

## BCG 膀胱内注入療法後の多臓器不全の1治験例

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 内藤克輔教授)

馬場 良和, 石津 和彦, 城嶋 和孝, 城甲 啓治

中村 金弘, 瀧原 博史, 内藤 克輔

MULTIORGAN FAILURE FOLLOWING INTRAVESICAL  
BACILLUS CALMETTE-GUERIN ADMINISTRATION:  
A CASE REPORTYoshikazu Baba, Kazuhiko Ishizu, Kazutaka Jojima,  
Keiji Joki, Kanehiro Nakamura, Hiroshi Takihara  
and Katsusuke Naito*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine*

We describe a case of multiorgan failure after intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy for bladder cancer. A 58-year-old man with superficial transitional cell carcinoma of the bladder was initially treated by transurethral resection and intravenous chemotherapy, and then administered 11 sessions of BCG intravesically. He was administered BCG intravesically after cystoscopic examination. The next day he complained of nausea and malaise. He became hypotensive. The symptom progressed with multiorgan failure, disseminated intravascular coagulation and respiratory failure. The patient gradually improved with administration of antibiotics and corticosteroid, and hemodialysis, without antituberculous antibiotics.

Intravesical instillation of BCG should not be carried out immediately after cystoscopic examination.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1063-1065, 1992)

**Key words:** BCG, Bladder cancer, Multiorgan failure, Instillation therapy

## 緒 言

表在性膀胱腫瘍に対する bacillus Calmette Guerin (BCG) の膀胱内注入療法は副作用も少なく抗腫瘍効果および再発予防効果に優れた治療法である<sup>1-3)</sup>。われわれは、BCG 膀胱内注入療法後に多臓器不全を起こした1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例: 58歳, 男性

初診日: 1989年4月5日

主訴: 嘔気, 嘔吐, 全身倦怠感

既往歴: 胃潰瘍にて投薬中

現病歴: 1988年5月13日, 残尿感を主訴として近医を受診し, 前立腺肥大症の診断の下に投薬を受けていた。7月になり, 尿に組織片様の物が排出されたため, 膀胱鏡検査を受け多発性表在性の膀胱腫瘍と診断さ

れ, 7月13日, 近医入院。7月21日, 経尿道的膀胱腫瘍切除術を受け, 翌日より bleomycin 30 mg の膀胱内注入を10日間連続で受けた。8月1日より8月5日まで, 8月17日より8月21日までの第2回にわたって cyclophosphamide 500 mg, adriamycin 30 mg, cisplatin 100 mg の抗癌剤静注を受けた後, 8月23日より当科初診日まで tegafur 400 mg/日の経口投与を受けた。これらの治療後も腫瘍の残存が認められたため, 8月29日と9月20日に経尿道的腫瘍凝固術を受けた後, BCG, Tokyo 172株 80 mg の週1回の膀胱内注入を計6回, その後, 月1回の膀胱内注入を計5回受けた。この治療中, 膀胱刺激症状, 血尿等は軽度であった。

1989年4月4日, 膀胱鏡検査を受け, 腫瘍の再発等がないことを確認された直後, BCG 80 mg を膀胱内注入された。処置後, 血尿, 排尿時痛を認めたが, 放置していた。帰宅後, 深夜より嘔気, 嘔吐, 全身倦怠

感が強くなり当科を受診した。

入院後経過：4月5日午前8時頃当科を受診したが、血圧が80/60mmHgとやや低いものの、発熱はなく消化器症状のみであったため、胃潰瘍を疑い内科に紹介した。内科にて診察後、意識は清明であったが、四肢に冷汗を認め、強い全身倦怠感を訴えたため、血圧を測定したところ64/42mmHgであった。このため、当科入院とし、酸素吸入、輸液とともに昇圧剤(dopamine, dobutamine), methylprednisoloneを投与した。

血液検査：動脈血；pH 7.39, PaO<sub>2</sub> 60.2mmHg, PaCO<sub>2</sub> 27.2 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16.1 mM/l, 末梢血；RBC 533×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Ht 51.0%, Hb 17.3 g/dl, WBC 11,400/mm<sup>3</sup>, Plt 9.7×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>. 血液化学；Blood Sugar 96 mg/dl, Total Bilirubin 4.6 mg/dl, Direct Bilirubin 4.1 mg/dl, Alk. Phosphatase 26 IU/L, GOT 245 IU/L, GPT 217 IU/L, LDH 822 IU/L,  $\gamma$ -GTP 413 IU/L, BUN 35 mg/dl Cre 4.6 mg/dl, 血清電解質；Na 141 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 101 mEq/l

