

Bacillus Calmette-Guerin 膀胱内注入療法後に生じた 根治的膀胱摘除後の Bacillus Calmette- Guerin による創感染の 1 例

村中 貴之¹, 国島 康晴¹, 執行 雅紀¹, 加藤 隆一¹
舩森 直哉¹, 伊藤 直樹¹, 塚本 泰司¹, 高木 良雄²
関 昌明³, 戸井田一郎³

¹札幌医科大学医学部泌尿器科, ²函館五稜郭病院泌尿器科, ³日本 BCG 研究所

SURGICAL SITE INFECTION BY BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) AFTER RADICAL CYSTECTOMY, OCCURRING AFTER INTRAVESICAL BCG THERAPY: A CASE REPORT

Takashi MURANAKA¹, Yasuharu KUNISHIMA¹, Masanori SHIGYO¹, Ryuichi KATO¹,
Naoya MASUMORI¹, Naoki ITO¹, Taiji TSUKAMOTO¹, Yoshio TAKAGI²,
Masaaki SEKI³ and Ichiro TOIDA³

¹The Department of Urology, Sapporo Medical University

²The Department of Urology, Hakodate Goryoukaku Hospital

³Japan BCG Laboratory

A 51-year-old man received 2 courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy for carcinoma in situ of the bladder. Two years after the therapy, he underwent left radical nephroureterectomy, cystectomy, urethrectomy and construction of an ileal conduit because of left renal pelvic cancer and severe atrophic bladder. The histopathological diagnosis was carcinoma in situ of the left pelvis and ureter, and epithelioid cell granuloma of left kidney, prostate and bladder. After the operation, he developed extensive surgical site infection (SSI) by BCG, the diagnosis of which was delayed. He recovered from the SSI soon after anti-tuberculosis chemotherapy was begun. We discuss the requirements for more prompt diagnosis of SSI by BCG by analysis of this case.

(Hinyokika Kiyo 53 : 581-584, 2007)

Key words : Surgical site infection, BCG, Cystectomy, Bladder cancer

緒 言

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法
は、膀胱上皮内癌の治療やハイリスク表在性膀胱癌に
対する術後再発予防の第一選択の治療として用いら
れている¹⁾。一方、様々な副作用もこれまでに報告さ
れているが²⁾、創部感染の報告はない。今回、BCG 膀
胱内注入療法後に根治的膀胱摘除術が余儀なくされた
症例で、BCG による術後創部感染 (surgical site infec-
tion ; 以下 SSI と略) を経験した。この症例における
問題点について報告する。

症 例

症例 : 51歳, 男性
主訴 : 排尿時痛
家族歴 : 特記すべきことなし
既往歴 : 特記すべきことなし。結核の家族歴, 既往
歴はなかった。

現病歴 : 1999年 5月20日, 上記主訴にて他院を受診
した。精査の結果, 尿路上皮癌, G3, pTis であった
ため, BCG (BCG Tokyo 172株, 80 mg) 膀胱内注入
療法を週 1 回, 計 8 回施行した。2000年 1 月に尿細胞
診で連続して class V を認めた。経尿道的膀胱粘膜生
検 (TU-biopsy), 画像診断では上部尿路を含め異常所
見はなかった。根治的膀胱摘除術を考慮したが, 膀胱
温存の希望があり, やむなく再度 BCG 膀胱内注入療
法を, 週 1 回, 計 8 回施行した。その後, 転居により
2001年 4 月から当院外来にて経過観察となった。2002
年 2 月まで, 膀胱尿の細胞診では class V の陽性細胞
診を 3 回認めた。また, この間 2 回の TU-biopsy を
施行したが, 明らかな腫瘍は認められず, 病理学的に
も癌細胞は証明されなかった。尿管鏡でも腫瘍, 粘膜
の異常はなかった。しかし, 2 回の尿管鏡のいずれの
場合も上部尿路からの尿細胞診は陽性 (class V) で
あった (右側のそれらは陰性)。一方, この間の画像
診断では上部尿路に腫瘍を思わせる所見は認められな

かった。

2002年4月26日、腹部CTにて左腎下極に造影剤による増強効果に乏しい腫瘤を認めたため手術目的に入院となった。また、この時のCTでは肺野に異常陰影は認められなかった。

また、2001年9月ころより頻尿が著明となり、膀胱容量の著明な低下（約100 ml）を認めていた。BCG注入によると思われる萎縮膀胱と考えられた。また、検尿にて顕微鏡的血尿を認めており、萎縮膀胱に伴う変化と考えられた。なお、尿中結核菌PCR検査を2001年4月および入院時に行ったが、いずれも陰性であった。ツベルクリン反応については施行していなかった。

入院後経過

これまでの尿細胞診の結果、画像所見から腎盂癌を疑った。さらに、BCG注入が原因と思われる萎縮膀胱であったことと今後の膀胱癌再発の可能性も考慮し、以下の外科治療を選択した。2002年5月13日、根治的左腎尿管摘除術、根治的膀胱前立腺摘除術、尿道摘除術および回腸導管造設術を施行した。術中、癌の浸潤あるいは結核の尿路外への進展を思わせる所見はなかった。尿路は腎・尿管・膀胱・尿道を一塊として摘出した。尿路の開放、尿による術野の汚染はなかった。

