症例

遷延性 BCG 副反応歴を有する播種性全身結核の 1 例

橋詰 稔¹⁾, 岡田 泰助²⁾, 藤枝 幹也²⁾
脇口 宏³⁾, 倉繁 隆信⁴⁾

(高知医科大学医学部小児科, ¹⁾医員, ²⁾助手, ³⁾助教授, ⁴⁾教授)

要旨: 11歳男児。発熱, 喘鳴, 血痰を主訴に当科入院した。生後 6 カ月から BCG 接種部びらんが 2 年間持続し, 6 歳時, 左腋窩リンパ節結核で治療された。入院時, ツ反強陽性で, 左肺呼吸音減弱, ラ音, BCG 接種部瘢痕形成を認めた。喀痰抗酸菌塗抹陰性, polymerase chain reaction (PCR) 検査陰性, 結核患者との接触なく診断に苦慮したが喀痰培養検査で人型結核菌と診断し得た。各種画像検査で播種性全身結核と診断し, SM, INH, RFP, EB で治療し速やかに改善した。臨床経過から BCG, 結核に対する免疫低下が疑われたが, 入院時 HLA-DR⁺ 細胞および NK 細胞増多, 血清 IFN- γ 軽度高値, マイトゲンに対するリンパ球幼若化反応低下を認めたのみで原発性免疫不全症は否定的であった。

A Case of Disseminated Tuberculosis with Prolonged Complications of BCG Vaccination

M. Hashizume, T. Okada, M. Fujieda, H. Wakiguchi T. Kurashige
Department of Pediatrics, Kochi Medical School

An 11-year-old boy, who was admitted to our hospital because of fever, wheezing and bloody sputum. The erosion after BCG vaccination had persisted for 2 years since the age of 6 months. At the age of 6 years, he had tuberculous lymphadenitis in the left axilla and was improved with anti-tuberculous drugs. On admission, the Mantoux test was strongly positive. The breath sounds were diminished and rales were heard over the left lung. There was old scar formation on the BCG vaccination. Microscopical examination of repeated smears and several polymerase chain reaction (PCR) revealed no acid-fast bacilli, but two months later, sputum and stool cultures yielded *Mycobacterium tuberculosis*. In addition, several radiological examinations indicated a diagnosis of disseminated tuberculosis. After administration of anti-tuberculous drugs, he was rapidly improved.

Immunological examinations showed an increase in HLA-DR⁺ cells and natural killer cells, an increase in IFN- γ and a decreased T cell blastogenesis by mitogens. Immunodeficiency against BCG or *Mycobacterium tuberculosis* was considered from clinical course, but there were no definite data indicating a diagnosis of primary immunodeficiency.

Key words : BCG 副反応, 播種性全身結核, 免疫不全症

1. はじめに

近年, わが国における小児結核の減少は著し

く, 平成 3 年の 0~14 歳の新規登録結核患者は 455 人, 罹患率も人口 10 万人対 2.1 となっている¹⁾。しかし診療の機会が減少したために結核に対する認識が薄れ, 診断の遅れや不適切な治

療症例が少ない。

今回我々は BCG 接種部のびらんが 2 年間持続し, 6 歳時腋窩リンパ節結核, 11 歳時播種性全身結核を発症した 1 例を経験したので報告する。

2. 症 例

症例: 11 歳, 男児。

主訴: 発熱, 喘鳴, 血痰。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: アトピー性皮膚炎, 無菌性髄膜炎。

現病歴: 生後 6 カ月時, 左上腕部に BCG 接種後, 発赤, びらんが出現した。INH 内服, SM 局所塗布されたが, 治癒までに 2 年を要し, 瘢痕形成を残した。6 歳時, 左腋窩リンパ節がクルミ大に腫脹し, 生検で結核性肉芽腫と診断された。複数の抗結核剤を 6 カ月間投与され軽快した。また, 2 歳頃から左背部に丘疹を伴う紅斑が出現し, 徐々に拡大, 平成 7 年 1 月には径 5 cm になった。某皮膚科で生検され, リンパ球の浸潤を伴う肉芽腫と診断された。ステロイドを含む外用剤治療を受けたが改善はみられなかった。

平成 8 年 3 月 5 日から発熱と咳嗽が 1 週間持続した。その後微熱が続き, 4 月 10 日から, 発熱に加えて, 咳嗽, 喘鳴, 血痰が出現した。抗生剤治療 (クラリスロマイシン, セフポドキシムプロキシセチル) で改善せず, 4 月 17 日に当科に紹介され入院となった。

