

膀胱腫瘍に対する BCG 注入療法

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

内田 豊昭・小林 健一・本田 直康

青 輝昭・小俣 二也・遠藤 忠雄

石橋 晃・小柴 健

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN
FOR TREATMENT OF BLADDER TUMORToyoaki UCHIDA, Kenichi KOBAYASHI, Naoyasu HONDA,
Teruaki Ao, Tsuguya OMATA, Tadao ENDO, Akira ISHIBASHI
and Ken KOSHIBA*From the Department of Urology, Kitasato University, School of Medicine**(Director: Prof. K. Koshiba)*

The patients with bladder tumor (11 tumor) were given intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy.

The concentration of BCG solution varied from 80 to 240 mg in 40 ml of normal saline. The intravesical instillation therapy with this solution was repeated 6 times at a week interval. Seven of the tumors showed excellent response and had completely disappeared upon endoscopic examination. All of the highly responded tumors were small papillary lesions of low grade and low stage of malignancy.

Regarding side effects, irritable bladder occurred in 70%, elevation of body temperature of over 37°C in 40% and gross hematuria in 30% of the patients. Among them, one patient was treated with INH (0.3 g/day) for 2 weeks with satisfactory remission of the symptoms.

Though the number of cases and follow up period are not satisfactory enough, topical therapy with BCG can be said to be an effective therapeutic measure against early stage urothelial tumors.

Key words: Bladder tumor, BCG, Intravesical instillation therapy

表在性膀胱腫瘍に対する非手術的治療のひとつとして諸種の制癌剤による膀胱内注入療法が近年活発に施行されてきている。Bacillus-Calmette-Guérin (以下 BCG と略す) による膀胱内注入療法は, Morales ら¹⁾ (1976年) により膀胱腫瘍に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術後の再発予防法として最初に施行された。今回われわれは, 治療法として BCG による膀胱内注入療法を施行したので, その臨床成績および副作用について報告する。

対 象

症例は男性 6 例, 女性 4 例の 10 例で, 腫瘍数は単発 9 例, 2 個 1 例の計 11 腫瘍である。治療開始時の年齢は平均 72.0 歳 (59~84 歳) であった。腫瘍発育形態としては, 乳頭状有茎性が 8 例, 結節性が 2 例であった。腫瘍径は, 米粒大が 4 腫瘍, 小指頭大 5 腫瘍, 母指頭大以上が 2 腫瘍であった。腫瘍悪性度としては, Grade I が 3 腫瘍, Grade II が 5 腫瘍, 不明 3 腫瘍であった (Table 1)。

Table 1. Clinical summary of cases treated with BCG

症例	性	年齢	腫瘍発育形態	腫瘍径	腫瘍数	病理所見	BCG治療法	効果
1	♀	70	乳頭状, 有基性	小指頭大	1	TCC G I	80mg×6	消 失
2	♂	84	乳頭状, 有基性	米粒大	1	TCC G I	80mg×6	“
3	♂	59	乳頭状, 有基性	小指頭大	1	不 明	80mg×6	“
4	♂	71	乳頭状, 有基性	米粒大	1	不 明	80mg×6	“
5	♀	62	結節状	母指頭大	1	TCC G II	80mg×4	80%縮小
6	♀	63	結節状	小指頭大	1	TCC G II	80mg×6	20%縮小
7	♂	71	乳頭状, 有基性	米粒大	1	不 明	240mg, 160mg, 80mg.	消 失
8	♂	84	乳頭状, 有基性	4.5×3.5 cm	1	TCC G II	80mg×6 160mg×6	50%縮小
9	♂	78	乳頭状, 有基性	小指頭大	2	TCC G I	80mg×6	消 失 50%縮小
10	♀	78	乳頭状, 有基性	米粒大	1	TCC G I	80mg×6	消 失

TCC: 移行上皮癌 G: Grade

Table 2. Method and schedule of BCG instillation therapy

検 査 法	投与 スケジュール 注入前	BCG 80mg or 160mg + 生食 40ml						注入終了後 1~2w目
		1	2	3	4	5	6w	
膀胱鏡 写真, 生検	+							+
尿一般, 沈渣 培養	+	+	+	+	+	+	+	+
尿結核菌, 塗抹 培養	+			+				+
ツベルクリン反応	+							+
細胞性免疫検査	+							+

