

BCG 膀胱内注入療法により生じた 精巣上体結核の1例

小泉 貴裕, 中西 良一, 田上 隆一, 山口 邦久
中達 弘能, 岸本 大輝, 井崎 博文, 岡 夏生
高橋 正幸, 福森 知治, 金山 博臣
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学

A CASE OF TUBERCULOUS EPIDIDYMITIS CAUSED BY INTRAVESICAL BCG THERAPY

Takahiro KOIZUMI, Ryouiti NAKANISHI, Ryuichi TAUE, Kunihisa YAMAGUCHI,
Hiroyoshi NAKATUJI, Tomoteru KISHIMOTO, Hirofumi IZAKI, Natsuo OKA,
Masayuki TAKAHASHI, Tomoharu FUKUMORI and Hiro-omi KANAYAMA

The Department of Urology, The University of Tokushima Graduate School Institute of Health Bioscience

Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy is commonly used against superficial urothelial carcinoma, especially carcinoma in situ (CIS). We report a case of tuberculous epididymitis that occurred during a course of intravesical BCG therapy. A 76-year-old man had received intravesical BCG therapy for multiple superficial bladder cancer and CIS in prostatic urethra after transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt). He recognized hard nodules in the left scrotum after 4 times intravesical BCG therapy. Skin fistula in scrotum occurred 5 months later. We performed left orchiectomy with scrotum skin resection. Histological diagnosis was tuberculous epididymitis. Postoperatively, he was administered chemotherapy consisting of isoniazid, rifampin and ethambutol.

(Hinyokika Kiyo 54 : 625-627, 2008)

Key word : Tuberculous epididymitis intravesical BCG therapy

緒 言

Bacillus Calmette-Guerin (以下 BCG と略) 膀胱内注入療法 (以下膀胱注) は膀胱 CIS に対する治療として第一選択とされ, また表在性膀胱癌の経尿道的手術後の再発予防や切除不能の表在性膀胱癌への治療膀胱注としても広く用いられている. 一方で膀胱刺激症状をはじめ多彩な副作用も報告されている. 今回われわれは切除不能の表在性膀胱癌および前立腺部尿道の CIS に対する BCG 治療膀胱注中に左精巣上体結核を生じた症例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 76歳, 男性

主訴 : 左陰嚢腫大および陰嚢皮膚潰瘍

既往歴 : 糖尿病, 心房細動, 69歳時 TUR-P 施行 (18.2 g 切除)

現病歴 : 2002年4月, 膀胱癌初発し他院にて TUR-Bt 施行. 以後5回表在性膀胱癌の再発をきたし同病院で加療されていた. 2007年4月の膀胱鏡検査で前壁を中心にほぼ全範囲に表在性膀胱癌の再発を認め当科

紹介となった. 5月16日に TUR-Bt 施行し, 可及的に切除した. 病理結果は UC G2 pT1 であった. また前立腺部尿道の粘膜面は肉眼的には正常であったが, cold biopsy で CIS を認めた. 術後, 残存腫瘍および前立腺部 CIS に対し6月13日より BCG 膀胱注 (Tokyo 株 80 mg + 生食 40 ml) を開始した. 週1回で8回の予定であったが, 8回施行後の尿細胞診で class IV を認めたため計10回施行された. BCG 膀胱注施行期間に軽度の頻尿を認めたが, 発熱や排尿痛などの副作用は認めなかった. 9月28日に効果判定目的で re-TUR を施行したが残存腫瘍は認めなかった.

陰嚢内の硬結は BCG 膀胱注4回目頃より自覚していたが, 無痛性で発熱もないため申告されず, 11月に陰嚢皮膚にろう孔形成 (Fig. 1) を生じたため再入院となった.

入院時現症 : 左陰嚢内に一部正常な精巣を触れ, 陰嚢皮膚と強固に癒着した硬結を認めた. 皮膚との癒着部位にはろう孔を認め, 膿の排出を認めた. 圧痛は認めなかった.

入院時検査所見 : ツベルクリン皮内反応は中等度陽性 (28 × 16 mm 軽度の硬結あり). 尿所見に異常な



Fig. 1. The patient had left epididymal swelling with spontaneous perforation (→) of scrotal skin and pus discharge.

