

尿道ブジー後に BCG 膀胱内注入療法を施行し、 発熱、肝機能障害、間質性肺炎を認めた 1 例

新田 聡¹, 目 翔太郎¹, 遠藤 剛¹
小峯 学¹, 堤 雅一¹, 西山 博之²

¹日立製作所日立総合病院泌尿器科, ²筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学

FEVER, HEPATIC DYSFUNCTION AND INTERSTITIAL PNEUMONIA CAUSED BY INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) INSTILLATION AFTER URETHRAL BOUGIE: A CASE REPORT

Satoshi NITTA¹, Shotaro SAKKA¹, Tsuyoshi ENDO¹,
Manabu KOMINE¹, Masakazu TSUTSUMI¹ and Hiroyuki NISHIYAMA²
¹The Department of Urology, Hitachi General Hospital
²The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

A 60-year-old man had a past history of urothelial carcinoma of the left renal pelvis treated with laparoscopic left total nephroureterectomy in October 2004. He underwent transurethral resection of the bladder tumor (TUR-Bt) twice for recurrence of urothelial carcinoma in the bladder in April 2014 and February 2015, and subsequently received intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillation at weekly intervals for prevention of recurrence. In November 2016, a year and a half after BCG induction, he received BCG therapy after urethral bougie to dilate the urethral stricture. After BCG therapy, he exhibited a continuously high fever. Immediate antituberculosis drug therapy in consideration of BCG sepsis failed to improve the symptoms, and all cultures from urine and blood were negative for mycobacterium tuberculosis. Serum liver enzyme was markedly elevated and chest CT showed diffuse interstitial shadows in both lower lungs. Thus, we considered that these symptoms were caused by a hypersensitivity reaction to BCG and started pulse steroid therapy. After pulse steroid therapy, body temperature, and hepatic function became normal and interstitial pneumonia subsided.

(Hinyokika Kyo 63 : 427-430, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_10_427)

Key words : BCG, Hypersensitivity reaction

緒 言

BCG 膀胱内注入療法は高リスク筋層非浸潤膀胱癌に対して広く行われている治療法であるが、時に重篤な有害事象を認めることがある。今回われわれは BCG 膀胱内注入療法後に BCG に対する過敏性反応による発熱、肝機能障害、間質性肺炎を認めた 1 例を経験したため報告する。

症 例

患 者 : 60歳, 男性

主 訴 : 高熱

既往歴 : 糖尿病

現病歴 : 2004年10月左腎盂癌に対して腹腔鏡下左腎尿管全摘術を施行した(病理 : UC, pTa, G1)。2014年4月と2015年2月に膀胱内再発を来したため経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)を施行した。病理結果はいずれも UC, pTa, high grade であった。2015年4月より再発予防目的に BCG 膀胱内注入療法(イム

ノブラダー, Tokyo 株 80 mg × 6 回)を施行した。その後維持療法を開始した。

2016年11月X日, 1.5年目の維持療法目的の BCG 注入前の膀胱鏡検査にて尿道狭窄を認めたため, 尿道ブジーによる拡張を施行した後に膀胱内注入を行った。同日夜間から発熱を認めたため, X + 2 日に他院を受診, 炎症反応および肝胆道系酵素の軽度上昇を認めた。精査・加療目的に当院入院となった。

身体所見 : 体温 38°C, 他は異常なし。

入院時検査所見 (Table 1) : 血液検査では炎症反応のおよび肝胆道系酵素の軽度上昇を認めた。画像検査では胸腹骨盤部 CT にて異常を認めなかった。

入院後経過 : 全身性の結核感染症を疑い, 尿・血液・抗酸菌培養検査を施行するとともに isoniazid (INH) 300 mg, rifampicin (RFP) 450 mg, ethambutol (EB) 7.5 g を開始した。また TAZ/PIPC 13.5 g/日も併用した。しかし, 発熱は持続, 肝胆道系酵素およびビリルビンも上昇傾向を認め, ピーク時には AST 165 U/l, ALT 145 U/l, ビリルビン 7.0 mg/dl ま

Table 1. Laboratory data at hospitalization

WBC	4,100 μ l
RBC	499 $\times 10^4$ μ l
HB	16.1 g/dl
Plt	7.3 $\times 10^4$ μ l
CRP	9.81 mg/dl
BUN	10.8 mg/dl
Cre	0.9 mg/dl
AST	74 U/l
ALT	85 U/l
LDH	269 U/l
γ -GTP	254 U/l
ALP	653 U/l
Bil	3.8 mg/dl

で上昇した (Fig. 1). 各種培養検査は陰性であった. 薬剤性の肝機能障害の可能性も考慮して, 入院11日目に INH, RFP, EB および TAZ/PIPC は中止し, streptomycin および LVFX に変更した. しかし, 入院13日目に SpO₂ 90%と酸素化低下を認めたため胸部CTを撮影したところ, 両側下肺野に間質性陰影を認めた (Fig. 2). KL-6 も 550 U/ml (基準値 500 U/ml 以下)と軽度上昇していた. 発熱, 肝機能障害, 間質性肺炎の原因として BCG に対する過敏性反応が考えられたため, ステロイドパルス療法を3日間施行, その後 prednisolone (PSL) 60 mg 点滴投与に切り替えた. 徐々に解熱傾向となり, 酸素化も改善, 肝胆道系酵素およびビリルビンもピークアウトした (Fig. 1). その後 PSL 内服に切り替えて徐々に漸減していったが再燃は認めなかった. 1カ月後には肺野の間質性陰影は消失した (Fig. 3).

