局所浸潤膀胱癌に対する膀胱全摘除術施行症例の 予後規定因子の解析

横浜市立大学泌尿器科 (主任: 穂坂正彦教授)

野口 純男 高瀬 和紀 窪田 吉信 上村 博司
斎藤 和男 増田 光伸 矢尾 正祐 穂坂 正彦

ANALYSIS OF THE PROGNOSTIC FACTOR IN THE PATIENTS WITH LOCALLY INVASIVE BLADDER CANCER WHO UNDERWENT TOTAL CYSTECTOMY

Sumio Noguchi, Kazunori Takase, Yoshinobu Kubota, Hiroji Uemura,
Kazuo Saitoh, Mitsunobu Masuda, Masahiro Yao
and Masahiko Hosaka

Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

(Objectives) Prognosis and related factors were analysed as for the patients with locally invasive bladder cancer who underwent total cystectomy and pelvic lymphnode dissection.

(Methods) Between January 1977 and December 1996, a hundred and one patients with locally invasive bladder cancer underwent total cystectomy and pelvic lymphnode dissection at University Hospital. Survival rates of these patients were calculated by Kaplan-Meier method and statistical significances were analysed by univariate and multivariate analyses.

(Results) Most significant factor was PS at cystectomy and pN was next. Survival rate of the patients who underwent total cystectomy after 1988 showed significantly better than others. Thirteen patients achieved complete response by preoperative therapy.

But, two of them who had positive nodes were died by cancer.

(Conclusion) Considering from these results, performance status at cystectomy and lymphnode metastasis are predictable prognostic factor for locally invasive bladder cancer patients.

Key words: locally invasive bladder cancer, total cystectomy, survival rate

要旨: (目的) 局所浸潤膀胱移行上皮癌で膀胱全摘除術及び骨盤内リンパ節郭清術が施行された症例の生存率と予後を規定する因子について検討し、特に、この10年で生存率が改善しているかどうかを検討した。

(方法) 1977年1月より1996年12月までの20年間に大学にて診断、治療された局所浸潤膀胱移行上皮癌 (T2-T4N0M0) で膀胱全摘除術及び骨盤内リンパ節郭清術が施行された101症例に関して、予後規定因子に関して、Kaplan-Meier 法にて生存率を算出し、単変量解析および多変量解析を施行した。また、1988年以前の症例と以後の症例で年代別に生存率を検討した。

(結果) (1) 予後規定因子として重要な項目は単変量解析では性別、膀胱全摘前のPS、水腎症の有無、腫瘍の大きさ、腫瘍の型、INF, pT, pL, pN, neo-adjuvant療法としてCDDPを含むか否か、adjuvant療法としてCDDPを含むか否かの11項目であり、多変量解析ではPSとpNに重みが生存した。(2) MVAC療法が導入された1988年以後の症例はそれ以前の症例と比較して有意に予後良好であった。(3) 術前療法により摘出標本に病理学的に癌細胞が存在しないpT0症例は13例であったが、そのうちpN+であった2例は癌死し、残りの11例は癌なし生存中である。

(結論) これらの結果より、局所浸潤膀胱癌で膀胱全摘除が施行された症例における予後規定因子と

しては術前の PS とリンパ節転移が重要であることがわかった。

キーワード：局所浸潤膀胱癌，膀胱全摘除術，生存率

結 言

局所浸潤膀胱癌に対して第一選択の治療として膀胱全摘除術が施行されることが多いが，全体の予後は決して満足できるものではない¹⁾²⁾。一つの理由は膀胱全摘除術が施行された時点ですでに micrometastasis が存在していることが考えられる。現在までに，この micrometastasis に対して膀胱全摘除術の前に全身化学療法を施行する neo-adjuvant 療法^{3)~5)}，あるいは膀胱全摘除術の術後に施行する adjuvant 療法⁶⁾⁷⁾が様々な施設で施行されてきているが，いまだに生存率に対する効果に関しては結論が得られていない。

