

BCG 膀胱内注入療法に伴う間質性肺炎の1例

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 村井 勝教授)

堀永 実, 中村 薫, 西山 徹, 村井 勝

A CASE OF INTERSTITIAL PNEUMONITIS CAUSED BY INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN INSTILLATION

Minoru HORINAGA, Kaoru NAKAMURA, Touru NISHIYAMA and Masaru MURAI

From the Department of Urology, Keio University School of Medicine

A 61-year-old man was referred to our hospital due to positive urine cytology. He underwent multiple cold punch biopsies of the bladder and the histopathological finding was transitional cell carcinoma (TCC), carcinoma in situ (CIS), grade 3. He was treated with 121.5 mg of bacillus Calmette-Guérin (BCG) (Connaught strain) suspended in 50 ml of saline instilled into the bladder at weekly intervals. After the third instillation he developed a fever up to 39°C, pain on urination and an elevation of liver enzymes. Antituberculous drugs were administered and he was re-admitted for further evaluation. The chest radiograph showed diffuse extensive bilateral lung densities. His chest computed tomographic (CT) scan showed bilateral interstitial pneumonitis. All cultures from his blood, urine, sputum, and bronchoalveolar lavage remained negative for mycobacteria. He was diagnosed as having a hypersensitivity reaction of bilateral lung after immunotherapy with BCG. Pulse steroid therapy was done. The chest radiograph, findings improved and he was clinically asymptomatic after steroid therapy.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 493-495, 1999)

Key words: Bladder tumor, BCG, Interstitial pneumonitis

緒 言

膀胱移行上皮癌に対する bacillus Calmette-Guérin (BCG) 膀胱内注入療法 (BCG 膀胱注) は、とくに表在性癌に対してその強力な抗腫瘍効果が報告されてきた。しかし BCG 膀胱注による予期せぬ重篤な合併症が約 5% に発生している。われわれは BCG 膀胱注療法に伴う間質性肺炎の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 61歳, 男性

主訴: 発熱

既往歴: 21歳時に急性虫垂炎にて手術施行

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1996年7月検診にて尿細胞診陽性 (class V) を指摘され当院当科に紹介された。膀胱パンチ生検の病理組織診断にて CIS, TCC, G3 の膀胱腫瘍と診断された (Fig. 1)。PPD 反応は 8×7 mm/22×21 mm, 硬結 (+) で (3+) であった。BCG (コンノート株 121.5 mg) 膀胱内注入療法を開始した。3回施行後より39度の発熱, 排尿時痛が出現した。血液学検査で肝機能障害も認めため10月26日再入院となった。

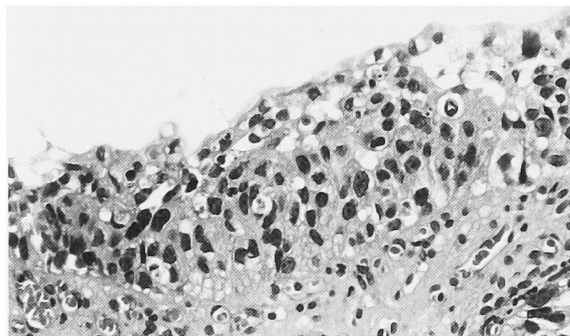


Fig. 1. Histopathological finding revealed transitional cell carcinoma, carcinoma in situ, grade 3.

入院時現症: 体温39度。腹部所見は平坦, 軟で, 肝臓を右季肋下に1横指触知した。表在リンパ節は触知せず

入院時検査成績: 血液末梢血; WBC 3,600/mm³ (neut 54%, eosin 0.3%, baso 1.4%, lymph 36%, mono 8.2%), RBC 437×10⁴/mm³, PLT 21.7×10⁴/mm³, 血液生化学; GOT 112 IU/l, GPT 114 IU/l, Alp 1,497 IU/l, γ-GTP 482 IU/l, 尿沈渣; 赤血球多数/每視野, 白血球8~10/每視野, 尿細胞診; 陽性, 尿結核菌培養検査; 陰性, 喀痰結核菌培養検査; 陰性。

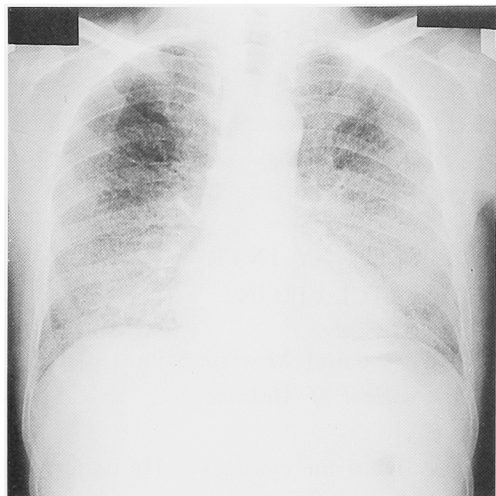


Fig. 2. The chest radiograph showed diffuse extensive bilateral lung densities.

