそれによる接種局所の写真は、『Irvine KN : BCG and Vole Vaccination : A Practical Handbook. National Association for the Prevention of Tuberculosis, 1954 .』の図 4 と写真 10 とにそれぞれ示されている。

このように、BCG の投与法は、Calmette の経口投与から始まり、皮下注射、皮内注射、一部では経皮接種へと変遷してきたが、経口投与もかなり遅くまで一部の国で続いていた。de Assis が 1957 年に『Advances in Tuberculosis Research Vol. 8』に発表した総説（de Assis A : The oral application of BCG）によると、この総説の執筆時にはソビエト連邦、中国、ポーランドではなお BCG 経口投与が行われていると述べられている。最後まで国の BCG プログラムとして経口投与を実施していたのはブラジルで、筆者の知る限りでは 1960 年代前半まではこの方式が維持されていたようである。

3) リューベックの悲劇

リューベック市は、ハンザ同盟に属していた北ドイツの港町である。この町のリューベック市総合病院で、1929 年 12 月 10 日から 30 年 4 月 30 日の間に、この病院の研究室で製造された BCG を Calmette の方式に従って経口投与された 251 人の乳児から、次々に結核が発症し、そのうち 72 人が死亡した。同じ年に生まれた 412 人の乳児のうち BCG 投与を受けなかった 161 人からは結核死亡例は出ていないので、この結核死亡は BCG 接種となんらかの関連があると考えられた。BCG の毒力復帰による事故が疑われ、Ludwig Lange と Bruno Lange 両教授を長とする調査チームが組織されて徹底的な調査が行われた。死亡例では剖検が行われた。全例で腸間膜リンパ節の病変が観察されているが、初期変化群（Primary Complex）が腸管のみにみられた例は 18.3% で、大多数では、腸管のほかに頸部リンパ節や肺にも初期変化群の病変が認められている。経口投与であったが、一部の看護婦が早くのみだませようとして乳児の鼻を摘んだこともあって、気道に吸入されたためと説明されている。

同じときに製造されまだ接種されずに残って

いた菌液からも、死亡例・発病例の臓器やリンパ節、脳脊髄液からも、強毒のヒト型結核菌が分離された。現在のような DNA を利用した精密な菌株同定法のない時代ではあったが、このヒト型結核菌分離株はソートン液体培地で培養したとき緑色の蛍光を発する特殊な菌株であった。そして、これと同じ特徴を示すヒト型結核菌の菌株 Kiehl 株が、投与された BCG ワクチンの製造を行っていたリューベック市総合病院の研究室に保存されていて、しかも、BCG と同じ培養用ふ卵器で培養されていたことが判明した。BCG ワクチン用の菌液もこの同じ研究室内で調製されていたのである。

これらの調査結果から、この悲劇の原因は、強毒ヒト型結核菌 Kiehl 株が誤って BCG ワクチンとして投与されたことによると結論され、責任者の Deyke 教授は裁判で有罪とされ、責任を負って自殺した。この事件の詳細な調査結果は、『Die Säuglingstuberkulose in Lübeck (Verlag von Julius Springer, Berlin, 1935.)』として出版・公表されている。

この事件によって、フランス国外にまで拡がり始めていた BCG の普及は一時頓挫したが、BCG の毒力復帰の疑惑は完全に否定され、その後、次第にヨーロッパの各国を始め世界中に拡がっていった。

4) BCG の各国への普及

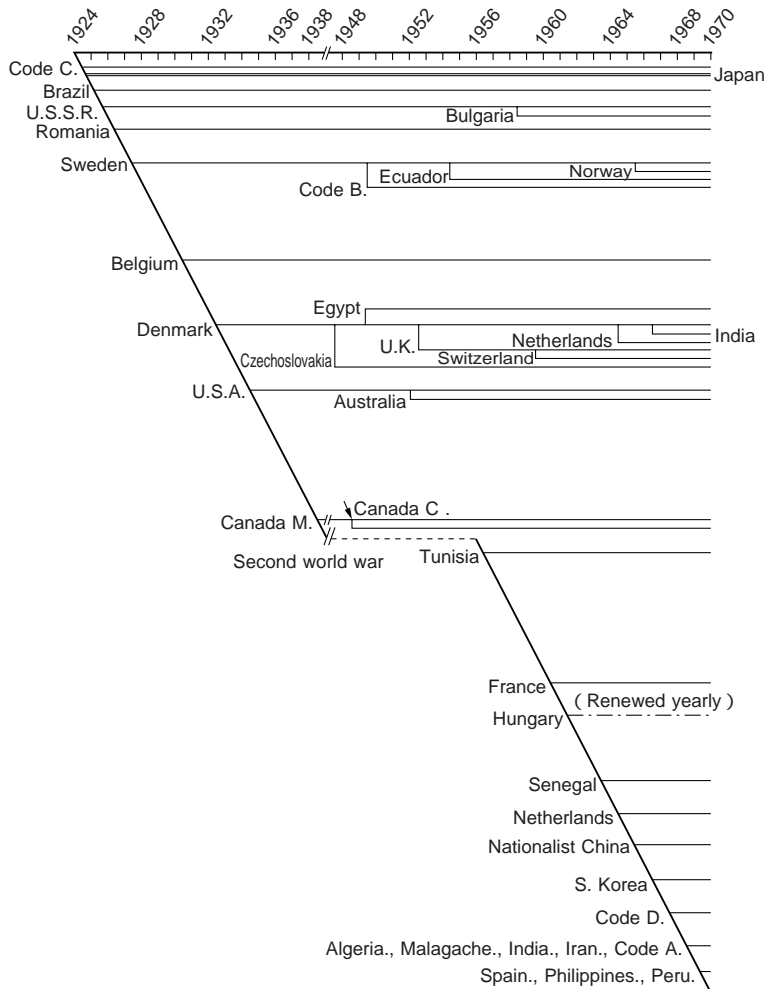
Calmette は、1919 年、Guérin をリールに残してパリの Pasteur 研究所に赴任した。1928 年には Guérin もパリに移った。その後、パリの Pasteur 研究所から、多くの国々に BCG が分与され、それぞれの国で BCG ワクチンの製造が行われるようになっていった。言うまでもないが、第二次世界大戦後に凍結乾燥の技術が開発されるまでは、BCG ワクチンはいわゆる“生ワクチン (Fresh Vaccine)”または“液体ワクチン”と呼ばれる BCG 生菌をそのまま懸

濁した(サスペンションの形状にした)もので、有効期限はせいぜい2週間にすぎず、広く BCG を普及させるためには、各地で製造する必要があった。Calmette らが積極的に BCG 株を分与したのは、このことも一つの理由と考えられる。

各国への BCG の分布の様子を最もよくうかがうことができる資料として、1970 年 Frankfurt am Main で開催された International Symposium on BCG Vaccine で Perkins FT によって発表されたデータを挙げるができる (Perkins FT: Analysis of the replies to a questionnaire. Symp Series Immunobiol Standard 17: 5-40, 1971.)。これは、BCG ワクチンを製造している 50 カ国の製造所に質問紙を送って得られた 37 カ国からの回答に基づいて作られた分布図である (図 1)。Pasteur 研究所から直接にはなく、デンマークから間接的に分与を受けている国が多いのは、第二次世界大戦後 WHO の BCG に関する Reference Laboratory がコペンハーゲンの Statens Serum Institut に置かれ、WHO の指導の下にここから配布が行われたことによっている (原図では、わが国は 1967 年にデンマークから間接的に入手したようになっているが、明らかな誤りなので、事実に合わせて 1924 年に Pasteur 研究所から直接入手したように訂正した。なお、回答者が国名を記入し忘れたためコード番号で示されている国が 4 カ国ある)。

この図にも示されているように、1926 年以前の早期に BCG を Pasteur 研究所から導入したのは日本、ブラジル、ソビエト連邦、ルーマニア、スウェーデンの 5 カ国 (Code C を除く) であり、これらの国の BCG 亜株とそれ以後に BCG を Pasteur 研究所から導入した国の BCG 亜株とでは細菌学的な形質にはっきりした違いが早くから認められていた (表 1)。最近では、このような BCG 亜株間の違いが DNA 欠損領域の違いを反映していることが明らかにされて

図1 1924~70年の Pasteur 研究所からの BCG ワクチンの分配 (アンケートへの回答)



いる (図2)。

5) 第二次世界大戦後の混乱と BCG 接種キャンペーン

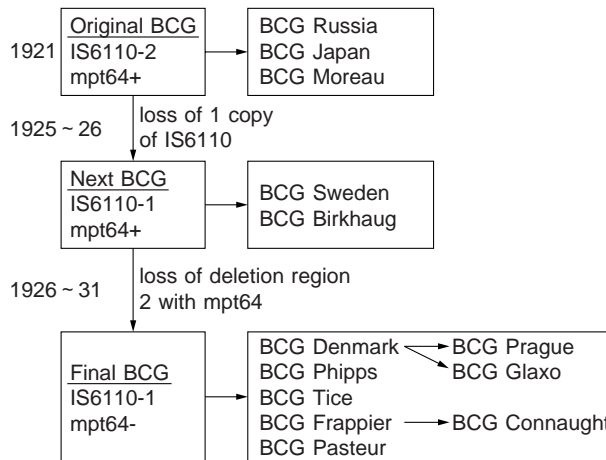
第二次世界大戦後のヨーロッパ，とりわけ中欧，東欧諸国は，荒廃と貧困と飢餓の中であえていた。このような社会の危機的状況の下で結核のまん延が憂慮された。これに対していち早く行動を起こしたのはデンマークの赤十字社であった。1947年，まずポーランド，ドイツ，ハンガリーの諸国に多数の BCG 接種チームを送り，ユーゴスラビア，チェコスロバキア，

オーストリア，イタリア，ギリシャには BCG 接種宣伝チームを派遣した。1947年中に約 100 万人がツ反応検査を受け，約 20 万人が BCG 接種を受けた。1948年からは，スウェーデン赤十字社およびノルウェーのヨーロッパ救済機構もこの運動に参加し，ユニセフ (UNICEF: United Nations International Children Emergency Fund) はこの運動に対して基金を提供することを決め，ヨーロッパでの運動のために 250 万ドル，それ以外の地域での運動のために 300 万ドルを支出した。UNICEF がこの運動にかかわるようになった経緯について，Comstock GW は興味深いエピソードを紹介してい

表1 BCG 亜株の性状の違い

	MPB 64	MPB 64 gene	MPB 70	MPB 80	Methoxy-mycolates	Bst E II RFLP	IS 6110 RFLP
BCG Copenhagen	-	-	-	-	-	similar	1
BCG Glaxo	-	-	-	-	-		1
BCG Pasteur	-	-	-	-	-		1
BCG Tice	-	-	-	-	-	similar	1
BCG Tokyo	+	+	+	+	+		2
BCG Moreau	+	+	+	+	+		2
BCG Russia	+	+	+	+	+		2
BCG Sweden	+	+	+	+	+		1
<i>M.bovis</i>	+	+	+	+	+		2
<i>M.tuberculosis</i> H 37 Rv	+	+	-	-			
<i>M.tuberculosis</i> H 37 Ra	+	+	-	-			

図2 BCG 亜株の系統図



(文献 : Behr MA, Small PM : Vaccine 17 : 915 922, 1999.)

