N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine 誘発ラット膀胱癌 における Bacillus Calmette-Guérin 膀胱内注入療法 の発癌抑制作用の検討

弘前大学医学部泌尿器科学講座 (主任: 鈴木唯司教授)

柳沢 健 鈴木 唯司 工藤 達也 呉 聖哲

EFFECT OF INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN ON N-BUTYL-N-(4-HYDROXYBUTYL)-NITROSAMINE INDUCED URINARY BLADDER CARCINOGENESIS IN RATS

Takeshi Yanagisawa, Tadashi Suzuki, Tatsuya Kudoh and Song Chol Oh

Department of Urology, Hirosaki University School of Medicine

(Director: Prof. Tadashi Suzuki)

The effect of intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN) induced urinary bladder carcinogenesis was pathologically evaluated. As a suppressive study of BCG on initiation, F344 female rats given 0.05% BBN orally for 6 weeks had intravesical instillation of either BCG or saline 3 times during BBN administration (Group A). As an inhibitory study of BCG on promotion, F344 female rats given the same strength of BBN for 10 weeks had intravesical instillation of either BCG or saline 4 times starting at 7th week of BBN administration (Group B). The bladders were extirpated at 18th or 36th week after BBN administration in Group A and at 10th or 18th week in Group B. The lesions in the bladder were classified into 4 pathological findings; simple hyperplasia, papillary or nodular hyperplasia, papilloma and transitional cell carcinoma. The incidence of the lesions and the number of the lesions per 10 cm basement membrane were observed. BCG did not inhibit the growth of transitional cell carcinoma in Group A nor in Group B, rather partly promoted carcinogenesis. These results indicate that BCG have no inhibitory effect on carcinogenesis. We concluded that prophylactic effect of intravesical BCG is not due to inhibition of carcinogenesis but elimination of residual tumors by strong antitumor effect of BCG.

Key words: BCG, BBN induced bladder cancer, carcinogenesis

要旨: N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN) 誘発ラット膀胱癌を用いて, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) の発癌抑制作用を病理組織学的に検討した。イニシエーション抑制実験として, BBN を 6 週間投与したラットに, 投与中 BCG または生理食塩水 (生食) を膀胱内に 3 回注入した (A 群)。またプロモーション抑制実験としてラットに 10 週間 BBN を投与し, 投与開始 7 週目から BCG または生食の膀胱注を 4 回施行した (B 群)。膀胱の摘出は A 群では 18 週と 36 週に, B 群では 10 週と 18 週に行った。BBN 投与後の膀胱粘膜病変は, 単純性過形成, 乳頭状ないし結節状過形成, 乳頭腫および癌の 4 段階に分類して, 発生頻度及び 10cm 基底膜あたりの発生個数を検討した。イニシエーション抑制実験で, BCG 群は生食群と比較して腫瘍の発生は抑制されず, BCG のイニシエーション抑制作用は認められなかった。またプロモーション抑制実験でも, BCG 群に腫瘍発生の抑制はみられず, むしろ両実験とも一部発癌促進効果が認められた。以上 BCG には発癌抑制作用は認められず, BCG の再発予防効果は, 強力な抗腫瘍作用により残存腫瘍が消失した結果であると推測した。

キーワード: BCG, BBN 誘発膀胱癌, 発癌

緒 言

膀胱移行上皮癌は多発性、再発性を有し、その治療においてはいかに術後の再発を抑制するかが重要となる。Bacillus Calmette-Guérin (BCG) は表在性膀胱移行上皮癌に対する抗腫瘍効果に加え、再発予防効果が認められ、治療として用いるほか経尿道的膀胱腫瘍切除術後等の再発予防として膀胱内注入（膀注）療法が行われている。しかしその抗腫瘍効果の作用機序はまだ不明な点が多く、再発予防効果についてもいかなる機序によるものか、あるいはどの段階で作用しているのかなど不明である。

化学物質による発癌過程において、イニシエーションとプロモーションの2段階の過程が存在することはBerenblum ら¹⁾の報告以来多数の実験により確立されているが、膀胱癌は経尿路上皮性発癌物質が作用して発生するとの説があり²⁾、同様の発癌過程が推測される。N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN) は経口投与によりラットの膀胱に選択的に癌を発生させるニトロソ化合物で、1964年 Druckrey ら³⁾により見いだされたが、その発癌過程においてイニシエーション

