

## 表在性膀胱癌に対する TUR-Bt 後の再発防止に関する検討

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

青 輝昭, 内田 豊昭, 横山 英二, 川上 達央  
足立 功一, 真下 節夫, 遠藤 忠雄, 小柴 健PROPHYLACTIC COMBINATION THERAPY AFTER  
TUR OF SUPERFICIAL BLADDER CANCERTeruaki Ao, Toyoaki Uchida, Eiji Yokoyama,  
Tatsuo Kawakami, Kouichi Adachi, Setsuo Mashimo,  
Tadao Endo and Ken Koshiba*From the Department of Urology, Kitasato University School of Medicine*

We evaluated 63 patients with superficial bladder cancer (pTa, pT1) who were treated with instillation of bleomycin+/- bacillus Calmette-Guerin (BCG) and administration of uracilfutraful (UFT) for prophylaxis of tumor recurrence after transurethral resection (TUR).

The patients were randomly assigned to groups A and B after transurethral resection by the closed envelope method. Group A (34 cases) was designed as continuous diluted intravesical instillation of bleomycin (120 mg/2,000 ml saline solution/day repeated for 3 days), instillation BCG (40 mg/40 ml saline solution/weekly 6 times) and UFT (400 mg orally/day for 2 years maximum). Group B (29 cases) was designed as the aforementioned minus BCG instillation.

Cumulative non-recurrence rates in group A and group B were 80.1% and 72.1% at the time of three years, which revealed no significant difference between the two groups ( $p=0.265$ , generalized Wilcoxon test). The high recurrent incidence of superficial bladder cancer is primarily due to the multifocal nature of the cancer or implantation of tumor cells at the time of the subsequent transurethral resection.

The procedure was performed safely with no severe side effects. Our method might be useful to reduce the recurrences of superficial bladder cancer after transurethral resection of bladder (TUR).

(Acta Urol. Jpn. 39: 987-991, 1993)

**Key words:** Prophylactic combination therapy, TUR, Superficial bladder cancer

## 結 言

膀胱癌治療の最終目標は、浸潤性膀胱癌では膀胱機能を温存しつつ癌組織を完全に除去することであり、表在性膀胱癌では腫瘍切除後の再発を完全に抑制することである。後者においては、腫瘍の再発あるいは浸潤癌や低分化癌への移行をいかに抑制するかが大きな課題であり、この点については過去数多くの報告がみられる。われわれも経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) 後低濃度抗癌剤 (プレオマイシン) の膀胱内持続注入療法<sup>1)</sup>や bacillus Calmette-Guerin (以下 BCG) 膀胱内注入療法<sup>2)</sup> が表在性膀胱癌の再発予防に有用であることを報告してきた。また、UFT も再発予防に

有用であることが知られている<sup>3,4)</sup>。しかし、これらの方法も、十分満足できる再発予防法とはいえない。

そこで今回われわれは、これらの3者あるいは2者の併用による腫瘍の再発予防効果を検討する目的で封筒法による randomized study を行ったので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 対象と方法

1987年2月から1991年3月までの4年2カ月間に、術前診断にて Ta および T1 と診断され TUR-Bt が施行されたものは69例であった。なお全例に6カ所の cold punch biopsy を併用し、膀胱上皮内癌の有無を検索した。69例について、封筒法で randomiza-

Table 1. Patient characteristics

|                        | Group A<br>(BCG) | Group B<br>(non-BCG) |
|------------------------|------------------|----------------------|
| No. Pts.               |                  |                      |
| entered                | 35               | 34                   |
| excluded               | 1                | 5                    |
| eligible               | 34               | 29                   |
| Sex (M/F)              | 26/8             | 25/4                 |
| Average Age (range)    | 59.2 (24-80)     | 59.0 (20-78)         |
| Primary (pts.)         | 25               | 22                   |
| Recurrent (pts.)       | 9                | 7                    |
| follow up (M)          | 19.8 (3-44)      | 19.0 (3-42)          |
| Grade 1                | 18               | 14                   |
| 2                      | 14               | 12                   |
| 3                      | 2                | 3                    |
| Pathological stage pTa | 9                | 12                   |
| pT1a                   | 23               | 15                   |
| pT1b                   | 2                | 2                    |
| Single tumor (pts.)    | 16               | 19                   |
| Multiple tumor (pts.)  | 18               | 10                   |

