症例報告

血液透析患者に BCG 膀胱内注入療法を施行した
膀胱腫瘍の 1 例

吉 弘 悟^{*1} 渡 辺 悦 也^{*2} 大 見 千 英 高^{*1} 鄭 泰 秀^{*1}
 青 木 明 彦^{*3} 山 本 光 孝^{*4} 松 山 豪 泰^{*1} 金 田 芳 孝^{*5}
 内 藤 克 輔^{*1}

山口大学医学部泌尿器科^{*1} 三田尻病院泌尿器科^{*2} 益田赤十字病院泌尿器科^{*3}
 山口県立中央病院泌尿器科^{*4} 厚南セントヒル病院泌尿器科^{*5}

key words: 血液透析, 膀胱腫瘍, BCG 注入療法

〈要旨〉

血液透析施行中の慢性腎不全患者に発生した膀胱腫瘍に対し、BCG 膀胱内注入療法を安全に施行しえた症例を経験したので報告する。症例は 58 歳、男性、透析歴 3 年、原疾患は IgA 腎症。血液透析施行中の前医にて多発性広基性乳頭状腫瘍を認め、1996 年 12 月 TUR-BT を施行。病理組織学的に Transitional cell carcinoma (TCC), grade 3, pT1b および CIS と診断され、精査加療目的で当科紹介入院。腹部・骨盤部 CT scan および逆行性腎盂造影にて長径 2.7 cm の左尿管腫瘍を認めた。膀胱温存を目的とした術前補助療法として CDDP 併用放射線療法 (CDDP 35 mg/m² を 2 週間に 1 回で計 2 回、小骨盤腔に 3060 cGy) を行い、全骨盤腔に放射線単独照射を 1980 cGy 追加した後に、左尿管全摘術を施行した。左尿管腫瘍は、病理組織学的に TCC, grade 3, pT1b で下部尿管に CIS を認めた。膀胱内は組織学的に dysplasia を認めるのみであったが、尿管下端に CIS を認めたことより、術後再発予防目的で BCG 膀胱内注入療法を計 8 回施行した。以後、近医にて血液透析を施行し月 1 回当科外来通院中であつたが、BCG 膀胱療法終了 5 か月後より原因不明の発熱を認め、悪性リンパ腫による消化管出血のため死亡した。剖検の結果、残胃から十二指腸に腫瘤および肝転移を認めたが、膀胱には著変なかった。

抗結核薬 (Isoniazid ; INH, Rifampicin ; RFP) 3 日間の予防投与と膀胱後の洗浄により、血液透析施行中の慢性腎不全患者に対する BCG 膀胱内注入療法を重篤な副作用や合併症なく安全に施行可能であった。

A case of intravesical BCG instillation for bladder cancer in a patient receiving hemodialysis

Satoru Yoshihiro^{*1}, Etsuya Watanabe^{*2}, Chietaka Ohmi^{*1}, Yasuhide Tei^{*1}, Akihiko Aoki^{*3}, Mitsutaka Yamamoto^{*4}, Hideyasu Matsuyama^{*1}, Yoshitaka Kaneda^{*5}, Katsusuke Naito^{*1}

Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine^{*1}; Department of Urology, Mitajiri Hospital^{*2}; Department of Urology, Masuda Red Cross Hospital^{*3}; Department of Urology, Yamaguchi Prefectural Central Hospital^{*4}; Department of Urology, Konan Saint Hill Hospital^{*5}

We report a case with bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical instillation therapy for a bladder cancer patient undergoing hemodialysis treatment. A 58-year-old man with a 3-year history of hemodialysis was referred to our department for further treatment after transurethral resection of the bladder tumor (TUR-BT). Histopathological examination of the primary bladder tumor showed grade 3, stage pT1b transitional cell carcinoma (TCC) with carcinoma in situ (CIS). Retrograde pyelography and CT scan demonstrated left ureteral tumor after admission to our hospital. The patient was treated with intravenous CDDP administration before hemodialysis every two weeks and daily irradiation of the true pelvis over a 4-week period. BCG intravesical instillation was performed because of dysplasia in the bladder and CIS in the resected lower ureter after total

left nephroureterectomy. Five months later he died of gastrointestinal bleeding due to malignant lymphoma with liver metastasis demonstrated by autopsy.

The use of prophylactic antituberculosis drugs (isoniazid and rifampicin) for 3 days and bladder irrigation after BCG instillation was effective for a patient receiving hemodialysis and severe adverse effects were not found.

