

表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法の検討

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

馬場谷 勝 廣, 大 園 誠一郎, 三 馬 省 二
 平 尾 佳 彦, 岡 島 英五郎, 青 山 秀 雄
 佐々木 憲 二, 小 原 壮 一, 森 田 昇
 平 松 侃, 生 間 昇一郎, 山 田 薫
 岡 本 新 司, 塩 見 努, 丸 山 良 夫

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

KATSUHIRO BABAYA, SEIICHIRO OZONO,
 SHOJI SAMMA, YOSHIHIKO HIRAO,
 EIGORO OKAJIMA, HIDEO AOYAMA,
 KENJI SASAKI, SOICHI OHARA,
 NOBORU MORITA, TADASHI HIRAMATSU,
 SHOICHIRO IKUMA, KAORU YAMADA,
 SHINJI OKAMOTO, TSUTOMU SHIOMI and
 YOSHIO MARUYAMA

Department of Urology, Nara Medical University

Received November 13, 1990

Summary: Between March 1988 and September 1989, 29 patients with superficial bladder cancer (Stages CIS, Ta and T1) were treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG). The patients (23 males and 6 females) ranged in age from 42 to 83 years (average 67.4 years). A suspension containing 80mg of BCG (Tokyo-strain 172) was instilled into the bladder once a week for 8 weeks. Six patients were treated after transurethral resection (TUR-Bt) as prophylaxis. After treatment, all patients indicate no recurrence at this time. The remaining 23 patients with visible bladder tumor were treated as antitumor effect. Of the 11 patients with CIS, 8 patients (72.7%) were proved to be free of disease by random biopsy and urinary cytology. Three patients (27.5%) had no evidence of CIS by random biopsy and cystoscopy but have persistent positive urinary cytology. As for superficial tumor (Ta, T1), 9 patients (75.0%) had a complete response but another 3 patients (25.0%) indicated no response. Regarding side effects, irritable bladder in 75%, gross hematuria in 27.6% and fever (over 38°C) in 27.6% of patients were observed. These results suggest that intravesical BCG may be useful in the therapy of superficial bladder cancer as well as in the prophylaxis for recurrent tumor following TUR-Bt. However, clinical efficacy and total dose of BCG should be clarified by long term observation.

Index Terms

superficial bladder cancer, BCG

緒 言

近年, 表在性膀胱腫瘍に対する治療として BCG 膀胱内注入療法を試みた研究が散見されている。

従来より, われわれは, 膀胱腫瘍の治療として, 表在性膀胱腫瘍 (Ta, T1) と浸潤性膀胱腫瘍 ($\geq T2$ および Grade 3 の表在性腫瘍を含む) の 2 群に分けて治療を試み, その成績を報告してきた^{1,2)}. すなわち, 表在性腫瘍には, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (以下 TUR-Bt) を施行し, 術後再発予防目的で prospective randomized group study を施行し, 一方, 浸潤性膀胱腫瘍については, radical cystectomy を前提とした集学的治療を行ってきた。しかし, すべての症例が, これらの治療で control できるとは限らず, その治療対策が問題となっている。

そこで今回は, 1) low grade で表在性膀胱腫瘍にもかかわらず 3 回以上再発を繰り返した症例または組織学的に grade up した症例. 2) 初発, 再発を問わず multiple のため TUR で完全に腫瘍が切除できなかった症例. 3) high grade の表在性腫瘍や CIS の症例で radical cystectomy や chemoradiotherapy などの集学的療法を何らかの理由で施行しなかった症例. の 3 群につき

BCG 膀胱内注入療法を施行したので報告する。

対象および方法

1988 年 3 月より 1989 年 9 月まで奈良医大泌尿器科および関連施設 (奈良泌尿器腫瘍研究グループ) (Table 1) で, BCG 膀胱内注入療法の対象とした表在性膀胱腫瘍症例は 29 例で, 男性 23 例, 女性 6 例, 年齢は 42-83 歳 (平均 67.4 歳) である。腫瘍深達度別にみると CIS 11 例, Ta 5 例, T1 11 例, 不明 2 例である。腫瘍細胞異型度別では, Grade 1 2 例, Grade 2 13 例, Grade 3 14 例でこれらの病理組織学的診断は, 膀胱癌取り扱い規約³⁾に準じた (Table 2)。

