

BCG 膀胱内注入療法後に発症した腎結核性肉芽腫の1例

倉本 朋未¹, 西川 徹¹, 南方 良仁^{2*}¹市立岸和田市民病院泌尿器科, ²岸和田徳洲会病院泌尿器科A CASE REPORT OF GRANULOMATOUS RENAL MASSES
FOLLOWING INTRAVESICAL INSTILLATION OF
BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN THERAPYTomomi KURAMOTO¹, Toru NISHIKAWA¹ and Yoshihito NANPOU²¹The Department of Urology, Kishiwada City Hospital²The Department of Urology, Kishiwada Tokushukai Hospital

Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) was performed on the bladder tumor of a 68-year-old male patient. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical therapy was performed to prevent recurrence (Immunobladder: 80 mg once/week × 6 times). A 40 mm tumor was noted in the left kidney by renal ultrasound performed two months after the completion of BCG intravesical therapy. Computed tomography (CT) showed non-enhanced multiple mass lesions in the left kidney. Renal tuberculous granuloma, hypovascular renal cell carcinoma or malignant lymphoma was suspected and CT-guided needle biopsy was performed. The patient was diagnosed with renal tuberculous granuloma that developed after BCG intravesical therapy as epithelioid cell granulomas were noted in the biopsy results. Treatment with anti-tuberculosis drugs was started and the tumor showed signs of shrinkage.

(Hinyokika Kyo 64 : 225-230, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_5_225)

Key words : Intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guérin therapy, Renal tuberculous granuloma

緒 言

筋層非浸潤性膀胱癌の再発予防や上皮内癌に対する治療目的に BCG 膀胱内注入療法が行われている。BCG 膀胱内注入療法の合併症として膀胱刺激症状や発熱、倦怠感などの全身症状が少なからず報告されているが腎結核性肉芽腫は稀である。

今回、われわれは BCG 膀胱内注入療法後に発生した腎結核性肉芽腫の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 : 68歳, 男性

主 訴 : 左腎多発腫瘍

既往歴 : 58歳, 胃癌 (幽門側胃部分切除術), 64歳, 膀胱癌 (UC G1>G2 pTa)

現病歴 : 2013年12月膀胱腫瘍に対し経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) 施行。その後外来で膀胱鏡検査など定期フォローを行っていた。2016年4月, 膀胱鏡検査で左尿管口外側に粘膜発赤・乳頭型変化を認めた。膀胱腫瘍再発と考え6月, 5 mm の乳頭型腫瘍を左尿管口を含め切除した。病理組織は UC G2>G1 pTa であった。術後27日後に BCG 膀胱内注入療法

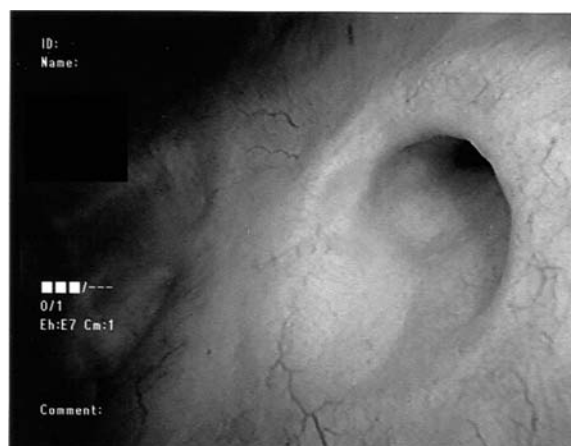


Fig. 1. Cystoscopic finding 3 months after operation, Left orifice was dilated.

(イムノブラダー 80 mg 1回/週)を開始した。2回目の注入後, 39°C の発熱を認めたが翌日には自然に解熱したため, 合計6回注入した。BCG 膀胱内注入療法中, 残尿は認めなかった。

同年9月の膀胱鏡検査では膀胱粘膜全体に発赤を認めたが明らかな再発は認めず (洗浄細胞診クラスⅡ)。左尿管口は開大していた (Fig. 1)。10月, 残尿測定目的に超音波検査を行い, 同時に腎超音波検査も行ったところ左腎に40 mm の腫瘍性病変を認めた。造影CTで, 左腎に多発乏血性腫瘍を認めた (Fig. 2)。左

