膀胱上皮内癌に対する膀胱温存治療

上門　康成，柑本　康夫，射場　昭典
吉川　和朗，新谷　寧世，新家　俊明
和歌山県立医科大学泌尿器科学教室

EFFICACY OF INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN FOR CARCINOMA IN SITU OF BLADDER

Yasunari Uekado, Yasuo Kohjimoto, Akinori Iba,
Kazurou Kikkawa, Yasuyo Shintani, Toshiaki Shinka
The Department of Urology, Wakayama Medical University

Three months after an initial 6-week course of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) given between January 1990 and March 2005, 94 (90%) out of 104 patients with carcinoma in situ (CIS) of the bladder achieved a complete response (CR). The 5- and 10-year recurrence-free rates were 67 and 60%, respectively (median follow-up 42 months). Three months after a second course of intravesical BCG given to 23 patients who failed the initial induction course for CIS was evaluated. Of these, 96% achieved a CR, and the 5- and 10-year recurrence-free rates were 56 and 28%,respectively (median follow-up 23 months). Only one patient who received a second course of BCG therapy showed disease progression.

Two of the 4 patients with BCG-refractory CIS of the bladder achieved CR after intravesical gemcitabine therapy and maintained a tumor-free status beyond 6 months.

Five of the 16 patients showing disease progression had upper urinary tract cancer, 4 had recurrent or muscle invasive bladder cancer, 6 had prostatic involvement of CIS, and one patient had urethral recurrence. Three of the 16 patients died. Bladder preservation was achieved in 97 of the 104 patients, although 7 patients ultimately underwent radical cystectomy and urinary diversion for aggressive disease.

In conclusion, some patients may be managed safely by repeated endoscopic resection and intravesical therapy with cystectomy postponed until objective evidence of progression exists.

(Hinyokika Kiyo **52**: 439-444, 2006)

Key words: Bladder cancer, Carcinoma in situ, BCG

緒　　言

膀胱 CIS は筋層浸潤，進展，死亡のリスクが高いことから歴史的に膀胱全摘術が第1選択の治療とされてきた[1] 1976年 Morales ら[2] により Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法が表在性膀胱癌の治療に導入され，乳頭状の腫瘍のみならず CIS にも有効であることが確認されて以来，BCG 膀胱内注入療法は膀胱 CIS に対する標準的初期治療となった[1,3]

しかし BCG 注入療法の長期成績が明らかになるにつれ，初回治療に反応しない症例や反応後にも再発を来たす症例が少なくないことが指摘されるようになってきた[4] このような BCG 抵抗性症例のうち筋層浸潤癌や前立腺への進展例に対する治療として膀胱全摘除術を選択することには異論はない[5,6] 他方表在性の再発例に対する膀胱全摘除術の選択は，疾患の生命予後に対するリスクが比較的低いことや，手術に伴う合併症や QOL の低下に対する懸念などから，患者，泌尿器科医にとっても容易なものではない．

今回，膀胱 CIS に対する初回 BCG 注入療法および残存・再発例に対する再注入療法，いわゆるセカンドコース BCG 療法について，当教室における治療成績を述べ，膀胱温存の立場から膀胱 CIS に対する治療戦略を考察する．

対 象 と 方 法

1　膀胱 CIS に対する初回 BCG 注入療法

対象は，1990年1月から2005年3月までに和歌山県立医科大学泌尿器科にて組織学的に膀胱 CIS と診断され，BCG 膀胱内注入療法が行われた104例である．再発症例も含まれているが，BCG 療法が過去に行われていた症例は除外した．BCG は TOKYO 172株 80 mg を生理食塩水 40 mg に懸濁したものを，尿道カテーテルより膀胱内に注入し，1時間保持させた．原則として週1回の注入を計6回行った．内視鏡的に確