る (Comstock GW : The International Tuberculosis Campaign : A pioneering venture in mass vaccination and research. Clin Infect Dis 19 : 528 540, 1994.)。米国の Mayo Clinic の小児科医で UNICEF の顧問でもあった Helmholtz HF が、BCG 接種キャンペーンに UNICEF が関与すべきかどうかを判断するために、コペン

ハーゲンの国立血清研究所 (Statens Serum Institut) の結核部門の長であり WHO Expert Committee on Tuberculosis の Chairman でもあった Johannes Holm に電話したことがきっかけで、UNICEF とスカンディナビア 3 団体との協力関係の糸口が開かれたという。

実際の接種活動はスカンディナビア 3 国の上

記3団体にゆだねられ、この組織活動は、「Joint Enterprise (JE: 連合委員会事業)」と呼ばれた。WHOは、ツベルクリン検査やBCG接種の技術に関する小委員会を設け、また、使用されるツベルクリンやBCGの品質の確保に関して生物学的製剤基準専門委員会を設置して、この運動の技術的・学問的な指導に当たった。さらに、この運動の中で得られた統計学的な資料を調査・研究するための機関として、1949年、コペンハーゲンに Tuberculosis Research Office を置くことにした。

スウェーデン・フィンランド・デンマークの3団体のイニシアチブで始まり、UNICEF、接種運動の行われる各国の衛生当局、WHOの共同の下に実施されたこの運動の全体が「International Tuberculosis Campaign (ITC)」と呼ばれている。

1951年6月にITCの事業がWHOに引き継がれるまでのBCG接種状況は、ヨーロッパでは、ギリシャ: 75万6395、ポーランド: 253万5026、ユーゴスラビア: 126万2764、チェコスロバキア: 208万8446、オーストリア: 50万7541、フィンランド: 7万6716、イタリア: 2万8636、マルタ: 3万8770などであり、北アフリカのアルジェリア、モロッコ、タンザニア、チュニジアで合計88万3383、中東のエジプト、イスラエル、レバノン、シリア、パレスチナ難民で合計51万6735、アジアのセイロン、インド、パキスタンで合計55万9845に及んでいる(これらの国名・地域名と数字は『結核予防審議会(編): BCGに関する調査書・細菌製剤協会、1952』によったが、前述のComstockの論文に引用されている国名と数字とは若干の食い違いがある)。

この国際的な支援事業は、第二次世界大戦後の混乱と窮乏の中での結核のまん延を食い止めるのに大きく貢献した。さらに、直接的な功績に加えて、この活動を通じてWHOの結核関連の研究・調査組織が整備され、結核対策におけるWHOの指導的立場が確立されたことは、そ

の後の世界の結核対策推進に大きく貢献したと言える。

この運動の成果は、『Second Annual Report of the International Tuberculosis Campaign (July 1, 1949 - June 30, 1950)』、『Mass BCG Vaccination in Czechoslovakia (1950)』、『Mass BCG Vaccination in Poland (1950)』、『The Conference on European B.C.G. Programmes (1950)』、『Final Report of the International Tuberculosis Campaign (1951)』などの「The International Tuberculosis Campaign」からの公式出版物で詳細に報告されているが、簡単な要約は、前記Comstockの論文、『BCGに関する調査書』のほか『大林容二: BCG接種の理論と実際・保健同人社、1952』などでも知ることができる。

6) WHO と EPI

その後、BCG接種は世界各国に普及した。1974年、WHOは、ポリオ、破傷風、百日咳、ジフテリア、麻疹の予防ワクチンとともに、結核予防ワクチンとしてBCGをExpanded Programme on Immunization (EPI) のプログラムの中に組み入れ、ワクチンで予防できる子供の病気対策の柱とした。EPI政策の定着とともに、これらワクチンの接種率は次第に上昇したが、BCGの接種率が常に最も高く、毎年全世界の新生児の85%以上がBCG接種を受けている。WHOのBCGプログラムの要点は、「すべての新生児は生後できるだけ早い時点でBCG接種を受けること、接種は皮内注射で行い、接種量は1歳未満の子供では0.5 mg/ml濃度のBCG懸濁液を0.05 ml、1歳以上の場合は0.1 mlが勧められる。BCG接種に先立ってツ反応検査は行わない。母親がHIV抗体陽性であっても、新生児に免疫不全の症状が認められないときはBCG接種を行う」というものである。1994~95年当時の世界のBCG接種状況

については、『戸井田一郎：世界におけるBCG接種の状況（総説）. 結核 75：17, 2000.』を参照されたい。なお、予防接種の最新の情報は、WHOのホームページで検索することができる。

BCGの歴史とは直接の関連はないが、WHOが世界の経済的に貧困な国々にどのようにしてBCGを供給しているかを紹介しておく。WHOはBCGを自国で製造し自国で消費する場合は、当事国からの要請がない限り、その製造方法や品質管理について積極的に介入しないのを原則としていた。一方、自国でBCGを製造する施設がなく、商業ベースでBCGを購入する余裕のない国に対しては、WHOが世界のBCG製造所から買い上げたBCGワクチンを一定の基準に基づいて無償あるいは低額で、UNICEFを介して提供している。この製造所からの買い上げの場合は、まず、WHOの専門家が製造施設の設備、運営、品質管理などの点についてGMP(Good Manufacturer's Practice)の観点から厳しい査察を製造所の負担で行う。この査察に合格した製造所のみがUNICEFの入札に応じることができる。価格競争の結果落札できてBCGワクチンを納入した後も、WHOのReference Laboratoryでワクチンの品質管理が行われ、さらに、現地での副作用などについても市販後調査(PMS: Post Marketing Surveillance)が行われている。BCG開発の元祖であるPasteur研究所のBCGワクチンは、化膿性腋下リンパ節炎の頻度が非常に高く数%から10%近くに及ぶことがWHOのPMSによって指摘され(Milstien JB et al: Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull of WHO 68: 93-108, 1990.), 最近10年近くはUNICEFの入札に参加していない。

7) BCGの有用性の試験

BCGが1921年初めて人に投与されて以来、数多くの試験が行われ、また、それらを総括して論じた総説も数限りなく発表されている。BCGの効果を論じた今までの報告を広く展望するのに最も適切な論文を推薦せよと言われれば、筆者の意見では『Rodrigues LC et al: Tuberculosis in developing countries and methods for its control. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 84: 739-744, 1990.』と『森亨: BCG接種の効果の証明(総説)資料と展望 1: 1-13, 1992.』の2論文を選ぶ。これら2論文に、これまでの文献報告の結果をメタ・アナリシスによって総合した2論文『Rodrigues LC et al: Protective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis: A meta analysis. International J Epidemiol 22: 1154-1158, 1993.』と『Colditz GA et al: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: Meta analysis of the published literature. JAMA 271: 698-702, 1994.』を併せ読めば、今までに行われた統計学者あるいは疫学者主導のBCGの効果に関する野外試験について概観することができる。これらの総説的な文献の分析対象には、先に挙げたノルウェーでのHeimbeckらの看護学生についての業績や後で述べる日本の今村を始めとする業績は含まれていない。その理由の一つは言葉の問題で、日本語やスカンディナビアの言葉で発表された業績は始めから除外されているためであり、もう一つは、Evidence Based Medicine (EBM) というしごく当たり前で誰も反対できないわけのない概念をEBM = Randomized Trialであるかのように矮小化して、Randomized Trialでない試験はEvidence でないとして頭から除外していること、の二つである。筆者はこのような傾向は不合理であり不健全であると考えているが、ここでは「BCGの歴史」という観点から、「統

計学者あるいは疫学者主導のBCGの効果に関する野外試験」のうちから代表として、英国で行われた British Medical Research Council (BMRC) の試験とインドのチングルブートで行われた試験について紹介する。

a) BMRC の試験：1949年、BMRCはBCGとVole bacillusの結核予防効果についての臨床試験を行うことを決定し、Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committeeを任命した。Secondary modern schoolの最終学年の生徒(年齢14~15歳)、5万人以上についてツ反検査を行い、陰性の生徒をランダムに3群に分け、BCG群にはコペンハーゲンのStatens Serum Institut製の液体BCGワクチン0.75mgを皮内接種、Vole bacillus群にはLister Institute製のVole bacillus 2mgを皮内接種、他の1群はプラシボ群として溶剤のみを注射した。1950~52年にかけて、5万4239人が登録された。結核発病のスクリーニングは35mm胸部X線写真によった。結核予防効果は最初の5年間では84%であったが、20年間の全観察期間を通じると77%であった。15~20年の最後の5年には3群合わせた発病者は27人で、信頼できる分析は不可能であった。この試験の成績は、『B.C.G. and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents』として、第1報がBritish Med J(BMJ)のFeb. 25: 413-427, 1956。第2報がBMJのSept. 12: 379-396, 1959。第3報がBMJのApril 13: 973-978, 1963。第4報がBull of WHO 46: 371-385, 1972。最終報告がBMJのJuly 30: 293-295, 1977。で公表されている。この試験は、Clemens JDらの分析によっても、4項目のBiasからすべて免れていて方法論的に難点はなく、統計処理も適切であったと評されている(Clemens JD et al: The BCG controversy: The methodological and statistical reappraisal. JAMA 249: 2362-2368, 1983.)

