

筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法後の 再発リスク因子の検討

高知大学医学部泌尿器科学講座¹⁾ 高知大学医学部附属病院骨盤機能センター²⁾
高知県立あき総合病院泌尿器科³⁾

重久 立*¹⁾・福原 秀雄¹⁾・山本新九郎¹⁾・刑部 博人¹⁾・波越 朋也¹⁾
島本 力¹⁾・清水 信貴²⁾・深田 聡¹⁾・蘆田 真吾¹⁾・辛島 尚³⁾
井上 啓史¹⁾

(受付日：2025 年 6 月 23 日，受理日：2025 年 8 月 6 日)

抄録：

【目的】

高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（non-muscle invasive bladder cancer：NMIBC）に対する Bacillus Calmette-Guérin（BCG）膀胱内注入療法後の再発予測因子については，なお検討の余地がある。本研究では BCG 治療前の血小板アルブミン比（platelet-to-albumin ratio：PAR）および C 反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）に着目し無再発生存期間（recurrence-free survival：RFS）との関連を後ろ向きに検討した。

【方法】

2012 年から 2021 年に当院で BCG 導入療法を受けた NMIBC 患者 92 例を対象とし，治療開始前の PAR および CRP ならびに臨床病理学的因子を収集した。RFS を主要評価項目とし Cox 比例ハザードモデルによる単変量・多変量解析を行った。

【結果】

PAR 高値および不十分な BCG 療法はいずれも RFS と有意に関連していた。一方で，CRP については有意な関連を認めなかった。

【結語】

治療前の PAR は，NMIBC における BCG 療法後の再発リスク評価において，臨床的に有用な指標となる可能性が示唆された。また，治療継続の重要性についても改めて確認され，BCG 療法を完遂するための体制整備が再発予防において重要であると考えられた。

(西日泌尿. 88 : 11-16, 2025)

キーワード：筋層非浸潤性膀胱癌，BCG 膀胱内注入療法，血小板アルブミン比，再発予測

緒 言

NMIBC の標準治療は経尿道的膀胱腫瘍切除術（transurethral resection of bladder tumor：TURBT）であるが¹⁾，術後の膀胱内再発や進行のリスクを軽減する目的で，BCG 膀胱内注入療法が広く行われている。その作用機序は完全には解明されていないが癌細胞による BCG の内在化と宿主免疫系の活性化に基づいていると考えられている²⁾。1976 年に Morales ら³⁾により確

立された BCG 療法は，導入療法や維持療法の有効性が認められ⁴⁾⁵⁾，本邦のガイドラインにおいて，中～高リスク NMIBC に対して推奨されている¹⁾。一方で，BCG 療法後の再発や進行を予測するバイオマーカーとして，CRP や好中球リンパ球比（neutrophil-to-lymphocyte ratio：NLR）などの全身性炎症マーカーとの関連性については報告があるが⁶⁾⁷⁾，確立された指標は無い。PAR は，簡便に測定可能であり，他の悪性腫瘍においては予後因子としての有用性が示されているが⁸⁾⁹⁾，NMIBC における検討は限られている。このような背景から，本研究では，BCG 膀胱内注入療法後の再発予測因子として，PAR および CRP の有用性を後ろ向きに検討した。

* 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
TEL 088-880-2402, FAX 088-880-2404

対 象 と 方 法

2012年1月から2021年12月までに高知大学医学部附属病院において、初回BCG膀胱内注入療法を施行されたNMIBC患者144例のうち、上部尿路上皮癌の既往がある症例、治療後3カ月以内にロストフォローとなった症例、臨床データが欠損していた症例を除外し、最終的に92例を本研究の解析対象とした。これら解析対象の症例はすべて病理学的にhigh grade NMIBCと診断されていた。本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施された（承認番号：2024-57）。

各患者について、年齢、性別、喫煙歴、病理学的Tステージ、腫瘍の多発性、CIS（carcinoma in situ）の有無、尿管侵襲の有無、second TURの施行有無、有害事象の有無、ならびにBCG治療の実施状況を収集した。炎症マーカーとして、治療開始前のCRPおよびPARを評価対象とし、PARは「血小板数（ $\times 10^6/\mu\text{L}$ ） $\div$ アルブミン（ g/dL ）」で算出した。「十分なBCG膀胱内注入療法」は、日本泌尿器科学会膀胱癌診療ガイドライン¹⁾に基づき、以下のいずれかを満たす症例と定義した。

