

表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱腔内 注入療法の臨床的検討

瀬川 直樹, 稲元 輝生, 能見 勇人
伊夫貴直和, 東 治人, 勝岡 洋治
大阪医科大学泌尿器科学教室

EFFECT OF PROPHYLACTIC INTRAVESICAL INSTILLATION OF BCG FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Naoki SEGAWA, Teruo INAMOTO, Hayahito NOMI,
Naokazu IBUKI, Haruhito AZUMA and Yoji KATSUOKA
The Department of Urology, Osaka Medical College

Between January 1997 and February 2005, a total of 106 patients with superficial bladder cancer were treated with transurethral resection of bladder tumor followed by intravesical instillation of Tokyo 172 strain bacillus Calmette-Guerin (BCG) once a week for six weeks. The endpoints were tumor recurrence, tumor progression, and disease-specific survival. At a median follow-up of 27 months (range 2 to 105 months), 67 patients (63.2%) were recurrence-free and superficial recurrence including disease progressed with local invasion was noted in 39 patients (36.8%). The non-recurrence rate at one and three years were 75.9 and 54.6%. Twenty-four patients received an additional course of BCG instillation, and 14 (58.3%) showed no further recurrence. Thus, the overall success rate of 2 courses of BCG instillation was 76.4% (81 of 106 patients). Nine patients (8.5%) had progression and died of cancer. There was no significant difference in recurrence rate among tumor characteristics. However, there was a significant difference in survival rate between non-invasive and invasive tumor shape ($p = 0.0189$). Univariate analysis (Cox's proportional hazard model) demonstrated that tumor shape was associated with survival ($p = 0.0486$). Multivariate analysis demonstrated that gender and tumor shape were associated with survival ($p = 0.0183, 0.025$). Adverse effects included bladder irritability in 16 patients (15.1%), gross hematuria in 15 (14.2%), fever in 24 (22.6%), contracted bladder in 1 (0.9%) and interstitial pneumonitis in 1 (0.9%). Interstitial pneumonitis improved after pulse steroid therapy. BCG was found to be very useful for the treatment of superficial bladder cancer. Intravesical BCG instillation was effective for first recurrent superficial bladder cancer because of the low recurrence rate after a second instillation of BCG.

(Hinyokika Kyo 55 : 175-180, 2009)

Key words : BCG, Bladder cancer, Intravesical instillation

緒 言

表在性膀胱癌に対する bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱腔内注入療法は Morales ら¹⁾が発表して以来, その有効性については多数検討, 報告されている. 今回, われわれは表在性膀胱癌に対して経尿道的切除術 (TURBT) 後の再発予防を目的として行った BCG 膀胱腔内注入療法 (以下, 膀胱療法と略す) の有効性について臨床的検討を行った.

対象および方法

1) 対 象

1997年1月から2005年2月までに大阪医科大学泌尿器科で経験した表在性膀胱癌 (Ta, T1) に対し治療的 TURBT 後に BCG 膀胱療法を施行した106例を対象とした. BCG 膀胱療法の適応として初発, 単発,

G1, pTaのすべての因子を満たす症例 (low risk 群) は当科治療方針としてアドリアマイシン膀胱療法としており, BCG 膀胱療法の適応外とし, それ以外の再発例, 多発例は腫瘍の grade や深達度にかかわらず適応とした. なお, Tis 症例は BCG 膀胱療法の適応としているが, 今回の検討からは除外した. また, 上部尿路癌の続発性膀胱癌は対象外とした. 対象症例は全例, 病理学的に表在性と診断された尿路上皮癌であった.

