

# BCGと新型コロナウイルス感染症の問題

結核研究所

副所長 慶長直人, 生体防御部部长 土方美奈子

BCGの接種が新型コロナウイルス感染症に有効に働くのではないかという説が浮上した背景には、大きく3つの点があります。それは、

1) BCGの接種が結核以外の呼吸器感染症など、非特異的な感染症による死亡率を低下させるのではという疫学的な観察

2) BCGを定期接種している国では、新型コロナウイルス感染者あるいは死亡者が少ないように見えるという統計的な観察

3) BCGなどの生ワクチンを接種した際に、エピジェネティクスという遺伝子発現を調節するメカニズムを背景とした自然免疫記憶ないし訓練免疫という現象が生じて、ワクチン標的以外の感染症に対しても生体側に有利に働くことがあるという実験的な観察です。

1) については、アフリカを中心にいくつかの研究があり、その効果は、目覚ましいものとはいえないようですが、有意な結果を出している報告もあります。特に最近では、BCGワクチン再投与（12-17歳）を比較対照として新規ワクチン効果を見る臨床研究において、上気道感染症の割合がBCG群で2.1%、プラセボ群で7.9%と、有意（ $P < 0.001$ ）にBCG群の方が罹患率が低かったという結果が引用されています（Nemes E, et al. *N Engl J Med.* 2018）。

2) については、当初より、BCGワクチン接種と各国の感染者数、死亡者数には関連があるように見受けられ、いくつかの検討がなされました（Miller A et al. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>, Berg MK et al. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054163>）。大まかに言えば、BCGワクチンを現在も定期接種にしている東アジア諸国では感染者が抑えられて、接種をしていない西欧諸国では急増したように感じられました。一方、イスラエルでは、BCG接種を1982年に中止したため、その前後の3年間で、BCGを接種した群と、接種していない群に分けて、それぞれ30万人規模の比較を行いました。有症状者でSARS-CoV-2のRT-PCR陽性者数には差が認められませんでした（Hamiel U, et al. *JAMA.* 2020）。BCGワクチン接種国

は、結核の罹患率が十分に低下していないため、これまで結核対策で培われてきた保健医療体制が機能的に維持されており、COVID-19感染拡大に歯止めをかける一因となっていた可能性など、表に現れていないが、関係を考慮すべき事項は多々あります。

3) については、オランダの研究者ミハイ・ネティア（Mihai Netea）教授が中心となって、提唱している考え方です。感染初期に生体防御に中心的な役割を果たす自然免疫系は、これまで一回限りの原始的な免疫と考えられていましたが、感染後、あるいは生ワクチンの投与を受けた後でも、その免疫に関する記憶がしばらく残っていて、標的外の感染症も含めて、次に感染を受けたときに有利に（場合によっては有害に）働く例が知られるようになりました。この現象は、獲得免疫における免疫記憶と区別する意味で、自然免疫記憶（innate immune memory）あるいは訓練免疫（trained immunity）と名づけられています。次の感染までの一定期間、この記憶を担っているのはエピジェネティクスと呼ばれる遺伝子発現制御機構で、この仕組みが免疫細胞内で維持されることで、非特異的免疫増強効果が得られるのだという考え方になります。ネティア教授のグループはその根拠とされる論文を公表しています（Arts RJW, et al. *Cell Host Microbe.* 2018）。

この自然免疫記憶の理論に基づいて、海外ではBCGワクチンの新型コロナウイルス感染に対する効果を見るいくつかの臨床試験が、主に医療従事者を対象に開始されています（<https://clinicaltrials.gov/ct2> : NCT04328441[オランダ], NCT04379336[南アフリカ], NCT04347876[エジプト], NCT04327206[オーストラリア], NCT04414267[ギリシャ], NCT04348370[米国]; 2020年6月10日現在）。

一方、2020年4月6日 一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会では、こうした議論を踏まえて、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）とBCGワクチンの接種に関して見解を発表しています。

[https://www.kekkaku.gr.jp/pub/pdf/COVID19\\_BCG\\_JSTB20200406.pdf](https://www.kekkaku.gr.jp/pub/pdf/COVID19_BCG_JSTB20200406.pdf)