認できたCIS病変や随伴する隆起性病変に対してはTUR-Btを行い，術後7日目以降で可能な限り早期にBCG療法を開始した．

治療効果判定は，治療開始3カ月後の膀胱鏡検査および尿（あるいは膀胱洗浄液）細胞診により行った．全例にrandom生検は行っていないが，膀胱鏡で異常がみられず，尿細胞診が3回連続陰性となったものをComplete Response（以下CR）とした．その後の経過観察についても膀胱鏡および尿細胞診により，最初の2年間は3カ月ごとに，その後は6カ月ごとに行った．

2．BCG抵抗性膀胱CISに対するBCG再注入療法

初回BCG注入療法を行った膀胱CIS 104例のうち，3カ月後の判定においてCRの得られなかった症例（残存群）やCRが得られた後に再発を来した症例（再発群）で，BCG再注入療法が行われた23例を対象とした．BCG膀胱内注入および治療効果判定は初回注入療法と同様の方法で行った．

3．BCG抵抗性膀胱CISに対するゲムシタビン膀胱内注入療法

当科では，2003年8月以降，BCG抵抗性ハイリスク表在性膀胱癌（grade 3，T1，CIS，頻回の再発など）のうち，合併症や患者の希望により膀胱全摘除術の適応とならなかった症例に対してゲムシタビン膀胱内注入療法を導入しており，これまでに治療効果判定が可能であった膀胱CIS 4例について検討した．ゲムシタビン膀胱内注入は，Dalbagniら[7]の方法に準じて行った．すなわち，ゲムシタビン1,500 mgを生理食塩水100 mlに溶解し，pH 7.0に調整したものを膀胱内に注入し，1時間保持させた．治療スケジュールは，TUR-Bt後2週目より開始し，週2回の注入を3週間，その後1週間は休薬し，再び週2回の注入を3週間，計12回の注入を行うものである．治療効果判定および経過観察は，BCG療法と同様に行った．またNational Cancer Institute common toxicity criteria Version 2.0にしたがい有害事象を評価した．

4．統計学的分析

非再発率はKaplan-Meier法によって算出し，非再発曲線の比較はLog rank testによって行った．

結　　果

1　膀胱CISに対する初回BCG注入療法

(1) 患者背景および腫瘍背景：膀胱CISに対し初回BCG注入療法を行ったのは104例である．性別は男性92例，女性12例で，平均年齢は71.1歳（40～91歳）であった．104例のうち，隆起性病変を伴わない原発性CISは33例で，一方，随伴性CISは71例であった．随伴性CISにおける隆起性病変のgradeはG1が2例，G2が20例，G3が49例で，stageはTaが25例，T1が45例，Txが1例であった．また，膀胱腫瘍および上部尿路腫瘍の既往を有するものは，それぞれ11例，9例であった．観察期間は平均66.4カ月，中央値42.2カ月であった．

Table 1. Results of initial intravesical BCG therapy

	Primary CIS	Concomitant CIS	Total
CR	30 (90.9%)	64 (90.1%)	94 (90.4%)
NC	3 (9.1%)	6 (8.5%)	9 (8.6%)
PD	0 (0%)	1 (1.4%)	1 (1%)
	33 (100%)	71 (100%)	104 (100%)

(2) 治療成績：3カ月時の治療効果判定では，104例中94例（90.4%）にCRが得られたが，10例（9.6%）に腫瘍の残存が認められ，うち1例は進展していた（Table 1）．また，CRを達成した94例のうち，22例（23.4%）が平均21.1カ月（中央値14.1カ月）後に再発を来たした．再発腫瘍のgradeはG2が2例，G3が20例，stageはCISが12例，Taが2例，T1が4例，T2以上が4例であった．Kaplan-Meier法による初回BCG注入療法後の非再発率は，5年で67.2%，10年で60.4%であった（Fig. 1）．

