膀胱癌の進展ならびに転移に関する研究

第2報 化学療法による術後転移の防止について

山形大学医学部泌尿器科学教室
(主任：鈴木麒一教授)

沼	沢	和	夫
柿	崎		弘
渡	辺	博	幸
高	見	沢	昭彦
政	木	貴	則
平	野	和	彦
平	野	順	治
久	保	田	洋子
菅	野		理
斉	藤	雅	昭
安	達	国	昭
川	村	俊	三
鈴	木	騏	一

STUDIES ON INVASIVENESS AND METASTASIS OF BLADDER CANCER 2nd Report Prevention of Postoperative Metastasis by Chemotherapy

Kazuo Numasawa, Hiroshi Kakizaki, Hiroyuki Watanabe, Akihiko Takamizawa,
Takanori Masaki, Kazuhiko Hirano, Junji Hirano, Yoko Kubota,
Osamu Sugano, Masaaki Saito, Kuniaki Adachi,
Shunzo Kawamura, and Kiichi Suzuki
Department of Urology, Yamagata University School of Medicine
(Director: Prof. K. Suzuki)

For prevention of metastasis after total or partial cystectomy applied to bladder cancer patients, chemotherapy was conducted by one-shot preoperative arterial injection and postoperative systemic intravenous injection.

Preoperative one-shot arterial injection was conducted in such manner that 12mg of Mitomycin C, 300mg of Endoxan, 18mg of Thiotepa, 500mg of 5FU were simultaneously injected in one shot into the internal iliac artery.

Postoperative chemotherapy was conducted by co-administering 4000-8000mg of FT207, 200mg of Cycloide, 20mg of Toyomycin or 20000units of Necoarzinostatin to replace Toyomycin by intravenous injection for five weeks.

As a result, 11 out of 31 (35.5%) cases developed metastasis postoperatively and vascular invasion was observed in 15 out of 31 cases (48.4%) while in 10 out of the said 15 (66.7%), metastasis was observed.

When the relation between chemotherapy and metastasis was investigated in 15 patients with vascular invasion, in 12 cases out of 15 which received chemotherapy, 7 (53.8%) cases developed metastasis while in 3 cases, for whom no chemotherapy was conducted, metastasis was observed in all.

In cases who received one-shot arterial injection preoperatively, the rate of advent of postoperative metastasis was 50 percent. The above results indicate that for prevention of postoperative metastasis of

bladder cancer chemotherapy comprising one-shot preoperative arterial injection and postoperative systemic intravenous injection is effective.

要旨：膀胱癌患者の膀胱全摘除術および膀胱部分切除術術後の転移防止を目的として、術前 one shot 動注と術後経静脈性全身投与による化学療法を施行した。

術前 one shot 動注は、術前の骨盤動脈造影の際に内腸骨動脈より Mitomycin C 12mg, Endoxan 300 mg, Thiotepa 18mg, 5FU 500mg を 4 剤同時に one shot にて 1 回だけ動注を行なった。術後化学療法は FT207 4,000～8,000mg, Cylocide 200mg, Toyomycin 20mg あるいは Toyomycin にかえて Neocarzinostatin 20,000単位を多剤併用あるいは FT207 単独投与にて点滴静注により 5 週間で投与した。

術後 1 年以上経過した 31 例について術後転移の頻度をみると、31 例中 11 例 (35.5%) に転移を認めたが、11 例中 10 例は組織所見で癌細胞の尿管内侵襲所見が陽性であった。

すなわち尿管内侵襲所見は 31 例中 15 例 (48.4%) に認められ、15 例中 10 例 (66.7%) に転移がみられた。しかし化学療法と転移との関係をみると、15 例中 12 例の化学療法施行例では 7 例 (53.8%) にみられたが、化学療法非施行例 3 例では全例に転移がみられた。

また術前の one shot 動注施行では、術後転移の発生頻度は 50% であった。

すなわち、膀胱癌の術後転移防止の為に術前 one shot 動注と術後全身投与による化学療法が有効であった。

結 言

膀胱癌に対する治療は、現在外科的治療が主体であり、TUR-Bt, 膀胱部分切除術あるいは膀胱全摘除術がおこなわれている。さらに膀胱保存的治療として制癌剤の膀胱内注入療法や温熱療法、放射線療法などがあ

