

## 若年性関節リウマチとして治療されてきた BCG 骨炎の疑われる 1 例

小 沼 正 栄, 大 竹 正 俊, 黒 沢 寛 史  
新 堀 哲 也, 柿 崎 周 平, 奥 山 泉  
大 沼 祥 子, 高 柳 勝, 山 本 克 哉  
村 田 祐 二, 中 川 洋, 安 倍 吉 則\*  
長 沼 廣\*\*

### はじめに

若年性関節リウマチ (JRA) は全身型, 多関節型, 少関節型に分類されるが, その診断においてはリウマチ因子陽性の多関節型を除いては特異的診断法はなく他の診断の除外診断が重要となる。今回, われわれは単関節型 JRA として 9 カ月間治療されてきた, 慢性骨髓炎の 1 例を経験した。病理組織学的に結核性病変を否定できず, BCG 歴および家族歴より BCG 骨炎が疑われた。本邦にお

ける BCG 骨炎の報告はこれまで 10 例<sup>1-10)</sup>と稀であるので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患児: 2 歳, 女児

主訴: 左膝関節痛, 跛行

既往歴, 家族歴: 特記事項なし

現病歴: 1999 年 6 月 11 日より発熱を伴わない左膝関節痛および跛行が出現した。6 月 20 日より立位不能となり, 6 月 30 日当院整形外科を紹介さ

表 1. 入院時検査所見

WBC	10,200/ $\mu$ l	GOT	31 IU/l	IgG	1,160 mg/dl
RBC	378 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	GPT	8 IU/l	IgA	135 mg/dl
Hb	9.6 g/dl	ALP	1,298 IU/l	IgM	168 mg/dl
Ht	28.8%	LDH	563 IU/l	C3	192.0 mg/dl
Plt	27.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	8 IU/l	C4	51.0 mg/dl
Stab	1%	TP	7.2 g/dl	CH50	73.4 U/ml
Seg	45%	Alb	3.5 g/dl	ASO	(-)
E	1%	BUN	12 mg/dl	RF	(-)
Mo	7%	Cr	0.2 mg/dl	ANA	(-)
Ly	46%	UA	3.1 mg/dl		
				Bone marrow	
ESR	75 mm/h	Ferritin	55 ng/ml	NCC	22.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
CRP	4.70 mg/dl	sIL-2R	600 U/ml	Mgk	125/ $\mu$ l
		U- $\beta$ <sub>2</sub> MG	<70 $\mu$ g/l	No leukemic change	

仙台市立病院小児科

\* 同 整形外科

\*\* 同 病理科

れ受診。X線像に異常なく経過観察されたが、疼痛著明のため左膝関節の伸展が不能となり、7月15日当科に紹介入院となった。

**入院時現症：**体重9kg，体温37.2°C，顔色不良で左膝関節の熱感，腫脹あり。肝脾腫，リンパ節腫脹は認められなかった。

**入院時検査所見（表1）：**軽度の貧血，赤沈値の亢進およびCRPの軽度上昇の他は，血液生化学検査，血清検査および骨髄像に異常はみられな



図1. 入院時左膝関節単純X線像 (A) およびMRI T2強調像 (B)

かった。左膝関節単純X線像には異常はみられず(図1-A)，MRIにおいては左膝関節内腔および大腿四頭筋腱下に関節液の貯留を認め，膝窩筋や腓腹筋にも炎症の波及がみられたが，骨には異常はみられなかった(図1-B)。

**入院後経過（図2）：**単関節炎として，抗生剤投与にて治療開始したが，左膝関節腫脹，疼痛および微熱が持続した。入院5日目よりJRAを考慮し，アスピリンを55 mg/kg/dayにて開始した。翌日より解熱が得られ，膝関節痛も改善した。MRIにて前述のJRAに一致する所見が得られ，抗生剤は中止としアスピリンを100 mg/kg/dayまで漸増した。経過は順調で軽度の跛行を残すのみとなった。しかし8月23日のMRIでは関節内の液貯留は著明に減少したが，脛骨の近位骨端から骨幹端にかけてT2強調像で不正な高信号域が認められ，骨への炎症の波及が示唆された。8月27日，CRP陰性，赤沈値30 mm/hr，軽度の跛行が残存の状態にて退院した。退院後は外来にてアスピリン療法を継続して経過観察したが，赤沈値の中等度亢進，左膝関節の軽度の屈曲制限が持続した。2000年1月初旬より赤沈値の上昇および膝関節痛の増強がみられたため，2月1日よりアスピリンを110 mg/kg/dayに増量したが効果がみられないため，2月24日に再入院となった。入院後，ア

