

表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の経験

公立豊岡病院泌尿器科 (院長: 高山英世)

奥野 博*, 白波瀬敏明, 木原 裕次

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

荒 井 陽 一

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN
THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMOR:
EXPERIENCE OF 13 CASES

Hiroshi OKUNO, Toshiaki SHIRAHASE and Yuji KIHARA

From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital

Yoichi ARAI

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

We treated 13 patients with superficial bladder cancer via intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) for 1) prophylaxis of recurrent tumor (prophylaxis group, 8 patients), and 2) therapy of carcinoma in situ (CIS group, 5 patients), with a mean follow up of 13.3 and 14.2 months, respectively. BCG (Tokyo 172 strain) was given intravesically (80 mg in 40 ml, saline) weekly for 8 weeks after transurethral resection or biopsies. In the prophylaxis group, the recurrence rate per 100 patient-months was significantly decreased from 16.1 to 2.83, before and after the BCG therapy (p less than 0.005, chi-square). In 6 patients on whom previous intravesical chemotherapy (MMC and/or ADM) was unsuccessful, the recurrence rate at 100 patient-months was significantly decreased from 15.3 to 2.33, before and after the BCG therapy (p less than 0.005, chi-square). Therefore, we considered that BCG therapy was effective for the patients on whom previous intravesical chemotherapy was unsuccessful. In the CIS group, urine cytology changed to negative in all patients after the BCG therapy. Four of the 5 patients had no recurrence for a mean follow up of 13.8 months. In our cases (12 cases), OKT-4, and OKT-8 proportion of peripheral blood lymphocytes measured from immune reactions had not significantly changed after BCG therapy. This study suggests that BCG is effective not only in therapy of CIS, but in prophylaxis of previously treated cases.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1503-1507, 1989)

Key words: Bacillus Calmette-Guerin, Superficial bladder cancer

緒 言

表在性膀胱腫瘍に対する bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法は, 1976年 Morales ら¹⁾ が発表して以来, その有効性について多くの報告がなされている。

今回, われわれは, その対象を再発性膀胱腫瘍の再発予防と carcinoma in situ (CIS) の治療として, BCG 膀胱療法を行い, 良好な成績がえられたので報告し, あわせて, 患者の免疫学的反応についても検討

したので報告する。

対 象 と 方 法

対象: 1987年5月から1988年8月までの間に, 公立豊岡病院泌尿器科で, BCG 膀胱を行った13例の表在性膀胱腫瘍 (Tis, Ta, T1) 患者を対象とした。