英国では、この試験の成績に基づいて、10~14歳(日本流に言うと小学校卒業時)の生徒にBCG皮内接種を法律に基づいて行うことに決定し、現在もこのBCG政策は継続されていて、BCGワクチンは英国のGlaxo株を用いた凍結乾燥製品が用いられている。さらに、インド亜大陸からの移住者の増加に伴い、これらのハイリスクのグループに対して、新生児に皮内接種または経皮接種でBCGを接種している。なお、小学校卒業時のBCG接種については、定期的に見直しが行われていて、例えば「Code of Practice 2000」では「一時、学校BCG接種は1980年代の終わりには止めることができるのではないかと考えられていた。しかし1987年以降結核の発生率が上昇し、今後の結核の動向に不安定要因が生じているとして、BCG接種の中止は見送られた。今回の分析でも、1998年の結核疫学情報の精細な分析の結果を待つことにする」(Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. Thorax 55: 887-901, 2000.)としている。不確定要素のあるときは、有害であるという証拠がない限り現状維持という、慎重で妥当な判断と言える。鳴り物入りの「結核非常事態宣言」から3年も経つか経たず、数年先の結核発生動向の見通しもはっきりしないうちに、十分な準備もなくBCG接種プログラムを弱める方向に変更したどこかの政府とは大きい違いである。

b) チングルブートの試験：Chingleput Trialは、Indian Council of Medical ResearchがWHOおよびCDCの協力を得て1968年から開始された大規模な試験で、凍結乾燥BCGワクチンを用いて行われた最初の試験として注目を引いた。試験地区は、インドのマドラス西方にあるチングルブート地区、人口約36万人。用いられたBCGワクチンは、いずれも凍結乾

燥ワクチンで、Copenhagen 株を用いてコペンハーゲンの Statens Serum Institut で製造したものとマドラスの BCG 製造所で製造したもの、および Pasteur 株を用いてパリの Pasteur 研究所で製造したものの 3 種類。接種量は 0.1 mg と 0.01 mg の 2 段階で、溶媒接種のプラシボ群も置かれている。接種対象は全住民。この試験については、『Trial of BCG vaccinations in south India for tuberculosis prevention: first report. Bull of WHO 57: 819-827, 1979.』、『Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Indian J Med Res 72 (suppl): 1-74, 1980.』(以下、報告書と呼ぶ)、『Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Indian J Med Res 110: 56-69, 1999.』などで公式発表されている。第 2 番目の論文で試験の計画、実施状況、関連する研究室での試験成績などについての詳細が示されている。15 年の追跡調査の結果は、「BCG 接種は、成人に対しては全体として防御効果を示さず、子供に対しては低いレベルの防御効果 (27%) を示した」というものであった。この試験成績は多くの論議を呼び、この予期に反する悪い成績の原因についてもいろいろな説が主張された。多くの人が認めている理由は、この地区は環境ミコバクテリアによる感染頻度の非常に高い地区で、このような環境ミコバクテリア感染によって一定の結核感染に対する抵抗性があらかじめでき上がっていて、BCG による結核予防効果を覆い隠してしまったのだろうという考えである。

後から批判するのは容易であることを考慮しても、この試験は、WHO や CDC の専門家が関与していたにもかかわらず、あまりにも疑問点の多い試験である。前述の Clemens らの方法論的考察でも、この試験は、Susceptibility bias, Surveillance bias, Diagnostic Testing bias などから免れていないと評価している。

筆者は、以下に述べるような多くの疑問をもっている。

1. なぜ、この地区が選ばれたのか？

報告書によると、この地区は 10~14 歳の年齢層でほぼ 100% PPD B での皮膚反応が陽性になるとされており、環境 (非結核性) ミコバクテリア感染の頻度が非常に高い特殊な地域である。この試験の立案当時、すでに環境ミコバクテリアが BCG の結核予防効果に影響することは分かっていた。例えば、Palmer CE ら (Palmer CE et al: Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. Am Rev Respir Dis 94: 553-568, 1966.) は、種々の環境ミコバクテリアが BCG の効果に影響することをモルモットの動物実験で証明しているし、さらにこの問題を論じた文献として動物実験の 7 論文、人間での試験の 4 論文を引用している。「BCG の効果を見る」ことが第一次の目的ならば不適切な試験地区の選定である。

2. なぜ、BCG Pasteur と BCG Copenhagen が選ばれたのか？

これら 2 株は比較的似た性状を示す BCG 亜株であり、もし性状の違う BCG 亜株のどちらがより優れているかを比較したいのなら、表 1 に示した二つのグループからそれぞれ 1 株ずつを選ぶのが常識的な選択であろう。

3. 凍結乾燥ワクチンの質に問題はなかったか？

WHO のコンサルタントとして世界各国の BCG 製造を指導した橋本達一郎は、この試験で使われた凍結乾燥 BCG ワクチンの製造に当たったコペンハーゲンとマドラスの BCG 製造所をそれぞれ 1967 年と 70 年に視察していて、「当時これらの製造所で製造されていた凍結乾燥ワクチンは低質で不安定で、凍結乾燥ワクチンを用いた大規模の試験を 1968~71 年の時点で実施するのは時期尚早であった」と述べている (橋本達一郎: BCG による結核予防接種)

結核 57 : 329 334 , 1982 .)

4 . ワクチンの現場での管理に問題はなかったか？

報告書によると、使用したワクチンの一部はモスクワとプラハの Reference Laboratory に送られて力価の検定を受けているが、報告書中の表 5 の示す成績をみると、Moscow Lab では 0.1 mg/ml 菌液のほうが 1.0 mg/ml 菌液よりもはるかに多数の生菌を含有していてコロニーが互いに融合してコロニー数の算定ができなかったとか、Prague Lab では 0.1 mg/ml 菌液の約半数と 1.0 mg/ml 菌液の 1 本とでほとんど、あるいは全くコロニーの形成がみられていないなど、ワクチンそのものの質が悪かったか、ワクチンの保管・輸送・識別のどの段階かに欠陥があったことを示している。

5 . 治療による介入の影響はなかったか？

あまり指摘されていないが、筆者は、事前の治療による介入が試験の結果に影響していると考えている。試験開始に当たって 10 歳以上の全住民の胸部 X 線写真を撮り、活動性結核患者またはその疑いのあるものには抗結核薬による治療が開始されている。RFP はまだ開発されていないので RFP、INH による治療ほど強力ではなかったにしても、感染源を除いた状況でのワクチンの効力試験というのはそもそもナンセンスではないだろうか。この試験には、多くの疑問が存在している。

B . 日本における BCG

1) 日本への BCG の導入

BCG は、赤痢菌の発見者である志賀潔によって、1924 年に日本に導入された。公文書をも含めたほとんどすべての文献が「志賀が 1925 年に BCG をもち帰った」としているが、間違いである。『結核』誌（結核 7 : 496 511 , 1929 .）に、北里研究所における志賀の後継者

である渡辺義政の『カルメット氏 BCG 「ワクチン」ヲ以ツテセル結核免疫試験（第一回報告）』という論文が掲載されているが、その前書きで、志賀は「余一昨年（一九二四年）夏西遊ノ途カルメット博士ヲパステウル研究所ニ訪ヒ、博士最近ノ研究ニ係ル経口の結核免疫ノ実験ニ就イテ質問シ……余辞シ去ルニ臨ミカルメット博士ハ BCG 培養ヲ余ニ與フルヲ約サレタリ。……マルセイユニ出テ将ニ乗船セントスルヤ、カルメット博士ハ約ヲ違ヘズシテ BCG 培養ヲ船中ニ郵送シ来レリ……」と書いているのが疑いの余地のない証拠である。志賀は、赤痢菌に関する国際会議のためヨーロッパに行き、その機会に Calmette から直接 BCG を分与され、日本にもち帰った。志賀は、このヨーロッパ出張の旅から 11 月 11 日に帰国している。その後、北里研究所の渡辺義政、東京帝国大学付属伝染病研究所の佐藤秀三、今村荒男、その後今村は東京帝国大学付属伝染病研究所から大阪医科大学（後の大阪帝国大学）に移ったが、彼らを中心に、BCG の安全性と結核予防効果が主としてモルモットを用いた動物実験によって繰り返し確認された。

2) 日本型「結核ワクチン」との比較：結核病学会での宿題報告

BCG は一部の人たちが放言しているように安易に、無批判に日本に受け入れられたわけではない。日本結核病学会が設立されたのは、大正 12 (1923) 年で、第 1 回の総会は同年 4 月北里柴三郎を会長として開催されているが、結核病学会で初めて BCG が取り上げられたのは 1927 年京都で開催された第 5 回総会である。この総会での宿題報告は、大阪医科大学教授今村の『結核「ワクチン」の予防的効力批判』と東京帝国大学付属伝染病研究所佐藤秀三の『結核「ワクチン」の予防的効果（実験的研究）』であった。この宿題報告の趣旨・目的と方法論

