

BCG 膀胱注入療法後に膀胱結核をきたした 1 例

大竹 慎二¹, 河路かおる¹, 中井川 昇¹
稲山 嘉明², 窪田 吉信¹¹横浜市立大学附属病院泌尿器科, ²横浜市立大学附属病院病理診断科・診断部VESICAL TUBERCULOSIS AFTER BACILLUS CALMETTE-GUERIN
INTRAVESICAL INSTILLATION THERAPY FOR BLADDER CANCERShinji OHTAKE¹, Kaoru KAWAJI¹, Noboru NAKAIGAWA¹,
Yoshiaki INAYAMA² and Yoshinobu KUBOTA¹¹The Department of Urology, Yokohama City University²The Department of pathology, Yokohama City University

An 82-year-old man who had undergone transurethral resection (TUR) for superficial bladder cancer (pT1 G3) in June and July 2011 received intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy (80 mg weekly for 6 weeks) in September 2011. Seven months later, a follow-up cystoscopy revealed a slowly growing torose lesion at the site of the previous TUR. The lesion was removed by TUR in June 2012. Pathological examination showed an inflammatory response with small granulomatous lesions. The specimen stained positive for TB DNA-RTPCR. *Mycobacterium bovis* was detected from the bladder specimen and urine. He was administered antituberculous agents, isoniazid 300 mg and rifampicin 450 mg daily, for 3 months. He is well with no recurrence of bladder carcinoma and urinary cultures were negative during the follow-up.

(Hinyokika Kiyo 59 : 457-460, 2013)

Key words : BCG, Bladder tumor, Vesical tuberculosis

緒 言

BCG 膀胱注入療法は CIS や表在性膀胱癌の治療として広く用いられているが、生菌を用いているためいくつかの特徴的な副作用を生じる。BCG 感染の頻度は低いものの抗結核薬による治療を必要とする、重篤な副作用の 1 つである。今回われわれは BCG 膀胱注入療法後に膀胱粘膜の隆起を認め、最終的に BCG 感染と診断した 1 例を経験したので文献的考察を踏まえてこれを報告する。

症 例

患者 : 82歳 男性

既往歴 : 特記すべきことなし

身体所見 : 特記すべきことなし

入院時検査所見 (2012/6) : 血液一般 : WBC 8, 100/ μ l, RBC 428×10^4 / μ l, Hb 13.4 g/dl, PLT 35.2×10^4 / μ l, Na 141 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 104 mEq/l, BUN 15 mg/dl, Cre 0.87 mg/dl, CRP 0.78 mg/dl

尿沈渣 : RBC 5~9/1, WBC <1/1, 扁平上皮細胞 <1/1

現病歴 : 2011年 4 月肉眼的血尿あり近医受診。尿細胞診 class IIIa のため当科紹介となった。外来で施行した膀胱鏡では右側壁に 3 cm 大の乳頭状腫瘍を認めた (Fig. 1)。同年 6 月に経尿道的膀胱腫瘍切除術

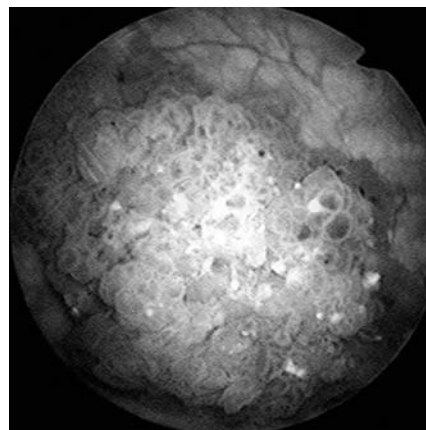


Fig. 1. Cystoscopy revealed a papillary tumor at the right bladder wall.

