

## 症例報告

膀胱癌に対する BCG 注入療法施行中に  
薬剤性肝障害を生じた1例

多根総合病院 泌尿器科

橋村正哉 吉田貴法 溝渕真一郎 飯田孝太  
豊島優多 細川幸成

## 要 旨

62歳, 男性. 膀胱上皮内癌に対し, Bacillus Calmette-Guerin 膀胱内注入療法を施行. 5回目注入後より発熱と食欲低下が出現. 血液検査では高ビリルビン血症と腎機能障害を認め当初 BCG 播種に伴う敗血症を疑いイソニアジドを投与したが, 肝障害を助長すると判断し中止. 経過と血液所見より胆汁うっ滞型薬剤性肝障害と, 血液・尿培養にて一般細菌を検出したことより尿路感染からの敗血症に伴う急性腎不全と診断. 抗結核薬の投与は行わずに, 抗生剤やプレドニゾロン投与, 血液透析を含む集学的治療を行い, 改善を得た.

Key words : BCG ; 薬剤性肝障害 ; 急性腎不全

## はじめに

膀胱上皮内癌(以下, CIS)に対する初期治療に Bacillus Calmette-Guerin (以下, BCG) 膀胱内注入療法は標準治療となっている<sup>1)</sup>. 本邦においては BCG 導入療法として週1回を6~8週間繰り返すレジメンが標準的である. 重篤な合併症は稀であるが, 今回, BCG 膀胱内注入療法を施行中に高度な薬剤性肝障害を発症した1例を経験したので若干の考察を加えて報告する.

## 症 例

患者: 62歳, 男性.

主訴: 発熱, 食欲不振.

既往歴: 虫垂切除術, 尿路結石.

併存症: 高血圧.

現病歴: 20xx年11月, 右腰部の痙攣発作で当院救急科を受診. CTで右尿管結石を認めるとともに膀胱腫瘍が疑われたため当科紹介となり, 膀胱鏡検査にて左壁に2cm大の乳頭状腫瘍を認めた. 右尿管結石の自然排石を確認した後, 経尿道的膀胱腫瘍切除術(以

下, TUR-Bt)を施行したところ, 病理結果は high grade urothelial carcinoma pTa, with CISであった. 1回目のTURから39日後, 2nd TURBTを施行した. 再度病理結果は high grade CISであったため 20xx+1年2月より BCG 膀胱内注入療法を開始した. 初回注入から30日後の3月に5回目の注入を行ったが, その後, 38℃を超える発熱, 食欲不振が持続したため注入4日後に当科受診し, 精査加療目的で入院となった.

血液検査: WBC 6700/ $\mu$ l, Hb 13.3 g/dl, Plt 21.6  $\times$  10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, Neutro 69.9%, Eosino 5.0%, T-bil 4.0 mg/dl, AST 289 IU/l, ALT 289 IU/l, ALP 1302 IU/l,  $\gamma$ -GTP 578 IU/l, LDH 283 IU/l, CRP 4.18 mg/dl, BUN 17.9 mg/dl, Cr 1.23 mg/dl.

尿検査: pH 6.5, 蛋白 3+, 糖 +-, 潜血+, WBC 15-25/hpf, RBC 15-25/hpf.

CT: 胆嚢の腫大や総胆管・肝内胆管の拡張は認めない. 両側腎は著明に腫大し周囲脂肪織の混濁を認めた. 水腎症は認めなかった(図1).

