

骨搔爬術後、無投薬経過観察中に再燃した BCG 骨髄炎の 1 例

川谷 圭司* 笠井 正志 樋口 司

長野県立こども病院総合小児科

A Patient with the Recurrence of BCG Osteomyelitis during Medication-free Follow-up after Bone Curettage

Keiji KAWATANI, Masashi KASAI and Tsukasa HIGUCHI

Department of General Pediatrics, Nagano Children's Hospital

The applicable age for BCG vaccination was lowered from less than 4 years old to 6 months old in April 2005. Since then, the incidence of BCG osteomyelitis has increased, and 2-9 cases per year have been reported since 2006. A previously healthy 16-month-old girl was taken to a local clinic because she had become unable to raise her right arm. This did not change for 1 month, so she was brought to the outpatient clinic of our hospital. MRI suggested a bone tumor at the proximal metaphysis of the right humerus, and curettage and biopsy of the bone were performed. The pathological analysis of the biopsy specimen revealed the formation of granuloma, but polymerase chain reaction analysis showed that the curetted tissue was negative for acid-fast bacteria. However, 5 weeks later, *M. tuberculosis* complex was detected on a culture test for acid-fast bacteria. Gene analysis revealed *M. bovis* BCG (Tokyo 172). Finally, a diagnosis of BCG osteomyelitis was made. During medication-free follow-up until definitive diagnosis, osteomyelitis recurred. Additional surgery was conducted 4 months after the initial surgery and the administration of anti-tubercular agents were started.

Our findings suggest that it is difficult to cure BCG osteomyelitis only with bone curettage even if there are no clinical symptoms. When infection with acid-fast bacteria is suspected based on pathological results of a biopsy specimen, the administration of anti-tubercular agents should be started. Subsequently, de-escalation should be considered after definitive diagnosis of BCG osteomyelitis. *Shinshu Med J* 62 : 173-178, 2014

(Received for publication November 5, 2013 ; accepted in revised form March 4, 2014)

Key words : BCG osteomyelitis, bone curettage, medication-free, recurrence, culture test of acid-fast bacteria

BCG 骨髄炎, 骨搔爬術, 無投薬, 再発, 抗酸菌培養検査

I はじめに

BCG は副反応が少ないとされるが、骨髄炎などの副反応を生じることがある。2005年4月に BCG 接種年齢を 4 歳未満から生後 6 カ月未満に引き下げた後から、BCG 骨髄炎の報告は増える傾向にあり、2006年以降で年間 2 ~ 9 例が報告されている¹⁾。我々は、骨腫瘍

の疑いで手術を施行され、診断までに約 3 カ月を要した BCG 骨髄炎の 1 例を経験した。術後経過良好であったことから、骨搔爬術のみを施行し、抗結核薬を投与せず経過観察したところ、BCG 骨髄炎が再燃する結果となった。文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

1 歳 4 カ月の女児。

主訴：右上肢の挙上を嫌がる。

既往歴：特記すべきことなし。感染を繰り返すエピソードなし。

* 別刷請求先：川谷 圭司 〒594-1101
大阪府和泉市室堂町840
大阪府立母子保健総合医療センター新生児科
E-mail : kawatani@mch.pref.osaka.jp

家族歴：特記すべきことなし。家族や親族に免疫不全者や結核罹患者はなく、周囲に咳嗽をする人もいない。

予防接種歴：DPT：3回，Hib：3回，PCV 7：3回 MR：1回

BCG接種歴：生後6カ月時に左上腕部に接種し，コッホ現象や明らかな副反応はみられなかった。

現病歴：1歳3カ月頃から右上肢の挙上を嫌がるようになり，近医で経過観察されていたが，1カ月間改善しないため当院整形外科へ紹介された。画像所見から，骨腫瘍が疑われて精査加療目的に同科へ入院した。

入院時現症：全身状態良好。身長75.3 cm，体重9.25 kg。体温36.5度。心音整，呼吸音清，表在リンパ節腫脹なし，右上肢に発赤，腫脹，熱感，圧痛はなし。右上肢の挙上を嫌がる。

