

## 小児距骨 BCG 骨髓炎の経験

九州大学医学部整形外科学教室

岡田 文・中島康晴・志田純一

坂本昭夫・岩本幸英

佐賀整肢学園こども発達医療センター

窪田秀明

**要旨** 1歳6か月で発症した距骨の BCG 骨髓炎症例を経験したので報告する。BCG 骨髓炎は、我が国では稀であるとされてきたが、近年報告が散見されている。乳幼児で、通常の抗生剤に反応が認められない場合は、鑑別疾患に加える必要がある。確定診断には病巣を摘出し、得られた組織の PCR 法による遺伝子解析が有用である。

### はじめに

比較的稀な距骨 BCG 骨髓炎を発症した 1 例を経験したので報告する。

### 症例

症例：1歳6か月、男児

主訴：右足関節痛・発熱

現病歴：生後4か月時 BCG 接種を受けた。2001年3月15日(1歳5か月)転倒し、右跛行が生じた。3月19日近医を受診したが、X線異常を認めず経過観察となった。しだいに痛みが増強し、3月27日には右足内果から踵部に腫脹を認めたため近医を受診したが、やはり X線異常は認めなかった。3月31日より 38°C 台の熱発を認め、4月4日の X線撮影にて右距骨の骨融解像を認めたため、骨髓炎疑いにて近医に入院となった。抗生剤はセフトラゾールナトリウム (CMZ) → フロモキシセフナトリウム (FMOX) → パニペネム

(PAPM) と変更したが効果はなく、局所には小発赤が認められるようになった。4月13日の関節穿刺では通常の細菌は検出できなかった。塩酸バンコマイシン (VCM) を投与したが効果はなく、4月25日当科受診となった。

入院時現症：右足関節に腫脹・発赤・熱感・圧痛を認め、足関節可動域は腫脹のため全域で制限されていた。足関節内果に特に発赤が強く、同部位より遠位では皮下出血を認めた。血液検査では WBC 6,670/mm<sup>3</sup>(好中球 39.8%、リンパ球 49.5%、単核球 8.4%、好酸球 2.2%、好塩基球 0.1%)、CRP 1.46 mg/dl、ESR 66 mm/hr であった。

画像所見：単純 X線では右距骨に骨融解像を認め、距骨滑車の骨皮質に毛羽立ちを認めた(図1)。MRI では足関節水腫と周囲組織の浮腫性変化を認めた(図2)。

入院後治療経過：臨床的に骨髓炎であるが、通常の抗生剤に反応しないこと、さらに塩酸バンコ

**Key words** : osteomyelitis(骨髓炎), BCG vaccination (BCG ワクチン接種), talus(距骨), polymerase chain reaction (PCR 法)

連絡先：〒812 8582 福岡県福岡市東区馬出3 1 1 九州大学整形外科 岡田 文 電話(092)642 5487  
受付日：平成15年3月24日



a|b

図 1.  
4月25日 X線像  
距骨の骨融解像を認める。  
a：側面像  
b：正面像



a|b

図 2.  
MRI 像  
足関節水腫と周囲組織の浮腫性変化を認める。  
a：T1強調冠状断像  
b：T2強調矢状断像

マイシン (VCM) まで投与されたが効果がなかったことから、当院小児科にもコンサルトをし、その結果結核菌による骨髄炎を疑い、4月26日病巣掻爬術を施行した。

手術所見：足関節前内側より縦切開にて進入すると、水分に富む充実性の柔らかい茶褐色の組織が大量に露出した。細胞診にて悪性所見はなく、多数の炎症性細胞の集簇と類上皮細胞が認められた。距骨頸部に5mm大の骨皮質欠損が存在し、内部は皮下軟部と同様の内容物で満たされ、海綿骨はほとんど消失していた。距骨内部を掻爬すると骨皮質が卵殻様に残る状態となったが、骨移植は行わなかった。病理組織診では epithelioid cell granulomatous lesion との診断で、上皮様肉芽、Langhans 様巨細胞、リンパ球浸潤が認められた (図3)。掻爬した内容物を polymerase chain reaction (PCR) 法にて分析したところ結核菌と判明した。近縁者に結核発病者は不在であり、患児の胃液培養では塗抹、Tuberculosis (TB)-PCR 反

