

80歳以上の超高齢者に対する BCG 膀胱内注入療法の検討

国立姫路病院泌尿器科 (医長: 橋村孝幸)

兼松 明弘*, 井上 貴博, 岩村 浩志

高橋 毅**, 清川 岳彦**, 中野 匡***

笥 善行**, 日裏 勝***, 橋村 孝幸

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN INSTILLATION
FOR PATIENTS OVER 80 YEARS OLDAkihiro KANEMATSU, Takahiro INOUE, Hiroshi IWAMURA,
Takeshi TAKAHASHI, Takehiko SEGAWA, Tadasu NAKANO,
Yoshiyuki KAKEHI, Masaru HIURA and Takayuki HASHIMURA
From the Department of Urology, Himeji National Hospital

To study the efficacy and the safety of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy for very elderly patients with superficial bladder cancer, we retrospectively compared patients over 80 years old who had received BCG therapy at our department between 1991 and 1996 (Group A; 10 patients 11 courses), with those below 80 years old (Group B; 17 patients 18 courses).

In these patients, skin test reactivity to purified protein derivative showed a significant negative correlation with age. ($p=0.016$). No irreversible complications were observed in any patient. Persistence of acid-fast bacilli for more than one month after the termination of the course was observed in two patients in group A, and one in group B. A comparison of the cases undergoing eradication BCG therapy in the two groups, grade 2 transitional cell carcinoma (TCC) was significantly more predominant than grade 3 TCC in group A ($p=0.004$). (None of the tumors in group A were of grade 3) The disease-free rate was significantly lower in group A ($p<0.05$), but 5 of the 10 patients in this group were finally disease-free.

From these results, we conclude that intravesical BCG instillation therapy can be performed in patients over 80 years old, although a relatively lower disease-free rate is expected and special attention should be taken with regard to persistent BCG infection. The lower disease-free rate could be attributable to either diminished cellular immunity or a difference in tumor grade, although a definite conclusion could not be obtained here.

(Acta Urol. Jpn. 44: 253-257, 1998)

Key words: Intravesical BCG instillation, Superficial bladder cancer, Elderly patients

緒 言

Immunocompromised host は BCG 膀胱内注入療法 (以下 BCG 膀胱注と略す) の禁忌であり¹⁾, 高齢者も一般に漠然とその中に含めて考えられている。しかし高齢化の進む現在では超高齢者の膀胱腫瘍は稀ではない。80歳以上の患者に対する膀胱全摘除はある程度の成績を収めてはいるが, その適応はあくまで局所治療が失敗に終わった場合に限られると考えられており²⁾, これらの患者でこそ膀胱保存療法としての BCG 膀胱注の意義は大きい。そこで, 加齢が BCG 療

法に及ぼす影響について下記の二点を中心に検討し, 同時に免疫応答の指標としてツベルクリン反応 (PPD 皮内反応, 以下ツ反と略す) との関連を調べた。

1) 今日新規結核患者の大部分が高齢者であるように, 加齢は BCG 療法の重篤な合併症である BCG 感染の危険性を上昇させると推測される。

2) 同時に, BCG に対する免疫応答の低下は, BCG 療法の有効性に負に作用すると考えられる。

対象と方法

1991年1月より1996年8月のあいだに当科にて BCG 膀胱内注入療法を行ったのべ29例を対象とした。上部尿路注入例は除いた。このうち80歳以上のいわゆる超高齢者 (以後超高齢者と略す) は10例11コースであった (Table 1, 2)。

* 現: 兵庫県立こども病院泌尿器科

** 現: 京都大学医学部泌尿器科学教室

*** 現: 日本赤十字社和歌山医療センター泌尿器科

Table 1. Summary of intravesical BCG instillation

年齢 (歳)	80~	70~79	60~69	50~59	~49
コース数	11	5	7	3	3
計	11 (10例)		18 (17例)		
平均年齢 (歳)	85.3		62.5		
観察期間 (月)	21.9±17.0		* 41.6±24.0		
悪性度					
Dysplasia	2		2		
G1	0		1 (1)		
G2	9		6 (3)		
G3	0		** 9		
病期					
Tis	6		7		
T1	5		9 (2)		
Ta	0		2 (2)		
転帰					
CR 後 NED	6 (1例他因死)		15 (3)		
CR 後局所再発	1		2 (1)		
CR 後進行	0		1		
無効	3 (1例は進行)		0		

CR NED: complete response and surviving without evidence of disease (); prophylactic cases after complete TUR *p=0.027, **p=0.004 (Student's t-test).