入院時検査所見（表1）：血沈の亢進を認めたが，白血球増多やCRP上昇は軽微だった。

画像所見：胸部単純X線に異常陰影を認めず。

右上腕単純X線像（図1）で右上腕骨近位骨幹部の骨破壊像を認めた。

MRI，T1強調像（図2 a）で上腕骨近位骨幹部から骨端部において低信号域を認めた。T2強調像（図2 b）では肩関節内に関節液の貯留を示唆する高信号域を認めた。

表1 初診時血液検査所見

WBC	10,200 / μ l	TP	6.1 g/dl
Stab	0 %	Alb	3.5 g/dl
Seg	24.4 %	AST	38 IU/l
Lmpho	66 %	ALT	15 IU/l
Mono	3.5 %	ALP	626 IU/l
Eosino	5.8 %	LDH	378 IU/l
Baso	0.3 %	BUN	10 mg/dl
RBC	4.26×10^6 / μ l	Cre	0.23 mg/dl
Hb	11.2 g/dl	Na	138 mEq/l
Ht	33.8 %	K	5.4 mEq/l
Plt	246×10^3 / μ l	Cl	103 mEq/l
		Ca	9.7 mg/dl
		CRP	0.56 mg/dl
		血沈(1時間値)	60 mm
		血沈(2時間値)	90 mm