緒 言

慢性腎不全患者における悪性腫瘍の発生率については報告者により 0.9～12.8%とさまざまであるが、一般的には透析患者の悪性腫瘍発生率は高いとする報告が多い¹⁻⁴⁾。しかしながら、透析患者に尿路上皮癌が発生したという報告は意外と少ないために、現在では一般的に行われている抗癌剤や BCG 膀胱内注入療法の治療経験が少なく、その安全性に関する検討は充分になされていない。今回われわれは血液透析患者に発生した尿路上皮腫瘍に対し、BCG 膀胱内注入療法を安全に施行しえた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。

I. 症 例

患者：58 歳，男性。

主訴：経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-BT）後の精査加療目的。

既往歴：1987 年 4 月早期胃癌にて胃部分切除術，1993 年 3 月 IgA 腎症による慢性腎不全にて血液透析を導入された。

現病歴：1996 年 11 月肉眼的血尿を認め、血液透析施行中の前医に入院した。膀胱鏡検査にて多発性広基性乳頭状腫瘍を認め、同年 12 月 10 日 TUR-BT を施行された。病理組織学的に Transitional cell carcinoma (TCC)，grade 3，pT1b および CIS と診断され、1997 年 1 月 14 日精査加療目的で当科紹介入院した。

入院時現症：身長 163 cm，体重 54 kg，血圧 140/88 mmHg，脈拍 80/分，体温 36°C，上腹部正中切開による手術瘢痕を認める以外に胸腹部理学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見：末梢血一般検査；WBC 3900/mm³，RBC 312×10⁴/mm³，Hb 10.3 g/dL，Ht 29.8%，血液生化学的検査（透析前値）；TP 7.0 g/dL，BUN 53 mg/dL，Crea. 9.11 mg/dL，UA 7.9 mg/dL，Na 137 mmol/L，K 5.3 mmol/L，Ca 2.05 mmol/L，P 2.70 mmol/L。尿検査所見；pH 8.0，蛋白（3+），糖

図 1 Plain abdominal CT scan showed a 0.5 cm mass in left ureter (arrow head).

図 2 Left retrograde pyelography showed a 2.7 cm filling defect (arrow heads) and left ureteral tumor was suspected.

（一），RBC 5-10/hpf，WBC 0-5/hpf。尿細胞診；自排尿 class V，膀胱洗浄液 class V。

入院後経過：入院後施行した CT scan（図 1）にて左尿管内に径 0.5 cm の充実性腫瘍を疑われた。また両側逆行性腎盂造影（図 2）を施行し、左尿管第 5 腰椎レベルに 2.7 cm の充盈欠損を認めた。同時に採取した左分腎尿細胞診は class V であり、左尿管腫瘍と診

断された。膀胱内には粘膜の発赤以外に明らかな腫瘍性病変を認めず、膀胱多数箇所粘膜生検の結果 2 箇所に CIS を認めた。膀胱温存を目的とし 1997 年 2 月 12 日より CDDP (35 mg/m² を 2 週間に 1 回、血液透析 1 時間前に投与) 併用放射線療法を 2 サイクル施行し (小骨盤腔：3060 cGy)、引き続き全骨盤腔に放射線単独照射を 1980 cGy 追加した。治療後の膀胱多数箇所粘膜生検では dysplasia (grade 2) と診断され、膀胱洗浄液細胞診も class III であった。1997 年 5 月 22 日全身麻酔下に左腎尿管全摘術を施行した。病理組織学的には TCC, grade 3, pT1b で下部尿管に CIS を認めた。膀胱内は組織学的に dysplasia を認めるのみであったが、尿管下端に CIS を認めたことより、術後再発予防目的で 1997 年 7 月 3 日から 8 月 22 日 BCG 膀胱内注入療法を計 8 回施行した。膀胱療法後の膀胱多数箇所粘膜生検では grade 1~2 の dysplasia を認めるのみであった。

以後、近医にて血液透析を施行し月 1 回当科外来通院中であったが、1998 年 1 月初めより原因不明の発熱を認め、1 月 15 日消化管出血のため近医にて死亡した。剖検の結果、残胃に 3×2 cm の悪性リンパ腫による最大の腫瘍を認め、十二指腸から空腸にも 3 箇所に同様の小腫瘍を認め、同部よりの消化管出血と診断された。その他 2 箇所に肝転移を認めたが、表在リンパ節をはじめ縦隔・腹部・骨盤部リンパ節に腫大なく、膀胱および腎盂尿管にも著変を認めなかった。

BCG 膀胱内注入療法：左腎尿管全摘術後 1 か月の時点で膀胱鏡にて膀胱内の創傷治癒を確認し、乾燥 BCG ワクチン (東京 172 株) 80 mg を生食 40 mL に溶解し膀胱内注入療法を開始した。また、BCG 療法前のツベルクリン反応は 7×8 mm と疑陽性であった。膀胱注療法は非透析日に週 1 回で計 8 回施行し、薬液を 2 時間膀胱内に保持した後に、生食 20 mL を用いて計 5 回 (total 100 mL) 膀胱内を洗浄した。また、膀胱当日より INH 200 mg/day, RFP 450 mg/day を 3 日間で内服させた。膀胱当日に 37°C 台の発熱を認めたが翌朝には解熱し、頻尿、排尿時痛などの膀胱刺激症状を含めた副作用や重篤な合併症はなく計 8 回の膀胱注を安全に施行可能であった。