について、佐藤は「昨春宿題を引き受けて後、今村博士と協議の結果、同博士は結核“ワクチン”の歴史的発達の見地よりして既存の“ワクチン”を批判して、現行行われて居るか又は行われんとする“ワクチン”に対する態度を定むることとし自分は現行行われ居るもの又は行われんとするものを実際に批判する立場を想定して混沌一定の方法なき今日、如何なる方法を以てするが最も合理的であり判定も可能なるべきかを定めて出来得べくんば、其効果を其方法を以て各種の“ワクチン”に就きて比較せんとせり、……比較せんとする“ワクチン”を選択するに当たって何れを第一にとり何れを第二にとるかを定むることは其判定の結果の及ぼす影響を考ふる時に当たって等閑にすべきことにあらず、従って考慮の結果、結核病学会の宿題としては同学会創立以来最も屢々同学会に紹介され、創製者側の実験のみ多くして第三者の批判的実験に乏しきの感ありし結核“ワクチン”AO（注：「アーオー」と読む）を第一に選ぶこととせり……」と述べている。この宿題報告の抄録は『結核 5：443 453, 1927.』に掲載され、さらに、今村の報告の詳細は、『結核 6：755 776, 813 851, 1928.』に『結核「ワクチン」の予防効力批判』および『結核「ワクチン」の予防効力批判(承前)』として掲載されている。「結核ワクチン=BCG」と思い込んでいる現在の若い読者は、これらの報告の題名だけを見て、この宿題報告が「BCG 批判」であると受け取るのではないかと懸念される。BCG が導入された 1924 年ごろの日本では、「結核ワクチン」と言えば「既に発病している結核患者に対する治療薬としての細菌製剤」を意味していた。現在で言えば「免疫療法剤」とほぼ同意義に使われていた。現在と違って、本当に有効な抗結核薬は何もなかった時代である。治療薬としての「結核ワクチン」(日本型結核ワクチン)が数限りもなく発表され、市販されていた。例を挙げれば、BCG を日本に導入した志賀の「志

賀の結核ワクチン」、北里研究所の志賀の後継の結核部長であった渡辺義政の「ワクナール」、大阪医科大学(当時はまだ大阪帝国大学になっていなかった)の有馬頼吉、青山敬二、太縄寿郎 3 博士の「AO」、京都帝国大学教授鳥潟隆三の「結核コクチゲン」などなど、きりが無い。中でも、大阪医科大学の 3 博士の「AO」は今でこそ忘れられた感があるが、『結核』誌第 1 巻では、全体で 900 ページあまりのうち「AO」に関する論文が第 3 報から第 7 報・続まで計 6 編、230 ページで、全巻の 1/4 以上を占めている。これら「日本型結核ワクチン」の多くは、既に発病している結核患者の治療にも、まだ発病していない人の予防にも効果があると主張されていた。「日本型結核ワクチン」については、日本結核病学会第 50 回総会を記念して 1975 年に出版された『結核研究五十年』の「第 II 部：日本結核病学会における結核研究の歩み 3. 細菌」の項で、堀三津夫が簡潔な総括を行っている。

BCG が「結核ワクチン」として日本に受け入れられるためには、日本独特の「ワクチン」の概念を変革し、種々の「日本型ワクチン」との競争に打ち勝たねばならなかったのである。第 5 回結核病学会総会での今村・佐藤の宿題報告では、BCG は主役ではなく、「日本型結核ワクチン」の代表としての「AO」を批判する対照として脇役の役割を演じていたのである。しかし、モルモットを用いたこの比較実験での結論として、佐藤は「この二つの実験を比較すれば、今まで信ぜられたように生活力を有する結核のワクチンは免疫を付与するが、生活力を失った結核菌で製したワクチン“AO”は免疫を付与しないか、または微弱な程度に付与するもの」と述べている。当然、有馬らからは激しい反ばくが行われた。「日本型結核ワクチン」との比較で始まった今村・佐藤の BCG の研究で明らかにされたことは、①「ワクチン」という言葉は、未感染者を感染・発病から予防する

ための薬剤に対して用いるべきであって、治療のための薬剤とは別に考えるべきであること、②治療にも予防にも有効と主張されていた「AO」は、結核予防に対しては全く無効であること、③結核予防には、BCGのような生菌のみが有効であって、死菌を用いたもろもろの「日本型結核ワクチン」はすべて無効であること、④結核予防ワクチンの効果を試験するための動物実験モデルが、モルモットを用いて確立されたこと、などである。この宿題報告の発表を転機として、「日本型結核ワクチン」の研究・発表は次第に下火になり、BCGの研究は本格化していった。今村・佐藤の伝染病研究所グループのほかに、Calmetteの指示によってそれまで発表を控えていた北里研究所の渡辺のグループがそれまでに行ってきた実験の成績を発表し始め、やや遅れて別のルートからBCGを入手した大阪大学竹尾結核研究所の佐多愛彦のグループ、九州大学の戸田忠雄のグループなどが加わり、これらの研究グループによる共同研究の機運が高まっていった。BCGを日本に導入した志賀・渡辺らの北里研究所グループが、今村・佐藤らの伝染病研究所グループに後れをとったいきさつについては、この章の冒頭に紹介した渡辺論文への志賀の前書きの続きに、「余帰朝ノ後此ノ培養ヲ以テ渡辺君ニ依頼シタリ、君ハ第一報告ヲ公ニセントスルニ当リ其ノ大要ヲ書キカルメット博士ニ送リテ其ノ意見ヲ求メシニ博士ハ鶴見博士ヲ通シテ伝ヘテ曰ク、其ノ動物実験ハ“ワクシン”ヲ注射シテ後知見スル迄ノ日数少ナキニ失セルコト、“ワクシン”ヲ与ヘテ後結核感染注射ニ至ル間隔少ナキコト、BCG培養ハ常ニ胆汁馬鈴薯培養ヲ使用スベキ事ヲ注意セラレタリ……」とあり、さらに、渡辺自身が「本報告ヲ発表スルニ際一言セントス、即ち此ノ報告ハ其ノ当時当分ノ間発表ヲ見合ワサレ度キ旨カルメット博士ノ希望ニ付キ今日迄保留シ居リタルナリ……」と述べ、いろいろと動物実験を行ってきたが、Cal-

metteの意に沿わぬ実験結果が含まれていたためCalmetteの意見に従って発表を控えていたことを明らかにしている。筆者の想像では、Calmetteとの意見調整のほかに、志賀、渡辺の二人ともそれぞれが開発した「志賀の結核ワクチン」、「ワクナル」のほうにより大きい関心を置いていたことも、北里研究所グループがBCG研究で大阪大学グループや伝染病研究所グループに後れをとり、その後次第にBCG研究に熱意を失っていった理由の一つではないかと考えている。

BCGの導入以来、数年にわたる慎重な動物実験によって安全性と結核予防効果が確認された後、BCGが日本で初めて人に投与されたのは1929年で、BCG導入以来5年近い慎重な前臨床試験が繰り返されていたことが分かる。今村は、1930年の結核病学会総会で「……佛国にても既に二十一万人が接種を受けているのであるが、阪大肺癆科に於ける実験から推して此の興味ある“ワクチン”を人間に試験的に用ふるのは最早軽率ではないと思います」と前置きして、門下の飯田・西川が前年、大阪で満1歳までの人工栄養の乳児にBCGを経口的に16人に、皮下注射で2人に、投与したことを発表している（結核 8 : 512 513, 1930 .）。

3) 日本学術振興会第八小(結核予防)委員会の成立と成果

これらの結果に基づいて、政府の主導の下、日本学術振興会第八小(結核予防)委員会が組織され、BCGの人に対する安全性と結核予防効果の試験が行われることとなった。この間の事情については、この委員会の委員長になった長与又郎の日記(小高健(編):長与又郎日記:近代化を推進した医学者の記録 第37章:結核対策を主宰・学会出版センター, 2002.)から読み取ることができる。この委員会には、当時の日本における主な結核研究者、臨床家の主

だった人々が網羅されているほか、昭和 12～13 年当時の時代を反映して陸軍・海軍の軍医が参加している。試験の対象には、看護婦、陸海軍の兵士、学生、工場労働者などの若年成人が選ばれた。この共同研究は、公式には昭和 13(1938)年に開始され、その成績は、昭和 18(1943)年に『結核予防接種に関する報告書：日本学術振興会第八小(結核予防)委員会』として総括され、公表された。柳沢謙は、『わが一生の思い出』の中で、長と初代委員長の逝去の後を受けて委員長になった熊谷岱蔵から各委員より提出されたデータをまとめるようにとの指示を受けて、いろいろと苦勞しながら統計的な処理をして報告書をまとめ上げた思い出を書き留めている。それによると、「この報告書は 50 部しか印刷ができなかったので、関係者以外の手元には行き渡らなかったが、戦後、結核予防会でそのまま印刷して広く配布した」とある。この予防会の復刻版は、B5 版で、序、委員名簿、目次、本文、付表、付図、併せて 41 ページの小冊子で、奥付によると昭和 18 年 8 月 10 日発行となっているので、上述の柳沢の「戦後、結核予防会から発行」というのは、記憶違いと思われる。「本文」は、1. 緒論、2. 実験的研究(一：毒性、二：効果)、3. 人体接種成績(一：既接種者及び未接種者よりの結核発病率及び死亡率の統計的観察、二：既接種者及び未接種者よりの結核発病者の病型に関する臨床的観察)、4. 実施方法、5. 結論、から構成されている。この共同研究の最も重要な成績である「結核発病率および結核死亡率におよぼす BCG の効果」を示した表を添付する(表 2)。この表は重要なデータであるだけに、多くの文献に引用されているが、正確に引用されていない文献のほうが多いくらいで、内容が数字であるだけに一覽しただけでは間違いに気付かない恐れがある。例えば、『泉孝英：結核予防に対する BCG。THE LUNG perspectives 8: 60-69, 2000.』に引用されているこの表には、筆者が

気付いただけでも 24 カ所の間違ひがある。原文あるいは『大林容二：BCG 接種の理論と実際。保健同人社、1952.』を参照されることをお勧めする。

4) BCG の有効性と有用性：今村らの看護婦での試験に関連して

人における BCG の結核予防効果を考える場合、BCG の有効性と有用性とを分けて議論することが必要である。ここで、「有効性」とは「BCG 接種を受けた個人が、結核感染または結核発病からどの程度、どのくらいの期間、守られているかの度合い」を表し、「有用性」とは「ある人口集団に対して、ある条件で行われる BCG 接種が、その人口集団の結核を減らすのにどのくらい役に立っているかを示す指標」をいう。BCG の効果についての動物実験はすべて「有効性」についての実験であるのに対して、先に述べた BMRC の試験やチングルブートの試験を含めて前述した森亨の総説や Rodrigues LC ら、Colditz GA らのメタ・アナリシスで取り上げられている人間での試験は「有用性」の試験であって「有効性」の試験ではない。分かりやすくするために極端な例を挙げると、天然痘の予防ワクチン接種、いわゆる種痘の「有効性」が非常に高いことを疑う人はいないだろうが、天然痘が地球上から絶滅した現在、バイオテロなどの特殊な条件を想定しない限り、その「有用性」はゼロである。ポリオに対する生ワクチンの「有効性」も証明済みであるが、ここ 10 年以上も野生型のポリオ・ウイルスによる病気が発生しておらず、ごくまれにワクチン株ウイルスによる Poliomyelitis 様の疾患が発生している現在の日本での「有用性」は、「東南アジアなどの外国からの侵入の危険が、必ずしも否定できない」という想定によって、かろうじて存続しているのである。BCG の効果を論じるときにいつも取り上げられ、こ

