

RD 遺伝子の特異的欠如の検出により播種性 BCG 感染症と 診断した重症複合型免疫不全症の 1 例

¹⁾ 福島県立医科大学小児科, ²⁾ 同 微生物学講座, ³⁾ 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

赤井畑美津子¹⁾ 橋本 浩一¹⁾ 川崎 幸彦¹⁾
細矢 光亮¹⁾ 森 修一²⁾³⁾ 錫谷 達夫²⁾

(平成 22 年 8 月 27 日受付)

(平成 22 年 11 月 1 日受理)

Key words: BCG, severe combined immunodeficiency (SCID), disseminated infection

序 文

乳幼児における結核性髄膜炎や粟粒結核などの予防には Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 接種が有効である。このため、生後できるだけ早い時期に BCG を接種することがすすめられている。BCG ワクチンはウシ型結核菌を弱毒化した生ワクチンであり、副反応として接種局所の反応（接種部の発赤、硬結、腫脹、膿瘍等）やリンパ節腫大などが認められる。重大な副反応としては、全身播種性 BCG 感染症、骨炎・骨髄炎・骨膜炎、皮膚結核様病変があげられるが、健康小児ではその発生頻度はきわめて低く、100 万例に 1 例未満である。しかし、免疫不全症候群の児に接種すると BCG が血行性に散布されて播種性 BCG 感染症を発症し、生命が脅かされる危険性がある。

今回、我々は生後 4 カ月時に BCG ワクチン接種を受け、接種後 5 カ月に播種性抗酸菌感染症を発症した重症複合型免疫不全症の 11 カ月男児を経験し、DNA 解析によって原因菌を BCG であると確認し得たので報告する。

症 例

症例：11 カ月，男児。

家族歴：両親および両親の兄弟に易感染性のエピソードなし。

既往歴：在胎 40 週 5 日，自然分娩にて出生，出生時体重 3,272g，Apgar score 1 分 8 点，5 分 10 点，出生後特変なく経過し，健診等で異常を指摘されたことはない。

予防接種歴：ツベルクリン反応（平成 15 年 12 月 3 日），BCG（平成 15 年 12 月 5 日），ポリオ（平成 16 年

5 月 11 日），3 種混合 I 期 3 回（平成 16 年 1 月 14 日，3 月 2 日，4 月 23 日）施行。

現病歴：平成 16 年 5 月（9 カ月）頃より全身に散在する紅色小丘疹が出現し，近医小児科を受診するも経過観察とされていた。その後も皮疹は消退傾向なく，6 月頃より BCG 接種部位の腫脹・化膿が出現，症状の改善なく，発熱も出現したため 7 月 21 日総合病院小児科を受診した。入院時の検査にて，免疫グロブリンが低値（IgG 1mg/dL，IgA 9mg/dL，IgM 6mg/dL）であり，免疫不全症を疑われ，8 月 6 日当科を紹介され入院した。

入院時現症：身長 76.5cm，体重 9.9kg，体温 37.0℃。両側頸部に小豆大のリンパ節を 1~2 個触知した。咽頭軽度発赤あり，胸部では右肺野に水泡音を聴取した。腹部は平坦，軟で肝臓を 2cm 触知し，脾臓は触知しなかった。全身に紅色小丘疹が散在，BCG 接種部位は化膿し，浸出液を認めた（Fig. 1）。

入院時検査成績（Table 1）：入院時血液検査では白血球増加，CRP 軽度上昇，AST・ALT・LDH の軽度上昇を認めた。免疫グロブリンは低値であった。入院時の一般細菌培養検査では，咽頭・便培養で検出されたのは常在菌のみであり，BCG 接種部位の培養でも有意な菌は検出されなかった。胸部 CT にて胸腺の低形成と肺野に軽度の炎症所見を認めたが，頭部・腹部 CT では炎症所見や膿瘍所見は認めなかった。

入院後経過：入院時の BCG 接種部位抗酸菌培養陽性，結核菌群 PCR 陽性で，isoniazid (INH)，rifampicin (RFP)，sulfostreptomycin，塩酸エタンブトール，levofloxacin (LVFX) に感受性あり，ピラジナミド耐性であった。皮膚生検では真皮上層から深層に類上皮細胞の集塊を認め，皮膚抗

