

膀胱腫瘍に対する局所注入療法（第3報）

—Bacillus Calmette-Guerin (BCG) の効果について—

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

安本 亮二・堀井 明範
井関 達男・川喜多 順二
西島 高明・西尾 正一
早原 信行・前川 正信

LOCAL INJECTION THERAPY FOR BLADDER CARCINOMA

—THE EFFECT OF BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN (BCG)
AGAINST THE TUMOR— (REPORT 3)Ryoji YASUMOTO, Akinori HORII, Tatsuo ISEKI,
Junji KAWAKITA, Takaaki NISHIJIMA, Shoichi NISHIO,
Nobuyuki HAYAHARA and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. M. Maekawa)

Nine preoperative bladder cancer patients were submitted to local injection therapy.

Using a 26 gauge needle, BCG 1×10^7 cells/0.5 ml was injected into the stalk of the tumor under an endoscopic procedure. Two weeks later the second injection was performed by the same method. Cystoscopic, hematological, immunological and histological examination were made during the observation.

One out of nine patients showed disappearance of the tumor after about three months observation.

Histological change after BCG injection was as same as that after adriamycin injection.

There was no adverse reaction such as fever and granulomatous reaction.

Although these result are still preliminary, it seems to be useful for an evaluation of immunological response and a new therapeutic approach to tumor.

はじめに

膀胱癌に対する補助的な治療法の1つとして、われわれは Adriamycin を用いた局所注入療法¹⁾や OK-432 (Picibanil) を用いた局所注入療法²⁾の治療成績を報告してきたが、今回同様の手技による BCG を用いた局所注入療法を行ない若干の知見を得たので報告する。

対象ならびに方法

大阪市立大学医学部附属病院泌尿器科に入院した TUR 可能な単発ないし2個の腫瘍を有する9症例

(男子5例、女子4例)を対象とした。この療法の protocol は Fig. 1 に示すように、26 G マントー針を付けた局注用カテーテルを用い、腫瘍基部に BCG 1×10^7 個を注入した。注入後は原則として2週間目に第2回の注入を行ない、その間、膀胱鏡検査、血液検査、免疫学的検査ならびに組織診を行なった。

結 果

このたび行なった BCG 局所注入療法に関する総括的観察・病理組織像および免疫能の変化についてふれてみたい。

方 法

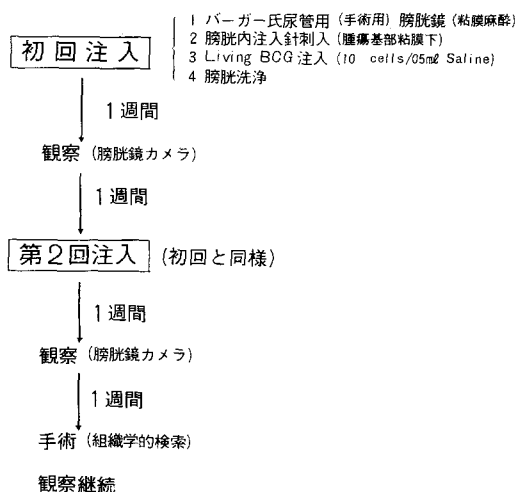


Fig. 1. BCG 局所注入療法のプロトコール

1. 総括的観察

Table は全症例の一覧を示す。腫瘍消失は9症例中1例 (case 12) に認められたが、残り8症例は肉眼的にも組織学的にも軽微の変性あるいは壊死を示すのみであった。

赤血球数・白血球数・腎機能・肝機能などには異常を認めなかったが、末梢リンパ球数の増加を被検9例中の8例に認めた。

PHA による stimulation index (S.I.) についてみると増加を示したものの3例、低下を示したものの3例と一定の傾向を認めなかった。

ツベルクリン反応は局注前陰性を示した2例はいず

れも陽転し、局注前陽性例では著明な変化を認めなかった。

2. BCG 局所注入療法時の病理組織学的変化

BCG 局所注入による組織学的変化についてみると、癌細胞の変性や剥脱がほとんどすべての症例に認められ、一部白血球が癌上皮細胞内に浸潤している像も散見された。上皮下基底膜はこのような変化の部位に一致して膨化・変性を示す。一方、癌の間質についてみると、炎症性浮腫や細血管の拡大や充血ならびにリンパ球の浸潤が認められ、一部に硬化を示すところもある (Fig. 2)。このような BCG 局注時の組織変化を一括すると Fig. 3 のような経過をたどるものと考えられる。なお観察期間が短いためか、一般に BCG や BCG-CWS の効果として考えられている捲き込み現象や結核性肉芽腫などの変化は観察されなかった。

