表在性膀胱腫瘍の再発予防効果に関する BCG 膀胱内注入療法の検討

国立栃木病院泌尿器科

山 本 正

栃木県立がんセンター泌尿器科

萩 原 正 通 中 藺 昌 明

大田原赤十字病院泌尿器科

山 本 秀 伸

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER Prospective Randomized Study for Prophylactic Effect

Tadashi Yamamoto

Department of Urology, Tochigi National Hospital
Masamichi Hagiwara and Masaaki Nakazono

Department of Urology, Tochigi Cancer Center
Hidenobu Yamamoto

Department of Urology, Otawara Red Cross Hospital

We report the results of prospective randomized study which was designed to evaluate prophylactic effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. A total of 44 cases who had no previous treatment of bladder cancer were randomly assigned to BCG or control groups after TUR. BCG group (23 cases) received intravesical instillation of 80 mg BCG (Tokyo strain) at one week intervals for 6 weeks, at two week intervals for 12 weeks, and at one month intervals for 20 months. In BCG groups, 3 cases had recurrence at 6 months and 1 case at 9 months, while the other 19 cases had no recurrent disease for 3 to 34 months (average 20.3 months) of follow-up. Control group (21 cases) had no further treatment after TUR. In control group, recurrence was seen at 3 months in 3 cases, at 6 months in 5 cases, at 9 months in 2 cases, at 12 months in 3 cases and at 21 months in 1 case. Only 7 cases in the control group were free of recurrence for 8 to 45 months (average 32.3 months) of follow-up. One and two year-recurrence rates in BCG group (18.4%, 18.4%) was significantly ($p<0.01$) lower than those in control group (63.2%, 68.9%). Among the complications of intravesical BCG were cystitis (76.2%), low grade fever (13.0%), and several days' persistent gross hematuria (13.0%). Most of these signs were self-limited and only in 2 cases instillation of BCG was discontinued. These results suggest that intravesical BCG is effective for prophylaxis of recurrence of superficial bladder cancer after TUR.

Key words: bladder tumor, intravesical instillation, bacillus Calmette-Guerin (BCG)

要旨: BCG 膀胱内注入療法の表在性膀胱腫瘍に対する再発予防効果について検討する目的で, prospective randomized study をおこなった。経尿道的切除後の初発性表在性膀胱腫瘍44例について BCG 非投与群 (21例) と投与群 (23例) に randomize した。投与法は Tokyo strain BCG 80mg を 1 週毎 6 回, 2 週毎 6 回, 1 カ月毎20回の膀胱内投与を原則とした。投与群では, 6 カ月後に 3 例, 9 カ月後に 1 例再発を認めたが, 平均20.3カ月の経過観察期間で, 19例では再発がみられなかった。一方, 非投与群では, 3 カ月後に 3 例, 6 カ月後に 5 例, 9 カ月後に 2 例, 12カ月後に 3 例, 21カ月後に 1 例再発がみられ, 平均32.3カ月の経過観察期間で再発がみられなかったのは 7 例のみであった。投与群の 1 年および 2 年再発率 (18.4%, 18.4%) は, 非投与群 (63.2%, 68.6%) に比して有意に低値を示した。本療法

に起因する合併症は、膀胱炎76.2%, 熱発13.0%, 肉眼的血尿13.0%であった。多くはself-limitedであり、投与中止となったのはわずか2例のみであった。これらのことから、BCG膀胱内注入療法は表在性膀胱腫瘍の再発予防に有効と考えられた。

キーワード：膀胱腫瘍, 膀胱内注入療法, BCG

結 言

BCG膀胱内注入療法の表在性膀胱腫瘍に対する有効性については, Morales¹⁾の報告以来多くの報告がなされている^{2)~12)}。われわれもすでに, 本療法の表在性乳頭状膀胱腫瘍に対する腫瘍縮小効果を検討し, 著効55%を含む77%の有効率を報告した²⁾。さらに, この腫瘍縮小効果を検討した症例の1年および2年再発率は9.6%, 14.5%であり, 本療法の再発予防効果を示唆する成績が得られたことも報告した³⁾。今回, われわれは, 表在性膀胱腫瘍に対するBCG膀胱内注入療法の再発予防効果を検討する目的でprospective randomized studyを施行したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

膀胱腫瘍の前治療をもたず, 経尿道的に完全切除が行われた表在性(pTa, pT1)移行上皮性膀胱腫瘍症例を対象とし, 封筒法を用いてBCG非投与群と投与群にrandomizeした。