別刷請求先：(〒960-1295) 福島市光が丘 1 番地

福島県立医科大学小児科 赤井畑美津子

Fig. 1 Cutaneous manifestation on admission

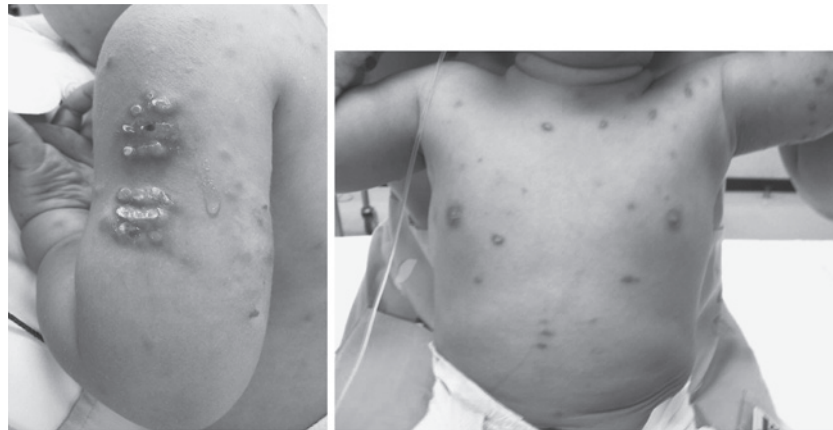


Table 1 Laboratory data on admission

WBC	17,800 / μ L	TP	6.0 g/dL
Band	1 %	AST	72 IU/ dL
Seg	11 %	ALT	101 IU/ dL
Ly	79 %	LDH	387 IU/ dL
Mo	3 %	ALP	1,021 IU/ dL
Eo	4 %	BUN	5 mg/dL
Baso	2 %	Crea	0.2 mg/dL
RBC	471×10^4 / μ L	UA	2.6 mg/dL
Hb	9.5 g/dL	Na	140 mEq/L
Hct	30.5 %	K	5.2 mEq/L
Plt	43.0×10^4 / μ L	Cl	102 mEq/L
		Ca	9.8 mg/dL
IgG	<7 mg/dL	CRP	0.6 mg/dL
IgA	<22 mg/dL		
IgM	<17 mg/dL		

Table 2 Immunological data

1. Peripheral blood lymphocyte subsets (%)
T cells (CD3 positive): 75%
B cells (CD19 positive): 17%
2. T cell proliferation (counts per minute)
control: 440 [normal range 70-700]
PHA: 392 [normal range 26,000-53,000]
ConA: 300 [normal range 20,000-48,000]
3. NK cell activity: 11%
4. Serum IL-15 concentration: not detectable
5. Expression of common gamma chain
B cells; negative T cells and NK cells; positive
6. Chromosomal peripheral blood analysis
XX 183/500 XY 317/500
7. X and Y chromosome FISH analysis
CD56: XX 31 XY 7 (total 38)
CD3: XX 20 XY 9 (total 29)
CD19: XX 0 XY 50 (total 50)

酸菌感染症と診断した。以上より全身の紅色小丘疹は播種性 BCG 感染症によるものと考え、8月13日よりINH (15mg/kg/day) 内服を開始した。紅色疹は硬い小結節へと変化した。9月初め頃から新たな皮疹の出現が認められるようになったため、9月3日よりRFP (15mg/kg/day) を併用した。その後も皮疹は出現・消退を繰り返していたが、全身状態は比較的良好であった。

免疫学的検査の結果 (Table 1, 2), T細胞・B細胞機能不全を認め、B細胞でCommon gamma鎖が欠損しており、NK細胞活性低下・IL-15低下を認めたことから、重症複合型免疫不全症 (severe combined immunodeficiency; SCID) と診断した。T細胞、NK細胞ではCommon gamma鎖の発現が認められ、末梢血でCD3, CD56の異性間FISHを検査したところXXが検出されたことから、T-B+NK-SCID with maternal T, maternal NKと最終診断した。移植治療の適応と考えたが、家族内にHLA一致のドナーが得られず、また抗酸菌感染症があり前処置には危険が伴う