1. 導入療法（6回スケジュール）で5回以上施行し、かつ維持療法（3回スケジュール）で2回以上施行した場合
2. 導入療法（6回スケジュール）で5回以上施行し、かつ再導入療法（6回スケジュール）で2回以上施行した場合

治療は主治医と患者の合議により決定され、多くの患者では導入療法として週1回を6回、その後、維持療法は、3カ月おきに週1回を3週連続行い、最長6カ月を目標に実施された。全身状態や有害事象により、短縮・延長の判断がなされた。

単発例については、半年以内の再発例が組み込まれた。

フォローアップは主治医の裁量によって行われたが多くの患者は、治療後2年間は3カ月ごと、それ以降は6カ月ごとに膀胱鏡検査および尿細胞診を実施した。再発は膀胱または尿道における新たな尿路上皮癌の病理学的診断（low grade tumor含む）によって定義した。進行は筋層浸潤癌（MIBC）への進展またはリンパ節・遠隔転移の出現により定義した。カットオフ値は、CRPは先行研究に基づき 0.5 mg/dL 、PARはROC曲線解析により5.8と設定した。統計解析はEZR version 1.68を用いて行い、カテゴリ変数の比較にはカイ二乗検定、連続変数にはMann-WhitneyのU検定を使用した。RFSはKaplan-Meier法で解析し、群間差の検定には

log-rank検定を用いた。再発に対するリスク因子の解析にはCox比例ハザードモデルによる単変量・多変量解析を行い、有意水準は $p<0.05$ とした。多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用い、臨床的に関連があると考えられる因子を候補とし、Akaike情報量規準に基づく逐次変数増減法により最終モデルを構築した。

結 果

対象となった92例の背景をTable 1に示した。NMIBC患者における年齢の中央値は72.5歳（四分位範囲：66-80）、男性は75例（82%）、喫煙歴ありは63例（68%）であった。追跡期間の中央値は33カ月（四分位範囲：13-60）、最長は60カ月であった。

十分なBCG療法を完遂した患者は58例（63%）であり、追跡期間中に32例（35%）に膀胱内再発または進行が認められた。Kaplan-Meier法による解析では、全体の1年・2年・5年無再発生存率はそれぞれ79.2%、75.4%、56.1%であった（Fig. 1 (A)）。PAR高値群はPAR低値群と比較して、有意に短いRFSを示した（Fig. 1 (B)）， $p<0.05$ ；HR 0.45, 95% CI：0.22-0.95）。高CRP群と低CRP群の間でRFSに有意差は認められなかった（Fig. 1 (C)）， $p=0.24$ ；HR 0.61, 95% CI：0.26-1.41）。Cox比例ハザード回帰モデルによる解析をTable 2に示した。単変量解析では、PAR高値および十分なBCG療法の未達成が再発リスク因子として有意であり、多変量解析においてもこれらは独立した再発予測因子であった（ $p<0.05$ ）。加えて、多変量解析では性別（女性）も再発と有意に関連していた（ $p<0.05$ ）。

考 察

本研究においては、BCG療法を受けたNMIBC患者において、治療前のPAR高値および不十分なBCG療法が、それぞれRFSと有意に関連していた。これらの所見は再発リスクの層別化の観点から臨床的に有用な知見を提供する結果と考えられる。PARは血小板数とアルブミン値という汎用的な血液検査項目から算出される炎症・栄養関連の複合指標であり、近年では他臓器癌においても予後予測因子として注目されている⁷⁾⁸⁾。本研究では、治療開始前のPAR高値がNMIBCの再発と独立して関連しており、全身の炎症・栄養状態がBCG治療の成績に一定の影響を及ぼす可能性が示唆された。PARは日常診療で簡便に算出可能である点においても、実臨床への応用のしやすさが利点といえる。また、十分なBCG療法を完遂できなかった症例において再発率が有意に高かったことは、BCG療法継続の重要性を示し

