

症 例 報 告

BCG 接種液の腹腔内接種事故例の臨床
および細菌学的研究

鬼 塚 恵 一 郎

宮崎県立宮崎病院 (院長 泉谷武近)

笹 原 徹

宮崎県衛生研究所 (所長 福田武夫)

受付 昭和 48 年 10 月 29 日

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL STUDIES ON A CASE INJECTED
WITH BCG VACCINE INTRAPERITONEALLY BY ACCIDENT*

Keiichiro ONIZUKA and Tohoru SASAHARA

(Received for publication October 29, 1973)

A 45 years old housewife passing by a BCG vaccinator was accidentally inoculated with BCG vaccine for transcutaneous use into her left side abdominal cavity. A vaccine was inspired into 10 ml syringes, and the dose of vaccine inoculated was not clear.

Though only slight abdominal pain and fullness of abdomen were felt on her way home, about 7 days later, her temperature rose to 38~39°C. 14 days later, a subcutaneous abscess appeared at the site of inoculation, and thereafter, exudate was also proved in Douglas cavity.

These symptoms recovered gradually by the treatment with antituberculous drugs.

8 months after the accident, she underwent an operation for removal of uterus myoma. Findings of the abdominal cavity were as follows: the sigmoid flexure was fixed by fibrous adhesion, but the large and the small intestines were intact. Mesenteric lymph nodes were not enlarged. The peritoneum at the site of inoculation revealed a scar but no adhesion.

Acid-fast bacteria isolated from the pus and the ascites showed negative reactions in the nitrate reduction or heat-stable catalase test, but positive in catalase activity. They had the same reactions in niacin test as BCG.

Guinea pigs and rabbits injected subcutaneously with 0.05 mg of cultures of the two strains: *Mycobacterium tuberculosis* and the isolate from ascites, became positive to tuberculin test. Animals were sacrificed at 11 weeks (guinea pigs) or 13 weeks (rabbits) after injection. Those inoculated with the isolate showed no tubercles in their spleen, liver, lungs and lymph nodes, and acid-fast bacilli were not recovered from these organs, while guinea pigs inoculated with *M. tuberculosis* showed tubercles in their organs and *M. tuberculosis* were recovered.

From these results it was concluded that the isolates were low-virulent mycobacteria and compatible with BCG.

* From the Department of Radiology, Miyazaki Prefectural Hospital, 5-30, Kitatakamatu-cho, Miyazaki-City, Miyazaki 880 Japan.

緒 言

BCG は毒力が弱く副作用の少ないワクチンとして、現在結核予防に広く用いられているが、一方、少数ながら BCG 接種によることを疑わせる事故例が報告されている。森岡¹⁾は BCG 接種によると思われる骨結核発生例を、Watanabe ら²⁾は BCG 接種後、全身に結核病変をきたして死亡した例を報告している。しかし BCG を動物の腹腔内に接種した実験例³⁾⁴⁾はみられるが、ヒトの腹腔内接種例についての報告はみられない。

われわれは今回、BCG 接種液が誤ってヒトの腹腔内に刺入された例を経験した。それは濃厚ワクチンであり、接種液の塗布に際して付属の経皮接種用管針を用いず、通常の 10 cc 注射器にワクチン液を吸引保持していたために、その傍を通りかかった婦人の腹部に誤って針が突きささって起つたものである。その経過および腹水から分離した抗酸菌の検査成績について報告する。

