# 重複癌を伴う前立腺癌の臨床的特徴

足利赤十字病院泌尿器科（部長：高橋溥朋）
中田　誠司，高橋　溥朋

伊勢崎市民病院泌尿器科（部長：小林幹男）
竹澤　豊，小林　幹男

群馬県立がんセンター泌尿器科（部長：鈴木孝憲）
鈴　木　孝　憲

国立がんセンター東病院泌尿器科（院長：海老原敏）
川　島　清　隆

# CLINICAL FEATURES OF MULTIPLE PRIMARY CANCERS INCLUDING PROSTATE CANCER

Seiji NAKATA and Hirotomo TAKAHASHI
*From the Department of Urology, Ashikaga Red Cross Hospital*
Yutaka TAKEZAWA and Mikio KOBAYASHI
*From the Department of Urology, Isesaki Municipal Hospital*
Takanori SUZUKI
*From the Department of Urology, Gunma Cancer Center*
Kiyotaka KAWASHIMA
*From the Department of Urology, National Cancer Center Hospital East*

We analyzed the clinical feautres of multiple primary cancers (MPCs) that included prostate cancer. MPCs were observed in 93 (15.2%) of the patients suffering from prostate cancer. In the MPC group, the organ most commonly involved was the stomach, followed by bladder, colon and lungs. The median age at diagnosis of the first, second and third cancers was 72, 74, and 75 years old, respectively, and the duration between the first and second cancers (median: 20 months) was longer than that between the second and third cancers (median: 8 months). In the 37 MPC patients whose cause of death was obvious, 29 (78.4%) died of a cancer; prostate cancer was not so common (6 patients) as the cause of death. Age at diagnosis and grade distribution of prostate cancer were not significantly different between the MPC and single primary cancer (SPC) groups. However, the proportion of earlier stage was significantly ($p<0.01$) higher in the MPC group than in the SPC group, and this trend was more obvious in patients whose prostate cancer was diagnosed as the second cancer. The prostate cancer-specific survival rates were significantly higher in the patients with MPC, and this trend was more obvious in the patients with stage D or moderately differentiated cancer. It is important in the follow up of prostate cancer patients to be aware of the possibility of the occurrence of a second cancer.

(Acta Urol. Jpn. **46**: 385–391, 2000)

**Key words**: Multiple primary cancers, Prostate cancer

## 緒　　言

重複癌症例は，約100年前に Billoth によりはじめて報告された[1]　その後，癌の早期発見，治療技術の向上，人口の高齢化，発癌原因の増加などにより，近年全癌症例の中に占める重複癌の割合が増加している[2]　また，第一癌の治療により第二，三の癌を誘発する可能性も考えられており[1]，重複癌に対する関心は大いに高まってきた．前立腺癌は，欧米諸国では最も多い癌のうちのひとつであるが，アジアでは少ない[3]　しかし，その罹患率[4]，死亡率[5]は日本では急激に増加しており，日常診療の中で重複癌を伴う前立腺癌に遭遇する機会は稀ではない．今回，われわれは重複癌を伴う前立腺癌の臨床的特徴について検討し，単発癌例と比較検討した．

