

Bacillus Calmette-Guerin 膀胱内注入療法後の 異時性両側性精巣上体結核の1例

石川 匠, 金城 友紘, 山本 顕生
山中 庸平, 金城 孝則, 惣田 哲次
本 郷 祥子, 吉岡 巖, 高田 晋吾
大阪警察病院泌尿器科

A CASE OF METACHRONOUS BILATERAL EPIDIDYMAL TUBERCULOSIS AFTER BCG INSTILLATION THERAPY

Takumi ISHIKAWA, Tomohiro KANAKI, Akinaru YAMAMOTO,
Yohei YAMANAKA, Takanori KINJO, Tetsuji SODA,
Sachiko HONGO, Iwao YOSHIOKA and Shingo TAKADA
The Department of Urology, Osaka Police Hospital

Beginning in May 2016, an 83-year-old male underwent three transurethral resections for recurrent bladder cancer. In June 2017, following a positive urine cytology exam, a random biopsy of the bladder was performed. The histopathological findings revealed urothelial carcinoma, high grade, pTis. Treatment consisted of bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillation. In February 2018, he complained of left scrotal swelling and pain; and, was diagnosed with left epididymitis. However, based on resistance to the antibiotic agent, epididymal tuberculosis after BCG therapy was suspected and resection of the left testis and epididymis was performed. Histopathological findings revealed epididymal tuberculosis. Three months after the left orchiectomy, the patient complained of right scrotal swelling and pain. Based on antibiotic resistance and the positive findings of a urinary mycobacterium tuberculosis polymerase chain reaction assay, metachronous right epididymal tuberculosis was suspected and the patient underwent resection of the right epididymis. While the histopathological findings did not indicate tuberculosis, the urinary mycobacterium culture was positive. The patient was diagnosed with right epididymal tuberculosis and after surgery was administered an antituberculosis drug.

(Hinyokika Kyo 66 : 363-367, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_10_363)

Key words : BCG, Epididymal tuberculosis

緒 言

BCG 膀胱内注入療法は、筋層非浸潤性膀胱癌の再発予防や上皮内癌に対して有効な治療法である。一方で、膀胱刺激症状など副作用の多い治療でもあり、特に注意すべきは尿路性器への結核感染である。BCG 膀胱注後の精巣上体結核は稀な合併症で発症率は0.4%とされている¹⁾。手術および抗結核薬による治療を要する重篤な合併症であるが、確定診断を得るのが困難なことがあり注意を要する。今回われわれは、BCG 膀胱注後に異時性両側性に発症した精巣上体結核の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 83歳, 男性。

主 訴 : 左陰嚢腫脹と疼痛。

既往歴 : 20歳時に虫垂炎, 78歳時に胃癌, 80歳時に胆管結石。結核の既往はなし。ステロイド・免疫抑制

剤の内服歴なし。

現病歴 : 2016年5月に無症候性肉眼的血尿を主訴に当科を受診した。精査の結果、膀胱腫瘍と診断されて、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行した。病理結果では Urothelial carcinoma (UC), high grade, pTa であった。腫瘍切除の際に右尿管口を切除しており、右腰背部痛と発熱を繰り返したが抗菌薬治療にて軽快した。排尿時膀胱造影は施行していないが、経過から尿管口の切除に伴い膀胱尿管逆流症を生じたものと考えられた。2016年10月、2017年3月に膀胱鏡で再発を認めたため、2度目、3度目の TURBT を施行した。これら手術の際に右尿管口が大きく開大しているのが確認された。病理結果はいずれも UC, high grade, pTa であった。2017年6月に膀胱鏡では再発を認めなかったが、尿細胞診が陽性となり同年7月にランダム生検を施行した。病理結果では UC, pTis が検出された。2017年8月から9月までに BCG 膀胱内注入療法を施行した。イムノブラダール膀胱注

80 mg を使用し、膀胱内時間は2時間、計6回行った。いずれのBCG膀胱注後も著明な残尿は認めなかった。治療終了後の尿細胞診は陰性であり、同年11月の膀胱鏡では再発を認めず、尿細胞診を再検査したが、陰性であった。その後、現在に至るまで膀胱鏡および尿細胞診で再発は認めていない。

