進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の長期成績

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

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

LONG-TERM RESULTS OF M-VAC FOR THE TREATMENT OF ADVANCED UROTHELIAL CANCER

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

Total of 37 patients with measurable lesions originating in advanced urothelial cancers received M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) combination chemotherapy and have been followed for a minimum of 12 months.

The study included initial diagnoses of 24 bladder cancers and 13 upper urinary tract cancers in patients whose mean age was 62 years. The patients received a mean of three cycles of M-VAC. Clinical complete remission was observed in five of the 37 patients (13.5%) and partial remission was achieved in 10 patients (27.0%) after mean treatment of 2.4 and 2.1 cycles, respectively, for an over-all objective response rate of 40.5%. The mean duration of response was 11.6 ± 7.1 months and 4.4 ± 3.5 months for complete and partial remissions, respectively.

A mean of 5.2 ± 1.7 cycles of M-VAC was given for complete remissions and 3.5 ± 1.4 cycles in partial remissions. An over-all survival rates after one and two years were 28.125% and 5.859%, respectively. Two of the five patients who had once marked complete remissions died after a mean survival time of 14.5 ± 4.5 months and three survived with a mean duration of 20.3 ± 5.4 months. Meanwhile, all of the patients who had achieved partial remissions died after a mean survival of 9.1 ± 5.4 months except for one patient who survived more than 12 months.

These results indicate that M-VAC combination chemotherapy for advanced urothelial cancer is extremely efficacious in initial responses. However, significant toxicities necessitated delay or discontinuance of the treatment, and the appearance of strains resistant to these chemotherapeutic agents must be considered in patients who have been repeatedly treated. Therefore, further investigations should be directed toward solution of these problems to improve the long-term results.

Key words: M-VAC, advanced urothelial cancer, anti-cancer chemotherapy

要旨: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC(methotrexate, vinblastine, doxorubicin および cisplatin)療法の長期成績につき検討した。M-VAC 治療開始より12カ月以上経過観察が可能であった評価可能病変を有する進行性尿路上皮癌37症例を対象とした。症例の原発腫瘍の内訳は膀胱癌24例, 上部尿路癌13例であり, 年齢は平均62歳であった。全症例における平均治療回数は3.0サイクル(最小1サイクル, 最大8サイクル)であった。初期成績としてはCR 5例(13.5%), PR 10例(27.0%)がそれぞれ平均2.4サイクルおよび2.1サイクルの治療後に達成され有効率は15/37症例(40.5%)であった。治療効果の持続期間はCR 症例で平均 11.6 ± 7.1 カ月, PR 症例は平均 4.4 ± 3.5 カ月であった。CR 症例に対しては平均 5.2 ± 1.7 サイクル, PR 症例には平均 3.5 ± 1.4 サイクルの治療が合計治療回数として施行された。全症例における推定実測生存率は1年生存率で28.125%, 2年生存率は5.859%であった。CR 症例5例中2例は平均 14.5 ± 4.5 カ月後死亡し3例は平均 20.3 ± 5.4 カ月生存した。一方, PR 症例10例中9例が平均 9.1 ± 5.4 カ月後死亡し1例のみ12カ月後生存した。以上の結果より, 進行性尿路上皮癌に対する治療と

して M-VAC は初期治療効果としては優れた治療法であるが、その長期成績は未だ満足すべきものではなく、反復治療による副作用出現の予防など、更に有効性を向上させるためのレジメンの改良、工夫が必要であると考えられた。

キーワード：M-VAC、尿路上皮癌、抗癌化学療法

結 言

進行性尿路上皮癌に対する治療として従来より全身化学療法が行われているが、その単剤使用における奏効率はおしなべて20～30%であり¹⁾、治療の最終目標である完全寛解が得られるようなものは0～10%と極めて低いといえ、さらにその治療効果は一時的で短期間であることが多い^{2)~4)}。このような現状にあって、これら膀胱癌に有効であることが示された複数の薬剤を組み合わせた多剤併用の化学療法が検討され、その治療効果の向上が目指されている⁵⁾⁶⁾。しかしながら、多剤併用化学療法をもってしても、初期の奏効率は向上するものの、その効果は部分的であり、これら症例の予後は引き続き不良であると言わざるをえない。

