

制癌剤注入療法抵抗性の再発性表在性膀胱腫瘍に 対する BCG 膀胱内注入療法

東京医科歯科大学泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

竹内 信一, 木原 和徳, 東 四雄

福井 巖, 大島 博幸

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN INSTILLATION THERAPY FOR RECURRENT SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMAS RESISTANT TO INTRAVESICAL ANTI-CANCER CHEMOTHERAPY

Shin-ichi TAKEUCHI, Kazunori KIHARA,

Yotsuo HIGASHI, Iwao FUKUI and Hiroyuki OSHIMA

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Tokyo strain bacillus Calmette-Guerin (BCG) was instilled in a dose of 80 mg in 40 ml normal saline to the bladder of 8 patients with recurrent superficial bladder carcinoma (Ta, T1, Tis) resistant to mitomycin C and /or adriamycin intravesical instillation chemotherapy. Instillation was performed weekly for 6 weeks and 3 to 4 weeks after the last instillation, the response was assessed by cystoscopy and urine cytology. Patients who achieved complete response underwent monthly maintenance instillation for a year and inspection with cystoscopy and urine cytology every 3 months.

Of the 7 patients who underwent therapeutic instillation, 3 (43%) achieved complete response, and 2 partial response. Two patients with no response had carcinoma in situ of grade 3 anaplasia. Two of the 3 complete responders were free of disease for 11 and 12 months, but another 1 developed intravesical recurrence 13 months later. One patient underwent prophylactic instillation and remained free of disease for 23 months. Side effects included frequency, urgency and pain on urination which were tolerable with anti-analgesics. Two patients underwent total cystectomy because of tumor progression and had typical lesions of prostatic tuberculosis.

(Acta Urol. Jpn. 35: 577-581, 1989)

Key words: Intravesical BCG instillation, Recurrent superficial bladder carcinoma, Resistant to intravesical anti-cancer chemotherapy

緒 言

1975年 Morales らにより表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法¹⁾の有効性が発表されて以後, これを支持する報告が多い. 今回われわれは, 制癌剤注入療法抵抗例を対象として BCG の注入療法を試み, その有用性を検討したので報告する.

対象および方法

1985年5月より1986年11月までの間に再発を認め, 主として mitomycin-C (MMC) や adriamycin (ADM) による制癌剤注入療法に抵抗性を示した表在

性膀胱腫瘍8例を対象とした. 7例は治療目的であるが, 1例は再発予防目的にて行った. 8例の概要は Table 1 のごとくであるが, BCG 注入療法前の再発率は患者当り 0.7~4/year (平均 1.3) と高率であった²⁾. 7例の治療注入群の腫瘍病理所見を Table 2 に示すが, 上皮内癌 (CIS) が2例, 組織学的異型度

Table 1. Characteristics of 8 patients

Age (yrs.)	Averaged 65 (49-82)
Male : Female	7 : 1
Prior recurrence rate	Averaged 1.3 (0.7-4.0)
(/pt/yr)	

Table 2. Histopathological and cytological findings (n=7)

T-classification	pTis (CIS)	: 2
	pTa	: 3
	pT1	: 2
Grade	G1	: 2
	G2	: 3
	G3 (CIS)	: 2
Number of visible tumors	solitary	: 2
	multiple	: 3
Urine cytology	positive	: 5
	negative	: 2

(before starting BCG therapy)

は G2, G3 が全体の 70%, および乳頭状腫瘍で多発性であったものは全体の約40%であった。尿細胞診は70%に陽性であった。BCG 注入療法前の治療歴としては TUR の他に 4 例が温水療法, 光学的療法³⁾, あるいは放射線療法を, そして 8 例全例が MMC と ADM 単独又は併用注入療法を受けていた (Table 3)。

Table 3. Prior treatment

Hyperthermic Bladder Irrigation	: 1
Photodynamic Therapy	: 1
Radiation Therapy	: 2
Intravesical Chemotherapy (MMC and/or ADM)	: 8

