BCG 骨関節炎の 3 例

宮 岡 健* 中 島 康 晴* 保 科 隆 之**
松 田 秀 一* 窪 田 秀 明*** 岩 本 幸 英*

Three Cases of Osteomyelitis and Arthritis as a Complication of BCG Vaccination

Ken Miyaoka*, Yasuharu Nakashima*, Takayuki Hoshina**,
Shuichi Matsuda*, Hideaki Kubota***, and Yukihide Iwamoto*

【目的】BCG 骨関節炎の 3 例を報告する。【症例 1】1 歳 7 カ月の女児 生後 4 カ月での BCG ワクチン接種後 13 カ月で右膝の腫脹、疼痛を生じた。右大腿骨遠位に骨端線をまたぐ骨透亮像が存在し、生検を施行。抗酸菌培養および Multiplex PCR 法にて BCG Tokyo 株が同定された。化学療法に抵抗性あったため、病巣搔爬術を施行した。【症例 2】10 カ月の男児 ワクチン接種後 6 カ月で右膝関節炎発症。2 回の搔爬術後に PCR にて同定された。化学療法にて治癒した。【症例 3】1 歳 6 カ月の男児 ワクチン接種後 13 カ月で右足関節に腫脹、疼痛出現。右距骨骨髓炎を疑い、病巣搔爬術施行。抗酸菌培養および PCR にて診断され、術後化学療法にて治癒した。【考察】BCG 骨関節炎はワクチン接種後に発生する稀な病態であるが、小児の骨関節炎では鑑別診断に挙げる必要があり、抗酸菌培養および PCR 法が診断の決め手となる。

We report three cases of osteomyelitis and arthritis as a complication of bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination. Case 1 was a 1-year 7-month-old baby girl who experienced right knee swelling and pain 13 months after BCG vaccination at four months. As there was a radiolucent area between the epiphysial line of the distal femur on X-ray, we performed biopsy this point. Tokyo strain of BCG was identified by culture of acid-fast bacillus and multiplex polymerase chain reaction (PCR). As this case had resistance against chemotherapy, we performed curettage. Case 2 was a 10-month-old baby boy who developed right knee arthritis six months after BCG vaccination. BCG was identified by PCR after two curettages, and he has been healing gradually. Case 3 was a 1-year 6-month-old baby boy who experienced right ankle swelling and pain 13 months after BCG vaccination. As right talus osteomyelitis was suspected, we performed curettage. BCG osteomyelitis was diagnosed by culture of acid-fast bacillus and PCR, which healed by postoperative surgery. BCG osteomyelitis and arthritis are rare clinical states occurring after BCG vaccination, and we should be given differential diagnosis. Culture of acid-fast bacillus and PCR proved decisive in diagnosis.

Key words : BCG osteomyelitis and arthritis (BCG 骨関節炎), Multiplex PCR (multiplex polymerase chain reaction), Mycobacterium bovis BCG (Mycobacterium bovis BCG)

は じ め に

BCG 骨関節炎はワクチン接種後に発生する稀な病態であるが、しばしば診断に難渋し時間を要するため、治療開始が遅れることが少なくない。今回我々は BCG 骨関節炎の 3 例を経験したので報告する。

症 例

症例 1 : 1 歳 6 カ月女児
主訴 : 右膝痛、腫脹
既往歴 : 特記事項なし。2008 年 2 月 : BCG 予防接種

* 九州大学整形外科 Department of Orthopaedic Surgery, Kyushu University, Fukuoka, Japan

** 九州大学小児科 Department of Pediatrics, Kyushu University, Fukuoka, Japan

*** 佐賀整肢学園こども発達医療センター Saga Handicapped Children's Hospital, Saga, Japan

現病歴：2009年3月（1歳5カ月）、誘因なく跛行、右膝の腫脹、疼痛が出現。近医にて経過観察とされたが、その後歩行不能となり別の整形外科を受診。画像にて右大腿骨に異常陰影を認め、腫瘍性疾患を疑われ、同年4月に当院小児科および当科紹介受診。