13例の内訳は, 1) 再発性膀胱腫瘍の再発予防群8例 (Fig. 1), 2) CIS の治療群5例 (Fig. 2) であった。

BCG 膀胱療法後の平均観察期間は, 再発予防群が13.3カ月, CIS 治療群が14.2カ月であった。

男女比は12: 1, 年齢は34歳~84歳で, 平均年齢64

* 現: 国立京都病院泌尿器科

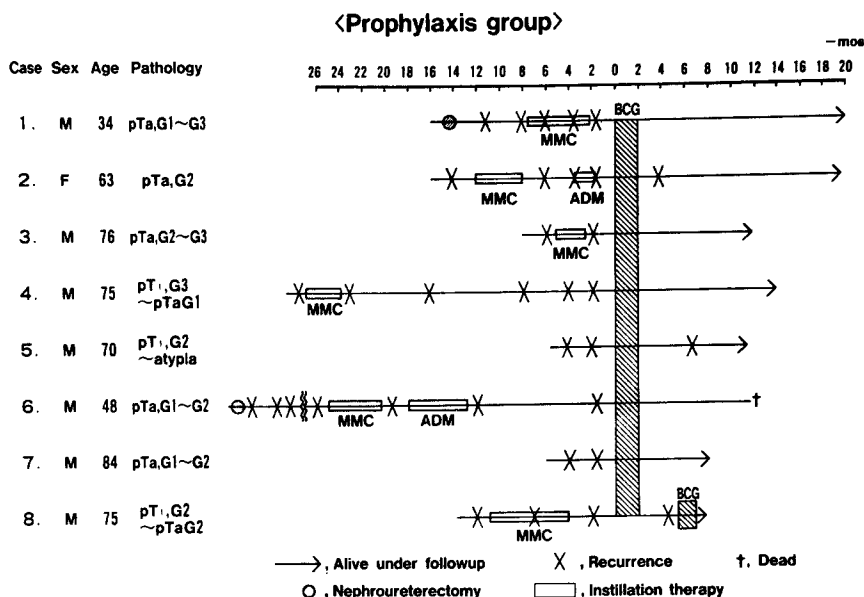


Fig. 1. Clinical course of prophylaxis group

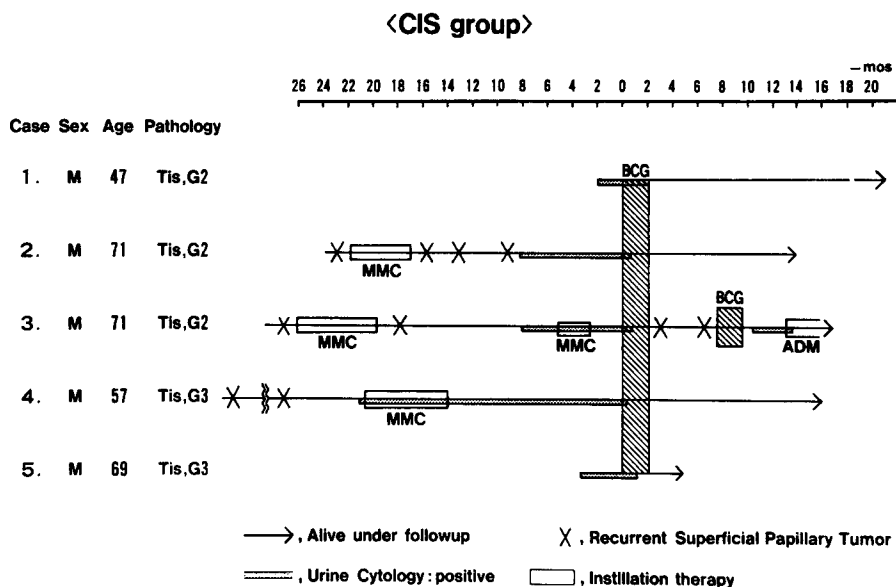


Fig. 2. Clinical course of CIS group

.6歳であった。

予防投与群 8 例の stage および grade は pTa G2, 3 例, pTa G3, 2 例. pT₁ G2, 2 例. pT₁ G3, 1 例. BCG 投与前に mitomycin C (MMC), adriamycin (ADM) による抗癌剤膀胱注療法に抵抗した症例は計 6 例であった。

CIS 治療群 5 例では, primary CIS が 2 例, 既往歴に乳頭状腫瘍を認め, secondary に発生した CIS

が 3 例であった。

方法: TUR-Bt あるいは TU-biopsy 施行 2~3 週間後より Tokyo 172 strain BCG 80 mg (7.5×10^7 viable units/mg) を生理的食塩水 40 ml に溶解し, 週 1 回合計 8 回 7 号ネラトンカテーテルを通して膀胱内に注入した。注入後は, 2 時間以上排尿しないよう指導した。維持療法は, 行わなかった。

治療効果の判定は, 投与終了 6 週間後, 膀胱鏡, 各

部位膀胱生検 (multiple random biopsies), 尿細胞診, IVP にて行った。

再発および CIS を認めないものに関しては, その後 3 カ月おきに, 膀胱鏡, 尿細胞診, IVP にて経過観察をした。

再発を認めたもののうち, 単発のものは, TUR-Bt 後上記の経過観察を行い, 多発のものは, TUR-Bt 後, 再度 BCG 膀胱療法を行った。

CIS を認めたものは, 再度 BCG 膀胱療法を行った。

免疫能を測定する目的で, 投与前および投与 6 週間後の, PPD 皮内テスト, 患者の末梢血のリンパ球サブセット (OKT-4, OKT-8) を測定した。なおリンパ球サブセットの測定は大塚アッセイのレーザーフローサイトメトリーを使用した。

結 果

1) BCG 膀胱療法の臨床効果

a) 予防投与群 (Fig. 1)

