表在性膀胱腫瘍の再発率に関する検討

	松	岡	啓
	植	田	省
	大	藪	裕
久留米大学医学部泌尿器科学講座	藤	井	善
(主任: 江藤耕作教授)	野	田	進
	江	藤	耕
			作

STATISTICAL STUDIES ON RECURRENCE RATE OF SUPERFICIAL BLADDER TUMOR

Kei Matsuoka, Shogo Ueda, Yuuji Ooyabu, Yoshitaka Fujii,
Shinshi Noda and Kosaku Eto
Department of Urology, School of Medicine, Kurume University
(Director: Prof. K. Eto)

Superficial bladder tumors of the stages of T2 or below pT2 were studied in 161 patients admitted and treated in our Department with special reference to the recurrence rate. The recurrence rate was determined by the actuarial method and tested by χ^2 test.

1. Superficial bladder tumors as a whole tended to show a markedly high recurrence rate in 0.5—1.5 years.
2. When compared between the papillary and non-papillary tumors and between the mono- and multi-tumors, no significant differences were noted in the recurrence rate.
3. When analyzed from the histological stage, pT1 showed a significantly higher recurrence rate in 2—4 years compared to pTis. However, no significant differences were found in other stages.
4. When analyzed from the histological grade, a significantly higher recurrence rate was demonstrated by G3 in 1—1.5 years compared to G0, G1 and G2, and by G2 in 3—4 years compared to G0.
5. When viewed from the operative technique, there were no significant differences in the recurrence rate as to the type of surgical techniques. Oral administration of SLA combined with intravesicular instillation of antitumor agents had an effect of prolonging the non-recurrence duration.
6. Early postoperative intravesicular instillation of anti-tumor agents to be continued by long-term intermittent instillation is considered desirable for the control of tumor recurrence.

要旨: 当科において入院治療したT2またはpT2以下の表在性膀胱腫瘍161例を集計し、特に再発率について分析検討し以下の結果を得た。再発率は actuarial method, 各期間での再発率については χ^2 検定を行った。

1. 表在性膀胱腫瘍全体において、0.5～1.5年に著明な再発傾向を示した。
2. 乳頭状、非乳頭状において、また単発、多発においては再発率に有意差を認めなかった。
3. 組織学的深達度において、2～4年ではpT1はpTisより有意な再発傾向を示したが、それ以外では再発率に有意差を認めなかった。
4. 組織学的異型度において、1～1.5年でG3はG0, G1, G2に対し、3～4年でG2はG0に対し有意な再発傾向を示した。
5. 手術術式においては、各術式間の再発率に有意差を認めなかったが、手術にSLAの内服と膀胱注を加えることにより再発防止期間の延長が認められた。

6. 腫瘍再発を抑制するためには、術後なるべく早期に膀胱療法を開始し、長期に亙る間歇的継続投与が望ましいと考える。

結 言

表在性膀胱腫瘍の予後は比較的良好であるが再発し易く、再発を繰り返すことにより深達度、異型度が増し、予後不良となることはよく経験することである。

再発が予知できれば、治療や再発防止の方法もより積極的に施行でき、予後の改善が期待できると考える。

著者らは、当科において入院治療した表在性膀胱腫瘍患者161例を集計し、再発率を検討し、再発に影響を及ぼす因子および治療効果について若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

久留米大学泌尿器科において、1972年1月より10年間に入院治療した原発性膀胱腫瘍患者248例のうち、臨床的または病理組織学的にT2以下と認められた初回治療例161例を対象とした。その内訳は男子123例、女子38例（男女比3.4：1）で、年齢分布は60代に最も多く、次いで50代、70代と、50～70代に集中していた（Table 1）。組織学的には移行上皮癌127例、扁平上皮癌4例、腺癌1例、混合型10例、不詳19例であった。

観察期間は、何らかの方法で tumor free とした後、非再発例は tumor free と確認できた期間を、再発例は次回再発までの期間を観察期間とした。ただし tumor free とした後3カ月以内の再発例、癌あり生存例などは対象より除外した。