表2 「ツ」反応陰性BCG未接種者と「ツ」反応陰性BCG既接種者との結核発病率比較

集団	報告者	実施集団	観察期間	「ツ」反応(-) BCG未接種者		「ツ」反応(-) BCG既接種者		M ₁ M ₂	$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1(\%) + m_2(\%)}}$
				人員	発病者数 発病率(M ₁)	人員	発病者数 発病率(M ₂)		
1	田中	海軍	1年9カ月	794	51 6.42±0.87%	1,593	42 2.64±0.40%	2.4	3.94
2	田中	海軍	1カ年	867	87 10.03±1.02%	9,117	349 3.83±0.20%	2.6	6.94
3	有馬	専門学校	約5カ年	186	7 3.76±1.39%	764	3 0.39±0.23%	9.6	2.57
4	有馬	専門学校	約4カ年	294	4 1.36±0.67%	888	5 0.56±0.25%	2.4	1.13
5	有馬	専門学校	約3カ年	525	7 1.33±0.50%	1,881	14 0.74±0.20%	1.8	1.10
6	有馬	国民体力 被検査者	1カ年	1,069	15 1.40±0.36%	1,196	1 0.08±0.08%	17.5	3.56
7	岡	国民学校	2カ年	244	16 6.65±1.60%	831	1 0.12±0.12%	55.4	4.09
8	岡	国民学校	3カ年	256	3 1.17±0.37%	912	0 0		2.22
9	岡	工場 従業員	1カ年	320	11 3.44±1.02%	133	1 0.75±0.75%	4.6	2.13
10	今村	看護婦	2カ年	135	40 29.63±3.93%	136	18 13.23±2.90%	2.4	3.36
11	今村	看護婦	1カ年	189	30 15.87±2.66%	498	14 2.81±0.74%	5.7	4.74
12	今村	看護婦	2カ年	161	19 11.77±2.54%	285	9 3.16±1.04%	3.7	3.13
13	今村	高等専門 生	1カ年	169	4 2.37±1.17%	313	2 0.64±0.45%	3.7	1.44
14	今村	高等専門 生	2カ年	169	9 5.33±1.68%	313	6 1.92±0.77%	2.8	1.80
15	今村	中学校	1カ年	3,319	63 1.90±0.24%	8,976	84 0.94±0.10%	2.0	3.84
16	今村	中学校	2カ年	2,443	147 6.01±0.48%	6,281	157 2.50±0.20%	2.4	6.73
17	今村	中学校	3カ年	503	30 6.00±1.01%	1,906	46 2.41±3.46%	2.5	3.36
18	今村	工場 従業員	1カ年	544	25 4.60±0.90%	544	10 1.84±0.57%	2.5	2.64
19	今村	工場 従業員	2カ年	451	54 11.97±1.53%	395	10 2.53±0.79%	7.8	5.52
20	今村	紡女工 績手	1カ年	11,050	150 1.36±0.11%	12,395	90 0.73±0.007%	1.9	4.74
21	今村	紡女工 績手	2カ年	5,481	113 2.06±0.19%	6,307	97 1.54±0.16%	1.3	2.08
22	今村	紡女工 績手	3カ年	3,465	73 2.11±0.24%	3,860	68 1.76±0.21%	1.2	1.10
23	熊谷 海老名	東北帝大 生	1年2カ月	262	18 6.87±1.53%	138	1 0.72±0.72%	9.5	3.03
24	西野	飛行機 工場 見習工	1カ年	518	24 4.63±0.92%	398	8 2.01±0.70%	2.3	2.26
25	西野	飛行機 工場 見習工	2カ年	441	54 12.24±1.56%	337	10 2.96±0.92%	4.1	5.12
26	戸田	看護婦	2カ年	101	9 8.91±2.83%	127	3 2.36±1.35%	3.7	2.09
27	戸田	看護婦	3カ年半	101	14 13.86±3.44%	127	11 8.66±2.49%	1.6	1.22
28	戸田	看護婦	4カ年半	101	15 14.85±3.54%	127	13 10.24±2.69%	1.5	1.04

れのみが Evidence であるとされている Randomized Trial は、ある特定集団でのある特定条件下での BCG の「有用性の試験」ではあっても、必ずしも BCG の「有効性の試験」にはなりえていない。

それに対して、今村らが大阪帝国大学医学部付属医院の看護婦・看護学生について行った試験は、ノルウェーの Heimbeck らのやはり看護学生での試験とともに、今後再現不可能な人間での「有効性の試験」と言える。現在の若い医療従事者には想像できないかもしれないが、1960 年代前半ころまでは、看護婦は原則として独身女性で、3 食給与の全寮制であった。年齢も圧倒的 majority が 18~19 歳から 25 歳までの若年成人層に属していた。職場である病院では職員に対する感染防御の配慮などはほとんどなかった。Heimbeck ら、今村らが報告しているとおり、半数以上がツ反応陰性の結核未感染で入学、あるいは就職した女性のほとんどすべてが 2~3 年のうちにツ反応が陽性に転化するような職場環境であった。すなわち、性、年齢、生活環境、職場環境がほぼ同一で、短い期間内にほぼ全員が感染するという、あまり適切でない表現と承知の上であえて言えば、動物実験に近い条件で、BCG の「有効性の試験」を行うことができたのである。このような劣悪な職場環境は、数年あるいは十数年にわたって本質的に改善されることはなかったので、対照群は必ずしも形式的な「Randomized Control」でなくて、「Historical Control」であっても十分に科学的な比較ができたのである。さらに、今村らはより厳密に BCG 接種者と非接種者との比較をするために、1 年おきに BCG 接種をする年と接種しない年を設けて、それぞれの年に採用した看護婦の結核発病を調べ、ツ反応陰性者で BCG 非接種者からの 2 年以内の発病が 11.1% であるのに対して、BCG 接種者からの発病は 5.5% であること、さらにもう一步進めて、1936 年からは、同じ年に採用する看護

婦を全く無作為に接種者と非接種者に分けての比較も行い(表 3)、結核発病は非接種者の 33.3% に対し接種者 12.5%、結核死亡は非接種者では 6.7% にみられたのに対して、接種者では 1 例もみられなかったなどの成績を報告している(『今村荒男：BCG ワクチンによる予防接種・日本臨床結核 3: 369-375, 1942.』および『今村荒男：BCG による結核予防接種・治療 26: 149-167, 1944.』)。これらの業績は、単に歴史的に興味があるというだけではなく、人間での「BCG の有効性」の試験として今後絶対に再現できない貴重な試験成績であり、形式的な Randomized Trial よりもはるかに優れた「Evidence」として取り上げるべき業績である。

5) 国の結核対策の一環としての BCG 接種の普及：凍結乾燥技術の開発

日本学術振興会第八小(結核予防)委員会の大規模な臨床試験により、BCG 接種によって結核の発病および死亡は著明に低下することが証明され、また、局所の潰瘍や癒痕形成以外には重大な副作用はほとんどみられないことが明らかになった。この小委員会の報告に基づいて、日本政府は国の結核予防対策に BCG 接種を取り入れることに決定し、BCG ワクチンの製造を結核予防会結核研究所に委託した。BCG の集団接種は、まず、国民学校を卒業してそのまま就職する児童に対して行われた。当時は、凍結乾燥の技術はまだ開発されておらず、日本学術振興会第八小(結核予防)委員会の試験に用いられた BCG ワクチンは、いわゆる“生ワクチン”または“液体ワクチン”である。このため、BCG ワクチンの有効期限はほぼ 2 週間にすぎず、当時の低温度輸送能力の限界もあって、BCG ワクチン接種対象が政府の方針によって拡大されるのに対応するため、結核研究所は BCG 製造所の支所を日本国内各地

表3 大阪帝国大学医学部附属医院看護婦生徒に於ける BCG 接種成績
(観察期間1年8カ月乃至4カ年)

入 学 年 度 別	結 核 発 病						結 核 死 亡								
	ツ反応陰性 BCG 接種者		ツ反応陰性 BCG 非接種者		ツ反応陽性者		ツ反応陰性 BCG 接種者		ツ反応陰性 BCG 非接種者		ツ反応 陽性者				
	人員	発 病 者 2年 以内	2年 以上	人員	発 病 者 2年 以内	2年 以上	人員	発 病 者 2年 以内	2年 以上	2年 以内	2年 以上	2年 以内	2年 以上		
昭和11年 4月	16	1		18	7		27	5		0		1		2	
		0	1		5	2		4	1			1	0	2	0
昭和11年 10月	12	3		14	3		13	4		0		1		0	
		2	1		3	0		3	1			1	0		
昭和12年 4月	15	2		15	7		14	3		0		1		0	
		1	1		6	1		2	1			1	0		
昭和12年 10月	10	3		12	5		18	2		0		2		0	
		3	0		3	2		2	0			2	0		
昭和13年 4月	27	5		28	9		44	12		0		2		1	
		4	1		6	3		9	3			2	0	1	0
昭和13年 10月	8	1		9	3		14	3		0		0		2	
		1	0		3	0		2	1					1	1
昭和14年 4月	14	0		13	3		34	6		0		0		0	
					1	2		6	0						
昭和14年 10月	11	1		13	5		34	4		0		1		0	
		1	0		5	0		4	0			1	0		
昭和15年 4月	23	1		13	3		46	5		0		1		0	
		1	0		3	0		5	0			1	0		
計	136	17 12.5%		135	45 33.3%		244	44 18.0%		0		9 6.7%		5 2.0%	
		13 9.6%	4 2.9%		35 25.9%	10 7.4%		37 15.2%	7 2.9%			9 6.7%	0	4 1.6%	1 0.4%

