

上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法の長期成績

北 悠希, 宗田 武, 水野 桂
松岡 崇志, 仲西昌太郎, 浅井 聖史
田岡利宜也, 井上 幸治, 寺井 章人
倉敷中央病院泌尿器科

LONG-TERM OUTCOME OF INITIAL TREATMENT WITH
BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN FOR CARCINOMA
IN SITU OF THE UPPER URINARY TRACT

Yuki KITA, Takeshi SODA, Kei MIZUNO,
Takashi MATSUOKA, Shotaro NAKANISHI, Seiji ASAI,
Rikiya TAOKA, Koji INOUE and Akito TERAJ
The Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

To assess appropriate treatment strategies for transitional cell carcinoma in situ (CIS) of the upper urinary tract (UUT), we evaluated the long-term outcome of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) perfusion therapy for CIS of UUT. We retrospectively reviewed the medical records of 24 patients who underwent BCG perfusion therapy for CIS of UUT between August 1993 and August 2009. Patients received at least one course of BCG (once weekly for 6 weeks). The median follow-up period was 48.5 months (range 16-201 months). In 23 patients (96%), cytology became negative after one course of BCG perfusion and 12 patients (50%) remained disease-free for a median follow-up of 38.5 months. In 11 patients positive cytology recurred, and in five of them nephroureterectomy was performed after radiologic studies showed the presence of a tumor in the UUT. Histopathology showed invasive tumor (pT3) in all cases, and three of them experienced distant metastases after surgery. In conclusion, BCG perfusion therapy is effective for the treatment of CIS of UUT with long-term follow-up. However, in cases with a poor response or recurrence of CIS, there is a high risk of developing invasive tumor. Surgical intervention should be immediately considered in such cases after the first course of BCG perfusion therapy.

(Hinyokika Kyo 57 : 353-357, 2011)

Key words : Upper urinary tract, BCG

緒 言

上部尿路に発生する上皮内癌は、比較的稀な疾患である。治療に関しては、1985年に Herr ら¹⁾が腎盂上皮内癌に対する Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 灌流療法を発表して以降、上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法の報告が散見される¹⁻¹¹⁾。いずれも BCG 灌流療法が低侵襲であり、初期奏効率が優れている (62.5%~100%) ことを述べている一方、長期成績に関しては否定的な報告もある。Thalmann ら⁷⁾は BCG 灌流療法後の22人中7人 (41%) の癌死を報告し、Hayashida ら⁹⁾は10人中5人が再発し最終的に癌死したと報告している。一方、Yuasa ら¹²⁾は上部尿路上皮内癌に対する初期治療として腎尿管全摘除術を施行した患者の良好な生存率 (100%) を報告し、腎尿管全摘除術を標準治療の選択肢の1つとすべきと結論付けている。しかしながら、尿細胞診の偽陽性率や尿管鏡検査などによる診断の正確性に対する懸念¹³⁾

から、上部尿路上皮内癌に対する腎尿管全摘の位置付けは議論の分かれる点である。以上のように、上部尿路上皮内癌に対する最善の治療戦略はまだ確定していないのが現状である。そこで、われわれは当院での上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法の長期成績を集計し、非成功例に対する適切な治療戦略に関して検討を行った。

対 象 と 方 法

1. 対 象

1993年8月から2009年8月までに、当院において治療を行った上部尿路上皮内癌の患者24例。平均年齢68.4歳 (40~86歳)、男性19例女性5例、のべ28腎尿管であった。上部尿路上皮内癌の診断基準は以前の報告¹¹⁾に準じて、①尿細胞診陽性②分腎尿細胞診陽性③逆行性腎盂造影やCTでの画像上の陰性所見④膀胱および前立腺部尿道のランダム生検陰性をいずれも満たすものとした。上部尿路上皮内癌に対して BCG 灌

