進行性尿路上皮癌に対する IFEP 化学療法: その治療成績ならびに 効果判定における腫瘍マーカー測定の有用性の検討

癌研究会附属病院泌尿器科

前澤 卓也 米瀬 淳二 塚本 哲郎
石井 信行 福井 巖

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH IFOSFAMIDE, 5-FULUOROURACIL,
ETOPOSIDE AND CISPLATIN FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER :
THE TREATMENT RESULTS AND SIGNIFICANCE OF TUMOR MARKER
EVALUATION IN RESPONSE ASSESSMENT OF CHEMOTHERAPY

Takuya Maezawa, Jyunji Yonese, Tetsurou Tsukamoto,
Nobuyuki Ishii and Iwao Fukui

Department of Urology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

(Director : I. Fukui)

(Purpose) We investigated treatment results of IFEP chemotherapy in patients with advanced urothelial cancer (N2-3, M1) and the usefulness of measuring serum CEA, CA19-9 and SCC to evaluate the treatment response of chemotherapy.

(Patients and methods) From March 1994 to May 2000, we treated 41 patients with IFEP therapy consisting of ifosfamide ($2\text{g}/\text{m}^2$), 5-fluorouracil ($750\text{mg}/\text{m}^2$), etoposide ($100\text{mg}/\text{m}^2$) and cisplatin ($20\text{mg}/\text{m}^2$), all of which were given daily for 3 consecutive days every 3 weeks. Before initiating the chemotherapy, serum CEA, CA19-9 and SCC were measured. And in patients with high pretreatment serum concentration, they were serially evaluated and compared with the tumor response assessed by imaging studies and the patients' clinical course.

(Results) The response rate of the chemotherapy was 53.7% (CR + PR), with a median survival period being 10.8 months and a median duration of response for the 22 responders being 7.5 months. One and three-year survival rates of all the patients were 59.3% and 16.5%. Response rates of primary tumors and metastatic lesions to the lymph node, bone, lung and liver were in 54% and 57%, 56%, 50% and 40%, respectively. Bone marrow toxicity was significant with 1 drug-related death. Before chemotherapy, tumor marker was elevated in 19 patients: CEA in 7, CA19-9 in 13 and SCC in 10. Serum levels of the tumor markers were related neither to the primary and metastatic tumor sites nor to patient's survival time. However, decline of serum tumor markers after chemotherapy was well related to response of the tumor assessed by imaging studies.

(Conclusion) IFEP chemotherapy appears to be active in the treatment of advanced urothelial tumor and serial measurement of serum CEA, CA19-9 and SCC may be useful in judgement of tumor response to the chemotherapy.

Key words : IFEP chemotherapy, advanced urothelial cancer, Tumor markers

要旨: (目的) 進行性尿路上皮癌 (N2-3, M1) 症例に対する IFEP 療法 (ifosfamide: IFM, etoposide: ETP, cisplatin: CDDP, 5-fluorouracil: 5-FU) の治療効果ならびに効果判定における腫瘍マーカーの意義について検討した。

(対象と方法) 1994年3月から2000年5月までの6年間に来院した進行性尿路上皮癌(N2-3, M1) 41症例を対象とした。薬剤はIFM ($2\text{g}/\text{m}^2$), 5-FU ($750\text{mg}/\text{m}^2$), ETP ($100\text{mg}/\text{m}^2$), CDDP ($20\text{mg}/\text{m}^2$), をそれぞれ連続3日間投与し, 原則として3週毎に繰り返した。また, 化学療法施行前に, 血中CEA, CA19-9, SCCを測定し, 高値例ではその後の推移も測定し, 化学療法による治療効果と比較検討した。