に設置して、近隣の府県に供給した。最も多いときには、国内11カ所（札幌，東京，大阪，福岡，熊本，金沢，名古屋，高松，岡山，仙台，新潟）でBCG液体ワクチンの製造が行われていた。

1946年5月，兵庫県道場村で腸チフス・パラチフスAおよびB混合ワクチンの予防接種に際して接種結核事件が発生，1948年には，宮城県岩ヶ崎村で百日咳予防接種に際して接種結

核事件が，さらに11月には京都府と島根県でジフテリア予防ワクチンに不活性化されていないジフテリア・トキシンが混入していたことによる“ワクチン注射禍事件”が起こり，相次ぐ予防接種事故に対して，当時わが国は連合軍の占領下にあったが，占領軍当局の指令によってすべての予防接種が全国的に禁止された。BCGも12月から接種が中止された。これらの不祥事を機に，ワクチン類の製造に関して施設

面や運営面での規制が強化され、また、製品は製造業者による自家検定に加えて国立予防衛生研究所による国家検定が実施されることとなった。BCG について言えば、このような検定の実施が可能になったのは、それまでの液体ワクチンから凍結乾燥ワクチンへの切り替えが可能になったことによる。この切り替えは、中止されていたワクチン接種が翌年 2 月から再開された機会に行われた。規制の強化と凍結乾燥製品への切り替えにより、各地に設けられた BCG 製造所は順次閉鎖された。凍結乾燥ワクチンは、当初、結核予防会結核研究所のみで製造されていたが、その後 1950 年 2 月に仙台に東北 BCG 製造所が、1951 年 1 月に大阪に近畿 BCG 製造所が開設された。1952 年には、公益法人である結核予防会が製造・販売業務を行うのは好ましくないとの国の指導の下に、BCG 製造部門が結核予防会から独立して、「日本ピーシージー製造株式会社」が設立された。後に、仙台と大阪の製造所は BCG ワクチンの製造をやめ、現在では日本ピーシージー製造株式会社のみが BCG ワクチンの製造を行っている。

第二次世界大戦末期から研究が進められていた凍結乾燥技術が、世界に先駆けてわが国で開発に成功し、有効期間が飛躍的に延長したワクチン製品が大量かつ安定的に供給できるようになった。凍結乾燥 BCG ワクチンの安全性については、まず動物実験によって確認された。結核予防効果については、液体ワクチンとの効果の比較が動物実験で繰り返し行われ、ワクチン中の生菌数が同じであれば、結核予防効果は乾燥ワクチンと液体ワクチンとで同等であることが確認された。高い生菌数 (CFU : Colony Forming Units) を確保するために、菌の培養法や凍結乾燥条件の改良の研究が行われ、高い生菌数をもち保存安定性の優れた凍結乾燥ワクチンの製法が確立された。凍結乾燥の際の媒体に、それまで用いられてきた蔗糖に代えてグルタミン酸ソーダーを用いることによって、室温

での保存性を格段に向上させられることが明らかになった。これら凍結乾燥 BCG の開発研究の成果は、大林容二によって総括され、WHO からモノグラフとして出版された (Obayashi Y : Dried BCG Vaccine. WHO Monograph Series No. 28, 1955.)。また、結核予防効果と BCG 接種後のツ反応の陽性転化率との間に、相関が成立することも動物実験によって証明された。これらの知見に基づいて、生菌数と接種後ツ反応陽性転化率とが同等であることを証明することによって、凍結乾燥 BCG ワクチンの人での結核予防効果は、既に人での効果が証明されている液体 BCG ワクチンと同等であると確認できることが明らかになった。これら凍結乾燥 BCG ワクチンに関連する研究は、当時の厚生省および文部省がそれぞれ組織した二つの研究グループ、日本 BCG 研究協議会 (The Japan BCG Research Council) と文部省総合研究結核研究委員会・予防接種研究科会 (Research Committee of Tuberculosis) によって行われ、それぞれの成果は、『Studies on Dried BCG Vaccine, 1952.』および『Recent Investigation on BCG Vaccine, 1954.』と題する 2 冊の英文モノグラフとして公表されている。

1946 年には国民学校 4 年生以上 20 歳までの者と結核患者家族全員、1947 年からは 11~25 歳までの全員が接種対象とされた。1948 年には BCG による結核予防接種が法制化され、「予防接種法」に基づいて 30 歳未満のすべての日本人は、毎年ツ反応検査を受け、陰性の場合には繰り返し BCG 接種を受けることが法律によって義務付けられた。凍結乾燥ワクチンの開発の結果、力価が高く有効期間の長い BCG ワクチンが安定供給されるようになった。1949 年 4 月 16 日付で、「BCG 乾燥ワクチンについての公定外医薬品製造許可」が厚生大臣林譲治から結核予防会結核研究所に交付されている。この後は液体ワクチンの接種は禁止され、全面的に凍結乾燥 BCG ワクチンに切り替わった。

1951年からは結核予防法の改定に伴い、BCG接種はそれまでの予防接種法の規定から結核予防法の規定によって施行されることとなった。

6) いわゆる“BCG騒動”

いわゆる“BCG騒動”のこの起こりは、1951年10月4日、日本学術会議第7部有志13人が連名で、当時の厚生大臣橋本龍伍に宛てて、以下に示すような意見書を提出したことから始まる。

「BCG強制接種に関する件：昭和26年4月1日より実施せられている結核予防法に基づくBCGの強制接種については、現段階に於いては世上にいろいろな問題があり、医界にも疑義をいただくものがある、尚研究の余地があるようにおもわれるから、政府においては、この点について慎重に調査して、遺憾なきを期せられたい。日本学術会議会員（第7部）有志」

として、塩田広重、児玉桂三、戸田忠雄、大森憲太、操担道、寺田正中、内村祐之、小沢凱夫、荻生規矩夫、阿部勝馬、北村精一、比企能達、小池敬事の13人が署名している。このことは、翌日の新聞やラジオで報道され、大きな波紋が巻き起こった。橋本厚生大臣は「……疑問のあるものを法律で強制するのはどうかと思うので、結論が出るまで強制接種を一時中止するかもしれない」と談話を発し、衆議院、参議院の厚生委員会でも取り上げられた。なお、13人の学術会議有志のうち、細菌学者でBCGの専門家と言えるのは戸田忠雄だけであるが、戸田は4月15日になって「自分はBCGの製法や接種法について改良の余地があるという意味で意見書に署名したのである」として署名を取り消した。また、厚生大臣の諮問機関である結核予防審議会は「BCG接種は左記の理由により有効性を認めねばならず、また人間の生命は勿論、健康状態に対して全く無害であると言える。これらの点に関しては、改めて研究の余地

を認めない。したがって結核の予防接種は現行通り実施して差し支えないものである。ただし、結核の予防接種の改良は、他のすべての予防接種の場合と同様に絶えず続けられるべきである。例えば、ワクチン検査基準の改正、接種術式の改良等が考えられる」との意見書を、214ページに及ぶ『BCGに関する調査書』を添えて厚生大臣に提出した。衆議院の厚生委員会も学術会議側とBCGの専門家からの証人を呼んで審議した結果、BCGの有効無害を認め、現在施行されている結核予防法の改正は行わないとし、「現行のBCG接種は励行する。ただし接種方法やBCGの改善などについてはさらに良い方法を探り入れるよう考慮することとし、天下にこれを声明するよう厚生大臣に申し入れる」との動議を満場一致で採択した。

こうして社会問題化したBCG問題も、結核予防法の規定どおり接種を続けるという厚生大臣の声明が出されて決着した。『BCGに関する調査書』は、社団法人細菌製剤協会から1952年に出版されている。

このときの宿題として、局所反応の軽減のための接種法の改良という問題が残された。経皮接種法の研究は、前述の「日本BCG研究協議会」や「予防接種研究科会」でも既に始められていたが、あらためて本格的に取り上げられるようになった。

7) 皮内接種から経皮接種へ

わが国では、日本学術振興会第八小（結核予防）委員会の共同研究以来、ツ反応が陰性になれば繰り返しBCGの再接種を行うという方針が採られてきた。この再接種方式を支持する根拠の一つとして、今村の指導の下に行われた中沢元らの研究（中沢元ら：BCG接種の効果に関する標準誤差並びに其の他に依る考察・大阪医事新誌14：301-311, 1943.）を挙げることができる。彼らは、大阪帝国大学医学部付属医

院看護婦・看護学生について BCG 接種者与非接種者の結核発病率を経時的に追及し、接種者の発病率が接種 2 年以上経過すると非接種者の発病率に近づくことを観察、「BCG 接種後 2 年以内に再び再接種をなせば更にその効果を大とならしめるであろう」と結論している。繰り返し BCG 接種によって結核予防効果は向上するとしても、そのための局所の潰瘍や瘢痕の形成が無視できない問題となり、前述の“BCG 騒動”の際にも大きく取り上げられ、より副作用の少ない接種法として経皮接種の導入が宿題として検討されることとなった。このため、「BCG 接種研究協議会(厚生省厚生科学研究, 会長:岡治道)」が、続いて「BCG ワクチン製法研究会, 会長:大林容二」および「結核予防接種方式の改良に関する研究班(厚生省厚生科学研究, 班長:宝来善次)」の二つの研究組織が相次いで組織され、各種の経皮接種の安全性と効果が比較検討された。「BCG 接種研究協議会(厚生省厚生科学研究)」の研究成果は、『BCG 経皮接種に関する研究』および『BCG 経皮接種に関する研究(続)』として、それぞれ『日本医事新報 No.1572:2423-2428, 1954.』および同 No.1638:20-24, 1955.』に発表されている。これらの共同研究の中で、日本 BCG 研究所の朽木らが開発した 9 本針の管針が最終的に採り上げられ、更なる検討の結果、180 mg/ml の濃厚な BCG 菌液を用い、9 本針管針の 2 押しという現行の方法が、接種局所の副作用を軽減することと接種後ツ反応の陽性転化率を皮内接種と同等にすることという両方の目標からみて、最も優れていることが確認された(BCG ワクチン製法研究会:BCG ワクチンの各種乱刺法の比較・結核 39:369-340, 1964.)。この方法による接種後のツ反応の陽性転化率は、従来の皮内接種後のツ反応の陽性転化率と同等であることが、乳幼児や学童での広範な試験によって証明された。これらの研究成果に基づいて、国の方針として皮内接種から経

