BCG 膀胱内注入による腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発予防効果

弘前大学医学部泌尿器科

工藤 達也 本村 文一 斉藤 文匡
古川 利有 鈴木 唯司PROPHYLACTIC INTRAVESICAL BCG FOR BLADDER TUMOR AFTER SURGERY
OF UPPER TRACT UROTHELIAL CARCINOMA

Tatsuya Kudoh, Fumikazu Motomura, Fumitada Saitoh, Toshiari Kogawa and Tadashi Suzuki

Department of Urology, Hirosaki University School of Medicine

We report the result of prophylactic intravesical instillation of BCG after surgery of upper tract urothelial carcinoma. The BCG Tokyo 172 strain was given preoperatively and/or postoperatively, as a rule, in a dose of 80 mg in 30 ml saline instilled into the bladder.

Only one (14.3%) of the 7 patients with intravesical BCG developed bladder tumor at 14 month after surgery, while (45.4%) of 11 patients who did not receive intravesical BCG suffered from bladder tumor within 2 years after surgery.

Prophylactic intravesical instillation of BCG reduced significantly ($p < 0.005$) the recurrence of bladder tumor after the surgery of renal pelvis and ureteral tumor.

Key words: upper tract urothelial carcinoma, intravesical BCG therapy, bladder tumor

要旨: 腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発を予防する目的で BCG の膀胱内注入療法を行い、本療法施行前の症例との比較検討を行った。BCG 注入方法は、BCG (東京株-172) 80mg を生理的食塩水30ml に溶解し、週1回の間隔で術前あるいは術後に注入した。その結果、BCG 注入を行わなかった11例(非 BCG 群)では、術後5例に膀胱腫瘍の再発が認められた。初回再発時期は術後9カ月から術後21カ月、平均15.4カ月であった。一方、BCG 注入を行った7例(BCG 群)では1例のみが術後14カ月で膀胱再発を認めた。術後24カ月の非再発率は BCG 注入群で85.7%、非 BCG 群で55.5%であり両群に有意な差($p < 0.005$)が認められた。以上の結果より BCG は腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発予防として有効と考えられた。

キーワード: 腎盂尿管腫瘍, BCG 膀胱内注入療法, 膀胱腫瘍

結 言

腎盂尿管腫瘍手術後の膀胱内再発予防を目的として、1985年9月より BCG 膀胱内注入療法を開始し、その効果について本療法開始以前の症例との比較検討を行ったので報告する。

対象および方法

当教室において1965年4月より1988年9月までの期間に手術治療を行った腎盂尿管腫瘍患者は71例であるが、このうち手術後の膀胱内再発について評価できる症例として、腎盂尿管腫瘍の手術後に1年以上の経過観察ができた症例で、病理組織学的に移行上皮癌が確認され、かつ、既往に膀胱腫瘍の発生のない症例を対象とした。

腎盂尿管腫瘍の手術後に膀胱に対して抗癌剤の注入

や放射線療法が行われず、また BCG 注入も行われなかった症例(以下非 BCG 群)は表1に示したごとく、11例で、男9例、女2例、年齢は39歳から72歳、平均58.4歳であった。手術術式としては症例5、7が腎および可及的尿管の摘除にとどまり、他は全例に cuff resection を含めた腎尿管全摘術が施行された。UICC による TNM 分類では、症例7、症例9が進行例であった。観察期間は最短12カ月、最長273カ月であった。これら非 BCG 群は我々が予防的 BCG 注入を開始する以前の症例で、1966年4月より1985年8月までに治療が行われた症例であった。

一方、1985年9月以後 BCG 膀胱内注入を行った症例(以下 BCG 群)は表2のごとく男4例、女3例の7例で年齢は40歳から73歳、平均67.1歳であった。手術

表1 Case-Non BCG Group (1966, 4—1985, 8)

