

## 症例報告

## BCG副反応と川崎病に類似した血管炎を合併した一例

安井正貴, 田中文子, 永嶋早織, 鈴木徹臣

済生会横浜市南部病院 小児科

**要旨:** 症例は生来健康な8か月男児。BCG接種から8週間後に発熱, 皮疹, 腋窩リンパ節腫脹, BCG接種部位の発赤と潰瘍を認め入院した。血液検査で炎症反応が高く, 心臓超音波検査で冠動脈の輝度亢進を認めたことから不全型川崎病と診断し, 免疫グロブリン大量療法とアスピリン投与を行ったところ速やかに解熱した。

BCG接種後に全身性結核疹を認めた報告は散見されるが, 血管炎を合併した報告は稀である。本例ではBCG接種が誘因となり, 結核疹などの副反応に加えて川崎病と類似した血管炎を生じた推察した。BCG接種後に発熱が遷延した場合には, 心臓超音波検査で冠動脈病変を検索することが重要だと考える。

**Key words:** BCG (Bacille de Calmette et Guérin), 結核疹 (tuberculide), 川崎病 (Kawasaki disease), 血管炎 (vasculitis), 非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacterium)

## はじめに

Bacille de Calmette et Guérin (BCG) 接種部位の発赤は川崎病発症時の特徴的な所見の一つとして, 2019年の川崎病診断の手引き第6版への改訂において主要症状の「発疹」の中に組み込まれ, これまで以上に注意すべき症状として認識されるようになった。一方BCG接種部位の発赤・膿疱・潰瘍化などの強い局所反応は, BCG副反応として認められる症状でもある。予防接種法に基づく副反応報告制度によると, BCG副反応は腋窩リンパ節腫大が最多で, 次いで局所反応, 3番目に皮膚結核様病変が報告されている<sup>1)</sup>。今回我々は, BCG接種2か月後に発熱, リンパ節腫脹, 散在する紅色丘疹を認め, BCG副反応と不全型川崎病との鑑別を要した症例を経験したため報告する。

症例: 8か月, 男児

主訴: 発熱, 皮疹, リンパ節腫脹

現病歴: 発熱6日前から体幹・四肢に紅色丘疹, 両下肢に5-10mm大の皮下結節数個, 腋窩リンパ節腫脹, BCG接種部位の発赤を認めた。全身状態が良好なため

経過観察されていたが, それまでの皮膚病変に加え38度台の発熱と鼻汁を認めたため近医小児科を受診し, アモキシシリン (AMPC) が開始となった。その後も発熱・皮疹ともに持続していたため近医皮膚科を受診し, 同日当院皮膚科に紹介受診となった。当院受診時はBCG副反応やBCG接種部位の局所感染が疑われ, 同部の抗酸菌培養検査を提出のうえ, 抗菌薬がセファクロル (CCL) に変更となった。しかし発熱・皮疹とも改善なく, 経口摂取低下も生じ発熱6日目 (皮疹出現から11日目) に精査加療目的に入院となった。

既往歴: 特記すべき事項なし

家族歴: 特記すべき事項なし

予防接種歴: BCGを入院8週間前に接種, その他は推奨時期通りに接種

入院時所見: 身長67.0cm, 体重8.0kg, 体温38.6°C, 心拍数164回/分, 呼吸数44回/分, 血圧92/44mmHg, SpO<sub>2</sub> 99% (室内気), 意識清明, 活気軽度低下, 眼球結膜充血なし, 咽頭発赤なし, 口唇紅潮なし, いちご舌なし, 大泉門は平坦・軟, 頸部リンパ節腫脹なし, 左腋窩に10mmと15mmのリンパ節を触知, 体幹と四肢に紅色丘疹散在, 左上腕のBCG接種部位に発赤と潰瘍あり, 下



図1 入院時臨床像

- a : BCG 接種部位に発赤と潰瘍を認め、上肢には紅色丘疹が散在している。
- b : 体幹にも上肢と同様の紅色丘疹が散在している。
- c : 下肢に軽度の発赤を伴う皮下結節を認める。

