

上部尿路上皮内癌に対する経皮的 BCG 灌流療法

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 齊藤 泰教授)

山下 修史, 與儀 安男, 谷口 啓輔, 森光 浩

鈴 博司, 金武 洋, 齊藤 泰

長崎市立病院成人病センター泌尿器科 (医長: 久保田茂弘)

久保田 茂弘

PERCUTANEOUS BACILLUS CALMETTE-GUERIN PERFUSION
OF THE UPPER URINARY TRACT FOR CARCINOMA IN SITUShuji Yamashita, Yasuo Yogi, Keisuke Taniguchi,
Hiroshi Morimitsu, Hiroshi Suzu, Hiroshi Kanetake
and Yutaka Saito*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine*

Shigehiro Kubota

From the Department of Urology, Nagasaki Municipal Medical Hospital Center

We performed percutaneous perfusion of the upper urinary tract with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in 3 patients. Two of them had undergone unilateral nephrectomy and ureterectomy for ureter carcinoma in situ and one had undergone radical cystectomy with bilateral ureterocutaneostomy for invasive bladder carcinoma. However, they suffered recurrent upper urinary tract carcinoma in situ within 2 years after their operation. Under ultrasound control a percutaneous nephrostomy tube was placed in the patient. Before BCG perfusion unobstructed flow from the renal pelvis to the bladder was confirmed and pyelovenous or pyelolymphatic back flow was excluded under fluoroscopy. A dose of 240 mg BCG was dissolved in 150 ml 0.9% saline. The flask was placed 20 cm above the kidney of the resting patient. A continuous flow of approximately 1 ml per minute was maintained. The perfusion was stopped after 2 hours and the nephrostomy tube was closed. Therapy was repeated at weekly intervals for a total of 6 perfusions (1 treatment course). In each of them urine cytology results became negative after 1 treatment course. No severe side effects were observed. Further investigation is also needed to determine whether BCG perfusion of the upper urinary tract could become a conservative treatment for carcinoma in situ of the upper urinary tract.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1095-1099, 1992)

Key words: BCG, Upper urinary tract CIS, Percutaneous perfusion

緒 言 症 例

表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱療法の有効性はすでに多数の報告より明らかである。その作用機序についても種々の可能性が考えられているが、BCG が腫瘍の表面に直接、接することが最も重要であることもまた明らかとなっている。そこで今回、原発巣摘除後に上部尿路に再発した上皮内癌 3 例に対して、経皮的に腎瘻を造設後 BCG による腎盂尿管灌流療法を施行したので報告する。

症例 1

患者: 42歳, 男性

臨床経過: 1986年肉眼的血尿あり。尿細胞診は陽性で膀胱鏡および膀胱粘膜多部位生検にて上皮内癌 (CIS) の病理診断をえた。点滴腎盂造影 (DIP) および左右の尿管尿細胞診では異常を認めなかった。膀胱原発性 CIS の診断で BCG 膀胱療法を計14回施行、(BCG 80 mg, 週1回を6回, 月1回を8回) 尿

細胞診は完全に陰性化した。なお BCG 膀胱療法前および後の膀胱造影では、いずれも VUR は認めなかった。1987年8月より再び尿細胞診陽性化したため膀胱粘膜多部位生検を行ったが CIS は認められず、DIP でも異常を認めなかったが尿管尿細胞診にて左側より class V が出現したため、左上部尿路 CIS を疑い1987年12月左腎尿管全摘+膀胱部分切除術施行。病理組織診では中部尿管を中心に広範囲に CIS が認められた。

術後尿細胞診は陰性化した。1989年1月より再度陽性化し、膀胱粘膜多部位生検では CIS は認めず尿管カテーテルより採取した右尿管尿は class V であった (Fig. 1)。対側上部尿路への CIS の再発を疑い経皮的に腎瘻造設。腎瘻より採取した尿細胞診にも同様の異型細胞の出現を確認後 BCG 灌流療法を施行した。