皮接種への切り替えが決定され、厚生省の担当部局の責任者である公衆衛生局結核予防課長山縣操六によって、『BCG 経皮接種実施にあたって』という布告(日本公衆衛生学会雑誌 14:53-60, 1967.)と詳細なガイドライン(厚生省結核予防課:BCG 経皮接種の手びき)が発表され、結核予防法の改正が行われて、1967 年度から今までの皮内接種から経皮接種に切り替えられた。

BCG 接種が結核の発病率、死亡率を著明に低下させることは、日本学術振興会第八小(結核予防)委員会による広範な人体試験によって確証されている。その後の液体ワクチンから凍結乾燥ワクチンへの切り替え、および皮内接種から経皮接種への切り替えは、剤型の変更あるいは投与方法の変更であって、結核予防効果の免疫学的指標(Immunological Surrogate Marker)であるツ反応の陽性転化率とワクチンの力価の指標である CFU が変更前の剤型あるいは投与方法と同等であることの証明によって、直接的な発病率、死亡率低下の証明に代用しうるとされたのである。これは、多くのワクチンの開発・改良の際に適用されている方式であって、多くのワクチンの場合には血清中の抗体価の上昇が予防効果の免疫学的指標として用いられている。ワクチンのみではなく、一般薬剤の場合でも、例えば、経口投与で薬効が既に証明されている薬剤の投与方法を皮下注射に変える場合は、投与方法の変更によっても十分な標的臓器内濃度が達成され、薬剤の吸収・分布・排泄などの薬剤動態が同様で副作用も同等であれば、改めて臨床試験で有効性を証明しなくてもよいのと同じ理由によっている。

このようにして、1967 年に今までの皮内接種から現行の 9 針管針 2 押しによる経皮接種に全面的に切り替えられた。

8) 接種の定期化と再接種の廃止

1951年の結核予防法改正以来、30歳未満のすべての人が毎年ツ反応検査を行い、陰性ならばBCG接種を行うこととされていたが、日本の結核事情の好転に伴い、1970年に「BCG接種定期化委員会（委員長：岩崎龍郎）」が設けられ、その調査結果に基づいて、1974年からは、4歳の誕生日までに初回接種、小学校1年生および中学校2年生（後に中学校1年生に変更）の3回の定期接種方式に改正された。いずれの場合も、接種に先立ってツ反応検査を行い、陰性者のみに接種が行われる。小学校、中学校でBCG接種を行った児童は、翌年もう一度ツ反応検査を行い、陰性ならば再びBCGを接種するという方式への変更であった。さらに、2003年からは、小学校、中学校での再接種は廃止され、乳幼児に対する初回接種のみに改正された。

9) シード・ロット（Seed Lot）の確立

わが国では、BCGの元株は、国立予防衛生研究所、その後を引き継いだ国立感染症研究所が維持・保管することと定められている。実地の接種用ワクチンは、1949年からはそれまでの液体ワクチンに代わって凍結乾燥BCG製品が用いられていたが、元株はCalmetteの原法に忠実に従ってウシ胆汁・馬鈴薯培地に継代培養して維持されてきていた。製造所では、この元株のウシ胆汁・馬鈴薯培地培養菌を国立予防衛生研究所から受領して凍結乾燥ワクチンを製造していたのである。しかし、元株の継代培養を重ねることによって変異が起こる可能性があり、WHOの勧告もあって、国立予防衛生研究所での継代172代目の元株を用いて凍結乾燥菌をつくり、これをシード・ロットとすると決まった。これが日本のBCGワクチン製造用のシード・ロットTokyo 172の由来である。こ

れ以降は、国立感染症研究所が維持・管理しているこのシード・ロットを用いてワクチンの製造が行われている。

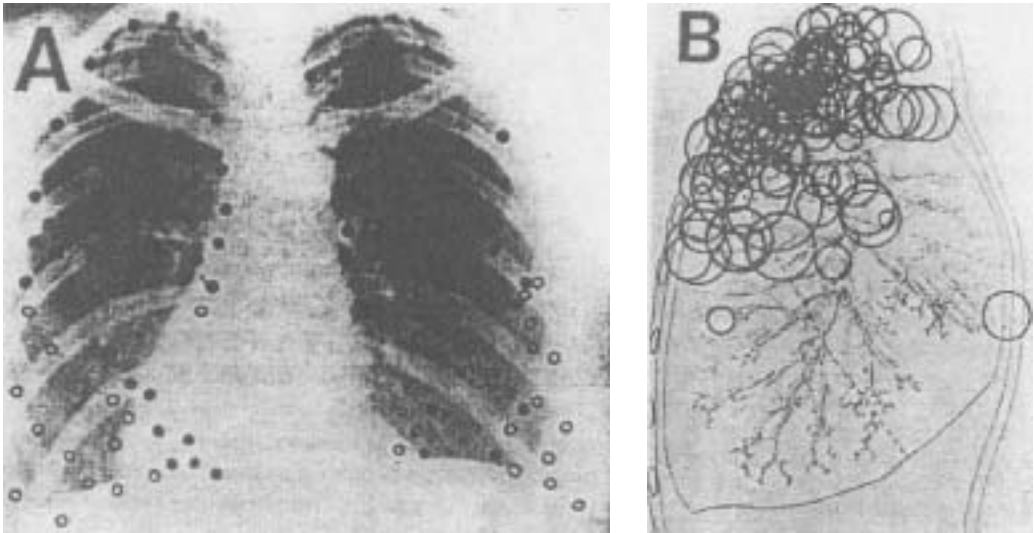
C. 歴史から学ぶべき教訓

1) 結核の病理発生（Pathogenesis）と結核予防ワクチン

肺結核症のほとんどすべての例は、結核菌を含んだ飛沫核の気道からの吸入によって始まる。感染が成立すると肺に初感染原発病巣が形成される。Medlar EMは、多数の突然死の死体を解剖し、105例で孤立した石灰化初感染肺原発病巣が確認でき（**図3**）、それらは肺内にほぼ均等に分布していることを明らかにした（Medlar EM: The pathogenesis of minimal pulmonary tuberculosis: a study of 1225 necropsies in cases of sudden and unexpected death. *Am Rev Tuberc* 58: 583-611, 1948.）。一方、Sweany HCらは、単一の空洞をもつ204症例について空洞の肺内占位を調べ、ほとんど全例で肺ないし肺葉の尖端部に局在することを確かめた（Sweany HC et al: A study of the position of primary cavities in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 24: 558-582, 1931.）。

このような初感染肺原発病巣といわゆる二次型肺結核症を代表する空洞の占位の違いは、両者の成立機構の違いを反映している。初感染肺原発病巣が結核菌の気道経由の吸入によって成り立つことにはすべての人が同意するであろうが、二次型肺結核病巣の成立機構については、初感染学説と再感染学説という意見の対立がいまなお存在している。初感染学説の立場からは、初感染肺原発病巣といわゆる二次型肺結核症の占位の違いは「**Rankeの3期説**」を援用することによって説明できる。すなわち、気道を介しての結核菌の感染によって肺のいずれか

図3 初感染肺原発病巣と二次型肺結核症の肺内占位の違い



の部位に初感染原発病巣が成立し、肺門の所属リンパ節の病変と併せて初感染群（Primary Complex）が形成される（Rankeの第Ⅰ期）。初感染を受けた人のうち一部の人では、肺の初感染原発病巣から直接的に病変が進行し、一次型の肺結核になるが、大多数の人では初感染群の病変は治癒の方向に向かい、最終的には石灰化に至る。しかし、治癒に至るまでの間に、肺門リンパ節の病変から軽微な血行性の散布が起こる段階がある（Rankeの第Ⅱ期）。血行性の散布が激しく起こり、多数の結核菌が血行性に散布された場合には、一次結核症の特殊な型である粟粒結核や結核性髄膜炎などの致命的な病気を引き起こすが、微量の結核菌の散布では、さしあたって臨床的な結核症を引き起こすことなく、結核菌はdormantの菌、あるいはPersisterとして長期間臓器内に潜伏し、宿主の細胞性免疫の低下を機会に再び増殖を始めて臓器結核症、肺の場合は肺結核症となる（Rankeの第Ⅲ期）。肺門リンパ節を経由して静脈系に入り、心臓、肺動脈を経由して肺に戻ってきた結核菌は、菌の比重と血流力学の原理との関係から、立位または直立座位をとっている時間の長い人間の場合は肺または肺葉の先端部に沈

着し、再燃した場合の二次結核に特徴的な肺尖占位の原因になる（Smith DT et al : The apical location of reinfection pulmonary tuberculosis. 1. Stream flow theory. Am Rev Tuberc 70 : 547 556, 1954.; Abernathy RS et al : The apical location of reinfection pulmonary tuberculosis. 2. Selective location of experimental emboli. Am Rev Tuberc 70 : 557 569, 1954.; Bonduant S et al : The apical location of reinfection tuberculosis. 3. The mechanical basis for the layering of blood in the heart and pulmonary artery as revealed by the injection of synthetic plastics. Am Rev Tuberc 70 : 570 576, 1954.）。したがって、初感染学説の立場では、初感染から直接進展する一次型結核症はもちろん、感染から長い期間たって発症する二次型の結核症も基本的に初感染によって規定されているという考え方である。一方、再感染学説では、「二次型肺結核も外界からの結核菌の再度の感染によって起こる」と考えるのであるから、再感染菌の肺内分布は初感染菌の分布と同じく肺内に一様に起こるはずである。しかし、初感染の場合は、全く免疫のない状態での感染なので、肺のどの部位に侵入した菌でも同じよ

