

類似臨床を呈した BCG 誘発肉芽腫性 前立腺炎と膀胱上皮内癌前立腺浸潤

北里大学泌尿器科（主任：馬場志郎教授）

大草 洋，入江 啓，陳 偉強，馬場 志郎

北里大学病理科

三 富 弘 之

淵野辺総合病院泌尿器科

設 楽 敏 也

CASES OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN-INDUCED GRANULOMATOUS PROSTATITIS AND PROSTATIC STROMAL INVASION OF THE BLADDER CARCINOMA IN SITU, SHOWING SIMILAR CLINICAL FINDINGS

Hiroshi OKUSA, Akira IRIE, Ikyou CHIN and Shiro BABA

From the Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

Hiroyuki MITOMI

From the Department of Pathology, Kitasato University School of Medicine

Toshiya SHITARA

From the Department of Urology, Fuchinobe General Hospital

Intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin (BCG) is the first-line therapeutic option for flat carcinoma in situ (CIS) of the bladder. Intravesical BCG instillation has been demonstrated to cause granulomatous prostatitis. Bladder CIS often also is known to show prostatic stromal invasion. We report a case of BCG-induced granulomatous prostatitis and a case of prostatic stromal invasion of bladder CIS accompanied by locally advanced prostate cancer, which showed similar clinical findings after the intravesical BCG therapy. In these 2 patients, urinary symptoms such as dysuria were prolonged regardless of anti-tuberculous medication, hard nodules were palpable at the prostate, and hypoechoic lesions were visualized by transrectal ultrasound. Both patients were treated by transurethral resection of the prostate, and the diagnoses were made by histopathological examination. Urinary symptoms were resolved in both patients after surgery, but the prostatic stromal tumor showed recurrence of growth. We report the usefulness of transurethral resection of the prostate for medication-resistant BCG-induced granulomatous prostatitis, and the importance of the correct diagnosis of prostatic stromal invasion of bladder CIS especially in the cases with concurrent prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 555-557, 2003)

Key words : BCG, Prostatitis, Carcinoma in situ

緒 言 症 例

膀胱上皮内癌 (CIS) に対する BCG 膀胱内注入療法後に、症候性肉芽腫性前立腺炎をきたした 1 例、および膀胱 CIS 前立腺浸潤が確認された 1 例を経験した。両症例は、類似した臨床像を呈しており、両者の鑑別が重要であることを含め、文献的考察も加えて報告する。

症例 1 : 肉芽腫性前立腺炎
患者 : 77 歳, 男性
既往歴 : 特記事項なし
現病歴 : 膀胱 CIS に対し 1998 年 3 月 26 日より BCG 膀胱内注入療法を施行 (BCG 80 mg/生理食塩液 40 ml×6 回)。その後、膀胱 CIS の再発および上部尿路 CIS に対して、1999 年 1 月 27 日より double-

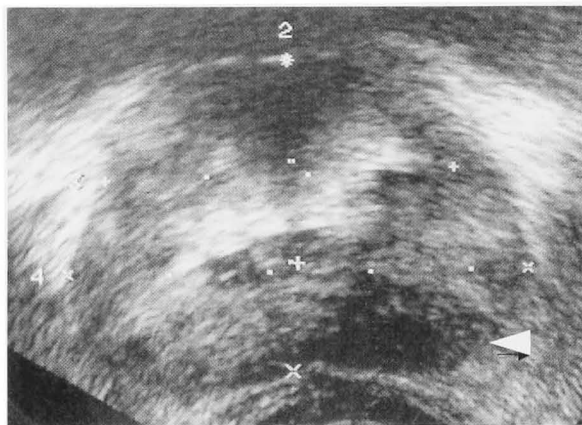


Fig. 1. Ultrasonography of the prostate (case 1) shows hypoechoic lesion (▶).

pigtail 尿管ステントを留置し膀胱尿管逆流を利用した、2コース目の BCG 膀胱内注入療法 (BCG 160 mg/生理食塩液 80 ml×6回) を施行。中等度の膀胱刺激症状認めた。その後、膀胱生検は陰性化したが、排泄尿細胞診で class 5 を認め、2000年9月13日より3コース目の BCG 注入療法 (BCG 40 mg/生理食塩液 40 ml) を開始した。2回目の BCG 注入後より強い頻尿、排尿時痛を認めたため BCG 注入療法を中断した。直腸診で前立腺に硬結を触知し、経直腸の前立腺超音波 (TRUS) で左葉に hypoechoic lesion (Fig. 1) を認めた。PSA は 1.9 ng/ml であった。肉芽腫性前立腺炎と診断し抗結核薬 (Isoniazid 300 mg/day, Rifampicin 600 mg/day) を使用した。3カ月の経過観察で症状の改善を認めないため、2000年12月21日経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を施行した。術後症状は改善し、TRUS では hypoechoic lesion が消失した。病理組織学的所見では BCG による肉芽腫性前立腺炎と診断された (Fig. 2a)。