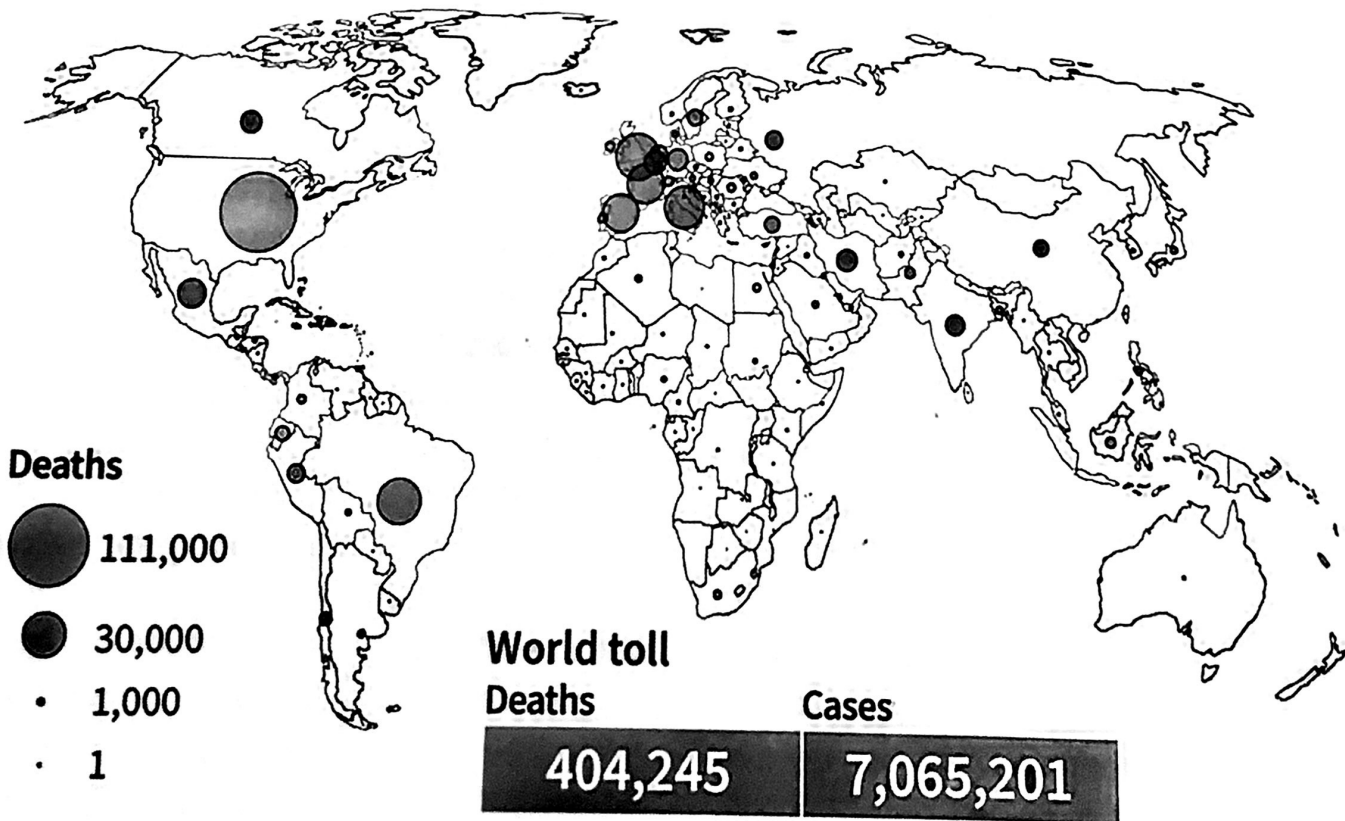
そこでは、まだ科学的な証明がないので、現時点では、新型コロナウイルス感染症対策を目的とした使用は推奨できないこと、わが国のBCGの生産量は多くないので、本来の治療への供給が滞らないようにすること、BCGは生ワクチンであるため、重篤な副反応が生じる事例があることなどについて、注意を喚起しています。

COVID-19は新しい感染症ですので、現時点で、

BCGが良い方向に働くか、悪い方向に働くかわかりません。仮にいくつかの臨床試験によって、最終結果が統計学的に有意であったとしても、これまでの疫学的なデータから推察すると、皆が納得できる効果が得られるかどうかは不明です。すでに始まっている海外の研究成果が注目されます。🐼

## Spread of coronavirus

As of June 8 at 1900 GMT



Source: AFP tally from official tolls

© AFP

図. 新型コロナウイルスの公式死者数の世界分布 (6月9日午前4時時点 AFPBB News より)