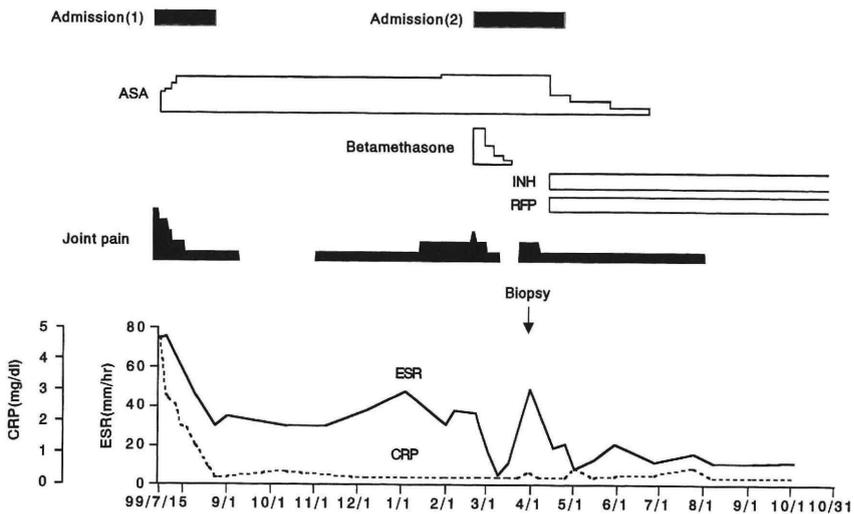


図2. 臨床経過

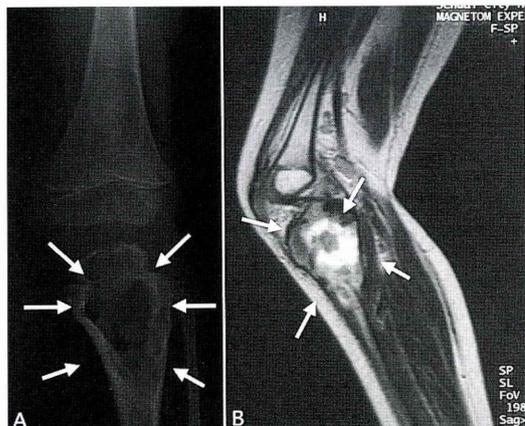


図3. 骨生検前左膝関節単純X線像 (A) および MRI T2 強調像 (B)

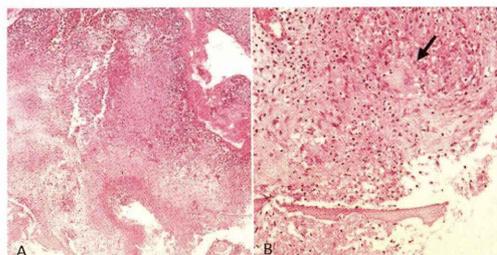


図4. 病理組織像 (H-E 染色) 壊死像が著明な部位 (A) とラングハンス巨細胞 (矢印) を混じた類上皮肉芽腫を呈する部位 (B)

スピリンは同量で継続し、ベタメサゾンの投与を開始した。膝関節痛は急速に改善し、ベタメサゾンは1週ごとに漸減し、3月22日で中止としたが、この間、膝関節痛は消失し、赤沈値も3月9日には5 mm/hr まで改善した。しかし3月16日のMRIにて左脛骨への炎症の波及の増強がみられ(図3-B)、3月22日に整形外科を紹介した。X線像にても骨透亮像がみられ(図3-A)、慢性骨髄炎が疑われることから3月28日に骨生検および搔爬術が施行された。壊死組織の一般培養では一般細菌および真菌は陰性であったが、抗酸菌培養は施行されなかった。