## 対象と方法

対象は，三施設で病理学的に診断された前立腺癌610例である．その内訳は，以下のとおりである；足利赤十字病院186例（1992年1月～1998年12月），伊勢崎市民病院153例（1985年1月～1998年5月），群馬県立がんセンター271例（1972年1月～1997年5月）．前立腺癌の診断時年齢は，45～92歳まで分布し，平均±S.D.と中央値はそれぞれ72.9±7.9歳，73歳であった．重複癌（multiple primary cancer, MPC）の診断は，基本的には現在最も多く引用されているWarren と Gates[6] の以下の定義によった．すなわち，おのおのの腫瘍が明確な悪性像を示すこと，おのおのが性質の異なった別の腫瘍であること，一方が他方の転移である可能性が否定されること．前立腺癌以外の癌については，手術や生検がなされなかったり，他院で治療されたりして直接病理学的な確認ができない症例に関しては，画像診断，臨床経過，前医からの紹介状などで癌であることが明らかなものを MPC と判断した．診断間隔が6カ月以内のものを同時性癌とし，6カ月以上を異時性癌とした[1]．それらについて，MPC の頻度，MPC 群の前立腺以外の臓器別頻度，診断時年齢，診断間隔，予後，第二，三癌が第一癌の治療による誘発癌である可能性について検討した．誘発癌の定義は，第一癌の治療が放射線療法である場合は，酒井ら[7]の確信度分類A（それぞれの組織像が異なり，第二，三癌が第一癌の放射線治療後潜伏期5年以上を経て照射野内に発生したもの）を満たすもの，化学療法である場合は，それぞれの組織像が異なり，第二，三癌が第一癌に対して IARC（International Agency for Research on Cancer）が定義する IARC Group 1（Agents carcinogenic to humans; Chlornaphazine, Busulfan, Chlorambucil など）および group 2A（agents probably carcinogenic to humans; doxorubicin, cisplatin, chlorozotocin など）[8] の薬剤を用いた化学療法後潜伏期5年以上を経て発生したものという条件を満たすものとした．さらに MPC 群と単発癌（single primary cancer, SPC）群の前立腺癌の診断時年齢，病期，分化度，予後について検討した．平均年齢の差の検定は t 検定を用い，病期，分化度の差に関しては $\chi^2$ 検定を用いた．生存率の差の検定は，log rank test を用いた．

## 結　　果

1　頻　度

610例の前立腺癌の中で，MPC は93例（15.2%）であり，内訳は，二重癌が82例（13.4%），三重癌が11例（1.8%）であった．

2．臓器別頻度

MPC 群の前立腺以外の癌の頻度を Table 1 に示す　胃癌が最多で，つぎが日本ではそれほど多くはない膀胱癌であった．18例の前立腺癌と膀胱癌の重複癌中，膀胱全摘時に発見された偶発前立腺癌は3例のみであった．

3．診断時年齢

第一，二，三癌の診断時年齢を Table 2 に示す　第一癌でもその診断時年齢の中央値は72歳と高齢であった．

4．診断間隔

それぞれの癌の診断間隔を示したものが Table 3 である．同時に発見されたものから最長22年離れたものまである．第一～二癌の間隔は，第二～三癌の間隔よりも長い傾向であった．同時性癌の割合は，第一～二癌，第二～三癌ともに低かった．第一～二癌が異時性癌である65例中で，前立腺癌が第一癌であったものが16例（24.6%），第二，三癌であったものが49例（75.4%）で，前立腺癌は第二，三癌として診断される場合が多かった．

Table 1. Frequency of cancers except prostate cancer in the MPC (multiple primary cancer) group

| | | | |
|---|---|---|---|
| Stomach | 24 (25.8%) | Liver | 4 (4.3%) |
| Bladder | 18 (19.4%) | Lymphoma | 4 (4.3%) |
| Colon | 12 (12.9%) | Renal Pelvis, ureter | 3 (3.2%) |
| Lung | 11 (11.8%) | Larynx | 3 (3.2%) |
| Rectum | 7 ( 7.5%) | Penis | 2 (2.2%) |
| Kidney | 6 ( 6.5%) | | |
| Brain, Extramedullary plasmocytoma, Pharynx, Esophagus, Thyroid gland, Mandible, Oral cavity, Tongue, Skin, Pancreas | | | 1 (1.1%) |

Table 2. Age at diagnosis of MPCs (multiple primary cancers)

| | First cancer | Second cancer | Third cancer |
|---|---|---|---|
| Range | 48-88 | 54-89 | 60-91 |
| Ave±SD | 70.9±8.6 | 74.4±7.6 | 75.1±8.9 |
| Median | 72 | 74 | 75 |

First cancer vs Second cancer: $p<0.01$, Second cancer vs Third cancer: n.s., First cancer vs Third cancer: n.s.

Table 3. The intervals at diagnosis of MPCs (multiple primary cancers)

| | First-Second cancer | Second-Third cancer |
|---|---|---|
| Range (months) | 0-266 | 0-102 |
| Average±SD | 43±60* | 21±30* |
| Median | 20 | 8 |
| Synchronous | 28 (30.1%) | 5 (45.5%) |
| Metachronous | 65 (69.9%) | 6 (54.5%) |

*: n.s. Synchronous: The interval between each diagnosis is 6 months or shorter.

