

表在性膀胱腫瘍に対する各種抗癌剤単剤投与の 効果に関する検討

第2報：ヒト表在性膀胱腫瘍の再発予防効果について

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

田畑尚一

EFFECTS OF SINGLE ADMINISTRATION OF VARIOUS CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS ON SUPERFICIAL BLADDER TUMOR : EFFECTS OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS ON PROPHYLAXIS OF SUPERFICIAL BLADDER TUMOR IN HUMANS

SHOICHI TABATA

Department of Urology, Nara Medical University

Received July 29, 1993

Abstract: The purpose of this clinical investigation was to examine prophylactic effects of chemotherapeutic agents after transurethral resection of superficial bladder tumor (TURBt). The first study: A total of 130 evaluable cases were randomized into 3 groups: (1) intravesical instillation of doxorubicin (20 mg/40 ml, 30 mg/30 ml), mitomycin C (20 mg/40 ml), or thiotepa (30 mg/30 ml); (2) Non-instillation treatment with etretinate or tegafur; and (3) controls. All agents were administered for 2 years. Significant suppression of recurrence was observed in stage T1 or grade 2 disease treated with prophylactic instillation administered for the first 24 months of the 48-month observation period. The second study: A total of 140 evaluable cases were randomized into 3 groups: (1) intravesical instillation of thiotepa (30 mg/30 ml); (2) oral administration of UFT; and (3) controls. All agents were administered for 2 years. Significant suppression of recurrence was observed in stage T1, grade 2 or multiple cases with prophylactic instillation of thiotepa for the first 24 months of the 36-month observation period. These 2 studies indicate that bladder instillation therapy of DXR, MMC and thiotepa had some prophylactic effects after TURBt in patients with stage T1, grade 2 and multiple superficial bladder cancer.

Index Terms

chemotherapeutic agents, superficial bladder cancer, prophylactic treatment

緒 言

表在性膀胱癌は浸潤性癌と比較して予後が良いにもかかわらず、膀胱保存的手術を行った場合には5年以内の再発率が53~90%と高く¹⁻³⁾、術後の再発予防法として抗癌剤膀胱内注入療法、全身的薬剤投与など種々の再発

予防治療が行われている。Semple⁴⁾が膀胱乳頭腫症にPodophyllinを膀胱内に注入して、抗腫瘍効果のあることを報告して以来、各種の抗癌剤膀胱内注入療法の有効性が報告されてきた⁵⁾。

第1報において、N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine(以下BBN)誘発ラット膀胱癌モデルを用

いた、各種の抗癌剤の腫瘍発育に対する影響の検討において、5-Fu, FT-207, UFT, HCFU, CQ, VCR, CDDP, thiotepa が腫瘍発育抑制効果を示したことより、これらの薬剤は表在性膀胱癌の再発予防治療での有用性を示唆することを報告した⁹⁾。

そこで、それらの基礎研究の結果を踏まえ、また他の研究者より有効性の認められている薬剤⁷⁻⁹⁾も加えて、2つの臨床試験を実施し、表在性膀胱癌の再発予防効果につき検討した。

対象および方法

1) 第1次試験

1981年4月から1985年10月までの間に奈良県立医科大学泌尿器科およびその関連施設にて手術し、病理組

織学的に移行上皮癌で、膀胱癌取扱い規約¹⁰⁾による stage pTa あるいは pT1 と診断された表在性膀胱癌新鮮症例 130 例を対象とした (Table 1). 手術は、可視的病変に対し周囲 1 cm の正常膀胱粘膜を含めて経尿道的膀胱腫瘍電気切除術 (TURBt) にて完全に切除した。また、同時に肉眼的に正常粘膜部に対して多部位粘膜生検を、三角部、後三角部、頂部、前壁、両側壁に施行した。なお、病理組織学的に筋層浸潤が認められた場合は除外例とし、pTa, pT1 腫瘍症例のみ informed consent が得られた後、封筒法にて randomization し、Fig. 1 に示した protocol に準じて治療を開始した。

治療群は、抗癌剤注入群、非注入群、無処置対照群に大きく分けた。すなわち、注入群は DXR 20 mg を滅菌生理食塩水 40 ml に溶解して注入する群、DXR 30 mg を

Table 1. Characteristics of patients (Study 1)

Group	No. of pts.	Mean age	Sex		Grade			Stage		Multiplicity*	
			M	F	1	2	3	Ta	T1	S	M
DXR-20	12	66.4	5	7	4	6	2	2	10	8	4
DXR-30	16	64.4	14	2	7	6	3	6	10	7	9
MMC	14	62.4	10	4	3	10	1	7	7	7	7
Thiotepa	18	65.8	12	6	8	9	1	4	14	11	7
ETR	20	59.1	15	5	8	11	1	8	12	12	8
FT-207	23	60.1	21	2	11	11	1	5	18	15	8
Control	27	61.3	24	3	17	9	1	13	14	17	10
Total	130	61.9	101	29	58	62	10	45	85	77	53

*S: Solitary M: Multiple

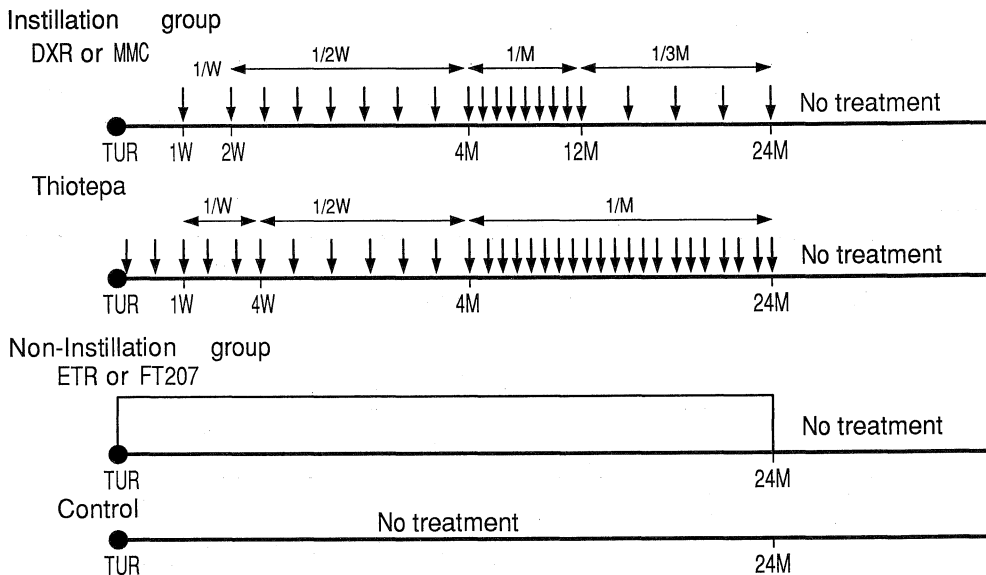


Fig. 1. Protocol of prophylactic treatment following TUR. (study 1)

