

根治的膀胱全摘・回腸新膀胱造設術後の上部尿路 CIS に対し経皮的 BCG 灌流療法を施行した 1 例

大林 広輝¹, 三木 淳², 笠井 奏子¹, 田代康次郎¹

都筑 俊介², 坂東 重浩², 石井 元³, 鈴木 鑑⁴

木村 高弘¹, 岸本 幸一², 颯川 晋¹

¹東京慈恵会医科大学泌尿器科, ²東京慈恵会医科大学柏病院泌尿器科

³JR 東京総合病院泌尿器科, ⁴東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科

A CASE OF PERCUTANEOUS BCG PERFUSION THERAPY FOR CIS OF UPPER URINARY TRACT CIS AFTER RADICAL CYSTECTOMY WITH ILEAL NEOBLADDER

Koki ODAYASHI¹, Jun MIKI², Kanako KASAI¹, Kojiro TASHIRO¹,
Shunsuke TSUDUKI², Shigehiro BANDO², Gen ISHII³, Kan SUZUKI⁴,
Takahiro KIMURA¹, Koichiro KISHIMOTO² and Sin EGAWA¹

¹The Department of Urology, Jikei University

²The Department of Urology, Jikei University Kashiwa Hospital

³The Department of Urology, JR Tokyo General Hospital

⁴The Department of Urology, Jikei University Katsushika Medical Center

We report a case of percutaneous bacillus Calmette-Guérin (BCG) perfusion therapy for carcinoma in situ (CIS) of upper urinary tract after radical cystectomy with ileal neobladder. A 42-year-old man underwent radical cystectomy and ileal neobladder diversion due to the recurrence of CIS in prostatic urethra after transurethral resection of bladder tumor 3 times and 2 courses of intravesical BCG therapy. Final pathological findings showed the presence of CIS in the right distal ureteral margin. After the radical cystectomy, our diagnosis was CIS in the right residual ureter, because of positive urine cytology and negative radiographic findings in the upper urinary tract. We performed the percutaneous BCG perfusion therapy for CIS of the right upper urinary tract after the construction of the percutaneous nephrostomy by intentionally inducing hydronephrosis. No recurrence was found after 3 years of BCG perfusion therapy.

(Hinyokika Kiyo 60 : 443-446, 2014)

Key words : Cystectomy, Upper urinary tract CIS

緒 言

上部尿路 carcinoma in situ (CIS) に対する BCG 灌流療法の臨床的位置づけは標準治療ではなく、限られた症例に選択されているが、投与方法、投与量は様々であるものの近年では良好な成績が報告されている¹⁾。

今回われわれは根治的膀胱全摘・回腸新膀胱造設術後の上部尿路 CIS に対する経皮的 BCG 灌流療法を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 43歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2008年6月に肉眼的血尿を主訴に受診し、膀胱鏡で最大径 10 mm 大の多発性有茎性乳頭型腫瘍

を認めた。7月に transurethral resection of bladder tumor (TURBT) 施行した。病理組織診断は urothelial carcinoma (UC), G2>G3, pT1, ly1であった。術後 BCG 膀胱内注入 (コンノート株) 81 mg を週 1 回計 8 回施行した。2009年6月、膀胱内再発を認め TURBT 施行。病理組織診断は, UC, G2>G1, pTa。12月、尿細胞診 class V, 膀胱内に CIS 病変を認めたため、2010年2月より再度 BCG 膀胱内注入療法 (コンノート株) 81 mg を 8 回施行した。尿細胞診陽性が継続し、8月に膀胱内には肉眼的病変を認めず、ランダム生検を施行した。病理組織診断では膀胱内からは癌検出されず、前立腺部尿道のみから CIS が検出された (UC, G3, pTis/pd)。また、同時に施行した逆行性腎盂尿管造影では、両側上部尿路に異常所見認めず、分腎尿細胞診でも両側陰性であった。TURBT 後も尿細胞診陽性のため、BCG 抵抗性前立腺部尿道 CIS と診断し、12月に腹腔鏡下膀胱全摘・

