

## 原著

## BCG 骨髄炎 27 例の検討

保 科 隆 之<sup>1)</sup> 高 田 英 俊<sup>1)</sup> 佐 々 木 由 佳<sup>1)</sup>  
楠 原 浩 一<sup>1,2)</sup> 原 寿 郎<sup>1)</sup>

**要旨** BCG ワクチン接種後に、まれではあるが BCG 骨髄炎を発症することがある。われわれは BCG 骨髄炎と診断された 27 例の臨床的特徴および遺伝的背景を検討した。ワクチン接種から発症までの期間の中央値は、11 カ月 (5~46 カ月) だった。罹患部位は、大腿骨などの長幹骨が多く、5 例は多発骨病変を認めた。治療は、局所の搔爬術に加えて、イソニアジド、リファンピシンを中心とした多剤併用化学療法が行われ、投与期間の中央値は 12 カ月 (6~72 カ月) だった。また、これまで報告のある interferon- $\gamma$ /interleukin-12 経路などの遺伝子解析を行ったところ、4 例で *IFNGR1* 遺伝子の異常を認め、すべての症例が多発骨病変を呈しており、3 例では複数回の抗酸菌感染症罹患歴があった。一方、遺伝子異常を認めなかった症例では、1 例を除きすべて単一病変であり、抗酸菌感染症を反復した者は 2 例のみだった。

BCG ワクチン接種歴のある乳幼児の骨髄炎では、起炎菌として BCG 菌を考える必要があり、多発 BCG 骨髄炎症例や抗酸菌感染症反復例では、interferon- $\gamma$  receptor 1 異常症を念頭に置いて遺伝子解析を行う必要があると考えられた。

## はじめに

BCG ワクチンは、乳幼児の播種性結核感染症の予防に有用であり、日本では生後 3~6 カ月までに接種することが一般的である。副反応の少ないワクチンであるが、ごくまれに、接種後に播種性リンパ節炎や骨髄炎などの播種性 BCG 感染症を発症することが知られている<sup>1,2)</sup>。健常者ではまれであり、重症複合型免疫不全症や慢性肉芽腫症などの先天性免疫不全症では重症化することが多い<sup>2,3)</sup>。

これらの免疫不全症に加えて、BCG や結核菌をはじめとする抗酸菌およびサルモネラ菌などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示す免疫不全症として mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) が知られている<sup>4)</sup>。現在までに interferon (IFN)- $\gamma$ /interleukin (IL)-12 経路の分子である IFN- $\gamma$  receptor 1 (*IFNGR1*)、IFN- $\gamma$  receptor 2 (*IFNGR2*)、IL-12 p40 subunit (*IL12B*)、IL-12 receptor  $\beta$  subunit (*IL12RB1*)、signal transducer and activator of transcription-1 (*STAT1*) および CD40 を介した NF- $\kappa$ B 経路の活性化に関与し

**Key words** : 多発 BCG 骨髄炎, 再発性播種性 BCG 感染症, interferon- $\gamma$  receptor 1 異常症

1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

〔〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

2) 産業医科大学小児科

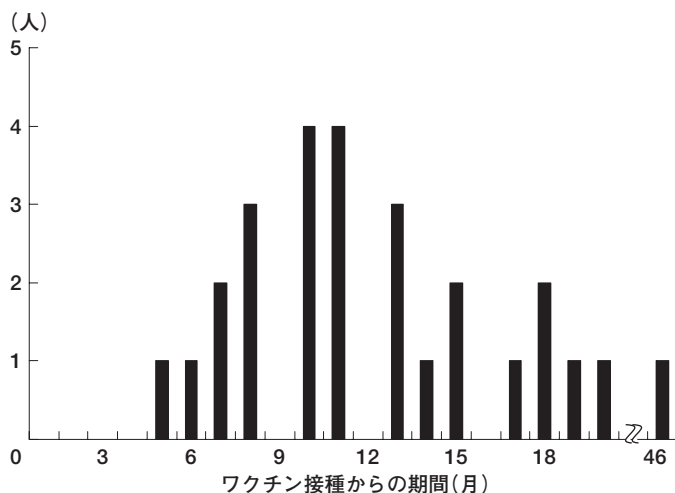


図 1 BCG ワクチン接種から骨髄炎発症までの期間

ている分子である nuclear factor- $\kappa$ B-essential modulator (*NEMO*) の 6 遺伝子の異常により細胞内寄生菌に対し易感染性を示すことが報告されている<sup>5~14</sup>。