た既報と一致する結果であり、本研究においてその傾向が定量的に確認された。BCG 療法は副作用等により中断を余儀なくされることも多く、治療の完遂率を高めるためには、患者指導の充実や有害事象対策の強化が必要である。一方、CRP に関しては、Nishikawa ら⁶⁾の報告において、初回 TURBT 後に BCG 療法を受けた NMIBC 患者 1,709 例を対象に、CRP 0.5 mg/dL 以上が膀胱内再発と有意に関連すること (HR 1.395, 95 % CI : 1.016-1.914, p=0.040) が示されている。しかし、本研究では同様のカットオフ値を用いたにもかかわらず、CRP と RFS の有意な関連は確認されなかった。この背

景には、血液検査の測定時期の違いや症例背景のばらつき、あるいは疾患進行度の分布の差異が影響している可能性がある。CRP は非特異的な炎症マーカーであり、悪性腫瘍以外の要因による影響も受けやすいため、再発予測因子として単独で用いるには慎重な解釈が求められる。また、本研究は対象症例数が限られており、統計的検出力が十分でなかった可能性も否定できない。今後は、より大規模な前向き研究における検証が望まれる。さらには、性別については単変量解析では有意差を認めなかったが、多変量解析においては有意な関連が示された。これは他の交絡因子を調整することで、性別との独立し

Table 1 Baseline characteristics of patients receiving initial BCG therapy

	Total n=92	CRP $\geq$ 0.5 mg/dL 15 (16%)	CRP<0.5 mg/dL 77 (84%)	p-value	PAR $\geq$ 5.8 28 (30%)	PAR<5.8 64 (70%)	p-value
Age, years				0.316			0.025
Median	72.5	72	74		69.5	75	
IQR	66.0 - 80.0	69.5 - 78.5	65.0 - 80.0		64.0 - 78.0	68.0 - 81.0	
Age $\geq$ 75 years (%)				0.779			0.258
Yes	42 (46)	6 (40)	36 (47)		10 (36)	32 (50)	
No	50 (54)	9 (60)	41 (53)		18 (66)	32 (50)	
Sex, n (%)				0.288			1.000
Male	75 (82)	14 (93)	61 (79)		23 (82)	52 (81)	
Female	17 (18)	1 (7)	16 (21)		5 (18)	12 (19)	
Smoking, n (%)				1.000			0.468
Yes	63 (68)	10 (67)	53 (69)		21 (75)	42 (66)	
No	29 (32)	5 (33)	24 (31)		7 (25)	22 (34)	
Adequate BCG (%)				0.560			0.816
Yes	58 (63)	11 (73)	47 (61)		17 (61)	41 (64)	
No	34 (37)	4 (27)	30 (39)		11 (39)	23 (36)	
Underwent second TUR (%)				0.452			0.346
Yes	14 (15)	1 (7)	13 (17)		6 (21)	8 (13)	
No	78 (85)	14 (93)	64 (83)		22 (79)	56 (87)	
Recurrence or progression (%)				0.376			0.058
Yes	32 (35)	7 (47)	25 (32)		14 (50)	18 (20)	
No	60 (65)	8 (53)	52 (68)		14 (50)	46 (80)	
Number of tumors (%)				1.000			0.518
Solitary	2 (2)	0 (0)	2 (3)		1 (4)	1 (2)	
Multiple	90 (98)	15 (100)	75 (97)		27 (96)	63 (98)	
Pathological T stage (%)				0.718			0.099
Tis	20 (22)	3 (20)	17 (22)		5 (18)	15 (23)	
Ta	38 (41)	5 (33)	33 (43)		8 (29)	30 (47)	
T1	34 (37)	7 (47)	27 (35)		15 (54)	19 (30)	
Concomitant CIS (%)				0.030			0.143
Pure/with CIS	75 (82)	9 (60)	66 (86)		20 (71)	55 (86)	
Without CIS	17 (18)	6 (40)	11 (14)		8 (29)	9 (14)	
Lymphovascular invasion (%)				1.000			0.582
LVI+	4 (4)	0 (0)	4 (5)		2 (7)	2 (3)	
LVI-	88 (96)	15 (100)	73 (95)		26 (93)	62 (97)	
Adverse events (%)				1.000			1.000
Grade 3 $\geq$	4 (4)	1 (7)	3 (4)		1 (4)	3 (5)	
Grade 3 <	88 (96)	14 (93)	74 (96)		27 (96)	61 (95)	
Follow-up duration				0.316			0.025
Median	33	19	36		18	38	
IQR	13 - 60	5 - 60	15 - 59		5 - 53	17 - 60	

Abbreviations : BCG, Bacillus Calmette-Guérin ; CRP, C-reactive protein ; PAR, platelet-to-albumin ratio ; IQR, interquartile range.