表1 入院時検査所見

血算			生化学			免疫学的検査		
WBC	13,400	/ $\mu$ L	AST	23	IU/L	IgG	654	mg/dL
Neu	53.0	%	ALT	8	IU/L	IgA	45	mg/dL
Lym	38.0	%	LDH	272	IU/L	IgM	79	mg/dL
Hb	10.5	g/dL	TP	6.7	g/dL	(第14病日)		
Ht	31.0	%	Alb	3.6	g/dL	好中球貪食能	93.5	%(70 - 98%)
Plt	$60.7 \times 10^4$	/ $\mu$ L	UN	4	mg/dL	好中球殺菌能	97.2	%(60 - 100%)
<b>凝固・線溶系</b>			Cre	0.22	mg/dL	(蛍光色素 : DCFH-DA)		
PT	12.3	sec	Na	139	mEq/L	<b>培養検査</b>		
APTT	37	sec	K	4.9	mEq/L	BCG 接種部位(第9病日)	蛍光染色陰性・抗酸菌培養陽性	
Fib	600	mg/dL	Cl	102	mEq/L	BCG 接種部位(第14病日)	蛍光染色陰性・抗酸菌培養陰性	
FDP	5.6	$\mu$ g/mL	CRP	7.21	mg/dL	血液(第9・11病日)	陰性	
D-dimer	1.8	$\mu$ g/mL	BNP	7.3	pg/mL	尿(第9病日)	陰性	
<b>迅速抗原検査</b>								
アデノウイルス(咽頭)						陰性		
A群 $\beta$ 溶連菌						陰性		

肢に発赤を伴う5-10mm大の皮下結節3個あり(図1), 呼吸音清, 心雑音なし, 腹部は平坦・軟・肝脾腫なし, 腸蠕動音正常, 末梢冷感なし。

入院時検査所見(表1): 白血球増多, CRP上昇に加え血小板の増加, Fib・FDPとD-dimerの上昇を認めた。迅速検査(咽頭拭い液)ではA群 $\beta$ 溶連菌抗原, アデノウイルス抗原いずれも陰性であった。

胸部単純X線所見: 心胸郭比0.48, 胸水貯留や肺うっ血の所見なし, 肺野に異常陰影なし。

心電図所見: 整, 洞調律, ST変化なし, QT延長なし, 脚ブロックなし。

腋窩エコー: 左腋窩に10-12mm大のリンパ節4-5個あり。血流を認め, リンパ門は不明瞭であった。

入院後経過(図2): 入院時に発熱, BCG接種部位の発

赤, 四肢・体幹の紅色丘疹, 腋窩リンパ節腫脹を認めた。皮膚所見の特徴からBCG副反応の結核疹が疑われたが, 発熱および炎症反応高値から不全型川崎病が鑑別にあがり心臓超音波検査を施行した。冠動脈の拡張や瘤形成は無かったが, 輝度亢進を認めた。この時点で他に熱源を認めず, 発熱6日目の不全型川崎病と診断し同日から免疫グロブリン(IVIG)2g/kgを1回点滴静注し, アスピリン30mg/kg/dayの内服も開始した。CCLは入院時に終了とした。入院3日目(第8病日)には解熱が得られたが, 腋窩リンパ節腫脹や体幹の小丘疹, 下肢の皮下結節は残存した。BCG副反応の皮膚結核様病変の合併や免疫不全を背景とした全身播種性BCG感染症などの可能性も考えられ, 免疫機能検査を提出し皮下結節の生検を行った。入院5日目(第10病