注入目的別にみると, 抗腫瘍目的は 23 例で, TUR-Bt 術後再発予防目的は 6 例である (Table 2)。

なお, 活動性の結核病変あるいは, 抗結核剤の治療を受けているもの, 重複癌の存在するもの, 高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, 肝機能等に高度の障害を有するものは今回の対象症例より除外した。

投与方法は, BCG ワクチン (日本 BCG 製造株式会社 製造 Tokyo strain 172) 80 mg を生理食塩水 40 ml に溶解

Table 1. Participating hospitals in this BCG study

Nara Medical University	(Prof. Eigoro Okajima, M. D.)
Asakayama Hospital	(Katsuhiko Babaya, M. D.)
Nara Prefectural Nara Hospital	(Kenji Sasaki, M. D.)
Nara Prefectural Mimuro Hospital	(Soichi Ohara, M. D.)
Yamato-Koriyama General Hospital	(Noboru Morita, M. D.)
Nissei Hospital	(Tadashi Hiramatsu, M. D.)
Kaisei Hospital	(Shoichiro Ikuma, M. D.)
Hoshigaoka Koseinenkin Hospital	(Kaoru Yamada, M. D.)
Yao Hospital	(Shinji Okamoto, M. D.)
Bobath Hospital	(Tsutomu Shiomi, M. D.)
Matusaka Chuo Hospital	(Yoshio Maruyama, M. D.)

Table 2. Patient characteristics

Purpose	No. Pts.	Mean age	Sex		Stage				Grade		
			M	F	CIS	Ta	T ₁	Unknown	1	2	3
Anti-tumor	23	67.8	19	4	11	4	8	—	1	10	12
Prophylaxis	6	66.2	4	2	—	1	3	2	1	3	2
Total	29	67.4	23	6	11	5	11	2	2	13	14

し、経尿道的に膀胱内に注入し、約2時間保持せしめた。本注入を週1回、8週間連続注入を原則とした。

効果判定は、最終コース終了1ヵ月後に、膀胱鏡、レントゲン検査、超音波検査、尿細胞診、生検により評価した。腫瘍縮小率の算出法は、「固形がん化学療法直接効果判定基準」⁴⁾に準じた。すなわちCR：腫瘍の完全消失。PR：50%以上の縮小。NC：腫瘍縮小が50%未満あるいは増大が25%未満。PD：25%以上の増大または新病変の出現。CISの場合は、CR：膀胱鏡所見正常、尿細胞診陰性、生検にて腫瘍の消失。PR：生検にて腫瘍消失あるも尿細胞診陽性。NC：生検・尿細胞診いずれも陽性。PD：新病変の出現や深達度の進行。

検査項目は、BCG注入前、注入開始4週目、注入終了後に一般血液学的検査、尿沈渣、尿細胞診を施行し、またPPD皮内反応、免疫学的検査はBCG注入開始前および最終注入終了時に検査した。

結 果

BCG膀胱内注入のため膀胱刺激症状がつよいために1例が5週、2例が6週にて注入を中止したが、他の26例はすべて8週注入可能であった。4週以上投与された症例を評価可能症例としたので、29例すべてについて効果判定した。

1)再発予防目的で注入した6例の観察期間は1~7ヵ月(平均4ヵ月)であるが、現在のところ1例の再発もみられていない。

2)腫瘍深達度と抗腫瘍効果はTable 3に示すごとくである。CISでは11例中CR 8例(72.7%)PR 3例(27.3%)でCRの奏効期間は平均6.5ヵ月であった。

CISを除いた表在性膀胱腫瘍のうち、Taでは4例中CR 3例(75.0%)NC 1例(25.0%)、T1では8例中CR 6例(75.0%)NC 2例(25.0%)である。ただT1でCRが得られた1例に5ヵ月後に再発がみられたがCRの奏効期間は7.1ヵ月と各群とも良好な成績が得られた。

3)腫瘍細胞異型度と抗腫瘍効果をみると、G1では1例中CR 1例(100%)G2では10例中CR 8例(80.0%)、PR 1例(10.0%)、NC 1例(10.0%)G3では12例中CR 8例(66.7%)、PR 2例(16.7%)、NC 2例(16.7%)とGradeが上昇するにつれCR率がやや低くなるが、統計学的にはとくに有意差は認められなかった(Table 4)。

