

表在性膀胱癌治療における BCG 療法と 手術療法の長期予後への影響

東 新, 松井 喜之, 高橋 毅, 西山 博之
伊藤 哲之, 山本 新吾, 賀本 敏行, 小川 修
京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 (泌尿器科学)

THE INFLUENCE OVER THE LONG-TERM PROGNOSIS OF BCG THERAPY AND THE SURGICAL TREATMENT IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER TREATMENT

Shin HIGASHI, Yoshiyuki MATSUI, Takeshi TAKAHASHI, Hiroyuki NISHIYAMA,
Noriyuki ITO, Shingo YAMAMOTO, Toshiyuki KAMOTO and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

From the view point that total cystectomy is important in treatment of carcinoma in situ (CIS) of the bladder, we reviewed the cases showing resistance to bacillus Calmette-Guerin (BCG) among 42 CIS treated with intravesical BCG. Twenty-six cases were cured by BCG treatment. Twelve total cystectomies were done in 16 cases of BCG-resistant CIS of the bladder. Four died with urethral invasion or upper urinary tract recurrence. There was invasion into the prostate in 3 cases. The development of CIS to the upper urinary tract and the prostatic urethra is not rare and this has an influence on the prognosis. In bladder CIS treatment, the inspection to see extravesical progression is necessary. It is important not to delay the radical cystectomy.

(Hinyokika Kiyo 51 : 529-531, 2005)

Key words : Bladder tumor, Carcinoma in situ, BCG resistance, Prognoses

緒 言

膀胱上皮内癌 (CIS) の治療において BCG の膀胱内注入療法は、重要な位置を占めている。BCG を使用するようになったことで異型度の高い表在性腫瘍に対してそれまで必要であった膀胱全摘除と尿路変更術を回避する選択肢ができ QOL の向上をみたといえる^{1,2)}。しかし、副作用により使用ができない症例も存在することや、BCG 治療に抵抗する膀胱癌症例に対しては再治療が必要であることから、BCG の反復再投与や他の抗癌剤の使用などさまざまな治療で対応されている^{3,4)}。また、長期予後から見た場合 BCG 治療を行った後に再発し、生命予後に影響を及ぼすものも見られる⁵⁾。今回、BCG 抵抗性をしめす CIS の治療において膀胱全摘除術が重要であるとの立場から、膀胱 CIS に対し BCG による治療を行った症例で BCG 膀胱内注入のみでは治療できなかった例の検討を行った。また手術療法の必要性について文献からの考察も追加して論じる。

対 象 と 方 法

京都大学医学部附属病院において1988年以降、膀胱 CIS に対して BCG 膀胱内注入療法を行った42例を対象とした。BCG 治療での初期効果の有無、CIS 再発

の有無と BCG 療法の後に追加した手術療法の有無と術式、生命予後を集計し、各症例について CIS 進展のリスクとなる病態について検討を行った。BCG 膀胱内注入療法のプロトコルは bacillus Calmette-Guerin (BCG) Tokyo 株 80 mg を生理食塩水 40 ml に浮遊させて使用し、膀胱内注入を週 1 回×6 回を 1 コースとした。1 コース投与後に行われた尿細胞診が陰性化しない場合はさらに同量を 6 回追加を行った。留置時間は 2 時間を最長とした。ただし、1991年から1995年までの期間に行われた症例は BCG を 40 mg に減量して使用した。

術後の再発に関する経過観察は外来通院時の尿細胞診と膀胱鏡検査にて行った。各検査の所見で再発が疑われた場合に適宜行われた膀胱粘膜生検の病理学的検討での腫瘍確認を再発とした。

結 果

1. CIS に対する初回 BCG 投与の効果

BCG による CIS 治療が行われた42例中、近接効果として細胞診が陰性化し一旦 CR として治療終了し経過観察を行われたものが36例 (85.7%) であった。その36例中経過観察中に CIS が再度検出されたものが10例 (全体の23.8%) であった。初回 BCG による治療を行っても細胞診が陰性化せず効果が不十分であっ

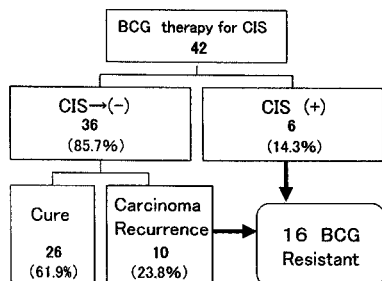


Fig. 1. The proximity effect after treatment in the first time by the BCG to CIS.