(結果) IFEP療法の奏効率(CR+PR)は53.7%で, 生存期間の中央値は10.8カ月, 奏効例の効果持続期間は7.5カ月であった。1年, 3年累積生存率はそれぞれ59.3%, 16.5%で, 臓器別の奏効率は, 局所病変が54%, リンパ節57%, 骨56%, 肺50%, 肝40%であった。副作用は骨髄抑制が高度であったが, 口内炎は稀であった。上記腫瘍マーカー全てを測定した37例の内, 治療前に何れかの腫瘍マーカーが異常高値を示した症例は19症例(51%)であり, その内訳は, CEAが7例(19%), CA19-9が13例(35%), SCCが10例(27%)であった。治療前の腫瘍マーカー上昇の有無と, 原発巣の部位, 転移の広がり及び, 患者の生存期間との間に有意な関連を認めなかった。しかし, 腫瘍マーカー, 特にCEAとCA19-9の減衰は画像上の治療効果と有意に関連し($p<0.05$), 治療効果判定としての意義が認められた。

(結論) IFEP療法は進行性尿路上皮癌の治療として有用であり, その効果判定に腫瘍マーカーが一助となり得ると思われた。

キーワード: IFEP化学療法, 進行性尿路上皮癌, 腫瘍マーカー

緒 言

進行性尿路上皮癌(N2-3, M1)の治療においては, 現在M-VAC, CMV, MECといったCDDPを中心とした多剤併用化学療法が多く行われている。奏効率はM-VAC療法で39~72%, CMV療法で57~58%, MEC療法で52%と報告されている。我々はCDDPに加え, CDDPとの併用で相乗効果を発揮するといわれるIFM, ETP及び5-FUを用いたIFEP療法を1994年より行い検討を重ねてきた。その際, 腫瘍マーカーとしてcarcinoembryonic antigen (CEA), 糖鎖抗原19-9 (CA19-9), 扁平上皮癌関連抗原(SCC)の測定を行い治療効果と比較してきた。今回我々は, 過去6年間に施行したIFEP療法の治療成績ならびに治療効果判定におけるこれら腫瘍マーカー測定の意義について検討したので報告する。

対象と方法

我々は, 1994年3月から2000年5月までの6年3カ月間に, 直ちには手術適応となりにくい進行性尿路上皮癌(N2-3, M1)計41例に対しIFEP化学療法¹⁾を施行した。レジメンは表1に示すように, IFM ($2\text{g}/\text{m}^2$), 5-FU ($750\text{mg}/\text{m}^2$), ETP ($100\text{mg}/\text{m}^2$), CDDP ($20\text{mg}/\text{m}^2$), の4剤をそれぞれ連続3日間投与し, 原則として3週間毎に繰り返すものである。原則的に上記投与量で施行したが, performance status (以下PS) 2以上の症例, Ccr ($60\text{ml}/\text{min}$) 以下の腎機能不良症例, 及び3日以上Grade 4の骨髄抑制を生じた後の化学

表1 IFEP療法のレジメン

薬剤	投与日		
	1	2	3
IFM	2,000	2,000	2,000
ETP	100	100	100
CDDP	20	20	20
5-FU	750	750	750

薬剤投与量は, 全て mg/m^2

Day 1-3: IFM 静注直後, 4及び8時間後に mesna 400mg を静注

療法では, その投与量を25%減じた。減量因子が2つある場合はさらに25%減量し, 60%の投与量とした。41症例中37例に対し治療前にcarcinoembryonic antigen (CEA), 糖鎖抗原19-9 (CA19-9), 扁平上皮癌関連抗原(SCC)の測定を行い, 高値例は各コース毎に測定し, 画像による治療効果判定と比較した。良好な腫瘍縮小効果を示すものの腫瘍の残存を認める症例には, 原則として引き続き外科的治療を行った。

41症例の患者背景を表2に示す。年齢中央値は64.0歳(33~79歳)で男性30人, 女性11人であった。未治療症例が25例, 根治療法後の再発例が16例であった。化学療法の既往を有する症例は8例であった。原発巣は, 膀胱21例, 尿管10例, 腎盂4例, 膀胱及び尿管5例, 腎盂及び膀胱が1例であった。組織型が