2) 方 法

BCG 投与方法は乾燥 BCG ワクチン東京172株 80 mg を生理食塩水 40 ml に懸濁し, 膀胱内に注入した. 2時間保持するよう指導し, 1週間ごと合計6回投与を原則とした. BCG 膀胱療法は TURBT 後2週間経過した時点で開始し, (血尿が著しい場合は適宜延期) 投与後は2週間ごとの尿細胞診, 3カ月ごとの膀胱鏡

検査下の観察で膀胱内再発の有無を確認した。また適宜、超音波検査、DIP、CT、MRIを施行し、筋層浸潤、上部尿路再発、リンパ節、遠隔転移（進展）の有無を確認した。腫瘍の分類は膀胱癌取扱い規約（第3版）に従った²⁾。膀胱内再発が疑われる場合はその時点でTURBTまたは経尿道的生検を行った。初発・再発別、組織学的悪性度、深達度の各因子別に実測非再発率、生存率（再発・癌死をエンドポイントとする）をKaplan-Meier法を用いて算出し、log rank検定を用いて有意差検定を行った。BCG膀胱療法後、再発、癌死についてそれぞれ各因子を再発因子、予後因子と規定して単変量と多変量解析をCox比例ハザードモデルを用いて行った。解析にはStatView ver 5.0 for Windows (SAS Institute Inc, CaryNc)を使用し、統計学的有意水準は5%とした。有害事象はNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTCAE v 3.0)日本語訳JCOG/JSCO版のgradeに従った³⁾。

結 果

BCG膀胱療法を施行した患者背景を示した (Table 1)。全症例は106例で年齢は41~86歳、平均69.1歳、中央値70歳であった。経過観察期間は2~105カ月

(平均34.1カ月、中央値27カ月)であった。

1) 性差、年齢

男性94例 (88.7%, 平均68.7歳, 41~86歳), 女性12例 (11.3%, 平均71.8歳, 55~84歳)であった。

2) 腫瘍の性状

腫瘍の初発と再発の別で比較すると、組織学的悪性度では初発例89例中G1 5例, G2 36例, G3 48例で悪性度G2以上の高い症例が大部分を占め、再発例では初発時BCG以外の膀胱療法を行っているため17例中G1 6例, G2 9例, G3 2例でG2症例が多くG3症例は少なかった。深達度では初発例はT1症例, 再発例はTa症例が多かった。

3) 再発様式と予後

BCG膀胱療法時の再発症例は17例であり、初回治療として抗癌剤膀胱療法を行っている。再発症例においてBCG初回膀胱療法後に再度再発した症例は7例あり、それぞれの再発までの期間（無再発期間）を比較すると有意にBCG膀胱後の無再発期間の延長がみられた [前治療 (5~45カ月): BCG治療後 (5~72カ月) ($p=0.0259$)]. その他の再発のないの症例でも10例全例が解析時すでに無再発期間の延長がみられている [(3~36カ月): (17~95カ月)].

Table 1. Characteristics of the patients and log rank analysis of 106 cases by Kaplan-Meier Method

因子	カテゴリー	Pt #	再発 Pt #	(%)	非再発率			生存率	
					1年	3年	p値	5年	p値
性別	男性	94	33	35.1	78.7	56.2	0.3726	90.8	0.0745
	女性	12	6	50	54.5	42.4		72.7	
年齢	<64歳	34	15	44.1	75.9	41.8	0.2678	94.4	0.2946
	65-75歳	44	14	31.8	78	62.9	0.7739	80.8	0.9932
	76歳-	28	10	35.7	72.5	57.3	0.4568	89.2	0.2759
発症	初発	89	32	36	73.9	54.6	0.9113	87.9	0.8415
	再発	17	7	41.2	86.7	55.7		85.2	
深達度	Ta	33	12	36.4	79.3	53.7	0.808	81.4	0.6938
	T1	73	27	37	74.4	54.8		89.2	
悪性度	G1	11	4	36.4	90.9	65.6	0.3422	100	0.876
	G2	45	18	40	77.2	44	0.583	85.4	0.6359
	G3	50	17	34	71.1	60.1	0.7782	85.7	0.5894
腫瘍数	単発	48	14	29.2	74.4	71	0.3781	91.2	0.8533
	多発	58	25	43.1	77.1	45.5		84.4	
腫瘍径	<1 cm	30	12	40	84.9	46.5	0.503	83.3	0.413
	1≦<3 cm	56	19	33.9	75	62.6	0.2516	86.1	/
	≧3 cm	20	8	40	64.7	44.9	0.6778	100	/
腫瘍性状	乳頭状	89	35	39.3	76.4	52.4	0.5125	86.9	0.8995
	非乳頭状	17	4	23.5	73.3	73.3		86.7	
腫瘍形態	有茎性	45	15	33.3	83.1	65.3	0.1911	100	0.0189
	広基性	61	24	39.3	70.4	45.2		71.8	

