表在性膀胱癌に対する BCG および Adriamycin 膀胱内 注入療法の再発予防効果に関する比較検討

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 田崎 寛教授)

橋 政昭 実川 正道 飯ヶ谷知彦 柴山 太郎
馬場 志郎 出口 修宏 畠 亮 田崎 寛

COMPARATIVE STUDY ON PROPHYLACTIC INTRAVESICAL INSTILLATION OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) AND ADRIAMYCIN FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCERS

Masaaki Tachibana, Seido Jitsukawa, Tomohiko Iigaya, Taro Shibayama, Shiro Baba,
Nobuhiro Deguchi, Makoto Hata and Hiroshi Tazaki
Department of Urology, School of Medicine, Keio University

In this study we evaluated 77 patients with superficial bladder cancer who were treated with either intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) (44 patients) or doxorubicin hydrochloride (Adriamycin, ADR) (33 patients) for prophylaxis of tumor recurrence after transurethral resection. The estimated actuarial probability of non-recurrence rate at three years for the BCG group was 73.0%, and the actuarial non-recurrence rate for the ADR group was 27.3%; a statistically significant difference ($p=0.0013$). A comparison between the two groups was also made according to the patient's background, including whether the tumor was initial or recurrent, solitary or multiple, and the tumor grade. In all areas of the study, except for grade-1 tumors, the BCG group was significantly superior to the ADR group.

The efficacy of BCG therapy as a result of different BCG treatment protocol was evaluated for six weekly instillations 1) without further maintenance instillation, 2) followed by 12 months of maintenance, and 3) followed by more than 18 months of maintenance. Long-term maintenance BCG instillation group (more than 18 months) showed the most favorable results, however, the differences were not statistically significant.

These results indicate that intravesical BCG instillation was significantly superior to ADR in the prevention of bladder cancer recurrence and that six weekly intravesical BCG instillations may provide adequate prophylactic effects against recurrence of superficial bladder cancers.

Key words: superficial bladder cancer, BCG, Adriamycin

要旨: 77例の表在性膀胱癌に対し, TUR-BT 後の腫瘍再発予防として BCG 膀胱内注入 (BCG 膀胱注) あるいは Adriamycin (ADR) 膀胱注をおこない, その長期観察により再発率の比較検討を行った。44例に対し BCG 膀胱注が施行され 3 年後の推定実測非再発率は 73.0%であったが, 一方, 33例の ADR 膀胱注症例においては 27.3%と BCG 膀胱注群において有意に高い非再発率が示された ($p=0.0013$)。BCG 膀胱注群と ADR 膀胱注群の再発率をその背景因子として初発一再発, 単発一多発, 腫瘍悪性度別に分類し検討すると, 初発症例, grade 1 および grade-2 症例を除く, 他の総ての背景因子において BCG 膀胱注群に ADR 膀胱注群より有意に高い非再発率が示された ($p<0.05$)。さらに BCG 膀胱注群をその治療期間別に再発率を検討すると 18 カ月以上 BCG 膀胱注を持続した長期 BCG 膀胱注群において 6 週の BCG 初期膀胱注群あるいは 1 年 BCG 膀胱注群に比し比較的良好な非再発率を認めたが統計学的に有意なものではなかった。以上の結果は表在性膀胱癌の再発予防法として BCG 膀胱注は有効であり, その治療期間は 6 週間の BCG 初期膀胱注により達成し得るものと考えられた。

キーワード: 表在性膀胱癌, BCG, Adriamycin

結 言

表在性膀胱癌における経尿道的腫瘍切除後の腫瘍再発予防に対する bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法はその高い再発予防効果が得られることが示され¹⁾²⁾、本邦においても多くの施設において本治療が導入されるに至っている。しかしながら、その長期観察成績、他の薬剤注入との効果の比較、あるいは投与間隔、投与持続期間などに関しては未だ報告が少なく不明な点が多い。

本研究においては膀胱癌の再発予防効果における BCG 膀胱内注入療法の有用性を Adriamycin (ADR) 膀胱内注入療法と比較するとともに、BCG 膀胱内注入の投与方法、投与持続期間による再発予防効果を比較検討し、本法の、より最適な治療法、その適応を探ることを目的とした。