最近、Sternberg ら⁷⁾により報告された、methotrexate, vinblastine, doxorubicin および cisplatin (M-VAC) による進行性膀胱癌の治療は、その目覚ましい完全寛解率を伴う奏効率とともに、効果持続期間も長期に及ぶことが示され、大きな注目がよせられている。しかしながら、このような化学療法の有効性の評価には、症例の蓄積はもとより、有効症例にたいする長期経過観察が必要であることは言うまでもない。ここでは、進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 化学療法の長期成績を検討し、その有用性ならびに問題点を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室において、尿路上皮癌（腎盂、尿管、膀胱）が組織学的に証明されかつ計測可能な手術的摘出不能腫瘍あるいは遠隔転移を有する37症例を対象とした。これら症例の原発腫瘍の組織型は全例、移行上皮癌を有しており、そのうち3例に扁平上皮癌が、また1例に腺癌の混在が確認された。治療対象の遠隔転移巣に対しては、脳病変を除き、fine needle aspiration biopsy,あるいは生検を施行し悪性所見を確認することを原則とした。症例の原発腫瘍の内訳は膀胱癌24例、腎盂あるいは尿管癌13例であった。性別は男性24例、女性13例であった。全症例の平均年齢は62±10歳（最少36歳、最高76歳）であった。

全症例における転移腫瘍の存在部位の内訳はリンパ

Table 1 Characteristics of patients receiving M-VAC chemotherapy

Evaluable patients number	37
Male/Female	24/13
Median age	62±10
Sites of origin	
Bladder	24
Upper urinary tract	13
Sites of disease	
Lymph node	24
Lung	19
Bone	7
Liver	6
Brain	3
Local	3
Number of disease sites per patient	
One	15
Two	19
Three of more	3

節転移24、肺19、骨7、肝6、脳3、局所3、であった。各症例が有する転移部位の数は1部位のみが15症例、2部位が19症例、3部位以上を有するものが3例であった (Table 1)。

薬剤投与スケジュールはSternbergらの方法に準じた⁷⁾。すなわち、治療第1日目に30mg/m²の methotrexate, 第2日目に3mg/m²の vinblastine sulfate, 30mg/m²の doxorubicin および70mg/m²の cisplatin を投与した。同量の methotrexate および vinblastin sulfate を第15日目、第22日目に追加投与し、これを M-VAC の1サイクルとした。すべての薬剤投与当日において末梢血検査および血液化学検査を施行し、白血球数3,500/mm³、血小板数150,000/mm³以上、および血清ビリルビン1.5mg/dl 以下、血清クレアチニン1.8mg/dl 以下および他に明らかな臓器障害を示す値が存在しないことを確認した。

各症例は、肺転移巣に対して、X線単純撮影、X線断層撮影および Computed tomography (CT) による二次元計測、リンパ節転移巣を主体とする軟部腫瘍に対して CT および超音波画像診断、骨転移性病変は X線単純撮影、CT および¹³¹I による骨シンチグラ

Table 2 Characteristics of patients achieved complete remission (CR) and partial remission (PR)

Patient No.	Sex	Age	Original disease	Initial sites of tumor	No. of M-VAC cycles		Initial Resp.	Duration of Resp. (mos)	Survival time (mos)
					until resp.	total			
1	M	44	Bladder	Lung, LN	2	6	CR	4	10
2	F	67	Upper	Lung, LN.	3	8	CR	23	28+
3	M	59	Bladder	LN.	2	3	CR	14	17+
4	F	76	Bladder	Lung, LN.	2	4	CR	13	19
5	F	65	Upper	Lung, LN.	3	5	CR	4	16+
6	M	73	Bladder	Bone, Liver, LN.	4	6	PR	4	11
7	F	60	Upper	LN.	2	3	PR	6	8
8	F	68	Upper	Lung.	1	3	PR	3	12+
9	M	60	Bladder	LN.	2	3	PR	2	6
10	M	60	Upper	LN.	2	3	PR	2	5
11	F	70	Upper	Lung, LN.	1	4	PR	2	8
12	M	71	Upper	Lung, LN.	2	2	PR	2	4
13	M	62	Bladder	Lung.	2	2	PR	2	6
14	M	72	Bladder	Lung, LN	2	3	PR	8	11
15	M	64	Bladder	Lung, LN	3	6	PR	13	23

Abbreviations : M, Male : F, Female : LN, lymph node. Upper : Upper urinary tract.