とプロモーションの2段階の過程が存在することが知られている。すでに我々はBBN誘発ラット膀胱癌に対しBCG膀注療法を行い、膀胱癌が脱落、変性していくことを確認しているが⁴⁾、今回はラットにBBNを投与し、イニシエーション、プロモーション各時期にBCG膀注を行い、その発癌抑制作用を病理組織学的に観察し、BCGの発癌抑制効果を検討、再発予防効果の機序の解明を試みた。

対象および方法

1. 対象

6週齢 Fischer 系344雌ラット（日本チャールズリバー）176匹を用いた。

2. 方法

1) 実験群

176匹の雌ラットは以下の6群に分けた。

A) イニシエーション抑制実験

対照群(A1群)：6週間BBNを投与し、膀注を行わなかった群(n=20)

BCG群(A2群)：6週間BBNを投与し、1週目より隔週でBCGを3回膀注した群(n=46)

Fig. 1 Experimental design

生食群(A3群)：6週間BBNを投与し、1週目より隔週で生理食塩水(生食)を3回膀胱注した群(n=26)
A群では18週と36週で半数ずつ膀胱を摘出した。

B) プロモーション抑制実験

対照群(B1群)：10週間BBNを投与し、膀胱注を行わなかった群(n=23)

BCG群(B2群)：10週間BBNを投与し、7週目から週1回BCGを4回膀胱注した群(n=30)

生食群(B3群)：10週間BBNを投与し、7週目から週1回生理食塩水を4回膀胱注した群(n=31)

B群では10週と18週で半数ずつ膀胱を摘出した(Fig. 1)。

2) 実験方法

① BBN誘発ラット膀胱癌の作成：膀胱発癌物質としてN-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine(岩井化学薬品)を用い、蒸留水に界面活性剤Tween

80(ナカイラスク)を0.05%の濃度になるよう添加した後、BBNを加え0.05%溶液を作成した。これをA群に6週間、B群に10週間飲料水として自由摂取させた。

② BCGおよび生食の膀胱注：ネンブタール(大日本製薬)のラット体重あたり0.25~0.3mg/kgBW腹腔内投与による麻酔下に、BCG膀胱注を行った。経尿道的に膀胱内に22G静脈留置針外套を挿入し、下腹部マッサージにより尿を排出させた。BCG溶液または生食を膀胱内に注入し、外套に栓をした後、1時間停滞させて排液した。日本薬局方乾燥BCGワクチン(日本ビーシー製造)は生食に溶解し、濃度は一般に臨床的に用いられる濃度と同じ2.7mg/mlとし、注入量はいずれの群も0.2mlとした。

③ 標本の作成：99%エーテル深麻酔下に膀胱を摘出した。開腹後、22G静脈留置針外套を膀胱内に挿入し10%ホルマリン液0.2mlを注入した。膀胱頸部を4-0

Fig. 2 Pathologic classification of BBN-induced bladder lesion. A (top left) simple hyperplasia; B (top right) papillary or nodular hyperplasia; C (bottom left) papilloma; D (bottom right) cancer: (H & E, original magnification $\times 100$)

絹糸で結紮した後膀胱を摘出し、2日間10%ホルマリン液で固定した。摘出標本は前後2分割後パラフィン包埋し、ほぼ均等な間隔で8片の膀胱半割短軸切片を作成し、Hematoxylin eosin 染色を行った。

④ 標本の観察：光学顕微鏡にて膀胱粘膜病変を観察し、従来の分類に準じ⁶⁾単純性過形成(simple hyperplasia)、乳頭状ないし結節状過形成(papillary or nodular hyperplasia, PN 過形成)、乳頭腫(papilloma)および癌(carcinoma)の4段階に分類して発生頻度を検討した。単純性過形成は膀胱粘膜上皮が4～6層にびまん性に肥厚したものの、乳頭状ないし結節状過形成はわずかな血管結合組織の新生を伴って上皮が乳頭状に増殖したり膀胱壁内に結節状に増殖したものとした。乳頭腫は間質や血管の著明な新生を伴った上皮の腫瘍性増殖で、腫瘍細胞の異型性や核分裂像が乏しいもの、癌は細胞の異型性や核分裂像が明瞭で、悪性像が明らかなものとした(Fig. 2)。発生頻度は8片の標本のうちいずれかに認められた場合陽性と判定し、個体毎の出現頻度とした。

また、鈴木ら⁹⁾の方法に準じてカラービデオ画像処理装置(OSCON A4-25, PHOTRON および2次元画像計測プログラム'EM' version: 1.0, Rise 他)を用い

