

両側腎盂癌に対する BCG 腎盂内灌流療法中に 結核性肉芽腫が疑われる腫瘤を形成した 1 例

小林 進, 堀 淳一, 岡崎 智, 橋爪 和純
渡邊 成樹, 和田 直樹, 北 雅史, 安住 誠
岩田 達也, 松本 成史, 柿崎 秀宏
旭川医科大学腎泌尿器外科学講座

A CASE REPORT OF SUSPECTED TUBERCULOUS GRANULOMA IN THE KIDNEY AFTER BCG PERFUSION THERAPY FOR UROTHELIAL CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS

Shin KOBAYASHI, Junichi HORI, Satoshi OKAZAKI, Kazumi HASHIZUME,
Masaki WATANABE, Naoki WADA, Masafumi KITA, Makoto AZUMI,
Tatsuya IWATA, Seiji MATSUMOTO and Hidehiro KAKIZAKI

The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

A 66-year-old male patient was referred to our hospital for bilateral renal pelvic tumors. Ureteroscopic biopsy revealed urothelial carcinoma (UC) of low grade (G1) of the renal pelvis. Renal sparing treatment with systemic chemotherapy and percutaneous tumor resection was performed. However, during subsequent follow up, a recurrent tumor was found on the left ureter. After ureteroscopic laser ablation of the tumor, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) perfusion therapy (once a week, total 6 weeks) was performed via a single J ureteral catheter with no adverse events. Later, another recurrent recurrence was found on the right ureter, and was managed by ureteroscopic laser ablation followed by BCG perfusion therapy via a single J ureteral catheter. However, the patient developed high fever with chill from the day after initial BCG perfusion therapy on the right side. Although we started antibiotics, high fever continued. Then anti-tuberculous drugs were administered and his condition was improved. Computed tomographic scan revealed a right renal mass 57 mm in diameter, which was consistent with tuberculous granuloma. The tuberculous granuloma persisted despite the continuation of anti-tuberculous drugs. In exceptional cases of upper tract UC such as single kidney and bilateral tumor, BCG perfusion therapy has been used as adjunctive treatment to cure or prevent UC. However, dosages and administration methods of BCG perfusion therapy for upper tract UC still remain to be standardized. Serious adverse events after BCG perfusion therapy require prompt and proper management including the use of anti-tuberculous drugs.

(Hinyokika Kyo 62 : 25-28, 2016)

Key words : Bacillus Calmette-Guerin, Upper urinary tract tumors, Tuberculous granuloma

緒 言 症 例

上部尿路癌に対する標準治療は腎尿管全摘除術であるが、両側発生・単腎（機能的単腎を含む）・手術拒否症例などにおいてはマイトマイシン（MMC）あるいは BCG の腎盂内灌流療法を行っている報告が散見される。しかし、これら腎盂内灌流療法における最適な薬剤や適切な薬剤投与方法および投与量に関してはまだ標準化されておらず、合併症も報告されている。

今回、われわれは両側同時発生の腎盂癌に対する BCG 腎盂内灌流療法後に結核性肉芽腫と思われる腫瘤を形成した 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

患 者 : 66歳, 男性

既往歴および家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2011年 6 月に、無症候性肉眼的血尿で近医を受診し、超音波検査で右腎盂腫瘍を指摘され当院紹介となった。当院の CT (Fig. 1) において両側腎盂腫瘍が疑われたため、同年 7 月に両側尿管鏡・左腎盂腫瘍生検を施行した（右は尿管狭窄のため尿管鏡が挿入できなかった）。病理所見は尿路上皮癌（UC）、G1 であり、間質浸潤を認めなかった。また、両側分腎尿および膀胱尿細胞診は陰性であった。画像上明らかな転移を認めなかったことから両側腎尿管全摘除術を提示したが、患者は腎温存を強く希望した。そのため、



Fig. 1. Abdominal enhanced CT scan showing renal pelvic tumors on both sides.