症例 2

患者：64歳、女性

臨床経過：1985年6月肉眼的血尿あり、DIP にて左尿管下端部の狭窄および、それより上部の水腎水管症を認めた。尿細胞診は陽性で、右上部尿路および膀胱内には異常を認めないため左尿管腫瘍を疑い1987年4月左腎尿管全摘+膀胱部分切除術を施行した。病理組織診では尿管の狭窄部は炎症性の肥厚のみであったがそれより6cm上方に CIS type の移行上皮癌が認められた。術後、尿細胞診は陰性化していたが、1989年1月より再び陽性化した。DIP では右上部尿路に異常を認めなかったが、膀胱粘膜多部位生検で CIS が証明され、右尿管尿細胞診でも class V が認められた (Fig. 2)。膀胱および対側上部尿路への CIS の再発と診断し右腎に経皮的に腎瘻造設後 BCG 灌流療法を施行した。

症例 3

患者：72歳、女性

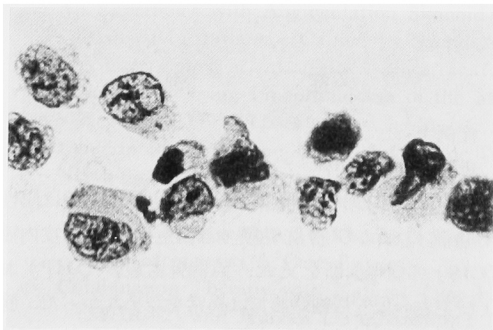


Fig. 1. Malignant cells in urine obtained at the right ureter. (Case 1)

臨床経過：浸潤性膀胱癌にて1989年8月根治的膀胱全摘+両側尿管皮膚瘻術施行。病理組織診は transitional cell carcinoma. G2>G3. INF γ pT3a, ly0, v(-), pN0. 両側尿管断端は Tumor (-) であった。

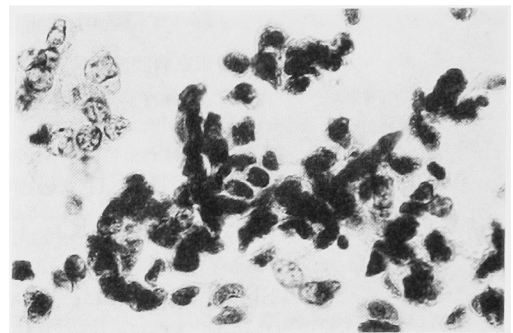


Fig. 2. Malignant cells in urine obtained at the right ureter. (Case 2)

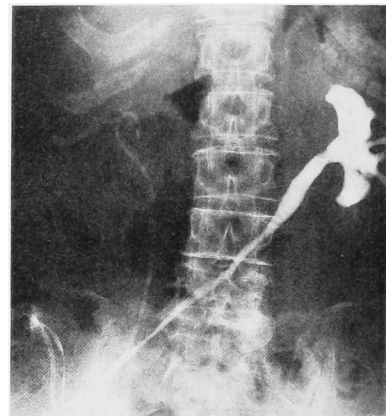


Fig. 3. Antegrade urography revealed lower ureteral stricture, but no filling defect could be seen. (Case 3)

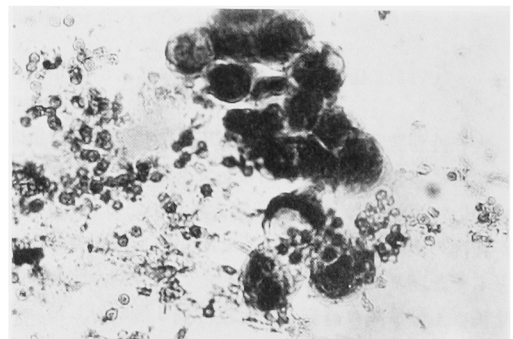


Fig. 4. Malignant cells obtained by brushing at the ureteral stricture. (Case 3)