流療法を施行する以前に、18例の症例で筋層非浸潤性膀胱癌に対する治療介入が行われていた。また4例で両側の分腎尿細胞診が陽性であった。

2. 方 法

1993～2003年に行われた9例に関しては尿管カテーテルを毎回挿入する方法³⁾で行った。5Fr尿管カテーテルを逆行性に患側腎盂に挿入し、BCG（日本株）40 mg/生食 50 ml を高さ 20 cm から1時間で自然滴下し、終了後に排尿を指示した。2004～2009年に行われた17例は4.7Fr double-J スtentを留置し、VUR を利用する方法⁹⁾で行った。4.7Fr double-J スtentを留置した状態で最初に膀胱造影を行い、VUR が生じるのに必要な注入量を確認（80～350 ml）。同量の生食で BCG（日本株または Connaught 株）を濃度が 0.3～0.5 mg/ml となるように溶解し、膀胱内注入後に仰臥位での30分安静を指示した。いずれも1コースは週1回×6週投与を基本としたが、副作用で完遂できなかったものも1コース施行に含めた。また24例中13例では、BCG 投与期間中に isoniazid 300 mg/日を投与した。治療に対する奏功の定義は尿細胞診もしくは分腎尿細胞診の3回連続陰性とした。随時尿細胞診および定期的な画像評価は3カ月ごとに行った。再発は奏効後の尿細胞診の陽性化と定義し、全例で膀胱および前立腺部尿道のランダム生検陰性を確認した。進行は画像評価にて指摘できる腎盂あるいは尿管腫瘍の出現と定義した。

結 果

中央観察期間は48.5カ月（16～201カ月）。治療結果については Fig. 1 に示した。

24例中23例（96%）で、治療1コース後に尿細胞診

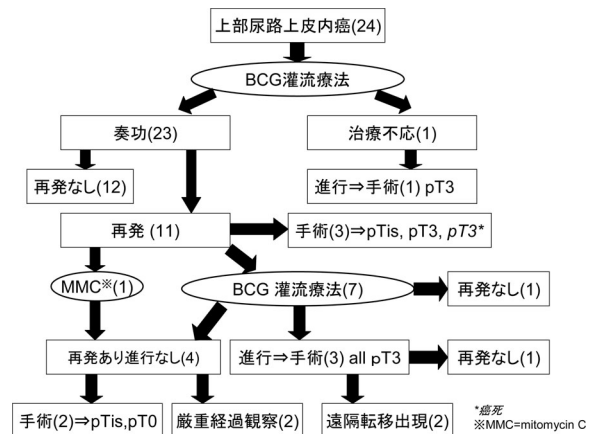


Fig. 1. The outcome of the patients initially treated with BCG for CIS of UUT.

の陰性化を認めた。尿管カテーテル単回挿入群と double-J スtent留置群での奏功率はそれぞれ100%と93%，また5年無増悪生存率もそれぞれ60%と57%で有意差を認めなかった。

初期奏功23例中12例は12～201カ月（中央値38.5カ月）間無再発で経過している（Fig. 2）。一方、残りの11例は2～33カ月（中央値10カ月）後に再発した。再発患者の背景および治療経過については Table 1 に示した。患者1は即時に腎尿管全摘除術を施行し、腎盂上皮内癌の病理診断であった。患者2は再発から23カ月に造影CTで腎盂の壁肥厚を確認し即時に腎尿管全摘除術を施行したところ、浸潤性腎盂癌（pT3）の病理診断であった。以後無再発で経過している。患者3は再発後の治療を拒否されたため、嚴重な経過観察を行った。造影CTで下部尿管の不整な狭窄を確認したが即時手術の同意を得られず、6カ月後の時点で腎尿管全摘除術を施行した。尿管周囲脂肪織に浸潤する

