

表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内 注入療法の再発予防効果

— 長期予後の検討 —

北里研究所病院泌尿器科 (部長: 門脇和臣)

入江 啓, 李 漢榮, 門脇 和臣

防衛医科大学校泌尿器科学講座 (主任: 中村 宏教授)

澤 村 正 之

LONG-TERM RESULTS AND COMPLICATIONS OF INTRAVESICAL INSTILLATION OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN FOR PROPHYLAXIS OF BLADDER CANCER RECURRENCE

Akira Irie, Kan-ei Lee and Kazuomi Kadowaki

From the Department of Urology, Kitasato Institute Hospital

Masayuki Sawamura

From the Department of Urology, National Defense Medical College

Since 1982, we treated 22 patients with superficial bladder cancer via intravesical bacillus Calmette-Guerin (Tokyo 172 strain) for prophylaxis against tumor recurrence. To determine the long-term efficacy and complications of BCG therapy, retrospective analysis was performed.

The BCG therapy was initiated one to two weeks after complete transurethral resection of visible tumors. One hundred twenty mg or 80 mg of BCG suspended in 40 ml of 0.9% NaCl solution was instilled into the bladder once a week for 6 times, then monthly for 10 times. Of 22 patients, 10 tumor recurrences were recognized in 4 patients (mean followup 74 months). Recurrent free rate at 5 years was 78.5%.

Common side effects were low grade fever and bladder irritability. Although these side effects were self-limiting, 15 patients (68%) refused instillation of BCG before completion of our protocol because of the bladder irritation. No relationship was observed between total dose of BCG instilled and tumor recurrence. Severe side effects such as permanent structural or functional alterations of the bladder or mycobacterial infection of other organs were not observed.

Intravesical administration of Tokyo 172 strain of BCG seemed to be safe and useful for long-term prophylaxis of superficial bladder cancer recurrence

(Acta Urol. Jpn. 40: 873-877, 1994)

Key words: Superficial bladder cancer, Prophylaxis of tumor recurrence, Intravesical instillation, BCG

緒 言

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) の膀胱内注入 (膀注) 療法は 表在性膀胱腫瘍 に対して 優れた再発抑制効果を有する。一方で、生菌を用いるため、BCG 株の種類によりその抗腫瘍効果や副作用が異なると考えられている¹⁾。本邦では、もっぱら BCG 東

京 172 株が使用され、少なくとも短期間の観察においては高い抗腫瘍効果が報告されている²⁻⁴⁾。しかし、本療法は 1976 年 Morales ら⁵⁾ の報告に端を発し、比較的歴史が浅いため、長期間の腫瘍再発抑制効果や副作用については十分な知見がえられていない。

われわれは 1982 年より、BCG 東京 172 株を用いた膀注療法を施行してきた⁶⁾。今回、長期間経過を観察

しえた症例を対象に、その腫瘍再発抑制効果と副作用を検討したので報告する。

対象と方法

1982年から1988年までに北里研究所病院において、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を施行した表在性膀胱移行上皮癌患者のうち、術後再発予防の目的で BCG 膀胱療法を行い、3年以上経過を観察しえた22症例を対象とした。症例の内訳を Table 1 に示す。年齢は35歳から82歳、平均 65 ± 13 歳 (mean $\pm$ SD; 以下平均値は $m \pm SD$ で示す) であった。初発例は12例、再発例は10例で、再発例のうち8例は BCG 膀胱以前に、BCG 以外の制癌剤の膀胱を受けていた。腫瘍の組織学的異型度 (grade) は G1, 12例; G2, 5例; G3, 5例であった。組織学的深達度²⁾ (stage) は PTa, 4例; PT1, 18例で、PTis は認めなかった。多発腫瘍は12例、単発腫瘍は10例であった。BCG 膀胱後の観察期間は40から114カ月、平均 74 ± 26 カ月であった。

使用した BCG 東京172株は日本ビーシージー製造株式会社より供与を受け、既報²⁾の方法に準じて投与した。すなわち TUR-Bt にて腫瘍を完全に切除した後、1～2週目に120 mg あるいは80 mg を生理食塩水 40 ml に懸濁して膀胱内に注入した。投与間隔は1週毎に6回 (導入療法)、続いて1月毎に10回膀胱 (維持療法) することを原則とした。なお初期の11症例では、BCG 12 mg の皮内投与³⁾も併用した。