BCG の注入は Fig. 1 のごとくであるが, 注入前の水分摂取を制限し, 注入後約 2 時間は膀胱内に保持するように指示した。効果判定は6回の注入後4週以内に尿細胞診, 膀胱鏡にて行った。complete response (CR) は尿細胞診が陰性化し, 膀胱鏡にて明らかな腫瘍を認めない場合, CIS は尿細胞診の陰性化により, そして partial response (PR) は膀胱鏡検査により, 腫瘍の大きさが 50% 以下に縮小した場合とした。CR を得た場合, BCG の注入を月 1 回 1 年間継続することとし, 3 カ月毎に尿細胞診, 膀胱鏡を実施して再発の有無をチェックした。

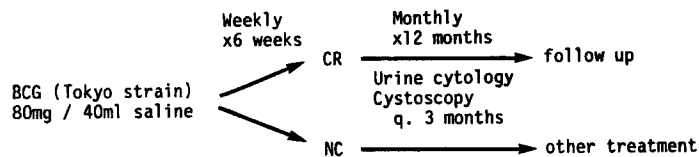


Fig. 1. BCG treatment protocol

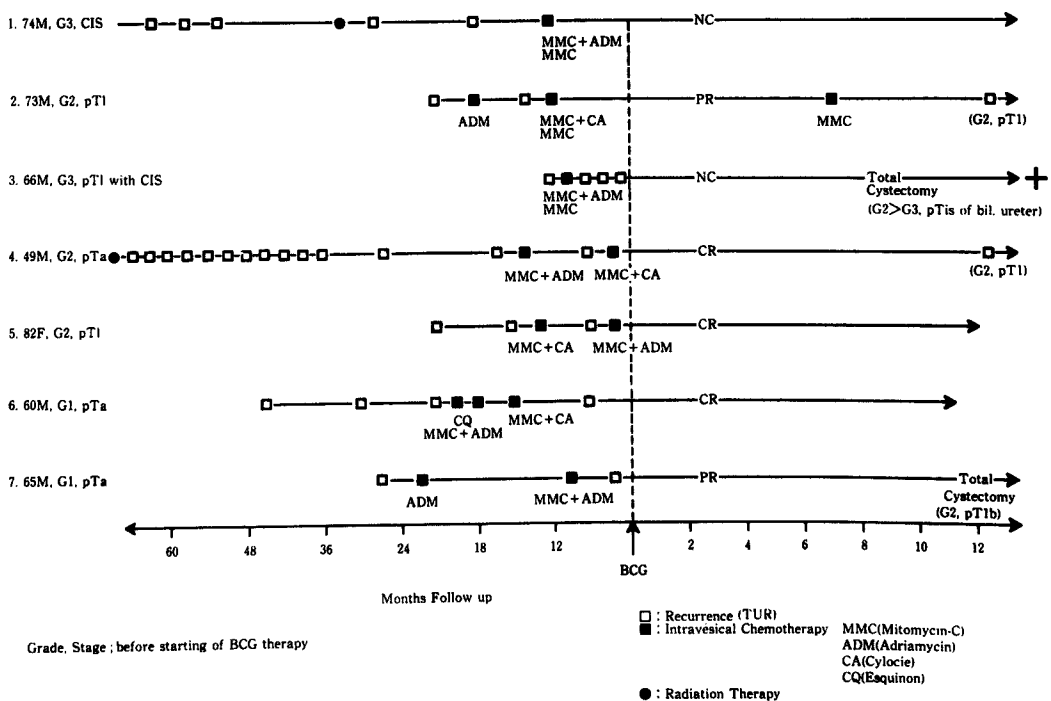


Fig. 2. Clinical histories of patients before and after BCG therapy (therapeutic group)