外来にて経過観察中1990年6月より左尿管よりの尿細胞診が陽性化した。数回の尿細胞診でも同様の結果であった。左腎に経皮的に腎瘻造設後、腎瘻より採取した尿細胞診は陰性であったが、左腎瘻よりの腎盂尿管造影で左下部尿管に軽度の狭窄を認め (Fig. 3) 同部のブラッシングによる尿細胞診で class V が確認された (Fig. 4)。左下部尿管の CIS 再発と考え左腎瘻より順行性に下部尿管へ閉塞バルーンカテーテルを挿入し下部尿管のみに BCG が接触するように設定し BCG 灌流療法を施行した。

腎盂尿管 BCG 灌流の方法

灌流の方法は Studer ら¹⁾の方法に準じた。まず経皮的に Fr 10~Fr 12 の腎瘻カテーテルを留置。この際、症例 2, 3 では順行性に穿刺が可能であったが腎盂腎杯の拡張がまったくなく、順行性に腎杯穿刺が困難であった症例 1 では Lawson²⁾ の nephrostomy set を用いて逆行性に腎瘻を造設した。血尿が完全に消失後、腎瘻造影を行い明らかな通過障害、pyelovenous back flow および pyelo-lymphatic back flow がなく、同時に 1 ml/min の注入速度にて腎盂内圧が 20 cmH₂O 以上に上昇しないのを確認、腎瘻造設後約 1 カ月より BCG 灌流を開始した。患者を仰臥位にし、点滴瓶を腎より約 20 cm の高さに設定し、BCG (Tokyo 172株) 240 mg を生食水 150 ml に懸濁した液を 2 時間かけて腎瘻カテーテルより点滴注入した。これを原則として週 1 回、合計 6 回を 1 コースとして施行した。また標的部位以外の尿路上皮が BCG と極力接触しないように症例毎に工夫した。つまり症例 1 では膀胱内には CIS は証明されていないため灌流中は膀胱に three way balloon catheter を留置し生食水にて持続膀胱洗浄とし、症例 3 では下部尿管のみを灌流するため閉塞用 balloon catheter を用いることによって腎盂および上部尿管と BCG との接触を避けた。症例 2 では膀胱 CIS に対してさらに 2 回の BCG 膀胱注入療法を追加した。なお灌流期間中は経口による抗生剤の投与と INH 450 mg の投与を行った。

結 果

3 例とも BCG 療法 1 コース (週 1 回, 6 回) 後、尿細胞診は完全に陰性化した。陰性化の確認は自然尿および腎瘻より採取した尿で連続 3 日間行った。尿細胞診は陰性化後の観察期間は 18~26 カ月 (平均 22 カ月) で、全例再発はみえていない。副作用としては灌流後 1~2 日間の、37.5°C 以上の一過性の発熱は全例に認められ、さらに症例 1 では一過性の腎部の純痛、症例 2 では肉眼的血尿を見たが重篤なものは認めなかった (Table 1)。尿細胞診陰性化を確認後、全例腎瘻カテーテルは抜去して退院した。退院後の定期的、胸部 X-P, DIP, CT, 腎機能、肝機能検査にても全例異常を認めず、尿結核菌培養も陰性である。

