

BCG 膀胱内注入療法に伴う局所および全身性過敏反応に ステロイドパルス療法が奏効した2例

高知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 執印太郎教授)
島崎 修行*, 山崎 一郎, 鎌田 雅行, 執印 太郎

TWO CASES OF SUCCESSFUL TREATMENTS WITH STEROID FOR LOCAL AND SYSTEMIC HYPERSENSITIVITY REACTION FOLLOWING INTRAVESICAL INSTILLATION OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN

Nobuyuki SHIMASAKI, Ichiro YAMASAKI, Masayuki KAMADA and Taro SYUIN
From the Department of Urology, Kochi Medical School

We have found steroid pulse therapy to be effective and safe for local and systemic adverse reactions of BCG therapy. Two cases are reported.

Case 1: A 57-year-old woman with initial recurrence of urinary bladder carcinoma was treated with transurethral resection. The histopathological findings were transitional cell carcinoma (TCC), G2>G1, pT1a. To prevent a second recurrence, she was administered Bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillation therapy: 80 mg of BCG, (Tokyo strain) suspended in 40 ml of normal saline, instilled into her bladder weekly. After the fifth week of instillation, she was found to have a cough, sputum, edema of the eyelids, congestion of palpebral conjunctive, severe pain on micturition and pollakisuria. Although she was administered antituberculous, antibiotics and antiallergic drugs, all sign and symptoms were aggravated. Blood, urine and sputum cultures remained negative for mycobacterium. She was later diagnosed as having hypersensitive reactions against BCG and treated with steroid pulse therapy. The signs and symptoms mentioned above were decreased immediately and disappeared after a week.

Case 2: A 76-year-old man with initial recurrence of urinary bladder carcinoma was treated with transurethral resection. To prevent a second recurrence, he was instilled the BCG six (6) times. Although no adverse reaction was observed, urinary cytology remained positive (class V) and small papillary tumor was detected at the dome of the bladder. Transurethral biopsy was then performed. The histopathological findings showed TCC, G3, CIS on the dome of bladder. Then he was again administered the same BCG instillation therapy. After the fifth instillation, he complained of severe pain of micturition, pollakisuria and dysuria. Although he was administered antibiotics and anti-inflammatory drugs, all signs and symptoms were aggravated. Urine culture remained negative for mycobacterium. He was diagnosed as having hypersensitive reactions against BCG and was treated with two times of steroid pulse therapy. The signs and symptoms mentioned above were decreased immediately and disappeared after the second steroid pulse therapy.

(Acta Urol. Jpn. 47: 281-284, 2001)

Key words: Bladder tumor, BCG, Local and systemic hypersensitivity reactions

緒 言

膀胱移行上皮癌に対する bacillus calmette-guerin (BCG) 膀胱内注入療法 (BCG 膀胱注) は、特に表在性癌に対して強力な抗腫瘍効果が報告されている。この BCG 膀胱注療法に伴う副作用の多くは対症療法のみで改善するが、膀胱炎症状が遷延する場合や、重篤な合併症が発生することも皆無ではない¹⁾ 今回われわ

れは BCG 膀胱注療法に伴う難治性の膀胱炎症状や、全身性過敏反応に対してステロイドパルス療法が奏効した2症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者1: 57歳, 女性

主訴: 咳, 痰, 眼瞼浮腫, 眼球結膜充血, 排尿時痛, 頻尿

現病歴: 1998年12月15日, 肉眼的血尿の精査加療目

* 現: 高知県立幡多けんみん病院泌尿器科

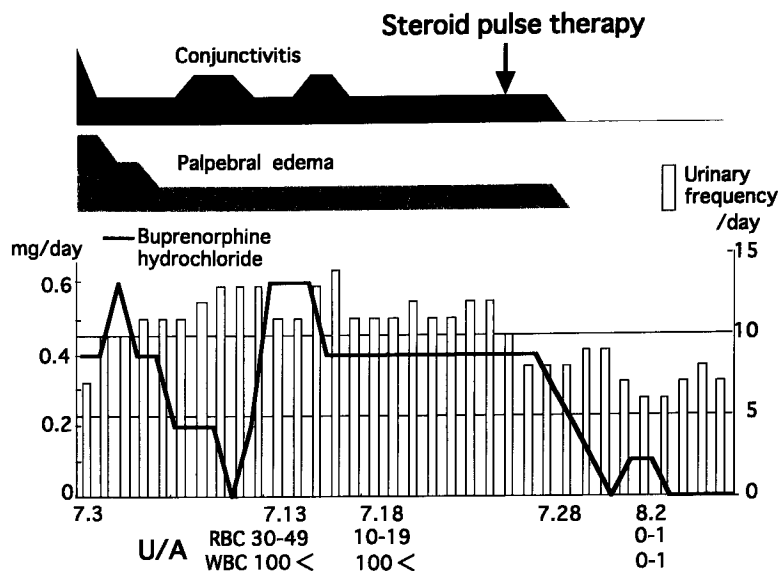


Fig. 1. Clinical course of case 1.