* 現 : なんぼう腎・泌尿器科クリニック

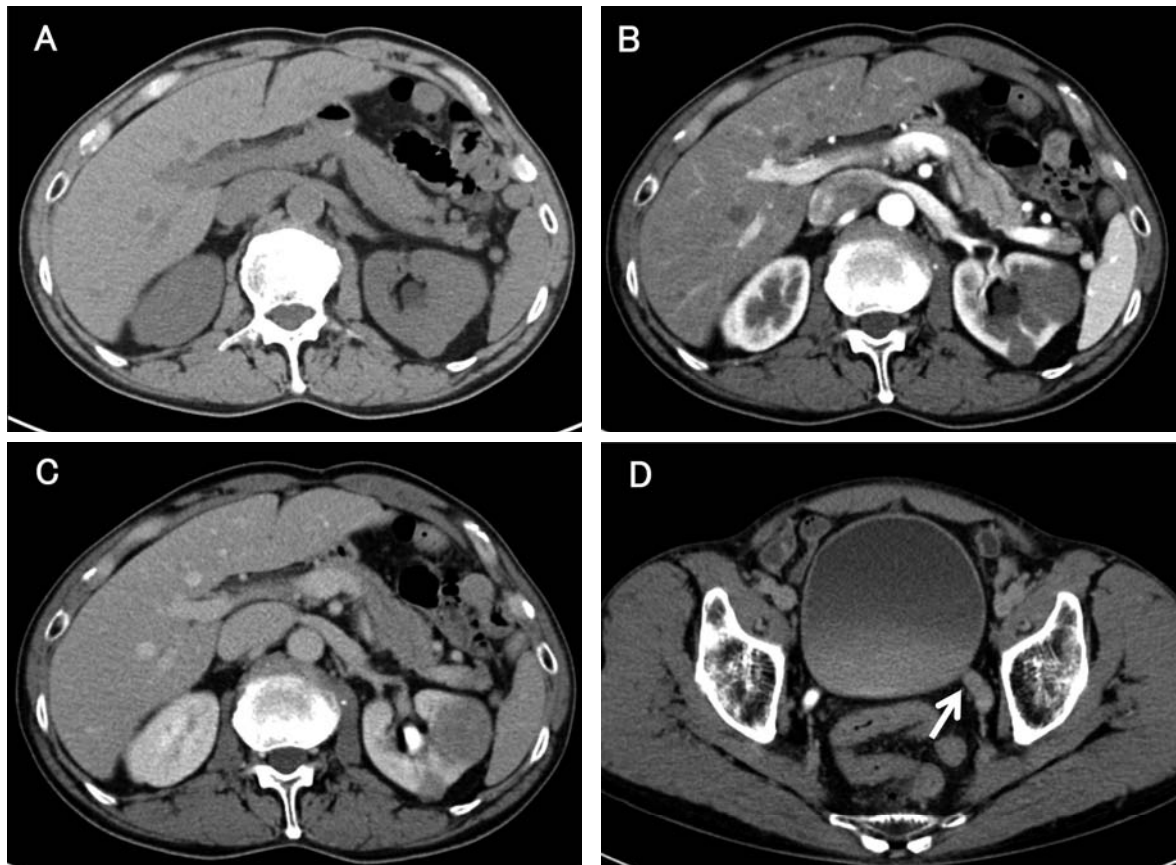


Fig. 2. Abdominal CT showed multiple low density mass in left kidney (A-C). D: CT showed expansion of left ureter. A: plain, B: early enhancement, C, D: delay phase.

尿管は拡張し、尿管下端まで内腔は開存していた。BCG 膀胱内注入前に撮影した CT では左腎に腫瘍性病変を認めず、左尿管の拡張も認めなかった。腎結核性肉芽腫、乏血性腎癌あるいは悪性リンパ腫を疑い CT ガイド下針生検目的に11月入院となった。

入院時検査所見：尿検査；比重 1.003, pH 6.5, 蛋

白（-），糖（-），RBC 0.5/HPF, WBC 9.8/HPF. 尿培養；陰性，尿結核菌培養；陰性，尿細胞診；クラス II.

病理結果：リンパ球浸潤を伴う腎組織を背景に類上皮肉芽腫や間質浮腫を伴う線維芽細胞の増生を認めた (Fig. 3).

