

表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法の再発予防効果

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 勝岡洋治教授)

瀬川 直樹, 岩本 勇作, 東 治人

山本 員久, 上田 陽彦, 勝岡 洋治

INTRAVESICAL BCG THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Naoki SEGAWA, Yusaku IWAMOTO, Haruhito AZUMA,
Kazuhisa YAMAMOTO, Haruhiko UEDA and Yoji KATSUOKA

From the Department of the Urology, Osaka Medical College

Intravesical instillation of Tokyo 172 strain bacillus Calmette-Guerin (BCG) after transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) was applied to 35 patients with superficial bladder cancer. The patients received 80 mg of BCG in 40 ml saline infused into the bladder once a week for 6 weeks. Actuarial non-recurrence rates for all 35 patients were 81.7% and 58.4% at one and two years after the BCG therapy, respectively. The recurrence of the bladder cancer after the BCG therapy was observed in 12 patients 3-27 months later. Seven patients received an additional course of BCG instillation, and 6 (86%) showed no further recurrence. Thus, the overall success rate of 2 cycles of BCG instillation was 83% (29 of 35 patients). Moreover, in some cases intravesical BCG instillation was effective for recurrent superficial bladder cancer after intravesical instillation of anti-cancer agents and prolonged the period until recurrence. The progression rate was only 5% (2 of 35 patients). These results suggest that intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer helps prevent disease progression.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 627-631, 1998)

Key words: Bladder cancer, Intravesical instillation of BCG

緒 言

表在性膀胱腫瘍に対する bacillus Calmette-Guerin (BCG) の膀胱内注入療法は1976年 Morales ら¹⁾が発表して以来, その有用性が現在まで数多く報告されている。今回, われわれは表在性膀胱癌に対して経尿道的腫瘍切除術 (治癒的 TUR-Bt) 後の再発予防を目的として行った BCG 膀胱内注入療法の有効性について諸家の成績と比較検討した。

対 象 と 方 法

1) 対 象

1992年8月から1996年8月までに大阪医科大学泌尿器科で経験した表在性膀胱癌 (Ta, T1, CIS) に対し治癒的 TUR-Bt 後に BCG 膀胱内注入療法 (以下, BCG 膀胱療法と略す) を施行した35例を対象とした。なお, CIS 症例は BCG 療法の導入により尿細胞診の陰性化および内視鏡的に異常所見を示さず, 経尿道的生検により腫瘍病変の消失したもののみ対象とした。また, 初発, 単発, G1 の3因子を満たす症例

は BCG 膀胱注の適応としなかった。

2) 方 法

BCG の投与方法は乾燥 BCG ワクチン東京172株 80 mg を生理食塩水 40 ml に懸濁し, 膀胱内に注入した。2時間保持するよう指導し, 1週間毎合計6回投与を原則とした。BCG 膀胱療法は TUR-Bt 後4週間経過した時点で開始し, 投与後は2週間毎の尿細胞診, 3カ月毎の膀胱鏡下の観察で再発の有無を確認した。再発予防効果の評価のために初発例と再発例, 組織学的悪性度, 深達度の各因子別に実測非再発率を Kaplan-Meier 法により算出し, Wilcoxon 法にて統計学的検定を行った。また, BCG 膀胱療法後の再発について検討した。

結 果

BCG 膀胱療法を施行した患者背景を Table 1 に示した。男性28例, 女性7例で年齢は47~85歳, 平均64.7歳であった。腫瘍の初発と再発の別で比較すると, 組織学的悪性度では初発例18例中 G1 1例, G2 9例, G3 8例で悪性度の高い症例が大部分を占め,

Table 1. Patient characteristics

	症例数	男/女	単発	多発	悪性度			深達度			
					G1	G2	G3	pTis	pTa	pT1a	pT1b
初発例	18	15/3	6	10	1	9	8	2	3	6	7
再発例	17	13/4	5	8	3	13	1	4	5	4	4
合 計	35	28/7	11	18	4	22	9	6	8	10	11