現症：意識清明、活気あり。体温 37.0℃、右膝に腫脹あり、明らかな熱感や発赤なし。右膝関節屈曲 90°以上で痛がる状態であった。

検査所見：血液検査で WBC 9900/ μ l と正常、CRP は陰性であるも ESR 28mm/1 hr と軽度亢進。腫瘍マーカー（AFP, HVA, VMA, NSE, 可溶性 IL-2 受容体）はすべて正常であり、QuantiFERON（以下 QTF）は陰性、好中球機能正常であった。

単純 X 線にて右大腿骨遠位骨幹端から骨端にかけて溶骨像があり、骨膜反応は認めず（図 1-a）。MRI では T1 で diffuse に大腿骨遠位に低信号域、T2 STIR では骨端核を中心に骨端線をまたぐ高信号領域あり、周囲軟部組織にも高信号変化を認めた（図 1-b, c）。

経過：化膿性骨髄炎や腫瘍性病変を疑い、診断確定目的に切開生検を施行した。病理組織学的に骨髄炎の診断で、リンパ形質細胞浸潤を伴う肉芽組織を認めた。この際の細菌培養は陰性であったが、術後9週で抗酸菌を検出。この時点で PCR 法を施行し結核菌群と判明し、さらに Multiplex PCR 法による遺伝子解析にて *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo 株と同定され、BCG 骨髄炎と診断した。

確定診断後、イソニアジド、リファンピシンの投与を開始するも、投与5カ月後頃（2009年12月）より病巣は増大傾向となった（図 1-d）。術前にストレプトマイシンを追加後、2010年4月、病巣搔爬を行った。病変は大腿骨遠位骨端線をまたいで存在しており、可及的に病巣搔爬を行い、骨移植は施行しなかった。術後は前述の3剤併用化学療法を継続し、術後11カ月後の MRI で骨形成および骨端線修復は良好であり（図 1-e）、疼痛なく独歩が安定している。

症例 2：0歳10カ月男児

主訴：右膝痛、腫脹

既往歴：特記事項なし。2010年2月（0歳4カ月）：BCG 予防接種

現病歴：2010年5月（0歳7カ月）、右膝の腫脹に母親が気づき、近医を受診。右化膿性膝関節炎の診断で2回の切開排膿・持続還流を施行。初回手術の検体

培養にて抗酸菌が検出されたため、8月当院小児科に入院。

現症：体温 37.3℃、右膝に軽度の熱感あり、著明な可動域制限を認めた。

検査所見：血液検査で WBC 9310/ μ l, CRP 0.02, ESR 10mm/1 hr, 22mm/2 hr と陰性。QTF は陰性、好中球機能正常であった。単純 X 線で異常所見なく、MRI で骨髄の変化はなく、関節水腫を認めた（図 2-a, b）。

経過：採取した関節液の Multiplex PCR 法にて *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo 株が同定され BCG 関節炎と診断し、イソニアジド、リファンピシンの内服を開始。投与開始3カ月後の MRI では改善を認めた。

症例 3：1歳6カ月男児

主訴：右足関節痛、腫脹

既往歴：特記事項なし。2000年2月（生後4カ月）で BCG 接種あり。

現病歴：2001年3月、1歳5カ月時に転倒後右跛行が生じ、近医で異常を指摘されず、その後右足関節腫脹および 38℃ の発熱を認めた。単純 X 線にて右距骨骨髄炎を疑われ、抗生剤を投与されるも（CMZ→FMOX→PAPM→VCM）症状改善せず、4月に当科紹介受診となった。

現症：38℃ の発熱と右足関節の腫脹、発赤、熱感あり、足関節内果で発赤が強く、その遠位に皮下出血を認め、著明な可動域制限を認めた。

検査所見：血液検査にて CRP 1.46, ESR 66mm/1 hr と炎症反応の上昇を認めた。単純 X 線で距骨に骨溶解像を認め（図 3-a）、MRI にて足関節中心に T1 で diffuse に low area, T2 で関節水腫を認めた（図 3-b, c）。