回腸新膀胱造設術を施行した。術中迅速病理組織診断では、両側尿管切除断端および尿道切除断端の癌陰性を確認した。最終病理組織診断では、膀胱内に残存腫瘍なく、前立腺部尿道に CIS を認めた。尿道断端は癌陰性であったが、右尿管断端に CIS を認めた (UC, G3, pTis pd, pN0 (0/26), u-rtis, ur0, RM0)。術後、画像上は上部尿路に腫瘍性病変は認めなかったが、尿細胞診で class V を認めた。膀胱鏡で尿道吻合部に 5 mm 大の有茎性乳頭型腫瘍を認め生検施行し、病理診断は炎症性肉芽腫であった。これより残存右尿管 CIS と診断し、加療目的で 2011 年 2 月入院となった。

入院時現症：身長 170.5 cm, 体重 66.3 kg, 血圧 115/68 mmHg, 脈 72/min, 整。腹部平坦, 軟, そのほか特記すべき異常所見なし。

血液検査所見：特記すべき異常なし。

尿検査所見：特記すべき異常なし。

治療経過：2 月, 全身麻酔下, 腹臥位にて, 右腎瘻造設術を施行した。手術手技は, 尿道カテーテルを新膀胱に挿入し, 生理食塩水を新膀胱内に充満, さらに利尿剤を投与することで人工的に水腎症を発症させ, 右腎盂に 7 Fr pig tail カテーテルを留置した。順行性尿路造影を行い, 尿路外へ漏出がないことを確認した。右腎盂, 尿管に陰影欠損像は認めなかった。腎瘻造設 1 週間後, BCG 灌流療法として (コンノート株) 81 mg を生理食塩水 150 ml に溶解し, 腎より 20 cm の高さから右腎瘻を介し, 2 時間かけて注入。この際, 新膀胱内に BCG 灌流液が貯留しないよう, 新膀胱内に尿道カテーテルを留置した。

週 1 回計 6 回施行。合併症として 4 回目の時に 38°C 台発熱あるも, piperacillin 投与により 2 日後に解熱。計 6 回の灌流終了し, 1 週間後の右腎盂尿, 膀胱尿細胞診で陰性化を認めた。2 週間, 1 カ月後も尿細胞診陰性は継続した。膀胱全摘・回腸新膀胱造設術後 3 年, 尿細胞診は陰性, 画像上再発, 転移は認めていない。

考 察

膀胱全摘術後の上部尿路再発は 2 ~ 7 % と報告されている²⁾。

Herr らは BCG 膀胱内注入療法が有効であった膀胱 CIS 症例 66 例のうち 19 例 (29%) に治療後 13 ~ 30 カ月で下部尿管に CIS を認め, また CIS を伴う浸潤性膀胱癌 105 例に対して膀胱全摘を行い, 摘出標本の 37 例 (35%) から下部尿管に CIS を認めたとしている³⁾。

上部尿路 CIS の診断基準で確立されたものはないが, ①自然尿細胞診陽性, ②膀胱多部位生検陰性, ③上部尿路画像診断で異常なし, ④ 2 回以上の分腎尿細胞診陽性である 4 つのことを満たすものを主とする報告が多い⁴⁾。最近では尿管鏡所見を診断基準にしている

という報告もある⁵⁾。本症例では, 画像上明らかな腫瘍性病変がないこと, 回腸新膀胱尿細胞診が陽性, 病理で右尿管断端が上皮内癌陽性であることから右上部尿路上皮内癌と診断した。

AUA, NCCN とともにガイドラインで上部尿路 CIS に関する記載はなく, EAU ガイドラインでは上部尿路 CIS に対する標準的治療は腎尿管全摘とされている。補助療法として両側病変, 単腎, 腎機能低下, 手術困難例に対しては BCG 灌流療法が記されている⁶⁾。上部尿路 CIS に対する BCG 灌流療法の報告は増えつつあるが, 治療効果は確立されたものではない。本症例は膀胱全摘, 回腸新膀胱による尿路変向後であること, 若年で腎機能維持を望みたいこと, BCG 膀胱内注入療法で膀胱内病変は治療が奏効していたことから, 患者と十分な相談のうえ, BCG 灌流療法を選択した。