- カテゴリーが3群ではp値は上から1群 vs 2群, 2群 vs 3群, 1群 vs 3群
- 数値欠損箇所は癌死例がない群のため、計算できず

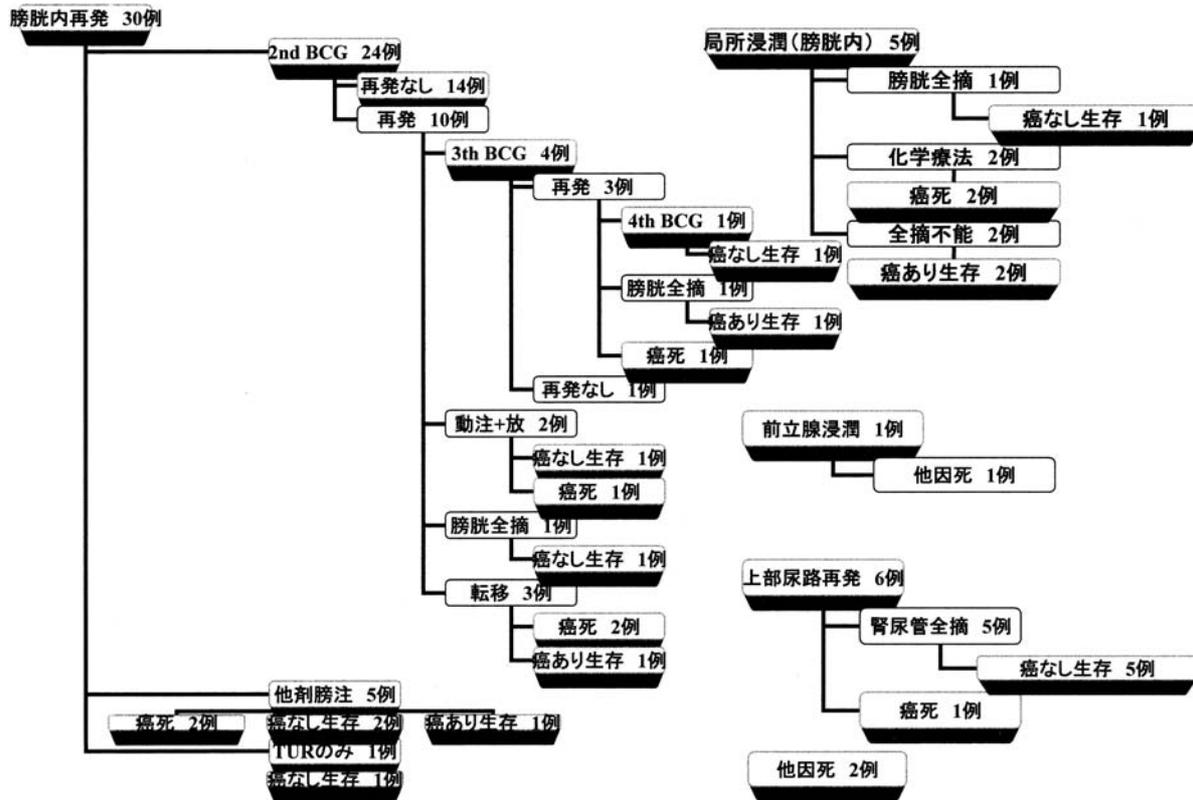


Fig. 1. Treatments and clinical outcome of recurrent cases (after BCG instillation).

BCG 膀胱注療法後, 106例中, 67例 (63.2%) で再発を認めなかったが, 39例 (36.8%) で再発した. 性別, 年齢, 発症, など各因子における内訳を示す (Table 1). また, BCG 注入療法後の再発に関して 1 回目の BCG 注入後に tumor free の割合は 68.2% (67/106), 2 回目では 58.3% (14/24), 3 回目以降では 25% (1/4) となり, 回数を増すごとに再発のない症例の割合は減少した. すなわち, 2 コースの BCG 膀胱注療法により 76.4% (81/106) の有効率が得られた. 進展症例は 12 例 (11.3%) (浸潤性 5 例, 前立腺浸潤 1 例, 上部尿路再発 6 例) であった. 最終的に癌死症例は 9 例 (8.5%) で詳細は遠隔転移 3 例, 浸潤性 3 例, 上部尿路再発 3 例であった (Fig. 1).

