

上部尿路上皮腫瘍に対する BCG 灌流療法の経験

福井医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡田謙一郎教授)

森 啓高, 宮地 文也, 高橋 雅彦, 松田 香
塚 晴俊, 和田 修, 青木 芳隆, 秋野 裕信
村中 幸二, 金丸 洋史, 岡田謙一郎

福井医科大学第一病理学教室 (主任: 福田 優教授)

今 村 好 章

INTRACAVITARY BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY FOR UPPER TRACT TRANSITIONAL CELL CARCINOMA

Hiroataka MORI, Bunya MIYAJI, Masahiko TAKAHASHI, Kaori MATSUDA,
Harutoshi TSUKA, Osamu WADA, Yoshitaka AOKI, Hironobu AKINO,
Kouji MURANAKA, Hiroshi KANAMARU, Ken-ichiro OKADA
From the Department of Urology, Fukui Medical School

Yoshiaki IMAMURA
From the First Department of Pathology, Fukui Medical School

Four patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma were treated with bacillus Calmette-Guerin (BCG) via a percutaneous nephrostomy tube or a retrograde ureteral catheter. A 68-year-old female and an 80-year-old male had carcinoma in situ (CIS) in the left upper urinary tract (cases 1 and 2). A man aged 47 had CIS in the left upper urinary tract, bladder, and prostatic urethra (case 3). CIS in the left upper urinary tract was identified in a woman aged 63 with chronic renal insufficiency (case 4). Two patients (cases 1 and 2) responded to this therapy. In the other two patients nephrectomy was performed due to residual tumor. There were extensive tuberculous granulomas in the kidneys. In one resected kidney (case 4) carcinoma had invaded the renal parenchyma.

The reviewed literature showed that BCG perfusion therapy was effective in 71% (27 of 38 renal units) for the upper urinary tract tumors and that there were 5 cases of severe complication, including sepsis in 2, high fever in 2, and ureteral stricture in 1.

Based on the fact that the kidney receives a profuse blood supply and that the renal pelvis and ureter have a thin wall, careful management is mandatory to prevent severe adverse effects and insidious tumor progression.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 257-261, 1996)

Key words: BCG, Upper tract transitional cell carcinoma

緒 言

1976年 Morales ら¹⁾の報告以来, BCG 注入療法は表在性膀胱腫瘍および膀胱上皮内癌 (以下 CIS と略す) の治療と再発予防の有力な方法となった。しかし, 上部尿路上皮腫瘍についての報告は少ない。今回われわれは上部尿路上皮腫瘍4例に対して BCG 灌流療法を施行したので報告する。また2例は腎摘となったため, その病理組織についても検討する。

対 象 と 方 法

対象は47歳から80歳の男性2人, 女性2人。概要は表に示した (Table 1)。

腎盂尿管の BCG (Tokyo 172株) による灌流は, 経皮的に造設した腎瘻または逆行性に腎盂内に留置した尿管カテーテルから行った。前者は Studer²⁾ および山下³⁾の方法を, 後者は Sharpe⁴⁾の方法を参考にした。

まず経皮的に 9 Fr のビッグテイルカテーテルを腎瘻として留置。血尿が消失した後, 順行性に腎盂造影を実施して通過障害と腎への逆流のないことを確認した。また生理食塩水を腎より20ないし 40 cm の高さから滴下し, 腎盂内圧が 20 cm H₂O を越えないことを確かめた。腎盂造設後10日ないし2週間目から, BCG 240 mg を生理食塩水 150 ml に懸濁した液を2時間かけて腎瘻より滴下注入した。これを週1回, 計

Table 1. Characteristics of patients treated with BCG perfusion for upper urinary tract transitional cell carcinoma

No.	症 例	性別	BCG 灌流前診断	BCG 灌流法	要治療の副作用	結 果
1	68歳	女	左上部尿路 CIS 膀胱 CIS の疑い	逆行性 6 回 経皮的 6 回	頻 尿	26カ月再発なし
2	80歳	男	左上部尿路 CIS	経皮的 6 回	なし	16カ月後 細胞診陽性化
3	47歳	男	左上部尿路 CIS 膀胱 CIS 前立腺部尿道 CIS	経皮的 6 回	頻尿, 会陰部痛	左腎尿管全摘 膀胱尿道全摘
4	63歳	女	左上部尿路 CIS	逆行性 6 回	発熱 (39°C 以上)	左腎摘除