2．BCG抵抗性膀胱CISに対するBCG再注入療法

(1) 患者背景および腫瘍背景：初回BCG注入療法に抵抗性であった23例にBCG再注入療法を行った．性別は男性21例，女性2例で，平均年齢は76.0歳（63～86歳）であった．初回BCG療法後の残存腫瘍が8例（34.8%；残存群），再発腫瘍が15例（65.2%；再発群）であった．初回からBCG再注入療法までの期間は平均12.4カ月（3～42カ月）であった．また，残存　再発腫瘍の病理組織学的診断はCISが13例，Ta，G2が5例，T1，G2が1例，T1，G3が4例であった．BCG再注入療法後の観察期間は平均36.0カ月，中央値23.0カ月であった．

(2) 治療成績：3カ月時の治療効果判定では，23例中22例（95.6%）にCRが得られた．このうち，8例

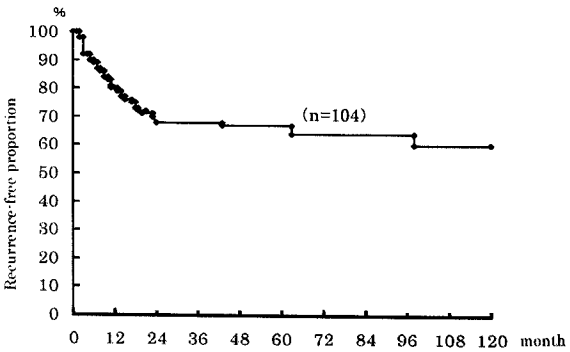

Fig. 1. Kaplan-Meier projected recurrence-free proportion of patients with CIS of the bladder after an initial course of intravesical BCG therapy.

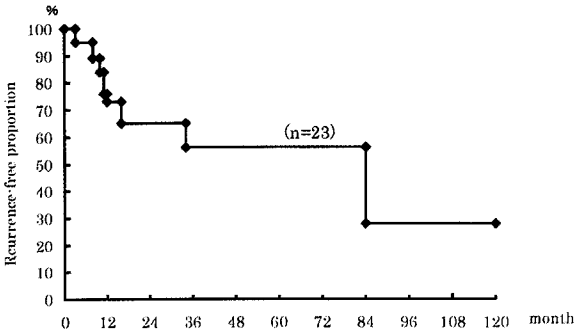

Fig. 2. Kaplan-Meier projected recurrence-free proportion of patients with CIS of the bladder after a second course of intravesical BCG therapy.

(36.4%) が平均24.9カ月（中央値13.1カ月）後に膀胱への再発を来たし，うち1例が前立腺への腫瘍進展を示したが，上部尿路再発は認められなかった．BCG 再注入療法後の非再発率は，5年で55.9%，10年で27.9%であった (Fig. 2)．また，残存群と再発群の非再発率を比較したが，両群間に有意な差はみられなかった (Log rank test, p=0.98)．BCG 再注入療法が無効であった8例の詳細を Table 2 に示す　残存・再発腫瘍は，CIS が7例，T1，G3 が1例であった．このうち3例に3コース目の BCG 療法が行われたが，CR が得られたのは1例のみであった．また，2例には，ゲムシタビン膀胱内注入療法が行われた．一方，膀胱全摘除術が行われた3例は，いずれも局所浸潤や転移は認められず，3例とも生存中である．

Table 2. Summary of patients who failed second course of intravesical BCG therapy

Case	Age	Sex	Stage	Treatment	Prognosis
1	77	M	CIS	TUR+BCG	CR, Lost
2	80	M	CIS	TUR+BCG	Rec, Lost
3	63	M	CIS	BCG	D, NED
4	70	M	CIS	Bropirimine p.o. → Cystectomy	A, NED
5	74	M	CIS	Gemcitabine → Cystectomy	A, NED
6	71	M	T1	Gemcitabine	A, NED
7	74	M	CIS	Cystectomy	A, NED
8	86	M	CIS	No treatment	A, D

Rec: recurrence, Lost:lost to follow-up, A, NED: alive, no evidence of disease, A, D:alive, with disease, D, NED: dead, no evidence of disease.