(TURBT) を施行。病理結果は UC G3 pT1 であった。病理結果より同年 7 月に 2ndTUR を施行。病理結果は筋層浸潤なく悪性所見なしであった。その後 BCG (イムシスト® コンノート株) 81 mg を週 1 回の割合で膀胱注入し、8 月~9 月にかけて計 6 回施行した。BCG 膀胱注入療法終了後に頻尿症状が出現したが、抗コリン薬の内服により症状の改善をみた。その後も外来にて尿細胞診と膀胱鏡で経過観察を行っていたが再発は認めなかった。2012年 4 月定期検査の膀胱鏡にて右側壁 TUR 跡に粘膜の隆起を認めた (Fig. 2)。尿細胞診は class IIIa, 尿 TB-DNA PCR は陰性であっ

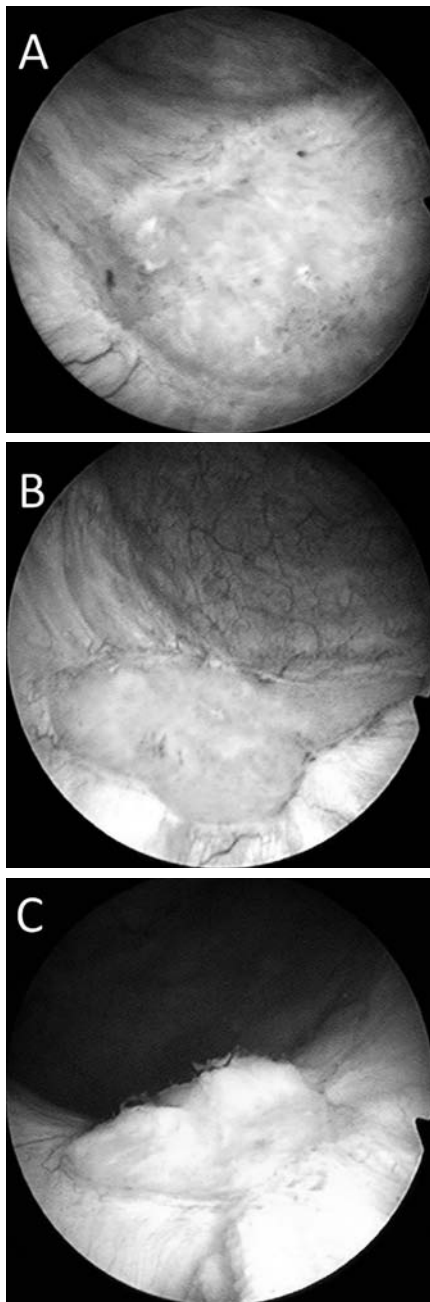


Fig. 2. A: Focal urinary bladder lesion one month after intravesical BCG treatment. B: Three months after BCG treatment, cystoscopy showed no tumor recurrence and the bladder wall is flat. C: Six months after BCG treatment, cystoscopy detected a torose lesion at the site of an earlier resection.

た。以上より膀胱癌の再発を疑い同年6月にTURBT施行。病理所見では、炎症細胞の浸潤、肉芽種性炎症を認めるものの悪性所見や類上皮細胞は認められなかった (Fig. 3)。抗酸菌染色は陰性であった。しかしTUR検体のTB-DNA PCRが陽性、TUR検体の抗酸菌培養も陽性であった。術前に採取した尿の抗酸菌培養も陽性であった。以上より膀胱結核の診断のもとに、isoniazid (INH) 300 ml/日・rifampicin (RFP) 450 mg/日内服開始。抗酸菌同定試験では、抗酸菌培養で

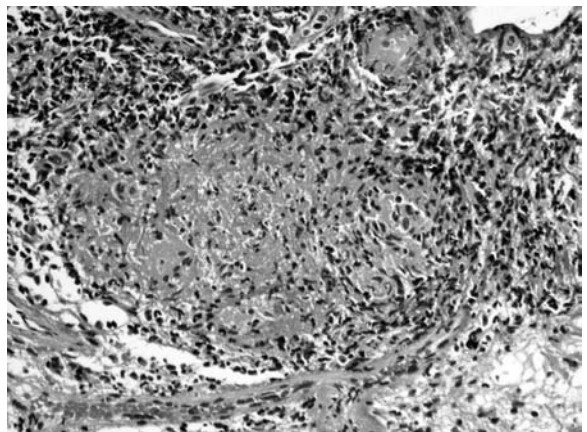


Fig. 3. Section of a bladder lesion from TUR specimen shows granulomatous and inflammatory cell. Hematoxylin and eosin. Original magnification $\times 100$.