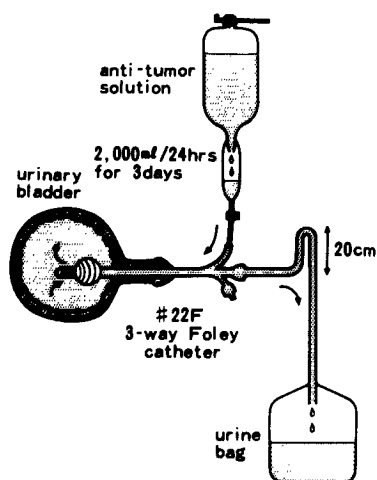


Fig. 1. Schema of continuous intravesical instillation therapy.

tion を行い、BCG 膀胱注入群 (A 群) 35 例、非 BCG 膀胱注入群 (B 群) 34 例を登録した。術後病理診断で pT2 以上 (不完全切除例) の 4 例 (A 群 1 例、B 群 3 例)、および cold punch biopsy により上皮内癌が合併した 2 例 (A 群 0 例、B 群 2 例) の計 6 例を除外し、63 例 (全例移行上皮癌) を検討の対象とした。A 群には 34 例 (男性 26 例、女性 8 例)、B 群には 29 例 (男性 25 例、女性 4 例) が登録された。年齢は A 群では 24~80 歳 (平均 59.2 歳)、B 群では 20~80 歳 (平均 59.0 歳) であり、観察期間は A 群では 3~44 カ月

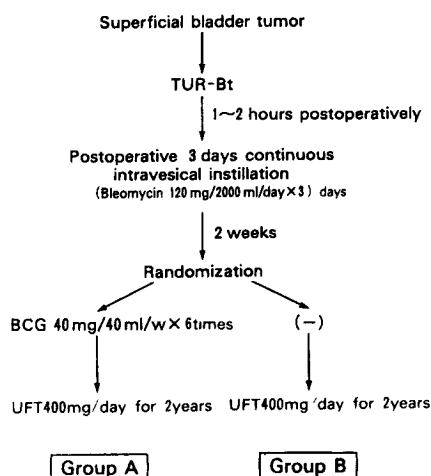


Fig. 2. Protocol.

(平均 19.8 カ月)、B 群では 3~42 カ月 (平均 19.0 カ月) であった。A、B 群別の grade 別と stage 別の症例数を Table 1 に示した。A、B 群の背景因子には群間に有意差は認められなかった (Table 1)。

全例に TUR-Bt 施行後ブレオマイシンの膀胱内持続灌流療法を施行した。具体的な方法は、すでに報告したように<sup>1)</sup>一日あたりブレオマイシン 120 mg を含む生理的食塩水 2,000 ml を TUR-Bt の 1~2 時間後から 3 日間持続的に膀胱内に灌流した。注入は three-way catheter を介して行い排液チューブを膀胱より 20 cm 高くして、膀胱内にブレオマイシン溶液が常に 100~150 ml 貯留するようにした (Fig. 1)。A 群では TUR-Bt 後 2 週目から BCG の膀胱内注入療法を週 1 回計 6 回施行した。BCG の膀胱内注入には Tokyo strain 172 を用い BCG 40 mg を生食水 40 ml に溶解して注入し、注入後最低 2 時間は排尿をがまんさせた。その後、両群とも UFT 400 mg/日を最長 2 年間経口投与した。UFT 1 カプセル 100 mg は FT-207 として 100 mg 含有し、FT-207 と Uracil のモル比は 1:4 であった (Fig. 2)。

3 カ月毎に膀胱鏡と尿細胞診にて再発の有無をチェックし、腫瘍の再発が疑われた場合は生検を行い、再発が認められた時点で TUR を施行した。腫瘍の非再発率は Kaplan-Meier 法によって算出し、generalized Wilcoxon test によって有意差を検定した。