Ziehl-Neelsen 染色は陰性であった。

以上より BCG 膀胱内注入療法後の腎結核性肉芽腫と診断した。

治療経過：BCG 膀胱内注入療法後の腎結核性肉芽腫の診断で、外来で抗結核薬内服による治療を開始した。BCG 株はピラジナミドに感受性を示さないため、結核診療ガイドライン¹⁾の標準治療 (B) に従いイソニアジド+リファンピシン+エタンブトールの3剤併用療法を2カ月、その後、イソニアジド+リファンピシンの2剤併用療法を7カ月施行した。治療開始9カ月後の造影 CT で病変の完全な消失は認めていないが、腎腫大の改善と病変の縮小を認めており、経過観察中である (Fig. 4)。TURBT 術後15カ月経過しているが、膀胱鏡検査では膀胱内に腫瘍再発は認めていない。

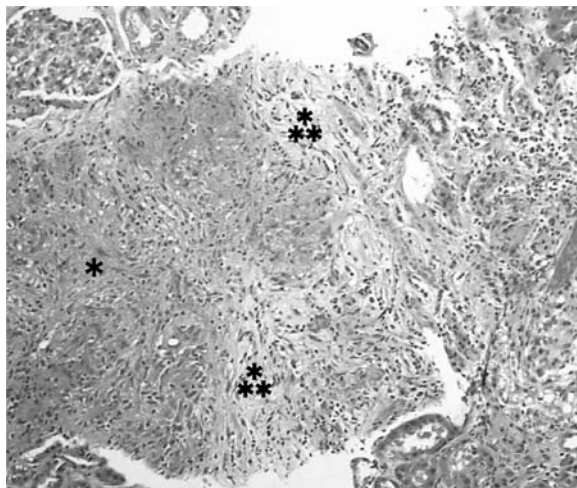


Fig. 3. Microscopic appearance of left renal biopsy. Hematoxylin-eosin staining showed fibroblasts (**) and granulomas (*).

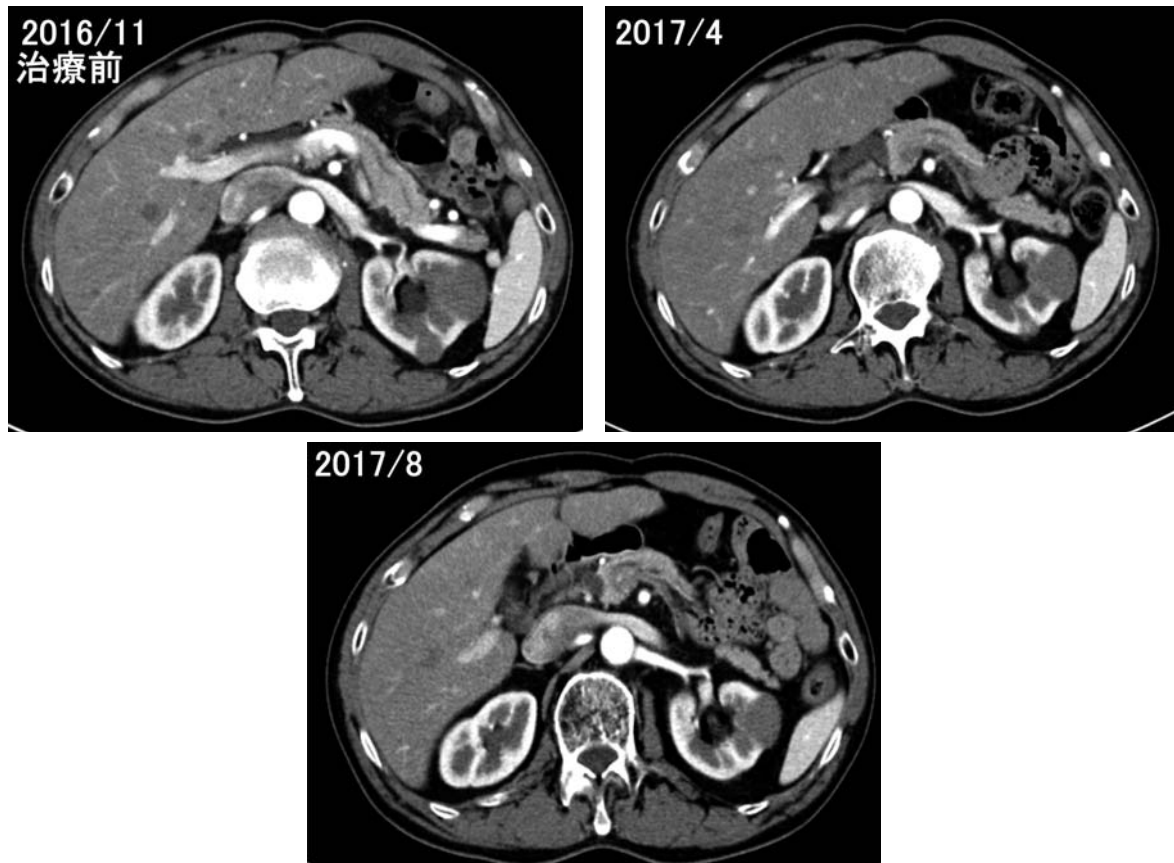


Fig. 4. After anti-tuberculosis treatment, CT showed decrease of the low density areas.

