

膀胱上皮内癌に対する BCG 40 mg 6 回膀胱腔内注入療法 of 検討

浜松医科大学泌尿器科 (主任 : 大園誠一郎教授)

麦谷 莊一, 永田 仁夫, 高山 達也, 大園誠一郎

聖隷三方原病院泌尿器科 (部長 : 永江浩史)

伊藤 寿樹, 丸山 哲史, 波多野伸輔, 永江 浩史

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG : TOKYO 172 STRAIN) INSTILLATION FOR CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER: RESULTS WITH 6 SUCCESSIVE INSTILLATIONS OF 40 MG BCG

Soichi MUGIYA, Masao NAGATA, Tatsuya TAKAYAMA and Seiichiro OZONO

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

Toshiki ITO, Satoshi MARUYAMA, Shinsuke HADANO and Hiroshi NAGAE

From the Department of Urology, Seirei Mikatahara General Hospital

We performed a study to evaluate the usefulness of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG : Tokyo 172 strain) instillation on carcinoma in situ (CIS) of the bladder. Between 1998 and 2003, 43 patients were treated for CIS of the bladder with a median follow-up period of 45 months (range : 12 to 69 months). The patients (35 males and 8 females) ranged in age from 45 to 89 years (average : 67.5 years). They underwent intravesical instillation of 40 mg of BCG once a week for 6 weeks. A complete response (CR) was achieved in 83.7% of the patients. Among these patients, 97.2% and 70.7% remained recurrence-free during follow up for one year and three years, respectively. The median duration of CR was 31.5 months. Although total cystectomy was performed on 1 patient, none of the patients died of bladder cancer. Adverse effects included bladder irritability in 48.8%, pyuria in 46.5%, gross hematuria in 18.6%, and fever (temperature over 37.5°C) in 9.3%. No clinically significant side effects were observed.

These results indicate that intravesical instillation of BCG at a dose of 40 mg given 6 times was as effective as the routine dose of 80 mg, and could decrease systemic adverse effects such as high fever.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 469-473, 2004)

Key words : BCG, Carcinoma in situ, Bladder cancer, Tokyo 172 strain, Low dose

緒 言

表在性膀胱癌に対する Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱腔内注入療法は, 1976年に Morales ら¹⁾ の報告以来, その有用性が数多く報告されてきた。また近年, 膀胱上皮内癌 (CIS) に対する治療として BCG 膀胱腔内注入療法の有効性についての報告も多い²⁻⁴⁾

本邦では BCG ワクチン (東京172株) 80 mg を週 1 回計 8 回連続注入が一般に施行されているが⁵⁾, 副作用も多く重篤な合併症も報告されている^{6,7)}

今回われわれは, 膀胱 CIS に対して 1 回投与量を 40 mg とし週 1 回計 6 回連続注入を原則とした BCG 膀胱腔内注入療法を行い, その有効性と安全性につい

て検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1998年4月から2003年12月までの間に, 聖隷三方原病院泌尿器科において, ランダム生検により病理組織学的に膀胱上皮内癌と診断され, その治療目的に BCG を投与し, 経過観察期間を1年以上有する43例について検討した。CIS は Primary CIS と Secondary CIS (続発性および随伴性 CIS) に分類⁸⁾して評価した。

過去に BCG 注入療法を受けているもの, 活動性の結核病変を有するかあるいは抗結核剤の治療を受けているもの, 活動性の重複癌を有するもの, 強度な膀胱刺激症状のため薬剤注入が不可能なもの, 心肺機能,

腎機能、肝機能、骨髄機能などの高度の障害を有するものは対象より除外した。

使用した BCG は東京 172株で、投与方法は BCG 40 mg を生理食塩水 40 ml に懸濁し、経尿道的に膀胱腔内に注入した。注入後約 2 時間保持するように指導し、週 1 回、計 6 回連続注入を原則とした。副作用が強度の場合には投与間隔を 1～2 週間延長した。なお随伴性 CIS では、表在性膀胱癌に対して TUR-Bt を施行後 2 週間の期間をあけて BCG 投与を開始した。

治療効果判定は最終注入終了 1 カ月後に、膀胱鏡検査・尿細胞診検査・ランダム生検を施行し、膀胱癌 CIS の治療効果判定基準⁹⁾に準じて評価した。

実測非再発率は Kaplan-Meier 法により算出し、ログランク法にて統計学的検定を行った。また比較する群間の差の検定は χ^2 検定を用いた。

結 果

患者背景を Table 1 に示す 男女比は 35 対 8、年齢は 45～87 歳で平均 67.5 歳であった。CIS の分類は Primary CIS 13 例と Secondary CIS 30 例であった。観察期間は 12～69 カ月で中央値は 45 カ月であった。