る。これらの治療法は腫瘍の数、大きさ、発生部位、stage, grade などにより適宜選択、組み合わせられて治療が行なわれている。しかし、いずれの治療法も未だ完全なものではなく、治療後の再発、転移という問題を含んでいる。特に外科的治療の術後の転移、再発の防止は膀胱癌の治療上極めて重要な課題である。

我々は第 1 報¹⁾において膀胱癌の術後転移例の検討により、摘除標本における癌細胞の尿管内侵襲所見の有無が術後転移と密接な関係のあることを報告し、さらに転移発生には細胞性免疫能の低下や、術前、術後の化学療法の有無も関係することを示唆したが、今回は術前、術後の化学療法による術後転移の防止について検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象とした症例は 1976 年 11 月より 1981 年 9 月までの 4 年 10 ヶ月間に当科に入院し、膀胱全摘除術あるいは膀胱部分切除術を施行された膀胱癌症例 46 例で、男性 37 例、女性 9 例である。

術式では膀胱全摘除術 30 例、膀胱部分切除術 16 例で

あり、組織学的には全例移行上皮癌で stage は pTis から pT_{3b} までであった。

術前の化学療法としては one shot 動脈内注入法を、術後の化学療法としては経静脈性全身投与法を施行した。

one shot 動注療法は術前の stage 診断のための骨盤動脈造影の際に、内腸骨動脈内あるいは総腸骨動脈分岐部に先端をおいた動脈カテーテルより Mitomycin C (MMC), Endoxan, Thiotepa, 5FU を 4 剤同時に one shot で 1 回だけ動注を行なった。薬剤投与量は MMC 12mg, Endoxan 300mg, Thiotepa 18mg, 5FU 500mg とした。総腸骨動脈分岐部にて動注した際には両側股動脈を用手圧迫し、できるだけ血流を遮断するようにした。

動注後最短 5 日より最長 48 日、平均 16.5 日後に手術を施行した。

術後化学療法は、術後 2 週目より FT-207, Toyomycin, Cylocide あるいは Toyomycin にかえて Neocarzinostatin (NCS) を 3 剤併用、2 剤併用あるいは FT-207 単独投与にて施行した。

投与方法は第 1 表に示した如くで、点滴静注による静脈内投与法により 5 週間で投与した。薬剤の投与目標量を FT207 4,000mg, Cylocide 200mg, Toyomycin 20mg, NCS 20,000単位と定め、いずれかの薬剤が 1 剤でも目標量に達したものを化学療法施行例として取扱

い、途中副作用などのために投与量が目標量に達しなかつた症例は化学療法非施行例とした（第1表）

投与薬剤別化学療法施行例数を第2表に示したが、術前の one shot 動注は46例中33例に施行し、術後全身投与は46例中29例に施行した。術後全身投与例のうち3剤併用例は14例、2剤併用例は、7例、FT-207 単独投与例は8例であつた（第2表）

また術前動注と術後全身投与との併用を行なつたものは23例で、術前動注のみの症例は10例、術後全身投与のみの症例は5例、化学療法非施行例は8例であつた。

さらに術前動注を行なつた症例中10例において動注前後に膀胱造影（二重造影）を施行し、その正面像によつて腫瘍効果を観察し、同時に動注施行例全例の手術摘除標本の組織学的検索を行ない、動注による腫瘍

の組織変化について観察し、大星・下里の分類²⁾に従つて組織効果を判定した。

術後転移については術後1年以上経過した31例について観察し、化学療法施行例と非施行例との術後転移の発生について比較検討を行なつたが、特に尿管内侵襲陽性例における化学療法の効果について検討した。

結 果

1. 術前動注による腫瘍効果

a) 膀胱造影による腫瘍効果の観察

術前動注による腫瘍効果を10症例において動注前と動注後1ないし2週後の膀胱造影によつて観察した。効果判定を厚生省がん研究小山・斉藤班の「固型がん化学療法直接効果判定基準」により一方向測定可能病変として判定した。

10例中9例に2.9%から43.6%の縮小率で縮小がみられたが、しかし判定基準により有効とされる縮小率を示したものは1例のみであつた。また縮小率の高いものでは比較的腫瘍の組織効果の強い変化を示していた。（第3表）

第1図は症例9の動注前後の膀胱造影像で、動注後7日目で腫瘍の縮小が認められた（第1図）

b) 病理組織学的効果

腫瘍摘除標本の組織変化を動注後の日数別にみると、動注後7日目までは変化の少ない症例が多く、2～3週後に組織効果 Grade IIすなわち細胞障害、癌巣パターン破壊が認められる変化が多くなつている（第4表）

