

再発性表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法

神奈川県立がんセンター泌尿器科 (部長: 近藤猪一郎)
中野 勝, 岩室 紳也, 藤井 浩, 近藤猪一郎

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN IN THE TREATMENT OF RECURRENT SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

Masaru NAKANO, Shinya IWAMURO, Hiroshi FUJII and Ichiro KONDOH

From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center Hospital

(Chief: Dr. I. Kondoh)

Seven patients with recurrent superficial bladder tumors were treated by vesical and intradermal administration of BCG. All of these patients have had recurrence more than 2 times. BCG instillation was performed every weeks for 6 weeks after transurethral resection of bladder tumor. A suspension containing 120 mg BCG in 40 ml normal saline was instilled intravesically. BCG was administered into alternate upper thighs using a multiple puncture apparatus. Statistical analysis of bladder tumor in our hospital revealed the second recurrence rate to be 73.2%. The reduction of tumor recurrence rate of BCG treated patients was 43.9%. The reduction of tumor recurrence by BCG treatment was statistically significant, compared to other treatments. It seemed that patients with severe side effects such as bladder tenesmus and urinary infection, have a long tumor-free period. Therefore, we suggest that the reactive inflammation in bladder during BCG treatment plays an important role.

(Acta Urol. Jpn. 34: 983~986, 1988)

Key words: BCG, Recurrent superficial bladder tumor

緒 言

表在性膀胱腫瘍に対する経尿道的膀胱腫瘍切除後の再発予防法として, Morales ら¹⁾が, 1976年 BCG 膀胱内注入療法 (以下膀胱注と略す) の報告を行って以来, BCG 膀胱注療法の報告が増加している。われわれも, 抗癌剤の膀胱注入療法, あるいは内服投与などの治療の効果がなく, 再発を繰り返す low grade, low stage の表在性膀胱腫瘍に対して, BCG の膀胱注療法を施行したところ, 良好な結果を得たので報告する。

対象および方法

症例は1983年10月より1985年3月までの再発性表在性膀胱腫瘍患者で男性5人, 女性2人である。全症例とも移行上皮癌, Grade 1 で, 再発回数は1~6回であった。BCG 膀胱注入後の観察期間は5~35カ月, 平均17カ月であった (Table 1)。

Morales らの方法に準じて BCG 120 mg を生食 40 ml に溶解し膀胱内に注入し, 最低1時間は排尿を

我慢させた。同時に BCG 40 mg を生食 0.5 ml に溶解し大腿部に皮内接種した。投与期間は1週間に1回, 6週間連続合計6回であった。注入前後に PPD 皮内反応, 血液検査, 免疫学的検査を施行した。(BCG は日本ビーシージー製造株式会社より供与をうけた)

結 果

1) 治療効果

Table 1 に BCG 膀胱注後の再発の有無を示す。BCG 膀胱注後, 再発なしが4例 (57.1%), 再発ありが3例 (42.9%) であった。再発していない4例では, すべてがそれまでの平均再発期間とほぼ同じか, 2倍以上の期間再発を認めていない。特に BCG 膀胱注前に再発が4回以上あった2例では, 3倍近い期間再発を認めていない。

症例1, 2の BCG 膀胱注前の再発期間と治療法を Fig. 1 に示す。症例1では BCG 膀胱注前に再発4回, 再発期間は4~26カ月, 平均12.8カ月だが, BCG 膀

Table 1. 症例および再発歴, BCG 膀胱注後の再発の有無

症例	年齢	性	BCG膀胱注前の再発回数	平均再発期間(月)	BCG膀胱注前の adjuvant therapy	BCG膀胱注後の再発の有無	BCG膀胱注後の 観察期間(月)
1	68	女	4	12.8	・MMC膀胱注 ・5FU-内服	無	35
2	69	男	6	9.2	・MMC膀胱注 ・radiation	無	29
3	68	男	2	22.0	・ADM膀胱注 ・5FU-内服	無	20
4	46	女	2	18.0	・5FU-内服	有	BCG膀胱注後 5ヵ月
5	68	男	3	10.7	・ADM膀胱注 ・5FU-内服	有	BCG膀胱注後 14ヵ月
6	66*	男	2	12.5	・ADM膀胱注 ・5FU-内服	有	BCG膀胱注後 6ヵ月
7	54	男	1	4.0	—	無	10