症例 1, 6 は, 腎盂腫瘍にて尿管全摘施行後, 膀胱腫瘍の再発を認めた。

症例 1, 3, 4, 8 は, MMC 膀胱療法に, 症例 2, 6 は, MMC および ADM 膀胱療法に抵抗し, 腫瘍の再発を認めた。

BCG 膀胱療法後の経過は, 症例 2, 5 でそれぞれ pTa G2 および pTa G1 の単発性乳頭状腫瘍の再発を認めたため TUR-Bt 施行。その後は, 16 カ月, 5 カ月間再発を認めないため追加療法を行わず, 経過観察中である。

症例 6 は, 腎盂腫瘍によるリンパ節, 肝, 骨転移にて, 死亡した。

症例 8 は, 憩室内に発生した多発性乳頭状腫瘍である。BCG 膀胱 3 カ月後, pTa G2 の多発性乳頭状腫瘍の再発を認め, 再度 BCG 膀胱を行った。当初の BCG 膀胱時は, いっさいの膀胱刺激症状を認めず, BCG が憩室内との接触がないためとも考えられたため, 2 回目は生理食塩水を 120 ml に増量し, BCG 80 mg を溶解し注入を行った。注入時, 排尿痛頻尿の膀胱刺激症状を認め, 現在注入後 2 カ月再発を認めない。

その他の症例は, 8 ~ 20 カ月, 平均 13.5 カ月間再発を認めない。

再発頻度指数 (再発回数/観察月数 $\times 100$) の BCG 投与前後の比較では, 投与前が 16.1 に対し, 投与後は 2.83 と著明に低下した ($P < 0.005$)。MMC, ADM 膀胱療法に抵抗した 6 例の比較でも, 投与前が 15.3 に

対し, 投与後が 2.33 と著明な低下を認めた ($P < 0.005$)。

b) CIS 治療群 (Fig. 2)

BCG 膀胱にて, 全例尿細胞診の陰性化を平均 3.6 回注入後に認めた。症例 1, 2, 4, 5 は, 観察期間が 4 ~ 21 カ月平均 13.8 カ月間再発を認めない。

症例 3 は, 生検下に残存病変を認め, 再度 BCG 膀胱を行ったが, 注入 4 カ月後に, 尿細胞診が陽性化。生検にて CIS (Tis, G2) を認めたため, 現在 ADM 膀胱療法を行い経過観察中である。今後, 尿細胞診の陽性が続き, 再度生検で CIS を認めた場合, 膀胱全摘の適応と考える。

CIS 治療群においても, 全例が尿細胞診陰性化し, 5 例中 4 例再発の徴候認めず, BCG 膀胱の有効注を認めた。

2) 副作用

BCG 投与時の副作用は, 13 例中 12 例 (92.3%) に認められた。発現時期は, ほとんどの症例が注入 2 回目以降で, その期間も投与後 2, 3 日間であった。副作用の内訳は, 1) 排尿痛 76.9%, 2) 頻尿 61.5% (うち 1 例は, 投与後も約 7 カ月間持続したが, その後軽快), 3) 肉眼的血尿 38.5% (うち, 凝血塊に伴う尿閉が 1 例), 4) 発熱 23.1% であった。また膀胱刺激症状が強く抗結核剤 isoniazid (INH) 0.3 g/day を使用した症例 2 例, 入院を要した症例 1 例であったが, いずれも投与後 7 カ月, 1 カ月で軽快し, 萎縮膀胱などの重篤な合

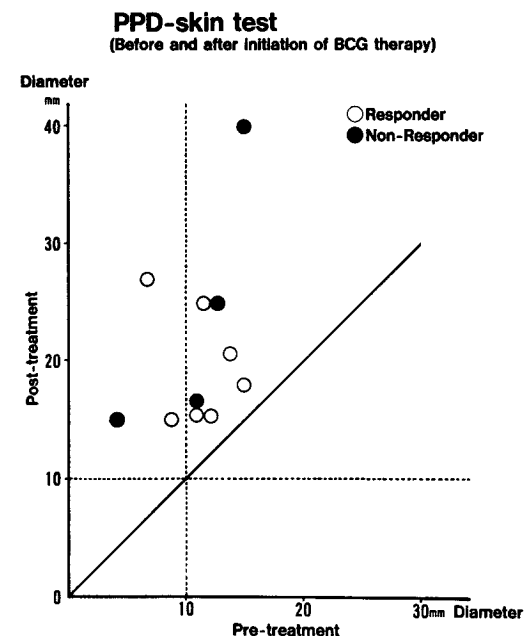


Fig. 3. PPD skin test, before and after the BCG therapy

併症は認めなかった。

3) PPD 皮内テスト (Fig. 3)