腫瘍の grade 別の組織変化では G2 症例では動注に

第1表 抗癌剤の投与方法および投与量

1. 術前 one shot動注	
Mitomycin C	12mg
Endoxan	300mg
Thiotepa	18mg
5FU	500mg
4 剤同時に one shotにて動注	
2. 術後経静脈性全身投与	
FT 207	
1 日 800mg 週 1～2回×5	4000～8000mg
Toyomycin	
1 日 1.5～1.0mg 週 3回×5	20mg
Cyclocide	
1 日 20mg 週 2回×5	200mg
Neocarzinostatin	
1 日 2000単位 週 2回×5	20000単位

第2表 投与薬剤別化学療法施行例数

	例 数
1. 術前 one shot動注	33 (18)
2. 術後経静脈性全身投与	
FT 207 + Cyclocide + Toyomycin	8 (7)
FT 207 + Cyclocide + NCS	6 (1)
FT 207 + Cyclocide	4 (2)
FT 207 + Toyomycin	2 (2)
FT 207 + NCS	1
FT 207	8 (6)
	29 (18)

NCS：Neocarzinostatin, ()：術後1年以上経過例

第3表 one shot 動注による腫瘍効果

No.	年齢性別	増殖形式	Stage	Grade	腫瘍効果	組織効果
1	54男	乳頭状広基性	T ₁	G 3	縮小(27.0%)	I
2	56男	非乳頭状広基性	T ₃	G 3	縮小(11.4%)	IIa
3	65男	乳頭状有	T ₁	G 2	縮小(2.9%)	I
4	56男	非乳頭状有	T ₁	G 2	縮小(23.0%)	IIa
5	56男	乳頭状有	T ₁	G 2	縮小(5.9%)	I
6	73男	非乳頭状広基性	T ₁	G 3	縮小(18.8%)	IIb
7	74男	非乳頭状広基性	T ₂	G 2	縮小(16.3%)	I
8	64男	乳頭状広基性	T ₁	G 2	不 変	I
9	63男	乳頭状広基性	T ₂	G 3	縮小(43.6%)	IIb
10	79男	非乳頭状広基性	T ₂	G 3	縮小(29.7%)	IIb

第 1 図 動注前（左）および動注後（右）の膀胱造影像

第 2 図 動注後の腫瘍組織像（HE 染色×200）

腫瘍表層部

腫瘍深部

第 4 表 one shot 動注による病理組織学的効果

組織効果 日数	0	I	IIa	IIb	計
～ 7	3	1	2	0	6
8 ～ 14	1	2	4	2	9
15 ～ 21	1	2	6	3	12
22 ～	1	2	3	0	6
計	6 (18.2)	7 (21.2)	15 (45.5)	5 (15.1)	33 (100.0)

(%)

よる変化は少なく、変化を認めないとする組織効果 Grade 0 が40%を占めており、逆に high grade の G3 症例では II a ないし II b の変化を示すものがそれぞれ56.6%および21.7%を占めており、high grade 症例において動注の組織効果がより強く認められた。また組織変化は腫瘍表面において強く、腫瘍先進部あるいは腫瘍深部における変化は軽度であつた。

第 2 図は症例 9（第 1 図）の動注後の腫瘍組織像で、同一腫瘍の腫瘍表層部においてより強い変化がみられている（第 2 図）。

しかし、術前動注によつて認められた組織変化は IIb までの変化であり、non-viable と思われる癌細胞のみが認められるとする Grade III や、癌細胞を全く認めないとする Grade IV の変化を示したものはみられなかつた（第 5 表）。

2. 化学療法による転移防止効果

第 5 表 腫瘍異型度と病理組織学的効果

組織効果 Grade	0	I	IIa	IIb	計
G 2	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	0	10 (100.0)
G 3	2 (8.7)	3 (13.0)	13 (56.6)	5 (21.7)	23 (100.0)
計	6 (18.2)	7 (21.2)	15 (45.4)	5 (15.2)	33 (100.0)

(%)