我々の施設では局所浸潤膀胱癌に対する治療として膀胱全摘除術を原則としてきたが，術前療法としては1987年までは主に放射線療法あるいは放射線療法と温熱療法を施行してきた⁸⁾。しかし，1987年に MVAC 療法⁹⁾が登場してからは放射線療法，温熱療法に MVAC 療法を 1 コース併用する方法¹⁰⁾，あるいは術前に MVAC 療法 2 コース¹¹⁾，あるいは厚生省の研究班のレジメンである MEC 療法 (MTX, EPI, CDDP)¹²⁾を施行している。今回，我々は膀胱全摘除術および骨盤内リンパ節郭清術が施行された症例でリンパ節等に対する病理学的検索がなされている症例の生存率と生存率に影響を与えている因子についてレトロスペクティブに解析し，特に，MVAC 療法が登場した1988年以降に局所浸潤膀胱癌の治療成績が改善しているかどうかに関して検討した。

対象・方法

対象は1977年1月より1996年12月までの20年間に横浜市立大学にて診断，治療された局所浸潤膀胱移行上皮癌 (T2-N4N0M0) で膀胱全摘除術および骨盤内リンパ節郭清術が施行された症例のうちリンパ節に対する病理学的検索がなされており，膀胱全摘除術施行後6月以上経過観察が可能であった101症例である。年齢は31歳から81歳 (平均63歳) であり，男女比は84:17，術前の PS は 0 が32例，1 が40例，2 が29例であり，G2 が15例，G3 が86例，T2 が46例，T3 が47例，T4 が8例であった。術前療法は無治療13例，放射線 (温熱) 療法が38例，放射線 (温熱) 療法 + MVAC 療法が16例，MVAC 療法 (MTX, VLB, ADM, CDDP) 2 コースが18例，MEC 療法 (MTX, EPI, CDDP) 2 コースが13例，動注療法 (CDDP, EPI) 3 例であった。また術

後療法は無治療が31例，FOBEMM 療法 (5FU, VCR, BLM, CPM, MTX, MMC) が24例，MVAC 療法が31例，MEC 療法が11例，経口薬が5例に施行された。Clinical stage は内視鏡所見，超音波，CT，MRI，TUR 施行時の所見等を総合的に判断して決定した。TUR は生検目的で粘膜下層あるいは浅い筋層にとどめた。また病理診断は膀胱癌取り扱い規約にのっとり病理医によりなされた。この101例に関してその臨床像，全摘標本の病理像，生存率等に関して検討した。統計学的検討は，独立性の検定はカイ二重検定で行い，平均値の差の検定は t 検定で行い，生存率は Kaplan-Meier 法で算出し，その有意差検定は Generalized-Wilcoxon 法および logrank 法にて施行し，両方法とともに有意差の存在した場合に限って有意とした。また多変量解析は cox の比例ハザードモデルの stepwise 法を用いて検定した。統計ソフトは SAS を用いた。

結 果

(1) 局所浸潤膀胱癌に対する膀胱全摘除術施行症例全例の生存率に関する単変量解析および多変量解析

Table 1 に示した予後に関与する可能性があると思われる16因子に関して，favorable な因子と unfavorable の因子にカテゴリー化をして，Kaplan-Meier 法における生存率を算出し，単変量解析を行った。この結果，有意差の存在した因子は性別，膀胱全摘除術前の PS，水腎症の有無，腫瘍の大きさ，腫瘍の型，INF，pT，pL，pN，neo-adjuvant 療法として CDDP を含むか否か，adjuvant 療法として CDDP を含むか否か，の11項目であった。次に，多変量解析による検討を行った。多変量では T，pT，Down T，(pathological stage が術前療法により Clinical stage よりも Down していた症例) はすべてを多変量解析に加えると，それぞれの相関係数が高くなるため pT のみを検討因子とした。その結果は PS (hazard ratio=12.1565)，pN (hazard ratio=7.2432) が独立した予後規定因子として最も重みが存在した。即ち，膀胱全摘除術前の PS の検討では PS0，1 の症例の5年生存率 (癌特異的) が82%，10年生存率が77%であるのに対して PS2 の症例では5年生存率11%と有意に予後不良であった (Fig. 1, $p<0.001$)。また，pN (−) の症例の5年生存率78%，10年生存率67%に対して，pN (+) の5年生存率8%と有意に予後不良であった (Fig. 2, $p<0.0001$)。また，

