

筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG/epirubicin 交替膀胱内注入維持療法の有効性と安全性

池田 勝臣¹, 元島 崇信¹, 黒澤 和宏¹
藤井 陽一¹, 宮川 仁平¹, 上垣内崇行¹
細田 千尋¹, 小松 秀樹^{1,2}, 岡根谷利一¹
¹虎の門病院泌尿器科, ²亀田総合病院泌尿器科

EFFICACY AND SAFETY OF MAINTENANCE INTRAVESICAL INSTILLATION THERAPY WITH BACILLUS CALMETTE- GUERIN AND EPIRUBICIN FOR NON- MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

Masaomi IKEDA¹, Takanobu MOTOSHIMA¹, Kazuhiro KUROSAWA¹,
Yoichi FUJII¹, Jimpei MIYAKAWA¹, Takayuki KAMIGAITO¹,
Chihiro HOSODA¹, Hideki KOMATSU^{1,2} and Toshikazu OKANEYA¹

¹The Department of Urology, Toranomon Hospital

²The Department of Urology, Kameda Medical Center

The objectives of this study were to evaluate the efficacy and toxicity of maintenance intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) and epirubicin for non-muscle invasive bladder cancer. From April 1999 to March 2010, 27 eligible patients were enrolled in this study. After receiving one cycle of epirubicin (100 mg/100 ml) by intravesical instillation, all patients received 6 weekly alternate intravesical instillation of BCG (80 mg/50 ml) and epirubicin (50 mg/50 ml), followed by 10 monthly instillations. Among the 27 patients, 19 were men and 8 were women, with a median age of 62.4 years (range, 37-78 years). Tumor pathologic stage was pTa in 25 patients, pT1 in 2 and there were no concomitant carcinoma *in situ* cases. Median follow-up was 37.1 months (range, 11-82 months). The 3-year recurrence-free and progression-free survival rates were 75.3% and 96.1%, respectively. Furthermore, a high completion rate of 81.5% was achieved in this study. Adverse events of grade 3 or higher occurred in 3 patients (11.1%), 1 patient had anaphylaxis. There were no treatment-related deaths. Maintenance intravesical instillation therapy with BCG and epirubicin is a favorable therapeutic option for non-muscle invasive bladder cancer. Given the safety and benefit profile found in this study, appropriate patient selection is warranted in the future.

(Hinyokika Kiyo 59 : 153-157, 2013)

Key words: Bacillus Calmette-Guerin, Epirubicin, Maintenance therapy, Intravesical instillation, Non-muscle invasive bladder cancer

緒 言

筋層非浸潤性膀胱癌は、未治療膀胱癌の約70%を占め、基本的に初期治療として経尿道的膀胱腫瘍切除術(以下, TURBT)が標準術式として施行される。しかし、膀胱癌は高率に再発を認めるのが現状であり、術後の再発予防目的で種々の抗癌剤や bacillus Calmette-Guerin (BCG) の膀胱内注入療法が行われる。さらに、中～高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対しては、BCG などを用いた膀胱内注入維持療法の有効性に関して一定のコンセンサスは得られている^{1,2)}。しかし、確立した使用薬剤や投与スケジュールがなく、BCG 投与に伴う膀胱局所および全身性の有害事象も懸念さ

れている。Ali-El-Dein ら³⁾は、BCG と epirubicin 交替膀胱内注入維持療法により良好な再発予防と安全性を報告している。今回、われわれは再発を頻回に繰り返す筋層非浸潤性膀胱癌に対して、BCG/epirubicin 交替膀胱内注入維持療法の有効性および安全性について検討した。

対 象 と 方 法

1. 症例選択基準

1) 1999年4月から2010年3月までの期間で虎の門病院で2年間に3回以上のTURBTを施行され、病理組織学的に尿路上皮癌であることが確認されているpTa, pT1 症例を対象とした。

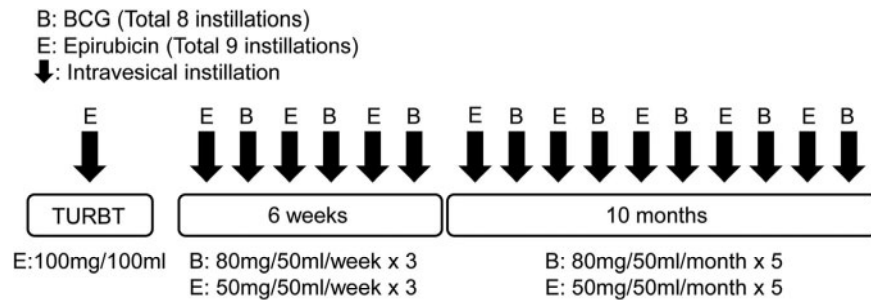


Fig. 1. Treatment schedule. Within 24 hours after transurethral resection, patients received epirubicin (100 mg/100 ml) intravesical instillation. Sequential BCG (80 mg/50 ml) and epirubicin (50 mg/50 ml) intravesical instillation was initiated 3 weeks after transurethral resection, and was repeated weekly for 6 weeks and monthly for 10 months successively.

