

BCG 膀胱内注入療法後に アナフィラクトイド紫斑を認めた1例

平山 貴博¹, 松本 和将¹, 坪井 俊樹¹, 藤田 哲夫¹
佐藤 威文¹, 岩村 正嗣¹, 青 輝昭², 馬場 志郎¹

¹北里大学医学部泌尿器科教室, ²北里研究所メディカルセンター病院泌尿器科

ANAPHYLACTOID PURPURA AFTER INTRAVESICAL THERAPY USING BACILLUS CALMETTE-GUERIN FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Takahiro HIRAYAMA¹, Kazumasa MATSUMOTO¹, Toshiki TSUBOI¹, Tetuo FUJITA¹,
Takefumi SATOH¹, Masatsugu IWAMURA¹, Teruaki AO² and Shiro BABA¹

¹The Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

²The Division of Urology, Kitasato Institute Medical Center Hospital

We report a very rare side effect, anaphylactoid purpura, after intravesical administration of bacillus Calmette-Guerin (BCG). A 83-year-old man presented with purpura located on his bilateral lower legs. He had received transurethral resections four times for superficial bladder tumors. Intravesical therapy using BCG was performed. During the treatment course, asymptomatic purpura was suddenly seen in the lower legs after the third administration. Lymphocyte stimulation test was highly positive for BCG. He was diagnosed with anaphylactoid purpura caused by BCG. Conservative treatment was selected because there were no concomitant diseases in other organs. There have been no signs of recurrence of tumors or purpura during the one-year follow-up. However, physicians need to be cautious of anaphylactoid purpura which could lead to severe diseases, such as renal failure, gastrointestinal dysfunction and systematic arthritis.

(Hinyokika Kiyo 54 : 127-129, 2008)

Key words : Anaphylactoid purpura, BCG, Bladder cancer

緒 言

膀胱癌と診断される大部分の症例は表在性癌であるが^{1, 2)}, 臨床上, 特に低分化癌や CIS を含む症例の再発が問題となる. BCG 膀胱内注入療法は表在性膀胱癌の治療, 再発予防として広く用いられ有効性を示している³⁾. 一方で BCG 膀胱内注入療法は副作用発生率が高く, 排尿時痛, 頻尿や全身反応としてのライター症候群などその内容は多彩である^{4, 5)}.

今回われわれは BCG 膀胱内注入療法を契機にアナフィラクトイド紫斑を発症した1例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 83歳, 男性

主訴 : 両下肢紫斑

既往症 : 胃癌 (胃全摘除術 (79歳)), 胆石, 高血圧

現病歴 : 2004年8月, 肉眼的血尿を主訴に当科受診. 精査にて右側壁に単発有茎性乳頭状腫瘍を認めた. 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行し,

病理組織学的診断は UC, G2>G3, pT1 であった.

4ヵ月後, 膀胱鏡検査で三角部および頸部に腫瘍の再発を認め, 再度 TURBT を施行した. 病理組織学的診断は UC, G2>G1, pT1 であった. その後 BCG 膀胱内注入療法 (イムシスト®, 81 mg) 1回/週を6回施行した. BCG 注入日によりのみ発熱を認めたが自然軽快し予定回数を終了した. 4ヵ月後の膀胱鏡検査で右側壁から頂部に3カ所の腫瘍再発を認めた. TURBT を施行し病理組織学的診断は UC, G2>G3, pT1 であった. 術後本人の希望により UFT 内服療法を開始した. 9ヵ月後, 膀胱鏡検査で右側壁から頂部に再度3カ所の腫瘍再発を認め TURBT を施行した. 病理組織学的診断は UC, G2>G3, pT1 であった. 術後より BCG 膀胱内注入療法 (イムノブラダー®, 40 mg) 1回/週を開始した. 初回, 2回目は注入日にのみ発熱を認めた. 3回目の注入翌日に発熱と両下肢の皮疹を自覚した. 皮疹は軽度掻痒感を伴うのみで疼痛はなかった. 翌々日には発熱は軽快したが, 皮疹は軽快しないため当科受診した.

受診時現症 : 身長 164.5 cm, 体重 56.0 kg, 体温



Fig. 1. Gross appearance: skin eruption on the bilateral legs.

36.6°C, 血圧 110/63 mmHg. 両下腿に粟粒大までの紫斑が散在性に多発していた (Fig. 1).