今回、われわれは、1999~2009 年の 10 年間に BCG 骨髄炎と診断された 27 症例の臨床的特徴および遺伝的背景を検討した。

### I. 対象と方法

対象は全国の 22 施設において BCG 骨髄炎と診断された 27 例 (男 18 例, 女 9 例)。

これらの症例の病変部位, BCG ワクチン接種から発症までの期間および治療といった臨床的情報を収集した。

また、患者および患者の両親から同意を得たうえで、患者から採取した血液より DNA を抽出し、MSMD の責任遺伝子である *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *STAT1* および *NEMO* 遺伝子における変異の有無を確認した。

得られた結果より遺伝子異常の有無による発症までの期間, 病変部位の違いおよび再発の有無などを比較した。統計学的分析は、2 群間の割合を比較するために  $\chi^2$  検定を利用し、定量的な比較には Mann-Whitney U 検定を利用した。p 値 0.05 以下を有意差ありとした。この研究は九州大学倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

### II. 結 果

BCG 骨髄炎発症時の月齢の中央値は 18.5 (月齢 10~50) だった。BCG ワクチン接種から骨髄炎発症までの期間の中央値は 11 カ月 (5~46 カ月) だった (図 1)。すべての症例でリンパ球分画, リンパ球幼若化試験, 免疫グロブリン値測定および好中球貪食能, 殺菌能の測定などの免疫学的スクリーニングを施行され, 細胞性免疫能, 液性免疫能および好中球機能に異常はなかった。

病変部位は, 大腿骨, 上腕骨および脛骨などの長幹骨が多く, BCG 接種部位に近い胸部の骨病変がそれに続いていた (表 1)。27 例中 5 例は複数の骨に病変が及んでいた。これらの症例の病変部は, 後述する遺伝子変異を認めた症例 1 (表 2) は, 鎖骨, 上腕骨, 脛骨, 足立方骨, 症例 2 は, 鎖骨, 上腕骨, 症例 3 は, 頭蓋骨, 橈骨, 大腿骨, 肋骨, 症例 4 は, 鎖骨, 椎骨, 大腿骨であった。また, 遺伝子異常を認めなかった 1 例は, 頭蓋骨, 肋骨, 距骨に病変が及んでいた。

治療は, 全例で病変部の搔爬術およびそれに続く薬物療法が行われた。薬物療法はイソニアジド (INH), リファンピシン (RFP) を中心とした多剤併用療法が行われ, 薬剤投与期間の中央値は 12 カ月 (6~72 カ月) だった (図 2)。また, 10 例では病変が改善しなかったり, 再増悪を認めた

りしたため、病変部の再搔爬術を施行された。

全症例に *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *STAT1* および *NEMO* 遺伝子の解析を行ったところ、4 症例が IFN- $\gamma$  receptor 1 (IFN- $\gamma$ R1) 異常症と判明した (表 2)。4 症例すべてが exon 6 内に heterozygous な変異を認めた。症例 1~3 は、4 塩基の欠失に伴うフレームシフトにより、症例 4 は変異自体によりストップコドンを生じていた。症例 1 は、父親も抗酸菌感染症に複数回罹患しており、父親の遺伝子解析も施行したところ同様の変異を認め、IFN- $\gamma$ R1 異常症と診断した。その他の 3 症例に家族歴はなく、両親の遺伝子異常もなかった。4 症例の臨床的特徴としては、すべての症例において病巣が複数存在する多発骨髄炎だった。また、BCG 接種後に多発性リンパ節炎に罹患