結 果

1) BCG 注入療法の効果

治療注入の成績は Fig. 2 に示す通り, 7 例中 3 例が CR で, PR と NC がそれぞれ 2 例であった。CR 3 例のうち症例 4 は前治療歴として放射線療法(ラドン針組織内照射), 温水療法, 制癌剤注入療法を施行したにもかかわらず17年間に14回再発を繰り返した G2, pTa 症例であるが13カ月目に再発をきたしたため TUR を施行した。病理組織学的に G2, pT1 とやや stage の進んだ腫瘍であった。症例 5 と 6 は各々 3 年間に 3 回および 6 年間に 5 回再発をくり返した G2, pT1 と G1, pTa のケースであるが, BCG の治療開始後それぞれ12カ月と11カ月 CR を維持している。PR は 2 例であるが, 症例 7 (G1, pTa) は BCG 治療終了後再び腫瘍増大が著明であったため膀胱全摘を施行した。病理組織学的に腫瘍は乳頭状, 多発性, G2, pT1b で腫瘍の変性, 壊死などはほとんどみられなかった。症例 2 (G2, pT1) は多発性のため膀胱全摘を勧めたが拒否したため, MMC 注入にて経過観察12カ月後に TUR を施行した。病理組織学的には G2, pT1 であった。NC は 2 例であるが, BCG 注入療法前の病理組織所見はいずれも pTis であった。症例 1 は高齢で performance status も悪く, 浸潤癌に進展していないため経過観察中である。症例 3 は尿細胞診が陰性化せず, また生検にて膀胱頸部～前立腺部に腫瘍を認めたため膀胱全摘を施行したが術後14カ月で肺・肝・後腹膜リンパ節転移にて癌死した。本症例の病理組織学的所見では膀胱内に dysplasia を, 両側下部尿管に pTis を認めるのみであった。従って, 転移は初回治療時の pT1 によるものと考えられた。

また, 予防注入の 1 例は前治療歴として 6 回の TUR に加え MMC の単独ならびに MMC・ADM

の併用膀胱注, および光力学的療法を受けたにもかかわらず 4 年間に 6 回再発をくり返した G2, pT1 症例であるが, 計17回の BCG 注入療法後 23カ月の現在, 再発を認めていない。

2) ツベルクリン皮内反応

ツベルクリン皮内反応を治療開始前後に全例に行ったところ, 7 例は注入前後とも陽性であったが, 1 例は治療前陰性であったものが治療開始後 3 週には陽性となった。

3) 副作用 (Table 4)

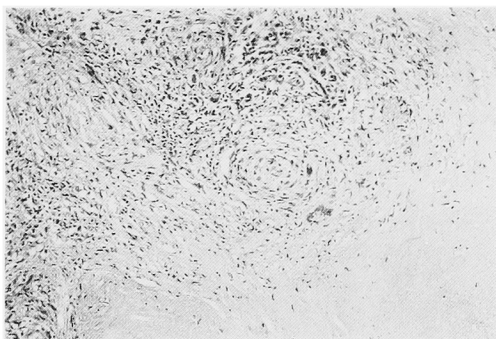
BCG 注入の副作用としては頻尿, 尿意切迫, 排尿時痛といった膀胱刺激症状を 8 例全例に認めたが, 消炎鎮痛剤の坐薬もしくは内服にて治療の継続が可能であった。1 例には VUR を認めたが, IVP 上腎盂腎杯の異常はなかった。また, BCG 療法後に膀胱全摘した 2 例の前立腺に結核病変を認めた。1 例は focal であったが, 1 例ではかなり diffuse であった。Fig. 3 に症例 7 の前立腺組織 (H.E. 染色) を示す。乾酪壊死, 類上皮細胞, ラングハンス型巨細胞などを認め, 菌体は検出されなかったが結核病巣と考えられた。