く、尿培養でも結核菌は陰性であった。また尿中結核菌 PCR も陰性であった。陰嚢皮膚ろう孔からの膿汁の塗抹検鏡では抗酸菌を認めた。

入院後経過：2007年12月26日、腰椎麻酔下で左精巣摘除術（陰嚢皮膚合併切除）を施行した。精巣上体尾部を中心に精巣および陰嚢皮膚との強固な癒着を認めた。摘出においてはまず精索の結紮切離を施行後に陰嚢皮膚も含め精巣上体および精巣を摘出した (Fig. 2)。病理所見では乾酪壊死を伴った類上皮細胞性肉芽腫を多数認め、また精巣内にも小肉芽腫を認めた (Fig. 3a, b)。術後より INH 200 mg/day, RFP 450 mg/day, EB 500 mg/day を開始した。今後は6カ月間3剤での加療を行い、その後の3カ月間は INH, RFP の2剤を同量で投与予定である。

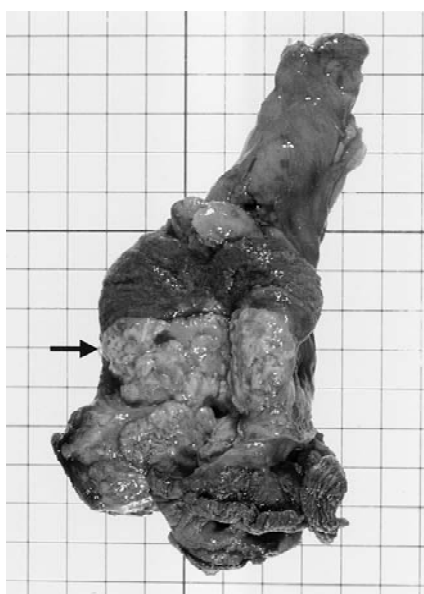


Fig. 2. This picture is the macroscopic appearance of the resected specimen. The focus was the tail of epididymis (→) which invaded scrotum skin and testis.

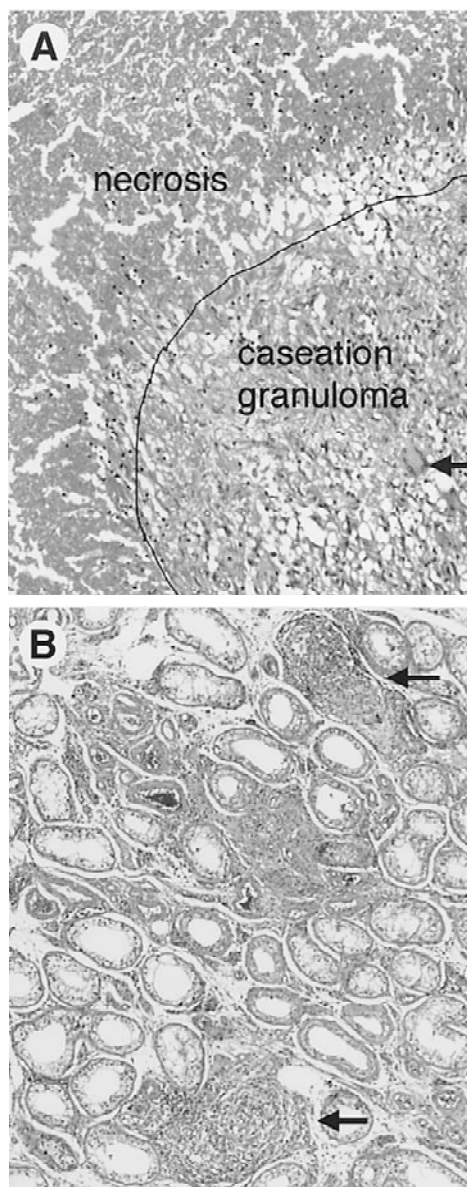


Fig. 3. Picture A is HE stain of epididymis which revealed caseation granuloma and necrosis (→: Langhans' giant cell). Picture B is HE stain of testis (→: caseation granuloma).

考 察

BCG 膀胱注は1976年に Morales ら¹⁾が報告し、現在では表在性尿路上皮癌に対し本邦でも幅広く使用されている。対象となるものとしては CIS に対しては第一選択とされ、また表在性膀胱癌の TUR 後の再発予防や残存腫瘍に対する治療膀胱注としても用いられる。さらに前立腺部尿道の CIS に対しても TUR 後の BCG 膀胱注の有用性は証明されている²⁾。

しかし、多彩な副作用も報告されており、日本ビーシー製造株式会社薬制部安全管理室が行った3,377例の使用成績調査では、排尿痛が1,077例 (31.9%)、頻尿が953例 (28.2%)、発熱が691例 (20.5%)

などあり, 精巣上体結核は8例(0.2%)に認めたとしている³⁾。また Lamm ら⁴⁾の報告では BCG 膀胱注を施行した2,602例の内, 0.4%に精巣上体炎を生じたとしているが BCG 菌が起炎菌であるかは不明である。

