

膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法後に発症した 結核性精巣上体炎の 1 例

上阪 裕香, 高比 優子, 伊藤伸一郎
木内 寛, 市丸 直嗣
健保連大阪中央病院泌尿器科

A CASE OF TUBERCULOUS EPIDIDYMITIS AFTER BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN INTRAVESICAL INSTILLATION THERAPY FOR BLADDER CANCER

Yuka UESAKA, Yuko TAKAHI, Shinichiro ITO,
Hiroshi KIUCHI and Naotsugu ICHIMARU
The Department of Urology, Osaka Central Hospital

A 65-year-old male had undergone transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) four times for recurrent bladder cancer, and each histopathological examination revealed non-invasive urothelial carcinoma, pTa, G2. To prevent further recurrence, he received eight weekly intravesical instillations of Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Four months after the BCG therapy, he underwent cystoscopy. One week after the cystoscopy, he developed a painful and swollen left scrotum. Treatment with levofloxacin for acute epididymitis reduced the scrotal pain initially, but the pain increased and 3 months later, a fistula with suppurative discharge appeared at the bottom of the scrotum. A smear of the discharge revealed Gaffky 2, and a culture showed tubercle bacillus. Incisional drainage of the abscess and anti-tuberculosis chemotherapy for 2 months to treat tuberculous epididymitis was not completely effective. We performed a left orchiectomy with resection of the infected scrotal skin. Histopathological examination showed tuberculous epididymitis consisting of a caseating granuloma with epithelioid cells and Langhans giant cells. He received anti-tuberculosis chemotherapy for 4 months postoperatively and had no sign of recurrence 1 year postoperatively.

(Hinyokika Kyo 58 : 113-116, 2012)

Key words : Tuberculous epididymitis, BCG, Intravesical instillation therapy

緒 言

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 膀胱内注入療法は膀胱上皮内癌に対する治療とともに、筋層非浸潤性膀胱癌に対する有効な再発予防として確立している¹⁾。重篤な副作用として結核性精巣上体炎があり、その頻度は0.06~0.4%と報告され、非常に稀な合併症である^{2,3)}。結核性精巣上体炎では確定診断の材料が採取困難であることや BCG 膀胱内注入療法後1年以上経過してから発症する症例も見られることから⁴⁾診断に苦慮することが多い。今回われわれは、再発予防目的で BCG 膀胱内注入療法を施行後に結核性精巣上体炎を発症しその治療に苦慮した症例を経験したのでこれを報告する。

症 例

患者：65歳，男性
主訴：左陰囊内容腫大，左陰囊部痛
既往歴：特記事項なし

現病歴：2008年5月，無症候性肉眼的血尿を主訴に当科受診。膀胱鏡にて左側壁に長径3mmの膀胱腫瘍を認め，経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-Bt）を施行。病理組織学的診断は尿路上皮癌（UC），G2，pTaであった。2009年2月，6月，10月に膀胱腫瘍の再発を認め，いずれも TUR-Bt を施行し，いずれも筋層非浸潤性膀胱癌であった。再発予防目的に，同年10月より BCG（connaught 株 81 mg）膀胱内注入療法を開始。頻尿以外の合併症なく毎週1回計8回施行した。2010年1月，膀胱鏡施行1週間後に左陰囊腫大と疼痛が出現したため，膀胱鏡施行による細菌性精巣上体炎と診断した。検尿には異常はみられなかった。レボフロキサシン（LVFX）の投与にて疼痛は一旦改善した。同年3月の膀胱鏡後に再び左陰囊内容に違和感が出現し，4月左陰囊内容のさらなる腫大，疼痛，陰囊底部からの膿瘍自壊を認め入院となった。

入院時現症：陰囊皮膚は自壊し，乳白色の排膿が見られた（Fig. 1A）。

入院時検査所見：血液，検尿，胸部レントゲンに異



Fig. 1. A) A fistula discharging pus appeared at the bottom of the scrotum. B) Sagittal T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showed a heterogeneous, 5.5-4.2 cm mass (arrow), extending from the epididymis to the scrotum skin.