症例 2: 膀胱 CIS 前立腺浸潤

患者: 71歳, 男性

既往歴: 膀胱腫瘍 (1988年, 詳細不明)

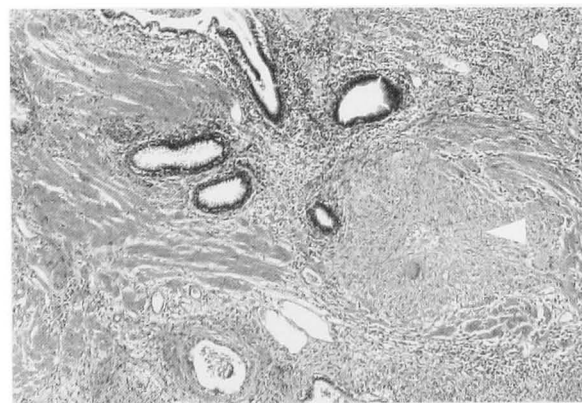


Fig. 2a. Surgical specimen of the prostate (case 1) shows noncaseating granulomas (▶). Surrounded by Langhans giant cells and epithelioid cells.

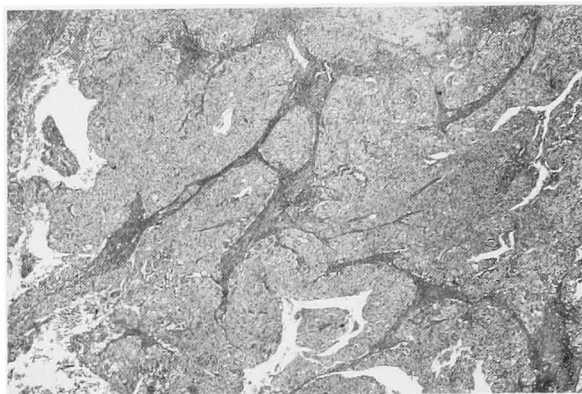


Fig. 2b. Surgical specimen of the prostate (case 2) shows diffuse transitional cells, and the findings of prostatic cancer or granuloma are not recognized.

現病歴: 1999年2月より前立腺癌 (T3NOMO, Gleason score 3+4, PSA 31.1 ng/ml) に対しホルモン療法施行中、1999年6月に膀胱 CIS と診断され、6月30日より BCG 80 mg/回の膀胱内注入療法を開始した。BCG 4回注入後より膀胱刺激症状、排尿困難認めたが、治療は継続し計6回の注入を終了した。BCG 療法後も尿細胞診では class 3~5 が継続し、BCG 抵抗性 CIS が疑われた。その後、排尿症状の増悪のため抗結核薬 (isoniazid 300 mg/day, rifampicin 600 mg/day) を使用し、9カ月経過観察したが症状は増悪、寛解を繰り返した。直腸診では前立腺に硬結を触れ、TRUS では hypoechoic lesion を認めた。PSA は 0.2 ng/ml であった。経過中膀胱前立腺全摘術を勧めたが、拒否された。前立腺病変の診断および排尿障害の解除を目的に2001年5月29日に TUR-P を施行した。病理組織学的所見では TCC, G2 で、著明な間質浸潤像を認めた。前立腺癌細胞は認められず、PSA 染色は陰性であった (Fig. 2b)。術後排尿症状は改善したが、その後腫瘍は増大傾向を示し、化学療法と放射線療法の併用療法を施行中である。