3．BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対するゲムシタビン膀胱内注入療法

(1) 患者背景および腫瘍背景：4例すべてが男性で，平均年齢は75.3歳（66～85歳）であった．2例は原発性 CIS，1例は CIS と T1 腫瘍の合併症例，1例は T1 症例で，これら4例は BCG 療法2～4コース後の再発例である (Table 3)．

(2) 治療成績：3カ月時の治療効果判定では，4症例中3例に CR が得られ，1例は NC であった．経過観察中2例が再発したが，CR の2例はそれぞれ15カ月，6カ月後の現在まで再発はみられていない (Table 3)．有害事象は4例中3例に grade 1～2 の排尿痛，頻尿，尿路感染，疲労感，食欲不振がみられたのみで，重篤なものは認められなかった．

4．進展例について

進展は16例に認められた (Table 4)．進展部位は上部尿路が5例，膀胱が4例，前立腺が6例，尿道が1例で，癌の進展は全尿路に認められた．進展までの期間は4カ月から98カ月（中央値21カ月）で，予後は癌なし生存が9例，癌あり生存が3例，癌死が3例および他因死が1例であった．

考　　察

歴史的に膀胱 CIS は再発・筋層浸潤　進展や死亡のリスクが高いことから，膀胱全摘除術が治療の第1選択とされてきた[1,8]　しかし BCG 膀胱内注入療法が表在性膀胱癌治療へ導入されて以来，CIS への有効性も確認され，本治療法は膀胱 CIS に対する標準的初期治療となっている[1,3]　膀胱 CIS に対する BCG 注入療法の初回治療後の近接効果は70～90%と報告され，きわめて良好である[1,3,8]　著者の検討でも，初回 BCG 膀胱内注入療法により104例中94例 (90%) に CR が達成され，またこの期間に進展したのはわずかに1例（1%）であり，本療法の有効性が確認された．また5，10年非再発率はそれぞれ67%および60%で，諸家の報告に一致するものであった[3,6]

このように膀胱 CIS に対する BCG 注入療法は有効性が確認されている一方で，その効果が長期にわたる永続的なものかどうか，エンドポイントとしての疾患特異生存率に影響を与えることができるのかについて

Table 3. Summary of patients with CIS of bladder treated with intravesical gemcitabine therapy

Case	Age	Sex	Grade	Stage	Response (at 3 months)	Prognosis
1	85	M	UC, G3	T1+Tis	CR	NED (15 M)
2	66	M	UC, G3	Tis	CR	Recurrence (15 M)
3	76	M	UC, G3	Tis	NC (positive cytology)	Recurrence (9 M)
4	74	M	UC, G2	T1	CR	NED (6 M)

NED: no evidence of disease.

Table 4. Summary of patients with progressive disease after intravesical BCG therapy

Case	Site	Previous BCG	TTP (Month)	Treatment	Prognosis (Month)
1	UUT	1	23	Nephroureterectomy	A, NED (39)
2	UUT	1	12	Nephroureterectomy	A, NED (33)
3	UUT	2	37	Chemotherapy	A, D (10)
4	UUT	2	13	BCG irrigation	A, NED (12)
5	UUT	1	6	No treatment	A, D (3)
6	Bladder	2	40	Radical cystectomy	A, NED (74)
7	Bladder	1	27	Radical cystectomy	DOD (16)
8	Bladder	1	4	Arterial infusion	DOD (12)
9	Bladder	1	63	No treatment	A, D (2)
10	Prostate	2	38	Ileal conduit only	DOD (8)
11	Prostate	1	8	TUR-P	A, NED (13)
12	Prostate	1	10	Radical cystectomy	D, NED (12)
13	Prostate	1	9	Radical cystectomy	A, NED (29)
14	Prostate	2	33	Radical csytectomy	A, NED (3)
15	Prostate	1	19	Radical cystectomy	A, NED (24)
16	Urethra	1	98	Partial Penectomy	A, NED (20)

UUT : upper urinary tract, TTP : time to progression, A, NED : alive, no evidence of disease. A, D : alive, with disease, D, NED : dead, no evidence of disease, DOD : dead of disease.