Table 2. 80歳以上症例, および80歳未満の再発例と BCG 感染例

症例番号	性	年齢	病期病理組織	ツ反	転帰	治療合併症	抗結核剤使用	治療中抗酸菌培養陽性	持続感染期間
1) Patients more than 80 years old									
1	M	93	T1bG2	20×15	無効	膀胱部切	INH (予防的)	1回目終了後	
2 (2回目)	F	89	T1bG2	4×4	1 y NED	刺激症状	INH, RFP (感染後)	1回目終了後	1.5 mos
(1回目)		87	TisG2	4×4	6 mos 再発		なし		
3	F	87	TisG2	3×3	無効		INH (予防的)		
4	M	86	TisG2	12×12	2 ys NED		INH (感染後)	6回目終了後	7 mos
5	M	86	T1bG2	0×0	進行放射線治療		INH (予防的)		
6	F	85	Tis Dysplasia	0×0	4 ys 2 mos NED	熱発	INH (熱発後)		
7	F	83	Tis Dysplasia	17×17	1 ys 3 mos NED		INH (予防的)		
8	M	82	Tis G2	18×18	1 ys 6 mos 他因死		なし		
9	F	81	Tis G2	24×16	無効		INH (予防的)		
10	M	80	T1bG2	30×20	1 y NED		INH, RFP (感染後)	6回目終了後	
2) Patients less than 80 years old in whom BCG therapy failed or demonstrated persistent BCG infection									
11 (2回目)	M	74	Tis G3	2×2	3 mos NED		INH (予防的)	3回目終了後	
(1回目)		72	Tis G3	0×0	11 mos NED		なし	3回目終了後	
12	M	68	Tis Dysplasia	8×8	3 mos NED	排尿痛	INH, RFP (感染後)	2回目終了後	1 mos
13	M	68	T1bG3	30×30	2 y 前立腺内再発 全身転移死亡		なし		

NED: no evidence of disease, INH: isoniazid, RFP: rifampicin.

ツ反は注入前に施行し便宜上長径のみを検討の対象とし 10 mm 以上を陽性, 以下を陰性とした。

なお, 治療は Tokyo 株 80 mg (最近 2 例のみ 40 mg) 週 1 回注入 6 回を 1 コースとしたが, 3 例で

2~5 回目で終了した。理由は, 80歳以上の 1 例 (症例 2) は膀胱刺激症状と治療中の尿中抗酸菌塗抹陽性化であり, 80歳以下の 2 例は激しい膀胱刺激症状と熱発である。これらはいずれも結果的には治療が奏功し

ており治療中止例ではなく完了例に含めた。

Table 1 の () 内 4 コースは TUR により完全切除された後の予防的治療例で, 他の 25 コースは残存腫瘍ありまたは生検のみにとどめた Tis または T1 の移行上皮癌に対する直接効果目的の注入例である。(なお CIS の定義は旧来 G3 に限られていたが, 当科および当院病理部では G2 の非乳頭状非浸潤癌も CIS として扱っている) われわれは 80 歳以上では, 副作用の点から TUR による完全切除後の予防的治療には BCG を使用していない。そのため 80 歳以下での予防的治療例 4 例は PPD テストの結果と副作用の比較では検討の対象に含まれているが, 疾患治療の比較は 80 歳以下の直接効果目的治療例 14 例と 80 歳以上全例の 11 例との間で行った (したがって Table 1 の統計学的解析には () 内は含まれていない)。

治療効果の判定は治療 3 カ月後の尿細胞診と膀胱鏡所見が陰性であれば CR と判断したが, 疑わしい場合は適宜再度ランダム生検を行い確認している。ランダム生検は 1993 年 4 月以降の男性例では, 前立腺導管内浸潤の否定のために Sakamoto³⁾ らの方法に従い精阜の両側まで採取している。なお 2 例の術前細胞診陰性, 生検陽性例があった (Table 2: 症例 2 の 2 回目の治療時と症例 5)。

尿抗酸菌培養は持続性の膿尿または血尿, あるいは膀胱刺激症状があれば適時施行しているが, 最近の 10 例では全例に 2 回目以降の注入直前の尿を連禁的に検査し, 持続感染開始の時期を調べた。

結果の解析は単回帰分析, Student's t-test, Generalized Wilcoxon 法にて行った。

結 果

1) PPD テスト

PPD テストの長径は年齢と有意に負の相関を示し ($p=0.016$), 回帰直線の切片は約 80 歳で 10 mm を切った (Fig. 1)。

2) 対象症例 2 群の特徴

80 歳以上と以下とでは 80 歳以上の方が有意に観察期間が短かった ($p=0.027$)。80 歳以上で 1 例が他因死し, 80 歳以下で 1 例が癌死した。

直接効果目的治療例同士を比較すると, 対象疾患の臨床病理学的特徴において 80 歳以上では全例が G2 であり 80 歳以下と比較して有意に G3 が少なかった ($p=0.004$)。