入院時現症: 体温 38.7°C。喘鳴は認められたが明らかなチアノーゼはなかった。胸部で左肺呼吸音減弱, 乾性ラ音が聴取された。左上腕 BCG 接種部位にケロイド様瘢痕がみられ (図 1), 左背部には小丘疹を伴う 5 cm 大の紅斑が認められた。肝, 脾は触知せず, 頸部リンパ節は小豆大のものを数個触知された。髄膜刺激症状はみられなかった。

入院時検査所見

入院時胸部単純写真, 胸部断層写真 (図 2): 両側肺門リンパ節腫大と, 左主気管支の高度狭窄がみられ, 左 S₈ 区域に内部は小嚢胞様で境界不明瞭な浸潤陰影が認められた。

入院時胸部・腹部 CT 写真 (図 3): 腫大した肺門リンパ節の内部には壊死性変化がみられ,

図 1 左上腕部の BCG 接種部瘢痕

図 2 入院時胸部単純写真 胸部断層写真 (背部より 9 cm)

脾臓に 1 cm 大の腫瘤が 2 個認められた。

⁶⁷Ga シンチグラム (図 4), ^{99m}Tc シンチグラム: 縦隔リンパ節, 右肋骨, 左肩甲骨, 左肺野, 胸椎, 右仙腸関節, 左寛骨に ⁶⁷Ga の集積像がみられ, ^{99m}Tc シンチグラムでは, ⁶⁷Ga シンチグラムで認めた集積像に加えて頭頂骨にも ^{99m}Tc の集積像がみられた。

入院時検査成績 (表 1): 核左方移動を伴う白

血球 ($14,800/\text{mm}^3$) 増加がみられ, 赤沈 1 時間値 104 mm, CRP 3.4 mg/dl と炎症反応が認められた。血液生化学, 尿, 骨髓検査は異常を認

図3 入院時胸部造影 CT

めなかった。ツベルクリン反応は強反応者用で施行し, 硬結は 12×10 mm, 二重発赤は 45×40 mm, 水泡形成を伴い強陽性と判定した。喀痰抗酸菌塗抹検査ではガフキー 0 号, 複数回の結核菌 polymerase chain reaction (PCR) 検査は陰性であった。

免疫学的検査成績 (表 2) : IgE は $25,000$ IU/ml と異常高値を示し, IgG は軽度増加していた。MAST 検査では卵白, 鶏肉はクラス 2, カ

図4 ^{67}Ga シンチグラム (左: P → A, A → P)

表1 入院時検査成績

RBC	482×10^4	$/\mu\text{l}$	TP	8.6	g/dl
Hb	13.1	g/dl	Alb	50.8	%
Ht	38.8	%	$\alpha 1\text{-gl}$	3.9	%
Plt	47.1×10^4	$/\mu\text{l}$	$\alpha 2\text{-gl}$	12.9	%
WBC	14,800	$/\mu\text{l}$	$\beta\text{-gl}$	10.2	%
Band	11	%	$\gamma\text{-gl}$	22.2	%
Poly	52	%	A/G	1.21	
Ly	23	%	GOT	32	IU/l
Mo	4	%	GPT	53	IU/l
Eo	9	%	LDH	580	IU/l
Ba	1	%	γGTP	28	IU/l
ESR	104	mm/1h	ALP	561	IU/l
CRP	3.4	mg/dl	T-Bil	0.4	mg/dl
IAP	993	$\mu\text{g/ml}$	BUN	13	mg/dl
尿検査	異常なし		Crn	0.4	mg/dl
骨髓検査	異常なし		Glu	102	mg/dl

ンジダ, 大豆, カニはクラス 1 を示した。入院時, phytohemagglutinin (PHA), concanavalin A (ConA) 刺激によるリンパ球幼若化反応は低下していた。リンパ球サブセットでは, CD4⁺HLA-DRR⁺ 細胞, CD8⁺HLA-DRR⁺ 細胞が増

加していた。natural killer (NK) 細胞を表す CD57陽性細胞は著明に増加していたが, 最も NK 細胞活性が高いとされる CD57-CD16⁺ 細胞は正常であった。NK 細胞活性は上昇していた。血清 IFN- γ は 1.6 U/ml と軽度高値を示した。H₂O₂ 産生能, NBT 還元能, skin window などの好中球機能検査は正常で黄色ブドウ球菌特異 IgE 抗体は陰性だった。

