

BCG 膀胱内注入療法による結核性精巣上体炎の1例

都志見病院泌尿器科 (部長: 石津和彦)

石 津 和 彦

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 内藤克輔教授)

平田 寛, 矢野 誠司, 内藤 克輔

山口大学医学部第2病理学教室 (主任: 佐々木功典教授)

古 屋 智 子

産業医科大学泌尿器科学教室 (主任: 松本哲朗教授)

村 谷 哲 郎

株式会社キューリン (部長: 小山宣輝)

小 林 とも子

TUBERCULOUS EPIDIDYMITIS CAUSED BY INTRAVESICAL BCG THERAPY: A CASE REPORT

Kazuhiko ISHIZU

From the Department of Urology, Tsushimi Hospital

Hiroshi HIRATA, Seiji YANO and Katsusuke NAITO

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

Tomoko FURUYA

From the Department of 2nd Pathology, Yamaguchi University School of Medicine

Tetsuro MURATANI

From the Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

Tomoko KOBAYASHI

From the Testing Department, Kyurin Corporation

We describe a case of tuberculous epididymitis that occurred 35 months after completion of a course of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG). A 67-year-old man had received transurethral resection for bladder cancer in February 1997. Two weeks after the operation, a course of 8 weekly intravesical instillations of BCG (Tokyo 172 strain) was carried out between March and April, 1997. Under the diagnosis of benign prostatic hypertrophy, transurethral resection of the prostate was performed in March 1998. Multiple tuberculous nodules were histopathologically detected in resected prostatic tissues.

The patient complained of a small nodule in the right epididymal tail in August 2001. The nodule developed during 6 weeks, with spontaneous perforation of the scrotal skin and discharge of pus. The pus contained acid-fast bacilli, which were shown to be tubercle bacilli by polymerase chain reaction (PCR) with pan-mycobacterium primer. MPB64-T2, T6 and pncA-7, 11C were positive, while PT-1, 2 and pncA-7, 10 were negative by PCR. These results revealed that *Mycobacterium bovis* (BCG Organism) was the cause of the epididymitis. Drug therapy for 3 months with rifampicin, isoniazid and ethambutol was initiated in September 2001, and right orchiectomy was performed in October. Histopathological examination showed tuberculous epididymitis.

In this case, persistent BCG organisms may have reached the epididymis from the prostate, and may have been activated by immunosuppression associated with aging. In addition, PCR with species-specific primers was useful in differentiating *Mycobacterium bovis* from *Mycobacterium tuberculosis*.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 539-542, 2003)

Key words: BCG, Epididymitis

緒 言

BCG 膀胱内注入療法は表在性膀胱癌に対して有効な治療法である。しかし、BCG はウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) の弱毒株であるため、膀胱内に注入された BCG は各臓器に播種し BCG 感染症を引き起こす危険性がある^{1,2)}。今回、われわれは BCG 膀胱注入療法による結核性精巣上体炎の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：76歳，男性

主訴：右陰嚢腫大

既往歴：1971年，肺結核のため薬物治療を行った。

現病歴：1997年2月25日，膀胱癌 (TCC G1, pT1) のため，経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。再発予防の目的で，同年3月6日～4月24日，BCG 膀胱内注入療法 (Tokyo 株 172 80 mg+生食 50 ml) を週1回の割合で，計8回行った。1998年3月4日，排尿困難のため，経尿道的前立腺切除術を施行した。前立腺切除標本の中には，多数の結核結節を認めたが，治療を行わずに経過観察していた。

2001年8月10日，右陰嚢腫大に気付き受診し，右精巣上体尾部に無痛性の硬結を触知した。右精巣上体炎と診断し，レボフロキサシンを投与した。同剤の投与により精巣上体の硬結は縮小したが，中止により硬結は次第に増大し，9月26日，右精巣の硬結から陰嚢皮膚に形成した瘻孔より膿の排出を認めた。

入院時現症：右精巣上体尾部に圧痛を伴う硬結を触知した。硬結は，発赤肥厚した陰嚢部皮膚と癒着していた。発赤した皮膚に切開を加えると膿が流出してきた。前立腺は触診にて縮小しており，硬結および圧痛は認められなかった。触診にて精管に異常は認められなかった。

入院時検査成績：血中白血球 3,460/ μ ml, CRP 0.12 mg/dl, 血沈 14 mm/1時間, ツベルクリン反応 20×30 mm. 検尿および尿沈渣にて異常は認められなかった。胸部X線写真にて右上肺野に陳旧性の結核結節を認めた。