滅菌生理食塩水 30 ml に溶解して注入する群, MMC 20 mg を滅菌生理食塩水 40 ml に溶解して注入する群, thiotepa 30 mg に滅菌生理食塩水を添加して 30 ml にして注入する群とした。注入回数は, DXR と MMC は, TUR 後 2 週目まで 1 回/週, 4 カ月目まで 1 回/2 週, 12 カ月目まで 1 回/月, 24 カ月目まで 1 回/3 ヶ月の合計 21 回とし, thiotepa は TUR 直後, 3 日目, 1 週目, 以後 4 週目まで 1 回/週, 4 カ月目まで 1 回/2 週, 24 カ月目まで 1 回/月の合計 32 回とした (Fig. 1)。注入後は原則として約 2 時間排尿を自制止させた。一方, 非注入群は ETR (retinoid 誘導体) を 10 mg/日 で 2 年間で内服させる群, FT-207 を 1000 mg/日 内服あるいは経直腸投与する群とした。ただし, 副作用出現時には適宜内服あるいは経直腸投与を減量または中止した。

経過観察は膀胱鏡と尿細胞診を TURBt 後 3 年間は 3 カ月毎に, 3 年以後は 6 カ月毎に施行し, 48 カ月時点で再発予防効果を判定した。可視的腫瘍が再発し, 病理組織学的にも移行上皮癌と診断された時は, 再発例として扱い, 3 回目の再発までは原則として protocol は変更しないものとした。ただし, 再発時に low grade から grade 3 に grade up した症例, あるいは筋層浸潤が認められた症例は進行例として扱い, 治療方針を変更した。

非再発率は Kaplan-Meier 法¹¹⁾にて表わし, 統計学的な有意差検定は Cox-Mantel test¹²⁾にて解析した。

2) 第 2 次試験

1986 年 11 月より 1990 年 5 月までに, 奈良県立医科大学泌尿器科および関連施設で TUR を行い, 病理組織学的に移行上皮癌 stage pTa あるいは pT1 かつ grade 1 あるいは grade 2 と診断された表在性膀胱癌新鮮症例で informed consent が得られた 153 例を対象に, 封筒法にて randomization し, 以下の 3 群に群別した。すなわち, thiotepa 30 mg に滅菌生理食塩水を添加し 30 ml にしたものを TURBt 直後, 3 日目, 1 週目, 以後 4 週目まで 1 回/週, 4 カ月目まで 1 回/2 週, 24 カ月目まで 1 回/月, 合計 32 回膀胱内注入する群 (T 群), TUR 後 UFT を 400 mg/日 2 年間で内服投与する群 (U 群), および TURBt のみの無処置対照群 (C 群) に分けた (Fig. 2)。評価可能症例は 140 例で, 内訳は, T 群 45 例, U 群 47 例, C 群 48 例であった (Table 2)。経過観察は第 1 次試験と同様に行い, 36 カ月時点で再発予防効果を判定した。また, 再発の定義, 治療変更の可否, 解析方法も第 1 次試験と同様に行った。なお, TURBt 後の病理組織学的診断で膀胱移行上皮癌で stage が pTa, pT1, grade が G1, G2 以外のもの, すなわち grade 3 のもの, および

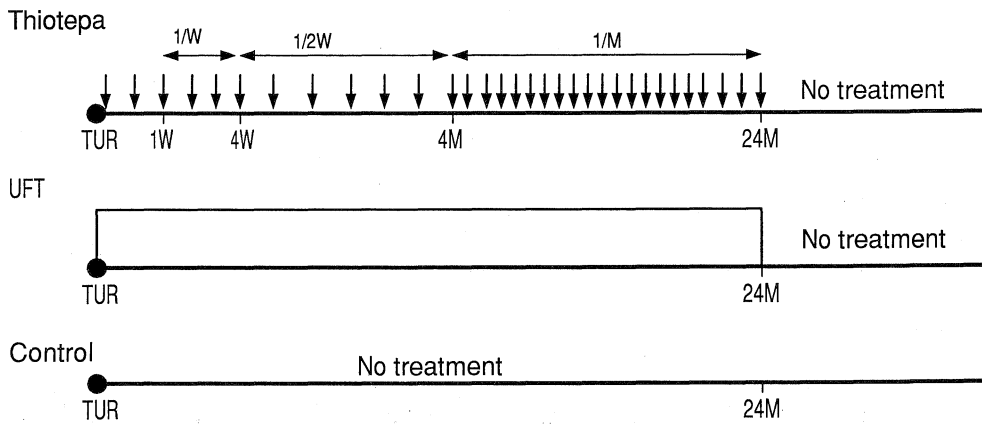


Fig. 2. Protocol of prophylactic treatment following TUR. (study 2)

Table 2. Characteristics of patients (study 2)

Group	No. of pts.	Mean age	Sex		Grade		Stage		Multiplicity*	
			M	F	1	2	Ta	T1	S	M
Thiotepa	45	59.1	38	7	4	41	14	31	16	29
UFT	47	65.4	39	8	11	36	17	30	15	32
Control	48	64.2	39	9	11	37	20	28	15	33
Total	140	63.0	116	24	26	114	51	89	46	94

*S : Solitary M : Multiple

stage pT2 以上のものは、それぞれの治療を中止して除外例とし、浸潤癌に対する治療法に変更した。

結 果

1) 第1次試験

注入群の非再発率は4年で85.9%~92.3%で、薬剤別には有意差は認められなかった。ETRとFT-207群の非再発率は4年でそれぞれ68.8%と56.0%で無処置対照群の57.6%との有意差はみられなかった (Fig. 3)。