4) Kaplan-Meier 法による統計解析 (Table 1)

BCG 膀胱注療法後 106 例中 39 例 (36.8%) で膀胱内再発あるいは進展, 転移を認め, 各因子別の再発した割合を示す. 64 歳以下, 多発症例, 乳頭状の腫瘍形態において再発の割合が高い.

BCG 膀胱注療法を施行した 106 例全体の非再発率は 1 年 75.9%, 3 年 54.6% であった.

初発例の非再発率は 1 年 73.9%, 3 年 54.6%, 再発例では 1 年 86.7%, 3 年 55.7% であり, 非再発率に統計学的有意差は認められなかった. その他, 各群間に有意差は認められなかった.

BCG 膀胱注療法後, 集学的治療を行い, 5 年生存率を算出したが, 結果的に初回 BCG 注入時の腫瘍形態

として広基性の症例が有茎性に比して有意に予後が悪かった ($p=0.0189$).

5) 比例ハザードモデルによる統計解析 (Table 2, 3)

それぞれ再発, 死亡をエンドポイントとした場合, 各因子を再発因子, 予後因子とすると, 比例ハザードモデルによる単変量解析では有意な再発因子はなく, 予後因子では統計学的に有意であった因子は腫瘍形態であった ($p=0.0486$). また, 各因子を 2 群に分け, 再発因子, 予後因子間の多変量解析を行うと予後因子として性別, 腫瘍形態が有意であった ($p=0.0183, 0.025$).

6) 有害事象 (Table 4)

全体として有害事象は 66 例 (62.3%) の症例にみられた. 頻尿, 排尿時痛および膀胱刺激症状 11~15%, 発熱 22.6%, 血尿 14.2% で, 程度は grade 1~2 がほとんどであった. その他には肝機能障害, 亀頭包皮炎症, 関節痛が少数例に認められた.

重篤なもの (grade 3) として萎縮膀胱が 1 例, 間質性肺炎が 1 例に認められ, 間質性肺炎の患者はステロイド剤投与により軽快した.

考 察

表在性膀胱癌の治療における問題点は再発と進展であり, それぞれ 60~70, 20~30% に認めると報告されている⁴⁾. T1 症例の再発・進展の危険性は高い⁵⁾.

Table 2. Univariate analysis of recurrent and prognostic factors by Cox's proportional hazard model

因子	カテゴリー	再発因子			予後因子		
		ハザード比	95% CI	p 値	ハザード比	95% CI	p 値
性別	男性/女性	0.676	0.283-1.619	0.3796	0.279	0.063-1.23	0.0917
年齢	-64歳	1.337	0.601-2.978	0.4767	0.3	0.031-2.882	0.2967
	/65-75歳	0.886	0.393-1.996	0.7707	0.997	0.221-4.491	0.9971
	/76歳-	1					
発症	初発/再発	0.955	0.421-2.165	0.9121	0.849	0.171-4.216	0.8417
深達度	Ta/T1	1.087	0.549-2.153	0.8097	1.332	0.318-5.58	0.6948
悪性度	G1	0.811	0.272-2.414	0.7064	0.576	0.061-5.422	0.6299
	/G2	1.212	0.623-2.358	0.5709	0.654	0.143-2.983	0.5833
	/G3	1			1		
腫瘍数	単発/多発	0.748	0.388-1.439	0.3839	0.875	0.209-3.668	0.8554
腫瘍径	<1 cm	0.793	0.323-1.947	0.613	/	/	/
	/1≤<3 cm	0.623	0.272-1.426	0.2623	/	/	/
	/≥3 cm	1					
腫瘍性状	乳頭状/非乳頭状	1.407	0.500-3.960	0.5183	1.145	0.140-9.345	0.8996
腫瘍形態	有茎性/広基性	0.653	0.341-1.250	0.1982	0.121	0.015-0.988	0.0486