BCG膀胱注後5カ月経過した2018年2月に左陰囊の腫脹と疼痛が出現した。左陰囊内で精巣上部に一致して硬結と圧痛を認めたため左精巣上部炎と診断し、レボフロキサシンを5日間内服投与した。一旦、疼痛は軽減したが、腫脹は持続していた。追加治療としてホスホマイシンを2週間内服投与したが、なおも左陰囊の腫脹は改善せず、徐々に増大傾向であり、陰囊皮膚にまで硬結が及んだため、BCG膀胱注後の左精巣上部結核を疑った。2018年7月に左精巣上部摘出術目的に入院となった。

入院時所見：身長169 cm、体重60.8 kg、体温36.6°C。左精巣上部とそれに連続する陰囊皮膚に硬結を認めたが、圧痛は認めなかった。

入院時検査所見：

血液生化学検査：WBC $4,300/\mu\text{l}$ 、RBC $409 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 12.2 g/dl、Ht 37.3%、Plt $11.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Cr 1.04 mg/dl、BUN 31.1 mg/dl、CRP 0.27 mg/dl、T-SPOT (-)。BCG ツベルクリン反応未施行。

尿沈渣所見：RBC $<1/\text{HPF}$ 、WBC $<5\sim 9/\text{HPF}$ 、細菌 (-)。

入院後経過：全身麻酔にて手術を施行した。左精巣上部の炎症は陰囊皮膚にまで波及し精巣上部は精巣および陰囊皮膚と強固に癒着しており、精巣上部、精巣、陰囊皮膚の硬結部を一塊で摘出した (Fig. 1)。病理診断の結果、精巣上部および陰囊皮下、精巣内に壊死を伴う類上皮肉芽腫を多数認めLanghans型の多核巨細胞を伴っていた。チールニールセン染色では菌体



Fig. 1. Macropathological findings: Left testis, epididymis, scrotal skin. The epididymis inflammation spread to the scrotal skin, and the epididymis was firmly adhered to the testis and scrotal skin.

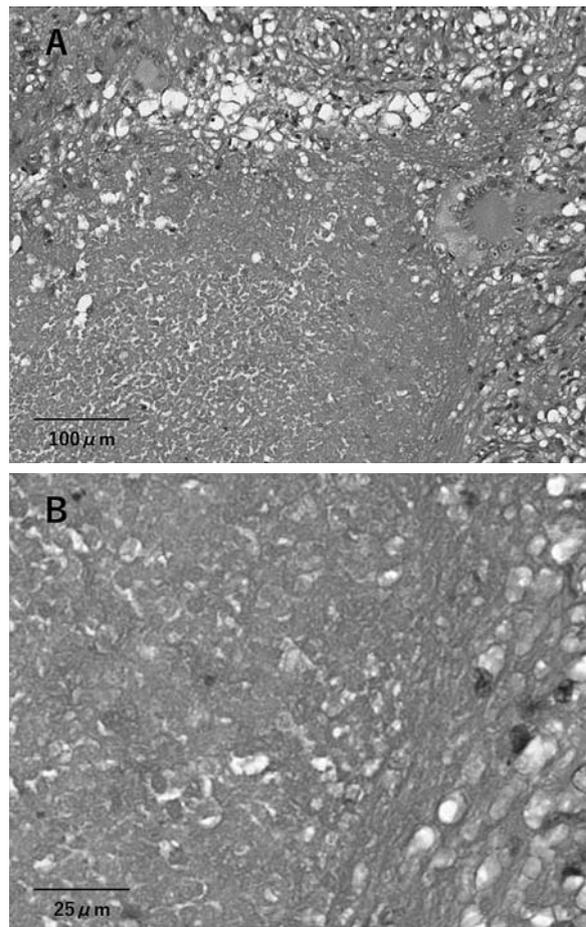


Fig. 2. Histopathological findings: Left epididymis. There were many epithelioid granulomas with necrosis, accompanied by Langhans-type multinucleated giant cells. A: HE stain $\times 100$. B: HE stain $\times 400$.