5．予　後

MPC 群の予後を Table 4 に示す　死因の明らかな37例のうち何らかの癌で死亡したものが29例（78.4%）と多く，第一癌よりも第二，三癌が死因となる割合が高かった．前立腺癌が死因となる割合は低かった．

6．第二，三癌が第一癌の治療による誘発癌である可能性

第一癌の治療方法を調査しえた範囲においては，第二，三癌が第一癌の治療による誘発癌であると考えられる例はなかった．

7　MPC 群と SPC 群の前立腺癌の診断時年齢

MPC 群と SPC 群の前立腺癌の診断時年齢は，MPC 群は54～88歳まで分布し，平均74.0±7.5歳，中央値74歳，SPC 群は45～92歳まで分布し，平均72.4±8.0歳，中央値73歳であった．MPC 群の方がやや診断時平均年齢が高かったが，両者の間に統計学的な有意差はなかった．

8．MPC 群と SPC 群の前立腺癌の病期

Table 5 に，MPC 群と SPC 群の病期分布を示す MPC 群では有意に（$p<0.01$）SPC 群よりも進行例が少なかった．また，第一癌と第二癌が異時性であった65例について，前立腺癌が先に診断された群と後に診断された群に分けて病期を検討した．ともに病期D症例は SPC 群よりも少ない傾向であったが，特に前立腺癌が後に診断された群ではその差は有意差をもってあらわれた．

9．MPC 群と SPC 群の前立腺癌の分化度

Table 6 に，MPC 群と SPC 群の分化度の分布を示す．MPC 群でやや分化度の高い例が多い傾向であったが，統計学的には有意の差はなかった．第一癌と第二癌が異時性であった65例について，前立腺癌が先に診断された群と後に診断された群に分けて分化度を検討した．先に診断された群では SPC 群と差がなかったが，後に診断された群では有意差はなかったが分化度が高い傾向がみられた．

10．MPC 群と SPC 群の前立腺癌特異生存率

Fig. 1 に MPC 群と SPC 群の前立腺癌特異生存率を示す．MPC 群で有意に（$p<0.01$）生存率は良好であり，これは MPC 群の中の異時性癌で，前立腺癌が先に診断された群も後で診断された群も同様の傾向であった．これを各病期，分化度別に示したものが Fig. 2，3 である．病期別では病期Dのみで MPC 群の予後が有意に良好で，分化度別ではすべての分化度で MPC 癌の予後が良い傾向であったが，統計学的に有意であったのは中分化腺癌のみであった．

Table 4. Prognosis of the MPC (multiple primary cancer) group patients

| | |
|---|---|
| Alive 51 (54.8%) | Dead 42 (45.2%) |
| (Average observation time : 2 years 11 months) | |
| Cause of death | |
| First cancer | 10 (27.0%) |
| Second or third cancer | 17 (45.9%) |
| Cancer (order unknown) | 2 ( 5.4%) |
| Except cancer | 8 (21.6%) |
| (Unknown 5) | |
| Cancer death 29 | |
| Prostate cancer | 6 (22.2%) |
| Other cancers | 21 (77.8%) |
| (Unknown 2) | |

Table 5. Clinical stages of the prostate cancer in the MPC (multiple primary cancer) and SPC (single primary cancer) groups

| | MPC | SPC | Metachronous MPC | |
|---|---|---|---|---|
| | | | PCA first | PCA second or third |
| A | 4 ( 5.2%) | 19 ( 4.5%) | 0 ( 0.0%) | 2 ( 5.0%) |
| B | 30 (39.0%) | 123 (29.0%) | 4 (30.8%) | 17 (42.5%) |
| C | 23 (29.9%) | 81 (19.1%) | 4 (30.8%) | 12 (30.0%) |
| D | 20 (26.0%) | 201 (47.4%) | 5 (38.5%) | 9 (22.5%) |

MPC vs SPC : $p<0.01$, SPC vs Metachronous MPC, PCA first : n.s., SPC vs Metachronous MPC, PCA second or third : $p<0.01$.