的で当科を紹介された。膀胱腫瘍と診断し TUR-Bt を施行した。病理組織学的診断は TCC, G1>G2, T1a であり後療法は行わなかった。その後再発したため、2回目の TUR-Bt を1999年5月13日に施行した。病理組織学的診断は TCC, G2>G1, T1a であり、再発予防のため1999年5月26日より BCG (Tokyo 株 80 mg) 膀胱内注入療法を開始した。PPD 皮内反応は 14×13 mm/26×24 mm, 硬結 (+) と中等度陽性であった。6月23日 BCG 5回目注入後より上記主訴が出現し、抗結核薬 (INH 300 mg/日) および解熱鎮痛薬 (Diclofenac sodium) を使用したが、症状は増悪し7月3日入院となった。

入院時現症：体温 35.8°C, 血圧 135/85 mmHg, 脈拍 60/min 整。高度の眼瞼浮腫、眼球結膜充血以外理学的所見異常なし。

入院時検査所見：血液末梢血、生化学では CRP 1.2 mg/dl と軽度の炎症所見以外異常を認めなかった。血清免疫学的検査では CH50, C3, C4, IgE とともに異常なく、HLA B-27 は陰性であった。検尿沈渣では蛋白 200 mg/dl, WBC 100</hpf と蛋白尿、膿尿が認められた。尿細胞診：陰性、尿・喀痰 血液培養：結核菌 (-), 尿 血液結核菌 PCR 法：(-)。

治療経過：入院後1週間で咳、痰は改善し、胸部X線で両肺野 清明で異常陰影はみられず、尿、血液、喀痰培養および PCR 法にて結核菌は認められなかった。しかし、抗結核薬の継続、抗生物質 (CFPN-PI)、解熱鎮痛薬 (Buprenorphine hydrochloride) 投与を行うも眼瞼浮腫、眼球結膜充血、排尿時痛、頻尿、膿尿は改善しなかった。臨床症状、検査所見から BCG に対する過敏反応と考え、7月26日よりステロイドパルス療法 (Methylprednisolone sodium succinate 1,000 mg/day 静注, Prednisolone 30 mg/day 内服,

Prednisolone 15 mg/day 内服, 各々3日間連続投与) を開始した。開始後3日後には臨床症状は著明に改善し、1週間後には無症状となった。また膿尿もステロイド開始後改善をみせ、8月2日の尿沈渣では WBC 0~1/hpf と正常化し、8月12日退院となった (Fig. 1)。その後外来にて経過観察中であるが、2000年5月15日現在、症状の再発または膀胱癌の再発は認められていない。

患者2：76歳、男性

主訴：排尿時痛、頻尿、排尿困難

既往歴：1992年12月大動脈閉鎖不全症にて大動脈弁置換術

現病歴：1996年8月5日肉眼的血尿の精査加療目的に当科紹介された。膀胱癌と診断し TUR-Bt を施行した。病理組織学的診断は TCC, G3, T3a であった。合併症を考慮して嚴重に経過観察を行っていたが再発を認め、1997年5月8日2回目の TUR-Bt を施行した。病理組織学的診断は TCC, G3, T1a であり、術後の尿細胞診で TCC が認められたため、後療法として BCG 膀胱内注入療法を計6回 (Tokyo strain 40 mg を2回, 80 mg を4回) 施行した。その後再度尿細胞診で TCC が認められ、膀胱鏡で膀胱頂部に膀胱癌再発が疑われたため1999年6月17日 TU-biopsy を施行した。病理組織学的診断で同部に TCC, G3, CIS を認めたため、6月29日より2回目の BCG (Tokyo strain 80 mg) 膀胱内注入療法を開始した。PPD 皮内反応は 0×0 mm/12×10 mm, 硬結なしで弱陽性であった。BCG 5回目注入後より排尿時痛、頻尿、排尿困難を自覚し抗生剤、解熱鎮痛剤を投与するも症状は増悪するため9月28日再入院となった。