方 法

乾燥 BCG ワクチン (日本ビーシーエー製造株式会社製造) 80 mg から 240 mg を生理食塩水 (以下生食水と略す。) 40 ml に溶解し, 尿道カテーテルを通じて膀胱腔内へ注入し, 約 2 時間保持せしめた。週 1 回の割合で 6 回を 1 コースの治療とした。注入前および注入終了後 1~2 週目に膀胱鏡, 膀胱鏡写真, 生検, 尿一般検査, 尿一般細菌培養, 尿結核菌塗抹培

養, ツベルクリン反応, 補体および細胞性免疫能検査 (C₃, C₄, CH₅₀, OKT₄, OKT₈, Leu 11) の諸検査を施行した (Table 2)。

結 果

腫瘍径と治療効果についてみると, 米粒大の 4 腫瘍は全例消失, 小指頭大のうち 3 腫瘍は消失, 1 腫瘍は約 50% 縮小, 1 腫瘍は約 20% 縮小した。母指頭大以上のものでは 1 腫瘍は約 80% 縮小し, 1 腫瘍は約 50% 縮

Table 3. Results and tumor size

米粒大：	4腫瘍	消失
小指頭大：	3腫瘍	消失
	1 "	50%縮小
	1 "	20%縮小
母指頭大以上：	1腫瘍	80%縮小
	1 "	50%縮小

Table 4. Results and grading

Grade I：	4腫瘍	消失
	1腫瘍	50%縮小
Grade II：	1腫瘍	80%縮小
	1腫瘍	50%縮小
	1腫瘍	20%縮小
不 明：	3腫瘍	消失

Table 5. Side effects

症例	膀胱刺激 症 状	発 熱	肉 眼 的 血 尿
1	+	+(37.6℃)	—
2	+	—	—
3	+	—	—
4	—	—	—
5	+	+(38.5℃)	+
6	+	+(38.0℃)	+
7	+	+(39.5℃)*	+
8	+	—	—
9	—	—	—
10	—	—	—
7/10 (70%) 4/10 (40%) 3/10 (30%)			

* : INH 0.3g×14TD 投与。

小した (Table 3).

悪性度についてみると Grade I では5腫瘍中4腫瘍例消失し、1腫瘍が50%縮小、Grade II では3腫瘍中1腫瘍約80%縮小、1腫瘍約50%縮小、1腫瘍約20%縮小し、悪性度不明の3腫瘍は全例消失した (Table 4).

全体では、11腫瘍中7腫瘍が消失し、4腫瘍に約20%から80%の腫瘍縮小効果が認められた。

副 作 用

排尿痛、頻尿などの膀胱刺激症状が10例中7例 (70

%)、37℃以上の発熱が10例中4例 (40%)、肉眼的血尿が10例中3例 (30%)に認められた。ほとんどの症状は注入後3時間後より出現し、2ないし3日間継続した。発熱者4例中1例は39.5℃の発熱が出現したため、INH 0.3g/日を14日投与したのち症状の緩解をみた。本例はBCG注入量を240mgとした例であった。その他肝障害、腎障害、貧血などの異常は認められなかった (Table 5).

以下に症例を呈示する。

症例1：70歳、女性

1978年2月、膀胱腫瘍の診断にて他院にて制癌剤の膀胱内注入療法を施行されたとのことであるが、その後放置していた。1984年3月、肉眼的血尿が出現したため当科へ紹介され来診した。1984年3月15日の膀胱鏡検査で膀胱三角部に小指頭大、乳頭状、有茎性発育形態を呈する単発性の膀胱腫瘍を認めた (Fig. 1A)。膀胱鏡下生検標本の病理組織診断は、Grade Iの移行上皮癌であった。BCG膀胱注療法は生食水40mlにBCG 80mgを溶解し、週1回の割合で6回膀胱内へ注入した。6回目の注入終了後10日目に施行した膀胱鏡検査では、腫瘍のほぼ完全な消失を見た (Fig. 1B)。同時に施行した腫瘍基底部の膀胱鏡下生検による組織所見は壊死組織とのことであった。各注入後2日間は膀胱刺激症状および37℃台の発熱が認められたが、注入療法は延期あるいは中止することなく施行された。注入終了後6ヵ月を経た現在、膀胱鏡的に腫瘍の再発は認められていない。