Table 2. Outcome of BCG therapy for patients with recurrent tumor after intravesical instillation of anti-cancer agents

症例	既往治療	再発期間	BCG 勝注後経過
1	ADR 勝注	35	8 カ月再発
2	ADR 勝注	8	3 カ月再発
3	ADR+MMC 勝注	78	12カ月再発なし
4	ADR+MMC 勝注	63	5 カ月再発なし
5	ADR+MMC 勝注	22	43カ月再発なし
6	ADR+MMC 勝注	11	41カ月再発なし
7	ADR+MMC 勝注	16	19カ月再発
8	ADR+MMC 勝注	48	14カ月再発なし
9	ADR+MMC 勝注	15	33カ月再発なし
10	ADR+MMC 勝注	19	7 カ月再発なし
11	Epi-ADR 勝注	5	24カ月再発

再発例では17例中 G1 3例, G2 13例, G3 1例で G2 症例に集中した. 再発例の初回治療は adriamycin (ADR) の単剤抗癌剤膀胱療法2例, mitomycin C (MMC) および adriamycin の2剤併用8例, epi-adriamycin (Epi-ADR) 1例, UFT 内服1例, 膀胱部分切除1例, TUR-Bt のみ4例であった. また, その際の組織学的悪性度は G1 2例, G2 10例, G3 2例, 記載のないものが3例であった. BCG 膀胱療法35例の非再発率は1年81.7%, 2年58.4%であった. 初発例の非再発率は1年88.5%, 2年69.7%, 再発例では1年74.0%, 2年46.3%であり, 非再発率に統計学的有意差は認められなかった (Fig. 1).

組織学的悪性度別の非再発率では G1 (n=4) 1年

100%, G2 (n=22) 1年79.6%, 2年57.2%, G3 (n=9) 1年77.8%, 2年64.8%で各群間に統計学的有意差は認められなかった (Fig. 2). 深達度別の非再発率は pTa (n=8) 1年75.0%, 2年50.0%, pT1a (n=10) 1年88.9%, 2年53.3%, pT1b (n=11) 1年79.6%, 2年79.6%, pTis (n=6) 1年83.3%, 2年50.0%で各群間に有意差は認められなかった (Fig. 3).

再発例の初回治療として抗癌剤膀胱療法を行った11例の詳細を示す (Table 2). BCG 勝注により11例中7例 (63.6%) で再発を認めなかった. また, 3例は現時点で判定不能であるが, 残り8例中5例 (62.5%) で再発期間の延長がみられた. 次に, BCG 膀胱療法後の再発に関して諸因子における再発率を Table 3 に示す. BCG 後再発症例の観察期間は3~27カ月 (平均13カ月) であり, 12例中9例 (75%) が多発症例であった. 初発と再発別では初発例27.8%, 再発例41.2%であった. 組織学的悪性度別では G1 25.0%, G2 31.8%, G3 44.4%であった. 腫瘍数別では単発9.1%, 多発50.0%, Tis 33.3%であった. 諸因子の中では再発例, G3 例, 多発例においては再発率が高かった.

BCG 勝注後の再発症例12例におけるその後の治療は2回目の BCG 勝注7例 (58.3%), 膀胱全摘3例 (25.0%), 化学療法1例 (8.3%), TUR-Bt のみ1例 (8.3%) であった. 2回目の BCG 勝注7例中6例で再々発を認めていない. 1例で再々発を認め, 3回目の BCG 勝注を行った. 副作用では, 頻尿および