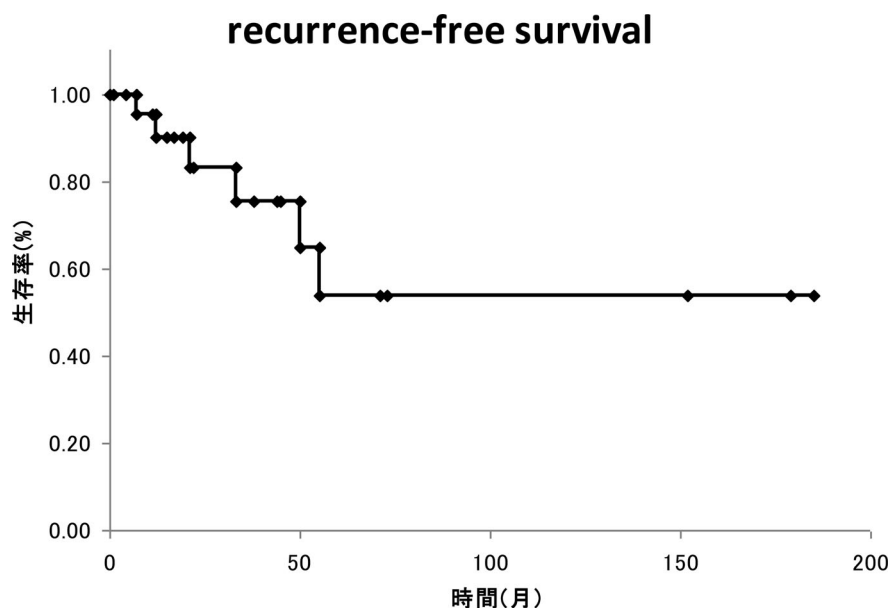


Fig. 2. Recurrence-free survival.

Table 1. Characteristics and clinical course of patients with recurrence

患者	年齢	性別	患側	投与方法	再発までの時間 (月)	BCG 灌流療法治療コース数 (使用株)	進行までの時間 (月)*	手術結果	観察期間 (月)	現在の状態
1	86	男	右	U	2	1 (N)	—	右腎尿管全摘; G3, pTis	19	無再発
2	69	男	左	U	33	1 (N)	56	左腎尿管全摘; G3, pT3	198	無再発
3	75	女	左	U	18	1 (N)	21	左腎尿管全摘; G3, pT3	53	癌死
4	67	男	右	D	29	2 (N⇒C)	—	—	89	無再発
5	62	男	右	D	19	2 (N⇒C)	—	—	37	進行なし**
			左	D	9	2 (N⇒C)	—	—		
6	72	男	左	D	9	1 (N) + MMC	—	—	27	進行なし
7	72	男	左	D	6	3 (N⇒N⇒N)	—	左腎尿管全摘; pT0	89	無再発
8	74	女	右	D	2	3 (N⇒N⇒N)	—	右腎尿管全摘; G3, pTis	19	無再発
9	50	男	右	U	4	4 (N⇒N⇒N⇒N)	50	右腎尿管全摘; G3, pT3	197	無再発
10	75	男	左	D	10	2 (N⇒C)	55	左腎尿管全摘; G3, pT3	78	術後15カ月で遠隔転移, 化学療法中
11	79	男	右	D	10	3 (N⇒C⇒N)	33	右腎尿管全摘; G3, pT3	49	術後5カ月で遠隔転移, 化学療法中

* 初回投与から画像上の進展までの時間, ** 尿細胞診陽性だが画像上の進行を認めない, 略語: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; U = ureteric catheter; D = double-J stent; N = 日本株; C = Connaught 株; MMC = mitomycin C.

尿路上皮癌 (pT3) の病理診断で, 最終的に癌死した。

再発11例のうち8例に対しては, 2コース目のBCG または mitomycin C (MMC) 灌流療法を施行した。患者4は2コース目施行後に尿細胞診が陰性化し, 以後89カ月間無再発で経過している。患者5と患者6の2例は, 2コース施行後も尿細胞診陽性であるが進行は確認されず, 現在嚴重に経過観察を行っている。患者7と患者8はBCG 灌流療法3コース施行後も尿細胞診が陽性となったため, 腎尿管全摘除術を施行し pT0 および pTis の病理結果であった。患者9～11に関しては, 画像上の進行を確認してから腎尿管全摘除術を施行し, 全例で浸潤性尿路上皮癌 (pT3) を認めた。症例10と症例11では術後フォロー中に肺転移や肝転移が出現し化学療法施行中である。片側の腎尿管全摘除術後に対側腎尿管に再発した症例は認めなかった。

全24例中1例においては, 初回の1コース後も尿細胞診が陰性化しなかった。最終注入後1カ月で造影CTにおいて下部尿管の壁肥厚を認め, 腎尿管全摘除術を施行したところリンパ節転移を伴う浸潤性尿管癌 (pT3N2) であった。この症例では最初の診断時の逆行性腎盂造影画像を振り返ると, 同部位の下部尿管に壁不整の所見を認めた。

両側症例は4例であった。2例は両側ともに1コース後無再発で経過しており, 残り2例は, 片側のみで再発し即時の腎尿管全摘除術を施行した症例 (患者1) と, 両側で再発し2コース目を施行した症例 (患