考 察

膀胱 CIS に対する BCG 膀胱内注入療法の有用性はすでに多数の報告から明らかである。その作用機序は局所の炎症反応の惹起による粘膜の剝離脱落や全身的免疫応答能の活性化などが考えられているがまだ不明な点も多い。しかし BCG が直接腫瘍の表面に接することが最も重要な条件と考えられている。よって上部尿路腫瘍に対して BCG の抗腫瘍効果を期待する場合も同様に腫瘍と BCG を一定時間接触させる必要があるが、そのためには、腎瘻を造設し BCG 懸濁液で一定時間灌流することが必要となる。しかし上部尿路腫瘍に対してこのような BCG 灌流療法を行った報告はまだ少ない。Smith ら³⁾は、腎盂腫瘍の内、単腎症例、両側同時発生腫瘍、腎機能低下症例、外科的切除に耐えられない症例など 9 例に対して経皮的治療を試みているが、その内腎瘻よりの BCG 灌流療法を行った 5 例中再発は 1 例のみで、行わなかった 4 例中 3 例が再発したのに比し良好な成績だったと報告している。また、Studer ら¹⁾は、8 例に BCG 灌流療法を試み 5 例において尿細胞診の陰性化を認め、1 例では乳頭状腫瘍は残存したものの CIS は消失したとしその有効性を報告している。

一般に尿管 CIS は、膀胱 CIS より連続性に進展

Table 1. Results after percutaneous BCG perfusion of the upper urinary tract for ureteral carcinoma in situ.

症 例	前 治 療	再発部位	灌流回数	副 作 用	尿 細 胞 診
1. 42 男	左腎尿管全摘	右上部尿路	6 回	発熱、腎部痛	陰性化 26 m+
2. 64 女	左腎尿管全摘	右上部尿路 膀胱	6 回	発熱、血 尿	陰性化 23 m+
3. 72 女	膀胱全摘 +尿管皮膚瘻	左 尿 管	6 回	発熱	陰性化 18 m+

したものが多く発生頻度も圧倒的に尿管下端部に多いとされている。Herr¹⁾らは BCG 膀胱療法が有効であった膀胱 CIS 症例66例中19例(29%)に治療後13~30カ月(中央値15カ月)で下部尿管に CIS が発見されたとし、また CIS を随伴する浸潤性膀胱腫瘍105例に対して膀胱全摘出術を行い、その摘出標本を検討した結果、37例(35%)に尿管口より8~10cm 以内の部位に CIS が存在し、そのうち81%の症例では壁内尿管に認められたとしており、膀胱に multifocal な CIS が存在する症例では尿管 CIS は決して稀なものではないことを強調している。本邦においても近年、膀胱 CIS に対しては BCG 膀胱療法が第1選択として行われる場合が多いが、その際、これらの事実より、常に尿管 CIS の存在の可能性を念頭に置いておくべきだと思われる。

従来、上部尿路 CIS に対してはその急速な進展性を考慮して腎尿管全摘術が最も根治性の高い治療法とされてきた。しかし、前述の様な単腎症例、両側同時発生腫瘍、全身状態より外科的切除の困難な症例などにおいてはその治療法の選択は苦慮するところであり有効な臓器保存療法の出現が期待される。

今回提示した症例1、症例2ではいずれも初発の上部尿路 CIS に対しては腎尿管全摘術が施行されたが対側上部尿路への再発の際は臓器保存療法の観点から BCG 灌流療法を施行した。症例3では膀胱全摘出術時、尿管断端には CIS は認めていないが経過観察中に尿細胞診で下部尿管への上皮内癌の再発が疑われた。年齢および全身状態を考慮し BCG灌流療法を施行した。これら3例の上部尿路 CIS は摘出された尿管下端部には CIS を認めず、膀胱 CIS が尿管へ直接連続性に進展したものと考えるが、multifocal CIS が膀胱および上部尿路へ発生したものと考えられた。なお、症例1、2ともに VUR は認めていない。内視鏡的治療も考慮したが、尿管粘膜の擦過損傷に伴う腫瘍細胞の播種の危険性および CIS では肉眼的に病巣範囲を同定し難いことなどより断念した。

本療法のおもな問題点は①腎瘻造設に伴う後腹膜腔や腎瘻の tract 内への腫瘍細胞の播種、②灌流中の血中への BCG の移行、③治療後の尿管狭窄や結核性肉芽腫形成、腎機能障害などの可能性があげられる。

