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

¹⁾ 香川大学医学部泌尿器科, ²⁾ 愛媛労災病院泌尿器科植月 祐次¹⁾²⁾ 平間 裕美¹⁾ 松岡 祐貴¹⁾
宮内 康行¹⁾ 常森 寛行¹⁾ 山下 資樹¹⁾
乾 政志¹⁾ 杉元 幹史¹⁾ 笥 善行¹⁾

要旨:

症例は 49 歳男性, 2006 年 9 月右腎盂癌に対し右腎尿管全摘術施行, 2007 年 10 月左尿管癌に対し左尿管部分切除術施行した。膀胱腔内再発を繰り返し, 再発予防目的で 2009 年 2 月から BCG 膀胱内注入療法を開始したが, 5 回目の注入後より 38 度台の発熱が持続したため精査加療目的に入院。血液検査にて著明な肝機能障害と CT にて両側肺野に間質影を認めた。全身性の結核感染を考慮し直ちに抗結核薬の内服を開始したが症状の改善なく, また各種検体検査で結核感染は否定的であったため, BCG による過敏性反応と診断。抗結核薬を中止し, ステロイドパルス療法を施行したところ発熱, 肝機能障害, 間質性肺炎すべて改善した。

(日泌尿会誌 102(5): 691~695, 2011)

キーワード: 膀胱癌, BCG, 間質性肺炎

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する標準的な治療法として広く行われている。しかし, 有害事象が高頻度に出現することがよく知られており, 時に重篤な有害事象を認めることも報告されている。今回我々は BCG 膀胱内注入療法を契機に持続する高熱, 肝障害を伴った間質性肺炎を発症した症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 49 歳, 男性。

主訴: 持続する高熱, 全身倦怠感。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 2006 年 9 月右腎盂癌 cT1N0M0 に対して右腎尿管全摘を施行した。病理結果は UC G3>G2 pT1 であった。その後 2007 年 5 月と 10 月に膀胱内再発を来し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, G3, pTa であった。2007 年 10 月左尿管に再発を認め (cT2N0M0), 全尿路全摘術を勧めたが同意を得られず, 左尿管部分切除術を施行した。病理結果は UC, G3, pT2 であった。術後補助化学療法として MEC 療法 (methotrexate, epirubicin, cisplatin) を 3 コース施行した。しかしその後 2008 年の 4 月と 8 月に膀胱内再発 (UC, G3, pTa) を認めた。同年 9 月より再発予防目的に BCG 膀胱内注入療法 (イムシスト[®], Connaught

株 81mg×8 回投与) を施行した。その後も同年 11 月と 2009 年 2 月に膀胱内再発を来し, TUR-BT を施行した。2009 年 3 月に再度 BCG 膀胱内注入療法 (イムノブラダー[®] Tokyo 株 80mg×8 回毎週投与予定) を開始した。5 回目の注入後より 38 度以上の稽留熱, 全身倦怠感が続くため精査, 加療目的に入院となった。

入院時身体所見では体温 38.7 度, 呼吸音は正常で呼吸困難も認めなかった (SpO₂: 99%)。直腸診にて前立腺の腫脹, 圧痛を認めた。

入院時検査所見 (Table 1) では軽度の膿尿, 肝酵素の著明な上昇と炎症反応の軽度上昇を認めた。

画像所見では胸部 CT にて両側肺野背側にびまん性す

Table 1 入院時検査所見

<血液検査>	
WBC	5,750 /mm ²
RBC	458×10 ⁴ /mm ³
Hb	14.1g /dl
PLT	25.8×10 ⁴ /mm ³
CRP	1.84 mg/dl
BUN	9.9 mg/dl
Cr	1.17 mg/dl
GOT	741 IU/l
GPT	129 IU/l
γ-GTP	541 IU/l
ALP	1,014 IU/l
<尿沈渣>	
RBC	1-2 /HPF
WBC	10-20 /HPF