## 考　　察

以前は重複癌は稀なものであったが，さまざまな理由によりその頻度は年々増加してきている．日常診療の場で MPC 症例に遭遇することも稀ではなく，MPC であるがゆえにその治療方針の決定に迷うこともある．今回，前立腺癌を含む MPC についてその臨床的特徴について検討し，さらに MPC と SPC の前立腺癌は性質が異なるのかどうかについても比較検討した．

頻度に関しては，Liscow ら[9]は11.6%，Kawakami ら[10]は19.2%，橿淵ら[11]は17.7%と報告している．以前，われわれは尿路性器癌全体の重複癌についての

Table 6. Pathological differentiations of the prostate cancer in the MPC (multiple primary cancer) and SPC (single primary cancer) groups

| | MPC | SPC | Metachronous MPC | |
|---|---|---|---|---|
| | | | PCA first | PCA second or third |
| Wel | 30 (34.1%) | 120 (25.7%) | 3 (21.4%) | 16 (33.3%) |
| Mod | 41 (46.6%) | 230 (49.3%) | 6 (42.9%) | 26 (54.2%) |
| Por | 17 (19.3%) | 117 (25.1%) | 5 (35.7%) | 6 (12.5%) |

MPC vs SPC : n.s., SPC vs Metachronous MPC, PCA first : n.s., SPC vs Metachronous MPC, PCA second or third : n.s..

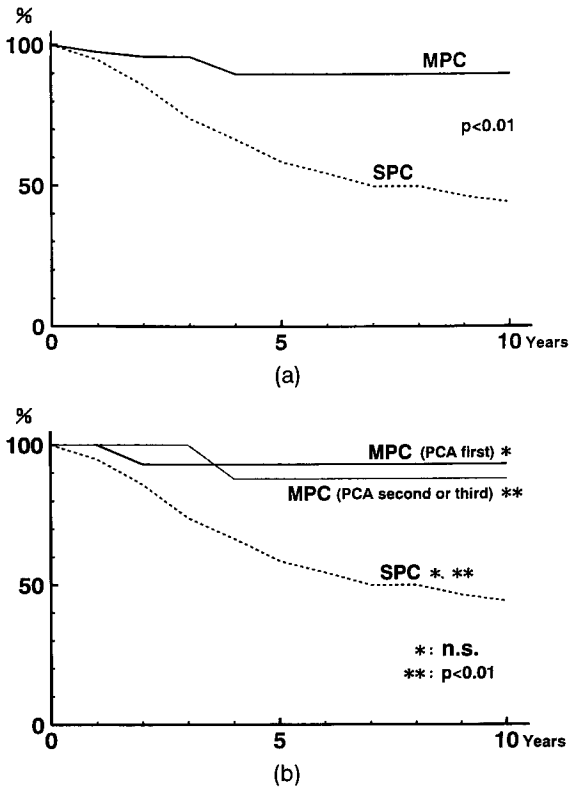


Fig. 1. (a): Prostate cancer-specific survival in the MPC (multiple primary cancer) and SPC (single primary cancer) group. (b): Prostate cancer-specific survival in the metachronous MPC group (divided into two subgroups by the time of the diagnosis of the prostate cancer) and SPC group.