6 回実施した。

逆行性に行う場合は, 5 Fr 尿管カテーテルを出血をきたさないように腎盂内に留置した。腎瘻の場合と同様に, 腎への逆流と腎盂内圧の上昇のないことを確認した。BCG 80 mg を40ないし 80 ml の生理食塩水に懸濁した液を30分から1時間で滴下し, 週1回, 計6回行った。

症 例

症 例 1

患者: 68歳, 女性

臨床経過: 1988年8月頻尿を主訴に来院。生検にて膀胱 CIS と診断され BCG 膀胱療法 (80 mg, 計15回) をうけ完全寛解した。その後1990年10月と1991年5月に CIS が再発し, その都度 BCG 膀胱注 (80 mg, 計8回ずつ) を施行し完全寛解がえられた。1992年10月尿細胞診 class V を認めたため, 膀胱粘膜多部位生検を行ったが CIS は認められず, DIP, RP では上部尿路に異常を認めなかった。分腎尿細胞診にて左側より class V を認めたため左上部尿路 CIS と診断した。また, 尿管を閉塞して行った膀胱洗浄液から悪性細胞を認めたため, 膀胱 CIS も完全には否定できなかった。手術を拒否したため, まず逆行性に BCG 灌流療法を6回行った。左側上部尿路から依然として class V が続くため経皮的に腎瘻を造設し, さらに6回 BCG を注入した。BCG 灌流療法中はバルンカテーテルを留置せず, 膀胱にも BCG を作用させた。また INH (isoniazid) を1日 200 mg 投与した。1993年5月治療終了後尿細胞診は陰性化し, 現在まで26カ月再発を認めていない。

症 例 2

患者: 80歳, 男性

臨床経過: 1990年7月肉眼的血尿を主訴に来院。左側壁を中心に3カ所膀胱腫瘍を認めたため, 8月 TUR-Bt を実施。病理組織は TCC, G1, pT1 であった。その後 MMC 膀胱注にもかかわらず4回再発を認め, その都度 TUR-Bt を行った。組織は TCC, G1 ないし G2, pTa ないし pT1 の表在性であった。1993年9月から尿細胞診が陽性化した。膀胱粘膜多部

位生検と前立腺針生検には異常なく, RP にて上部尿路は正常所見であった。分腎尿細胞診で左側から連続して class V を認めたため, 左上部尿路 CIS と診断した。経皮的腎瘻造設術を施行後, 1994年1月から BCG 灌流療法を6回行った。この間膀胱に3-way カテーテルを留置し, 生理食塩水にて灌流した。INH の投与は行わなかった。治療後膀胱および腎盂の尿細胞診は陰性化した。1995年6月の左分腎尿細胞診が陽性化し, 膀胱生検, 連日の分腎尿細胞診などで精査したが陽性所見はなく, 現在外来で経過観察中である。

症 例 3

患者: 47歳, 男性

臨床経過: 1994年3月肉眼的血尿をきたし近医受診。尿細胞診 class V および尿管口からの血尿を認めたため当科紹介となった。RP では左上部尿管に軽度の狭窄像を認めるだけであった。しかし分腎尿では左側から頻回に class V が認められた。膀胱粘膜および前立腺部尿道粘膜の多部位生検にて CIS を認めた。また CT 尿管壁外への浸潤はなかった。以上より左上部尿路, 膀胱, 前立腺部尿道にわたる広汎な CIS と診断した。5月に経皮的に腎瘻を造設し, 6月から BCG を注入した。注入時にはバルンカテーテルは留置しなかった。その後膀胱に貯留した BCG 灌流液を利用して前立腺部尿道を灌流した。すなわち, 先端を閉塞し前立腺部に側孔を開けたバルンカテーテルを留置し, 尿道内を灌流した。BCG 灌流が3回終了した時点で触診上前立腺左葉に硬結を認めたため針生検を実施。前立腺への浸潤が疑われたため, 動注療法 (THP-ADM 50 mg + CDDP 80 mg を両側内腸骨動脈から2回注入) を併用しながらさらに3回 BCG 灌流を行った。再度実施した前立腺針生検で癌細胞の残存を認めたため, 9月に左腎尿管全摘除術, 根治的膀胱尿道摘除術, インディアナパウチ造設術を行った。なお BCG 灌流後膀胱刺激症状が強く, 手術までの1カ月間 INH 300 mg を服用した。病理組織は尿管 (TCC, CIS) (Fig. 1) および前立腺実質内 (TCC, G2>G3) に癌の残存を認めたが, 腎, 膀胱, リンパ節には癌組織を認めなかった。追加療法は行わず, 現在のところ再発を認めない。