4)腫瘍再発の既往と抗腫瘍効果の関係はTable 5に示すごとくで、初発9例中、CR 8例(88.9%)、PR 1例(11.1%)、再発14例中、CR 9例(64.3%)、PR 2例(14.3%)、NC 3例(21.4%)であった。初発、再発を問わず良好な成績で、両群間には統計学的に有意差は認められなかった(Table 5)。また、再発症例14例のうち何らかの化学療法の既往の有無につき検討したが、両群間にとくに一定の傾向はみられなかった(Table 6)。

5)腫瘍の多発性と抗腫瘍効果の関係はTable 7のごとくで、CISを除く表在性腫瘍の単発群、多発群とCISの3群で比較検討したところ3群とも良い成績が得られ、各群間にとくに差は認められなかった。

6)BCG注入前のPPD皮内反応と抗腫瘍効果をみたが、PPD皮内反応疑陽性2例中CR 2例(100%)、陽性19例中CR 14例(73.7%)、PR 3例(15.8%)、NC 2例(10.5%)ととくに一定の傾向はみられなかった(Table 8)。

Table 3. Relationship between tumor stage and anti-tumor effect

No. Pts.	Response			
	CR	PR	NC	
CIS	11	8 (72.7%)	3 (27.3%)	0
Ta	4	3 (75.0%)	0	1 (25.0%)
T1	8	6 (75.0%)	0	2 (25.0%)

Table 4. Relationship between tumor grade of cancer cells and anti-tumor effect

No. Pts.	Response			
	CR	PR	NC	
G1	1	1(100.0%)	0	0
G2	10	8 (80.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)
G3	12	8 (66.7%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)

Table 5. Relationship between tumor recurrence and anti-tumor effect

	No. Pts.	Response		
		CR	PR	NC
Newly diagnosed case	9	8 (88.9%)	1 (11.1%)	0
Recurrent case	14	9 (64.3%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)

Table 6. Relationship between previous chemotherapy and anti-tumor effect

	No. Pts.	Response		
		CR	PR	NC
Performed	10	7 (70.0%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)
Not performed	4	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)

Table 7. Relationship between tumor multiplicity and anti-tumor effect

	No. Pts.	Response		
		CR	PR	NC
Solitary	2	2(100.0%)	0	0
Multiple	10	7 (70.0%)	0	3 (30.0%)
CIS	11	8 (72.7%)	3 (27.3%)	0

Table 8. Relationship between PPD skin reaction and anti-tumor effect

PPD skin reaction	No. Pts.	Response		
		CR	PR	NC
—	0	0	0	0
±	2	2(100.0%)	0	0
+	19	14(73.7%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)
not performed	2	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)

Table 9. Adverse effects of BCG

Adverse effects	No. Pts.	%
Irritable bladder	22	75.9
Fever (more than 38°C)	8	27.6
Gross hematuria	8	27.6

7) 注入による主な副作用の発現頻度は Table 9 のごとくで、排尿痛、頻尿、残尿感等の膀胱刺激症状が 29 例中 22 例 (75.9%) にみられ、他に 38°C 以上の発熱が 8 例 (27.6%)、肉眼的血尿が 8 例 (27.6%) にみられた。膀胱刺激症状のため 8 回注入できなかった 3 例を除きすべて重篤なものではなく、対症療法で継続可能であった。

また、副作用発現の有無と抗腫瘍効果の関係をみたが、とくに一定の関連は認められなかった (Table 10)。

考 察

低悪性度表在性膀胱腫瘍の経尿道的切除術 (TUR-Bt) 後の再発率は一般に 40~70%^{5,6)} とかなり高く、なかでも多発性の腫瘍の再発率は 90% 以上という報告⁷⁾ もある。このため、再発予防目的で、抗癌剤の膀胱内注入、抗癌剤の全身投与、放射線療法などが試みられているが必ずしも満足すべき効果が得られているとはいいがたい。