Fig. 1-A 胸部 CT (入院時)
両肺野背側にびまん性すりガラス状陰影を認める。

Fig. 1-B 胸部 CT (発症2ヵ月後)
治療に伴いびまん性すりガラス状陰影は消失した。

Fig. 2 入院後の治療経過と体温、肝酵素 (GOT, GPT) の経過

りガラス状陰影を認めた (Fig. 1-A). 腹骨盤部 CT では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、各種結核検査を施行（尿、喀痰結核菌培養、尿、喀痰、胃液結核菌 PCR, Quantiferon）するとともに isoniazid (INH) 300 mg/日、rifampicin (RFP) 600mg/日を開始した。また直腸診にて前立腺に圧痛を認めたことより、急性前立腺炎の可能性も考慮し、meropenem (MEPN) 1g/日も併用した。しかし高熱は持続し、肝機能検査も改善傾向は見られなかった。入院6日後に各種結核検査がすべて陰性であることが判明したため、抗結核薬は中止した。発熱、間質性肺炎、肝障害の原因として BCG に対する過敏性反応が原因であると考え、経静脈的ステロイドミニパルス療法 (methylprednisolone 500mg/day) を3日間施行した。やや解熱傾向であったため、prednisolone (PSL) 30mg/day 内服に切り替え解熱傾向となり、肝機能も改善傾向であったが、再度高熱が出現したため methyl-

prednisolone を増量 (1,000mg/day) し、再度ステロイドパルス療法を3日間施行した。その後 prednisolone 40 mg/day を経口投与したところ速やかに解熱し、肝機能障害も軽快した (Fig. 2)。肺野のびまん性すりガラス状陰影も2ヵ月後には消失していた (Fig. 1-B)。この有害事象の後、現時点で約2年間経過しているが再発を来していない。

考 察

筋層非浸潤膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法は Morales らが発表して以来¹⁾、その直接的な抗腫瘍効果^{2,3)} および再発予防効果⁴⁾ に関しては異論の余地はない。しかし、有害事象が高頻度で出現することもよく知られており、特に頻尿、排尿時痛などの膀胱刺激症状や微熱、倦怠感などは高頻度で出現する。また、頻度は低いものの BCG 全身感染、萎縮膀胱、間質性肺炎など重篤な有害事象を来すこともある。Lamm らは BCG 膀胱内注入療

Table 2 BCG 膀胱内注入療法に起因する間質性肺炎の症例報告（本邦報告例のみ）

	age sex	BCG strain/the number of dosage of BCG	hepatitis	steroid	Anti-tuberculosis	outcome	report
1	58M	Tokyo/2times		○	○	recovered	Kudo'91
2	76M	Tokyo/40mg×6	○	PSL40mg	○	recovered	Kinebuchi'97
3	61M	Connaught/121.5mg×3	○	Pulse	○	recovered	Naraki, Horinaga'97
4	84M	Tokyo/40mg×4		Pulse		recovered	Isogawa'98
5	80M	Tokyo/40mg×6	○	○		recovered	Yoshimichi'00
6	72M	Tokyo/80mg×8		Pulse	○	died	Yamashita'00
7	75M	Tokyo/2times	○	Pulse	○	recovered	Inoue'01
8	53M	Tokyo/6times		○	○	recovered	Iwasa'01
9	60'sM	Tokyo/80mg×6		Pulse		recovered	Japan BCG
10	76M	Tokyo/80mg×4	○	Pulse	○	died	Tomita'02
11	67M	Tokyo/80mg×8	○	PSL30mg		recovered	Fujita'03
12	70'sM	Tokyo/80mg×5	○	Pulse		died	JapanBCG
13	70M	Tokyo/80mg×4		Pulse		died	Oka'04
14	78M	Tokyo/80mg×8		○		recovered	Ando'05
15	81M	Connaught/40.5mg×5		Pulse	○	died	Yamamoto'08 ⁸⁾
16	49M	Tokyo/80mg×5	○	Pulse	○	recovered	Uetsuki'11

法を施行した 2,602 例において 148 例 (5.7%) に重篤な有害事象を認め、18 例 (0.7%) に肺炎もしくは肝炎を認めたと報告している⁵⁾。

BCG 膀胱内注入療法に伴う肺の有害事象の原因には過敏性反応と結核感染の二形式があるが、Israel-Biet らは結核感染はまれで大部分は両側性の間質性肺炎で BCG のタンパク成分に対する過敏性反応が病因であると述べている⁶⁾。