検討した項目は、増殖様式、数、大きさ、深達度、異型度、術式、術式+再発防止処置の7因子で各因子における再発率を Actuarial method¹⁾によって算出し、各期間での再発率については χ^2 検定を行なった。

Table 1 Cases of Superficial bladder tumor

male	123cases	3.4
		:
female	38cases	1
age	0—30	3
	30—40	1
	40—50	16
	50—60	43
	60—70	52
	70—80	37
	80—90	8
	90—100	1
total		161

なお膀胱腫瘍の臨床および病理組織学的事項は、泌尿器科、病理膀胱癌取り扱い規約²⁾に従い記載した。

結 果

1) 全症例の再発率 (Fig. 1)

対象161例の各期間までの再発率は6カ月：5.4%，1年：27.4%，1.5年：39.5%，2年：44.6%，3年：58.7%，4年：60.7%，5年～8年：67.3%で、6カ

Fig. 1 Duration of interval free of disease for all patients with superficial bladder tumor

Fig. 2 Duration of interval free of disease according to form

月以降1.5年の間において再発頻度が高かった。

2) 腫瘍の増殖様式と再発率 (Fig. 2)

増殖様式では、乳頭状腫瘍145例(90.1%)と非乳頭状腫瘍13例(8.1%)について検討した。すなわち乳頭状腫瘍の1年, 2年, 3年までの再発率は、それぞれ28.2%, 45.7%, 56.8%で、非乳頭状腫瘍のそれは、7.7%, 27.7%, 61.1%であった。2年までは、乳頭状腫瘍が非乳頭状腫瘍に比して再発率が高いが、各期間において二群間の有意差は認めなかった。

3) 腫瘍の数と再発率 (Fig. 3)

Fig. 3 Duration of interval free of disease according to number

Fig. 4 Duration of interval free of disease according to size

単発87例(54%), 多発74例(46%)の分布を示し、単発群の再発率は1年:28.9%, 2年:52.8%, 3年~6年:63.7%で、多発群では1年:46.1%, 2年:53.9%, 3年:66.2%, 4年:68.8%, 5年~6年:77.1%であり、各期間における再発率は多発群が高く、特に1.5年までにその傾向が強かったが二群間の検定にて各期間での有意差は認められなかった。

4) 腫瘍の大きさと再発率 (Fig. 4)

1cm以下の腫瘍は52例(32.3%), 1~3cmは76例(47.2%), 3~5cmは21例(13.1%) 5cm以上は10例(6.2%)であった。1年, 2年, 3年までの再発率は、1cm以下が36.8%, 55.1%, 64.1%で、1~3cmが21.8%, 34.5%, 53.2%, 3~5cmが18.8%, 32.4%, 49.3%, 5cm以上は25%, 25%, 44.7%であった。各期間において、1cm以下の腫瘍の再発率が高く、特に2年までにおいて著しい。また1.5年までにおいては1cm以下と1~3cmの二群間に有意差を認めた。他の群間には、有意差を認めなかった。

5) 腫瘍の深達度と再発率 (Fig. 5)

組織学的深達度に対する再発率を検討した。pTisは8例(5%), pTaは31例(19.3%), pT1は68例(42.2%), pT2は24例(14.9%), pTxは30例(18.6%)の分布を示した。その再発率は、pTisにおいて1年:14.3%, 2年~6年:31.4%で、pTaにおいて1年:26.3%, 2年:41.6%, 3年~6年:51.1%で、pT1において1年:29.4%, 2年:39%, 3年~4年:39.2%, 5年~8年:56.3%で、pT2において1年:

Fig. 5 Duration of interval free of disease according to pT

14.9%, 2年:21.2%, 3年:30.5%, 4年:41.2%, 5年~7年:54.3%であった。

pT1群はpTis群に比較して、2年~4年において有意な再発傾向を示した。

6) 腫瘍の異型度と再発率 (Fig. 6)