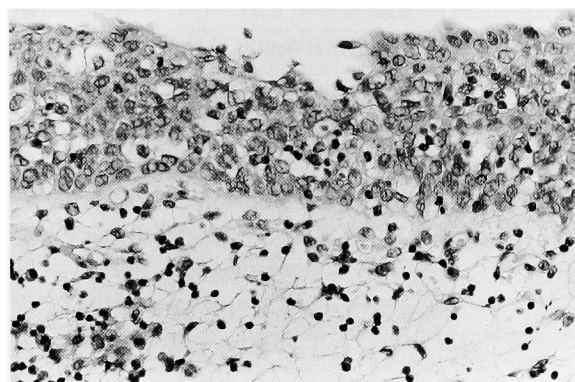


Fig. 1. Residual CIS was found in the left ureter (HE, ×100).

症 例 4

患 者: 63歳, 女性

臨床経過: 1987年より高血圧にて内科で加療され, 1992年10月慢性腎不全として紹介された。1994年3月から肉眼的血尿を認めた。左尿管口から血尿を認め, 分腎尿細胞診で左側から class V, 膀胱粘膜多部位生検は炎症のみであった。また RP では上部尿路に異常所見を認めなかった。以上より左上部尿路 CIS と診断した。血清 Cr=3.3~4.3 mg/dl のため腎保存を考慮し, 逆行性に BCG 灌流を6回行った。バルーンカテーテル留置は行わず, 同時に INH 200 mg を1ヵ月投与した。その後の RP で腎盂内に陰影欠損が認められ, 左側分腎尿細胞診も class V が続いたため, 11月に左腎摘除術を施行した。尿管は可及的に膀胱近くまで摘除した。病理組織は腎盂腫瘍 (TCC, G3>G2, pT3, INFβ pR0, pL1, pV0, pN0) で腎実質への浸潤を認めた (Fig. 2)。腎不全は腎硬化症に基づくものと診断した。術後の透析は不要であった。1995年1月心不全となり, 血液透析を開始した。3月からは CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) を行っている。4月に膀胱内に腫瘍が再発し

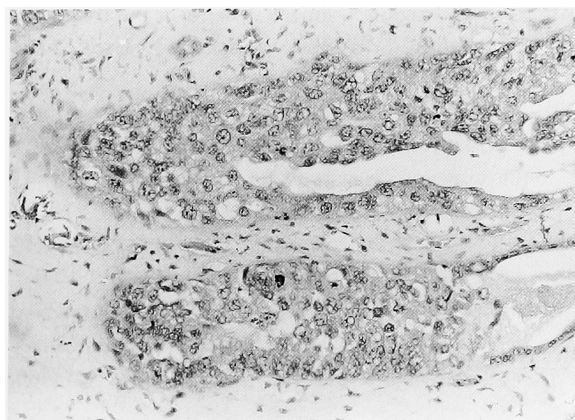


Fig. 2. Renal pelvic carcinoma invaded renal parenchyma. (HE, ×50).

(TCC, G2, pTa), TUR-Bt を行い現在に至っている。

結 果

4例中, 患側尿細胞診が2例で陰性化した。1例は26ヵ月後の現在再発を認めていないが, 他の1例は治療後16ヵ月で患側上部尿路から再度悪性細胞が認められた。他の2例は摘出した患側上部尿路に癌細胞を認めた。

副作用として, 全例に膀胱刺激症状が認められ, 症例1では oxybutynin の投与が必要であった。症例3では会陰部疼痛のため硬膜外留置チューブから鎮痛剤の投与を行ったが, これは尿道内灌流によって引き起こされたものと考えた。発熱は全例に認められたが, 38.5°C 以上の治療を要するものは症例4において1度認められたのみであった。

手術を行った2症例において摘出腎に結核性病変を認めた。症例3においては乾酪化を伴う結核結節を腎実質に広汎に認め (Fig. 3), チール・ニールセン染色にて抗酸菌陽性であった (Fig. 4)。一方, 症例4では腎盂および腎被膜に結核結節が認められたが, チー

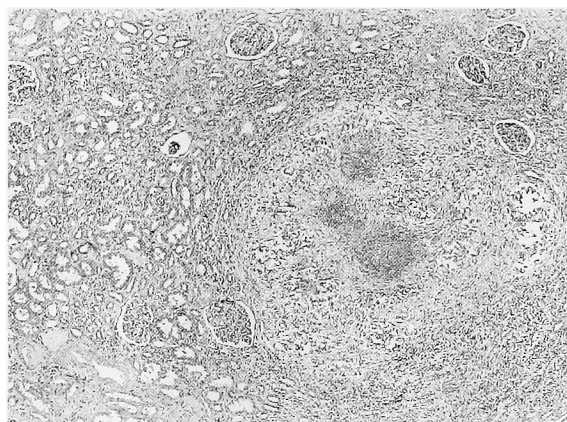


Fig. 3. Tuberculous granuloma in the left kidney (HE, ×13.2).

