

●症 例

血球貪食症候群を伴った播種性BCG症の1例

梅影 泰寛^a 八木田あかり^b 梁田 啓^b
志垣 涼太^b 南 幸範^b 佐々木高明^b

要旨：症例は81歳男性。表在性膀胱癌に対しbacillus Calmette-Guérin (BCG) の膀胱内注入療法を行っていた。血小板減少とCTで肺炎像を認め入院した。骨髓生検で血球貪食像を認めた。喀痰培養と血液培養から *Mycobacterium bovis* が検出され、播種性BCG症と診断された。肺炎像はステロイドで改善し、BCGに対する過敏反応と考えられた。播種性BCG症はBCGに関連する肺炎像を呈することがある。また、血球減少の際には血球貪食症候群の合併も考慮する必要がある。

キーワード：播種性BCG症、血球貪食症候群

Disseminated bacillus Calmette-Guérin (BCG), Hemophagocytic syndrome

緒 言

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) の膀胱内注入療法は表在性膀胱癌の再発予防の目的で施行されるが、播種性BCG症の発症が報告されている¹⁾。播種性BCG症はBCGが血行性に播種し肺炎や肝機能障害などの症状を呈し病理学的に肉芽腫性病変を認める²⁾。血球貪食症候群は高サイトカイン血症により組織球の血球の貪食を認める³⁾。結核菌による血球貪食症候群は知られているが、稀ながら播種性BCG症に関連した血球貪食症候群の報告もある⁴⁾⁵⁾。血球貪食症候群を伴う播種性BCG症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：81歳、男性。

主訴：発熱および全身倦怠感、食欲不振。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：入院6ヶ月前に膀胱癌にて経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し、入院5ヶ月前から再発予防の目的でBCGの膀胱内注入療法を計7回行っていた。入院1ヶ月前から全身倦怠感、食欲不振が出現した。次第に悪寒と37～38℃の熱が続くようになり食事摂取も困難となり精

査となった。血液検査にて血小板減少と肝胆道系酵素の上昇、可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) の上昇を認めた。CTでは両肺に網状影と脾腫があり、肺陰影および悪性リンパ腫の精査のため入院した。

入院時身体所見：意識清明、体温37.6℃、脈拍92回/分、血圧95/57mmHg、呼吸数12回/分、SpO₂ 93% (room air)、黄疸なし、表在リンパ節を触知せず、fine cracklesは聴取せず。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は正常、ヘモグロビンは軽度低下し、血小板数は $9.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低下していた。ALP、AST、ALT、 γ -GTPの肝胆道系酵素が上昇していた。CRPは4.3mg/dLと上昇がみられた。PT、APTTは延長し、フィブリノーゲンの低下、D-dimerの上昇を認めた。フェリチンは970ng/mL、sIL-2Rは7,043 U/mLとそれぞれ高値であった。KL-6は654 U/mLと上昇していた。

入院時CT：両肺下葉の背側に網状影とすりガラス状陰影が存在していた。少量の胸水がみられた。抗酸菌感染症を疑うランダムパターンの粒状影や小葉中心性の粒状影、気管支拡張像は認めなかった。縦隔および肺門部リンパ節の腫大は認めなかった。

入院後の臨床経過 (Fig. 1)：呼吸不全には至っておらず肺陰影は経過観察とし全身精査を行った。肝胆道系酵素の上昇に関しては肝胆道系の閉塞機転はなく、抗核抗体やIgMの上昇はなく原発性硬化性胆管炎や原発性胆汁性胆管炎を疑う所見はなかった。悪性リンパ腫を疑い骨髓生検を施行した。骨髓生検で悪性所見はなく非乾酪性肉芽腫がみられ、Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌はみられなかった。赤血球と血小板の貪食像がみられた (Fig. 2)。

連絡先：梅影 泰寛

〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1

^a 旭川医科大学病院感染制御部

^b 同 呼吸器内科

(E-mail: yumekage@asahikawa-med.ac.jp)

(Received 22 Aug 2023/Accepted 27 Nov 2023)