PPD 皮内テストの推移を、BCG 投与前を横軸に、BCG 投与後を縦軸に示した。

BCG 投与前、陰性例 3 例、陽性例 8 例であったが、BCG 投与後には、全例が陽転あるいは反応の増強を認めた。

Non-responder すなわち再発例あるいは非治癒例は、responder、すなわち非再発例あるいは治癒例と比べ、反応の増強の程度において明らかな差を認めなかった。

4) 細胞性免疫検査

患者の末梢血から BCG 投与前後における細胞性免疫能の一つとして OKT-4、OKT-8 を測定した。

結果は、いずれも投与前後で有意な変化は認めなかった。

考 察

表在性膀胱腫瘍の再発率はきわめて高く、TUR-Bt のみでは一年以内に 30~50% の例が再発し、既存の抗癌剤である Thiotepa や MMC による膀胱療法を併用しても 20~40% の再発が報告されている^{2,3)}。一方 1976 年 Morales ら¹⁾が BCG の膀胱療法について発表して以来、この薬剤の表在性膀胱腫瘍に対する治療ならびに再発予防の有効性が認められるようになってきた。

再発性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱療法では、Ibrahiem ら⁴⁾は、患者を TUR-Bt のみの群と TUR-Bt+BCG 膀胱群とにわけ、平均 26 カ月間の経過観察内の再発頻度指数を調べたところ、TUR-Bt のみの群が 11.34 に対し、BCG 膀胱を加えた群は 7.40 と著明な低下を認めている ($P<0.005$)。

われわれの症例では投与前後で比べ、投与前が 16.1 に対し、投与後が 2.83 と同様に著明な低下を認めた ($P<0.005$)。

既存の抗癌剤膀胱療法に抵抗した再発性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱療法では、Lamm ら⁵⁾は、平均 15.7 カ月間の経過観察内で、36 例中 28 例 (78%) に有効性を認めている。

われわれの症例では、MMC または ADM で再発あるいは治療無効であった再発予後群 6 例中 4 例 (66.7%)、CIS 群 3 例中 2 例 (66.7%) に、それぞれ平均 14.5、15 カ月間の経過観察内で、有効性を認めた。また再発予防群における再発頻度指数を調べると、投与前が 15.3 に対し投与後は 2.33 と著明な低下を認め ($P<0.005$)、BCG 膀胱療法は既存の抗癌剤膀胱

療法に抵抗したもののでも、十分な抗腫瘍効果を期待できると考えられる。

しかし、既存の抗癌剤に比べ BCG は、はるかに強い副作用を持つことは確かであり、いかなる症例に、既存の抗癌剤膀胱療法に変わって BCG 膀胱療法を行うべきかが今後の課題である。

Catalona⁶⁾ は、表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱療法の適応として 1) recurrent superficial TCC, 2) multiple or diffuse TCC, 3) TCC associated with CIS, 4) high-grade superficial TCC を掲げている。

BCG 膀胱後の経過について、Catalona ら⁷⁾は、初回の 100 例の BCG 膀胱療法に抵抗した 50 例に対し、2nd コースの BCG 膀胱療法を行い、19 例 (38%) に tumor free をえているが、2nd コースにも抵抗した 13 例に対し 3rd コースを行い、えられた tumor free は 2 例 (15.4%) と限られ、3rd コースでも tumor free をえられなかった患者の予後は、きわめて悪いことを示している。このことより、2nd コースの BCG 膀胱療法にも抵抗するものに対しては、より根治的な治療へ移行すべきと述べている。

われわれの症例では、2 例に 2nd コース療法を行っている。1 例は尿細胞診の陽性化、生検にて CIS を認め現在 ADM 膀胱療法を行っているが、効果を認めない場合膀胱全摘を行う予定である。1 例は現在再発を認めないが今後十分な経過観察が必要であると考ええる。