また同観察期間中、初回の TUR-Bt 後に BCG 以外の薬剤を膀胱に投与した16例と、膀胱療法を施行しなかった6例の計22例を経験した。これら症例を非 BCG 群としてまとめた。なお非 BCG 群のうち10例は、腫瘍再発後 BCG 膀胱療法を施行したため、BCG 使用に至るまでの期間を観察期間とした。非 BCG 群の観察期間は4から149カ月、平均 44 ± 31 カ月であった。非 BCG 群は全例が初発例で、BCG 群に比べ PTa 症例が多く PT1 症例が少なかったが、その他の背景因子は BCG 群と類似していた (Table 1)。非 BCG 群で使用した薬剤は Mitomycin C (MMC) のべ6例、Bleomycin (BLM) のべ6例、OK-432 のべ5例、Adriamycin (ADR) のべ3例、そして Epirubicin (epi-ADM) 1例であった。

観察期間中は、一般検尿、尿培養 (一般細菌、結核菌)、尿細胞診、膀胱鏡検査、排泄性尿路造影を定期的に行った。また、肉眼的には腫瘍は認められないが、上皮内癌が疑われた症例では、膀胱粘膜生検を施した。VUR の疑われた症例に対しては排尿時膀胱

Table 1. Patient characteristics

	BCG 群	非 BCG 群
症例数	22	22
年 齢	65 ± 13 (35-82)	62 ± 11 (33-79)
男/女	19/3	19/3
腫 瘍 初発/再発	12/10	22/0
異型度 1/2/3	12/5/5	13/7/2
深達度 a/1	4/18	13/9
単発/多発	10/12	13/9
観察期間 (月)	74 ± 26 (40-114)	44 ± 31 (4-149)

造影を施行した。

累積生存率および腫瘍非再発率は Kaplan-Meier 法、推計学的有意差検定は Student's t-test あるいは χ^2 test で行い、 $p < 0.05$ の時有意とした。

結 果

BCG 膀胱群22症例の臨床経過を、Fig. 1 に示した。全観察期間中1例 (case 8) が BCG 膀胱後5年目に癌死し、1例 (case 12) が7年目に老衰のため84歳で死亡した。したがって、3年および5年累積生存率は、それぞれ100%、87.5%であった。

腫瘍再発は4例にのべ10回認められ、BCG 膀胱後の累積腫瘍非再発率は、3年目および5年目でそれぞれ86.4%、78.5%であった (Fig. 2)。腫瘍再発をきたした症例は、いずれも再発例で、BCG 投与前は患者・年あたり0.9回の再発を認めたが、BCG 投与後は0.18回/患者・年と再発頻度は1/5に減少した。再発例 ($n=10$) の累積腫瘍非再発率は、3年目が70.0%、5年目が52.5%であった。初発例 ($n=12$) では、BCG 膀胱後に腫瘍の再発を認めなかった (Fig. 2)。

BCG 膀胱後に腫瘍再発をきたした4症例 (case 1, 5, 6, 8) のうち grade の変化を1例 (case 5) に認めた。すなわち BCG 膀胱前は G2, PT1 腫瘍であったが、再発時は G3, PT1 と up grade した。Stage の変化は1例 (case 8) に認めた。本症例は、BCG 膀胱前は G3, PT1 腫瘍であったが、BCG 膀胱後3回目の再発時には stage の進行をきたし G3, PT2 の腫瘍を認めた。BCG 膀胱後4回目 (初発より6回目) の再発時に膀胱全摘術を施行したが、摘出標本内には局所浸潤 (PT3a) 移行上皮癌の他に、横紋筋肉腫の併発を認めた。本症例は、局所再発、そして遠隔転移のため、術後6カ月目 (初発より82カ月目、BCG 膀胱後59カ月目) に癌死した。