受診時検査所見: 尿検査; 尿沈渣 RBC 1~4/HPF, WBC 50~99/HPF, 尿蛋白 (1+). 血液一般・生化学検査; WBC 3,500/ μ l, RBC 3.58×10^4 / μ l, Hb 12.1 g/dl, PLT 51.3×10^4 / μ l, AST/ALT 45/31 IU/l, BUN/Cr 14/0.88 mg/dl, CRP 282 mg/dl.

受診後経過: 当院皮膚科で皮膚生検を施行した. 病理組織学的所見では真皮浅層の脈管周囲に核塵を伴う好中球の遊走を認め, 脈管からフィブリンの析出と赤血球の漏出が認められた. 蛍光抗体法で IgA の真皮浅層脈管周囲への沈着が観察され, 病理組織学的診断はアナフィラクトイド紫斑であった (Fig. 2). リンパ球幼若化 (抗原特異的リンパ球刺激) 試験ではイムノブラダーは 22,618 cpm (コントロール 397 cpm) と著しい高値を認め, BCG 膀胱内注入療法を契機に発症したアナフィラクトイド紫斑と考えられた. 安静にて



Fig. 2. Skin biopsy specimens revealed leukocytoclastic vasculitis in the upper dermis.

保存的に経過観察したところ約 2 週間で紫斑は軽快し, 1 カ月後には消退した. 以後腫瘍を含め再発を認めていない.

考 察

BCG は 1921 年にパスツール研究所より発表された *M. bovis* の弱毒化生菌であり, 以後半世紀以上にわたり結核予防ワクチンとして使用されている. 1970 年代に癌の免疫療法が注目されるようになり, さまざまな癌に BCG をはじめとする免疫賦活剤が用いられた. 1976 年に Molales らが表在性膀胱癌に対して優れた治療効果を示して以来⁶⁾, 世界各国に広く普及し現在では表在性膀胱癌の治療の 1 つとして確立されている.

一方 BCG 膀胱内注入療法 (以下 BCG 膀胱療法) は, その優れた治療効果とともに高い副作用発生率でも知られている^{4,5)}. イムノブラダー®市販後調査では⁵⁾, 3,377 例中 2,214 例に何らかの副作用を認めており発現率は 65.6% に及ぶ. BCG 膀胱療法の副作用は全身症状と局所症状に大別され, その内容も全身性 BCG 播種, 全身性過敏性反応などの重篤なものから, 一過性の発熱, 膀胱刺激症状など軽微なものに至るまで多岐にわたる. また広く一般に普及することで認知される副作用もあり, 1998 年に萎縮膀胱, 精巣上体炎, 2000 年にライター症候群が重篤な副作用として薬剤添付文書に追加された. 今後も新たな副作用が認定される可能性も考えられる.

BCG 膀胱療法に伴う紫斑は, イムノブラダー®市販後調査では 3,377 例中 1 例とされ皮疹を含めても 4 例を認めるのみである⁵⁾. また Lamm らの報告では紫斑についての記載はなく, 2,602 例中 8 例にのみ skin rush を認めたとしている⁷⁾. さらに BCG 膀胱療法に伴う紫斑の報告は本邦文献では調べた限り認めず, 海外文献でも 1 例の報告⁸⁾があるのみでアナフィラクトイド紫斑は BCG 膀胱療法の副作用として非常に稀であると考えられた.

アナフィラクトイド紫斑⁹⁾は, 真皮細小血管の壊死性血管炎であり下肢に好発する. 発生機序として免疫複合体 (immune complex, 以下 IC) の関与が指摘されており, III 型アレルギーに分類される. IC の沈着により補体活性化が生じ血管内皮細胞間からの赤血球の漏出とフィブリンの析出が起こり肉眼的な紫斑を現す. 抗原抗体反応の原因として, 感染症, 悪性腫瘍, 膠原病, 薬物などがある. 呼吸器感染症の先行を認めることが多く, 特に溶血性連鎖球菌感染症の頻度が高いとされるが結核菌感染も原因として報告されている. また小児に好発するとされるが高齢者での発症も稀ではない. 主要症候として皮膚の紫斑のほか, 腎, 消化管, 関節障害の出現が知られている. これらの症候は IC が標的臓器に沈着することで生じ, 特に腎障