注入群全体の4年非再発率は90.4%、ETRおよびFT-207投与の非注入群の4年非再発率は62.0%であった。したがって、注入群と非注入群との間、および注入群と無処置対照群との間には各々有意差がみられた ($P < 0.025$) (Fig. 4)。

次に非再発率を注入群と非注入および無処置対照群と比較すると、病理組織学的にに関して grade 2 の症例は4年で96.7%および38.6% ($P < 0.001$)、pT1 の症例は92.3%および47.7% ($P < 0.005$)と注入群が非注入お

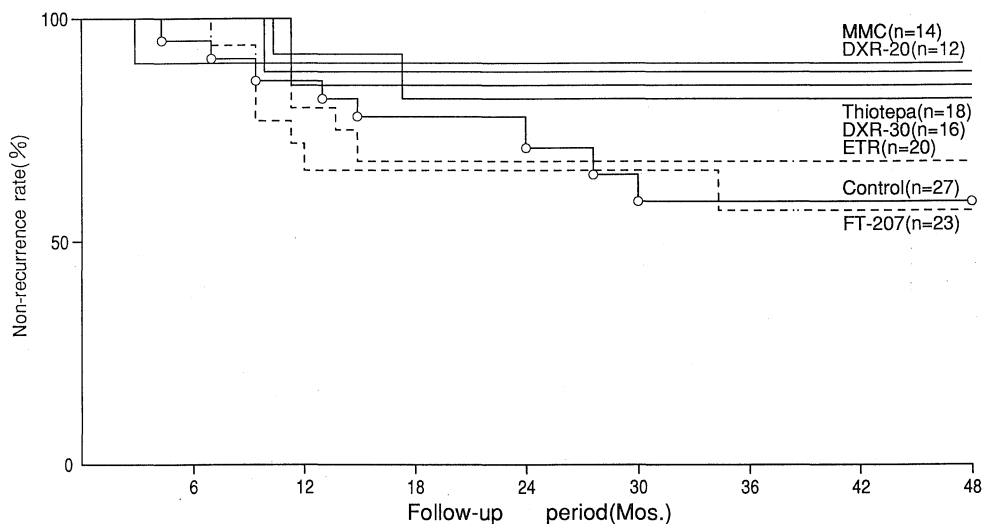


Fig. 3. Non-recurrence rate obtained with prophylactic treatment in primary cases of superficial bladder cancer.

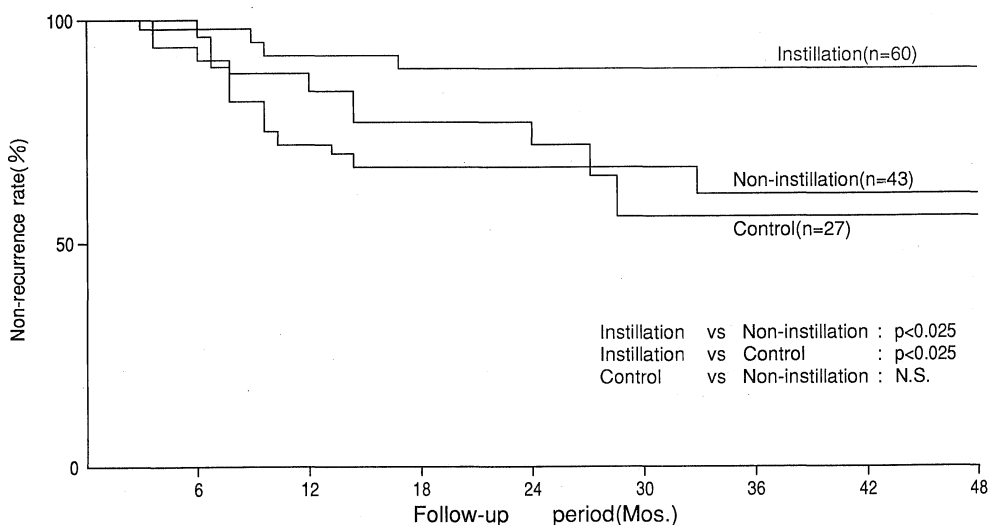


Fig. 4. Non-recurrence rate according to treatment modality in primary cases of superficial bladder cancer.

よび無処置対照群を有意に上回ったが、grade 1 症例では 88.7% および 71.0%， pTa 症例では 84.7% および 76.2% と両群間に有意差はみられなかった (Fig. 5, 6). 同様に腫瘍の個数に関して注入群と非注入および無処置対照群の非再発率を比較すると、単発症例では 4 年で 96.7% および 72.1% ($P < 0.05$), 多発症例では 82.8% および 29.3% ($P < 0.025$) といずれも注入群が非注入

入群および無処置対照群を下回った。(Table 3). Grade 3 の 10 症例についてみると、5 例 (50%) に再発がみられ、内訳は 4 例が注入群、1 例が非注入および無処置対照群であった (Table 4). いずれかの再発時に、grade, stage の一方あるいは双方に進行がみられたのは 8 例で、最終的に治療方針を変更した時点では 5 例に進行がみられた (Table 5). 内訳は、3 例が grade up, 5 例が stage の悪化を示した症例であった。治療法の変更を強いられた 5 例は、MMC 注入後 19 カ月で著明な萎縮膀胱に陥