実際, 膀胱全摘, 新膀胱造設後の腎尿管全摘術は, 癒着や導管, 新膀胱の処置など, さまざまな困難が想定される。われわれの調べた限り, 膀胱全摘術, 回腸新膀胱造設後上部尿路 CIS に対し BCG 灌流療法を施行した報告は本症例が本邦初と思われる。

BCG 灌流療法の投与経路については, ①経皮的腎瘻, ② DJ カテーテル留置により VUR を介するもの, ③逆行性尿管カテーテルによるものがある (Table 1)。本症例では, 確実な注入が可能であること, 回腸新膀胱造設後逆行性に尿管カテーテル挿入が困難なことから腎瘻造設を選択した。上部尿路の BCG 灌流療法に関して, 諸家の報告では, 投与濃度, 投与量, 投与速度, 投与経路について, それぞれ定まったものはない (Table 2)。Studer らは, 生理食塩水 150 ml に BCG 360 mg を溶解し, 腎より 20 cm の高さから 2 時間かけての注入を週 1 回, 計 6 回施行するとしている⁸⁾。野俣の本邦の投与方法の検討では平均濃度 0.8 ~ 2.0 mg/ml, 平均 1.43 mg/ml, 平均投与回数 6.97 回であった⁵⁾。本邦では Studer らの投与濃度と比べ低用量である症例が多くみられた。Studer らは 41 腎に順行性で BCG 灌流療法を施行し 37 腎 (90.2%) が有効であると報告している⁸⁾。野俣は 136 腎の検討で初期効果は順行性が 87.9%, 逆行性が 77.8%, DJ

Table 1. Administration route of BCG perfusion therapy for upper tract⁷⁾

注入経路	長所	短所
経皮的腎瘻	確実な注入が可能	腎実質へのダメージ, 後腹膜播種の可能性
DJ カテーテル	注入が容易	上部尿路への注入が不確実
逆行性尿管カテーテル	確実な注入が可能	腎盂内圧の上昇, 患者への侵襲が大きい

DJ : Double J 尿管カテーテル。

Table 2. Reports of BCG perfusion therapy for upper urinary tract CIS^{1,9-17)}

	腎单位数	投与量	投与方法	奏効率 (%)	再発率 (%)	観察期間 (月)
Sharpe	17	120 mg/100 ml	SJ	71	18	11-64
Yokogi	8	80 mg/80 ml	腎瘻, SJ	63	0	10-46
Nishino	6	80 mg/100 ml	SJ, DJ	100	0	9-38
Nonomura	11	80 mg/40 ml	DJ	82	22	NR
Okubo	14	40 mg/50 ml	腎瘻, SJ	64	45	18-82
Irie	13	80-240 mg (1-2 mg/ml)	DJ	100	11	8-97
Miyake	16	80 mg/80 ml	腎瘻, SJ, DJ	81	19	9-90
Hayashida	11	80 mg/100 ml	腎瘻, SJ, DJ	100	50	12-134
Kojima	13	80 mg/40 ml	SJ, DJ	77	27	1-76
Takezawa	35	80 mg/40 ml	DJ	74	12	4-101

DJ: Double J 尿管カテーテル, SJ: Single J 尿管カテーテル.

カテーテルが85.9%と報告しており, 順行性では Studer らの報告と遜色ない. 本邦では回腸新膀胱造設後に腎瘻から BCG 灌流療法を施行した報告がなく, 本症例では膀胱内 BCG 療法の際に発熱, 膀胱刺激症状を認めたため低用量で開始した.

上部尿路の BCG 灌流療法における合併症は, 発熱, 膀胱刺激症状, 血尿, 腰背部痛, 尿管狭窄, 腎結核などがあるが, 重篤なものでは間質性肺炎, 敗血症がある. 抗結核薬の予防的投与は施設ごとに異なるが, 結核感染は施設間に差がない⁵⁾. 本症例では腎盂腎炎によると思われる 38°C 台の発熱を 3 日間認めたが, 発熱時に piperacillin を投与したのみで抗結核薬の投与は行っていない.