応ともに陰性であった。Bacilli Calmette-Gerin (BCG) 痕には発赤、腫脹はなく、胸部 X線、CTにて肺結核の所見はなかった。採取された検体からの TB-PCR 反応は陽性であった。

確定診断：まずパラニトロ安息香酸 (PNB) 培地で細菌の発育が陰性であること、Amplicor™ PCR 法では *Mycobacterium tuberculosis complex* 陽性であることより結核菌群であることを確認した。次に Thiocarbohydrazide (TCH) 感受性試験より *Mycobacterium bovis* であると断定、また Multiplex PCR 法による遺伝子解析比較試験より *Mycobacterium bovis* Tokyo 株であると鑑別された (解析は日本ビーシージー製造株式会社中央研究所に依頼)。

化学療法：結核性骨髄炎と判明した時点で、ただちにイソニアニド (INH) 12.5 mg/kg/day、リファンピシン (RFP) 10 mg/kg/day による化学療法を開始した。術後5週で上皮化しかけていた創から再び分泌物が見られたため、ストレプトマイ

シン(SM)30 mg/kgの連日投与を8週間追加した。経過中に創の二次縫合術を行い、その後は特に問題なく創は閉鎖した。術後2か月頃より距骨X線像にて海綿骨新生による骨透亮像の退縮を確認できた。術後7か月で免荷を解除し、術後1年半の現在、跛行もなく経過観察中である。

### 考 察

BCGは1921年、パスツール研究所にて *Mycobacterium bovis* から開発された抗結核弱毒性ワクチンである。数種類の株が存在するが、我が国ではTokyo株が用いられており、年間約260万人に接種されている。BCG骨髄炎は1951年の報告以来、北欧からの報告が多い。これらの国では菌力の強いCopenhagen株を使用していること、BCGが証明されなくても臨床像および組織所見が一致する例は同疾患として含めてあることにより、報告が多いと考えられる。

我が国の最初の報告は1960年森岡<sup>9)</sup>である。Tokyo株は比較的菌力が弱く、また日本独自の経皮接種法で接種しているので副作用は少ない。さらにBCGが証明されなければ同疾患には含めないために、報告例は少ない(表1)。

病像に関しては、松島ら<sup>4)</sup>をはじめとして多くの詳細な記載がある。

診断は、Linら<sup>1)</sup>が述べるように、従来からの方法に加えて、分子生物学的診断法すなわちPCR法を用いると比較的容易に確定診断が可能となっている。PCR法を用いることが、我が国でも近年、本疾患の報告例が散見されるようになった一因と考えられる。

治療としては、病巣搔爬と化学療法の併用が一

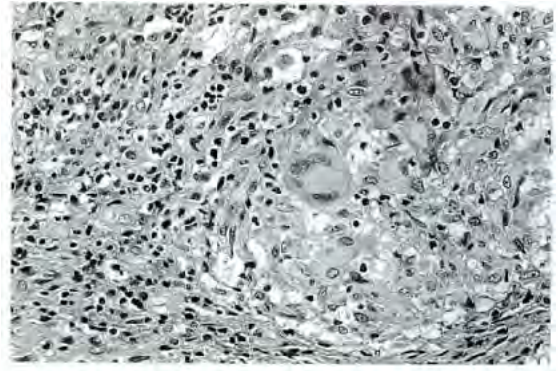


図 3. 病理組織 HE 染色像

上皮様肉芽, Langhans 様巨細胞, リンパ球浸潤を認める。

般的であり、本症例でもこの治療法により良好な経過をたどった。文献を渉猟し得た範囲では、この治療法の組み合わせによって著しい機能障害を残したものはなかった<sup>4)7)9)</sup>。

我が国で発症したBCG骨髄炎の問題点として、免疫機能障害、即ち Interferon  $\gamma$  Receptor 1 の partial dominant deficiency が散見されている<sup>9)</sup>。しかし本症例では検査の結果、この疾患は否定され、BCG骨髄炎に至った原因は不明であった。また、病巣搔爬を行った後、上皮化が十分ではなく4か月後には二次縫合に踏み切った経緯がある。第8脳神経障害を懸念するあまり、SM投与が遅れたことが一因となっているかもしれないが、その際の組織所見では上皮性の肉芽組織や炎症細胞成分を認めたものの Ziehl-Neelsen 染色で染まる好酸菌の存在はなかった。上皮化がうまくおこらなかった原因については不明であった。