2) 前治療で BCG および epirubicin の膀胱内注入歴がなく、その他全身化学療法を施行していない症例。

3) 膀胱機能が十分保持されており、BCG および epirubicin 投与に支障をきたさないと担当医が判断した症例。

4) 本研究は自主臨床研究として行い、あらかじめ患者に説明し同意・承諾を文書で得られた症例。

2. 除外基準

1) pT2 以上の筋層浸潤性膀胱癌を有する症例およびその既往のある症例。

2) pT1 かつ異型度 grade 3 の症例。

3) 上部尿路、尿道の悪性腫瘍を合併する症例。

4) 残尿量が 40 ml 以上の症例。

5) 重篤な他臓器障害や活動性の結核病変を有するか、あるいは抗結核薬による治療中の症例。

6) 同意・承諾の得られない症例や、担当医が不適切と判断した症例。

3. 投与スケジュール

BCG 製剤は Tokyo 172株を用いた。まず、TURBT 後24時間以内に epirubicin (100 mg/100 ml) を単回注入した。術後 3 週目から epirubicin (50 mg/50 ml) と BCG (80 mg/50 ml) をそれぞれ交互に 1 週間ごとに 6 週間 (計 6 回) 膀胱内注入を行った。さらに、最終 BCG 膀胱内注入の 1 カ月後から epirubicin (50 mg/50 ml) と BCG (80 mg/50 ml) を交互に 1 カ月ごとに 10 カ月間 (計 10 回) 膀胱内注入を行った (Fig. 1)。Epirubicin は合計 9 回、BCG は合計 8 回の膀胱内注入を行った。両薬剤とも、膀胱内注入後 1～2 時間保持した後に排尿した。

4. 評価方法

抗腫瘍効果については、TURBT 後 3 カ月目から原則として 3 カ月ごとに膀胱鏡検査および尿細胞診にて確認した。同検査にて再発が疑われた場合には、膀胱生検あるいは TURBT を施行し、病理組織学的に尿路上皮癌が証明された場合を再発と定義した。また、病理組織学的に筋層浸潤癌を認めた場合や画像診断に

おいて遠隔転移を認めた場合を進展と定義した。さらに本研究では、European Association of Urology (EAU) ガイドライン⁴⁾の European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) スコアリングシステムを用いて、再発および進展におけるリスク分類を行った。有害事象に関しては、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.0 にて評価した。

Table 1. Patient characteristics (n = 27)

Characteristic	No of patients
Age, years	
Median (range)	62.4 (37-78)
Sex	
Male/Female	19/8
Number of tumors	
Single/2-7/≥8	1/20/6
Tumor diameter	
<3 cm/≥3 cm	27/0
Prior recurrence rate	
Primary/≤1 recurrence/year/>1 recurrence/year	0/27/0
Category	
Ta/T1	25/2
Concomitant CIS	
No/Yes	27/0
Grade	
G1/G2/G3	10/16/1
Recurrence risk*	
Low/intermediate/high	0/27/0
Progression risk*	
Low/intermediate/high	0/24/3
Follow-up, months	
Median (range)	37.1 (11-82)

CIS: carcinoma *in situ*, * Scoring system and risk category by European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