症例8：84歳、男性

肉眼的血尿を主訴として1984年5月11日初診、膀胱鏡にて膀胱三角部に4.5×3.5×3cm大の乳頭状、有茎性発育形態を呈する膀胱腫瘍が認められた (Fig. 2A, Fig. 3A)。

膀胱鏡下生検により、病理組織学的にはGrade IIの移行上皮癌と診断された。術前検査にて心疾患が認められ、循環内科および麻酔科より現況では麻酔および手術侵襲に耐えられないだろうと診断されたため、BCG膀胱注入療法を開始した。BCG 80mgを生食水40mlに溶解したものを1回量とし週1回の割合で計6回膀胱内へ注入した。注入終了後7日目に施行した膀胱鏡では、腫瘍表面は全体的に黄色調の苔状付着物に被われており、同部の膀胱鏡下生検による病理組織診では、壊死組織との報告であった (Fig. 2B, Fig. 3B)。

しかし、生検針により採取した深部組織には腫瘍組織が認められたため、再度BCG 160mgを生食水40mlに溶解し、週1回の割合で計6回追加した。2

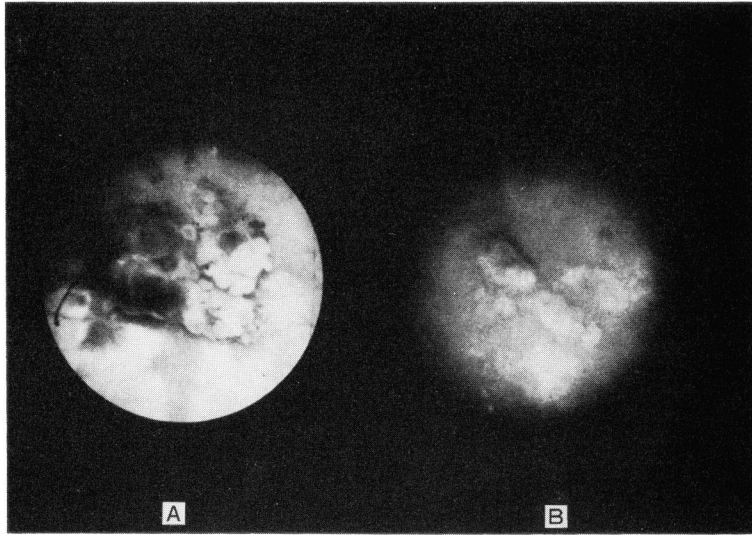


Fig. 1. Cystoscopic picture of case 1; 70-year-old female A: Before instillation therapy. Size: Little finger-tip size. Tissue diagnosis: Transitional cell carcinoma, Grade I B: After-instillation therapy Tissue diagnosis: Necrotic tissue