フィーを1サイクルごとに行い、計測可能病変における変化を治療前後で比較した。治療効果判定は日本癌治療学会、小山、斎藤委員会による固形がん化学療法効果判定基準、固形がん化学療法直接効果判定基準⁹⁾によった。完全寛解 (CR), 部分寛解 (PR) を示した症例を奏効症例 (response 症例) とし、他の症例は非奏効症例 (non-responder 症例) と判定した。この治療判定基準より、治療の奏効率 (response rate), response を得るまでに要した治療回数, 奏効状態の持続期間 (response 期間) および各症例の生存月数を記録した。Response 期間は response が得られた時点より腫瘍の再発あるいは再増殖が認められた時点までの月数とし、生存期間は治療開始よりの期間をもって記録した。生存曲線は Kaplan & Meier 法により算定し、有意差検定は Wilcoxon 法によった。

結 果

全症例における平均治療回数は 3.0 ± 1.6 サイクルであり最小1サイクル、最大8サイクルであった。37例中5例 (13.5%) において完全寛解が、また10例 (27.0%) において部分寛解が得られた。したがって本治療における response rate は 15/37 症例 (40.5%) (平均治療回数 2.2 ± 0.7 サイクル) と算定された。有効症例における効果発現までに有した治療回数は平均 2.2 ± 0.7 サイクル、CR 症例で平均 2.4 ± 0.5 サイクル、PR 症例は 2.1 ± 0.8 サイクルであった。また治療効果の持続期間は有効症例15例において平均 6.8 ± 6.0 カ月

であり、CR 症例では平均 11.6 ± 7.1 カ月、PR 症例は平均 4.4 ± 3.5 カ月であった。有効症例において病変の再発あるいは再増殖が認められた場合、さらに治療を追加した。CR 症例に対しては平均 5.2 ± 1.7 サイクル、PR 症例に対しては平均 3.5 ± 1.4 サイクルの治療が合計治療回数として施行された (Table 2)。一方、非 response 症例に対しては、平均 2.1 ± 0.7 サイクルの治療が行われた。原発腫瘍別の response rate は膀胱癌24例中8例 (33.3%) (CR 3例, PR 5例)、上部尿路癌13例中7例 (53.8%) (CR 2例, PR 5例) であった。

全症例における1年推定実測生存率は28.125%、2年推定実測生存率は5.859%であった (Fig. 1)。

原発腫瘍別にみた本治療における生存期間を比較すると、膀胱癌と上部尿路癌との間に統計学的有意差を認め得なかった (Fig. 2)。CR 群、PR 群、および非 response 群における生存期間を比較検討すると、CR 群5例では平均 18.0 ± 5.8 カ月でありその内2例は平均 14.5 ± 4.5 カ月後死亡し、3例は平均 20.3 ± 5.4 カ月経過後において生存した。一方、PR 群10例での平均生存期間は 9.4 ± 5.2 カ月であり、内9例が平均 9.1 ± 5.4 カ月後に死亡し、1例のみ12カ月経過後生存中である (Table 2)。この3群における生存曲線は Fig. 3 に示すごとく; CR 群において、最も良好な生存率が観察された。

腫瘍の存在部位別における治療効果出現率は、合計62臓器において、PR 以上の response が得られたもの

Table 3 Response rates according to tumor sites

	Metastatic Sites					
	Lung	Lymph node	Bone	Liver	Brain	Local
Number evaluable	19	24	7	6	3	3
CR (%)	4 (21.0)	5 (20.8)	0	0	0	0
PR (%)	7 (36.8)	7 (29.2)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	0
CR+PR (%)	11 (57.9)	12 (50.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	0

Fig. 1 Actuarial survival in months estimated by Kaplan-Meier method from start of M-VAC for 37 adequately treated patients with advanced urothelial cancers.

Fig. 2 Actuarial survival in months estimated by Kaplan-Meier method for 24 patients originating from bladder cancer and 13 patients from upper urinary tract cancer.

Fig. 3 Actuarial survival in months estimated by Kaplan-Meier method for 37 patients with advanced urothelial cancer categorized as having clinically complete (CR), partial (PR) responses and non-responders.

再発および3例の脳転移病巣においては明らかな効果は得られなかった (Table 3)。

副作用としては、14例 (37.8%) に白血球数1,000/ mm^3 以下の骨髓機能低下を認め、5例 (13.5%) に肝機能障害、2例 (5.4%) に重篤な消化器症状、1例に出血傾向、1例に聴力障害が出現した。これら副作用出現のために治療間隔の延長、薬剤投与の延期を余儀なくされた症例は全症例中30症例、81.1%に認められた。