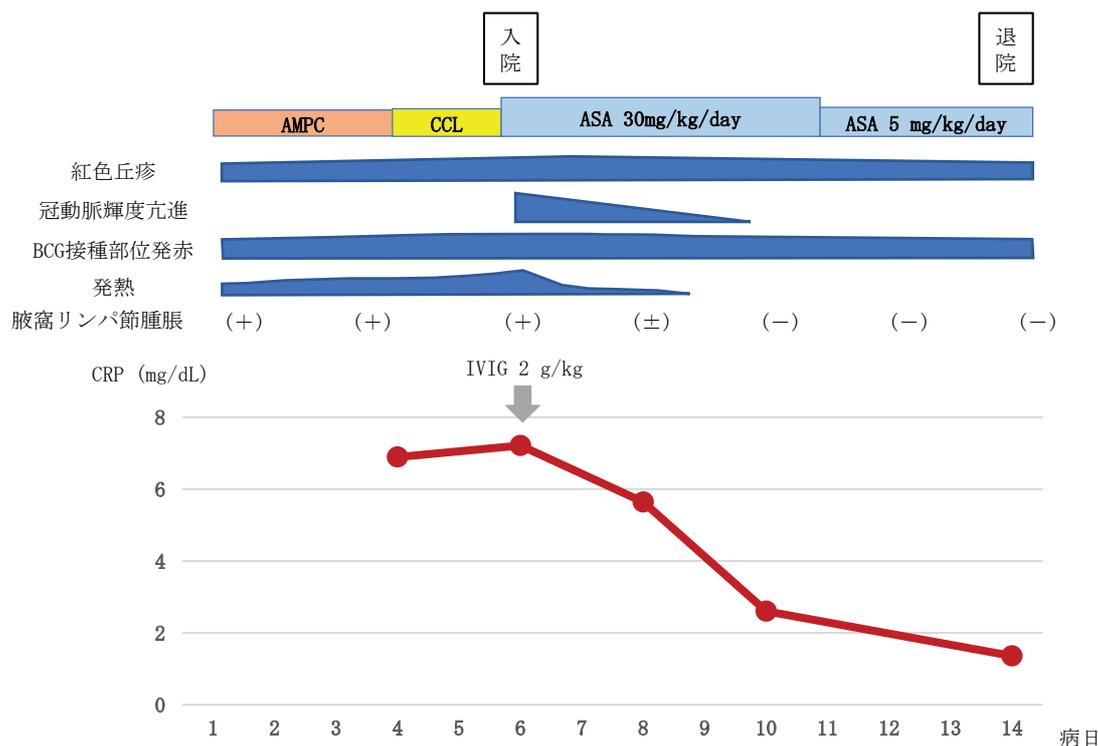
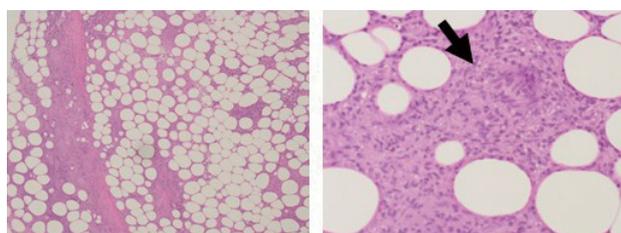


図2 治療経過

AMPC：アモキシシリン，CCL：セファクロル，ASA：アスピリン，IVIG：免疫グロブリン大量療法



a: HE染色 10倍

b: HE染色 20倍

図3 下肢の皮下結節病理組織像

- a: 皮下脂肪織の変性と壊死を認める。乾酪壊死を認めない。
- b: 類上皮肉芽腫様変化を認める (矢印)。周囲に巨細胞は認めない。

日)には腋窩リンパ節腫脹は消失し、心臓超音波検査で冠動脈輝度亢進は改善して瘤形成も認めなかった。同日アスピリンを5mg/kg/dayに減量し、入院9日目(第14病日)に退院した。生検した皮下結節は抗酸菌染色で抗酸菌は確認されず、真皮血管周囲の炎症、類上皮肉芽腫様変化を認めた(図3)。一方、BCG接種部位の潰瘍ぬぐい液の抗酸菌培養が陽性となったため分離培養とシーケンスを行ったところ、菌種は *Mycobacterium phocaicum* (*M. phocaicum*) と同定された(表2)。紅色丘疹と皮下結節は経過観察のみで数か月かけて徐々に消退した。退院後2年間、皮疹の再燃や繰り返す発熱もなく、また冠動脈病変も生じずに経過している。