を認めなかったが、病理所見より、精巣上部結核と診断した (Fig. 2)。また、入院前に採取した尿抗酸菌検査では結核菌 PCR は陰性であったが、培養では *Mycobacterium* species が検出された。ウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) との確定診断はできていないが、経過から BCG 膀胱注に起因したと判断した。手術後の尿抗酸菌 PCR と培養は陰性化しており、病変が精巣上部、精巣、陰囊皮膚の局所に留まっていた事、高齢者であり副作用が危惧された事から、抗結核薬による治療は行わなかった。

2018年10月に右陰囊の腫脹と疼痛が出現した。右精巣上部結核を当初より疑ったが、尿結核菌 PCR が陰性であったため、まずは一般細菌による右精巣上部炎を考えて、レボフロキサシンを5日間投与した。右陰囊の腫脹と疼痛は軽減したが、軽度の腫脹は持続していた。2018年11月に尿結核菌 PCR を再検査すると陽性であったため、右精巣上部結核と考えて手術を施行した。右精巣上部は周囲への炎症の波及は軽度で、癒着は認めず精巣との剥離は可能であり精巣上部と精管のみを摘出した。病理診断の結果、精巣上部および周

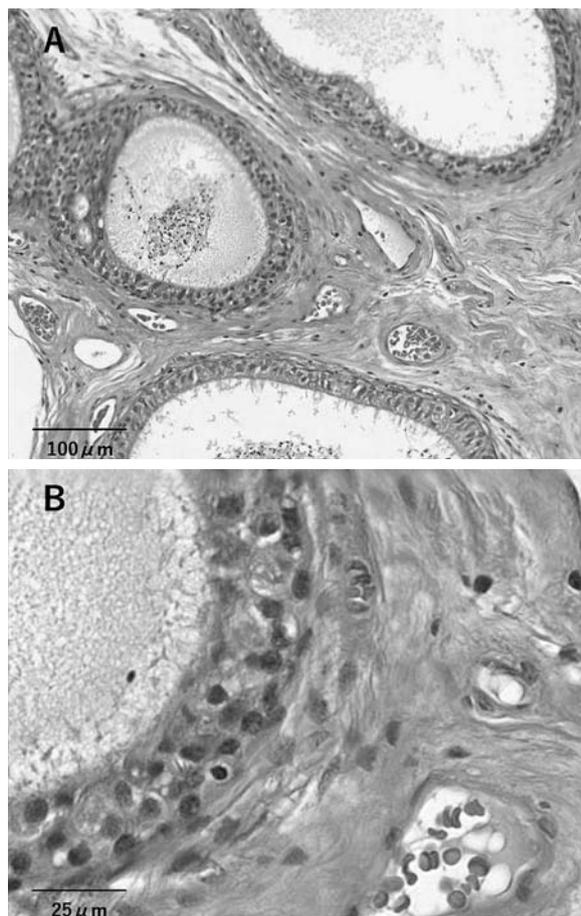


Fig. 3. Histopathological findings: Right epididymis. There was no epithelioid granuloma formation and almost no inflammatory cell infiltration. A: HE stain $\times 100$. B: HE stain $\times 400$.

周囲組織に類上皮肉芽腫形成を認めず炎症細胞浸潤もほぼ認めなかった (Fig. 3)。しかし、のちに判明する術前の尿抗酸菌培養で *Mycobacterium* species が検出されており、右精巣上体結核と診断した。

術後2018年12月よりリファンピン、エタンブトール、イソニアジドの3剤による治療を開始したが、倦怠感の副作用が非常に強かったため継続できなかった。2019年1月以降はレボフロキサシン単剤での治療を6カ月継続して抗結核薬治療を終了とした。その後現在までの経過観察では、尿抗酸菌検査は陰性であり、ほかに結核感染を疑う臨床所見も出現していない。