## 結 果

### (1) 腫瘍の再発について

A 群 34 例中 5 例 (14.7%) に、B 群 29 例中 6 例 (20.7%) に腫瘍の再発を認めた。これらの腫瘍再発

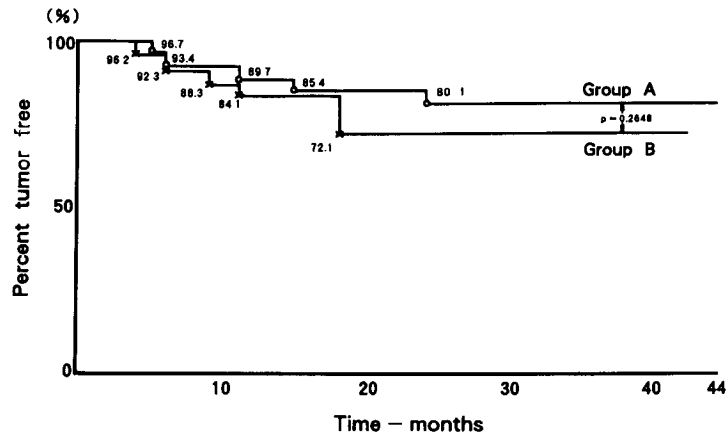


Fig. 3. Non-recurrent rates.

Table 2. Profile of recurrent patients

| Group A (BCG)     |     |     |           |       |       |                    |
|-------------------|-----|-----|-----------|-------|-------|--------------------|
|                   | Age | Sex | Tumor No. | Grade | Stage | Recurrent time (M) |
| 1                 | 74  | M   | single    | II    | pT1a  | 6                  |
| 2                 | 75  | M   | multiple  | I     | pT1a  | 15                 |
| 3                 | 62  | M   | multiple  | II    | pT1a  | 5                  |
| 4                 | 60  | M   | single    | III   | pT1a  | 24                 |
| 5                 | 36  | M   | single    | I     | pT1a  | 11                 |
| Group B (Non-BCG) |     |     |           |       |       |                    |
|                   | Age | Sex | Tumor No. | Grade | Stage | Recurrent time (M) |
| 1                 | 69  | M   | multiple  | I     | pT1a  | 18                 |
| 2                 | 70  | M   | single    | II    | pT1a  | 6                  |
| 3                 | 46  | F   | multiple  | III   | pT1a  | 18                 |
| 4                 | 58  | M   | multiple  | II    | pT1a  | 11                 |
| 5                 | 55  | M   | single    | II    | pT1a  | 9                  |
| 6                 | 78  | F   | multiple  | II    | pT1a  | 4                  |

Table 3. Compared with Group A (BCG) and Group B (non-BCG)

|                                  | Group A   | Group B   |
|----------------------------------|-----------|-----------|
| Total cases                      | 34        | 29        |
| Recurrent rates (%)              | 5 (14.7%) | 6 (20.7%) |
| 3 years non-recurrent rates (%)* | 80.1      | 72.1      |
| Recurrent rates of relativity**  | 0.74404   | 1.08499   |
| Generalized Wilcoxon test        | p=0.2646  |           |

\* Kaplan-Meier method

\*\* No recurrence/Total months of follow up  $\times 100$ 

例の内容をA, B群別に Table 2 に示した. すなわち, A群の再発例 (5例) では, 単発性3例 (60%), 多発性2例であったのに対して, B群の再発例 (6例) では, 単発性2例 (33%), 多発性4例であった. 再発した腫瘍の悪性度はA群では grade 1: 2例,

grade 2: 2例, grade 3: 1例であり, B群では grade 1: 1例, grade 2: 4例, grade 3: 1例であった. 組織学的深達度は, A, B群共全例 pT1a であった. 初回 TUR-Bt から再発までの期間は, A群では5~24カ月 (平均12.2カ月), B群では4~18カ月 (平均11.0カ月) と両群に差はみられなかった.