No of case	Age	Sex	Tumor			Operation	Term of observation	Prognosis
			Site	Stage	Grade			
1	52	M	RP	T ₂ N ₀ M ₀	3	TNUC	273 m	Alive
2	69	F	U	T ₁ N ₀ M ₀	3	TNUC	21 m	unknown
3	71	M	RP	T ₂ N ₀ M ₀	2	TNUC	76 m	unknown
4	39	M	RP	T ₁ N ₀ M ₀	1	TNUC	26 m	unknown
5	40	M	RP	T ₂ N ₀ M ₀	1	nephrectomy	25 m	Alive
6	69	M	RP	T ₂ N ₀ M ₀	1	TNUC	89 m	Alive
7	49	M	RP	T ₃ N ₂ M ₀	2	nephrectomy	18 m	Died
8	51	M	U	T ₁ N ₀ M ₀	1	TNUC	45 m	Alive
9	63	M	U	T _x N ₁ M ₀	3	TNUC	27 m	Died
10	70	M	U	T ₂ N ₀ M ₀	2	TNUC	93 m	Alive
11	72	F	U	T ₃ N ₀ M ₀	2	TNUC	12 m	unknown

M : male F : female RP : Renal Palvis U : Ureter m : month

TNUC : Total Nephroureterectomy with Cuff Resection

表2 Case-BCG Group (1985, 9—1988, 9)

No of case	Age	Sex	Tumor			Operation	Term of observation	Prognosis
			Site	Stage	Grade			
1	71	F	RP	T ₃ N ₀ M ₀	3	TNUC	49 m	Alive
2	69	M	U	T ₁ N ₀ M ₀	1	TNUC	44 m	Alive
3	72	F	U,B	T ₁ N ₀ M ₀	2	TNU and partial cystectomy	33 m	Alive
4	73	M	U	T ₄ N ₁ M ₁	2	TNUC	12 m	
5	72	M	RP	T ₂ N ₀ M ₀	3	TNUC	26 m	Alive
6	73	M	RP	T ₃ N ₁ M ₀	1	TNUC	16 m	Alive
7	40	M	RP	T ₂ N ₀ M ₀	1	TNUC	21 m	Alive

M : male F : female RP : Renal Pelvis m : month U : Ueter

TNUC : Total Nephroureterectomy with Cuff Resection

術式としては、症例3に膀胱部分切除術兼腎尿管全摘術が行われ、他の6例はいずれも cuff resection を含めた腎尿管全摘術が行われた。観察期間は最短12カ月、最長49カ月であった。

観察期間中の膀胱再発の有無に対しては BCG 群、非 BCG 群とも術後2年間は3カ月毎の膀胱鏡検査、以後は6カ月毎の膀胱鏡検査を行い判断された。

BCG の膀胱内注入方法は BCG 80mg を生理的食塩水30ml に溶解し、週1回の間隔で注入した。BCG 注入の時期、注入回数(表3)は各症例により異なるが、術後4回の注入例が多かった。術後注入の場合には膀

胱刺激症状の消失を待って、術後14日目以降から注入が開始された。

結 果

非 BCG 群では、11例中5例(45.4%)に膀胱腫瘍の再発が認められた(図1)初回の再発時期は、術後9月から術後21カ月、平均15.4カ月であった。また、再発5例中、3例では複数回の再発が認められた。

一方、BCG 群の再発(図2)は7例中1例(14.3%)で、再発時期は術後14カ月であった。

今回の結果より、腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発はいずれも術後24カ月以内であったので、術後24カ月ま

表3 Instillation of BCG

No of case	Starting time	Frequency	Side Effect
1	20 th post ope	4	pollakisuria
2	14 th post ope	4	
3	pre ope 33 th post ope	4 4	pollakisuria
4	pre ope	3	
5	14 th post ope	4	
6	pre ope 21 th post ope	4 4	pollakisuria
7	14 th post ope	2	

図1 Incidence of Bladder Tumor following Surgical Treatment of Renal Pelvis and Ureteric Tumors in Non-BCG Group

図2 Incidence of Bladder Tumor following Surgical Treatment of Renal Pelvis and Ureteric Tumors in BCG Group

での非再発率を Kaplan-Maier 法で検討した (図3)。その結果, 術後24カ月の非再発率は BCG 群で85.7%, 非 BCG 群で55.5%であり, 両群に統計学的に差が認められた ($p < 0.005$)。

図3 Recurrence free Rate (Kaplan-Meier)

