

BCG 腎盂内注入療法にて敗血症性ショックを 生じた1例

掛川市立総合病院泌尿器科 (主任: 蟹本雄右診療部長)
石田健一郎, 柚原 一哉, 蟹本 雄右

SEPTIC SHOCK FOLLOWING INTRACAVITARY BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY FOR POSTCYSTECTOMY URETERAL CANCER

Kenichiro ISHIDA, Kazuya YUHARA and Yuusuke KANIMOTO
From the Department of Urology, Kakegawa Municipal Hospital

A 72-year-old female patient was diagnosed as having a tumor in her bladder at the department of obstetrics and gynecology. Transurethral resection of bladder tumor was performed in November, 2002. Pathology showed transitional cell carcinoma (TCC), G2>G3, pT1. Chemotherapy consisting of methotrexate, adriamycin and cisplatin and bladder instillation of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) was performed. Re-biopsy revealed transitional cell carcinoma, G2, carcinoma in situ of the bladder and she received radical cystectomy with ureterocutaneostomy in June, 2003. After the cystectomy, the left ureter showed signs of cancer so BCG was administered through the left ureterocutaneostomy. During the second instillation, she had a high temperature and also exhibited signs of chills with frequent shivering followed by dyspnea, severe hypotension and tachycardia. We started the patient on dopamine and norepinephrine drips to maintain blood pressure and then started isoniazide and meropenem for presumed septic shock. The next day, the patient continued to be febrile and her condition deteriorated.

After she was given endotoxin absorption therapy, she regained normal blood pressure and her heart rate, but was still febrile. After 13 days, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide were administered and after 18 days prednisolone was begun. From that point the patient's general condition gradually improved.

(Acta Urol. Jpn. 50: 633-636, 2004)

Key words: BCG, Septic shock

緒 言

今回われわれは膀胱全摘後左尿管腫瘍に対し BCG 腎盂内注入療法を施行し、敗血症性ショックを生じた 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 76歳, 女性

主訴: 不正出血

既往歴: 胃癌 (69歳), 高脂血症, 高血圧

現病歴: 2002年10月31日不正出血を自覚し当院産婦人科を受診。経陰エコーにて膀胱腫瘍を指摘され当科紹介受診となった。膀胱鏡検査にて多発する乳頭状膀胱腫瘍を認めたため11月14日 TURBT を施行した。病理結果は Transitional cell carcinoma (TCC) G2>G3 pT1 であった。Ia-MAC (Methotrexate 35 mg (day 1), Adriamycin 30 mg (day 2), Cis-platinum 50 mg (day 2) を1コース施行し、退院後外来にて

BCG 膀胱内注入療法 (イムノブラダー 80 mg) を6回施行した。

2003年4月25日膀胱ランダム生検にて TCC G2 pTIS を認め、膀胱尿細胞診は class V, 逆行性腎盂造影にて異常所見は認めず膀胱尿の混入の可能性も否定できないものの分腎尿細胞診は左が class IV, 右が class IIIb であった。2003年6月20日膀胱全摘除術目的で当科入院となった。

入院時現症: 身長 142 cm, 体重 48 kg, 血圧 128/68 mmHg, 脈拍70/分整, 体温 36.0°C, 胸腹部理学的所見に異常を認めなかった。

末梢血一般, 血液生化学検査にて異常を認めなかった。

検尿: 比重 1.016, pH 5.5, 蛋白 (2+), 糖 (-), 潜血 (3+), RBC 30~49/hpf, WBC 10~19/hpf

膀胱鏡所見: 明らかな腫瘍は認めず, 発赤部位を数カ所認めた。

2003年6月24日, 硬膜外麻酔併用全身麻酔下に膀胱

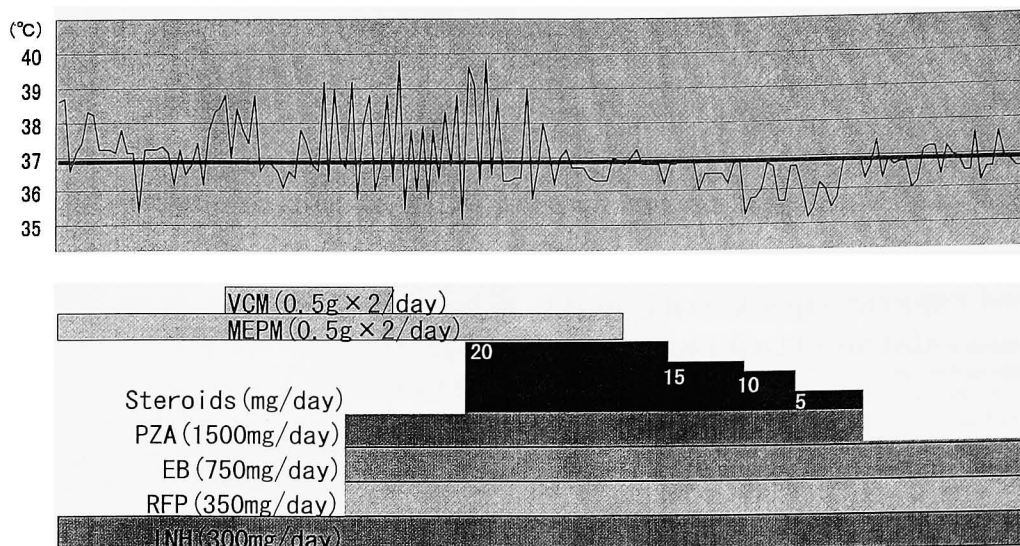


Fig. 1. Clinical course after second BCG instillations.

