

当院における上部尿路上皮内癌に対する BCG 療法の短期治療成績の検討

阿南 剛, 巢山 貴仁, 竹内 信善, 仲村 和芳
坂本 信一, 二瓶 直樹, 市川 智彦
千葉大学大学院医学研究科泌尿器科

TREATMENT OUTCOME OF INTRARENAL BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN THERAPY FOR CARCINOMA IN SITU OF THE UPPER URINARY TRACT

Go ANAN, Takahito SUYAMA, Nobuyoshi TAKEUCHI, Kazuyoshi NAKAMURA,
Shinichi SAKAMOTO, Naoki NIHEI and Tomohiko ICHIKAWA
The Department of Urology, Chiba University Graduate School of Medicine

We investigated the long-term efficacy and safety of intrarenal bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy for carcinoma in situ (CIS) of the upper urinary tract. We retrospectively reviewed the medical records of 9 patients who underwent BCG perfusion therapy for CIS of the upper urinary tract from January 2005 to December 2011 at our institute. All patients were treated by retrograde catheterization using a 6 Fr double-J ureteric stent. BCG at half the dose (40.5 mg or 40 mg) in 40ml saline was instilled into the bladder weekly for 6 or 8 weeks as one course. The mean follow-up period was 32.7 months (range 4-75 months). In all patients (100%), cytology became negative after one course of BCG perfusion and 8 patients (88.9%) remained disease-free for a median follow-up of 35.1 months. Among these 9 patients, 1 patient showed recurrence after 6 months of the first BCG therapy. The patient received a second course of BCG therapy, but the patient developed invasive tumor and distant metastases. Two patients could not continue the treatment due to pyelonephritis. In conclusion, although longer follow up and further experience with treatment for CIS of the upper urinary tract are required, this treatment is considered to be effective and safe.

(Hinyokika Kyo 59 : 261-264, 2013)

Key words : Upper urinary tract, Carcinoma in situ (CIS), Bacillus Calmette-Gue'rin (BCG) therapy

緒 言

上部尿路に発生する上皮内癌は比較的稀な疾患である。治療方法に関しては、腎尿管全摘術を施行した患者で良好な生存率が得られたことから手術を標準治療の選択肢の1つとすべきと報告がある一方で¹⁾、術後腎機能の低下、術後の対側再発などの問題、または単腎症例に発生した例など、腎臓の温存療法が望まれるケースも少なくない。

近年、腎温存療法として上部尿路上皮内癌に対するBCG 灌流療法の報告が散見されるようになった²⁻¹⁰⁾。初期治療効果は比較的良好とする報告が多い一方で、長期治療成績に関しては一定の見解は得られておらず、灌流療法後の再発で約5割の症例が癌死したとする報告もある⁷⁾。また、BCG 関連肉芽腫性肝炎¹⁰⁾や敗血症¹¹⁾などの有害事象が報告されており、安全性に関しても十分明らかになっているとは言い難い。今回当院で上部尿路上皮内癌に対するBCG 灌流療法を施行した症例について、その有効性、安全性について検討した。

対象と方法

当院で2005年1月～2011年12月までに上部尿路上皮内癌に対してBCG 療法を施行した9例についてレトロスペクティブに検討を行った。

上部尿路上皮内癌の診断基準としては下記の3点を満たすものとした。

1. 分腎尿細胞診陽性であること。
2. 画像所見にて明らかな腫瘍性病変を認めないこと。
3. 尿管鏡検査にて隆起性病変を認めないこと。

また、膀胱内上皮内癌を併発している症例は除外とした。

治療方法は全例患側に6 Fr Double J (D-J) 尿管ステントを留置し、膀胱内にBCG を注入した。BCG 使用量は半量(イムシスト40.5 mg, イムノブラダー40 mg)とし、生理食塩水40 ml に懸濁し膀胱内に注入した。原則として膀胱内注入2時間後に排尿させた。週1回、6～8週の注入療法を行った。治療は外来治療にて施行した。当院では予防的に抗菌薬や抗結核薬な