1985年9月より1989年1月までの間に国立栃木病院, 栃木県立がんセンター, および大田原赤十字病院泌尿器科にて本研究に登録された症例数は44例で, Table 1に示すように, 21例がBCG非投与群, 23例が投与群にrandomizeされた。BCG非投与群の年齢は24~84歳に分布し, 平均年齢は63歳, 投与群の年齢分布は33~83歳で, 平均年齢は62歳であった。また, 症例の性別は, BCG非投与群では男性16例, 女性5例であり, 投与群では男性33例, 女性7例であった。腫瘍

数は, BCG非投与群では単発16例, 多発5例であり, 投与群では単発16例, 多発5例であり, 投与群では単発は14例, 多発9例であった。腫瘍の大きさは, BCG非投与群では1cm未満3例, 1cm以上5cm未満14例, 5cm以上4例であった。一方, 投与群では1cm未満3例, 1cm以上5cm未満18例, 5cm以上2例であった。経尿道的に切除された腫瘍の異型度は, BCG非投与群でG1 7例, G2 13例, G3 1例であり, 投与群ではG1 3例, G2 15例で, G3は5例であった。腫瘍の深達度は, BCG非投与群ではpTa 13例, pT1 8例, 投与群ではpTa 9例, pT1 14例であった。BCG非投与群と投与群との間で年齢, 性差, 腫瘍数, 大きさ, 異型度に有意差を認めなかったが, 深達度については, 非投与群にpTaの症例が多く, 投与群にpT1の症例が多い傾向がみられた。

BCG投与群における膀胱内注入療法には, 日本BCG製造株式会社より供与されたTokyo strain BCGを用いた。BCG 80mgを生理的食塩水40mlに浮遊させ, 膀胱内に注入後, 2時間排尿をしないように指示した。注入は術後2週間から開始し, 1週間毎6回, 2週間毎6回, さらに1カ月毎20回膀胱内に注入することを原則とし, 経皮接種の併用は行わなかった。再発の有無は受診毎の尿細胞診と3カ月毎の膀胱鏡によってチェックした。

副作用のモニタリングには, 来院毎に問診, 検尿, 尿一般培養を行ったほか, 定期的に末梢血液像, 血液生化学, 尿中結核菌培養, 胸部X線検査, 排泄性尿路

Table 1 Patient characteristics

Group	No.Pts.	Age (Mean)	Sex	Tumor			
				NO.	Size (cm)	Grade	Stage
Control	21	24~84 (63)	M : 16	1 : 16	< 1 : 3	G 1 : 7	pTa : 13
			F : 5	≥ 2 : 5	< 5 : 14 ≥ 5 : 4	G 2 : 13 G 3 : 1	pT1 : 8
BCG	23	33~83 (62)	M : 16	1 : 14	< 1 : 3	G 1 : 3	pTa : 9
			F : 7	≥ 2 : 9	< 5 : 18 ≥ 5 : 2	G 2 : 15 G 3 : 5	pT1 : 14

造影および膀胱鏡検査が行われた。

結 果

BCG 非投与群21例では、3 例が3 カ月、5 例が6 カ月、2 例が9 カ月、3 例が12カ月、1 例が21カ月で再発した。その他の7 例では8～48カ月、平均32.3カ月の経過観察で再発を認めなかった。一方、BCG 投与群24例では、3 例が6 カ月、1 例が9 カ月で再発したが、その他の19例では3～34カ月、平均20.3カ月の経過観察期間で再発がみられていない。Kaplan-Meier 法によって算定し、作成された両群の非再発率曲線を Fig. 1 に示した。これらの曲線間には有意差がみられ(log-rank test, $p < 0.01$)、BCG 非投与群の1 年再発率は63.3%、投与群では18.4%、2 年再発率もそれぞれ68.6%、18.4%と BCG 投与群では明らかに低値を示した。

本療法の病期進展に対する抑制効果を検討してみると、BCG 非投与群では再発例14例中5 例が病期進展を示し、そのうち2 例では筋層への浸潤が認められたのに対し BCG 投与群における再発例4 例には病期進展がみられなかった。また、BCG 投与群における PPD skin test の結果は、再発の有無との間に明らかな関係は認められなかった。

BCG 投与に伴う副作用として、膀胱炎が16例(76.2%)、発熱が3 例(14.3%)、肉眼的血尿がそれぞれ3 例(14.3%)にみられた。膀胱炎が出現した16例のうち4 例は軽症であり、無処置あるいは非ステロイド系の消炎鎮痛剤、抗コリン剤などの投与のみで軽快し、BCG 投与量の減量あるいは投与間隔の延長は必要