累積再発率では、注入群は ETR, FT-207 投与の非注

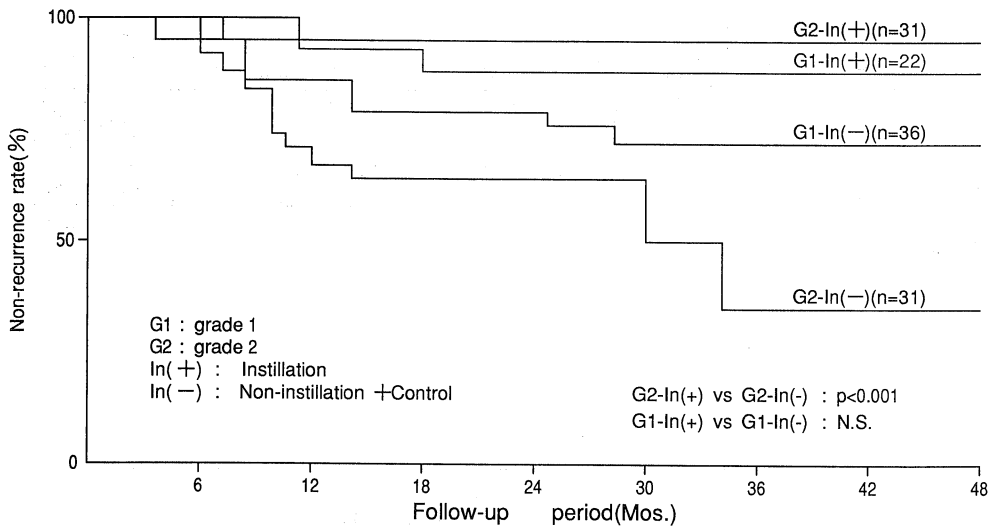


Fig. 5. Non-recurrence rate according to pathological grade in primary cases of superficial bladder cancer.

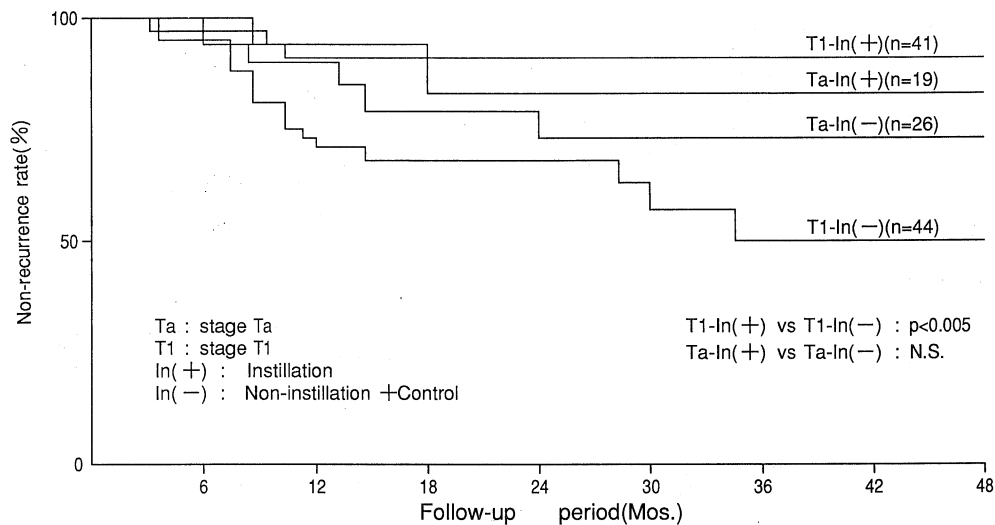


Fig. 6. Non-recurrence rate according to pathological stage in primary cases of superficial bladder cancer.

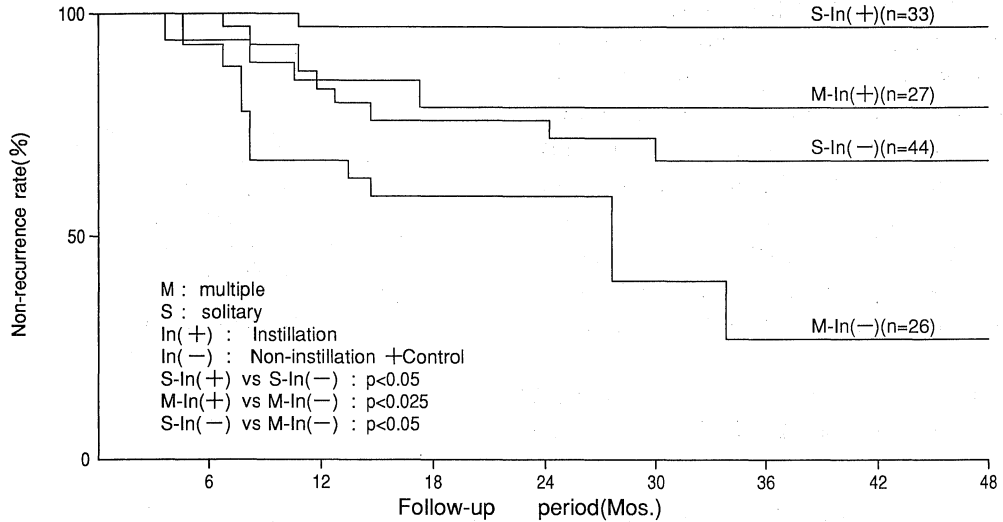


Fig. 7. Non-recurrence rate according to number of tumor foci in primary cases of superficial bladder cancer.

Table 3. Cumulative recurrence rates in prophylactic treatment groups (study 1)

Group	No. of pts.	Total follow-up (months)	Mean follow-up (months)	Recurrence		Recurrences/100pt-months
				Pts.	No.	
DXR-20	12	437	36.4	4	4	0.79
DXR-30	16	581	36.3	4	5	
MMC	14	773	55.2	6	7	
Thiotepa	18	988	54.9	5	6	0.95
ETR	20	1128	56.4	8	12	
FT-207	23	1072	46.6	7	9	
Control	27	1418	52.5	11	15	1.06

Table 4. Prognosis for grade 3 superficial bladder cancer treated with prophylactic treatment (study 1)

Group	No. of pts.	Recurrent pts.	No. of recurrences	Total follow-up (months)	Mean follow-up (months)	Recurrences/100pt-months
Instillation	7	4	6	327	46.7	1.83
Non-instillation	3	1	3	69	23.0	4.35
Total	10	5	9	396	39.6	2.27

り、22 カ月時に膀胱全摘除術を施行し摘出膀胱に病理学的に G3, pT2 の腫瘍が認められた 1 例、G3, pT1 の症例で再発時に筋層浸潤が強く示唆されたため、thiotepa 注入に UFT を併用した 1 例、ETR 投与に DXR あるいは thiotepa の注入療法を併用した 2 例、および 2 回目の再発で G2, pT1 から G3, pT2 に進行したため放射線療法と全身化学療法を施行した 1 例である。