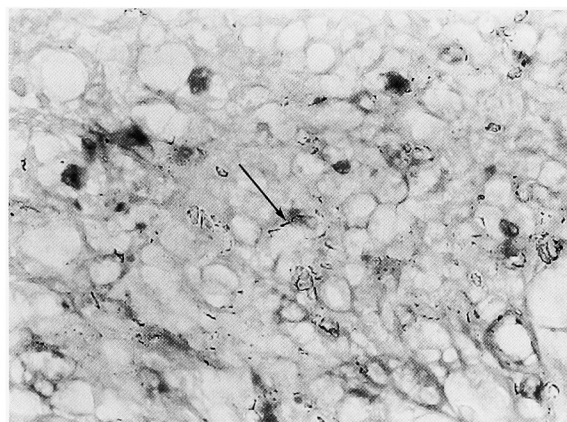


Fig. 4. Staining for acid-fast bacteria was positive (arrow) (Ziehl-Neelsen, ×250).

ル ニールセン染色は陰性であった。

考 察

上部尿路上皮腫瘍に対する治療としては腎尿管全摘除術が最も標準的な治療法である。しかし、単腎例、腎機能障害例、両側例、手術リスクの高い症例においては治療に苦慮することが多い。

Herr⁵⁾ が単腎の腎盂 CIS に対して BCG 療法の有用性を報告して以来、上部尿路上皮腫瘍特に CIS に対して BCG 灌流療法が施行されるようになってきた。とりわけ腎尿管全摘の困難な症例に対してその有用性が期待されている。

われわれが調べた範囲では²⁻⁸⁾、治療的に BCG 灌流を行った上部尿路上皮腫瘍 28 症例 38 renal units (37 renal units CIS) 中 27 renal units (71%) で、3~59カ月の観察期間中に再発を認めていない。補助療法としての有用性の評価は難しいと思われるが、Smith⁹⁾ は経皮的腎盂腫瘍切除後に BCG 療法を受けた 5 例中 1 例しか再発しなかったのに対し、BCG を投与されなかった 4 例中 3 例が再発したとし、その有用性を示唆している。以上のことから、BCG 灌流療法は上部尿路上皮腫瘍ことに CIS に対する治療として、BCG 膀胱療法と同等の有用性があると思われる。

われわれの症例 1 は患者本人が手術を拒否したため、症例 2 は年齢と全身状態を考慮して、また症例 4 は腎機能低下のために BCG 灌流療法を行った。症例 3 においては当初左上部尿路から前立腺部尿道に至る CIS と考え、臓器温存を目的として BCG を使用した。有効例は 2 例で (症例 1, 2)、症例 2 は 16 カ月目に尿細胞診が 1 度陽性化した。

今回の経験から、上部尿路 CIS に対して BCG 灌流療法は一定の有用性を有していると思われる。しかし、その副作用について十分に検討されたとはいえない。Lamm¹⁰⁾ は膀胱腫瘍に対する BCG 注入療法 2,602 例について合併症を検討し、頻度は低いが 10 例 (0.4%) の敗血症と少なくとも 7 例の死亡例を報告している。上部尿路に対して治療的、予防的に BCG 灌流療法を施行した 60 例につき、合併症を検討した^{2-9, 11-14)} 軽度の発熱や、膀胱刺激症状は多くの症例で認められるが、重篤なものは 5 例に認められた。うち 2 例は敗血症で、また他の 2 例は 39°C 以上の高熱で治療を中止している。1 例に尿管狭窄を認め部分切除している。腎機能障害および腫瘍の播種は認められていない。

Bellman¹⁴⁾ は 16 症例の上部尿路腫瘍に対し BCG 療法を行い、生検で 4 例の腎組織に結核結節を認めた。われわれの 2 症例 (症例 3, 4) においても結核結節が認められ、特に症例 3 ではチール ニールセン