Table 1 Summary of Univariate and Multivariate Analyses

Variable	Categories		Kaplan-Meier's method	Cox's proportional hazard model	
	unfavorable	favorable		Hazard ratio (95% C.I. ^a)	P-value
Age	≥63 years	<63 years	N.S. ^c	0.7360 (0.2627-2.0619)	0.5598
Sex	male	female	p<0.05	0.8762 (0.1525-5.0353)	0.8823
PS	PS 2	PS 0,1	p<0.0001	<u>9.0077 (2.2755-35.6579)</u>	<u>0.0017</u>
Hydronephrosis	(+)	(-)	p<0.001	1.6659 (0.5051-5.4939)	0.4019
Numbr	multiple	single	N.S. ^c	1.3604 (0.3711-4.9877)	0.6424
Size	>3 cm	≤3 cm	p<0.05	0.3094 (0.0629-1.5210)	0.1488
Type	NPB ^b	other types	p<0.01	1.0982 (0.2987-4.0373)	0.8879
T	T3,4	T2	p<0.0001	1.7405 (0.3827-7.9154)	0.4733
Grade	G3	G2	N.S. ^c	1.7801 (0.2596-12.2043)	0.5571
pT	pT3-pT4	pT0-pT2	p<0.0001	2.9206 (0.6204-13.7499)	0.1751
pL	pL(+)	pL(-)	p<0.0001	0.3315 (0.0513-2.1416)	0.2461
pV	pV(+)	pV(-)	N.S. ^c	5.2582 (0.7741-35.7148)	0.0895
pR	pR(+)	pR(-)	N.S. ^c	3.5427 (0.0810-154.9637)	0.5117
pN	N(+)	N(-)	p<0.0001	<u>7.8636 (1.8092-34.1791)</u>	<u>0.0059</u>
INF	γ	0, α, β	p<0.01	1.1903 (0.1563-9.0663)	0.8665
Neoadjuvant	Group 2	Group 1	p<0.05	0.3926 (0.0918-1.6786)	0.2072
Adjuvant	Group B	Group A	p<0.01	2.2947 (0.4905-10.7346)	0.2914

a : Confidence interval b : Non-papillary and broad-based type c : Not significant
Group 1: MVAC, MVAC+RH, MEC, IA(CDDP+EpiADM) Group 2: R, RH, None
Group A: MVAC, MEC Group B: CFAVP, FOBEMM, None

pN (+) 症例は101例中21例（リンパ節転移陽性率は20.8%）であった。

(2) 年代別の生存率について

MVAC 療法が導入された1988年以前の症例と以後の症例に分けて、その生存率を検討すると、1988年以後に治療された症例の予後が有意に良好であった (Fig. 3, p<0.001)。この、年代別の2群に関して、背景因子を検討すると、術前療法および術後療法にCDDP を含むか否か、あるいは全摘前のPS の項目に

のみ有意差が存在した (Table 2)。即ち、1987年以前の症例では術前は放射線、温熱療法など局所療法が施行されており、術後はFOBEMM 療法が施行される傾向にあり、PS が不良な症例にも膀胱全摘除術が施行される傾向にあった。

(3) Down stage 症例、pT0症例の予後

Clinical stage がT2の症例では5年生存率、10年生存率ともに80%と良好であるのに対してT3、T4の5年生存率が47%、10年生存率が31%と有意に予後不良であった (Fig. 4, p<0.001)。また pathological stage

Fig. 3 Cause-specific Survival according to operative date

Fig. 4 Cause-specific Survival according to clinical stage

Table 2 膀胱全摘除術施行患者背景

	～1987	1988～	ss
症例数	43	58	ns
平均年齢	64	62	ns
男女比	32 vs 11	50 vs 8	ns
PS 0	5	27	p<0.0001
1	20	20	
2	18	11	
(術前療法)			
R(H)	33	5	p<0.0001
R(H)+MVAC	0	16	
MVAV	0	18	
MEC	0	13	
動注療法	0	3	
なし	10	3	p<0.0001
(術後療法)			
FOBEMM など	24	0	
MVAC	1	30	
MEC	0	11	
経口薬	5	0	p<0.0001
なし	13	17	

数値は人数, ss: statistical significant, ns: not significant
T,G,pN, pL,pR,pV,INF, 腫瘍の大きさ, 腫瘍数,
腫瘍の型の項目に有意差なし

Fig. 5 Cause-specific Survival according to pathological stage

Fig. 6 Cause-specific Survival according to stage down

がpT2までの症例の5年生存率は78%, 10生存率は75%であり, pT3以上の症例の5年生存率が38%, 10年生存率が24%と有意に予後不良であった (Fig. 5, $p<0.0001$). また, 術前療法により Clinical stage から pathological な stage が down した症例はしなかった症例と比較して有意に予後良好であった (Fig. 6, $p<0.05$). Stage down は T2症例では46例中30例(65%), T3症例では47例中19例 (40%) と差が見られた.