全摘除術を施行した。術後 BCG 腎盂内注入療法が必要となる可能性を考え、尿路変更は尿管皮膚瘻（豊田の2弁法）とした。

病理組織学的所見：TCC, G2>G3, pTa, u-rt (-), u-lt (+), ly0, v0, n0, リンパ節転移なし。

臨床経過：術後分腎尿細胞診にて右は class I, 左は class IIIa であり、術中左尿管断端に CIS の伸展を認める結果であったため、左尿管腫瘍残存の可能性が高いと考え、BCG 腎盂内注入療法を施行した。

2003年7月24日、スプリントカテーテルより造影剤入り生理食塩水を 50 cm の高さから滴下し、腎盂外溢流や、腎血管への逆流を認めなかったため、その高さから BCG 40 mg/生理食塩水 100 ml を1時間で滴下した。発熱や疼痛などの副作用は認めなかった。同様の方法で7月31日2回目の BCG 滴下を開始したが、25 cm の高さで滴下不良となり、50 cm にして滴下が可能であった。1時間かけて 20 ml 程しか滴下できなかったが、そのころより悪寒戦慄、嘔気、嘔吐、左腰背部痛、38.6°C の発熱が出現したため直ちに補液、MEPM 0.5 g 点滴静注を開始し、Isoniazid (INH) 300 mg/日内服、Streptomycin (SM) 1.0 g を筋注した。6時間後に血圧 68/44 mmHg、脈拍170/分、四肢末梢が温かく敗血症性ショックと考えられる状態となり、昇圧剤の投与を開始した。翌日になっても発熱、低血圧、頻脈、乏尿が持続しておりショック状態は続いていた。なお末梢血液像は WBC 17,700/mm³ (Neut 81%, Lymp 4%), CRP 10.1 mg/mlであった。

敗血症性ショックの改善およびエンドトキシンの除去を目的にエンドトキシン吸着カラム（東レ社製）を用いて吸着療法を施行した。吸着開始後約1時間で血圧の上昇を認め昇圧剤の減量が可能となり、ショック

から離脱した。なお血中エンドトキシン値（正常 10.0 pg/ml 以下）は吸着療法前には 83.4 pg/ml と高値であったが、施行後には0.5以下と低下した。しかし、依然として 38°C 台の弛張熱は持続し、血液、尿培養の結果どちらからも MRSA を認めたため、MRSA を原因菌と判断しショック発症後8日目より VCM 0.5 g 投与開始したところ一度解熱し、血液、尿培養ともに陰性となった。しかし12日目より再び 39°C を越える弛張熱を生じた。胸部 X-p, CT では異常所見を認めず、喀痰、胃液、尿の抗酸菌培養は陰性、結核菌 PCR も陰性、骨髓生検も肉芽腫などの異常所見は認めなかったが、BCG 感染を疑い13日目より Ethambutol (EB) 250 mg/日、Rifampicin (RFP) 150 mg/日、Pyrazinamide (PZA) 1.5 g/日を追加投与した。造影 CT にて胸部に結核感染を疑わせる所見はなかったが、左腎中部腹側の腎実質に軽度増大部位を認め、動脈相で被膜境界が消失していた。弛張熱が持続するため19日目より Prednisolone 20 mg 点滴静注を開始した。21日より解熱し、以後徐々に減量

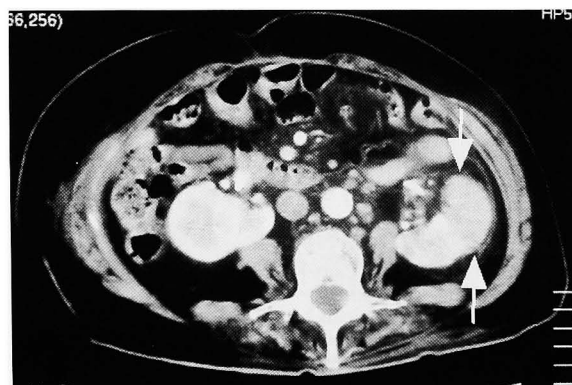


Fig. 2. Contrast-enhanced CT scan showing left solid renal mass (arrows).

したが発熱を認めない状態となった (Fig. 1). 数回の抗酸菌培養では1度も陽性を認めなかったが, 尿培養にて MRSA, *Candida albicans* を認めた. 再度撮像した造影 CT (Fig. 2) にて左腎の所見に著変を認めず, また MRI にて左腎に約 3 cm の比較的均一な T1, T2 強調画像低信号を認め, 肉芽腫が疑われる所見であった. 発熱を認めず, 全身状態良好で 9 月 15 日退院となった. なお INH, RFP, EB は 6 カ月間投与し, 4 カ月後の CT にて腎実質の腫大は消失し, 7 カ月経過した現在外来通院中である.