経過：入院後、骨髄炎を疑い病巣搔爬を行った。足関節内は茶褐色の柔らかい組織を認め、距骨頸部に骨皮質欠損があり、内部は関節内同様の感染性組織であった。病理診断は epithelioid cell granulomatous lesion であり、所見として上皮様肉芽、Langhans 様巨細胞、リンパ球浸潤を認めた。手術検体を用いての Multiplex PCR 法で同様に BCG Tokyo 株が検出され、BCG 骨髄炎と診断し、抗結核薬（イソニアジド、リファンピシン）にて治療を開始した。

術後4カ月で単純 X 線上、骨透亮像の退縮を認め、

図 1-a 単純 X 線

図 1-b MRI T1WI

図 1-c T2WI STIR

図 1-d 増悪時

図 1-e 術後 11 カ月

図 2-a 単純 X 線

図 2-b MRI T1WI FS

図 3-a 単純 X 線

図 3-b MRI T1WI

図 3-c T2WI

図 3-d 術後 12 カ月

術後 7 カ月で歩行を開始。術後 12 カ月（2002 年 4 月）で明確な骨硬化像を認め（図 3-d）、跛行なく独歩可能となった。

考 察

本邦では 1942 年に Tokyo 株による BCG 接種を開始しており、関連する BCG 骨関節炎の報告は 70 例ほどを数える。欧米では菌力の強い Pasteur 株、Copenhagen 株などが使用されているため罹病率は 8～10 万人に 1 人と報告されているが²⁾、Tokyo 株の菌力は弱く本邦の報告例は少ない。しかし、PCR 法での診断が普及したことにより、本邦でも報告数は増

加傾向である。

本症は長幹骨の骨幹端部に好発し、限局性骨破壊像を呈することが特徴的である。化膿性骨髄炎や腫瘍性疾患と鑑別を要するが、画像のみで診断確定が困難であることが多く、治療開始のために早期に膿や組織を採取し診断を確定する必要がある。多くは採取組織の抗酸菌培養と Multiplex PCR 法による *M. bovis* の検出によって確定される。

患部の腫脹、疼痛、熱感等の理学所見は感染の拡がりにより様々であり、化膿性疾患との鑑別点となり難いが、本疾患では血液検査での炎症反応上昇が乏しいことが特徴的である。WBC、CRP が陰性、且つ ESR

のみ上昇を認めることが多く、化膿性疾患との鑑別点となる。また本邦における非結核性抗酸菌症の中で最も多い原因菌種である *M. avium*, *M. intracellulare* と同様, *M. bovis* BCG は QTF 陰性である³⁾。

また BCG 骨関節炎を発症する背景として、細胞内寄生菌に対し易感染性を示す MSMD (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases) の存在が指摘されている²⁾。IFN- γ receptor 1, 2 (IFNGR 1, 2), IL-12 p40 subunit (IL12B), IL-12 receptor β subunit (IL12RB1), signal transducer and activator of transcription-1 (STAT1), nuclear factor- κ B-essential modulator (NEMO) の 6 つの遺伝子異常が報告されている。特に IFN- γ receptor 1 異常症では、骨関節炎が多発する頻度が高く、重篤となる傾向があると報告されている¹⁾。今回の 3 症例では検索の結果、これらの遺伝子異常は認めなかった。

治療は化学療法と病巣搔爬術で軽快することが殆どであり、化学療法はイソニアジド、リファンピシン 2 剤併用を 6～12 カ月間行い、効果不十分であればストレプトマイシンまたはエタンプトールを追加する¹⁾。

化学療法に抵抗する場合は搔爬術を検討する必要がある。

結 語

BCG 骨関節炎の 3 例を経験した。稀ながら治療に難渋する疾患であり、抗生物質に抵抗する小児の骨関節感染性疾患の鑑別診断の 1 つに挙げる必要がある。確定診断には、抗酸菌培養および Multiplex PCR 法が有用であった。

参 考 文 献

- 1) 保科隆之ら：BCG 骨髄炎 27 例の検討。感染症学雑誌，84(2)：241, 2010.
- 2) Lin, C. J., et al.: Mycobacterium bovis osteomyelitis as a complication of bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination: Rapid diagnosis with use of DNA sequencing analysis. A case report. J. Bone Joint Surg. Am., 81: 1305-1311, 1999.
- 3) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン TB-2G の使用指針。結核，81(5)：393-397, 2006.