としなかった。しかし、10例では BCG 注入開始後1～10カ月の間に膀胱刺激症状の増強のため BCG 投与量の減量が行なわれた。投与間隔の延長が必要であったのは5 例で、そのうち2 例が投与中止となった。3 例でみられた発熱はいずれの症例においても軽度かつ一過性のものであり、BCG 投与量の減量によりみられなくなった。また、肉眼的血尿が3 例にみられたがいずれも経過観察あるいは短期間の投薬のみで消退した。

考 察

膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の有効性については Morales ら¹⁾の報告以来、多くの報告^{2)~12)}がある。再発性表在性膀胱腫瘍に対する再発予防効果^{4)~10)}、残存腫瘍に対する腫瘍縮小効果^{6)~9)}、膀胱上皮内癌に対する治療効果^{6)~9)11)12)}などの検討が諸家によってなされている。これらの報告では、使用した BCG の株、投与量、投与期間、BCG 皮内接種の併用の有無などに若干の差異があるものの、本療法の有効性を示す結果が得られている。再発性表在性膀胱腫瘍に対する本療法の再発予防効果についての報告をみると、Brosman ら⁴⁾は、thiotepa 投与群22例、BCG 投与群27例について比較し、再発率はそれぞれ40%、0%であり、BCG が thiotepa より有効であったとしている。また、Lamm ら⁵⁾は、26例の非投与群、21例の BCG 投与群、の再発率を比較し、非投与群の再発率は50%であったのに対し、投与群では、21%のみが再発したとしている。これらの報告から、再発性表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の有効性については、異論をささむ余地がないと思われるが、初発の表在性膀胱腫瘍に対する本療法の再発予防効果については明確な報告がない。今回、われわれは、表在性膀胱腫瘍初発例を対象に、BCG 膀胱内注入療法の再発予防効果を prospective randomized study により検討した。Kaplan-Meier 法によって作成された非再発曲線は BCG 投与群、非投与群で有意差が認められ(log-rank test, $p < 0.01$)、1 年再発率では、BCG 非投与群で63.3%であったのに対し、投与群では18.4%、2 年再発率も非投与群68.6%、投与群18.4%であり、BCG 投与群では非投与群に比して、明らかに再発率が低かった。われわれの結果は、表在性膀胱腫瘍初発例の再発予防においても、BCG 膀胱内注入療法が有効であることを明確にしている。

BCG 投与例の再発腫瘍の病期進展に関する危険因子として、Herr ら¹³⁾は G2あるいは G3の pT1腫瘍を

Fig. 1

挙げている。Herr ら¹⁴⁾はこうした high risk の表在性膀胱腫瘍86例のうち、BCG 非投与群の病期進展が95%に認められたのに対し、投与群では53%であったとし、本療法が病期進展を抑えることを報告している。自験例の BCG 非投与群では、再発した14例中5例で病期進展を示し、そのうち2例で筋層への浸潤が認められ、1例では膀胱全摘術が施行された。一方、投与群では再発例は4例のみであるが、この4例ではいずれも病期進展はみられなかった。症例数が少なく今後の検討が必要であるが、自験例でも Herr らの報告と同様、本療法が病期進展を抑制することが示唆された。

一方、BCG 膀胱内注入に伴う合併症については Lamm ら¹⁵⁾は1,278例について集計し、膀胱炎が91例、103°F以上の発熱が3.9%、肉芽腫性前立腺炎が1.3%にみられたとしているが、BCG を起因とした肺炎および肝炎、関節炎、高度の肉眼的血尿、皮膚膿瘍、尿管閉塞、膀胱萎縮などの出現はいずれも1%以下であったとし、多くの合併症は治療前の INAH の投与で予防が可能であったとしている。重篤な全身感染症や anaphylaxis に関しては、INAH と cycloserin の併用療法が有効であったとしている。また、Orihuela ら¹⁶⁾も、107例に対する120mg, weekly 6回の BCG 膀胱内注入で、10例に膀胱容量の減少、6例にいわゆる flu like-symptom を認めたとしているが、多くの合併症は、軽度で self-limited であり、17例では、投与量の減量、5例では投与期間の延長で維持が可能であったとし、投与を中止した例はわずかに4例のみであったとしている。自験例23例では、膀胱炎症状が76.2%、発熱および肉眼的血尿がそれぞれ14.3%にみられたが、重篤な合併症は認められなかった。BCG 投与量の減量を行ったものは10例、58.8%、投与期間の延長を行ったものは5例、29.4%であり、投与中止を余儀なくされたものはわずかに2例、8.6%のみであり、ほとんどの症例では BCG 投与量の減量および投与期間の延長などにより注入療法を継続しえた。Hudson ら¹⁰⁾は、BCG 膀胱内注入療法を施行した42例の再発性表在性膀胱腫瘍および膀胱上皮内癌を維持療法施行群と非施行群に randomize し、維持療法の必要性を検討したところ、維持療法は再発率、再発期間に有意の影響を与えなかったとしている。また、Badalament ら¹⁷⁾も同様の結果を得ており、これらの報告は再発予防効果を低下させずに BCG の投与期間を短縮することが可能であり、これによって合併症の発現頻度を低下させることを示唆している。今後、われわれも投与期間を短縮