本症例では高熱、肝障害と画像上間質肺炎像を認めたが、結核感染が否定されるまでは Rishmann らの recommendation に従い、まず抗結核薬 2 剤 (INH, RFP) を投与した⁷⁾。各種結核検査により結核感染が否定された後は、過敏性反応による間質性肺炎と肝炎と診断し、ステロイドパルス療法を施行し軽快した。

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自験例を含めて 16 例が報告されている (Table 2)。年齢は 49～84 歳、興味深いことに全例が男性であった。症状出現時の BCG の投与量は 40～121.5mg、投与回数は 2～8 回と一定の傾向は見られなかった。肝炎の合併は 8 例 (50%) に認めた。BCG の株種は 2 例 (12%) が Connaught 株で 14 例 (88%) が Tokyo 株であった。Tokyo 株が多い原因として、本邦で Connaught 株が販売承認されたのが 2002 年と欧米と比較して遅かったことが原因と考えられる。9 例 (56%) に初期治療として抗結核薬が投与されていた。ステロイドは全例に投与されており、ステロイドパルス療法は 10 例 (62%) で施行されていた。治療結果として、間質性肺炎を発症した 16 例中 5 例 (31%) が死亡していた⁸⁾。

BCG 膀胱内注入療法に伴う間質性肺炎の誘因としてはカテーテル挿入時の尿道損傷、広範囲に腫瘍を切除した後の BCG 治療、膀胱穿孔などの血行性散布が考えられている⁶⁾¹¹⁾¹³⁾。

BCG 膀胱内注入療法に伴う間質性肺炎の治療に関して、Israel-Biet らは間質性肺炎は過敏性反応である点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もよいとしている⁶⁾。また Molina らは BCG 膀胱内注入療法に伴う間質性肺炎が疑われたなら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¹¹⁾。

本症例では自覚症状は高熱、倦怠感のみで重篤感がなく、呼吸困難、SpO₂ 低下も認めなかったため、まず抗結核薬 (+ 抗生剤) を投与した。その後、各種結核検査陰性の結果を待って、ステロイドパルス療法を施行した。幸いにも自験例は回復したが、死亡率の高さを考慮すると当初より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る。特に肝炎を合併している症例は過敏性反応の可能性が非常に高く、早急にステロイドパルス療法を施行すべきであると思われる。

BCG はその作用機序として不明な点も多いが BCG による炎症反応、非特異的免疫反応、特異的免疫反応が複雑に起こることが推測されている¹²⁾。BCG 膀胱内注入療法の有害事象とその再発予防効果について大規模な臨床試験の報告はないが、Thalman らは筋層非浸潤癌 154 例において BCG 膀胱内注入療法後に発熱 (37.5 度以上) を認めた群が、認めなかった群に比較して有意に再発率が低いと報告している¹³⁾。また本邦においても、大園らは膀胱 CIS52 例において BCG 膀胱内注入療法後の有害事象 (膀胱刺激症状、膿尿、肉眼的血尿、37.5 度以上の発熱) の有無とその抗腫瘍効果、再発予防効果の関係を調べたところ、抗腫瘍効果、再発予防効果が共に発熱の有無にのみ有意な相関が得られたと報告している¹⁴⁾。本症例においても過剰な免疫応答を来した結果、膀胱癌に対する抗腫瘍効果、再発予防効果がともに高くなったことも推測される。

最後に BCG 膀胱内注入療法は CIS および高リスク筋層非浸潤癌の治療として推奨されており、標準治療として広く普及している。外来でも手軽にできる治療法であるが、その多様な有害事象を考えると、BCG 膀胱内注入療法を施行する医師はその有害事象、特に重篤なものに対する治療法について精通する必要があるだろう。