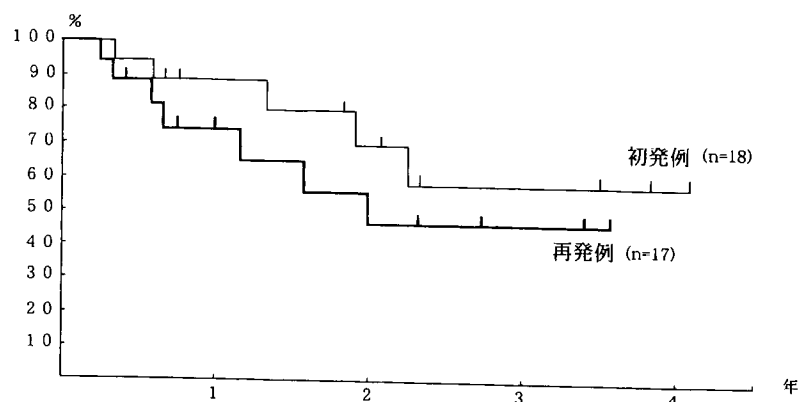


Fig 1. Actuarial non-recurrence rates between initial tumor and recurrent tumor.

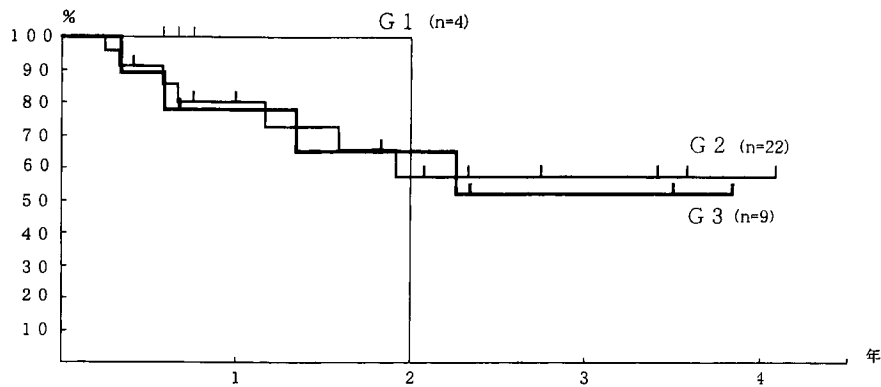


Fig 2. Actuarial non-recurrence rates according to the grade.

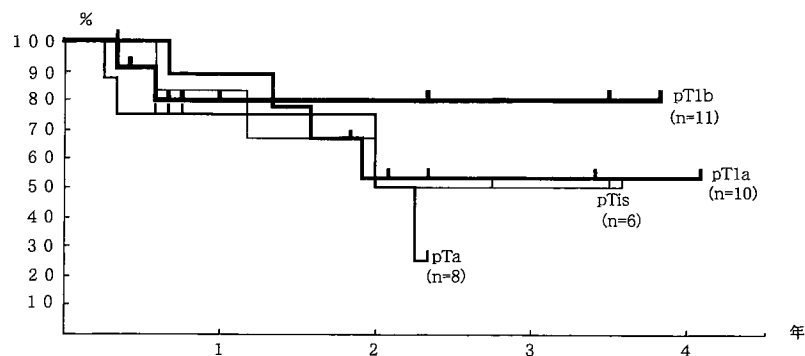


Fig 3. Actuarial non-recurrence rates according to pathological stage.

Table 3. Recurrence rates according to factors (initial or recurrent tumor, grade, single or multiple and Tis tumor)

	BCG 後再発	BCG 後非再発	
初発例	5	13	27.8% (5/18)
再発例	7	10	41.2% (7/17)
	12 (34.3%)	23 (65.7%)	
G1	1	3	25.0% (1/4)
G2	7	15	31.8% (7/22)
G3	4	5	44.4% (4/9)
単発	1	10	9.1% (1/11)
多発	9	9	50.0% (9/18)
Tis	2	4	33.3% (2/6)

排尿時痛などの膀胱刺激症状が16例 (45.7%), 発熱11例 (31.4%), 肉眼的血尿5例 (14.3%), そのほかには萎縮膀胱, 関節痛, 精巣上体炎, 肝機能障害がそれぞれ1例ずつ (2.9%) 認められた。

考 察

表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法の有効性については広く認められ, TUR-Bt 後の再発予防を目的として施行されている。今回, われわれが膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法の再発予防効果の検討において対象とした35例の腫瘍の初発と再発, 悪性度, 深