て膀胱粘膜基底膜をライトペンでなぞり、基底膜の長さ及び各膀胱粘膜病変の個数を求め、単位基底膜あたりの発生個数として定量的検討も行った。発生個数は、大小に関わらず病変の始まりから終わりまでを1個とし、8片の標本の粘膜病変発生個数の合計を、基底膜長の和で除し、単位基底膜あたりの発生個数とした。

⑤ 統計学的処理：各群の病変発生頻度の比較は χ^2 検定で、単位基底膜あたりの病変発生個数の比較はWilcoxonの順位和検定(U検定)で行い、有意水準5%以下を有意とした。

結 果

1. イニシエーション抑制実験

A群の各病変発生頻度(%)および単位基底膜あたりの発生個数(個/10cm基底膜, 以下No./10cmBM)をFig. 3に示す。実験終了前にA2群6匹, A3群2匹が死亡し、さらにA3群2匹に膀胱結石と同時に著しい癌発生が認められ、有効匹数から除外した。

18週における発生頻度は、単純性過形成はA1群100%, A2群95%, A3群100%で、PN過形成はA1群100%, A2群40%, A3群20%であった。乳頭腫はA1群30%, A2群20%で、癌はA1群10%に認められた。

36週では単純性過形成はA1群100%, A2群90%, A3

Fig. 3 Bladder lesion in group A

群91.7%に認められ、PN 過形成は A1群100%，A2群85%，A3群50%であった。乳頭腫は A1群50%，A2群35%，A3群33.3%で、癌は A1群50%，A2群60%，A3群16.7%に認められた。

各膀胱粘膜病変の発生頻度を検討すると18週において PN 過形成は A2群および A3群が A1群と比較して有意に低値を示した ($p<0.005$ および $p<0.001$)。36週では、PN 過形成は A1群および A2群が A3群より高値を示し ($p<0.01$ および $p<0.05$)、癌は A2群が A3群より高値を示した ($p<0.05$)。

単位基底膜あたりの発生個数は18週では、単純性過形成は A1群 $7.12 \pm 2.84/10\text{cmBM}$ 、A2群 $9.51 \pm 6.17/10\text{cmBM}$ 、A3群 $6.71 \pm 5.21/10\text{cmBM}$ で、PN 過形成は A1群 $15.43 \pm 10.74/10\text{cmBM}$ 、A2群 $2.44 \pm 3.58/10\text{cmBM}$ 、A3群 $0.38 \pm 0.76/10\text{cmBM}$ であった。乳頭腫は A1群 $1.30 \pm 2.18/10\text{cmBM}$ 、A2群 $0.33 \pm 0.66/10\text{cmBM}$ で、癌は A1群 $0.19 \pm 0.56/10\text{cmBM}$ であった。

36週では A1群 $6.99 \pm 3.47/10\text{cmBM}$ 、A2群 $10.27 \pm 7.71/10\text{cmBM}$ 、A3群 $6.19 \pm 4.36/10\text{cmBM}$ で、PN 過形成は A1群 $13.23 \pm 7.23/10\text{cmBM}$ 、A2群 $4.76 \pm 4.64/10\text{cmBM}$ 、A3群 $4.87 \pm 8.10/10\text{cmBM}$ であった。乳頭腫は A1群 $1.80 \pm 2.34/10\text{cmBM}$ 、A2群 $1.01 \pm 1.72/10$

cmBM、A3群 $0.83 \pm 1.24/10\text{cmBM}$ で、癌は A1群 $1.36 \pm 1.55/10\text{cmBM}$ 、A2群 $1.48 \pm 1.51/10\text{cmBM}$ 、A3群 $0.45 \pm 1.13/10\text{cmBM}$ であった。

単位基底膜あたりの発生個数は、18週において PN 過形成は A2群および A3群が A1群と比較して低値を示した ($p<0.01$)。36週では PN 過形成は、A2群および A3群が A1群より有意に低値を示し ($p<0.01$)、癌は A2群が A3群より高値であった ($p<0.05$)。

2. プロモーション抑制実験

B 群の各病変発生頻度および単位基底膜あたりの発生個数を Fig. 4 に示す。実験終了前に B2群 1 匹、B3群 2 匹が死亡し、さらに B2群 6 匹、B3群 2 匹に膀胱結石と同時に著しい癌発生が認められ、有効匹数から除外した。