- カテゴリーが3群では p 値は上から1群 vs 2群, 2群 vs 3群, 1群 vs 3群
- 数値欠損箇所は癌死例がない群のため, 計算できず

Table 3. Multivariate analysis of recurrent and prognostic factors by Cox's proportional hazard model

因子	カテゴリー	再発因子			予後因子		
		ハザード比	95% CI	p 値	ハザード比	95% CI	p 値
性別	男性/女性	0.602	0.238-1.524	0.284	0.118	0.02 - 0.696	0.0183
発症	初発/再発	0.859	0.333-2.219	0.7536	0.35	0.045- 2.724	0.3157
深達度	Ta/T1	0.989	0.447-2.176	0.9724	0.757	0.109- 5.246	0.778
悪性度	G1, G2/G3	1.18	0.578-2.408	0.6489	0.748	0.112- 4.986	0.7643
腫瘍数	単発/多発	1.076	0.504-2.295	0.8499	2.925	0.546-15.678	0.2101
腫瘍径	<3 cm/≥3 cm	0.586	0.253-1.357	0.212	/	/	/
腫瘍性状	乳頭状/非乳頭状	1.649	0.549-4.958	0.373	2.734	0.242-30.899	0.4161
腫瘍形態	有茎性/広基性	0.544	0.252-1.176	0.1216	0.064	0.006- 0.708	0.025

- 数値欠損箇所は癌死例がない群のため, 計算できず

Table 4. Adverse events of BCG treatment

有害事象	Grade			(%)
	1	2	3	
熱発	24			22.6
排尿痛	15	1		15.1
膀胱刺激症状	15	1		15.1
血尿	11	4		14.2
頻尿	12			11.3
残尿感	5			4.7
亀頭包皮灸	2			1.9
間質性肺炎			1	0.9
萎縮膀胱			1	0.9
肝機能障害	1			0.9
関節痛	1			0.9

T1 症例に限れば TURBT 単独では70~80%が再発, 30~50%が進展するとされ, 特に T1G3 症例では約

半数が進展するとされている. 術後の BCG 膀胱療法は抗癌剤より効果的であり一般により悪性度の高い腫瘍に用いられる⁶⁾. BCG 膀胱内注入により再発予防, 進展の低下^{7,8)}, 再発期間の延長⁹⁾, さらには生存率の改善が報告されている.

当科のプロトコールでは BCG 膀胱療法は European Association of Urology (EAU) のリスク分類に基づくガイドラインでの Intermediate and High-risk に準じた症例を対象にしている¹⁰⁾. 自験例は患者背景では T1 症例が約70%と多く, BCG 膀胱療法を再発のよりリスクの高い症例に行っていることが明らかである. 割合が高いことを考慮しても高リスク症例での BCG の有効性が認められた. また, 初発例, 再発例でも非再発率に差はなかった. このことよりリスクのある症例には積極的に BCG 膀胱療法を行うべきであると考え

Catalona らは BCG 膀胱注後, 再発に関して tumor free の割合は 1 回目 77%, 2 回目 58%, 3 回目以降 20% となり, 有効例の割合の減少がみられ, 2 回目以降の他治療への切り替えを提唱している¹¹⁾. 自験例においても retrospective に検討するとほぼ同様の結果であった. 浸潤性病期への進行・進展, 転移例も 2 回目以降で散見される. BCG 膀胱注療法の有効症例を予測するパラメーターは現状では存在せず, 2 コース目までは高い有効性を示しているが, 3 コース以上は効果が下がり, 進行する可能性を指摘されている¹²⁾. このため無効症例に対する的確な治療変更, 追加の時期が議論となる. われわれは原則として 2 回目再発以降に膀胱全摘術の必要性を提示しているが, 膀胱温存療法を希望し再発・進展して癌死に至った症例もあり, BCG 膀胱注療法の限界を暗示している (Fig. 1). また, 抗癌剤膀胱注後の再発例においても検証すると再々発時までの期間の延長がみられた. もちろん, 再発のない症例は前再発までの期間が延長していた.