常はみられず、膿は検鏡でガフキー 2 号、結核菌 DNA, PCR で陽性、抗酸菌培養で結核菌が認められた。尿と喀痰の抗酸菌培養では結核菌を認めなかった。

MRI 所見：T2 強調画像にて左精巣上部から皮膚にかけて、5×5 cm の high intensity、内部不均一な腫瘤状陰影を認めた (Fig. 1B)。

入院後経過：結核性精巣上部炎と診断し、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) の 3 剤で化学療法を開始するとともに、排膿を促すために陰嚢皮膚の切開を加えた。排膿で疼痛は改善したものの、陰嚢皮膚からの排膿は少量のみで、入院後第45病日の MRI で膿は皮下に依然としてあり、精巣上部尾部の腫瘍がやや縮小しているのみであった。以上から抗結核化学療法と切開排膿だけでは治療効果不十分と診断し、57病日に左陰嚢内容摘除と陰嚢皮膚の合併切除術を施行した。皮膚の自壊の部位を含んだ硬結部位の周囲に 5 mm 程度のマージンを付けて皮膚切開し、内部は肉眼的に感染が疑われる黄褐色の組織を可及的に摘除した。精巣上部、精巣、皮膚は癒着していたため一塊にして摘出した。手術時間は 73 分であった。

摘除標本の肉眼的所見：精巣上部尾部から皮膚にかけて白色の結節を伴った赤褐色の病変を認めた (Fig. 2)。

病理組織診断：精巣上部尾部とそれに続く皮膚に、乾酪壊死を伴い、類上皮細胞、ラングハンス巨細胞からなる肉芽腫を認めた。精巣上部頭部や体部、精巣に病変は認めなかった。以上より結核性精巣上部炎と診断した (Fig. 3)。

術後経過：術後 4 カ月間 INH と RFP の 2 剤での抗結核化学療法を継続し、術後 1 年を経過した現在、結核病変の再発を認めていない。



Fig. 2. Macroscopic view of the resected specimen. The infection focus was located in both the epididymis and scrotum skin (arrow), whereas the testis was not involved.

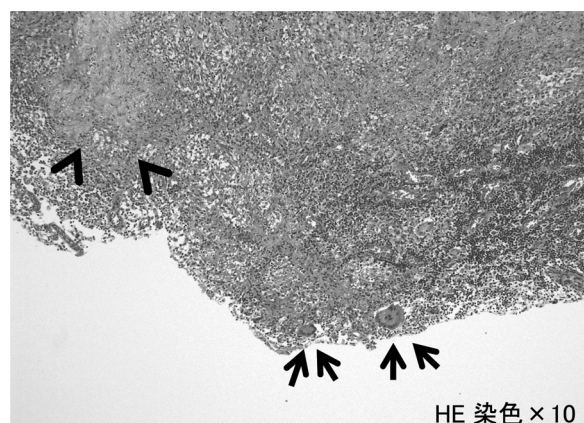


Fig. 3. Histopathologically, the resected tissue revealed tuberculous epididymitis composed of Langhans giant cells (arrow) and caseous necrosis (arrowhead).

考 察

BCG 膀胱内注入療法は筋層非浸潤性膀胱癌の再発

Table 1. Summary of the reported cases of tuberculous epididymitis after BCG instillation therapy for bladder cancer

No.	初発症状	BCG 開始から 発症までの期間	結核と診断される 前の治療・術前経過	術前抗結核 薬治療期間	手術	術後抗結核 薬治療期間
永吉ら ⁵⁾	陰嚢内容腫大・圧痛	2 カ月	抗菌薬（薬剤不明） （抗結核薬と同時に）	0.2カ月	精巣上体	36カ月
諏訪ら ⁴⁾	陰嚢内容腫大・疼痛	18カ月	抗菌薬（薬剤不明）	なし	陰嚢内容	6 カ月
岡留ら ⁶⁾	精巣上体の無痛性腫瘍	4 カ月	—	なし	精巣上体	なし
石津ら ¹⁰⁾	無痛性陰嚢腫大	5 カ月	LVFX 1 カ月, 陰嚢 皮膚自壊	0.5カ月	陰嚢内容・皮膚	1.5カ月
重原ら ⁷⁾	陰嚢内容腫大・疼痛	0.4カ月	LVFX 1 カ月, 腫大 増強	1 カ月, 腫大増強	右陰嚢内容, 左 精巣上体, 皮膚	6-9 カ月
小泉ら ⁸⁾	無痛性陰嚢内硬結	1 カ月	—, 陰嚢皮膚自壊	なし	陰嚢内容・皮膚	9 カ月
水野ら ⁹⁾	陰嚢内容腫大・疼痛	0.2カ月	—, 陰嚢皮膚自壊	1 カ月	陰嚢内容・皮膚	3 カ月
自験例	陰嚢内容腫大・疼痛	4 カ月	LVFX 3 カ月, 陰嚢 皮膚自壊	2 カ月, 改善なし	陰嚢内容・皮膚	4 カ月