た関連が明らかになった可能性がある。ただし、本研究は症例数が限られており、性別に関する再発との関係性については今後の検証が望まれる。本研究は単施設・後方視的解析であり、治療スケジュールや症例背景にばらつきがあることは否定できない。一方で、治療前の一般的な血液検査項目を活用した点において、現実的な診療環境における迅速なリスク評価手段としての意義はありとえられる。今後は、PAR や CRP を含む炎症関連マーカーについて、前向きかつ多施設共同による検証が求められる。これらの指標を用いたリスクの層別化は、BCG 療法の適切な導入・継続を支援する臨床的意思決定の一助となる可能性があり、引き続き慎重に検討されるべき

課題である。

結 語

本研究により、NMIBC 患者に対する BCG 療法において、治療開始前の PAR 高値および不十分な BCG 療法が、RFS に関連する因子であることが示された。PAR は日常診療で取得可能な血液検査項目に基づく簡便な指標であり、再発リスクへの層別化の一助となる可能性がある。一方で、治療の継続性が予後に与える影響も明確化され、BCG 療法を完遂するための臨床的支援体制の整備が改めて重要であることが示唆された。PAR や CRP を含む炎症関連指標の臨床応用に際しては、症

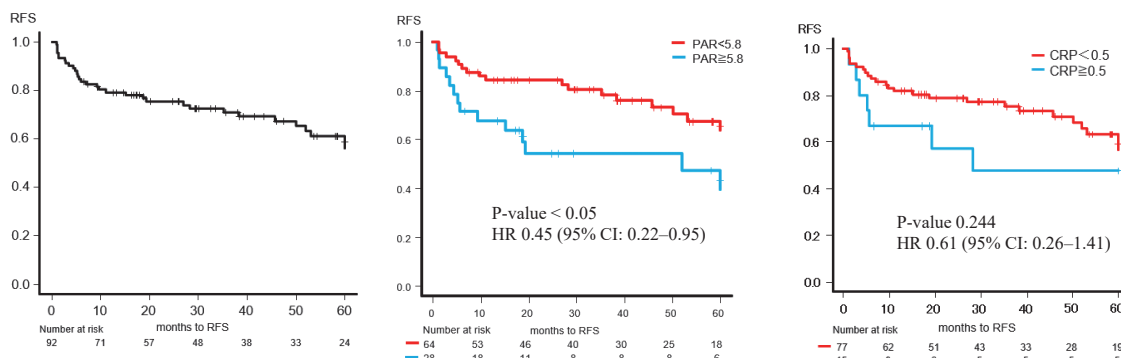


Fig. 1 (A) The recurrence-free survival (RFS) rates at 1, 2, and 5 years were 79.2%, 75.4%, and 56.1%, respectively. (B) Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival (RFS) stratified by pre-treatment platelet-to-albumin ratio (PAR). Patients with high PAR (>5.8) showed significantly shorter RFS compared to those with low PAR ($p < 0.05$; HR 0.45, 95% CI: 0.22–0.95). (C) Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival (RFS) stratified by pre-treatment C-reactive protein (CRP) level. No significant difference in RFS was observed between high and low CRP groups ($p = 0.24$; HR 0.61, 95% CI: 0.26–1.41).

Table 2 Univariable and multivariable analyses of factors associated with recurrence-free survival

Parameter	Univariable			Multivariable		
	HR	(95% CI)	p-value	HR	(95% CI)	p-value
Age	1.026	0.992–1.061	0.142	1.033	0.989–1.080	0.148
Sex	1.742	0.805–3.771	0.159	3.044	1.071–8.651	0.037
Smoking	0.835	0.394–1.771	0.639	1.555	0.559–4.327	0.398
Adequate BCG	0.421	0.210–0.844	0.015	0.371	0.166–0.828	0.016
Underwent second TUR	0.991	0.380–2.580	0.985	0.590	0.176–1.977	0.392
Pathological T stage	1.145	0.769–1.704	0.506	1.183	0.744–1.883	0.476
Concomitant CIS	0.623	0.267–1.453	0.273	0.539	0.211–1.378	0.197
Lymphovascular invasion	1.541	0.366–6.487	0.556	2.370	0.440–12.760	0.315
Adverse events or over G3	0.645	0.088–4.733	0.666	0.221	0.024–2.030	0.182
CRP or over 0.5	0.607	0.262–1.406	0.244	0.452	0.170–1.200	0.111
PAR or over 5.8	0.434	0.215–0.875	0.020	0.446	0.215–0.925	0.030