経過: 入院時血液検査では炎症反応の上昇は比較的程度であったが ALP の著明な上昇を伴う肝胆道系酵



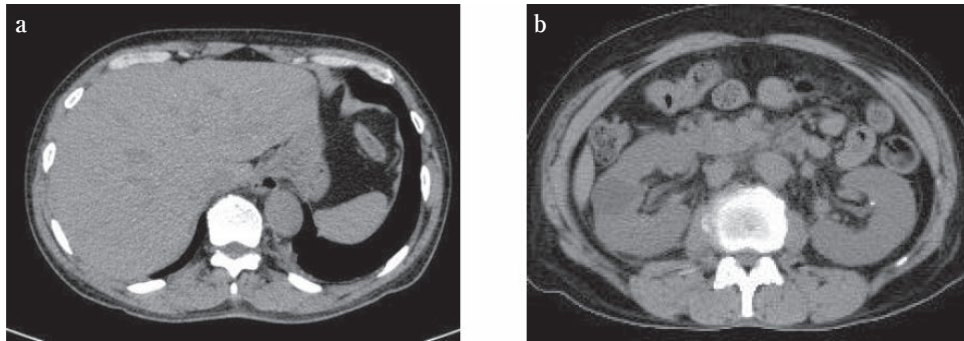


図1 腹部CT a：肝内胆管拡張は認めない。 b：両側とも腎腫大は認めるが水腎症はない。

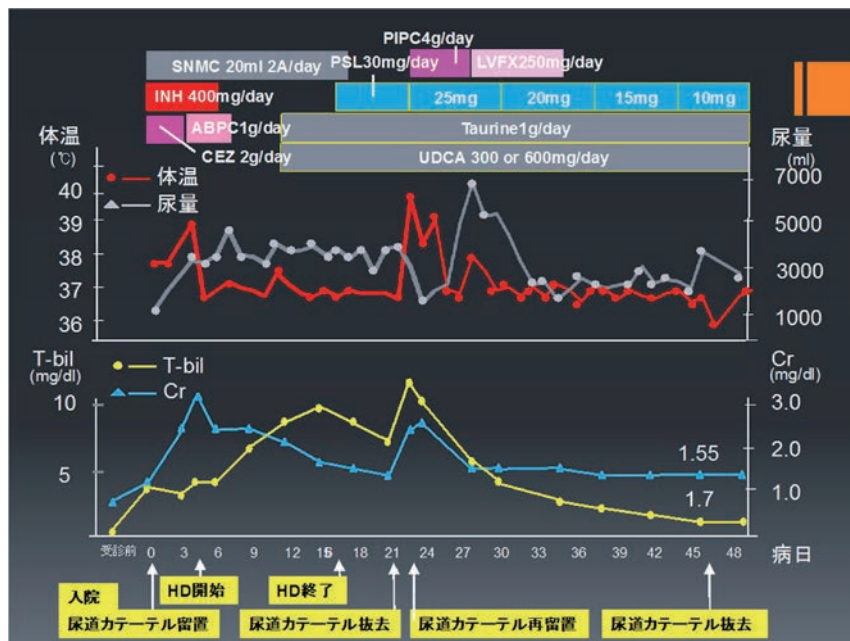


図2 臨床経過 (電子版カラー掲載)

素の上昇と直接型優位なビリルビン (以下, T-bil) 上昇と, 腎機能障害, 好酸球の上昇を認めた. まずは BCG の全身播種や尿路感染を疑い, 尿道カテーテルを留置の上で抗生剤と抗結核薬であるイソニアジド (以下, INH) を, また, 肝障害に対して強力ネオミノファーゲンシー® (以下, SNBC) を開始した. しかし, 加療開始後も高熱は持続し, 腎機能障害, 肝機能障害もさらに増悪傾向がみられた. 第5病日によりやく解熱したが, クレアチニン (以下, cre) が 3.14 mg/dl まで上昇したため急性腎不全の診断で血液透析 (以下, HD) を開始した (図2).

尿抗酸菌培養・尿結核菌 PCR 検査の結果は陰性であり, 肝障害を助長させるおそれもあったため INH は中止とした. なお, 尿培養検査からは MSSA (メチシリン感性黄色ブドウ球菌) を検出した. 炎症反応は最高で第4病日に WBC 11000/ $\mu$ l, 第5病日に CRP 13.3 mg/dl まで上昇したものの, 以後は WBC はほぼ正常範囲内, CRP は概ね 2～8 mg/dl で経過

した. 第5病日以降は明らかな発熱はなく抗生剤は第7病日で終了した.

以後 AST, ALT, ALP は低下傾向を示したが, T-bil はさらに上昇が続き, 第15病日には 9.4 mg/dl となった. 抗ミトコンドリア抗体は陰性で, 肝炎ウイルス, EBウイルス, サイトメガロウイルスも異常を認めなかった. なお, 腎機能は改善を認めたため第16病日に HD を中止した.