BCG 膀胱注後の尿中サイトカインの発現：BCG 膀胱注後 2 時間の尿を回収し、各種サイトカイン (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ) 濃度を ELISA 法にて測定し、9 人の腎機能正常な膀胱癌患者における 24 時間発現量と比較した (表)。BCG 第 1 回目注入前のサイトカイン濃度は、本症例では IL-6 のみが 5.16 ng/2 hours と少量の発現を認めたが、その他のサイトカイン

表 Cytokine production in the urine after BCG instillation

Cytokines	Normal renal function (n=9) (ng/day, mean $\pm$ SD)	Present Case (ng/2 hours)
IL-2	2.9 $\pm$ 4.1	0.99
IL-1 β	16.2 $\pm$ 32.5	7.2
IL-6	38.1 $\pm$ 47.2	23.5
IFN- γ	296.5 $\pm$ 398.0	205.6
TNF- α	98.7 $\pm$ 141.0	165.4

はすべて測定限界以下であった。また、腎機能正常患者においても投与前の尿中サイトカインはいずれも測定限界以下であった。本症例では IL-6, TNF- α , IFN- γ が腎機能正常な膀胱癌患者とほぼ同等に検出されており、血液透析患者においても BCG 膀胱注後の免疫賦活作用を期待できることが示された。

II. 考 察

1975 年 Matas ら¹⁾が血清クレアチニン値 2.6 mg/dL 以上の慢性腎不全患者 646 例中 9 例 (1.4%) の悪性新生物の発生を認め、一般人よりも悪性腫瘍の頻度が 7 倍高いと報告した。その後 Miach ら²⁾は 47 例中 6 例 (12.8%) に、Bush ら³⁾は 834 例中 5 例 (0.6%) と一般人より低い悪性腫瘍の発生を報告している。慢性腎不全患者における悪性腫瘍の発生頻度に関しては施設間でばらつきがみられるが、一般的に透析患者では健康な対象群と比較して悪性腫瘍の発生頻度が高いとする報告が多い^{1~4)}。

透析患者に悪性腫瘍の発生頻度が高いという原因として、慢性腎不全状態での宿主の細胞性免疫の低下や免疫監視機構の障害などがあるためと考えられている^{2~4)}。一方、尿量のきわめて乏しい透析患者では尿路上皮への発癌性物質の曝露は低いと推測され、尿路上皮癌の発生に対しては低リスクとも考えられる。

本邦における透析患者に発生した尿路上皮癌の報告例は多くなく、金谷ら⁵⁾が文献的に 43 例を集計し報告している。従って、CIS の治療や再発予防目的で現在広く行われている抗癌剤や BCG の膀胱内注入療法を透析患者に施行する機会は少ないと考えられる。また、慢性腎不全患者に対する膀胱内注入療法は、無尿の症例では薬剤に長時間、高濃度に曝露される問題点があり、その安全性を考慮する必要がある。今回経験した症例では、膀胱内注入療法前には病理組織学的に dysplasia であったが、再発予防目的で BCG を使用した。1 日尿量は 100~200 mL 程度と少なかったため、安全性を考慮し膀胱注後の膀胱洗浄と抗結核薬の予防投

与を行い重篤な副作用や合併症なく計 8 回の治療を終了することができた。また、BCG 膀胱注後の尿中各種サイトカインの測定から血液透析患者においても、正常腎機能患者とほぼ同等の免疫賦活作用を期待できることが示された。

治療効果については長期的には他因死しており評価できないが、BCG 膀胱注後の膀胱多数箇所粘膜生検で病理組織学的に改善が認められ、BCG 膀胱内注入療法は有用であったと考えられる。

結 語

血液透析中の膀胱腫瘍患者に対して BCG 膀胱内注入療法を安全に施行しえた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文献

- 1) Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1: 883-885, 1975
- 2) 二木 源, 穴戸 洋, 門間弘道, 上田 仁, 田熊淑男, 鉄木一之, 北本康則, 石崎 允, 高橋 寿, 三浦一章, 岡崎 肇, 中村克宏, 藤倉良裕, 関野 宏, 深尾 彰, 浅木 茂: 維持透析患者にみられた悪性腫瘍例の検討. *透析会誌* 19: 835-842, 1986
- 3) 吉田栄一, 堀見忠司, 二宮基樹, 平松 聡, 岡林孝弘, 長江聡一, 金田道弘, 向井晃太, 武田 功, 折田薫三: 慢性腎不全患者における悪性新生物発生に関する臨床的および免疫学的研究. *癌の臨床* 31: 1403-1406, 1985
- 4) Miach PJ, Dawborn JK, Xippel J: Neoplasma in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 5: 101-104, 1976
- 5) Bush A, Gabriel R: Cancer in Uremic patients. *Clin Nephrol* 22: 77-81, 1984
- 6) 金谷 勲, 奥村和弘, 浅妻 顕, 奥野 博, 川喜田睦司, 寛 善行, 寺地敏郎, 岡田裕作, 吉田 修: 長期血液透析患者の尿路に同時性多発性に発生した浸潤性移行上皮癌の 1 例. *泌尿紀要* 44: 821-824, 1998