は確たる結論は得られていない[1] むしろ長期成績を論じた報告では，進展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 注入療法の長期にわたる有効性について疑問が投げかけられている[9] そこで本稿では BCG 膀胱内注入療法の有効性と限界を鑑み，膀胱 CIS に対する膀胱温存治療の適応と限界について考察する．

初回治療 failure：週1回6週間あるいは8週間投与する標準的 BCG 注入療法による初回治療に反応せず，CIS が残存する例も少なくない．著者らは初回治療後3カ月の時点で，腫瘍の残存した症例には BCG の再注入療法を行っているが，今回の検討では腫瘍の残存した10例中8例に CR がえられ，再発がみられたのは3例（37.5%）のみで，良好な成績がえられた．BCG 再注入療法を検討した諸家の報告では，24～72カ月の観察期間で41～58%に CR が得られており，初回治療に反応しない症例に対してセコンドコース BCG 注入療法が有用であることが示されている[10,11] 他方 Herr らは BCG 注入療法3カ月で腫瘍の残存があっても6カ月後にはその32～72%が消失することを報告し，治療効果判定時期を3カ月とするには時期尚早と報告し，3カ月時に治療 failure と判定され，その後 BCG 再注入療法を含む救済治療を受けたとき，その成績を見かけ上改善させる可能性があることを記載している[12,13] 著者らの残存腫瘍症例に対する BCG 再注入療法の優れた効果も，3カ月時の治療効果判定であるため，初回治療時の効果が加味された結果であるのかもしれない．このことはまた BCG 抵抗性 CIS の定義とも関連し，Herr らは BCG 抵抗性症例を同定するためには最低でも6カ月の観察期間が必要だと記載している[13]

最近 CIS と関連した high grade 表在性膀胱癌の治療で，re-staging TUR の重要性を示した報告がみられる．347人の患者のうち132人が1回の TUR と BCG 注入で，215人が初回 TUR 後6週で re-staging TUR と BCG 注入で治療され，治療後6，12カ月後の再発率，3年以内の進展率が比較された．1回のみの TUR で治療された群の腫瘍再発率は54%，進展率が45%であったのに対し，re-staging TUR で治療された群のそれは29%および7%であり，後者で有意に少なかった[14] 彼らは re-staging TUR により BCG 注入療法への反応が増加し，再発や進展が減少することを示唆しており，ハイリスク膀胱癌の治療戦略を考える上で非常に示唆に富む報告といえる．

初回治療後の再発：初回 BCG 膀胱内注入療法で CR を達成しても，その後の再発・進展のリスクを免れることはできない．Nadler ら[4]は104症例で腫瘍の非再発率を検討し，平均観察期間74.3カ月で54%の非再発率を報告した．しかし BCG 注入後2年間腫瘍の再発がなかった35%がその後の2～11年間に再発を来たし，生涯にわたる再発の危険性があることを指摘している[4] Harland ら[15]も BCG 注入療法により53%が CR となったが，responder の10%，non-responder の48%が進展したと報告している[15] このように CR 後の再発例は少なくなく，膀胱温存の立場からはこれら BCG 抵抗性症例に対する救済療法が重要となる．

再発例に対する救済療法としてのセカンドコース BCG 注入療法を検討した報告で，Bui and Schellhammer[16] は初回 BCG 注入療法後の再発11例