予防として確立されており, 副作用発現率は65%, そのうち92%は非重篤なもので, 忍容性が非常に良い³⁾. しかし, 腎および尿路障害や BCG 感染などの重篤な合併症が5%程度に起こりうる³⁾. BCG 膀胱内注入後の重篤な合併症の1つである結核性精巣上体炎は発症率が非常に低く, Lamm らの報告では BCG 膀胱内注入療法を受けた2,602人のうち, 結核性精巣上体炎を発症したのは10人 (0.4%) であり, 大島らは乾燥 BCG 膀胱内用「日本株」で治療を受けた3,377人のうち2人 (0.06%) であったと報告している^{2,3)}.

これまでに本邦で報告された膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法後の結核性精巣上体炎の7例と自験例の要約を Table 1 に示す⁴⁻¹⁰⁾. 初発症状はいずれも陰嚢内容腫大であり, 半数は無痛性であった. 発症までの期間は BCG 注入治療中が半数, 残りの半数は注入終了後に起こり, 1年半後に出現した症例もある. 治療中であってもすぐに結核性精巣上体炎と診断するのは困難で, これは頻度が稀であることや, 結核と診断するための検体採取が困難であるためと考えられる. 自験例のように陰嚢皮膚の自壊で検体の採取ができることによって診断されるものもあった. 多くの症例で細菌性精巣上体炎を鑑別するために, 抗菌薬が投与されている. 自験例でも確定診断がつかない段階で細菌性精巣上体炎を疑って, LVFX を投与しており, 一時的には症状の改善が見られていた. LVFX は結核の保険適応はないが, 結核菌に対して感受性があり, 多剤耐性結核や抗結核薬の長期投与による重篤な副作用がある場合の二次薬として結核病学会のガイドラインにも示されている¹¹⁾. 自験例でも LVFX である程度の症状の改善が見られたために細菌性精巣上体炎を早い段階で鑑別することが困難であったと考えられる. 報告症例では結核性精巣上体炎が抗菌薬投与のみで治癒した症例の報告はなかったが, 結核を確定診断するための組織がないために報告されていない可能性があ

る. 炎症のみで膿瘍ができていない状態で抗結核薬による治療を開始できていれば, 化学療法のみで治癒する可能性もあったのではないかと考えられる. 現時点では結核性精巣上体炎の治療において手術が必須であるかは不明である.

結核性精巣上体炎を発症するメカニズムとしては精管経由の逆行性感染が考えられる. BCG に起因すると考えられる結核性精巣上体炎を起こしている症例で前立腺の組織学的検討が可能であった全例で肉芽腫性前立腺炎を認めたという報告¹⁰⁾や, 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という報告¹²⁾があり, BCG 膀胱内注入療法による BCG 前立腺炎は潜在的に高頻度に生じており, 前立腺に残存した BCG が精管を経て精巣上体に波及し結核性精巣上体炎を引き起こしていると推測される. 経尿道的前立腺切除後, 精巣上体炎の既往などの精管の易逆流状態にあること, また前立腺肥大症などの排尿障害や残尿量の増加がある状態にあることなどがリスクファクターとして考えられる⁷⁾. しかし, 自験例ではいずれのリスクファクターもみられなかった.