Abbreviations : BCG, Bacillus Calmette-Guérin ; CRP, C-reactive protein ; PAR, platelet-to-albumin ratio ; IQR, interquartile range.

例背景や測定条件のばらつきに留意しつつ、今後の前向き研究を通じた検証が求められる。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 [2023 年増補版]．医学図書出版，東京，2023.
- 2) Redelman-Sidi, G. et al.: The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. *Nat. Rev. Urol.* **11**: 153–162, 2014.
- 3) Morales, A. et al.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.* **116**: 180–183, 1976.
- 4) van der Meijden, A. P. M. et al.: Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur. Urol.* **44**: 429–434, 2003.
- 5) Lamm, D. L. et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J. Urol.* **163**: 1124–1129, 2000.
- 6) Nishikawa, R. et al.: C-reactive protein as a prognostic predictor for non-muscle invasive bladder cancer after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy: a Japan Urological Oncology Group study analysis. *Int. J. Urol.* **30**: 299–307, 2023.
- 7) Li, DX. et al.: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) during induction is a better predictor than preoperative NLR in non-muscle-invasive bladder cancer receiving Bacillus Calmette-Guérin. *Asian J. Surg.* **46**: 1348–1351, 2023.
- 8) Aoyama, T. et al.: Clinical impact of platelet-to-albumin ratio on esophageal cancer patients who receive curative treatment. *In Vivo.* **36**: 1896–1902, 2022.
- 9) Hua, X. et al.: Prognostic significance of platelet-to-albumin ratio in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent chemoradiotherapy: a retrospective study of 858 cases. *BMC Cancer.* **24**: 762, 2024.

ANALYSIS OF RECURRENCE RISK FACTORS AFTER BCG INSTILLATION IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CARCINOMA

RYU SHIGEHISA, HIDEO FUKUHARA, SHINKURO YAMAMOTO,
HIROTO OSAKABE, TOMOYA NAO, TSUTOMU SHIMAMOTO,
SATOSHI FUKATA, SHINGO ASHIDA AND KEIJI INOUE

Department of Urology, Kochi Medical School, Kochi University, Nankoku, Japan

NOBUTAKA SHIMIZU

Pelvic Floor Center, Kochi Medical School, Kochi University, Nankoku, Japan

TAKASHI KARASHIMA

Department of Urology, Kochi Prefectural Aki General Hospital, Aki, Japan

Abstract :

Objective :

The prognostic factors for recurrence following Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical therapy in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) remain to be fully elucidated. This study retrospectively investigated the association between pre-treatment platelet-to-albumin ratio (PAR), C-reactive protein (CRP), and recurrence-free survival (RFS) in NMIBC patients undergoing BCG induction therapy.

Methods :

A total of 92 patients with NMIBC who received BCG induction therapy at our institution between 2012 and 2021 were included. Data on pre-treatment PAR and CRP, clinical and pathological characteristics, and completion status of BCG therapy were collected. The primary endpoint was RFS. Univariate and multivariate analyses were performed using the Cox proportional hazards model.

Results :

Elevated PAR and incomplete BCG therapy were significantly associated with shorter RFS. In contrast, CRP was not found to be significantly associated with RFS.

Conclusion :

Pre-treatment PAR may serve as a clinically useful biomarker for predicting recurrence risk following BCG therapy in patients with NMIBC. Furthermore, the findings underscore the importance of completing the full course of BCG therapy, highlighting the need for systemic support to ensure treatment adherence and optimize recurrence prevention. (Nishinohon J. Urol. 88 : 11-16, 2025)

key words : Non-muscle-invasive bladder cancer, BCG intravesical therapy, platelet-to-albumin ratio, recurrence prediction