Table 1. Case lists

症例	年齢	性別	単腎/両腎	患側	BCGの種類と投与回数	副作用	観察期間	再発の有無
1	76	男	両腎	右	イムシスト 40.5 mg×8回	血尿	20	なし
2	66	男	単腎	右	イムノブラダー 40 mg×8回	血尿, 頻尿	38	なし
3	78	男	単腎	右	イムノブラダー 40 mg×8回	なし	75	なし
4	65	男	両腎	右	イムシスト 40.5 mg×6回	発熱	66	なし
5	68	男	両腎	左	イムノブラダー 40 mg×8回	血尿	13	あり
	69		症例5と同一症例		イムシスト 40.5 mg×8回	血尿		あり
6	76	女	両腎	右	イムノブラダー 40 mg×6回	頻尿	42	なし
7	77	男	両腎	右	イムノブラダー 40 mg×8回	頻尿	27	なし
8	79	男	単腎	左	イムシスト 40.5 mg×1回	急性腎盂腎炎	9	なし
9	76	男	単腎	右	イムシスト 40.5 mg×2回	急性腎盂腎炎, 急性腎不全	4	なし

どの投与は行わなかった。

治療効果判定は尿細胞診もしくは分腎尿細胞診, CTなどの画像検査にて行った。BCG最終膀胱内注入療法1カ月後より毎月ごとに尿細胞診検査を施行した。その後は経過を見ながら3カ月ごとに尿細胞診検査を施行した。尿細胞診3回連続陰性例をcomplete response (CR)とし, 偽陽性もしくは陽性である場合を治療無効例, 画像検査にて病状の進行を認めた場合をprogressive disease (PD)とした。

結 果

全症例の治療経過および治療成績をTable 1, 2に示す。性別は男性8例, 女性1例。年齢は65~79歳で中央値は76歳。左右は右が7例, 左が2例。観察期間は4~75カ月で平均32.7カ月であった。初回治療で9例中全9例(100%)がCRであった。9例中1例(11.1%)は初回治療後6カ月で再発を認めた。この再発症例は慢性腎不全症例であり, 尿管全摘後の透析導入の可能性が高く手術を拒否したために, 再発後は種類を変えて2nd BCG治療を行った。2nd BCG治

Table 2. Results

1st BCG 奏効率	9/9	100%
1st BCG 再発率	1/9	11.1%
2nd BCG 奏効率	0/1	0%
全奏効率	9/10	90%
再発までの期間	6.0カ月	
病勢進行率	1/9	11.1%
BCG療法完遂率	8/10	80%

Table 3. Side effects

総出現率	9/10	90%
発熱	3/10	30%
血尿	4/10	40%
頻尿	3/10	30%
急性腎盂腎炎	2/10	20%

療後5カ月で多発リンパ節転移, 肝転移が出現し, 現在はbest supportive care (BSC)を行っている。

副作用をTable 3に示す。9症例10病変に対し10回のBCG灌流療法が行われているため, 総治療回数を10回として示した。副作用の総出現率は10例中9例であり90%であった。副作用にてBCG治療を中止としたものは急性腎盂腎炎1例(BCGは1回投与のみ), 急性腎盂腎炎と急性腎不全を併発した1例(BCGは2回投与のみ)であった。他の副作用に関しては外来での投薬にて対応可能であった。BCGを中止した2例に関しては, 治療効果はCRであり, それぞれ9カ月と4カ月外来嚴重フォロー中で現在のところ再発を認めていない。

考 察

上部尿路上皮内癌に対するBCG灌流療法は1985年にHerrら¹⁾により初めて報告された。続いて1989年にStuderら²⁾が経皮的腎瘻を用いた順行性のBCG灌流療法を報告し, 1993年にはSharpeら³⁾が逆行性のBCG灌流療法を報告した。

近年, 上部尿路上皮内癌に対するBCG灌流療法の報告が増えつつある^{2~10)}。上部尿路上皮内癌に対するBCG灌流療法の諸家の報告によると, 短期成績に関しては奏効率57~100%と膀胱上皮内癌に対するBCG注入療法とほぼ同等である可能性が示唆されている。一方, 長期成績に関しては再発率22~63%, 進行をきたす症例は9~36%と幅が大きく, 一定の見解が得られていない(Table 4)。