対象および方法

1984年より慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室において経験した膀胱癌症例中経尿道的腫瘍切除 (TUR-BT) により腫瘍が完全に切除されかつ BCG あるいは Adriamycin (ADR) の膀胱内注入を施行し24ヵ月以上経過観察が可能であった77症例を対象とした。切除腫瘍の病理組織学的検査は全例が移行上皮癌であり、表在性腫瘍 (Ta あるいは T1) であった。同時に施行した多部位膀胱粘膜生検において移行上皮癌の存在が確認されたいわゆる field change を有する症例ならびに TUR-BT 後の尿細胞診において陽性所見を呈した症例は本研究の対象より除外した。77症例中44例に対し TUR-BT 後 BCG 膀胱内注入 (BCG 膀胱注) を、33例に ADR の膀胱内注入 (ADR 膀胱注) を行った。BCG は Tokyo 172-1 strain (日本 BCG 製造株式会社) 80mg (7.5×10^7 viable units/mg) を生理食塩液50ml に溶解し尿道カテーテルを挿入し膀胱内の尿を十分に排出した後注入した。患者には注入後2時間自然排尿を制限した。BCG 膀胱注の初回注入は TUR-BT 後2週以内を原則とした。BCG 膀胱注症例は週1回の注入を連続6週間施行し、以後の注入を行わない BCG 初期膀胱注群、初期膀胱注後 BCG 膀胱注を月1回の間隔で12ヵ月間継続した1年 BCG 膀胱注群と、18ヵ月以上24ヵ月を限度として BCG 膀胱注を行った長期 BCG 膀胱注群の3群に細分した。BCG 初期膀胱注群は13例、1年 BCG 膀胱注群15例、長期 BCG 膀胱注群は16例であった。一方、ADR 膀胱注は Adriamycin 30mg を30ml の生理食塩液に溶解し BCG 膀胱注と同様の方法により膀胱内注入を行った。初回 ADR 膀胱注の時期は TUR-BT 施行後2週間後を原

Table 1 Patient's characteristics

	BCG group	ADR group
No. of patients	44	33
Male /Female	32/12	26/7
Previous history		
Initial	24	24
Recurrent	20	9
Number of tumor		
Solitary	23	22
Multiple	21	11
Presenting tumor grade		
Grade-1	7	3
Grade-2	30	22
Grade-3	7	8
Follow-up (months)		
mean $\pm$ SD	30.2 $\pm$ 5.6	29.3 $\pm$ 6.6
range	24-43	24-45

則とし、月1回の間隔で3年間にわたり施行した。BCG 膀胱注症例と ADR 膀胱注症例の詳細は、男女比は BCG 膀胱注群2.67:1, ADR 膀胱注群3.71:1, 平均年齢では BCG 膀胱注群68.4 $\pm$ 11.4歳, ADR 膀胱注群65.2 $\pm$ 9.8歳であった。初発あるいは再発腫瘍の別は BCG 膀胱注群で初発症例24例、再発症例20例であったのに対し ADR 膀胱注群では初発症例24例、再発症例9例であった。腫瘍の単発、多発の別は BCG 膀胱注群で単発23例、多発症例21例, ADR 膀胱注群では、単発22例、多発11例であった。腫瘍の組織学的悪性度は、BCG 膀胱注群で grade-1, 7例, grade-2, 30例, grade-3, 7例に対し、ADR 膀胱注群では grade-1, 3例, grade-2, 22例, grade-3, 8例であった。BCG 膀胱注群の平均観察期間は30.2 $\pm$ 5.6ヵ月 (最短24ヵ月, 最長43ヵ月), ADR 膀胱注群は平均29.3 $\pm$ 6.6ヵ月 (最短24ヵ月, 最長45ヵ月) であった (Table 1)。これら症例に対しては月1回の尿細胞診、3ヵ月毎の膀胱鏡検査を行い、TUR-BT 施行日よりの経過日数における腫瘍の再発の有無の期間を検討した。BCG 膀胱注群と ADR 膀胱注群における TUR-BT 後の腫瘍非再発率を、初発症例、再発症例、単発腫瘍症例、多発腫瘍症例、および各腫瘍悪性度別にこの2群につき Kaplan & Meier 法により相対再発率、推定実測再発率を求め検討した。両群間の有意差検定は Wilcoxon 法によった。

また BCG 膀胱注群においては、BCG 膀胱注方法別に BCG 初期膀胱注群、1年 BCG 膀胱注群、長期 BCG 膀胱注群の3群における再発率の比較検討も行った。

結 果

BCG 膀胱注群44例と ADR 膀胱注群33例における再発の有無は BCG 膀胱注群で11例, ADR 膀胱注群では21例に

Fig. 1 Actuarial non-recurrence rates of BCG and ADR groups.