と考えられたため、前処置なしで施行できる母親をドナーとしたCD34陽性細胞移植を選択し、10月20日ハプロタイプ一致同種骨髄移植を施行した。

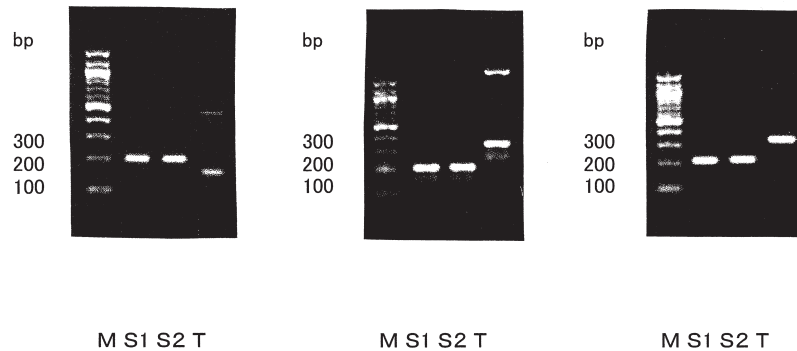
移植後、11月24日 (Day 35) より頭部・顔面・四肢に紅色小丘疹の増加を認め、30日 (Day 41) にはBCG接種部位に膿疱の形成を認めた。初診時の皮膚結核疹と同様の発疹が認められたこと、12月7日 (Day 48) のBCG接種部位抗酸菌培養陽性であったことより、抗酸菌感染症の増悪と判断して、LVFX (5 mg/kg/day) 内服を追加した。同様のエピソードが12月26日 (Day 67) ~1月13日 (Day 85) にも出現し、1月7日 (Day 79) の培養にて依然抗酸菌が陽性であった。

1月24日 (Day 96) の時点でCD45RA+CD4+陽性細胞 (naïve T cell) の出現なく、リンパ球幼若化反応も認められず、末梢血異性間FISHにて徐々にXXの減少を認めたことより、生着不全と判断し、平成17年2月22日HLA 5/6一致の臍帯血移植を施行した。

Fig. 2 PCR deletion analysis

A multiprimer PCR assay using 3 primers detected RD1, RD9, and RD10. Two primers complementary to sequences flanking the deleted region amplified a small product from strains from which the region was deleted. A third primer complementary to internal sequences and 1 flanking primer amplified a product of a different size when the region was present because the two flanking primers are too far apart to efficiently amplify the entire region for these strains.

RD1 (region present; 150bp region absent; 200bp) RD9 (region present; 306bp region absent; 206bp) RD10 (region present; 308bp region absent; 202bp)



M: Marker S: Sample T: *M. tuberculosis*

しかし、細菌感染症を合併し、溶血性尿毒症症候群、脳室内出血が出現して、3月27日（臍帯血移植 Day 33）に死亡した。

考 察

BCG 接種は *Mycobacterium tuberculosis* による重症感染症を防ぐために 1921 年に開始され、現在も 100 カ国以上で施行されている。BCG 接種の合併症として局所反応は 0.1~1% に発生するが、播種性 BCG 感染症を発症するのはきわめて稀である。しかし、重症複合型免疫不全症 (SCID) では BCG 接種後に播種性 BCG 感染症を発症し、生命が脅かされる危険性がある。SCID と診断される以前に BCG を接種し、皮膚結核様病変が出現した例¹⁾や、接種数カ月後に骨髄および肝臓・脾臓に病変が出現した例²⁾が報告されている。皮膚結核様病変の報告は、本症例と同様に多発性膿瘍を伴う紅斑や BCG 接種部位の潰瘍が認められたとするものが多い¹⁾³⁾。治療は抗結核薬の投与であるが、多剤併用療法を施行しても死亡したり⁴⁾⁵⁾、感染症が改善しても聾など抗結核薬による副作用が出現したり⁶⁾することがある。また、原疾患に対する治療として造血幹細胞移植術を施行する場合、播種性 BCG 感染症を合併していると移植後の免疫機能回復が遅延すると

され⁴⁾、重症感染症に罹患する危険が高くなる。

抗酸菌の同定には発育・増殖速度、集落の性状（形状、色調や光反応性）、生化学的性状（thiophen-2-carboxylic acid hydrazide 抵抗性、ピラジナミド抵抗性、ナイアシン細胞内蓄積性、硝酸塩還元能等）が有用であるが、確定診断は困難である。近年、DNA 解析技術の進歩に伴い DNA レベルでの検索が行われるようになり、結核菌群 [*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. bovis*, *M. bovis* (BCG)] の同定が可能になった⁵⁾⁷⁾。すなわち、結核菌群は菌種によりゲノム上に特異的欠損箇所 (regions of difference; RD) を有していることが明らかになり、PCR を用いて各欠損領域を調べ、結核菌群の分類、同定を行う方法が開発された⁸⁾。欠損領域は 16 箇所 (RD1~16) あるが、まず RD1, RD9, RD10 に関して検索し、すべて陽性であれば *M. tuberculosis*, RD1, RD10 が陽性で、RD9 が陰性であれば *M. africanum*, すべて陰性であれば *M. bovis* (BCG) と同定される。RD1 が陽性で、RD9, RD10 が陰性である場合には RD3, RD5, RD11 に関する検索を追加する。我々は、患児より分離された抗酸菌 2 株 (sample 1, 2) を上記の方法で検索し、RD1, RD9, RD10 がすべて陰性であることを