症 例

患者：A.T., 45 歳，主婦

主訴：腹痛，腹部膨満感，発熱

家族歴：結核，癌の素因はない。

既往歴：20 歳の時左側肋膜炎。24 歳の時子宮後屈の手術，33 歳虫垂炎手術。

現病歴：昭和 47 年 5 月 25 日午後 1 時半ころ，某市役所で子供の BCG 接種の手伝い中に，BCG 接種液を入れた 10 ml 用注射器を持ったヒトのそばを通る際に，誤って注射器の針が左下腹部にささった。BCG 接種液は経皮用乾燥 BCG ワクチン 80 mg を 1 ml の生理食塩水に溶かした懸濁液（日本ビーシー製薬株式会社製，Lot. K-1266 G）で，刺入菌量は不明である。同日午後 5 時頃帰宅の途中から腹痛，腹部膨満感がみられたが，悪心，発熱，下痢はなかつた。以後腹痛，腹部膨満感が持続し，5 月 28 日ころより BCG 刺入部腹壁に発赤，硬結を生じ膿瘍を形成した。6 月 1 日より発熱がみられ黄色の帯下が出現した。6 月 3 日より 9 日まで婦人科，内科および外科の各医院で診療を受け，腹壁膿瘍，子宮筋腫の診断で経過を観察されていたが，6 月 9 日から 39~40°C に発熱，6 月 12 日当院に入院した。入院時には腹痛，腹部膨満感があるが，悪心，嘔吐はなかつた。また食欲なく，便通は 1 日 1 回普通便で下痢や便秘はない。ツベルクリン反応は 10 歳代に陽転。20 歳のと

Table 1. Laboratory Findings

(Blood)		(Biochemistry)	
R.B.C.	388×10 ⁴	Z.S.T.	5.1
Hb	10.9g/dl	G.O.T.	16 SFE
W.B.C.	5,800	G.P.T.	11 SFE
Neutr.	Stab Segmented	Total cholest.	162 mg/dl
	4 %	Al. P.	1.6 (K.A)
Eosinophilic	2%	U.N.	8.6 mg/dl
Basophilic	0%	(Electrolyte of serum)	
Monocyte	4%	Na	140 mEq/L
Lymphocyte	10%	K	4.0 mEq/L
Sedimentation rate	45 mm/1 h	Cl	102 mEq/L
	95 mm/2 h	Ca	5.1 mg/dl
(Urine)		(Electrophoresis of serum protein)	
Specific gravity	1.026	T.P.	7.6g/dl
Proteinuria	(-)	A/G	1.29
Sediments	R.B.C. W.B.C. Casts	Albumin	56%
	10~11/HP	α_1 -globulin	3.5%
	4~5/HP	α_2 -globulin	8.5%
Glycosuria	(-)	β -globulin	9%
Urobilinogen	(+)	γ -globulin	23%
(Stool)		CRP	卅
Occult bleeding test	(-)	Tuberculin test	卅
Parasite eggs	(-)		
(Renal function)			
P.S.P.	15' 20%		
	120' 53%		

きに左側肋膜炎といわれたが抗結核剤の治療は受けていない。

入院時所見：体格中等大，栄養可良，体温 39°C，脈搏 84/分で整。血圧 160/80 mmHg，眼瞼，眼球結膜に貧血や黄疸を認めない。

表在リンパ節をふれない。胸部は打聴診で異常を認めない。腹部はやや膨隆し，下腹部正中線に 6.5 cm，右回盲部に 3.5 cm の 2 カ所の手術瘢痕がみられ，腹壁緊張と下腹部に圧痛がある。臍から左下腹部へ 8 cm の部位に小指頭大の発赤があり，膿瘍を形成し黄色膿汁の排出がみられた。この膿瘍の下部に硬結を認め下層と密着している。下肢の浮腫を認めない。

婦人科の内診検査では子宮は前傾前屈位で，超驚卵大の腫瘤をふれ，子宮の動きに制限がみられた（子宮筋腫）。子宮付属器は腹壁緊張のため触知不能で黄色の帯下がみられ，ダグラス窩の穿刺で黄色透明な液が採取された。

入院時検査成績：表 1 に示すように，赤沈値は促進している。尿および尿の検査では異常を認めなかった。肝機能検査，腎機能検査および血清の無機塩類は正常範囲。血清蛋白は 7.6 g/dl， γ グロブリンは 23% であった。

免疫学的検査では CRP (卅)，ASLO 50 単位，RA テスト陰性，ツベルクリン反応は(卅)であった。

また表 2 に示すように，6 月 12 日の腹壁膿瘍分泌物の培養で抗酸菌を認めたが，化膿菌は陰性。6 月 13 日のダグラス窩穿刺液の塗抹染色で抗酸菌多数を認め，培養でも抗酸菌の発育を認めたが，一般細菌は陰性であった。喀痰，尿および子宮内膜の培養で抗酸菌は陰性。子宮内膜および胆汁の化膿菌培養成績も陰性であった。膀胱鏡検査では膀胱に異常所見を認めなかった。