第 3 図 腫瘍組織所見と術後転移と化学療法との関係

Stage Grade	pTis	pT 1	pT 2	pT 3	計
G 2		△△ ○○○○			0/ 6 (4)
G 3	●	△△△ ○○○ ○○○○ ◎◎●●	△△ ◎◎◎	△ ◎ ●●●●	11 (8)/25 (19) 44.0% (42.1%)
計	1 (1)/1 (1) 100.0%	3 (2)/19 (14) 15.8% (14.3%)	2 (1)/5 (3) 40.0% (33.3%)	5 (4)/6 (5) 83.3% (80.0%)	11 (8)/31 (23) 35.5% (34.8%)

△：化学療法非施行例，○：化学療法施行例，●：転移例
△：尿管内侵襲陽性＋転移例，◎：尿管内侵襲陽性例
◎：尿管内侵襲陽性＋転移例
転移例数/症例数（化学療法施行例数）

46例中術後1年以上経過した31例について化学療法と術後転移との関係を比較検討した。31例の術式別例数は膀胱全摘除術21例，膀胱部分切除術10例である。

31例中術前あるいは術後に化学療法を施行した症例は23例で，化学療法非施行例は8例であった。これら症例における術後転移の発生率をみると，31例中11例（35.5%）に転移をみたが，膀胱全摘除術例では21例中9例（42.9%），膀胱部分切除例では10例中2例（20.0%）であった。

化学療法施行例では23例中8例（24.8%）に転移がみられたが，化学療法非施行例では8例中3例（37.5%）であり，化学療法施行例において転移の発生がやや少ない成績であった。

さらに術後転移をきたした症例についてみると，11例中10例（90.9%）が摘除標本の組織所見で癌細胞の尿管内侵襲所見が陽性であった（第3図）。

すなわち術後転移の大多数は尿管内侵襲陽性例において発生していることより，次に尿管内侵襲陽性例について化学療法と術後転移との関係について検討した。

31例中尿管内侵襲所見は15例（48.4%）において陽性であったが，これらの症例について化学療法と術後転移との関係をみると，術前あるいは術後に化学療法を施行したのは15例中12例で，このうち転移は7例（58.3%）にみられたのに対し，化学療法非施行例3例では全例（100%）に術後転移が認められた。すなわち尿管内侵襲陽性例では化学療法施行例と非施行例との間には術後転移の発生頻度において明らかな差が認められた。

さらに化学療法の種類別に術後転移の発生頻度をみると，術前動注と術後全身投与との併用例では転移の

発生は6例中3例（50.0%）であり，術前動注のみの2例では1例（50.0%）にみられ，術後全身投与のみの4例では3例（75.0%）に転移がみられた。

すなわち術前動注を施行した症例では術後転移の発生率は50%であり，術後全身投与のみより好成績で，転移の防止効果が認められている（第6表）。

3. 化学療法の副作用

術前 one shot 動注による副作用 MMC, Endoxan, Thiotepa, 5FU の4剤同時 one shot 1回動注では自覚的副作用は殆んど認められなかった。他覚的副作用は末梢血液像において動注後1～2週後白血球数，血小板数の減少をきたす傾向がみられたが，白血球数が3,000以下となったものは3例で，血小板数が10万以下となったものは1例のみであった（第4図）。

肝機能，腎機能には異常は認められなかった。

術後全身投与による副作用，自覚的副作用として多数の症例において食欲不振がみられた。副作用の強い症例においては多剤併用を中止したため3剤併用投与できたのは29例中14例（48.3%）であった。

他覚的副作用としては貧血をきたしたものが4例あり，1例に GOT, GPT の軽度上昇をみた。

第 6 表 尿管内侵襲陽性例における化学療法の効果

術前 one shot 動注	術後全身投与		計
	投与	非投与	
+	3/ 6 (50.0)	1/2 (50.0)	4/ 8 (50.0)
—	3/ 4 (75.0)	3/3 (100.0)	6/ 7 (85.7)
計	6/10 (60.0)	4/5 (80.0)	10/15 (66.7)

転移例数/症例数 (％)

第4図 動注後の末梢白血球数および血小板数の変動

考 察

膀胱癌に対する外科的治療の術後には転移が少なからずみられ、最近の臨床例の報告では Goldman ら³⁾は335例中32例(9.5%)に転移をみたと報告し、Prout らは⁴⁾151例の根治的膀胱全摘除術の術後に50例(33.3%)に転移を認めたとしている。本邦報告例でも藤岡ら⁵⁾は膀胱全摘除術施行例37例中8例(21.6%)に術後早期に転移をみたと報告している。

