

抗リウマチ薬の再開により症状が増悪した BCG 膀胱注入療法による尿路 BCG 感染症の一例

新小倉病院泌尿器科¹⁾ 新小倉病院リウマチ内科²⁾ 九州がんセンター病理診断科³⁾

産業医科大学泌尿器科学教室⁴⁾

室岡和樹^{*1)}・濱砂良一¹⁾・山村走平¹⁾・木村光一²⁾・山口絢子²⁾

古賀 裕³⁾・塚本 浩²⁾・藤本直浩⁴⁾

(受付日: 2021 年 10 月 29 日, 受理日: 2022 年 2 月 25 日)

抄録:

症例は 54 歳, 男性。関節リウマチ症 (Rheumatoid arthritis: RA) にてメトトレキサート (Methotrexate: MTX) とトシリズマブ (Tocilizumab: TCZ) による治療が行われていた。尿潜血にて当科を受診し, 膀胱癌と診断され経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of bladder tumor: TURBT) が行われ, 病理結果は Urothelial carcinoma (UC), G2 > G3, pT1 + Tis であった。MTX と TCZ を中止し 2 週間後から, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入を 8 回行った。以降, 膀胱粘膜の発赤, 白苔の出現を認め, 2 回の膀胱粘膜の生検を行うも, 膀胱癌の再発を認めなかった。膀胱注入 10 カ月後, MTX を再開したが, 膀胱注入 16 カ月後に両側水腎症, 腎機能低下を来した。両側尿管ステント, 左腎瘻造設術を施行するも改善せず, 尿の Ziehl-Neelsen 染色よりガフキー 3 号を検出し, さらに尿中の結核菌群の核酸増幅法検査 (Tb-PCR) が陽性であった。水腎症は尿路 BCG 感染症に伴う尿道狭窄が原因であったと考えられた。MTX の中止および抗結核療法 (イソニアシド+リファンピシン) を開始し, 膀胱注入後 27 カ月後に改善した。膀胱粘膜の生検を行った病理標本を Ziehl-Neelsen 染色により再検討したところ, MTX 再開前の病理組織から, 抗酸菌が検出されていた。

(西日泌尿, 84: 426-431, 2022)

キーワード: BCG 膀胱注入療法, 尿路結核, 抗リウマチ薬

緒 言

中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する TURBT 後の補助治療として BCG の膀胱内注入療法は推奨されている¹⁾。BCG の抗腫瘍効果は, BCG を取り込んだ膀胱癌細胞による抗原提示とサイトカイン放出, また樹状細胞の活性化による細胞障害性免疫が関与している²⁾。しかし, BCG は弱毒化した *Mycobacterium bovis* 株であり, 免疫抑制状態における投与は禁忌, または注意をして行う必要があるといわれてきた³⁾。近年, RA に対する治療の進歩により, MTX や生物学的製剤を使用する患者数は増加している。これは膀胱癌を併発している RA 患者においても例外ではない。RA 患者における尿路上皮癌を含む悪性腫瘍の発生頻度は一般人口と変わら

ないといわれる⁴⁾。RA 患者に膀胱癌が発生した場合の BCG 膀胱注入療法は, 治療選択の一つとして推奨はされる⁵⁾ものの, 免疫抑制剤の中止や再開, BCG 膀胱注入療法のタイミングなど明確に記載されたガイドラインは見当たらない。今回, 我々は RA に合併した膀胱癌患者に BCG 膀胱注入療法を行い, その後抗リウマチ薬を再開した結果, 尿路 BCG 感染症の急激な増悪を来した症例を経験したので, 抗リウマチ薬の投与再開時期を含めて文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 54 歳, 男性

既往歴 RA, 2 型糖尿病, 高血圧症, 慢性副鼻腔炎

使用薬剤 MTX 6 mg/週, TCZ 560 mg/月, 葉酸 5 mg/日, オロパタジン塩酸塩 10 mg/日, ファモチジン 20 mg/日, アムロジピンベシル酸塩 5 mg/日, L-カルボシステイン 1000 mg/日, ベザフィブラート 200 mg/