3. 腫瘍消失例ならびに免疫能の変化

症例 (case 12) は66歳、男子で、血尿を主訴として来院し膀胱鏡検査にて右側壁に小腫瘍を認め TUR_{BT} のみの治療をうけていた。術後経口的な抗癌剤投薬をうけていたが、約1年後、膀胱腫瘍の再発を認めたため、BCG 局所注入療法のみを施行。腫瘍は局注後徐々に縮小していき、約120日目には肉眼的にも組織学的にも認められず、約4年間再発なく経過している (Fig. 4)。Fig. 5 は BCG 局注前後の膀胱鏡写真で、乳頭状・Grade 1 の移行上皮癌が約3カ月後消失していることを示している。

さて、BCG の局注を施行した9症例の免疫能の変化を経時的に観察してみると、Fig. 6 に示すように S. I. 値は局注後いずれも程度の差はあれ上昇を示し、

Table 全症例の一括表
Local injection of BCG against bladder carcinoma

Case	age	sex	1) G.	2) S.	BCG dose & times	Lymphocytes/mm ³		S.I. 3)		PPD		comment
						B	A 4)	B	A	B	A	
12	66	M	I	A	10 ⁷ ×2	2,028	2,542	36.5	43.1	+	+	tumor disappear
20	68	M	II	B ₁	10 ⁷ ×2	2,370	2,409	19.0	21.1	+	+	
24	75	F	II	O	10 ⁷ ×2	1,333	2,520	16.4	8.8	+	+	
26	69	F	II	O	10 ⁷ ×2	2,520	2,175		19.4	+		
28	58	M	IV	C	10 ⁷ ×2	2,301	2,499	8.6	34.2	-	+	
38	71	M	II	A	10 ⁷ ×2	2,263	3,216		14.4	+	+	
46	65	F	I		10 ⁷ ×2	1,824	3,416	20.0	16.3	-	+	
50	45	M	I		10 ⁷ ×2	1,804	2,160	14.5	8.1	+	+	
55	71	F	I		10 ⁶ ×2	1,396	1,705	5.4	1.02	+	+	

1) G: Grade of tumor by Broders classification

2) S: Stage of tumor by Jewett-Marshall classification

3) S.I.: PHA induced blastogenesis of lymphocyte. Stimulation Index

4) B, A: Before and After injection of BCG

腫瘍再発時にはその値が治療開始前の値よりもさらに低い値を示すのが観察された。膀胱腫瘍の消失を認めた case 12 についてみると S.I. 値は BCG 局注後、治療前の値まで回復し、その後ほぼ横ばい状態を示しており、その期間は約1年半持続していた。

考 察

膀胱腫瘍に対する補助的治療（集学的治療の一部）

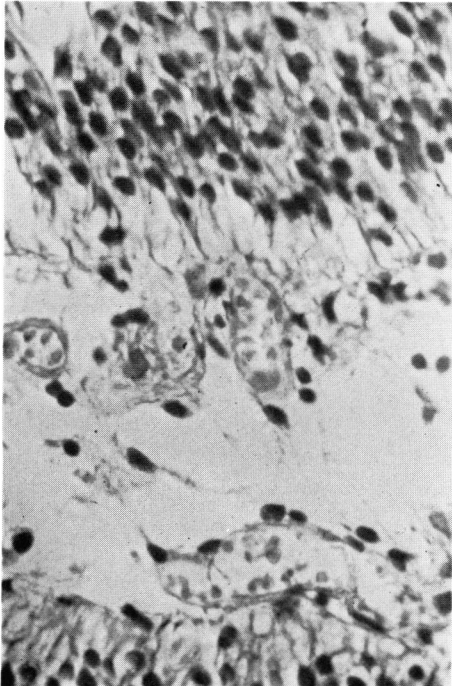


Fig. 2. BCG 局所注入による癌上皮基底層の細胞の変性，上皮下基底膜の膨化・変性，間質の炎症性浮腫がみられる。

としての免疫療法は、最近各施設でも広く行なわれつつあるが、非特異的な免疫賦活剤としての BCG, BCG-CWS および OK-432 のみを用いた治療成績の報告例は少なく、しかも一般に広く行なわれている全身投与と異なり膀胱腔内や腫瘍局所への注入はそれほど広く行なわれていないのが現状である^{2,3)}。

このうち、前者すなわち BCG の膀胱腔内注入療法として、Morales (1976) ら⁴⁾はヒトの膀胱腫瘍症例を対象としてこの治療を行ない、その再発率の低下を報告している。一方、動物実験例として川喜多⁵⁾は BBN 誘導実験的膀胱腫瘍で、Adolphs (1979)⁶⁾は FANFT 誘導実験的膀胱腫瘍で BCG ならびに BCG-CWS の