G0は11例 (6.8%), G1は50例 (31.1%), G2は52例 (32.3%), G3は21例 (13%), GXは27例 (16.8%) の分布であった。再発率は、G0においては1年:0%, 2年~6年:22.2%で、G1においては1年:17.3%, 2年:27.8%, 3年:45.8%, 4年~7年:51.5%で、G2においては1年:24.6%, 2年:44.3%, 3年~4年:65.5%, 5年~6年:75.4%で、G3においては1年:70.6%, 1.5年:94.1%であった。異型度の上昇とともに再発率が高く、特に1年から1.5年までにおいて、G3とG0, G1, G2の各群に、3年から4年までにおいて、G2とG0との間に有意差が認められた。

7) 手術術式と再発率 (Fig. 7)

TUC 5例 (3%), TUR 86例 (53.4%), 膀胱高位切開腫瘍切除術19例 (11.8%), 部分切除術31例 (19.3%) について検討した。

再発率は、TUCにおいては1年:40%, 2年:60%で、TURにおいては1年:34%, 2年:46.3%, 3年~4年:63.7%, 5年~6年:70.3%で、高位切開腫瘍切除術においては1年:30%, 2年:55.2%で、3年:66.4%, 4年~5年:83.2%で、部分切除術にお

Fig. 7 Duration of interval free of disease according to operation method

いては1年:16.7%, 2年:37.5%, 3年:55.4%, 4年~5年:70.2%であった。1年までは、部分切除、高位切開腫瘍切除、TUR、TUCの順に再発率が低く、1年以降は高位切開腫瘍切除の再発率の上昇がめだつたが、各群間に有意差は認められなかった。

8) 手術+再発防止処置と再発率 (Fig. 8)

手術のみは33例 (20.5%), 手術+ β -glucuronidase 活性阻害剤(以下SLA)の内服は16例(9.9%), 手術+制癌剤膀胱内注入療法(以下膀胱注)は49例 (30.4%),

Fig. 6 Duration of interval free of disease according to grade

Fig. 8 Duration of interval free of disease according to various therapy

手術+SLA+膀胱注は58例(36%)の分布を示した。

グラフより、1.5年までに非膀胱療法群に再発率の著明な上昇を認めた。また膀胱療法群においても2~3年で再発率の上昇が認められた。全期間において、手術+SLA+膀胱注の群の再発率が低く、次いで手術+膀胱注、手術のみ、手術+SLAの順であったが、各治療群間において有意差は認められなかった。

考 察

膀胱腫瘍、特に表在性腫瘍は、膀胱保存手術後に高い再発傾向を有し、再発を繰り返す毎に深達度、異型度が増し予後不良となる症例もあり、取扱いに苦慮しているのが現状である。再発率に関して平松ら³⁾は、表在性腫瘍55例の観察期間別の再発率として、6カ月以内の再発は16.3%、1年以内では25.4%、3年以内では38.6%、5年では35.4%と報告している。また九州泌尿器科共同研究会⁴⁾がまとめた報告によれば、腫瘍切除後末処置群230例の1年再発率は38.3%、3年57.3%、5年71.4%である。大森ら⁵⁾は膀胱保存手術278例について、1年再発率24.9%、2年36.9%、3年45.0%、4年50.4%、5年54.6%、7年66.1%、10年80.5%と報告している。NBCCGA⁶⁾の報告によれば、stage O と A 133例のうち、1年以内の再発は44例33%に認めている。さらにPyrahら⁷⁾は1年再発率51%、Gibbonsら⁸⁾は78例中の再発率は67%、Greeneら⁹⁾は15年間のfollowにて73%、Varkarakisら¹⁰⁾はstage O, A, B1の238例を3年間followして71%の再発率を示している。このような高い再発率を有する原因として、Melicow¹¹⁾は、①切除や凝固時の取り残し、②手術操作による播種、③癌原物質による新腫瘍発生³の3通りの説明をしている。①については、初発腫瘍に一致した部位より、また術後早期に発生することよりある程度鑑別が可能であるが、膀胱腫瘍ではいわゆる異所性再発が多く認められ¹²⁾¹³⁾、再発の主な原因として現在では上記②すなわちimplantation theoryと、③すなわちmulticentric theoryが考えられている⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