* 〒 803-8505 福岡県北九州市小倉北区金田 1 丁目 3 番 1 号
TEL 093-571-1031, FAX 093-591-0553

日

身体所見 特記すべきことなし**検査歴** T-SPOT 陰性（7年前：MTX 導入前）

現病歴 10年前より、RA にてリウマチ内科へ通院していた。尿潜血を指摘され、尿細胞診を提出したところ尿路上皮癌が疑われたため、X 日に当科を紹介された。膀胱鏡にて右側壁に丈の低い乳頭状腫瘍を認めたため、X + 1 カ月に TURBT を施行した。病理結果は UC, G2 > G3, pT1 + Tis であった。内視鏡所見から、T1 病変は局限しており、CIS 病変は周囲に広く分布していた。術後補助療法として BCG 膀胱注入療法を行う方針とした。RA に対して、7年前より MTX、5年前より TCZ を使用しており、リウマチ内科と協議し、これら 2 剤を 2 週間休薬し、X + 2 カ月に BCG 膀胱注入療法を開始した。BCG（イムノブラダー[®] 東京株）40mg を週 1 回膀胱注入し、合計 8 回施行した。その後は外来にて尿細胞診と膀胱鏡で経過観察を行っていた。

治療経過 X + 10 カ月の膀胱鏡にて発赤、易剥離性を伴う膀胱粘膜と TUR 跡に白苔の付着を認めたため、膀胱ランダム生検を施行した。病理所見は、慢性炎症を伴う肉芽組織であり、悪性所見や類上皮細胞結節、乾酪壊死などの尿路結核を疑う所見は認めなかった（Fig. 1）。X + 12 カ月に左水腎症が出現し、同月に膀胱ランダム生検と左尿管ステント留置を施行し、水腎症は改善した。病理所見は、類上皮細胞肉芽腫を認めた。X + 14 カ月に RA の症状増悪を認めたため、MTX 6 mg/週を再開した。この際の尿細胞診にて、術後初めて atypical cell を指摘された。X + 16 カ月に外来にて左尿管ステント抜去を施行したが、その 1 カ月後に左水腎症の再発を認め

た。膀胱癌の再発を疑い、X + 19 カ月に膀胱ランダム生検と左尿管ステントの再留置を施行した。膀胱粘膜は白苔に覆われており、膀胱頸部は白色調であり、軽度狭窄様であった（Fig. 2）。病理所見は、前回同様であった。X + 20 カ月に血液検査で腎機能低下を認め、両側水腎症が出現した。CT 検査では、膀胱壁が全周性に肥厚し、両側水腎水尿管を呈し、尿管は膀胱尿管移行部まで拡張を認めた（Fig. 3）。同月に MTX を休薬し両側に尿管ステントを留置するが、腎機能低下はさらに悪化した。両側水腎症の改善もないため、X + 21 カ月に経皮的左腎瘻造設術を施行した。X + 22 カ月に膀胱ランダム生検を施行し、術中所見で膀胱粘膜全周の白苔の付着とともに振子部尿道から膀胱頸部にかけて白色調を呈した狭窄があり（Fig. 4）、腎機能低下と両側水腎症は尿道狭窄に伴うものと判明し、尿道カテーテルを留置した。ここで初めて尿路 BCG 感染症を疑い、その際の尿の Ziehl-Neelsen 染色よりガフキー 3 号を検出し、さらに尿中の結核菌群の Tb-PCR が陽性であり、尿路 BCG 感染症と診断した。イソニアジド（Isoniazid : INH）300 mg/日とリファンピシン（Rifampicin : RFP）450 mg/日を内服開始した。抗結核薬内服後、X + 24 カ月に尿道狭窄の改善を認めたため左腎瘻を抜去した。X + 27 カ月に尿中の Tb-PCR は陰性となった。X + 30 カ月に膀胱内の白苔は消失し、X + 31 カ月に膀胱ランダム生検を施行した。病理所見は、膀胱癌の再発はなく、抗酸菌染色で抗酸菌も認めなかった。尿細胞診も悪性所見なく経過している。

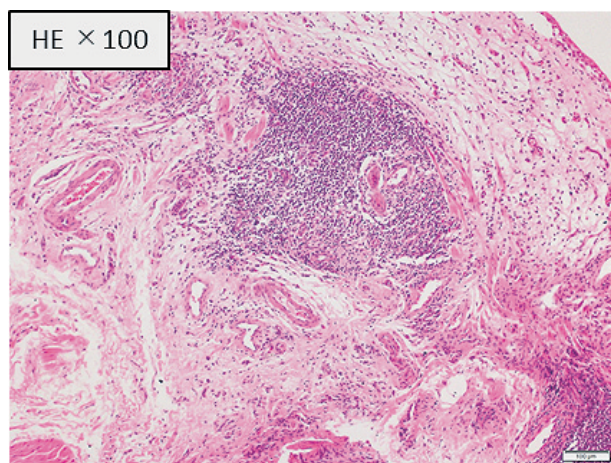


Fig. 1 Pathological findings of the TUR specimen demonstrate chronic inflammation with granulation by hematoxylin and eosin staining, 8 months after BCG therapy.