Mahomedら<sup>3)</sup>は、小児の踵骨骨髄炎について報告し、早期診断の重要性と、治療としての踵骨切除について述べている。また、前田ら<sup>2)</sup>は、脊椎以外の短骨や扁平骨の血行性骨髄炎に関して報告している。発症年齢が比較的高い、症状が比較的緩

表 1. 我が国での BCG 骨髄炎の報告例

報告年度	性・数	接種年齢	発症年齢	部位
1960~1996	男・6, 女・4	2歳9か月	4歳8か月	多発例 8 単発例 2 右脛骨, 右第7肋骨
1999	男・1	8か月	1歳6か月	右大腿骨(田坂ら <sup>2)</sup> )
2001	男・1	4か月	2歳	左上腕骨(山下ら <sup>3)</sup> )
2002	男・1	4か月	1歳6か月	右距骨(本症例)

慢であることが多い, X線像変化が非常にわかりにくく, 胸骨, 鎖骨以外では骨膜反応もほとんどない, 後遺症の原因となるような変形治癒がほとんどみられないなどをあげている. BCG 骨髄炎である本症例でも距骨はほぼ修復され, 臨床的な異常は改善し経過良好である.

#### まとめ

1) 骨髄炎発症部位としては稀な短骨である距骨に BCG 骨髄炎を発症した症例を経験した.

2) 小児における骨髄炎として, 通常の抗生剤に反応しない場合は BCG 骨髄炎を疑う必要がある.

3) 診断には病理組織, 細菌培養に加え, PCR 法が有用であった.

#### 文献

- 1) Lin CJ, Yang WS, Yan JJ et al : *Mycobacterium bovis* osteomyelitis as a complication of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination : rapid diagnosis with use of DNA sequencing analysis. *J Bone Joint Surg* 81 A : 1305-1311, 1999.

- 2) 前田 健, 藤井敏男, 高嶋明彦ほか : 小児に発症する扁平骨, 短骨骨髄炎. *整形外科* 47(1) : 9-15, 1996.
- 3) Mahomed NR : Hematogenous osteomyelitis of the calcaneus in children. *J Pediatr Orthop* 21 : 738-743, 2001.
- 4) 松島正視 : BCG 骨炎 BCG 接種の副作用一. *小児科* 22(3) : 217-226, 1981.
- 5) 森岡達治 : BCG 接種後発生した骨結核病巣より分離した抗酸菌について. *結核* 35 : 331-337, 1960.
- 6) Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K et al : Genetic basis of patients with Bacille Calmette Guérin osteomyelitis in Japan : Identification of dominant partial interferon  $\gamma$  receptor 1 deficiency as a predominant type. *J Infect Dis* 185 : 706-709, 2002.
- 7) 田坂善彦, 松元信輔, 三尾母英幸ほか : 幼児に発症した結核性膝関節炎(骨髄炎)2例. *整形外科と災害外科* 50(2) : 516-520, 2001.
- 8) Wang MNH, Chen WM, Lee KS et al : Tuberculous osteomyelitis in young children. *J Pediatr Orthop* 19 : 151-155, 1999.
- 9) 山下倫徳, 木寺健, 井上博文ほか : ウシ型結核菌(BCG)による骨結核の1例. *整形外科と災害外科* 51(3) : 653-658, 2002.

#### Abstract

### Talar Osteomyelitis Caused by BCG Vaccination

Fumi Okada, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

We report on an 18 month old boy with talar osteomyelitis caused by BCG vaccination. BCG osteomyelitis has been believed to be rare in Japan, but recently, several cases have been reported. When we see a child with no reaction to treatment by the usual antibiotics, this disease should be considered. For an accurate diagnosis, surgical debridement can be done, and DNA from the samples can be analyzed by the polymerase chain reaction in an attempt to detect *Mycobacterium bovis*, Tokyo strain, the same strain used for vaccination.