考 察

BCG 膀胱内注入療法による副作用は、頻尿や排尿時痛などの膀胱刺激症状を最も多く認める。全身症状としては発熱や倦怠感などもあるが、多くは一過性のもので対症療法にて改善する²⁾。難治性の副作用には肉芽腫性前立腺炎や萎縮膀胱なども知られるが、注意しておかねばならない副作用は尿路性器への結核感染

である。精巣上体結核は Lamm らによると、BCG 膀胱注を行った2,602例中、0.4%に発症したと報告されており、稀な副作用である¹⁾。

LaFontaine らによると BCG 膀胱注後の膀胱全摘症例では、12例中9例に肉芽腫性前立腺炎があったと報告している³⁾。Balasar からも同様の報告があり、13例中6例に肉芽腫性前立腺炎があり、そのうち2例は乾酪壊死を伴っていたと報告している⁴⁾。Viveka らは BCG 膀胱注後の結核感染は858例中13例に認めたとしているが、そのすべてが男性であり、原因として前立腺により菌が体内に留められている可能性を指摘している⁵⁾。BCG 膀胱注後の精巣上体結核の感染経路としては、潜在的に前立腺に感染が起こり、それが精管を経由して精巣上体に至る経路が考えられる。重原らは発症リスクとして、前立腺肥大症などの排尿障害や残尿量増加がある病態、経尿道的前立腺切除術後や精巣上体炎の既往など精管が易逆流の状態にあることを挙げている⁶⁾。自験例では前立腺肥大症や残尿はなかったが、初回の TURBT で右尿管口を切除した結果、膀胱尿管逆流症となっており、BCG が体内に長く留まっていた可能性が考えられた。一般に高齢男性では程度の差はあれ、排尿障害を合併しているため、BCG 膀胱注にはより注意を要し、残尿の評価が必要である。

BCG 膀胱注後の結核感染を発症した場合の抗結核薬治療は、ピラジナミドには感受性を示さないため、リファンピシン、エタンブトール、イソニアジドによる3剤併用治療が一般的とされる⁷⁾。現在、ヒト型の結核菌に対して、レボフロキサシンの有効性と副作用の少なさが報告がされるようになり、現在は上記3剤に加え結核の治療薬として承認を取得している^{8,9)}。自験例において左精巣上体結核の際にも、右精巣上体結核の際にもレボフロキサシンを内服投与した。左では疼痛が軽快し、右では疼痛と腫脹ともに軽快しており、左側の精巣上体手術の前に培養同定した *Mycobacterium* species に対する感受性試験結果でレボフロキサシンが有効であり、やはりレボフロキサシンは有効であったと考えられる。ところで、先に発症した左側では皮膚と精巣上体が強固に癒着するほど局所炎症が強かった一方、後に発症した右側は癒着なく炎症所見は軽度であった。その違いは発症から手術までの時間にあると考えている。発症から手術までの時間が、右側は約1カ月半であったのに対して、左側は約5カ月であった。したがって精巣上体結核を重症化させないためには、BCG 膀胱注後の感染を BCG によるものか一般細菌によるものかを早期に鑑別することが非常に重要である。尿抗酸菌検査は広く用いられているが、尿抗酸菌培養は結果が判明するのに2カ月を要し、尿抗酸菌 PCR は結果の判明は早い確定診断と

Table 1. Clinical features of 11 cases of epididymal tuberculosis following intravesical instillation of BCG