われわれはこの遷延する高ビリルビン血症について, 厚生労働省の薬剤性肝障害マニュアルに準じて胆汁うっ滞型薬剤性肝障害と診断し, 第12病日にウルソデオキシコール酸 (以下, UDCA), タウリン, 低脂肪食にて加療を追加したが, T-bil はさらに上昇し第17病日に 10.0 mg/dl まで上昇した. そのため BCG に対する過敏反応と考え第17病日からプレドニゾン (以下, PSL) を 30 mg/day から開始した.

全身状態は安定していたため第21病日に尿道カテーテル抜去したが, その夜に 40.1°C の発熱があり,

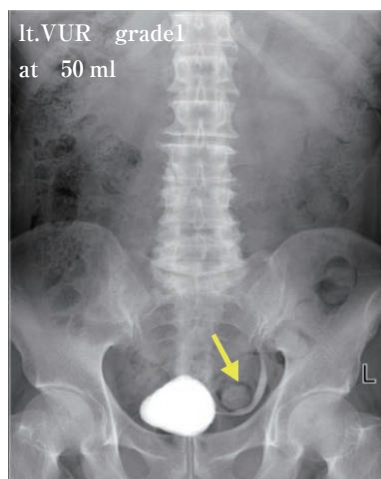


図3 膀胱造影 左膀胱尿管逆流症 grade1 を認める。(電子版カラー掲載)

炎症反応上昇と腎機能障害増悪を伴って T-bil はさらに 11.4 mg/dl まで増悪を認めた。尿路感染再燃が疑われたため尿道カテーテルを再留置し抗生剤投与を再開したところ以後腎機能や T-bil も改善を認めた。後に血液培養・尿培養検査では *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) が検出された。

第46病日に T-bil 1.7 mg/dl, Cre 1.55 mg/dl となり、十分改善したと判断し、今度は  $\alpha$ 1-blocker 内服下に尿道カテーテルを抜去した。抜去時の排尿時膀胱造影では左に grade1 の膀胱尿管逆流症を認め(図3)、尿路感染再燃の原因であった可能性が示唆された。その後発熱は認めず第50病日に退院となった。以後、約10年経過するが膀胱癌再発は認めていない。

### 考 察

BCG 膀胱内注入療法では約75%に膀胱炎、排尿時痛、血尿などの局所症状が生じ、40%に気分不良や発熱などの全身症状が生じる<sup>2)</sup>。Lamm ら<sup>3)</sup>は BCG 膀胱注を施行した 2,602 例において 18 例 (0.7%) に重篤な全身合併症(敗血症、肺炎、肝炎など)を認めたと報告している。BCG による全身性副作用の機序として、感染と過敏性反応がある<sup>4)</sup>。感染に対しては抗結核薬の投与を要する。過敏性反応は BCG の蛋白成分に対して引き起こされ、その治療はステロイドとなる。病態によっては抗結核薬とステロイドを同時に使用する場合もある。

本症例では当初は結核菌の血行性播種の可能性に対して抗結核薬を、一般細菌による尿路感染の可能性に対して抗生物質を投与した。加療開始数日後に解熱を得て cre は徐々に低下していったが T-bil は上昇した。

腎障害は発熱の経過に一致しており、尿路感染に伴

う一時的な機能低下と思われた。肝障害については、CT, エコーで胆管閉塞を示唆する所見はなく閉塞性黄疸は否定的であった。また、結核による肉芽腫性肝炎は入院時の尿 TB 培養・尿 TB-PCR 結果が陰性的のため否定的と考えた。なお、抗核抗体陰性、抗ミトコンドリア抗体陰性、炎症性腸疾患の既往がないことから自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎についてもいずれも否定的と考えた。残る肝障害の鑑別疾患として薬剤性肝障害の可能性は否定できず、厚生労働省の薬剤性肝障害マニュアルを参照したところ<sup>5)</sup>、本症例は薬剤最終投与から発症までの日数、ALP 高値や好酸球增多などにより薬剤性肝障害の可能性が高いと判定され、さらに、 $ALT/ALP \leq 2$  より胆汁うっ滞型薬剤性肝障害の診断となった。マニュアルに準じて UDCA, タウリン、低脂肪食にて加療を追加したが、肝障害遷延・増悪がみられたためステロイドを追加した。ステロイド投与後は尿路感染再燃時に一時的な肝障害増悪があったものの約1か月の期間を経て肝障害は軽快に至った。