病理組織像では壊死像が著明な部位(図4-A)とラングハンス巨細胞を混じた類上皮肉芽腫を呈する部位が認められた(図4-B)。病理診断は慢性骨髄炎であり、結核菌染色は陰性であったが、結核性病変を否定できないとの病理医の診断であった。4月5日に施行したツベルクリン反応は発赤17×21 mm、硬結11×11 mmと陽性であったが、患児は1997年9月(生後4カ月時)にBCG接種を受けており、家族歴にも結核患者はみられなかった。4月12日に提出した胃液の結核菌PCRは陰性であり、後日施行した病理標本での結核菌PCRも陰性であった。

4月18日より結核性骨髄炎としてイソニアジド(INH)およびリファンピシン(RFP)の投与

表2. BCG骨炎の本邦報告例のまとめ

	報告者	報告年	性	BCG 接種年齢	発症年齢	BCG 接種より発症までの期間	骨病変	接種部潰瘍	リンパ節膿瘍	転帰
1	森岡 <sup>1)</sup>	1960	M	1y4m	2y5m	1y1m	多発性	有	有	治癒
2	藤原 <sup>2)</sup>	1970	M	15y9m	20y5m	4y8m	多発性	有	有	治癒
3	水谷 他 <sup>3)</sup>	1978	F	5y	10y	5y	多発性	有	有	軽快
4	松島 他 <sup>4)</sup>	1978	M	未施行?	3y	?	多発性	無	有	軽快
5	山本 他 <sup>5)</sup>	1979	F	7カ月前	2y	7m	単発性	無	無	不明
6	岩坪 他 <sup>6)</sup>	1980	M	0y4m	1y4m	1y	単発性	無	無	軽快
7	中嶋 他 <sup>7)</sup>	1988	F	1y0m	1y6m	6m	多発性	有	有	治癒
8	片岡 他 <sup>8)</sup>	1993	M	0y4m	1y3m	11m	多発性	有	有	治癒
9	Nishi 他 <sup>9)</sup>	1997	F	1年前	1y	10m	単発性	無	無	治癒
10	飯島 他 <sup>10)</sup>	2000	M	1y5m	2y2m	9m	多発性	無	無	治癒
11	本報告	2001	F	0y4m	2y0m	1y8m	単発性	無	無	軽快

を開始し、アスピリンは漸減中止とした。骨生検施行直後は赤沈値の亢進がみられたが、7月以後は赤沈値は正常範囲を維持している。左膝関節はわずかの腫脹は残存しているが、跛行はなく順調に経過している。脛骨単純 X 線像では透亮像が消失しつつあり修復過程にあるものと考えられる。INH および RFP 投与は 1 年間行う予定である。

## 考 察

BCG 骨炎は 1970 年代に入ってスウェーデンやフィンランドから多数の報告がみられ、最近では台湾より 1 施設において 10 年間で 23 例の BCG 骨炎を経験したとの報告がみられている<sup>11)</sup>。一方、本邦においては森岡の報告以後これまで 10 例の報告<sup>1-10)</sup>がみられるのみであり、全例 BCG 菌が同定されている(表 2)。本邦において BCG 骨炎が稀である理由としては、BCG 日本株が外国株に比較して弱毒であることと新生児期に BCG 接種を行っていないことがあげられている<sup>12)</sup>。BCG 骨炎の成因は、同じロットのワクチンを接種された他の小児にみられないことから患児の側にあると考えられる。免疫能の未熟な新生児期に接種している外国で本症およびその他の副反応が多いことから、本症の発症には結核菌に対する何らかの免疫能の低下が関与していると考えられている<sup>12)</sup>。本邦における BCG 骨炎の発症年齢は 1 歳から 20 歳 5 カ月であり、男女比は 6:4 である。BCG 接種から発症までの期間は 6 カ月から 4 年 8 カ月であるが、中央値は 11 カ月である。本邦例で特徴的なことは多発性骨病変が 10 例中 7 例を占め、そのうち 6 例が BCG 接種部潰瘍ないしリンパ節膿瘍を合併していることである。このことは単発性骨病変が大多数を占め、骨以外の病変がほとんどみられない外国例と対比をなしている<sup>11)</sup>。しかし 1979 年より単発性骨病変で、骨以外の病変を有しない BCG 骨炎が報告されるようになり<sup>5,6,9)</sup>、松島ら<sup>12)</sup>は新たな病型か、あるいは今まで見逃されてきたかの 2 つの可能性があるとしている。転帰は抗結核剤の投与および症例により病巣部の搔爬を併用して記載のある全例、軽快ないし治癒が得られている。