表2 患者背景と近接効果

Characteristics	Number of patients	近接	効果	χ^2 test
		CR, PR	NC, PD	
Age average				
60 >	18	11	7	NS
60 ≤	23	11	12	
Sex				
M	30	15	15	NS
F	11	7	4	
History				
Primary	25	14	11	NS
Recurrence	16	8	8	
Primary				
bladder	21	12	9	NS
ureter	10	10	10	
renal pelvis	4		(膀胱以外)	
multiple	6			
Histology				
TCC	32	19	13	NS
TCC+other	9	3	6	
visceral metastasis				
Y	21	9	12	NS
N	20	13	7	
Performance status				
0-1	25	14	11	NS
2以上	16	8	8	

CR : complete response PR : partial response NC : no change PD : progressive disease
NS : not significant

TCC のみのものが32例であった。また、臓器転移を有する症例は21例で、その内肺転移が12例、骨転移は9例、肝転移は5例であった。20例はリンパ節転移のみを有した。治療前のPSは0.1の症例が25例(61%)であった。IFEP療法の臨床効果は癌治療学会判定基準に従い、画像上腫瘍が1カ月以上にわたって完全に消失したものをCR(complete response)、50%以上の縮小をPR(partial response)、0~50%の腫瘍縮小あるいは25%までの腫瘍の増大をNC(no change)、25%以上の腫瘍の増大あるいは新病変出現をみたものをPD(progressive disease)とした。

腫瘍マーカー評価は、正常化した場合をCR、治療前値に比し、50%以上改善を認めるものの正常化には至らなかった場合をPR、50%未満の改善もしくは、上昇した場合をNo Rspnse, NRとした。カットオフ値はCEA 5.0 ng/ml, CA19-9 37.0 U/ml, SCC 1.5 ng/mlとした。

生存率曲線は化学療法を開始した日を起点とし

Kaplan-Meier 法にて算出した。

結 果

IFEP化学療法を施行した41例の投与コース数は、1~8コース(中央値3.5コース)であった。全身状態、腎機能に問題なく初回化学療法の投与量を100%で施行できたのは18人であった。観察期間は3~70.3カ月(中央値8.8カ月)である。

IFEP療法の近接効果としてはCR2例、PR20例、NC18例、PD1例で、奏効率(CR+PR)は53.7%であった。表2に示した背景因子は何れも化学療法の近接治療効果に影響を及ぼさなかった。奏効例の効果持続期間の中央値は7.5カ月、全症例の生存期間の中央値は10.8カ月で、1,3,5年生存率はそれぞれ59.3%, 16.5%, 8.2%であった。臓器別の奏効率は、局所病変が54%, リンパ節57%, 骨56%, 肺50%, 肝40%であった。IFEP施行41例について、全症例の生存率曲線、PS別、初回投与量別、転移巣別の生存率曲線を図1に示す。PS0, 1の症例、初回化学療法を100%量で投与

図1 IFEP 施行症例生存率曲線（全症例，PS 別，初回投与量別，転移巣別）

表3 IFEP 療法における副作用

	IFEP の副作用 (例)		
	G1—2	G3	G4
leukocytopenia	6	21	14
thrombocytopenia	25	16	0
anemia	17	22	2
granulocytopenic fever	10	0	0
nausea, vomit	36	5	0

した症例，また臓器転移を認めない症例はそうでない症例に対して有意に生存率が良好であった。しかし，原発部位の違い，及び前治療の有無では生存期間に差を認めなかった。本化学療法における副作用を表3に示したが，本化学療法では骨髓抑制が高度で，Grade 3以上の白血球減少，血小板減少をそれぞれ85%，40％に認めた。一方，Grade 3以上の消化器症状と口内炎はそれぞれ15％，0％であった。化学療法を8コース施行した1例（62歳，女性，肺，肝転移）に，敗血症を併発した治療関連死を認めた。

腫瘍マーカーを治療開始前に測定した37症例中，CEA，CA19-9，SCCの何れかのマーカーが異常高値を示した症例は19症例（51％）であり，その内訳はCEA 7例（19％）CA19-9が13例（35％）SCC 10例（27％）で，複数の腫瘍マーカー陽性症例が11例（30％）であった。表4に臨床病期別にそれぞれの腫瘍マ