各膀胱粘膜病変の発生頻度は、10週において単純性過形成および PN 過形成は 3 群とも100%みられ、乳頭腫は B1群40%、B2群70%、B3群30.8%に、癌は B2群10%、B3群7.7%に認められた。18週においても単純性過形成および PN 過形成は 3 群とも100%みられ、乳頭腫は B1群76.9%、B2群76.9%、B3群85.7%に、癌は B1群46.2%、B2群61.5%、B3群21.4%に認められた。

Fig. 4 Bladder lesion in group B

各膀胱粘膜病変の発生頻度を検討すると、10週においては各群間に有意差はなく、18週ではB2群がB3群に比較して癌の発生頻度が高値を示した ($p < 0.05$)。

単位基底膜あたりの発生個数は、10週で単純性過形成はB1群 $36.42 \pm 7.53/10\text{cmBM}$ 、B2群 $37.68 \pm 8.78/10\text{cmBM}$ 、B3群 $27.21 \pm 12.78/10\text{cmBM}$ で、PN過形成はB1群 $20.58 \pm 6.95/10\text{cmBM}$ 、B2群 $22.90 \pm 5.13/10\text{cmBM}$ 、B3群 $17.86 \pm 13.10/10\text{cmBM}$ であった。乳頭腫はB1群 $1.36 \pm 1.81/10\text{cmBM}$ 、B2群 $3.69 \pm 3.21/10\text{cmBM}$ 、B3群 $3.60 \pm 7.06/10\text{cmBM}$ で、癌はB2群 $0.17 \pm 0.51/10\text{cmBM}$ 、B3群 $0.15 \pm 0.50/10\text{cmBM}$ であった。18週では単純性過形成はB1群 $21.34 \pm 3.38/10\text{cmBM}$ 、B2群 $28.72 \pm 8.06/10\text{cmBM}$ 、B3群 $26.74 \pm 9.39/10\text{cmBM}$ で、PN過形成はB1群 $23.22 \pm 7.74/10\text{cmBM}$ 、B2群 $21.55 \pm 6.92/10\text{cmBM}$ 、B3群 $16.01 \pm 5.50/10\text{cmBM}$ であった。乳頭腫はB1群 $4.22 \pm 3.17/10\text{cmBM}$ 、B2群 $5.01 \pm 4.02/10\text{cmBM}$ 、B3群 $5.29 \pm 5.39/10\text{cmBM}$ で、癌はB1群 $0.97 \pm 1.17/10\text{cmBM}$ 、B2群 $2.13 \pm 2.12/10\text{cmBM}$ 、B3群 $0.82 \pm 1.86/10\text{cmBM}$ であった。

単位基底膜あたりの発生個数をみると、10週では各群間に有意差はなく、18週では単純性過形成はB2群がB1群に比較して高値を示し ($p < 0.05$)、PN過形成はB1群がB3群に比較して高値を示した ($p < 0.05$)。乳頭腫および癌の発生個数には有意差は認められなかった。

考 察

1976年 Morales ら⁷⁾の報告以来、表在性膀胱移行上皮癌に対するBCG膀胱療法は広く臨床に用いられ、すぐれた抗腫瘍効果、再発予防効果をあげている。抗腫瘍効果の作用機序については全身的、局所的な免疫を介する機序が推測されているものの^{8)~11)}、BCGの腫瘍細胞自体に対する直接的な機序を推測する報告もあり⁴⁾一定の見解が得られておらず、再発予防効果の作用機序に関しても不明な点が多い。

一般に膀胱癌患者の非癌部粘膜は形態的に正常像を示すものの、癌化への一過程の初期段階である変異した状態にあるとみなすこともできるが²⁾、BCGは再発予防効果を示すことから、この様な変異原性を有する膀胱粘膜に対してもなんらかの作用を有している可能性も考えられる。BBNはラットの膀胱に選択的に癌を発生させるニトロソ化合物で、経口により短期間で高い頻度で腫瘍が発生し、入手および手技も容易なおから本邦では最も多く用いられている。また発癌に

関する十分な資料もあり、確立された膀胱腫瘍実験モデルといえる¹²⁾。0.05%BBNをラットに投与すると約4週間で可逆性の単純性過形成の出現が認められ¹³⁾、その後種々のプロモーターを投与するとPN過形成、乳頭腫を経て癌が発生することから⁶⁾¹⁴⁾、BBN投与後4週でイニシエーションは完成されていると考えられている。そこで我々はラットにBBNを投与し、イニシエーションが完成される4週目までとプロモーションが行われる4週目以降に分けてBCG膀胱注を施行し、抑制作用を検討してみた。