達度の間に有意差は認められなかった。赤座ら²⁾は腫瘍の初発と再発, 単発と多発, 腫瘍深達度と BCG 膀胱注の効果の間に有意な差を認めなかったと報告しており, われわれも同様の結果が得られた。深達度においては, Holmang ら³⁾は粘膜固有層に浸潤した pT1b は pT1a と比して予後が悪いことを指摘しており, また, 大井ら⁴⁾は pT1b は pTa, pT1a に比べて進行する潜在的可能性をもつ腫瘍と考えられ, T1 を T1a と T1b にわけて BCG 膀胱注療法を評価することが必要であると述べている。藪崎ら⁵⁾の報告では, BCG 膀胱注療法後再発症例の深達度はすべて pT1b であり, pTa+pT1a 群に比べて pT1b 腫瘍の非再発率は有意に低かったとしている。われわれの検討では pT1b, pT1a, pTis, pTa の順で非再発率は高かったものの, 各病期間に統計学的有意差は認めなかった。この相違はわれわれの症例において, pT1a, pT1b における初発例の割合がそれぞれ10例中6例, 11例中7例と pTis (6例中2例), pTa (8例中3例) と比して高く, 再発例においてみた場合でも BCG 膀胱注療法後再々発をきたしたものは pT1a 4例中2例, pT1b 4例中0例に対し pTis 4例中2例, pTa 5例中3例であり, 特に pT1b 症例においては再発がみられないことによるものと考えられる。

今回の検討で, 腫瘍再発の危険因子といわれている多発症例, 悪性度, 他治療後の再発症例で⁶⁾非再発率

に有意差は認められなかったが、症例数が少ない上に観察期間も短く、さらに長期の観察が必要であると思われる。副作用では、膀胱刺激症状が全体で45.7%であったが、諸家の報告⁷⁻⁹⁾よりは頻度は少なかった。また、BCG 膀胱注回数の増加は萎縮膀胱の誘因となることが言われており¹⁰⁾、われわれが経験した萎縮膀胱をきたした1例はBCG 膀胱療法2コース目で発症し膀胱全摘除術を施行した。

表在性膀胱癌の再発予防については従来、抗癌剤の膀胱内注入療法が比較的広く行われてきた。赤座¹¹⁾は膀胱内再発の様式として(1)腫瘍細胞の他部位上皮への移植、(2)微小病変あるいは前癌病変の成長、(3)TUR-Bt時における腫瘍の残存、(4)腫瘍の新たな発生が考えられるが、抗癌剤の膀胱内注入療法は(1)~(3)に対する治療であり、BCGは(1)~(3)のみならず、(4)の要因に対しても何らかの作用をしている可能性を示唆するデータを報告している。橘¹²⁾はBCG 膀胱群およびadriamycin 膀胱群の腫瘍再発率を腫瘍の初発と再発、単発と多発、腫瘍悪性度別に比較検討したところ、すべての背景因子においてBCG 膀胱群はadriamycin 膀胱群に比し良好な再発予防効果が示されたと述べている。Melekos¹³⁾は表在性膀胱癌に対するBCGおよびepirubicin 膀胱療法の再発予防効果に関する比較検討でepirubicinは副作用は少ないが深達度および悪性度の高いもの(stage T1, grade 3)にはBCGの方が優れており、代用できるものではないと述べている。Lamm¹⁴⁾は既往の抗癌剤の膀胱療法に抵抗した再発性膀胱癌に対して78%に有効性を認め、doxorubicinに比してBCG 膀胱注により再発までの期間延長が認められたと報告している。われわれの検討でも同様の効果のある可能性が考えられた。

われわれはBCG 膀胱療法後の再発例に対し2回目のBCG 膀胱療法を行い、7例中6例、86%にtumor freeとなった。そして現在まで、全例に1回目のBCG 膀胱療法後再発までの期間よりも延長がみられている。Catalona¹⁵⁾はBCG 注入療法後の再発に関して1回目のBCG 注入後にtumor freeの割合は77%、2回目では58%、3回目以降では20%となり、回数を増すごとにstageの進行および転移症例が増し、2回目以降は他の方法に切り替えることを勧めている。