結 語

BCG 膀胱内注入療法を契機に肝機能障害を伴った間質性肺炎を発症し、ステロイドパルス療法によって軽快した症例を報告した。

文 献

- 1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.*, **116**, 180—183, 1976.
- 2) Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, Sogani PC, Fair WR, Whitmore WF Jr and Oettgen HF.: Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.*, **13**, 1404—1408, 1995.
- 3) Akaza H, Koiso K, Ozono S, Kuroda M, Kameyama S, Okajima E, Kotake T, Kakizoe T and Kawabe K; PMCJ-9 Study Group in Japan.: A clinical study of PMCJ-9 (Bacillus Calmette-Guérin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Jpn J Clin Oncol.*, **33**, 382—390, 2003.
- 4) Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, Kakizoe T and Koiso K: Bacillus Calmette-Guérin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *cancer*, **15**, 552—559, 1995.
- 5) Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, Soloway MS, Steg A and Debruyne FM: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.*, **147**, 596—600, 1992.
- 6) Israel-Biet D, Venet A, Sandron D, Ziza JM and Chretien J.: Pulmonary complications of intravesical Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis.*, **135**, 763—765, 1987.
- 7) Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B and Chopin DK: BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol.*, **37**, 33—36, 2000.
- 8) 山本章人, 小山 良, 木戸建治, 小池建吾, 鳥羽慶栄, 高橋和久: 表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法により発症した間質性肺炎の 1 例. *日呼吸会誌*, **46**(10), 803—807, 2008.
- 9) Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ and Crispen RG: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol.*, **135**, 272—274, 1986.
- 10) Steg A, Sicard D, Leleu C, Debré B and Boccon-Gibod L.: Systemic complications of intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Lancet*, **8460**, 899, 1985.
- 11) Molina JM, Rabian C, D'Agay MF and Modai J: Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guerin: successful treatment with steroids. *J Urol.*, **147**(143), 695—697, 1992.
- 12) 小川良雄: 表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法の作用機序. *臨泌*, **63**, 199—206, 2009.
- 13) Thalmann GN and Studer U.E: Fever as a positive prognostic factor of BCG therapy, p 119—124, Oxford the medicine publishing foundation, 1997.
- 14) 大園誠一郎, 高島健次, 富岡厚志, 望月裕司, 川上隆, 雄谷剛士, 吉田克法, 岡島英五郎, 平尾佳彦: BCG 注入療法の効果と有害事象の関. *BCG・BRM 療法誌*, **23**, 77—84, 1999.

A CASE WITH HEPATITIS AND INTERSTITIAL PNEUMONITIS CAUSED BY INTRAVESICAL
Bacillus Calmette-Guérin (BCG) INSTILLATION

Hirotsugu Uetsuki¹⁾²⁾, Hiromi Hirama¹⁾, Yuki Matsuoka¹⁾, Yasuyuki Miyauchi¹⁾, Hiroyuki Tsunemori¹⁾,
Motoki Yamashita¹⁾, Masashi Inui¹⁾, Mikio Sugimoto¹⁾ and Yoshiyuki Kakehi¹⁾

¹⁾*Department of Urology, Kagawa University Graduate School of Medicine*

²⁾*Department of Urology, Ehime Rosai Hospital*

Abstract:

A 49-year man, with past history of right total nephroureterectomy due to urothelial carcinoma of the right renal pelvis in September 2006 and left partial ureterectomy due to contralateral ureteral recurrence in October 2007, underwent TUR-BT due to superficial high-grade recurrent bladder cancer. After TUR-Bt, he was treated with intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillation at weekly intervals. Just after 5th instillation, he suffered a continuous high fever up to 38°C and complained of general fatigue. Chest CT showed diffuse micronodular shadows in both lungs, and serum liver enzyme was markedly elevated. All cultures from his sputum and urine were negative for mycobacterium tuberculosis. TB-PCR test and quantiferon were also negative. These findings together with no improvement of the symptoms with anti-tuberculous treatment finally made us to judge that this was due to a hypersensitivity reaction to BCG. Soon after pulse steroid therapy, body temperature was normalized and the abnormal findings of the lung and liver disappeared.

(Jpn. J. Urol 102(5): 691-695, 2011)

Keywords: Bladder cancer, BCG, interstitial pneumonitis

Received: February 1, 2011, Accepted: April 6, 2011

© 2011 Japanese Urological Association