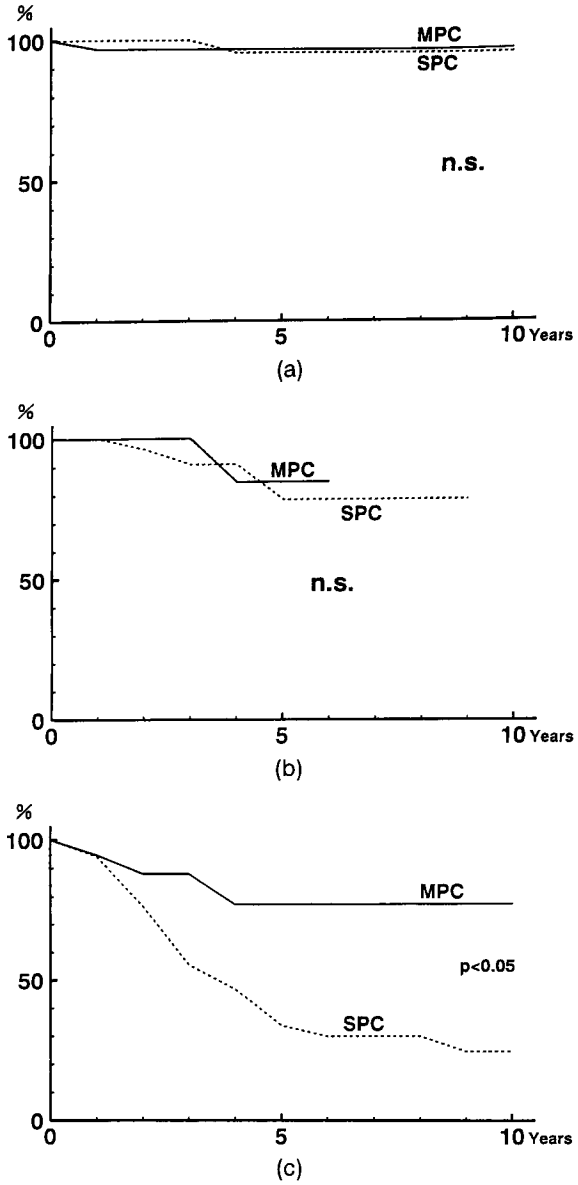


Fig. 2. (a): Prostate cancer-specific survival in stage A and B patients. (b): Prostate cancer-specific survival in stage C patients. (c): Prostate cancer-specific survival in stage D patients.

調査を行ったが，この時の重複癌を伴う前立腺癌の割合は12.5%[12]であった．今回のわれわれの値も15.2%とほぼ同様の値であり，前立腺癌の5～10人に1人はMPC例という結果であった．

MPCで前立腺癌以外の癌の臓器の頻度に関しては，日本の報告では日本での罹患率が高い胃，大腸[13]が多いのは当然のことであるが，Kawakamiら[10]，橿淵ら[11]ともに日本では比較的罹患率の低い膀胱[13]が胃についで2番目に多かったとのべている．また，Liscowら[9]，Chun[14]，Wegnerら[15]も，前立腺癌の患者に膀胱癌が合併する頻度は高いと報告している．その理由として，膀胱癌で膀胱全摘をしたときに前立腺癌が発見されてMPCとなる例があること，検尿，膀胱鏡など膀胱癌の発見の契機となる検査を行う頻度が一般の人に比べて多いことなどがひとつの原因であると考えられるが，それらのバイアスを除いたときも本当に前立腺癌に膀胱癌が合併する頻度が高いのかどうかは不明である．

第一癌と二癌の診断間隔に関しては，橿淵ら[11]は平均36.1カ月と述べており，ほぼわれわれの結果と同様であった．しかし，中央値は20カ月であり，第二癌は比較的第一癌と時間的にそれほど離れずに診断されることが多く，特に癌診断後数年はその癌のみでなく，他の癌の発生にも充分注意する必要があると考えられた．

MPC群の死因については，第一癌よりも第二，三癌で死亡する割合が高かったが，これは第一癌の予後がある程度良く，しばらくの期間生存している症例に第二，三癌が発生すると考えられるので，当然の結果である．また，前立腺癌は第二，三癌として診断されることが多いにもかかわらず死因となる割合が低かったが，他の報告[10,11]でも同様の結果であった．一般的に前立腺癌は予後が良く，5年相対生存率(51.0%)も甲状腺癌(79.7%)，乳癌(78.7%)，子