考 察

BCG の抗腫瘍性に関する研究は, 1959年に Old らが動物実験にて報告したのが初めである¹⁾. その後, 1976年に Morales らが表在性膀胱癌に対して BCG が優れた効果を示すことを報告し²⁾, 現在 BCG 膀胱内注入療法は高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する治療法として確立している. 頻度の高い有害事象として, 頻尿や排尿時痛などの膀胱炎症状や微熱などがある. 一方, 頻度は低いものの重篤な有害事象として肝炎や間質性肺炎, BCG 敗血症などを来すこともある. BCG 膀胱内注入療法を受けた2,602例を集計した Lamm らの報告では肝炎および間質性肺炎の頻度は0.7%, BCG 敗血症の頻度は0.4%で, 特に BCG 敗血症による死亡例として1992年までに10例が報告されている³⁾.

EAU ガイドラインでは BCG 導入療法と維持療法で有害事象の頻度に差はないとしている⁴⁾. また重篤な有害事象は BCG が体内に取り込まれたときに起こるとして, TUR-Bt 後から2週間以内, 肉眼的血尿がある場合, カテーテル操作後, 症候性尿路感染症時の BCG 膀胱内注入療法は推奨 grade C とされている⁴⁾. 尿道ブジー後は尿道損傷が生じる可能性があるため, 本症例では BCG 膀胱内注入療法は控えるか, 尿道損傷が生じていないことを確認してから施行するべきであった.

BCG 膀胱内注入療法後の有害事象としての間質性肺炎は本邦ではこれまでに17例が報告されており⁵⁾, 全例とも男性であった. 肝機能障害の合併は9例 (53%)に認めた. 症状出現時の BCG 投与量および投与回数に一定の傾向は見られなかったが, 本症例の

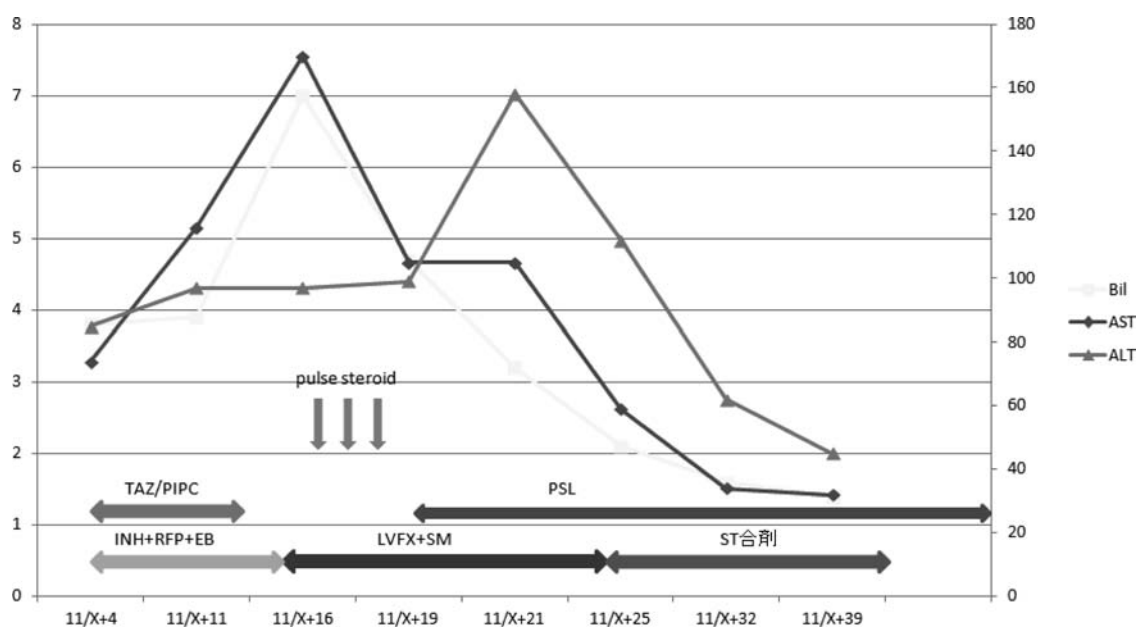
**Fig. 1.** Clinical course and laboratory data.



Fig. 2. Chest CT showed diffuse interstitial shadow in both lower lungs.



Fig. 3. Diffuse interstitial shadow diminished at one month after pulse steroid therapy.