考 察

腎盂尿管腫瘍の特徴は同時性, 異時性を含め高頻度に膀胱腫瘍の発生がみられることで, その頻度はおおむね40%~50%と報告されている^{1)~3)}。また, 腎盂尿管腫瘍の手術後の膀胱腫瘍再発に限って見れば, その頻度は13.8%~30.3%と, 報告者^{4)~8)}により差は見られるもののやはり高率と言える。しかし, これまで, この膀胱内再発に対する予防的治療および, その成績に関する報告はきわめて少なく, 著者の検索し得た限りでは田利ら⁹⁾の報告のみであった。田利らは術後の膀胱内再発予防を目的として mitomycin, adriamycin, carboquone などの制癌剤の注入を行った結果, 非注入群に比し有意に再発が少なかったと述べている。

一方, BCG の表在性膀胱腫瘍に対する抗腫瘍効果はすでに広く認められており, 著者らは BCG が腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発予防の点でも効果が期待し得ると考え, BCG の注入を試みた。その結果, BCG 注入群の再発は BCG 注入を行わなかった群に比し有意に ($p < 0.005$) 再発が少なく, BCG は腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発予防としても効果の期待できる薬剤であることが示唆されたものと考えられる。ただし, 今回の検討は治療時期の異なる二群間の比較である点および患者の背景因子が不均等である点で問題があり, 今後は症例数を増やし, randomized study を行い, 正しい評価を行う必要があると感じている。BCG の注入量は今回はこれまで我々が膀胱腫瘍に対して行ってきたものと同量の1回80mg としたが果して再発予防としてこの量が妥当なものか, また注入回数, 維持療法の問題など今後さらに検討する必要があると考えられた。

結 語

腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発予防を目的として,

BCG 膀胱内注入を試みた。その結果 BCG 注入群は非注入群に比し有意に再発が少なく、BCG は腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発予防としても有効と考えられた。

本論文の要旨は第27回日本癌治療学会総会に於て発表した。

文 献

- 1) Kakizoe, T., Fujita, J., Murase, T., Matsumoto, K. and Kishi, K.: Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. *J. Urol.*, 124, 17—19, 1980.
- 2) 松木 尚, 大園誠一郎, 谷 善啓, 黒岡公雄, 辻本賀洋, 藤本清秀, 百瀬均, 金子佳照, 吉田克法, 岡本新司, 佐々木憲二, 丸山良夫, 平尾佳彦, 岡島英五郎: 膀胱腫瘍の併発がみられた腎盂・尿管腫瘍症例の検討。泌尿紀要, 35, 239—246, 1989.
- 3) 長井辰哉, 高士宗久, 坂田孝雄, 高村真一, 岡村菊夫, 金井 茂, 佐橋正文, 下地敏雄, 三宅弘治: 腎盂尿管腫瘍の統計学的検討。日泌尿会誌, 81, 447—453, 1990.
- 4) Bata, M.A., Whitmore, W.F. Jr., Hilaris, B.S.,

Tokita, N. and Grabstald, H.: Primary carcinoma of the ureter: A prognostic study. *Cancer*, 35, 1626—1632, 1975.

- 5) 金藤博行, 加藤弘彰: 腎盂尿管腫瘍34例の臨床的観察。西日泌尿, 47, 707—715, 1985.
- 6) 山口 聡, 西原正幸, 新堀大介, 橋本 博, 徳中荘平, 稲田文衛, 八竹 直: 腎盂尿管腫瘍33例の臨床的検討。泌尿紀要, 34, 1579—1587, 1988.
- 7) Steffens, J. and Nagel, R.: Tumors of the renal pelvis and ureter observations in 170 patients. *Brit. J. Urol.*, 61, 277—283, 1988.
- 8) 多田安温, 中野悦次, 藤岡秀樹, 松田 稔, 高羽津, 園田孝夫, 長船匡男: 腎盂尿管腫瘍102例の臨床的検討。日泌尿会誌, 77, 507—516, 1986.
- 9) 田利清信, 佐竹一郎, 児島真一, 根岸壮治, 吉田謙一郎, 中目康彦, 金親史尚, 堀内 晋, 斉藤 隆, 大和田文雄, 野呂 彰: 制癌剤膀胱注入療法による腎盂・尿管腫瘍術後の膀胱腫瘍発生。予防効果。泌尿紀要, 33, 852—856, 1987.

(1990年8月9日受理)