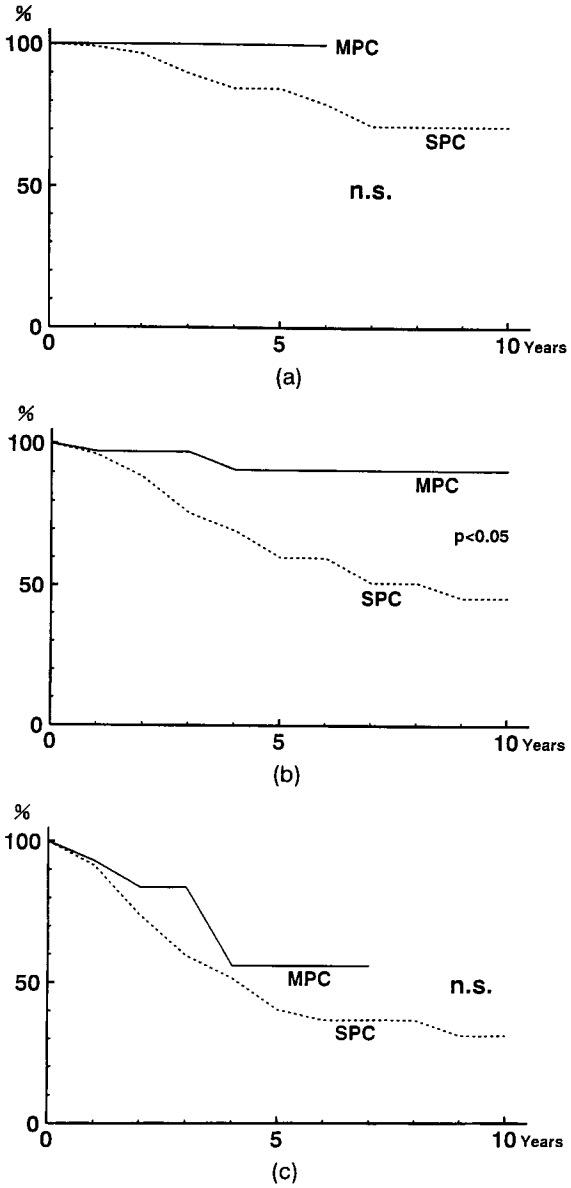


Fig. 3. (a): Prostate cancer-specific survival in well differentiated adenocarcinoma patients. (b): Prostate cancer-specific survival in moderately differentiated adenocarcinoma patients. (c): Prostate cancer-specific survival in poorly differentiated adenocarcinoma patients.

宮癌（67.9%），膀胱癌（67.1%）についで良好である[16]のがその理由であると考えられる．

誘発癌が発生する条件としては，第一癌が放射線療法や化学療法を受ける頻度が高く，予後が比較的良いという条件が必要である．酒井ら[7]は，全国的に行ったアンケート調査によると，放射線治療による誘発癌の原疾患となった癌は子宮癌（48.7%），乳癌（25.0%）が多かったとのべている．実際われわれも，子宮頸癌の放射線治療によると思われる尿路上皮癌を経験した[17]．化学療法による誘発癌としては，アルキル化剤による二次性白血病が有名である[18]．IARC による調査で group 1（Agents carcinogenic to humans）に分類されたものはブスルファン，メルファラン，MOPP 療法など，いずれも血液系の癌に使用される頻度の高いアルキル化剤である．泌尿器科領域ではシクロホスファミドによる膀胱癌が有名[19]である．しかし，今回のわれわれの症例の中では，これらに該当する例はなかった．

MPC 群と SPC 群の前立腺癌の診断時年齢に関しては，Kawakami ら[10]は差がないとしているのに対して，檀淵ら[11]は MPC 群の診断時年齢は有意に高かったとのべている．もともと癌は高齢者に多く発生するものであり，多くの癌ではその死亡率は年齢と共に指数関数的に増加する[20]．年齢の高い前立腺癌患者に他の癌がより多く発生するのは容易に想像できる．われわれの結果では，有意差はなかったものの MPC 群の前立腺癌診断時年齢は平均値，中央値とも SPC 群よりも高い傾向であった．

MPC 群と SPC 群の前立腺癌の病期に関しては，われわれの結果と同様に MPC 群においてより早期の例が多いという報告[10,11]がある．その原因として，前立腺癌が第一癌として先に診断された例では，進行例は予後が悪く，第二癌が発生するまで生存することができないからという理由が考えられる．また，前立腺癌が第二，三癌として後に診断された例では，第一癌の経過観察をすることによって，早めに前立腺癌が診断されるという可能性が考えられる．われわれの結果では，病期Dの占める割合は前立腺癌が先に診断された群でも後に診断された群でも SPC 群よりも低かったが，特に後で診断された群で顕著であった．