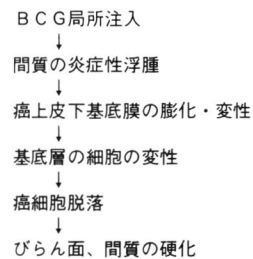


Fig. 3. BCG 局注時の組織変化。

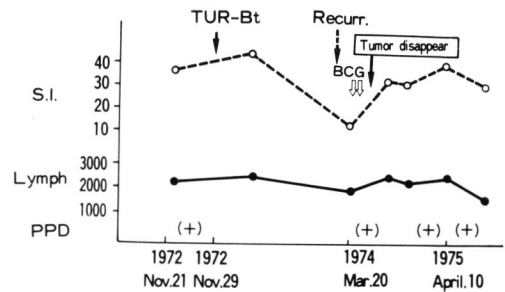


Fig. 4. 症例 (Case 12) の経過図



Fig. 5. 症例 (Case 12) における BCG 局所注入前後の膀胱鏡写真。腫瘍の消失を認める

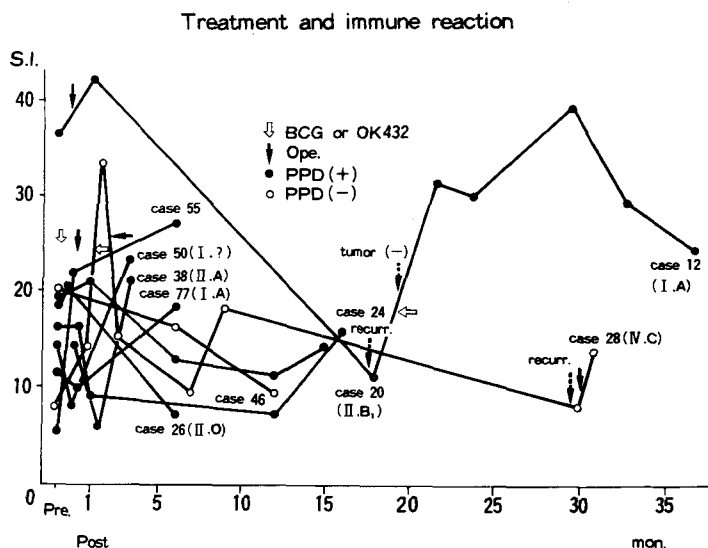


Fig. 6. BCG 局所注入による S. I. 値の変化

効果を観察し、未処置群に比して BCG, BCG-CWS 処置群は膀胱重量・体重比が低下し、high grade tumor の発生比率が低くなることを報告している。

今回、われわれは内視鏡下での BCG 局所注入療法を試みその臨床効果を検討したが、その際、組織学的変化は Fig. 3 にまとめたごとく、Adriamycin 局所注入療法時の経時的な組織学的変化とほぼ同様であったが¹⁾、癌上皮の剝脱の程度および時期は Adriamycin 局注時の方がより顕著で早くあらわれるように思われた。

BCG 局注時、癌上皮内への白血球浸潤が観察された点は注目されるべきことと思われる。これは、BCG 局所注入により生体での免疫機構の亢進作用、たとえば感作リンパ球からの chemical mediators の産生、killer T-cell の関与、antibody dependent cell-mediated cytotoxicity などの関与、BCG での上皮基底膜への直接作用に基づく腫瘍抗原に対する生体の認識能の高まりなどの表現かと推測される。

現在、BCG, BCG-CWS, OK-432 などの非特異的免疫賦活剤のみの治療成績からは、これらの免疫療法が癌治療の主流をなすことは考えられないにしても、手術療法や化学療法の補助の手技としては一定の有用性をもつものと考えられる。そして、現在ははっきり解明されていない host-tumor relationship の解析にも役立ちうるのではないかと考える。

ま と め

膀胱腫瘍に対する BCG 局所注入療法を行ない、病

理組織像・経時的な免疫能の変化などについて若干の考察を加えた。

(本論文の要旨は第12回日本癌治療学会総会、第4回尿路悪性腫瘍研究会、第3回阪神癌研究会等で報告した。)

文 献

- 1) 安本亮二・ほか：膀胱腫瘍に対する局所注入療法（第1報）—抗癌剤 Adriamycin の効果について—。泌尿紀要，26：989～994，1980。
- 2) 西尾正一・ほか：膀胱癌に対する局所注入療法について（第2報）：OK432 局注療法の効果。26：1485～1499，1980
- 3) Kagawa, S. et al.: Immunological evaluation of a streptococcal preparation (OK-432) in treatment of bladder carcinoma. J. Urol., 122：467～470，1979。
- 4) Morales, A. et al.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol., 116：180～183，1976。
- 5) 川喜多順二：実験的ラット膀胱腫瘍発生に及ぼす BCG および BCG-CWS 投与の影響について。日泌尿会誌，70：1259～1277，1979。
- 6) Adolphs, H. D. et al.: Effect of intralesional and systemic BCG application or a combined cyclophosphamide/BCG treatment on experimental bladder cancer. Urol. Research, 7：71～78，1979。

(1980年7月28日受付)