Table 1. Clinical features of 31 cases of granulomatous renal masses following intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin

本邦報告 (20例)			海外報告 (11例)	
性別	男性 : 女性	19 : 1	11 : 0	
平均年齢	68.5歳 (52-84)		60.6.歳 (41-74)	
症状	あり	10 (発熱 5, 膀胱刺激症状 4, 肉眼的血尿 3)	8 (発熱 6, 腰背部痛 3, 肉眼的血尿 3)	
	なし	9 (顕微鏡血尿 2)	3	
発症時期	治療中	9 (BCG 注入回数 平均 5.3回)	7 (BCG 注入回数 平均 8.0回)	
	治療後	10 (治療後 平均 7.8カ月)	4	
発見経緯	CT	15	3	
	エコー	3	2	
	IVU	1	1	
	尿培養	2	0	
	偶発的生検		2 (摘出組織・剖検)	
	腎シンチ (67Ga)		2	
生検の有無	無	12	4	
	有	7 (エコーガイド下 3, CT ガイド下 4)	7 (エコーガイド下 5, CT ガイド下 1, 開腹 1)	
治療	抗結核療法	8	8	
	手術療法	9	3	
患側 VUR	有	5 (2例は尿管口部切除 I : 2, II : 1, III : 1)	3 (II : 2, III : 1)	
	疑い	5 (3例尿管口部切除)	1	

考 察

中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する TURBT 後の術後補助治療として、BCG 膀胱内注入療法および膀胱内注入維持療法が推奨されている²⁾。

一方でその副作用も種々報告されており、Lamm ら³⁾は1,278例の集計で、発熱3.9%、肉芽腫性前立腺炎1.3%、間質性肺炎・肝炎0.9%、肉眼的血尿0.5%、関節炎0.5%、皮膚膿瘍0.4%、尿管狭窄0.3%、精巣炎・精巣上体炎0.2%、萎縮膀胱0.2%、腎結核0.1%と報告している。BCG 膀胱内注入療法後の結核感染について、大島ら⁴⁾はイムノブラダー市販後調査において3,377例の集計で、精巣上体結核0.2%、結核性前立腺炎0.2%、ウシ結核0.1%、膀胱結核0.1%、腎結核0.1%と報告している。腎結核は非常に稀であり、2000年以降、膀胱癌に対し BCG 膀胱内注入療法後に腎結核と診断された本邦報告例（医学中央雑誌で検索、会議録を含む）19例と自験例を含めた本邦20例、海外文献（Pub Med で検索）11例を検討した（Table 1）⁵⁻²⁹⁾。症状としては発熱、膀胱刺激症状が多かった。発症時期は初回注入時と早期の症例も見られたが、BCG 膀胱内注入2年後と晩期の症例も見られた。

診断については、画像検査で異常を指摘された症例が22例（CT 18例、エコー 5 例、IVU 2 例）、尿中に結核菌が証明された症例が2例であった。針生検が施行された症例は14例（エコーガイド下 8 例、CT ガイド下 5 例、開腹 1 例）と全体の半数以下であった。

本症例は造影 CT で典型的な腎癌の所見ではなく、経過からも腎癌の可能性は低いと考えた。まず診断をえる必要があると考え腫瘍生検を行った。結核菌の播種などの報告は、調べた限り過去の文献では報告されていない。腎腫瘍の針生検では腫瘍播種についての議論がなされる。加藤らは、「針生検による腫瘍播種は稀な事象とされており、2013年以降に5例の報告があるが、発見されるのが難しく実際より少なく報告されている可能性はある」と報告している³⁰⁾。

本症例では、まず診断をえる必要があり、経過から悪性腫瘍の可能性は低いと考え生検を施行した。万が一結核菌の播種があったとしても、治療は抗結核薬による全身治療となるので、菌の播種などの不利益より生検を行い診断をえることを第一に考え生検を選択した。

CT で異常を認めた18例中8例で腎結核を鑑別診断に挙げていた。診断経緯の特徴として、本邦では針生検施行例が少なく、悪性疾患の可能性から外科的摘除の選択が多くみられた。一方海外では針生検が多く行われており、それに伴い抗結核療法の選択が多くみられた。