また, 摘出標本に病理学的に癌細胞が検出されなかったいわゆる pT0症例は13例であり, 術前の Clini-

Table 3 pT0症例

	Age	Sex	T	G	Size	No.	Type	Neo-Adjuvant	pN	Adjuvant	Prognosis
1	66	m	3	3	3cm ↑	単	非広	RH	1	なし	2年2月後 癌死
2	72	f	2	2	1~3cm	単	乳広	RH	1	なし	1年4月後 癌死
3	68	m	2	2	1~3cm	5↑	乳広	RH	0	なし	10年5月後 生存
4	41	m	2	3	1~3cm	5↑	乳広	RH	0	MVAC×1	9年2月後 生存
5	67	m	2	3	1~3cm	単	非広	RH+MVAC	1	MVAC×1	7月後 他因死
6	73	m	2	2	3cm ↑	5↑	乳広	RH+MVAC	0	MVAC×1	7月後 生存
7	68	f	2	3	1~3cm	単	非広	RH+MVAC	0	MVAC×1	7月後 生存
8	65	m	2	2	3cm ↑	単	非有	RH+MVAC	0	MVAC×1	6年4月後 生存
9	66	m	2	2	1~3cm	5↑	非有	MVAC×2	0	なし	6年4月後 生存
10	75	m	2	3	1~3cm	5↑	乳有	MVAC×2	0	MVAC×2	4年10月後 生存
11	55	m	2	3	1~3cm	単	非広	MVAC×2	0	MVAC×1	3年10月後 生存
12	41	m	2	3	1~3cm	5↑	非広	MVAC×2	0	なし	3年6月後 生存
13	64	m	2	2	1~3cm	5↑	非有	MEC×2	0	なし	1年6月後 生存

乳有；乳頭状有茎性，乳広；乳頭状広基性，非有；非乳頭状有茎性
非広，非乳頭状広基性，RH；放射線温熱療法
MEC；MTX＋Epirubicin＋CDDP

cal stage では T3が1例，T2が12症例であり，大きさ 3cm 以下が10例と T2で小さい腫瘍が多かった．術前療法としては RH 施行例 4 例，RH+MVAC 症例 4 例，MVAC 単独施行症例 4 例，MEC 施行症例 1 例であった (Table 3)．しかし，pT0症例の13例のうち癌死が 2 例存在し，この 2 例は pN+ の症例であった．残る 10 例は癌なしで生存中である (平均生存期間；71.4 月)．

考 察

1988年に Sloan-kettering cancer center の Sternberg 等が進行した尿路上皮癌に対する MVAC 療法の有効性を報告して以来⁹⁾，MVAC 療法を局所浸潤膀胱癌に対する術前の neo-adjuvant 療法，あるいは術後の adjuvant 療法として使用し，生存率を改善する努力がなされているが，いまだに結論は得られていない．我々は，MVAC 療法が膀胱癌の治療に応用される以前，即ち1987年以前は局所浸潤膀胱癌に対する術前療法として放射線療法，あるいは放射線療法と温熱療法の併用療法¹³⁾を施行しており，術後の adjuvant 療法としては主に FOBEMM 療法¹⁴⁾を施行してきた．

局所浸潤膀胱癌に対して膀胱全摘除術を施行する前に放射線療法を術前療法として照射する試みは1970年代から行われているが無作為比較試験での生存率の検討では膀胱全摘除術単独施行症例と差がなく，局所療法だけで局所浸潤膀胱癌の治療率を上げるのは限界があることが示唆されている¹⁵⁾¹⁶⁾．

即ち，筋層浸潤癌（特に，深部浸潤癌）はリンパ節

への micrometastasis を既におこしている可能性が高いことを常に念頭にいれて治療する必要がある．

今回の我々の成績でも生存率を規定する予後因子で重要である因子が pN 因子であることや，術前療法で stage down している症例や pT0症例，即ち，摘出した膀胱に腫瘍の残存が認められなかった症例でも，pN+ 症例の予後はやはり悪く，局所浸潤膀胱癌の治療率をあげるための目標はやはりリンパ節への micrometastasis であることが確認された．