考 察

上部尿路上皮内癌に対する治療法は, 近年腎保存的治療の1つとして腎盂内 BCG 注入療法が行われるようになっていく. 順行性の投与方法として経皮的腎瘻カテーテル留置があり, 逆行性には尿管カテーテル法, ダブル J 尿管ステント留置, 尿管口切開による医原性 VUR の作成がある. 1989 年 Studer ら¹⁾の報告以来, 腎瘻カテーテルからの BCG 灌流が広く行われるようになり, 最近では逆行性 BCG 灌流法の報告が増えてきている. 諸家の報告によると順行性と逆行性の奏効率にはほとんど差はなく 70~80% である.

投与方法に限らず上部尿路に対する BCG 灌流あるいは注入療法は膀胱内注入療法と比較して発熱や敗血症などの合併症の危険性が高まることが懸念されるが, 濱田ら²⁾の報告によると敗血症については本邦での報告はなく, 発熱がやや多く尿管狭窄, 腰痛という上部尿路特有の副作用が多く認められたとしている. われわれが調べた限り海外の論文では腎盂内注入による敗血症性ショックの報告を 2 例認めた³⁾

BCG 膀胱内注入療法による敗血症の報告で, Donald ら⁴⁾は 2,602 名の BCG 膀胱内注入療法患者を調査し, 敗血症は 10 例 (0.4%) に認めたと報告している. また Rawls ら⁵⁾は 5 例を報告しており 3 例は INH および RFP の治療で死亡し, 2 例は Cycloserine を併用することで救命したとしている. Garyfallou ら⁶⁾も敗血症から救命した 1 例を, Deberke ら⁷⁾は敗血症, 肝脾の腫大をきたした症例を報告している.

これらの報告にエンドトキシン吸着療法を施行した例はないが, 自験例では, 敗血症性ショックから離脱するのにエンドトキシン吸着療法が有効であった. この効果はエンドトキシン除去のみならず, ショック状態の進行に関与するサイトカインの除去にもよるといって報告⁸⁾があり, 抗生剤投与などと併用し, 時期を逸さずに導入することが重要でかつ効果的であると考えられる.

BCG 治療に関連した敗血症が発症した場合は, まず救命措置を行うことと併用して抗結核剤を投与する

べきである. なおヒト型結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) に有効な抗結核剤はウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) にも同じように有効であるが, PZA には耐性が認められており, 無効であるため BCG 感染が疑われた場合には INH, RFP に EB あるいは SM を加えた 3 剤併用が基本治療法になると考えられる.

また BCG 注入療法を行う際に, こういった重篤な合併症を防ぐためにはカテーテル挿入時に障害を与えたり, 生検を行った後には BCG 療法を数日間は延期するよう Deberke ら⁷⁾, Rawls ら⁵⁾はすすめている. また上部尿路に BCG を注入する際には, どういった投与方法を選択するにせよ, 上部尿路を低圧にすることが重要である⁹⁾

自験例では 50 cm の高さで造影剤の逆流がないことを確認し施行したが, 高さの設定が高かったことおよび灌流がスムーズでない状態で続行したことが結果的に腎盂圧を高めた可能性があった. またスプリントカテーテルの先端が腎杯粘膜を傷つけた可能性もあり, 先端が鈍な Single J カテーテルなどを用いた方がよかったと考えている.

結 語

BCG 腎盂内注入療法施行中に敗血症性ショックを生じ, エンドトキシン吸着療法にて救命しえた症例を経験した.

文 献

- 1) Studer UE, Casanova G and Kraft R: Percutaneous Bacillus Calmette-Guerin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. *J Urol* **142**: 975-977, 1989
- 2) 濱田隆正, 持田淳一, 森田恒太郎, ほか: 上部尿路上皮内癌に BCG 注入療法を施行した 2 例. *泌尿器外科* **13**: 39-42, 2000
- 3) George NT, Regula M, Bernhard W, et al.: Long-term experience with Bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* **168**: 1381-1385, 2002
- 4) Lamm DL, Meijden APM, 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
- 5) 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
- 6) Garyfallou GT: Mycobacterial sepsis following intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guerin. *Acad Emerg Med* **3**: 157-160, 1996
- 7) Deberke B, Riecken EO and Weinken T: A case of

- BCG sepsis with bone marrow and liver involvement after intravesical BCG instillation. *Infection* **26**: 58-61, 1998
- 8) 池田寿昭, 池田一美, 松野直徒, ほか 外科領域におけるエンドトキシン吸着カラム (PMX) の評価. *日外会誌* **22**: 85-90, 1997
- 9) Sagalowsky AI and Jarrett TW: Management of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. *In: Campbell's Urology*. Edited by Walch PC, Retik AB, Vaughan ED, et al., Eighth ed, pp 2845-2875, WB Saunders, Philadelphia, 2002
- (Received on February 25, 2004)
(Accepted on April 22, 2004)