MPC 群と SPC 群の前立腺癌の分化度に関しては，MPC 群において分化度の高い例が多い[10,11]と報告されている．これは病期の結果と一致しており，原因として病期でのべたのと同様のことが考えられる．われわれの結果では，MPC 群のほうが分化度の高い例が多い傾向であったが，有意差はなかった．しかし，前立腺癌が第一癌として診断された群の分化度は，SPC 群の分化度よりも低分化の傾向であった．前立腺癌が先に診断された場合，予後の悪い低分化の癌は第二癌を発生することなく癌死してしまうために，この群の分化度はむしろ SPC 群よりも高分化になると予想されたが，逆の結果であった．しかし，前立腺癌が第一癌の群はまだ症例数が比較的少なく，さらに症例を増やしての再検討が必要である．

MPC 群と SPC 群の前立腺癌の生存率に関しては，Kawakami ら[10]は実測生存率は，MPC 群と SPC 群で差がなかったとのべている．しかし，MPC 群では前立腺以外の癌で死亡することも多いため，前立腺特異生存率は MPC 群が良好であると考えられる．この理由として，MPC 群はより早期の例が多いためで

はないかとのべている．一方橿淵ら[11]は，実測生存率はMPC群の方が不良であるが，前立腺癌特異生存率は，両群の間に差はなかったとしている．われわれの結果は，Kawakamiら[10]と同様にMPC群の前立腺癌特異生存率はSPC群よりも良好であった．その理由として，MPC群は前立腺以外の癌が死因となることが多いこと，MPC群により早期の例が多いことがあげられる．しかし，病期別の生存率でも，病期DではMPC群の予後が良いという結果であった．同じ病期Dでも，非常に予後の悪い例はすぐに癌死してMPCとならず，予後の良い病期Dが長期間生存してMPCとなったり，他の癌の経過観察中には病期Dでもそれほど進行しない状態で見つかるのがその理由であろう．しかし，前立腺癌が先に診断された群では，病期や分化度がSPC群とそれほどかわらないにもかかわらず，癌特異生存率がSPC群に比べて良好（数が少ないため統計学的な差は出ず）であったり，分化度別の検討ではいずれの分化度でもMPC群の予後が良い傾向であることを考えると，前立腺癌以外の癌の予後が良い（生物学的な悪性度が低い）場合には，合併する前立腺癌の予後も良いという可能性も考えられ，今後分子生物学的な手法などを用いて両群の前立腺癌の生物学的な差を検討することが有用であると考えられる．

欧米では，1990年代初頭より前立腺癌の罹患率，死亡率が低下傾向にあるとの報告[21~23]がみられる．しかし日本では，他の主要な癌に比べるとその数は少ないものの，いまだに急激な増加傾向を示している[24]特に高年齢層での増加が著しく，それに伴ってMPC例も急増してくることが予想される．前立腺癌の経過観察をする場合，常に以前罹患した癌の再発や，新たに発生する癌の存在を念頭に置いておくことが重要である．

## 結　　語

重複癌を伴う前立腺癌の臨床的特徴について検討し，以下の結果を得た．

1. 重複癌は，前立腺癌610例中93例（15.2%）にみられた．

2. 前立腺癌に伴う重複癌の種類は，胃癌が最多で，以下膀胱癌，結腸癌，肺癌の順であった．第一，二，三癌の診断時年齢の中央値はそれぞれ72，74，75歳で，第一～二癌の診断間隔（中央値20カ月）は第二～三癌の診断間隔（中央値8カ月）よりも長かった．

3. 死因の明らかな37例のうち癌死は29例（78.4%）で，前立腺癌が死因となったものは6例と少なかった．

4. 重複癌群と単発癌群の前立腺癌の比較では，診断時年齢，分化度に統計学的な有意差は無かったが，重複癌群で有意に進行度が低く，この傾向は前立腺癌が後に診断された群で顕著であった．また，重複癌群では有意に前立腺癌特異生存率が良好で，この傾向は病期Dの群，中分化腺癌の群で顕著であった．