また Smith ら⁶⁾は662例の根治的膀胱全摘除術施行中134例(20%)に所属リンパ節転移があつたと述べており、手術時すでに転移を起こしている症例が比較的多いことがうかがえる。さらにこれら134例の5年生存率がわずか7%と予後不良であつたことを報告している。

このように膀胱癌の外科的治療後の転移は、その早期診断はもとより治療も極めて困難である。したがって術後転移を予知し、これを防止あるいは早期に制圧することが予後の改善につながり、膀胱癌の治療成績の向上のために重要である。

一般に癌の転移は癌病巣からの癌細胞の剝離、脈管内侵入、移動、他臓器への定着、増殖によつて起るとされている。我々は第1報¹⁾において癌細胞の脈管内侵襲所見陽性例に術後転移が極めて多く、しかも術後1年半以内の早期にみられることが多いことを報告したが、脈管内侵襲陽性例ではすでに転移が起つている

か、あるいは micrometastasis の状態にあつて術後増殖、拡大してくる可能性のあることを示しているものと考えられる。

したがって、脈管内侵襲陽性例に対しては術後何らかの方法で転移防止を計る必要性のあることが強調される。

また一方、手術操作により血中に癌細胞の流出が増加するともいわれており⁷⁾、術後のみならず術前、術中においても転移防止の対策は必要である。

術前の転移防止を目的とした治療としては、放射線療法、化学療法、免疫療法などがあげられる。特に放射線治療後の手術施行例で治療成績の向上がみられたとする報告例もあるが^{8)~10)}、放射線療法はあくまでも局所的治療であり、全身的な micrometastasis の早期制圧という目的からはずれている。また副作用や放射線障害の問題があり広く普及するに至っていない。したがって術前の転移防止のための治療としては制癌剤の局所ならびに全身投与による化学療法が最も望ましいものと考えられる。

最近、術前の制癌剤投与は手術療法の補助療法としての必要性が認識されてきており、種々の薬剤および投与方法による術前化学療法の報告がなされてきている。中村¹¹⁾、酒本ら¹²⁾は MMC の持続動注を報告しており、宇山ら¹³⁾は Adriamycin の術前動注を行なっている。さらに酒井らは NCS の経静脈性投与を、朝日¹⁴⁾、松村¹⁵⁾は FOBEM 療法による全身投与を報告しており、長船ら¹⁶⁾は、FT-207 の経口および経静脈性投与を報告している。また新島ら¹⁷⁾は集学的治療として術前に化学療法に加えて免疫療法、放射線療法を行なう方法を発表している。

このように術前の制癌剤の投与には種々の系路があるが、腫瘍効果の点からみれば癌病巣へ高濃度の制癌剤を直接投与する持続動注法が最もすぐれた方法である。しかし副作用あるいは投与期間などの点から術前に施行されることは少なく、進行性膀胱癌の治療に用いられることが多い。

one shot 動注の実験的研究によると、内腸骨動脈支配局所に対する MMC の影響の強さは持続動注に劣るが、全身性投与と比較すると局所作用は顕著であり、全身性副作用の程度は少ないとされている。したがって、術前投与により癌細胞の活性を弱め、手術操作で流出した癌細胞の他臓器への着床を防止するためには全身投与よりも one shot 動注が適しているといえる。

我々は著者の一人鈴木¹⁹⁾がすでに発表している方法

で one shot 動注を行なつたが、我々の症例でも動注後の膀胱造影で腫瘍の縮小が認められ、組織所見でも制癌剤による変化がみられている。しかし最も強い変化を示したものでも癌細胞の障害、癌巣パターン破壊はあるが、増殖の可能性のあるかなりよく保たれた癌細胞が小範囲に認められるとする II b の変化までであつた。

このように我々の行なつた one shot 動注による組織効果には限界がみられるが、動注施行例の術後転移の頻度についてみると、動注施行例では50%に対し動注非施行例では85.7%と高く、明らかに動注施行例に転移が少なくなっている。すなわち組織効果には限界があつても転移の抑制に効果を發揮していることが考えられる。

また one shot 動注の臨床的效果については、鈴木¹⁹⁾がすでに動注施行例の予後、5年生存率、再発率について報告しており、それによれば動注施行例の膀胱全摘除術および膀胱部分切除術施行例の5年生存率はそれぞれ76.5%、100%であり、動注非施行例では32.9%および78%と動注施行例の予後が極めて良好である。今回の我々の成績でも鈴木¹⁹⁾の報告と同様に動注施行例で転移が少なく予後良好であつた。

