

セカンド TUR 後の BCG 膀胱内注入治療中に 努責により膀胱破裂を発症した 1 例

家村 友輔¹, 福井 真二¹, 松村 善昭¹, 影林 頼明¹

豊島 優多², 井上 剛志², 三馬 省二¹

¹奈良県総合医療センター泌尿器科, ²奈良県立医科大学泌尿器科

BLADDER RUPTURE DURING INTRAVESICAL BCG THERAPY: A CASE REPORT

Yusuke IEMURA¹, Shinji FUKUI¹, Yoshiaki MATSUMURA¹, Yoriaki KAGEBAYASHI¹,
Yuta TOYOSHIMA², Takeshi INOUE² and Shoji SAMMA¹

¹The Department of Urology, Nara Prefecture General Medical Center

²The Department of Urology, Nara Medical University

A 69-year-old man received transurethral resection (TUR) of bladder tumor. The histopathological diagnosis was urothelial carcinoma, high grade, pT1 + pTis. The surgical specimens obtained by second TUR showed no residual malignancy histopathologically. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillation therapy was initiated 2 months after the second TUR. He complained of lower abdominal pain and painful urination on the day following the second instillation of BCG. Computed tomography and cystography demonstrated rupture of the urinary bladder. During 2 weeks of conservative treatment, the symptoms persisted. Then, open repair of the bladder was performed. Intravesical BCG therapy has been a widely accepted treatment for bladder cancer with high grade Ta and T1, and carcinoma in situ. In the present case, thinning of the bladder wall, delayed wound healing caused by 2 TURs, and abdominal pressure may have been the factors leading to the bladder rupture in addition to inflammation of the bladder due to BCG instillation. Although bladder rupture caused by intravesical BCG therapy has not been reported, we must be aware of the possibility of this rare condition, especially after 2 consecutive TURs.

(Hinyokika Kyo 64 : 25-28, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_1_25)

Key words : Bacillus Calmette-Guerin, Bladder perforation, Second TURBT

緒 言

2015年発行の膀胱癌診療ガイドライン¹⁾では, high grade の筋層非浸潤性膀胱癌に対しては 2nd TURBT 後の BCG 膀胱内注入療法が推奨されている. しかし, 副作用により BCG 膀胱内注入療法を完遂できない症例も少なくない. 今回われわれは, 第 2 回目の BCG 膀胱内注入翌日に努責により膀胱破裂を発症した 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患 者 : 69歳, 男性

主 訴 : 下腹部痛, 排尿時痛

既往歴 : 高血圧, 慢性硬膜下血腫

現病歴 : 2015年 8 月, 初発の膀胱腫瘍に対して TURBT を行った. 後壁に周囲に発赤部を伴う径約 1.5 cm の乳頭状腫瘍が認められた (Fig. 1). また, 頂部に cis が疑われる発赤部が認められた. 手術標本の組織学的診断は, 尿路上皮癌, high grade, pT1 +



Fig. 1. Cystoscopy. A papillary tumor with a pedicle, 1.5 cm in diameter, was observed in the posterior wall of the urinary bladder.

Tis であった. この診断を受けて, 2015年 9 月, 2nd TUR を実施した. 2nd TUR の組織学的診断は膀胱炎で, 残存癌細胞は認められなかった.

検尿結果が改善したことを確認し, 2nd TURBT 施行後から 2 カ月後に BCG 膀胱内注入療法 (東京株 80

mg/生食 40 ml, 週 1 回, 8 回注入予定)を開始した。2 回目の注入翌日, 努責後より下腹部痛および排尿時痛が出現したため, 当科を受診した。

入院時現症: 身長 171 cm, 体重 50.4 kg, 体温 36.6 °C, 血圧 156/104 mmHg, 脈拍 96/分, SpO₂ 98% (room air), 腹部平坦・軟, 下腹部に軽度圧痛あり。

入院時検査所見: 末梢血; WBC 6,100/ μ l, RBC

517 $\times 10^4$ / μ l, Hb 15.2 g/dl, Plt 14.6 $\times 10^4$ / μ l. 血液生化学; CRP 9.58 mg/dl, AST 138 IU/l, ALT 107 IU/l, LDH 278 IU/l, γ -GTP 54 IU/l, T-Bil 2.13 mg/dl, BUN 25.7 mg/dl, Cr 1.48 mg/dl と炎症反応の上昇と, 肝機能障害および腎機能低下が認められた。血液凝固系検査; PT 10.1 sec, APTT 30.1 sec, FDP 12 μ g/ml, D-D 9.2 μ g/ml. 尿一般検査; PH 6.5, 蛋白(-), 糖(-), RBC 10~19/hpf, WBC 30~49/hpf, 尿培養; 陰性。

画像所見: 腹部単純 CT で小骨盤腔内に腹水の貯留が認められた (Fig. 2)。膀胱造影では造影剤 15 ml の注入で腹腔内への造影剤の漏出が認められた (Fig. 3)。

入院後経過: 膀胱造影および CT の所見から, 膀胱破裂による下腹部痛および排尿時痛と診断し同日入院した。尿道カテーテルを留置の上, 抗菌薬 DRPM 0.5 g/日の投与と, BCG による腹膜炎などの予防目的にイソニアジドの予防内服を開始した。保存的加療により炎症反応および腎機能, 肝機能は改善し, 腹部症状も改善傾向であったが, 入院 9 日目に施行した膀胱造影および膀胱造影後の CT では腹腔内への造影剤の漏



Fig. 2. Abdominal CT. Ascites was observed in the pelvis.



