再発例に対する Second course BCG 膀胱内注入療法の功罪

山田　裕二，原　　勲，熊野　晶文
古川　順也，山中　和樹，守殿　貞夫
神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学分野

IS SECOND COURSE INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY FOR RECURRENT CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER USEFUL?

Yuji YAMADA, Isao HARA, Masafumi KUMANO
Junnya FURUKAWA, Kazuki YAMANAKA and Sadao KAMIDONO
The Division of Urology, Kobe University Graduate School of Medicine

We evaluated the usefulness of second course intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy for carcinoma in situ (CIS) of the bladder that failed to respond to the initial BCG therapy. Between January 1995 and December 2000, 185 patients with CIS of the bladder underwent an initial 6- or 8-week course of intravesical BCG instillation with an average follow-up period of 40.9 months (range: 3.8 to 94.8 months). Of the 185 patients, 160 (86.5%) completely responded to an initial course of BCG therapy. During follow up, 49 (30.6%) of the complete responders had recurrent transitional cell carcinoma. Overall, 9 (36.0%) of the 25 patients who did not respond completely to the initial 6- or 8-week course of BCG therapy and 22 (44.9%) of the 49 who had recurrent tumor after initial complete response, a total of 31 patients received the second course intravesical BCG therapy. Of the 9 incomplete responders, 8 (88.9%) achieved a complete response after the second course BCG therapy. With an average follow-up period of 39.6 months (range: 2.8 to 62.2 months), 2 (22.2%) of the 8 had recurrence. On the other hand, 17 (77.3%) of the 22 with recurrent tumor after the initial complete response developed recurrence with an average follow-up period of 14.1 months (range: 2.8 to 55.2 months). Seven (31.8%) of the 17 patients had disease progression to muscle invasion. Subsequently, cystectomy was done in 10 (58.8%) and radiation in 1 (5.9%).

Our results suggest that a selected group of incomplete responders with initial BCG therapy may benefit from continued second course BCG. However, in patients who had recurrence after initial BCG success, the benefits of second course BCG therapy are limited. Careful surveillance and aggressive therapy on optimal timing are mandatory.

(Hinyokika Kiyo **51**: 539-543, 2005)

Key words: BCG, Carcinoma in situ, Bladder, Second course

緒　　言

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法は，1976年 Morales ら[1]によりその有効性が報告され，現在では膀胱上皮内癌 (CIS) に対する標準的な治療と位置づけされている．しかしながら BCG 膀胱内注入療法の長期成績の検討が進むにつれ，完全寛解を得た後に再発をきたす例も少なくないことが認識されてきている[2]　浸潤癌として再発した症例に対しては膀胱全摘除術が必要となるのは言うまでもないが，表在性膀胱癌の再発に対する治療については未だ議論が多い．われわれはこれまで，BCG 膀胱内注入療法後の high risk 表在性膀胱癌 (pT1 あるいは CIS) 再発例に対する膀胱温存療法として Second course BCG 膀胱内注入療法を試みてきた．今回，その治療成績を retrospective に解析し，BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対する Second course BCG 膀胱内注入療法の意義を検討したので報告する．

対象と方法

対象は神戸大学病院および関係施設で1995年1月から2000年12月までの間に膀胱CISと診断され，初回 BCG 膀胱内注入療法が行われた185例のうち，second course BCG 膀胱内注入療法が施行された31例である．BCG 膀胱内注入の方法は生食 40 ml に Tokyo 172 strain 80 mg を溶解して膀胱内に注入，2時間保持とし，週1回で6～8回注入を原則とした．治療効果は尿細胞診および最終 BCG 投与後6～8週の時点で膀胱粘膜多部位生検を施行し，膀胱癌取扱い規約[3]に基づき判定した．Second course BCG 膀胱内注入療法も

Table 1. Results of initial BCG instillation according to type of CIS

	Primary CIS	Secondary CIS	Concomitant CIS	Total
No. CR (%)	56 (90.3)	54 (85.7)	50 (83.3)	160 (86.5)
No. NC (%)	4 (6.5)	7 (11.1)	4 (6.7)	15 (8.1)
No. PD (%)	2 (3.2)	2 (3.2)	6 (10.0)	10 (5.4)
	62 (100)	63 (100)	60 (100)	185 (100)

原則として同じプロトコールで施行した．なお上部尿路再発例，分腎カテーテル尿細胞診陽性例は除外した．非再発率，生存率は Kaplan-Meiyer 法を用いて算出し，logrank 法にて統計学的検討を行った．