陽性となった株は *M. bovis* BCG 株と判明した。呼吸器内科にコンサルトし、全身CT検査施行したが肺結核などの所見は認められなかった。抗結核薬2剤内服後から両下肢の筋力低下・しびれが出現したため神経内科コンサルトし、抗結核薬による副作用と判断。膀胱鏡で再発所見がなかったことから3カ月間で抗結核薬治療を終了とした。その後外来通院中であるが、再発は認めていない。また尿抗酸菌培養はその後1カ月おきに施行しているがすべて陰性である。

考 察

BCGは弱毒化 *Mycobacterium bovis* 株であり、結核に対する予防接種として開発された。その後1970年代に入り表在性膀胱癌やCISの治療に用いられるようになり、現在では本邦においてもCISに対する有効な治療法として、また表在性膀胱腫瘍の再発予防として高く評価されている。その有効性は多数報告されているものの、至適な投与方法についてはいまだに議論されている。また、BCG自体は生菌であることから、いくつかの特徴的な副作用を伴う。2006年に報告されたイムノブラダー市販後調査成績では副作用発現率は65.6%、排尿痛を筆頭に頻尿・発熱・血尿・膀胱刺激症状などが挙げられる¹⁾が、その多くは膀胱注入後1~2日で軽快するものであり、NSAIDs内服を中心とした対症療法で治癒可能である。しかし、一部にはBCG感染や反応性関節炎であるライター症候群のような重篤な副作用を起こし、治療の延期や中断を余儀なくされる場合もある。前述のイムノブラダー市販後成績調査によればライター症候群は3例の報告がありその発生率は0.1%、腎尿路性器結核は20例の報告で0.6%とされる。

NSAIDsなどで軽快しない激しい膀胱刺激症状や血尿、頻尿、発熱、肝機能障害などを伴う場合には

BCG 感染を疑い, 抗結核薬の投与で症状が治まれば結果的に BCG 感染と判断される⁴⁾. 結核菌の検出はチールニールセン染色か抗酸菌培養が一般的であるが, 感度が低いこと, 判定までに時間がかかることから治療に際しては必ずしも有効な検査方法とは言えない. 一方で PCR は前述の 2 法と比較して高感度であり, 判定も迅速で特異性も高いため治療開始の目安として有用であるとされる⁵⁾. しかしながら PCR は BCG の DNA が存在することを証明するのみであり, DNA の存在が感染を証明することではないので注意が必要である. Viveka らは 858 例の調査結果から, BCG 膀胱内注入後の患者において膀胱内に非腫瘍性病変を認めた場合にも BCG 感染を想定すべきとしている. 彼らの研究では, 858 例中 13 例において BCG 感染が認められ, 全員が男性であった. 培養時に膀胱刺激が認められたのは 6 例と約半数の症例であった.

6 例では生検が施行され, 5 例で炎症反応と肉芽腫性変化が認められた. BCG 膀胱注入から病変を認めるまでの期間は 2~34 カ月であり, 膀胱鏡で異常所見のあった症例では 10~50 mm 大の潰瘍が前回 TUR 跡に認められたとしている. 13 例全員が男性であることの原因として, 前立腺の存在が菌を留める役割を果たし, 結果として免疫系が菌を根絶することを困難にした可能性を挙げている⁶⁾. 本症例も男性であるが, 膀胱鏡の所見では潰瘍ではなく, 隆起性の病変を認めていた. そのため, 術前に膀胱癌再発か BCG 感染による変化なのか判断に難渋した.