入院後経過：陰嚢部から流出した膿の塗抹検鏡により抗酸菌が検出された。Roche 社の Amplicor Mycobacteria kit³⁾ を用いた PCR 法により抗酸菌は結核菌群に属すると判定された。山崎らの発表した各種結核菌群鑑別同定用プライマーを用いた PCR 法⁴⁾ により結核菌の鑑別診断を行った。MPB64-T2, T6⁵⁾ および pncA-7, 11C⁶⁾ の PCR バンドは陽性で，PT-1, 2⁷⁾ および pncA-7, 10⁶⁾ の PCR バンドは陰性であった (Fig. 1) ため，ウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) が起因菌であると判定した。

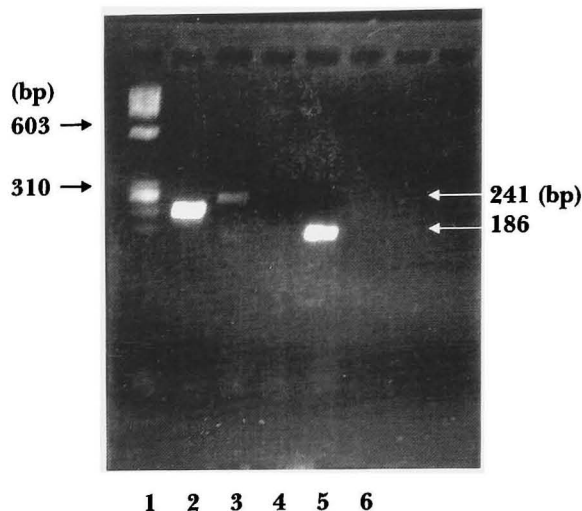


Fig. 1. The results of PCR with species-specific primers: MPB64-T2, T6 (lane 2) and pncA-7, 11C (lane 5) were positive, while PT-1, 2 (lane 3) and pncA-7, 10 (lane 4) were negative (lane 1: ϕ X174/Hae III).

以上の所見から BCG による右結核性精巣上体炎と診断し，9月27日から抗結核剤 (リファンピシン 450 mg/日，エタンブトール 750 mg/日およびイソニアシド 300 mg/日) の投与を開始した。陰嚢切開部から膿の流出が減少するのを待ち，10月11日に右精巣摘除術を施行した。右精巣上体尾部と癒着した陰嚢皮膚は同時に合併切除した。

切除標本：肉眼的には右精巣上体尾部に直径 2 cm 大の黄色調の結節を認めた。断面を入れると内部から膿の排出を認めた。組織学的には，精巣上体内に，中心に乾酪壊死をもち，類上皮細胞およびラングハンス巨細胞からなる肉芽腫を認めた (Fig. 2)。

術後経過は良好で，2001年11月28日まで上記3剤の抗結核剤を継続投与した。右精巣摘除術を施行し16か月を経た現在，BCG 感染症再発の徴候を認めない。

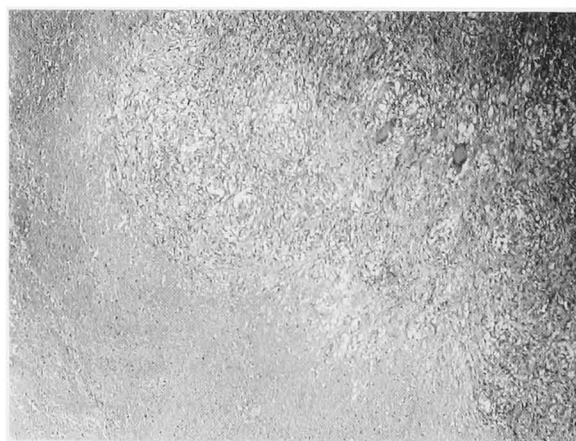


Fig. 2. Histopathological examination of the epididymis demonstrates caseating necrosis and granuloma comprising epithelioid cells and Langhans' giant cells.

また、経尿道的膀胱腫瘍切除術からは84カ月を経るが、尿路上皮癌の再発を認めない。

考 察

BCG 膀胱内注入療法は、膀胱上皮内癌に対する抗腫瘍効果および表在性膀胱癌に対する再発予防効果が認められている。しかし、BCG はウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) の弱毒株であるため、膀胱内に注入された BCG は、各種経路を経て、膀胱、腎、前立腺、精巣上体、肺、肝臓、骨髄、関節、皮膚、血液などに播種し、BCG 感染症を引き起こす危険性がある^{1,2)}

Lamm ら¹⁾は2,602例に BCG 膀胱内注入療法を施行し、0.4%の頻度で精巣上体炎が生じたと報告している。しかし、その詳細を記しているものは少なく、BCG 菌が起炎菌と考えられる精巣上体炎 (BCG 精巣上体炎) の報告は、われわれが検索した限りでは、自験例を含め11例にすぎない^{8,9)} BCG 精巣上体炎11例の BCG 膀胱内注入療法開始から精巣上体炎発症までの期間は10日~53カ月で、BCG 最終投与から発症までの期間は0日 (投与直後)~51カ月であった。投与中止から1年以上経過した後に発症した症例は11例中5例 (45%) で、膀胱内に注入した BCG は長期間にわたり体内に残存する可能性が示唆された。