中9例がセカンドコースBCG療法によりCRとなり，5例（42%）が観察期間中央値87カ月で無病期間を維持ししたと報告している．Brettonら[17]も28例中10例（36%）がセカンドコースBCG後CRを達成し，初回BCG療法後の無病期間が長いものほど再注入療法が有効であることを報告している．著者らの検討でも，CR後再発した15例中14例（93%）がセカンドコースBCG注入療法により再びCRとなり，うち再発がみられたのはわずか5例（36%）で，初回治療CR後の再発例に対するセカンドコースBCG注入療法の有効性が確認され，まず選択すべき治療オプションの1つであると考えられた．

他方，山田ら[18]はCR後の再発例に対するセカンドコースBCG療法を行い，22例中17例に再発を認め，うち7例が浸潤癌で，最終的に10例に膀胱全摘除術が施行され，満足すべき結果が得られなかった報告し，このような症例に対するセカンドコースBCG注入療法の効果には限界があると指摘している．

BCG抵抗性CISに対する他の救済療法としては，いくつかの実験的な試みが報告されている．インターフェロン α2bと低用量BCGの併用療法[19,20]，5-aminolevulinic acidの膀胱内注入後に膀胱壁に励起光を照射する光線力学療法[21]，抗がん剤であるバルルビシン[22]やゲムシタビンの注入療法[7]などである．Dalbagniら[7]はBCG抵抗性表在性膀胱癌の18例（うち14例はCIS）に対して新規抗癌剤であるゲムシタビンの膀胱内注入療法を行い，7例にCRを得たと報告している．著者らも膀胱CIS 4例に対してゲムシタビン膀胱内注入療法を試みたところ，2例にCRが得られ，15カ月および6カ月まで無病状態が維持されている．ゲムシタビン膀胱内注入療法の近接効果は39～78%とされており，対象の多くがBCG抵抗性症例であることを考えると，有望な治療法であると思われる．最近Docetaxel注入療法も検討されており[23]，これらのセカンドライン抗癌剤の有用性については，より大規模な臨床試験の結果を待たなくてはならないとしても，BCG抵抗性表在性膀胱癌に対する新たな治療オプションとして今後の発展が期待される．

救済治療としての膀胱全摘除術：CISの筋層浸潤癌への進行や前立腺間質への浸潤に対して膀胱全摘除術を行うことに異論はなく[5,6]，その意味ではむしろ注意深い経過観察で進行や進展を見逃さないことが重要となる．しかし表在性の再発例に温存治療を続行するのか，膀胱全摘除術を行うのかの決定は必ずしも容易ではない．著者らは，膀胱CISの表在性再発に対しては，種々の救済療法を駆使し膀胱を温存する立場をとってきたが，実際のところBCG療法に抵抗する膀胱CISに対する最適な治療法についてはまだ議論の多いところである[1]　どのような患者に安全に膀胱温存治療を施行しうるのか，どのような患者に膀胱全摘を選択すべきかを，明確に区別することが難しいからである．

このような再発例に対して膀胱全摘除術の遅れが患者の予後に影響を及ぼすのかどうかがわれわれ泌尿器科医にとって最も重要な関心事である．De Jagerら[24]はBCG注入療法を受けた123人の検討で，responder群はnonresponder群より全摘施行率は低く（11%と55%），全摘までの期間は長かった（74カ月と31カ月）と報告している．彼らはBCG療法によりもたらされた進展までの期間の遅れや結果として膀胱全摘除術の遅れは生存率の悪化をもたらさなかったと報告している．観察期間が5年までの報告では膀胱全摘が遅れても生存への影響は認められないとするものが多いが，経過観察期間が長くなるとBCG療法は進展を遅らせるものの，転移や浸潤のリスクを減少させるものではないことが指摘されている[9]