害は高齢者では約7割に認めたとする報告もあり注意を要する¹⁰⁾。治療は軽症例では経過観察のみで、重症例にはステロイド治療が施行される。

本症例ではBCG膀胱療法後に発熱とともにアナフィラクトイド紫斑を認めている。紫斑を発症するその他の因子は認められず、BCG膀胱療法が契機となりICが形成され補体の活性化を通して壊死性血管炎を生じ紫斑が発現したものと考えられた。アレルギー反応によるBCG膀胱療法の副作用発症例ではリンパ球幼若化試験が用いられることがあり陽性を示すことがしばしば報告されている^{11, 12)}。本症例でもリンパ球幼若化試験は著明な高値を示し診断の一助となった。

また本症例はイムシスト®とイムノブラダー®の両方の使用歴を有するが、一般に菌株の違いによる副作用の種類、発現率に差はないとされる^{3, 7)}。加えて使用間隔は1年以上空いており菌株の変更が紫斑を誘発した可能性は低いと考えられた。

本症例では軽度の蛋白尿を認めたがBCG膀胱療法の局所症状によるものかアナフィラクトイド紫斑による腎障害によるものかは不明である。一般にアナフィラクトイド腎症の確定診断は腎生検でのIC沈着を証明する必要があるとされるが⁹⁾、本症例では症状が改善したため腎生検の施行には至らなかった。紫斑、蛋白尿を含めた臨床症状はBCG膀胱療法の中止と安静経過観察で軽快し、さらに経過観察中に腎機能の悪化は認めていない。

しかしアナフィラクトイド紫斑における腎、消化管、関節障害は重篤化することがあり、特に再発例での腎障害は重篤化しやすい^{9, 10, 13)}。またアナフィラクトイド紫斑における腎障害の重篤化は発症後6カ月以内で症状を呈することが多いため、初診時に軽症であっても少なくとも半年間は経過観察することが望まれる¹⁴⁾。一般に成人例は小児例より予後が悪いとされ¹⁵⁾、今後も注意深い経過観察が必要であると考えられた。

結 語

表在性膀胱癌に対して、BCG膀胱内注入療法後にアナフィラクトイド紫斑を発症した稀な症例を経験したので報告した。

本症例は第95回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- Malkowics SB: Management of superficial bladder cancer. In: Campbell's urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, et al. 8th ed, pp 2785-2802, Saunders, Philadelphia, 2002
- The research group for population-based cancer registration in Japan: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1998.; estimates based on date from 12 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* **33**: 241-245, 2003
- 赤座英之, 亀山周二, 垣添忠夫, ほか: 表在性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対するBCG東京172株の膀胱内注入療法の抗腫瘍効果と再発予防効果の検討, *日泌尿会誌* **83**: 183-189, 1992
- Lamm DL, Meijden AD and Morales A: Incidence and treatment of complication of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* **147**: 596-600, 1992
- 大島勝利, 岡部 洋, 田村秀明: イムノブラダー®膀胱注用(乾燥BCG膀胱内用「日本株」)の市販後調査成績, *泌尿器外科* **19**: 1409-1420, 2006
- Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- Lamm DL, Steg A, Bocon o-Gibod L, et al.: Complication of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: a review of 2,602 patients and complication of chemotherapy complications. In EORTC Genito-Urinary Group Monograph 6: BCG in superficial bladder cancer. Edited by FMJ Debruyne, L Denis & APMvd Meijden, New York, Liss, p 335-355, 1989
- Man DM, Fernandez-Ayala M, Garcia-Ibarbia C, et al.: Henoch-Schonlein purpura after intravesical administration of bacillus Calmette-Guerin. *Scand J Infect Dis* **37**: 613-615, 2005
- 川名誠司: 最近のアナフィラクトイド紫斑, *日皮会誌* **116**: 1973-1979, 2006
- 中野敏明, 山口京美, 山上美江ほか: 高齢者Anaphylactoid purpuraの臨床的検討, *日皮会誌* **111**: 1237-1241, 2001
- 堀永 実, 中村 薫, 西山 徹, ほか: BCG膀胱内注入療法に伴う間質性肺炎の1例, *泌尿紀要* **45**: 493-495, 1999
- Israel-Biet D, Venet A, Sandron D, et al.: Pulmonary complications of intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* **135**: 763-765, 1987
- 太田 茂: 小児の腹痛とその処置—最新の捉え方—6腹痛をきたす小児の重要疾患—その診断と治療(7) Henoch-Schoenlein 紫斑病, *臨消* **20**: 721-727, 2005
- Norchi H: Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* **90**: 916-920, 2005
- Davin JC, Berge IJ and Weening JJ: What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* **39**: 36-41, 2001

(Received on May 9, 2007)
(Accepted on July 12, 2007)