*膀胱頸部に再発

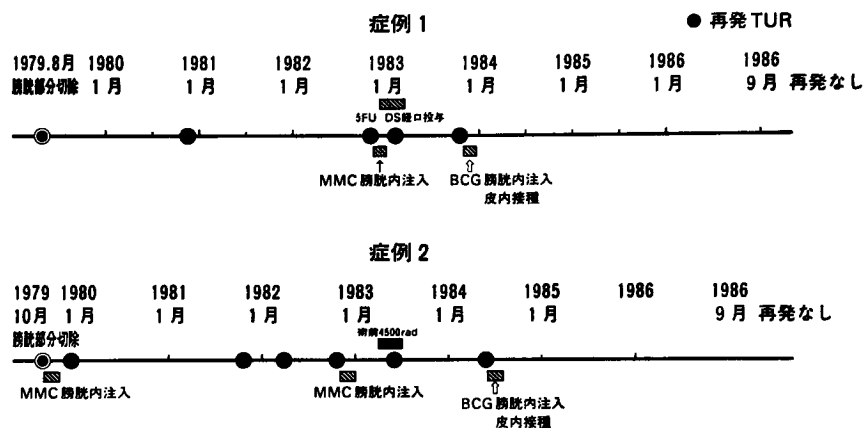


Fig. 1. BCG 膀胱注入前の再発回数と治療

Table 2. PPD 皮内反応と治療効果

症例	PPD 皮内反応		治療効果
	BCG膀胱注前	BCG膀胱注後	
1	陽性	陽性(中等度)	有効
2	疑陽性	陽性(中等度)	有効
3	疑陽性	陽性	有効
4	疑陽性	陽性	無効
5	疑陽性	陽性	無効
6	疑陽性	陽性	無効
7	陽性(中等度)	陽性(強)	有効

判定発赤の長さ

- 陰性 0~4 mm
- 疑陽性 5~9 mm
- 陽性 10 mm 以上
- 中等度陽性 10 mm 以上, 硬結
- 強陽性 10 mm 以上, 二重発赤, 水疱, 壊死

注後35ヵ月間再発を認めていない。症例2では再発6回, 再発期間は2~13ヵ月, 平均9.2ヵ月だがBCG膀胱注後29ヵ月間再発を認めていない。

BCG 膀胱注前後の PPD 皮内反応と治療効果の関係を Table 2 に示す。BCG 膀胱注後は全例 PPD 反応は強くなった。治療効果のあった4例中3例はBCG膀胱注後中等度以上陽性であった。

2) 副作用

副作用と治療効果の関係を Table 3 に示す。治療効果のあった4症例をみると, 症例1では高度の発熱が持続し, また, 皮内接種部の発赤, 掻痒感が強くBCG 膀胱注を5回で中止した。症例2では肉眼的膿尿がBCG 膀胱注後10日以上も持続し, 膀胱刺激症状も強く血膿尿改善までに4ヵ月もかかった。症例3では自覚症状は軽微だったが, 膿尿改善までに1ヵ月かかった。症例7では膀胱刺激症状と発熱, 接種部掻痒感が強く膿尿改善までに1ヵ月かかった。再発した3例では, 比較的自覚症状も軽く, 膿尿は1~2週間で改善している。

Table 3. 副作用と治療効果

症例	BCG膀胱注後の尿所見	副作用 発熱	膀胱刺激症状(頻尿, 疼痛)	副作用持続期間	治療効果
1	血膿尿	+	+	1ヵ月	有効
2	血膿尿	-	+	4ヵ月	有効
3	膿尿	-	-	1ヵ月	有効
4	膿尿	-	+	2週	無効
5	正常	-	±	-	無効
6	膿尿	+	+	3日	無効
7	血膿尿	+	+	1ヵ月	有効