入院時現症：体温 36.0°C, 血圧 120/60 mmHg,

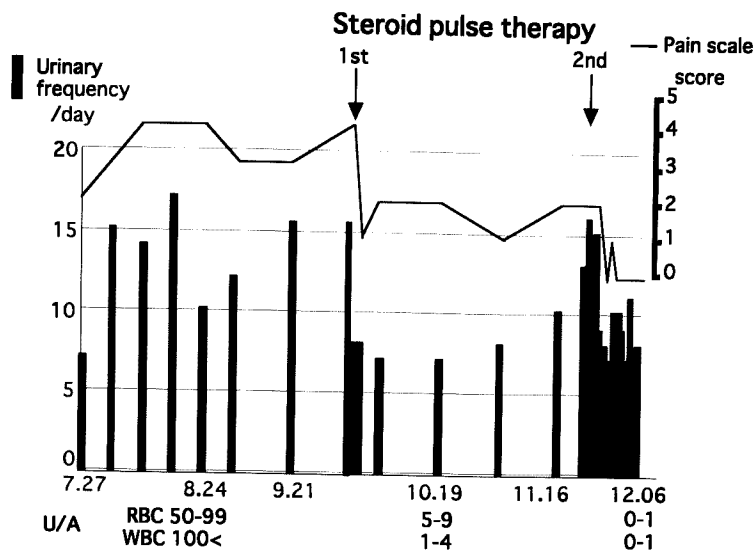


Fig. 2. Clinical course of case 2.

脈拍 80/min, 理学的所見異常なし.

入院時検査所見: 血液末梢血, 血液生化学に異常は認められなかった. 血清免疫学的検査では IgE に異常なく, 尿沈渣では WBC 30~49/hpf と膿尿が認められた. 尿細胞診; 陰性, 尿培養; 腸球菌 (2+), 結核菌 (-), 結核菌 PCR 法; (-), Zeal Neelsen 染色 (-).

治療経過: 臨床症状, 検査所見から BCG に対する過敏反応と考え, 9月28日よりステロイドパルス療法 (methylprednisolone sodium succinate 1,000 mg/day 静注, prednisolone 30 mg/day 内服, prednisolone 15 mg/day 内服, 各々3日間連続投与) を開始した. 症状は軽度改善したが Pain scale²⁾ で1, 2点の軽度の痛みと頻尿が続き, 効果は不十分であった. 10月19日より抗結核薬 (INH 300 mg/日, 内服) を投与したが症状は不変のため, 11月26日より2回目のステロイドパルス療法を開始した. 開始後翌日には症状は著明に改善し, 1週間後には無症状となった. また膿尿も1回目のステロイドパルス療法後, 10月19日の尿沈渣では WBC 1~4/hpf と著明に改善した (Fig. 2). 12月8日に退院し2000年5月15日現在, 自覚症状はなく, 膀胱癌再発も認められていない.

考 察

BCG 膀胱内注入療法による副作用としては局所的には排尿時痛, 頻尿などの膀胱刺激症状が, 全身的には発熱が高い頻度で認められている. 1998年宮永ら³⁾の報告では本邦での集計で全体の78%に何らかの自覚症状が認められている (排尿時痛58%, 頻尿57%, 発熱34%, 肉眼的血尿29%). これら是对症療法のみで改善するケースが多いが, 症状が強く, 対症療法では改善しない場合は, 重篤な合併症が発生することも皆無ではない. Lamm ら¹⁾は BCG 膀胱療法を施行し