再発が予知できれば治療や再発防止処置もより積極的に施行でき、予後の改善が期待できると考える。

著者らは、初発腫瘍の内視鏡的因子、組織学的因子、さらに治療因子の再発に及ぼす影響を検討した。

1) 全症例の再発率

各期間の再発率については、諸家の報告^{5)~9)}と同程度であるが、Fig. 1のように6カ月から1.5年までの間において特に高い再発率を示し、この傾向は3年まで続き以降は徐々に減少している。すなわち、3年以後

は再発の危険性は少なくなるが、3年間は厳重に観察する必要のあることが示唆された。

2) 増殖様式と再発率

対象が表在性腫瘍であるので、分布においては乳頭状腫瘍が90.1%、非乳頭状腫瘍が8.1%と乳頭状が多かった。著者らの成績では、2年までは乳頭状腫瘍が非乳頭状腫瘍に比して再発率が高かったが、大森ら⁵⁾の報告と同様に二群間に有意差は認めなかった。大森らは、さらに乳頭状有茎性および非乳頭状広基性に分類して検討しているが、非乳頭状広基性⁶⁾が有意に高い再発率を示したと報告している。

3) 数と再発率

腫瘍の数については、単発と2個以上の多発の2群に分類した。多発性腫瘍は単発性腫瘍に比べ高い再発傾向があり^{3)5)6)9)16)~18)}、平松ら³⁾、大森ら⁵⁾、宮川ら²⁴⁾は統計学的に有意差を認めている。多発性腫瘍は、腫瘍の発生および再発の原因としてmulticentric theoryによりよく説明でき、再発率が高いことも容易に理解できる。NBCCGA⁶⁾は、再発に影響する因子は腫瘍の大きさ、深達度、異型度ではなく多発性であるとしている。Heneyら¹⁸⁾¹⁹⁾も多発性を再発因子として報告しているが、他に大きさ、粘膜固有層への浸潤、粘膜生検での異常所見をあげている。著者らの成績では、各期間において多発群に再発傾向が強く疑われたが、検定において有意差は認められなかった。

4) 大きさと再発率

大きさが増すほど再発率が高くなるという報告が多い^{5)9)18)~20)}。Greeneら⁹⁾は、4cm以上の大きさの腫瘍は100%の再発率があると報告しており、Heneyら¹⁸⁾も58例のTaとT1の表在性腫瘍の分析にて、3cm以上の大きさは再発に影響を与える因子として考えられるとしている。さらにHeneyら¹⁹⁾は、249例の分析で5cm以上の大きさの腫瘍は再発し易いと述べている。

著者らの成績は、Fig. 4に示すように小さいもののほど再発率が高い傾向にあり、諸家の報告と相反する結果であった。この原因としては種々考えられるが、Fig. 9に示したように小さな腫瘍ほど経尿道的手術の占める割合が高く、大きくなるに従って膀胱全摘術の比率が上昇し、Fig. 4の大きさと再発率の関係は膀胱全摘術の占める割合による影響と考えられた。

5) 深達度と再発率

深達度と再発率の関係について平松ら³⁾、朝日ら²¹⁾は深達度が進行するに従い有意に高い再発率を示すと報告している。Heneyら¹⁸⁾¹⁹⁾はTaとT1の腫瘍につ

いて検討し、T1腫瘍は5年以内に95%再発し、粘膜固有層への浸潤の有無が再発に及ぼす影響は大きいとしている。著者らの成績でも深達度が進むにつれて再発率が増す傾向にあり、特に2年から4年までにおいてpT1とpTisの2群間に有意差が認められた。