胸部の X 線検査では肺，肋膜に異常を認めなかった。

昭和 47 年 9 月に行つた消化管の X 線検査では食道，胃および十二指腸に異常を認めなかった。小腸は通過は正常で腸管の拡張や狭窄の所見はなかった。

大腸の経口および逆行性の X 線検査はともに異常なく，BCG 刺入部付近の腸壁にも異常を認めなかった。

経過：入院後カナマイシン 1g とセボラン 1g の注射を 12 日間行い下熱，その後ストレプトマイシン 1g を週 2 回，パス，ネオイスコチンの 3 者療法を行つたが，腹水は 8 月 7 日の穿刺では認めなかった。ストレプトマイシンは総量 54g，パス 1,380g，ネオイスコチン

Table 2. Bacteriological Examination

	Acid-fast bacteria		Pyogenic micro-organism
	Smear	Culture	Culture
Ascites	+	+	—
Pus	—	+	—
Sputum	—	—	—
Stool	*	—	—
Urine	—	—	—
Endometrium	*	—	—
Bile	*	*	—
Blood	*	*	—

* Not examined

138g を使用し同年 12 月 22 日軽快退院した。

開腹時腹腔内所見：患者は昭和 48 年 2 月 5 日，BCG 刺入後 8 カ月目に子宮筋腫の手術を行つた。下腹部正中切開による手術時の所見では，腹水はなく左下腹部の BCG 刺入部の腹膜に瘢痕がみられた。また S 字状結腸の腸間膜と子宮および子宮と膀胱に癒着がみられ，S 字状結腸と直腸の漿膜に棒針頭大の結節が少数みられた。ダグラス窩の腹膜にやや肥厚がみられたが癒着はなかった。その他の大腸，小腸，腸間膜に癒着，腸管の狭窄，拡張などの所見はみられなかった。

S 字状結腸の漿膜面に認めた結節の組織検査所見では，多数の類上皮細胞とリンパ球浸潤を伴う血管に富んだ繊維性の組織がみられるが，乾酪性壊死やラングハンス巨細胞はみられず，結核とはつきり断定できないが，炎症性の肉芽組織を認めた。腸間膜には米粒大の瘢痕様の白斑が少数みられた。

子宮には 1.0×1.0～3.5×3.0 cm の滑平筋腫が数個みられ，左卵巣には 3.5×2.5 cm の濾胞性嚢胞がみられた。子宮頸管には慢性の子宮頸管炎がみられた。なお手術後の経過は良好で現在元気に生活している。

分離抗酸菌の同定試験

ダグラス窩穿刺液から得た菌株（以下分離株）が接種用 BCG であるかについて検討した。対照の BCG は，日本ビーシージー製造株式会社製の経皮用乾燥ワクチン Lot. K-1266G および Lot. K-1263 のワクチン株（以下 BCG とし，両菌株を示す），人型結核菌は，当院に入院している活動性結核患者の喀痰から分離し一応人型

Table 3. Biological characteristics of the Isolate

	Niacin test	Nitrate reduction test	Catalase test	Heat-stable catalase test	Preis test (KF)
Isolated strain	+	—	+	—	5
BCG	+	—	+	—	5
M. tuberculosis	++	+	+	—	5

菌と同定していた菌株である（以下人型菌）。

i) 分離菌の形態および染色性

分離菌の集落は小川培地上では30日目の観察において径2~5mmの大きさで、不整形、灰白色不透明、表面粗、皺状を呈し、定型的な抗酸菌の形態と染色性を示した。腹壁膿瘍から培養した菌も同様な所見を示したが、以下の実験にはダグラス窩穿刺液からの分離菌を用いた。

Table 4. Virulence to Guinea Pigs and Rabbits

		Tubercu- lin test	Findings at the site of subcutaneous inoculation			Time of autopsy after injection	Lymphadenopathy				Tubercles					
			3 w	9 w	Swell- ing		Abscess	Scar	Inguinal region R L	Axilla	Mesente- rium	Hilum	Spleen	Liver	Kidney	Lung
Guinea pig	Isolated strain	+	+	+	+	+	11w	-	-	-	(-)	-	-	-	-	
	M.tubercu- losis	+	+	+	+	+		+	+	+	+	(#)	+	+	+	
Rabbit	Isolated strain	±	+	+	+	+	13w	-	-	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	M.tubercu- losis	±	+	+	+	+		-	-	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	

(-) Acid-fast bacteria in cultures of the organs.