Lamm ら¹⁾報告によれば、BCG 膀胱内注入療法による肉芽腫性前立腺炎の臨床的な発症頻度は0.9%と報告されており、BCG 菌が起炎菌と考えられる前立腺炎 (BCG 前立腺炎) は急性期に一時的な発熱や排尿障害があるだけで大抵は治癒すると言われている¹⁰⁾ しかし、BCG 膀胱内注入療法後に膀胱前立腺摘除術を施行した13例中9例 (75%) に肉芽腫性前立腺炎が、その前立腺炎の9例中7例 (77%) に抗酸菌が認められた¹¹⁾と報告されており、BCG 膀胱内注入療法による BCG 前立腺炎は潜在的には高頻度で生じていると考えられている。無症状の BCG 前立腺炎の治療は行われない¹¹⁾ため、前立腺に移行した BCG は長期間にわたり潜在する可能性があると考えられた。

BCG 精巣上体炎11例中、BCG 膀胱内注入後の前立腺の組織学的検討が可能な症例は自験例を含む4例で、全例で肉芽腫性前立腺炎を認めた。そのため、前立腺に残存した BCG が精管を経て精巣上体に波及し、BCG 精巣上体炎は引き起こされるものが多いと推定された。特に、前立腺肥大症に対して手術が行われ、尿の精管へ流入が生じた症例では、前立腺から精巣上体への BCG の移行は助長されると考えられる。

全身的化学療法、放射線治療、免疫抑制剤の使用、腎不全および低栄養などによる免疫機能の低下が BCG 感染症が発病する危険因子として挙げられてい

る¹²⁾ 自験例では、結核症の内因性再燃¹³⁾と同様に、加齢による免疫機能の低下により体内に潜在した BCG が増殖し、発病したと考えられた。

なお、本症例では、肺結核の既往があり、また BCG 最終投与から長期間を経ていたため、陰嚢部から流出した膿から抗酸菌が検出された時点では、ヒト型結核菌による内因性再燃およびウシ型結核菌による BCG 感染症の2つの可能性が考えられた。結核菌群の同定の PCR 法としては本邦では Roche 社の Amplicor *Mycobacteria* kit が使用されているが、同 kit ではヒト型結核菌とウシ型結核菌の区別はなく同様に検出される³⁾ そのため、山崎らの発表した各種結核菌群鑑別同定用プライマーを用いた PCR 法⁴⁾を行ったところ、両者の鑑別に有効であった。

結 語

今回、われわれは BCG 膀胱内注入療法に起因する精巣上体炎の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al.: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* **147**: 596-600, 1992
- 2) Steg A, Leleu C, Debré B, et al.: Systemic bacillus Calmette-Guérin Infection, 'BCGitis', in patients treated by intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer. *Eur Urol* **16**: 161-164, 1989
- 3) 翁長朝浩, 佐久本操, 仲地研吾, ほか: PCR 法を用いて結核菌を同定した BCG 膀胱内注入療法後の前立腺炎の1例. *西日泌尿* **62**: 84-87, 2000
- 4) 山崎利雄, 芳賀伸治, 赤川清子, ほか: 結核菌と BCG の鑑別同定法の確立. 国立感染症研究所ハンセン病研究センター年報 **45**: 59-62, 2001
- 5) Li H, Ulstrup JC, Jonassen TØ, et al.: Evidence for absence of the MPB64 gene in some substrains of *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun* **61**: 1730-1734, 1993
- 6) Scorpio A, Collins D, Whipple D, et al.: Rapid differentiation of bovine and human tubercle bacilli based on a characteristic mutation in the bovine pyrazinamidase gene. *J Clin Microbiol* **35**: 106-110, 1997
- 7) Portillo PD, Murillo LA and Patarroyo ME: Amplification of a species-specific DNA fragment of *Mycobacterium tuberculosis* and its possible use in diagnosis. *J Clin Microbiol* **29**: 2163-2168, 1991
- 8) 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
- 9) O' Connell HE, Russell JM and Schultz TC:

- Delayed epididymitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin administration. *Aust N Z J Surg* **63**: 70-72, 1993
- 10) 松下一男: BCG 注入療法副作用軽減のコツ—前立腺肥大症合併症例における滞留時間終了時の導尿の効果. 臨床泌尿器科のコツと落とし穴④. 阿曾佳郎編. 第1版, pp 37-37, 中山書店, 東京, 1999
- 11) 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
- 12) Linn R, Klimberg IW and Wajsman Z: Persistent acid-fast bacilli following intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* **141**: 1197-1198, 1989
- 13) 露口泉夫: 結核の感染 発病と免疫. *Mod physician* **18**: 243-247, 1998
- (Received on March 11, 2003)
(Accepted on June 8, 2003)