6) 異型度と再発率

著者らの成績において、異型度については深達度と比較して、再発への影響が著明に認められた。すなわち異型度が進むにつれ再発率は急激に上昇し、統計学的にも1年から1.5年までにおいてG3とG0、G1、G2の各群に、3年から4年までにおいてG2とG0の間に有意差が認められた。朝日ら²¹⁾は異型度が増す毎に再発率が有意に高くなることを報告し、平松ら³⁾は、有意差はないが同様の傾向があるとした。異型度は再発に影響を与える因子として考えられている¹⁹⁾²⁰⁾。Smithら²²⁾は筋層に浸潤している腫瘍についてのみG3が再発をきたしやすいとし、限定した腫瘍では異型度は再発に影響を及ぼすとした。

著者らの成績でも、異型度により再発率の著明な差が認められており、異型度は再発に大きく影響していると考えられた。

7) 手術術式と再発率

膀胱保存的手術について、それぞれの再発率を検討した。1年までは部分切除、高位切開腫瘍切除、TUR、TUCの順に再発率が低く、1年以降は高位切開腫瘍切除の再発率の上昇がめだったが、各群間に有意差は認められなかった。諸家の報告でも経尿道的手術が良いとするもの²¹⁾²³⁾、部分切除が良いとするもの¹⁷⁾、術式による差は認められないとするもの²⁴⁾と種々であるが、各施設における術式の選択基準や背景因子が統一されていないので、一様に比較することは困難である。著者らも背景因子毎に検討を加える必要があるが、各群の症例数が少なくなるために生じる誤差が大きくなり、今回は省略した。症例数の追加により今後検討すべき課題であろうと考える。

8) 手術+再発防止処置と再発率

再発防止処置として、SLA群、膀胱群、SLA+膀胱群の3群に分けた。Fig. 8より1.5年までにおいて、非膀胱群は膀胱群に比して有意差は認めなかったものの再発傾向が強かった。しかし膀胱群においても2-3年で再発率が上昇し、この時期での何らかの再発防止処置が必要であることが示唆された。膀胱保存的手術後の制癌剤膀胱注による再発抑制効果は、すでに多くの報告により認められている^{4)25)~29)}。さらに非膀胱群との

Fig. 9 Operation methods according to size

Fig. 10 Intervals of recurrent cases

randomized trial によっても再発抑制効果が証明されている^{30)~32)}。当科においては、術後一定期間のみ膀胱注を施行していたが、今後は間歇的継続投与の必要性が考えられる。

SLAの内服による再発抑制効果について片山³³⁾は、早期再発については抑制効果はないが3年では有意に効果があったとした。しかし村田ら³⁴⁾は、治療開始後1年間の観察において再発は対照群に比べて低かったが、長期の観察では差は認めなかったと報告している。

朝日ら³⁵⁾も約10年に渡る長期間の観察にて、SLA 内服による再発抑制効果は認められなかったと報告している。このように SLA 内服の効果については意見の一致をみていない。著者らの成績でも手術単独群と手術に SLA 内服を加えた群の間では、再発率に差は認められなかったが、膀胱注に SLA を加えた群は膀胱単独群と比較し再発がある程度抑制される傾向が認められた。

著者らは再発例について、その再発までの期間を検討した。Fig. 10は縦軸に recurrent index (RI) を、横軸は再発時期を示した。RI は、actuarial method により求めた各期間までの再発率を最経観察期間までの再発率で割ったもので、各期間までの再発例の比率を表わしている。この図より手術のみの群の再発は、すべて1.5年未満に発生しているが、SLA や膀胱注を加えることにより再発抑制期間の延長が認められ、手術に膀胱注と SLA の両者を加えた群は、さらに再発抑制効果が認められた。