合併症は Table 6 に示したが、重篤なものとしては、

前述した MMC 注入後に刺激膀胱が出現し萎縮膀胱となった 1 例で、steroid や DMSO 注入等にも抵抗性を示し、ついには膀胱容量が 5 ml となり膀胱全摘除術を余儀なくされた。

2) 第 2 次試験

各群における 3 年の非再発率は T 群で 84.5%, U 群で 67.4%, C 群で 54.2% で T 群は C 群より有意に高かった (p<0.05) (Fig. 8)。Grade 別の検討では grade 1 に

おける各群の非再発率に有意差はみられなかったが、grade 2 では T 群が C 群より有意に高かった ($p < 0.05$) (Fig. 9). Stage 別の検討では pTa における各群の非再発率に有意差はみられなかったが、pT1 では T 群が C 群より有意に高かった ($p < 0.05$) (Fig. 10). 同様に腫瘍の個数に関する検討では、単発例において各群間に有意差はみられないものの、多発例において、T 群が C 群より有意に高かった ($p < 0.05$) (Fig. 11). 累積再発率は、T, U, C 各群で各々、0.70, 1.95, 3.07 であり、grade, stage, 多発性のいずれにおいても C 群でもっとも高かった (Table 7).

進行例は 3 例に認められ、U 群の 1 例は膀胱全摘除術、他の 2 例は上皮内癌 (CIS) を合併したため BCG 注入療

Table 6. Complications (study 1)

DXR	Irritable bladder	1
MMC	Irritable bladder	1
	Contracted bladder	1
Thiotepa	Mild leukopenia	1
	Irritable bladder	2
ETR	Lip dryness	3
	Angular stomatitis	2
	Anorexia	2
	Skin desquamation	1
FT-207	Anorexia	3

Table 5. Cases with advanced grade and/or stage at recurrence (study 1)

Age	Original regimen	Primary tumor (Mos.)	Recurrent tumor			Subsequent treatment	Prognosis
			1st (Mos.)	2nd (Mos.)	3rd		
64	MMC	G ₂ -T ₁ (3)	G ₂ -T _x (19)	Contracted bladder		Total cystectomy G ₃ -T ₂	16M CD ^b
73	Thiotepa	G ₃ -T ₁ (9)	G ₂ -T ₁ <	—		Thiotepa+UFT	7M Rec(-)
46	ETR	G ₁ -T _a (14)	G ₁ -T _a (21)	G ₂ -T ₁	—	—	2M Rec(-)
67	ETR	G ₁ -T ₁ (14)	G ₂ -T ₁ (5)	G ₁ -T ₁	—	DXR-20	66M Rec(-)
73	ETR	G ₂ -T _a (13)	G ₂ -T ₁ (24)	G ₂ -T ₁	—	Thiotepa	31M Rec(-)
60	FT-207	G ₁ -T _a (8)	G ₁ -T ₁ (43)	G ₁ -T ₁ (17)	G ₁ -T _a	—	7M Rec(-)
70	FT-207	G ₂ -T ₁ (11)	G ₃ -T ₁ (6)	G ₃ -T ₂	—	RAD+Chemo.	14M Rec(-)
60	Control	G ₂ -T _a (6)	G ₂ -T ₁ (4)	G ₁ -T _a (12)	—	Nephrectomy ^a	7M CD

(Mos.), months between TUR and recurrence

a Subsequent upper urinary tract tumor developed during follow-up period postoperatively

b Cancer death

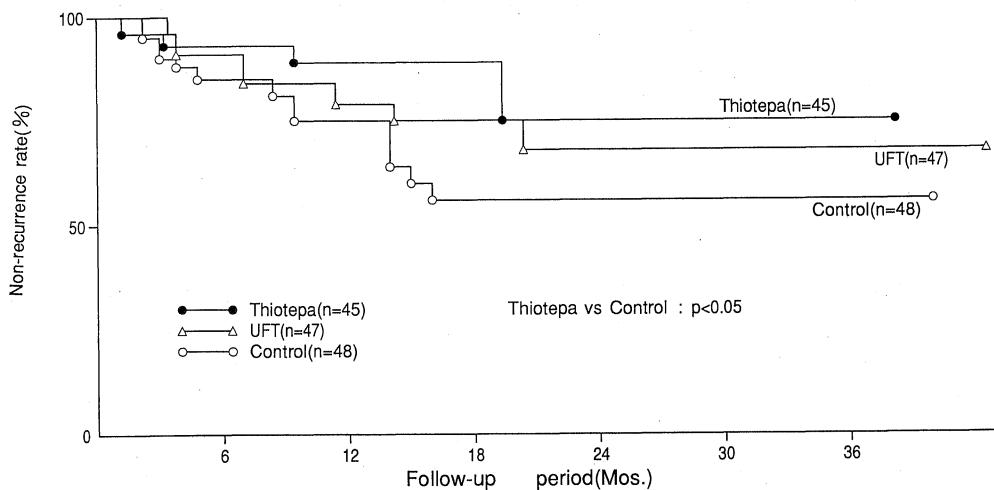


Fig. 8. Non-recurrence rate according to treatment modality in primary cases of superficial bladder cancer.

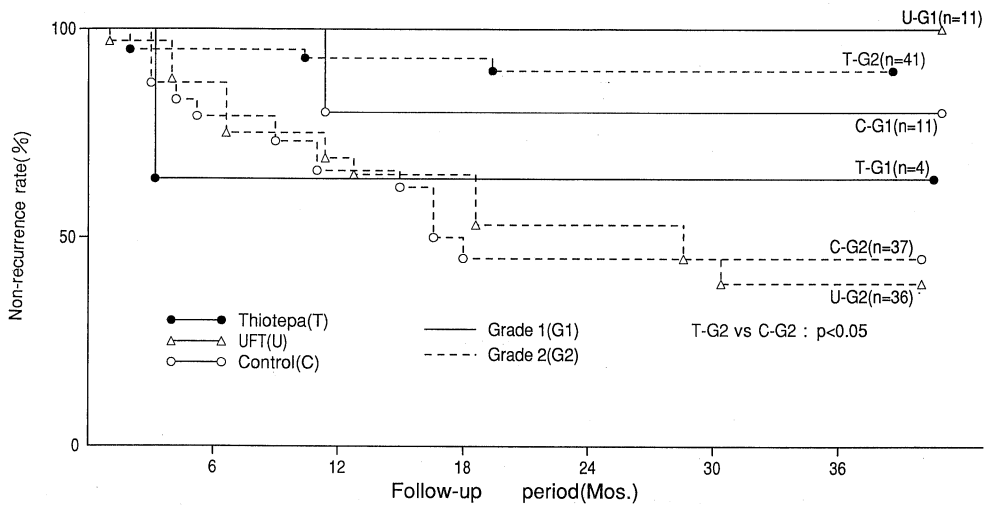


Fig. 9. Non-recurrence rate according to pathological grade in primary cases of superficial bladder cancer.