ーカーの中央値と範囲を示したが，病期との相関は認めなかった。中央値は，CEA 陽性7例では38.7（8.2～329），CA19-9 陽性13例では77.6（52.3～700），SCC 陽性10例では12.9（1.9～36.5），であった。また，表には示さないが，化学療法前の腫瘍マーカー上昇の有無は，原発巣の部位，転移の広がり，生存期間と関連性を認めなかった。CEA，CA19-9，SCC 陽性症例の詳細を表5に，経時的变化を図2 a)～c)に示した。CEA，CA19-9では，腫瘍マーカーが正常化した症例は，全例画像上PRを示した。SCCでは，腫瘍マーカーが正常化した3例の内，1例が画像上NCであった。表6に腫瘍マーカーの反応と画像診断による治療効果との関連を示す。画像上効果と腫瘍マーカーの推移とを比較すると，腫瘍マーカーの正常化した10例中9例が臨床PRを示し，マーカーNR症例の13例中12例が画像上NRを示し，CEA 及びCA19-9の推移は治療効果と有意に関連した（ $p=0.001$ ）。しかし，1コース後の腫瘍マーカー減衰の有無は，画像上の治療効果の先行指標とはならなかった。

考 察

尿路移行上皮癌は抗癌剤に中等度の感受性を示すことから，これまでM-VAC²³⁾，MEC⁴⁾，CMV⁵⁾など多くの化学療法が行われている。中でもM-VAC 療法が広く行われているが，第15と第22日にも薬剤投与を行うというスケジュールが繁雑であり，また副作用が高度で，プロトコル通りの投与は不可能となることが

表 4 stage と治療前腫瘍マーカー値

stage	CEA		CA19-9		SCC	
	med. (range)	n	med. (range)	n	med. (range)	n
N2-3 M0	21.0 (21.0)	1	136.3 (54—700)	4	13.7 (1.9—16.2)	3
M1 LYM	64.6 (42.8—86.4)	2	211.5 (71.5—350)	3	—	0
M1 VIS	24.8 (8.2—329)	4	74.0 (52.3—296)	6	12.0 (2.8—36.5)	7
total	38.7 (8.2—329)	7	77.6 (52.3—700)	13	12.9 (1.9—36.5)	10

表 5 腫瘍マーカー異常高値例の臨床像

症例	性	年齢	原発巣	TNM	IFEP 施行コース数
1	F	65	B	cT3 N0 M1	4
2	M	53	B	cT4 N2 M1	2
3	M	64	B	cT4 N2 M1	4
4	M	68	B	cT0 N0 M1	3
5	F	53	P	cT2 N3 M0	3
6	M	57	U, B	cT0 N0 M1	4
7	M	77	P	cT3 N2 M1	2
8	M	54	B	cT0 N2 M1	2
9	M	65	P	cT4 N2 M1	1
10	M	64	B	cT3 N2 M1	4
11	M	53	U	cT3 N2 M0	2
12	M	54	U, B	cT3 N3 M1	5
13	F	58	U	cT3 N3 M0	3
14	M	51	U	cT3 N0 M1	2
15	F	63	U	cT0 N3 M1	4
16	M	74	B	cT0 N2 M0	4
17	M	66	B	cT4 N1 M1	2
18	F	67	U, B	cT0 N2 M1	5
19	M	55	B	cT4 N1 M0	2

B : Bladder U : Ureter P : Renal pelvis

多い。われわれは、CDDPに加え LI210 と P388 白血病細胞を用いた動物実験において、CDDP との同時投与により相乗効果を有するといわれる 5-FU と ETP⁶⁾ 及び単剤で前治療歴を有する尿路上皮癌の 20% に有効性を発揮する IFM⁷⁾を用いた 4 剤併用レジメンで化学療法を行い検討を重ねてきた。