非 BCG 群の臨床経過を Fig. 3 に示した。全例とも初発例で、観察期間中59.0%の症例 (13/22) に

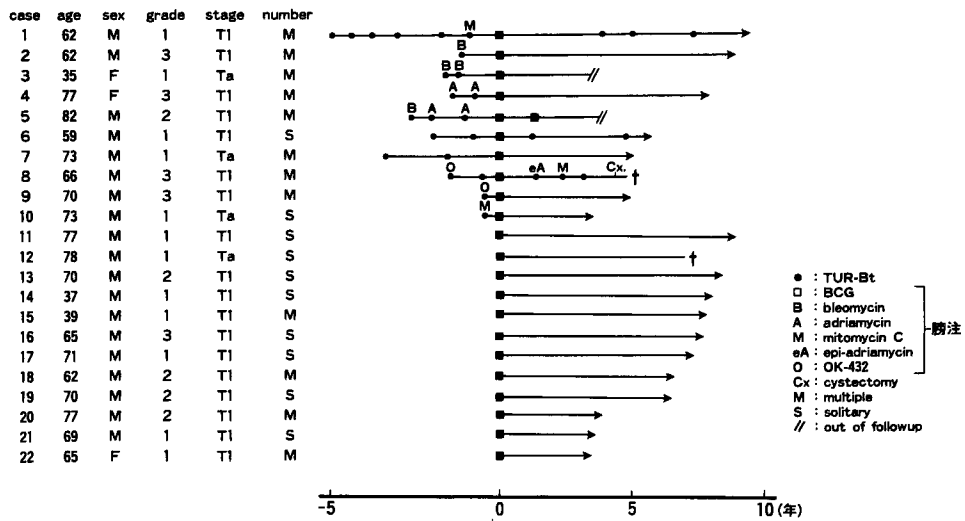


Fig. 1. Clinical courses of individual patients treated with intravesical BCG.

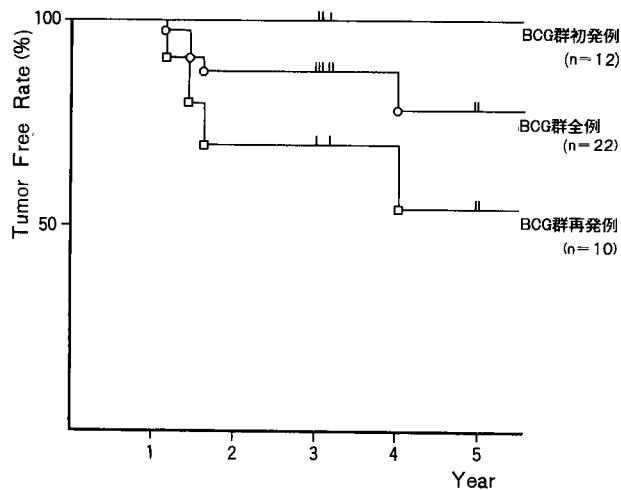


Fig. 2. Tumor free rate in patients treated with BCG.

再発を認めた。初回の TUR-Bt 後に薬剤を膀胱注しなかった群 (6 例) と、薬剤膀胱注群 (16 例) の再発率は、それぞれ 67% (4/6), 56% (9/16) で、両群間に有意差を認めなかった。非 BCG 群の累積腫瘍非再発率は 3 年目が 42.4%, 5 年目が 28.3% で、BCG 群に比べて腫瘍再発率は高かった ($p < 0.05$)。

BCG の 1 回投与量と腫瘍再発の関係を検討した。5 年腫瘍非腫瘍再発率は、BCG 120 mg 群 ($n=11$) で 79.5%, 80 mg 群 ($n=11$) で 82.8% と両群間に差を認めなかった。

BCG の投与回数と、腫瘍再発の関係を検討した。

プロトコール通りに BCG を 16 回膀胱注できたのは 7 例で、そのうち 2 例 (29%) に腫瘍再発を認めた。10 例は、導入療法を完了し維持療法中、すなわち 7~14 回膀胱注後に治療を中止した。これら症例のうち 2 例 (20%) に腫瘍再発を認めた。5 例は導入療法中、すなわち 5~6 回の膀胱注後に治療を中止し、これら症例に腫瘍再発は認めなかった。すなわち BCG の膀胱注回数が少ないほど、腫瘍再発率が減少する傾向がみられたが、推計学的に有意差は検出されなかった。