報告者	年齢	BCG 治療回数	BCG から 発症まで	患側	尿抗酸菌		摘出部位	術後抗 結核薬	再発
					PCR	培養			
小泉ら ¹¹⁾	89	8回×2コース	1カ月	右	陰性	陰性	精巣上体+陰囊	R+I 6カ月	なし
佐々木ら ¹²⁾	72	8回×1コース	10カ月	左	陰性	陰性	精巣上体+精巣	なし	なし
宇野ら ¹³⁾	79	8回×1コース+維持療法	24カ月	左	不明	不明	精巣上体+精巣+陰囊	なし	なし
山中ら ¹⁴⁾	63	8回×1コース+維持療法	不明	右	陰性	陽性	精巣上体	R+I	なし
同上	80	8回×1コース	不明	左	陽性	陰性	精巣上体	R+I	なし
上坂ら ¹⁵⁾	65	8回×1コース	3カ月	左	陽性	陽性	精巣上体+精巣+陰囊	R+I 4カ月	なし
水野ら ¹⁶⁾	75	1回	0カ月	左	陽性	陽性	精巣上体+精巣+陰囊	R+I 2カ月	なし
原田ら ¹⁷⁾	82	2回	0カ月	右	陰性	陰性	精巣上体+精巣	R+E+I 2カ月	なし
重原ら ⁶⁾	72	2回	0カ月	両側	陰性	陰性	左精巣上体+精巣+陰囊 精巣上体	R+I	なし
石津ら ¹⁸⁾	76	8回×1コース	54カ月	右	陽性	陽性	精巣上体+精巣	なし	なし
自験例	83	6回×1コース	5カ月	左	陰性	陽性	精巣上体+精巣+陰囊	なし	あり

R: Rifampicin. E: Ethambutol. I: Isoniazid.

はならない。BCG 膀注後の症例では、レボフロキサシンを使用すると BCG によるものか一般細菌によるものかの判定が困難となる。また、近年耐性菌のため、尿路感染治療の第一選択にレボフロキサシンを避ける傾向にあり、急性細菌性精巣上体炎の原因微生物として頻度が高いのは *E.coli* などの腸内細菌科細菌であることから、BCG に有効であるレボフロキサシン以外の抗菌薬を使用し、その効果を先に確認することが BCG と一般細菌を鑑別する際に有用である¹⁰⁾。そして、BCG による感染と判断した場合にはレボフロキサシンが有効な治療になりうることを認識しておくといよい。

BCG 膀注後の精巣上体結核について、2003年以降の本邦での報告例10例と自験例について検討した (Table 1)^{6, 11-18)}。手術前に抗結核薬が投与されている症例が含まれるが、そのみで完治した症例はなく、全例で手術が施行されている。尿抗酸菌培養や PCR 検査は必ずしも陽性とならないので、確定診断を得るためにも手術は必須である。BCG 膀注後の精巣上体結核の場合には全身的な感染は考えにくく、また病変が切除された後であるので、2剤併用が選択されることが多く、また治療期間も短い傾向になっている。佐々木ら¹²⁾、宇野ら¹³⁾の報告では抗結核薬治療をせずに手術のみを行い再発なく経過している事から、抗結核薬治療が全例に必須とは限らない。基本的には抗結核薬による治療が望ましいが、高齢患者では副作用も危惧される。自験例では術前の尿抗酸菌培養が陽性で、術後に陰性化を確認できたため、抗結核薬を追加しなかった。しかし、3カ月後対側の精巣上体に異時性に病変が出現し、その際の尿抗酸菌培養は再び陽性となっていた。前立腺への潜在的な感染が持続

していたと考えている。

本症例を通じて、抗結核薬治療の要否は再発リスクを評価して検討することが肝要と考えられた。再発のリスク因子として前立腺、膀胱などへの潜在的な感染や精巣上体局所の炎症の周囲への波及が考えられる。潜在的な尿路感染の評価には、手術前の尿抗酸菌 PCR や培養検査が有用である。PCR 検査は結果の判明が早く便利な検査ではあるが、術前にレボフロキサシンなどの抗結核薬の治療歴がある際は死菌を検出し偽陽性となりえ、菌量が微量であった場合は偽陰性となりえる。したがって術前に抗結核薬の治療歴がなく PCR 陽性の場合や、培養結果が陽性の場合には精巣上体に感染が留まらず、前立腺、膀胱などへの感染も念頭に置いておくべきである。一方、抗結核薬の治療歴があり PCR 陽性の場合には術後すぐに抗結核薬治療を行わずに尿抗酸菌培養の結果を以て抗結核薬の治療を判断してもよいと考えられる。尿抗酸菌検査結果が陰性で抗結核薬治療を行わず外科的治療のみ行う場合は、尿抗酸菌検査での経時的なフォローアップが必要だと考える。また局所の炎症所見が強い場合には、すでに精巣上体の周囲に感染が波及している可能性があり外科的治療のみでは再発リスクが高いことを念頭に置かなければならない。