Table 4. Side effects and complications

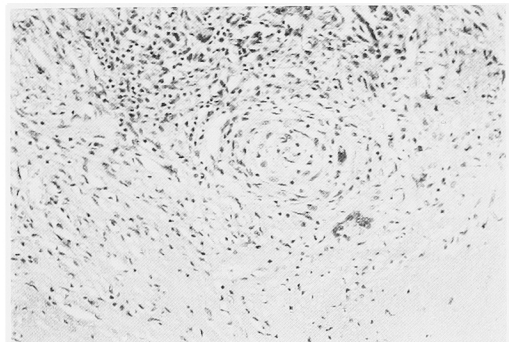
Urgency and/or Frequency	8 / 8
Pain on urination	8 / 8
VUR	1 / 8
Tuberculosis of prostate	2 / 8

考 察

表在性膀胱腫瘍は経尿道的切除 (TUR) による膀胱保存的治療が有効で一般的には予後良好であるが, これらのうち膀胱内再発を繰り返すものは浸潤癌への進行や転移の発生など, いわゆる悪性進展をきたす頻度が高いことが知られている^{2,4,5)} なかでも CIS の



(H.E. stain×20)



(H.E. stain×50)

Fig. 3. Prostatic tuberculosis seen in patient who underwent total cystectomy

悪性進展のリスクは高い⁶⁾。それ故、このような悪性度の高い表在性膀胱腫瘍に対しては TUR 後の種々の補助的治療—なかんずく制癌剤の注入療法—が考慮され試みられている⁷⁻⁹⁾。われわれの教室においても再発性表在膀胱腫瘍に対して MMC と ADM の併用注入療法を試み比較的良好な成績を得ている¹⁰⁾。しかしながら、これら制癌剤の注入療法の効果にも限界があり、このような場合、膀胱全摘術が考慮されねばならない。しかし、対象の身体状況などによっては根治手術が不能の場合があり、新たな膀胱保存的療法の開発が望まれるゆえんである。

表在性膀胱腫瘍に対するこれまでの BCG 注入療法の報告を Table 5 にまとめたが¹¹⁻¹⁴⁾、これら報告例の CR 率は51-79%と比較的良好で、その効果持続期間も10.9カ月～19カ月であり、特に CIS に対して良好であるとするものが多い^{11,12,15,16)}。しかし、われわれの結果は CIS は2例共、著効を得ることはできず、また7例全体を通してみても CR 率が43%とやや低かった。諸家の報告をみても制癌剤の注入療法の既往がある場合には CR 率は低下することが知られているが、その理由は明らかではない。一方、BCG 注入療法の合併症として今回、膀胱全摘した2例のいずれにも前立腺結核を認めた。これまで副睾丸結核の報告はみられるが、前立腺結核については明らかな記載がない¹⁷⁾。また、BCG 注入療法後の膀胱に肉芽腫病変を、前立腺に肉芽腫性前立腺炎を認めたとする報告があるが¹⁷⁾ これら肉芽腫性前立腺炎として報告されているものの一部は前立腺結核かも知れない。したがって、BCG 注入療法は高齢者や免疫の低下したものに施行する場合には尿路結核の発生に十分留意する必要があると思われる。

Table 5. Therapeutic BCG treatment for bladder tumor

Reference		Total No.pts.	CR	
			case	%
Douville and associates	(1978)	6	4	67
Morales and associates	(1981)	17	10	59
Lamm and associates	(1982)	22	16	73
Brasman	(1982)	19	15	79
Kelly and associates	(1985)	23	16	70
deKernion and associates	(1985)	41	21	51
Schehammar and associates	(1986)	28	20	71
Jitsukawa and associates	(1987)	31	23	74
Present study	(1987)	7	3	43

結 語

Tokyo 株を用いての BCG 注入療法を制癌剤抵抗

性の表在膀胱腫瘍 8 例に試み、以下の結果を得た。

1) 治療注入 7 例中 3 例に CR を得た。効果持続期間は平均11.7カ月であった。予防注入の1例は、種々の前治療が無効であったが BCG 注入療法開始後23カ月再発を認めていない。