BCG 膀胱注後に排尿時痛、頻尿などの膀胱刺激症状 37°C 台の発熱、肉眼的血尿などが高頻度に見られた。

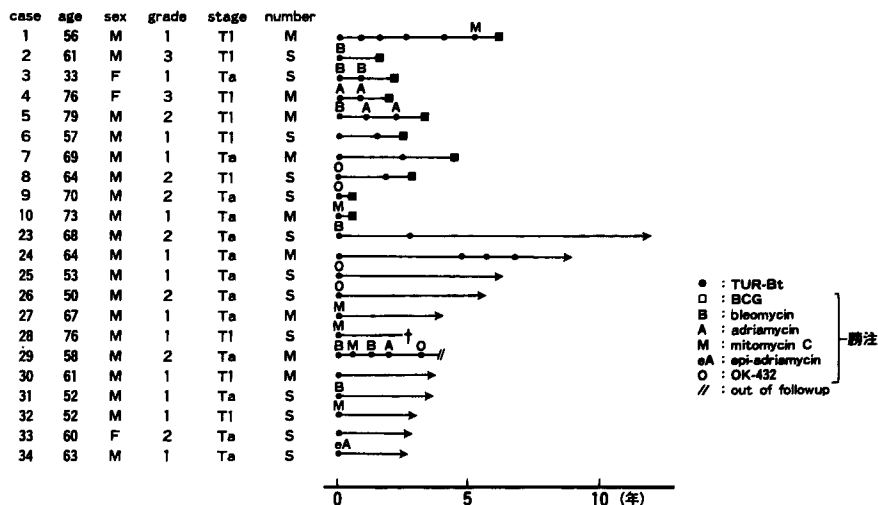


Fig. 3. Clinical courses of individual patients treated without BCG.

Table 2. Side effect of intravesical BCG therapy

副作用	BCG の1回膀胱注量		計 (n=22)
	120 mg (n=11)	80 mg (n=11)	
膀胱刺激症状	8 (73)	8 (73)	16 (73)
発熱	8 (73)	5 (45)	13 (60)
肉眼的血尿	6 (55)	6 (55)	12 (55)
皮疹	1 (9)	0	1 (5)

症例数 (%)

(Table 2). これらの副作用は一過性で、いずれも数日で消失したが、膀胱刺激症状が膀胱療法中止のおもな理由であった。1回のBCG膀胱注量(120 mgあるいは80 mg)と、副作用の発現頻度や程度に差を認めなかった(Table 2)。

4例に対し、BCG膀胱注開始後3カ月から10カ月目に、膀胱粘膜生検を施行した。全例に慢性の炎症性変化が見られ、1例では肉芽腫形成を認めた。排尿時膀胱造影は3例に行い、1例にⅠ度のVURが認められた。全観察期間中、上部尿路異常、萎縮膀胱、尿路外臓器の結核性病変、敗血症などの重篤な合併症は経験しなかった。

考 察

表在性膀胱腫瘍に対するBCG膀胱療法は、1976年にMoralesら⁹⁾が報告して以来、欧米を中心に多くの追試を重ねられ、おおむね高い腫瘍再発抑制効果が報告されている。一方、本療法は生菌を使用するため、BCG株により治療効果や副作用が異なることが指摘されている。すなわちPasteur株(Institut

Armand Frappier), Tice株(Organon), そしてTheraCys株(Connaught)は抗腫瘍効果を有するが、Glaxo株(Eli Lilly)は抗腫瘍効果が乏しいと報告^{1,8)}されている。本邦では1985年澤村ら²⁾の報告以来、もっぱら東京172株が用いられているが、少なくとも短期の観察期間内では、高い腫瘍再発抑制効果が報告されている²⁻⁴⁾。しかし本療法の歴史は比較的浅いため、当然ながら長期の治療成績や副作用については、十分な知見がえられていない。今回われわれは長期予後を検討したところ、5年腫瘍非再発率は78.5% (n=22)で、重篤な合併症は経験しなかった。再発例(n=10)の5年腫瘍非再発率は52.5%で、これはHerrら⁷⁾やMukherjeeら⁸⁾の報告と近似した。これらのことより東京172株は、欧米で用いられるBCG株と同様に、長期間にわたり高い腫瘍再発抑制効果を有し、かつ安全に使用しえると考えられた。