うに初感染肺原発病巣をつくりうるが、再感染の場合は弱いながら免疫が成立した後であるから結核菌に対する抵抗性が特別に弱い部位にしか病変をつくることができない。そのような部位が肺または肺葉の尖端部位なのであると説明する。筆者は、この説明には実験的な裏付けがなく、理論的にもかなり無理なこじつけのように思われ納得できない。

再感染学説が主張するように、成人の結核症の大部分が外来性の結核菌の再感染によって起こるのならば、毒力の強いヒト型結核菌の感染そのものでさえその後のヒト型結核菌の再感染・発病を妨げないということになり、BCGに限らず、そもそも「ワクチン接種による結核予防」という考え方自体が成り立たないことになる。BCG、あるいはそれに替わる新しいワクチンを論じる場合には、まず結核の病理発生についての明確な立場を確立することが必要であろう。

2) BCG 接種が初感染群の病巣に及ぼす影響

フィンランドの Lindgren I は、結核以外の疾患で死亡し、肺に著しい病変がみられない解剖例について石灰化した結核初感染群の病変を、BCG 接種者と非接種者とで比較した (Lindgren I : Anatomical and roentgenologic studies of tuberculous infections in BCG vaccinated and non vaccinated subjects. Acta Radiol Scandinavica Suppl 209 : 1 101, 1961. および Lindgren I : The pathology of tuberculous infection in BCG vaccinated humans. Adv Tuberc Res 14 : 202 234, 1965.)。このような研究は大部分の人が結核感染を受けていて、他疾患死亡解剖例の大部分で結核初感染病変が認められるような時代にあってこそ可能な研究であった。非接種例 61 例では、肺と肺門リンパ節とに典型的な結核初感染群をもつ例が 51 例、肺

病変のみで肺門リンパ節病変を認めない例が 10 例であったのに対して、BCG 接種例 34 例では、肺と肺門リンパ節とに典型的な結核初感染群をもつ例が 12 例、肺病変のみで肺門リンパ節病変を認めない例が 22 例であった。さらに、肺病変の大きさの分布を調べると、BCG 接種群では非接種群と比べて著明に小さいほうに偏って分布していた。これらの所見から、

1. BCG は、結核初感染肺病変の進展を抑える。この結果、肺原発病巣からの直接的な一次型肺結核の進展の危険は少なくなる。
2. BCG は、結核初感染の肺門リンパ節病変の成立を阻止する。この結果、
 - a) 初感染に引き続いて起こる重篤な血行性散布型の結核症、例えば結核性髄膜炎、粟粒結核の発生が阻止される。
 - b) Ranke の第Ⅱ期に相当する肺門リンパ節からの微量の血行性散布の相が抑制され、肺 (または肺葉) 尖端部への散布も軽減するので、将来の内因性再燃の危険が減少する。

ことが示唆される。これが人間の剖検所見から推定された BCG の結核予防効果の機序である。

3) ワクチン効果評価のための動物モデル

ヒトでワクチンの効果を観察する前に、前臨床試験として実験動物を用いて効果を確かめる必要がある。どのような動物実験モデルを選べば、ヒトでの効果を予測できる結果が得られるであろうか？ 現在のところ、ヒトの結核症を完全に再現できるような動物モデルはない。Smith DW らのグループは、ワクチンの効果を評価する最も単純な実験系、すなわち、あるワクチン候補で動物を免疫し、ある期間を置いて毒力の強い結核菌で感染し、一定期間の観察の後、なんらかの方法で動物の結核の進展の状況を評価するという実験系を考えた場合でさえ、

多数の変動要因があることを指摘した。例えば、動物の選択については、動物の種(マウス, モルモット, ウサギ, サルなど), 性, 月齢または週齢, 飼育条件など; 免疫の方法については, 投与経路(経口, 皮下注射, 静脈注射, 腹腔内注射など), 量, 回数など; 免疫から感染までの期間; 感染の方法については, 菌の種類, その菌の培養条件, 感染経路(気道感染, 経口, 皮下注射, 静脈注射, 腹腔内注射など), 感染菌量; 感染後どの時期にどのような方法で評価するか(生存日数, 体重の変動, 臓器の病理所見, 臓器からの毒力菌の回収・算定など)などである。そして, これら変動要因のどの組み合わせを選ぶかによって, Smithらが仮に選んだ5種類のワクチンの有効性のランキングは, まちまちの結果になった(Wiegeshaus EH et al: A cooperative evaluation of test systems used to assay tuberculosis vaccines. Bull of WHO 45: 543-550, 1971.)。ヒトの結核症を完全に再現できるような動物モデルがない現在, ある特定の動物実験系での結果から, ワクチンの優劣を論じるのは非常に危険であることが示されている。BCGに替わる「新しいより良いワクチン」が声高に唱えられているが, どのような実験系を使えば, ワクチン候補の評価が可能なのかというような地道な検討が必要であり, 少なくともそれほど遠くない過去にこのような検討が行われていたことは知っておいたうえで, 自らの実験系を選択すべきであろう。

4) 死菌ワクチン, 成分ワクチン

BCGは生菌ワクチンであり, 生菌であるがゆえの不都合さは昔から取り上げられており, 早くから死菌または菌体成分をBCG生菌の代わりに結核ワクチンとして使えないかという研究は数限りなく行われてきた。BCGに替わる「New vaccine」, 「Better vaccine」開発の試みは今に始まったことではない。既に1959年

にWeiss DWは, 『Vaccination against tuberculosis with nonliving vaccines 1. The problem and its historical background』と題した3部構成の総説で(Weiss DW: Am Rev Respir Dis 80: 340-358, 495-509, 676-688, 1959.) 263編の文献を引用して, それまでに試みられた死菌または菌体成分ワクチンを紹介している。これらの試みはすべて提唱者の優れた成績の報告とは裏腹に, 追試によって否定され, あるいは追試さえされずに葬り去られている。この総説発表後もいろいろの試みが提唱されている。一流の結核研究者として知られている人たちのものだけに限っても, 例えば, Weiss DW自身の「BCGメタノール不溶性分画」, Youmans ASとYoumans GPの「ミコバクテリア・リボソームおよびRNAワクチン」, Ribie Eの「結核菌細胞壁ワクチン」, Crowl AJの「結核菌トリプシン抽出物」などなど, 次々と死菌または菌体成分ワクチンが世の中に送り出され, 次々に忘れられていった。Smith DWらは『Nonliving immunogenic substances of mycobacteria. Adv Tuberc Res 16: 191-227, 1968.』に, 116編の文献を引用してWeiss DWの総説以後のこの分野での研究を総説している。筆者は, 現在声高に唱えられている「BCGは不十分なワクチンだから, もっと良いワクチンをつくりましょう」という大合唱に水を差す気はさらさらないが, 「大きいことを言う前に少しは過去の歴史から学んでみては!」と言ってみたい気持ちがないでもない。

BCGは百点満点の結核予防ワクチンでないことは言うまでもないが, 筆者は, 結核初感染からの直接の発病, すなわち一次型の結核症の発病の予防には, ほぼ合格点を与えうるのはないかと考えている。これは, 俗に言われているように「BCGは子供の結核予防には効果があるが, 大人の結核予防には効果が低い」ということを意味するのではなく, ノルウェーや日本の看護婦・看護学生での試験で示されている

ように成人であっても初感染に対しては、BCGの結核予防効果は非常に高いのである。問題は、初感染から長い年月を経て発病する二次型の結核症の発病を防止するのに十分かどうかであるが、現在の動物実験モデルにはこの問題を解明するための適切なモデルはないと言ってもよい。わずかに、Cornell model がいくらかこれに近いモデルと言えるかもしれない。New, better vaccine の開発のためには、内因性再燃の動物モデルの開発が先決条件ではないだろうか。

D. あとがき

BCG が初めて人に使われてから 80 年余りの歴史を、「世界の中での流れ」と「日本での受容と拡大、変遷」に分けて概観した。

ここ 2~3 年の「結核対策の全面的見直し」について筆者は、あまり積極的な評価を与えることはできない。「現在の日本の結核疫学状況が以前と比べて格段に改善し、以前のままの対策では妥当でない点が生じているので見直しをする」という理由付けはしばしば述べられているが、日本の結核状況を、せめて経済的先進国並みにするためには、あるいは一歩進んで「結核の Elimination」に向かうためには、何をなすべきかという積極的な、前向きな施策がほとんど全く掲げられていないからである。米国では、周知のように、結核の再興 (Re emergence) を大変な経費と労力をかけて克服した。そして史上最低の結核罹患率を達成している。

それでも、2000 年に Institute of Medicine によって出版された『Ending Neglect: The Elimination of Tuberculosis in the United States』では、これまでの成果に満足するのではなく、「結核の Elimination」に向かって何をなすべきかを強く訴えている。Committee on the Elimination of Tuberculosis in the United States の委員長である Dr. Morton Swartz は、この優れた書物の序文で、詩人・哲学者 Gerge Santayana の言葉「Those who do not remember the past are condemned to repeat it」を引用して、結核の状況が少し良くなるとすぐに経費の削減を考える政策立案者どもに強い警告を発している。

わが国の「結核対策の全面的見直し」の中で行われた BCG に関する議論にしても、あまりにも「歴史」を知らなすぎるのではないかと感ぜざるを得ない議論も聞かれた。この文章が、「歴史」を見直し、行き過ぎた「Globalization」や「Cost Benefit 優先」を考え直す契機になってくれれば、幸甚である。

「歴史」を論じるには、先人の書き残した文章に頼るほかはない。この拙文にいささか誇るところがあるとすれば、引用した文章は必ず直接原文に目を通したもののみであり、原文に当たれなかった場合は、「……よりの引用」として孫引きであることをはっきりしておいた。「歴史」を論じるものの最低のルールであるし、平気で「孫引き」が横行している最近の風潮への抵抗でもある。