Table 1 Blood test findings on admission

WBC	4,150 / μ L	Ferritin	970 ng/mL
Neutrophil	3,510 / μ L	sIL-2R	7,043 U/mL
Lymphocyte	370 / μ L	KL-6	654 U/mL
Monocyte	260 / μ L	Glucose	141 mg/dL
Hb	11.3 g/dL	HbA1c	6.1 %
Platelet	9.3×10^4 / μ L	HBs ag	<0.01 IU/mL
PT	13.5 sec	HCV ab	0.08 S/CO
APTT	46.7 sec	ANA	40×
Fibrinogen	109 mg/dL	IgG	1,626 mg/dL
D-dimer	6.2 μ g/mL	IgA	350 mg/dL
BUN	23.5 mg/dL	IgM	127 mg/dL
Creatinine	0.96 mg/dL	IGRA	negative
T-bil	1.2 mg/dL		
ALP (IF)	400 U/L		
AST	47 U/L		
ALT	33 U/L		
LDH	202 U/L		
γ -GTP	151 U/L		
CRP	4.3 mg/dL		

WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, BUN: blood urea nitrogen, T-bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase, CRP: C-reactive protein, sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor, HbA1c: hemoglobin A1c, HBs ag: hepatitis B surface antigen, HCV ab: hepatitis C virus antibody, ANA: antinuclear antibody, IGRA: interferon-gamma release assay.

入院後も37~38°Cの熱が連日続き、高サイトカイン血症に伴う二次性の血球貪食症候群が考えられた。BCG膀胱内注入療法後であり播種性BCG症を考慮し肝生検も検討していた。第10病日から呼吸不全となり、第12病日のCTで肺陰影の増悪、胸水の増加を認め気管支鏡検査および肝生検は困難となった。髄膜炎を疑う症状はなく腰椎穿刺は施行しなかった。喀痰検査と抗酸菌血液培養を提出した。喀痰の塗抹染色で抗酸菌は陰性で、結核菌群のPCR検査も陰性であった。BCGに関連した肺病変も考慮したがKL-6の数値や呼吸不全が進行した点から間質性肺炎も否定できなかったためメチルプレドニゾロン(methylprednisolone) 1g/日を3日間投与した。酸素投与が不要になるまで肺陰影は改善したが、血小板の減少は進行した。第24病日に発熱と血圧低下がみられ血液培養を提出し、2セットともにグラム陰性桿菌を検出し敗血症性ショックと考えられた。メロペネム(meropenem)の投与を開始したが第25病日に永眠された。第24病日の血液培養からは*Serratia marcescens*と*Klebsiella aerogenes*が検出された。剖検の同意は得られなかったが、第12病日の抗酸菌血液培養と喀痰培養から*Mycobacterium bovis*が検出され播種性BCG症と診断した。*M. bovis*の薬剤感受性試験は行っていない。骨髄生検の

血球貪食像は播種性BCG症による二次性の血球貪食症候群と考えられた。

考 察

BCGはウシ型結核菌である*M. bovis*を弱毒化したもので結核に対する予防接種として開発された⁶⁾。BCG膀胱内注入療法は表在性膀胱癌の再発予防目的に施行され、稀にBCGによる感染症を発症する。泌尿器や骨格筋、播種性感染症を含めた感染症の発症率はBCG膀胱内注入療法を行った256例中11例の4.3%で、そのうち播種性BCG症は6例である¹⁾。播種性BCG症の治療は抗結核薬と菌への過敏反応で全身症状も出現するためステロイドが使用される。診断には培養検査や肺や骨髄、肝臓からの生検による類上皮細胞肉芽腫の検出が有用である¹⁾。本症例では骨髄生検にて非乾酪性肉芽腫を認め、喀痰および抗酸菌血液培養で*M. bovis*が検出されている。肝生検は未施行だが肝胆道系酵素の上昇は*M. bovis*の肝組織への播種と考えている。

肺病変は入院時に網状影を認め、抗酸菌感染症を疑う小粒状影は認めなかった。第12病日に陰影は網状影から広範な浸潤影に変化し、急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)の滲出期も考えられる陰影であったが、第24病日のステロイド投与後のCTではARDSの病理像であるびまん性肺胞障害を反映する線維化や牽引性気管支拡張像を呈さず改善しており、ARDSの経過とは合致しない。播種性BCG症に関連した肺病変の発症機序は明らかではなく文献より考察する。BCG膀胱内注入療法後に間質性肺炎が増悪した剖検例では、播種性BCG症に起因した間質性肺炎の増悪としてステロイドと抗結核薬にて加療されたが呼吸不全のため死亡している。剖検所見ではびまん性肺胞障害の病理像を呈し、肝臓や脾臓、心臓、骨髄に類上皮細胞肉芽腫が観察されている⁷⁾。一方で、ステロイドの反応性が良好な播種性BCG症に伴う肺炎例も存在し気管支肺胞洗浄液中のリンパ球の増加を認め、抗結核薬を使用せずステロイドのみで改善した報告がある⁸⁾。また、播種性BCG症にて肺炎と肝機能障害を認めた症例では抗結核薬のみでは改善せず、ステロイドを投与し改善したため、菌体への過敏反応による肺炎と肝機能障害であったと結論づけられている²⁾。これらのことから播種性BCG症に伴う肺病変はステロイドの反応性の乏しいびまん性肺胞障害を呈する症例や菌に対する過敏反応と考えられるリンパ球性炎症を主体とするステロイドの反応性の良好な症例が存在する。本症例は肺の病理組織は採取できていないが、抗結核薬を使用せずステロイドのみで肺病変が改善したことから菌による直接的な肺障害よりも菌に対する過敏反応が肺病変の主な病態であったと考えている。胸水に