2) 副作用は8例全例に膀胱刺激症状を、また膀胱全摘した2例の前立腺に組織学的に結核病変を認めた。

本論文の要旨は1987年12月3日 第452回東京地方会にて発表した。

文 献

- 1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavity bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol **116**: 180-183, 1976
- 2) 横川正之, 福井 聡, 関根英明, 山田拓己, 野呂彰, 根岸壮治, 細田和成, 河合恒雄, 鷲塚 誠, 酒井邦彦, 斉藤 隆, 大和田文雄, 田利清信, 石渡大介, 岡 薫, 血田敏明: 表在性膀胱腫瘍の腔内再発と悪性進展. 日泌尿会誌 **76**: 378-382, 1985
- 3) Hisazumi H, Misaki T and Miyoshi N: Photoradiation therapy of bladder tumors. J Urol **130**: 685-687, 1983
- 4) 丸 彰夫, 辻 一郎, 斯波光生, 大橋伸生, 藤枝順一郎, 大室 博, 川合宏一, 西田 享, 草階佑幸, 大塚 晃, 網野 預, 阿部弥理, 佐藤昭策, 南 茂臣, 鶴田 敦: 5年以上経過した表在性膀胱腫瘍症例の分析. 日泌尿会誌 **74**: 798-807, 1983
- 5) National Bladder Cancer Collaborative Group (NBCCA): Surveillance, initial assessment, and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. Cancer Res **37**: 2907-2910, 1970
- 6) Fukui I, Yokokawa M, Sekine H, Yamada T, Hosoda K, Ishiwata D, Oka K, Sarada T, Tohma T, Yamada T and Oshima H: Carcinoma in situ of the urinary bladder: effect of associated neoplastic lesions on clinical course and treatment. Cancer **59**: 164-173, 1987
- 7) Mishina T, Oda K, Murata A, Ooe H, Mori Y, and Takahashi T: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol **114**: 217-219, 1975
- 8) 大森弘之: 表在性膀胱腫瘍, 日泌尿会誌 **75**: 1925-1928, 1984
- 9) Garnick MB, Schade D, Israel M, Maxwell B and Richie JP: Intravesical doxorubicin for prophylaxis in the management of recurrent superficial bladder carcinoma. J

- Urol **131**: 43-46, 1984
- 10) Fukui I, Sekine H, Kihara K, Yamada T, Kawai T, Washizuka M, Ishiwata D, Oka K, Hosoda K, Ikegami S, Sakai K, Ohwada F, Negishi T, Suzuki S, Tohma T and Oshima H: Sequential instillation therapy with mitomycin c and adriamycin for superficial bladder tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* **20** (Suppl): S52-S55, 1987
 - 11) Kelly DR, Ratliff TL, Catalona WJ, Shaniro A, Lage JM, Bauer WC, Haaff EO and Dresner SM: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: effect of bacillus Calmette-Guerin viability on treatment result. *J Urol* **134**: 48-53, 1985
 - 12) deKernion JB, Huang M, Cindner A, Smith RB and Kaufman JJ: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* **133**: 598-601, 1985
 - 13) Schellhammer PF, Ladaga LE and Fillion ME: Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **135**: 261-264, 1986
 - 14) 実川正道, 橋 政昭, 出口修宏, 馬場志郎, 畠亮, 田崎 寛, 中藺昌明: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入治療. *日泌尿会誌* **78**: 822-827, 1987
 - 15) Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, Sogam PC, Oettgen HF and Melamed MR: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **135**: 265-267, 1986
 - 16) 萩原正通, 中藺昌明, 浅野友彦, 塚本拓司, 朝倉博孝, 田所 茂, 林 暁, 山本秀伸, 飯ヶ谷知彦, 西田一巳: 膀胱上皮内癌に対する BCG 膀胱内注入治療の検討 一予報一. *日泌尿会誌* **78**: 1803-1808, 1987
 - 17) Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ and Crispen RG: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* **135**: 272-274, 1986

(1988年5月16日受付)