分離菌と、対照の BCG の小川培地上における発育速度は、上記の人型菌に比べてかなり早く、2 週ですでに明瞭な集落が認められ、集落の所見も両者は酷似していた。

抗煮沸性試験は、人型菌、BCG および分離菌ともに K.f 5 であった（表3）。

ii) 薬剤耐性およびカタラーゼ活性

分離菌および BCG の、間接法によるストレプトマイシン、パス、ヒドラジッド、カナマイシン、パイオマイシン、エチオナミドおよびチビオンの7薬剤に対する耐性検査を実施したが、両菌ともいずれの薬剤に対しても感受性を示して同じ pattern であった。

カタラーゼ活性は、分離菌、BCG および人型菌とも陽性であったが、耐熱カタラーゼ試験はいずれも陰性であった。

iii) ナイアシン試験

Konno ら⁶⁾ が結核菌鑑別に見出したナイアシン試験を、結核菌検査指針⁶⁾ によつて実施したところ人型菌は濃い桃色に着色した沈殿を生じ強陽性反応を示したが、分離菌および BCG は薄桃色に着色した沈殿がみられ弱陽性であった。

iv) 硝酸塩還元試験⁶⁾⁷⁾

本試験では、人型菌が陽性を示すのに対して牛型菌は陰性とされている。

分離菌および対照諸菌の試験の結果は、人型菌は直ちに紫紅色を呈し陽性であったが、分離菌および BCG はうすい桃色を呈し陰性であった。

v) 分離菌の毒力

分離菌および対照の人型菌を用い、これらの菌のモルモットおよび家兎に対する毒力試験を行つた。

1% 小川培地に 3~4 週間培養した両菌株の集落をかきとつて、手振り法によりおのおの菌液を作製した。菌液は小試験管に移し比濁法により濃度を一定にして使用した。

a) モルモット皮下接種

あらかじめツベルクリン反応(以下ツ反応)陰性であることを確かめた、体重 500g 前後の白色雌モルモットをおのおの1匹ずつ用い、分離菌と人型菌をそれぞれ0.05mg あて右下腹部皮下に接種した。接種後動物の状態観察およびツ反応(人体用旧ツベルクリンの10倍希釈液および動物用ツベルクリンの10倍希釈液使用)を実施した。菌接種後12日で各モルモットはともに右下腹接種部位に発赤、硬結を認め、特に人型菌接種モルモットでは初め潰瘍形成、鼠蹊リンパ節の腫大を認め、後には全身のリンパ節腫大をきたして接種後73日目に斃死した。

これに対して分離菌接種モルモットは、接種部の潰瘍形成を認めたが後には瘢痕化治癒した。73日目に殺処分した。

接種後73日目の解剖所見は表4に示すように、人型菌接種モルモットでは全身のリンパ節腫大がみられ、脾、肝、肺および腎にはいずれも肉眼的に多数の結核結

節が認められた。

分離菌接種モルモットでは、接種部に潰瘍痕がみられ、その皮下に膿瘍を形成し、黄色の膿汁を認めたが、リンパ節腫大はみられず、脾、肝、腎および肺の結核結節もみられなかつた。

これらのモルモットの脾の一部を乳鉢ですりつぶし、1% 小川培地に定量培養したところ、人型菌接種モルモットでは多数 (25 万/g) の抗酸菌集落を認めたが、分離菌接種モルモットでは8週間の観察で菌集落を認めなかつた。ツ反応は接種後3週目にはいずれも陽性であった。

b) 家兎皮下接種

あらかじめツ反応陰性であることを確かめた体重約 3 kg の白色雌家兎の各 1 匹に、人型菌および分離菌の菌液をおのおの 0.05 mg ズつ右下腹部皮下に接種した。