病理組織所見：左腎盂、尿管に上皮内癌を認めた。しかし、術前に画像上指摘されていた左腎の腫瘍には悪性所見を認めず、類上皮肉芽腫の診断であった。同様の変化が前立腺、膀胱周囲組織にも認められた。また、膀胱内には抗酸菌の集塊が認められていたが、周囲組織およびその他の臓器には認められなかった。

術後経過：術後3日目に腹部、会陰部にSSIが出現した。会陰部のSSIは深在性で、腹部のそれは腹腔に達する臓器/腔のSSIであった。手術創の膿培養では *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* が認められたため、一般細菌によるSSIと診断した。腹部のSSIに対し、洗浄による除菌の後、術後8日目に再縫合を試みたが再度離開した。以後、SSIに対し保存的な処置を続けていたが、手術創部の治癒傾向が遅延していたため、一般細菌以外に、結核感染の可能性も考慮し、2002年7月9日、創からの浸出液を結核菌PCR検査、抗酸菌培養に提出した。PCRの結果は陰性であった。2002年7月31日、腹部および会陰部創のデブリードマンを施行した。病理組織学的所見は、類上皮肉芽腫、および Langhans 型巨細胞を含む結核結節を認め、結核感染による組織変化と考えられた (Fig. 1)。さらに、1カ月前に提出した抗酸菌培養の結果、*Mycobacterium tuberculosis* complex が陽性であることがこの時点で判明した。以上の結果より、BCG (Tokyo

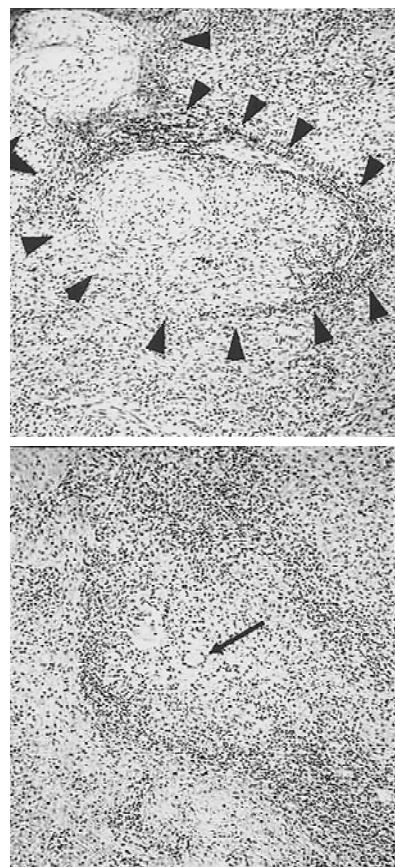


Fig. 1. 切除部の病理組織 (左：腹部、右：会陰部 H-E 染色 ×100). 矢印頭：類上皮肉芽腫. 矢印：Langhans 型巨細胞.

172株) による SSI と診断した。2002年8月7日より Isoniazid 400 mg, Rifampicin 450 mg による抗結核療法を開始し、6カ月間継続した。治療開始後、急速な SSI の改善を認め、約5カ月後、SSI は治癒した。その間、肺野には異常陰影は認められず、また、術後の尿細胞診は陰性であった。

培養された結核菌の Multiplex PCR 法による遺伝子解析

Multiplex PCR 法による遺伝子解析を既報の方法で行った^{3,4)}。浸出液の抗酸菌培養で得られた *Mycobacterium tuberculosis* complex から ISOPLANT (ニッポンジーン株式会社、東京) を用いて DNA を抽出した。次いで、BCG 亜株間で遺伝子の異なる領域である5つの欠損領域 (region of deletion), すなわち RD1, RD2, RD14, RD15, RD16 と *senX3-regX3* (抗酸菌散在性繰り返し単位が存在) に特異なプライマーを設定して、Multiplex PCR 法を行った。PCR 産物は10~20%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動の後に、エチジウムブロマイドで染色した。その結果、今回のサンプルは、RD1 領域のバンド (Fig. 2, 矢印1) がないというすべての BCG ワクチン株で共通して見られる特徴があり、その際に新たに生ずるバンド (矢印2)

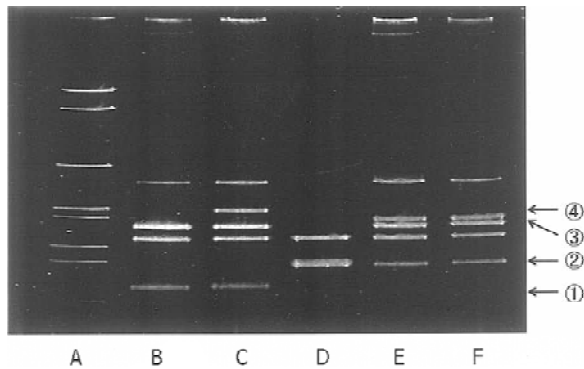


Fig. 2. Multiplex PCR 法による遺伝子解析.
A: M.W Marker, B: *M. tuberculosis*, C: *M. Bovis* (wild 株), D: BCG (Connaught 株), E: BCG (Tokyo 株), F: 検体サンプル. 検体サンプルは矢印1のバンドがなく矢印2のバンドが認められた. これは BCG ワクチン株で共通して見られる特徴である. また, BCG Tokyo 株などに認められるが Connaught 株には存在しない矢印3のバンドがあり, 野生株 *M. bovis* に特異的な矢印4のバンドはなかった. 以上の所見から本サンプルの抗酸菌は BCG Tokyo 株と考えられた.