結　　果

1）初回 BCG 膀胱内注入療法の治療成績と患者背景

1995年1月から2000年12月までの間に膀胱 CIS と診断され，初回 BCG 膀胱内注入療法が施行されたのは185例で，年齢は39～91歳（平均68.2歳），男性155例，女性30例であった．Primary CIS 62例（33.5%），secondary CIS 63例（34.1%），concomitant CIS 60例（32.4%）であった．近接効果を Table 1 に示す CR は185例中160例（86.5%）で，NC 15例（8.1%），PD は10例（5.4%）であった．経過観察期間は3.8～94.8カ月（平均40.9カ月）で，CRとなった160例中49例（30.6%）に膀胱内再発を認めた（Fig. 1）．これらのうち初回 BCG 膀胱内注入療法にて NC であった15例中9例と，CR 後再発49例中22例の計31例に対し second course BCG 膀胱内注入療法が施行された．

2）初回 BCG 膀胱内注入療法 NC 例に対する second course BCG 膀胱内注入療法の治療成績

初回 BCG 膀胱内注入療法にて NC であったため引き続いて second course BCG 膀胱内注入療法が施行された9例の患者背景は男性8例，女性1例で，年齢は39～79歳（平均64.3歳）であった．9例中4例においては膀胱刺激症状により2コース目のプロトコールを完遂できず注入回数を減じたが，7例で計10回以上の注入が可能であった．治療効果は8例（88.9%）が CR となったが，うち2例（22.2%）はそれぞれ8.5カ月後，12.9カ月後に再発した．経過観察期間は2.8～62.2カ月（平均39.6カ月）であった．また萎縮膀胱を1例（11.1%）に認め，13カ月後に膀胱全摘術を余儀なくされた．

3）初回 BCG 膀胱内注入療法にて CR となった後の再発例に対する second course BCG 膀胱内注入療法の治療成績

初回 BCG 膀胱内注入療法にて CR となった後の再発例49例のうち22例（44.9%）に second course BCG 膀胱内注入療法が施行された．男性20例，女性2例で，年齢は59～82歳（平均69.6歳）であった．初回 BCG 膀胱内注入療法時の CIS のタイプは primary CIS が6例（27.2%），secondary CIS が11例（50.0%），concomitant CIS が5例（22.7%）であった．Second course BCG 膀胱内注入療法時の再発様式は CIS 11例（50.0%），表在性膀胱癌（pT1）＋CIS 3例（13.6%），尿細胞診 class V 3例（13.6%）で，表在性膀胱癌再発（pT1）に対する TUR 後再発予防とし

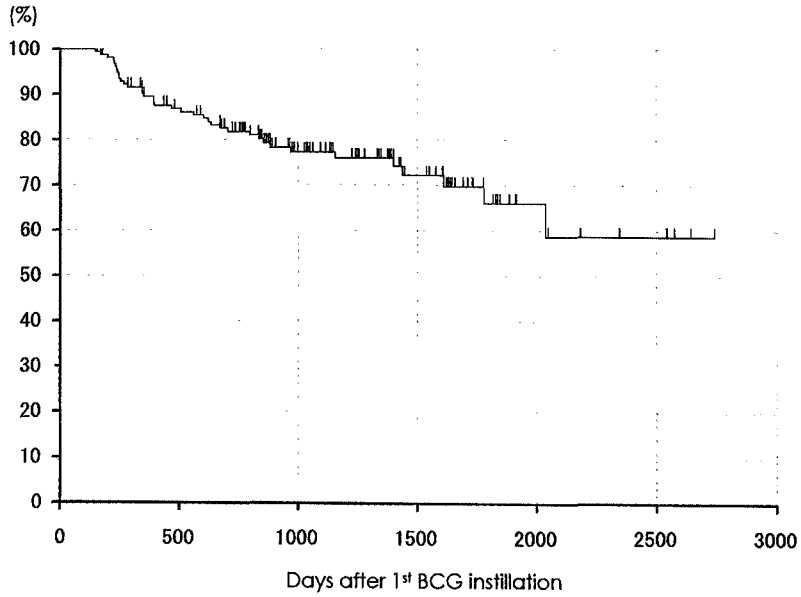

Fig. 1. Recurrence-free survival rate of 160 complete responders after the initial course of intravesical BCG therapy.