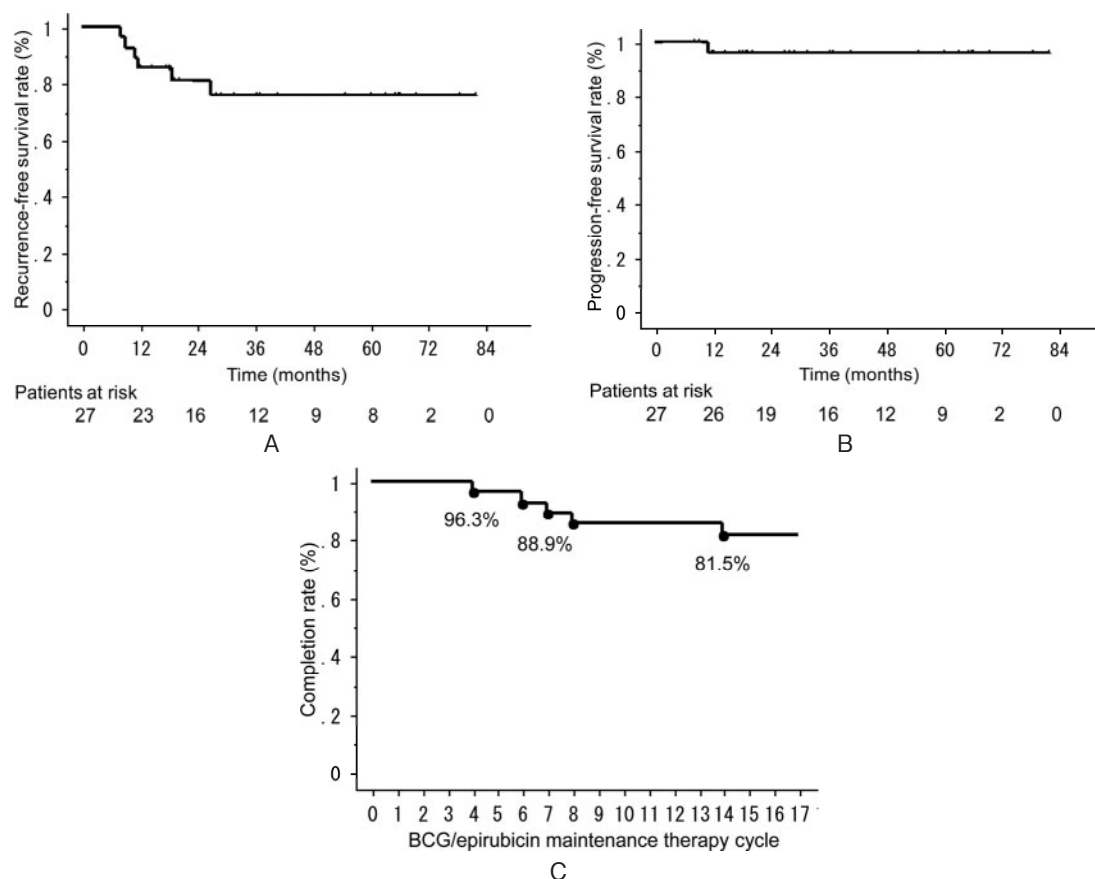


Fig. 2. Kaplan-Meier plots of (A) recurrence-free survival; (B) progression-free survival; (C) completion rate.

結 果

患者背景を Table 1 に示す。解析対象症例は27例で、観察期間中央値は37.1カ月（11～82カ月）、年齢中央値は62.4歳（37～78歳）であった。男性19例、女性8例で、全例が腫瘍径 3 cm 未満、再発頻度は1年以下であった。また、深達度は Ta: 25例, T1: 2例で異型度は grade 1: 10例, grade 2: 16例, grade 3: 1例であり CIS 随伴症例はなかった。

無再発生存率は1年: 85.2%, 3年: 75.3%, 無増悪生存率は1年, 3年ともに96.1%であった (Fig. 2A, B)。特に、中再発・進展リスク群においては、無再発生存率は1年: 87.5%, 3年: 81.0%であり、観察期間中の進展例は認められなかった。また、27例中22例（81.5%）が治療スケジュールを完遂出来た (Fig. 2C)。投与中止症例は5例あり、中止理由は grade 3 以上の有害事象によるものが3例、進展によるものが1例、患者希望が1例であった。

有害事象の詳細を Table 2 に示す。頻度の多かった膀胱局所症状は、頻尿14例（51.9%）、排尿時痛12例（44.4%）、血尿10例（37.0%）であった。Grade 3 以上の有害事象は3例（11.1%）に認められ、うち1例は血圧低下、呼吸困難、全身皮疹を伴うアナフィラキ

Table 2. The major treatment-related adverse events

Adverse event	No of patients	All grades (%)	≥ Grade 3 (%)
Urinary frequency	14	51.9	
Pain on urination	12	44.4	3.7
Gross hematuria	10	37.0	3.7
Fever (≥38°C)	6	22.2	
Anaphylaxis	1	3.7	3.7