確認し, *M. bovis* (BCG) であることを証明した (Fig. 2).

BCG は比較的安全な予防接種と考えられているが, 免疫不全症候群の児に接種すると BCG が血行散布して, 播種性 BCG 感染症を発症する可能性があることはこれまでも知られていた. 本症例は BCG 播種を DNA 解析から証明した数少ない例であり, 無症状の SCID 患児への BCG 接種の危険性をあらためて警告している. 現在 BCG 接種は生後 6 カ月までに行うことになっているが, このように稀ではあるが免疫不全症の児が存在することを考慮する必要がある. SCID の約 50% は 3 カ月未満に発症することと, 現在の日本における結核の流行状況を勘案すると, 周囲に結核罹患者がいない場合には, BCG は 3 カ月以降に接種するのが望ましいのではないかと考える.

文 献

- 1) Antaya RJ, Gardner ES, Bettencourt MS, Daines M, Denise Y, Uthaisangsook S, *et al.* : Cutaneous complications of BCG vaccination in infants with immunedisorders: two cases and a review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2001 ; 18 : 205—9.
- 2) Han TI, Kim IO, Kim WS, Yeon KM : Disseminated BCG infection in a patient with severe combined immunodeficiency. *Korean J Radiol* 2000 ; 1 : 114—7.
- 3) Bellet JS, Prose NS : Skin complications of Bacillus Calmette-Guerin immunization. *Curr Opin Infect Dis* 2005 ; 18 : 97—100.
- 4) Hung GY, Chiou TJ, Lin CY, Hsiao LT, Chen PM, Hwang B : Transplantation of related histocompatible marrow and peripheral blood stem cells in a patient with severe combined immunodeficiency and disseminated BCG infection. *J Chin Med Assoc* 2003 ; 66 : 72—5.
- 5) Su WJ, Huang CY, Huang CY, Perng RP : Utility of PCR assays for rapid diagnosis of BCG infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 ; 5 : 380—4.
- 6) Ikinogullari A, Dogu F, Ciftci E, Unal E, Ertem M, Reisli I, *et al.* : An intensive approach to the treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; 30 : 45—7.
- 7) Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM : Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002 ; 3 : 319—28.
- 8) Linda M. Parsons, Roland B, Stewart T. Coleo, Akos S, *et al.* : Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 2339—45.

A Case with Severe Combined Immunodeficiency Diagnosed with Disseminated BCG Infection by Detecting Specific RD Gene Deletion

Mitsuko AKAIHATA¹⁾, Koichi HASHIMOTO¹⁾, Yukihiro KAWASAKI¹⁾,
Mitsuaki HOSOYA¹⁾, Shuichi MORI²⁾³⁾ & Tatsuo SUZUTANI²⁾

¹⁾Department of Pediatrics and ²⁾Department of Microbiology, Fukushima Medical University,

³⁾National Institute of Infectious Diseases Leprosy Research Center

Because the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) prevents infants from contracting miliary tuberculosis and tuberculosis meningitis, BCG vaccination is recommended for those under 6 months old in Japan. Complications such as favorable local inflammatory reactions including redness, induration, and abscess formation may occur, but severe adverse effects such as osteomyelitis, periostitis, and disseminated BCG infection are generally rare. We report an 11-month-old boy with severe combined immunodeficiency dying of serious disseminated BCG infection despite anti-tuberculosis therapy and blood stem cell transplantation. He was vaccinated with disseminated BCG infection at 4 months before severe combined immunodeficiency diagnosis was confirmed by specific RD gene deletion based on allele-specific polymerase chain reaction. Although BCG is considered safe, we should keep in mind that subjects with immunological deficiency may suffer severe BCG complications.

[J.J.A. Inf. D. 85 : 176~179, 2011]