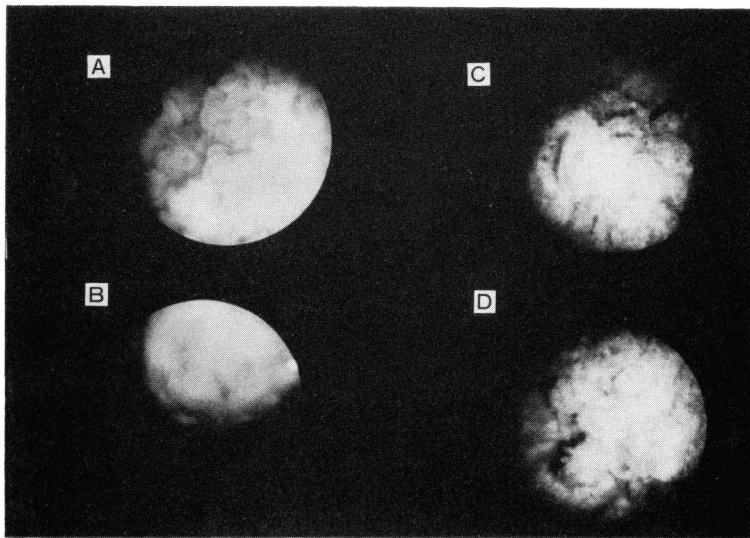


Fig. 2. Cystoscopic picture of case 8, 84-year-old male A: Before instillation therapy. Size: 4.5×3.5 cm. Tissue diagnosis: Transitional cell carcinoma, Grade II B: After instillation therapy (80 mg $\times$ 6). Tumor surface is covered with yellowish fur. C, D: After 2 courses, of instillation therapy (80 mg $\times$ 6 + 160 mg $\times$ 6)

度目の注入後の膀胱部 CT (Fig. 3C, D) では、腫瘍は $2.5 \times 2.0 \times 1.0$ cm と注入前と比較し約 50% に腫瘍は縮小していた。

その後心機能の回復により一時的ペースメーカー留置後、経尿道的膀胱腫瘍切除術施行、病理組織学的には、Grade II, Stage pT₂ の移行上皮癌であった。

考 察

表在性膀胱腫瘍に対する治療を目的とした制癌剤による膀胱内注入療法は現在では世界的な規模で広く施行されるに至っている。BCG による膀胱内注入療法は、Morales (1976 年) らによりによって表在性膀胱腫瘍

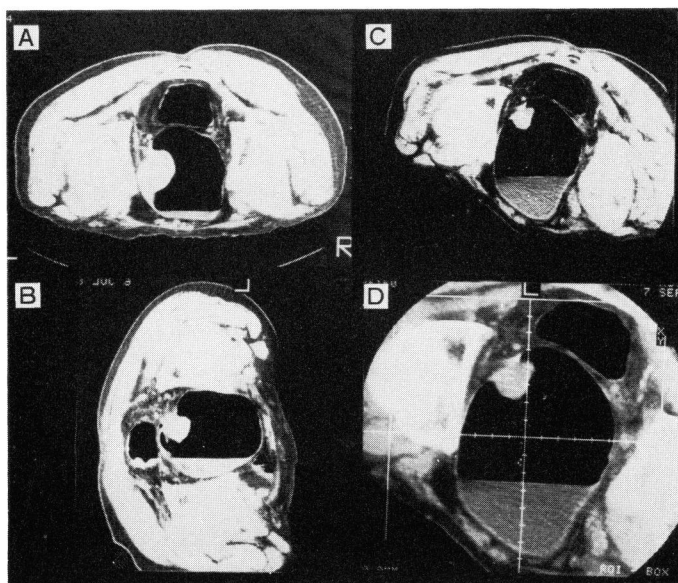


Fig. 3. Case 8. Computed tomography A: Before-instillation therapy. B: After-instillation therapy (80 mg $\times$ 6). C, D: After 2 courses instillation therapy (80 mg $\times$ 6+160 mg $\times$ 6). The tumor is markedly decreased in size.

に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術後の再発予防法として施行されたのが最初である。その後 Morales は、上皮内癌対策を含む表在性膀胱腫瘍の治療法⁵⁻⁷⁾として本法の適応範囲を広げ、良好な成績を報告している。Morales の注入方法は、BCG 120 mg を生食水 40 ml に溶解したものを膀胱内に注入し 2 時間保持させるという方法である。また同時に BCG 5 mg を皮内接種している。そして膀胱内注入は週 1 回の割合で計 6 回施行し 1 コースとしている。その結果、表在性膀胱腫瘍の経尿道的切除後に施行した 42 例中 20 例 (48%，平均観察期間：61 カ月間) に腫瘍の再発を認めず、7 例 (17%，平均観察期間：34 カ月) に再発期間の延長を得たと報告している。治療を目的とした場合には、23 例中 14 例 (60%) に腫瘍の消失を認め、その後平均 47 カ月間再発を認めていない。さらに上皮内癌に対しては、17 例中 10 例 (59%) に細胞診の陰性化、生検による腫瘍消失を認め平均 51 カ月間再発を認めていないと報告している⁷⁾。Lamm ら^{8,9)}は無作為に抽出した 54 例の膀胱腫瘍例に再発予防法として Morales らの方法に準じて BCG 膀胱内注入療法を施行し、コントロール群では 26 例中 13 例 (50%) が再発したのに対し、術後に BCG 膀胱内注入を併用した群では 28 例中 6 例 (21%) であったと報告している。さらに治療の目的では 10 例の Stage B 症例中の 7 例に腫瘍の消失を見、さらに 5 例の上皮内癌例では 3 例が