以上各因子毎に考察を加えたが、再発に影響を及ぼす他の因子として、Smith ら²²⁾は、Ta, T1の正常粘膜4カ所を生検し、1カ所またはそれ以上に異常所見がある症例は、所見がなかった症例よりも有意に再発の機会が多いと報告している、また Murphy ら³⁶⁾は、有意差はないが生検の結果は再発を予知できると報告しているように、正常と思われる粘膜の生検による組織像が報告されている⁸⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。腫瘍発生時に、一見正常と思われる粘膜には、すでに前癌状態ともいえるべき増殖性変化や異型性が認められることは以前より知られている^{11)37)~40)}。これは multicentric theory を裏づける事実でもあり、再発に与える影響は大きいと考える。

implantation theory による再発は、初発と再発の部位の違いにより説明されている。Heney ら¹⁸⁾は、初発腫瘍が頂部にみられることは非常に少ないが、再発腫瘍は29%が頂部にみられ、さらに Weldon ら⁴¹⁾は、再発腫瘍が前壁、後壁、頂部に発生することは切除鏡や膀胱鏡、カテーテルの先で、さらには経尿道的切除の際の頂部にたまったガスにより、損傷した尿路上皮への腫瘍細胞の implantation が考え易いと報告している。

implantation の予防の為には、経尿道的切除後の十分な膀胱洗浄に加え、術後直ちに、あるいはなるべく早期よりの膀胱療法が必要であり、さらに multicentric な腫瘍再発を抑制する為に長期に渡る継続投与が必要であると考えられる。

結 語

pT2以下の表在性膀胱腫瘍161例の再発率について分析し以下の結果を得た。

1. 表在性膀胱腫瘍全体において、0.5~1.5年に著明な再発傾向を示した。
2. 乳頭状腫瘍、非乳頭状腫瘍においては再発率に有意差を認めなかった。
3. 単発、多発においても再発率に有意差を認めなかった。
4. 組織学的深達度において、2~4年ではpT1はpTisより有意な再発傾向を示したが、それ以外では再発率に有意差を認めなかった。
5. 組織学的異型度において、1~1.5年でG3はG0, G1, G2に対し、3~4年でG2はG0に対し有意な再発傾向を示した。
6. 手術術式においては、各術式の再発率に有意差を認めなかった。
7. 膀胱腔内注入療法群において、2~3年で著明な再発傾向を示し、この期間での再発防止処置の必要性が示唆された。
8. 手術のみ、手術+膀胱注、手術+SLA、手術+SLA+膀胱注の各治療群においては、手術+SLA+膀胱注が再発抑制効果という点で最も優れていた。再発例についてみると、手術のみでは再発はすべて1.5年未満におこり、SLA および膀胱注を加えることにより再発防止期間の延長が認められた。

文 献

- 1) Cutler, S.J. and Ederer, F.: Maximum utilization of life table method in analyzing survival. J. Chronic, Dis., 8, 699—712, 1958.
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科, 病理膀胱癌取り扱い規約, 第一版, 金原出版, 東京, 1980.
- 3) 平松 侃, 岡島英五郎, 本宮善恢, 入矢一之, 伊集院真澄, 近藤徳也, 平尾佳彦, 松島 進: 膀胱腫瘍に関する臨床的研究. 第II報, 表在性膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. 日泌尿会誌, 64, 287—294, 1973.
- 4) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマイシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 西日泌尿, 36, 535—539, 1974.
- 5) 大森弘之, 藤田幸利, 池 紀征, 朝日俊彦, 尾崎雄治郎, 西 光雄, 棚橋豊子, 万波康介, 陶山文三, 吉本 純, 松村陽右, 白石哲郎, 片山泰弘: 膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. 第1報: とくに膀胱鏡所見による再発率について. 泌尿紀要, 24, 469—474, 1978.