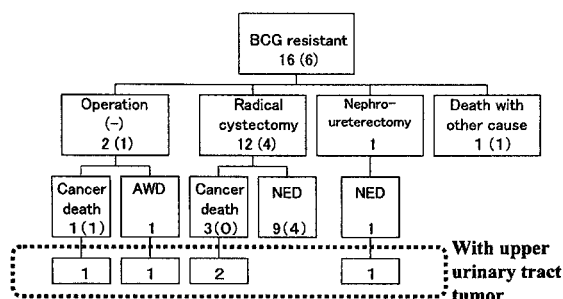


Fig. 2. The operation and the emerged upper urinary tract tumors of 16 CIS which resisted BCG. The number which showed no response to initial BCG treatment in the brackets is shown.

たものが6例あったのでこの2群をあわせて、初回治療の後追加治療が必要となったBCG抵抗例は16例(38.1%)であった。経過観察中にCISが検出されないまま根治と考えられたものは26例全体の61.9%であった(Fig. 1)。

2. BCG抵抗例の追加治療

BCG抵抗例の最終的な治療の経過をFig. 2に示す膀胱全摘にいたった例が16例中12例75%を占め、1例は膀胱ではなく上部尿路で再発をきたしたため腎尿管全摘除術を行っている。この1例を含めて全体でも5/16例(31.3%)に上部尿路腫瘍の合併を見ている。膀胱全摘除術の1例は全尿路摘除を余儀なくれていた。括弧内にBCG投与後に一度も陰性化しなかった症例数を示すが一旦効果のあった群との間に偏りはない。膀胱前立腺全摘除術を行った男性10症例中3例は前立腺への膀胱がん浸潤を認めたため行っていた。最終的に4例(25%)が癌死しているが上部尿路腫瘍を合併し予後に影響を与えたものが4例中3例であった。

考 察

表在性膀胱腫瘍の治療の特徴として、易再発性が挙げられる。表在性膀胱腫瘍を治療していかかに再発しないようにコントロールするか、また、再発してもいかに浸潤癌とならないようにするか、膀胱機能を温存し、QOLを悪くしないかが日常診療における重要

な事項となっている。また、膀胱全摘除術という侵襲の大きな手術に踏み切る前にこれを回避できる治療法があればそちらの可能性にけることもしばしば経験される。表在性膀胱腫瘍の標準的治療は経尿道的腫瘍切除術(TUR-BT)で膀胱内薬液注入療法が補助療法として存在する。とくにBCGはTUR-BTによる切除後の再発予防目的とともにTURによる根治的切除が難しいCIS例に対し根治的治療の目的で広く使われ効果が認められている。今回の検討でもBCG治療により6割の患者では膀胱を温存しつつNEDを保っていた。このことはBCGの効果を改めて確認することとなり、今後もBCG膀胱内注入は重要な治療方法であり続けられると思われた。BCGによってCISの根治に成功し、その結果として膀胱とその機能が温存されることが、膀胱内注入療法の目標である。他の治療を併用しつつそうなるべく努力を行っているのが臨床での実情であろう。しかし、ここで確認しておくべきことに、CISを含めた表在性膀胱癌の治療を進める大前提として「局所浸潤や遠隔転移など腫瘍が進行することによる生命予後への影響を防ぐ」ことがある。

BCG治療により治らなかった膀胱CISに対してはどのような治療を行うべきかについてだが、これにはそれぞれの治療方法によりどのような結果が伴うのかを知ることが必要である。今回の検討で予後不良となった場合を見てみると、尿道や上部尿路への進展が多いことがあげられる。BCG治療後前立腺部尿道への浸潤が見つかり、膀胱前立腺全摘除術を行った3例についてすでに報告したが⁶⁾、これらの例では尿細胞診が陽性となるものの、膀胱粘膜には生検で異常を認めず、さらに前立腺部尿道をTUR用のループで充分深く採取した標本でのみ癌細胞の浸潤を指摘している。このことはCISにたいする膀胱内注入療法後の経過観察において、侵襲的な検査も必要であることを示唆する。