薬剤性肝障害は、投与薬物に対してアレルギーを既に獲得している場合には1回の投与で発症する可能性があるが、投与開始後にアレルギーを獲得し、その結果発症する場合はさらに期間(2～6週)を要する<sup>5)</sup>。本症例は初回 BCG 膀胱内注入から30日後に5回目の膀胱内注入療法を施行し、以後発熱や食欲不振を生じているためアレルギー獲得は初回注入時からなされていたのかもしれない。

薬剤性肝障害の病理検査所見は、あらゆる急性および慢性の肝障害所見を呈するため、これのみで確定診断に至ることは少ない<sup>5)</sup>。われわれは肝臓専門医とともに鑑別疾患を視野にいれながら慎重な対応を重ね、ステロイド治療に対する肝障害の改善もみられたこと

から結果的に肝生検までは行わなかった。しかし、もしも治療経過がそれまでの臨床診断とあわないようであれば、他疾患の除外のためにも肝生検をより積極的に考慮する必要がある。

BCG膀胱内注入療法は膀胱上皮内癌に対する標準的な治療法であり、本症例においてもその後10年以上再発なく経過しているため非常に効果的であった。しかし、Lammら<sup>3)</sup>の報告にもあるように、時折本症例のように重篤な合併症をきたすことがあるため、BCG膀胱内注入療法を行う際には起こり得る合併症については熟知しておく必要がある。

### 結 語

BCG膀胱内注入療法を施行中に胆汁うっ滞型薬剤性肝障害をきたした1例を経験した。肝障害を併発した場合は鑑別疾患を十分に想定して対応する必要がある。

### 文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン2019年版，医学図書出版，東京，2019
- 2) Sylvester RJ：Bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol*, 18 (2)：113-120, 2011
- 3) Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al：Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 147 (3)：596-600, 1992
- 4) Israel-Biet D, Venet A, Sandron D, et al：Pulmonary complications of intravesical Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis*, 135 (3)：763-765, 1987
- 5) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル薬物性肝障害，2008，<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01.pdf>

### Editorial Comment

膀胱上皮内癌 (CIS) に対する一次治療は、BCG膀胱内注入療法、もしくは膀胱全摘除術が推奨されている<sup>1)</sup>が、膀胱温存を目指したBCG膀胱内注入療法が一般的に選択されることが多い。その奏効率は本邦でも86.5%であったと報告<sup>2)</sup>されている。本症例も標準的治療としてBCG膀胱内注入療法が選択されたが、肝障害が生じた。その機序として過敏反応が生じたのか、BCG播種が生じたのか見極めが難しかったと思われる。同様の報告は本邦でも散見<sup>3,4)</sup>される。Lammら<sup>5)</sup>も、敗血症が生じた症例にはいずれの機序にも対応するように、抗結核薬とプレドニンの併用を推奨している。本症例も同様の治療に加え血液透析も併用し救命できたものの、治療期間も遷延し主治医の苦労は計り知れないものであっただろう。

BCG膀胱内注入療法は、1976年にMoralesら<sup>6)</sup>によって報告された古くからの治療方法であるが、重篤な副作用が稀に生じることを肝に銘じておかなければならない。

奈良県立医科大学 泌尿器科学教室  
平尾佳彦

文献：

- 1) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン2019年版，医学図書出版社，東京，58-59, 2019
- 2) Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al：Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*, 15 (4)：309-313, 2008
- 3) 赤座英之，亀山周二，小磯謙吉，他：膀胱移行上皮内癌および表在性膀胱癌に対するBCG (Tokyo 172株)膀胱内注入療法効果の解析。日泌会誌，80 (2)：167-174, 1989
- 4) 阿部真久，松岡俊一，小泉里美，他：膀胱癌に対するBCG膀胱内投与により誘発されたgranulomatous hepatitisの1例。肝臓，49 (12)：560-567, 2008
- 5) Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al：Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 147 (3)：596-600, 1992
- 6) Morales A, Eidinger D, Bruce AW：Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 116 (2)：180-183, 1976