図1 初診時右上腕単純X線像
右上腕骨近位骨幹部に骨破壊像（矢印）を認めた。

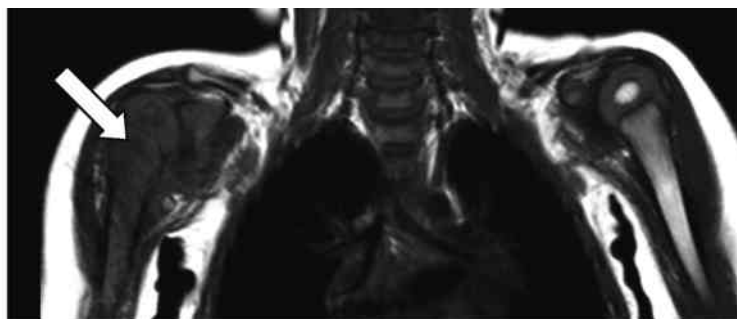


図2 a 術前MRI（T1強調像）
上腕骨近位骨幹部から骨端部において低信号域（矢印）を認めた。

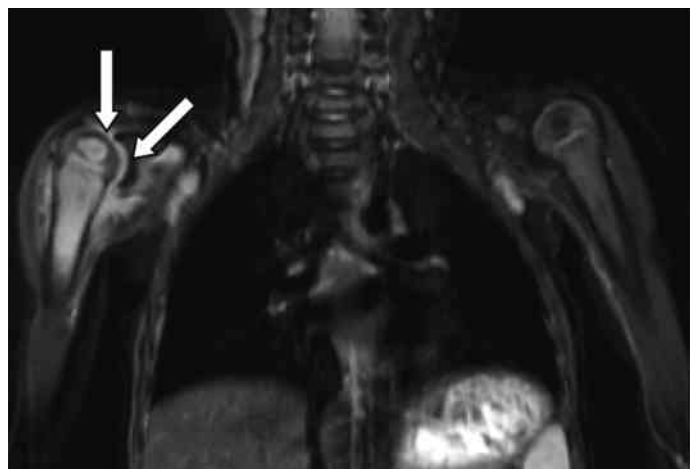


図2 b 術前MRI（T2強調像）
肩関節内に関節液の貯留を示唆する高信号域（矢印）を認めた。

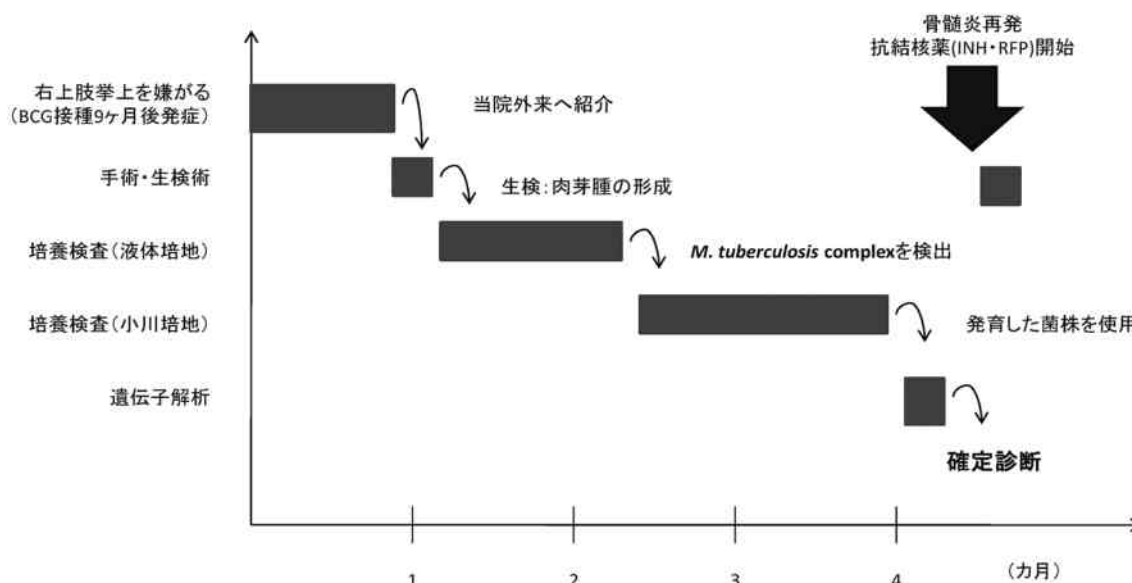


図3 診断と治療経過

入院後経過：Ewing 肉腫などの骨腫瘍の疑いとして、入院6日目に上腕骨骨搔爬術・生検術が施行された。術後経過良好で、入院11日目に退院した。搔爬組織での細菌培養検査は陰性であった。骨生検組織で、炎症性細胞浸潤を伴う肉芽腫、一部に Langhans 巨細胞を認め、抗酸菌感染症が疑われたが、クオンティフェロン検査は陰性であった。細菌培養検査に用いた少量の残検体を用いて、抗酸菌に対する PCR、抗酸菌培養検査を実施した。PCR は陰性であり、術後右上肢の異常も認めなかったことから、抗結核薬を投与することなく経過観察とされた。抗酸菌培養検査は、3週間の中間報告では陰性であったが、最終報告では *M. tuberculosis complex* を認めた。この培養菌株を用いて遺伝子解析を行ったところ、*M. bovis* BCG (Tokyo 172) と判明し、BCG 骨髄炎と診断した。初診から最終診断に至るまで約3カ月の期間を要した。診断の経過に関しては図3に示した。なお、BCG 接種部位とは異なる部位に骨髄炎が生じたが、今までの報告例²⁾でも、接種部位と異なる部位、特に長幹骨などでの発症が多いとされている。

臨床症状は特に明らかなものはなかったが、術後3カ月に、右上腕単純X線像(図4)で手術部の骨化遅延を認めた。術後4カ月のMRI, T2強調像(図5)では、手術部位に膿瘍形成があり骨髄炎の再燃と診断された。isoniazid (INH) 10 mg/kg/day と rifampin (RFP) 10 mg/kg/day の内服を開始し、再度骨搔爬術が施行された。術後経過は良好で、術後9



図4 術後3カ月の右上腕単純X線像
手術部の骨化遅延(矢印)を認めた。

日で退院した。その後は抗結核薬の内服を継続し、再発なく1年間経過している。

抗酸菌は細胞内寄生菌であり、宿主側の免疫応答にはマクロファージ、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞などの細胞およびこれらから分泌されるインターフェロンγ (INF-γ) が関与している³⁾。マクロファージなどの食細胞の異常である慢性肉芽腫症や、INF-γとの結合を欠く INF-γ 受容体異常症などでは多発性 BCG 骨髄炎の報告^{4)~6)}がある。本症例ではこうした抗酸菌特異的免疫応答を含め、免疫不全所見を認めなかった(表2)。また、病理所見でも抗酸菌感染で通常みられる乾酪性肉芽腫性病変を認めたが、免疫不全に起因する異常所見はみられなかった。



図5 術後4カ月のMRI (T2強調像)
骨欠損部から骨外に広範な膿瘍の広がり (矢印) を認めた。

表2 免疫学的血液検査所見

末梢血リンパ球表面マーカー	IgG	852 mg/dl
CD3	64.1 %	IgA 43 mg/dl
CD4	41.1 %	IgM 124 mg/dl
CD8	22.6 %	C3 120.2 mg/dl
CD16	11.7 %	C4 34.9 mg/dl
CD19	21.6 %	CH50 56.1 U/ml
CD20	24.8 %	
CD56	9.2 %	
CD4 ⁺ /HLA-DR ⁺	1.2 %	
CD8 ⁺ /HLA-DR ⁺	1.2 %	