今回の検討では 41 例中 CR 2 例, PR 21 例で奏効率は 53.7% で、M-VAC の奏効率²⁾³⁾と比較し、CR 率は劣るものの、生存期間中央値に差は認めず、また 1 年、及び 3 年生存率もほぼ同様と思われる。化学療法による副作用を比較すると、MVAC における Grade 3 以上の白血球減少、血小板減少の出現頻度がそれぞれ 58%、21% であるのに対し、IFEP ではそれぞれ 85%、39% とより高度であるのが欠点であるが、口内炎は殆

どみられず、嘔気、嘔吐等の消化器症状も軽度である。また、IFEP 療法は投与法が簡便であること、骨髄抑制の nadir が 14 日目前後とほぼ一定で、副作用対策がたて易く、プロトコール通りの規則的な化学療法が遂行可能であることが利点である。しかし、M-VAC にしろ IFEP にしろ近接効果は良好といっても長期生存率は低く、改善が望まれる。今後は、特に臓器転移を有する症例では、欧米で現在、活発に臨床試験の行われている taxol や gemcitabine などの新薬を用いた化学療法に対する期待が高まるであろう^{8)~10)}。

CEA は、内胚葉起源の癌腫、特に腺癌で陽性率が高いが、尿路移行上皮癌の一部においても血清、尿中、腫瘍組織内の CEA が陽性化する報告が散見される¹¹⁾。一方、成人の正常組織にも存在し、炎症性疾患や

喫煙者でしばしば上昇することが知られている¹²⁾。尿路移行上皮癌における血清 CEA の陽性率は、24～53%という報告が一般的である¹³⁾¹⁴⁾。CEA は、腫瘍の広がりやを反映するといわれ、10ng/ml 以上では予後不良という報告がある¹⁵⁾。しかし、今回のわれわれの検討

では治療開始前の CEA 値と生存率の間には関連性を認めなかった。今回われわれが行った検討では、進行例が対象であったにも関わらず、CEA 陽性率が19%と諸家の報告より低かった。このことは、血清 CEA が尿路上皮癌スクリーニングとしては価値が乏しいと

図2 a) CEA b) CA19-9 及び c) SCC 高値例における腫瘍マーカーの経時的推移
——：画像上 PR を示した症例
- - -：画像上 NR (NC, PD) であった症例

図2 a)

図2 b)

図2 c)

表6 近接効果と腫瘍マーカー減衰との関連性

	CEA			CA19-9			SCC		
	CR	PR	NR	CR	PR	NR	CR	PR	NR
	3	2	2	3	2	8	4	3	3
画像診断									
PR	3	1	0	3	2	1	3	1	0
NR	0	1	2	0	0	7	1	2	3
p 値	0.041			0.001			0.055		

する従来の報告と一致するが、陽性例では化学療法後、画像診断とほぼ一致した動きを示し、効果判定や再発の診断に有用と思われる結果であった。

CA19-9は一般に膵、胆道系の腫瘍マーカーとして有用とされ¹⁶⁾、80%以上の症例で上昇するといわれる。一方、尿路移行上皮癌症例においても血中CA19-9が上昇するという報告が散見され、その陽性率は14～51%とされる¹⁷⁾。今回の検討ではその陽性率は35%と、諸家の報告における中間的な数字であった。石井ら¹⁸⁾は、血清CA19-9値は、腫瘍径が3cm以上、深達度がpT2以上で有意に上昇すると報告している。血液型の1つであるルイスA抗原にシアル酸が結合したシアリルLe^a抗原が、CA19-9の抗原決定部位であるが、シアリルLe^a抗原は血管内皮細胞に存在する細胞接着蛋白質と結合し癌の血行性転移を促進する可能性が示唆

されており¹⁹⁾、CA19-9の高値は予後不良因子といわれる。一方、尿路、精路上皮がCA19-9を産生しており、水腎症などの液体貯留による内圧上昇により、尿中のみならず血中CA19-9値が上昇するという報告も散見される²⁰⁾。従って、癌特異性には乏しく、尿路上皮癌のスクリーニングとしての価値はCEA同様認められないと考えられる。今回CA19-9を測定した37症例中水腎を認めた症例は23例、その中でCA19-9高値症例は8例であり、今回の検討では水腎とCA19-9値上昇との間に有意の関連性は認められなかった。また、CEAと同様に治療前値と生存率の間に関連性を認めなかった。しかし、陽性例においては画像診断とほぼ一致した動きを示した。

