博士（医　学）　鈴　木　　信

学位論文題名

Complications of bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial urothelial cancer : clinical analysis and implications

（表在性尿路上皮癌における BCG 注入療法の副作用：臨床解析）

学位論文内容の要旨

Bacillus Calmette-Guerin(BCG)の腎盂内もしくは膀胱内注入療法(膀注)は、表在性尿路上皮癌の内視鏡手術後の再発予防や上皮内癌に対する有用な治療として確立されている。しかしこの治療による副作用の発生率は、膀胱刺激症状が 57－91%、血尿が 26－55% 、発熱が 28－73%と一般に高く、また、頻度は少ないながらも敗血症、アレルギー性ショックなど致命的な副作用症例の報告も散見される。そのためこの治療の適応は、grade3 stageT1 腫瘍・再発多発性腫瘍・上皮内癌の随伴など、その後の再発・進展の危険性の高い症例にしぼられるのが一般的であり、我々もこれにならって症例を選択している。BCG 注入療法を施行するにあたって、我々はその副作用に対して敏感に反応しなくてはならないが、副作用の中には治療効果を反映していると目されている部分もあり、副作用の出現時に BCG 注入を中止すべきか否か悩ましい局面が多々ある。実際この点を明確にしたガイドラインは存在せず、その判断は個々の担当医に委ねられているのが現状である。そこで、当科での BCG 注入療法施行例に以下の解析を加えることで、BCG 注入療法を安全かつ有効に施行するにはどうすべきか検討した。

まず、1985 年 9 月から 1999 年 6 月までに当科で BCG 注入療法を施行された 33 例 43 コースにおける副作用の発生状況を調べた。BCG 注入療法 1 コースの基本的なプロトコールは、BCG(Tokyo strain 72)80mg + 生理的食塩水 40ml を週 1 回注入、計 8 回行うものである。今回の検討にあたって Lamm らの報告をもとに、副作用を minor side effect(注入後 48 時間以内に消失する膀胱刺激症状・肉眼的血尿・38℃未満の発熱)と major side effect(注入後 48 時間以上続く膀胱刺激症状・肉眼的血尿・ 38℃未満の発熱、または、38℃以上の発熱やその他の副作用)に分類した。1 コース目 BCG 膀注施行 32 症例において major side effect は 16 例(50%)に認め、内訳は、膀胱刺激症状 14 例(43.8%)、肉眼的血尿 3 例(9.4%)、38℃以上の発熱 6 例(18.8%)、肉芽腫性前立腺炎 3 例、虚血性 S 状結腸炎 1 例であった。2 コース目 BCG 膀注施行 8 症例において major side effect は 2 例(ともに膀胱刺激症状及び 38℃以上の発熱)

に、3 コース目 BCG 膀注施行 1 症例も major side effect(膀胱刺激症状)を認めた。また、BCG 腎盂内注入療法施行 2 例中 1 例に major side effect(膀胱刺激症状)を認めた。総合で 43 コース中 20 コース(46.5%)で major side effect を認めており、そのうち 10 コース(9 症例)で副作用のために BCG 注入療法の中止を、6 コース(6 症例)で副作用の治療のために入院を要した。これら 6 症例は major side effect の発症後も BCG 注入を何回か継続した経緯を有する。

次に major side effect を起こしやすくする関連因子の有無を、1 コース目 BCG 膀胱注施行 32 症例において検討した。検討した因子は、過去の抗癌剤膀注の有無・BCG の使用目的(再発予防か治療か)・腫瘍数(単発か多発か)・ BCG の副作用予防に isoniazid 投与の有無・ BCG 膀注後病理組織学的に肉芽腫形成の有無・年齢・過去の経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR)回数・ TUR から BCG 膀注までの間隔・ 1 回の BCG 投与量である。これらはいずれも major side effect 発症例と非発症例の間で統計学的に有意差なく、major side effect を起こしやすくする関連因子を見いだすことはできなかった。