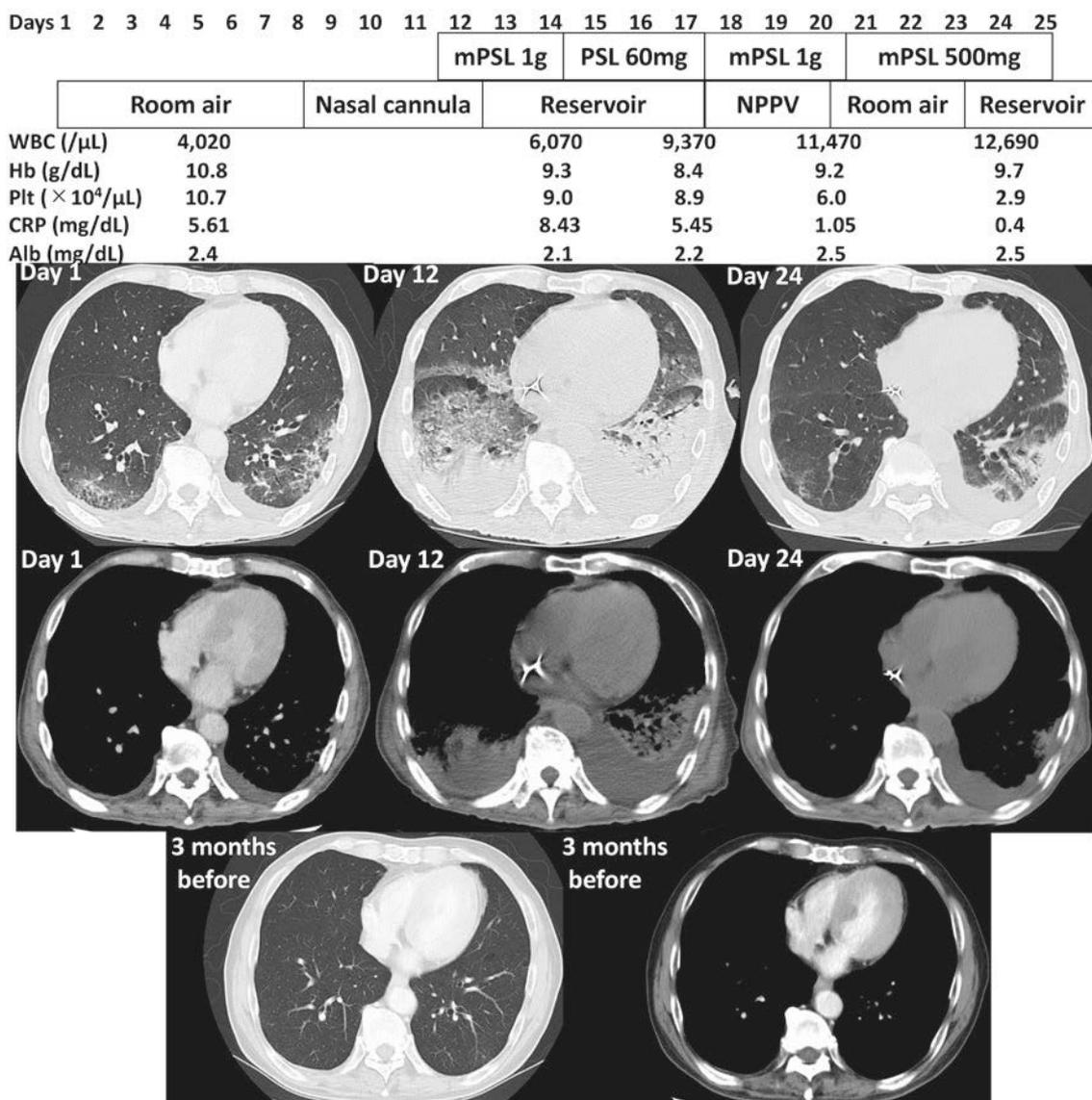


Fig. 1 Clinical course of the patient from admission to death. The chart delineates steroid dosage, inhaled oxygen levels, blood count, C-reactive protein, serum albumin, and chest CT images throughout the course of treatment and three months before admission. The CT scan taken 3 months before admission did not reveal any interstitial shadows. On day 1, the CT scan did not show any centrilobular nodules or granular shadows with a random pattern suggestive of miliary lesions. On day 12, the CT scan revealed infiltrative shadows in both lower lobes of the lungs and an increase in pleural effusion. On day 24, the CT scan indicated a reduction in infiltrative shadows in both lower lobes of the lungs and no signs of bronchial dilation.

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, NPPV: non-invasive positive pressure ventilation, Reservoir: reservoir mask.

関して胸腔穿刺は未施行で原因は確定できないが、炎症に伴い低アルブミン血症が進行しており、漏出性胸水の可能性や播種性BCG症にて胸水中の抗酸菌PCR検査が陽性であった報告もあり、BCGの胸膜炎による滲出性胸水であった可能性も考えられる⁹⁾。