本邦報告例で外科的摘除が行われた症例を年代別で

みると、2007年までは6例、2008年以降では2例であり、本邦でも近年は生検を施行し肉芽腫と診断され加療されている。腎結核性肉芽腫と診断された症例ではいずれも抗結核療法が行われた。

腎結核性肉芽腫の発症機序として、膀胱尿管逆流症（vesicoureteral reflex: VUR）との関連、血行性播種を指摘する報告がある^{5,26,27,31)}。報告例では、VUR は8例で確認されており、6例で VUR の可能性が示唆された。尿管口周囲の切除後では40~70%で VUR を生じているとの報告があり³²⁾、実際には多くの患者が VUR の存在下で BCG 膀胱内注入を施行されている可能性がある。本症例は VUR の有無を確認していないが、左尿管口外側の腫瘍に対し左尿管口を含め切除しており、術後の膀胱鏡所見で左尿管口の開大を認めた。また、術後の造影 CT で左尿管下端まで尿管内腔の開存を認めていることから、VUR による逆行性感染により腎結核性肉芽腫を発症した可能性が高いと考えられた。

TURBT で尿管口を切除した症例で BCG 膀胱内注入療法を予定している場合、VCUG を施行し VUR の有無を確認することが推奨される。VUR を認めた症例では注入療法中あるいは注入療法後に腎結核性肉芽腫が生じる可能性があるということ念頭におき、注意深く注入療法、その後の経過観察を行うべきと考えらる。

本症例は、単発で腫瘍サイズ 5 mm と小さいが再発例であり本邦のリスク分類ではハイリスクとなる。ハイリスクのため膀胱癌診療ガイドラインに従い術後 BCG 膀胱内注入療法を施行した。本症例は EAU ガイドラインでは intermediate risk となる。EORTC のリスク分類での再発スコアは3点、進展スコアは2点となり、1年再発率は24%、1年進展率は1%である。本症例で腎結核性肉芽腫という有害事象が発生したことを考えると BCG 膀胱内注入が必要であったかは議論の余地があるかもしれない。

しかし、BCG 膀胱内注入後の腎結核の頻度は0.1%と低い。また、BCG 膀胱内注入療法の適応について再考するためには前向き研究が必要となり、すぐに新たな適応を決めることは難しい。以上を考慮すると、現時点では本邦のガイドラインに従い BCG 膀胱内注入を行うことが妥当と考える。今回有害事象が発生したが、腎結核を疑い生検を施行し診断することができ抗結核治療を行うことができた。BCG 膀胱内注入に際し、常に副作用を意識することが重要である。

結 語

BCG 膀胱内注入療法後に発症した腎結核性肉芽腫を経験したので文献的考察を加えて報告した。今回、腎生検を施行し確定診断を得ることで治療方針を決定

し、腎摘除術を回避することができた。TURBT で尿管口を切除した場合、術後 VUR が起こりやすく BCG 膀胱内注入療法により逆行性感染が起こる可能性が高いと考えられる。定期的な腎超音波検査を行い、腎腫瘍性病変の有無を確認することが勧められる。