ように維持療法中に発症した症例はなかった。9例(53%)に抗結核薬が投与され、ステロイドは全例に投与されていた。そのうちステロイドパルス療法は10例(59%)で施行されていた。治療結果として17例中5例(29%)が呼吸不全により死亡していた(Table 2)。

BCG膀胱内注入療法による肺の有害事象の原因として結核感染と過敏性反応の2つがある。Israel-BietらはBCG膀胱内注入療法後に間質性肺炎を発症した3例に対して気管支肺胞洗浄を施行しており、結核菌は証明されなかったとして間質性肺炎はBCGの蛋白成分に対する過敏性反応によって引き起こされると結論付けている⁶⁾。本症例では気管支肺胞洗浄までは施

行していないが、各種結核菌検査により結核感染は否定的であった。

BCG膀胱内注入療法に伴う間質性肺炎に対する治療法として、Israel-Bietらは過敏性反応であることからステロイドが適切であり、抗結核薬は結核菌検査の結果が出るまでは一時的に使ってよいとしている⁶⁾。また、MolinaらはBCG膀胱内注入療法による間質性肺炎が疑われたならば、早急に抗結核薬とステロイドを同時に投与すべきであるとしている⁷⁾。本症例では自覚症状は高熱のみで、入院時当初は著明な肝機能障害や呼吸器症状を認めず、尿道ブジー時の尿道損傷に伴うBCG敗血症を第一に疑って結核診療ガイドライン⁸⁾に準じた抗結核薬および広域抗生剤投与を行った。しかし発熱の改善は得られず、肝機能障害の悪化および酸素化低下を来とし、CTで間質性肺炎を認めた。この時点で、各種結核菌検査が陰性であったことから、これらの全身症状は過敏性反応、すなわち尿道ブジー操作によって結核菌が体内に入り込み、結果として体内で過剰な免疫応答が引き起こされたことによるものと判断してステロイドパルス療法を施行したところ速やかな改善を得た。幸いにも本症例は回復したが、ステロイドパルス療法による適切な治療が行われてもBCGによる間質性肺炎は高い死亡率であることを考慮すると、当初から抗結核薬とステロイドの併用療法が適切であったと考えられた。また、呼吸器症状の悪化がなくても、BCG膀胱内注入療法後に発熱を認めた場合は定期的に胸部レントゲンを撮影して間質性肺炎を早期に発見することが重要と考えられた。

BCG膀胱内注入療法後に全身症状を認めた場合、それが結核感染によるものか過敏性反応によるものか判断が難しいと思われる。しかし、本症例では抗結核薬および広域抗生剤を投与したにもかかわらず、1週間以上改善が得られなかった。さらに各種結核菌検査が陰性であり、BCG敗血症は否定的であった。ステロイド治療によって速やかな改善が得られた点からも過敏性反応が原因であると考えられた。

BCG膀胱内注入療法の有害事象と再発予防効果について大規模な臨床試験の報告はない。BCG膀胱内注入療法的作用機序として免疫応答が誘導されることが関与しており、本症例のように過剰な免疫応答を来した場合は膀胱癌に対する再発、進展予防効果が高

Table 2. Characteristics of deceased cases

	Age, sex	The number of dosage of BCG	Hepatitis	Steroid	Anti-tuberculosis	Report
1	72M	80 mg×8	-	Pulse	+	Yamashita ('00)
2	76M	80 mg×4	+	Pulse	+	Tomita ('02)
3	70'sM	80 mg×5	+	Pulse	-	Japan BCG
4	70M	80 mg×4	-	Pulse	-	Oka ('04)
5	81M	40 mg×5	-	Pulse	+	Yamamoto ('08)

まることが考えられる。今後再発がないか注視していきたい。

結 語

BCG 膀胱内注入療法後に高熱、肝機能障害、間質性肺炎を認めた1例を経験した。本症例はステロイドパルス療法によって軽快したが、死亡例も報告されており、肺障害を認めた場合は、BCG 感染および間質性肺炎を考慮して抗結核薬およびステロイド投与を早期に開始して適切な治療を行っていく必要がある。

文 献

- 1) Old LJ, Clarke DA and Benacerraf B: Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumors in the mouse. *Nature* **184**: 291-292, 1959
- 2) Morales A, Eiding D and Bruce AW: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 3) Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al.:

Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* **147**: 596-600, 1992

- 4) European Association of Urology Guidelines-2016 edition, pp 20-27
- 5) 植月祐次, 平間裕美, 松岡祐貴, ほか: BCG 膀胱内注入療法を契機に肝障害を伴う間質性肺炎を発症した1例. *日泌尿会誌* **102**: 691-695, 2011
- 6) Israel-Biet D, Venet A, Sandron D, et al.: Pulmonary complication of intravesical Bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* **135**: 763-765, 1987
- 7) Molina JM, Rabian C, D'Agay MF, et al.: Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guerin: successful treatment with steroids. *J Urol* **147**: 695-697, 1992
- 8) 日本結核病学会: 結核診療ガイドライン. 日本結核病学会編, 改定第3版, pp 79-84, 南江堂, 東京, 2015

(Received on March 2, 2017)
(Accepted on June 29, 2017)