胸部 XP, 心電図, 心エコーでは異常を認めず血圧低下直後に低酸素血症, 肝不全, 腎不全を認めたことから, エンドトキシンショックと, これに伴う多臓器不全を疑い, urinastatin, 抗生物質 (ceftizoxime, fosfomycin) も併用した。昇圧剤の投与にもかかわらず約6時間, 低血圧の状態が持続したが, その後は血圧も回復し, 時間尿量も30ml以上に保たれた。4月6日, 四肢に粟粒大の発疹を認めた。肝機能障害に対して Glucagon-Insulin 療法と Prostaglandin E1の投与を開始した。4月7日肝部に点状出血を認め, 検査所見で Plt 4.9×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, PT 14.7 sec (control 10.7), FDP 1,357 ng/ml, antithrombin III 48%であったため, 播種性血管内凝固症候群と診断し, Gabexate (FOY)の投与を開始し, 4月8日より antithrombin III 製剤の投与と血小板輸血を行なった。

4月9日, 尿量は保たれているものの, Total Bilirubin 11.0 mg/dl, Direct Bilirubin 10.8 mg/dl, GOT 66 IU/L, GPT 110 IU/L, LDH 765 IU/L, BUN 113 mg/dl, Cre 14.3 mg/dl と肝腎機能障害は一段と悪化し, 低酸素血症も認めたため, ICU 入室の上, 気管内挿管による陽圧人工呼吸にて呼吸管理を行い, 血液濾過を連日行った。4月12日, Plt 8.2×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, PT 10.4sec (control 11.2), FDP 168 ng/ml, antithrombin III 123%と播種性血管内凝固症候群は軽快し, hepaplastin test 125%, Total

Bilirubin 1.6 mg/dl, Direct Bilirubin 1.3 mg/dl, GOT 39 IU/L, GPT 53 IU/L, LDH 1,404 IU/L, BUN 104 mg/dl, Cre 12.8 mg/dl と肝機能も改善されたため, 血液透析の隔日施行に切り替え, 4月13日抜管した。

しかし, 4月19日, 低酸素血症, 高K血症をきたしたため, 再度気管内挿管による陽圧人工呼吸にて呼吸管理を始めた。また, 透析時に循環動態が不安定であったため, テンコフカテーテルを挿入し持続腹膜灌流を開始した。腎機能は4月24日 Cre 13.1 mg/dl, 5月7日 Cre 7.1 mg/dl, 5月13日 Cre 3.3 mg/dl と徐々に軽快した。

5月13日, 突然, 腹膜灌流液が胆汁様の色を呈した。このため, 胆嚢の破裂と診断し, 開腹し胆嚢摘出術とテンコフカテーテルを抜去した。この後, 腎機能は改善し血液浄化は施行しなかった。

5月24日より下血を認め, 胃潰瘍の診断の下に H<sub>2</sub> ブロッカーの投与を行っていたが, 5月29日, 胃管よりの大量の出血を認め血圧が下降し, 輸血後も血圧の維持が困難であったため, 5月30日, 胃摘出術を行った。

6月22日より輸血後肝炎と考えられる肝機能障害が認められ, ビリルビンの上昇が遷延したが徐々に軽快し, 8月1日, 気管内挿管のまま, 一般病室に移り, 9月16日, 人工呼吸器より離脱した。

以後, 膀胱腫瘍の再発を繰り返しているが, 現在, C型肝炎以外の後遺症は認めていない。

## 考 察

表在性膀胱腫瘍に対する BCG の膀胱内注入療法は抗腫瘍効果および再発予防効果に優れた治療法である<sup>1-3)</sup>。膀胱刺激症状, 血膿尿, 発熱等の副作用は高率に認めるが, これらは, 一過性であり, 短期間に対症療法のみで治癒可能である<sup>1,2,4,5)</sup>。重篤な副作用としては, 局所症状では萎縮膀胱, 尿管狭窄等が, 少数例だが報告されている<sup>2,4,5)</sup>。全身の重篤な副作用の中で比較的報告が多いのは, 間質性肺炎と肝炎で, 工藤らは120例中1例(0.8%)<sup>6)</sup>, Steg らは91例中2例報告している<sup>6)</sup>。Lamm らは pneumonitis/hepatitis としてであるが1,278例中12例(0.9%)報告している<sup>4)</sup>。この他の肺合併症として, Gupta らは粟粒結核の症例を報告している<sup>7)</sup>。