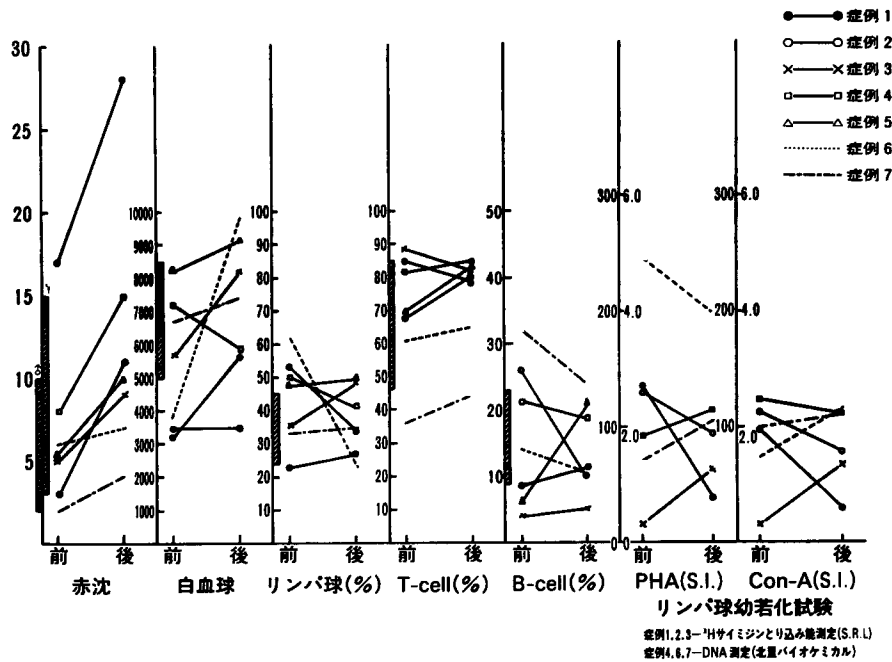


Fig. 2. BCG 膀胱注前後の免疫学的変化

3) 血液免疫学的検査 (Fig. 2)

赤沈は全例亢進を示した。T-Cell は7例中4例に増加, リンパ球幼若化試験は6例中3例で低下するも治療効果と相関関係は認めなかった。BCG 膀胱注後, 肝機能などに異常は認めなかった。

考 察

膀胱腫瘍の多数を占める low grade, low stage の表在性膀胱腫瘍は大部分は TUR で治療されるが, 50~70%^{2,3)} に再発を来すという問題がある。そのため, 再発防止の目的で術後抗癌剤の膀胱注入や, 抗癌剤の経口投与が行われているが, 必ずしも十分な効果があるとはいえない。当院の144例の検討でも⁴⁾ 再発した症例が再度, 再発する率は73.2%と高率であっ

た。われわれは MMC, ADM 膀胱注, 5FU 内服などの治療 (Table 1) に抵抗する再発性表在性膀胱癌に対して BCG 膀胱注を行い再発率42.9%と良好な再発防止効果を得た。特に再発回数が4回以上の2症例に再発を防止できたのは, BCG 膀胱注が有効な治療法であることを示している。症例6では BCG 膀胱注後6ヵ月で膀胱頸部に再発したが, この理由として膀胱頸部は BCG との接触が不十分であった可能性があると考えられる。

文献によると, 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱注後の再発率は0~22%と報告されているが^{1,5,6)}, これは初回治療として BCG 膀胱注を行ったものであり, われわれの成績と比較することはできない。膀胱腫瘍は繰り返し再発し, 野口ら⁷⁾ は初回治療例と再発例で

は再発率が異なると報告している。われわれもこの意見に賛成である。われわれの症例は再発例であり推計学上は、少数のため、有意差は認められなかったが、再再発率が73.2%から42.9%に減少し、しかも何度も再発を繰り返す2症例で再発を防止し得たことは評価できる。

BCG 膀胱注入療法の作用機序は以下の3つの説がある。

1: BCG と腫瘍表面に共通抗原がある^{8,9)}。

2: Interferon 誘発説¹⁰⁾。

3: BCG 膀胱注入により膀胱粘膜にマクロファージを始めとする炎症細胞が集積し、これらが非特異的に腫瘍細胞を崩壊させる¹¹⁻¹⁵⁾。しかし、ヒトにおける作用機序は、いまだ不明である。