考 察

筋層浸潤を来した膀胱癌の予後は、たとえ膀胱全摘術が施行されたとしても、術前に診断不可能な微小な転移巣の存在によると考えられる術後の遠隔転移の出現によって良好であるとは言いがたい⁹⁾。同様に上部尿路癌においても、high-grade腫瘍の予後はたとえ適切な治療がなされたとしても極めて不良であることが報告されている¹⁰⁾。このように尿路上皮癌の治療成績の向上は、進行性癌をいかに control するかにか

は、肺が11/19(57.9%)、次いでリンパ節12/24(50%)、骨2/7 (28.6%)、肝1/6 (16.7%) であり、3例の局所

かっていると言っても過言ではない。進行性尿路上皮癌の治療としては、抗癌剤による全身化学療法が試みられ、特に移行上皮癌に有効性を示すものとして、cisplatin, methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, mitomycin C, vinblastine および 5-fluorouracil が挙げられている¹¹⁾。同様にこれら単剤において有効性の示された薬剤を数種類組み合わせた多剤併用療法も、その有効性を高める目的で積極的に行われている。Yagoda ら¹²⁾は36症例の計測可能病変を有する進行性膀胱癌に対し1.6mg/kg の cisplatin と250~1,000mg/m² の cyclophosphamide を3週毎に投与し47%に部分寛解が得られたことを示したがこれは cisplatin 単剤による治療効果と統計学的に有意なものではなかったことを報告している。同様に National Bladder Cancer Collaborative Group A による多施設による prospective study で70mg/m² の cisplatin と750mg/m² の cyclophosphamide の combination と cisplatin 単独との比較検討がなされ、combination 治療に明らかな merit は認められなかったとしている¹³⁾。

一方、Memorial Sloan Kettering グループによる adriamycin と cisplatin との併用は、54%の奏効率が平均3カ月にわたり認められたことより有効であると報告されている¹⁴⁾。Cisplatin を含む多剤併用化学療法としては adriamycin と cyclophosphamide を加えた CAP または CISCA 療法が挙げられる¹⁵⁾。Sternberg ら⁶⁾による M.D. Anderson 病院の治療成績は初期には83%という目覚ましい response rate であったが、後の50症例では52%と、その治療成績は低下したことが示されている。同様の combination において Schwartz ら¹⁶⁾は46%の response rate と平均8カ月の効果持続期間を報告し、この治療の有効性を示している。

一方、最近まで methotrexate と他の抗癌剤特に cisplatin との併用は、その腎毒性を増強する可能性から限られたものであった。しかし Tannock ら¹⁷⁾は methotrexate, adriamycin および cyclophosphamide の3剤併用療法を進行性尿路上皮癌に試み39.5%に有効例が認められたとしている。さらに The Northern California Oncology Group による CMV 療法においても、28%の完全寛解と28%の部分寛解症例を含む56%と高い奏効率が示されている¹⁸⁾。

このように多くの抗癌剤治療が単独あるいは併用により進行性尿路上皮癌に対して行われているが、ここでの

最大の問題として、これら治療による効果として完全寛解が得られるような症例はむしろ稀であり、またその効果持続期間が短く、副作用も少なくなく、全身化学療法が進行性尿路上皮癌に対し真に延命効果をもたらす有効な治療となり得るかどうかという疑問である。なぜなら、文献上、良好な成績が示された化学療法レジメンもその後の症例を重ねるうちに、その治療成績が低下し、当初の成績とかなり異なる結果となることがしばしば認められるからである。最近、Sternberg らにより導入された M-VAC 療法はその初期の報告において50%の完全寛解を含む71%という高率な奏効率が示され、その後の彼らの長期観察結果においても完全寛解が得られた31症例中17例(55%)が26~49カ月生存し、2年および3年生存率はそれぞれ71%および55%という従来の化学療法レジメンにおいては果たし得なかった良好な成績が報告され、進行性尿路上皮癌の治療法としては新たな展望を開くものとして期待されている¹⁹⁾。今回の著者らの成績においても、37症例中5例(13.5%)の完全寛解、10例(27%)の部分寛解が得られ奏効率は15/37例(40.5%)と良好な結果が認められた。また5例のCR症例の平均生存期間は18.0±5.8カ月であり、その内3例は平均20.3±5.4カ月後においても生存中であり、CR達成症例における予後は長期的にも比較的に良好であると考えられた。しかしながら、10例のPR症例の平均生存期間は9.4±5.2カ月であり、1例のみ12カ月後の現在生存中であるにすぎない。Sternberg ら¹⁹⁾もCR症例の長期予後に関してCR症例においてその平均生存期間が43カ月と良好なのに対しPR症例では平均11カ月で全例死亡していることを示している。PR症例における本法治療上の問題として、腫瘍が縮小傾向にあるにもかかわらず、その後の追加治療が重篤な副作用の為にに行い得なかったことが、CR症例で平均5.2±1.7サイクル、PR症例で平均3.5±1.7サイクルとPR症例において追加治療が困難となった症例が多く存在したことが挙げられる。副作用としては骨髓機能障害がその最大のものとしてあり、著者らの症例においては37.8%に白血球数1,000/mm³以下を示した症例を認め、治療間隔の延長、薬剤投与の延期を余儀なくされた症例は30症例81.1%に及んだ。