自験例では 106 例中 42 例 (39.6%) が再発し, そのうち進展症例は 12 例 (11.3%) であった. 上部尿路再発が 6 例 (5.7%) であり, 全体で 2~4%, high-risk 群では 5 年で 7% という Herr らの報告と同等であった¹³⁾. また, 腫瘍形態が予後因子として有意であり, 適切な時期を逸脱しなければ治療成績の改善も見込まれる. 病期進展を抑制する効果があり, 自験例も高リスク症例が多いにもかかわらず進展例の割合は比較的 low risk であった. 腫瘍形態, 性状, 病理組織学的因子 (grade, 浸潤度) のいずれかを再発因子とする報告もあるが, われわれの結果では差はなく, TUR により完全腫瘍切除を行い, BCG 膀胱注を行うことにより, 偏りのない再発予防効果が得られたものと解釈できる. すなわち比率の高かった高リスク症例も再発が抑制されたものと考えられる.

全症例の 5 年生存率は 86.7% である. Ta, G1, 単発の low risk 群を除いて再発が臨床的問題点であり, BCG 膀胱注療法でも再発, 病期の進行は完全に阻止できないことがうかがえる.

その他の予後因子として性差があり, 女性症例が予後が悪かった. この点に関しては, 女性は陰部出血に慣れており, 受診時期が遅れ, より進行した症例が多いなどの側面があること, 女性症例が少数で男女間で症例数の差が大きいことにより確たる結論はでない. 実際, 癌死した女性 3 例とも治療内容を検証すると BCG 膀胱注 2 コース以降での根治的手術療法を拒否されており, その影響が考えられる. 生存率に関しては retrospective な検討で再発後の治療は多岐にわたり画一的なことはいえないが, BCG 膀胱注を行った全症例の多変量解析では広基性腫瘍の予後が悪く腫瘍形態が有意に予後に寄与する結果であった. われわれは広基

性腫瘍の場合, 微小浸潤, 切除術後の残存腫瘍の可能性があり, このような症例には再 TUR などの second look operation が有用かと思われる¹⁴⁾. 標準的な TUR として腫瘍底を充分切除し, tumor free を確認している. 男性 94 例中癌死 5 例 (5.3%), 女性 12 例中癌死 3 例 (25%) ($p=0.0454$, Fisher's exact test) と有意差が認められた. 少数例であり, 単純には比較できない. 全症例の多変量解析にて腫瘍形態 (広基性 vs 有茎性) が唯一の予後因子となった. このことは TUBBT 後の腫瘍残存からの再発, 浸潤, 転移, 微小転移の可能性を示している. 癌死症例 9 例は全体の 8.5% にあたり, 諸家の報告と同等であった¹⁵⁾. そのうち高リスクの T1G3 症例は 4 例であり, 腫瘍コントロールの難しさを窺わせる結果であった.

BCG 膀胱注療法のもう 1 つの側面は有効性と相反する有害事象である. 膀胱刺激症状, 血尿, 膿尿, 発熱などの一過性のものがほとんどであり, 対症療法で治療可能である. 重篤なものとして局所では膀胱萎縮, 尿管狭窄, 全身性として間質性肺炎, 粟粒結核, 肝炎が報告されている. Lamm らは 0.7% (2,602 例中 18 例) と報告している¹⁶⁾. 対処方法として BCG 膀胱注後 BCG 感染が主と思われる症例には抗結核剤を, 過敏反応が主をなすと考えられる症例に対してはステロイド投与が推奨されている. 有症状, BCG 感染がなければ過敏反応として可及的早期にステロイドを投与することは臨床的に有用であると考えられる. 萎縮膀胱は一旦完成してしまえば不可逆的組織変化, 肉芽形成となり高度に QOL を障害することになる.

自験例では重篤な有害事象は間質性肺炎, 萎縮膀胱が 1 例ずつであった. 間質性肺炎を来した症例は報告例を参考にしてステロイド投与にて軽快した^{16,17)}.