抗腫瘍効果は Primary CIS 13 例中 CR が 11 例 (84.6%)、NC が 4 例で、Secondary CIS 30 例中 CR

Table 1. Patient characteristics

No. of Pts	43
Sex (M/F)	35/8
Mean age (range)	67.5 (45-87) years
Group (Primary/Secondary)	13/30
Median follow-up	45 (12-69) months

が 25 例 (83.3%)、NC が 5 例であった (Table 2)。全体の CR 率は 83.7% で、両群間の CR 率に差は認めなかった。

CR であった 36 例中 11 例に膀胱内再発、1 例に新たに尿管癌 (尿路上皮癌) が認められた。CR 持続期間 (中央値) は Primary CIS で 29 カ月、Secondary CIS で 36 カ月であった。全体の CR 持続期間 (中央値) は 31.5 カ月で、両群間の CR 持続期間に差は認めなかった (Table 2)。CR 症例の非再発率は 12 カ月で 97.2%、36 カ月で 70.7% であった (Fig. 1)。Primary CIS と Secondary CIS の間に非再発率に差は認めなかった。膀胱内再発した 11 例の内訳は膀胱 CIS が 5 例、表在性膀胱癌が 6 例 (pT1 : 4 例, pTa : 2 例) であった。CIS 再発の 5 例に対しては BCG の再投与 (40 mg 6 回投与) を行い、表在性膀胱癌 6 例に対しては TUR-Bt を行った。また尿管癌の 1 例 (pT1) は患側の腎尿管全摘除術を施行した。いずれも現在再

Table 2. Treatment out come

Group	No. of Pts	CR (%)	NC (%)	Median duration of CR (months)
Primary	13	11 (84.6%)*	2 (15.4%)	29**
Secondary	30	25 (83.3%)*	5 (16.7%)	36**
Total	43	36 (83.7%)	7 (16.3%)	31.5

* ns (Primary vs Secondary), ** ns (Primary vs Secondary).

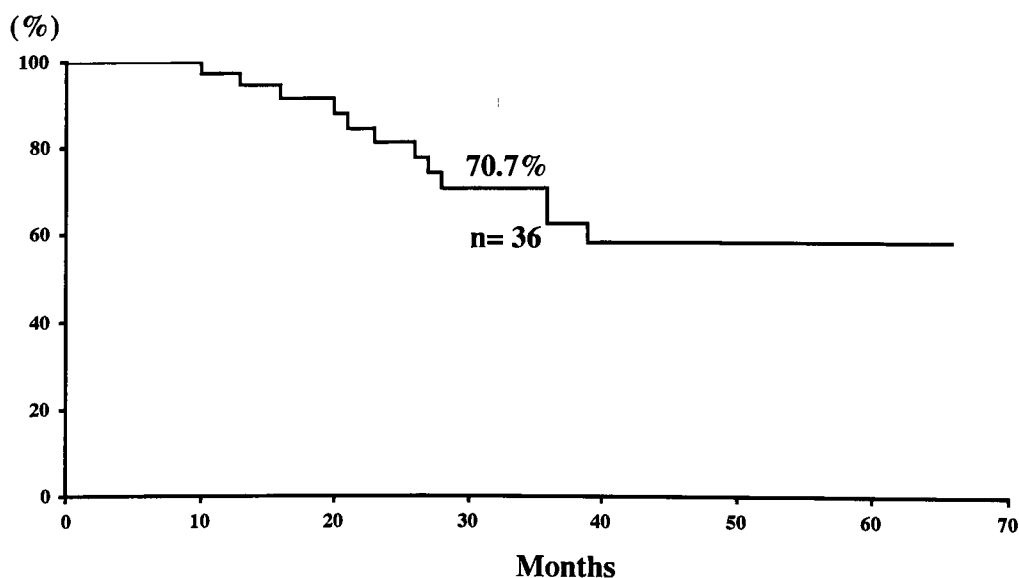


Fig. 1. Recurrence-free rate of CR cases. Among CR cases, 97.2% and 70.7% remained recurrence-free during follow up for one year and three years, respectively.

Table 3. Clinical course

Group	Subsequent BCG instillation		First recurrence	Second recurrence	Current status**	Follow-up (months)
	No. of instillations	Response				
Primary	40 mg×12	CR	pT1	pT3a*	NED	63
Primary	40 mg×6	CR	No	No	NED	40
Secondary	40 mg×6	CR	No	No	NED	50
Secondary	40 mg×6	CR	CIS	CIS	AWD	45
Secondary	40 mg×6	CR	No	No	NED	30
Secondary	40 mg×6	CR	No	No	NED	23
Secondary	40 mg×6	NC	No	No	UNK	21

* Total cystectomy, ** NED: No evidence of disease, AWD: Alive with disease, UNK: Unknown.