A



B

Fig. 3. Cystography. Leakage of the contrast medium into the peritoneal space was demonstrated. (A) A→P view. (B) Lateral view.

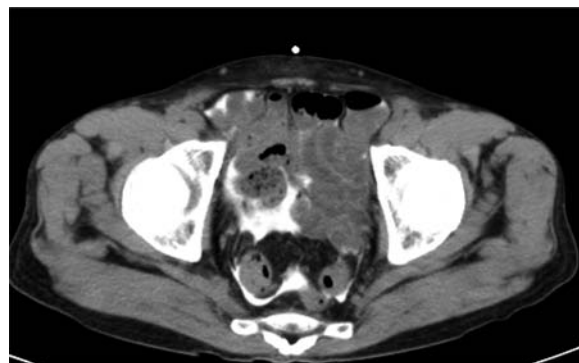


Fig. 4. Abdominal CT 9 days after admission. Leakage of the contrast medium was persistent.

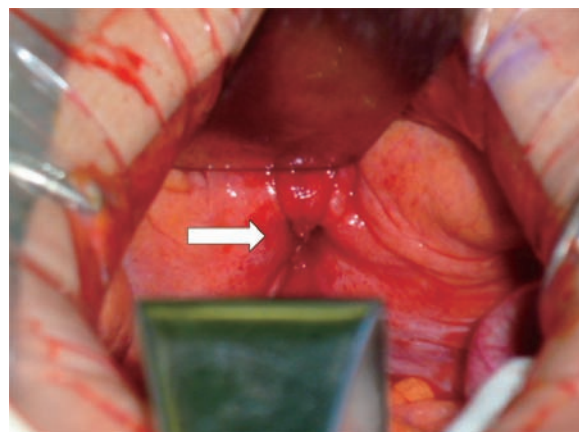


Fig. 5. Intraoperative photograph. The fistula was recognized in the posterior wall of the urinary bladder.

出が認められた (Fig. 4). BCG 治療前の膀胱鏡検査時に行った自然尿および洗浄液の細胞診はいずれも陰性であったが, 膀胱癌細胞の腹腔内への播種も危惧されるため保存的加療が困難であると判断し, 入院14日目に全身麻酔下に観血的膀胱修復術を施行した. 下腹部正中切開で膀胱前腔に到達した. 周囲組織や腸管との癒着はなく, 膀胱後壁の TUR 部位に一致して 1.5 cm の穿孔を認めた. 周囲の組織は肉眼的に壊死などの問題はなく, トリミングは行わずに吸収糸を用いて膀胱壁を 2 層縫合で修復した (Fig. 5). また, 壁修復後に腹腔内を生理食塩水で洗浄し, 洗浄液を抗酸菌培養および細胞診に提出したが, 結果はいずれも陰性であった. 術後 9 日目に行った膀胱造影では, 造影剤 40 ml 注入で最大尿意となり膀胱容量の減少が認められたが造影剤の漏出がなく, また排尿時撮影においても造影剤の漏出は認められず, 留置カテーテルを抜去した. その後, 排尿状態が安定したため, 入院第26日目に退院した. 現在, 外来で経過観察しているが再発は認められていない.

考 察

High grade 膀胱癌は膀胱内再発率が高く, その再発予防として BCG 膀胱内注入療法の有用性が確立されている. また, 2nd TUR は残存腫瘍を切除すること, ならびに under staging を減らすという 2 つの目的で行われる^{2,3)}. 本邦の膀胱癌診療ガイドライン¹⁾では, 筋層非浸潤性膀胱癌の high grade 症例では, 2nd TUR 後の BCG 膀胱内注入療法が推奨されている. 自験例は筋層非浸潤性膀胱癌の T1, high grade であったため 2nd TUR を施行したが, 残存癌細胞が認められなかったため, BCG 膀胱内注入療法を導入した.