考 察

膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法に起因して前立腺に肉芽腫性炎症を認めることが知られている。Lamm ら¹⁾の報告では、症候性前立腺炎は、1,278例中17例 (1.3%) と比較的稀なものと考えられていた。しかし、前立腺生検を施行することで、実際には肉芽腫性前立腺炎が、BCG 療法施行症例の22.2~85.6% と高率に認められることが判明した^{2~3)}。肉芽腫性前立腺炎では、直腸診で前立腺に硬結を触知するとされるが、触知されるまでの期間は、Oates ら⁴⁾の報告では、初回の BCG 膀胱内注入から3~25カ月であったとしている。また TRUS で前立腺に hypoechoic

lesion を認め, その部位としては前立腺癌と同様 peripheral zone に発生することが多く, 前立腺癌と比較して多結節性に認めることが多いとされる⁵⁾ 尿培養, 尿抗酸菌染色で抗酸菌が証明されることは少なく⁶⁾, 確定診断は生検での病理学的診断によってえられる. 病理組織学的には組織内に好酸球の増加を伴わない乾酪性壊死, 非乾酪性壊死像が特徴的であり, 初回 BCG 膀胱内注入から3カ月以内の組織では乾酪性壊死を認めることが多く, その以降の時期のものでは非乾酪性壊死を認めることが多い²⁾ 肉芽腫性前立腺炎の鑑別診断として前立腺癌, 膀胱腫瘍の前立腺浸潤があげられる. 肉芽腫性前立腺炎では PSA も上昇することもある. Oppenheimer らの報告では前立腺生検により診断された肉芽腫性前立腺炎症例の PSA 値は 0.9~9.7 ng/ml (平均 4.2 ng/ml) であった⁷⁾ 膀胱 CIS の前立腺浸潤も稀ではない. 膀胱 CIS を有する膀胱全摘標本の全割による解析から26~80%に前立腺浸潤が認められたとの報告がある⁸⁻¹⁰⁾ また未分化膀胱癌の前立腺浸潤例では, 特に間質浸潤を認めた場合, 予後が不良であることも知られている.

症候性肉芽腫性前立腺炎の治療法として消炎鎮痛剤, 抗結核薬の投与があげられる. 抗結核薬は rifampicin 600 mg/day, isoniazide 300 mg/day を3~6カ月投与することが推奨されている¹¹⁾ 症例1では抗結核薬による治療に抵抗性を示し, 症状増悪のため TUR-P を施行した. 術後症状および検査所見の改善を認め保存的治療に抵抗性を示す肉芽腫性前立腺炎に対しては, 外科的治療も有効であると考えられた. 症例2では, 局所浸潤前立腺癌の合併のため, 膀胱 CIS 前立腺浸潤の診断に時間を要し, さらに根治術が考慮できなかったことから, 移行上皮癌に対する集学的治療の開始が遅れた. 本症例のごとく, 前立腺癌と膀胱癌の併発症例における, BCG 膀胱内注入療法に際しては, 肉芽腫性前立腺炎の発症および膀胱癌前立腺浸潤の両者を考慮した, 生検を含めた迅速な対応が必要であると考えられた.

文 献

- 1) Lamm LD, Stogdill BJ and Crispin RG: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* **135**: 272-274, 1985
- 2) Mukamel E, Konichezky M and Engelstein D: Clinical and pathological findings in prostates following intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol* **140**: 751-754, 1988
- 3) Stilmant M, Siroky MB and Johnson KB: Fine needle aspiration cytology of granulomatous par prostatitis induced By BCG immunotherapy of bladder cancer: *Acta Cytol* **29**: 901-966, 1985
- 4) Oates RD, Stilmant MD, Freedlund MD, et al.: Granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. *J Urol* **140**: 751-754, 1988
- 5) Miyashita H, Troncso P and Babaian RJ: BCG-induced granulomatous prostatitis; a comparative ultrasound and pathologic study *Urology* **4**: 364-367, 1992
- 6) 濱口卓也, 鎌田雅之, 執印太郎: BCG 膀胱内注入療法後に肉芽腫性前立腺炎を発症した1例. *西日泌尿* **63**: 86-88, 2001
- 7) Oppenheimer JR, Kahane H and Epstein JI: Granulomatous prostatitis on needle biopsy, *Arch Pathol Lab Med* **121**: 724-729, 1997
- 8) 若林賢彦, 岡田祐作, 濱口晃一, ほか: BCG 図膀胱内注入療法後の移行上皮癌の膀胱外進展, 再発に関する臨床的検討. *日泌尿会誌* **84**: 2146-2151, 1993
- 9) Zincke H and Farow GM: Review of Mayo clinic experience with carcinoma in situ *Urology* **26**: 39-46, 1977
- 10) Coutts AG, Grigor KM and Fowler JW: Urethral dysplasia and bladder cancer in cystectomy specimens. *J Urol* **57**: 535-541, 1985
- 11) Lamm DL, Meijden AP, Morales A, et al.: Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* **47**: 596-600, 1992

(Received on February 20, 2003)

(Accepted on June 14, 2003)