発・転移を認めていない (NED).

NC を呈した 7 症例のその後の治療法と治療成績を Table 3 に示す. 7 例中 5 例は再度 BCG 40 mg の 6 回投与を行い CR が得られた. このうち 4 例はその後再発を認めていないが, 残る 1 例はその後 2 度 CIS を再発し現在 BCG 注入療法継続中である. NC 7 例中 1 例は再度 BCG 40 mg の 12 回投与を行い一旦は CR が得られたが, その後再発を繰り返すため膀胱全摘除術を施行した. 摘出標本の病理組織学的深達度は pT3a であった. NC 7 例中残る 1 例は再度 BCG 40 mg の 6 回投与を行い, 生検にて癌を認めなかったが尿細胞診の陰性化が得られなかった. その後精査・加療の承諾が得られぬまま来院せず追跡不能となった.

何らかの副作用は 30 例 (69.8%) に発現し, 頻尿および排尿時痛などの膀胱刺激症状が 21 例 (48.8%) と最も多く, 次いで 50/hpf 以上の膿尿 20 例 (46.5%), 肉眼的血尿 8 例 (18.6%), 37.5°C 以上の発熱が 4 例 (9.3%) に認められた. 副作用の出現の有無と抗腫瘍効果を検討したが (CR vs NC), 両群間に有意差は認めなかった. また投与中止が必要となる重篤な副作用や, 抗結核剤投与や手術を要するような合併症は認められなかった.

考 察

BCG 膀胱腔内注入療法は, Morales ら¹⁾が 1976 年に発表して以来, 各国に広まった. わが国では, 東京 172 株の臨床試験が 1982 年から始まり, 1996 年に保険適応, 翌 1997 年から市販されるようになった.

BCG 株の種類によりその抗腫瘍効果や副作用が異なると考えられるが¹⁰⁾, 本邦における BCG 東京 172 株の標準的な投与方法は, 80 mg を週 1 回計 8 回注入である⁵⁾. しかしながら重篤な有害事象がみられるのも事実である^{6,7)}. 今回われわれは自験例の治療成績と, 文献的に報告された諸家の治療成績を比較することにより, 膀胱 CIS に対する BCG 東京 172 株の至適投与方法についての検討を行った.

大園ら¹¹⁾は BCG 注入療法の有効性と安全性を再

検討するために, 膀胱 CIS に対して 80 mg の 8 回注入群と 40 mg の 10 回注入群の 2 群に分類し, prospective randomized study を行い報告している. この 2 群の比較試験の結果, 抗腫瘍効果, CR 症例の非再発率, 副作用において両群間に差は認められなかった¹¹⁾.

同様に岡根谷ら¹²⁾も BCG 40 mg の 10 回注入療法は 80 mg の 8 回注入療法と比較して遜色のない奏効率が得られたと報告している. 岡根谷らはその後, 1 回投与量を 40 mg とした注入療法の治療成績を検討し, 投与回数を 8 回に減らしても 10 回注入群との間に CR 率および非再発率に差は認めなかったと報告している¹³⁾. その結果 1 回投与量は 40 mg で十分と考えられ, 投与回数についての比較試験が必要であるとしている.

CIS に対する BCG (東京 172 株) の抗腫瘍効果は, 諸家の報告では 1 回投与量が 80 mg の CR 率は 78~84% である^{14,15)}. 一方 1 回投与量が 40 mg の CR 率は, 岡根谷らの報告では 10 回注入群では 85% (11/13)¹²⁾, 8 回注入群では 69% (11/16) で¹³⁾, 大園らの報告では 10 回注入群で 78% (22/28) であった¹⁴⁾.

今回の検討において, 抗腫瘍効果に関しては 40 mg の 6 回投与でも諸家の報告と同程度の抗腫瘍効果を得ることが確認できた. CIS 再発症例 5 例に再度の BCG 注入療法が有効であった. また NC 7 例中 5 例に再度 BCG 40 mg の 6 回投与を行い CR が得られたことより, 無効例や再発 CIS に対してはまず BCG 療法を試み, 2 クールでも無効例や早期の再発例では全摘除術を考慮すべきであると考えられた.

しかしながら BCG 膀胱腔内注入療法は高い治療成績が認められるものの, 高頻度で多様な副作用の出現があり, 大きな課題が残されている¹⁶⁾. 副作用出現頻度は赤座ら⁵⁾の報告によると, 膀胱刺激症状 69%, 発熱 (38°C 以上) 43.7%, 肉眼的血尿 31% であった. 頻度は低いが重篤な副作用症例の報告も多く^{6,7)}, BCG の有効性を維持しながら安全性を向上する至適投与方法の検討が必要と考える.