入院時経過(図 5): 臨床経過および画像診断から, 播種性全身結核あるいは BCG 全身感染症を最も疑い, 入院 5 日目, 呼吸困難が増悪したため, SM, INH, RFP, EB を開始した。以後速やかに臨床症状は軽快し, 炎症反応, 画像所見も改善した。また左背部の丘疹を伴う紅斑は瘢痕治癒した。SM は 1 カ月間連日, 以後 4 カ月間週 2 回筋注とした。入院 2 カ月目, 入院時喀痰および便培養で人型結核菌を認め播種性全身結核と診断した。分離菌はナイアシンテスト陽性, 硝酸塩還元試験陽性を示し人型結核菌と同定した。分離菌の抗結核剤に対する感受性は良好で耐性菌ではなかった。なお家族の検索では感染源と推定出来る結核患者を認めなかった。EB は 1 年で中止し, 治療開始 1 年 4 カ月後の胸部写真はほぼ正常し, 頻回の培養検査で陰性を持続しているため, INH と RFP は 1 年 6 カ月間で中止し経過観察中である。

表 2 免疫学的検査成績

免疫グロブリン			
IgG	2,080	mg/dl	↑
IgA	200	mg/dl	
IgM	183	mg/dl	
IgE	25,000	IU/ml	↑↑
MAST	クラス 2	ランバク, トリニク	
	クラス 1	カンジダ, ダイズ, カニ	
	クラス 1/0	ハウスダスト, コナヒョウヒダニ	
リンパ球幼若化反応 (c.p.m.)			
PHA	8,726 ↓	(26,000-53,000)	
ConA	10,609 ↓	(20,000-48,000)	
PWM	5,746	(6,100-33,000)	
control	333	(70-700)	
リンパ球サブセット (%)			
CD3	54.7	CD4 ⁺ HLA-DR ⁺	22.8 ↑
CD4	34.1	CD8 ⁺ HLA-DR ⁺	11.9 ↑
CD8	20.3	CD57	47.4 ↑
CD4/CD8比	1.68	CD16	25.4
CD20	13.8	CD57 ⁺ CD16 ⁺	3.1
NK細胞活性	50	%	(18-40)
血清IFN- γ	1.6	U/ml	(<1.2)
H ₂ O ₂ 産生能	正常		
skin window	正常		
NBT還元能	80	%	
黄色ブドウ球菌特異IgE抗体	陰性

図 5 入院後経過

3. 考 察

BCG 接種の結核感染予防効果は完全ではないが乳幼児の結核性髄膜炎に対する効果は極めて大きい²⁾。しかし、その副反応として、①接種局所の潰瘍・膿瘍形成、②所属リンパ節の腫脹、③播種性病変が報告されている³⁾。接種局所では接種後1週間～10日から針痕に一致して発赤、丘疹、膿胞ができ、接種後1カ月頃には極期に達してその後痂皮を作り、3カ月頃までには癬痕治癒という経過をとる。また小指頭大以上の腋窩リンパ節の腫脹は0.3%にみられ、多くの症例で、接種後2カ月目に極期を迎え、9カ月または1年でほぼ消失する⁴⁾。

自験例では接種局所病変は抗結核治療にも拘らず2年間におよんだ。BCG 接種6年後に認めた接種側の腋窩リンパ節腫脹は組織検査で結核性肉芽腫であったが、BCG によるものか、人型結核菌によるものかは検査できなかった。また2歳から認めた皮膚病変は抗結核療法により改善したことから結核性病変と考えたがやはり組織検査ではBCGによるものか、人型結核菌によるものか確定できなかった。

小児結核の確定診断は結核菌の分離、同定による。しかし、患児からの菌検出率は低く、最良の条件でも喀痰、あるいは胃液からの塗抹陽性率は20%以下、培養陽性率も50%以下と報告されている⁵⁾。PCR法は現時点で最も早期診断に有効とされるが、今回使用したキットによる塗抹検査陰性例でも陽性率は27.9%と決して高くない⁶⁾。

自験例は塗抹検査、PCR法ともに陰性であり培養検査で確定診断に至るまでに2カ月間を要した。人型結核菌の同定はナイアシンテスト陽性、硝酸塩還元試験陽性から判定した。

培養結果を待たずに診断的治療の意味からも、SM, INH, RFP, EBの4剤で抗結核療法を開始し良好な結果が得られ、小児期の結核は疑診例でも症例により時期を逸することなく、積極的な治療をすることが肝要と思われた。さらに特定はできなかったが何らかの結核に対する免疫不全の存在を疑い、自験例は短期療法ではなく1年6カ月間の治療を選択した。

結核菌に対する免疫においては、Tリンパ球、

とくにCD4⁺ Tリンパ球と単核球あるいはマクロファージとの協同作用が重要である。抗原提示細胞により感作されたTリンパ球はリンフォカイン(とくにIFN- γ)を産生し、マクロファージを集簇させ活性化させる。その結果、マクロファージが抗酸菌を貪食し、その増殖阻止・殺菌を行っている。