- 6) National Bladder Cancer Collaborative Group A: Surveillance, initial assessment and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. *Cancer Research*, 37, 2907—2910, 1977.
- 7) Pyrah, L.N., Raper, F.P. and Thomas, G.M.: Report of follow up papillary tumors of the bladder. *Brit. J. Urol.*, 36, 14—25, 1964.
- 8) Gibbons, R.P., Mandler, J.I. and Hartman, W. H.: The significance of epithelial atypia seen in non-invasive transitional cell papillary tumors of the bladder. *J. Urol.*, 102, 195—199, 1969.
- 9) Greene, L.F., Hanash, K.A. and Farrow, G.M.: Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder: ? *J. Urol.*, 10, 205—207, 1973.
- 10) Varkarakis, M.J., Gaeta, J., Moore, R.H. and Murphy, G.P.: Superficial bladder tumor: Aspects of clinical progression. *Urology*, 4, 414—420, 1974.
- 11) Melicow, M.M.: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J. Urol.*, 68, 261—279, 1952.
- 12) Melicow, M.M.: Tumors of the urinary bladder: A clinicopathological analysis of over 2500 specimens and biopsies. *J. Urol.*, 74, 498—520, 1955.
- 13) Lerman, R.I., Hutter, R.V.P. and Whitmore, W. F.: Papilloma of the urinary bladder. *Cancer*, 25, 333—342, 1970.
- 14) Kaplan, J.H., McDonald, J.R. and Thompson, G. J.: Multicentric origin of papillary tumors of the urinary tract. *J. Urol.*, 66, 792—804, 1951.
- 15) Boyd, P.J.R. and Burrand, K.G.: Site of bladder-tumor recurrence. *Lancet*, 30, 1290—1292, 1974.
- 16) Kretschmer, H.L., Barringer, B.S., Braasch, W. F., Dean, A.L., Ferguson, R.S., Keyes, E.L. and Smith, G.G.: Cancer of the bladder. A study based on 902 epithelial tumors of the bladder in the carcinoma registry of the american urological association. *J. Urol.*, 31, 423—472, 1934.
- 17) 鈴木麒一, 杉田篤生, 三浦忠雄, 加藤正和, 小野寺豊, 矢吹日出雄, 加藤輝彦: 膀胱癌に対する膀胱部分切除術の臨床的ならびに病理組織学的研究. 第1報. 膀胱部分切除術施行症例の臨床像ならびに遠隔成績. *日泌尿会誌*, 57, 380—387, 1966.
- 18) Heney, N.M., Nocks, B.N., Daly, J.J., Prout, G. R. Jr., Newall, J.B., Griffin, R.P., Perrone, T.L. and Szyfelbein, W.A.: Ta and T1 bladder cancer: Location, recurrence and progression. *Brit. J. Urol.*, 54, 152—157, 1982.
- 19) Heney, N.M., Ahmed, S., Flanagan, M.J., Frable, W., Corder, M.P., Hafermann, M.D. and Hawkins, I.R.: Superficial bladder cancer. Progression and recurrence. *J. Urol.*, 130, 3083—1086, 1983.
- 20) Prout, G.R.: The philosophy of National Bladder Cancer Project studies. *Clinical bladder cancer*. Plenum Press, New York, London, 1982.
- 21) 朝日俊彦, 池 紀征, 尾崎雄治郎, 西 光雄, 棚橋豊子, 万波廉介, 陶山文三, 吉本 純, 藤田幸利, 大森弘之, 松村陽右, 白石哲郎, 片山泰弘: 膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. 第2報, 手術術式別および病理組織像による再発率について. *泌尿紀要*, 24, 713—719, 1978.
- 22) Smith, G., Elton, R.A., Beynon, L.L., Newsam, J. E., Chisholm, G.D. and Hargreave, T.B.: Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. *Brit. J. Urol.*, 55, 665—669, 1983.
- 23) 大北健逸: 電気凝固術. *臨泌*, 21, 766—769, 1967.
- 24) 宮川美栄子, 原田 卓, 吉田 修, 加藤篤二: 膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. *泌尿紀要*, 16, 731—737, 1970.
- 25) 富山哲郎: 膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. *日泌尿会誌*, 63, 497—518, 1972.
- 26) 加野資典, 伊藤泰二: TUR-Bt(経尿道的膀胱腫瘍切除術)後の制癌剤膀胱内注入療法による異所性再発予防効果について. *臨泌*, 27, 403—406—1973.
- 27) 三品輝男, 都田慶一, 荒木博孝, 藤原文文, 小林徳郎, 前川幹雄: 膀胱癌に対する膀胱内注入療法. 癌の臨床, 25, 845—855, 1979.
- 28) 新村研二, 早川正道, 藤岡俊夫, 置塩則彦, 山越剛, 名出頼男: 膀胱腫瘍再発防止を目的とした Mitomycin C の膀胱内注入療法の臨床的観察. *臨泌*, 34, 749—753, 1980.
- 29) 香川 征, 沼田 明, 前林浩次, 滝川 浩, 湯浅誠, 橋本寛文, 炭谷晴雄, 斉木 喬: Carboquone と Cytosine Arabinoside の併用による膀胱内注入の再発予防効果. *泌尿紀要*, 27, 1099—1102, 1981.
- 30) 尾関全彦, 田崎 寛, 松永重昂, 矢島映夫, 河村信夫, 木村茂三, 東福寺英之, 大越正秋: 膀胱腫瘍の再発に対する制癌剤予防注入法の効果. *臨泌*, 23, 475—482, 1969.
- 31) Kemeny, N., Yagoda, A., Wang, Y., Field, K., Wroblewski, H. and Whitmore, W.: Randomized trial of standard therapy with or without PolyI: C in patients with superficial bladder cancer. *Cancer*, 48, 2154—2157, 1981.