東京 172 株の投与量に関連した副作用の報告は, 大

園ら¹¹⁾も岡根谷ら¹²⁾も 40 mg 注入群の成績では、副作用の発現頻度は 80 mg 注入群の成績とほぼ同等であったと報告している。

副作用の評価の基準がそれぞれの報告の間で必ずしも一致しているとは言えないが、今回の検討でも膀胱の局所症状（膀胱刺激症状、血尿、膿尿）の発現率は諸家の報告とほぼ同程度であった。しかしながら全身症状（発熱）の発現率や重篤な合併症に関しては、40 mg の 10 回注入群で発熱が 31% にみられ^{12, 14)}、萎縮膀胱や全身倦怠感が共に 4% にみられたとする報告¹²⁾ に比べて、自験例での発現率は明らかに低かった。

同様に高士ら¹⁷⁾も 40 mg 注入群では 80 mg 注入群に比べて、治療を要するような中等度や入院・外科的処置を要するような高度な副作用が有意に少なかったと報告している。また Irie ら¹⁸⁾も投与中止を要するような重篤な副作用は、40 mg 注入群では 80 mg 注入群に比べて有意に少なかったと報告している。これらの報告で共通することは、高士ら¹⁷⁾の投与回数は平均 8.5 回、Irie ら¹⁸⁾の投与回数は 6 回で、自験例と同様に投与回数が少ないことが副作用に影響を与えている可能性が考えられた。

大園ら¹⁹⁾は副作用の出現の有無と抗腫瘍効果を検討した結果、発熱の出現が効果と有意に相関を示したと報告している。自験例においても発熱が positive prognostic factor になり得るか検討したが、そのような結果は得られなかった。

今回の検討は、開始当時にみられた諸家の注入 regimen^{11, 12, 17)} に欧米の投与回数²⁰⁾を参考にして始めたものであり、結果として BCG（東京 172 株）の有効性を損なわず安全性の向上を確認することができた。以上より 1 回投与量は 40 mg で十分と考えられるが、今後さらに低用量および投与回数についての前向き比較試験が必要であると思われる。

結 語

1) 膀胱 CIS に対する BCG（東京 172 株）膀胱腔内注入療法（40 mg 6 回投与）の有効性を確認した。

2) 副作用では発熱の発生頻度が低く、副作用による投与中止例は認めなかった。

文 献

- Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumor. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- Ovesen H, Poulsen A and Steven K: Intravesical bacillus Calmette-Guerin with the Danish strain for treatment of carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* **72**: 744-748, 1993
- Lamm DL: BCG immunotherapy for transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *Oncology* **9**: 947-965, 1995
- Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, et al.: Bacillus Calmette-Guerin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Cancer* **75**: 552-559, 1995
- 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
- 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
- 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
- Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al.: Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* **2**: 8-22, 1995
- 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 膀胱癌取扱規程; 第 3 版. 金原出版, 東京, 2001
- Lamm DL, Meijden PM, 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
- 大園誠一郎, 高島健次, 田中宣道, ほか: 膀胱上皮内癌に対する BCG 注入療法—Randomized study による治療成績の検討— *BCG・BRM 療研会誌* **20**: 95-100, 1996
- 岡根谷利一, 井門慎介, 村田 靖, ほか: 膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法: 40 mg 10 回注入の成績. *臨泌* **45**: 129-132, 1991
- 岡根谷利一, 込山元清, 庭川 要, ほか: 膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の長期成績: 40 mg 8-14 回注入による治療および再発予防効果. *BCG・BRM 療研会誌* **23**: 71-75, 1999
- 大園誠一郎, 影林頼明, 山本広明, ほか: BCG 膀胱内注入療法による CIS 病変の評価方法. *BCG・BRM 療研会誌* **24**: 55-59, 2000
- 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
- 赤座英之: BCG 膀胱内注入療法と副作用. *BCG・BRM 療研会誌* **23**: 59-65, 1999
- 高士宗久, 近藤厚生, 三宅弘治, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法: 低容量投与の検討. *BCG・BRM 療研会誌* **18**: 55-61, 1994
- Irie A, Uchida T, Yamashita H, et al.: Sufficient prophylactic efficacy with minor adverse effects by intravesical instillation of low-dose bacillus

- Calmette-Guerin for superficial bladder cancer recurrence. *Int J Urol* **10**: 183-189, 2003
- 19) 大園誠一郎, 高島健次, 富岡厚志, ほか: BCG 注入療法の効果と副作用の関係. *BCG BRM 療研会誌* **23**: 84-100, 1999
- 20) Lamm DL: BCG immunotherapy for transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *Oncology* **9**: 947-965, 1995
- (Received on February 25, 2004)
(Accepted on April 17, 2004)
(迅速掲載)