イニシエーション抑制作用の検討では、BCG膀胱注群、生食膀胱注群とも無処置群に比較して前癌病変の指標とされているPN過形成の発生が抑制される傾向がみられたが、BCG自体にはイニシエーション抑制効果は認められなかった。Koseki ら¹⁵⁾はBBN 4週間投与後のラット膀胱に及ぼすカテーテル挿入刺激、電気焼灼刺激の影響を検討し、これらは膀胱発癌に対して促進的に働いたと報告している。また本田¹⁶⁾はBBNを4週間ラットに投与し、投与前、中、後の膀胱内への大腸菌接種による実験的膀胱炎を作成し、有意差はないとしながらもこれらは発癌を促進する傾向にあったとし、炎症による発癌促進の可能性を述べている。一方、Fukushima ら¹⁷⁾はBBNをラットに投与し、プロモーター負荷後膀胱部分切除術を施行し、これら是对照群に比較して腫瘍の発生が抑制されたと報告しており、尿が膀胱上皮と接触する時間が短縮されたためではないかと推測している。また鈴木ら⁶⁾も膀胱部分切除術による膀胱前癌病変の発生抑制を認めており、持続排尿による発癌物質の膀胱粘膜上皮との接触時間の短縮が、膀胱粘膜上皮のDNA合成の亢進、上皮の再生といった発癌促進の要因より強く影響したためではないかとしている。一般的には、物理的刺激や炎症の存在が発癌を促進するという報告が多く、膀胱発癌と炎症との因果関係は議論のあるところである。

プロモーション抑制作用の検討では、10週においては各群間に有意差は認めず、18週でもBCG群は生食群と比較して膀胱粘膜病変の発生が抑制される傾向はみられず、BCG自体のプロモーション抑制作用は認められなかった。むしろイニシエーション抑制実験と同様、生食膀胱注群がBCG膀胱注群より癌の発生が少ない傾向がみられ、臨床的に認められるBCGの再発予防効果とは相反する結果であった。その原因は不明であるが、BCGを膀胱注したB2群は6匹、生食を膀胱注したA3群とB3群は2匹ずつ膀胱結石が発生しており、膀

膀胱結石を認めた例はいずれも著明な癌発生を認めていたことから、膀胱結石の存在が発癌になんらかの影響を与えた可能性も考えられる。

以上の結果より、BBN 誘発ラット膀胱癌においてイニシエーション及びプロモーション各時期におけるBCGの発癌抑制作用はないと考えられた。臨床的に認められるBCGの再発予防効果と本実験結果との差異は、BCGの再発予防効果が発癌抑制によるものではなく、既に癌化しているながら膀胱内視鏡などの検査でとらえられないごく微小な病変に対しても腫瘍の脱落、壊死を起こした結果であると考えることが可能である。田中ら⁴⁾はBBN 誘発ラット膀胱癌のBCG膀胱注による組織学的変化を光顕および電顕的に観察し、表層癌細胞の細胞間隙の開大、細胞接着装置の減少、消失を認めており、BCGの抗腫瘍効果は癌細胞が表層より脱落し壊死に至るものではないかと推測している。また鈴木ら¹⁸⁾はBCG膀胱注により膀胱癌の再発率の低下は認めるものの、再発までの期間を延長させる効果は認められなかったと報告しており、藪崎ら¹⁹⁾はBCG膀胱注で再発を来すのは比較的早期であったと報告している。すなわちBCG膀胱注療法後、再発を来す場合は、残存腫瘍が増殖した可能性が高く、BCGの再発予防効果は強力な抗腫瘍効果によって残存腫瘍の頻度を低下せしめた結果であると考えた。