(2) 表在性膀胱癌の非再発率について (Fig. 3, Table 3)

A群の非再発率は, 1年89.7%, 2年80.1%, 3年80.1%であり, B群の非再発率は1年84.1%, 2年72.1%, 3年72.1%であった. これらは Fig. 3 にも示したように各時点いずれの非再発率もA群の方がB群よりも高かったが, その差は推計学的に有意ではなかった ( $p=0.265$ ).

単発性腫瘍において BCG 群と非 BCG 群の3年非再発率は84.4%, 87.4%であり ( $p=0.4936$ ), 多発性腫瘍においても BCG 群と非 BCG 群の3年非再発率は87.8%, 77.8%であり ( $p=0.1868$ ), とともに推計学的に有意差はなかった.

(3) 再発症例の経過

単発性腫瘍の再発5例全例に再度 TUR-Bt を施行後 UFT の経口投与にて継続観察した所, 再々発は2例にみられ, 他の3例には再々発がみられなかった. 多発性腫瘍の再発6例にも再度 TUR-Bt を施行後 UFT の経口投与にて経過観察した. 2例に再々発を認め, 3例は再々発はなく, 1例は浸潤性膀胱癌のため再発後14カ月後に死亡した.

(4) 副作用について

3日間低濃度ブレオマイシンの持続膀胱内灌流療法の副作用は全例に認められなかったが, A群 (BCG 膀胱注群) では34名中26名 (76.5%) に血尿, 膀胱刺激症状, 37.5度以下の発熱がみられた. しかしいずれも

軽度ないし中等度の症状であり、消炎鎮痛坐剤のみの用で十分対処が可能であった。また重篤な合併症はなく、抗結核剤の投与を必要としたものはなかった。

## 考 察

表在性膀胱癌に対する TUR-Bt 後の腫瘍再発の要因としては、① TUR 時の腫瘍の取り残し ② TUR 時の腫瘍の implantation ③多中心性、腫瘍発育などが考えられている。再発の多くは TUR-Bt 後2年以内に生ずるといわれており、再発の頻度は無処置の場合単発性低異型度腫瘍では約30%に、多発性高異型度腫瘍では90%にも達すると報告されている<sup>5)</sup>。表在性膀胱癌に対する TUR-Bt 後の再発予防法として、従来より各種抗癌剤や BCG の膀胱内注入療法や抗腫瘍剤の経口投与による後療法（補助療法）が多数検討されてきた。われわれは、TUR 後の腫瘍細胞の implantation を避けるために術後早期に低濃度の抗癌剤を膀胱に注入する方法を検討し、報告してきた<sup>1)</sup>。一方 Morales らの報告<sup>6)</sup>以来、表在性膀胱癌における TUR-Bt 後の腫瘍再発予防として BCG 膀胱内注入療法が広く施行されるようになった。今回われわれは従来から施行してきた TUR-Bt 術後3日間の抗癌剤持続注入療法と UFT の経口投与の2者併用療法と、これに BCG 膀胱注法を加えた3者併用療法とを比較し、BCG 膀胱注法の併用効果の有無につき検討を加えた。われわれの考案した術後3日間持続膀胱内灌流療法は5年非再発率70~75%<sup>1)</sup>と良好な再発予防効果を示した。これはおもに術後の腫瘍細胞の implantation の防止効果によるものと考えている。

朝日ら<sup>7)</sup>、内藤ら<sup>8)</sup>は表在性膀胱癌の術後再発予防に UFT が有用であったと報告している。そこで、われわれは表在性膀胱癌の TUR-Bt 後の再発を予防する目的で経口薬である UFT を最も再発の多発する2年間維持投与することとした。

BCG による TUR-Bt 後の再発予防に対する有効率は63%~94%、残存腫瘍に対する腫瘍縮小効果は36%~71%、また膀胱上皮内癌に対する腫瘍消失は60%~80%に認められたと報告されている<sup>2,9,10)</sup>。これらの報告では、使用した BCG の株、投与量、投与期間、BCG 皮内接種の併用の有無などに若干の差異があるものの、いずれも BCG 膀胱注療法の有用性を示唆する結果が示されている。山本ら<sup>11)</sup>は、表在性膀胱癌初発例（24例）に対して、BCG (Tokyo strain 172) 膀胱内注入療法の再発予防効果を prospective に検討し、BCG 非投与群の1年再発率は63.3%、2年再発率は68.6%であったのに対し、BCG 投与群で