萎縮膀胱を来した症例は既往歴にパーキンソン病があり, 神経因性膀胱状態をさらに助長したものと考えられ, 膀胱容量低下による蓄尿障害を有していた. この症例に対しては膀胱瘻造設を行い排尿管理を行っている. 有害事象の問題点は多岐にわたるため治療の継続を障害し, 治療効果を低下させる. これらの対策が課題であるが, BCG 投与量の減量にて有害事象の発現頻度が低下した報告もあり, 低用量での検討も必要である. 嚴重な経過観察, 適切な時期での治療法の選択, 変更を余儀なくされる場合もでてくる.

BCG 膀胱注療法について効果をさらに増強させる試みとして維持療法がある. 非再発生存率と非進展生存率について維持療法群が導入療法群に比して有意に非再発期間の改善がみられ優れた効果を示していた⁹⁾. 2 コースでの有用性からみて維持療法は期待される方法と思われるが, 現在のところ全生存率は有意差は認めないと報告されている. 2 コースの BCG 膀胱注療法後も再発する症例については BCG 無効例と判断し

て、根治療法拒否症例も含めて浸潤性膀胱癌に準じた治療法の選択が妥当であろう。当科では膀胱温存の目的で動注および放射線療法に取り組んでいる。転移のない局所浸潤性膀胱癌症例においても良好な結果を得ている¹⁸⁾。これらの適応に BCG 無効例を当てはめ、少数例であるが施行した (Fig. 1)。その他、BCG 無効例にはゲムシタピン膀胱療法の有用性を報告したものの¹⁹⁾、また海外では免疫促進薬、インターフェロンの追加により良好な成績を示す報告がある²⁰⁾。

結 語

• BCG 膀胱内注入療法を施行した中等～高リスクの表在性膀胱癌106例の臨床的検討を行った。BCG 膀胱療法は既往の抗癌剤膀胱療法に抵抗した再発症例にも有効であり、無再発期間の延長効果が認められた。BCG 膀胱後再発例においても2コース施行で優れた再発予防効果を示し、病期進展を抑制する可能性があることが示唆された。一方、少数例で重篤な有害事象が認められた。

• BCG 膀胱療法無効例は嚴重な follow-up とともに可及的速やかに second line の治療法への変更が必要である。その際、治療法の選択によってさらに予後に大きく反映することを考慮すべきである。これらの治療方針に関しては議論は終息して、エビデンスの蓄積が待たれる。

なお、本論文の要旨は、第94回日本泌尿器科学会総会（福岡）において発表した。

文 献

- Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 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
- Japanese translation of common terminology criteria for adverse events (CTCAE), and instructions and guidelines. *Int J Clin Oncol* **9**: 1-82, 2004
- Soloway MS: Overview of treatment of superficial bladder cancer. *Urology* **26**: 18-26, 1985
- Herr HW and Donat SM: A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* **97**: 1194-1198, 2006
- Amling CL: Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer* **25**: 219-278, 2001
- Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al.: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* **13**: 1404-1408, 1995
- Davis JW, Sheth SL, Doviak MJ, et al.: Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year follow up. *J Urol* **167**: 494-501, 2002
- 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 cancer: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* **163**: 1124-1129, 2000
- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al.: Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* **41**: 105-112, 2002
- Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al.: Risk and benefits of repeated courses of intravesical bacillus-Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* **137**: 220-224, 1987
- Bui TT and Schellhammer PF: Additional bacillus Calmette Guerin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after initial complete response. *Urology* **49**: 687-690, 1997
- 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
- Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al.: Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* **170**: 433-437, 2003
- 高士宗政, 坂田孝雄, 村瀬達良, ほか: 表在性膀胱癌における進展因子—比例ハザードモデルによる評価—. *日泌尿会誌* **81**: 116-121, 1990
- Lamm DJ, vd Meijden PM, Morales A, et al.: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* **147**: 596-600, 1992
- 堀永実, 中村 薫, 西山 徹, ほか: BCG 膀胱内注入療法に伴う間質性肺炎の1例. *泌尿紀要* **45**: 493-495, 1999
- Azuma H, Kotake Y, Yamamoto K, et al.: Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of cisplatin and hemodialysis with concurrent radiation for locally invasive bladder cancer. *Am J Clin Oncol* **31**: 11-21, 2008
- 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
- 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

(Received on September 3, 2008)
(Accepted on December 10, 2008)