III 考 察

本症例は、抗酸菌に対するPCRは陰性であった。青木ら⁷⁾は、喀痰もしくは気管支洗浄液を検体としてPCRと抗酸菌培養検査(液体培養)を比較すると感度、特異度ともに同程度であると報告している。しかし、日暮ら⁸⁾は、抗酸菌培養検査で陽性であった喀痰や胃液などの検体(*M. bovis* BCGは含まず)を用いてPCRを実施しCOBAS Amplicor[®](ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社、東京都)で陽性率は67.6%、COBAS[®] TaqMan48(ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)で58.8%と報告している。本症例で使用したPCRはCOBAS[®] TaqMan48と同じ手法を用いたreal time PCRである。さらに、

日暮ら⁸⁾は、菌量が少なければ、PCRの陽性率に変動がでることも報告しており、十分な検体量が必要であるともいえる。またPCR反応における核酸増幅反応阻害因子としてはヘモグロビンやヘパリンが知られている⁹⁾が、これらを除去することで検体に含まれる菌量が減少し、偽陰性になることも考えられるため、検体の処理には十分気をつける必要がある。本症例では、核酸増幅反応阻害因子などは問題とはならなかったが、絶対的に検体量が少なかったことが要因となり、PCRが陰性となったのではないかと考えられた。

低年齢での骨髄炎が疑われる場合には、BCG骨髄炎も鑑別に挙げ、検体量を多く確保する必要がある。PCRは感度・特異度ともに非常に優れていると一般臨床医は思いがちだが、種々の因子により偽陰性を示すことがあることを知っておく必要がある。通常PCRは数日以内で結果が判明するが、結核性とBCG性を鑑別することは不可能である。BCG骨髄炎と診断するには、抗酸菌培養検査で発育した菌株を用いて遺伝子解析を行う必要があるため、非常に長く時間を要する。なお、今回の遺伝子解析は、複数の遺伝子領域を同時に増幅させるmultiplex PCRで行った。

本症例の場合、抗酸菌培養最終結果判明まで約5週間、遺伝子解析の結果判明まで約3カ月間要した。阿部¹⁰⁾は、喀痰を用いて、Mycobacteria Growth Indicator tube法(MGIT法)で行った液体培地では*M. tuberculosis* complexの検出までに平均16.3日、固定培地である小川培地では平均21.5日であったと報告している。ただし、検体の菌量が少なければ、より長い培養期間を要することから抗酸菌感染症の診断には長期間かかり、BCG骨髄炎でも同様のことがいえると考えられた。今回、抗酸菌培養検査は液体培地(MGIT法)で行っていたが、検体量が少なかったことから、結果判明まで長期間を要した。また、遺伝子解析には小川培地で培養した菌株が必要であったため、液体培地で培養した菌株を小川培地を用いて再度培養する必要があった。そのためBCG性の確定までには液体培地陽性報告からさらに1カ月以上期間を要する結果となった。BCG骨髄炎が疑われた際には、液体培地と小川培地を併用して培養することが早期の確定診断のためには望ましいと考えられた。

本症例は、炎症部位は十分にドレナージし、抗結核薬を投与せず経過観察を行ったが、最終的には同部位に再発を来し、再手術に至った。1998年から2013年までの間、本邦で発表された原著論文を検索した結果、

BCG 骨髄炎で骨搔爬術のみで抗結核薬を使用せずに軽快した報告は見当たらなかった。2010年の小山ら²⁾の報告によると、BCG 骨髄炎32例のうち、骨搔爬術と抗結核薬併用での治療例が11例であり、抗結核薬のみでの治療を行った例が21例であり、全例抗結核薬を使用して治療に至っていた。