は1年再発率、2年再発率ともに18.4%と、BCG 投与群では再発率が明らかに低かった ( $p<0.01$ ) と報告している。また Herr ら<sup>12)</sup>は pT1 腫瘍のうち grade 2 あるいは3の high risk の表在性腫瘍86例のうち、BCG 非投与群の95%に病期伸展が認められたのに対し、BCG 投与群では53%であったことから、本療法が病期伸展の抑制にも有用であると報告している。一般に表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法の3年非再発率は、およそ73%~82%と報告されている<sup>13-15)</sup>。われわれの BCG 投与群34例の3年非再発率も、80.1%と報告例の中でも高い部類に属していた。これは BCG 非投与群でも3年非再発率が72.1%と高かったことから、A、B群ともに施行したプレオマイシンの3日間持続膀胱内灌流や UFT の経口投与に負うところも大きかったためと推測された。今回は、UFT の非投与群を設けなかったためその有効性を明らかにすることはできなかったが、今後さらに BCG 単独と UFT 併用群間の randomized study によりその効果を検討したと考えている。えられた成績からは、A、B群間の3年非再発率に推計学的有意差は認められなかったものの、BCG 膀胱注群でえられた80.1%という3年非再発率は、プレオマイシン持続膀胱内灌流効果に対する BCG 膀胱注の上乗せ効果と考えたい。BCG 療法の長期成績、投与間隔、投与持続期間などに関しても現在までに数多くの報告がみられる<sup>16,17)</sup>。Hudson ら<sup>18)</sup>は、42例の再発性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対して BCG の維持療法の必要性を検討したところ、維持療法は再発率、再発期間に有意の影響を与えなかったと述べている。われわれの成績でも2年3年の非再発率は80.1%と変化がなかったことから、維持療法は不必要であり、膀胱注入回数は6回で十分であると考えている。

BCG 膀胱内注入に伴う合併症については Lamm ら<sup>19)</sup>は1,278例について集計し、膀胱炎症状が91%、発熱が3.9%、肉芽腫性前立腺炎が1.3%にみられたと報告している。本邦では膀胱炎症状が49.6%~76.2%、発熱が14.3%~43.7%、肉眼的血尿が14.3%~31.0%、副作用による投与中止が4.5%~8.7%と報告されている<sup>10,11,13)</sup>。われわれの症例では、膀胱炎症状が62.5%、発熱および肉眼的血尿がそれぞれ10.5%（重複例を含む）にみられたが、投与中止症例はなかった。このことは、今回われわれが用いた BCG の投与量が40mg と少なかったことに起因していたためと思われた。一般的に表在性膀胱癌や上皮内癌の治療に対する BCG 投与量は80mg が多く用いられている。しかし、今回は再発防止が目的であり、副作用

を軽減させるために BCG の投与量を 1 回 40 mg とした。80 mg 投与にてより高い再発予防効果がえられる可能性も否定できないが、副作用の軽減や cost effective な面からも 40 mg 投与が妥当と思われる。

今回のわれわれの行った再発防止法、すなわち、表在性膀胱腫瘍の TUR-Bt 後 3 日間のプレオマイシン持続膀胱内灌流、BCG 膀胱内注入、UFT 経口投与による集学的再発予防法は、単剤による再発予防に比し、より効果が期待できる方法と思われた。今後、より効果的で副作用の少なく、かつ cost effective な再発予防法を目指して行きたいと考えている。