## 文　　献


1) Matzkin H and Braf Z: Multiple primary malignant neoplasms in the genitourinary tract: occurrence and etiology. J Urol **142**: 1-12, 1989
2) 梶谷　鐶：将来への展望．最新医 **40**：1721-1724，1985
3) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al.: Age-standardized incidence rates and standard errors (per 100,000). In: Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. Edited by Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al., pp. 872-873, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997
4) Nakata S, Ohtake N, Kubota Y, et al.: Incidence of urogenital cancers in Gunma Prefecture, Japan: a 10-years summary. Int J Urol **5**: 364-369, 1998
5) 中田誠司，佐藤　仁，大竹伸明，ほか：日本における尿路性器癌死亡の地域差および年代差．日泌尿会誌 **87**：1313-1320，1996
6) Warren S and Gates O: Multiple primary malignant tumors. a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer **16**: 1358-1414, 1932
7) 酒井邦夫，日向　浩，北村達夫，ほか．放射線治療と発癌．臨放 **26**：865-869，1981
8) Boffetta P and Kaldor JM: Secondary malignancies following cancer chemotherapy. Acta Oncol **33**: 591-598, 1994
9) Liscow AS, Neugut AI, Benson M, et al.: Multiple primary neoplasms in association with prostate cancer in black and white patients. Cancer **59**: 380-384, 1987
10) Kawakami S, Fukui I, Yonese J, et al.: Multiple primary malignant neoplasms associated with prostate cancer in 312 consecutive cases. Urol Int **59**: 243-247, 1997
11) 橿淵啓史，梶原隆広，板倉宏尚，ほか：前立腺癌における多重癌の臨床的検討．泌尿器外科 **12**：45-48，1999
12) Nakata S, Kato Y, Sato J, et al.: Analysis of multiple cancers in patients with urologic cancer. Int J Clin Oncol **2**: 40-46, 1997
13) 藤本伊三郎，花井　彩，大島　明，ほか：Ⅱ．統計表：罹患と死亡．大阪府におけるがんの罹患と死亡1963-1989．藤本伊三郎，花井　彩，日山與彦，ほか編．pp. 105-107，(財)大阪成人病予防協会，大阪，1993
14) Chun TY: Coincidence of bladder and prostate cancer. J Urol **157**: 65-67, 1997
15) Wegner HEH, Meier T, Klan R, et al.: Bladder cancer following prostate cancer—an analysis of risk

factors. Int Urol Nephrol **26**: 43-51, 1994
16) 花井　彩，津熊秀明，日山興彦，ほか：大阪府がん登録におけるがん患者の5年相対生存率．がん　統計白書—罹患/死亡/予後—1993．富永祐民，青木國雄，花井　彩，ほか編．pp. 145-152，篠原出版，東京，1993
17) 中田誠司，蓮見　勝，佐藤　仁，ほか：子宮頸癌の放射線治療後に発生した尿路上皮癌．北関東医 **46**：381-385，1996
18) 阿部達生，津田昌一郎，瀧野辰郎：がん化学療法における二次白血病．癌の臨 **30**：1543-1552，1984
19) Messing EM and Catalona W: Urothelial tumors of the urinary tract. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al. 7th ed., pp. 2327-2410, WB Saunders, Philadelphia, 1998
20) Nakata S and Yamanaka H: Epidemiology of urological cancer deaths in Japan. Int J Urol **1**: 114-120, 1994
21) Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP, et al.: The fall in incidence of prostate carcinoma. Cancer **77**: 1342-1348, 1995
22) Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, et al.: Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. J Urol **158**: 1427-1430, 1997
23) Meyer F, Moore L, Bairati I, et al.: Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. J Urol **161**: 1189-1191, 1999
24) Nakata S, Takahashi H, Ohtake N, et al.: Trends and characteristics in prostate cancer mortality in Japan. Int J Urol (in press)

(Received on November 18, 1999
Accepted on April 16, 2000)