腫瘍縮小およびその後の腎温存手術の可能性を考慮し、化学療法としてゲムシタビンとシスプラチンを組み合わせた GC 療法を 3 コース施行したが、腫瘍の縮小は認められなかった。さらに、パクリタキセル・イホマイド・ネダプラチンを組み合わせた TIN 療法を 1 コース施行したが、著明な腫瘍縮小効果を認めなかった。患者には再度両側腎尿管全摘除術を勧めたが、腎温存治療の希望は変わらなかった。CT では腫瘍の volume は多いものの、生検結果からは low grade, low stage の腫瘍である可能性を考慮し、2 期的に両側経皮的腎盂腫瘍切除術を施行した。病理所見は両側ともに UC, low grade, pTa であった。再発予防目的に両側とも腎瘻経路で MMC 40 mg を生理食塩水 40 ml に溶解し、体表から 40 cm の高さから 1 時間かけて 2 週間ごとに 6 回注入し、尿管鏡で再発がないことを確認した後に腎瘻を抜去した。経過中に MMC 灌流療法の副作用を認めなかった。

2013年 4 月、定期評価目的の尿管鏡にて左腎盂尿管移行部に小径の乳頭状腫瘍の再発を認め、尿管鏡下に laser ablation を施行した。8 月から再発予防目的に左尿管ステント (Single J, 7 Fr) 留置下に BCG を初回 40 mg、2 回目以降 80 mg で週 1 回計 6 回腎盂内に注入し、副作用なく完遂した。しかし、2013年12月に評価目的で行われた両側尿管鏡において左側には再発を認めないものの、右側に尿管腫瘍の再発を認め、生検にて UC, G1, 間質浸潤を認めるという結果であった。左同様に尿管鏡下に laser ablation にて腫瘍を切除した後、右尿管ステント (Single J) 留置下 BCG 腎盂内注入を行った。

透視下に右尿管に single J カテーテル (8 Fr) を挿入し、左側と同様に Gianluca¹⁰⁾ らの報告に準じて BCG 40 mg を生理食塩水 50 ml に溶解し 1 時間で自然滴下による腎盂内灌流を行った。翌日より 39°C の発熱あり、イミペネム/シラスタチンの投与を開始した。尿培養は陰性で、抗酸菌培養にてガフキー 1 号相当の結核菌の検出があったことから、BCG 腎盂内灌



Fig. 2. Abdominal enhanced CT scan showing a 57 mm mass in the right kidney.

流療法による播種性 BCG 感染症として、投与後 3 日目から抗結核薬のイソニアジド 300 mg + リファンピシン 450 mg + エタンブトール 375 mg の 3 剤併用療法を開始した。その後一旦解熱したが、投与後 14 日目で再び発熱を認めた。CT にて右腎に 57 × 35 mm の腫瘍性病変認めた (Fig. 2)。その後抗結核薬を増量したものの発熱が継続したことから、投与 16 日目でレボフロキサシン 500 mg とプレドニゾロン 20 mg の併用も同時に開始した。発熱・倦怠感が徐々に改善したため、プレドニゾロンは投与 24 日目で終了し、レボフロキサシンも 1 カ月で終了とした。その後は外来通院で抗結核薬の内服を続けているが、右腎の腫瘍性病変はやや縮小傾向ではあるものの、BCG 注入後から 5 カ月が経過した時点でまだ残存が確認されている。

考 察

本症例の経過において、左側では副作用なく施行できた BCG 腎盂内灌流療法が、右側では 1 回の投与で播種性 BCG 感染症から結核性肉芽腫と思われる腫瘍を形成するという合併症を引き起こすに至った。原因として、初回の尿管鏡精査の際に、右尿管は狭窄により尿管鏡が挿入困難であった経緯もあり、BCG のドレナージ不良のため腎盂内圧の上昇から血中への BCG の逆流が起きた可能性が考えられた。また、抗結核薬の投与開始が発熱から 3 日目とやや遅かったことも、病状の重篤化につながったことが推察される。発熱時より即座に抗結核薬投与を開始していれば、このような重篤な副作用を回避できたかもしれない。しかし、過去の報告では BCG 投与後に発熱を認めた症例のうち、抗生剤治療を要するものは少なく、抗結核薬を使用しているものはさらに稀であり、抗結核薬の開始時期については判断に苦慮するところである。

自験例では BCG 腎盂内注入後に形成された腫瘍を病理学的に検討していないため、結核性肉芽腫の確定診断には至っていない。BCG 腎盂内灌流療法翌日から発熱を認め、尿培養が陰性であったこと、BCG 腎盂内注入前の CT では認めていなかった急速増大する