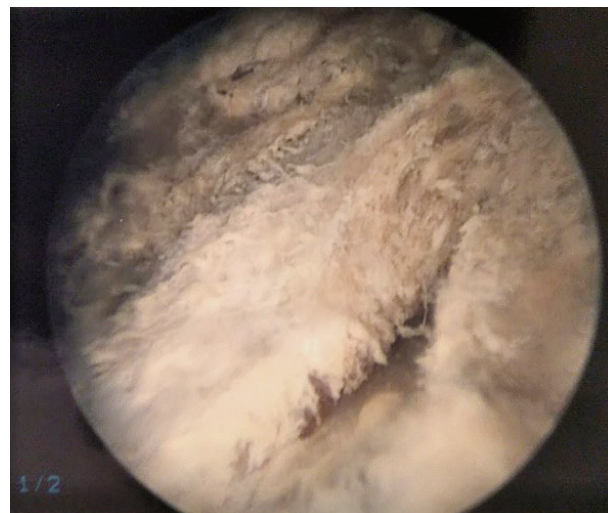


Fig. 2 Cystoscopy shows plaque on the bladder mucosa and a stricture of the bladder neck with whitish mucosa, 17 months after BCG therapy.

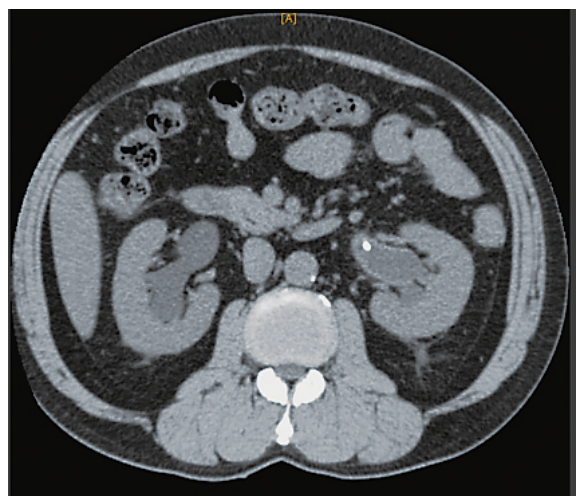


Fig. 3 CT reveals bilateral dilated ureters and renal pelvis with the left ureteral stent and thickening of the bladder wall, 18 months after BCG therapy.



Fig. 4 Urethral stricture is shown by urethra-cystography, 20 months after BCG therapy.

考 察

本症例は、高リスク非浸潤性膀胱癌であり、CIS に対する治療として BCG 膀胱注入療法か即時膀胱全摘除術を提示し、BCG 膀胱注入療法の希望があったため、これを選択した。T1 病変は局限していたことから second TUR は施行しなかった。しかし、本症例は RA の治療のために MTX, TCZ が使用されていた。これらの薬剤に対する BCG を含めた生ワクチンの投与や前後の休薬期間についての詳細はガイドライン⁶⁾に記載はない。我々はリウマチ内科の主治医と相談し、薬剤の半減期を考慮し BCG 膀胱注入療法開始の 2 週間前よりこれら 2 剤を休薬した。また、休薬期間中の RA の症状増悪も考慮し、BCG 維持療法は施行せず BCG 導入療法のみを施行した。抗リウマチ薬の再開の時期は、2 度の膀胱粘膜生検にて膀胱癌の再発がないことを確認し、患者の RA の症状の増悪を考慮して、BCG 膀胱注入療法から 12 カ月後に MTX のみを再開した。しかし、MTX 再開後より膀胱粘膜の白苔の増加や水腎症の増悪、尿道狭窄の出現など急激に尿路 BCG 感染症の増悪を認めることとなった。尿路 BCG 感染症の診断については、尿の Ziehl-Neelsen 染色よりガフキー 3 号を検出したこと、尿中 Tb-PCR が陽性を確認することを根拠とした。尿路 BCG 感染症の診断がつくまでの 19 カ月間、膀胱癌の再発を疑って精査を繰り返したが、膀胱鏡で確認していた膀胱全体の白苔の増悪、膀胱頸部の白色調の変化、TUR の病理結果などは、尿路 BCG 感染症を早期に予期する所見であったと反省している。尿路 BCG 感染症の