染色で抗酸菌陽性であった。Bellman は BCG granulomatosis の意義は不明であるとしている。しかし、BCG 膀胱療法 16 カ月後に結核性脊椎炎をきたした症例¹⁵⁾ も報告されている。腎が膀胱よりもはるかに血流に富んだ臓器であることを考えれば、注入直後の敗血症や遅発性の臓器結核に対して十分な注意が必要と思われる。BCG 膀胱療法の際、INH の予防的投与を勧める意見もある¹⁶⁾ 上部尿路の BCG 灌流療法において INH の予防的投与はほとんど行われていないが、今後検討される余地がある。

最近、膀胱 CIS に対する BCG 膀胱後に病勢が進行し不幸な転帰をとる症例が報告されてきている¹⁷⁾ 腎盂尿管壁は膀胱に比べて薄く、上部尿路 CIS に対して BCG 灌流療法を行う際には、潜在性の進行に対し注意深い経過観察が重要と思われる。われわれの症例 4 も当初は CIS と考え BCG 灌流を施行したが、摘出標本では腎実質内へ進展していた。

今回われわれは文献²⁻⁴⁾ をもとに BCG 投与を行ったが、動物実験¹⁸⁾ とは異なり腎に広汎に結核性病変を認めた。至適投与量、投与期間、投与経路についてもさらに検討する必要があると思われる。

結 語

1. 上部尿路上皮腫瘍 4 例に対し経皮的腎瘻造設後または逆行性に BCG 灌流療法を行い、2 例に有効であった。
2. 腎摘となった 2 例には広汎に結核性病変が認められた。
3. 腎摘した 1 例では腫瘍が腎実質内へ浸潤していた。
4. 腎血流量、腎盂尿管壁の薄さを考慮して、上部尿路 BCG 灌流療法の際には合併症、癌の進行に関し慎重な対処が望まれる。

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) 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
- 3) 山下修史, 金武 洋, 斉藤 泰, ほか: 上部尿路上皮内癌の治療. *西日泌尿* **56**: 642-646, 1994
- 4) Sharpe JR, Duffy G and Chin JL: Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *J Urol* **149**: 457-460, 1993
- 5) Herr HW: Durable response of a carcinoma in situ of the renal pelvis to topical bacillus Calmette-

- Guerin. *J Urol* **134**: 531-532, 1985
- 6) 水谷雅巳, 角博二郎, 丸山理留敬, ほか: BCG 灌流が有効であった上部尿路上皮内癌. *臨泌* **48**: 428-431, 1994
 - 7) 永吉純一, 大園誠一郎, 米田龍生, ほか: BCG 注入療法後に重篤な合併症を呈した2例. *西日泌尿* **56**: 1579-1583, 1994
 - 8) 志村英俊, 谷口哲也, 池田伊知郎, ほか: BCG 療法を施行した両側上部尿路および膀胱上皮内癌の1症例. *泌尿器外科* **7**: 1191-1193, 1994
 - 9) Smith AD, Orihuela E and Crowley AR: Percutaneous management of renal pelvic tumors: a treatment option in selected cases. *J Urol* **137**: 852-856, 1987
 - 10) Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, et al.: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* **147**: 596-600, 1992
 - 11) 青 輝昭, 遠藤忠雄, 塩川英史, ほか: 単腎に発生した腎盂腫瘍に対して腎保存手術後 BCG 腎盂内注入療法を行った1例. *泌尿紀要* **39**: 463-465, 1993
 - 12) Ramsey JC and Soloway MS: Instillation of bacillus Calmette-Guerin into the renal pelvis of a solitary kidney for the treatment of transitional cell carcinoma. *J Urol* **143**: 1220-1222, 1990
 - 13) Schoenberg MP, van Arsdalen KN and Wein AJ: The management of transitional cell carcinoma in solitary renal units. *J Urol* **146**: 700-703, 1991
 - 14) Bellman GC, Sweetser P and Smith AD: Complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin after percutaneous resection of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* **151**: 13-15, 1994
 - 15) Fishman JR, Walton DT, Flynn NW, et al.: Tuberculous spondylitis as a complication of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* **149**: 584-587, 1993
 - 16) Rawls WH, Lamm DL, Lowe BA, et al.: Fatal sepsis following intravesical bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer. *J Urol* **144**: 1328-1330, 1990
 - 17) 齊川茂樹, 西淵繁夫, 秋野裕信, ほか: BCG 膀胱療法後急速に病勢が進行した膀胱癌3症例の検討. *西日泌尿* **57**: 260-263, 1995
 - 18) Mukamel E, Layfield LJ, Hawkins RA, et al.: The effect of bacillus Calmette-Guerin on the urinary system of pigs. *J Urol* **139**: 165-169, 1988
- (Received on August 29, 1995)
(Accepted on December 11, 1995)