この点に関して Sternberg らも19%に nadir sepsis が生じ白血球よりむしろ血小板数の減少において、M-VAC の蓄積作用がみとめられる傾向を指摘している。したがって、M-VAC 療法の成績をさらに向上させ

るためには、その最大の副作用である骨髄機能障害の control が必要である。最近、開発された granulocyte colony stimulating factor²⁰⁾はこの課題を解決する有力な武器となり得る可能性があり、今後の臨床応用が期待される。

M-VAC に対する最大の期待には高率に CR を達成し得る点にあり、逆に CR が得られるか否かを早期に予想することは、治療法の変更あるいは副作用の顕著な本法をその効果が乏しい症例に強いるといった不利益を解消する上で極めて重要であると考えられる。ここでの疑問として、M-VAC を何コース施行した時点でその有効性の判定を行うべきか、また CR が得られた症例に対しさらに追加治療を施行するべきか否かがある。Sternberg らは M-VAC 療法にもかかわらず病変の増悪 (progression) が認められた 19 症例において平均 2 サイクルで腫瘍の progression が明らかになったことを報告している。著者らの結果では、CR あるいは PR が得られるまでの平均治療回数はそれぞれ 2.4 および 2.1 サイクルであったことより 3 サイクルの治療施行後に本治療の有効性を判断し継続の適否を判定するべきと考える。また CR 症例については、その半数以上は腫瘍が再燃することが予想されることより、CR 達成後も副作用が軽微かつ移行上皮癌に有効性を示す薬剤による維持療法が考慮されるべきと考える。また一度良好な response が得られたにも拘わらず再燃した腫瘍においては、その効果が乏しい症例があり、薬剤に対する耐性株の出現に伴う薬剤感受性の低下につき考慮すべきであろう。

M-VAC の臓器別に見た有効性について Sternberg らは肺、尿道、リンパ節に極めて良好な成績が得られたことを示し、また従来の化学療法レジメンではその有効性が低いとされている肝あるいは骨においても、肺、リンパ節転移病変に比しやや劣るものの、比較的良好な有効性を報告している。しかし、彼らは有効な response が得られた症例の 18% に脳転移を中心とした中枢神経系での腫瘍の再発を認めたことよりこの部の転移巣に対する M-VAC 療法の有効性の限界を指摘している。著者らの検討では肺転移病変は 11/19 (57.9%)、リンパ節 12/24 (50%) と良好な有効率が得られたが、骨転移病変においては 28.6%、肝転移病変は 16.7% とその有効率は低値であり、3 例の脳転移病変においては有効性を認めなかった。このことは、M-VAC においても肺あるいはリンパ節転移病変においてより高い有効性が得られる傾向を示唆するも

のと考える。

最近、Northern California Oncology Group による adriamycin を除いた MVC 療法による尿路上皮癌の治療においても、高率な CR 症例を含む良好な有効率が示されており¹⁸⁾、adriamycin をこのレジメンに加えるべきか否か議論のあるところである。Sternberg らはこの点に関して、有効治療効果持続期間が M-VAC においてより長期であったことを示している。しかしながら癌化学療法の有効性を論ずる場合症例の選択がまず重要となる。つまり、多くの研究者が指摘するように、症例の performance status を中心とした患者背景を規定して治療成績を論ずる必要がある。また併用療法においては明確な prospective randomized study を計画しその有効性が比較検討されるべきであろう。

以上、進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法は従来の多剤併用化学療法レジメンに比し良好な有効率が示され、今後広く臨床応用がなされるものと考えられる。しかしながらその長期成績は未だ満足すべきものではなく、またその副作用は多大なものがあ、更に有効性の向上を計るためには、治療を反復して行うまえに fine needle aspiration 等により腫瘍細胞を採取し、clonogenic assay などによる薬剤感受性試験の結果をふまえたレジメンの改良、さらには副作用を軽減するための努力が望まれる。