膀胱腫瘍の再発が認められた。両群における相対再発率はBCG 膀胱群で0.542, ADR 膀胱群では1.793であり, また, 推定実測非再発率はBCG 膀胱群で1年93.2%, 2年77.3%, 3年73.0%に対し ADR 膀胱群では1年66.7%, 2年45.5%, 3年27.3%と BCG 膀胱群において有意に非再発率の高値が認められた ($p=0.0013$) (Fig. 1).

初発の膀胱腫瘍症例48例における BCG 膀胱群と ADR 膀胱群の比較では, BCG 膀胱群24例中6例, ADR 膀胱群24例中12例の再発が観察され, BCG 膀胱群により良好な非再発率が示されたが統計学的有意差は明らかでなかった ($p=0.0597$) (Fig. 2). 一方, 再発膀胱腫瘍29例中 BCG 膀胱が行われた20例中5例, ADR 膀胱群9例全例に腫瘍の再発が認められ, BCG 膀胱群に有意に高い非再発率が示された ($p=0.0034$) (Fig. 2). しかしながら, BCG 膀胱群における初発症例と再発症例との間に腫瘍再発率の明らかな差は認めなかった. 単発腫瘍症例45例においても, 23例の BCG 膀胱群では3例, 22例の ADR 膀胱群では11例の腫瘍再発が出現し, BCG 膀胱群において有意な非再発率の高値が認められた ($p=0.0092$) (Fig. 3). 同様に多発膀胱腫瘍症例32例中, BCG 膀胱が行われた21例における非再発率は ADR 膀胱群11例に比し有意に高かった ($p=0.0098$) (Fig. 3). さらに BCG 膀胱群における単発症例と多発症例とを比較すると単発症例23例中3例が再発したのに対し, 多発症例では8例の再発が認められ, 単発症例において明らかに高い非再発率が示さ

Fig. 2 Actuarial non-recurrence rates of BCG and ADR groups according to whether the tumor was initial or recurrent.

Fig. 3 Actuarial non-recurrence rates of BCG and ADR groups according to whether the tumor was solitary or multiple.

れた ($p=0.0311$) (Fig. 3)

腫瘍の悪性度別における BCG 膀胱群, ADR 膀胱群の腫瘍再発率の検討では, 腫瘍の grade にかかわらず BCG 膀胱群に高い非再発率が認められたが, 統計学的に明らかに有意差が示されたのは grade-3のみであった ($p=0.0103$) (Fig. 4). また BCG 膀胱群における

Fig. 4 Actuarial non-recurrence rates of BCG and ADR groups according to the tumor grade.

Fig. 5 Actuarial non-recurrence rates of different BCG treatment protocols for six weekly instillations

1) without further maintenance instillation, 2) followed by 12 months of maintenance, and 3) followed by more than 18 months of maintenance.

腫瘍の grade に伴う非再発率の差は明らかではなかった。BCG 膀胱注の継続期間に伴う非再発率の検討においては BCG 初期膀胱注群、1 年 BCG 膀胱注群、長期 BCG 膀胱注群の順に再発率が高値を示したが、この 3 群間に統計学的明らかな有意差を認め得なかった (Fig.

5).