抗結核薬治療の適応についてはこれまで明確な基準はないものの、異時性両側性に発症した本症例を通じて、尿抗酸菌検査結果と局所炎症所見が適応の基準の1つとして有用であると提言する。また、本症例のように抗結核薬治療を行わない場合でも精巣上体摘出後に尿路感染症が疑われた際は尿路結核の再発を念頭に置き経時的な尿抗酸菌検査を要する。

結 語

Bacille de Calmette et Guérin 膀胱内注入療法後の異時性両側性精巣上体結核の1例を報告した。稀な合併症ではあるが、全例で外科的切除を要し、尿抗酸菌検査結果と局所炎症所見をもとに再発リスクを評価し慎重に抗結核薬治療の必要性を考慮すべき病態である。

文 献

- 1) Lamm DL: Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* **31**: S86-90, 2000
- 2) 日本ビーシージー製造(株)イムノブラダー膀胱用 80 mg および 40 mg 添付文書. 2015年11月改定(第8版)
- 3) LanFontaine PD, Middleman BR, Graham SD Jr, et al.: Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. *Urology* **49**: 363-366, 1997
- 4) Balasar M, Doğan M, Kandemir A, et al.: Investigation of granulomatous prostatitis incidence following intravesical BCG therapy. *Int J Clin Exp Med* **15**: 1554-1557, 2014
- 5) Ströck V, Dotevall L, Sandberg T, et al.: Late bacille Calmette-Guérin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int* **107**: 1592-1597, 2011
- 6) 重原一慶, 小堀善友, 天野俊康, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に発症した両側精巣上体炎の1例. *泌尿紀要* **51**: 839-842, 2005
- 7) 日本結核病学会編: 結核診療ガイドライン(2015年版). 医学医書出版株式会社, 東京, 2015
- 8) El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al.: Evaluation of intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment of human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* **26**: 1148-1158, 1998
- 9) 工藤貴之, 岩佐尚子, 前田伸司, ほか: 膀胱がん再発予防のための BCG 膀胱内注入後 4 年を経て診断された医原性膀胱結核の1例. *感染症誌* **90**: 809-813, 2018
- 10) 山本新吾, 石川清仁, 速見浩士, ほか: ガイドライン JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2015—尿路感染症・男性性器感染症—. *日化療会誌* **64**: 1-30, 2016
- 11) 小泉充之, 大内秀紀, 吉田 実, ほか: 膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法後に発症した精巣上体膿瘍. *泌尿器外科* **29**: 1167-1170, 2016
- 12) 佐々木崇洋, 小川一成, 藤井裕之, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性精巣上体炎の1例: 画像所見を中心に. *自治医大紀* **39**: 33-37, 2016
- 13) 宇野正志, 沼崎 進, 加藤伸樹, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性精巣上体炎の1例. *泌尿紀要* **60**: 291-294, 2014
- 14) 山中弘行, 溝田年宏, 武田理恵, ほか: BCG 防虫療法中にウシ型結核菌感染症を呈した3例と当院での取り組み. *泌尿器外科* **27**: 885-888, 2014
- 15) 上坂裕香, 高比優子, 伊藤伸一郎, ほか: 膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性精巣上体炎の1例. *泌尿紀要* **58**: 113-116, 2012
- 16) 水野孝祐, 西山直隆, 武藤雅俊, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性精巣上体炎の1例. *臨泌* **64**: 505-507, 2010
- 17) 原田修治, 福田敦史, 中野盛夫: BCG 膀胱内注入療法後に発生した結核性精巣上体炎の1例. *西日泌尿* **72**: 578-580, 2010
- 18) 石津和彦, 平田 寛, 矢野誠司, ほか: BCG 膀胱内注入療法による結核性精巣上体炎の1例. *泌尿紀要* **49**: 539-542, 2003

(Received on March 16, 2020)
(Accepted on June 2, 2020)