すなわち、術前 one shot 動注療法は手技も比較的簡単であり、副作用も少なく、術後転移防止に有用な手段であると思われる。

次に術後化学療法であるが、術後化学療法も術前化学療法と同様に外科的療法の補助療法として用いられることが多くなつてきている。我々は鈴木¹⁹⁾の発表した FT-207, Cylocide, Toyomycin の3剤併用投与法を主に用いたが、術後転移の防止にはこの3剤投与でも十分ではなく今後さらに膀胱癌に有効とされる制癌剤による術後化学療法の検討が必要である。

これまでに膀胱癌の化学療法に多種の薬剤が用いられてきているが、最近 Adriamycin, cyclophosphamide, NCS, Bleomycin, Vincristine, Cis-platinum, Methotrexate などの薬剤の膀胱癌に対する有効性が認められてきている。

これらの薬剤による術後化学療法の報告では、Merrin²⁰⁾は stage A から stage D₁ までの膀胱癌25例に対して膀胱全摘除術後に doxorubicin hydrochloride と cyclophosphamide を投与し、stage D₁ の21例に対しては Cis-platinum を投与し、共に有効性を認めている。特に Cis-platinum 投与例では21例中11例(52%)が平均13.5カ月 disease free であつたと報告してい

る。また Socquet²¹⁾は stage T₃ および T₄ の症例33例の膀胱部分切除術あるいは膀胱全摘除術の術後に Methotrexate を投与し、2年生存率90%であつたと述べている。

このように最近術後の補助療法としての化学療法の有効性が報告されるようになり、今後制癌剤の種類、投与量、投与方法などの検討により転移防止のための術後化学療法の確立が期待されるものである。

さらに術後化学療法を全症例に同一のプロトコールによつて施行することについては疑問があり、松村¹⁵⁾も術前、術後を通じての一律なプロトコールによる治療では予後改善に限度があると述べており、我々も術後の化学療法は high grade, high stage, 尿管内侵襲陽性例に対しては積極的に十分な化学療法を施行すべきであると考ええる。しかし、low grade, low stage, 尿管内侵襲陰性例においては術後転移の頻度が極めて低く、術後の化学療法はさほど重要ではないものと思われる。すなわち手術摘除標本の組織所見によつて術後の化学療法の内容を考慮すべきと考えられる。

最後に、膀胱癌患者では細胞性免疫能の低下をみることが多く、また細胞性免疫能と予後との関係も指摘されている。我々の膀胱癌患者の PHA 皮内反応による検索でも、²²⁾PHA 皮内反応陰性例の予後は不良であり、特に PHA 皮内反応陰性で、尿管内侵襲陽性例では術後転移が極めて多かつたことより、化学療法に加えて免疫療法の併用も今後検討すべき事項と思われる。

結 語

膀胱癌患者の術後転移防止を目的として、術前 one shot 動注、術後経静脈性全身投与による化学療法を施行した。術後1年以上経過した31例中11例(35.5%)に術後転移をみたが、化学療法施行例では23例中8例(34.8%)であり、化学療法非施行例では8例中3例(37.5%)であつた。さらに15例の尿管内侵襲陽性例では、化学療法施行例12例中7例(58.3%)に、化学療法非施行例3例全例(100%)に転移を認めた。また術前動注施行例の転移発生率は50.0%であり、動注非施行例では85.7%であつた。