考 察

表在性膀胱癌における経尿道的腫瘍切除 (TUR-BT) 後の再発率は乳頭状単発腫瘍において 30%³⁾、多発性腫瘍では 90% 以上⁴⁾ という高率に発生することが示されており、またこれら再発腫瘍の多くは TUR-BT 後 6~12 カ月以内の短期間に生ずることが報告されている⁵⁾⁶⁾。このような膀胱癌の高頻度の再発を抑えるために多くの薬剤による膀胱内注入療法が試みられている。しかしながら、これら各種薬剤の膀胱内注入療法が良好な再発予防効果をもたらすとする多くの報告⁷⁾⁸⁾とともに、これら膀胱内注入療法に明らかな再発予防効果を認めなかったとするものも少なくない^{9)~11)}。このような現状から膀胱癌再発予防としての膀胱内注入療法の有効性を論ずる場合、その詳細な薬剤投与量、投与間隔、観察方法などは勿論のこと患者背景に関する慎重な検討が必要である。本研究においてはこの点を考慮し、腫瘍の初発一再発、単発一多発、腫瘍悪性度別に BCG 膀胱注群と ADR 膀胱注群における長期経過観察による再発率を比較検討したものである。

Adriamycin (doxorubicin hydrochloride) は high molecular weight であり膀胱粘膜からの薬剤の吸収による骨髓機能抑制などの副作用を生じる可能性が低いことから膀胱癌に対する膀胱内注入療法として本邦あるいはヨーロッパを中心に広く臨床応用が試みられている。Kurth ら¹²⁾は European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group による TUR-BT 後 Adriamycin と ethoglucid (Epodyl) の膀胱内注入療法の無作為試験による比較検討より、この両群においてコントロール群 (無治療群) に比し有意にその再発率が低かったことを報告している。Ferraris ら¹³⁾も膀胱癌再発予防法としての ADR 膀胱注と Mitomycin C (MMC) とを比較しこの 2 群における明らかな再発率の差を見いだし得なかったものの、両群とも 1 年後の再発率は 15~20% と極めて低値であったことを報告している。一方、Nijima ら⁸⁾は、30mg の Adriamycin の膀胱注を週 2 回、4 週間施行した際の再発率を無治療群と比較し、初発症例、再発症例を区別した再発率において、ADR 膀胱注群とコントロール群との間に統計学的有意差を認め得なかったことを示している。このように膀胱癌に対する膀胱内注入療法において同一薬剤でも報告者によりその結果が異なる点に関して、Herr

ら¹⁴⁾は限られた症例数による評価はえてして全体の結果より良好なことが多いことを指摘し、この分野におけるその正確な評価を行うためには症例の蓄積が重要であると提唱している。

BCG の膀胱内注入療法の膀胱癌再発予防効果に関しては Morales¹⁾あるいは Lamm²⁾を中心にその優れた効果が多数報告されている。BCG の膀胱癌再発予防効果を検討した重要な報告の一つとして Herr ら¹⁵⁾は 86 症例に対し TUR-BT 後に BCG 膀胱注を施行した randomized comparative trial をおこない、BCG 膀胱群に明らかな腫瘍再発率の低下が認められたことを示している。このような BCG 膀胱注の目覚ましい効果を検討するうえで、他の抗癌化学療法剤の膀胱内注入との比較検討がなされている。Debruyne ら¹⁶⁾によれば、BCG および MMC 膀胱注との比較検討より、6 カ月と短期間の経過観察ではあるがこの両者に明らかな再発率の差を見だし得なかったことが報告されている。

同様に ADR 膀胱注と BCG 膀胱注との膀胱癌再発予防としての有用性を比較検討したいいくつかの randomized study がある。A South-West Oncology Group Study では表在性膀胱癌の腫瘍切除後の症例に対する BCG 膀胱注と ADR 膀胱注を比較検討し、上皮内癌の存在を認めなかった 82 症例中、腫瘍の非再発率は BCG 膀胱群が 37/45 (82%) に対し ADR 膀胱群は 20/37 (54%) であり、BCG 膀胱群により高い腫瘍再発予防効果が得られたことを報告している¹⁷⁾。一方、Khanna ら¹⁸⁾は TUR-BT により完全に腫瘍の切除が可能であった 54 症例中 BCG 膀胱注が行われた 35 症例中 32 例 (91%)、ADR 膀胱注が行われた 19 症例中 16 例 (84%) に腫瘍の再発を認めず、この両群に良好な再発予防効果が得られたことを示している。