本症例では骨髓生検で血球貪食像が確認された。血球貪食症候群は一次性（遺伝性）と二次性（反応性）に分

けられ、二次性の血球貪食症候群は感染症や悪性腫瘍、自己免疫疾患を原因として発症する。二次性の血球貪食症候群の診断に有用性が高い項目として、1系統または2系統の血球減少、汎血球減少、血球貪食像の存在、フェリチン高値、発熱、臓器腫大、基礎疾患の存在、LDHの高値が挙げられている³⁾。本症例では血小板減少と貧血、血球貪食像、フェリチン高値、発熱、脾腫、LDHの高値

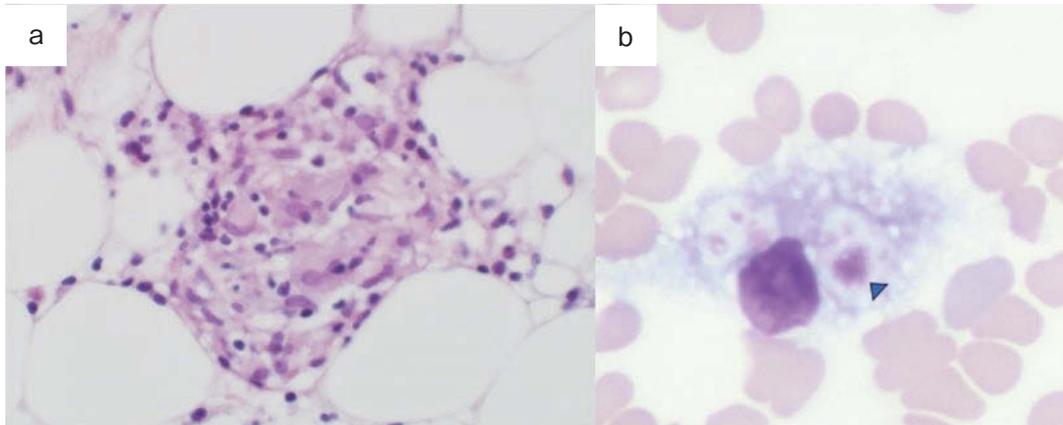


Fig. 2 Bone marrow biopsy specimen findings. (a) Bone marrow biopsy specimen showing non-caseating granulomas with multinucleated giant cells ($\times 40$). (b) Bone marrow specimen showing evidence of hemophagocytosis. Within the cytoplasm of the macrophages, engulfed cells could be observed, identifiable as platelets (arrowhead, $\times 400$).

にて播種性BCG症による二次性の血球貪食症候群と診断している。sIL-2Rが高値のため悪性リンパ腫を疑ったが、sIL-2Rは活性化したリンパ球に発現したIL-2R α から血中に遊離しリンパ増殖性疾患や血球貪食症候群、感染症で上昇する¹⁰⁾。本症例でのsIL-2Rの上昇は播種性BCG症と血球貪食症候群によるものと考えている。感染症関連の血球貪食症候群の3.5%が結核関連で結核菌がマクロファージに貪食されTh1細胞を誘導し、マクロファージを活性化し炎症性サイトカインを産生し血球貪食症候群を発症する⁴⁾¹¹⁾。M. bovisを起因とし炎症性サイトカインが産生され血球貪食症候群を発症したと考えられる。本症例でインターフェロン γ 遊離試験は陰性であった。インターフェロン γ 遊離試験はM. bovisにはない結核に特異的な抗原に対するインターフェロン γ を測定するためBCGで陽性とはならない¹²⁾。