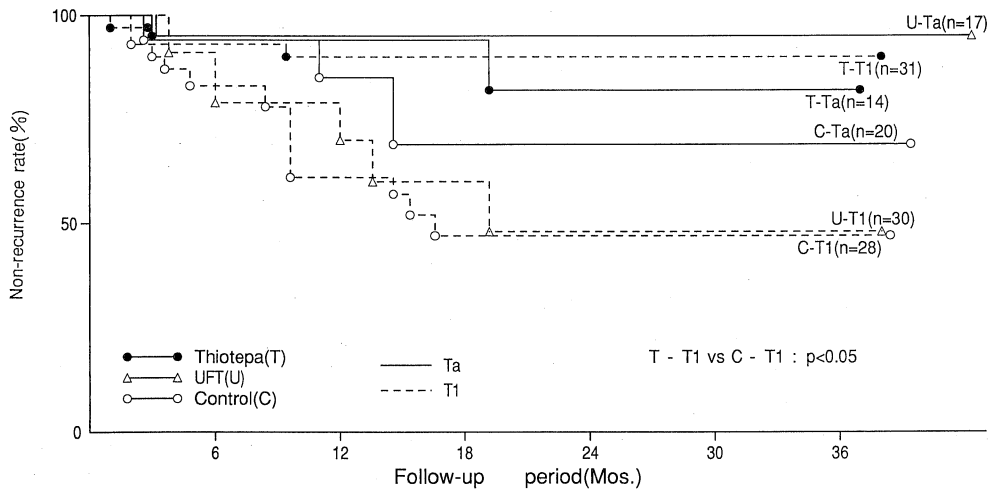


Fig. 10. Non-recurrence rate according to pathological stage in primary cases of superficial bladder cancer.

Table 7. Cumulative recurrence rates in prophylactic treatment groups (study 2)

Group	all patients	T		Grade		Multiplicity*	
		Ta	T1	G1	G2	S	M
Thiotepe	0.70(45)	0.97(14)	0.55(31)	1.33(4)	0.64(41)	0.77(29)	0.48(16)
UFT	1.95(47)	1.04(17)	2.66(30)	0 (11)	2.70(36)	2.04(32)	1.79(15)
Control	3.07(48)	2.03(20)	3.80(28)	1.92(11)	3.99(37)	2.44(33)	4.86(15)

*S : Solitary M : Multiple () : number of patients

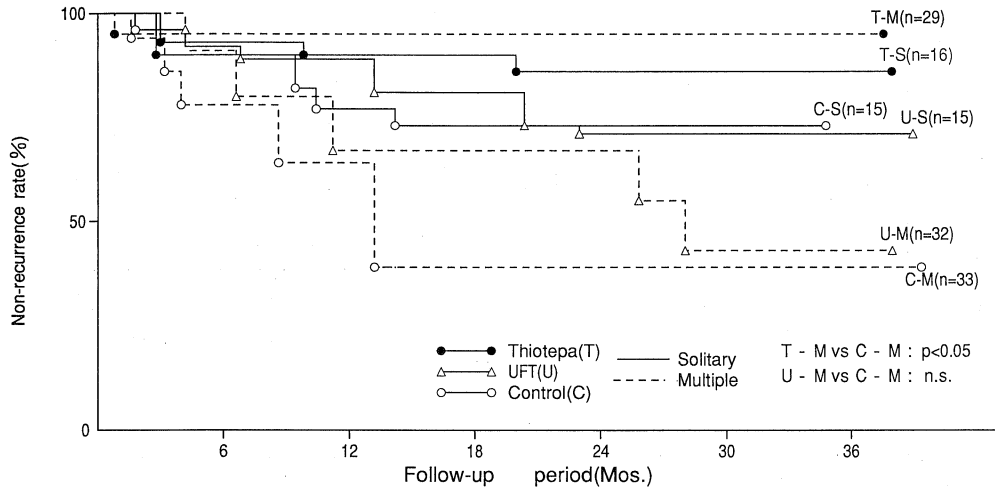


Fig. 11. Non-recurrence rate according to number of tumor foci in primary cases of superficial bladder cancer.

法に各々治療法を変更した (Table 8).

合併症は、T群で膀胱刺激症状 (11.1%) と 2000/mm³以下の白血球減少 (2.2%), U群で消化器症状 (8.5%) を認めた (Table 8). 重篤なものとして、T群で多発腫瘍に対し広汎なTUR施行後、萎縮膀胱に陥った1例があり、膀胱全摘除術を行った。

考 察

第1報で報告したごとく、BBN誘発ラット膀胱癌モデルを用いた、各種の抗癌剤の腫瘍発育に対する影響の検討において、5-FU, FT-207, UFT, HCFU, CQ, VCR, CDDP, thiotepe が腫瘍発育抑制効果を示したことより、第2報ではこれらの薬剤ならびに多くの研究者により有効性の報告されている薬剤⁷⁻⁹⁾、すなわちDXR, MMC, ETRも加えて、2つの臨床試験を実施し、表在性膀胱癌の再発予防効果につき検討した。