細胞診所見の陰性化を示したと報告している。Brosman¹⁰⁾は、再発予防法として BCG 6 $\times$ 10⁹ 個を生食水 60 ml に溶解したのち 1.5 から 2 時間膀胱内に保持せしめるという方法で 39 例に施行し、Thio-tepa 60 mg を生食水 60 ml に溶解し膀胱内注入した 22 例をコントロール群として BCG 群と比較している。その結果 Thio-tepa 群では 22 例中 9 例 (40%) の再発率であったのに対し BCG 群では再発を認めたものは皆無であったと報告している。治療法としては 12 例中 10 例に腫瘍消失 (2 例が 6 回、6 例 18 回、2 例が 24 回注入後)、さらに 7 例の上皮内癌中 5 例に尿細胞診の陰性化が得られたと報告している。Brosman¹⁰⁾は BCG の注入のみで皮内接種は併用していない。BCG の注入間隔は、最初週 1 回の割合で 6 回、その後 2 週に 1 回の割合で 3 カ月間、ついで月 1 回の割合で全体の期間が 2 年間になるまで継続という方法を用いている。

われわれの経験した 10 症例 (11 腫瘍) についてその治療効果をみると、腫瘍消失の認められた 7 腫瘍はいずれも Grade が I ないしは II の低悪性度の頭のもので、また腫瘍径が米粒大から小指頭大までの乳頭状有茎性発育形態を有した表在性腫瘍であった。したがって本治療法の適応は、おのずから限定されてくるが、膀胱腫瘍は乳頭状有茎性形態を呈する小指頭大以下の腫瘍として発見される場合が多いことから本治療法の

臨床的利用価値は大きいものであると思われる。さらに本治療法は上皮内癌の治療法としても大いに注目されるべきものと思われる。

副作用についてみると、Morales (1984年)⁷⁾は、肉眼的血尿および膀胱刺激症状は注入ごとにほとんどの症例に出現し、48時間以上継続する発熱が8例(10%)、一時的な尿管閉塞1例、多発性関節炎を発症したものの1例を報告している。Lamm⁹⁾は排尿痛96%、頻尿86%、中等度の血尿34%、発熱21%、悪心14%、悪寒、倦怠感はいずれも3%であったが、体重減少、BCG感染、アレルギー反応、血球減少、膀胱容量の減少などの副作用は認めなかったと報告している。Brosman¹⁰⁾は、全例に膀胱刺激症状、ほとんどの症例に軽度の発熱と倦怠感を認め、少数例が悪心を呈したと報告している。症状は注入後4時間以内に発症し、24から48時間継続したとしている。高度の副作用が出現したものは11例(28%)で、そのうち1例は激しい膀胱刺激症状のため以後の注入を拒絶している。また6例が発熱、悪寒、食思不振、倦怠感、膀胱刺激などの諸症状の遷延を示し、肺、肝にも異常を認めたため、INHの投与をおこない症状の改善を見たとしている。また4例は入院し、抗結核剤の3者併用療法が施行されたと報告している。しかしBrosman¹⁰⁾による注入方法はMorales⁷⁾、Lamm⁹⁾らの方法と異なり1回量が 6×10^9 個と大量のため高度の副作用が出現したものと思われる。われわれの症例では、240 mgを1回量として注入した1例において39.5°Cの熱発が出現したためINH 0.3 g/日を14日間投与し改善を見た。その他の症例の膀胱刺激症状、血尿、発熱はすべて、注入後2時間以降に出現し、48時間以内に消失した。