Table 1. Literature on methods and side effects of BCG perfusion therapy

Study	No of renal units	Method of administration	Administration time	Dose (BCG mg/saline ml)	Side effect
Sharpe, et al. ¹⁾	17	Ureteral catheter	1 hour	360/150	Fever (1), Hematuria (3)
Yokogi, et al. ²⁾	8	Ureteral catheter (3), Nephrostomy (5)	2 hour	80/80	Renal tuberculosis (1, 0), Ureteric stricture (1, 0)
Nishino, et al. ³⁾	6	Ureteral catheter (3), JJ stent (3)	2 hour	80/100	Fever (1, 3)
Nonomura, et al. ⁴⁾	11	JJ stent	—	80/40	Fever (4)
Okubo, et al. ⁵⁾	14	Ureteral catheter (12), Nephrostomy (2)	1 hour	40/50	Ureteric stricture (2, 0)
Irie, et al. ⁶⁾	9	JJ stent	—	1-2 mg/ml (80-200 ml)	Fever (2), Hematuria (2), Arthritis (1)
Miyake, et al. ⁷⁾	16	Ureteral catheter (2), JJ stent (9), Nephrostomy (5)	2 hour	80/80	Fever (9)
Hayashida, et al. ⁸⁾	11	Ureteral catheter (2), JJ stent (4), Nephrostomy (4)	1 hour	0.8-1.6 mg/ml	Fever (9), Hematuria (2)
Kojima, et al. ⁹⁾	17	Ureteral catheter (1), JJ stent (16)	1 hour	80/40	Fever (3), Hematuria (3), Creatinine elevate (1)
Giannarini, et al. ¹⁰⁾	64	Nephrostomy (64)	2 hour	360/150 or 243/150	Fever (5), Pericarditis (1), Hematuria (1), Infection (2), Septicaemia (2)

57×35 mm の腫瘍性病変を認め、内部は充実性で液体成分を認めなかったことなどから、細菌性感染症による腎膿瘍は考えにくく、結核性の肉芽腫が急速進行の腎腫瘍などの可能性が考えられた。状況次第で腫瘍の生検も考慮されるべきところではあるが、抗結核治療により感染が沈静化され、また腫瘍の増大がないことから、積極的な生検は不要と判断した。

上部尿路灌流療法における投与方法に関する諸家の報告を Table 1 にまとめた。投与経路としては、腎瘻経由の順行性の薬剤投与、single J カテーテル経由の逆行性投与、そして尿管 double J スtent留置下での膀胱尿管逆流を期待した膀胱内投与の 3 種類が報告されている。これらの報告から、投与経路・投与濃度・投与時間につき記載があるものを集計、比較したものが Table 2 である。腎瘻経由の順行性投与に比べて、single J カテーテル、尿管 double J スtentによる逆行性投与の方が合併症の頻度が高いことがうかがえる (Table 2)。Irie⁶⁾ らは腎盂内圧の上昇による腎盂から腎洞への逆流が合併症の原因ではないかと述べている。Mori¹¹⁾ らは BCG 腎盂内灌流後の再発のため摘出した腎臓に結核結節の形成を認めたことを報告している。腎瘻経由の投与であれば、もともと尿路の通過障害がない限り速やかに膀胱へと流出し、腎盂内圧の上昇は比較的軽度であることが予想される。しかし、double J スtent経由の逆行性投与の場合は逆流による圧上昇が起り、また膀胱内に投与した BCG がどの程度腎盂内に到達するのか予測が困難である。Single J カテーテル経由の投与の場合は、注入速度により大きく圧が変化するほか、カテーテルが留置してあるためドレナージ不良が起きやすいことが予想される。尿管スtent留置後のドレナージの状態を予測す