BCG 膀胱注の主な副作用は頻尿、残尿感、排尿痛などの膀胱刺激症状である^{1-3,14,15)}。われわれの症例でも膀胱刺激症状が7例中6例に出現し、そのうち治療効果のあった4例中3例までが激しい膀胱刺激症状を伴った。膀胱刺激症状、発熱、尿所見の改善までに時間のかかった症例が再発を起こしていないことから局所における炎症反応が重要な役割を果たしていると考えられる。膀胱刺激症状は治療効果を上げるためにはむしろ必要な副作用と思われる。その他の副作用として肝機能障害、悪心、嘔吐、肉芽性前立腺炎などの報告があり^{3,5,6,14)}重篤な副作用には抗結核剤投与も行われている⁶⁾。われわれは抗結核剤投与が必要な症例は経験していない。BCG 膀胱注は副作用が強く、かなり患者に苦痛を強いる。したがって安易に行うべきではないが再発を繰り返す、他の治療が無効である症例には試みる価値があると考えている。

結 語

- 1) 再発性表在性膀胱腫瘍患者7例に BCG 膀胱注入療法を行った。
- 2) BCG 膀胱注入後の再発率は42.9%であった。
- 3) 副作用の強く長く続いた症例ほど再発を防止できた。
- 4) 免疫学的検査では一定の傾向は認めなかった。

本論文の要旨は第24回日本癌治療学会総会にて発表した

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) 松浦 健, 杉山高秀, 辻橋宏典, 加藤良成, 朴英哲, 国方聖司, 神田英憲, 片岡喜代徳, 永井信夫, 金子茂男, 郡 健二郎, 井口正典, 秋山隆弘, 八竹 直, 栗田 孝: 膀胱腫瘍の臨床的検討. *泌尿紀要* **29**: 23-29, 1983
- 3) 高安久雄, 小川秋実, 北川龍一, 柿沢至恕, 岸洋一, 赤座英之, 石田仁男: 膀胱腫瘍の治療成績. *日泌尿会誌* **69**: 669-678, 1987
- 4) 岩室紳也, 中野 勝, 藤井 浩, 近藤猪一郎: 膀胱腫瘍の異所性再発例の検討. 投稿中
- 5) Lamm DL, Thor DE, Stogdill VD and Radwin HM: Bladder cancer immunotherapy. *J Urol* **128**: 931-935, 1982
- 6) Brosman SA: Experience with Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* **128**: 27-30, 1982
- 7) 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, 三浦 猛, 森山正徹, 桜本敏夫, 大島博幸: 表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A (ACM) の膀胱内注入療法. *泌尿紀要* **30**: 1153-1158, 1984
- 8) Katz SE and Schapira HE: Spontaneous regression of genitourinary cancer — An update. *J Urol* **128**: 1-8, 1982
- 9) Winters WD and Lamin DL: Antibody response to Bacillus Calmette-Guerin during immunotherapy in bladder cancer patients. *Cancer Res* **41**: 2672-2676, 1981
- 10) Imanishi J, Kita M, Sugino S, Won Shen-jeu and Kishida T: Enhanced production of interferon in mice infected with mycobacterium bovis BCG. *Biken Journal* **24**: 234-236, 1981
- 11) Bartlett GL and Zabar B: Tumor-specific vaccine containing mycobacterium and tumor cells: Safety and efficacy. *J Nat Cancer Inst* **48**: 1709-1726, 1972
- 12) 安本亮二, 堀井明範, 井関達男, 川喜多順二, 西島高明, 西己正一, 早原信行, 前川正信: 膀胱腫瘍に対する局所注入療法 (第3報) — Bacillus Calmette-Guerin (BCG) の効果について. *泌尿紀要* **27**: 65-68, 1981
- 13) 萩原正道, 浅野友彦, 飯ヶ谷知彦, 塚本拓司, 西田一己: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の検討. *日泌尿会誌* **77**: 1623-1630, 1986
- 14) 澤村正之, 李 漢榮, 門脇和臣, 石橋 晃, 小柴健: 膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱注療法の経験. *臨泌* **39**: 125-129, 1985
- 15) 萩原正道, 浅野友彦, 飯ヶ谷知彦, 塚本拓司, 西田一己: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG膀胱内注入療法の検討. *日泌尿会誌* **77**: 1623-1630, 1986 (1987年5月25日受付)

- 1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavity Bacillus Calmette Guerin in the