本症例は病理組織学的に慢性骨髓炎と診断されたが、BCG 骨炎の確定診断には至っていない。しかしラングハンス巨細胞を混じる類上皮肉芽腫が認められたことから、結核性病変が否定できないとの判断で抗結核剤を投与し現在のところ順調に経過している。単関節型の JRA の診断は細菌性ないしウイルス性関節炎の除外よりなされるが、本症例のように非ステロイド性抗炎症剤の効果が不十分な場合は慢性骨髓炎の可能性を考え、画像診断の見直しをし、また慢性骨髓炎が疑われた場合の骨生検時には一般細菌、真菌の他に抗酸菌の染色および培養を忘れずに行うことが必要であると思われた。

## ま と め

- 1) 単関節型 JRA として 9 カ月間治療されてきた慢性骨髓炎の 2 歳女児例を報告した。
- 2) 骨生検病理組織像にてラングハンス巨細胞を混じる類上皮肉芽腫が認められた。抗酸菌は確認できなかったが、結核性骨髓炎を否定できない所見であった。
- 3) BCG 歴、家族歴より BCG 骨炎の可能性を考慮し、INH, RFP による治療を行い順調に経過している。
- 4) 本邦における BCG 骨炎の報告はこれまで 10 例と稀であり、多発性骨病変例が多数をしめている。しかし、3 例は単発性骨病変例であり、BCG 骨炎は単関節炎の鑑別診断として重要と考えられた。

[尚、本論文の要旨は第 32 回日本小児感染症学会 (2000 年 11 月、東京) において発表した]

## 文 献

- 1) 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性菌について. 結核 35: 331-337, 1960
- 2) 藤原 誠: BCG 接種による多発性偽嚢腫性骨結核の臨床的観察と細菌学的研究. 神大医紀要 32: 170-210, 1970
- 3) 水谷宣美 他: BCG 接種後に発症した皮膚および多発性骨結核の 1 症例. 結核 53: 236-237,

- 1978
- 4) 松島正視 他：特異な組織球性組織反応を呈した BCG 全身感染と思われる 1 例. 結核 **53**: 575-588, 1978
  - 5) 山本健一 他：BCG 接種に続発した病巣より分離された抗酸菌の細菌学的生物学的研究. 特にヌードマウス接種について. 北大免疫研紀要 **39**: 24-28, 1979
  - 6) 岩坪哲哉 他：BCG 接種に続発した肋骨骨髓炎の 1 小児例. 日本感染症学会雑誌 **54**: 89, 1980
  - 7) 中嶋義記 他：BCG 接種後の所属リンパ節結核の 5 例—多発性骨結核 (BCG 骨炎) の 1 例を中心に—. 日児誌 **92**: 117-123, 1988
  - 8) 片岡 正 他：骨炎を伴った BCG 全身感染の 1 例. 小児科 **34**: 195-198, 1993
  - 9) Nishi J et al: Bacille Calmette-Guerin osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J* **16**: 332-333, 1997
  - 10) 飯島 恵 他：BCG 接種により骨結核を発症した 2 歳男児例. 小児感染免疫 **12**: 442-443, 2000
  - 11) Wang MNH et al: Tuberculous osteomyelitis in young children. *J Pediatr Orthop* **19**: 151-155, 1999
  - 12) 松島正視：BCG 骨炎—BCG 接種の副作用—. 小児科 **22**: 217-226, 1981