シーを認めたが、本研究に伴う治療関連死は認められなかった。

考 察

BCG と抗癌剤の交替膀胱内注入維持療法では、異なる薬理作用を有する BCG と抗癌剤を組み合わせることで、相乗効果が期待されている。さらに、抗癌剤によって膀胱粘膜の障害が起こることで、膀胱粘膜下に BCG がより浸透し効果が増強されると考えられている^{3,5,6)}。本研究では、BCG (Tokyo 172株) と epirubicin の交替膀胱注入維持療法を1年間行うことで、比較的良好な無再発生存率および無増悪生存率が確認できた。さらに完遂率は81.5%と非常に高く、有害事象も許容範囲内であり十分な安全性が確認できた。

筋層非浸潤性膀胱癌の治療上の最大の問題点は、TURBT 後の再発と進展であり、この再発・進展を可能な限り抑制することが重要課題である。TURBT のみでは Ta の48%、T1の70%が3年以内に膀胱内再発をきたし、さらに20~30%に進展を認めると報告されている⁷⁾。再発予防目的のために BCG 製剤 (Connaught 株) をはじめ、様々な薬剤を用いた膀胱内注入療法 of 臨床試験が行われている。特に South West Oncology Group (SWOG) の Lamm ら⁸⁾により行われた SWOG 8507 試験で、6回の BCG 導入療法後に3カ月ごとに3週間の維持療法を3年間行う投与スケジュールにより、筋層非浸潤性膀胱癌 (Ta, T1) に対する TURBT 後の再発予防効果および CIS に対する有効な抗腫瘍効果と再発予防効果が報告されている。しかし、維持療法による有効性は確認されたものの完遂率がわずか16%と低く、有害事象の頻度が大きな問題として残っている。また、同様の維持療法レジメンで行われた EORTC の第Ⅲ相試験⁹⁾においても、完遂率の低さと BCG に関連した有害事象の頻度が課題となっている。

一方、BCG 維持注入療法に関するランダム化比較試験のメタ解析でも、何らかの維持注入療法を施行した20の臨床試験では、治療レジメンは様々ではあるが進展が27%阻止されると報告されている²⁾。また、抗癌剤の膀胱内注入維持療法について Pawinski ら¹⁰⁾は、単回投与に比べて再発予防効果が高い傾向にはあるものの有意差はなく、進展の抑制効果は確認されないと報告している。Friedrich ら¹¹⁾は、495例の中~高リスク群に対して BCG 導入療法群、mitomycin C (MMC) 導入療法群、MMC 導入・維持療法群の3群によるランダム化比較試験において、MMC 導入・維持療法群で3年無再発生存率は86%であり、有意に再発が少なく MMC の膀胱内注入維持療法の有用性を報告している。これらの結果から EAU ガイドラインでは、中~高再発リスク群かつ中進展リスク群では、抗癌剤の即時単回注入の後に抗癌剤の維持注入療法もしくは少なくとも1年間の BCG 注入療法を推奨し、高進展リスク群では少なくとも1年間の BCG 注入療法を推奨している⁴⁾。

本邦においては、Hinotsu ら¹²⁾が SWOG より短期間のスケジュールとして18カ月、計18回の BCG 膀胱注入維持療法について検討し、3年無再発生存率84.6%、観察期間中の進展は1例もなかったと報告している。しかし、完遂率が41.7%と低いことや90%以上の頻度を認める有害事象があることなども懸念される。また、BCG 製剤は Connaught 株と Tokyo 172株の2種類があるが、Tokyo 172株は Connaught 株の1/4量でもより強い生物活性、分散能力があり低用量でも十分な治療効果があると報告されている¹³⁾。Koga

ら¹⁴⁾は Tokyo 172株を用いた計12回の BCG 膀胱注入維持療法を検討し、2年無再発生存率95.8%、完遂率75%と非常に良好な成績を報告している。

有害事象に関しては、epirubicin は BCG と比較し頻尿や排尿時痛などの膀胱局所症状や全身性の有害事象のどちらも軽微だと言われている⁹⁾。BCG に関する Hinotsu ら¹²⁾の報告では、頻尿・排尿時痛・肉眼的血尿を90%以上に認め、さらに grade 3 以上の頻尿を40.5%、肉眼的血尿を19.0%に認めている。また、Koga ら¹⁴⁾の報告でも70~80%に頻尿・排尿時痛・肉眼的血尿を認めている。本研究では、pT1かつ異型度 grade 3 の症例は除外されており、さらに大多数が中再発・進展リスク群の対象患者であるため Hinotsu らや Koga らの結果と単純に比較検討することは困難である。しかし本研究レジメンは、BCG/epirubicin 交替膀胱内注入維持療法のため BCG の合計投与回数は8回と少ないが、比較的良好な無再発生存率や無増悪生存率を認めると同時に、頻尿・排尿時痛・肉眼的血尿の頻度は約40%前後と比較的軽微であり、これらの差が完遂率に反映されていると考えられる。