を認めた. また, BCG Tokyo 株などに認められるが Connaught 株には存在しない特異なバンド (矢印3) もあり, 逆に野生株 *M. bovis* に特異的なバンド (矢印4) はなかった. 以上の所見から本サンプルの抗酸菌は BCG Tokyo 株と考えられた. なお, この遺伝子解析は日本 BCG 研究所で行った.

考 察

Lamm らは2,602例の BCG 膀胱内注入療法患者の治療後の合併症について検討し肺炎, 肝炎, 関節炎, 敗血症のほか, 肉芽腫性前立腺炎, 精巣上体炎などを報告している²⁾. わが国でも同様に精巣上体炎, 腎結核などの合併症の報告を散見する^{6,7,9)}. しかし, われわれが調べた限り, 本症例のように BCG 膀胱内注入療法後の開腹手術において BCG による SSI を起こしたという報告はまだない.

本症例での手術後の経過上の問題点として, 1) 手術創の膿培養として提出した検体は適切に採取されていたのか, 2) より早期に結核菌感染を疑うべきではなかったのか, などが考えられる. 結果的には, 採取された検体は適切ではなかったといえる. BCG 膀胱内注入療法から2年経過していること, および膿培養で一般細菌が確認されたことなどが, 創部浸出液の PCR 検査陰性を妥当なものとしてしまった原因と思われる. しかし, 採取した検体が適切ではなかった可能性, あるいは病理組織学的所見上, 膀胱周囲組織にも類上皮肉芽腫が認められたことから, 手術操作中に皮下組織に BCG が播種されて SSI を起こした可能

性にも十分配慮すべきであったと思われる.

これまで, BCG 膀胱内注入療法後1年以上経過後, BCG による精巣上体炎を発症した例も報告されており^{5,6)}, BCG 膀胱内注入療法後の感染症においては長期経過後であっても BCG によるものである可能性を常に念頭に置く必要があるものと考えられた.

BCG 膀胱内注入療法後に起こった合併症の治療に対して, 多剤併用の抗結核療法が有効であったと報告されている^{2,5-9)}. 本症例でも創部洗浄のみでは抵抗性を示した SSI の治療に対して一般的な結核感染と同様に多剤併用の抗結核療法が有効であった. しかし, 本症例のような BCG 治療後の長時間, 広範囲の手術後の抗結核薬の短期間投与については報告がなく有効性は不明である. しかし, BCG 治療後の SSI に対しては, 起因菌として常に BCG を念頭に置き, 他の細菌の可能性が低い場合には可及的速やかに抗結核療法を考慮する必要があるものと考えられた.

結 語

膀胱上皮内癌に対して BCG 膀胱内注入療法施行後, 長期間経過後の開腹手術において発生した BCG による SSI を経験した. 本症例のように, BCG による治療歴があり SSI の治癒が遅延した場合, BCG 感染を起こしている可能性を念頭におくことも必要と思われる.

文 献

- 1) Hudson MA and Herr HW: Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **153**: 564-572, 1995
- 2) Lamm DL: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am* **19**: 565-572, 1992
- 3) 関 昌明, 本田育郎, 佐藤明正, ほか: 3. マルチプレックス PCR 法を用いた臨床分離 BCG 東京株同定法. *BCG・BRM 療研会誌* **26**: 29-34, 2002
- 4) Seki A, Sato A, Honda I, et al.: Modified multiplex PCR for identification of bacillus Calmette-Guerin substrain Tokyo among clinical isolates. *Vaccine* **23**: 3099-3102, 2005
- 5) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 6) 岡留 綾, 竹内文夫, 石井 龍, ほか: BCG 膀胱注入療法後に発生した両側精巣上体結核の1例. *日泌尿会誌* **93**: 580-582, 2002
- 7) 諏訪 裕, 仙賀 裕: BCG 膀胱内注入療法施行後1年半後に結核性精巣上体炎をきたした膀胱腫瘍の1例. *泌尿器外科* **11**: 1011-1013, 1998
- 8) Del Prete R, Ditunno P, Mosca A, et al.: BCG septicemia after radical cystectomy: a rare

postoperative complication following BCG therapy.

J Infection **45** : 112-114, 2002

- 9) 永吉純一, 大園誠一郎, 米田龍生, ほか : BCG
注入療法後に重篤な合併症を呈した2例. 西日泌

尿 **56** : 1579-1583, 1994

(Received on October 25, 2006)

(Accepted on February 21, 2007)