2009年に改訂された結核医療の基準によると, 肺外結核の治療は肺結核の化学療法に準じ, 化学療法が原則で, 化学療法のみで十分でない場合に外科的療法を検討するとされている¹³⁾. 化学療法は INH, RFP およびピラジナミド (PZA) にストレプトマイシン (SM) また EB を加えた4剤併用療法を2カ月間行い, その後 INH および RFP の2剤併用療法をさらに4カ月間行う¹³⁾. 乾燥 BCG 膀胱内用「日本株」の市販後調査によると BCG 後感染では INH と RFP の2剤で治療されていた症例が多かったと報告されているが, BCG で用いるウシ型結核菌は PZA に対して感受性がないため, INH, RFP の2剤に SM か EB を加えた3剤併用療法を勧めている¹⁴⁾. 本症例では既往歴

に結核がなく、BCG 注入前のツベルクリン反応も陰性であり、周囲にも結核感染者がいなかったため、臨床的に BCG 膀胱内注入によるウシ型結核菌感染と考えられ、膿のウシ型結核菌 PCR は施行しなかった。手術では、精巣と精巣上体の癒着がなく、病変が精巣上体のみと考えられる症例は精巣上体のみを摘出したものもあったが^{5,6)}、病変が大きい場合や陰嚢皮膚が自壊したものは陰嚢内容と皮膚の合併切除を行っている。術後の抗結核化学療法は 1 例を除く全例で行っており、結核菌残存による術後再発の危険性を回避するためと考えられる。また、結核療法の基準でも手術の実施に際して、化学療法の併用が必要であり、術後には耐性菌に留意しながら、化学療法施行が勧められている¹³⁾。

本症例では外来通院時には自壊はなく、とくに感染対策は行っていなかった。エコー検査時に自壊したため、即日入院として以後個室管理とした。感染性結核に接触した人に対する健診ガイドラインによると、結核菌に感染している組織は通常感染源とはならない¹⁵⁾ため、病棟では MRSA に準拠したガウンテクニックと汚染物の管理をした。開放性結核膿瘍の洗浄はエアロゾルを発生させる処置となるので行わず、手術中は電気メスを使うなどしてエアロゾルを発生させる可能性がある¹⁵⁾ため、N95 を着用し少人数で陰圧部屋にて手術を施行した¹⁶⁾。

本症例では、BCG 注入療法施行から約 1 年後の 2011 年 1 月に膀胱内再発して TUR-Bt を施行している。病理組織学的所見は UC, G2, pTa で BCG 膀胱内注入療法以前の組織と変化はなかった。調べた限りでは自験例以外では BCG 膀胱内注入療法後の膀胱癌再発は 1 例も報告されていないが、症例も少なく、報告例の結核性精巣上体炎発症後の経過観察期間も短い。結核性精巣上体炎の罹患の有無と BCG 膀胱内注入療法の効果との関連はよくわかっていない。

LVFX が精巣上体炎に効果的であってもやや不十分な効果であると感じた時点で、なるべく早期に結核性精巣上体炎を疑うことが必要である。

結 語

BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性精巣上体炎の 1 例を報告した。

本論文の要旨は第 211 回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al.: Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* **178**: 2314-2330, 2007
- 2) 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
- 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 使用成績調査. *泌尿器外科* **19**: 1409-1420, 2006
- 4) 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
- 5) 永吉純一, 大園誠一郎, 米田竜生, 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
- 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) 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
- 8) 小泉貴裕, 中西良一, 田上隆一, ほか: BCG 膀胱内注入療法により生じた精巣上体結核の 1 例. *泌尿紀要* **54**: 625-627, 2008
- 9) 水野孝祐, 西山直隆, 柳瀬雅裕, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性精巣上体炎. *臨泌* **64**: 505-507, 2010
- 10) 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
- 11) 重藤えり子, 吉山 崇, 藤兼俊明, ほか: 結核治療におけるレボフロキサシンの使用方法について「結核医療の基準」の見直し, 2008 年への追補 (2). *結核* **85**: 7, 2009
- 12) 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
- 13) 厚生労働省告示第 16 号: 結核医療の基準. 平成 21 年 1 月 23 日改正, 2009
- 14) 日本ビーシージー製造(株): イムノブラダー膀胱注用 80 mg および 40 mg 添付文書. 2006 年 6 月改訂 (第 3 版), 2006
- 15) 伊藤邦彦, 大角晃弘, 加藤誠也, ほか: 感染性結核に接触した人に対する健診ガイドライン. 2005
- 16) 満田年宏: 医療環境における結核菌伝播予防のための CDC ガイドライン. メディカ出版, 2006

(Received on July 21, 2011)

(Accepted on October 3, 2011)