BCG 膀胱内注入療法は確立された治療法であり, その合併症については多数の報告が行われている. EORTC 試験^{4,5)}では, BCG 注入療法を施行した 1,316人において, 膀胱炎症状や肉眼的血尿などの局所合併症は62.8%で認められ, 全身倦怠感や発熱などの全身合併症は30.6%で認められたと報告されている. 重篤な合併症としては, 前立腺炎, 精巣上体炎, 龟头炎, 骨髄炎, 急性関節炎, リウマチ性合併症, マイコプラズマ肺炎, 薬物過敏による間質性肺炎, 肝炎, 腎炎, 血管炎, 尿管閉塞, 萎縮膀胱など多岐に渡っている⁶⁻¹⁵⁾. しかし, われわれが調べた限りでは, BCG 膀胱内注入療法による膀胱破裂の報告はなかった. 自験例における膀胱破裂の原因としては, 2nd TUR による膀胱壁の菲薄化および TUR 創の治癒遅延, BCG 膀胱内注入療法による膀胱炎症, 努責による急激な膀胱内圧の上昇などの要因が考えられる.

BCG 関連の副作用を予防するためには, 初回 BCG

注入は TURBT から最低 2 週間は間隔をあけること, 肉眼的血尿や尿路細菌感染を認める場合やカテーテル操作で膀胱や尿道に損傷を生じた場合は注入を延期すること, BCG 希釈液はゆっくりと注入すること, などが挙げられている¹⁶⁾. 自験例では, 検尿所見の改善 (RBC 1~5/hpf, WBC 1~5/hpf) を待って 2nd TUR から 2 カ月後に BCG 膀胱内注入療法を開始した. 2nd TUR の創部が一部深かったために創部の治癒を確認する目的で 2nd TUR の 1 カ月後に膀胱鏡を施行し, 創治癒の遷延が認められたため BCG 注入療法の開始を 1 カ月延期したが, 投与直前には創治癒は確認していなかった. 2nd TUR では従来の TURBT より創部が深くなるため, 創部の治癒に時間を要すると考えられる. 全症例で膀胱鏡による創部の治癒の確認をすることは困難であると考えますが, 創部の治癒に時間を要すると推測される症例では, BCG 注入療法開始前に膀胱鏡で TUR 創の状態を確認する必要があると考えられた.

結 語

今回われわれは, 2nd TUR 後の BCG 膀胱内注入療法により膀胱破裂を来したと考えられる 1 例を経験した. 診療ガイドラインの改定により, T1, high grade の膀胱癌における 2nd TUR 後の BCG 療法が推奨されており, 今後自験例のような症例が増加する可能性があり注意が必要である.

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編: 膀胱癌診療ガイドライン 2015年版. 医学図書出版, 東京, 2015
- 2) Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* **162**: 74-76, 1999
- 3) Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, et al.: Impact of routine second transurethral resection on the longterm outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol* **58**: 185-190, 2010
- 4) Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al.: Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genitourinary cancers group randomized phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* **65**: 69-76, 2014
- 5) Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al.: Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of

- the urinary bladder : one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* **63** : 462-472, 2013
- 6) Balasar M, Doğan M, Kandemir A, et al. : Investigation of granulomatous prostatitis incidence following intravesical BCG therapy. *Int J Clin Exp Med* **7** : 1554-1557, 2014
 - 7) Abdelghani BK, Fazaa A, Souabni L, et al. : Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer. *BMJ Case Rep* pii:bcr2013202741, 2014
 - 8) Fournier A, Gouriet F, Fournier PE, et al. : A case of infectious endocarditis due to BCG. *Int J Infect Dis* **35** : 27-28, 2015
 - 9) Harbjerg JL, Bjerre CC, Lillebaek T, et al. : Pulmonal bacillus Calmette-Guerin infection two years after intravesical bacillus Calmette-Guerin installation. *Ugeskr Laeger* **176**(25A) : V07120381, 2014
 - 10) Iqbal J, Raja M and Leung J : Peritoneal tuberculosis presenting as recurrent peritonitis secondary to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin in a patient receiving peritoneal dialysis. *Clin Kidney J* **8** : 107-108, 2015
 - 11) Marquez-Batalla S, Fraile-Villarejo E, Belhassen-Garcia M, et al. : Disseminated infection due to *Mycobacterium bovis* after intravesical BCG instillation. *World J Clin Cases* **2** : 301-303, 2014
 - 12) Raffray L, Riviere P, Bonnet H, et al. : Granulomatous hepatitis revealing a *Mycobacterium bovis* widespread infection following intravesical BCG therapy. *Rev Med Interne* **36** : 626-630, 2015
 - 13) Thupili CR, Chamathi SK and Ghosh S : Bacillus Calmette-Guerin (osis) *J Urol* **191** : 1876-1877, 2014
 - 14) To U, Kim J and Chia D : Disseminated BCG : complications of intravesical bladder cancer treatment. *Case Rep Med* 362845, 2014
 - 15) Tobiume M, Shinohara T, Kuno T, et al. : BCG-induced pneumonitis with lymphocytic pleurisy in the absence of elevated KL-6. *BMC Pulm Med* **14** : 35, 2014
 - 16) Witjes JA, Palou J, Soloway MS, et al. : Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl* **7** : 667-674, 2008

(Received on May 2, 2017)

(Accepted on September 26, 2017)