なお、第1報で腫瘍発育抑制効果のみられたCQおよびCDDPについては、ヒト膀胱癌の膀胱内注入への適応について、ビーグル犬を用いてCQとCDDPの膀胱内注入による正常膀胱粘膜に対する影響と全身的副作用の発現について予備実験を行い検討したが、CQ¹³⁾は膀胱正常粘膜上皮に対して比較的高度の薬物性膀胱炎の発生がみられた。またCDDPはビーグル犬の膀胱内注入実験¹⁴⁾にてCDDPによる局所のおよび全身的副作用は全く認められず、臨床応用としてinformed consentの得られた浸潤癌に術前に膀胱内注入を行い抗癌効果も得られた。したがって、表在性膀胱腫瘍に対する再発予防治療とし

Table 8. Complications and disease progression observed (study 2)

Disease Progression		
Thiotepe	1 case (Ta•G2→CIS•G3)→BCG	
UFT	1 case (T1b•G2→T4•G3)→cystectomy	
Control	1 case (T1b•G2→CIS•G3)→BCG	
Complications		
Thiotepe	irritable bladder	4
	contracted bladder	1
	leukopenia	1
	dermatitis	1
UFT	GI symptoms	4
	dermatitis	1

てTURBt後の膀胱内注入療法に有用性があると考え、protocolを作成して臨床試験を開始したが、数回の注入にて1例にアナフィラキシー様の副作用が発現し、試験を中止した¹⁵⁾。同様の報告は海外でもみられている¹⁶⁾。以上の結果より、CQとCDDPは膀胱内注入療法の薬剤として不適当と考え、注入薬剤には用いないこととした。

また、経口剤としてのETRは第1報で報告した動物実験において検討していないが、Becciら¹⁷⁾によってラットの膀胱発癌に対する抑制効果がすでに報告されており、さらに臨床的にも表在性膀胱腫瘍に対する再発予防効果が認められている^{9,18)}から、UFTやFT-207と同様に今回の試験において用いた。本剤は、膀胱内注入療法に比較して、患者に対する侵襲も少なく、また、副作用も少ないことが利点として挙げられる。

第1次試験では膀胱内注入群としてDXR, MMC,

thiotepa, 非注入群として, ETR, FT-207, ならびに無処置対照群を加えて比較検討した. 非再発率は, 注入群において, 薬剤別に有意差はなく, 注入群全体では非注入群, 無処置対照群と比較して有意に高かった. さらに, 注入群と非注入および無処置対照群の非再発率を背景因子別に比較すると, 注入群が非注入および無処置対照群より有意に高値を示したのは, grade 2 の症例および pT1 の症例であり, grade 1, pTa 症例では有意差は認められなかった. また, 腫瘍の個数では多発, 単発ともに注入群が非注入および無処置対照群を有意に上回った.

第2次試験では thiotepa 注入群, UFT 経口投与群と無処置対照群の3群で比較検討したが, 非再発率は, thiotepa 注入群が無処置対照群を有意に上回っており, とくに grade 2, pT1, 腫瘍の多発症例で有意差が見られ, grade 1, pTa, 腫瘍の単発症例では有意差が認められなかった.

以上の第1次および第2次試験の結果を要約すると, grade 2, stage pT1, 腫瘍の多発症例群の表在性膀胱癌症例において, DXR, MMC, thiotepa の膀胱内注入療法が TUR 後の再発予防効果を有することを示唆する結果である.

同様に, Akaza ら¹⁹⁾が DXR, MMC の膀胱内注入療法の再発予防効果を, Koontz ら²⁰⁾や Schulman ら²¹⁾は thiotepa の有効性を報告している.

表在性膀胱癌に対する抗癌剤膀胱内注入療法は, 腫瘍の異所性の再発および再発による浸潤癌への進展予防をおもな目的として行われているが, 5年あるいは10年以上の再発および浸潤癌への進展の予防に対する有効性についての結論ははまだ時期尚早と考えられる. したがって, 現在, 日本および欧米で行われている多くの臨床試験の長期観察の成果や, 抗癌剤より治療効果が優れている BCG の膀胱内注入療法の作用機序の解明および長期予後の成果を待ちたい.

抗癌剤膀胱内注入療法の今後の方針としては, 再発の危険度の高いものを対象症例とするべきで, 初発性, 単発性, 異型度 grade 1 そして深達度 pTa の表在性膀胱癌は, 今回の結果から考えて再発予防注入療法を行う必要はないと考えられる.

一方, CIS や G3, pT1 の表在性膀胱癌は, 早期に浸潤癌へ進展する頻度が極めて高く, 根治的膀胱全摘除術を施行する時期を逸さないように綿密に経過を観察することが必要である. 原則的に, 再発予防治療の適応は, 個々の膀胱癌の生物学的悪性化能 (biological malignant potential) と抗癌剤感受性試験の情報を基に決定されるべきであるが, これは今後の遺伝子治療学などの分子生

物学的レベルでの診断や治療部門の発展に期待される.

結 語

第1報で報告したごとく, BBN 誘発ラット膀胱癌モデルにおいて腫瘍発育抑制効果を示した, 5-Fu, FT-207, UFT, HCFU, CQ, VCR, CDDP, thiotepa と, 他の研究者より有効性の認められている薬剤, すなわち DXR, MMC, ETR も加えて, 本報では2つの臨床試験を実施し, 表在性膀胱癌の TUR 後の再発予防効果につき検討した.

1) 第1次試験では膀胱内注入群として, DXR, MMC, thiotepa, 非注入群として, ETR, FT-207, ならびに無処置対照群を加えて比較検討した. 非再発率は, 注入群において, 薬剤別に有意差はなく, 注入群全体では非注入群, 無処置対照群と比較して有意に高かった. さらに, 注入群と非注入および無処置対照群の非再発率を背景因子別に比較すると, grade 2 の症例および pT1 の症例で注入群が非注入および無処置対照群より有意に高値を示した.

2) 第2次試験では UFT 内服, thiotepa 注入と無処置対照群の3群で比較したが, 非再発率は, thiotepa 注入群が無処置対照群を有意に上回っており, とくに grade 2, pT1, 腫瘍の多発症例で有意差が見られた.

3) 以上より, grade 2, stage pT1, 腫瘍の多発症例群の表在性膀胱癌症例において, DXR, MMC, thiotepa の膀胱内注入療法が TUR 後の再発予防効果を有することが示された.