## 結 語

- 1) 表在性膀胱癌63症例に対して TUR-Bt 後 3 日間のプレオマイシン持続膀胱内灌流、BCG 膀胱内注入、UFT 経口投与による再発予防の有用性を封筒法による randomized study によって検討した。
- 2) BCG 投与群34例、BCG 非投与群29例の3年非再発率は、おのおの80.1%, 72.1%と両群ともに高い再発防止効果がえられた。
- 3) 3年非再発率は、BCG 投与群 (A群) の方が BCG 非投与群 (B群) よりも勝っていたが、その差は推計学的に有意ではなかった ( $p=0.265$ )。
- 4) BCG 投与による副作用は76.5%に認められたが、いずれも軽度から中等度のもので重篤のものではなかった。
- 5) TUR-Bt 後 3 日間のプレオマイシン持続膀胱内灌流、BCG 膀胱内注入および UFT 経口投与による集学的再発予防法は、単剤による再発予防法に比しより効果が期待できる方法と思われた。

## 文 献

- 1) 内田豊昭, 小林健一, 本田直康, ほか: 膀胱腫瘍に対する術後 3 日間低濃度制癌剤持続膀胱内注入療法の検討。日泌尿会誌 76: 354-359, 1985
- 2) 内田豊昭, 村山雅一, 五十嵐正道, ほか: 膀胱腫瘍に対する Bacillus Calmette-Guerin 膀胱内注入療法。日泌尿会誌 78: 2087-2097, 1987
- 3) 鈴木良二, 田中貞雅, 鶴田 敦, ほか: UFT による膀胱腫瘍術後の再発予防に関する研究。泌尿器外科 1: 85-88, 1988
- 4) 高山秀則, 神波照夫, 小西 平, ほか: UFT 経口投与による血中および膀胱腫瘍組織内 5-Fu 濃度の検討。泌尿紀要 32: 1449-1453, 1986
- 5) Soloway MS: Intravesical therapy for bladder cancer. Urol Clin North Am 15: 661-669, 1980
- 6) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 116: 180-183, 1976
- 7) 朝日敏彦, 松村陽右, 尾崎雄治部, ほか: 膀胱腫瘍に対する UFT の臨床効果。癌と化療 9: 503-507, 1982
- 8) 内藤克輔, 久住治男, 川口光平, ほか: 膀胱腫瘍の再発防止に関する研究。泌尿紀要 36: 487-494, 1990
- 9) Catalona WJ and Ratliff TL: Bacillus Calmette-Guerin and superficial bladder cancer. Clinical experience and mechanism of action. Surg Anue 22: 363-378, 1990
- 10) 赤座英之, 亀山周二, 垣添忠生, ほか: 表在性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対する BCG 東京172株の膀胱内注入療法の抗腫瘍効果と再発予防効果の検討。日泌尿会誌 83: 183-189, 1992
- 11) 山本 正, 萩原正通, 中蘭昌明, ほか: 表在性膀胱腫瘍の再発予防効果に関する BCG 膀胱内注入療法の検討。日泌尿会誌 81: 997-1001, 1990
- 12) Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, et al.: Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy alters progression of superficial bladder cancer. J Urol 139: (4-2): 299A, 1988
- 13) 新家俊明, 平野敦之, 上門康成, ほか: 表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法—再発予測因子の臨床的検討。日泌尿会誌 81: 425-431, 1990
- 14) 橋 政昭, 実川正道, 飯ヶ谷知彦, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG および Adriamycin 膀胱内注入療法の再発予防効果に関する比較検討。日泌尿会誌 80: 1459-1465, 1989
- 15) 藪崎 昇, 小松秀樹, 多胡紀一郎, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入の効果と BCG 維持注入の必要性に関する検討。日泌尿会誌 82: 290-296, 1991
- 16) Kavoussi L, Torrence RJ, Gillen DP, et al.: Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 139: 935-940, 1988
- 17) Badalament RA, Herr HW, Wong GY, et al.: A prospective randomized trial of maintenance versus non maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 5: 441-446, 1987
- 18) Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP, et al.: Single course versus maintenance bladder tumors: A prospective, randomized trial. J Urol 138: 295-298, 1987
- 19) Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, et al.: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. J Urol 135: 272-274, 1987

(Received on October 1, 1992)  
(Accepted on August 5, 1993)