人型菌では接種後 12 日で接種部位に発赤と硬結を生じ、次いで後に膿瘍を形成し、更に接種側の鼠蹊リンパ節の腫大がみられたが後には消失した。

一方、分離菌の場合は、接種部位の発赤、硬結およびリンパ節腫大などはみられなかつた。また接種後3週目に実施したツ反応は両家兎とも疑陽性を示し、73 日目には完全に陽転していた。接種後 93 日目に殺処分し剖検したが、その所見は表 4 に示すように人型菌接種家兎では接種部に癒痕がみられ皮下に癒着を認めたが、リンパ節の腫大はみられなかつた。脾、肝、肺および腎の結核結節は肉眼的に認められなかつた。

分離菌接種家兎では接種部に著明な肉眼的変化はみられず、リンパ節腫大も認められなかつた。各臓器は肉眼的に正常で結核結節も認めなかつた。

これらの家兎の脾、肝および肺の一部を乳鉢ですりつぶしておのおのを 1% 小川培地に接種し、8 週間培養したがいずれも抗酸菌の発育を認めなかつた。

考 案

患者のダグラス窩穿刺液から分離した抗酸菌は、モルモットに皮下接種してツ反応が陽転し、接種部位には膿瘍を形成したが、剖検では病変はなく臓器からの菌分離も陰性であった。家兎の場合も、ツ反応の陽転を認めたが、他になんらの所見もなく、この分離菌はきわめて弱毒の菌であることがわかつた。またナイアシン試験で本分離菌は陰性ではなく BCG と同じく弱陽性の成績を示した。これらのほかに硝酸塩還元試験などの成績をも総合すると本分離菌は BCG ワクチン株の日本株と全く同じであると考えられた。

はじめての BCG の人体腹腔内接種例を経験したが、大林によればモルモットおよび家兎では、菌量 3 mg までの接種では腸間膜に結節を生じる程度で直ちに吸収されるが、これより大量の接種では、腸壁に寒性膿瘍を作り、腹膜炎を起す場合があることを記載している。

本症例では BCG が経皮用濃厚ワクチンであるので、かなりの量が接種されたと推定されるが、刺入後腹部膨満感と腹痛があり、1 週後より発熱、14 日後には接種部に皮下膿瘍を形成、その後ダグラス窩より腹水が得られたが、抗結核剤の投与で次第に回復した。刺入後 8 カ月目に実施した子宮筋腫の開腹手術時の所見では刺入部の腹膜に癒痕がみられたが、これは刺入された注射針が腹膜に達していたことを示唆するものであり、したがって、腹膜または腹腔内に BCG が直接注入されると腹膜炎を発生することを示している。

結 論

BCG 接種液が、誤つて 45 歳の女性の腹腔内に刺入された例の経過観察と分離菌の同定を行つた。BCG 接種液の刺入後、腹膜炎がみられ、ダグラス窩穿刺で得た腹水から抗酸菌を分離した。臨床経過、手術時所見、分離菌の動物実験および生物学的性状から、この分離菌はワクチン用の BCG 菌と同じものであることを認めた。

稿を終るに臨みご指導とご校閲を賜つた福田武夫所長に深甚なる謝意を表すると共に、奏喜八郎博士、河内実世博士、森建二郎博士の御協力を深謝する。なお常にご指導とご鞭撻をいただいた本院泉谷武近院長に篤く感謝します。

本論文の要旨は第 72 回日本医学放射線学会九州地方会において発表した。

文 献

- 1) 森岡達治：結核，35：331，1960。
- 2) Watanabe, T., Tanaka, K. and Hagiwara, Y.: Acta Path. Jap., 19: 395, 1969.
- 3) 戸田忠雄：結核菌と BCG，南山堂，263，1949。
- 4) 大林容二：BCG 接種の理論と実際，保健同人結核ライブラリー，20，1952。
- 5) Konno, K., Kurzmann, R. and Bird, K. T.: Amer. Rev. Tuberc. Pul. Dis., 75: 529, 1957.
- 6) 厚生省監修：衛生検査指針，結核菌検査指針，日本公衆衛生協会，31，1972。
- 7) 山本正彦：日胸，31：861，1972。