るために、尿管スtent留置時に BCG の注入速度に準じて造影剤を点滴する方法なども考慮されるが、ドレナージの良し悪しを正確に予測することは必ずしも容易ではないであろう。さらに double J スtentや single J カテーテルを複数回留置することにより尿管狭窄を起こす可能性もあるため、腎瘻経由の投与に比べ合併症の頻度が高いものと推察される。一方、投与濃度や投与時間の違いによる合併症の頻度の差は認められなかった (Table 2)。EAU のガイドラインによると、合併症や治療の不確実性の観点から、尿管 double J スtentや single J カテーテルを使用した投与方法は推奨されておらず、腎瘻経由の順行性投与が望ましいとされている。しかし、投与時間、薬剤の濃度に関する記載はない。腎瘻造設を安全に行うためには水腎症の存在が望ましいが、水腎症のないケースにおける腎瘻造設のリスクも考慮されるべきであろう。自験例では MMC 投与時は腎瘻経由での投与であり、副作

Table 2. Statistical analysis of the prevalence of side effects according to perfusion methods, administration time and dose of BCG

Method	No of renal units	Side effect n (%)	P (t-test)
Retrograde	72	28 (39)	—
Antegrade	71	11 (15)	0.002
Administration time	No of renal units	Side effect n (%)	P (t-test)
1 hour	59	24 (41)	—
2 hour	94	26 (28)	0.095
Dose (BCG mg/saline ml)	No of renal units	Side effect n (%)	P (t-test)
1 (mg/ml) ≥	44	17 (39)	—
1 (mg/ml) <	109	26 (24)	0.066

用なく経過したが、BCG 投与時はすでに腎瘻は拔去されており、single J カテーテルによる逆行性投与を選択せざるを得なかった。諸家の報告およびEAU のガイドラインから、安全な投与方法としてはやはり腎瘻経由での投与が第一選択となると考えられるが、投与方法についてまだ標準化されていないのが現状である。投与濃度および投与量も含め、今後の検討が必要である。

本症例では、腫瘤を形成した右側に対するBCG 注入療法の再試行は不可能であり、内視鏡による可及的切除でコントロール不能の場合には、右腎尿管全摘術による治療が不可避と考えられる。今後は3カ月ごとの尿管鏡検査による再発の評価が望ましいと考えている。

BCG 腎盂内注入の際にあらかじめ抗結核薬を予防投与することでBCG による結核感染のリスクを予防・軽減できる可能性はあるが、これまでに予防的抗結核薬の有用性に関する報告はなく、今後の検討課題であろう。

結 語

Single J 尿管カテーテル挿入下でのBCG 腎盂内灌流療法により、結核性肉芽腫と思われる腫瘤を形成した1例を経験した。上部尿路腫瘍に対するBCG 灌流療法の適切な投与経路、投与時間、投与濃度に関する今後の検討が必要と思われる。

本論文の要旨は、第388回日本泌尿器科学会北海道地方会で発表した。

文 献

- 1) Sharpe JR, Duffy G, Chin JL, et al.: Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *J Urol* **149**: 457-459; discussion 459-460, 1993
- 2) Yokogi H, Wada Y, Mizutani M, et al.: Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Br J Urol* **77**: 676-679, 1996
- 3) Nishino Y, Yamamoto N, Komeda H, et al.: Bacillus Calmette-Guerin instillation treatment for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *BJU Int* **85**: 799-801, 2000
- 4) Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, et al.: Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* **38**: 701-704; discussion 705, 2000
- 5) Okubo K, Ichioka K, Terada N, et al.: Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: long-term follow-up and natural course in cases of failure. *BJU Int* **88**: 343-347, 2001
- 6) Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al.: Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* **59**: 53-57, 2002
- 7) Miyake H, Eto H, Hara S, et al.: Clinical outcome of bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Int J Urol* **9**: 677-680, 2002
- 8) Hayashida Y, Nomata K, Noguchi M, et al.: Long-term effects of bacille Calmette-Guerin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. *Urology* **63**: 1084-1088, 2004
- 9) Kojima Y, Tozawa K, Kawai N, et al.: Long-term outcome of upper urinary tract carcinoma in situ: effectiveness of nephroureterectomy versus bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int J Urol* **13**: 340-344, 2006
- 10) Gianluca G, Thomas MK, Frederic DB, et al.: Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with on-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* **60**: 955-960, 2011
- 11) 森 啓高, 宮地文也, 高橋雅彦, ほか: 上部尿路上皮腫瘍に対するBCG 灌流療法の経験. *泌尿紀要* **42**: 257-261, 1996

(Received on June 22, 2015)
(Accepted on September 4, 2015)