<table>
<thead>
<tr>
<th>項目</th>
<th>再発例に対するSecond course BCG膀胱内注入療法の功罪</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>作者</td>
<td>山田 裕二 原 勲 熊野 晶文 古川 順也 山中 和樹 守殿 貞夫</td>
</tr>
<tr>
<td>引用</td>
<td>泌尿器科紀要 (2005), 51(8): 539-543</td>
</tr>
<tr>
<td>URL</td>
<td><a href="http://hdl.handle.net/2433/113660">http://hdl.handle.net/2433/113660</a></td>
</tr>
<tr>
<td>譜</td>
<td>Departmental Bulletin Paper</td>
</tr>
<tr>
<td>出版</td>
<td>publisher</td>
</tr>
<tr>
<td>図書館</td>
<td>Kyoto University</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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 9 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.

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 らの報道に続き、現在では表在性膀胱癌（CIS）に対する標準的な治療として位置づけられている。しかしながら BCG 膀胱内注入療法の長期成績の検討は進んでおらず、完全覚解を得た後に再発をきたす例も少なくないことが報告されている。狭義の再発Crockerらの定義、および再発の有無の高リスク因子については未だ議論がない。われわれはこれまで、BCG 膀胱内注入療法後の再発に対する表在性膀胱癌（pTa あるいは CIS）再発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 損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 膧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

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Primary CIS</th>
<th>Secondary CIS</th>
<th>Concomitant CIS</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>No. CR (%)</td>
<td>56 (90.3)</td>
<td>54 (85.7)</td>
<td>50 (83.3)</td>
<td>160 (86.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>No. NC (%)</td>
<td>4 (6.5)</td>
<td>7 (11.1)</td>
<td>4 (6.7)</td>
<td>15 (8.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>No. PD (%)</td>
<td>2 (3.2)</td>
<td>2 (3.2)</td>
<td>6 (10.0)</td>
<td>10 (5.4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

62 (100) 63 (100) 60 (100) 185 (100)

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39～79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。近接検査を Table 1 に示す CR は185例中160例（86.5%）で、NC 15例（8.1%）、PD 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）、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 CR であった15例中9例、CR と再発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、5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。また滞留膀胱を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39～82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症状は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
Table 2. Results of 2nd course BCG instillation

<table>
<thead>
<tr>
<th>Pt. No.</th>
<th>Before 2nd BCG</th>
<th>Recurrence after 2nd BCG</th>
<th>Additional treatment</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Stage</td>
<td>Stage</td>
<td>Months to recurrence</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>T1</td>
<td>T3</td>
<td>55.1</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>CIS</td>
<td>CIS</td>
<td>38.1</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>CIS</td>
<td>T3</td>
<td>18.9</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>CIS</td>
<td>CIS</td>
<td>38.1</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>T1</td>
<td>Ta</td>
<td>8.2</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>CIS</td>
<td>CIS</td>
<td>13.1</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>CIS</td>
<td>T3</td>
<td>22.4</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>CIS</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>T1</td>
<td>T4</td>
<td>4.7</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>CIS</td>
<td>CIS</td>
<td>37.3</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>Class V</td>
<td>Class V</td>
<td>36.0</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>Class V</td>
<td>Class V</td>
<td>25.6</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>CIS</td>
<td>CIS</td>
<td>2.8</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>CIS</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>CIS</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>Class V</td>
<td>T4</td>
<td>8.0</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>T1</td>
<td>T2</td>
<td>9.7</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>T1, CIS</td>
<td>T1</td>
<td>11.7</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>T1, CIS</td>
<td>T4</td>
<td>14.1</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>T1, CIS</td>
<td>T1, CIS</td>
<td>2.8</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>T1</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>CIS</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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験法で、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。しかしながら最近では BCG 膀胱内注入療法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。

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。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緩解導入できる症例が多数報告されている。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 膄胱内注入療法に劣らないものであった。Herr らは 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、明らかにprogression を認めないかぎり6カ月後までは BCG 膀胱内注入療法を継続する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、次の治療法を考える必要がある。このことについては諸家の報告においても一致している。また、最近では BCG 膀胱内注入療法の効果判定のための観察期間が短縮される。このため、投与方法がさらに改善され、よりスケジュールの完遂率が高まり、その有効性についてはさらに確証が必要である。

一方初回 BCG 膀胱内注入療法にて一旦 CR となっただ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 らは BCG 膀胱内注入療法後の再発例10 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。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%）は再発例で、結果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するため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 併用あるいはゲムシタビン膀胱内注入療法など 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 らは BCG 抵抗性表面性膀胱癌に対して BCG failure 後2年以降に施行された delayed cystectomy は early cystectomy に比較して有意に生存率が悪化し、浸潤と膀胱温存療法を続ける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 となっただ後の再発例に対する効果は限定的で、厳重な経過観察を必要とし、時期を失わず根治療法を施行することが肝要である。

文 献

3) 日本泌尿器科学会 日本病理学会編: 癌膵癌取扱い規約; 第3版、金原出版, 東京, 2001

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