BCG 膀胱内注入療法中・注入後に腎腫瘍性病変を認めた場合は腎結核性肉芽腫の可能性を考え、腎生検による組織診断を行い、治療方針を決定する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 日本結核病学会編：結核診療ガイドライン（改訂第3版）．南江堂，東京，2015
- 2) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン（2015年版）．医学図書出版株式会社，東京，2015
- 3) Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, et al.: Complication of bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* **135**: 272-274, 1986
- 4) 大島勝利, 岡部 洋, 田村秀明: イムノブラダー®膀胱用(乾燥 BCG 膀胱内用「日本株」)の市販後調査成績—使用成績調査—. *泌尿器外科* **19**: 1409-1420, 2006
- 5) 沼尾 昇, 後藤修一, 鈴木 滋: BCG 膀胱内注入療法により生じた腎結核の1例. *泌尿紀要* **46**: 109-111, 2000
- 6) 杉山 豊, 宮前公一, 和田孝弘, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性腎肉芽腫の1例. *熊本医会誌* **74**: 63, 2000
- 7) 宮崎徳義, 小西高俊, 長藤達生, ほか: BCG 膀胱内注入療法により生じた腎結核の1例. *日赤医学* **53**: 248, 2001
- 8) 松下和史, 高橋佳紀, 山田泰司, ほか: BCG 膀胱内注入療法に腎結核を生じた膀胱, 尿管癌の1例. *三重医* **45**: 115-118, 2002
- 9) 皆木靖紀, 木村高博, 中嶋 孝, ほか: BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) 膀胱内注入療法後に発症した腎結核の1例. *西日泌尿* **65**: 22-25, 2003
- 10) 村田 匡, 高橋 泰: BCG 膀胱内注入療法後に生じた腎結核の1例. *西日泌尿* **67**: 459-460, 2005
- 11) 麻生太行, 井上克己, 黒澤和宏, ほか: 膀胱腫瘍治療経過中に発症した腎結核の1例. *神奈川医会誌* **33**: 142, 2006
- 12) 平林 淳, 脇田利明, 林 宣男: 膀胱内注入療法後に生じた腎結核の1例. *泌尿紀要* **53**: 260, 2007
- 13) 古川正隆, 計屋知彰, 大仁田 亨, ほか: BCG 膀胱以内注入療法後に発症した腎結核の1例. *佐世保紀要* **33**: 51-54, 2007
- 14) 柏原宏美, 谷本 安, 田端雅弘, ほか: BCG 膀胱内注入による播種性 BCG 感染が疑われた1例. 第34回日本呼吸器内視鏡学会学術集会・プログラム, 抄録集: S294, 2011
- 15) 遠藤 剛, 江村正博, 山本貴大, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に生じた馬蹄腎結核の1例. *日泌尿会誌* **103**: 562-565, 2012
- 16) 遠藤 剛, 山崎一恭, 稲井広夢, ほか: BCG 膀胱内注入療法後の腎結核性肉芽腫の1例. 第10回日本泌尿器科学会群馬・栃木合同地方会演題抄録: 434, 2014
- 17) 浅利祥子, 村井裕之, 永礼 旬, ほか: BCG 膀胱内注入療法による腎瘻結核の1例. *福山医学* **21**: 88, 2013
- 18) 堀内沙矢, 加茂実武, 植田琢也, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に発生した腎結核性肉芽腫の2例. *臨放線* **59**: 854-858, 2014
- 19) 岡 大祐, 須藤佑太, 林 拓磨, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に生じた腎結核の1例. *Kitakanto Med J* **65**: 159, 2015
- 20) 中西裕佳子, 樋口喜英, 川口理作, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に腎結核を発症した1例. *泌尿器外科* **29**: 1573-1577, 2016
- 21) Stanisic TH, Brewer ML and Graham AR: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy and associated granulomatous renal masses. *J Urol* **135**: 356-358, 1986
- 22) Schelhammer PF, RE: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy and associated granulomatous renal mass. *J Urol* **137**: 315, 1987
- 23) Kondratowicz GM and Wallace DM: BCG pyelonephritis following intravesical BCG. *Br J Urol* **64**: 649, 1989
- 24) De Boissigsson P, Roussel F, Leclerc D, et al.: Granulomatous renal mass during endovesical BCG therapy for bladder carcinoma diagnosis by fine-needle aspiration. *Urology* **37**: 557-560, 1991
- 25) Siskron FT IV, Venable DD, Gonzales E, et al.: Granulomatous mass in a nonrefluxing renal unit after bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *J Urol* **158**: 882-883, 1997
- 26) Senés AT, Badet L, Lyonnet D, et al.: Granulomatous renal masses following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: the central unaffected calyx sign. *Br J Radiol* **80**: e230-233, 2007
- 27) Mody GN, Tran V and Landman J: BCG osis: case report of intravesicular bacille Calmette-Guérin causing upper tract granuloma simulating a renal mass without evidence of ipsilateral vesicoureteral reflux. *Urology* **73**: 444.e9-10, 2009
- 28) Modesto A, Marty L, Suc JM, et al.: Renal complication of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Am J Nephrol* **11**: 501-504, 1991
- 29) Gonzalez JA, Marcol BR and Wolf MC: Complications of intravesical bacillus Calmette-Guerin: a case report. *J Urol* **148**: 1892-1893, 1992
- 30) 加藤大貴, 杉山貴之, 松下雄登, ほか: 腎腫瘍性病変に対する CT ガイド下経皮的針生検の有用性の検討. *泌尿紀要* **63**: 51-56, 2017

- 31) Lamm DL, Meijden ADPM, Morales A, et al.: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* **147**: 596-600, 1992
- 32) Torres JA, Bamus JM, Palou J, et al.: Vesicorenal reflex and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol* **138**: 49-51, 1987
(Received on October 17, 2017)
(Accepted on January 11, 2018)