する方向で検討していく予定である。

結 語

1) 初発例の表在性膀胱腫瘍に対する BCG の再発予防効果について prospective randomized study をおこなった。

2) BCG 非投与群および投与群の1年再発率は63.3%、18.4%、2年再発率は68.6%、18.4%と BCG 投与群では明かに再発率が低かった。

3) BCG 投与の副作用として、膀胱炎症状が76.2%、発熱および肉眼的血尿が14.3%にみられたが、投与量の減量を58%、投与期間の延長を21.7%に行い、これらの合併症は軽快した。投与中止となったのは2例、8.7%であった。

4) 初発例の表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法は、再発予防に対して有効であり、投与法の工夫によってはさらに合併症の発現頻度を低下させることが可能と考えられた。

文 献

- 1) Morales, A., Edinger, D. and Bruce, A.W.: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 116, 180—183, 1976.
- 2) 萩原正通, 浅野友彦, 飯ヶ谷友彦, 塚本拓司, 西田一己: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の検討。一乳頭状腫瘍に対する縮小効果一。日泌尿会誌, 77, 1623—1630, 1986.
- 3) 萩原正通, 大東貴志, 中園昌明, 朝倉博孝, 塚本拓司, 飯ヶ谷知彦, 山本 正, 矢戸清一郎, 林 暁, 山本秀伸: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の検討。一乳頭状腫瘍に対する腫瘍縮小効果および再発予防効果一。日泌尿会誌, 79, 521—526, 1988.
- 4) Brosman, S.A.: Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J. Urol.*, 128, 27—30, 1982.
- 5) Lamm, D.L., Thor, D.E., Stogdill, V.D. and Radwin, H.M.: Bladder cancer immunotherapy. *J. Urol.*, 128, 931—935, 1982.
- 6) Morales, A.: Long-term results and complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *J. Urol.*, 132, 457—459, 1984.
- 7) deKernion, J.B., Huang, M.-Y., Lindner, A., Smith, R.B. and Kaufman, J.J.: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.*, 133, 598—600, 1985.
- 8) Lamm, D.L.: Bacillus Calmette-Guerin im-

- munotherapy for bladder cancer. *J. Urol.*, 134, 40—47, 1985.
- 9) Kelly, D.R., Ratliff, T.L., Catalona, W.J., Shapiro, A., Lage, J.M., Bauer, W.C., Haaff, E. O. and Dresner, S.M.: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: Effect of bacillus Calmette-Guerin viability on treatment results. *J. Urol.*, 134, 48—53, 1985.
 - 10) Hudson, M.A., Ratliff, T.L., Gillen, D.P., Haaff, E.O., Dresner, S.M. and Catalona, W.J.: Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: A prospective, randomized trial. *J. Urol.*, 138, 295—298, 1987.
 - 11) Brosman, S.A.: The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J. Urol.*, 134, 36—39, 1985.
 - 12) Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, Jr., W.F., Sogani, P.C., Oettgen, H.F. and Melamed, M.R.: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 135, 265—267, 1986.
 - 13) Herr, H.W., Badalament, R.A., Amato, D.A., Laudone, V.P., Fair, W.R. and Whitmore, W.F. Jr.: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J. Urol.*, 141, 22—29, 1989.
 - 14) Herr, H.W., Laudone, V.P., Badalament, R.A., Freedman, S.D. and Whitmore, W.F. Jr.: Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy alters progression of superficial bladder cancer. AUA proceeding, 1988.
 - 15) Lamm, D.L., Stogdill, V.D., Stogdill, B.J. and Crispen, R.G.: Complications of bacillus Calmette-Guerin immuno therapy in 1278 patients with bladder cancer. *J. Urol.*, 135, 272—274, 1986.
 - 16) Orihuela, E., Herr, H.W., Pinsky, C.M. and Whitmore, W.F. Jr.: Toxicity of intravesical and its management in patients with superficial bladder tumors. *Cancer*, 60, 326—333, 1987.
 - 17) Badalament, R.A., Herr, H.W., Wong, G.Y., Gnecco, C., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F. Jr., Fair, W.R. and Oettgen, H.F.: A prospective randomized trial of maintenance versus non-maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder cancer. *J. Clin. Oncology*, 5, 441—449, 1987.

(1990年3月14日受理)