腸管を利用した尿路変向術後の上部尿路 CIS 患者に対する BCG 使用の明確な安全性が立証されていないが, 本症例を含めた11症例において, 腸管と BCG が接触することによって生じたと考えられた特別な有害事象の報告はない^{8,18-21)}.

根治的膀胱全摘回腸新膀胱造設術後の上部尿路 CIS に対する経皮的 BCG 灌流療法は, 両側病変, 単腎, 腎機能低下, 手術困難例などに対して, 有用な治療選択の 1 つと考えられた. しかし上部尿路 CIS に対する BCG 灌流療法の長期成績についての十分な報告はなく, 注意深い経過観察が必要である. 今後は投与回数, 間隔, 経路, BCG 濃度など, 安全で治療効果を高める工夫, さらなる症例の蓄積や長期予後の検討が必要であると思われる.

結 語

根治的膀胱全摘・回腸新膀胱造設術後の上部尿路 CIS に対し, 経皮的 BCG 灌流療法を施行した 1 例を若干の文献的考察を加えて報告した.

文 献

- 1) 竹澤健太郎, 中澤成晃, 米田 傑, ほか: 上部尿路上皮内癌に対する BCG 注入療法の検討. 泌尿

器外科 **24**: 899-902, 2011

- 2) Sanderson KM, Gustavo JC, Skinner DG, et al.: Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* **177**: 2088-2094, 2007
- 3) Herr HW and Whitmore WF Jr: Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: incidence, possible pathogenesis and management. *J Urol* **138**: 292-294, 1987
- 4) 大久保和俊, 石戸谷 哲, 前田 浩, ほか: 上部尿路上皮内癌に対する BCG 腎盂内注入療法の治療成績. *日泌尿会誌* **88**: 386-390, 1997
- 5) 野俣浩一郎: 尿路上皮癌に対する BCG 注入療法の最近の話題. *泌尿器外科* **20**: 1433-1447, 2007
- 6) Roupert M, Zigeuner R, Palou J, et al.: GUIDELINES ON UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CELL CARCINOMAS. *Eur Urol* **59**: 584-594, 2011
- 7) 細川幸成, 桑田真臣, 吉川元清, ほか: 上部尿路上皮内癌に対する尿管ステントを用いた BCG 注入療法の経験. *泌尿器外科* **23**: 1529-1533, 2010
- 8) 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
- 9) Sharpe JR, Duffy G, Chin JL, et al.: Intrarenal-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *J Urol* **149**: 457-460, 1993
- 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) Nishino 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
- 12) Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, et al.: Bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma on situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* **38**: 701-705, 2000
- 13) Okubo K, Ichioka K, Terada N, 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
- 14) Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al.: Intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin 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
- 15) Miyake H, Eto H, Hara S, et al.: Clinical outcome of bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Int J Urol* **9**: 677-680, 2002
- 16) Hayashida Y, Nomata K, Noguchi M, et al.: Long-term effects of bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. *Urology* **63**: 1084-1088, 2004
- 17) Kojima Y, Tozawa K, Kawai N, et al.: Long-term outcome of upper urinary tract carcinoma in situ: effectiveness of nephroureterectomy versus bacillus Calmette-Guérin therapy. *Int J Urol* **13**: 340-344, 2006
- 18) 齊藤 純, 加藤大悟, 角田洋一, ほか: 人工的に発生させた水腎症による膀胱全摘・回腸導管造設術後の両側上部尿路上皮内癌の診断と治療. *泌尿紀要* **52**: 573-575, 2006
- 19) 杉山尚樹, 藤田大真, 工藤茂将, ほか: 上部尿路 CIS に BCG 注入療法を施行した回腸導管の 1 例. *むつ病医誌* **14**: 22-23, 2009
- 20) 笹尾拓巳, 田中俊明, 三宅正文: 膀胱全摘術後, BCG 灌流療法を施行した両側上部尿路上皮内癌. *泌尿器外科* **14**: 1153-1156, 2001
- 21) Squires FB, Coakley FV, Berg WJ, et al.: Bilateral renal masses after local bacillus Calmette-Guérin therapy for postcystectomy ureteral cancer. *Abdom Imaging* **24**: 200-201, 1999

(Received on January 23, 2014)

(Accepted on April 28, 2014)