PPD 皮内テストと治療効果との関係について、Torrence ら⁸⁾は、104 例の長期観察において、BCG 投与により PPD 反応が陽転したものが再発率が低く、反応が陰性のままのものは再発率が高いことについて、統計学的に 5.4% の危険率で有意な差を認めているが、個々の患者の予後の指標としては有用とは考えられないと述べている。

われわれの症例では、responder と non-responder との間には、反応の増強の程度において明らかな差を認めなかった。

また、われわれの症例では、BCG 投与前、陰性例が 11 例中 3 例 (27.3%) と少なかった。これは、本邦成人例は PPD 陽性率が高いことと一致し、こうした事実は、PPD 皮内テストと治療効果との関係については、諸外国と同列には議論できないことを語っており今後の検討を要する。

BCG に伴う細胞性免疫能の変化について、早川ら⁹⁾は、患者の末梢血リンパ球に *in vitro* で BCG の刺激を加えることにより、有意に高力価の IFN- γ

が誘導され, また膀胱後, 末梢血モノサイトのインターロイキン1産生能の増強が見られたと述べている。

中野ら¹⁰⁾は, BCG 投与前後において患者の末梢血 T cell は 7 例中 4 例に増加, リンパ球幼弱化試験は 6 例中 3 例で低下するも, 治療効果と相関関係は認めなかったと述べている。

BMR 療法において, 末梢血リンパ球サブセットの推移が, 臨床効果と相関するという報告が散見される^{11,12)}。当科では, BCG 投与前後における, 患者の末梢血の OKT-4, OKT-8 の測定を行ったが, BCG 膀胱注に伴う明らかな変化は認められなかった。

今後, BCG 投与前に治療効果を示唆することのできるパラメータの検索が必要であると考え。

結 語

1) MMC, ADM 膀胱療法に抵抗した症例に対しても BCG 膀胱療法は有効であった。

2) BCG 投与時の副作用は, 13例中12例 (92.3%) と高率に認めたが, 重篤な副作用は認めなかった。

3) PPD 皮内テストは, BCG 膀胱療法により, 全例陽転あるいは反応の増強を認めたが, 予後の指標にはならなかった。

4) OKT-4, OKT-8 は, BCG 膀胱療法前後で有意な変化を示さなかった。

本治療経験は第38回日本泌尿器科学会中部総会 (1988年11月15, 16日 於和歌山県民文化会館) にて発表した。

文 献

- Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 116: 180-183, 1976
- Soloway MS: Rationale for intensive chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 123: 461-466, 1980
- Brosman SA: Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 128: 27-30, 1982
- Ibrahiem EI, Ghoniem MA, Nigam V, Brailovsky C and Elhilali MM: Prophylactic maltose and bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of recurrent superficial bladder tumors: preliminary report. *J Urol* 140: 498-500, 1988
- Lamm DL, 森 勝志, Crawford ED: 表在性膀胱腫瘍に対する 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
- Catalona WJ: 38回日本泌尿器科学会中部総会特別講演
- Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL and Ratliff TL: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 137: 220-224, 1987
- Torrence RJ, Kavoussi LR, Catalona WJ and Ratliff TL: Prognostic factors in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. *J Urol* 139: 941-944, 1988
- 早川正道, 秦野 直, 斉藤史朗, 宮里朝矩, 仲山 實, 五十嵐正道, 才田博幸: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法—BCG 局所療法による宿主の免疫反応—。日泌尿会誌 78: 1972-1981, 1987
- 中野 勝, 岩室紳也, 藤井 浩, 近藤猪一郎: 再発性表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法。泌尿紀要 34: 983-986, 1988
- 小坂昭夫, 住吉健一, 安藤二郎, 丸尾啓敏, 壺内泰二郎, 山下 昭: 進行, 再発乳癌に対するレンチナンの投与効果。Biotherapy 2, 578-583, 1988
- 松山豪泰, 山本憲男, 酒徳治一郎: 進行性腎癌に対するインターフェロンとシメチジンの併用療法。第15回尿路悪性腫瘍研究会記録 34, 1988 (1989年3月29日迅速掲載受付)