一方、CIS や Grade 3 の表在性膀胱腫瘍に対して、われわれは従来より、浸潤性膀胱腫瘍と同様に位置づけ、

Table 10. Relationship between adverse effect and anti-tumor effect

		No. Pts.	Response		
			CR	PR	NC
Irritable bladder	+	20	14(70.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)
	-	3	3(100.0%)	0	0
Fever	+	8	6(75.0%)	2 (25.0%)	0
	-	15	11(73.3%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Gross hematuria	+	7	4(57.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)
	-	16	13(81.2%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)

radical cystectomy を中心とした集学的療法にて治療を施行しているが、全身状態や他の何らかの理由で、これらの治療が望めない症例も多々あり、このような症例に対する治療対策が課題となっている。

近年 Morales⁹⁾や Lamm⁹⁾らが膀胱腫瘍再発予防目的で、BCG 膀胱内注入を試み、優れた治療成績を報告して以来、欧米ならびに本邦においても BCG 膀胱内注入の有用性を指摘する報告が散見されるようになってきた⁸⁻¹⁰⁾。さらに、再発予防効果だけでなく直接的抗腫瘍効果^{11,12)}や、CIS^{12,13)}、局所浸潤癌に対する治療例¹⁴⁾も報告されている。

そこで、われわれも 1) low grade の表在性腫瘍で 3 回以上再発を繰り返した症例または組織学的に grade up した症例。2) 初発・再発をとわず multiple のため TUR で完全に腫瘍切除できなかつた症例。3) high grade の表在性腫瘍や CIS 症例で、radical cystectomy を中心とした集学的療法を何らかの理由で施行しなかつた症例。の 3 群につき、再発予防目的ならびに抗腫瘍目的で BCG 膀胱内注入療法を試みましたが、前述のごとく、他の報告者と同様に優れた治療成績が得られた。観察期間が短く、症例数もまだ少ないが、再発の risk が高く、種々の治療に抵抗する症例が多数を占めているにもかかわらず、ほぼ満足すべき結果が得られたと考えられる。

BCG 膀胱内注入療法の作用機序としては、NK-cell 説¹⁵⁾、Interferon 誘発説¹⁶⁾、腫瘍細胞表面との共通抗原説¹⁷⁾、マクロファージなどによる炎症細胞の非特異的な腫瘍細胞破壊をおこす“巻き込み”説¹⁸⁾等、諸説があるがいまだはっきりした作用機序は不明である。われわれの大部分の症例に血膿尿がみられたことや、注入後の生検組織で、リンパ球や好中球の浸潤が多数認められたことより、BCG 注入を行った局所で何らかの炎症反応や免疫反応が生じていることは十分考えられる。また、局所反応だけでなく、全身における免疫反応が高まるという報告¹⁹⁾もあり、われわれも PPD 皮内反応や OKT 4/8 等の

各種免疫パラメータの測定を行ったが治療効果との間に、とくに大きな関連は認められなかつた。

BCG 投与量については、各種 strain や Lot の違いにより生菌数が異なるので、単純に比較することはできない。本邦では一般に Tokyo strain 172 が使用されており、投与量としては 80~240 mg が試みられている。投与量が増加するにしたがい、副作用もかなり増強する傾向があるが、80 mg 投与でも十分な抗腫瘍効果や再発予防効果が得られており、また、他の strain を使用した投与量の生菌数を考慮すると Tokyo strain 172 では 80 mg が reasonable と考えられ、われわれも 1 回注入量を 80 mg とした。投与スケジュールは、週 1 回で 6~12 回注入している報告が多い。われわれは一応約 2 カ月間、計 8 回を目安として投与したところ十分な効果が得られたと考えている。ただ、tumor free である状態で注入する再発予防目的と、腫瘍が存在する抗腫瘍目的では、薬剤効果と腫瘍細胞量を考えると、注入回数をそれぞれの目的別に変えることも今後検討する余地があろう。また、一定量の注入後維持療法が有効かどうか賛否の別れるところ^{14,20)}であるが、短期間の注入でも十分の効果が得られており、かつ BCG 注入回数の増加にともなう副作用発現増大の可能性等を考えると、むやみに長期間注入しても明らかな効果は期待できないようである。