一方、BCG 膀胱療法は再発予防効果が優れていることのほかにBCG 膀胱療法後の再発例には病期進展が少ないとの報告がある¹⁶⁻¹⁸⁾。Sarosdy¹⁹⁾はBCG 膀胱療法後の進展例は約5%と報告しており、自験例ではBCG 投与後再発した12例中筋層への浸潤は1例、転移は1例のみで2/35、5.7%とほぼ同頻度であった。岡村²⁰⁾の報告では2コースのBCG 膀胱

療法で83.3%の有効率を示しており、最大で3コースのBCG 膀胱療法のプロトコルが必要と述べている。今回、われわれも2コースのBCG 膀胱療法を行うことで有効率83% (29/35症例)を得ており、症例によっては3コースの注入療法も必要であると考えられた。

結 語

表在性膀胱癌35例に対しBCG 膀胱内注入療法を施行した。BCG 膀胱注は既往の抗癌剤膀胱療法に抵抗した症例にも有効であり、再発延長効果のある可能性が考えられた。BCG 膀胱注後再発例においても2コースで優れた再発予防効果を示し、病期進展を抑制する可能性があることが示唆された。

なお、本論文の要旨は、第85回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 2) 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
- 3) Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al.: The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol* **157**: 800-804, 1997
- 4) 大井好忠, 後藤俊弘, 川原元司, ほか: 尿路上皮癌治療の最前線—BCG 注入療法—. *癌の臨* **42**: 1265-1272, 1996
- 5) 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
- 6) 田中利幸, 篠田正幸, 丸山高広, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に再発がみられた表在性膀胱腫瘍25例の検討. *BCG-BRM 療法誌* **18**: 95-100, 1994
- 7) Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, et al.: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* **135**: 272-274, 1986
- 8) Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, et al.: Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. *Cancer* **60**: 326-333, 1987
- 9) 赤座英之, 亀山周二, 小磯謙吉, ほか: 膀胱移行上皮内癌および表在性膀胱癌に対するBCG (Tokyo 172株) 膀胱内注入療法効果の解析. *日泌尿会誌* **80**: 167-174, 1989

- 10) 工藤真哉, 対馬伸晃, 澤田善章, ほか: 膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法における副作用—われわれが経験した重篤な合併症—. 日泌尿会誌 **82**: 1594-1602, 1991
- 11) 赤座英之: 表在性膀胱癌の治療—化学療法, BCG 療法, その他の新しい治療—. 日医新報 No. 3730: 30-34, 1995
- 12) 橋 政昭, 実川正道, 飯ヶ谷知彦, ほか: 表在性膀胱癌に対する 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
- 13) Melekos MD, Chionis HS, Paranychianakis GS, et al.: Intravesical 4'-epi-doxorubicin (epirubicin) versus Bacillus Calmette-Guérin: a controlled prospective study on the prophylaxis of superficial bladder cancer. *Cancer* **72**: 1749-1755, 1993
- 14) Lamm DL, 森 勝志, Crawford ED: 表在性膀胱癌に対する BCG 療法とアドリアマイシン膀胱内注入の臨床比較研究—米国南西部泌尿器科研究班の経験—. 日泌尿会誌 **77**: 1784-1789, 1986
- 15) Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al.: Risks and benefits of repeated courses of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* **137**: 220-224, 1987
- 16) 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
- 17) 山本 正, 萩原正通, 中藺昌明, 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
- 18) 萩原正通, 大東貴志, 中藺昌明, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の検討. —乳頭状腫瘍に対する腫瘍縮小および再発予防効果—. 日泌尿会誌 **79**: 521-526, 1988
- 19) Sarosdy MF and Lamm DL: Long-term results of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* **142**: 719-722, 1989
- 20) 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

(Received on December 9, 1997)

(Accepted on May 15, 1998)