4) また単発性で grade 1, pTa の表在性膀胱癌は TURBt による治療のみで十分で, 術後の抗癌剤膀胱注入による再発予防治療の必要性のないことが示唆された.

(稿を終るにあたり, 終始御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜りました恩師岡島英五郎教授に心より感謝致します. さらに御助言御指導を頂きました腫瘍病理学教室小西陽一教授, 第1外科学教室中野博重教授に感謝致します. また本研究の遂行にあたり御協力頂きました奈良県立医科大学泌尿器科学教室諸兄に厚く感謝申し上げます.)

文 献

- 1) 岡島英五郎: 膀胱腫瘍の診断・治療の現況. 日本医事新報 3031: 8-13, 1982.
- 2) Torti, F. M. and Lum, B. L.: The biology and treatment of superficial bladder cancer. J. Clin. Oncol. 2: 505-531, 1984.

- 3) **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.
- 4) **Semple, J. E.** : Papillomata of bladder treated with podophyllin. Preliminary report. *Brit. Med. J.* **I** : 1235-1237, 1948.
- 5) **Soloway, M. S.** : Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J. Urol.* **123** : 461-466, 1980.
- 6) 田畑尚一 : 表在性膀胱腫瘍に対する各種抗癌剤単剤投与の効果に関する検討. 第1報 : N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) ラット膀胱腫瘍発育に対する効果について. *奈医誌.* **44** : 236-249, 1993.
- 7) **Akaza, H., Koiso, K., Kotake, T., Matsumura, Y., Isaka, S., Machida, T., Obata, K., Ohashi, Y., Ohe, H., Ohi, Y., Shimazaki, J., Tashiro, K., Ueda, T., Kagawa, S., Nijima, T. and the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin** : Longterm results of intravesical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer. : experience of the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **30** (Suppl) : 15-20, 1992.
- 8) **Soloway, M. S.** : Treatment of superficial bladder cancer with intravesical Mitomycin C : Analysis of immediate and long-term response in 70 patients. *J. Urol.* **134** : 1107-1109, 1985.
- 9) 吉田 修, 宮川美栄子, 渡邊 決, 三品輝男, 岡島英五郎, 平尾佳彦, 松島正浩, 仁平寛巳, 中津 博 : 表在性膀胱腫瘍に対する Etretnate の再発予防効果一封筒法による比較試験. *泌尿紀要* **32** : 1349-1358, 1986.
- 10) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編 : 泌尿器科・病理 膀胱癌取扱規約. 第1版, 金原出版, 東京, 1980.
- 11) **Kaplan, E. L. and Meier, P.** : Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* **53** : 457-481, 1958.
- 12) **Cox, D. R.** : Regression models and life-tables. *J. R. Stat. Soc. [B]* **34** : 187-220, 1972.
- 13) 岡島英五郎, 伊集院真澄, 平松 侃, 貴宝院邦彦, 平尾佳彦, 小原壮一, 脇岡 隆, 馬場谷勝広, 塩見 努, 三馬省二, 窪田一男, 駒田佐多男, 佐々木憲二, 吉田克法, 岡村 清 : 膀胱腫瘍に対する Carboquone の膀胱内注入療法に関する基礎的研究一正常 Beagle 犬に対する Carboquone の膀胱内注入による影響について. *泌尿紀要* **29** : 1061-1074, 1983.
- 14) 平尾佳彦, 岩井哲郎, 吉江 貫, 守屋 昭, 松木 尚, 吉田克法, 三馬省二, 窪田一男, 小原壮一, 馬場谷勝広, 岡島英五郎, 平松 侃, 佐々木憲二 : 膀胱腫瘍に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II) の膀胱内注入療法に関する基礎的研究 I : 正常 Beagle 犬に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II) の膀胱内注入による影響について. *泌尿紀要* **31** : 31-38, 1985.
- 15) 平尾佳彦, 岩井哲郎, 守屋 昭, 松木 尚, 吉田克法, 駒田佐多男, 佐々木憲二, 窪田一男, 三馬省二, 馬場谷勝広, 岡島英五郎, 小原壮一, 末盛 毅, 金子佳照, 中辻史好, 吉田宏二郎, 吉江 貫 森田 昇, 平松 侃, 田畑尚一 : 膀胱腫瘍に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II) の膀胱内注入に関する基礎的研究 II : 膀胱腫瘍患者における cis-Diamminedichloroplatinum の膀胱内注入による影響について. *泌尿紀要* **31** : 1565-1573, 1985.
- 16) **Blumenreich, M. S., Needles, B., Yagoda, A., Sogani, P., Grabstald, H. and Whitmore, W. F. Jr.** : Intravesical cisplatin for superficial bladder tumors. *Cancer* **50** : 863-865, 1982.
- 17) **Becci, P. J., Thompson, H. J., Grubbs, C. J., Brown, C. C. and Moon, R. C.** : Effect of delay in administration of 13-cis-retinoid acid on the inhibition of urinary bladder carcinogenesis in the rat. *Cancer Res.* **39** : 3141-3144, 1979.
- 18) **Alfthan, O., Tarkkanen, J., Gröhn, P., Heinonen, E., Pyrhönen, S. and Säilä, K.** : Tigason® (Etretnate) in prevention of recurrence of superficial bladder tumors. A double-blind clinical trial. *Eur. Urol.* **9** : 6-9, 1983.
- 19) **Akaza, H., Isaka, S., Koiso, K., Kotake, T., Machida, T., Maru, A., Matsumura, Y., Nijima, T., Obata, K., Ohe, H., Ohi, Y., Shimazaki, J., Tashiro, K., Ueda, T., Uyama, T. and the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin** : Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. Prospective, randomized, controlled

- studies of the Japanese Urological Cancer Research Group. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 20 (Suppl) : 91-96, 1987.
- 20) **Koontz, W. W. Jr., Prout, G. R. Jr., Smith, W., Frable, W. J. and Minnis, J. E.** : The use of intravesical thio-TEPA in the management of non-invasive carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 125 : 307-312, 1981.
- 21) **Schulman, C. C., Robinson, M., Denis, L., Smith, P., Viggiano, G., de Pauw, M., Dalesio, O., Sylvester, R. and Members 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 (VM 26) and TUR alone. *Eur. Urol.* 8 : 207-212, 1982.