SCCは、子宮頸癌、肺癌、食道癌などの扁平上皮癌患者の血中に高濃度に存在するが、尿路移行上皮癌患

者に対する SCC 測定の有用性の意義についての検討、報告は少ない。高橋ら²¹⁾による検討ではその陽性率は 27% とされ、今回の検討と同程度である。また、Pectasides 系²²⁾の膀胱癌についての検討では、SCC の陽性率は限局癌で 18.4%、転移癌で 16.6% とされ、我々の検討同様に、進行度による陽性率の差は認められなかった。しかし、陽性例においては治療経過の中で画像診断とほぼ一致した動きを示した。

これまでに、CEA, CA19-9 について、手術例における治療前後の腫瘍マーカー値の推移が腫瘍の完全切除、再発に一致しているという報告は多い。CEA は、手術による完全切除例では 4 週間ほどで正常化し、姑息的手術におわった症例ではその低下も緩徐であり、根治手術の確認と予後の予測に有用であるという報告もある²³⁾。今回の我々の検討では、腫瘍マーカー特に CEA, CA19-9 の推移は画像上の治療効果と有意の関連性を認め、SCC もその傾向にあった。これら腫瘍マーカー値は尿路上皮癌のスクリーニング及び治療効果と予後の予測に関してはその意義はないと思われるが、進行癌における高値例については治療効果判定として画像検査とともに有用であると考えられるため、化学療施行例では開始前に測定し、高値例をスクリーニングしておくことがすすめられる。

文 献

- 1) Fukui, I., Yonese, J., Tsukamoto, T., Yoshida, T., Kim, T., Tohma, T. and Ishikawa, D.: Combination chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, etoposide, and cisplatin for metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, **48**, 88—93, 2001.
- 2) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R. C., Geller, N., Herr, H.W., Morse, M.J., Sogani, P.C., Vaughan, E.D., Bander, N., Weiselberg, L., Rosado, K., Smart, T., Lin, S.Y., Penenberg, D., Fair, W.R. and Whitmore, Jr W.F.: Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer*, **64**, 2448—2458, 1989.
- 3) Kotake, Y., Akaza, H., Isaka, S., Kagawa, S., Koiso, K., Machida, T., Maru, A., Matsumura Y., Miyagawa, I., Obata, K., Ohashi, Y., Ohe, H., Ohi, Y., Okajima, E., Sakata, Y., Shimazaki, J., Tashiro, K., Togashi, M., Ueda, T., Uyama, T., Yoshikawa, K. and The Urological Cancer Research Group for Adriamycin.: Evaluation of systemic chemotherapy with methotrexate, vinblastine, Adriamycin, cisplatin for advanced bladder cancer. *Cancer*

Chemother Pharmacol, **30**, S85-S89, 1992.

- 4) Kuroda, M., Kotake, T., Akaza, H., Hinotsu, S., Kakizoe, T. and the Japanese Urothelial Cancer Research Group: Efficacy of dose-intensified MEC (methotrexate, epirubicin and cisplatin) chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: a prospective randomized trial comparing MEC and M-VAC (methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and cisplatin). *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **28**, 497—501, 1998.
- 5) 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. Northern California Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, **3**, 1463—1470, 1985.
- 6) Schabel, F.M. Jr., Trader, M.W., Laster, W.R. Jr., Corbett, T. H., Griswold D.P.: Cis-Dichlorodiammineplatinum (II): combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat. Rep.*, **63**, 1459—73, 1979.
- 7) Robert, S. Witte, Paul Elson, Barbara Bono, Richard Knop, Ronald R. Richardson, Robert Dreicer and Patrick J. Loehrer: Eastern cooperative oncology group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, **15**, 589—593, 1997.
- 8) Roth, B.J., Dreicer, R., Einhorn, L.H., Neuberg, D., Johnson, D.H., Smith, J.L., Hudes, G.R., Schultz, S. M. and Loehrer, P.J.: Significant activity of Paclitaxel in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, **12**, 2264—2270, 1994.
- 9) Stadler, W.M., Kuzel, T., Roth, B., Raghavan, D. and Dorr, F.A.: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.*, **15**: 3394—3398, 1997.
- 10) Bellmunt, J., Guillem, V., Paz-Ares, L., Gonzalez-Larriba, J.L., Carles, J., Batiste-Alentorn, E., Saenz, A., Lopez-Brea, M., Font, A., Nogue, M., Bastus, M. A., Climent, M.A. de la Cruz, J.J., Albanell, J., Banus, J.M., Gallardo, E., Diaz-Rubio, E., Cortes-Funes, H. and Baselga, J for the Spanish Oncology Genitourinary Group: Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine in advanced transitional cell carcinoma of urothelium. *J. Clin. Oncol.*, **18**, 3247—3255, 2000.
- 11) 鹿子木基二: 尿路上皮癌における腫瘍組織、血清、