結 語

1. BCGの発癌抑制作用を検討する目的で、BBN 誘発ラット膀胱癌に対するBCG膀胱注の影響を検討した。

2. ラット膀胱癌において、BCG膀胱注によるイニシエーション抑制作用及びプロモーション抑制作用は認められず、むしろ一部促進効果が認められた。

3. 臨床的に認められる再発予防効果は発癌抑制によるものではなく、BCGの強力な抗腫瘍作用により、残存腫瘍が減少あるいは消失した結果であると推測した。

尚、画像処理装置の使用は、弘前大学医学部第一病理学教室の許可の下に行った。

本論文の要旨は第81回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Berenblum, O. and Shubic, P.A.: A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin. *Br. J. Cancer*, 1, 383—391, 1947.
- 2) 岡村武彦: ラット膀胱癌における各種抗癌剤膀胱内注入の影響. *泌尿紀要*, 34, 1895—1902, 1988.
- 3) Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S., Schmidt, C.H., Mennel, H.D. und Stahl, K.W.: Selektive Erzeugung von Blasenkrebs an Ratten durch Dibutyl- und N-Butyl-N-butanol (4)-nitrosamine. *Zeitschrift für Krebsforschung*, 66, 280—290, 1964.
- 4) 田中 聡, 工藤誠治, モーリック, アスラフ, ウッデイン, 工藤達也, 古川利有, 鈴木唯司: BBN 誘発ラット膀胱癌のBCGおよびAdriamycin膀胱内注入療法による組織学的変化. *日泌尿会誌*, 83, 368—373, 1992.
- 5) Fukushima, S., Murasaki, G., Hirose, M., Nakanishi, K., Hasegawa, R. and Ito, N.: Histopathological analysis of preneoplastic changes during N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced bladder carcinogenesis in rats. *Acta Pathol. Jpn.*, 32, 243—250, 1982.
- 6) 鈴木正弓: 膀胱癌プロモーターに関する実験的研究. *名市大医誌*, 35, 28—57, 1984.
- 7) 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.
- 8) 徳永 徹: BCGの抗腫瘍作用の機序(続). *BCG免疫療法誌*, 4, 25—27, 1980.
- 9) Koga, S., Kiyohara, T., Taniguchi, K., Nishikido, M., Kubota, S., Sakuragi, T., Shindo, K. and Saitoh, Y.: BCG induced killer cell activity. *Urol. Res.*, 16, 351—355, 1988.
- 10) Ratliff, T.L., Gillen, D. and Catalona, W.J.: Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *J. Urol.*, 137, 155—158, 1987.
- 11) 渡辺耕平, 鈴木唯司, 高橋信好, 川口俊明, 工藤達也, 古川利明, 舟生富寿: 膀胱癌の免疫治療成績. *日泌尿会誌*, 78, 1092—1102, 1987.
- 12) 平尾佳彦, 百瀬 均, 三馬省二, 大園誠一郎, 馬場谷勝廣, 岡島英五郎: 実験的膀胱腫瘍モデルを用いた抗癌剤効果判定. *泌尿紀要*, 34, 1885—1893, 1988.
- 13) 荒井昌之: 化学物質による誘発腫瘍の組織発生, IV膀胱. *トキシコロジーフォーラム*, 10, 475—480, 1987.
- 14) 奥田宗久: Sodium o-phenylphenate (OPP-Na) ならびに O-phenylphenol (OPP) によるラットおよびマウスの膀胱癌に関する病理学的研究. *名市大医誌*, 37, 157—187, 1986.
- 15) Koseki, K., Akaza, H. and Nijima, T.: Mutual neoplastic promotion by instillation of mitomycin C and cauterization on rat bladder urothelium. *Cancer*, 15, 774—778, 1986.

- 1) Berenblum, O. and Shubic, P.A.: A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin. *Br. J. Cancer*, 1, 383—391, 1947.
- 2) 岡村武彦: ラット膀胱癌における各種抗癌剤膀胱

- 16) 本田政幸：膀胱腫瘍のリスク要因としての膀胱炎に関する実験的研究—N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN)誘発ラット膀胱発癌に及ぼす炎症の影響—. 日衛誌, 41, 851—862, 1986.
 - 17) Fukushima, S., Hirose, M., Okuda, M., Nakanowatari, J., Hatano, A. and Ito, N.: Effect of partial cystectomy on the induction of pre-neoplastic lesions in rat bladder initiated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl nitrosamine followed by bladder carcinogens and promoters. Urol. Res., 10, 115—118, 1982.
 - 18) 鈴木 徹, 高崎悦司, 本田幹彦, 金子克美, 神部清彦, 前田節夫, 迎圭一郎, 細谷吉克, 今井利一, 曾振強, 小畑弘子, 荒井哲也：表在性膀胱腫瘍に対する抗癌剤及びBCG膀胱内注入による再発予防効果. 日泌尿会誌, 83, 1689—1695, 1992.
 - 19) 藪崎 昇, 小林秀樹, 多胡紀一郎, 山田 豊, 上野精：表在性膀胱腫瘍に対するBCG維持療法の必要性に関する検討. 日泌尿会誌, 82, 290—296, 1991.
(1993年9月16日受付, 1994年1月28日受理)
-