本療法の副作用は、本研究においても諸家の報告と同様で、70%以上の症例に頻尿、排尿痛、残尿感等の膀胱刺激症状がみられ、うち 3 例は 8 回の注入が不可能であった。さらに発熱や肉眼的血尿、膿尿が比較的高頻度にみられたが、とくに重篤なものはなかつた。他の副作用として、薬剤による shock、肉芽腫性前立腺炎、前立腺結核、副睾丸結核、肝障害等が報告^{21,22)}されているが、今回の治療群では認められなかつた。いずれにしても、尿路性器結核等副作用の発現には十分な注意が必要である。

結 語

1. BCG 膀胱内注入療法は、表在性膀胱腫瘍や CIS に対して優れた抗腫瘍効果が得られた。とくに、従来膀胱全摘出術の適応であった high grade の腫瘍や CIS に対し、膀胱保存が可能な治療法として今後期待される。

2. TUR-Bt 後の再発予防効果も十分期待できるが、観察期間が短いため、今後さらに長期の経過観察が必要である。

(本論文の要旨は第 39 回日本泌尿器科学会中部総会において報告した。)

文 献

- 1) Hirao, Y., Okajima, E., Ohara, S., Ozono, S., Hiramatsu, T., Yoshida, K., Yamada, K., Aoyama, H., Hashimoto, M. and Watanabe, S.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* **20** (Suppl): S85-S90, 1987.
- 2) Okajima, E., Ozono, S., Hirao, Y., Babaya, K., Aoyama, H., Maruyama, Y., Samma, S., Iwai, A. and Momose, H.: *Urol. Int.* **44**: 332-337, 1989.
- 3) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：膀胱癌取扱い規約。第 1 版，金原出版，東京，1980。
- 4) 日本癌治療学会：固形がん化学療法効果判定基準。日癌治。 **21**: 929-942, 1986.
- 5) Soloway, M. S.: *J. Urol.* **123**: 461-466, 1980.
- 6) Greene, L. F., Hanash, K. A. and Farrow, G. M.: *J. Urol.* **110**: 205-207, 1973.
- 7) Lutzeyer, W., Rübber, H. and Dahm, H.: *J. Urol.* **127**: 250-252, 1982.
- 8) Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A. W.: *J. Urol.* **116**: 180-183, 1976.
- 9) Lamm, D. L., Thor, D. E., Stogdill, V. D. and Radwin, H. M.: *J. Urol.* **128**: 931-935, 1982.
- 10) 平野敦之，新家俊明，上門康成，小林隆洋，曲人保，大川順正：日泌尿会誌。 **78**: 1769-1775, 1987.
- 11) Morales, A.: *J. Urol.* **132**: 457-459, 1984.
- 12) Haaff, E. O., Dresner, S. M., Ratliff, T. L. and Catalona, W. J.: *J. Urol.* **136**: 820-824, 1986.
- 13) Herr, H. W., Pinsky, C. M., Whitmore, W. F. Jr., Sogani, P. G., Oettgen, H. F. and Melamed, M. R.: *Urology* **25**: 119-123, 1985.
- 14) Lamm, D. L.: *J. Urol.* **134**: 40-47, 1985.
- 15) Pang, A. S. D. and Morales, A.: *J. Urol.* **127**: 1006-1009, 1982.
- 16) Imanishi, J., Kita, M., Sugino, S., Won, S. and Kishida, T.: *Biken Journal* **24**: 123-126, 1981.
- 17) Winters, W. D. and Lamm, D. L.: *Cancer Res.* **41**: 2672-2676, 1981.
- 18) Bartlett, G. L., Zbar, B. and Rapp, H. J.: *J. Nat. Cancer Inst.* **48**: 245-257, 1972.
- 19) Kelley, D. R., Haaff, E. O., Becich, M., Lage, J., Bauer, W. C., Dresner, S. M., Catalona, W. J. and Ratliff, T. L.: *J. Urol.* **135**: 268-271, 1986.
- 20) Hudson, M. A., Ratliff, T. L., Gillen, D. P., Haaff, E. O., Dresner, S. M. and Catalona, W. J.: *J. Urol.* **138**: 295-298, 1987.
- 21) Lamm, D. L., Stogdill, V. D., Stogdill, B. J. and Crispin, R. G.: *J. Urol.* **135**: 272-274, 1986.
- 22) 竹内信一，木原和徳，東 四雄，福井 巖，大島博幸：泌尿紀要 **35**: 577-581, 1989.