Cooksonら[25]は15年間経過観察した101例のBCG治療群と90例の対照群を比較し，進展率，進展までの延長期間，および疾患特異生存率に差がないことを報告した．またKleinら[26]も初回BCG療法に反応しなかった41症例を検討し，即時膀胱全摘を受けた11人と遅延膀胱全摘除術を受けた10人の生存に及ぼす影響に差がなかった報告している．彼らは，BCG注入療法後に再発する腫瘍すべてが筋層浸潤したり転移を起したりするわけではないこと，内視鏡的切除や注入療法により安全に治療でき，進展の客観的エビデンスがなければ膀胱全摘除術は延期できること，このようにして治療された患者の生存率は即時膀胱全摘除術を受けた患者の生存率と同等で，長期の膀胱温存を可能にすると述べている．Amlingら[27]も進展の客観的エビデンスがなければ，膀胱全摘除術より膀胱温存治療を支持すると述べており，著者も可能ならこの意見を支持したい．しかしながらKim and Steinberg[1]が述べているように，最も有効な治療を最も適切な時期に応用することは，最終的には臨床医の判断と患者の決心に委ねられていることになるのかもしれない．

結　　語

膀胱CISに対する初回BCG注入療法後の残存腫瘍および再発腫瘍に対してBCG再注入療法は有効で，試みるべき選択肢の1つである．BCG抵抗性CISに対しても，もし進展のエビデンスが明らかでなければ，最近有望な治療として注目されているセカンドライン抗癌剤の注入療法などの種々の救済療法による膀胱温存治療を試みてよいと思われる．

文　　献

1) Kim JC and Steinberg GD: The limits of bacillus

Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. J Urol **165**: 745-756, 2001
2) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol **116**: 180-183, 1976
3) Hudson MA and Herr HW: Carcinoma in situ of the bladder. J Urol **153**: 564-572, 1995
4) 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
5) Joudi FN and O'Donnell MA: Secondline intravesical therapy versus cystectomy for bacillus Calmette-Guerin (BCG) failures. Curr Opin Urol **14**: 271-275, 2004
6) Donat SM: Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am **30**: 765-776, 2003
7) Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, et al.: Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol **20**: 3193-3198, 2002
8) Lamm DL. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am **19**: 499-508, 1992
9) Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al.: Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. J Urol **147**: 1020-1023, 1992
10) Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al.: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. J Urol **137**: 220-224, 1987
11) 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
12) Herr HW, Badalament RA, Amato DA, et al.: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. J Urol **141**: 22-29, 1989
13) Herr HW and Dalbagni G: Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol **169**: 1706-1708, 2003
14) Herr HW:Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette- Guerin therapy. J Urol **174**: 2134-2137, 2005
15) Harland SJ, Charig CR, Highman W, et al.: Outcome in carcinoma in situ of bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. Br J Urol **70**: 271-275, 1992
16) 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
17) 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
18) 山田祐二, 原 勲, 熊野晶文, ほか：再発例に対する second course BCG 膀胱内注入療法の功罪. 泌尿紀要 **51**: 539-543, 2005
19) O'Donnell MA, Krohn J and DeWolf WC: Salvage intravesical therapy with interferon-α2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. J Urol **166**: 1300-1305, 2001
20) 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
21) Berger AP, Steiner H, Stenzl A, et al.: Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Urology **61**: 338-341, 2003
22) Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al.: Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. J Urol **163**: 761-767, 2000
23) Mckienan JM, Murphy Am, Goetzl M, et al.: Phase I trial of intravesical docetaxel in the treatment of superficial bladder cancer resistant to standard intravesical therapy. J Urol **173**: 247, 2005
24) De Jager R,Guinan P, Lamm D, 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
25) Cookson M, Herr HW, Zhang Z-F, et al.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol **158**: 62-67, 1997
26) Klein EA, Rogatko A and Herr HW: Management of local bacillus Calmette-Guerin failures in superficial bladder cancer. J Urol **147**: 601-606, 1992
27) Amling C, Thrasher JB, Fraizier H, et al.: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **151**: 31-36, 1994

(Received on March 13, 2006
Accepted on March 20, 2006)