すなわち、膀胱癌の術後転移防止のために術前 one shot 動注および術後経静脈性全身投与による化学療法が有効であつた。

(本論文の要旨の一部は第69回日本泌尿器科学会総会および第19回日本癌治療学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 沼沢和夫, 菅野 理, 久保田洋子, 斉藤雅昭, 安達国昭, 川村俊三, 鈴木麒一: 膀胱癌の進展ならびに転移に関する研究第1報尿管内侵襲について. 日泌尿会誌, 72, 1035—1039, 1981.
- 2) Shimosato, Y. and Oboshi, S.: Histological evaluation of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jap. J. Clin. Oncol., 1, 19—35, 1971.
- 3) Goldman, S.M., Fajardo, A.A., Naraval, R.C. and Madewell J.E.: Metastatic transitional cell carcinoma from the bladder: Radiographic manifestations. A.J.R., 132, 419—425, 1979.
- 4) Prout, G.R. Jr., Griffin, P.P. and Shipley, W. U.: Bladder carcinoma as a systemic disease. Cancer, 43, 2532—2539, 1979.
- 5) 藤岡知昭, 岡本重禮, 永田幹男: 膀胱全摘除術後, 早期に再発した膀胱癌症例の臨床病理学的検討. 泌尿紀要, 26, 19—24, 1980.
- 6) Smith, J.A. Jr. and Whitmore, W.F. Jr.: Regional lymph node metastasis from bladder cancer. J. Urol., 126, 591—593, 1981.
- 7) Jonasson, O., Long, L.R., Roberts, S., McGrew, E. and McDonald, J.H.: Cancer cell in the circulating blood during operative management of genitourinary tumors. J. Urol., 85, 1—12, 1961.
- 8) Whitmore, W.J.: Total cystectomy. In the Biology and Clinical Managment of Bladder Cancer, Cooper, E.H. and Williams, R.E., p. 193, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
- 9) Miller, L.S.: Preoperative irradiation for bladder cancer: The 2,000 versus 5,000 rad controversy. In Cancer of Genitourinary Tract, Johnson, D.E. and Samuels, M.L., p. 81, Reven Press, New York, 1979.
- 10) Bloom, H.J.G.: Preoperative intermediate-dose radiotherapy and cystectomy for deeply invasive carcinoma of the bladder: Rationale and results. In Bladder Cancer, Oliver, R.T., Hendry, W.F. and Bloom, H.J.G., p. 151, Butterworths and Co., London, 1981.
- 11) 中村恒雄: 膀胱癌化学療法についての研究. 第1報. 制癌剤内腸骨動脈内持続注入療法についての臨床的研究. 日泌尿会誌, 60, 633—655, 1969.
- 12) 酒本貞昭, 緒方三郎, 前田 浩: 膀胱癌の化学療法 Mitomycin C内腸骨動脈内持続注入療法とNeocarzinostatin全身性投与による膀胱癌の治療. 西日泌尿, 43, 233—234, 1981.
- 13) 宇山 健, 中村章一郎, 山本晶弘, 森脇昭介: 膀胱癌に対する Adriamycin 動注療法. 癌と化学療法, 7, 1964—1970, 1980.
- 14) 朝日俊彦: 泌尿器悪性腫瘍の制癌剤多剤併用療法に関する研究. 第2報. 臨床例についての検討. 日泌尿会誌, 69, 219—226, 1978.
- 15) 松村陽石: 進行膀胱癌の集学的治療. 西日泌尿, 43, 235—242, 1981.
- 16) 長船匡男, 宇佐美道之, 松田 稔, 古武敏彦, 園田孝夫: 化学療法を併用した膀胱全摘除術の経験. 泌尿紀要, 24, 557—562, 1978.
- 17) 新島端夫, 小磯謙吉, 上野 精, 石井泰憲, 中村昌平, 藤目 眞: 膀胱癌の集学的治療法に関する臨床的研究. 癌の臨床, 26, 769—774, 1980.
- 18) 中村恒雄: 膀胱癌化学療法についての研究. 第三報. 制癌剤内腸骨動脈内持続注入療法についての実験的研究. 日泌尿会誌, 60, 657—666, 1969.
- 19) 鈴木麒一, 沼沢和夫, 今井克忠, 加藤正和: 泌尿器癌. 癌の臨床, 22, 1024—1027, 1976.
- 20) Merrin, C.: Adjuvant post surgical chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride and cis-diamminedichloroplatinum in patients with bladder cancer. In Bladder Cancer, Oliver, R.T., Hendry, W.F. and Bloom, H.J.G., p. 255, Butterworths and Co., London, 1981.
- 21) Socquet, Y.: Combined surgery and adjuvant chemotherapy with high dose methotrexate and folinic acid rescue (HDMTX-CF) for infiltrating tumors of the bladder. Brit. J. Urol., 53, 439—443, 1981.
- 22) 沼沢和夫, 平野和彦, 政木貴則, 高見沢昭彦, 平野順治, 川村俊三, 鈴木麒一: 膀胱癌患者における phytohemagglutinin (PHA) 皮内反応の検討. 臨泌, 36, 27—32, 1982.

(1982年3月12日受付)