さらに、BCG と抗癌剤の交替療法は epirubicin 以外にも報告されている。Rintala ら¹⁵⁾は、188例の Ta または T1腫瘍に対して BCG 単独療法群と BCG と MMC の交替療法群のランダム化比較試験を報告している。BCG と MMC の交替療法群では、2年間の投与期間中に18.9%の再発を認め、再発までの期間中央値は7カ月であり、3例(3%)に進展を認めた。有害事象は、MMC によるアレルギーや膀胱炎症状など投与中止となるものは6例(6%)であった。また、Oosterlinck ら¹⁶⁾は CIS に対する BCG 単独療法群と BCG と MMC の交替療法群のランダム化比較試験を報告している。BCG と MMC の交替療法群の5年の無再発生存率は52.4%であり、4.2%に進展を認めた。さらに5年生存率は82.7%であった。BCG と抗癌剤の交替療法についても、治療スケジュール・患者背景・CIS の有無など様々な違いにより単純な比較検討は困難である。

本研究の問題点は、BCG/epirubicin 交替膀胱内注入維持療法の効果や許容性の結果は、後ろ向き研究でありランダム化比較研究でない点である。加えて症例数が少なく、用いた BCG 製剤は Tokyo 172株であり、本邦のみの使用のため諸家の報告と単純に比較検討することは困難である。しかし、中再発・進展リスク群を中心とした筋層非浸潤性膀胱癌に対して、BCG/epirubicin 交替膀胱内注入維持療法は比較的良好な無再発生存率、無増悪生存率を認め、高い完遂率と安全性が確認された。BCG を中心とした膀胱内注入維持療法は、再発予防効果および抗腫瘍効果と有害事象発現との関係が重要な要素を占める。今後さらに適切な

薬剤選択, 適切な治療スケジュールなどを検討していく必要があると考える。

結 語

筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG/epirubicin 交替膀胱内注入維持療法は, 適切な症例選択について検討の余地はあるが, 有用な治療法の 1 つと考えられた。

文 献

- 1) Akaza H, Koiso K, Kotake T, et al.: Long-term results of intravesical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer: experience of the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin. *Cancer Chemother Pharmacol* **30**: S15-20, 1992
- 2) Sylvester RJ, van der MA and Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* **168**: 1964-1970, 2002
- 3) Ali-El-Dein B, Nabeeh A, Ismail EH, et al.: Sequential bacillus Calmette-Guerin and epirubicin versus bacillus Calmette-Guerin alone for superficial bladder tumors: a randomized prospective study. *J Urol* **162**: 339-342, 1999
- 4) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* **59**: 997-1008, 2011
- 5) Bilen CY, Ozen H, Aki FT, et al.: Clinical experience with BCG alone versus BCG plus epirubicin. *Int J Urol* **7**: 206-209, 2000
- 6) Hudson MA, Brown EJ, Ritchey JK, et al.: Modulation of fibronectin-mediated Bacillus Calmette-Guerin attachment to murine bladder mucosa by drugs influencing the coagulation pathways. *Cancer Res* **51**: 3726-3732, 1991
- 7) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
- 8) 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: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* **163**: 1124-1129, 2000
- 9) van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, et al.: Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group Randomized Phase III Trial. *J Urol* **166**: 476-481, 2001
- 10) Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al.: A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* **156**: 1934-1941, 1996
- 11) Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, et al.: Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* **52**: 1123-1129, 2007
- 12) Hinotsu S, Akaza H, Naito S, et al.: Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guerin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* **108**: 187-195, 2011
- 13) Ikeda N, Honda I, Yano I, et al.: Bacillus Calmette-Guerin Tokyo 172 substrain for superficial bladder cancer: characterization and antitumor effect. *J Urol* **173**: 1507-1512, 2005
- 14) Koga H, Ozono S, Tsushima T, et al.: Maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma *in situ* of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group. *Int J Urol* **17**: 759-766, 2010
- 15) Rintala E, Jauhiainen K, Kaasinen E, et al.: Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. Finnbladder Group. *J Urol* **156**: 56-60, 1996
- 16) Oosterlinck W, Kirkali Z, Sylvester R, et al.: Sequential intravesical chemoimmunotherapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin and with bacillus Calmette-Guerin alone in patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder: results of an EORTC genito-urinary group randomized phase 2 trial (30993). *Eur Urol* **59**: 438-446, 2011

(Received on July 3, 2012)

(Accepted on October 17, 2012)