今回のわれわれの検討では, 奏効率100%, 再発率11.1%, 進行率11.1%であり, 諸家の報告と遜色ない結果であった。

投与方法は様々で, 順行性に腎瘻を造設しBCG灌流を行うもの, 逆行性にSingle J (S-J)尿管ステントよりBCG灌流するもの, D-J尿管ステントを用いてBCG灌流療法を行うものなどがある。われわれの行っているD-J尿管ステントを用いた方法は, BCG

Table 4. Case reports

著者	患者数	投与法	初回奏効率 (%)	観察期間 (月)	再発率 (%)	再発までの平均期間 (月)
Nonomura	11	R	81.8	4-41	22.2	6.0
Thalmann	22	P	86.4	8-137	63.6	33.1
Miyake	16	P+R	100	9-90	25.0	14.3
Hayashida	10	P+R	100	12-134	50.0	22.2
Kojima	11	P+R	76.9	1-74	22.2	15.5
Takezawa	21	R	66.7	4-101	25.0	11.8
Kita	24	R	95.8	9-191	47.8	10
Present study	9	R	100	4-75	11.1	6.0

Abbreviation: P = percutaneous approach; R = retrograde approach.

と上部尿路との接触時間や接触濃度が限られることから推奨しないとする報告⁴⁾のある一方, 他の方法と治療成績は変わらないとの報告もある⁹⁾. 灌流するBCGの濃度については, 0.8~2.4 mg/ml が有効とされており⁷⁾, われわれの施設では BCG 濃度を 1.0 mg/ml とした. われわれの施設では, 膀胱造影による VUR の確認は行っていない. また, 膀胱上皮内癌に対して BCG 投与量を比較した結果, イムノブラダー 80 mg 投与群と 40 mg 投与群では有効率に有意差はなく, 副作用の発現率では 40 mg 投与群が 80 mg 投与群と比較し有意に低かったという報告¹²⁾がある. 上部尿路上皮内癌に対する BCG 投与量の比較ではないが上記に準じ, BCG 使用量は半量 (イムシスト 40.5 mg, イムノブラダー 40 mg) とした. 今回われわれの検討では腎瘻からの順行性投与, S-J 尿管ステントからの投与と同等の成績を収めており, 手技の簡便さ, 患者の管理のしやすさ, 合併症の少なさなどから推奨される投与方法であると考えられた.

過去のものでは BCG 灌流療法で癌死が高率に認められるという報告もある. Thalmann ら⁵⁾は22例中9例 (41%) の癌死を報告しており, Hayashida ら⁷⁾は10例中5例が再発し最終的に癌死したと報告している. しかし, これらの報告での患者のほとんどは, 低腎機能, 片腎, 全身状態不良といった理由により手術適応がなく, 再発や進行後に外科的治療介入である腎尿管全摘術を施行していない. 外科的治療介入の時機を逸しなれば, Nonomura ら⁴⁾の報告でも11例中1例 (9.1%), Kita ら¹⁰⁾の報告では24例中1例 (4.2%), Takezawa ら⁹⁾の報告では21例中1例 (4.8%) の癌死を認めているが, 高率なものではない.

過去の報告でも BCG 治療の初回奏効率は高いものが多く, 上記の Hayashida⁷⁾ や Miyake ら⁶⁾の報告では100%である. われわれの検討でも初回 BCG 奏効率は100%であった. 再発期間に関してはわれわれの報告では, 6.0カ月と短く, 他の報告でも Nonomura ら⁴⁾が6.0カ月, Takezawa ら⁹⁾が11.8カ月であった. BCG 治療では初回奏効率は高いが, 再発するものに

関しては半年~1年の間に再発するものが多く, 重度な経過観察が望まれる.