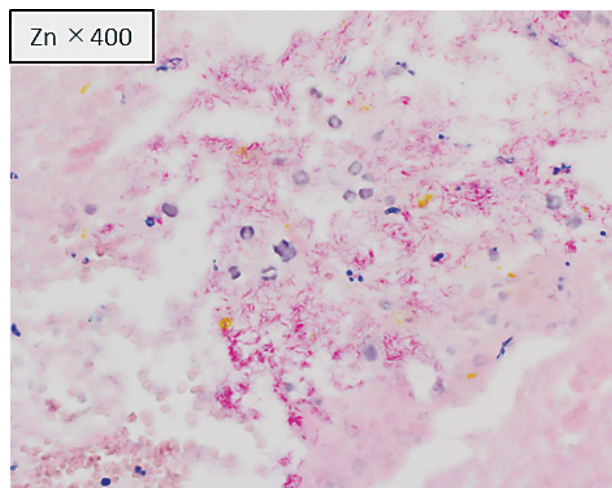


Fig. 5 Mycobacterium was revealed in the plaque on the bladder wall by Ziehl-Neelsen staining, 10 months after BCG therapy.

診断後、TUR で採取した以前の病理検体の Ziehl-Neelsen 染色を行ったところ、X + 10 カ月の検体からは抗酸菌は検出されなかったが、X + 12 カ月の検体では白苔から抗酸菌を検出した (Fig. 5)。MTX 再開 (X + 14 カ月) 以降の X + 19 カ月と X + 22 カ月の検体である白苔からも抗酸菌を検出していた。X + 22 カ月より抗結核薬を開始し、白苔は徐々に減少して X + 30 カ月には完全に消失した (Table 1)。

BCG 膀胱注入療法後の BCG 菌の存在については、BCG 膀胱注入療法後 6 週間が経過したら膀胱内の BCG 菌はほぼすべて消失していると報告され⁷⁾、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⁸⁾とされている。一方で、BCG 膀胱注入療法から 16.5 カ月後に抗酸菌の残存が確認された症例⁹⁾や、34 カ月後に培養陽性となった症例⁸⁾、最長で BCG 膀胱注入療法から 5 年後に尿路結核と診断された症例¹⁰⁾も報告されている。本症例でも、BCG 膀胱注入療法から 8 カ月後の検体に抗酸菌が確認されており、BCG 膀胱注入療法後に、これまで一般に考えられていた期間より長く BCG の菌体が残存する症例があるのではないかと考えている。

BCG 膀胱注入療法後の抗リウマチ薬の開始時期について文献的検索を行った限り、明らかなガイドラインや指針は見当たらなかった。また、免疫抑制状態の患者に BCG 膀胱注入療法を行った報告は散見されるものの、免疫抑制剤の休薬や再開などについて言及されてはいない。免疫抑制剤や TNF- α 阻害薬や IL-6 阻害薬などの使用により、肺結核の悪化や粟粒結核への進展などが指摘されており^{11,12)}、RA 患者に BCG 膀胱注入療法を行い、フォローする際には、きわめて重大な問題である。また、MTX 単独で非結核性抗酸菌症が増悪したとの報告がある¹³⁾。MTX は IFN- γ 濃度を優位に減少させることが報告されており¹⁴⁾、INF- γ が結核に対する免疫

Table 1 Clinical course after BCG therapy and the detection of mycobacterium in the urine or pathological section.

Month	Treatment	Cystoscopic findings	TB-PCR of urine	Ziehl-Neelsen staining in pathological section
X + 2	BCG therapy			
X + 10	Bladder biopsy	Ulcers on the TUR scars.		Negative
X + 12	Bladder biopsy	Plaque appeared on the bladder mucosa.		Positive
X + 14	Resumption of MTX			
X + 19	Bladder biopsy	Bladder mucosa was covered with plaque.		Positive
X + 22	Bladder biopsy	Bladder mucosa was covered with plaque, and urethral stricture appeared.	Positive	Positive
	INH and RFP started			
X + 27			Negative	
X + 31	Bladder biopsy	Plaque disappeared.		Negative

防御応答に関わっていること¹⁵⁾も、本症例と関連して興味深い。BCG 膀胱注入療法後の尿の Ziehl-Neelsen 染色や尿中 Tb-PCR を定期的に行うことは、尿路 BCG 感染症を早期に発見するためにも極めて重要である。ただ、RA 患者はこれらの薬剤を中止すると関節痛や手指変形などが増悪することが知られているため、開始時期を内科医と十分に協議する必要がある。また、潜在性結核患者に MTX を投与する際には、INH を予防的に投与することがガイドライン⁶⁾に示されている。エビデンスはないものの、本症例のように MTX や TNF- α 阻害剤投与患者に対して BCG 膀胱注入療法の際には、抗結核薬を予防的投与することも考慮すべきとも考えられる。しかし、BCG 膀胱注入療法は泌尿器科が主体となり行う治療法であり、泌尿器科医がリウマチ内科の助言をうけてガイドラインや指針を作成すべきである事を実感した。