BCG群と非BCG群の腫瘍再発率を比較すると、BCG群で腫瘍再発は少なかった。非BCG群は全例初発例で、一方BCG群は再発リスクの高い再発例10例を含むことを考慮すると、BCG膀胱療法は非BCG群よりも優れた再発予防効果を有するものと考えられ、諸家の報告⁹⁾と一致した。

BCGの抗腫瘍効果発現の機序は、十分解明されていない。BCGを全身投与した場合、全身感作の有無にかかわらず、局所での抗腫瘍効果はみられないこと、そしてBCG自体は殺細胞作用を示さないことから、膀胱粘膜における免疫反応(マクロファージの活性化)が主役を演じていると考えられている^{10,11)}。Kelleyら¹⁰⁾は、BCG膀胱注後の膀胱粘膜生検で肉芽

腫炎症性変化を認めた症例では、炎症性変化を伴わない症例に比べ、腫瘍再発率は有意に低かったと報告している。局所の炎症反応の多寡が、膀胱炎症状の強弱と相関していると仮定すると、BCG 膀胱注により膀胱炎症状が強く発現する症例ほど、強い抗腫瘍効果が発揮される可能性がある。自験例では、膀胱回数のない症例（すなわち膀胱炎症状が強く膀胱療法を中止した症例）ほど腫瘍再発抑制効果が高くなる傾向が見られた。このことから、強い膀胱刺激症状のため BCG 膀胱継続が困難な症例では、膀胱注を早期に中止しても、抗腫瘍効果を期待できるとも考えられた。一方 BCG 誘発膀胱炎が軽微な症例では、局所で十分な抗腫瘍効果が発揮されない可能性も考えられた。そのような症例では、BCG の 1 回膀胱注量を増やすことや、投与期間を延長することにより、抗腫瘍効果が増大される可能性もあると考えられた。今後、さらに検討を重ねたい。

われわれは BCG 膀胱注後、4 例（18%）に腫瘍再発を経験し、うち 1 例は癌死した。本症例では、早期に膀胱温存をあきらめることで、根治しえた可能性がある。しかし臨床の場においては、どの時期で aggressive な治療を選択すべきかジレンマがある。現在、表在性膀胱腫瘍のいくつかの予後不良因子^{12, 13)}が知られている。しかし特異性や鋭敏性の点から、aggressive な治療を選択するにあたり、必ずしも十分な指標とはいえない。今後、表在性膀胱腫瘍が invasive disease へ転化する機序の、分子そして細胞レベルでの解明¹⁴⁾が進み、より信頼性の高い risk factor が解明されることが切望される。

文 献

- 1) Lamm DL, 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
- 2) 澤村正之, 李 漢榮, 門脇和臣, ほか: 膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱注療法の経験. *臨泌* **39**: 125-129, 1985
- 3) 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
- 4) 岡根谷利一, 井門慎介, 庭川 要, ほか: 膀胱内 BCG 注入による膀胱腫瘍の再発予防. *臨泌* **46**: 35-38, 1992
- 5) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 6) 膀胱癌取り扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第 1 版, 金原出版, 東京, 1980.
- 7) 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
- 8) Mukherjee A, Persad R and Smith PJB: Intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer: Long-term results using two different strains of BCG. *Br J Urol* **69**: 147-150, 1992
- 9) Batts CN: Ajuvant intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Ann Pharmacother* **26**: 1270-1276, 1992
- 10) Kelley DR, Haaff EO, Becich M, et al.: Prognostic value of Purified Protein Derivative skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* **135**: 268-271, 1986
- 11) Droller MJ: Biologic response modifiers in genitourinary neoplasia. *Cancer* **60** (suppl 3): 635-644, 1987
- 12) Klein EA, Rogatko A and Herr HW: Management of local bacillus Calmette-Guerin failures in superficial bladder cancer. *J Urol* **147**: 601-605, 1992
- 13) 橋 政昭, 中村 聡, 実川正道, ほか: 表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法の平均観察期間 5 年における再発予防効果. *日泌尿会誌* **84**: 656-661, 1993
- 14) Schalken JA, Moorselaar RJA, Bringuier PP, et al.: Critical review of the models to study the biologic progression of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* **8**: 274-278, 1992

(Received on October 1, 1993)
(Accepted on June 13, 1994)