したり、BCG 骨髄炎軽快後に *Mycobacterium avium* complex 感染症に罹患している症例もあり、4 例中 3 例は複数回の抗酸菌感染症に罹患していた。

遺伝子変異を認めた 4 症例と認めなかった 23 症例の臨床像を比較すると、発症年齢およびワクチン接種から発症までの期間に有意差はなかった。一方、抗酸菌感染症に複数回罹患した症例の割合は遺伝子変異を認めた症例で有意に高くなった。

表 1 骨髄炎の病巣

大腿骨	9 例
上腕骨	6 例
脛骨	4 例
肩甲骨・鎖骨	3 例
胸骨	3 例
肋骨	3 例
頭蓋骨	2 例
椎骨	2 例
橈骨・尺骨	2 例
距骨	1 例
足立方骨	1 例

5 例は複数の病巣あり。

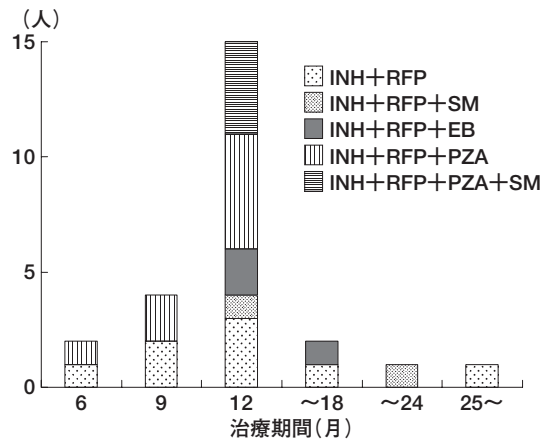


図 2 使用した抗結核剤とその期間

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, SM: streptomycin, EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide  
治療継続中の 2 例を除く。SM, EB および PZA は 2 カ月間投与、PZA 投与例では、BCG 菌同定後に中止した例もあり。

表 2 遺伝子変異を認めた症例の特徴

症例	性別	診断時年齢	発症年齢	診断までの感染歴	遺伝子異常
1	男	1y9m	8m	BCG リンパ節炎 肝腫大 BCG 多発骨髄炎	<i>IFNGR1</i> 818del4
2	男	2y	2y	BCG 多発骨髄炎	<i>IFNGR1</i> 818del4
3	女	1y7m	10m	BCG リンパ節炎 BCG 皮膚炎 BCG 多発骨髄炎	<i>IFNGR1</i> 811del4
4	男	19y	4m	BCG 皮膚炎 BCG リンパ節炎 BCG 多発骨髄炎 MAC 皮下膿瘍 MAC 骨髄炎	<i>IFNGR1</i> E278X

MAC: *Mycobacterium avium* complex

ていた。また、多発骨髄炎に罹患した症例は、遺伝子変異を認めた症例では前述の通り 4 症例全例であったのに対し、遺伝子変異を認めなかった症例では 1 例のみであり、その割合は遺伝子変異を認めた症例のほうが有意に高くなっていた (表 3)。なお、27 症例のなかで死亡した症例はいなかった。

### III. 考 察

小山らの報告によると、日本における BCG 骨髄炎発症のリスクは、BCG 接種 10 万件対 0.2 と推定されている<sup>15)</sup>。このようなまれな疾患である BCG 骨髄炎の臨床的特徴および遺伝的背景を検討したところ、BCG ワクチン接種から感染症発症までには約 1 年を要しており、病変部位はワクチン接種近傍ではなく、血流が比較的豊富な長幹骨が多いことがわかった。また、治療については、通常の化膿性骨髄炎と同様に、薬物療法に加えて病変の搔爬術も必要であると考えられた。さらに、IFN- $\gamma$ R1 異常症と診断された 4 症例は、全例多発病変を認め、3 例が反復感染しており、残りの症例よりも重症であった。