文 献

- 1) Loening, S.: Chemotherapy as an adjuvant to cystectomy and for advanced urothelial cancer. *Urol. Clin. N. Amer.*, 11, 699—708, 1984.
- 2) Natale, R.B., Yagoda, A., Watson, R.C., Whitmore, W.F., Blumenreich, M. and Braun, D.W. Jr.: Methotrexate: An active drug in bladder cancer. *Cancer*, 47, 1246—1250, 1981.
- 3) Yagoda, A., Watson, R.C., Whitmore, W.F., Grabstald, H., Middleman, M.P. and Krakoff, I. H.: Adriamycin in advanced urinary tract cancer: Experience in 42 patients and review of the literature. *Cancer*, 39, 279—285, 1977.
- 4) deKernion, J.B.: The chemotherapy of advanced bladder carcinoma. *Cancer Res.*, 37, 2771—2774, 1977.
- 5) Narayana, A.S., Loening, S.A. and Culp, D.A.: Chemotherapy for advanced carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 126, 594—595, 1981.
- 6) Sternberg, J.J., Bracken, R.B., Handel, P.B. and Johnson, D.E.: Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma: A preliminary report. *J.A.M.A.*, 238, 2282

- 2287, 1977.
- 7) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R.C., Admed, T., Weiselberg, L.R., Geller, N., Hollander, P.S., Herr, H.W., Sogani, P.C., Morse, M.J. and Whitmore, W.F.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.*, 133, 403—407, 1985.
 - 8) 日本癌治療学会：癌治療に関する合同委員会。同第一分科会（癌治療効果判定基準作成委員会）：固形がん化学療法直接効果判定基準。日癌治, 21, 931—941, 1986.
 - 9) Bloom, H.J.G., Hendry, W.F., Wallace, D.M. and Skeet, R.G.: Treatment of T3 bladder cancer: Controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Brit. J. Urol.*, 54, 136—151, 1982.
 - 10) Murphy, D.M., Zincke, H. and Furlow, W.L.: Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J. Urol.*, 125, 25—29, 1981.
 - 11) Young, D.C. and Garnick, M.: Chemotherapy in bladder cancer: The North American experience. The management of bladder cancer. Edited by Raghavan, D. Edward Arnold Ltd. Great Britain, Chap. 12, 245—263, 1988.
 - 12) Yagoda, A.: Phase II trials with cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 63, 1565—1572, 1979.
 - 13) Soloway, M.S., Einstein, A., Corder, M.P., Bonney, W., Prout, G.R. Jr. and Coombs, J.: A comparison of cisplatin and the combination of cisplatin and cyclophosphamide in advanced urothelial cancer: A national bladder cancer collaborative group A study. *Cancer*, 52, 767—772, 1983.
 - 14) Yagoda, A.: Chemotherapy of metastatic bladder cancer. *Cancer*, 45, 1879—1888, 1980.
 - 15) Samueles, M.L., Logothetis, C., Trindale, A. and Johnson, D.E.: Cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin (CISCA) in metastatic bladder cancer. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*, 21, 137, 1980.
 - 16) Schwartz, S., Yagoda, A., Natale, R.B., Watson, R.C., Whitmore, W.F. and Lesser, M.: Phase II trials of sequentially administered cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin for urothelial tract tumors. *J. Urol.*, 130, 681—984, 1983.
 - 17) Tannock, I.F., Gospodarowicz, M. and Evans, W.K.: Chemotherapy for metastatic transitional carcinoma of the urinary tract: A prospective trial of methotrexate, adriamycin, and cyclophosphamide (MAC) with cis-platinum for failure. *Cancer*, 51, 216—219, 1983.
 - 18) Harker, W.G., Meyers, F.J., Freiha, F.S., Palmer, J.M., Shortliffe, L.D., Hannigan, J.F., McWhirter, K.M. and Torti, F.M.: Cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract: A Northern California oncology group study. *J. Clin. Oncol.*, 3, 1463—1470, 1985.
 - 19) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R.C., Herr, H.W., Morse, M.J., Sogani, P.C., Vaughan, E.D. Jr., Bander, N., Weiselberg, L.R., Geller, N., Hollander, P.S., Lipperman, R., Fair, W.R. and Whitmore, W.F. Jr.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.*, 139, 461—469, 1988.
 - 20) Burgess, A.W., Wilson, E.M.A. and Metcalf, D.: Stimulation by human placental conditioned medium of hemopoietic colony formation by human marrow cells. *Blood*, 49, 573—583, 1977.
(1989年7月17日受理)