BCG 膀胱注入療法後, BCG 感染がないにも関わらず膀胱内に定着した BCG が尿から検出されることがあり, 尿からの結核菌検出だけでは BCG 感染を起こしているとは言えない⁴⁾. BCG 膀胱注入後どれくらいの期間膀胱内に BCG 菌が存在するかについて, Lage らは BCG 膀胱注入療法から 6 週間経過した後に膀胱生検を施行し, 抗酸菌が検出されたのは 39 例中 1 例のみであり, 6 週間で膀胱内の結核菌はほぼすべて消失しているとしている³⁾. Viveka らは, 膀胱注入から 3 カ月以上経過した後に尿や生検検体から BCG 菌が検出されることは稀であるとしているが, 最長で膀胱注入から 34 カ月後に培養陽性となった症例があったと報告している⁶⁾. Bowyer らも, 膀胱注入から 16.5 カ月後に抗酸菌の残存を確認している⁷⁾. さらに BCG 膀胱注入から 5 年後に膀胱結核と診断された症例もある⁸⁾.

治療法は INH・RFP・ethambutol などの 2~3 剤の抗結核薬併用療法を 3~6 カ月連日投与することが一般的である. Pyrazinamide・cycloserine を例外として, ヒト型結核菌に効く抗結核薬はウシ型結核菌・BCG にも有効とされる⁴⁾. 井上らは BCG 膀胱注入に際して, levofloxacin を併用することで治療効果を落とさ

ずに有害事象を抑えられたとしている⁹⁾. BCG 感染の予防についてだが, 血尿が出ている場合は BCG の吸収が増加し合併症を起こすリスクが増えるため, 投与を延期すべきであると David らは述べている¹⁰⁾. 同様に免疫抑制状態では感染播種の可能性が高いため延期すべきである. また, 乱暴なカテーテル操作・膀胱生検・TURP 後 7~14 日は BCG を施行すべきではない. BCG の性交渉での感染は報告されていないが, 1 週間以内での性交渉はコンドーム着用が好ましいとされる¹¹⁾. 本症例では 82 歳と高齢であることを考慮し 2 剤内服とした. 抗結核薬の副作用と思われる末梢神経障害が出現したこと, 尿培養が陰性化し膀胱鏡でも再発所見がなかったことから, 3 カ月で投与を終了した.

結 語

BCG 膀胱注入療法後 BCG 膀胱結核を起こした 1 例を経験した. BCG 膀胱結核は BCG 膀胱注入において稀ではあるが起こりうる合併症である. BCG 膀胱注入療法後に膀胱内に隆起性病変を認めた場合には, 膀胱癌の再発以外に BCG 感染の可能性もあるため, 抗酸菌培養や PCR 検査を施行し, TURBT 施行の際には検体の抗酸菌培養を行うことも必要と考える.

文 献

- 1) 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
- 2) 黒田武史, 鯉川弥須宏, 八木拓朗, ほか, 膀胱上皮内癌に対する BCG 膀胱療法意義に関する検討. 日泌尿会誌 **82**: 900-906, 1991
- 3) Lage JM, Walter CB, David RK, et al.: Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder biopsies in Bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer. J Urol **135**: 916-919, 1986
- 4) 下田次郎: 5. 腫瘍 (外来化学療法) 【膀胱癌】. 臨泌 **62**: 205-208, 2008
- 5) 洲村正裕, 横木広幸: PCR 法により診断し得た BCG 膀胱内注入療法後前立腺炎の 1 例. 西日泌尿 **64**: 464-466, 2002
- 6) Viveka S, Leif D, Torsten S, et al.: Late Bacillus Calmette-Guerin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. BJU Int **107**: 1592-1597, 2010
- 7) Bowyer L, Hall RR, Reading J, et al.: The persistence of Bacillus Calmette-Guerin in the bladder after intravesical treatment for bladder cancer. Br J Urol **75**: 188-192, 1995
- 8) 右田敏郎, 西野整一, 奥村俊子: BCG 膀胱内注

- 入療法 5 年後に診断された膀胱結核の 1 例. 泌尿器外科 **11** : 147-151, 1998
- 9) 井上高光, 沼倉一幸, 米田真也, ほか, 膀胱温存療法 (BCG) のリスクとベネフィット. 泌尿器外科 **25** : 911-913, 2012
- 10) David LP and Anil P: Bacillus calmette Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: review of complications and their treatment. Aust N Z J Surg **68**: 340-344, 1998
- 11) Donald LL, Meijden PM, Alvaro M, et al.: Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol **147**: 596-600, 1992
- (Received on December 20, 2012)
(Accepted on March 14, 2013)