Table 2. Results of 2nd course BCG instillation

Pt. No.	Before 2nd BCG	Recurrence after 2nd BCG		Additional treatment
	Stage	Stage	Months to recurrence	
1	T1	T3	55.1	Radiation
2	CIS	CIS	38.1	BCG, Cystectomy (pTis)
3	CIS	T3	18.9	Cystectomy (pT3b)
4	CIS	CIS	38.1	BCG, Cystectomy (pT1)
5	T1	Ta	8.2	TUR
6	CIS	CIS	13.1	BCG, Cystectomy (pT1)
7	CIS	T3	22.4	Cystectomy (pT3a)
8	CIS	—		
9	T1	T4	4.7	Cystectomy (pT4)
10	CIS	CIS	37.3	BCG
11	Class V	Class V	36.0	MMC instillation
12	Class V	Class V	25.6	Observation
13	CIS	CIS	2.8	Cystectomy (pTis)
14	CIS	—		
15	CIS	—		
16	Class V	T4	8.0	Cystectomy (pT4)
17	T1	T2	9.7	Cystectomy (pT2b)
18	T1, CIS	T1	11.7	TUR
19	T1, CIS	T4	14.1	TUR, BCG
20	T1, CIS	T1, CIS	2.8	Cystectomy (pT1)
21	T1	—		
22	CIS	—		

て5例（22.7%）に施行された．初回 BCG 膀胱内注入療法から再発までの期間は3.9～57.3カ月（中央値14.4カ月，平均19.9カ月）であった．

Second course BCG 膀胱内注入療法の治療成績を Table 2 に示す　17例（77.3%）に再発を認め，うち7例（31.8%）は浸潤性膀胱癌であった．再発までの期間は2.8～55.1カ月（中央値14.1カ月）であった．追加治療として10例に膀胱全摘除術，1例に放射線療法が施行された．また上部尿路再発を9例（40.9%），前立腺浸潤を3例（15.0%）に認め，2例（9.1%）が癌死した．

CR 後の再発例に対する second course BCG 膀胱内注入療法は NC 例に対する同療法に比し，有意に再発率が高かった（p=0.017）（Fig. 2）．

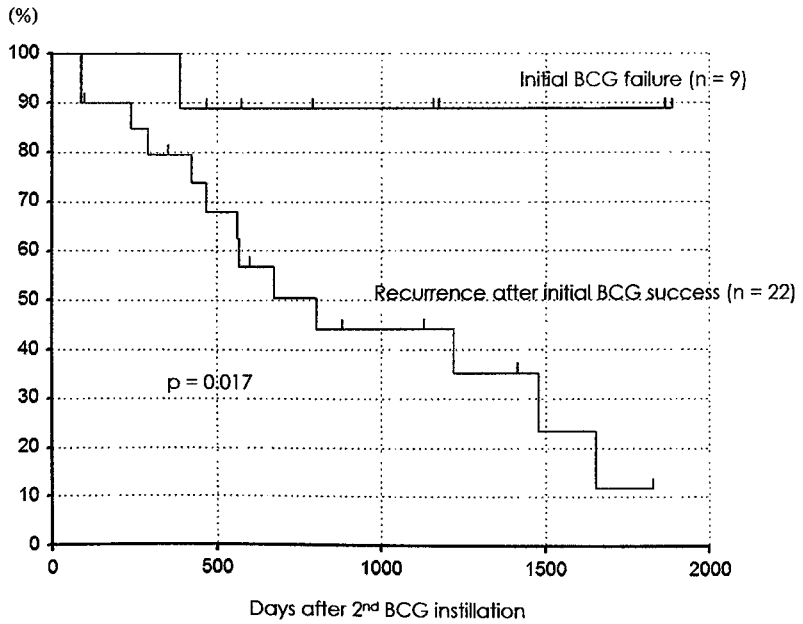

Fig. 2. Recurrence-free survival rate after second course BCG therapy.

考　　察

BCG 膀胱内注入療法は膀胱 CIS に対する最も有効な治療法で，約70%に CR を得ることが可能とされ，浸潤癌への進展抑制効果も報告されている[1,4,5] しかしながら最近では BCG 膀胱内注入療法後の長期成績が明らかになるにつれて，約半数が再発し，また progression までの期間は延長されるものの生存率には寄与しないなど，BCG 膀胱内注入療法の有効性についても疑問が投げかけられている[2,6~8]

従来 BCG 膀胱内注入療法は週1回で6～8回のプロトコールが一般的であったが，最近ではこのプロトコールでは至適投与スケジュールとは言い難いとの報告が多い[2,5,6]．実際に，このスケジュールで初回 BCG 膀胱内注入療法を施行した後に依然として CIS が残存した症例に対しても second course BCG 膀胱内注入療法を追加施行することにより寛解導入できる症例が多数報告されている[6,9,10] 今回われわれの検討においても初回 BCG 膀胱内注入療法で NC であった症例に対して second course BCG 膀胱内注入療法により9例中8例（88.9%）が CR となり，その非再発率も初回 BCG 膀胱内注入療法に遜色ないものであった．Herr ら[11]は BCG 膀胱内注入療法の効果判定は3カ月後よりは6カ月後に行うのが妥当とし，明らかな progression を認めないかぎり6カ月後までは BCG 膀胱内注入療法を繰り返すことを推奨している．ただし，6カ月以降つまり second course BCG 膀胱内注入療法後も CR に至らない症例については BCG 膀胱内注入療法無効例と考え，次の治療法を考慮すべきであるということについては諸家の報告においても一致している[11,12] また最近では maintenance BCG 膀胱内注入療法についての報告も散見されるが[5,13,14]，その投与方法がさまざまで，また副作用によりスケジュール完遂率が低いなど，その有効性については明確なエビデンスがあるとは言い難く，至適 BCG 投与方法については今後さらに検討の余地がある．