表2 抗酸菌同定検査

16S rRNA 遺伝子シーケンス	rpoB シーケンス
99.5% homology to <i>M. mucogenicum</i>	99.6% homology to <i>M. phocaicum</i>
99.5% homology to <i>M. phocaicum</i>	98.9% homology to <i>M. mucogenicum</i>
99.5% homology to <i>M. llatzerense</i>	

### 考 察

BCG接種後には様々な副反応が出現し得るが、最多はリンパ節腫脹で次いで局所反応、3番目に皮膚結核様病変が報告されている<sup>1)</sup>。このうち皮膚結核様病変は、菌の関与が証明される真性皮膚結核と、IV型アレルギー反応の結核疹に分類される<sup>2)</sup>。副反応を2つ以上合併することは稀で、発熱を認めるのは9%に過ぎない<sup>1)</sup>。発症時期はリンパ節腫脹は接種後4~6週、皮膚結核様病変は4~16週に出現することが多く、いずれも大半が経過観察のみで消失する<sup>3) 4)</sup>。本例はBCG接種後2か月で発熱、腋窩リンパ節腫脹、四肢と体幹の紅色丘疹、下肢の皮下結節を認め、BCG副反応として矛盾しないものと思われた。しかし、BCG接種部位の潰瘍形成という局所反応や発熱、結核疹などの複数の副反応が同時に見られたことや、心臓超音波検査で冠動脈の輝度亢進を生じた点などは副反応としては非典型的な経過と考えられた。免疫グロブリンの投与を行ったところ発熱、炎症反応、冠

動脈の輝度亢進の改善を認めた点は川崎病らしいが、一方で赤色小丘疹、皮下結節などの皮膚所見がIVIG後も残り、数か月かけて改善した点などは結核疹（皮膚結核様病変）の経過と考えられた。

また、BCGを契機に自己炎症性疾患や免疫不全症が診断されることもあり、特にBlau症候群は重要な鑑別疾患である。Blau症候群は皮膚症状、関節症状、眼症状を特徴とする自己炎症性疾患であるが、皮疹の性状がBCG副反応の腺病性苔癬に酷似していること、初期の段階では皮疹以外の症状を認めないことも多い<sup>5)</sup>。本症例は、皮疹が数か月で消退し再燃がないこと、周期性発熱なども認めないことから現時点では積極的に疑っていない。しかし眼科診察を行っておらず眼症状の評価が不十分であることや皮膚症状の出現から2年しか経過していないことを考えると、今後も注意深く観察する必要があると考えられた<sup>5)</sup>。

超音波検査での冠動脈輝度亢進は、検者の主観や設定調整などにより客観性に欠けるため川崎病診断基準には含まれていないが、汎血管炎の前段階では川崎病のほぼ全例で認められる所見である<sup>6)</sup>。本症例ではこの輝度亢進に加え、BCG接種部の発赤、D-dimer上昇、炎症所見を認め、免疫グロブリン投与で解熱が得られたことから、川崎病に類似した血管炎があったと推察した。しかし、冠動脈病変は輝度亢進を認めるのみで、発熱とBCG接種部位の発赤以外に川崎病主要症状は認められず、本例を川崎病と診断したことは過剰診断だったかもしれない。結核疹と川崎病の合併例が少数ながら報告されている<sup>7) 8)</sup>。上田らはBCG接種後に発熱と結核疹を認め、さらに冠動脈瘤を合併した症例を報告している<sup>7)</sup>。上田らの症例ではsIL-2RとTNF- $\alpha$ といった炎症性サイトカインの上昇を認めていることから、BCG接種を誘因として免疫系が賦活化され、その結果全身性の血管炎が生じ冠動脈瘤を合併したと考察されている<sup>7)</sup>。BCG接種後に*Mycobacterium*属に含まれるHeat shock protein 65 (HSP65)が関与して川崎病様血管が生じるという研究がある<sup>9)</sup>。本症例もBCG接種後に抗原類似性のある*M. phocaicum*感染により自然免疫が賦活化され、川崎病に類似した血管炎を生じた可能性はある。しかし免疫学的に問題のない小児での*M. phocaicum*感染症の報告はなく、また*M. phocaicum*は環境常在菌である上、BCG接種部位から1回検出されたのみであること、抗菌薬治療なしに皮疹が