リンパ球サブセットは、肺結核難治症例ではCD8上昇、CD4/m低下するとの報告がある⁷⁾。自験例はCD4⁺HLA-DR⁺細胞、CD8⁺HLA-DR⁺細胞が増加していたが、CD8上昇は認められず、CD4/8の低下も認められなかった。難治症例とはTリンパ球の反応性が異なり免疫能低下機序が異なると考えられた。またNK細胞を示すCD57細胞が著明に増加していたが、最もNK活性が高いとされるCD57-CD16⁺細胞数は正常であった。NK細胞活性は通常結核患者は上昇、多剤耐性患者は低下するとの報告がある⁸⁾が、自験例のNK細胞活性は軽度上昇がみられ、低下は認められなかった。PHA, ConAに対するリンパ球幼若化反応は入院時低下していたが臨床症状の軽快とともに改善した。PPD刺激のような結核特異的な細胞性免疫ではないため重症感染症に伴う一時的な低下と考えられた。Fruchtらは家族性播種性*Mycobacterium avium*感染症例において抗原提示細胞からのIL-12産生障害を報告している⁹⁾。彼らは、IL-12産生障害によるT細胞、NK細胞が活性化されず、IFN- γ が産生されないために抗酸菌に対して易感染性となると、推測している。自験例では抗原刺激によるIL-12、IFN- γ は測定できていない。しかし、血清IFN- γ はやや高値を示し、その産生細胞とされるHLA-DR⁺細胞およびNK細胞は増加していることからIFN- γ 産生障害の存在は否定的と考えた。以上のことから、患児はリンパ球系機能のみが特異的に障害を受けているとは考えられず、今後は、単球/マクロファージ機能検査を含めさらに検討が必要であると考えられた。

自験例では、IgEは25,000 IU/mlと異常高値を示した。肺結核ではIgE高値(600 IU/ml以上)を61例中7例(11%)に認めたが最高値でも1500 IU/ml未満であったと報告されている¹⁰⁾。またIgE異常高値を示す免疫不全症候群

にブドウ球菌に対する易感染性を示す IgE 症候群がある。自験例は好中球機能検査正常, 黄色ブドウ球菌特異 IgE 抗体陰性であり, かつ本症候群では結核に対する免疫不全の報告はない点から否定的であった。IgE 高値は抗結核治療によって変化を認めず, アトピー性素因によるものと考えられた。

以上のように自験例は一般的な免疫不全症は否定的であり, 結核易感染性の存在は証明できなかったが, 臨床経過から結核菌に対する免疫能の減弱は完全に否定できず, 今後厳重に経過観察する予定である。

4. 結 語

長期にわたる BCG 副反応歴を有し結核菌塗抹検査, PCR 検査陰性, 結核患者との接触歴もなく診断に苦慮した症例を呈示した。自験例では, 入院時リンパ球サブセットで HLA-DR⁺ 細胞および NK 細胞増多, 血清 IFN- γ 軽度高値, リンパ球幼若化反応低下を認めたが, 一般的な免疫不全症は否定的であった。

最後に黄色ブドウ球菌特異 IgE 抗体を測定して頂いた国立療養所南福岡病院, 柴田瑠美子先生, 結核菌を同定して頂いた国立予防衛生研究所, 芳賀伸治, 山崎利雄先生に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 厚生省保険医務局結核・感染症対策室監修: 結核の統計 1992, 結核予防会, 東京, p.8, 1992.
- 2) Smith PG: Case-control studies of the efficacy of BCG against tuberculosis. XXVth IUAT World Conf. 1986, 73-79.
- 3) 松島正規: BCG. 小児内科, 16: 1613-1619, 1984.
- 4) 森 亨: 最近の BCG 接種によるリンパ節腫大. 日本医事新報. 3288: 45-50, 1987.
- 5) Starke JR: Chest 104: 329 (editorial), 1993.
- 6) 青木正和・他: PCR 法を利用した抗酸菌 DNA 検出キット (アンプリコア TM マイコバクテリウム) による臨床検体からの抗酸菌迅速検出. 結核, 69: 593-605, 1994.
- 7) H. Shiratsuchi and I. Tsuyuguchi: Analysis of T cell subsets by monoclonal antibodies in patients with tuberculosis after *in vitro* stimulation with purified protein derivative of tuberculin. Clin. exp. Immunol. 57: 271-278, 1984.
- 8) L.T. Ratcliffe, et al.: Reduced NK Activity correlates with active disease in HIV⁺ patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Clin. Exp. Immunol. 97: 373-379, 1994.
- 9) David M. Frucht and Steven M. Holland: Defective monocyte costimulation for IFN- γ production in familial disseminated Mycobacterium avium complex infection. J. Immunol. 157: 411-416, 1996.
- 10) 今井照彦: 肺結核における血清 IgE 値について—他疾患との比較—. 結核, 59: 483-490, 1984.