また彼らは BCG 骨髄炎に対しては、INH と RFP を主体とし、エタンブトール (EB) やストレプトマイシン (SM)、もしくはピラジナミド (PZA) を併用している例があり、それらの症例では免疫不全症例を除き再発したものはなかったと報告している²⁾。一般的に BCG 骨髄炎は臨床症状を呈しにくいという特徴があることから、身体診察のみでは、再発を予知することは非常に難しい。本症例では、手術後に臨床症状が一切なかったことから抗結核薬を使用せず経過をみた。しかし、BCG 骨髄炎が再燃したことから、抗結核薬併用なしでの骨搔爬術施行では、根治は困難であると考えられた。搔爬組織の病理結果が判明した段階で、結核の家族歴など詳しい病歴聴取を行ったうえで、結核性もしくは BCG 骨髄炎を疑い、抗結核薬の投与を開始すべきであったと思われる。BCG 骨髄炎の治療に関するガイドラインは存在しないが、播種性結核感染症の治療指針に準じた治療を行う必要があると思われる。小山らの報告²⁾では結核性の可能性も考

え PZA を使用した例が報告されているが、BCG 菌は PZA に対しては耐性が高いため¹⁾、BCG 骨髄炎が疑われる際には、PZA を除いた抗結核薬の治療を開始すべきであると考えられた。そして治療を継続する中で、追加検査から BCG 骨髄炎と判明した時点で、de-escalation を行うことが妥当ではないかと考えられた。

IV 結 論

骨搔爬術を施行し、抗結核薬を投与なしでの経過観察期間中に再燃した BCG 骨髄炎の 1 症例を経験した。低年齢で骨腫瘍もしくは骨髄炎を疑う場合は BCG 骨髄炎も鑑別に挙げ、手術する場合は PCR や抗酸菌培養検査用の検体量を多く保存しておく必要がある。また、PCR には偽陰性が多いことも考慮し、抗酸菌培養検査の結果が判明して確定診断できるまで時間を要することを知っておく必要がある。

BCG 骨髄炎に対して、抗結核薬を使用せず、骨搔爬術施行のみで完治を目指すことは難しいと考えられた。また、手術後の臨床症状のみでは、再燃を判断することも困難であった。病理組織等で抗酸菌感染症が疑われた際には、速やかに抗結核薬を開始し、必要に応じて de-escalation を検討するといった治療戦略をとるべきであろう。

文 献

- 1) 岡田賢司：BCG. 小児科臨床 65 : 1147-1152, 2012
- 2) 小山 明, 宮川知士, 石立誠人, 中田志津子：BCG 接種後の骨炎—発生頻度と診断・治療—. 関節外科 29 : 1418-1428, 2010
- 3) 楠原浩一, 高田英俊, 原 寿郎：結核菌/非結核性抗酸菌に対する易感染性と IL-12/IFN- γ 経路. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 27 : 9-19, 2007
- 4) 戸井田一郎, 中田志津子：日本における BCG 接種による重大な有害事象. 結核 82 : 809-824, 2007
- 5) Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, Takada H, Ahmed S, Obinata K, Hamada K, Okimoto Y, Hara T : Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan : Identification of dominant partial interferon-gamma receptor 1 deficiency as a predominant type. J Infect Dis 185 : 706-709, 2002
- 6) Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, Levin M : A mutation in the interferon gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Eng J Med 335 : 1941-1949, 1996
- 7) 青木正和, 片山 透, 山岸文雄, 横田総一郎, 亀田和彦, 斎藤 肇, 原 耕平, 江崎孝行, 河合 忠, 四元秀毅, 関口 進 : PCR 法を利用した抗酸菌 DNA 検出キット (アンプリコア™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
- 8) 日暮芳己, 佐藤高彰, 平井鉄三, 森屋恭爾, 小池和彦 : コバス® TaqMan48の基礎的評価と臨床検体による検討. 結核 84 : 117-124, 2009
- 9) 布施川久恵, 宮地勇人, 大島利夫, 佐藤智明, 太田誠一, 藤田和美, 安藤泰彦 : 胸水, 胃液からの PCR 法による結核菌検出—IS6110遺伝子とアンプリコア™マイコバクテリウムの比較—. 臨床病理 70 : 711-712, 1995

- 10) 阿部千代治：酵素反応性蛍光センサーを用いた新しい抗酸菌迅速培養システムの検討. 感染症誌 70 : 360-365, 1996
- 11) Raynaud C, Lanéelle MA, Senaratne RH, Draper P, Lanéelle G, Daffé M : Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria : importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity. Microbiology 145 : 1359-1367, 1999

(H 25. 11. 5 受稿 ; H 26. 3. 4 受理)