者5) であった。

副作用に関しては, 24例中6例で, 1コース6回の治療を完遂できない合併症を認め, 1例で1コース6回終了後に重篤な合併症を認めた。内訳は膀胱刺激症状 (5例), 発熱 (2例), 会陰部膿瘍 (1例), BCG 関連肉芽腫性肝炎 (1例) であった。肉芽腫性肝炎は6回目投与3日後に発症し, 集中治療室での初期治療の後6カ月間の抗結核薬投与を行った。また会陰部膿瘍は切開排膿および抗結核薬加療を必要とした。その他の合併症に関しては軽度で, 自然軽快した。なお, 完遂できなかった6例中5例では平均4.0回 (2～5回) の投与で奏功を認めた。

考 察

上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法は1985年に Herr ら¹⁾により初めて報告された。続いて1989年に Studer ら²⁾が経皮的腎瘻を用いた順行性の BCG 灌流療法を報告し, 1993年には Sharpe らが逆行性の BCG 灌流療法を報告した。現在では上部尿路上皮内癌の治療法の選択肢の1つとして認識されているが, 長期成績に関する報告は非常に少ない (Table 2)。

上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法の初期奏効率は62.5～100%と報告されている⁴⁻¹⁰⁾。これは膀胱上皮内癌に対する BCG 膀胱療法と同等の成績である¹¹⁾。またわれわれの報告では46%の患者が平均65カ月間無再発で経過しており, すなわち半数近くの患者が侵襲の低い BCG 灌流療法で完治し, 腎尿管全摘

Table 2. Recent reports on BCG perfusion therapy for UUT CIS

報告者	患者数 (患側数)	投与方法	初期奏功率 (%)	観察期間 (月)	再発率 (%) (再発数/全体)	平均非再発期間 (月)*
Nishio ら ⁴⁾	6 (8)	P+R	100	9- 38	17 (1/ 6)	13
Nonomura ら ⁵⁾	11 (11)	R	81.8	4- 41	19 (2/11)	6
Irie ら ⁶⁾	9 (13)	R	100	8- 97	33 (3/ 9)	17.3
Thalmann ら ⁷⁾	22 (25)	P+R	86.4	8-137	63 (14/22)	25
Miyake ら ⁸⁾	16 (17)	P+R	100	9- 90	25 (4/16)	14.3
Hayashida ら ⁹⁾	10 (11)	P+R	100	12-134	50 (5/10)	22.2
Present study	24 (28)	R	96	9-191	45 (11/24)	12.9

* 再発症例のみを対象とした再発までの平均期間, 略語: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; UUT = upper urinary tract; CIS = carcinoma in situ; P = percutaneous approach; R = retrograde approach.

除術を必要としないことを示している。この長期の非再発率も膀胱上皮内癌での報告と同様の成績である。以上より、上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法は、第一選択治療となりうると思われる。

一方、初期治療不応例もしくは再発例においては、浸潤性腫瘍へと進行するリスクが高い。BCG 灌流療法 1 コース目に不応であった 1 例は、最終投与 1 カ月後に浸潤性腫瘍が確認されており、1 コース後に再発した 11 例のうち 5 例 (45%) で、細胞診陽性化から平均 28.0 カ月 (3 ~ 46 カ月) 後に浸潤性腫瘍 (pT3) が確認されている。また画像上の進行を確認後に腎尿管全摘除術を施行した 4 例中 2 例 (治療拒否のあった症例 2 を除く) で術後の転移を認め、手術の根治性が得られていない。再発後の追加治療により無再発で経過しているのは 1 例のみである。以上より、BCG 灌流療法 1 コース後の不応例や再発例では、画像上の進行を待たずに早期に腎尿管全摘除術を追加施行する必要があることが示唆される。

過去の報告では BCG 灌流療法での癌死が高率であることが指摘されている。Thalmann ら⁷⁾は 22 例中 9 例 (41%) の癌死を報告しており、Hayashida ら⁹⁾は 10 例中 5 例が再発し、最終的に癌死したと報告している。しかし、これらの報告での患者のほとんどは、低腎機能・片腎・全身状態不良といった理由により手術適応がなく、再発や進行後に腎尿管全摘除術を行っていない。われわれの報告では 24 例中癌死したのは 1 例のみである。また、再発症例でも画像上の進行を認める前に腎尿管全摘除術を施行した症例は、その後いずれも無再発で経過している。このことから、BCG 灌流療法による初期治療で治癒しなかった症例に対して、即時に腎尿管全摘除術を施行することが根治的治療となりうることを示唆される。