- および尿中の carcinoembryonic antigen (CEA) について. 日泌尿会誌, **75**, 1558—1571, 1984.
- 12) Neville, A.M. and Laurence, D.J.R. : Report of the workshop on the carcinoembryonic antigen (CEA) : The present position and proposal for future investigation. *Int. J. Cancer*, **14**, 1—18, 1974.
 - 13) 角田和之 : 膀胱腫瘍における CEA の意義. 西日泌尿, **45**, 264—267, 1983.
 - 14) 門脇照雄, 永井信夫, 金子茂男, 井口正典, 郡健二郎, 南 光二, 秋山隆弘, 八竹 直, 栗田 孝 : 泌尿器科領域における CEA (第一報) : 血中, 尿中の CEA 値について. 日泌尿会誌, **69**, 539—542, 1978.
 - 15) 能登顕彰, 藤目 真, 磯部英行, 和久本芳彰, 川地義雄 : 尿路上皮癌における尿 CA19-9 値の測定, 日泌尿会誌, **88**, 406—413, 1997.
 - 16) Alsabti, E.A.K. and Saffo, M.H. : Plasma levels of CEA as a prognostic marker in carcinoma of urinary bladder. *Urol. Int.*, **34**, 387—392, 1979.
 - 17) Atkinson, B., Ernst, C., Herlyn, M., Steplewski, Z. and Koprowski, H. : Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res.*, **42**, 4820—4823, 1982.
 - 18) 石井 龍, 岩崎 宏, 菊地昌弘 : 尿路癌における癌関連糖鎖抗原 CA19-9, 病理と臨床, **6**, 1193—1200, 1988.
 - 19) 神奈木玲児 : 腫瘍マーカーの最近のトピックス, 糖鎖抗原. *Modern Physician*, **12**, 1067—1075, 1992.
 - 20) 香川 征, 田中敏博, 住吉義光, 淡河洋一, 滝川浩, 黒川一男 : 泌尿器科腫瘍における CA19-9 測定の意義. 西日泌尿, **49**, 1395—1398, 1987.
 - 21) 高橋義人, 篠田育男, 竹内敏視, 栗山 学, 坂 義人, 河田幸道, 堀江正宣, 磯貝和俊 : 尿路上皮癌における血清 SCC 抗原の意義. 日泌尿会誌, **78**, 1491—1495, 1987.
 - 22) Pectasides, D., Bafaloucos, D., Antoniou, F., Gogou, L., Economides, N., Varthalitis, J., Dimitriades, M., Kosmidis, P. and Athanassiou, A. : TPA, TATI, CEA, AFP, β -HCG, PSA, SCC, and CA19-9 for monitoring transitional cell carcinoma of the bladder. *Am. J. Clin. Oncol.*, **19**, 271—277, 1996.
 - 23) 大倉久直 : 癌胎児性抗原 (CEA). 日本臨床, **38**, 1403—1413, 1980.

(2001 年 10 月 29 日受付, 2002 年 5 月 1 日受理)