初回 BCG 治療に対して再発もしくは無効例に関しては, Takezawa ら⁹⁾の報告では 2nd BCG 治療の奏効率は50%で, 初回 BCG 治療の奏効率 (62.9%) と比べても低いことが示されている. Kita ら¹⁰⁾の報告によると, 初回 BCG 治療をした上部尿路上皮内癌の患者で再発を認めた11例のうち8例で腎尿管全摘術を施行した結果, pT0 が1例, pTis が2例, pT3 が5例であった. これらの結果は, 初回 BCG 治療に対して再発した症例に関しては進行する可能性が高いことを示唆している.

本治療方法は短期成績が比較的良好であり, 特に腎機能の温存が望まれる症例においては有力な治療選択肢の一つとなりえると考えられた. しかし, 無効例や再発例に対しては時機を逸することなく早急に外科的治療を検討すべきであると考えられた.

一方で副作用に関するものでは, 敗血症性ショックをきたした症例は本邦でも数例が報告されている¹¹⁾. BCG 感染性敗血症性ショックの診断は抗酸菌培養検査, PCR 検査が有用とされている. 細菌学的に感染が証明されるケースは稀であるため, 臨床経過から診断し早急に治療を開始すべきである.

当院でも BCG 投与後に急性腎盂腎炎を発症した2例を経験した. 2症例とも尿, 血液, 喀痰の培養検査と PCR で結核菌が証明されなかったこと, 画像検査から粟粒結核などの結核感染が否定的であったため, 抗結核薬は使用せず抗生物質とγグロブリン製剤を使用した. BCG 上部尿路灌流療法は, BCG 膀胱内注入療法と比較し, 投与後の感染症に対し特に注意が必要であると考えられた.

結 語

当院で行った上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法について検討した. 上部尿路上皮内癌に対して BCG 灌流療法は有効な治療法であり, 比較的安全に施行できた. しかし, 無効例や再発例に対しては早急

に外科的治療を検討すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Herr HW: Durable response of a carcinoma in situ of the renal pelvis to topical bacillus Calmette-Gue'rin. *J Urol* **134**: 531-532, 1985
- 2) Studer UE, Casanova G, Kraft R, et al.: Percutaneous bacillus Calmette-Gue'rin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. *J Urol* **142**: 975-977, 1989
- 3) Sharpe JR, Duffy G and Chin JL: Intrarenal bacillus Calmette-Gue'rin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *J Urol* **149**: 457-460, 1993
- 4) Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, et al.: Bacillus Calmette-Gue'rin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* **38**: 701-705: 2000
- 5) Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, et al.: Long-term experience with bacillus Calmette-Gue'rin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* **168**: 1381-1385, 2002
- 6) Miyake H, Eto H, Hara S, et al.: Clinical outcome of bacillus Calmette-Gue'rin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Int J Urol* **9**: 677-680, 2002
- 7) Hayashida Y, Nomata K, Noguchi M, et al.: Long-term effects of bacillus Calmette-Gue'rin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. *Urology* **63**: 1084-1088, 2004
- 8) Kojima Y, Tozawa K, Kawai N, et al.: Long-term outcome of upper urinary tract carcinoma in situ: Effectiveness of nephroureterectomy versus bacillus Calmette-Gue'rin therapy. *Int J Urol* **13**: 340-344, 2006
- 9) 竹澤健太郎, 中澤成晃, 米田 傑, ほか: 上部尿路上皮内癌に対する BCG 注入療法の検討. *泌尿器外科* **24**: 899-902, 2011
- 10) 北 悠希, 宗田 武, 水野 桂, ほか: 上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法の長期成績. *泌尿紀要* **57**: 353-357, 2011
- 11) 石田夏樹, 高山達也, 石郷岡秀俊, ほか: ダブル J 尿管ステント留置下に BCG 膀胱内注入後敗血症性ショックをきたした 1 例. *泌尿器外科* **24**: 1681-1684, 2011
- 12) 大島勝利, 岡部 洋, 田村秀明: イムノブラダー膀胱注用 (乾燥 BCG 膀胱内用「日本株」) の市販後調査成績—使用成績調査—. *泌尿器外科* **19**: 1409-1420, 2006

(Received on October 10, 2012)
(Accepted on January 18, 2013)