本研究においては、BCG 膀胱群および ADR 膀胱群の腫瘍再発率を腫瘍の初発—再発、単発—多発、腫瘍悪性度別に比較検討したところ総ての背景因子において、BCG 膀胱群は ADR 膀胱群に比し良好な再発予防効果が示された。また ADR 膀胱群においては、再発症例、多発症例および grade-3 の症例において高い再発率が認められ、このような症例に対する ADR 膀胱注の再発予防効果は低いものと考えられた。しかしながら、BCG 膀胱群においても単発症例と多発症例との比較検討においては有意の差をもって多発症例における再発率が高値を示し、多発症例に対する有効性を高めるための BCG 膀胱注方法の改善が計られるべきと考えられた。

BCG 膀胱内注入方法に伴う効果の差を検討したいいくつかの報告がある。Hudson ら¹⁹⁾は Pasteur 株を使用した 120mg の BCG を週一回 6 週間施行した群と、それに引き続き 3 カ月毎に 1 回の割りで 2 年間 BCG 膀胱注を継続した BCG 維持膀胱群とを比較し、6 週膀胱注群の 29%、また維持膀胱群の 24% にも腫瘍の再発が認められ、両治療群における再発率に差が認められないことを示している。Badalament ら²⁰⁾も同様に BCG 膀胱注の 6 週初期治療群と維持治療群とを比較検討した結果、維持治療群に明らかなメリットがなかったことを結論している。一方において、Kavoussi ら²¹⁾は 104 症例の表在性膀胱癌に対し 6 週間の BCG 膀胱注を施行した症例と 12 週間施行した群とを比較し、6 週治療群においては再発予防としても、また上皮内癌あるいは残存腫瘍に対する治療効果においても 12 週膀胱群に比し低い奏効率が示されたことより、より長期間にわたる強力な BCG 膀胱レジメンがその治療効果を向上させる上で必要であることを指摘している。

本研究においては、6 週の BCG 膀胱注のみを施行した BCG 初期膀胱群と 1 年間にわたり月 1 回の BCG 維持膀胱注を追加した 1 年 BCG 膀胱群との間に再発率の明らかな差を見だし得なかった。また、18 カ月以上維持膀胱注を継続した長期 BCG 膀胱群においては他の 2 群に比しやや良好な非再発率が得られたが、明らかな統計学的有意差を示すものではなかった。

これら BCG 膀胱症例の投与期間に伴う再発率の検討からは現時点では 6 週間の BCG 初期膀胱注により有効な再発予防効果が得られるものと考えられ、BCG 膀胱注に伴う副作用の発現増大の可能性を考慮すると、表在性膀胱腫瘍に対する腫瘍切除後の再発予防法としての BCG 膀胱注は 6 回の初期膀胱注で十分その目的が達せられるものとする。また初発症例で grade-1、単発腫瘍の TUR-BT 後に対する術後 BCG 膀胱注の適応の是非に関しては、この群に属する症例の再発率が比較的低いことが予想され、また BCG 膀胱注に伴う副作用の発現の可能性をも考慮すると、さらに詳細な本法の有効性さらにその適応を探る研究が必要であると考えられた。

結 語

1. 表在性膀胱癌に対し TUR-BT 施行後、BCG 膀胱注および ADR 膀胱注を行い、その再発率につき 24 カ月以上の経過観察により比較検討した。

2. 44 例の BCG 膀胱群の相対再発率は 0.542、33 例の ADR 膀胱群は 1.793 であり BCG 膀胱群により良好

な非再発率が認められた ($p=0.0013$).

3. 症例の初発一再発, 単発一多発, 腫瘍の組織学的悪性度別に BCG 膀胱注群と ADR 膀胱注群における再発率を比較検討すると, 初発症例および grade-1, 2 腫瘍以外のすべての背景因子において BCG 膀胱注群に有意な非再発率の高値が示された.

4. BCG 膀胱注症例を BCG の投与期間別にその再発率を比較検討すると長期 BCG 膀胱注群において 6 週の BCG 初期膀胱注群あるいは 1 年 BCG 膀胱注群に比し比較的良好な非再発率が認められたが統計学的に有意なものではなかった.

5. 以上の結果より表在性膀胱癌の腫瘍切除後の再発予防法として BCG 膀胱注は有効なものであり, その治療期間は 6 週間の初期膀胱注により達成し得るものと考えられた.