播種性BCG症に関連した血球貪食症候群をPubMed[®]の検索で得られた5例を通して考察する。3例はBCGの膀胱内注入療法後に発症し、2例は免疫不全の乳幼児でBCGの予防接種の後に発症している。5例のうち3例が死亡しており、死亡した3例のうち2例が死後の病理または培養結果から播種性BCG症の診断となり抗結核薬は投与されていない^{5)13)~15)}。死亡が多い理由は抗酸菌培養の結果が判明するまで時間を要し播種性BCG症の診断が遅れたことが一因であろう。播種性BCG症を疑った場合には確定診断の前に抗結核薬の開始も検討するべきである。本症例の直接的な死因は敗血症と考えているが、播種性BCG症による衰弱と高用量のステロイドの使用は敗血症の発症に寄与したであろう。

今回我々は血球貪食症候群を伴った播種性BCG症を経験した。播種性BCG症はBCGに関連する肺炎像を呈することがあり、血球減少の際には血球貪食症候群の合

併も考慮する必要がある。

謝辞：本症例の病理写真をいただいた当院病理部の谷野美智枝先生に謝辞を申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Pérez-Jacoiste Asín MA, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine* 2014; 93: 236-54.
- 2) Molina JM, et al. Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guérin: successful treatment with steroids. *J Urol* 1992; 147: 695-7.
- 3) Hejblum G, et al. A web-based delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS One* 2014; 9: e94024.
- 4) Ramos-Casals M, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383: 1503-16.
- 5) Azem S, et al. A rare manifestation of neurovasculitis and hemophagocytic lymphohistiocytosis as a late complication of bacillus Calmette-Guérin administration. *Isr Med Assoc J* 2022; 24: 777-8.
- 6) Old LJ, et al. Effect of bacillus Calmette-Guérin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature* 1959; 184 (Suppl 5): 291-2.
- 7) Shimizu G, et al. Disseminated bacillus Calmette-

- Guérin (BCG) infection and acute exacerbation of interstitial pneumonitis: an autopsy case report and literature review. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 708.
- 8) LeMense GP, et al. Granulomatous pneumonitis following intravesical BCG. What therapy is needed? *Chest* 1994; 106: 1624–6.
- 9) Yamanaka K, et al. Severe disseminated BCG infection in 8-year-old girl. *Nagoya J Med Sci* 2000; 63: 123–8.
- 10) Rubin LA, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells *in vitro*. *J Immunol* 1985; 135: 3172–7.
- 11) Zhang Y, et al. Tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with initial presentation of fever of unknown origin in a general hospital: an analysis of 8 clinical cases. *Medicine* 2017; 96: e6575.
- 12) Mori T, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59–64.
- 13) Vignesh P, et al. Features of hemophagocytic lymphohistiocytosis in infants with severe combined immunodeficiency: our experience from Chandigarh, North India. *Front Immunol* 2022; 13: 867753.
- 14) Schleinitz N, et al. Severe hemophagocytic syndrome after intravesical BCG instillation. *Am J Med* 2002; 112: 593–4.
- 15) Manganas K, et al. Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (HLH) after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin (BCG): a case report and review of the literature. *Eur J Case Rep Intern Med* 2022; 9: 003395.

Abstract

A case of disseminated bacillus Calmette-Guérin infection associated with hemophagocytic syndrome

Yasuhiro Umekage^a, Akari Yagita^b, Hiraku Yanada^b,
Ryota Shigaki^b, Yoshinori Minami^b and Takaaki Sasaki^b

^aDepartment of Infection Control, Asahikawa Medical University Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Asahikawa Medical University Hospital

We present the case of an 81-year-old male who developed disseminated bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. He presented with thrombocytopenia and radiological evidence of a lung shadow. The bone marrow biopsy confirmed the presence of hemophagocytosis. Disseminated BCG infection was diagnosed based on positive cultures both from sputum and blood samples for *Mycobacterium bovis*. The lung shadow improved with steroids and was attributed to a hypersensitivity reaction to BCG. Disseminated BCG disease can manifest with BCG-related pneumonia. In the case of disseminated BCG, the occurrence of hemocytopenia should prompt consideration of an associated hemophagocytic syndrome.