BCG 骨髄炎の治療に関するガイドラインは存在しないが、弱毒抗酸菌であり、播種性結核感染症の治療指針に準じた治療で十分効果が得られると考えられる。しかし、ピラジナミド (PZA) に対して耐性であるため<sup>16)</sup>、PZA を除いた抗結核剤の治療を開始すべきである。また、ストレプトマイシン (SM) やエタンブトール (EB) を長期的に使用すると、聴力・視力障害が出現する危険性がある。今回検討した症例においては、病巣の搔爬術を行い、INH、RFP 内服を 6~12 カ月間行うことで良好な経過を得ている症例も多く、これらの治療に対してコントロールが不良な症例において SM や EB の追加投与を検討すべきと考える。

IFN- $\gamma$ R1 異常症例では、すべて exon 6 内に heterozygous な変異を認めた。変異によりストップコドンを生じ、細胞内ドメインの JAK-1 や STAT-1 が結合する領域を欠くため、細胞内に IFN- $\gamma$  のシグナルを伝達することができず、抗酸菌排除ができなくなることで易感染性を示す。この領域の変異はこれまでの報告でも頻度が高いこ

表 3 遺伝子変異の有無による症例間の比較

	遺伝子変異あり (n=4)	遺伝子変異なし (n=23)
発症年齢	10	14
男女比	3 : 1	1.9 : 1
家族歴あり (人)	1	0
ワクチン接種から		
発症までの期間	9.5 (7~15)	10 (1~46)
複数罹患歴あり(人)	3 (75%)*	2 (8.7%)
多発病変例 (人)	4 (100%)*	1 (4.3%)

\* $p < 0.001$

とが知られている<sup>5~7)</sup>。IFN- $\gamma$ R1 異常症では、他の IFN- $\gamma$ /IL-12 経路の遺伝子異常と比較しても、多発骨髄炎を発症することが多いことも知られており<sup>5,6)</sup>、重症 BCG 骨髄炎症例に対しては、IFN- $\gamma$ R1 異常症を念頭に置く必要がある。

BCG 感染症に関するまとまった報告は少ないが、Casanova らは、フランスにおける BCG 感染症の検討を行っている<sup>17)</sup>。今回の検討では、それと比較すると、罹患者は男児に多く、サルモネラ感染症例および死亡例がいなかった点が異なっていた。また、MSMD の原因として IFN- $\gamma$ R1 異常症とほぼ同頻度で認められる IL-12 receptor  $\beta$ 1 (IL-12 R $\beta$ 1) 異常症例が、今回の検討では全くみられなかった。この原因として、IL-12 R $\beta$ 1 異常症は、軽症例が多く、抗酸菌性骨髄炎を発症することは比較的まれであることが考えられる<sup>11)</sup>。また、海外と異なり、日本での IL-12 R $\beta$ 1 異常症の症例数は IFN- $\gamma$ R1 異常症よりも少なく<sup>10)</sup>、このような遺伝的背景の違いがあることも影響していることが推測された。

### IV. 結 論

比較的まれであるが、BCG ワクチン接種後に骨髄炎を発症することがあり、そのなかでも複数の病巣を認める症例や、抗酸菌感染症を反復するような症例では、IFN- $\gamma$ R1 異常症をはじめとした IFN- $\gamma$ /IL-12 経路などに関連した遺伝子異常を認める頻度が高いことが示唆された。