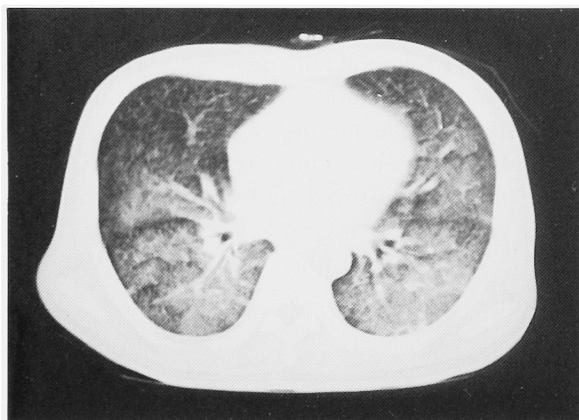


Fig. 3. The chest CT showed microparticulate shadow and diagnosed as bilateral interstitial pneumonitis.

治療経過：10月23日より発熱と肝機能障害を認めたため抗結核療法（INH 400 mg/日）と肝庇護剤（タチオン® 200 mg/日）を開始した。入院後10月27日よりストレプトマイシン（SM）0.5 g/日、28日よりエタンブトール（EB）0.75 g/日の投与を追加開始した。10月29日の胸部X線にて（Fig. 2）両肺野にびまん性肺野濃度の上昇を認めた。また room air の血液ガスで PaO_2 が 43.7 mmHg と低値であったため酸素投与を開始した。10月30日の胸部 CT（Fig. 3）で小粒状陰影像を認め間質性肺炎と診断し、同日よりステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日）を3日間施行した。その後胸部X線上肺炎所見は改善し、解熱した。11月2日よりプレドニゾロン 30 mg/日の内服に変更した。診断および治療方針を決めるために11月5日に気管支鏡検査施行し、気管支肺泡洗浄（BAL）、経気管支肺生検（TBLB）を行った。気管支鏡検査所見上は特に異常を認めなかった。BAL は総細胞数 $38.64 \times 10^5/\text{ml}$ （リンパ球70.7%，マクロファージ28.5%，好中球0.7%）で細胞数の増加

とリンパ球の著明な増加を認めた。TBLB は小肉芽腫のみでラ氏巨細胞、乾酪壊死などを認めなかった。また抗酸菌染色も陰性であった。11月6日以降は発熱は消失した。11月8日からは抗結核療法は INH, EB の2剤に減らした。11月8日の胸部 CT では10月30日と比較して小粒状陰影像は著明に改善し、胸部X線も同様に著明な改善所見を認め、血液ガスは正常化した。尿細胞診陽性が継続するため12月1日よりマイトマイシン（MMC）30 mg の膀胱内注入療法を開始した。12月2日 GOT 15 IU/l, GPT 29 IU/l, Alp 325 IU/l, γ -GTP 129 IU/l と肝機能も正常化し12月6日退院となった。その後尿細胞診は陰性化し、1997年2月19日の膀胱生検では CIS 所見は消失した。

考 察

BCG 膀胱注による副作用としては、局所的には頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状が高い頻度で認められており、血膿尿、萎縮性膀胱なども報告されている^{1,2)} 全身的には発熱が最も多く、続いて肝機能障害、倦怠感、関節炎、肺炎、敗血症が報告されている^{1,2)} これらは自制可能か対症療法のみで改善することがほとんどであるが、症状が強く、対症療法では改善せず予測せぬ合併症が発生することもありうる。Lamm ら³⁾ は BCG 膀胱注療法を施行した表在性膀胱腫瘍の患者2,602例において148例（5.7%）に重篤な合併症を認め、肺炎もしくは肝炎を18例（0.7%）に認めたと報告している。