臓器不全の報告としては赤座らが73例中1例に腎不全をきたし, 死亡した症例を<sup>1)</sup>, Rawls らが743例中5例に sepsis をきたし, このうち3例の死亡例を報告している<sup>8)</sup>。

これらの、重篤な全身の副作用の原因としては、Israel-Biet らは、BCG 膀胱注後の3例の間質性肺炎の症例に対し気管支鏡を施行しており、肺胞内のリンパ球の増加、T4/T8 比の上昇、PPD への感受性の増大を認めることから、BCG の蛋白成分に対する過敏性反応であるとしている<sup>9)</sup>。一方、Gupta らは粟粒結核の症例を<sup>7)</sup>、Sakamoto ら<sup>10)</sup>、Deresiewicz ら<sup>11)</sup>は、全身結核感染の症例を報告しており、BCG の感染が全身の重篤な副作用の原因であったと報告している。

この誘因としては、BCG が血中に混入する状態があり、BCG 膀胱内注入時のカテーテル操作、BCG 膀胱内注入直前の膀胱鏡検査、TUR 直後の早期 BCG 膀胱内注入、前回注入後の膿血尿時の BCG 膀胱内注入等が報告されている<sup>1,4,6,8,10,11)</sup>。また、免疫抑制状態も誘因となる<sup>11)</sup>。本症例では、BCG 投与前に全身化学療法が施行され、免疫抑制状態であり、膀胱鏡操作が直接的な誘因になったと考えられる。

治療法としては、感染が主と考えられる症例では、抗結核療法、特に、速効性のあるサイクロセリンが推奨されており、Rawls らは BCG 膀胱注後の5例の sepsis に対しサイクロセリンを使用した2例のみが救命できたと報告している<sup>8)</sup>。また、BCG 膀胱注前の抗結核剤の予防投与も推奨されている。

一方、過敏性反応が主と考えられる症例ではステロイド投与が推奨されている<sup>9)</sup>。本症例においても、抗結核療法を施行せずにステロイド剤の投与によって軽快していることから過敏性反応が主ではないかと推測される。しかし、本症例のような多臓器不全が発症した時、過敏性反応がおもであるか、感染がおもであるか、診断するのは困難であり、早期に、ステロイド剤の投与と抗結核療法（特にサイクロセリン）を行うべきであろう。

## 結 語

1. BCG 膀胱内注入療法後に多臓器不全を起こした1例を報告した。
2. BCG 膀胱内注入療法では血液内に BCG の混入が予想される状態での投与は禁忌であり、慎重な投与が必要とされる。
3. 重篤な全身性の副作用が発症した時は、ステロイ

ド剤の投与と抗結核療法（特にサイクロセリン投与）が必要である。

## 文 献

- 1) 赤座英之, 亀山周二, 小磯謙吉, ほか: 膀胱移行上皮内癌および表在性膀胱癌に対する BCG (Tokyo 172株) 膀胱内注入療法の効果の解析. 日泌尿会誌 **80**: 167-174, 1989
- 2) Morales A: Long-term results and complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *J Urol* **132**: 457-459, 1984
- 3) Sarosdy MF and Lamm DL: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* **142**: 719-722, 1989
- 4) Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, et al.: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* **135**: 272-274, 1986
- 5) 工藤真哉, 対馬伸晃, 澤田善章, ほか: 膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法における副作用一われわれが経験した重篤な合併症一. 日泌尿会誌 **82**: 1594-1602, 1991
- 6) Steg A, Sicard D, Leleu C, et al.: Systemic complications of intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Lancet* **2**: 899, 1985
- 7) Gupta RC, Lavengood R Jr and Smith JP: Miliary tuberculosis due to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Chest* **94**: 1296-1298, 1988
- 8) Rawls WH, Lamm DL, Lowe BA, et al.: Fatal sepsis following intravesical bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer. *J Urol* **144**: 1328-1330, 1990
- 9) Israel-Biet D, Venet A, Sandron D, et al.: Pulmonary complication of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* **135**: 763-765, 1987
- 10) Sakamoto GD, Burden J and Fisher D: Systemic bacillus Calmette-Guerin infection after transurethral administration for superficial bladder carcinoma. *J Urol* **142**: 1073-1075, 1989
- 11) Deresiewicz RL, Stone RM and Aster JC: Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* **144**: 1331-1334, 1990

(Received on February 10, 1992)

(Accepted on February 25, 1992)