いっぽう、長期の副作用としてConnolly¹¹⁾は、膀胱の萎縮の可能性を指摘しているが、Morales⁷⁾は、10年間の観察期間では膀胱萎縮は認めなかったと報告している。以上により、副作用は、BCG量と深く関係しているものと考えられ、前記の治療効果ともあわせ、日本人を対象とした場合、BCG 80 mgを生食水 40 mlに溶解し約2時間膀胱内に保持し、1週間ごとに6回施行を1コースとするのが副作用の面からももっとも適当ではないかと考えている。また、われわれおよびBrosmanの治療効果からみて、BCG皮内接種併用は必要ないと思われる。しかし症例7のごとく、80 mgを6回終了後160 mgを6回施行した例もあり、治療効果と副作用をみながらBCG投与量を適宜増量していく方法も考慮されてよいと考えている。

なお注入するBCGは弱毒生菌ではあるが、本療法施行時にさいして著者は、手袋をはめ、かつ注入にはディスポーザブルの注射器およびネラトノカテーテルを用い、使用後はすべてポリビニール袋にひとまとめとし、焼却処分とした。

ま と め

1. 膀胱腫瘍10例(11腫瘍)に対してBCG 80 mgから240 mgによる膀胱腔内注入療法を施行した。

2. 11腫瘍中7腫瘍に腫瘍消失、4腫瘍に20~80%の腫瘍縮小効果が認められた。

3. 腫瘍の大きさ別では米粒大腫瘍の4腫瘍は全例消失し、小指頭大の腫瘍では5腫瘍中3腫瘍が消失し、残りの2腫瘍にも著明な縮小が認められた。

4. 悪性度の判明した8腫瘍についてみるとGrade Iは5例中4腫瘍全例が消失、11腫瘍が50%縮小し、Grade IIは3腫瘍が20~80%の腫瘍縮小を認めた。

5. 副作用としては、膀胱刺激症状が10例中7例(70%)、発熱4例(40%)、血尿3例(30%)を認めた。

以上より本法は表在性膀胱腫瘍に対する保存的治療法のひとつとして推奨に値するものと考えられる。

本論文の要旨は第40回癌治療学会において発表した。

文 献

- 1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavity Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180~183, 1976
- 2) Jones HC and Swinney J: Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder. *Lancet* **2**: 615~618, 1961
- 3) Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H, Mori Y and Takahashi T: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. *J Urol* **114**: 217~219, 1975
- 4) Abrams PH, Choa RG, Gaches CGC, Ashken MH and Green NA: A controlled trial of single dose intravesical Adriamycin in superficial bladder tumours. *Br J Urol* **53**: 585~587, 1981
- 5) Morales A: Treatment of carcinoma in situ of the bladder with BCG, A phase II trial. *Cancer Immunol Immunother* **9**: 69~72, 1980

- 6) Morales A, Ottenhof P and Emerson L :
Treatment of residural. Non-infiltrating
bladder cancer with Bacillus Calmette-
Guerin. J Urol **125**: 649~651, 1981
- 7) Morales A : Long-term results and compli-
cation of intracavity Bacillus Calmette-
Guerin therapy for bladder cancer. J Urol
132 : 457~459, 1984
- 8) Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna
JA, Stogdill VD and Radwin HM: Bacillus
Calmette-Guerin immunotherapy of super-
ficial bladder cancer. J Urol **124**: 38~42,
1980
- 9) Lamm DL, Thor DE, Stogdill VD and
Radwin HM: Bladder cancer immunotherapy.
J Urol **128**: 931~935, 1982
- 10) Brosman SA : Experience with Bacillus
Calmette-Guerin in patients with superficial
bladder carcinoma. J Urol **128** : 27~30,
1982
- 11) Connolly JG: Re: Immunotherapy of super-
ficial bladder cancer, Letter to the Editor.
J Urol **130**: 368~369, 1983

(1985年2月18日受付)