一方初回 BCG 膀胱内注入療法にて一旦 CR となった後の再発例に対する second course BCG 膀胱内注入療法については，Bui ら[15]は BCG 膀胱内注入療法後の再発例11例中9例（82%）が 2nd CR となり，うち5例（42%）が観察期間中央値87カ月で tumor free であったと報告している．同様に Bretton ら[16]も28例中10例（36%）に 2nd CR を得たとし，second course BCG 膀胱内注入療法の有効性を報告しているが，他はむしろ否定的な報告が多い[11,12] われわれの検討でも，再発例に対し second course BCG 膀胱内注入療法を施行したが，22例中17例（77.3%）に再発を認め，うち7例（31.8%）は浸潤癌で，結局10例に膀胱全摘除術が施行されており，必ずしも満足できる成績とは言えなかった．このように second course BCG 膀胱内注入療法は CR 導入を目的として初回 BCG 膀胱内注入療法に追加して施行することには有用性を認めるが，一旦 CR となった後に再発をきたした症例に対しての効果には限界があり，後に膀胱全摘術をはじめとする根治療法を必要とする可能性が高いことを認識すべきであろう．BCG，IFN 併用[17]あるいはゲムシタビン膀胱内注入療法[18]など BCG 膀胱内注入療法に替わる膀胱温存療法も期待されているが，未だ長期成績は不明である．Herr ら[19]は BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対して BCG failure 後2年以降に施行された delayed cystectomy は early cystectomy と比較して有意に生存率が増悪し，漫然と膀胱温存療法を続けることの危険性を報告しており，BCG 膀胱内注入療法後の再発例においては厳重な経過観察を必要とし，時期を失することなく根治療法を施行するのが肝要であると思われた．

結　　語

BCG 抵抗性膀胱癌に対する second course BCG 膀胱内注入療法は，初回 BCG 膀胱内注入療法 NC 例に対する追加療法としては有効であるが，一旦 CR となった後の再発例に対しての効果は限定的で，厳重な経過観察を必要とし，時期を失せず根治療法を施行することが肝要である．

文　　献

1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol **116**: 180-183, 1976
2) Kim JC and Steinberg GD: The limits of bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. J Urol **165**: 745-756, 2001
3) 日本泌尿器科学会　日本病理学会編：膀胱癌取り扱い規約；第3版．金原出版，東京，2001
4) Harland SJ, Charig CR, Highman W, et al.: Outcome in carcinoma in situ of bladder treated with intravesical bacilli Calmette-Guerin. Br J Urol **70**: 271-275, 1992
5) Sylvester RJ, van der Meijden and Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol **168**: 1964-1970, 2002
6) Jakse G, Hall R, Bono A, et al.: Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU group phase II protocol 30861. Eur Urol **40**: 144-150, 2001
7) De Jager R, Guinan P, Lamm DL, et al.: Long-

term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical TICE bacillus Calmette-Guerin. overview analysis of six phase II clinical trials. Urology **38**: 507-513, 1991

8) Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, et al.: Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol **152**: 367-373, 1994

9) Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, et al.: Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6 week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. J Urol **144**: 652-657, 1990

10) Griffith TRL, Charton M, Neal DE, et al.: Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. J Urol **167**: 2408-2412, 2002

11) Herr HW and Dalbagni G: Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol **169**: 1706-1708, 2003

12) Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al.: Risk and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Camette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. J Urol **137**: 220-224, 1987

13) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. J Urol **163**: 1124-1129, 2000

14) Palou J, Laguna P, Millan-Rodriguez F, et al.: Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. J Urol **165**: 1488-1491, 2001

15) Bui TT and Schellhammer PF: Additional bacillus Calmette-Guerin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. Urology **49**: 687-691, 1997

16) Bretton PR, Herr HW, Kimmel M, et al.: The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol **143**: 710-713, 1990

17) O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C, et al.: Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. J Urol **172**: 888-893, 2004

18) Phase I trial of intravesical Gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional carcinoma of the bladder. J Clin Oncol **20**: 3193-3198, 2002

19) Herr WH and Sogani PC: Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol **166**: 1296-1299, 2001

(Received on May 13, 2005
Accepted on May 26, 2005)