結 語

BCG 膀胱注入療法後、抗リウマチ薬の再開により増悪した尿路 BCG 感染症の一例を経験した。尿路 BCG 感染症は 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 膀胱注入療法後に抗リウマチ薬を再開する際には、PCR 検査や Ziehl-Neelsen 染色等による結核菌の陰性化確認が必要であると考ええる。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン（2019 年版）。医学図書出版株式会社，東京，2019.
- 2) Redelman-Sidi, G. et al.: The mechanism of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. *Nat Rev Urol.* **11**: 153-162, 2014.
- 3) 日本ビーシージー製造株式会社，日本化薬株式会社：イムノブラダー膀胱注用添付文書．2014.
- 4) Harigai, M. et al.: Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan. *Epub.* **26**: 642-650, 2016.
- 5) Asin, M. A. P. J. et al.: Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer. *Medicine.* **93**: 236-254, 2014.
- 6) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会編：関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版．羊土社．2016.
- 7) Lage, J. M. 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.
- 8) Strock, V. 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.
- 9) Bowyer, L. et al.: The persistence of Bacillus Calmette-Guerin in the bladder after intravesical treatment for bladder cancer. *Br. J. Urol.* **75**: 188-192, 1995.
- 10) 右田敏郎・他：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.
- 11) 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用の手引き (2020 年 2 月 1 日改訂版) : https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_tnf/
- 12) 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対する IL-6 阻害薬使用の手引き (2020 年 2 月 1 日改訂版) : https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_il-6/
- 13) 宇留賀公紀・他：抗リウマチ薬内服中に急速に多発空洞陰影を呈した Mycobacterium avium 症の 1 例．日呼吸会誌．**46**: 195-201, 2008.
- 14) Schuerwegh, A. J. et al.: Influence of long term therapy with methotrexate and low dose corticosteroids on type 1 and type 2 cytokine production in CD4 + and CD8 + T lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheum.* **28**: 1793-1799, 2001.
- 15) Cooper, A. M. et al.: Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.* **178**: 2243-2247, 1993.

EXACERBATION OF URINARY TRACT TUBERCULOSIS AFTER INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) THERAPY BY RECOMMENCEMENT OF ANTIRHEUMATIC DRUG: A CASE REPORT

KAZUKI MUROOKA, RYOICHI HAMASUNA AND SOHEI YAMAMURA

Department of Urology, SHIN-KOKURA Hospital, Fukuoka, Japan

KOICHI KIMURA, AYAKO YAMAGUCHI AND HIROSHI TSUKAMOTO

Department of Rheumatology, SHIN-KOKURA Hospital, Fukuoka, Japan

YUTAKA KOGA

Department of Pathology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan

NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan

Abstract :

The patient was 54-year-old man who had been treated for rheumatoid arthritis by methotrexate and tocilizumab. He was diagnosed with bladder cancer and underwent transurethral resection of a bladder tumor. Pathological findings were urothelial carcinoma, G2>G3, pT1 + Tis. Two weeks after discontinuation of methotrexate and tocilizumab, intravesical instillation of BCG was started and 8 courses of the therapy were completed. After the therapy, biopsies of the bladder mucosa showed no pathological findings of recurrence of the bladder cancer or urinary tuberculosis such as epithelioid cell tubercle or caseous necrosis. Methotrexate was resumed at 10 months after the intravesical BCG therapy, but bilateral hydronephrosis with renal dysfunction appeared at 16 months after the therapy. Bilateral ureteral stenting and left nephrostomy were performed, but the hydronephrosis and renal dysfunction did not improve. Ziehl-Neelsen staining of urine sample showed Gaffky 3, and mycobacterium was detected by nucleic acid amplification test of urine. We concluded that the cause of the exacerbation of symptoms was urinary tuberculosis following BCG therapy. Methotrexate was discontinued again and antituberculosis treatment comprising isoniazid and rifampicin was started and all symptoms had improved at 27 months after the intravesical therapy. The samples of the bladder mucosa biopsies were re-examined by Ziehl-Neelsen staining and acid-fast bacilli were found in the biopsy sample that had been collected just prior to the BCG therapy.

(Nishinohon J. Urol. 84: 426-431, 2022)

key words : Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy, Urinary tract tuberculosis, Antirheumatic drug