3) 直接効果目的例での治療結果

直接効果目的例の治療結果を Fig. 2 に示す。生存曲線の作製上 BCG 膀胱注無効例は時間 0 の時点でのイベントとして取り扱った。80 歳以上では無効例が多かったため結果として有意に無病率が低かった ($p < 0.05$)。ツ反の結果により全体を 2 群に分けた検討で

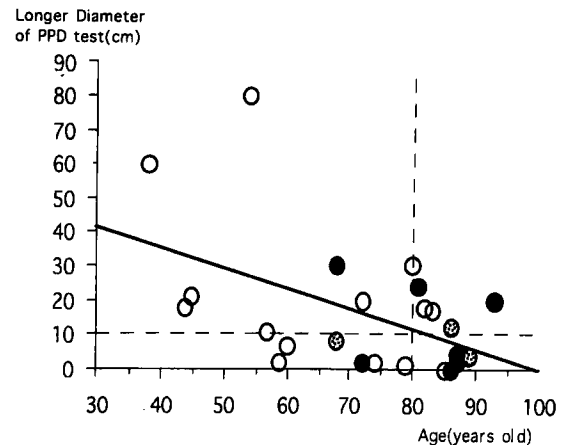


Fig. 1. Correlation between age (X) and longer diameter on PPD skin test before intravesical BCG therapy (Y) $Y = 59.209 - .594X$, $R^2 = .237$ ($p = 0.016$) ●; Failed case, ⊗; Persistent BCG Infection.

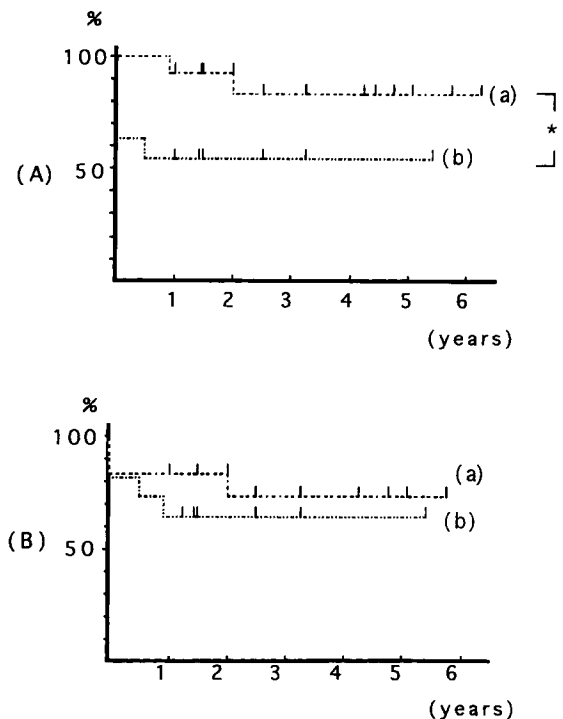


Fig. 2. Disease-free rate after intravesical BCG instillation (Kaplan-Meier curves) (A) more than 80 years old (b) or less than 80 years old (a) * $p < 0.05$, Generalized Wilcoxon test (B) negative (b) and positive (a) on PPD skin test.

は陰性例は陽性例よりも奏功率が低かったが, 2 群の間に有意差はなかった。

4) 抗酸菌培養持続陽性

80 歳以下で 1 例, 80 歳以上で 2 例治療終了後 1 カ月以上抗酸菌培養の持続陽性例があった。いずれも熱発などの全身症状は伴わなかったが, 80 歳以上の 2 例で

は膀胱刺激症状が続き、Table 2 の症例 4 ではその後の再膀胱生検時に尿道全長にわたる線維化を伴う狭窄が確認された。80歳以下の1例と80歳以上のうちの1例がツ反陰性例であった。

5) 抗酸菌連続培養の結果

連続的に尿抗酸菌培養をおこなった10例中7例で治療中に注入直前の尿抗酸菌培養が陽性化していたことが判明したが、このうち結果的に持続陽性となったのは高齢者1例(症例2の2回目)のみであった。また持続陽性とならなかった6例では培養が陽性化するのには4から5回目の注入直前であったが、持続陽性例では3回目注入前から陽性であった。

考 察

Immunocompromised host は BCG 療法の禁忌であるが、超高齢者もその中に含まれるかどうかという点に関して明確にのべた文献はない。しかし現実に結核菌に対する免疫能の指標であるツ反が胸部疾患患者群について加齢とともに減弱することは倉澤⁴⁾らにより報告されている。われわれの集計でもツ反の長径は年齢と有意に負の相関を示しており、膀胱癌患者でも同様のデータが得られることが認められた。この事実より細胞性免疫の低下している超高齢者の BCG 膀胱注を若年者のそれと同列に扱ってはならないと考えられる。超高齢者を何歳以上とするかという基準を定めることは、歴年齢と肉体年齢が各個体で一致しない以上意味がないが、今回の検討でツ反の境界値である長径 10 mm がほぼ回帰直線の80歳の切片と一致したため、便宜上80歳以上を超高齢者と定義することは全体として根拠のないことではないと思われた。