た表在性膀胱腫瘍の患者2,604例について副作用を集計し, 148例 (5.7%) に重篤な合併症を認めている. 局所的には尿管狭窄8例 (0.3%), 萎縮膀胱6例 (0.2%) などがあり, 全身的には肺炎および肝炎18例 (0.7%), 難治性関節炎12例 (0.5%), 敗血症10例 (0.4%) などが報告されている. 特に重篤な合併症は敗血症で10例中7例が死亡している. これら重篤な合併症の病因には過敏性反応と感染の二型式があり, 治療法としては過敏性反応が主と考えられる症例ではステロイド投与⁴⁾, 感染が主と考えられる症例では抗結核療法が推奨されている⁵⁾ 自験例においては血液検査, 尿培養などの検査所見また抗結核薬, 抗生剤が無効であることから結核菌あるいはその他の菌による感染は否定的であり, 特に症例1においてはアレルギー性結膜炎を併発していることから過敏性反応が最も考えられた. そして2症例共にステロイド投与により全身症状および特に遷延する排尿時痛や頻尿などの膀胱刺激症状が軽快した. これまでにステロイド投与により間質性肺炎⁶⁾やエンドトキシンショックによる多臓器不全⁷⁾などが改善した報告はある. しかし, 本症例のような膀胱局所症状に対してステロイドが有効であった報告はわれわれの調べたかぎり認めなかった. 本症例ではステロイド投与により, 速やかに症状の改善が得られたことから, 難治性の膀胱刺激症状に対してステロイド投与も積極的に検討することが必要と考えられる.

BCG 膀胱療法前に副作用発生を予測することは未だ困難である. PPD 反応と BCG 膀胱療法に伴う副作用の関連性を検討した報告があるが, 有意な相関は得られていない⁷⁾ また BCG 膀胱の合併症の発生は, 血尿を伴う手技後の BCG 膀胱に際して高率であるとの報告がある¹⁾ これらのことから, BCG 膀胱時の副作用を減少させる方法としては, 膀胱時の愛護

的な操作を心掛けることや経尿道的腫瘍切除後の膀胱までの期間に1～2週間は空けることが必要と考えられる⁸⁾

2000年1月、イムノブラダー（乾燥 BCG）の添付文書改訂版において重大な合併症として Reiter 様症候群が追加された。この Reiter 症候群は無菌性尿道炎、結膜炎、多関節炎を三大主徴とし、強直性脊椎炎と同様に HLA-B27 保有者に好発する。病因は不明であるが、赤痢の流行後や性行為の後に発症率が高いことから、微生物感染症に B27 抗原関連の因子が加わった反応性関節炎と考えられている⁹⁾ 本症例1では HLA-B27 陰性であり、著明な関節炎症状は認められなかったが臨床症状、検査所見から当症候群との関連性が考えられた。HLA-B27 陽性率は欧米では約8%と比較的高く、本邦では1%以下である¹⁰⁾ Lamm らによると欧米では前述のごとく2,604例中12例(0.5%)に難治性関節炎を、また稀な合併症として脈絡膜炎を起こした報告¹¹⁾があり、当症候群との関連性が考えられた。BCG 膀胱注後 HLA-B27 陽性である Reiter 症候群様症状を併発した報告は内外においてわれわれの調べたかぎりでは認められないが、BCG 膀胱注療法が Reiter 症候群様症状を惹起するメカニズムとして HLA-B27 が関係している可能性がある。このメカニズムを解明することは副作用の発症予防、治療に貢献する可能性があり、これからの研究、検討課題だと考えられた。

結 語

BCG 膀胱内注入療法に伴う遷延する膀胱刺激症状や全身性過敏反応に対して、ステロイドパルス療法が奏効した2症例を報告した。

文 献

1) 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* **741**: 596-600, 1992

- 2) Price DD, Bush FM, Long S, et al.: A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* **56**: 217-226, 1994
- 3) 宮永直人, 赤座英之: BCG 膀胱内注入療法. 腎と透析 **44**: 791-795, 1998
- 4) Rawls WX, Lamm DL, Lowe BA, et al.: Fatal sepsis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer. *J Urol* **144**: 1328-1330, 1990
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 馬場良和, 石津和彦, 城嶋和孝, ほか: BCG 膀胱内注入後の多臓器不全の1治験例. 泌尿紀要 **38**: 1063-1065, 1992
- 8) 鈴木唯司, 工藤誠治: 膀胱癌に対する BCG 療法. 臨泌 **51**: 987-994, 1997
- 9) 柏崎禎夫: Reiter 症候群. 内科学. 杉本恒明, 小俣政男, 阿部圭志, ほか編. 第6版, pp 1124-1124, 朝倉書店, 東京, 1995
- 10) 山田照夫 強直性脊椎炎. 内科学. 杉本恒明, 小俣政男, 阿部圭志, ほか編. 第6版, pp 1125-1127, 朝倉書店, 東京, 1995
- 11) Lamm DL, Adolph S, Laurent B, et al.: Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Prog Clin Biol Res* **6**: 335-355, 1989

(Received on July 7, 2000)
(Accepted on September 29, 2000)