BCG 灌流療法にて不応もしくは再発したときに、画像上明らかな病変がない場合は、腎尿管全摘除術の選択に際してより精緻な局在診断が要求される。複数回の分腎尿採取¹²⁾や診断的な尿管鏡検査^{14,15)}を積極

的に行っていく必要があると思われる。特に尿管鏡検査については高感度であることが報告されており¹⁴⁾、特異度が低いことは問題になるものの、近年の光学システムの進歩によりさらなる正診率の向上が期待できる。なお、反対側の腫瘍併存の頻度は比較的低く、2 ~ 6% と報告されており^{16,17)}、片側に病変が確認された場合に早期に腎尿管全摘除術を選択することは妥当と考えられる。

今回のべ 37 コース施行のうち、31 コースで日本株、6 コースで Connaught 株を用いた。ほぼ全例で 1 コース目に日本株を使用し、Connaught 株は再発症例の 2 コース目以降で使用される例が多かったため、両者の治療効果の比較検討は行っていない。

また、注入する BCG の濃度については、諸家の報告でも 0.8 ~ 2.4 mg/ml と統一されておらず⁹⁾、奏功率との関連性も示されていない。われわれの症例においても、VUR 再現に必要な溶媒の量により濃度は 0.3 ~ 0.8 mg/ml と一定していないが、諸家の報告よりも低濃度で同等の成績が得られている。しかし、0.3 mg/ml の投与では 8 コース中 7 コースで再発を生じており、適正な濃度については今後の検討が必要である。

結 語

上部尿路上皮内癌に対する BCG 灌流療法は、長期の経過観察下でも有効な治療法と思われる。しかし、1 コース終了後の不応例や再発例では浸潤性腫瘍への進行リスクが高く、即時の腎尿管全摘除術が望まれる。

文 献

- Herr HW: Durable response of a carcinoma in situ of the renal pelvis to topical bacillus Calmette-Guérin. J Urol **134**: 531-532, 1985
- Studer UE, Casanova G, Kraft R, et al.: Percutaneous bacillus Calmette-Guérin perfusion of the upper

- urinary tract for carcinoma in situ. *J Urol* **142** : 975-977, 1989
- 3) Sharpe JR, Duffy G and Chin JL : Intrarenal bacillus Calmette-Guérin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *J Urol* **149** : 457-460, 1993
 - 4) Nishio Y, Yamamoto N, Komeda H, et al. : Bacillus Calmette-Guérin instillation treatment for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *BJU Int* **85** : 799-801, 2000
 - 5) Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, et al. : Bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* **38** : 701-705, 2000
 - 6) Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al. : Intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation of for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* **59** : 53-57, 2002
 - 7) Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, et al. : Long-term experience with bacillus Calmette-Guérin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* **168** : 1381-1385, 2002
 - 8) Miyake H, Eto H, Hara S, et al. : Clinical outcome of bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Int J Urol* **9** : 677-680, 2002
 - 9) Hayashida Y, Nomata K, Noguchi M, et al. : Long-term effects of bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma on situ of upper urinary tract. *Urology* **63** : 1084-1088, 2004
 - 10) Yokogi H, Wada Y, Mizutani M, et al. : Bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Br J Urol* **77** : 676-679, 1996
 - 11) Okubo K, Ichioka K, Terada Y, et al. : Intrarenal bacillus Calmette-Guérin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract : long-term follow-up and natural course in cases of failure. *BJU Int* **88** : 343-347, 2001
 - 12) Yuasa T, Tsuchiya N, Narita S, et al. : Radical nephroureterectomy as initial treatment for carcinoma in situ of upper urinary tract. *Urology* **68** : 972-975, 2006
 - 13) Robert C : Urothelial Tumors of the Upper Urinary Tract. In : Campbell-Walsh Urology. Edited by Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. 9th ed, pp 1645-1647, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007
 - 14) Chen GL, El-Gabry EA and Bagley DH : Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma : the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* **164** : 1901-1904, 2000
 - 15) Blute ML, Segura JW, Patterson DE, et al. : Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. *J Urol* **141** : 1298-1301, 1989
 - 16) Harris AL and Neal DE : Bladder cancer-field versus clonal origin. *N Eng J Med* **326** : 759-761, 1992
 - 17) Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, et al. : Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* **65** : 279-283, 2005

(Received on January 12, 2011)

(Accepted on April 1, 2011)