精巣上体結核として報告されているものは調べた限り本邦では自験例を含め6例であった⁵⁻⁹⁾。陰囊皮膚にろう孔形成を生じたものは自験例を含め3例であった。発症時期は BCG 膀胱注開始から10日~53カ月であり, 開始後すぐに発症する場合と BCG 膀胱注終了後長期間を経て発症する場合があった。

感染経路としては前立腺部尿道に開口している射精管から精管さらに精巣上体への逆行性感染が最も考えられる。また Lamm らは BCG 膀胱注後, 病理学的に肉芽腫性前立腺炎が0.9~1.3%に生じていると報告し⁴⁾, Lafontaine らは BCG 膀胱注後に膀胱前立腺全摘を施行した13例の内9例(75%)に肉芽腫性前立腺炎を認め, さらにその内7例(77%)に抗酸菌を認めたと報告している¹⁰⁾。この報告より石津らは長期間にわたり BCG 菌が体内に残存している状態が潜在的に存在することで精巣上体結核が引き起こされると推定している⁵⁾。また BCG 膀胱注終了後長期間を経ての発症も説明がつくと思われる。本症の危険因子としては重原らが, ①前立腺肥大症による排尿障害で残尿を有する状態, ②TUR-P 施行後や精巣上体炎の既往による精管への易逆流などを指摘している⁶⁾。特に TUR-P 後は内尿道括約筋が欠損しているため, 滞液中は前立腺部尿道に薬液が暴露している状態であり注意が必要と思われる。しかし, 本邦報告6例中, BCG 膀胱注施行前に TUR-P を施行されているのは2例であり, その因果関係は不明である。

治療法は6例全例で精巣摘出術または精巣上体摘出術が施行されていた。抗結核剤は術前も含め5例に投与されていたが, 結核の治療法に準じた薬剤の併用, 投与期間は3例で施行されていた。術前投与は2例で施行されており, その内1例では陰囊部ろう孔からの膿から検出した抗酸菌に対し各種結核菌群鑑別同定用プライマーを用いた PCR 法でウシ型結核菌と診断したうえで術前3剤投与を行い, 排膿の消退を待ってから摘出術を施行していた⁵⁾。化学療法については2004年7月改訂の本邦の「結核医療の基準」では, WHO あるいは国際的標準治療と同等となり, 「あらゆる結核に対して少なくとも3薬剤以上併用が原則」とされた。投与方法としては, ①合併症のない標準的な成人の場合, RFP 10 mg/kg/日, PZA 25 mg/kg/日, INH 5 mg/kg/日, EB 15 mg/kg/日の4剤を2カ月間併用し, その後 RFP 450 mg/日, INH 300 mg/日の2剤併用を4カ月間投与する。②合併症を有したり高齢者の場合は自験例の投与方法となる¹¹⁾。本症例の様に感染病巣を外科的切除し, 評価可能病変がなくなった状態での

化学療法への導入および薬剤の投与期間について明確に記載された文献はなく, 意見の分かれるところではある。しかし, BCG 菌がウシ型結核菌の弱毒株であるため単剤のみ, または2剤のみ, さらに短期間投与で治療するとの確証はなく, 患者の年齢, 合併症を考慮しわれわれは結核治療に準じた投与方法②の薬剤, 投与期間で治療を施行することを選択した。

現在, 本症例は膀胱癌の再発および結核の再燃は認めていない。

結 語

今回, BCG 膀胱注療法施行中に発症した左精巣上体結核を経験したので報告した。

文 献

- 1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavity bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 2) Liedberg F, Chebil G and Månsson W: Urothelial carcinoma in the prostatic urethra and prostate: current controversies. *Expert Rev Anticancer Ther* **7**: 383-390, 2007
- 3) 大島勝利, 岡部 洋, 田村秀明: イムノブラダー膀胱注用(乾燥 BCG 膀胱内用「日本株」)の市販後調査成績. *泌尿器外科* **19**: 1409-1420, 2006
- 4) Lamm DL, van der Meijden PM, 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
- 5) 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
- 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結核性精巣上体炎の1例. *泌尿紀要* **51**: 839-842, 2005
- 7) 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
- 8) 諏訪 裕, 仙賀 裕: BCG 膀胱内注入療法施行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
- 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
- 10) Lafontaine 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
- 11) 倉島篤行: 肺結核. 今日の治療指針, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編, 第1版, pp 204-205, 医学書院, 東京, 2007

(Received on March 10, 2008)

(Accepted on April 27, 2008)