次に、膀胱腫瘍の上部尿路への進展についてであるが、当科における膀胱全摘158例(対象としてT2以上の浸潤性膀胱癌を含む)で上部尿路の腫瘍合併を検討した中西の報告があるが、これによると手術が行われるまでに病理組織学的に膀胱CISを伴っていた16例のうち半数の8例では結果的に上部尿路腫瘍を合併していた。また、全体では上部尿路のTisは19例に認められたが、術前の画像検査で異常を指摘できたのは3例しかなく術中あるいは術後の尿管断端の病理組織学的検査で判明したものが16例であり、上部尿路への進展は術前診断が困難であるといえる。これらの多くが膀胱病変と連続していたとも報告している。

他施設のCISから腫瘍進展を来す危険因子を検討した報告を見ても、Gils-GielenらはCIS52例中11例の膀胱全摘を行い3例で尿管前立腺に浸潤を認め

たとしている⁷⁾ また, Lorenzo らは BCG 治療既往のある24例の Ta/T1 膀胱癌症例への追加治療として9例で膀胱全摘を行い, 尿管で6例, 前立腺で4例に病理学的に Tis の診断をえたとしており⁸⁾, CIS 症例の BCG 注入治療において尿管や前立腺への進展は決して少ないものではなく, 予後を決する重要な病態であると判断できる。

現在 CIS の術後再発の検査として Gold standard は尿細胞診であるが, これに加えて膀胱鏡や DIP 検査が行われているのが現状ではないだろうか。しかし, 上部尿路の Tis 病変の検出は画像診断では不十分であり, CIS の進展を検出することは困難である。また, 尿道の切除による生検も頻繁に行える検査とは言えず, 根治手術の機会を逸することが危惧される。これら術後の評価の困難さを見ても, CIS 症例では膀胱外への腫瘍の拡がりをきたす前に躊躇なく根治的手術を行うことが重要であると結論したい。今回の検討では BCG 膀胱内注入療法後, 膀胱全摘にいたるまでに特に高齢者で他の保存的治療を併用したものや CIS のまま経過観察を行った期間が様々であった。また膀胱全摘までの期間と最終的な生命予後の間に明らかな関連が見られず, どの時点で膀胱全摘を考慮すべきなのかを明らかにできなかったが, 今後その判断の指標となるものが望まれる。

結 論

1. CIS を合併する表在性膀胱癌に対し BCG 膀胱内注入を行った42例について検討を行った。
2. 26例は CR で BCG は有用であった。
3. 4例の癌死例は, 尿道浸潤と上部尿路再発からの進展であり, 3例が前立腺浸潤に対し膀胱全摘を必要とした。上部尿路と前立腺部尿道への CIS の進展は稀なものではなく予後に影響を与える因子となりえると考えられた。
4. 膀胱 CIS の治療には膀胱外の粘膜への進展も考慮した検査が必要であり, 膀胱全摘除術の時期を逸しないことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al.: Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* **154**: 1020-1023, 1992
- 2) Sylvester RJ, van der Meijden AP 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) Joudi FN and O'Donnell MA: Second-line intravesical therapy versus cystectomy for bacillus Calmette-Guerin (BCG) failures. *Curr Opin Urol* **53**: 271-275, 2004
- 4) Okamura T, Tozawa K, Yamada Y, et al.: Clinicopathological evaluation of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation for preventing recurrence of initially resistant superficial bladder cancer. *J Urol* **156**: 967-971, 1996
- 5) Herr HW and Sogani PC: Does early cystectomy improve the survival of patients with high superficial bladder tumors? *J Urol* **40**: 1296-1299, 2001
- 6) Ito Y, Nishiyama H, Higashi S, et al.: Transitional cell carcinoma in prostate after intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guerin. *Hinyokika Kyo* **50**: 335-338, 2004
- 7) van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, et al.: Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology* **45**: 581-586, 1995
- 8) Luciani LG, Neulander E, Murphy WM, et al.: Risk of continued intravesical therapy and delayed cystectomy in BCG-refractory superficial bladder cancer: an investigational approach. *Urology* **166**: 376-379, 2001

(Received on May 13, 2005)
(Accepted on May 26, 2005)