梶原らは膀胱全摘除術施行症例で pN+ の症例で生存している 3 例はすべて術後に CDDP を中心とした全身化学療法を施行した症例であったと報告している¹⁷⁾．

また，1987年以前に膀胱全摘除術が施行されている症例では，術前療法や術後療法の内容の差が有意であり，MVAC 療法が局所浸潤膀胱癌の治療に応用されるようになってから予後が改善されている可能性が示唆された．MVAC 療法は recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhGCSF) によってより安全有効に使用され¹⁸⁾，また MVAC 療法に rhGCF を組み合わせた短縮レジメン¹⁹⁾などの試みや，MVAC 療法と同程度の効果を短期間で得ることが可能な MEC 療法も試みられており，今後はより奏効率の高い，有効なレジメンの開発や術後の間欠的な強化補助療法の適応，あるいは感度の高い抗癌剤の感受性試験などの開発により，局所浸潤膀胱癌の治療の成績を向上させてゆく努力が必要であると考えられ

る。

一方、術前療法により pT0 となる症例もあり、膀胱温存療法の適応となる症例の選択という問題が新たに生じている。今回の pT0 症例の術前の浸潤度はほとんど Clinical stage が T2 であったことや、今回の検討では T 分類での生存曲線と p 分類での生存曲線がほぼ同様であり、staging error は少ない(特に、T2 と T3)と考えられるため、まず Clinical stage が T2 の症例が膀胱温存療法の適応になることが考えられる。また、今回の検討で膀胱全摘除術前の PS が非常に重要な予後規定因子であることが示されたが、結果にも述べたように1987年以前の症例では PS の悪い症例にも膀胱全摘除術が施行されていたことがバイアスになっていた可能性もあるものの局所浸潤膀胱癌に対する膀胱温存療法の適応に関して、まず考慮しなければならない要素であり、今後検討してゆく必要があると思われた。

結 語

1977年1月より1996年12月までの20年間に当科にて診断、治療された局所浸潤膀胱移行上皮癌(T2-T4N0M0)で膀胱全摘除術および骨盤内リンパ節郭清術が施行された症例101症例に対して生存率と予後を規定する因子について検討し、以下の結論を得た。

(1) 101例全例において16項目の予後規定因子に関してKaplan-Meier法にて生存率を算出し、単変量解析を施行したが、有意差の存在した因子は性別、膀胱全摘除術前のPS、水腎症の有無、腫瘍の大きさ、腫瘍の型、INF、pT、pL、pN、neo-adjuvant療法としてCDDPを含むか否か、adjuvant療法としてCDDPを含むか否か、の11項目であった。また、多変量解析による検討ではPS、pNが独立した予後規定因子として重要であった。

(2) MVAC療法が導入された1988年以前の症例と以後の症例に分けて、その生存率を検討すると、1988年以後に治療された症例の予後が有意に良好であった。

(3) 摘出標本に病理学的に癌細胞が検出されなかったいわゆるpT0症例は13例であり、術前のClinical stageではT3が1例、T2が12症例であり、大きさ3cm以下が10例とT2で小さい腫瘍が多かった。pT0症例の13例のうち癌死が2例存在し、この2例はpN+の症例であった。残る11例は癌なしで生存中である。