BCG 膀胱注療法による肺合併症の病因には過敏性反応と感染の二型式があり、臨床的には間質性肺炎または結核の像を呈するとされている¹⁾ Israel ら⁴⁾ は BCG 膀胱注療法による肺合併症、後者の結核感染は稀で大部分は両側性の間質性肺炎であり、BCG の蛋白成分に対する過敏性反応が病因であると述べている。本症例では気管支鏡を施行し、可視範囲内では異常を認めず、BAL で細胞数、リンパ球の増加を認め、また CD4/CD8 比は8と上昇しており薬剤性間質性肺炎の所見であった。TBLB の病理組織像では、乾酪壊死、ラ氏型巨細胞は認めず、チールニールセン染色は陰性であった。また BCG に対するリンパ球幼若化試験は448%と強陽性であった。以上より本症例は結核菌による感染ではなく BCG に対する過敏性反応による間質性肺炎と診断した。

BCG 膀胱注療法に伴う間質性肺炎に対する治療は、過敏性反応であるためステロイドが有効であると報告されている³⁾ また Molina ら⁵⁾ は BCG 膀胱注療法に伴う間質性肺炎が疑われたならば、早急に抗結核療法とステロイドを同時に結核感染が否定されるまで投与すべきで、結核感染の否定後はステロイドのみ投与すると報告している。本症例ではステロイドパルス療法

が著効し、症状の改善を比較的早期に認めた。抗結核療法は内科の強い意見で予防的に施行した。過敏性反応を示唆する重要な所見は突然の発症と、ステロイドに奏功することであると報告されている⁶⁾ またステロイドに反応が悪い場合は肺炎の原因が過敏性反応だけではないと考えるべきだと報告されている⁷⁾

BCG 膀胱療法前に副作用発生の危険性を予測することは未だ説明されてなく、PPD 反応における反応程度と副作用の関連性を検討したところ有意な結果は得られなかったと報告されている²⁾

BCG 膀胱療法による副作用を減少させる方法として、まず合併症の発生率が血尿を伴う手技後の BCG 膀胱注の際に高率であると報告されており³⁾、BCG 膀胱注時の愛護的な操作に必掛けることが大切であると思われる。また経尿道的腫瘍切除後 1～2 週間おいて治療した方が良いと考えられている²⁾ 次に 38.5 度以上の高熱が持続したり、全身感染が疑われる場合には抗結核剤 INH の内服が勧められている^{3,8)} 臨床症状によって症状が軽快しない場合は抗結核剤の内服を考慮することが必要であると思われる。

BCG 膀胱療法による副作用の軽減に関しては、1 回の常用量を減らすことにより副作用を減少させることができるのではないかと考えられる。Morales ら⁹⁾ は常用量と半分量を投与し、比較検討したところ副作用は各々 33% と 12% であったと報告している。Martinez-Pinero ら¹⁰⁾ は常用量と 1/3 量を投与し、比較検討したところ副作用は各々の 23.6% と 4.2% で 1/3 量では著明に少なかったと報告している。しかしいずれも再発の恐れの高い症例や CIS では常用量の濃度が有効だと報告されている。

今後 BCG 膀胱療法の副作用を軽減させ、優れた抗腫瘍効果を得る治療法の工夫が課題と思われる。

結 語

BCG 膀胱療法に伴う間質性肺炎でステロイドが著効した 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて

報告した。

文 献

- 1) 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. 日泌尿会誌 **82**: 1594-1602, 1991
- 2) 鈴木唯司, 工藤誠治: 膀胱癌に対する BCG 療法. 臨泌 **51**: 987-994, 1997
- 3) Lamm DL, Meijden AD, 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) Israel BD, Venet AD, Sandron JM, et al.: Pulmonary complications of intravesical bacille Calmette-Guerin immunotherapy. Am Rev Respir Dis **135**: 763-765, 1987
- 5) Molina JM, Rabian C, Agay MF, et al.: Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guerin: successful treatment with steroids. J Urol **147**: 695-697, 1992
- 6) Dehaven JI, Traynellis C, Riggs DR, et al.: Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guerin toxicity. J Urol **147**: 738-742, 1992
- 7) Koukol SC, Dehaven JI, Riggs DR, et al.: Drug therapy of bacillus Calmette-Guerin sepsis. Urol Res **22**: 373-376, 1995
- 8) 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
- 9) Morales A, Nickel JC and Wilson JW: Dose-response of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. J Urol **147**: 1256-1258, 1992
- 10) Martinez-Pinero JA, Solsona E, Flores N, et al.: Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol **27**: 13-18, 1995

(Received on December 7, 1998)

(Accepted on April 24, 1999)