最後に major side effect の発症と腫瘍進展との関係について検討した。全 33 症例で、観察期間中央値 42 ヶ月のうちに進展(筋層浸潤例・遠隔転移例・膀胱全摘除術による腫瘍コントロールを要した例)を来したのは 13 例であり、5 年非進展生存率は 53.9%であった。major side effect 発症群(n=16)と非発症群(n=17)の 2 群に分けて検討すると、発症群のうち進展を認めたのは 3 例のみ(観察期間中央値 40 ヶ月)で 5 年非進展生存率は 82.5%であり、非発症群では 10 例(観察期間中央値 46 ヶ月)に進展を認め、5 年非進展生存率は 28.9%と 2 群間の 5 年非進展生存率に有意差(p=0.0215)を認めた。なお、これら 2 群間に腫瘍関連因子(異型度・進達度・腫瘍数・初発再発)に有意差を認めていない。また、副作用のために BCG 注入を中止した群(n=9、平均注入回数 4.2 回)と、BCG 注入を完遂した群(n=22)の間で同様の検討を行った(早期再発のために BCG 注入を中止した 1 例と他疾患のために BCG 注入を中止した 1 例を除外)。副作用のために BCG 注入を中止した群では腫瘍進展例を認めず(観察期間中央値 29 ヶ月)、BCG 注入を完遂した群では 12 例(観察期間中央値 44 ヶ月)に進展を認め、5 年非進展生存率は 50.1%であった。これまで我々は、BCG 注入による副作用の強い例は治療効果も高いという印象はもっていたが、このことを腫瘍進展との間で証明した研究は今まで無かった。今回の研究で初めて、我々の印象が正しいことを裏付ける結論が導き出されたと言える。

以上から、BCG 注入による major side effect の発症時には、BCG 注入の中止を積極的に考慮してよいものと考えられた。そうすることで重篤な副作用への進展を予防することができ、また、この場合の中止は膀胱腫瘍に対する治療効果を減弱するものではないと言えるからである。

学位論文審査の要旨

主　査　　教　授　　宮　坂　和　男

副　査　　教　授　　秋　田　弘　俊

副　査　　教　授　　小　柳　知　彦

学　位　論　文　題　名

Complications of bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial urothelial cancer : clinical analysis and implications

（表在性尿路上皮癌におけるBCG注入療法の副作用：臨床解析）

BCG注入療法を安全かつ有効に施行するにはどうすべきか検討した。副作用をminor side effect（注入後48時間以内に消失する膀胱刺激症状・肉眼的血尿・38℃未満の発熱）とmajor side effect（注入後48時間以上続く膀胱刺激症状・肉眼的血尿・38℃未満の発熱、または、38℃以上の発熱やその他の副作用）に分類した。BCG注入療法を施行された33例43コース中27コース（86.0%）でminor以上の副作用を、20コース（46.5%）でmajor side effectを認め、副作用は高率に発症していた。次にmajor side effectを起こしやすくする関連因子の有無を、1コース目BCG膀注32例において検討したが、関連因子を見いだすことはできなかった。最後にmajor side effectの発症と腫瘍進展との関係について検討した。全33例で、観察期間中央値42ヶ月のうちに進展（筋層浸潤例・遠隔転移例・膀胱全摘除術による腫瘍コントロールを要した例）を来したのは13例であった。major side effect発症群（n=16）と非発症群（n=17）の2群に分けて検討すると、発症群のうち進展を認めたのは3例のみで5年非進展率82.5%、非発症群では10例に進展を認め5年非進展率28.9%と2群間に有意差を認めた。なお、これら2群間に腫瘍関連因子（異型度・進達度・腫瘍数・初発再発）に有意差を認めていない。また、副作用のためにBCG注入を中止した群（n=9、平均注入回数4.2回）と、BCG注入を完遂した群（n=22）の間で同様の検討を行った。副作用のためにBCG注入を中止した群では腫瘍進展例を認めず、BCG注入を完遂した群では12例に進展を認め、5年非進展率50.1%であった。以上から、BCG注入によるmajor side effect発症時には、BCG注入を中止してよい事が分かった。そうすることで重篤な副作用への進展を回避でき、この場合の中止は膀胱腫瘍に対する治療効

果を減弱するものではないと言える。

口頭発表に際し、秋田教授より副作用の分類方法、major side effect 発症後も BCG 注入を継続した例の予後、今後 prospective study として考えていることについて、宮坂教授から副作用の全くなかった例の予後、BCG の 1 回投与量と major side effect 発症との関係、副作用予防における抗結核剤の有効性について、小柳教授より high grade 表在性膀胱癌に再度内視鏡手術(re-TUR)の施行を徹底した場合の BCG 療法の有効性の再評価、排尿障害と BCG の副作用との関係についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は臨床経験、今回の検討結果、文献を引用し、概ね妥当な回答を行った。

この論文は、泌尿器科腫瘍の中でも比較的頻度が高く、対処を誤ると重篤な結果を招く疾患の治療方法について検討したものであり、今後さらに BCG の至適投与法を明確にすることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。