これらの結果より、局所浸潤膀胱癌は既にmicrometastasisが存在している可能性があり、生存率を改善するためには全身化学療法を有効に使用してゆ

く必要があると考えられた。

本論文の要旨は、第62回日本泌尿器科学会東部総合において発表した。

文 献

- 1) Pagano, F., Bassi, P., Galletti, T.P., Maneghini, A., Milani, C., Artibani, W. and Garboglio, A.: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J. Urol.*, **145**, 45—50, 1991.
- 2) 橘 政昭, 実川正道, 出口修宏, 馬場志郎, 畠亮, 田崎 寛: 膀胱癌根治手術症例における病理組織学的予後因子の検討. *日泌尿会誌*, **81**, 601—607, 1990.
- 3) Splinter, T.A.W., Scher, H.I., Denis, L., Bukowski, R., Simon, S., Klimberg, I., Soloway, M., Vogelzang, N.J., Tinteren, H.V., Herr, H. and European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group: The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. *J. Urol.*, **147**, 606—608, 1992.
- 4) Sternberg, C.N., Arena, M.G., Carabresi, F., Carli, P.D., Platania, A., Zeuri, M., Giannarelli, D., Cancrini, A. and Pansadoro, V.: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin) for infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, **72**, 1975—1982, 1993.
- 5) Schultz, P.K., Herr, H.W., Zhang, Z.F., Bajorin, D.F., Seidman, A., Sarkis, A., Fair, W.R., Scherr, D., Bosl, G.J. and Scher, H.I.: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: Prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J. Clin. Oncol.*, **12**, 1394—1401, 1994.
- 6) Malmstrom, P.U., Rintala, E., Wahlqvist, R., Hellsten, S., Hannisdal, E. and members of the Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group: Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic cystectomy trial I. *J. Urol.*, **155**, 1903—1906, 1996.
- 7) Logothetis, C., Swanson, D., Amato, R., Banks, M., Finn, L., Ayala, A., Ro, J., Babaian, R., Dinney, C., Ellerhorst, J., Hall, C. and Eschenbach, A.V.: Optimal delivery of perioperative chemotherapy: Preliminary results of a randomized, prospective, comparative trial of

- preoperative and postoperative chemotherapy for invasive bladder carcinoma. *J. Urol.*, **155**, 1241—1245, 1996.
- 8) Dreicer, R., Messing, E.M., Loehrer, P.J. and Trump, D.L.: Perioperative methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) for poor risk transitional cell carcinoma of the bladder: An eastern cooperative oncology group pilot study. *J. Urol.*, **144**, 1123—1127, 1990.
 - 9) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R.C., Herr, N., Morse, M.J., Sogai, P., Vaughan, E.D. Jr., Blander, N., Weiserberg, L. R., Celler, 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.
 - 10) Noguchi, S., Kobota, Y., Miura, T., Shui, T. and Hosaka, M.: Use of methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin in combination with radiation and hyperthermia as neoadjuvant therapy for bladder cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **30**, 63—65, 1992.
 - 11) 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, 増田光伸, 三崎博司, 矢尾正祐, 近藤慶一, 桜本敏夫, 穂坂正彦: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法—副作用とその対策について—. *泌尿紀要*, **40**, 677—682, 1994.
 - 12) 大内秀紀, 野口純男, 増田光伸, 執印太郎, 窪田吉信, 穂坂正彦: 膀胱癌肺転移に対して Methotrexate, Epirubicin, Cisplatin の多剤併用化学療法が著効を示した 1 例. *泌尿紀要*, **41**, 227—230, 1995.
 - 13) Kubota, Y., Shuin, T., Miura, T., Nishimura, R., Fukushima, S. and Takai, S.: Treatment of bladder cancer with combination of hyperthermia, radiation and bleomycin. *Cancer*, **53**, 199—202, 1984.
 - 14) Kubota, Y., Shuin, T., Miura, T., Moriyama, M., Fukushima, S., Shiozaki, H. and Oshima, H.: Combination chemotherapy for metastatic urinary bladder cancer with 5-FU, Vincristine, Bleomycin, Cyclophosphamide, Mitomycin and Methotrexate. *Cancer Treat. Rep.*, **68**, 1167—1168, 1984.
 - 15) Droller, M.J.: The controversial role of radiation therapy as adjunctive treatment of bladder cancer. *J. Urol.*, **129**, 897—903, 1983.
 - 16) Skinner D.G. and Lieskovski, G.: Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J. Urol.*, **131**, 1069—1072, 1984.
 - 17) 梶原隆弘, 檀淵哲史, 篠原 充, 宗像昭夫, 板倉宏尚, 井上滋彦, 木下健二: 根治的膀胱全摘術施行例におけるリンパ節転移の検討. *日泌尿会誌*, **88**, 992—996, 1997.
 - 18) Gabrilove, J.L., Jakubowski, A., Scher, H., Sternberg, C.N., Wong, G., Grou, J., Yagoda, A., Fain, K., Moore, M.A.S., Clarkson, B., Oettgen, H.F., Alton, K., Welte, K. and Sousa, L.: Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urothelium. *N. Engl. J. Med.*, **318**, 1414—1422, 1988.
 - 19) Noguchi, S., Kubota, Y., Shuin, T., Hosaka, M., Miura, T. and Kondoh, I.: Schedule-intensified M-VAC chemotherapy for advanced urothelial cancer with recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF). *Int. J. Urol.*, **1**, 140—142, 1994.

(1997年12月26日受付, 1998年5月19日受理)