文 献

- 1) Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A.W.: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 116, 180—183, 1976.
- 2) Lamm, D.L., Thor, D.E., Stogdill, V.D. and Radwin, H.M.: Bladder cancer immunotherapy. *J. Urol.*, 128, 931—935, 1982.
- 3) Lerman, R.I., Hutter, R.V.P. and Whitmore, W. F. Jr.: Papilloma of the urinary bladder. *Cancer*, 25, 333—342, 1970.
- 4) Lutzeyer, W., Rubben, H. and Dahm, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J. Urol.*, 127, 250—252, 1982.
- 5) Loening, S., Narayama, A., Yoder, L., Slymen, D., Weinstein, S., Penick, G. and Culp, D.: Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J. Urol.*, 123, 29—31, 1980.
- 6) Mackenzie, N., Torti, F.M. and Faysal, M.: The natural history of superficial bladder tumors. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.*, 22, 198, Abstract 785, 1980.
- 7) Prout, G.R. Jr., Koontz, W.W. Jr., Coombs, L. Jr., Hawkins, I.R. and Friedell, G.H.: For national bladder cancer collaborative group A: Long term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. *J. Urol.*, 130, 677—680, 1983.
- 8) Nijijima, T., Koiso, K. and Akaza, H.: Randomized clinical trial on chemoprophylaxis of recurrence in cases of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol., Suppl.*, 11, S79, 1983.
- 9) Schulman, C.C., Robinson, M., Denis, L., Smith, P., Viggiano, G., dePauw, M., Dalesio, O., Sylvester, R. and Member of the EORTC Genito-urinary Tract Cancer Cooperative Group: Prophylactic chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma; an EORTC randomized trial comparing thiotepa, an Epipodophyllotoxin (VM26) and TUR alone. *Eur. Urol.*, 8, 207—212, 1982.
- 10) MRC Working Party on Urological Cancer, London: The effect of intravesical thiotepa on the recurrence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer. An MRC study. *Brit. J. Urol.*, 57, 680—685, 1985.
- 11) Nijijima, T., Koiso, K. and Akaza, H.: Clinical trial for chemoprophylaxis of recurrence in superficial bladder cancer. In: *Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy*. Edited by K.H. Spitzzy and K. Karrer. Vienna, p. 240/6—240/8, 1983.
- 12) Kurth, K.H., Schroder, F.H., Tunn, U., Ay, R., Pavonemacaluso, M., Debruyne, F., dePauw, M., Dalesio, O., ten-Kate, F. and Members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer, Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group: Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: Preliminary results of a European organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid, and transurethral resection alone. *J. Urol.*, 132, 258—262, 1984.
- 13) Ferraris, V., Repetto, E., Pisano, P.F. and Albano, D.: Recurrences during the chemoprophylactic treatment of superficial tumors of the bladder. *J. Urol.*, 136, 576—579, 1986.
- 14) Herr, H.W., Laudone, V.P. and Whitmore, W.F. Jr.: An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 138, 1363—1368, 1987.
- 15) Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F. Jr., Sogani, P.C., Oettgen, H.F. and Melamed, M.R.: Experience with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology*, 25, 119—123, 1985.
- 16) Debruyne, F.M.J. and van der Meijden, P.M.: BCG versus MMC intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer: First results of a randomized prospective trial. *J. Urol.*, 137, 179A, 1987.
- 17) Mori, K., Lamm, D.L. and Crawford, E.D.: A

- trial of bacillus Calmette-Guerin versus Adriamycin in superficial bladder cancer: A south-west oncology group study. *Urol. Int.*, **41**, 254—259, 1986.
- 18) Khanna, O.P., Son, D.L., Mazer, H., Read, J., Nugent, D., Cottone, R., Heeg, M., Rezvan, M., Viek, N. and Friedmann, M.: Superficial bladder cancer treated by intravesical bacillus Calmette-Guerin or Adriamycin: Multicenter study interim report. *Urology*, **30**, 520—528, 1987.
  - 19) 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—301, 1987.
  - 20) 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. Oncol.*, **5**, 441—449, 1987.
  - 21) Kavoussi, L.R., Torrence, R.J., Gillen, D.P., Hudson, M.A., Haaff, E.O., Dresner, S.M., Ratliff, T.L. and Catalona, W.J.: Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, **139**, 935—940, 1988.
(1989年5月17日受理)
-