謝辞：遺伝子解析を施行していただきました理化学研究所横浜研究所、かずさ DNA 研究所、大嶋

宏一先生, 小原収先生に深謝いたします。また, 症例の血液検体および臨床情報をご提供いただきました先生方に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Talbot EA, et al : Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination : case report and review. *Clin Infect Dis* 24 : 1139-1146, 1997
- 2) 戸井田一郎, 他 : 日本における BCG 接種による重大な有害事象. *結核* 48 : 809-824, 2007
- 3) Rosenzweig S, et al : Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1 : 503-511, 2001
- 4) Al-Muhsen S, et al : The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 122 : 1043-1051, 2008
- 5) Doman SE, et al : Clinical features of dominant and recessive interferon  $\gamma$  receptor 1 deficiencies. *Lancet* 364 : 2113-2121, 2004
- 6) Sasaki Y, 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) Okada S, et al : The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon- $\gamma$  receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon- $\gamma$  signal transduction. *J Med Genet* 44 : 485-491, 2007
- 8) Dorman SE, et al : Mutation in the signal-transducing chain of the interferon- $\gamma$  receptor and susceptibility to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 101 : 2364-2369, 1998
- 9) Altare F, et al : Inherited interleukin-12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and *Salmonella enteritidis*-disseminated infection. *J Clin Invest* 102 : 2035-2040, 1998
- 10) Sakai T, et al : Missense mutation of the interleukin-12 receptor  $\beta$ 1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against *Mycobacterium avium complex* infection. *Blood* 97 : 2688-2694, 2001
- 11) Fieschi C, et al : Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor  $\beta$ 1 deficiency : medical and immunological implications. *J Exp Med* 197 : 527-535, 2003
- 12) van de Vosse E, et al : Human host genetic factors in mycobacterial and *Salmonella* infection : lessons from single gene disorders in IL12/IL-12-dependent signaling that affect innate and adaptive immunity. *Microb Infect* 8 : 1167-1173, 2006
- 13) Dupuis S, et al : Impairment of Mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. *Science* 293 : 300-303, 2001
- 14) Filipe-Santos O, et al : X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in NEMO impairing CD40-dependent IL-12 production. *J Exp Med* 203 : 1745-1759, 2006
- 15) 小山 明, 他 : BCG 接種後の骨炎. *結核* 84 : 125-132, 2009
- 16) Raynaud C, et al : Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria : importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity. *Microbiology* 145 : 1359-1367, 1999
- 17) Casanova JL, et al : Idiopathic disseminated bacille Calmette-Guérin infection : A French national retrospective study. *Pediatrics* 98 : 774-778, 1996

---

### Analysis of 27 patients with BCG osteomyelitis

Takayuki HOSHINA<sup>1)</sup>, Hidetoshi TAKADA<sup>1)</sup>,  
Yuka SASAKI<sup>1)</sup>, Koichi KUSUHARA<sup>1,2)</sup>, TOSHIRO Hara<sup>1)</sup>

- 1) *Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*  
2) *Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health*

A small number of children develop osteomyelitis as a complication of the BCG vaccination. This study analyzed the clinical characteristics and the genetic backgrounds of 27 patients diagnosed as having BCG osteomyelitis. The median interval of time between BCG vaccination and the development of osteomyelitis was 11 months (5–46 months). The long bones such as the femur and humerus were commonly affected. Although many patients had a single lesion, five patients developed multiple osteomyelitis. All patients were treated with anti-tuberculosis drugs for an average of 12 months (6–72 months) with curettage of the bone. We performed the genetic analysis on these patients for the *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *STAT1* and *NEMO* which have been known to be associated with the development of infections caused by weakly virulent mycobacteria. Four patients had mutations in the *IFNGR1* gene. All of the patients diagnosed with interferon- $\gamma$  receptor 1 deficiency had multiple osteomyelitis, and three of the patients had recurrent mycobacterial infections. Among 23 patients without genetic mutations, only one patient had multiple osteomyelitis, and two had recurrent mycobacterial infections. In conclusion, BCG should be considered as one of the causative pathogens in infants having osteomyelitis, if they had received BCG vaccination. Furthermore, the analysis of *IFNGR1* gene should be performed in the patients with multiple BCG osteomyelitis and recurrent mycobacterial infection.

(受付：2010年12月27日，受理：2011年4月19日)

\* \* \*