- 32) Burk, K., Troller, R.M. and Pittner, P.: Recurrence prophylaxis in non-invasive urinary bladder carcinoma: Experience with 400 patients. *Urologe A.*, **22**, 332—336, 1983.
- 33) 片山泰弘: 膀胱腫瘍再発予防に関する研究. 第1報, 尿中 β -Glucuronidase 活性阻害剤 2,5-di-o-acetyl, D-glucaro (1-4) (6-3) dilactone 投与による膀胱腫瘍再発抑制に関する臨床的, 実験的研究—特に長期投与例を中心として—. *日泌尿会誌*, **63**, 951—971, 1972.
- 34) 村田庄平, 三品輝男, 大江 宏, 渡辺康介, 高橋徹, 秋山喜久夫: 膀胱癌に関する研究—術後再発予防についての検討—. *泌尿紀要*, **23**, 47—50, 1977.
- 35) 朝日俊彦, 藤田幸利, 池 紀征, 尾崎雄次郎, 棚橋豊子, 陶山文三, 吉本 純, 宮田和豊, 大森弘之, 松村陽右, 西 光雄, 片山泰弘: 膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. 第4報. SLA およびビタミン B6内服の再発におよぼす影響について. *泌尿紀要*, **25**, 143—148, 1979.
- 36) Murphy, W.M., Nagy, G.K., Rad, M.K., Soloway, M.S., Parija, G.C., Cox, C.E. and Friedell, G.H.: Normal urothelium in patients with bladder cancer. A preliminary report from the National Bladder Cancer Collaborative Group. *A. Cancer*, **44**, 1050—1058, 1979.
- 37) 市川篤二, 辻 一郎, 石井澄子: 膀胱腫瘍の際の腫瘍近接部, 遠隔部及び後部尿道粘膜の態度. 特に上皮化生と腫瘍との関係に就て. *日泌尿会誌*, **43**, 19—27, 1952.
- 38) Simon, W., Cordnner, J.J. and Snodgrass, W. T.: The pathogenesis of bladder carcinoma. *J. Urol.*, **88**, 797—882, 1962.
- 39) Schade, R.O.K. and Swinney, J.: The association of urothelial atypism with neoplasia: Its importance in treatment and prognosis. *J. Urol.*, **109**, 619—622, 1973.
- 40) Koss, L.G., Tiamson, E.M. and Robbins, M.A.: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. A study of the urothelium in teh surgically removed bladders. *J.A.M.A.*, **227**, 281—286, 1974.
- 41) Weldon, T.E. and Soloway, M.S.: Susceptibility of urothelium to cellular implantation. *Urology*, **5**, 824—827, 1975.

(1984年11月6日受付)