理論的には加齢による免疫力の低下が BCG 膀胱注に及ぼす影響は下の2点と考えられる。

1) BCG 療法の重篤な合併症である BCG 感染の危険性。

2) BCG に対する免疫応答の低下による、膀胱癌治療自体の有効性の低下

1) BCG 感染について

BCG 膀胱注の副作用としての持続感染例は3例であった。3例中2例が超高齢者であったことは統計学的な差はないものの、留意すべき点と思われた。結果的にこれらの症例では重篤な転帰はとらなかったものの、BCG の膀胱内持続感染は時に致命的な経過をとり⁶⁾、ときに膀胱全摘除を必要とすること⁷⁾が報告されており、できうるかぎり避けるべき事態と考えられる。われわれは患者および家族のインフォームドコンセントを得た上で、最近では超高齢者および PPD テスト陰性例にはできるだけ BCG 膀胱注開始時点より抗結核剤の予防的投与を行っている。ところが、抗結核剤の投与に際しては保健所への届け出が義務づけられ

ており、保健婦よりの不適切な指導から患者の家族が患者の退院を拒否するなどということも経験しており、結核防止法の適用範囲の再考の必要性を感じている。BCG が保険医療として認可された今日の重要な問題と考えられた。

2) 対象疾患について

今回の集計で注目されるのは超高齢者群で G3 が有意に少なかったことである。このため後に述べるように治療効果自体を単純に比較することはできない。しかし少ない症例数とはいえ、80歳以上と以下で最も有意差があるのは ($p=0.004$) はこの点についてであり、あるいはこれが超高齢者膀胱癌の特徴を示している可能性も考えられる。

3) 治療効果について

治療無効例および再発例を有病例として80歳以上と以下とで治療効果を比較すると、Table 1 と Fig. 2 に示すように超高齢者においては無効例が多かったため観察期間が有意に短いにもかかわらず、有意に成績が悪かった。また一般に PPD テストの結果は BCG 療法の成否にゆるやかな相関を示すとされているが⁵⁾、今回の集計では Fig. 2 のように PPD テストの反応の有無では差はなかった。したがって今回の超高齢者における相対的に低い無病率が、免疫能の低下によるものであるのか 2) にあげた対象疾患の差によるものであるのかはわれわれのデータからは特定できない。

以上の結果より結論づけうることは、1) 感染に関しては、超高齢者においてそのリスクが存在することは否定できないが重篤な合併症を認めないこと、2) 10例中5例は最終的に癌なし生存しているものの奏効率は若年者より劣ること、の2点である。したがって BCG 膀胱注は CIS およびそれに準ずる T1 癌を有する超高齢者に対して施行可能な治療であるが、期待される奏効率は若年者よりは低いと考えられる。

結 語

当科において施行した80歳以上と80歳未満の直接効果目的 BCG 療法施行群の治療成績を比較した。

この年齢層においても BCG 膀胱注は施行可能であるが、その奏効率は80歳未満の症例よりも低かった。

文 献

- 1) Catalona WJ: Urothelial tumors of the urinary tract. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA et al. 6th ed., pp. 1122-1124, Saunders, Philadelphia, 1992
- 2) Smith RB: Editorial comment to "Radical cystectomy in the octogenarian" by Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS and Fair WR. J Urol 158: 2113-2117, 1997

- 3) Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S, et al.: An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. *J Urol* **149**: 318-321, 1993
 - 4) 倉澤卓也 : ツベルクリン反応の最近の知見. *結核* **65** : 47-52, 1990
 - 5) Lamm DL, Thor DE, Stogdill VD, et al.: Bladder cancer immunotherapy. *J Urol* **128**: 931-935, 1982
 - 6) Izes J, Bihrlé W and Thomas CB: Corticosteroid-associated fatal mycobacterial sepsis occurring 3 years after instillation of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* **150**: 1498-1500, 1993
 - 7) Bowyer L, Hall RR, Reading J, et al.: The persistence of bacille Calmette-Guerin in the bladder after intravesical treatment of bladder cancer. *Br J Urol* **175**: 188-192, 1995
 - 8) Wolf H, Melsen F, Pedersen SE, et al.: Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **157**: 147-151, 1992
- (Received on February 26, 1997)
 (Accepted on February 27, 1998)
 (迅速掲載)