改善した経過などから、感染の根拠としては不十分かもしれない。加えて、本症例ではサイトカイン測定も行っておらず、この機序はあくまで仮説の域を出ない。サイトカイン測定を行ってれば、さらなる病態解明の一助になった可能性はある。

BCG接種後に発熱、リンパ節腫脹、結核疹、血管炎を呈した1例を経験した。BCG副反応と考えられる所見を認める場合も遷延する発熱を認めた際には、血管炎の可能性を考慮して冠動脈病変の精査を行うことが重要と考えられた。

最後に*M. phocaicum*の菌種同定は結核研究所抗酸菌部細菌科 高木明子氏によっており、深く謝意を表します。

## 文 献

- 1) 森 亨, 山内祐子: BCG接種副反応としての皮膚病変の最近の傾向. 結核, **84**: 109-115, 2009.
- 2) 小森敏史, 曾我富士子, 上田亜紀子: 壊疽性丘疹状結核疹—BCG接種後に生じた例—. 皮膚病診療, **32**: 291-294, 2010.
- 3) 徳永 修: BCG. 小児内科, **50**: 1237-1241, 2018.
- 4) 赤芝知己, 関根万里: BCG接種後副反応. 小児科診療, **11**: 1591-1598, 2019.
- 5) 神戸直智: ブラウ症候群の臨床像と診断のポイント. 小児科, **57**: 1253-1259, 2016.
- 6) 神谷哲郎, 鈴木淳子, 木島良民, 楫野恭久, 広瀬修: 川崎病の冠動脈障害. 医療, **37**: 616-620, 1981.
- 7) 上田育代, 坂田耕一, 村田美由紀, 他: BCG接種後高熱と結核疹を認め冠動脈瘤を合併した1乳児例. 日本小児科学会雑誌, **107**: 1628-1630, 2003.
- 8) Yamada H, Ohta H, Hasegawa S, et al.: Two infants with tuberculid associated with Kawasaki disease. Human Vaccines and Immunotherapeutics, **12**: 2772-2776, 2016.
- 9) Nakamura T, Yamamura J, Sato H, et al.: Vasculitis induced by immunization with bacillus Calmette-guerin followed by atypical mycobacterium antigen: a new mouse model for Kawasaki disease. FEMS Immunol Med Microbiol, **49**: 391-397, 2007.

**Abstract**

KAWASAKI DISEASE-LIKE VASCULITIS WITH GENERALIZED  
TUBERCULID AFTER BACILLE DE CALMETTE ET GUERIN  
(BCG) VACCINATION

Masaki YASUI, Fumiko TANAKA,  
Saori NAGASHIMA, Tetsuomi SUZUKI

*Department of Pediatrics, Saiseikai Yokohama-shi Nanbu Hospital*

The case of an 8-month-old boy who presented with a fever, skin rash, axillary lymph node swelling, and flare and crust formation at the Bacille de Calmette et Guerin (BCG) inoculation site eight weeks post-vaccination is presented. A blood test showed an elevated inflammatory response, and ultrasonography showed an increased echocardiographic density around the coronary artery. The patient was therefore diagnosed with incomplete Kawasaki disease and was started on intravenous  $\gamma$ -globulin and aspirin therapy. Two days after initiating treatment, the patient's fever resolved. Though there are some reports of generalized tuberculid, vasculitis after BCG vaccination is rare. The components of the BCG may have induced generalized tuberculid with systemic vasculitis that mimicked Kawasaki disease. In cases of prolonged fever after BCG vaccination, it is important to examine the coronary arteries with an echocardiogram.