①については、腎盂腫瘍に対して腎瘻よりの内視鏡手術の報告は多数あるが Tomera⁵⁾が術中腎瘻よりの内視鏡操作によると思われる後腹膜腔への再発例を2例報告している以外 Woodhouse⁶⁾や Smith⁷⁾の報告でも腎瘻内あるいは後腹膜腔への腫瘍の再

発は経験しなかったとしており、その危険性はきわめて少ないものと思われる。しかし腎瘻造設に際して頻回の穿刺は厳に慎むべきであり、腎盂腎杯の拡張をほとんど認めない症例に対してはわれわれの経験では逆行性腎瘻造設術²⁾が安全で確実と思われた。

②については Studer¹⁾も述べているように血尿が完全に消失した後に灌流を開始すること、灌流中の腎盂内圧を極力低く保つことなどが重要と思われる。われわれは腎瘻造設後、灌流開始まで約1カ月の間隔をあけ、灌流時の腎盂内圧も 20 cmH₂O を越えないように留意した。Smith⁷⁾は 15 cmH₂O 以下の腎盂内圧での灌流を推奨している。また灌流液中の BCG 濃度については、Studer¹⁾は膀胱内注入療法とほぼ同じ 2.4 mg/ml の濃度で使用しており、われわれは膀胱内注入療法時より低濃度である 1.6 mg/ml の濃度で灌流した。Strain が異なるため単純な比較はできないが、灌流液中の BCG 濃度についても今後検討する必要がある。

③については、Studer¹⁾、Smith⁷⁾の症例では尿管狭窄、腎外の BCG 感染、腎機能障害、肝機能障害、結核性肉芽腫形成などの副作用はいずれも認めなかったとしているが、多数例で長期間観察された報告がないのでこれらの副作用の詳しい出現頻度については不明である。しかし Studer¹⁾も述べているように、灌流後の発熱は高頻度で生じると考えられ、さらに1例で重篤な敗血症をみたとしている。われわれの3例もいずれも灌流当日および翌日に 37.5°C 以上の発熱を認めたがいずれも一過性であった。

以上のごとく本療法に関してはまだ報告例も少なく適応症例、灌流方法、長期成績、副作用など検討されるべき課題は多く、膀胱 CIS の場合と同様に上部尿路 CIS に対する BCG 灌流療法が、今後真に臓器保存療法の一つになりうるか否かは今後の多数例での検討を待たねばならない。現時点では、著者らは単腎例、両側性腫瘍、腎機能低下例、全身状態より手術的切除の困難な症例などの CIS に対しては考慮してよい治療法と考えている。

結 語

上部尿路 CIS に対して腎尿管全摘術後に対側上部尿路に再発した2例と膀胱全摘術後に尿管再発した1例に対して経皮的腎瘻造設後、BCG 灌流療法を行い良好な結果をえたので文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Studer UE, Casanova G, Kraft R, et al.:

- Percutaneous Bacillus Calmette-Guerin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. *J Urol* **142**: 975-977, 1989
- 2) Lawson RK, Murphy JB, Taylor AJ, et al.: Retrograde method for percutaneous access to kidney. *Urology* **22**: 580-582, 1983
 - 3) Smith AD, Orihuela and Crowley AR: Percutaneous management of renal pelvic tumors: a treatment option in selected case. *J Urol* **137**: 852-856, 1987
 - 4) Herr HW and Whitmore WF Jr: Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: incidence, possible pathogenesis and management. *J Urol* **138**: 292-294, 1987
 - 5) Tomera KM, Leary FJ and Zincke H: Pyeloscopy in urothelial tumors. *J Urol* **127**: 1088-1089, 1982
 - 6) Woodhouse CRJ, Kellet MJ and Bloom HJ G: Percutaneous renal surgery and local radiotherapy in the management of renal pelvic transitional cell carcinoma. *Br J Urol* **58**: 245-249, 1986
- (Received on April 20, 1992)
(Accepted on June 27, 1992)
(迅速掲載)